



*Universidade Estadual de Campinas  
Instituto de Química  
Departamento de Química Orgânica*

*Aplicações sintéticas da reação de Morita-Baylis-Hillman:*

*1. Estudos de uma nova abordagem para a síntese do alcalóide ( $\pm$ )-8- $\alpha$ -etoxiprecrevelina. 2. Estudos visando a síntese assimétrica de alcalóides indolizidínicos. 3. Monitoramento do mecanismo da formação de bases de Tröger por ESI-(MS/MS).*

## **Tese de Doutorado**

**Aluno: Carlos Alberto Miranda Abella**

**Orientador: Prof. Dr. Fernando A. S. Coelho**

**Campinas, 30 de novembro de 2009.**

**LSPNF**

**Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE  
QUÍMICA DA UNICAMP

Ab34a Abella, Carlos Alberto Miranda.  
Aplicações sintéticas da reação de *Morita-Baylis-Hillman*: 1. Estudos de uma nova abordagem para a síntese do alcalóide ( $\pm$ )-8- $\alpha$ -etoxiprecrivelina. 2. Estudos visando a síntese assimétrica de alcalóides indolizidínicos. 3. Monitoramento do mecanismo da formação de bases de Tröger por ESI-(MS/MS) / Carlos Alberto Miranda Abella. -- Campinas, SP: [s.n], 2009.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.

Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Morita-Baylis-Hillman. 2. Alcalóide.  
3. Espectrometria de massas. 4. Base de Tröger.  
I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

**Título em inglês:** Synthetic applications of *Morita-Baylis-Hillman* reaction: 1. Studies towards a new approach for the synthesis of the alkaloid ( $\pm$ )-8- $\alpha$ -ethoxypricriwelline. 2. Studies towards the asymmetric synthesis of indolizidinic alkaloids. 3. Probing the mechanism of formation of Tröger's bases by ESI-(MS/MS)

**Palavras-chaves em inglês:** Morita-Baylis-Hillman, Alkaloid, Mass spectrometry, Tröger's base

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:** Fernando Antonio Santos Coelho (orientador), Hans Viertler (IQ-USP-SP); Antônio Euzébio Goulart Sant'Ana (IQB-UFAL), José Augusto Rosário Rodrigues (IQ-UNICAMP), Lúcia Helena Brito Baptistella (IQ-UNICAMP)

**Data de defesa:** 30/11/2009

*No other profession is endowed with such a rich landscape, draws inspiration from so many fields of science, exercises the hand and mind in so many different ways, offers such opportunities to employ creative instincts, and mixes ideas, theory, and experiment on a daily basis. Hurrah for the science of organic chemistry, and for the joy it brings those who play the research game.*

Cram, Donald J.  
Cram, JaneM.  
Container Molecules and Their Guests  
Preface (p. vi)

## Agradecimentos

Ao professor Fernando Coelho pela orientação, motivação e eterna disposição para ajudar. Muito obrigado por permitir e estimular a exploração de outros projetos também.

Aos Professores Marcos Nogueira Éberlin, Lúcia Helena Brito Baptistella e José Augusto Rosário Rodrigues, pela participação e sugestões dadas no exame de qualificação.

Aos amigos que passaram ou que ainda fazem parte do grupo de pesquisas do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Farmacêuticos (LSPNF): Andréia, Bruno, Demétrius, Elizandra, Fabiano, Giordano, Geanne, Jorge, Juliana, Kristerson, Mariana, Marília, Michelle, Patrícia, Paula, Paulo, Ricardo, Robert, Rodrigo, Valéria, e Wanda. Em especial ao Ricardo Porto e Demetrius Veronese.

Aos alunos dos grupos de síntese vizinhos pelos bons momentos e pelo empréstimo de reagentes. Em especial Ângelo Machado, Ricardo Barreto e Marcelo Valle.

Ao laboratório de espectrometria de massas Thomson em especial Mário e Leonardo pelo trabalho com as bases de Tröger.

Aos técnicos do laboratório Reinaldo e Édson pela ajuda e boas conversas.

Ao Instituto de Química pela excelente estrutura. Ao pessoal da sala de RMN e em especial a Sônia, Paula e Tiago. Ao professor Pilli por ensinar a operar o ressonância e a Cláudia pelo polarímetro. À CPG, em especial a Bel, pela eficiência.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão da bolsa de doutorado assim como ao meu assessor pelas observações apontadas nos relatórios.

A professora Olívia Ottoni e a doutora Rosimeire Pereira Alves da Cruz por terem me iniciado na síntese orgânica.

Aos colegas da Fersol e em especial Valdinéia, Fausto, Carolina, Marcílio, Evelin e Clóvis.

Ao meu grande amigo Atilano, muito obrigado pela força.

Aos meus pais por me permitirem chegar até aqui.

E acima de tudo à minha esposa, Karen, que sempre esteve ao meu lado, pelo amor, carinho e compreensão sem os quais não teria conseguido chegar até o fim.

## CURRICULUM VITAE

### Formação Acadêmica.

#### 2004 - 2009 **Doutorado em Química.**

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, São Paulo, Brasil.

Título: Aplicações sintéticas da reação de Morita-Baylis-Hillman: 1. Estudos de uma nova abordagem para a síntese do alcalóide ( $\pm$ )-8- $\alpha$ -etoxiprevelina. 2. Estudos visando a síntese assimétrica de alcalóides indolizidínicos. 3. Monitoramento do mecanismo da formação de bases de Tröger por ESI-(MS/MS).

Orientador: Fernando Antônio Santos Coelho.

Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP (processo n° 03/12872-0)

#### 2001 - 2003 **Mestrado em Química.**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Rio Grande do Sul, Brasil.

Título: Síntese de novas bases de Tröger, fluorescentes via Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (ESIPT).

Orientador: Valter Stefani.

Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPQ.

#### 1996 - 2000 **Graduação: Bacharelado em Química.**

Universidade de Brasília, UnB, Distrito Federal, Brasil.

Título: Estudos das reações de sistemas indólicos com eletrófilos.

Orientadora: Olívia Ottoni de Souza Campos.

Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPQ.

### Produção bibliográfica em periódicos indexados.

1. Abella, C.A.M.; Rezende, P.; Souza, M.F.L.; Coelho, F. Ozonolysis of Morita-Baylis-Hillman adducts originated from aromatic aldehydes: an expeditious diastereoselective approach for the preparation of  $\alpha,\beta$ -dihydroxy-esters, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 145-148.

2. Abella, C.A.M.; Benassi, M.; Santos L.S.; Eberlin, M.N.; Coelho, F. The mechanism of Tröger's bases formation probed by electrospray ionization mass spectrometry, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4048-4054.

3. Coelho, F.; Diaz, G.; Abella, C. A. M.; Almeida, W.P. The Baylis-Hillman reaction with chiral  $\alpha$ -aminoaldehydes under racemization-free conditions. *Synlett*, **2006**, n. 3, 435-439.

4. Abella, C.A.M.; Rodembusch, F.S.; Stefani, V. Synthesis of novel Tröger's bases analogues. The first ones fluorescent by excited state intramolecular proton transfer (ESIPT). *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5601-5604.
5. da Cruz, R.P.A.; Ottoni, O.; Abella, C.A.M.; Aquino, L.B. Regioselective acylations at the 2 and 6 position of N-acetylindole. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1467-1469.

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

1. Coelho, F.; Abella, C. A. M.; Resende, P.; Souza, M. F. L.; An expeditious alternative for the preparation of alpha,beta-diols- and alpha-amino-beta-hydroxy esters from Morita-Baylis-Hillman adducts. Eighth Tetrahedron Symposium, 2007, Berlin, Alemanha.
2. Abella, C. A. M.; Benassi, M.; Santos, L. S.; Eberlin, M.N.; Coelho, F.; The mechanism of Tröger's base formation probed by electrospray ionization mass spectrometry. 12<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2007, Itapema-SC.
3. Abella, C. A. M.; Resende, P.; Souza, M. F. L.; Coelho, F.; Ozonolysis of Baylis-Hillman adducts. An expeditious approach to functionalized alpha, beta-dihydroxy- and beta-hydroxy-alpha-amino esters, important cores present in antibiotics from natural sources. The 3<sup>rd</sup> Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, 2006, São Pedro-SP.
4. Abella, C. A. M.; Coelho, F.; Studies towards the total synthesis of (+/-)-8-alpha-ethoxypricriwelline from Baylis-Hillman adduct. 11<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005, Canela-RS.
5. Abella, C. A. M.; Coelho, F.; Studies towards indolizidine alkaloids. Synthesis of a lactam from Baylis-Hillman adduct prepared from pipercolinic acid. 11<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005, Canela-RS.
6. Inácio, A.P.; Abella, C. A. M.; Rodembusch, F.S.; Stefani, V.; Bases de Tröger fluorescentes por ESIPT: Potenciais sondas para a intercalação com DNA. XIII Jornadas de Jovens Investigadores do Grupo, 2005, Tucumán- Argentina, 2005.
7. Abella, C. A. M.; Rodembusch, F. S.; Stefani, V.; Synthesis of new Tröger's bases. The first ones fluorescent by Excited State Intramolecular Proton Transfer (ESIPT). 10<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2003, São Pedro-SP.
8. Abella, C. A. M.; Guerra, C. D. W.; Stefani, V.; Síntese e caracterização de novas Bases de Tröger, Fluorescentes Via Transferência Protônica Intramolecular no Estado Excitado (ESIPT). 25<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2002, Poços de Caldas-MG.
9. Abella, C. A. M.; Cruz, Rosimeire P. A.; Campos, O. O. de S.; Novo método de obtenção de 2-acilindóis. 23<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2000, Poços de Caldas-MG.
10. Cruz, Rosimeire P. A.; Campos, O. O. de S.; Abella, C. A. M.; Funcionalização do anel carbocíclico do 3-acetilindol via sais de diazônio. 23<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2000, Poços de Caldas-MG.

11. Abella, C. A. M.; Ottoni, O.; Estudos das reações de sistemas indólicos com eletrófilos. 5º Congresso de Iniciação Científica da UnB, 1999, Brasília-DF.
12. Abella, C. A. M.; Ottoni, O.; Estudo das reações do indol com aldeídos. 4º Congresso de Iniciação Científica da UnB, 1998, Brasília-DF.
13. Abella, C. A. M.; Bessler, K. E.; Elaboração de roteiros para o ensino de química fundamental experimental II. 3º Congresso de Iniciação Científica da UnB, 1997, Brasília-DF.

## **Prêmios.**

**2005** - Melhor pôster apresentado, avaliado por um comitê internacional.

11<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis.

## **Experiência profissional.**

**- Fersol Indústria e Comércio S/A: (2007- Atual)**

- Indústria nacional de porte médio atuando na síntese e formulação de defensivos agrícolas, produtos veterinários e domissanitários.

Cargo: **Coordenador do laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento.**

Principais responsabilidades:

- Melhoria de processos existentes assim como desenvolvimento e implementação de novos processos (defensivos agrícolas tanto técnicos como formulados) através de levantamento de literatura e trabalho experimental dos químicos do laboratório.
- Contato com fornecedores na procura de matériasprimas alternativas para os produtos formulados.
- Acompanhamento na planta dos primeiros lotes em se tratando de novos processos.
- Assessoria ao Laboratório de Controle de Qualidade no preenchimento de informações técnicas das matériasprimas e dos produtos fabricados. Fornecimento dos itens a serem analisados conforme exigências da FAO.
- Assessoria à área de Registro na elaboração de relatórios técnicos envolvendo fluxogramas do processo de produção dos produtos fabricados e racionalização das impurezas formadas.
- Assessoria ao departamento de suprimentos na compra de matériasprimas e equipamentos.
- Periodicamente auditado pelas normas ISO 9001 e ISO 14001.

**Aplicações sintéticas da reação de Morita-Baylis-Hillman: 1. Estudos de uma nova abordagem para a síntese do alcalóide ( $\pm$ )-8- $\alpha$ -etoxiprevelina. 2. Estudos visando a síntese assimétrica de alcalóides indolizidínicos. 3. Monitoramento do mecanismo da formação de bases de Tröger por ESI-(MS/MS).**

## RESUMO

O capítulo 1 relata os intermediários atingidos visando à síntese do alcalóide ( $\pm$ )-8- $\alpha$ -etoxiprevelina. Obteve-se um intermediário com todos os grupos funcionais necessários para atingir o alvo. A adição de metilamina sobre o aduto de Morita-Baylis-Hillman sililado proveniente do bromopiperonal levou ao produto de adição *syn* com elevada diastereosseletividade que foi racionalizada através de cálculos teóricos. Através de uma mudança na rota sintética inicialmente proposta, foi possível inserir um álcool secundário necessário através de uma reação de ozonólise seguida de redução quimiosseletiva. Dada a ausência na literatura deste tipo de reação sobre olefinas de adutos de Morita-Baylis-Hillman com anéis aromáticos, realizaram-se testes com adutos possuindo diferentes demandas eletrônicas no anel aromático os quais foram obtidos na sua maioria com sucesso. O capítulo 2 descreve a aplicação de uma metodologia desenvolvida no nosso grupo de pesquisa visando à síntese de alcalóides indolizidínicos a partir de lactamas bicíclicas polifuncionalizadas. Estas últimas foram obtidas nas suas formas racêmicas e quiral. O aldeído quiral sintetizado não racemizou nas condições empregadas na síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman, o qual foi obtido de forma majoritária como *anti*. Os diastereoisômeros foram separados e o majoritário ciclizado para fornecer a lactama bicíclica. A primeira parte do capítulo 3 relata as tentativas de usar bases de Tröger como catalisadores na reação de Morita-Baylis-Hillman, as quais se mostraram infrutíferas. Na segunda parte do mesmo capítulo, o mecanismo de reação de formação de bases de Tröger foi estudado por ESI-MS usando tanto formaldeído como urotropina como fontes de metileno. Os intermediários chave foram caracterizados via ESI-MS/MS e determinou-se que o mecanismo envolve uma seqüência de reações de substituição eletrofílica aromática.

**Synthetic applications of Morita-Baylis-Hillman reaction: 1. Studies towards a new approach for the synthesis of the alkaloid ( $\pm$ )-8- $\alpha$ -ethoxyprecriciweline. 2. Studies towards the asymmetric synthesis of indolizidinic alkaloids. 3. Probing the mechanism of formation of Tröger's bases by ESI-(MS/MS).**

## ABSTRACT

Chapter 1 describes the intermediates obtained towards the total synthesis of ( $\pm$ )-8- $\alpha$ -ethoxyprecriciweline. An intermediate with all required functionalities was obtained in order to achieve the target. Methylamine addition on silylated Morita-Baylis-Hillman adduct obtained from bromopiperonal gave mostly the *syn* diastereoisomer which was rationalized by the use of theoretical calculations. By means of changing the original synthetic proposal, it was possible to introduce a necessary secondary alcohol through an ozonolysis reaction followed by chemoselective reduction. Since there was no evidence of this kind of reaction on olefin of Morita-Baylis-Hillman adducts with aromatic ring in the literature, some test were done with adducts having different electronic requirements on the aromatic ring, and most were successfully obtained. Chapter 2 shows the application of a methodology developed in our research group envisaging the synthesis of indolizidinic alkaloids from polyfunctionalized bicyclic lactams. The latter were obtained in its racemic and chiral form. The chiral aldehyde synthesized didn't racemize in the conditions used in the synthesis of Morita-Baylis-Hillman adduct, which was obtained as the *anti* as the major diastereomer. Both diastereomers were separated and the major one was cyclized to produce the bicyclic lactam. The first part of chapter 3 tells the tentative of use of Tröger's bases as catalyst in the reaction of Morita-Baylis-Hillman, which didn't prove useful. In the second part of the same chapter, the mechanism of formation of Tröger's bases was studied by ESI-MS using formaldehyde as well as urotropine as the source of methylene. Key intermediates were characterized by ESI-MS/MS and it was found that the mechanism involves a sequence of electrophilic aromatic substitution reaction.

## ÍNDICE.

Lista de abreviaturas.....	xxi
Lista de Esquemas.....	xxiii
Lista de Figuras.....	xxv
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
<b>ESTUDOS DE UMA NOVA ABORDAGEM PARA A SÍNTESE DO ALCALÓIDE</b> <b>(±)-8-<math>\alpha</math>-ETOXIPRECRIVELINA.</b> .....	<b>1</b>
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Alcalóides.....	1
1.2 Família <i>Amaryllidaceae</i> .....	4
1.3 Gênero <i>Crinum</i> .....	5
2. OBJETIVOS.....	8
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	11
3.1 Obtenção do aduto de Morita-Baylis-Hillman 18.....	11
3.2 Proteção da hidroxila secundária do aduto de Morita-Baylis-Hillman 18: Preparação do intermediário 36.....	15
3.3 Adição de metilamina sobre o aduto de Morita-Baylis-Hillman protegido 36: Preparação do intermediário 37.....	17
3.4 Estudo teórico da diastereosseletividade observada na adição de metilamina sobre o aduto de Morita-Baylis-Hillman 36 para se obter o intermediário 37.....	21
3.5 Proteção da amina secundária do produto 37: Preparação do intermediário 40. .....	25
3.6 Redução do grupo éster do produto 40 para o álcool 42.....	26
3.7 Reações de obtenção do éster etílico 49:.....	28
3.8 Redução do éster do produto 49 para o álcool 42:.....	29
3.9 Oxidação do álcool 42 para o aldeído 43.....	29
3.10 Reação de Baeyer-Villiger sobre o aldeído 43.....	30
3.11 Reação de ozonólise sobre o aduto 36. Obtenção do $\alpha$ -cetoéster 55.....	33
3.12 Reação de redução quimiosseletiva do produto de ozonólise 55. Obtenção do $\alpha$ -hidroxiéster 56.....	35
3.13 Reação de benzilação do $\alpha$ -hidroxiéster 56.....	37
3.14 Estudo sistemático de ozonólise de adutos com diferentes demandas eletrônicas no anel aromático.....	38
3.15 Estudos visando melhoras na diastereosseletividade da etapa de redução quimiosseletiva do $\alpha$ -cetoéster.....	40
3.16 Estudos visando o emprego da reação de ozonólise como alternativa à reação de Baeyer-Villiger.....	45
3.17 Tentativa de espiroanulação sobre um modelo.....	47
4. CONCLUSÕES.....	52

<b>CAPÍTULO 2</b> .....	54
<b>ESTUDOS VISANDO SÍNTESE DE ALCALÓIDES INDOLIZIDÍNICOS APARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN ORIUNDOS DE AMINOALDEÍDOS QUIRAIS.</b> .....	54
1. INTRODUÇÃO .....	54
2. OBJETIVOS .....	58
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	59
3.1. Proteção da amina do ácido pipecolínico 19: .....	59
3.2. Esterificação do ácido pipecolínico <i>N</i> -protegido 20: .....	60
3.3. Redução do éster pipecolínico <i>N</i> -protegido 21 para o aldeído:.....	61
3.4. Síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman 23:.....	61
3.5. Síntese da lactama 24:.....	65
4. CONCLUSÕES .....	67
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	68
<b>A) SÍNTESE DE BASES DE TRÖGER E AVALIAÇÃO DA SUA POSSÍVEL ATIVIDADE CATALÍTICA NA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.</b> .....	68
1. INTRODUÇÃO .....	68
2. OBJETIVOS .....	70
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	71
3.1. Síntese da base de Tröger 1: .....	71
3.2. Tentativa de síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman usando a base de Tröger 1:.....	72
3.3. Síntese da base de Tröger 12: .....	73
3.4. Tentativa de síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman usando a base de Tröger 12.....	74
3.5. Tentativa de síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman usando a base de Tröger 12 sob ativação de microondas monomodal.....	75
4. CONCLUSÕES. ....	75
<b>B) ESTUDO MECANÍSTICO DA FORMAÇÃO DE BASES DE TRÖGER POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS.</b> .....	76
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	76
1.1 Síntese de bases de Tröger .....	76
2. OBJETIVOS .....	77
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	78
3.1 Experimentos utilizando formaldeído como fonte de metileno: .....	79
3.2 Experimentos utilizando urotropina como fonte de metileno: .....	83
4. CONCLUSÕES. ....	91

<b>CAPÍTULO 4.</b> .....	92
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	92
4.1. Considerações Gerais .....	92
4.1.1. Considerações sobre os experimentos de espectrometria de massas. ....	93
4.2. PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS.....	94
<b>ANEXO:</b> .....	134
<b>ESPECTROS</b> .....	134

## Lista de abreviaturas.

<b>AM1</b>	Método Austin 1
<b>Ar</b>	Argônio
<b>ATF</b>	Ácido trifluoroacético
<b>BOC</b>	Tertbutóxicarbonil
<b>Brine</b>	Solução saturada de cloreto de sódio
<b>CID</b>	Dissociação induzida por colisão
<b>DABCO</b>	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
<b>DIBAL-H</b>	Hidreto de diisobutilalumínio
<b>DMAP</b>	4-dimetilaminopiridina
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico
<b>ESI-MS</b>	Espectrometria de massas com ionização por electrospray
<b>HOMO</b>	Orbital ocupado de maior energia
<b>IBA</b>	Ácido iodobenzóico
<b>IBX</b>	Ácido 2-iodoxibenzóico
<b>IUPAC</b>	International union of pure and applied chemistry
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>LUMO</b>	Orbital não-ocupado de menor energia
<b>M.B.H.</b>	Morita-Baylis-Hillman
<b>m-CPBA</b>	Ácido metacloroperbenzóico
<b>nOe</b>	Efeito nuclear Overhauser
<b>P.F.</b>	Ponto de fusão
<b>Q-TOF</b>	Analisador por tempo de voo
<b>R<sub>f</sub></b>	Fator de retenção
<b>RMN</b>	Ressonância magnética nuclear
<b>TBAF</b>	Fluoreto de tetrabutílamônio
<b>TBSCI</b>	Cloreto de tertbutildimetilsilil
<b>TBSOTf</b>	Triflato de tertbutildimetilsilil
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>))))</b>	Ultrassom
<b>μw</b>	Microondas

## Lista de Esquemas.

### CAPÍTULO 1

<b>Esquema 1:</b> Conversão do metiodídeo da haemantidina <b>11</b> na pretazetina <b>13a</b> e precrivelina <b>13b</b> .....	7
<b>Esquema 2:</b> Esquema retrossintético da 8 $\alpha$ -etoxiprecrivelina <b>8</b> .....	9
<b>Esquema 3:</b> Reação de obtenção do aduto de Morita-Baylis-Hillman <b>18</b> .....	11
<b>Esquema 4:</b> Mecanismo atualmente aceito para a formação de aduto de Morita-Baylis-Hillman via rota catalisada ou não por fonte de próton.....	13
<b>Esquema 5:</b> Reações de silição do álcool do aduto <b>18</b> . ....	15
<b>Esquema 6:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>37</b> .....	17
<b>Esquema 7:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>39</b> .....	18
<b>Esquema 8:</b> Proposta de obtenção do subproduto <b>38</b> . ....	18
<b>Esquema 9:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>39</b> .....	21
<b>Esquema 10:</b> Mecanismo proposto para a adição conjugada da metilamina sobre o aduto <b>36</b> . ....	23
<b>Esquema 11:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>40</b> .....	26
<b>Esquema 12:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>42</b> .....	26
<b>Esquema 13:</b> Seqüência reacional para a obtenção do intermediário <b>49</b> . ....	28
<b>Esquema 14:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>42</b> .....	29
<b>Esquema 15:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>43</b> .....	29
<b>Esquema 16:</b> Mecanismo atualmente aceito para a oxidação com IBX.....	30
<b>Esquema 17:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>51</b> .....	30
<b>Esquema 18:</b> Mecanismo atualmente aceito para a reação de Baeyer-Villiger....	31
<b>Esquema 19:</b> Tentativa de obtenção do intermediário <b>53</b> . ....	32
<b>Esquema 21:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>55</b> .....	33
<b>Esquema 22:</b> Mecanismo para a formação do molozonídeo.....	34
<b>Esquema 23:</b> Mecanismo para a formação do ozonídeo. ....	34
<b>Esquema 24:</b> Mecanismo para a redução do ozonídeo com dimetilsulfeto.....	35
<b>Esquema 25:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>56</b> .....	36
<b>Esquema 26:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>57</b> .....	37
<b>Esquema 27:</b> Seqüência reacional para obtenção dos $\alpha$ -cetoesteres.....	38
<b>Esquema 28:</b> Produtos de abertura de anel obtido por Costa <i>et al.</i> ....	39
<b>Esquema 29:</b> Proposta mecanística por Costa <i>et al.</i> .....	40
<b>Esquema 30:</b> Reação de obtenção do produto <b>78</b> . ....	40
<b>Esquema 31:</b> Produtos de redução diastereosseletiva obtidos por Wang <i>et al.</i> ...	41
<b>Esquema 32:</b> Tentativa de ozonólise do intermediário <b>64</b> . ....	41
<b>Esquema 33:</b> Seqüência reacional de obtenção do intermediário <b>80</b> .....	42
<b>Esquema 34:</b> Seqüência reacional de obtenção do intermediário <b>82</b> .....	44
<b>Esquema 35:</b> Reação de rearranjo de Baeyer-Villiger por Barrero <i>et al.</i> .....	46
<b>Esquema 36:</b> Mecanismo proposto para o rearranjo de Baeyer-Villiger com ozônio e acetato de vinila. ....	46
<b>Esquema 37:</b> Tentativa de rearranjo sobre o intermediário <b>43</b> .....	47
<b>Esquema 38:</b> Proposta de seqüência reacional para a espiroanelação da tetralona <b>91</b> . ....	48
<b>Esquema 39:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>93</b> .....	48

<b>Esquema 40:</b> Tentativa de obtenção do intermediário <b>95</b> .....	49
<b>Esquema 41:</b> Reação de espiroanulação por Swaminathan <i>et al.</i> ....	49
<b>Esquema 42:</b> Seqüência reacional para a obtenção do intermediário <b>100</b> .....	50
<b>Esquema 43:</b> Mecanismo proposto para a obtenção do intermediário desejado <b>109</b> .....	51
<b>Esquema 44:</b> Tentativa de obtenção do intermediário <b>109</b> .....	51

## CAPÍTULO 2

<b>Esquema 1:</b> Exemplos de adutos de Morita-Baylis-Hillman obtidos com moderada seletividade <i>anti</i> .....	55
<b>Esquema 2:</b> Síntese da <i>N</i> -BOC-dolaprina por Coelho e Almeida. ....	57
<b>Esquema 3:</b> Retrossíntese quiral para a obtenção da lactama bicíclica <b>24</b> a partir do ácido pipercolínico <b>19</b> .....	58
<b>Esquema 4:</b> Seqüência reacional racêmica testada para a obtenção da lactama bicíclica <b>18</b> a partir do ácido pipercolínico <b>12</b> .....	59
<b>Esquema 5:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>20</b> .....	59
<b>Esquema 6:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>21</b> .....	60
<b>Esquema 7:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>22</b> .....	61
<b>Esquema 8:</b> Reação de obtenção do intermediário <b>23</b> .....	62
<b>Esquema 9:</b> Reação de obtenção da lactama bicíclica <b>24</b> .....	65

## CAPÍTULO 3

### A)

<b>Esquema 1:</b> Protocolo usual para a obtenção da base de Tröger <b>1</b> .....	70
<b>Esquema 2:</b> Reação de obtenção da base de Tröger <b>1</b> .....	72
<b>Esquema 3:</b> Tentativas de síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman <b>8</b> e <b>10</b> sob catálise da base de Tröger <b>1</b> .....	73
<b>Esquema 4:</b> Reação de obtenção da base de Tröger <b>12</b> .....	73
<b>Esquema 5:</b> Tentativas de síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman <b>15</b> e <b>10</b> sob catálise da base de Tröger <b>12</b> .....	74
<b>Esquema 6:</b> Tentativa de síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman <b>10</b> sob catálise da base de Tröger <b>12</b> e ativação física de microondas monomodal. ....	75

### B)

<b>Esquema 1:</b> Proposta mecanística original de Wagner para a formação da base de Tröger <b>6</b> .....	76
<b>Esquema 2:</b> Proposta mecanística para a formação do íon de <i>m/z</i> 150. ....	82
<b>Esquema 3:</b> Proposta mecanística para a formação de $[5 - H]^+$ de <i>m/z</i> 267. ....	82
<b>Esquema 4:</b> Rotas propostas para a dissociação de $[4 - H]^+$ .....	86
<b>Esquema 5:</b> Rotas propostas para a dissociação da base de Tröger protonada $[6 + H]^+$ .....	87
<b>Esquema 6:</b> Mecanismo proposto para a ação da urotropina como fonte de metileno na síntese da base de Tröger. ....	88
<b>Esquema 7:</b> Mecanismo proposto para a formação da base de Tröger <b>6</b> .....	90

## Lista de Figuras.

### CAPÍTULO 1

<b>Figura 1:</b> Alcalóides representativos dos sete grupos existentes na família Amaryllidaceae.....	5
<b>Figura 2:</b> Alcalóides isolados da espécie <i>Crinum bulbispermum</i> .....	6
<b>Figura 3:</b> Estrutura da 8 $\alpha$ -etoxiprecrevelina <b>8</b> . ....	7
<b>Figura 4:</b> Subproduto obtido na reação de obtenção do aduto. ....	15
<b>Figura 5:</b> Desdobramento observado do sinal correspondente aos hidrogênios do grupo metilenodioxi do aduto quando o mesmo é protegido com TBS. ....	16
<b>Figura 6:</b> Seção ampliada do espectro de ressonância de <sup>1</sup> H do próton benzílico do produto desejado <b>37</b> .....	19
<b>Figura 7:</b> Cromatograma do bruto de reação indicando que a relação <i>syn:anti</i> é de aproximadamente 92:08.....	20
<b>Figura 8:</b> Amostra pura após placa preparativa mostrando um enriquecimento do diastereoisômero <i>syn</i> . ....	20
<b>Figura 9:</b> LUMO do aduto protegido <b>37</b> à esquerda e HOMO da metilamina à direita. ....	22
<b>Figura 10:</b> Potencial do LUMO do aduto protegido <b>37</b> à esquerda e potencial do HOMO da metilamina à direita. ....	22
<b>Figura 11:</b> Possíveis estados de transição da adição da metilamina sobre o aduto. ....	23
<b>Figura 12:</b> HOMO do estado de transição.....	24
<b>Figura 13:</b> Estado de transição favorável. ....	25
<b>Figura 14:</b> Potencial do HOMO do estado de transição favorável mostrado na figura 13. ....	25
<b>Figura 15:</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do $\alpha$ -hidroxiéster <b>56</b> .....	37
<b>Figura 16:</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do diol <b>80</b> . ....	43
<b>Figura 17:</b> Modelos que explicam a seletividade <i>anti</i> . ....	43
<b>Figura 18:</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, CD <sub>3</sub> OD) do diol nitrado <b>82</b> . ....	45
<b>Figura 19:</b> Tetralona modelo. ....	47

### CAPÍTULO 2

<b>Figura 1:</b> Aldeídos quirais conformacionalmente restritos usados na obtenção de adutos de Morita-Baylis-Hillman não racemizados.....	56
<b>Figura 2:</b> Possíveis desdobramentos da lactama bicíclica. ....	58
<b>Figura 3:</b> Obtenção dos adutos nas versões racêmica vs quiral. ....	63
<b>Figura 4:</b> Cromatogramas da mistura diastereoisomérica dos adutos de Morita-Baylis-Hillman obtidos e de cada um deles separado após cromatografia em coluna.....	64
<b>Figura 5:</b> Experimento de nOe sobre a lactama bicíclica <b>24</b> . ....	66
<b>Figura 6:</b> Cromatogramas das lactamas obtidas na versão racêmica (cromatograma superior) e da lactama obtida na versão quiral (cromatograma inferior). ....	66

## CAPÍTULO 3

A)

**Figura 1:** Exemplo de base de Tröger e convenção numérica. .... 68

**Figura 2:** Formas enantioméricas da base de Tröger..... 68

**Figura 3:** Catalisadores usados na reação de Morita-Baylis-Hillman com seus respectivos valores de pKa. .... 71

**Figura 4:** Possível regioisômero não formado na síntese da base de Tröger **12**. 74

B)

**Figura 1:** Intermediários propostos por Farrar para a formação da base de Tröger e seu subproduto **8**..... 77

**Figura 2:** Espectro de ESI-MS para a reação de *p*-toluidina com formaldeído em meio ácido (ATF) após 3 minutos de reação..... 79

**Figura 3:** ESI-MS/MS para os íons de *m/z* 134, 150 e 267. .... 81

**Figura 4:** ESI(+)-MS adquirido para a reação entre *p*-toluidine e urotropine em ácido trifluoroacético durante o monitoramento online após (a) 20 s; (b) 2 min; (c) 3 min; (d) 3,5 min; (e) 15 min; e (f) 35 min de reação. .... 83

**Figura 5:** ESI(+)-MS/MS dos intermediários interceptados nas reações com *p*-toluidina e urotropina. a) *m/z* 120 b) *m/z* 235 c) *m/z* 237 d) *m/z* 251 e) *m/z* 368 f) *m/z* 248. .... 85

**Figura 6:** ESI-MS para a reação entre *p*-toluidina e urotropina usando um microreator acoplado próximo da fonte de ESI com tempo de reação de 2 segundos..... 88

**Figura 7.** ESI-MS/MS para a reação em fase gasosa da urutropina protonada de *m/z* 141 com a) etilamina e b) anilina..... 89

## **CAPÍTULO 1**

# **ESTUDOS DE UMA NOVA ABORDAGEM PARA A SÍNTESE DO ALCALÓIDE ( $\pm$ )-8- $\alpha$ -ETOXIPRECRIVELINA.**

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 Alcalóides**

As plantas têm a habilidade de produzir dezenas de milhares de metabólitos secundários altamente complexos, os quais as ajudam a sobreviver ao meio ambiente e as protegem de predadores<sup>1</sup>. O homem tem explorado estes compostos de autodefesa como fonte de agentes medicinais e venenos desde tempos imemoriais. Diferentes comunidades ao redor do mundo têm descoberto plantas com propriedades farmacológicas, e muitas drogas úteis têm suas origens na etnofarmacologia indígena. Alguns exemplos notáveis incluem: as raízes da planta mandrágora, conhecidas pelas suas propriedades sedativas desde os tempos de Hipócrates (aprox. 400 A.C.) e também usadas como veneno letal durante o Período Elisabetano; as folhas da planta de coca, que eram mastigadas com fins estimulantes e como parte de cerimônias na América do Sul há 5000 anos; e plantas cujas propriedades alucinógenas foram usadas na preparação de “poções mágicas” pelos Astecas. Os compostos responsáveis por estes efeitos fisiológicos no homem foram isolados durante o século 19 e início do século 20 e foram identificados como escopolamina, cocaína, e amidas do ácido lisérgico, respectivamente. A morte de Sócrates em 399 A.C. foi resultado do consumo de hemlock (*Conium maculatum*) que contem o alcalóide coniina, enquanto que Cleópatra usava extratos de henbano egípcio (*Hyoscyamus muticus*) durante o

---

<sup>1</sup> Para uma química sistemática de alcalóides veja: Waterman, P. G., *The Alkaloids*, Vol. 50, 537, **1998**. Alcalóides em geral ver: a) *Alkaloids: Secrets of life*. Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological role. Aniszewski, T. Elsevier, **2007**. b) *Modern Alkaloids*, Structure, Isolation, Synthesis and Biology, Editores: Fattorusso, E.; Scafati, O., Wiley, VCH Verlag, **2008**.

último século antes de Cristo para dilatar as pupilas e aumentar a sua beleza. Da mesma forma, mulheres européias medievais usavam extratos de beladona (*Atropa belladonna*) nos preparados cosméticos, daí o nome bella donna, “mulher bela”.

A morfina foi o primeiro alcalóide a ser identificado e cristalizado pelo químico Sertürner em 1805. Este foi um avanço significativo, pois não somente foi a primeira vez que uma base nitrogenada tinha sido isolada de uma fonte biológica, mas também foi a primeira vez que tal substância demonstrou ser intrinsecamente básica. Este achado formou a base para uma das primeiras definições de um alcalóide que foi atribuída ao farmacêutico W. Meissner em 1818 declarando-o como um composto “tipo alcalino” de origem vegetal. Isto foi estendido por Winterstein e Tiet em 1910 numa definição de “alcalóide verdadeiro” caracterizado por quatro itens que são: 1) a presença de um átomo de nitrogênio como parte do sistema heterocíclico; 2) uma estrutura molecular complexa; 3) propriedades farmacológicas significativas; 4) ser originária do reino vegetal.

A maioria dos alcalóides se enquadra nesta definição de quatro itens, porém, existem várias exceções. Os compostos samandarina, samandarona e cicloneosamandarina, isolados das glândulas da pele da salamandra de fogo européia (*Salamandra maculosa* Laurenti), todos eles exibem as propriedades usuais de um alcalóide, mas não se encaixam com a definição de um “alcalóide verdadeiro” devido a sua origem animal. Também tem sido identificados alcalóides de origem bacteriana, fúngica e de artrópodes. Existem outros exemplos de alcalóides que não aderem ao critério estipulado na definição composta de quatro partes de um alcalóide. Por exemplo, os alcalóides colchicina (*Colchicum autumnale* L.) e mescalina (*Lophophora williamsii*) não possuem nitrogênio como parte do sistema heterocíclico. Além do mais, a colchicina é essencialmente neutra e, portanto, não está de acordo com a definição original de um alcalóide.

Ao contrário de outros grupos de compostos, os alcalóides exibem uma vasta gama de tipos de esqueletos e são classificados de acordo com os mesmos. Um exemplo típico é o esquema usado por Hesse, que descreve 11 classes de

alcalóides heterocíclicos se diferenciando pela natureza do esqueleto de carbonos, por exemplo, alcalóides pirrolidínicos e isoquinolínicos. A maioria dos alcalóides é derivada de aminoácidos, embora terpenos, esteróides, purinas e ácido nicotínico também podem servir como elementos de construção, por exemplo, aconitina, solanidina, cafeína e nicotina respectivamente. Se a rota anabólica de um alcalóide é conhecida, então isto pode ser usado para classificar o composto. Os alcalóides pirrolidínicos e tropanos, por exemplo, são todos derivados da ornitina, um derivado da arginina e assim agrupados dentro deste esquema.

Os alcalóides têm fornecido uma grande quantidade de compostos ativos farmacologicamente; aproximadamente 25% das drogas utilizadas atualmente são originárias de plantas. Elas são administradas na sua forma pura ou como um extrato e têm servido freqüentemente como estruturas modelo para drogas sintéticas, como por exemplo, atropina para tropicamida, quinina para cloroquinina, e cocaína para procaína. O *screening* de extratos de plantas para a obtenção de compostos ativos farmacologicamente continua e resulta na descoberta de novas drogas; exemplos recentes incluem a droga anticancerígena taxol da *Taxus brevifolia* e camptotecina da *Camptotheca acuminata*. Os alcalóides são considerados produtos especiais; aproximadamente 300-500 toneladas métricas de quinina e quinidina são produzidas cada ano; enquanto que compostos como vincristina e vinblastina são produzidos na escala de kilograma. O valor do mercado anual para os alcalóides mais importantes tem sido estimado em várias centenas de milhões de dólares.

A atividade farmacológica expressiva de muitos alcalóides tem motivado os químicos a produzir vários derivados destes compostos naturais. A preparação química de alcalóides semi-sintéticos tem resultado na produção de drogas com propriedades melhoradas, como a introdução de uma hidroxila na morfina que resultou num aumento dramático da sua potência. No entanto, a síntese de tais compostos é freqüentemente difícil de atingir em escala comercial devido à complexidade química do material de partida, custo e questões ambientais, além

dos precursores serem de limitada disponibilidade. As biotransformações oferecem algumas vantagens com relação aos processos químicos convencionais. A especificidade das reações catalisadas por enzima, por exemplo, permitem a transformação estereoespecífica de determinados grupos funcionais. No entanto, biotransformações de alcalóides, ao contrário dos esteróides, ainda não atingiram o potencial em escala industrial.

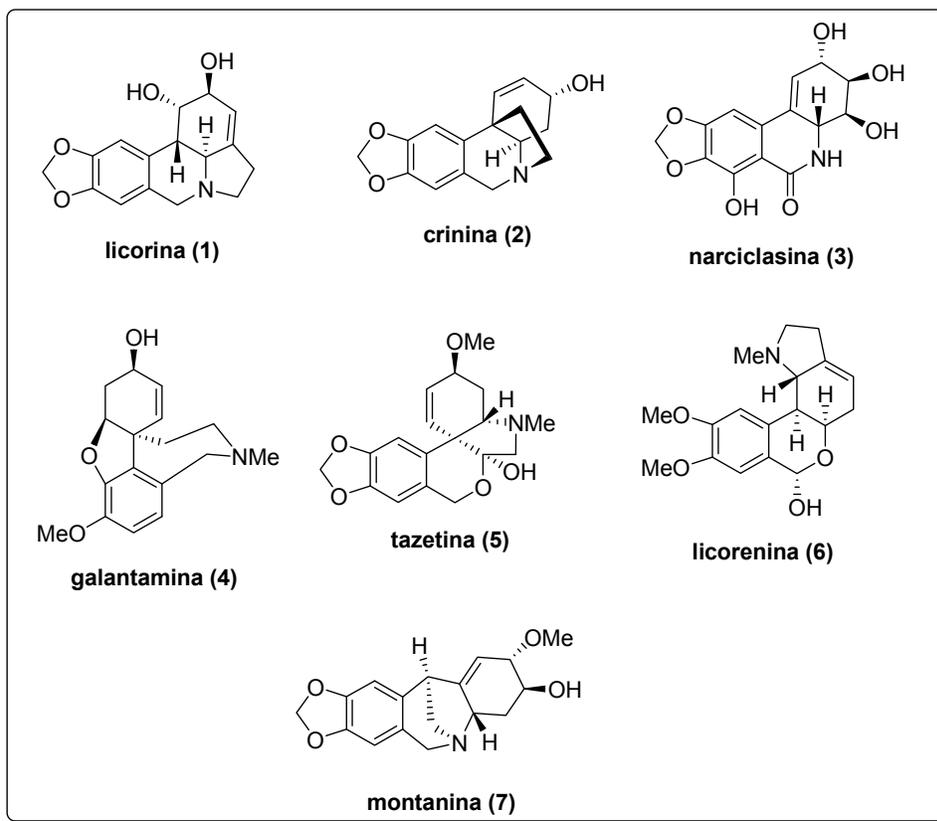
## 1.2 Família *Amaryllidaceae*

Plantas da família *Amaryllidaceae* (derivadas da l-tirosina) pertencem a uma das 20 famílias mais importantes de plantas que contém alcalóides<sup>2</sup>. Até o presente momento, 500 alcalóides estruturalmente diversos foram isolados da família *Amaryllidaceae* com um espectro variado e interessante de atividades biológicas e alguns deles foram aprovados para uso em terapia clínica. Apesar de suas estruturas serem muito variadas, é conhecido que eles são formados biogeneticamente através do acoplamento oxidativo intramolecular de norbeladinas.

As estruturas destes alcalóides podem ser classificadas em sete grupos sendo que os alcalóides representativos de cada grupo são licorina (**1**) do tipo 1*H*-pirrolo[3,2,1-*d,e*]fenantridina, crinina (**2**) do tipo 5,10-*b*-etanofenantridina, narciclasina (**3**) do tipo isocarbostiril, galantamina (**4**) do tipo 6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*e,f*]-2-benzazepina, tazetina (**5**) do tipo 2-benzopirano[3,4-*c*]indol, licorenina (**6**) do tipo 2-benzopirano-[3,4-*g*]indol, e montanina (**7**) do tipo 5,11-metanomorfantridina (Figura 1).

---

<sup>2</sup> a) Bastida, J.; Lavilla, R.; Viladomat, F. *The Alkaloids*, ed. G. A. Cordell, Elsevier Scientific Publishing, Amsterdam, **2006**, 63, pp. 87–179, b) Kornienko, A.; Evidente, A.; *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 1982–2014, c) Chapleur, Y.; Chretien, F.; Ibn Ahmed, S.; Khaldi, M.; *Curr. Org. Synth.*, **2006**, 3, 341–378, d) Kornienko, A.; Evidente, A.; *Phytochem Rev.*, **2009**, 8, 449, e) Guérard, K.C.; Sabot, C.; Racicot, L.; Canesi, S.; *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2039. Para revisões de alcalóides *Amaryllidaceae* ver: a) Jin, Z.; *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 363, b) Hoshino, O., *The Alkaloids*, **1998**, 51, 323.



**Figura 1:** Alcalóides representativos dos sete grupos existentes na família Amaryllidaceae.

### 1.3 Gênero *Crinum*

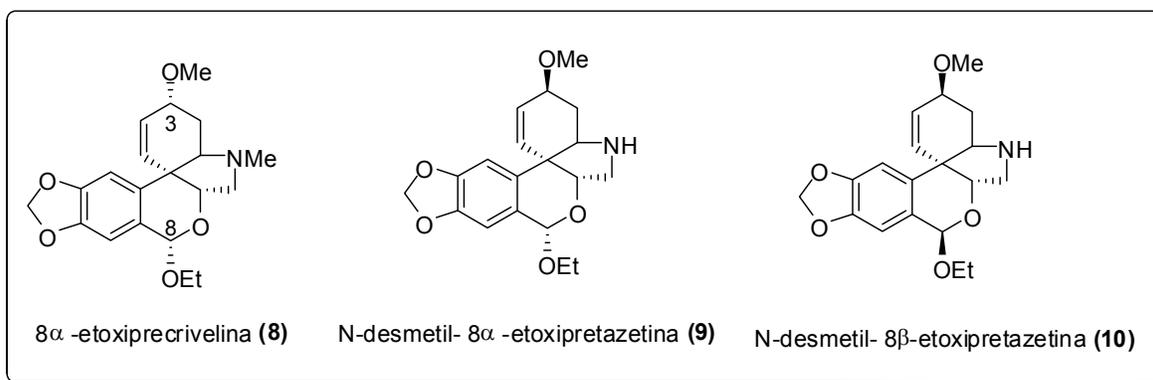
O gênero *Crinum* pertence à família Amaryllidaceae e possui em torno de 160 espécies distribuídas nas regiões tropicais e temperadas do mundo na Ásia, Austrália, África e América<sup>3</sup>. Estas espécies tem importância econômica, comercial e medicinal, pois as mesmas apresentam propriedades antitumorais, imunoestimulantes, analgésicas, antivirais, antibacterianas e antifúngicas.

Em 1999 van Staden *et al* isolaram três novos alcalóides da espécie *Crinum bulbispermum* na África do Sul<sup>4</sup>. Essa planta é utilizada por várias tribos sul-

<sup>3</sup> Mabberly, D. J., *The plant book*. Cambridge University Press, **1990**. Para revisões do gênero *Crinum* veja: a) Tram, N. T. N., Titorenkova, T. Z., Bankova, V. St., Handjieva, N.V., Popov, S.S., *Fitoterapia*. **2002**, *73*, 183. b) van Staden, J., Fennell, C.W., *J. of Ethnopharm.* **2001**, *78*, 15. c) [www.crinum.org/review.html](http://www.crinum.org/review.html)

<sup>4</sup> Elgorashi, E.E., Drewes, S.E., van Staden, J., *Phytochem.* **1999**, *52*, 533.

africanas (Zulu, Sotho e Tswana) no tratamento de doenças, tais como, reumatismos, dores nas articulações, infecções na bexiga e nos rins e como anti-séptico no tratamento de feridas e ulcerações da pele. Os alcalóides isolados foram a 8 $\alpha$ -etoxiprevelina (**8**), N-desmetil- 8 $\alpha$ -etoxipretazetina (**9**) e N-desmetil-8 $\beta$ -etoxipretazetina (**10**) (Figura 2).



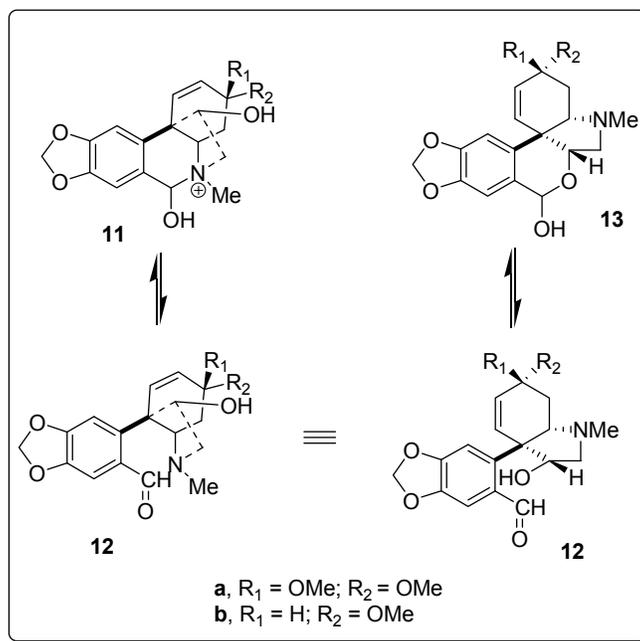
**Figura 2:** Alcalóides isolados da espécie *Crinum bulbispermum*.

Esses alcalóides apresentam em sua estrutura um carbono quaternário comum a um anel de seis membros, um acetal cíclico e um anel pirrolidínico, formando uma estrutura tricíclica côncava. Eles se diferenciam entre si, basicamente, na configuração dos centros em C<sub>3</sub> e C<sub>8</sub> (metoxilado e etoxilado respectivamente). Estes alcalóides pertencem ao grupo das tazetinas, do tipo 2-benzopirano[3,4-*c*]indol (**5** na figura 1). Tanto precrivelinas como pretazetinas em geral tem sido sintetizadas passando pelo alcalóide haemantidina (**11**) (Esquema 1)<sup>5</sup>. A partir deste último e usando um protocolo simples desenvolvido por Wildman *et al*<sup>6</sup> em 1969, que consiste em agitar numa solução metanólica fracamente alcalina, obtêm-se os alcalóides citados onde a maior dificuldade

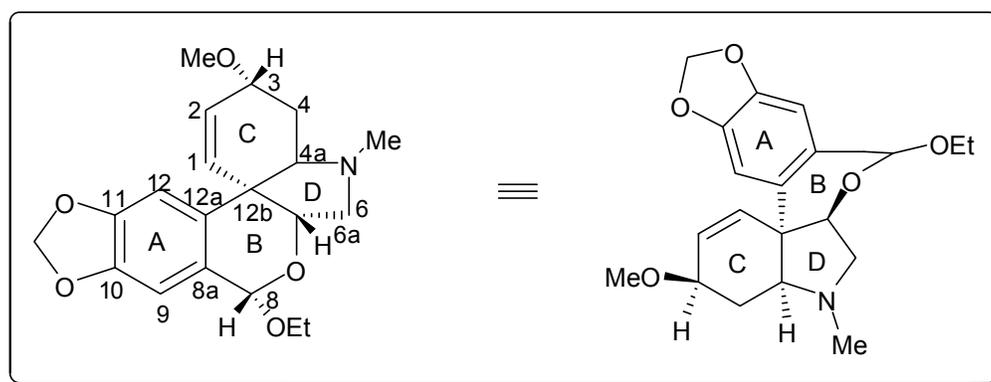
<sup>5</sup> a) Martin S.F., Davidsen, S.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6431. b) Martin, S.F., Davidsen, S.K., Puckette, T.A., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1962. c) Nishimata, T., Mori, M., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7586. d) Baldwin, S.W., Debenham, J.S., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 99. e) Nishimata, T., Sato, Y., Mori, M., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1837.

<sup>6</sup> Wildman, W.C., Bailey, D.T., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 150.

sintética para se chegar ao alvo constitui a formação da junção *anti* dos anéis B e D das precrivelinas e pretazetinas (Figura 3).



**Esquema 1:** Conversão do metodídeo da haemantidina **11** na pretazetina **13a** e precriveline **13b**.



**Figura 3:** Estrutura da 8α-etoxiprecriveline **8**.

Todas as tentativas desenvolvidas até o momento de sintetizar estes dois tipos de alcalóides de forma direta, ou seja, sem passar pela haemantidina,

levaram aos produtos de junção cis dos anéis B e D, por ser mais favorável, obtendo-se assim epi-precrivelinas e epi-pretazetinas<sup>7</sup>.

Até o momento não existe síntese descrita do alcalóide 8 $\alpha$ -etoxiprecrivelina (**8**), alvo de interesse desta tese.

## 2. OBJETIVOS

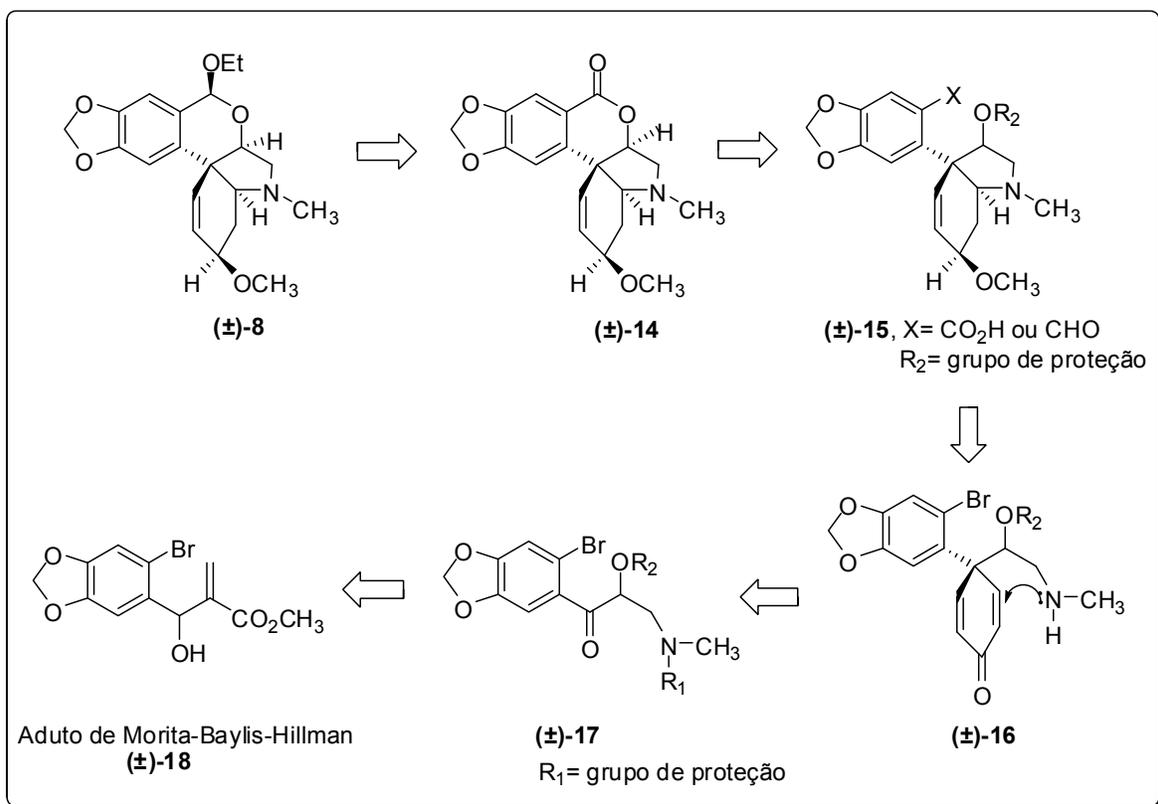
Dentro de um programa de pesquisa que visa à síntese total de moléculas de origem natural que tenham uma razoável complexidade estrutural associada com um perfil biológico promissor, nos propusemos a desenvolver estudos para efetuar a síntese do alcalóide 8 $\alpha$ -etoxiprecrivelina (**8**) (Esquema 2). Cabe salientar que, tanto para a forma racêmica quanto para a forma quiral deste alcalóide, não se encontram ainda relatos de síntese na literatura.

Para isso decidimos explorar a potencialidade sintética de adutos de Morita-Baylis-Hillman como matéria prima simples, de fácil obtenção, baixo custo e com elevada versatilidade sintética.

A retrosíntese está explicitada no esquema 2.

---

<sup>7</sup>a) Danishefsky, S., Morris, J., Mullen, G., Gammill, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7591. b) White, J.D., Chong, W.K.M., Thirring, K., *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2300. c) Abelman, M.M., Overman, L.E., Tran, V.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6959.



**Esquema 2:** Esquema retrossintético da 8 $\alpha$ -etoxiprecrivelina **8**.

Através dessa seqüência, a síntese do alcalóide **8** poderia ser efetuada a partir da redução diastereosseletiva da lactona **14**, com um hidreto adequado, seguido de uma reação de O-alkilação visando a preparação do éter etílico. A presença de um anel orientado para uma das faces da carbonila, deve facilitar o ataque preferencial pela face menos impedida, levando à estereoquímica desejada em C<sub>8</sub>.

A lactona **14** pode ser preparada a partir do intermediário **15**, onde o substituinte em posição *orto* no anel aromático pode ser um ácido carboxílico ou aldeído. A presença de uma função aldeído em posição *orto* poderia também assegurar a preparação direta do hemiacetal desejado, entretanto não podemos garantir o grau de diastereosseletividade que será obtido na reação de ciclização. A inclusão do grupamento carboxila, necessário à formação da lactona pode ser assegurada através de uma reação de carbonatação de um reagente alquilítico,

preparado através de uma reação de metalação de um átomo de halogênio (bromo ou iodo) presente em posição *orto* do anel aromático. O anel pirrolidínico presente na estrutura do alcalóide **8** pode ser preparado a partir de uma adição do tipo Michael de uma amina (primária ou secundária) sobre um sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado, como aquele presente em **16**. O controle da regioseletividade desse ataque nucleofílico é crítico nessa etapa. Uma análise preliminar, realizada com a ajuda de um modelo molecular, nos permite antever uma boa regioseletividade para essa etapa. A reação de redução da carbonila presente em **16** deve ocorrer com uma boa seletividade, já que o ataque de um hidreto mais volumoso deve ocorrer preferencialmente pelo lado contrário ao côncavo formado pelo sistema pirrolidínico. Uma reação de metilação sobre o álcool formado deve conduzir ao éter metílico presente em **C<sub>3</sub>**.

O anel espiro presente em **16** pode ser preparado a partir do intermediário **17**, utilizando um grupamento carbonila. Esse último pode ser obtido a partir de uma reação de oxidação do álcool secundário do aduto de Morita-Baylis-Hillman **18**.

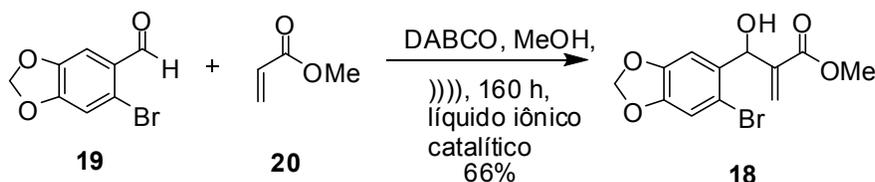
Por sua vez, a preparação da amina secundária poderia ser efetuada através de uma reação de adição de Michael sobre a ligação dupla de um aduto de Morita-Baylis-Hillman **18**, utilizando os precedentes do laboratório. Essa reação deve conduzir ao intermediário **17**, após a redução da função éster para aldeído e proteção da amina secundária com um grupamento retirador de elétrons, de maneira a evitarmos problemas na etapa de oxidação de Baeyer-Villiger (formação do N-óxido).

O grupo hidroxila secundário em posição homo-benzílica pode ser preparado através de uma reação de Baeyer-Villiger sobre um aldeído, seguido de hidrólise branda do éster obtido. Por sua vez a preparação do aldeído necessário a essa etapa pode ser realizada através de uma reação de oxidação de um álcool primário.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.1 Obtenção do aduto de Morita-Baylis-Hillman 18

A primeira reação visando a síntese do alcalóide 8 $\alpha$ -etoxiprecredelina consistiu na síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman **18** de acordo com o esquema 3.



**Esquema 3:** Reação de obtenção do aduto de Morita-Baylis-Hillman **18**.

A reação de Morita-Baylis-Hillman<sup>8</sup> possui duas qualidades importantes: economia de átomos e geração de grupos funcionais. A reação é essencialmente tri-componente envolvendo o acoplamento da posição  $\alpha$  de um alceno ativado com eletrófilos de carbono sob a influência catalítica de uma amina terciária fornecendo assim uma metodologia simples e conveniente para a síntese de moléculas densamente funcionalizadas. O mecanismo de reação envolve uma seqüência iniciada por uma adição de Michael seguida de eliminação. O mecanismo aceito atualmente é ilustrado no esquema 4 tomando como exemplo, a reação entre acrilato de metila (como olefina ativada) e benzaldeído (como o eletrófilo) sob a influência catalítica de trimetilamina<sup>9</sup>. A reação pode se dar na presença ou não de espécies próticas. Na ausência de álcool, a primeira etapa do processo envolve a adição da amina **21** sobre o acrilato **20** para formar o enolato **22**. A adição deste intermediário sobre o aldeído **23** leva ao intermediário **24** que reage a seguir com um segundo equivalente de aldeído para dar o intermediário

<sup>8</sup> Para revisões ver: a) Basavaiah, D., Rao, K.V., Reddy, R.J., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581, b) Basavaiah, D., Rao, A.J., Satyanarayana, T., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811, c) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Química Nova*, **2000**, *23*, 98, d) Ciganek, E. *Organic Reactions*, **1997**, *51*, Cap. 2, 201-350. Para um estudo envolvendo líquidos iônicos ver: Santos, L. S. ; Silveira Neto, B. A. ; Consorti, C. S. ; Pavam, C. H. ; Coelho, F. ; Dupont, J. ; Eberlin, M. N. *J. of Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 731.

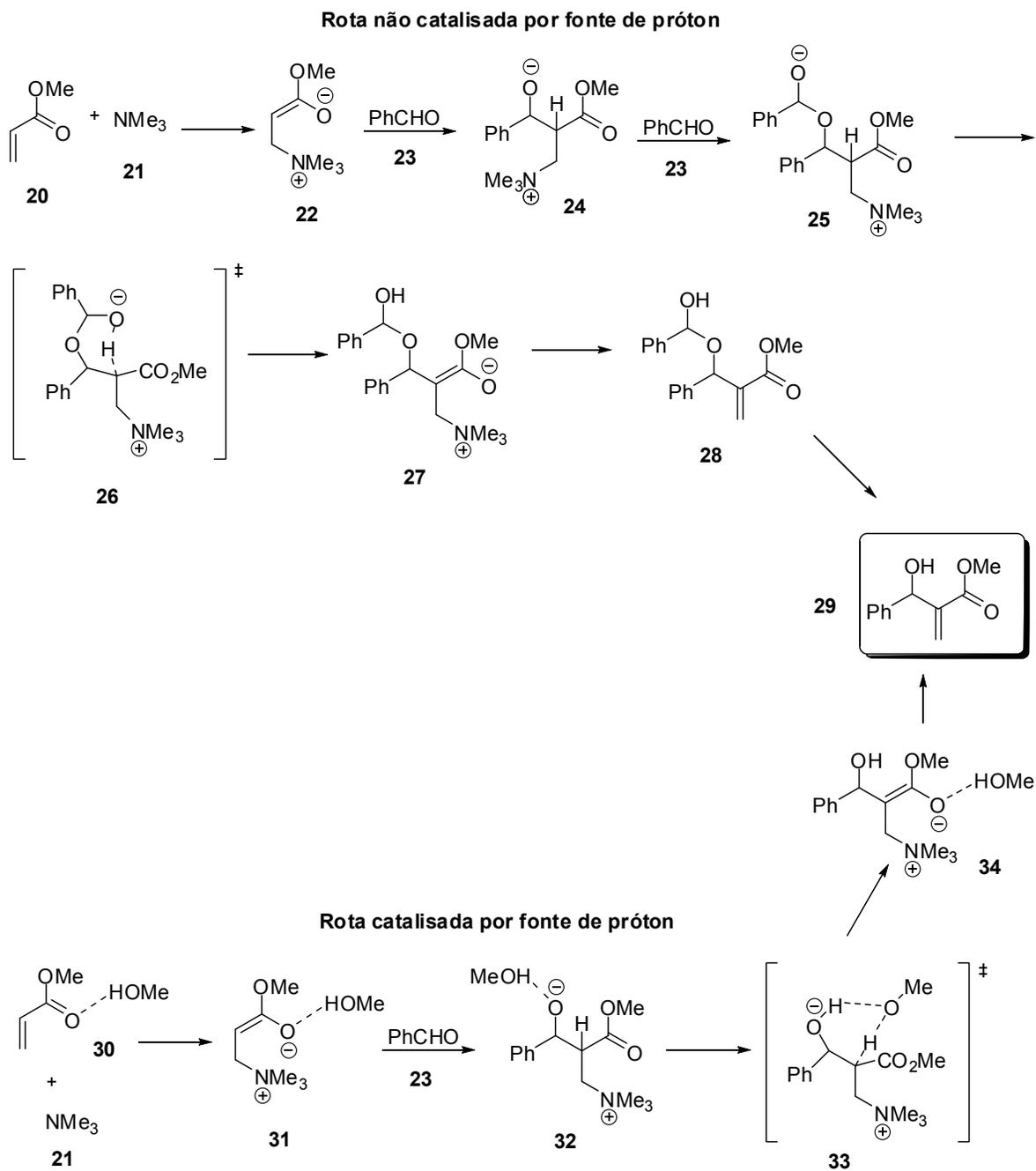
<sup>9</sup> Robiette, R., Aggarwal, V.K., Harvey, J.N., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.

**25.** Esta espécie de betaína hemiacetal sofre uma transferência protônica intramolecular através de um estado de transição de seis membros conforme **26**. A eliminação da amina em **27** fornece o hemiacetal **28** que usualmente decompõe para formar o produto **29** e liberando o aldeído.

Numerosos estudos experimentais têm mostrado que a velocidade da reação de Morita-Baylis-Hillman é aumentada na presença de moléculas que sejam doadoras de próton<sup>10</sup>. As primeiras etapas do mecanismo na presença de metanol levam à formação do intermediário **32**, assim como na ausência de doadores de prótons (esquema 4). As ligações de hidrogênio com metanol estabilizam os intermediários **31** e **32** e tornam a sua formação mais favorável em termos termodinâmicos do que na ausência de espécies próticas. A presença de metanol permite que **32** sofra um transferência de próton concertada via **33** para dar **34**, que então se decompõe facilmente na amina e no aduto de Morita-Baylis-Hillman **29**.

---

<sup>10</sup> a) Park, K.-S.; Kim, J.; Choo, H.; Chong, Y. *Synlett.* **2007**, *3*, 395-398; b) Cai, J.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4723-4725; c) Aggarwal, V. K.; Fean, D. K.; Mereu, A.; Williams, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 510-514.



**Esquema 4:** Mecanismo atualmente aceito para a formação de aduto de Morita-Baylis-Hillman via rota catalisada ou não por fonte de próton.

Estudos mecanísticos<sup>11</sup> de espectrometria de massas via ionização por electrospray (ESI-MS/MS) confirmaram recentemente a presença dos intermediários propostos por Aggarwal.

Uma limitação dessa reação refere-se ao uso de aldeídos aromáticos que possuam grupamentos substituintes doadores de elétrons. Em condições normais esses eletrófilos não reagem ou então fornecem os adutos em baixos rendimentos.

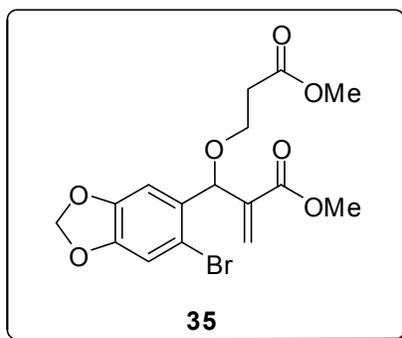
A formação do aduto **18** ficou evidenciada pelo espectro na região do infravermelho que mostrou o aparecimento de sinais de absorção em 3527 cm<sup>-1</sup> correspondente ao estiramento OH, em 1696 cm<sup>-1</sup> correspondente ao estiramento da carbonila do éster conjugado e em 1627 cm<sup>-1</sup> correspondente ao estiramento de ligações duplas.

Igualmente elucidativo foi o espectro de ressonância de <sup>1</sup>H que mostrou o desaparecimento do próton correspondente à função aldeído do bromopiperonal em 10,60 ppm e o surgimento do próton do álcool em 3,25 ppm, dos prótons vinílicos em 5,87 e 5,64 ppm respectivamente, o próton benzílico em 6,35 ppm e a metila do éster em 3,79 ppm. Da mesma forma o espectro de ressonância de <sup>13</sup>C mostrou o desaparecimento do sinal do carbono carbonílico do bromopiperonal em 190,79 ppm e o aparecimento do carbono carbonílico da função éster conjugada do produto em 167,20 ppm, assim como a metila do éster em 52,41 ppm e o carbono benzílico em 71,66 ppm.

O aduto foi obtido com um rendimento de 66% e o restante resultou ser o aldeído de partida. Obteve-se também em pequena quantidade, um subproduto de polaridade bastante próxima a do aduto, que correspondeu ao produto **35** mostrado na figura 4. O mesmo provém da adição do tipo Michael da hidroxila do próprio aduto sobre o acrilato de metila nas condições reacionais.

---

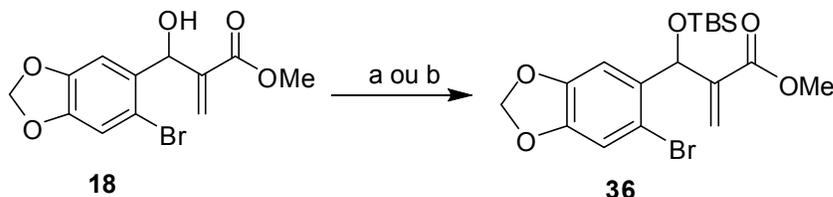
<sup>11</sup> a) Amarante, G.W., Milagre, H.M.S., Vaz, B.G., Ferreira, B.R.V., Eberlin, M.N., Coelho, F., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3031. b) Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem., Internat. Ed.*, **2004**, 43(33), 4330.



**Figura 4:** Subproduto obtido na reação de obtenção do aduto.

### 3.2 Proteção da hidroxila secundária do aduto de Morita-Baylis-Hillman **18**: Preparação do intermediário **36**.

Com a finalidade de evitar reações paralelas durante as etapas seguintes, decidimos efetuar a proteção da hidroxila secundária do aduto **18**. Optamos por utilizar o *tert*-butildimetilsilil (TBS) como grupo de proteção por este possuir certa resistência tanto à hidrólise ácida quanto à hidrólise básica, e também ser resistente às condições reacionais previstas no trabalho.



**Esquema 5:** Reações de sililação do álcool do aduto **18**. a) TBSCl, imidazol, DMF, Argônio, 12 h, 45%; b) TBSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, Argônio, 1.5 h, 92 %.

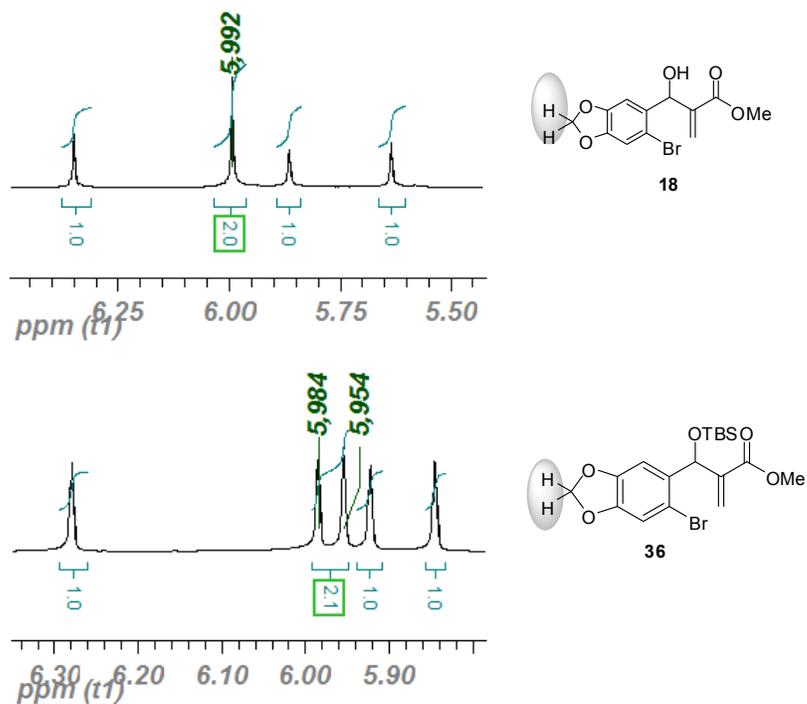
O composto **36** foi obtido conforme metodologia descrita na literatura<sup>12</sup> e de uso em nosso laboratório, através da reação entre o aduto de Morita-Baylis-Hillman **18** e cloreto de *tert*-butildimetilsilano (TBSCl), na presença de imidazol como base em DMF ou com triflato de *tert*-butildimetilsilano (TBSOTf), na presença de trietilamina como base em diclorometano (Esquema 5). O mecanismo consiste na ativação do composto sililado pela amina seguido de ataque do álcool sobre o mesmo. A reação com TBSOTf não só foi muito mais rápida como

<sup>12</sup> Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1269.

também forneceu um rendimento muito mais satisfatório. A vantagem do uso de triflatos de silício ao invés dos respectivos cloretos é devido ao fato do grupamento triflato ser melhor grupo abandonador que o ânion cloreto, reduzindo assim o tempo de reação e conduzindo a rendimentos quase quantitativos.

A formação do produto **36** ficou evidenciada pelo espectro obtido na região do infravermelho com o desaparecimento do estiramento OH em  $3527\text{ cm}^{-1}$ , e pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  onde o próton da hidroxila em 3,25 ppm desaparece e aparecem os prótons correspondentes às metilas do *tert*-butildimetilsilano em  $\delta = 0,88$ ; 0,12 e 0,06 ppm. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também mostrou o aparecimento das metilas do TBS em 18,32; -4,45 e -4,73 ppm e o carbono quaternário do mesmo em 26,03 ppm.

É interessante observar que com a presença do grupo de proteção ocorre o desdobramento do sinal correspondente aos hidrogênios do grupo metilenodioxí em dois dupletos em  $\delta$  5,98 ppm e 5,95 ppm, com constantes de acoplamento  $^2J$  de 1,3 Hz (figura 5).

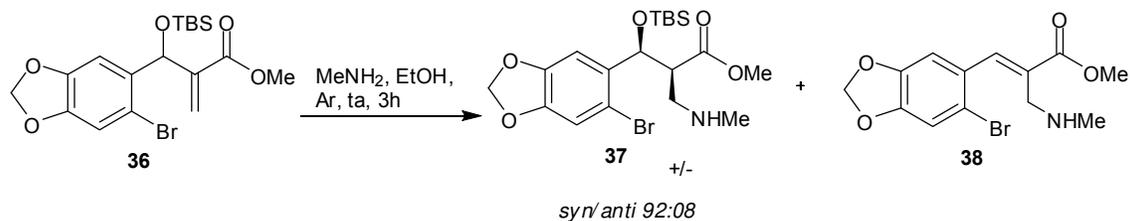


**Figura 5:** Desdobramento observado do sinal correspondente aos hidrogênios do grupo metilenodioxí do aduto quando o mesmo é protegido com TBS.

Certamente, o grupo de proteção está mais perto de um próton geminal do metilenodioxí do que do outro, pois o TBS se encontra sobre uma das faces da fenila do aduto. A questão é se o efeito anisotrópico do TBS é de blindagem ou de desblindagem sobre o próton próximo a ele sobre a mesma face do grupo fenila. Foram feitos cálculos de tensores de ressonância para elucidar esta observação usando o pacote Gaussian 03<sup>®</sup> mas o erro da técnica é maior do que a diferença do deslocamento impedindo assim uma conclusão a respeito.

### 3.3 Adição de metilamina sobre o aduto de Morita-Baylis-Hillman protegido **36**: Preparação do intermediário **37**.

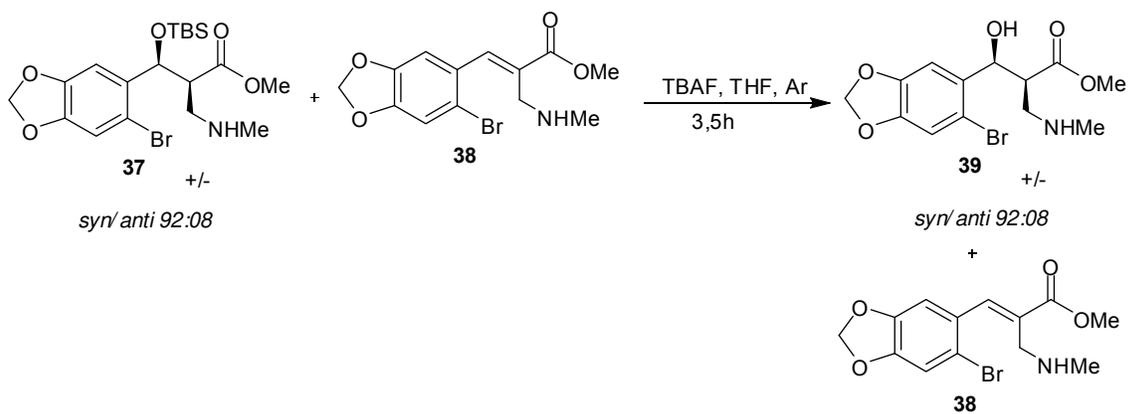
A reação de adição da metilamina sobre o aduto de Morita-Baylis-Hillman protegido foi efetuada via uma adição do tipo Michael<sup>13</sup>. Além do produto esperado **37** obteve-se também um subproduto de eliminação de OTBS **38** na relação de 3:1 respectivamente determinado por cromatografia gasosa (Esquema 6).



**Esquema 6:** Reação de obtenção do intermediário **37**.

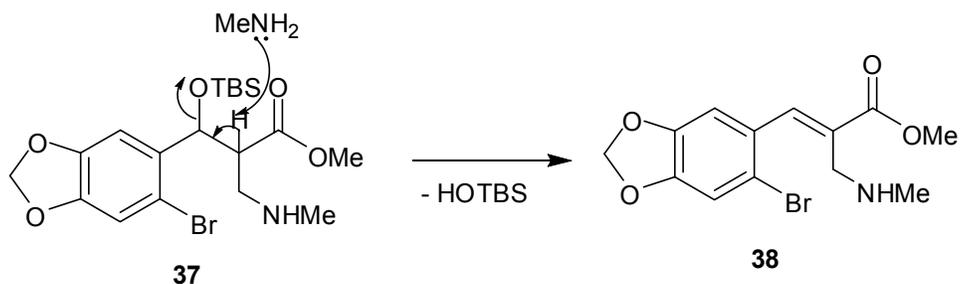
Primeiramente procurou-se confirmar que o produto majoritário era efetivamente o produto esperado. Para isso, o bruto da reação foi reagido com TBAF para desproteger o álcool do composto **37** conforme mostra o esquema 7. Dessa forma, o sinal que desaparecesse no cromatograma corresponderia ao produto desejado e efetivamente o sinal majoritário desapareceu.

<sup>13</sup> Kundu, M.K., Bhat, S.V., *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 93.



**Esquema 7:** Reação de obtenção do intermediário **39**.

O espectro de ressonância  $^1\text{H}$  do bruto de reação mostrou claramente um singlete do próton benzílico do subproduto em 8,00 ppm, típico para este tipo de sistema. Uma possível explicação para a obtenção do subproduto observado pode ser vista no esquema 8.

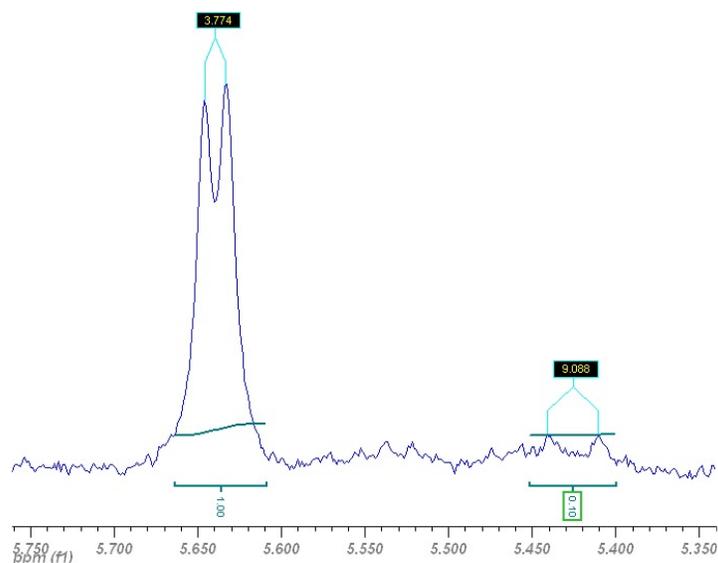


**Esquema 8:** Proposta de obtenção do subproduto **38**.

O próton  $\alpha$  carbonila é relativamente ácido e nas condições de reação pode ser desprotonado pela metilamina e assim levar a queda do OTBS. A mistura reacional se mostrou resistente às tentativas de purificação tradicionais por serem os produtos obtidos muito polares e possuírem praticamente o mesmo  $R_f$ . Através de purificação por placa cromatográfica em escala preparativa conseguiu-se com alguma dificuldade isolar uma pequena fração do produto menos polar que resultou ser o produto desejado **37**.

O produto de adição da metilamina esperado **37** ficou plenamente confirmado pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  onde se observou o desaparecimento dos prótons vinílicos em 5,87 e 5,64 ppm respectivamente, o aparecimento dos prótons da metila ligada ao nitrogênio em 2,57 ppm e do próton da amina secundária em 2,49 ppm.

A reação se mostrou bastante diastereosseletiva como mostra a seção ampliada do espectro de ressonância de  $^1\text{H}$  do próton benzílico do produto desejado **37** (figura 6).

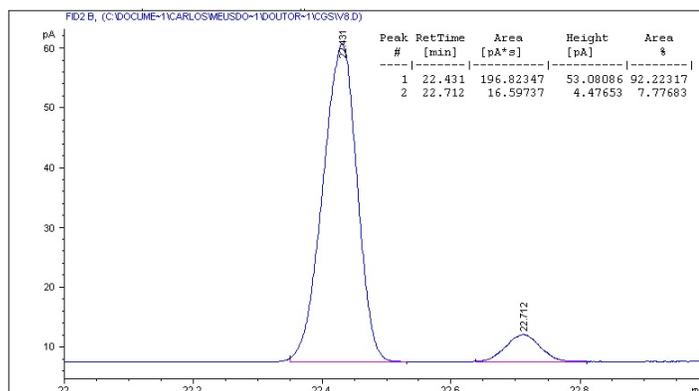


**Figura 6:** Seção ampliada do espectro de ressonância de  $^1\text{H}$  do próton benzílico do produto desejado **37**.

Observou-se a formação de dois dupletos resultantes do acoplamento entre o hidrogênio benzílico e o hidrogênio  $\alpha$  carbonílico, o primeiro duplete em  $\delta$  5,61 ppm com constante de acoplamento  $^3J=3,77$  Hz, referente ao diastereoisômero majoritário e o segundo em  $\delta$  5,45 ppm com constante de acoplamento  $^3J=9,09$  Hz, do diastereoisômero minoritário. De acordo com sistemas similares

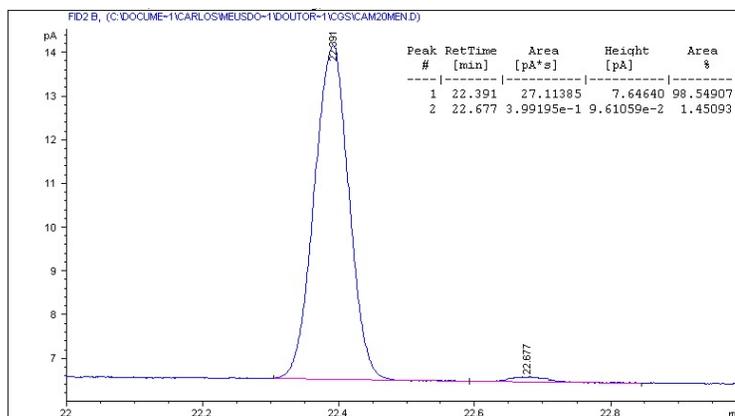
encontrados na literatura<sup>14</sup> e analisando tabelas de *J* para sistemas *syn* e *anti* conclui-se que o diastereoisômero majoritário obtido é o *syn*.

O cromatograma mostrado na figura 7 do bruto de reação indica que a relação *syn:anti* é de aproximadamente 92:08.



**Figura 7:** Cromatograma do bruto de reação indicando que a relação *syn:anti* é de aproximadamente 92:08.

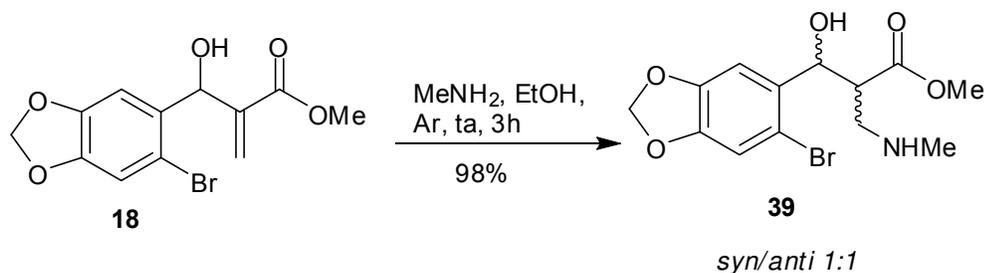
Também é interessante observar que o cromatograma mostrado na figura 8, obtido da amostra pura após placa preparativa, mostra um enriquecimento do diastereoisômero *syn*. A relação *syn:anti* passou agora para 98:02 mostrando então que o diastereoisômero *syn* é menos polar que o *anti*.



**Figura 8:** Amostra pura após placa preparativa mostrando um enriquecimento do diastereoisômero *syn*.

<sup>14</sup> a) Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 5ª edição, Guanabara-Koogan, **1991**; b) Azizi, N., Saidi, M.R., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4305; c) Shi, M., Jiang, J.K., Cui, S.C., Feng, Y.S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 390.

Certamente, o grupo TBS no aduto protegido **36** favorece esta diastereosseletividade observada. A fim de exemplificar isso, realizou-se a adição de metilamina sobre o aduto de Morita-Baylis-Hillman não protegido **18** como mostra o esquema 9 e não foi observada nenhuma diastereosseletividade.



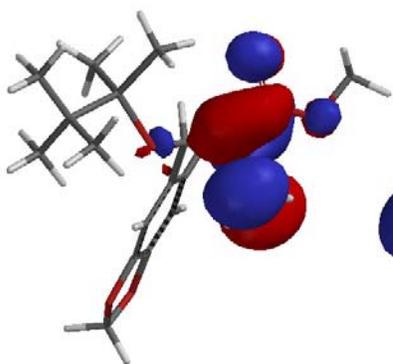
**Esquema 9:** Reação de obtenção do intermediário **39**.

### 3.4 Estudo teórico da diastereosseletividade observada na adição de metilamina sobre o aduto de Morita-Baylis-Hillman **36** para se obter o intermediário **37**.<sup>15</sup>

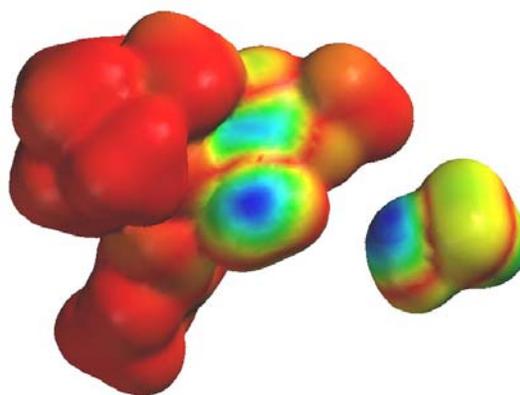
A fim de tentar esclarecer a elevada diastereosseletividade observada na obtenção de **37**, foram realizados cálculos teóricos.

Primeiramente realizou-se uma busca conformacional via AM1 do confôrmero mais estável do aduto de Morita-Baylis-Hillman **36**. Escolheu-se arbitrariamente um dos enantiômeros pois o aduto é racêmico e a escolha de qual deles utilizar é irrelevante. Depois de encontrado o melhor confôrmero, o mesmo foi otimizado via AM1 e calculado os coeficientes de orbitais LUMO que é o que interessa nesta reação, pois o aduto é o aceptor de Michael que vai reagir com o HOMO da metilamina, esta última também otimizada via AM1. As figuras 9 e 10 mostram os orbitais dos respectivos reagentes.

<sup>15</sup> Todos os cálculos foram feitos usando o programa Spartan 04® usando metodologia semiempírica AM1.

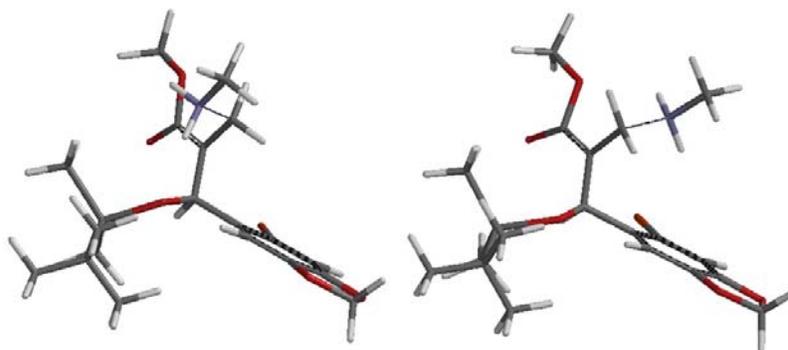


**Figura 9:** LUMO do aduto protegido **37** à esquerda e HOMO da metilamina à direita.



**Figura 10:** Potencial do LUMO do aduto protegido **37** à esquerda e potencial do HOMO da metilamina à direita.

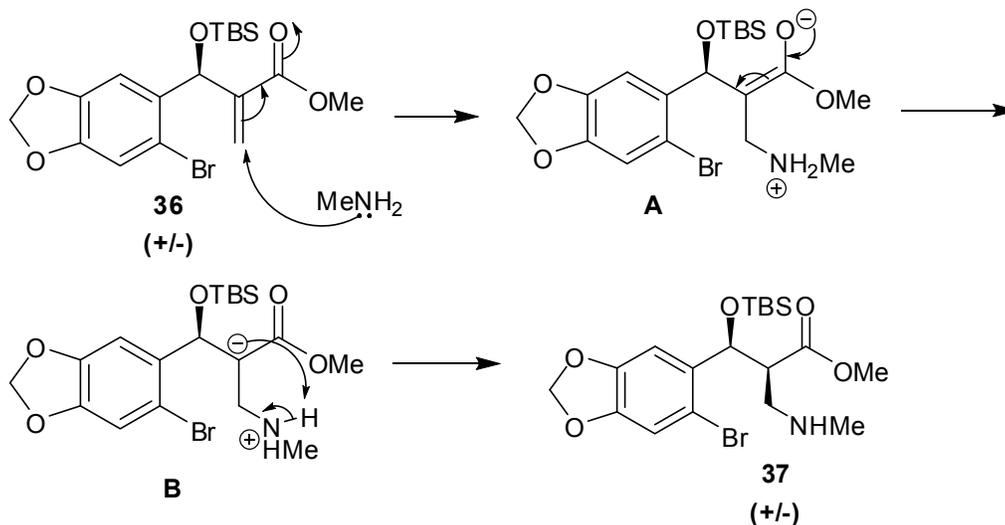
Na figura 9 observa-se que o LUMO do aduto de Morita-Baylis-Hillman está deslocalizado ao longo do sistema carbonílico  $\alpha$ - $\beta$  insaturado como era de se esperar. Contudo, observando a figura 10, que mostra o potencial de LUMO, observa-se claramente que o carbono  $\beta$  está mais azul (maior densidade de LUMO) do que o carbono  $\alpha$ . Os valores obtidos dos coeficientes de LUMO para cada um desses carbonos assim o confirma. O valor obtido para o carbono  $\alpha$  foi de  $2,1 \cdot 10^{-6}$  e para o carbono  $\beta$  foi de  $7,5 \cdot 10^{-5}$  diferindo desse modo em uma ordem de grandeza. Desse modo não há dúvidas que o ataque seja do tipo 1,4. A questão agora é saber como será a aproximação da metilamina sobre o aduto. A figura 11 mostra que a aproximação pode ser feita por duas faces, pela face onde se encontra o grupo TBS (primeira estrutura) ou pela face onde se encontra a fenila (segunda estrutura).



**Figura 11:** Possíveis estados de transição da adição da metilamina sobre o aduto.

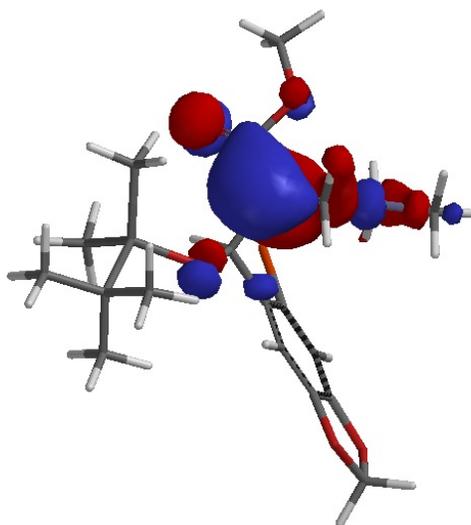
Para se determinar qual a rota mais viável, realizou-se um cálculo de estado de transição a nível AM1. Os resultados obtidos indicam que a aproximação pela face da fenila (segunda estrutura na figura 11) é mais estável que a primeira em 1,237 Kcal/mol.

Após a adição da metilamina, os elétrons migram pelo sistema carbonílico  $\alpha$ - $\beta$  insaturado (esquema 10) concentrando a carga no carbono  $\alpha$  a carbonila pois ali será protonado para restaurar a eletroneutralidade, retirando o próton da amina quaternária.



**Esquema 10:** Mecanismo proposto para a adição conjugada da metilamina sobre o aduto **36**.

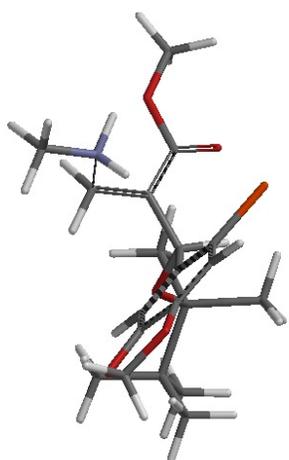
A figura 12 mostra claramente o HOMO do estado de transição concentrado no carbono  $\alpha$  à carbonila como era de se esperar de acordo como o intermediário B mostrado no esquema 10.



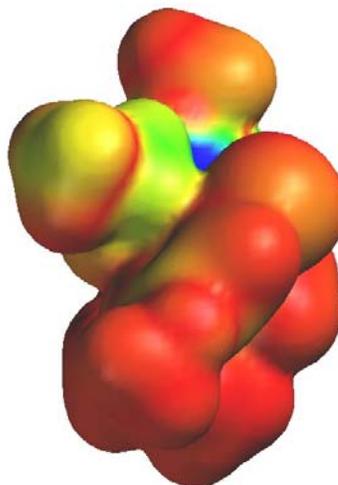
**Figura 12:** HOMO do estado de transição.

A etapa chave é por qual face o próton será inserido pois é ele que vai determinar se o produto será *syn* ou *anti*. Como foi determinado que o estado de transição mais estável é aquele em que a metilamina se aproxima pela face da fenila, o próton será inserido por essa face o que leva então ao diastereoisômero *syn*.

A figura 13 mostra novamente o estado de transição favorável num outro ângulo para visualizar melhor o potencial de HOMO deste mesmo estado de transição mostrado na figura 14.



**Figura 13:** Estado de transição favorável.



**Figura 14:** Potencial do HOMO do estado de transição favorável mostrado na figura 13.

Observa-se que o próton da amina quaternária está logo ao lado da região azul (maior densidade de HOMO) que corresponde ao HOMO do carbono  $\alpha$  a carbonila para onde irá migrar levando assim ao produto *syn* resultante.

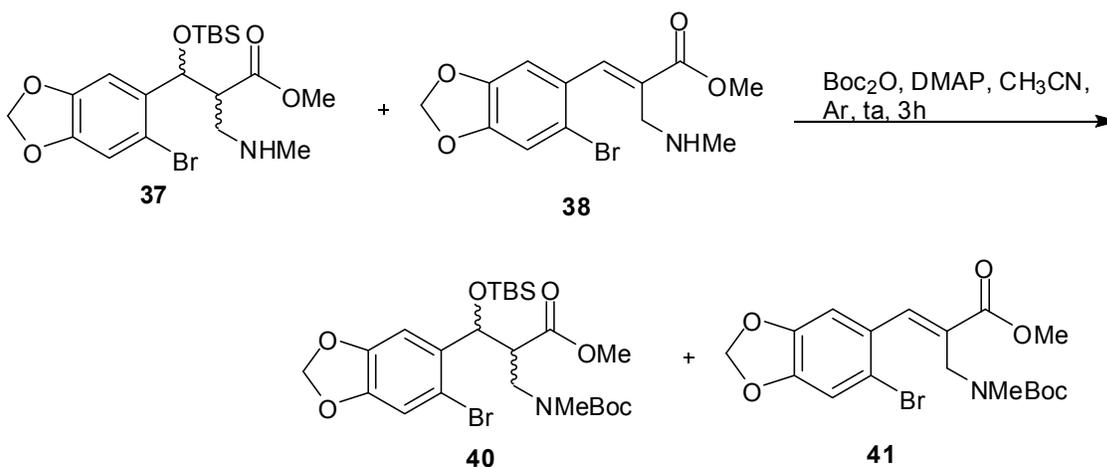
### 3.5 Proteção da amina secundária do produto 37: Preparação do intermediário 40.

As etapas restantes do projeto requerem que a amina secundária seja protegida e que, além disso, o grupo protetor seja retirador de elétrons, pois uma posterior reação de Baeyer-Villiger prevista poderia oxidar a amina. Assim, devido às dificuldades de purificação da mistura obtida na reação de adição de metilamina ao aduto e para evitar maiores perdas, julgou-se mais adequado fazer a reação de proteção da amina com a mistura de **37** e **38** e purificar depois. O grupo protetor escolhido foi o BOC<sup>16</sup> (esquema 11). O mecanismo consiste na ativação do pirocarbonato pelo DMAP seguido do ataque da amina secundária sobre o intermediário formado.

Após a obtenção dos produtos protegidos, ficou fácil separá-los. O produto desejado **40** foi obtido num rendimento de 74% após duas etapas (adição de

<sup>16</sup> Grehn, L., Gunnarsson, K., Ragnarsson, U., *Acta Chem. Scandinav.* **1986**, B40, 745.

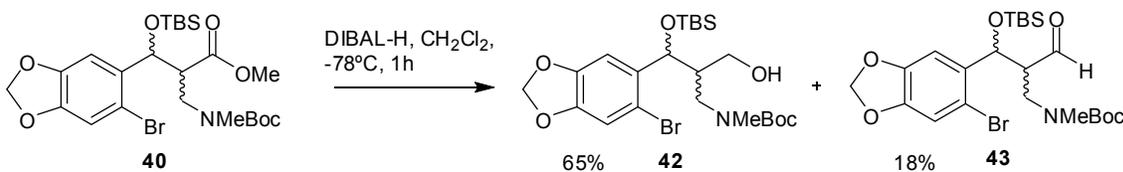
metilamina, proteção da amina). O produto ficou plenamente caracterizado por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  onde se observou o desaparecimento do próton da amina em 2,49 ppm e o surgimento dos sinais correspondentes as metilas do Boc em 1,54 ppm. Da mesma forma, o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostrou o surgimento da carbonila do carbamato em 178,02 ppm e na região do infravermelho, o aparecimento do estiramento da carbonila do carbamato em  $1699\text{ cm}^{-1}$ .



**Esquema 11:** Reação de obtenção do intermediário **40**.

### 3.6 Redução do grupo éster do produto **40** para o álcool **42**

O éster **40** foi submetido às condições clássicas<sup>17</sup> de redução de carbonila com DIBAL-H (esquema 12).



**Esquema 12:** Reação de obtenção do intermediário **42**.

<sup>17</sup> a) Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6936. b) Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5487.

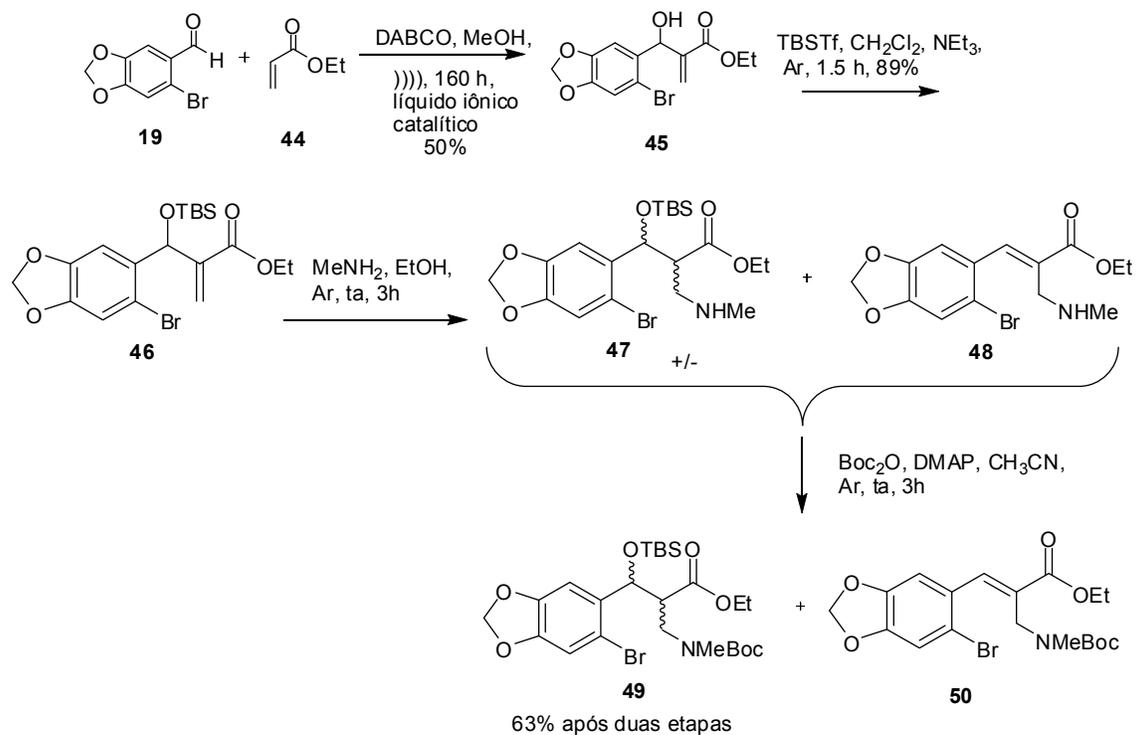
A redução da carbonila pode ser explicada se considerarmos que o  $\text{Al}^{3+}$ , um ácido de Lewis, complexa com o oxigênio carbonílico tornando-o mais eletrofílico. Desta forma a complexação baixa a energia do LUMO e aumenta o coeficiente do carbono carbonílico resultando em uma maior interação do HOMO do reagente com o LUMO do substrato. A complexação do agente redutor com o oxigênio aproxima o íon hidreto do carbono facilitando a adição deste.

Após a reação, observou-se a obtenção de dois produtos, o álcool esperado **42** em 65% e o aldeído **43** em 18% de rendimento. Os produtos foram plenamente caracterizados espectroscopicamente. Para o álcool **42** observou-se no infravermelho o desaparecimento do sinal referente ao estiramento da carbonila do éster em  $1741\text{ cm}^{-1}$  e o aparecimento do sinal correspondente ao estiramento OH em  $3418\text{ cm}^{-1}$ . O espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostrou o desaparecimento do sinal referente ao grupo metila do éster em 3,82 ppm e o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  mostrou o desaparecimento do sinal do carbono carbonílico do éster em 171,41 ppm. Para o aldeído **43** observou-se na região do infravermelho o desaparecimento da banda de estiramento da carbonila do éster em  $1741\text{ cm}^{-1}$  e o aparecimento do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do aldeído em  $1725\text{ cm}^{-1}$ . O espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostrou o desaparecimento do sinal referente à metila do éster em 3,82 ppm e o surgimento do sinal referente ao próton do aldeído em 9,97 ppm e no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observou-se o surgimento do sinal referente ao carbono carbonílico do aldeído em 202,36 ppm.

Este subproduto de redução incompleta do éster para o álcool é importante, pois a etapa seguinte no projeto é justamente a oxidação do álcool para o aldeído. É pouco comum na literatura que ésteres de metila sejam reduzidos para o aldeído. Normalmente as reações são efetuadas a temperaturas muito baixas ( $-90^\circ\text{C}$ ) mas mesmo assim observa-se a obtenção de bastante álcool. Contudo, ésteres de etila são mais fáceis de pararem no aldeído. Assim, optou-se por repetir toda a seqüência de reações usando acrilato de etila em lugar de metila com o intuito de economizar uma etapa na seqüência sintética visto o resultado promissor da redução do éster **40**.

### 3.7 Reações de obtenção do éster etílico 49:

Seguindo os procedimentos utilizados na síntese do éster **40**, repetiu-se a seqüência de acordo como mostrado no esquema 13 com obtenção de resultados similares.

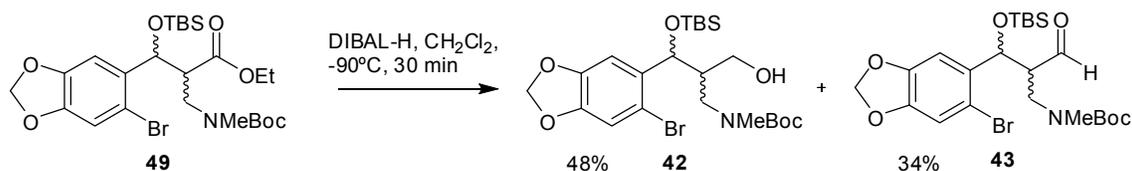


**Esquema 13:** Seqüência reacional para a obtenção do intermediário **49**.

Primeiramente efetuou-se a síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman **45** a partir do bromopiperonal **19** com o acrilato de etila **44** obtendo-se o mesmo com um rendimento de 50%. A seguir, a hidroxila do aduto foi protegida com TBS para fornecer o intermediário **46** em 89% de rendimento. A adição da metilamina sobre **46** levou igualmente a uma mistura de dois produtos (**47** e **48**) os quais foram a seguir protegidos com BOC levando ao éster desejado em 63% de rendimento após duas etapas e ao subproduto de eliminação **50**.

### 3.8 Redução do éster do produto 49 para o álcool 42:

O éster **49** foi submetido às condições clássicas<sup>18</sup> de redução de carbonila com DIBAL-H, assim como o éster **40** (esquema 14).

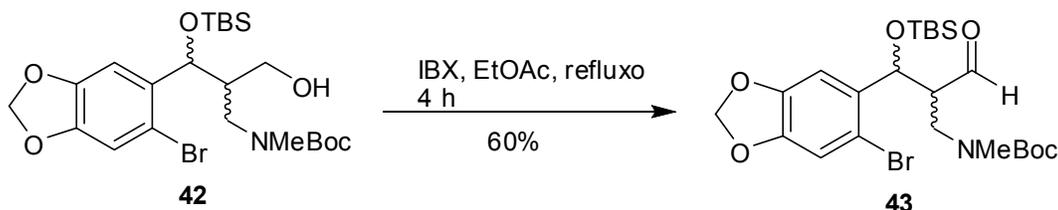


**Esquema 14:** Reação de obtenção do intermediário **42**.

Após a reação, observou-se a obtenção de dois produtos, o álcool esperado **42** em 48% e o aldeído **43** em 34% de rendimento. Assim, houve uma melhora apreciável sobre o rendimento do aldeído (34% vs 18%), contudo mesmo assim observou-se formação do álcool **42** (48% vs 65%).

### 3.9 Oxidação do álcool 42 para o aldeído 43:

A reação de oxidação do álcool **42** foi realizada usando IBX como agente oxidante<sup>19</sup> (esquema 15).

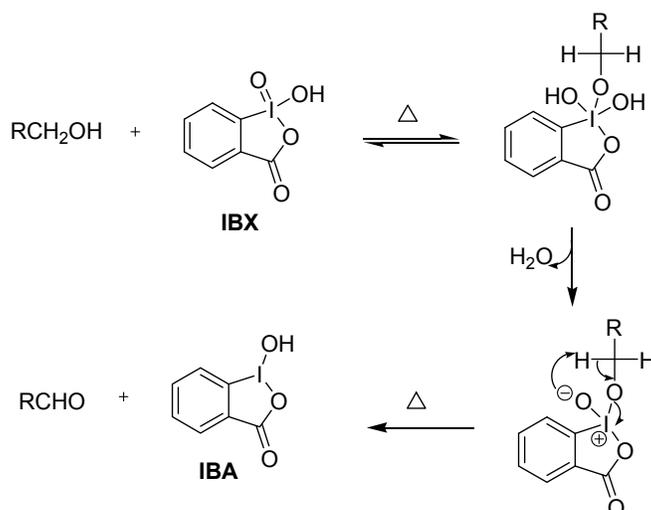


**Esquema 15:** Reação de obtenção do intermediário **43**.

O mecanismo da reação está delineado no esquema 16. O que se observa é que ocorre uma troca rápida em equilíbrio dos ligantes (hidróxi-alcóxi) sobre o átomo de iodo, seguida de desproporção para produzir então o aldeído e o iodosoareno IBA.

<sup>18</sup> a) Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6936. b) Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5487.

<sup>19</sup> More, J.D., Finney, N.S., *Org. Lett.* **2002**, *17*, 3001. Para uma revisão ver: Wirth, T., Hirt, U.H., *Synthesis*, **1999**, *8*, 1271. O IBX foi preparado conforme: Frigerio, M., Santagostino, M., Sputore, S., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

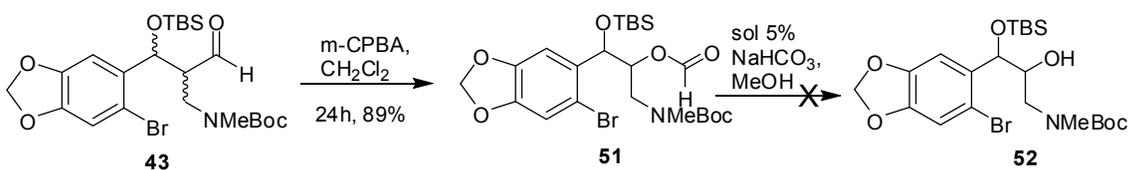


**Esquema 16:** Mecanismo atualmente aceito para a oxidação com IBX.

O produto foi obtido sem maiores problemas e foi plenamente identificado de acordo com a análise espectroscópica descrita na reação mostrada em 3.6 onde também foi obtido o aldeído.

### 3.10 Reação de Baeyer-Villiger sobre o aldeído **43**:

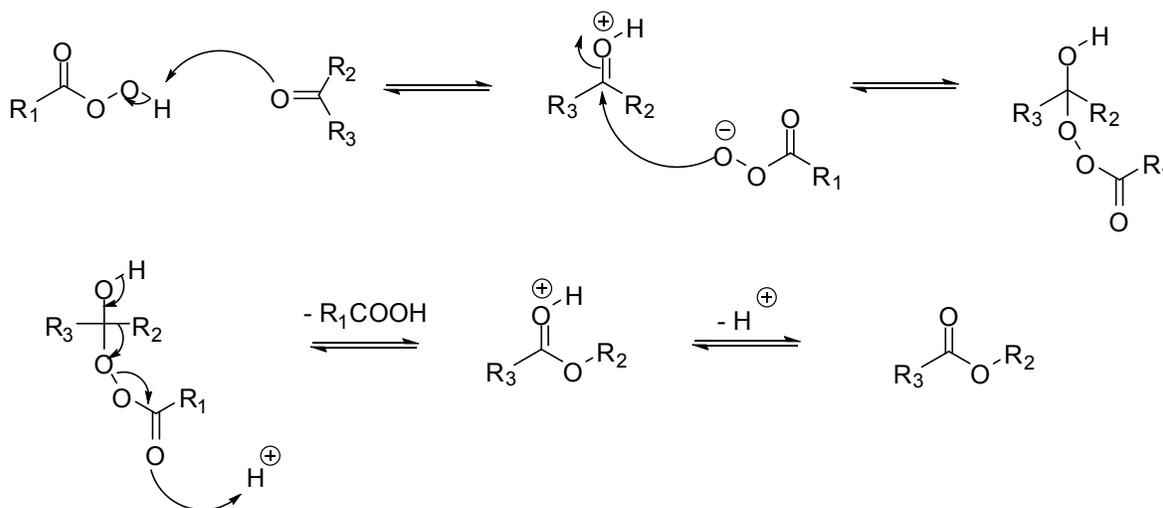
A reação de Baeyer-Villiger sobre o aldeído **43** foi realizada usando m-CPBA (ácido metacloroperbenzóico) de acordo com o procedimento usual da literatura<sup>20</sup> (esquema 17).



**Esquema 17:** Reação de obtenção do intermediário **51**.

O mecanismo de reação envolve a formação de éster via um rearranjo C→O de acordo com o esquema 18.

<sup>20</sup>Wriede, U., Fernandez, M., West, K.F., Harcour, D., Moore, H.W., *J. Org. Chem.* **1987**, *20*, 4485. Para revisões veja: a) Renz, M., Meunier, B., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737; b) Brink, G.J., Arends, I.W.C.E., Sheldon, R.A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4105.



Intermediário de Criegee

**Esquema 18:** Mecanismo atualmente aceito para a reação de Baeyer-Villiger.

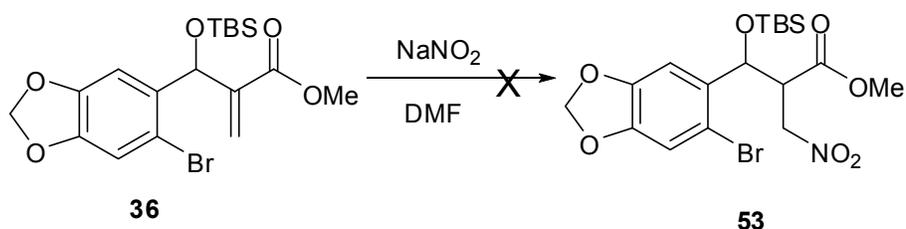
O mecanismo inicia-se com a adição nucleofílica da porção hidroperóxido do perácido sobre a carbonila para gerar um análogo peróxido reativo de um hemiacetal conhecido como intermediário de Criegee. Este aduto instável decompõe com eliminação de um ácido carboxílico e concomitante migração do grupo funcional ligado ao carbono carbonílico original (R<sub>2</sub>) para o oxigênio para dar um éster.

A formação do produto **51** ficou claramente evidenciada pelo espectro de infravermelho, no qual o estiramento da carbonila do aldeído **43** que estava em 1725 cm<sup>-1</sup> é substituído pelo estiramento em 1737 cm<sup>-1</sup> como era de se esperar para este sistema, já que nele o estiramento da carbonila deve ocorrer em frequência menor.

Após o rearranjo de Baeyer-Villiger fornecendo o produto **51** partiu-se para a hidrólise do mesmo. A tentativa de hidrólise de **51** com bicarbonato de sódio não forneceu o produto esperado. Usou-se também como métodos alternativos hidrólise com LiOH, NaOH mesmo em concentrações maiores mas também sem sucesso. O aumento de temperatura provocou a desproteção do grupo sililado. Não está claro porque o grupo formila sendo tão hidrolisável se mostrou tão resistente. Isso prejudicou o andamento do projeto tendo em vista que a

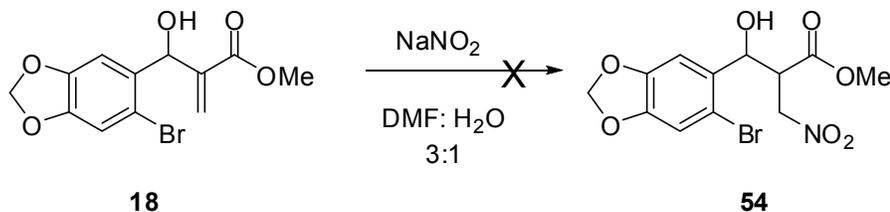
desproteção do álcool sililado leva a um produto com dois álcoois secundários o que leva a problemas no que se refere à proteção seletiva de um sobre o outro. Na tentativa de resolver este problema partiu-se para algumas alterações na rota sintética proposta originalmente. A idéia seria sintetizar um intermediário menos impedido estéricamente para nele realizar a reação de Baeyer-Villiger. Assim, optou-se por ter um grupo nitro em lugar da metilamina protegida com BOC.

Decidiu-se por nitrar o aduto de Morita-Baylis-Hillman protegido **36** de acordo com procedimento descrito na literatura<sup>21</sup> (esquema 19). Assim, uma vez obtido o produto **53**, o éster seria convertido para o aldeído e o mesmo rearranjado via a reação de Baeyer-Villiger.



**Esquema 19:** Tentativa de obtenção do intermediário **53**.

Contudo a reação não aconteceu. Decidiu-se fazer então a reação com o aduto de Morita-Baylis-Hillman desprotegido **18** e desta vez com uma mistura de DMF:água de 3:1 para aumentar a polaridade do meio de acordo com o esquema 20.



**Esquema 20:** Tentativa de obtenção do intermediário **54**.

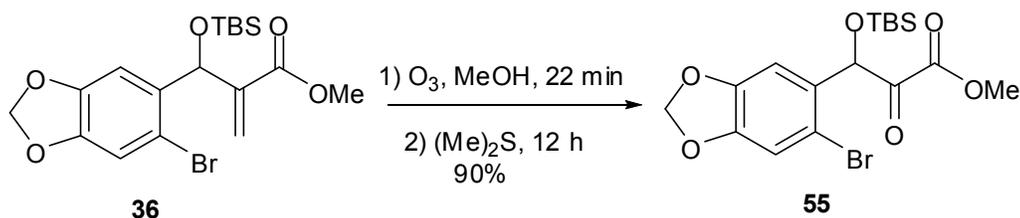
Novamente não houve reação o que inviabilizou esta possível alternativa.

<sup>21</sup> Hong, W. P.; Lee, K-J. *Synthesis*, **2005**, 1, 33-38.

Uma outra alternativa explorada foi a da reação de ozonólise<sup>22</sup>. A ozonólise da dupla ligação conjugada no aduto de Morita-Baylis-Hillman e posterior redução da cetona gerada introduziria imediatamente o álcool secundário desejado evitando assim ter que passar pela reação de Baeyer-Villiger. Posterior manipulação do éster levaria ao intermediário desejado.

### 3.11 Reação de ozonólise sobre o aduto **36**. Obtenção do $\alpha$ -cetoéster **55**.

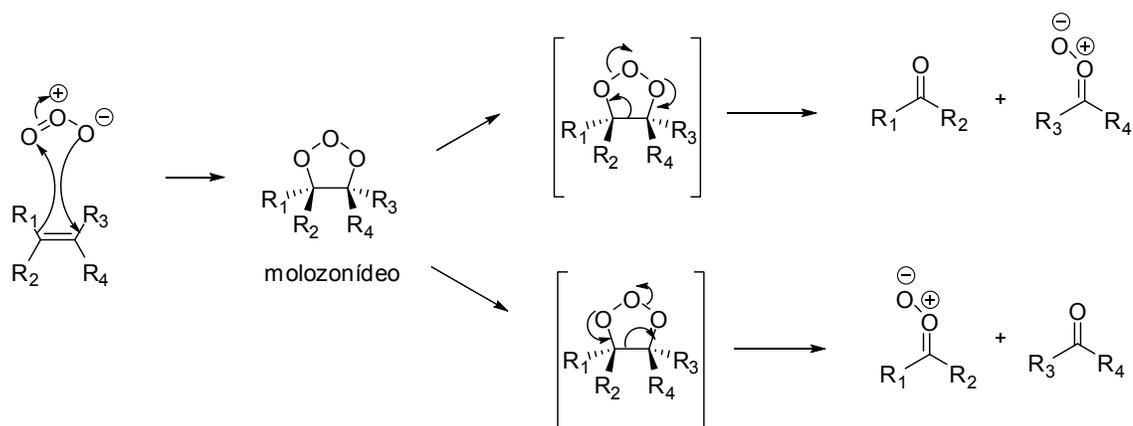
A ozonólise do aduto de Morita-Baylis-Hillman protegido **36** levou ao  $\alpha$ -cetoéster **55** em excelente rendimento (90%) (esquema 21).



**Esquema 21:** Reação de obtenção do intermediário **55**.

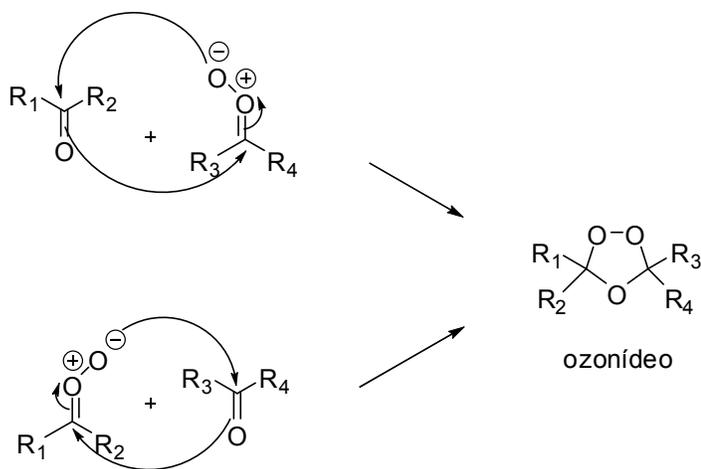
A reação de ozonólise é o processo pelo qual o ozônio reage com olefinas quebrando a ligação dupla das mesmas gerando dois grupos carbonílicos. Se a ligação dupla do alceno é substituída com carbono ou hidrogênio, os grupos carbonílicos formados podem ser cetonas ou aldeídos. O ozônio reage com um alceno via uma reação de cicloadição para formar um intermediário instável de cinco membros chamado molozonídeo conforme mostrado no esquema 22.

<sup>22</sup> a) Ornum, S.G.V.; Champeau, R.M.; Pariza, R.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990; b) Criegee, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 745; c) Bailey, P. S. In *Ozonization in Organic Chemistry*; Academic Press: New York, **1982**; Vol. 2. Exemplos de como construir um ozonizador em escala de laboratório ver: a) Kunz, A.; Freire, R.S.; Rohwedder, J.R.; Duran, N.; Mansilla, H.; Rodriguez, J.; *Química Nova*, **1999**, *22*, 425; b) Constantino, M.G.; Medeiros, E.F.; *Química Nova*, **1988**, *11*, 259.



**Esquema 22:** Mecanismo para a formação do molozonídeo.

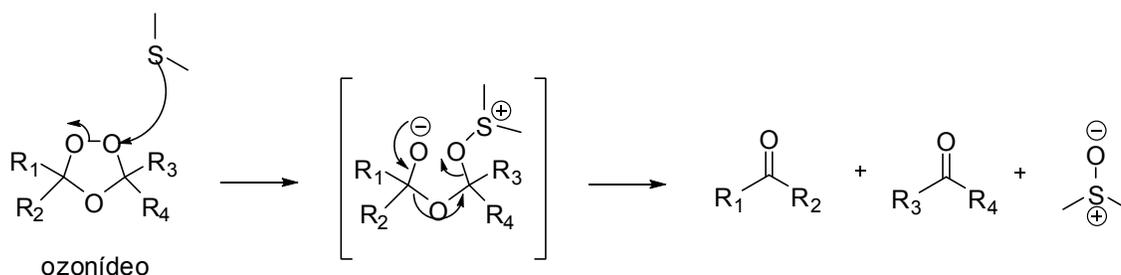
No mecanismo mostrado, a ligação  $\pi$  da olefina é quebrada e duas ligações C $\rightarrow$ O são formadas. O processo é uma adição *syn* do eletrófilo (ozônio) sobre o nucleófilo (alceno). Na decomposição do mesmo, além da ligação fraca O $\rightarrow$ O, uma ligação relativamente forte C $\rightarrow$ C também é quebrada. Por causa desta simetria, há dois caminhos pelos quais o molozonídeo pode colapsar e cada um deles leva a um dos compostos carbonílicos junto com uma espécie de zwitterion. A seguir, cada uma das formas zwitterionicas reage com os compostos carbonílicos para fornecer o ozonídeo conforme esquema 23.



**Esquema 23:** Mecanismo para a formação do ozonídeo.

A conversão de um alceno em um ozonídeo é uma oxidação de 6 elétrons, porém a oxidação de um alceno para dois compostos carbonílicos é uma oxidação

de 4 elétrons. Assim, uma redução de 2 elétrons do ozonídeo é necessária. A ligação O→O do ozonídeo tem um dos oxigênios mais elétron deficiente que o outro. A redução de dois elétrons da ligação O→O do ozonídeo é realizada normalmente com zinco ou dimetil sulfeto. O mecanismo do esquema 24 mostra como o ozonídeo é reduzido enquanto o dimetil sulfeto é oxidado para dimetil sulfóxido.



**Esquema 24:** Mecanismo para a redução do ozonídeo com dimetilsulfeto.

O resultado da obtenção do  $\alpha$ -cetoéster **55** é significativo, pois relatos descritos na literatura<sup>23</sup> apontam que para sistemas aromáticos ricos em elétrons, este tipo de reação leva à quebra do anel aromático, o que no nosso caso não foi observado, desde que se faça um controle fino do tempo reacional.

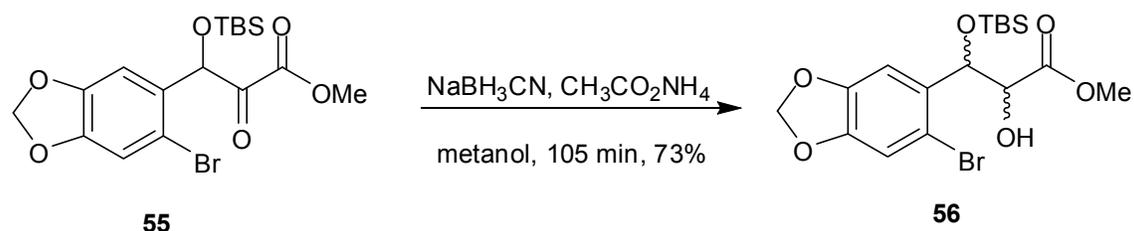
A formação do produto ozonolizado ficou evidenciada pelo espectro na região do infravermelho onde o estiramento da carbonila do éster em  $1727\text{ cm}^{-1}$  agora estira em  $1735\text{ cm}^{-1}$ . O espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostrou o desaparecimento dos prótons da dupla terminal em 5,84 e 5,92 ppm e o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  o desaparecimento do carbono da dupla terminal em 125,24 ppm assim como o surgimento da carbonila da cetona do  $\alpha$ -cetoéster em 192,02 ppm e a carbonila do éster em 163,16 ppm.

### 3.12 Reação de redução quimiosseletiva do produto de ozonólise **55**.

#### Obtenção do $\alpha$ -hidroxiéster **56**:

<sup>23</sup> Costa, P. R. R.; Pinheiro, S.; Lopes, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *35*, 4155-4158.

De posse do produto ozonolizado **55** optou-se por reduzi-lo com borohidreto de sódio. A redução do produto ozonolizado **55** com  $\text{NaBH}_4$  levou além do produto desejado, ao produto de redução das duas carbonilas. Isso foi contornado fazendo-se uso de um outro agente redutor, no caso, o cianoborohidreto de sódio (esquema 25) que é mais seletivo e brando. Isso levou a melhorias no rendimento e na quimiosseletividade.



**Esquema 25:** Reação de obtenção do intermediário **56**.

A reação de redução não se mostrou diastereosseletiva. A figura 15 mostra o espectro do produto obtido com todos os sinais duplicados e com a expansão mostrando os prótons vicinais  $\alpha$  e  $\beta$  carbonila. A formação do produto reduzido ficou evidenciada pelo espectro na região do infravermelho com o desaparecimento da carbonila cetônica do  $\alpha$ -cetoéster em  $1736 \text{ cm}^{-1}$  e o surgimento da banda de estiramento do álcool em  $3517 \text{ cm}^{-1}$ . O espectro de  $^1\text{H}$  RMN mostrou o aparecimento dos prótons vicinais do diol em 5.40, 5.20, 4.35, e 4.27 ppm, duplicados pela presença de diastereoisômeros. Por sua vez, o espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN mostrou o desaparecimento do sinal do carbono da carbonila cetônica do  $\alpha$ -cetoéster em 192 ppm.

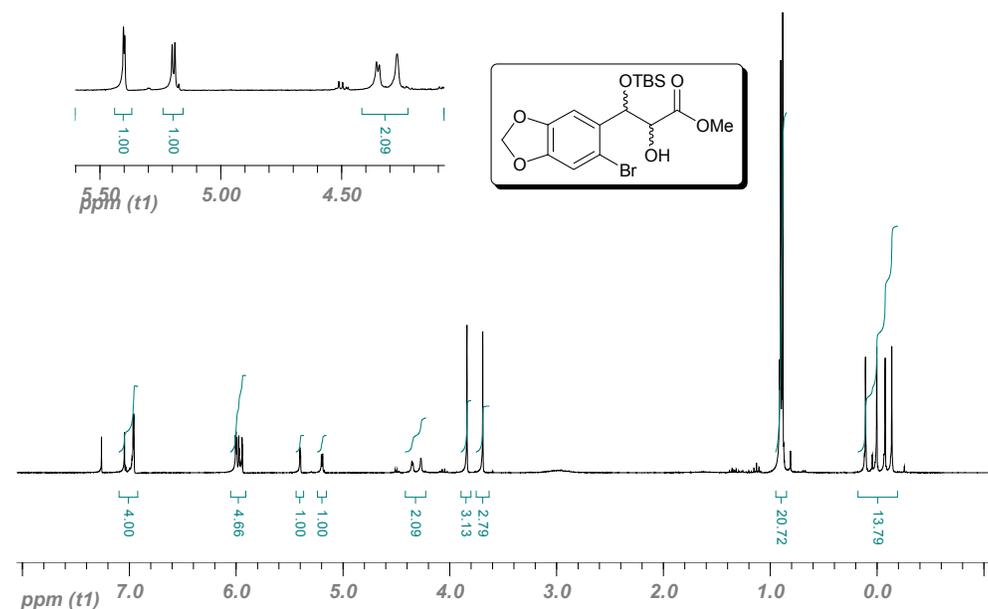
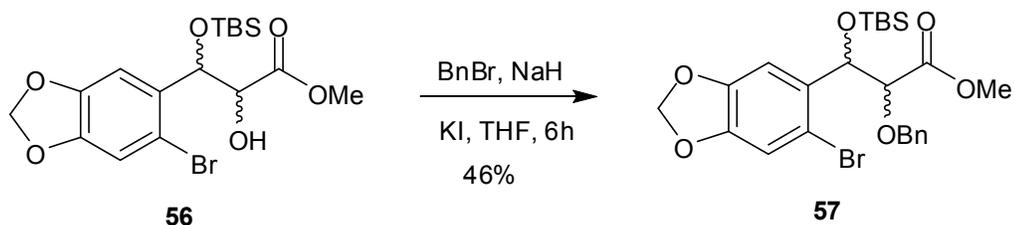


Figura 15: Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do  $\alpha$ -hidroxiéster **56**.

### 3.13 Reação de benzilação do $\alpha$ -hidroxiéster **56**.

De posse do álcool **56**, procedeu-se a reação de proteção do mesmo via benzilação conforme esquema 26 obtendo-se um rendimento moderado do produto **57**.



Esquema 26: Reação de obtenção do intermediário **57**.

A formação do produto protegido ficou evidenciada pelo espectro na região do infravermelho com o desaparecimento do estiramento do álcool em  $3517\text{ cm}^{-1}$ .

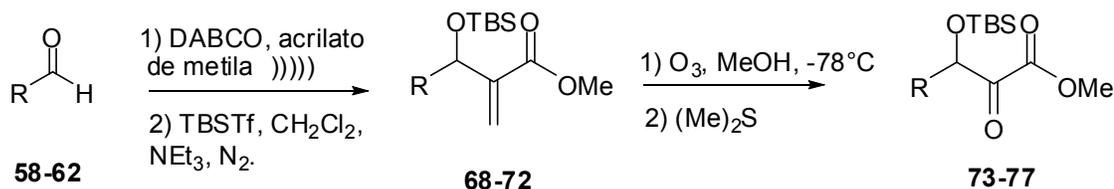
Testes de benzilação realizados com óxido de prata<sup>24</sup> ou acetilacetato de cobre<sup>25</sup> não levaram ao produto desejado.

<sup>24</sup> Van Hijfte, L. ; Little, R.D., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3940.

<sup>25</sup> Sirkecioglu, O. ; Karliga, B. ; Talinli, N., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8483.

### 3.14 Estudo sistemático de ozonólise de adutos com diferentes demandas eletrônicas no anel aromático.

Tendo em vista o resultado promissor da reação de ozonólise como alternativa à reação de Baeyer-Villiger em direção ao alvo proposto, e levando em conta que não existe precedente na literatura para adutos de Morita-Baylis-Hillman aromáticos sendo ozonolizados (somente para adutos alifáticos<sup>26</sup>), decidiu-se explorar a generalidade desta metodologia usando diferentes adutos com demandas eletrônicas diferentes no anel aromático. Assim foram preparados diferentes adutos de Morita-Baylis-Hillman, os alcoóis dos mesmos protegidos e finalmente submetidos à reação de ozonólise de acordo com o esquema 27<sup>27</sup>.



**Esquema 27:** Seqüência reacional para obtenção dos  $\alpha$ -cetoesteres.

Entrada	Aldeído (R)	Aduto M.B.H. (%)	Aduto protegido (%)	$\alpha$ -cetoesteres (%)
1	<b>58</b>	<b>63, 98</b>	<b>68, 92</b>	<b>73, 87</b>
2	<b>59</b>	<b>64, 55</b>	<b>69, 80</b>	<b>74, 68</b>
3	<b>60</b>	<b>65, 97</b>	<b>70, 87</b>	<b>75, decompõe</b>
4	<b>61</b>	<b>66, 80</b>	<b>71, 77</b>	<b>76, 77</b>
5	<b>62</b>	<b>67, 88</b>	<b>72, *</b>	<b>77, *</b>

\* seqüência realizada *onepot* até o diol no item 3.3, esquema 34.

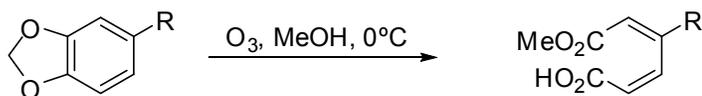
**Tabela 1:** Rendimentos obtidos para as reações de Morita-Baylis-Hillman (M.B.H.), proteção e ozonólise.

<sup>26</sup> Frezza, M.; Souler, L.; Queneau, Y.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6495-6498.

<sup>27</sup> Abella, C.A.M.; Rezende, P.; Souza, M.F.L.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 145-148.

A maioria dos substratos testados (com grupos doadores, retiradores ou sem nenhum grupo sobre o anel aromático) forneceu os produtos de ozonólise com bons rendimentos. A maior dificuldade foi observada com o aduto derivado do piperonal pois o mesmo tem dois bons grupos doadores de elétrons, mas ajustando as condições experimentais foi possível obter um bom rendimento inclusive para este produto. Foi observado que quanto mais retirador o grupo sobre o anel aromático, menos problemas de decomposição do anel são observados. Da mesma forma, o exemplo heterocíclico ozonolisado **75** não foi obtido observando-se queda do grupo protetor e decomposição do mesmo.

É conhecido na literatura que sistemas aromáticos, especialmente aqueles ricos em elétrons, sofrem processos de abertura oxidativa no anel frente a reações de ozonólise<sup>28</sup>. O esquema 28 mostra um exemplo para um sistema similar onde foi observado a ozonolização de um composto aromático contendo a dioxolana.

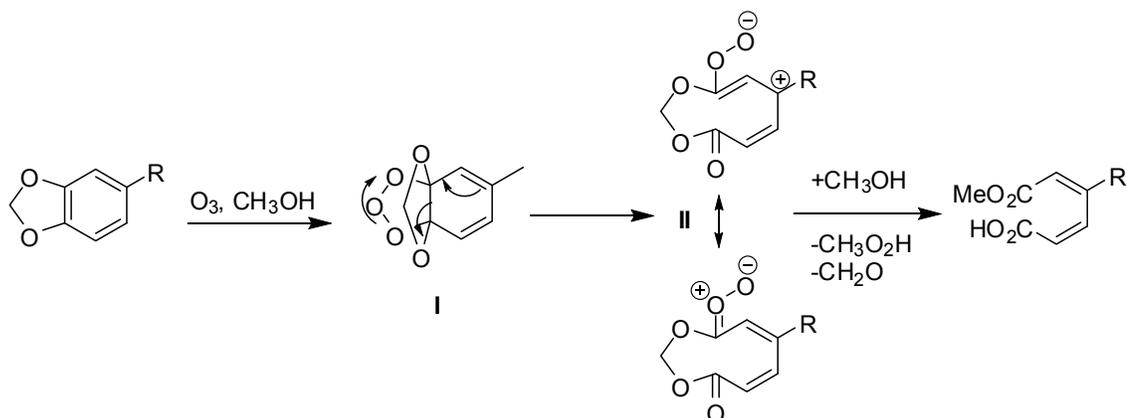


R= propil, CH<sub>2</sub>OAc, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OAc, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OAc, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, CHO.

**Esquema 28:** Produtos de abertura de anel obtido por Costa *et al.*

A proposta mecanística é mostrada no esquema 29 onde o molozonídeo I, formado pelo ataque do ozônio sobre a junção entre a dioxolana e o anel aromático, sofre uma quebra regioespecífica da ligação  $\sigma$  levando ao intermediário óxido-carbônico II. A partir deste intermediário e na presença de metanol obtêm-se um derivado de ácido mucônico.

<sup>28</sup> Costa, P. R. R., Pinheiro, S., Lopes, C. C., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 35, 4155-4158.

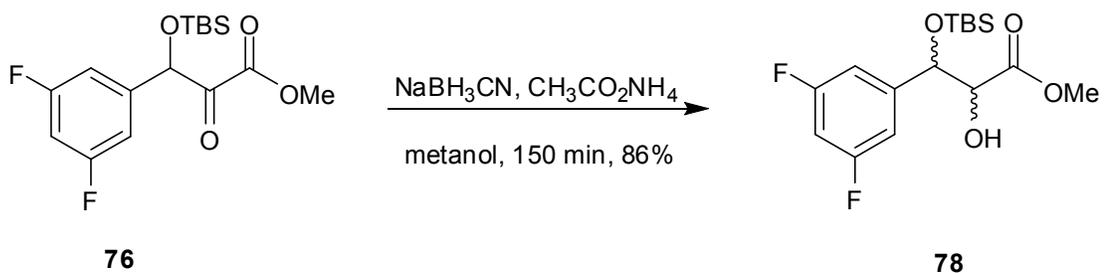


**Esquema 29:** Proposta mecanística por Costa *et al.*

A partir de um controle minucioso do avanço reacional, foi possível se obter os derivados ozonolizados aromáticos.

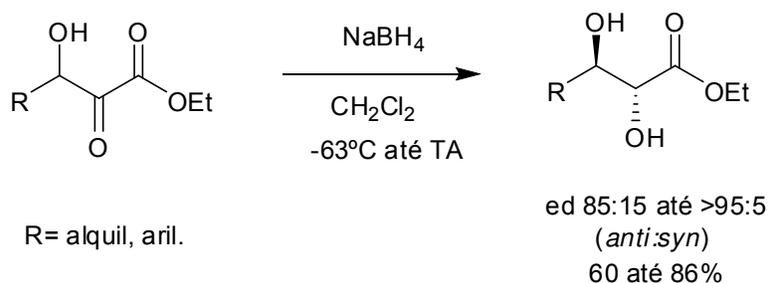
### 3.15 Estudos visando melhoras na diastereosseletividade da etapa de redução quimiosseletiva do $\alpha$ -cetoéster.

Durante a redução do aduto ozonolizado fluorado **76** (esquema 30) nas condições anteriormente empregadas, obtivemos o diol **78** com bom rendimento mas também de forma não diastereosseletiva assim como fora obtido o produto **56**.



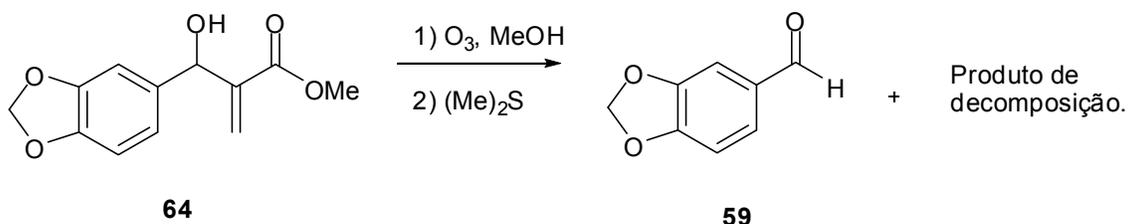
**Esquema 30:** Reação de obtenção do produto **78**.

Recentemente, Wang *et al* relataram a redução diastereosseletiva de sistemas análogos aos usados nesse trabalho como mostra o esquema 31<sup>29</sup>.



**Esquema 31:** Produtos de redução diastereosseletiva obtidos por Wang *et al*.

Muito provavelmente, a elevada diastereosseletividade obtida provem do álcool vicinal à carbonila da cetona que ajuda a quelar durante o estado de transição via ligação de hidrogênio fazendo com que o ataque do hidreto ocorra preferencialmente sobre uma das faces da carbonila. Visto que nossos produtos tinham os álcoois sililados, decidiu-se ozonolizar um aduto desprotegido conforme esquema 32.

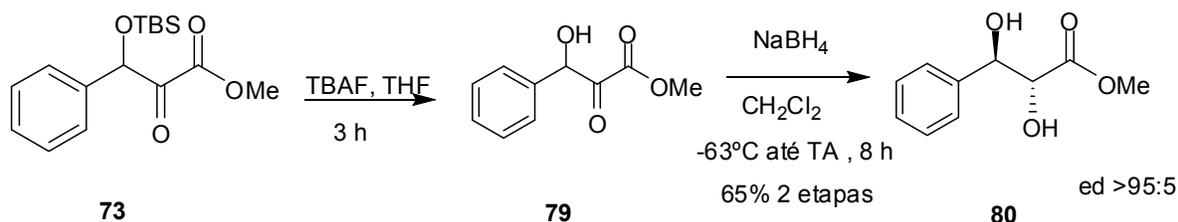


**Esquema 32:** Tentativa de ozonólise do intermediário **64**.

A redução do aduto do piperonal **64** não levou à formação do produto desejado, mas sim extensa decomposição do produto de partida e formação do piperonal **59** formado por meio de uma reação de retro Morita-Baylis-Hillman. Dessa forma torna-se evidente que a proteção do aduto ajuda a minimizar a reação inversa levando ao aldeído original durante a reação de ozonólise quando

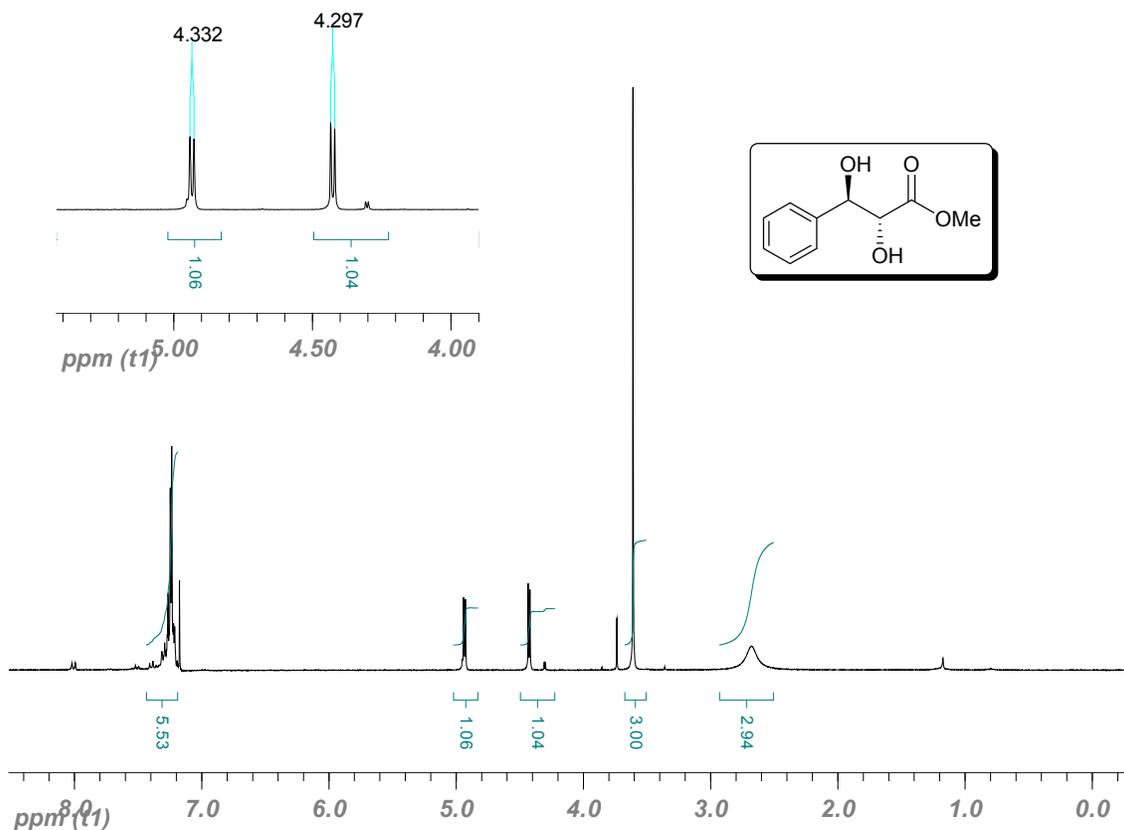
<sup>29</sup> Liao, M.; Yao, W.; Wang, J. *Synthesis*, **2004**, 2633-2636.

se trata de adutos ricos em elétrons no anel aromático. Assim, decidiu-se desproteger o aduto ozonolizado sililado **73** para então reduzir de acordo com o método de Wang *et al* (esquema 33).



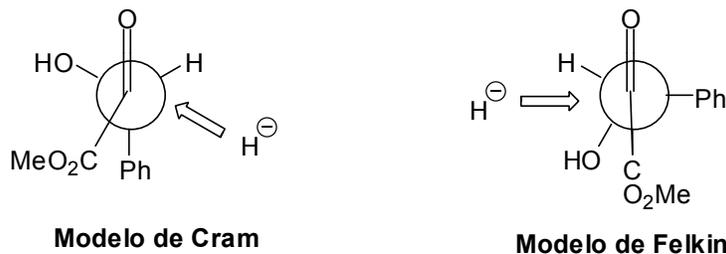
**Esquema 33:** Seqüência reacional de obtenção do intermediário **80**.

O bruto reacional da desproteção de **73** para **79** foi usado a seguir na redução porque o substrato **79** se mostrou instável no processo de purificação. O produto foi obtido com um elevado excesso diastereoisomérico como era de se esperar, cujo espectro é mostrado na figura 16 com os prótons vicinais  $\alpha$  e  $\beta$  carbonila expandidos e com uma constante de acoplamento de 4,3 Hz. Contrariamente ao produto **37** obtido na seção 3.3, onde  $^3J=3,77$  Hz e correspondia ao produto *syn*, neste caso a constante de acoplamento que é de magnitude similar corresponde ao produto *anti*.



**Figura 16:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol **80**.

A seletividade *anti* da redução pode ser racionalizada tanto pelo modelo de Felkin como pelo modelo de Cram como mostrado na figura 17.

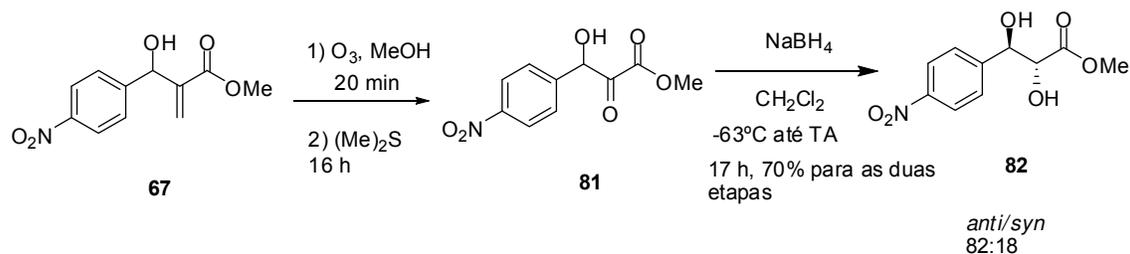


**Figura 17:** Modelos que explicam a seletividade *anti*.

No modelo de Cram, o hidreto se aproxima pelo lado do grupo menos volumoso na conformação (o hidrogênio), enquanto que no modelo de Felkin, o

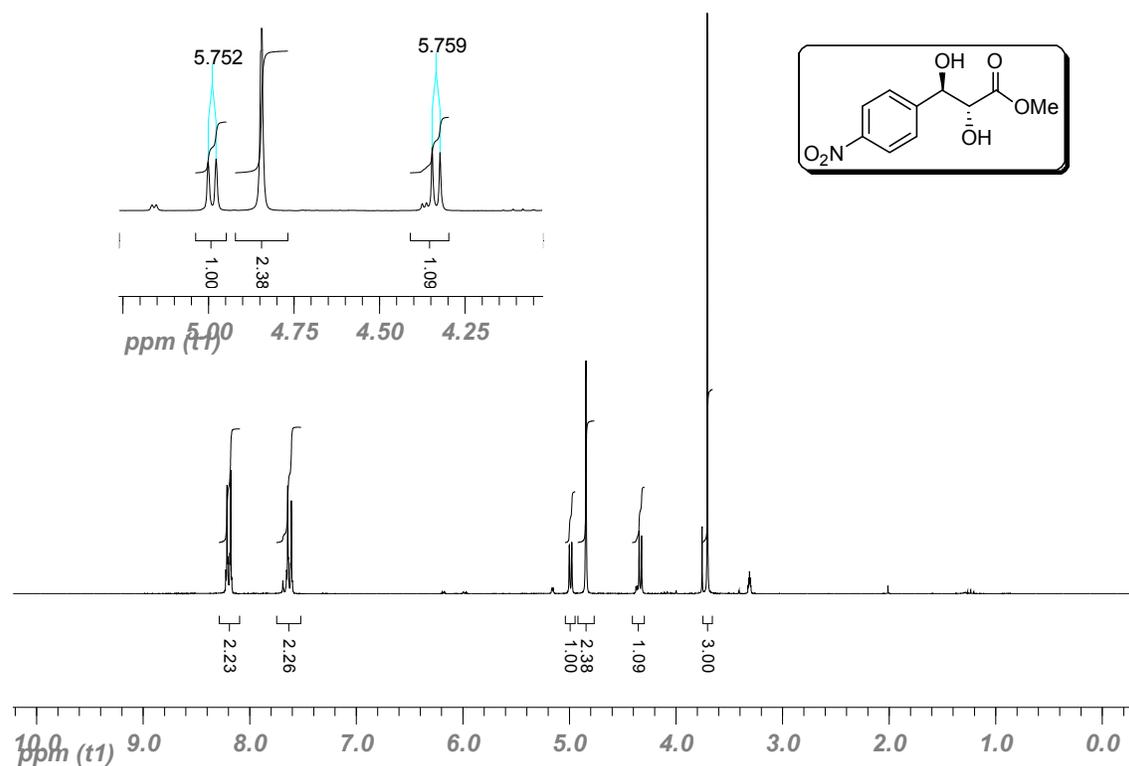
hidreto ataca a carbonila na direção entre a hidroxila e o hidrogênio. Ambos os modelos predizem o isômero *anti* como o predominante.

Optou-se por testar o método com um aduto contendo um grupo retirador de elétrons. O aduto nitrado **67** foi ozonolizado para o  $\alpha$ -cetoéster **81** sem maiores problemas apesar do aduto não estar protegido, contrariamente ao que aconteceu com o aduto do piperonal mostrado no esquema 32 que sofreu reação de retro Morita-Baylis-Hillman (esquema 34). A seguir o bruto da reação foi submetido à redução quimiosseletiva na presença de  $\text{NaBH}_4$  para fornecer o diol **82** em 70% de rendimento para as duas etapas.



**Esquema 34:** Seqüência reacional de obtenção do intermediário **82**.

Observou-se novamente uma elevada diastereosseletividade em favor do isômero *anti*, onde o acoplamento entre os prótons vicinais (que são geminais a cada função álcool) é de 5,75 Hz, estando de acordo assim, com o resultado obtido no esquema 33 (figura 18).



**Figura 18:** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do diol nitrado **82**.

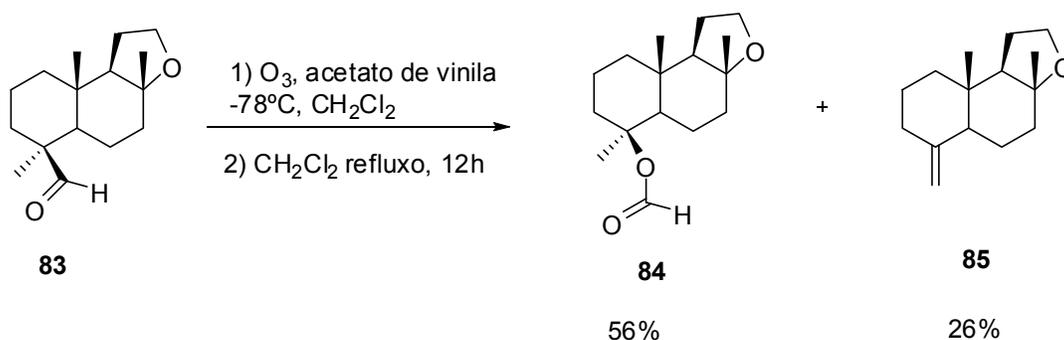
O espectro de  $^1\text{H}$  mostrou o aparecimento dos prótons vicinais do diol em 5.00 e 4.35 ppm.

### 3.16 Estudos visando o emprego da reação de ozonólise como alternativa à reação de Baeyer-Villiger.

Na primeira rota sintética avaliada observou-se que o rearranjo de Baeyer-Villiger ocorre como esperado, contudo as tentativas de hidrólise do grupo formila não se mostraram efetivas.

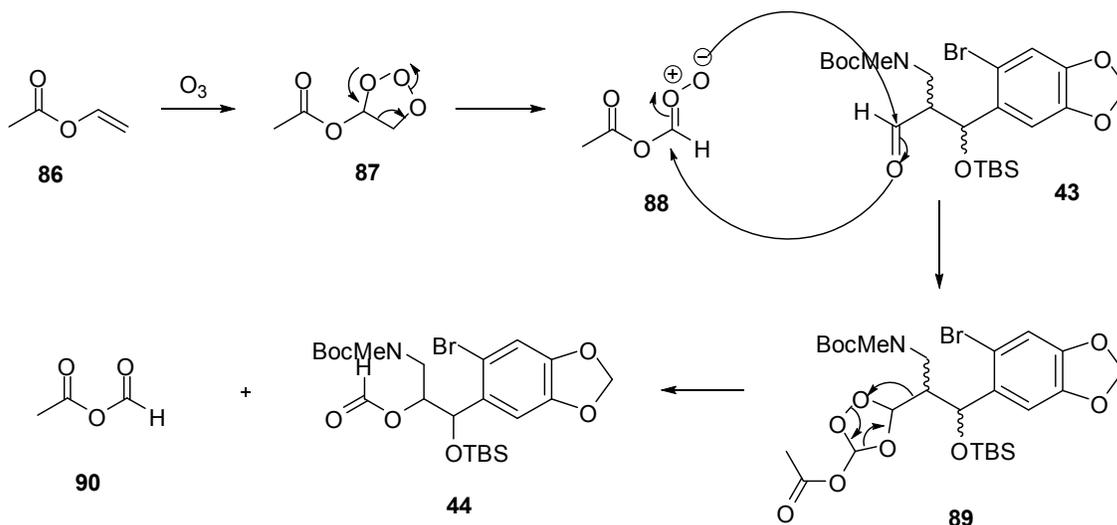
Barrero e colaboradores<sup>30</sup> demonstraram que é possível efetuar um rearranjo incomum de Baeyer-Villiger em aldeídos alifáticos como mostra o esquema 35.

<sup>30</sup> Barrero, A. F.; Manzaneda, E.J.A.; Chahboun, R.; Cuerva, J.M.; Segovia, A., *Synlett*, **2000**, 1269-1272.



**Esquema 35:** Reação de rearranjo de Baeyer-Villiger por Barrero *et al.*

A reação é notável porque permite usar a ozonólise como alternativa a reação de Baeyer-Villiger sendo esta última muito mais comum em aldeídos aromáticos do que alifáticos. Além disso, alcoóis formilados como **84** são formados preferencialmente quando a reação é refluxada em diclorometano enquanto que alcenos como **85** são favorecidos quando a reação é refluxada em hexano. Assim previu-se que aplicando esse protocolo reacional sobre o aldeído sintetizado previamente levaria ao produto formilado desejado de acordo com o mecanismo mostrado no esquema 36.

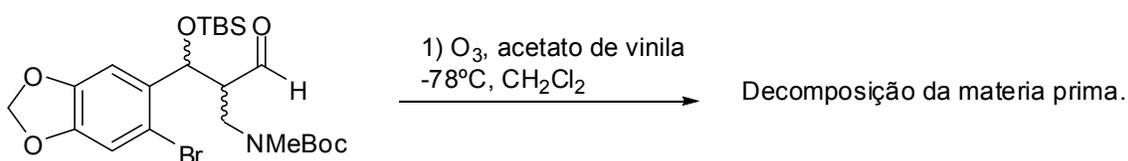


**Esquema 36:** Mecanismo proposto para o rearranjo de Baeyer-Villiger com ozônio e acetato de vinila.

Primeiramente a ligação dupla do acetato de vinila **86** sofreria reação de ozonólise gerando a trioxolana instável **87** a qual rearranja para o intermediário

zwitteriônico **88**. Este último por sua vez reagiria com o aldeído **43** gerando o ozonídeo **89** o qual finalmente rearranja levando à formação do álcool formilado **44** e o anidrido acético fórmico **90**.

Quando a reação foi testada, observou-se decomposição da matéria-prima. Isso pode ser atribuído ao fato da reação ter sido lenta pois o anel aromático rico em elétrons não resiste por muito tempo nessas condições oxidativas conforme mostra o esquema 37.

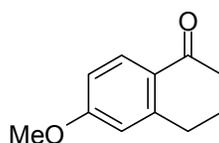


**43**

**Esquema 37:** Tentativa de rearranjo sobre o intermediário **43**.

### 3.17 Tentativa de espiroanelação sobre um modelo.

Levando em consideração que há uma etapa de espiroanelação prevista no projeto decidimos fazer testes sobre um modelo semelhante ao nosso substrato. O modelo escolhido foi a tetralona **91** (figura 19).



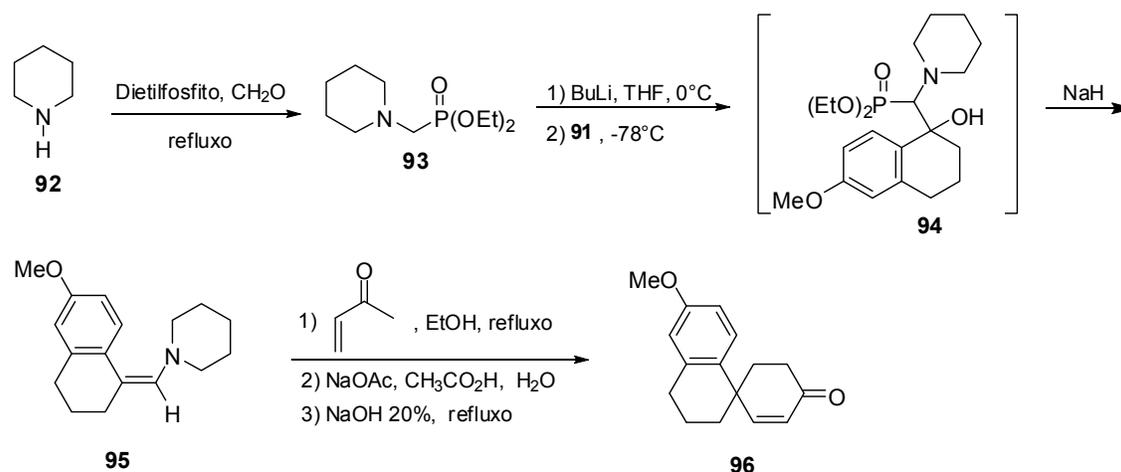
**91**

**Figura 19:** Tetralona modelo.

Entre as várias metodologias disponíveis na literatura decidimos seguir o método de van der Gene<sup>31</sup> *et al* e Kane<sup>32</sup>. Aplicando a metodologia sobre o substrato modelo teríamos a seqüência mostrada no esquema 38.

<sup>31</sup> Broekhof, N. L. J. M.; Jonkers, F. L.; van der Gen, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *26*, 2433-2436.

<sup>32</sup> a) Kane, V. V. *Synthetic Comm.* **1976**, *3*, 237-242; b) Kane, V. V.; Maitland, J. Jr. *Org. Synth.* **1990**, *7*, 473.



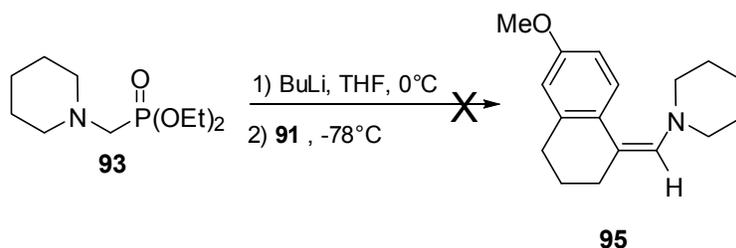
**Esquema 38:** Proposta de seqüência reacional para a espiroanelação da tetralona **91**.

A fosforana **93** seria preparada a partir da reação de Arbusov entre a amina **92**, dietilfosfito e formaldeído. A seguir seria gerado o enolato da fosforana com BuLi o qual atacaria a carbonila da tetralona **91** para fornecer o intermediário **94** que por fim reagiria com NaH para gerar a enamina **95**. Finalmente a enamina **95** reagiria com a metil vinil cetona através de uma reação de adição do tipo Michael, seguido de hidrólise e condensação intramolecular *in situ* para gerar então o produto espiroanelado **96**. Assim, começou-se pela síntese da fosforana **93** como mostrado no esquema 39.



**Esquema 39:** Reação de obtenção do intermediário **93**.

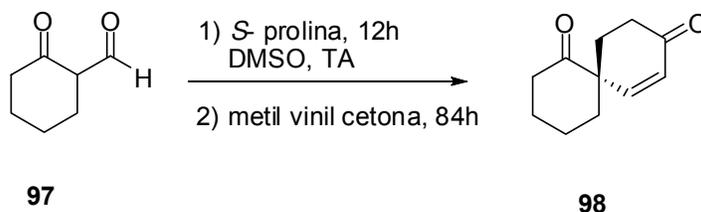
De posse da fosforana **93** partiu-se para a tentativa da formação da enamina, contudo, como mostra o esquema 40 a reação não evoluiu.



**Esquema 40:** Tentativa de obtenção do intermediário **95**.

Provavelmente a reação não tenha ocorrido porque a carbonila da tetralona é relativamente desativada devido ao grupo doador (metoxila) presente no anel aromático.

Após ter falhado a tentativa anterior de espiroanelação sobre o modelo decidimos testar outra alternativa. Swaminathan e colaboradores<sup>33</sup> relataram um método interessante de espiroanelação onde aldeídos como **97** no esquema 41 reagem com metil vinil cetona na presença de prolina para dar produtos espiro quirais do tipo **98**.

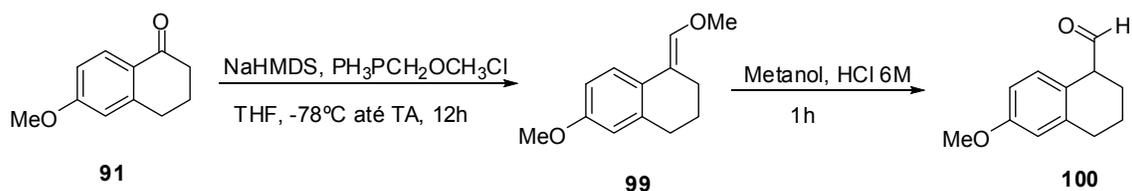


**Esquema 41:** Reação de espiroanelação por Swaminathan *et al.*

Visando aplicar esta metodologia sobre a tetralona, decidimos fazer algumas interconversões de grupos funcionais para se obter o aldeído requerido. Assim, decidiu-se por homologar em um carbono a cetona da tetralona **91** via reação de Wittig<sup>34</sup> e posterior hidrólise do metil enol éter **99** para o aldeído **100** de acordo com o esquema 42.

<sup>33</sup> Ramamurthi, N.; Swaminathan, S., *Indian J. of Chem.* **1990**, *29B*, 401-404.

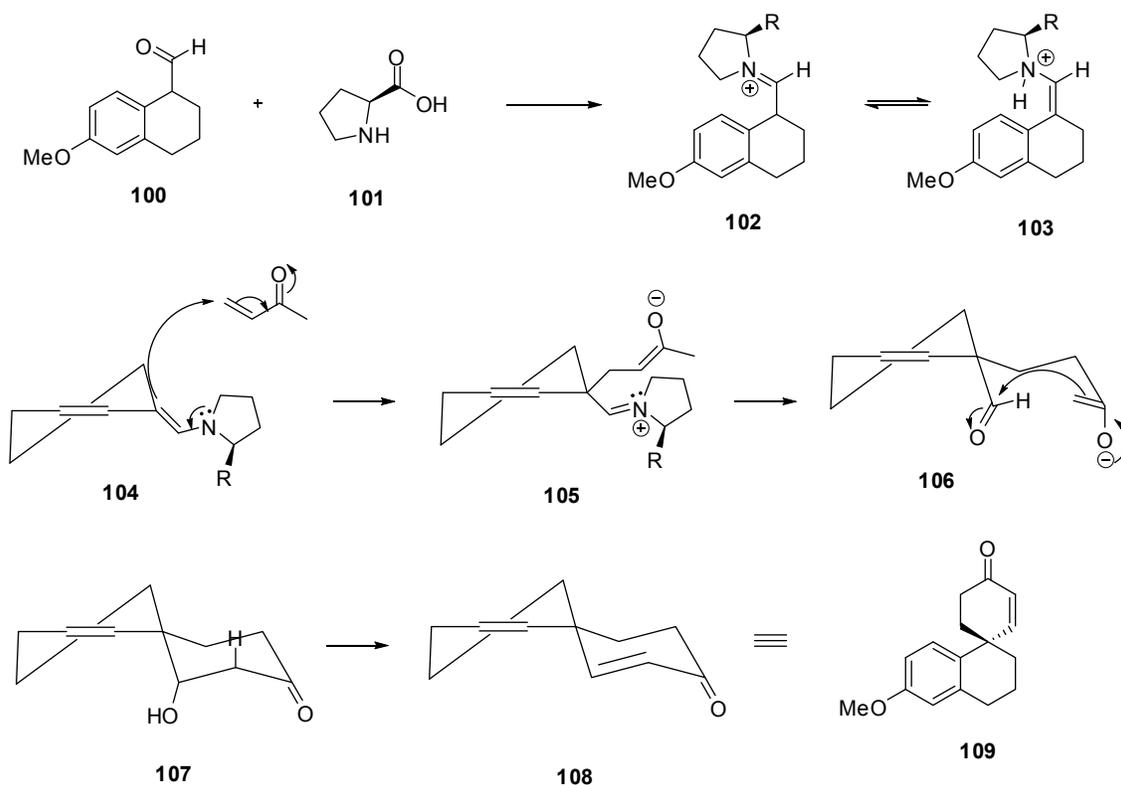
<sup>34</sup> Kim, Y.J.; Lee, D., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5219-5222.



**Esquema 42:** Seqüência reacional para a obtenção do intermediário **100**.

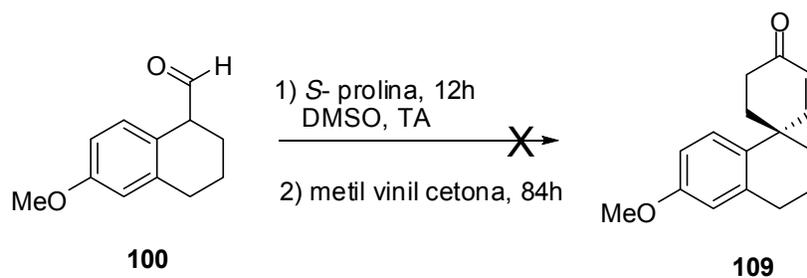
Apesar de inúmeros esforços, o rendimento não pode ser calculado de forma precisa devido à persistência do óxido de trifenilfosfina como contaminante durante a reação de Wittig.

O mecanismo proposto para a reação de espiroanelação é mostrado no esquema 43. Primeiro o aldeído **100** condensa com a prolina **101** para fornecer a imina **102** que existe em equilíbrio com a enamina **103**. Na forma de enamina reage com a metil vinil cetona de acordo com **104** para levar ao intermediário **105** (para tornar o esquema mais claro, omitiu-se o anel aromático da tetralona). Este por sua vez sofre hidrólise da prolina e isomerização levando ao intermediário **106**. Após condensação intramolecular de **106** e eliminação de água em **107** obtêm-se o produto **108** que é idêntico a **109**.



**Esquema 43:** Mecanismo proposto para a obtenção do intermediário desejado **109**.

Ao aplicar o protocolo para o aldeído sintetizado **100** de acordo com o esquema 44, não foi observado nenhuma reação, isolando-se o material de partida e a prolina.



**Esquema 44:** Tentativa de obtenção do intermediário **109**.

## 4. CONCLUSÕES

Até o momento, obtivemos alguns dos intermediários sintéticos necessários à síntese do alcalóide (+/-) 8 $\alpha$ -etoxiprecrivelina **8**, de forma eficiente e com bons rendimentos.

As tentativas de hidrólise do produto de rearranjo de Baeyer-Villiger não se mostraram satisfatórias. Na maioria das tentativas nada ocorria e quando se recorria a métodos mais drásticos, a hidroxila carbinólica protegida era desililada fornecendo assim um produto com dois álcoois secundários de difícil proteção seletiva. Não está claro o porquê disto embora exista a possibilidade de um impedimento estérico. Uma alternativa analisada foi a de nitrar a dupla  $\alpha\beta$  insaturada do aduto de Morita-Baylis-Hillman, reduzir o éster para o aldeído e no produto obtido realizar a reação de Baeyer-Villiger. No entanto as condições testadas não levaram ao produto nitrado esperado. Uma outra alternativa testada, e desta vez com sucesso, foi a da reação de ozonólise sobre o aduto de Morita-Baylis-Hillman. A redução da carbonila da cetona do  $\alpha$ -cetoéster obtido inseriu a hidroxila secundária almejada durante a reação de Baeyer-Villiger. Resta agora realizar alguns intercâmbios de grupos funcionais sobre o éster, após proteger o álcool obtido, para se obter o intermediário avançado que permitirá continuar com a estratégia sintética originalmente proposta.

O problema encontrado durante a síntese (a hidrólise do produto de Baeyer-Villiger) foi contornado através de uma mudança na rota sintética original mediante o uso da reação de ozonólise sobre o aduto de Morita-Baylis-Hillman. Assim foi gerada a cetona que após redução geraria o álcool secundário desejado sem necessidade de passar pela reação prevista originalmente. É comum na literatura de sínteses totais, o desenvolvimento de novas metodologias. Assim, decidimos explorar o escopo da reação de ozonólise sobre outros substratos aromáticos já que não existia precedente na literatura e os poucos exemplos existentes mostravam a problemática de se trabalhar com sistemas aromáticos

nessas condições via quebra oxidativa do anel. Durante este estudo foram testados sistemas aromáticos com diferentes demandas eletrônicas e todos forneceram resultados satisfatórios com exceção do sistema heterocíclico testado. Os adutos foram posteriormente reduzidos mas sem mostrar diastereosseletividade. Seguindo dados da literatura, foi possível se demonstrar que após a desproteção do álcool silylado, é possível se obter uma ótima diastereosseletividade na etapa de redução. O que resta a seguir antes da espiroanulação envolve a proteção do álcool primário gerado após redução do éster, desproteção do álcool silylado e oxidação do mesmo para a cetona benzílica. Como estamos perto dessa etapa, decidimos fazer um estudo modelo sobre um substrato similar (tetralona). Contudo não houve evolução na reação provavelmente por ser a carbonila pouco eletrofílica.

## **CAPÍTULO 2**

### **ESTUDOS VISANDO SÍNTESE DE ALCALÓIDES INDOLIZIDÍNICOS A PARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN ORIUNDOS DE AMINOALDEÍDOS QUIRAIS.**

#### **1. INTRODUÇÃO**

Os alcalóides indolizidínicos hidroxilados tem ganhado interesse como alvos sintéticos devido a suas atividades biológicas potentes e diversas<sup>35</sup>.

A síntese assimétrica tem contribuído muito para a formação de novos centros quirais altamente controlados e na obtenção de novos produtos naturais complexos. Muitos monossacarídeos e seus derivados amplamente disponíveis são substratos versáteis para a síntese de moléculas óticamente ativas<sup>36</sup>. Os  $\alpha$ -aminoácidos são a segunda fonte natural mais importante de substratos quirais, úteis na síntese orgânica estereocontrolada<sup>37</sup>.

Os aldeídos são compostos versáteis e importantes amplamente utilizados em síntese orgânica. Os  $\alpha$ -aminoaldeídos protegidos são de especial interesse, devido a sua boa disponibilidade em ambas as formas enantioméricas a partir de fontes naturais ( $\alpha$ -aminoácidos) e a sua pronunciada versatilidade devido à presença do grupo formila e de um grupo amino protegido na molécula.

Os  $\alpha$ -aminoaldeídos já têm sido empregados, por exemplo, na reação de Morita-Baylis-Hillman onde os adutos obtidos a partir de acrilato de metila mostraram moderada diastereosseletividade *anti*, não obstante, a rotação

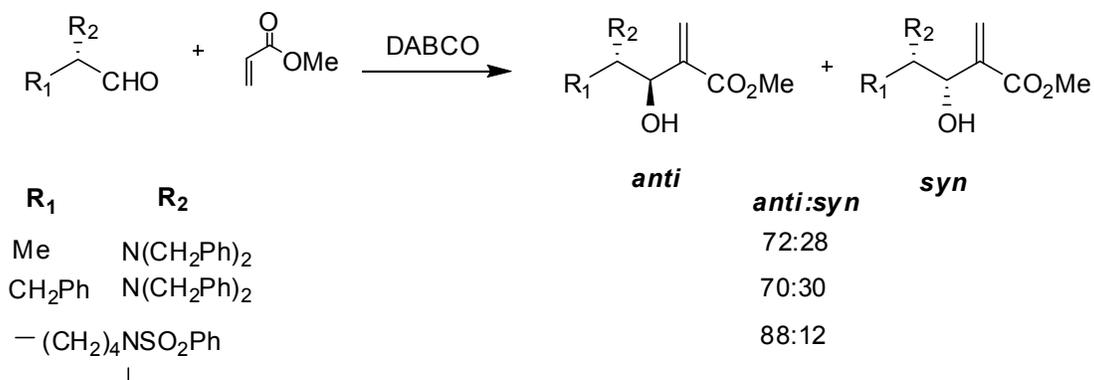
---

<sup>35</sup> Artigos de revisão veja: a) Michael, J.P.; *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 625, b) Michael, J.P., *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Academic Press, **2001**, *55*, 92. Métodos sintéticos veja: Angle, S.R.; Breitenbucher, J.G.; *Studies in Natural Products Chemistry; Stereoselective Chemistry*; Elsevier, **1995**, *16*, 453.

<sup>36</sup> a) Inch, T.D. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3161, b) Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 447.

<sup>37</sup> Martens, J. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 165.

específica é muito baixa, aproximadamente 1°, sugerindo a ocorrência de racemização do aldeído de partida<sup>38</sup> (Esquema 1).



**Esquema 1:** Exemplos de adutos de Morita-Baylis-Hillman obtidos com moderada seletividade *anti*.

Parece provável que sob períodos prolongados de reação, o DABCO é suficientemente básico para abstrair o próton  $\alpha$ -carbonila, levando à perda de quiralidade. Além disso, a presença de *N*-grupos de proteção retiradores contribui para aumentar a acidez do hidrogênio  $\alpha$ .

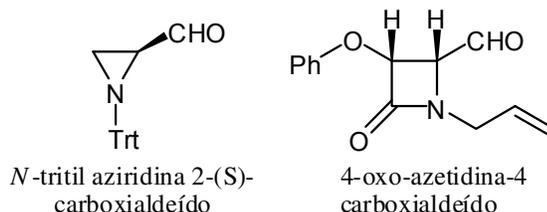
É sabido que os  $\alpha$ -aminoaldeídos protegidos são relativamente instáveis tanto química como configuracionalmente, especialmente em solução. Por este motivo, as suas análises elementares e medidas de rotação ótica devem ser consideradas somente como aproximadas.

Hatakeyama et al<sup>39</sup> empregaram (*S*)-*N*-Fmoc-leucinal como substrato para a reação de Morita-Baylis-Hillman, o que levou à formação do aduto *syn* com boa diastereosseletividade. Esta reação foi conduzida em baixas temperaturas (-55°C) usando uma base quiral preparada a partir de quinina e nenhuma racemização do aldeído foi observada. Outros  $\alpha$ -aminoaldeídos conformacionalmente restritos foram empregados com sucesso como substrato para a reação de Morita-Baylis-Hillman (Figura 1)<sup>40</sup>.

<sup>38</sup> a) Roos, G.; Manickum, T. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2269, b) Drewes, S.E.; Khan, A.A.; Rowland, K. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 183.

<sup>39</sup> Iwabuchi, Y.; Sugihara, T.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7867.

<sup>40</sup> Nayak, S. K.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 981.



**Figura 1:** Aldeídos quirais conformacionalmente restritos usados na obtenção de adutos de Morita-Baylis-Hillman não racemizados.

A reação do *N*-tritol-aziridina 2-(*S*)-carboxialdeído com diferentes acrilatos levou à formação de adutos de Morita-Baylis-Hillman nos quais nenhum sinal de racemização foi observado. No entanto, a racemização desta aziridina não é fácil devido a grande barreira de inversão para o anel de três membros<sup>41</sup>.

Alcaide *et al*<sup>42</sup> observaram que a reação do 4-oxo-azetidina-4-carboxialdeído a -20°C levou a formação do correspondente aduto de Morita-Baylis-Hillman sem nenhum traço de racemização. No entanto, quando as reações eram feitas à temperatura ambiente, ocorria racemização parcial.

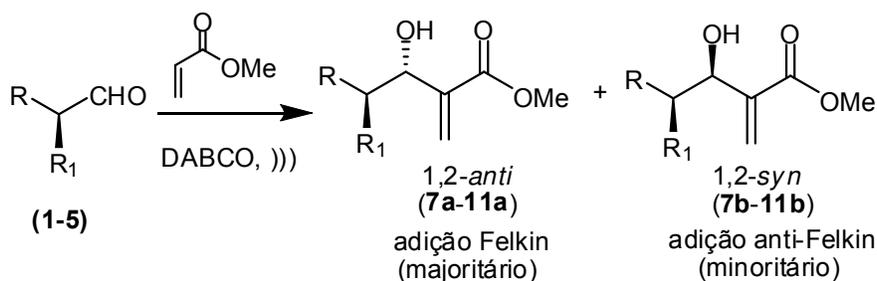
Apesar da importância destes resultados, os mesmos são de aplicação limitada já que eles apenas funcionam bem se aminoaldeídos conformacionalmente restritos forem utilizados. A racemização que ocorre durante a reação de Morita-Baylis-Hillman certamente compromete a utilidade sintética deste procedimento.

Resultados obtidos no nosso grupo de pesquisa mostraram que o uso de ultra-som na reação de Morita-Baylis-Hillman com  $\alpha$ -aminoaldeídos quirais não só reduziu o tempo de reação como também evitou a racemização dos mesmos (tabela 1)<sup>43</sup>.

<sup>41</sup> Haner, R.; Olano, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1676.

<sup>42</sup> a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1612; b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Rodríguez-Acebes, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 826.

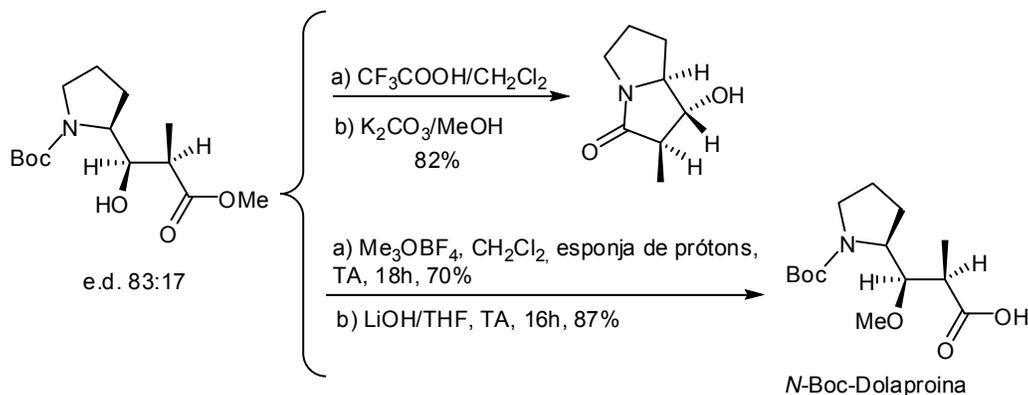
<sup>43</sup> Diaz, G.; Estudos visando a síntese de produtos naturais. Uso de aminoaldeídos quirais na reação de Baylis-Hillman. Influência do ultra-som na diastereosseletividade e na pureza ótica da reação. Relatório de Pós-doutorado, **2003**. Orientador Prof. Dr. Fernando Coelho.



Aldeído	Tempo (h)	%	Produtos/ Razão ( <i>anti</i> : <i>syn</i> )	e.e. %
1, <i>N</i> -BOC-L-Fenilalaninal	40	75	<b>7a</b> : <b>7b</b> ; 7:1	> 99
2, <i>N</i> -BOC -L-Alaninal	32	73	<b>8a</b> : <b>8b</b> ; 4:1	> 99
3, <i>N</i> -BOC-L-Leucinal	24	72	<b>9a</b> : <b>9b</b> ; 7:1	> 99
4, <i>N</i> -BOC-L-Serinal	40	82	<b>10a</b> : <b>10b</b> ; 6:1	> 99
5, <i>N</i> -BOC-L-Proinal	40	86	<b>11a</b> : <b>11b</b> ; 3:1	> 99

**Tabela 1:** Exemplos de adutos de Morita-Baylis-Hillman obtidos com moderada seletividade *anti* e sem sofrer racemização durante o processo.

A partir desta metodologia foi possível sintetizar estereosseletivamente a *N*-BOC-dolaprina<sup>44</sup> (Esquema 2).



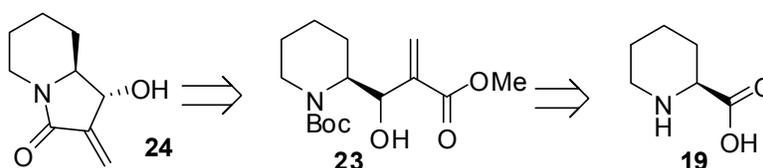
**Esquema 2:** Síntese da *N*-BOC-dolaprina por Coelho e Almeida.

<sup>44</sup> Almeida, W.P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 937.

## 2. OBJETIVOS

A metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa abriu um leque de possibilidades para a síntese enantiosseletiva de várias lactamas bicíclicas ou alcalóides pirrolizidínicos polifuncionalizados, após redução da carbonila.

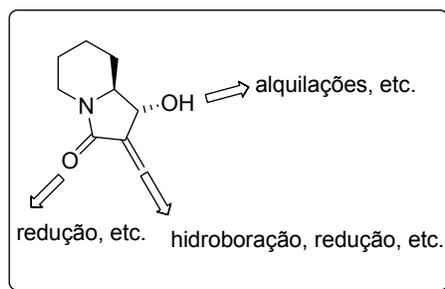
O objetivo agora é sintetizar lactamas bicíclicas quirais a partir da metodologia descrita na introdução e que possam levar a alcalóides indolizidínicos polifuncionalizados de acordo com a retrossíntese mostrada no esquema 3.



**Esquema 3:** Retrossíntese para a obtenção da lactama bicíclica quiral **24** a partir do ácido pipercolínico **19**.

A idéia consiste na obtenção do aduto de Morita-Baylis-Hillman **23** através do ácido pipercolínico quiral **19**. Após uma reação de ciclização intramolecular do aduto espera-se obter a lactama **24** que por sua vez deve levar a indolizidinas após redução da carbonila.

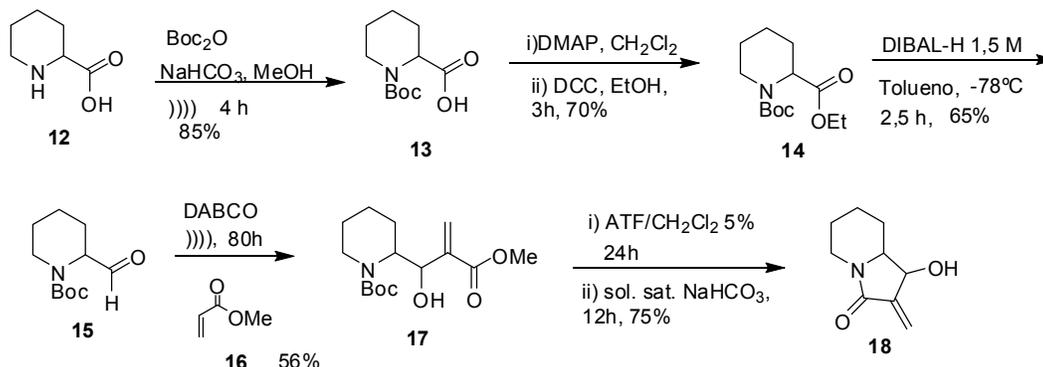
A lactama assim obtida, com três grupos funcionais (metileno exo, amida e hidroxila) seria passível de sofrer diversos tipos de reações como mostrado na figura 2 abrindo assim um leque de possibilidades de derivados da mesma.



**Figura 2:** Possíveis desdobramentos da lactama bicíclica.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Primeiramente foi testada a seqüência na sua forma racêmica como mostrado no esquema 4 partindo do ácido pipercolínico **12** até atingir a lactama bicíclica **18**.



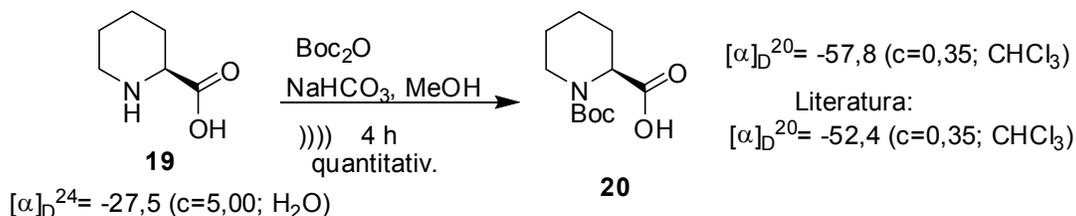
**Esquema 4:** Seqüência reacional racêmica testada para a obtenção da lactama bicíclica **18** a partir do ácido pipercolínico **12**.

Como a rota racêmica descrita foi bem sucedida, partiu-se para a versão assimétrica a qual é detalhada a seguir passo a passo, visto que as reações são as mesmas da seqüência racêmica. A rota foi iniciada com o (*S*)-ácido pipercolínico, que é o enantiômero mais acessível.

#### 3.1. Proteção da amina do ácido pipercolínico **19**:

##### Preparação do ácido (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (**20**).

A primeira reação consistiu na proteção da amina<sup>45</sup> do (*S*)-ácido pipercolínico **19** (da Acros Organics) com BOC de acordo com o esquema 5, pois as etapas seguintes assim o requeriam.



**Esquema 5:** Reação de obtenção do intermediário **20**.

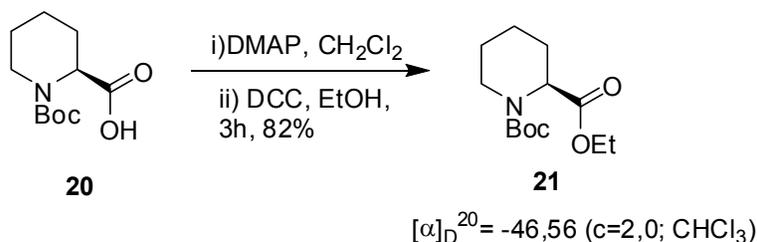
<sup>45</sup> Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J.L. *Synlett*, **1991**, 37.

A formação do produto foi verificada por espectroscopia na região do IV onde se observou o aparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento da carbonila do carbamato em  $1625\text{ cm}^{-1}$  assim como por ressonância de  $^1\text{H}$  onde pode se verificar o aparecimento das metilas do grupo BOC em 1,45 ppm e por  $^{13}\text{C}$  onde se observou o aparecimento do carbono carbonílico do carbamato em 156,09 ppm. A rotação ótica ficou condizente com a literatura também<sup>46</sup>.

### 3.2. Esterificação do ácido pipercolínico *N*-protegido **20**:

#### Preparação do (*S*)-1-*tert*-butil 2-etil piperidina-1,2-dicarboxilato (**21**).

A seguir realizou-se a esterificação com etanol<sup>47</sup> do ácido pipercolínico *N*-protegido **20** de acordo com o esquema 6 com o intuito de futuramente ser reduzido diretamente para o aldeído sem passar pelo álcool.



**Esquema 6:** Reação de obtenção do intermediário **21**.

A formação do produto foi comprovada pelo espectro na região de IV que mostrou o desaparecimento do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do ácido em  $1746\text{ cm}^{-1}$  e a formação do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do éster em  $1740\text{ cm}^{-1}$  assim como pelo ressonância de  $^1\text{H}$  onde pode se verificar o aparecimento do metileno do éster em 4,15 ppm e da metila em 1,23 ppm e pelo  $^{13}\text{C}$  onde se observou o desaparecimento do carbono carbonílico do ácido em 177,78 ppm e o aparecimento do sinal correspondente ao carbono carbonílico do éster em 171,81 ppm.

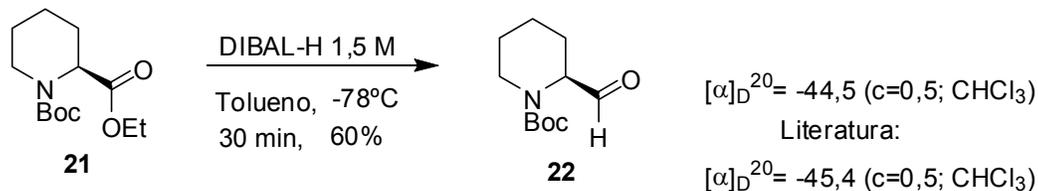
<sup>46</sup> Sánchez-Sancho, F.; Herradón, B. *Tetrahedron Asymm.* **1998**, 9, 1951.

<sup>47</sup> Gilon, C.; Klausner, Y.; Hassner, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3811.

### 3.3. Redução do éster pipercolínico *N*-protegido **21** para o aldeído:

#### Preparação do (*S*)-*tert*-butil 2-formilpiperidina-1-carboxilato (**22**).

De posse do éster partiu-se para a redução<sup>48</sup> do mesmo (esquema 7) com o intuito de preparar o aldeído que será utilizado na reação de Morita-Baylis-Hillman.



**Esquema 7:** Reação de obtenção do intermediário **22**.

A formação do produto foi verificada pelo espectro na região de IV onde se observou o desaparecimento do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do éster em 1740 cm<sup>-1</sup> e a formação do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do aldeído em 1732 cm<sup>-1</sup> assim como pelo ressonância de <sup>1</sup>H onde pode se verificar o desaparecimento do metileno do éster em 4,15 ppm e da metila em 1,23 ppm e o aparecimento do sinal do próton do aldeído em 9,74 ppm e pelo <sup>13</sup>C onde se observou o desaparecimento do carbono carbonílico do éster em 171,81 ppm e o aparecimento do sinal correspondente ao carbono carbonílico do aldeído em 201,52 ppm. A rotação ótica também ficou de acordo com a literatura<sup>49</sup>.

É importante observar que o aldeído se mostrou instável quando armazenado (provavelmente oxidando para o correspondente ácido carboxílico), como era de se esperar a partir dos relatos da literatura<sup>50</sup>.

### 3.4. Síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman **23**:

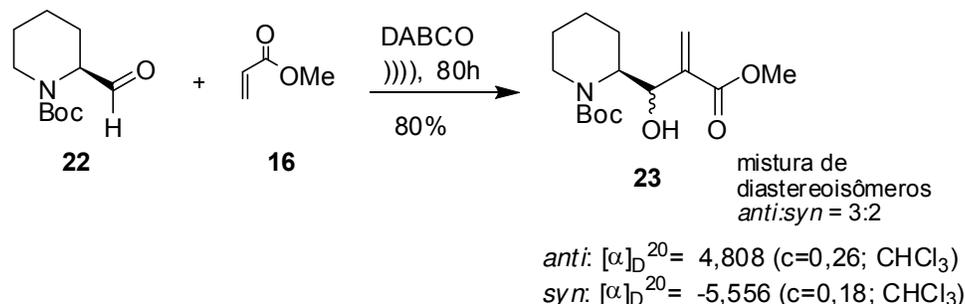
#### Preparação do (*S*)-*tert*-butil 2-(1-hidroxi-2-(metoxicarbonil)alil)piperidina-1-carboxilato (**23**).

<sup>48</sup> Golebiowski, A.; Jacobsson, U.; Jurczak, J. *Tetrahedron*, **1987**, *13*, 3063.

<sup>49</sup> Romo, D.; Meyer, S.D.; Johnson, D.D.; Schreiber, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7906.

<sup>50</sup> Fehrentz, J.A.; Castro, B. *Synthesis*, **1983**, 676.

A seguir realizou-se a etapa chave que consiste na síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman que será o precursor direto da lactama **24** de acordo com o esquema 8.



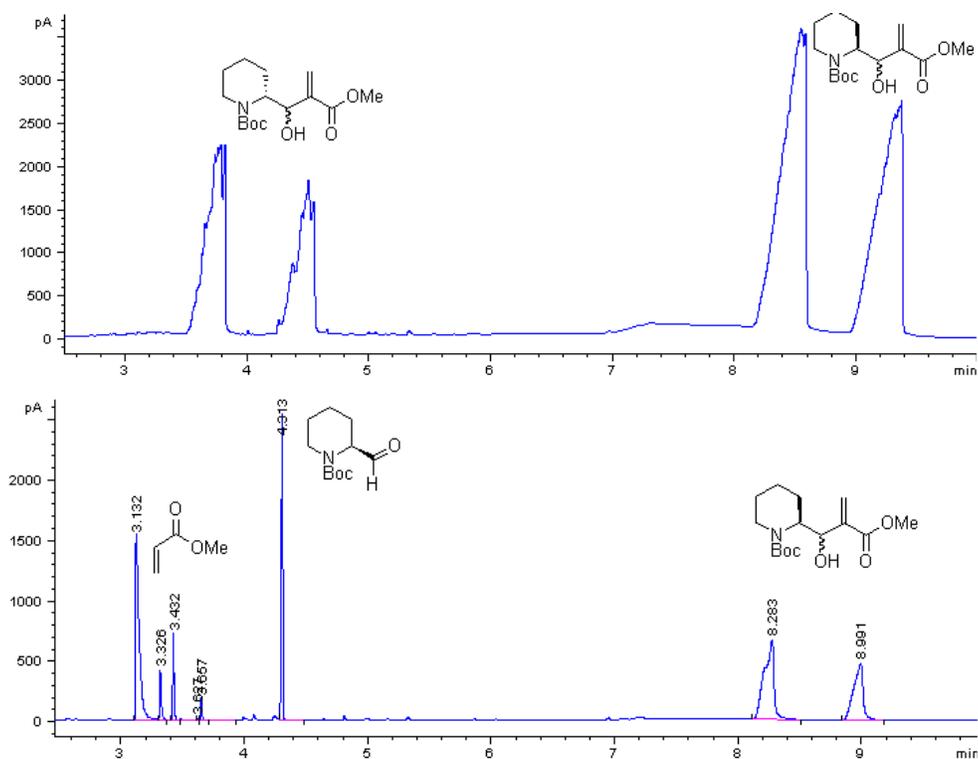
**Esquema 8:** Reação de obtenção do intermediário **23**.

A formação do produto foi comprovada por espectroscopia na região do IV cujo espectro mostrou o desaparecimento do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do aldeído em  $1732\text{ cm}^{-1}$  e a formação do sinal correspondente ao estiramento da carbonila do éster conjugado em  $1717\text{ cm}^{-1}$  assim como o aparecimento do estiramento da hidroxila em  $3418\text{ cm}^{-1}$  e do estiramento da ligação dupla conjugada di-substituída geminal em  $1666\text{ cm}^{-1}$ .

Da mesma forma, o espectro de ressonância de  $^1\text{H}$  mostrou o desaparecimento do sinal do aldeído em 9,74 ppm e o aparecimento do sinal da metila do éster em 3,80 ppm e aparecimento dos prótons correspondentes ao alceno terminal conjugado em 6,18 ppm e 5,71 ppm. No  $^{13}\text{C}$  observou-se o desaparecimento do sinal do carbono correspondente à carbonila do aldeído em 201,52 ppm e o aparecimento do carbono carbonílico do éster em 167,07 ppm e os carbonos correspondentes à ligação dupla conjugada em 138,73 ppm e em 127,15 ppm.

Não foi observada racemização durante a reação como mostrado na figura 3. O primeiro cromatograma da figura mostra a reação feita com o aldeído pipercolínico *N*-BOC racêmico (esquema 4). Nele observamos os quatro diastereoisômeros do aduto de Morita-Baylis-Hillman esperados. No segundo cromatograma da mesma figura observa-se claramente a não racemização do

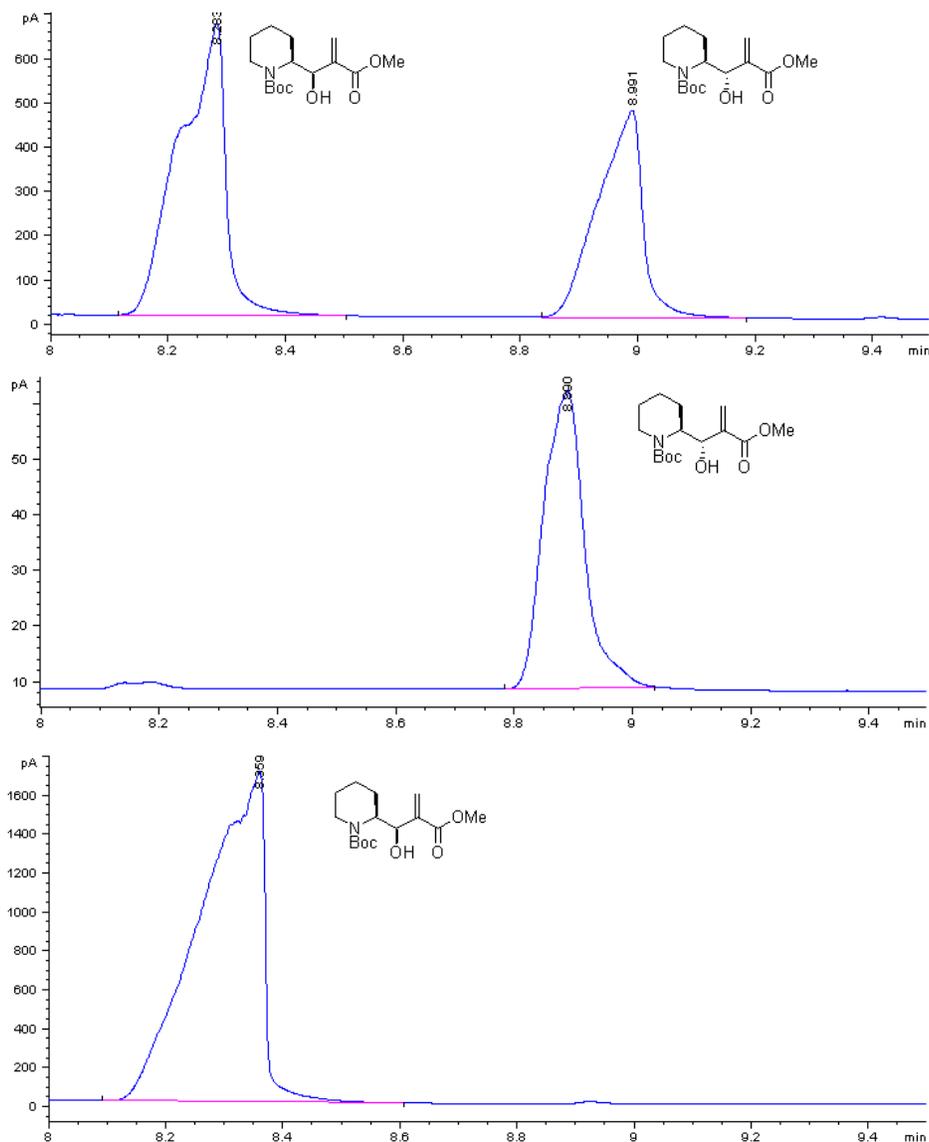
produto quando feita a reação com o aldeído pipecolínico quiral. Esta metodologia veio confirmar resultados já obtidos anteriormente neste grupo de pesquisa de que o uso de ultra-som ajuda a evitar a racemização dos produtos já que a reação é acelerada, o que faz com que o contato dos produtos com a base DABCO seja minimizado.



**Figura 3:** Obtenção dos adutos nas versões racêmica vs quiral. Condições empregadas: Coluna quiral HP ( $\beta$ -cyclodextrina permetilada 20%): 100 °C/min; 5 °C/min até 220 °C; 220 °C/30 min; post run 230 °C/5 min;  $t$  total = 33.4 +5 (post run) = 38.4 min; Tinjetor = 200 °C; Tdetetor = 230 °C; flux = 1.5 mL/min. As mesmas condições foram empregadas nos cromatogramas restantes.

Da reação foram isolados dois diastereoisômeros que foram separados por coluna cromatográfica (figura 4) fornecendo os produtos numa razão de 3:2. Os valores de  $J$  obtidos para o próton carbinólico foram de 10,26 e 9,77 Hz respectivamente. De acordo com a literatura, para sistemas similares, o diastereoisômero majoritário deve ser *anti*, mas como os valores dos acoplamentos são relativamente próximos, deixou-se para avaliar a estereoquímica na hora de ciclar um dos diastereoisômeros (o majoritário) para

ter certeza. Como será visto no próximo tópico, o diastereoisômero majoritário resultou ser o *anti* o que está de acordo com resultados prévios obtidos no grupo. A racionalização deste resultado está baseada no modelo de cadeia aberta de Felkin-Ahn<sup>51</sup>.



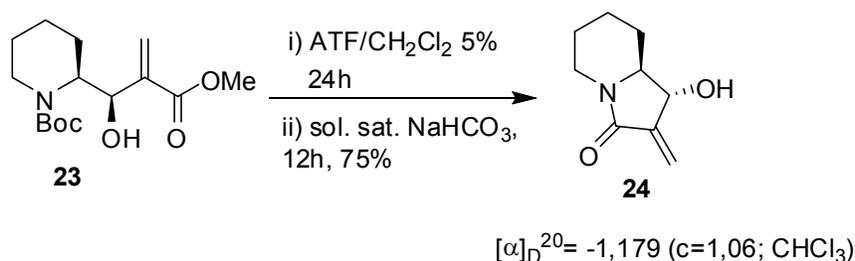
**Figura 4:** Cromatogramas da mistura diastereoisomérica dos adutos de Morita-Baylis-Hillman obtidos e de cada um deles separado após cromatografia em coluna.

<sup>51</sup> (a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199. (b) Ahn, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 144. (c) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.

### 3.5. Síntese da lactama **24**:

#### Preparação do (S)-1-hidroxi-2-metileno-hexahidroindolizin-3(5H)-ona (**24**).

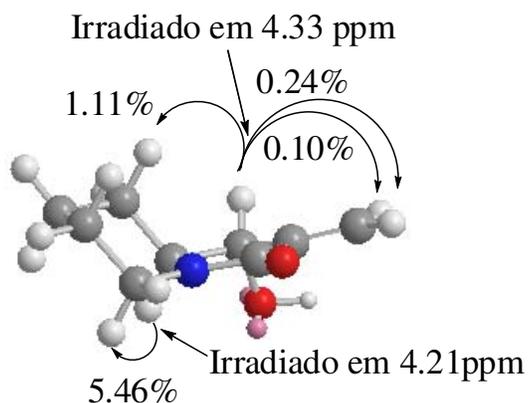
Por fim, procedeu-se a síntese da lactama **24** a partir do aduto de Morita-Baylis-Hillman **23** majoritário via desproteção ácida do grupo BOC e concomitante ciclização intramolecular em meio alcalino de acordo com o esquema 9.



**Esquema 9:** Reação de obtenção da lactama bicíclica **24**.

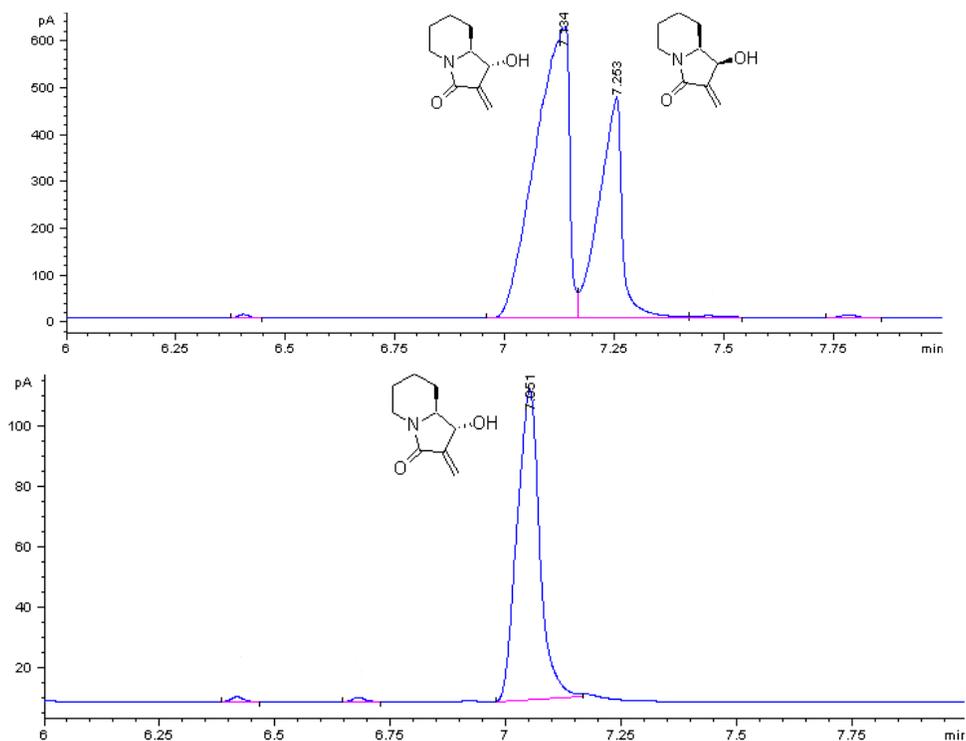
A formação do produto foi verificada pelo IV onde se observou o desaparecimento dos sinais correspondentes ao estiramento da carbonila da amida do BOC em 1688 cm<sup>-1</sup> e ao estiramento da carbonila do éster conjugado em 1717 cm<sup>-1</sup>, assim como a formação do sinal correspondente ao estiramento da carbonila da lactama em 1683 cm<sup>-1</sup> típica para estes sistemas. Da mesma forma, o espectro de ressonância de <sup>1</sup>H mostrou o desaparecimento do sinal da metila do éster em 3,80 ppm e das metilas do BOC em 1,37 ppm. O <sup>13</sup>C por sua vez mostra o desaparecimento do sinal correspondente ao carbono carbonílico do éster em 167,07 ppm e do carbono carbonílico do BOC em 154,84 ppm, assim como o surgimento do sinal do carbono carbonílico da lactama em 164,86 ppm.

Para se confirmar as estereoquímicas relativa e absoluta do diastereoisômero utilizado na etapa de ciclização, realizaram-se experimentos de nOe como mostrado na figura 5. A partir dos incrementos observados, assim como da ausência de incremento entre o próton carbinólico e o próton do carbono terciário vicinal, foi possível determinar que o aduto majoritário de Morita-Baylis-Hillman utilizado era *anti*.



**Figura 5:** Experimento de nOe sobre a lactama bicíclica **24**.

A figura 6 mostra os cromatogramas das indolizidinas obtidas na versão racêmica e quiral respectivamente<sup>52</sup>.



**Figura 6:** Cromatogramas das lactamas obtidas na versão racêmica (cromatograma superior) e da lactama obtida na versão quiral (cromatograma inferior).

<sup>52</sup> Coelho, F.; Diaz, G.; Abella, C.A.M.; Almeida, W.P. *Synlett*, **2006**, 3, 435-439.

## 4. CONCLUSÕES

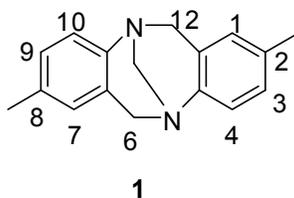
Ficou evidente o potencial dos adutos de Morita-Baylis-Hillman na síntese de lactamas polifuncionalizadas que podem ser manipuladas de inúmeras formas para se alcançar por exemplo alcalóides indolizidínicos. As reações na versão racêmica aconteceram sem grandes problemas e em bons rendimentos. A versão quiral foi igualmente bem sucedida. O aldeído quiral sintetizado não racemizou nas condições empregadas na síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman. A reação forneceu dois diastereoisômeros que foram separados por coluna e o majoritário (*anti* e previsto) empregado na síntese de uma lactama bicíclica quiral. Estas lactamas funcionalizadas são precursoras diretas de indolizidinas pela simples redução da carbonila da lactama.

## CAPÍTULO 3

### A) SÍNTESE DE BASES DE TRÖGER E AVALIAÇÃO DA SUA POSSÍVEL ATIVIDADE CATALÍTICA NA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.

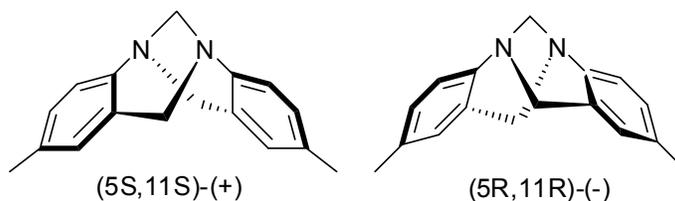
#### 1. INTRODUÇÃO

A base de Tröger (2,8-dimetil-6H,12H-(5,11)-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina) (**1**, Figura 1), foi descrita pela primeira vez em 1887 por J. Tröger<sup>53</sup>.



**Figura 1:** Exemplo de base de Tröger e convenção numérica.

A base de Tröger é uma molécula quiral, com eixo de simetria  $C_2$  e pode ser representada nas formas enantioméricas (5S,11S)-(+) e (5R,11R)-(-) conforme mostrado na Figura 2.



**Figura 2:** Formas enantioméricas da base de Tröger.

Este composto representa um referencial estereoquímico, pois se trata da primeira amina, assimétrica devido somente à geometria piramidal sobre o

<sup>53</sup> Tröger, J. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 225-245.

nitrogênio, a ser resolvida óticamente<sup>54</sup>. Ela possui uma velocidade de interconversão configuracional tão baixa que permite a resolução do produto nas suas formas enantioméricas.

As bases de Tröger começaram a receber atenção em meados da década de 1980 devido ao crescente interesse na síntese de sistemas moleculares biomiméticos, enzimas sintéticas e receptores aniônicos<sup>55</sup>. A armação quiral relativamente rígida destas bases serve para a construção de sistemas biomiméticos ou quelantes. Um dos principais pioneiros nesta área foi Wilcox<sup>56</sup>. A característica essencial de uma pequena molécula receptora é a concavidade. A grande maioria dos receptores sintéticos possui anéis macrocíclicos para forçar a formação de superfícies côncavas. Por outro lado, a base de Tröger contém uma cavidade profunda o suficiente para se ligar a pequenas moléculas e as suas concavidades são produzidas sem ter que recorrer a elementos estruturais macrocíclicos. O ângulo formado pelos planos contendo as duas fenilas varia dependendo dos substituintes do anel e está compreendido entre 92°-104°<sup>57</sup>.

Outros usos das bases de Tröger envolvem aplicações como agente de solvatação quiral<sup>58</sup>, catalisador<sup>59</sup> usando complexos de metais de transição contendo a base de Tröger, como ligantes quirais<sup>60</sup>, e como agentes que interagem com o DNA por ligação, intercalação ou clivagem do mesmo<sup>61</sup>. Algumas

---

<sup>54</sup> Prelog, V.; Wieland, P.; *Helv. Chim. Acta*, **1944**, 27, 1127.

<sup>55</sup> a) Adrian, J.R., J. C.; Wilcox, C.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8055-8057, b) Crossley, M. J.; Hambley, T. W.; Mackay, L. G.; Try, A. C.; Walton, R.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1077-1079, c) Crossley, M. J.; Mackay L. G.; Try, A. C.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1925-1927, d) Goswami, S.; Ghosh, K.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4503-4506, e) Manjula, A.; Nagarajan, M.; *Tetrahedron*, **1997**, 53, 11859-11868, f) Hansson, A. P.; Norrby, P.; Wärnmark, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39 4565-4568.

<sup>56</sup> a) Wilcox, C. S.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5749-5752, b) Wilcox, C. S.; Cowart, M. D.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5563-5566.

<sup>57</sup> a) Larson, S. B.; Wilcox, C. S.; *Acta Crystallogr., Sect. C*, **1986**, C42, 224-227, b) Pardo, C.; Alkorta, I.; Elguero, J.; *Tetrahedron Asymm.* **2006**, 17, 191.

<sup>58</sup> Wilen, S. H.; Qi, J. Z.; Williard, P. G.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 485-487.

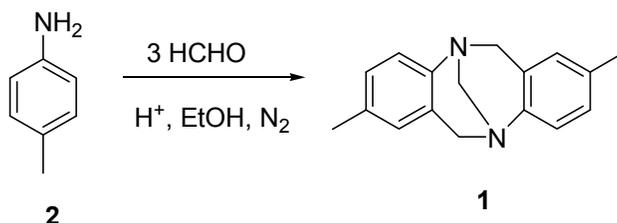
<sup>59</sup> Goldberg, Y.; Alper, H.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 369-372.

<sup>60</sup> Harmata, M.; Kahraman, M.; *Tetrahedron Asymm.*, **2000**, 11, 2875-2879.

<sup>61</sup> a) Yashima, E.; Akashi, M.; Miyauchi, N.; *Chem. Lett.* **1991**, 1017-1020, b) Tatibouët, A.; Demeunynck, M.; Andraud, C.; Collet, A.; Shomme, J.; *Chem. Commun.* **1999**, 161-162, c) Bailly, C.; Laine, W.; Demeunynck, M.; Lhome, J.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2000**, 273, 681-685, d) Baldeyrou, B.; Tardy, C.; Bailly, C.; Colson, P.; Houssier, C.; Charmantray, F.; Demeunynck, M.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, 37, 315-322.

delas mostraram inclusive atividade biológica como, por exemplo, atividade inibitória da enzima sintetase tromboxano  $A_2^{62}$ , responsável por desencadear problemas circulatórios e enfarto.

A síntese clássica envolve a reação de derivados de anilina com formaldeído em meio alcoólico promovido por ácido, em atmosfera inerte, como ilustrado no esquema 1<sup>63</sup>.



**Esquema 1:** Protocolo usual para a obtenção da base de Tröger 1.

## 2. OBJETIVOS

Devido ao conhecimento na síntese de bases de Tröger<sup>64</sup> e ao fato destas bases serem aminas terciárias, decidiu-se explorar o potencial destes compostos como possíveis candidatos a atuarem como catalisadores na reação de Morita-Baylis-Hillman. Diferentes bases têm sido empregadas na literatura tanto alifáticas como aromáticas (Figura 3)<sup>65</sup>. O fato de as bases de Tröger serem quirais permitiria também a síntese assimétrica de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

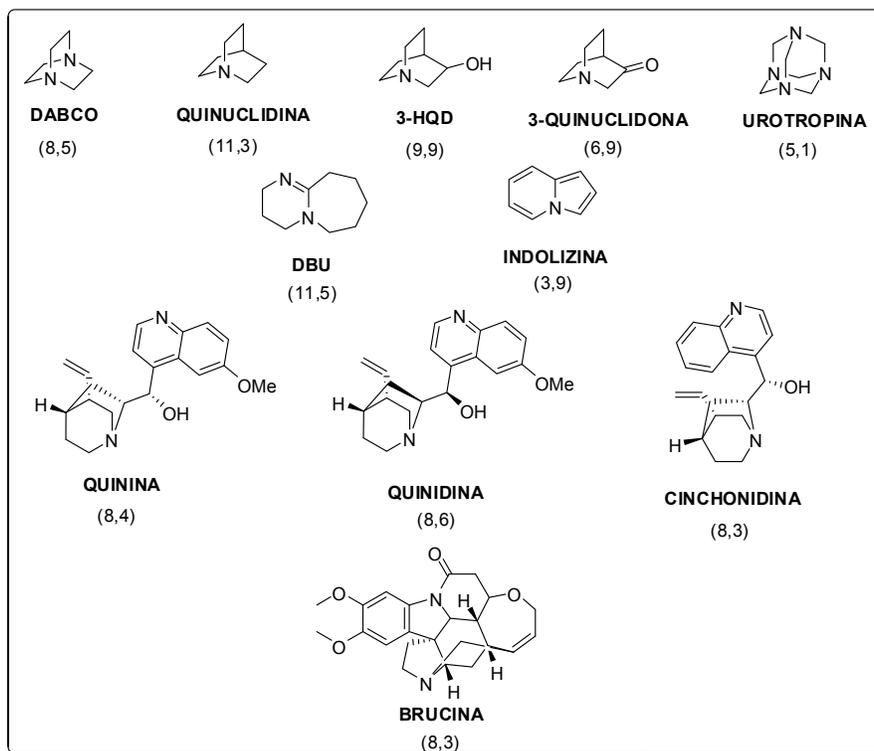
<sup>62</sup> Johnson, R. A.; Gorman, R. R.; Wnuk, R. J.; Crittenden, N. J.; Aiken, J. W.; *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 3202.

<sup>63</sup> Embora o uso de formaldeído em meio etanólico ácido seja o mais empregado, existem exemplos alternativos: a) Johnson, R. A.; *U. S. Patent* **1984**, nº 4447607, b) Bag, B. G.; Maitra U.; *Synth. Commun.*, **1995**, *25* (12), 1849-1856, c) Webb, T.H.; Wilcox, C. S.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 363-365, d) Becker, D. P.; Finnegan, P. M.; Collins, P. W.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1889-1892, e) Cekavicus, B.; Liepinsh, E.; Vigante, B.; Sobolevs, A.; Ozols, J.; Duburs, G.; *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4239-4241, f) Abonia, R.; Rengifo, E.; Quiroga, J.; Insuasty, B.; Sánchez, A.; Cobo, J.; Low, J.; Noguerras, M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5617-5620.

<sup>64</sup> Abella, C.A.M.; Rodembusch, F.S.; Stefani, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5601.

<sup>65</sup> a) Drewes, S.E.; Ross, G.H.P. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4653, b) Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049, c) Balan, D.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2521, d) Shi, M.; Xu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507.

Portanto previu-se a síntese do derivado mais simples de base de Tröger para analisar a sua possível atividade frente a aldeídos ativados.



**Figura 3:** Catalisadores usados na reação de Morita-Baylis-Hillman com seus respectivos valores de pKa.

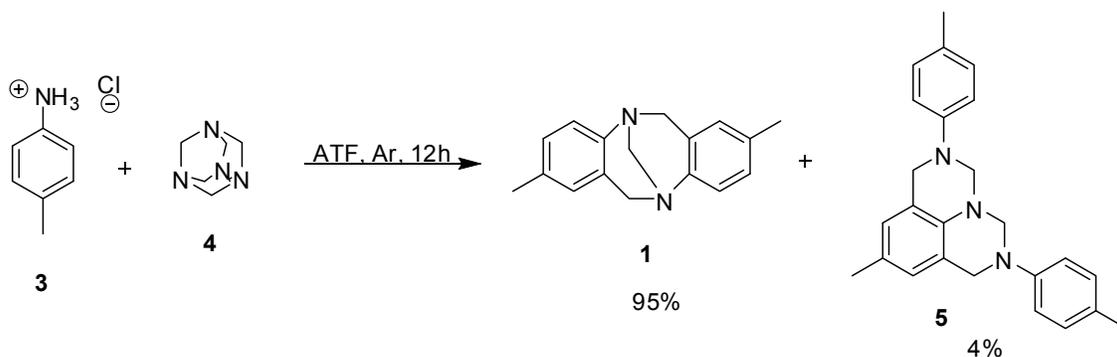
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.1. Síntese da base de Tröger 1:

**Preparação do (2,8-dimetil-6H,12H-(5,11)-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina) (1).**

A primeira reação consistiu na síntese da base de Tröger **1** de acordo com o esquema 2<sup>66</sup> a partir de cloridrato de *p*-toluidina **3** usando urotropina **4** como fonte de metileno e promovida por ácido trifluoroacético (ATF).

<sup>66</sup> Johnson, R. A.; Gorman, R. R.; Wnuk, R. J.; Crittenden, N. J.; Aiken, J. W. *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 3202.

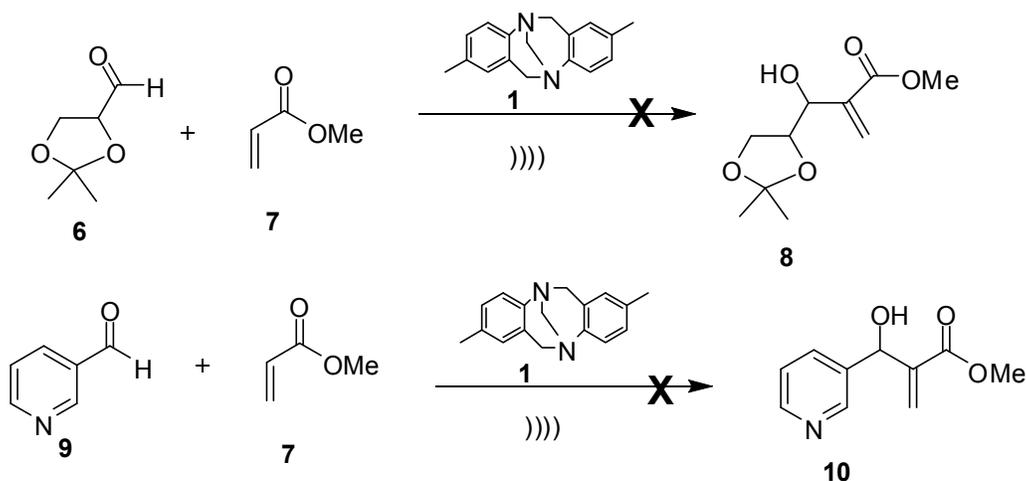


**Esquema 2:** Reação de obtenção da base de Tröger 1.

A formação do produto foi verificada por ressonância de  $^1\text{H}$  onde pode se verificar o aparecimento dos sinais correspondentes aos metilenos benzílicos como dupletos em 4,75 e 4,17 ppm  $J=16,65$  Hz correspondentes ao acoplamento geminal. O metileno que está entre os dois nitrogênios no produto aparece como um sinpleto em 4,47 ppm, Da mesma forma, o  $^{13}\text{C}$  mostrou o surgimento dos metilenos benzílicos em 58,53 ppm e o metileno que está entre os dois nitrogênios em 67,32 ppm. Além do produto esperado isolou-se também um subproduto identificado como 5 em 4%.

### 3.2. Tentativa de síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman usando a base de Tröger 1:

De posse da base de Tröger 1 partiu-se para a tentativa de síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman inicialmente usando-se aldeídos conhecidamente reativos. As tentativas são mostradas no esquema 3 e em nenhum caso houve formação de produto, somente recuperação de material de partida.



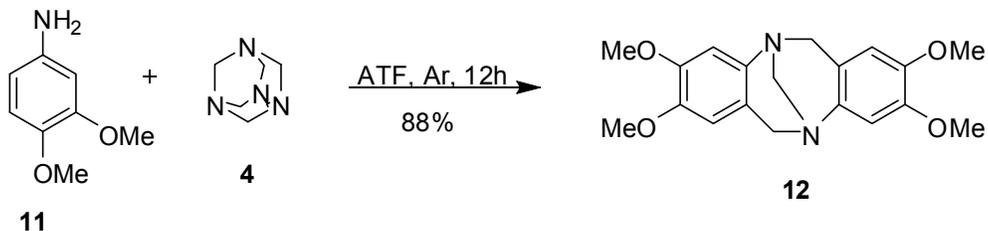
**Esquema 3:** Tentativas de síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman **8** e **10** sob catálise da base de Tröger **1**.

Talvez a falta de reatividade deva-se ao fato de a amina da base de Tröger **1** não ser nucleofílica o suficiente, embora o seu pKa de 3,5 não seja muito diferente do da indolizina por exemplo, cujo pKa é de 3,9. Dessa forma, com o intuito de deixar a amina mais nucleofílica, decidiu-se sintetizar uma nova base de Tröger com mais e melhores grupos doadores nos anéis aromáticos.

### 3.3. Síntese da base de Tröger **12**:

**Preparação do (2,3,8,9-tetrametoxi-6H,12H-(5,11)-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina) (**12**).**

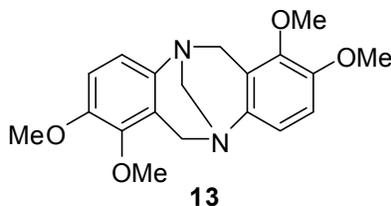
Assim, optou-se por usar o 4-aminoveratrol para se obter uma base de Tröger com quatro bons grupos doadores de acordo com o esquema 4.



**Esquema 4:** Reação de obtenção da base de Tröger **12**.

Obteve-se como único regioisômero a base de Tröger **12**. O outro possível regioisômero seria o **13** (figura 4) o qual não foi formado provavelmente devido ao

efeito estérico das metilas o que ficou confirmado pela ausência de acoplamento orto entre os prótons dos anéis aromáticos.

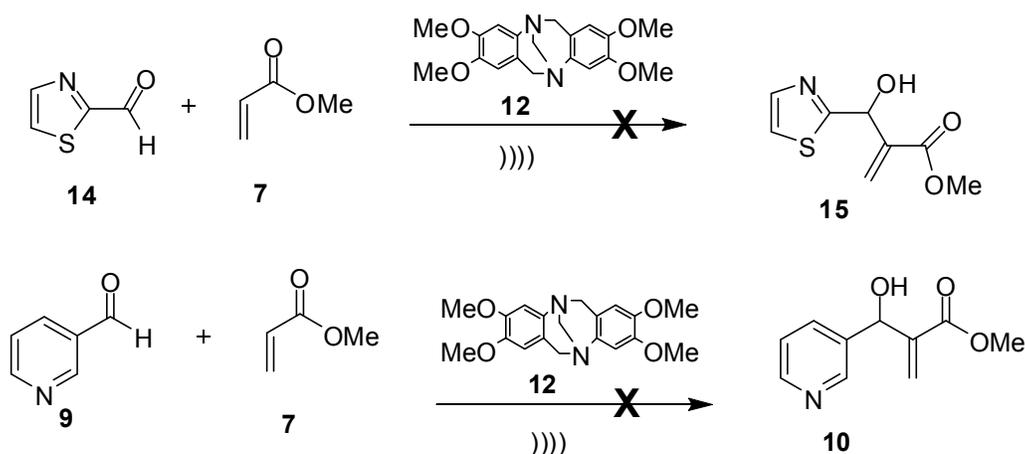


**Figura 4:** Possível regioisômero não formado na síntese da base de Tröger **12**.

A formação do produto **12** foi verificada por ressonância de  $^1\text{H}$  onde pode se verificar o aparecimento dos sinais correspondentes aos metilenos benzílicos como dupletos em 4,60 e 4,07 ppm  $J = 16,50$  Hz correspondentes ao acoplamento geminal. O metileno que está entre os dois nitrogênios no produto aparece como um singlete em 4,28 ppm. Da mesma forma, o  $^{13}\text{C}$  mostrou o surgimento dos metilenos benzílicos em 57,89 ppm e o metileno que está entre os dois nitrogênios em 67,12 ppm.

### 3.4. Tentativa de síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman usando a base de Tröger **12**:

De posse da nova base de Tröger **12** partiu-se para a tentativa de síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman de acordo com o esquema 5.

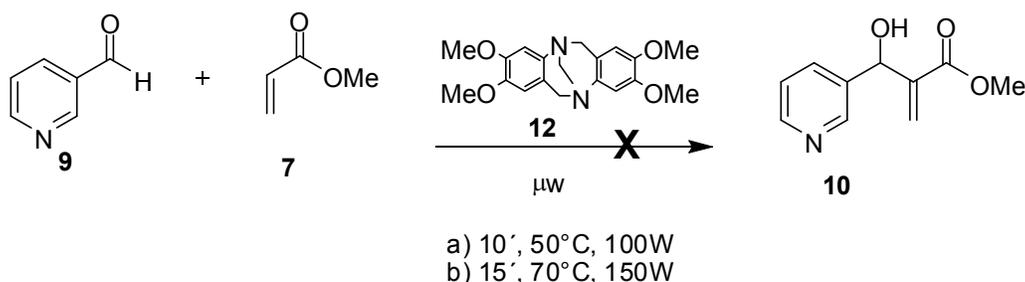


**Esquema 5:** Tentativas de síntese dos adutos de Morita-Baylis-Hillman **15** e **10** sob catálise da base de Tröger **12**.

Novamente não foi observada nenhuma reação. Não está claro ainda o porquê da reação não acontecer, pois a base de Tröger não é muito diferente das bases usualmente empregadas como mencionado na introdução.

### 3.5. Tentativa de síntese de adutos de Morita-Baylis-Hillman usando a base de Tröger **12** sob ativação de microondas monomodal:

Devido ao insucesso com a síntese de adutos via ultrassom, decidiu-se por testar microondas<sup>67</sup> como uma outra forma de ativação física conforme mostra o esquema 6, mas novamente não houve nenhuma reação.



**Esquema 6:** Tentativa de síntese do aduto de Morita-Baylis-Hillman **10** sob catálise da base de Tröger **12** e ativação física de microondas monomodal.

## 4. CONCLUSÕES.

Todas as tentativas de usar as bases de Tröger como base para catalisar reações de Morita-Baylis-Hillman se mostraram infrutíferas. Mesmo sintetizando um derivado mais rico eletronicamente, portanto mais nucleofílico, não levou aos adutos desejados. Não está claro ainda porque as reações não aconteceram.

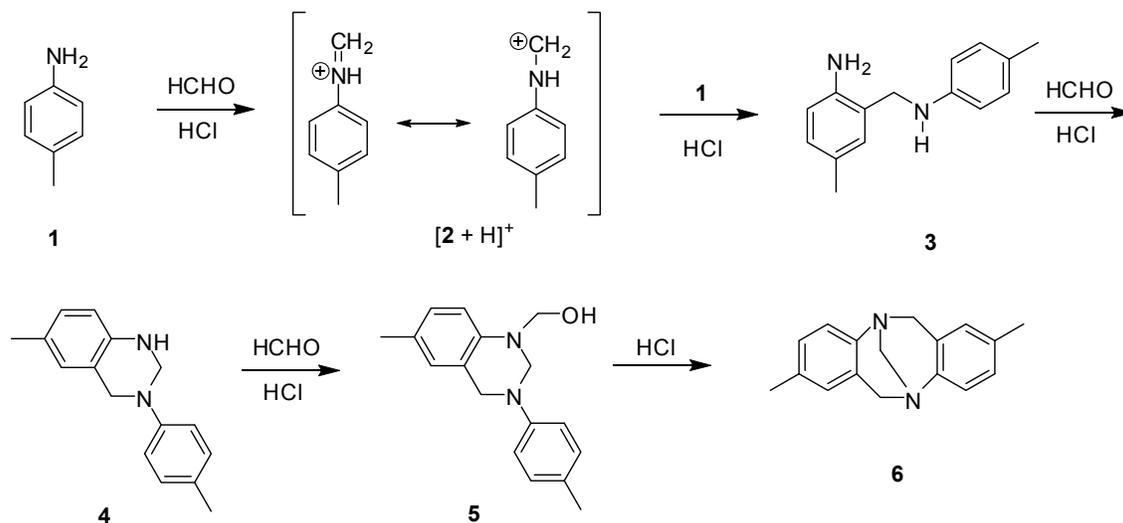
<sup>67</sup> Para exemplos de reações de Morita-Baylis-Hillman em microondas ver: a) Kundu, M. K.; Mukherjee, S. B.; Balu, N.; Padmakumar, R.; Bhat, S. V.; *Synlett*, **1994**, 444; b) Octavio, R.; de Souza, M. A.; Vasconcellos, M. L. A. A.; *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 1383–1389.

## B) ESTUDO MECANÍSTICO DA FORMAÇÃO DE BASES DE TRÖGER POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS.

### 1. INTRODUÇÃO

#### 1.1 Síntese de bases de Tröger

O mecanismo da formação e a reatividade destas bases foram extensivamente estudados por Wagner<sup>68</sup>. A seqüência mecanística proposta por ele está representada no esquema 1.

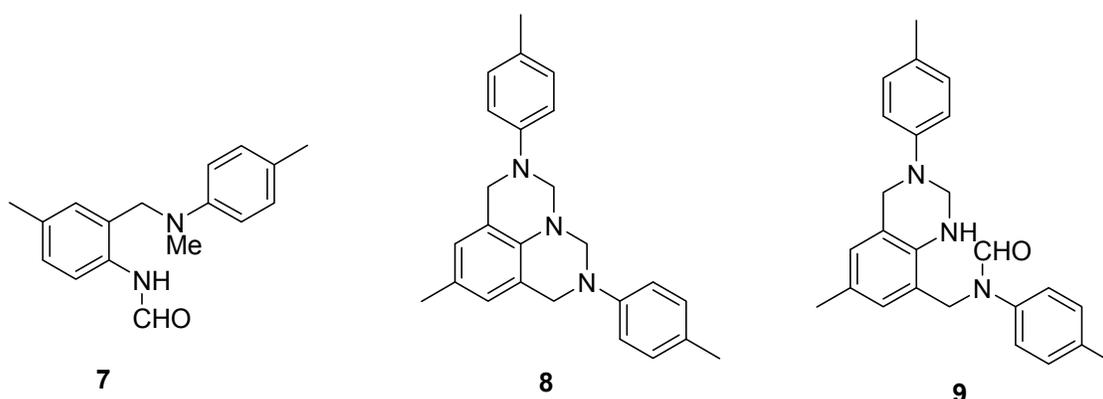


**Esquema 1:** Proposta mecanística original de Wagner para a formação da base de Tröger 6.

A primeira etapa envolve a reação da *p*-toluidina 1 com formaldeído em meio ácido para fornecer como intermediário o cátion imínio 2. Este então reage com a *p*-toluidina 1 via reação de substituição eletrofílica aromática para fornecer a anilina 3. A seguir, um segundo equivalente de formaldeído reage com 3 para dar o intermediário cíclico 4. Finalmente o composto 4 reage com um terceiro

<sup>68</sup> a) Wagner, E. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 1296; b) Miller, T. R.; Wagner, E. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63, 832.

equivalente de formaldeído para dar o intermediário **5** que deve levar a um cátion imínio que irá reagir via substituição eletrofílica aromática intramolecular para fornecer a base de Tröger **6**. Wagner demonstrou que pela ação de formaldeído e ácido nos compostos **3** e **4**, independentemente sintetizados, forneceram a base de Tröger **6**, indicando que elas devem fazer parte do mecanismo. Acredita-se que o composto **5** é um intermediário embora evidências conclusivas estejam ausentes. Farrar<sup>69</sup>, por outro lado, propôs a estrutura **7** (figura 1) em lugar da **4**. Ele também isolou um subproduto identificado como diazajulolidina **8** e propôs o composto **9** como o intermediário para a sua formação. Este subproduto pode ser formado provavelmente pelo ataque intermolecular da *p*-toluidina **1** sobre o cátion imínio do intermediário **5**, a seguir com um quarto equivalente de formaldeído e finalmente uma substituição eletrofílica aromática intramolecular.



**Figura 1:** Intermediários propostos por Farrar para a formação da base de Tröger e seu subproduto **8**.

## 2. OBJETIVOS

Nos últimos anos, a espectrometria de massas com ionização por “electrospray” (ESI-MS) tem se difundido às mais diversas áreas da ciência. A importância desta técnica reflete-se no número crescente de artigos publicados

<sup>69</sup> Farrar, W. V.; *J. Appl. Chem.* **1964**, 389-399.

que a utilizam, seja para simples determinação da massa molecular e/ou quantificação de uma substância ou mesmo em estudos de determinação estrutural.

Apesar de existir consenso nos aspectos gerais mecanísticos da formação da base de Tröger, o curso detalhado das reações é desconhecido. Consequentemente realizou-se um estudo da formação da base de Tröger através da reação entre *p*-toluidina e urotropina ou formaldeído como fontes de metileno pelo monitoramento da reação online com e sem microreator acoplado diretamente à fonte de ESI de um espectrômetro de massa Q-TOF, focando na detecção direta e caracterização espectrométrica das espécies catiônicas. O trabalho foi feito em conjunto com o grupo do professor Marcos Eberlin do laboratório Thomson.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste estudo foram realizados experimentos de espectrometria de massas via infusão direta de ionização via electrospray assim como tandem (ESI-MS/MS). A técnica de ESI-MS foi selecionada porque está se tornando importante para estudos mecanísticos de reações químicas em solução<sup>70</sup>. Já que ESI é conhecido por ser altamente eficiente na transferência de íons para a fase gasosa, de uma forma suave que frequentemente causa pouca ou nenhuma dissociação, fornecendo assim rápidas imagens da população iônica em solução, nós esperávamos que ESI-MS poderia de forma eficiente captar intermediários importantes assim como reagentes e produtos, diretamente da solução para a fase gasosa, seja na forma catiônica ou protonada (esperado ser abundante em meio

---

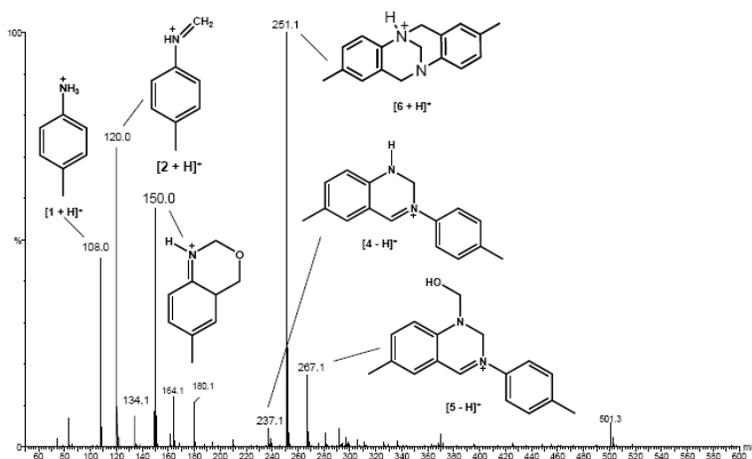
<sup>70</sup> (a) Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4430; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330. (b) Domingos, J. B.; Longhinotti, E.; Brandao, T. A. S.; Bunton, C. A.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Nome, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6024. (c) Meurer, E. C.; Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1391. (d) Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2568; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514.

ácido), de forma a permitir a sua caracterização apropriada tanto via experimentos de ESI-MS como por ESI-MS/MS<sup>71</sup>.

### 3.1 Experimentos utilizando formaldeído como fonte de metileno:

Primeiramente foi realizada a reação entre *p*-toluidina e formaldeído em ácido trifluoroacético como solvente<sup>72</sup>.

A temperatura ambiente, uma solução clara foi formada e injetada diretamente na fonte de ESI operando no modo de íon positivo. Após aproximadamente 3 minutos de misturar, o ESI-MS (Figura 2) detectou quatro espécies catiónicas atribuídas aos participantes chaves da reação: o reagente protonado  $[1 + H]^+$  de *m/z* 108,  $[2 + H]^+$  de *m/z* 120,  $[4 - H]^+$  de *m/z* 237 (a espécie que precede **4**), e o produto final, ou seja a base de Tröger protonada  $[6+H]^+$  de *m/z* 251. Estas espécies chaves foram caracterizadas por dissociação induzida por colisão (CID) via experimentos de ESI(+)-MS/MS.



**Figura 2:** Espectro de ESI-MS para a reação de *p*-toluidina com formaldeído em meio ácido (ATF) após 3 minutos de reação.

<sup>71</sup> (a) Whitehouse, C. M.; Dreyer, R. N.; Yamashita, M.; Fenn, J. B. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 675. (b) Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M. *Science* **1989**, *246*, 64. (c) de la Mora, J. F.; Van Berckel, G. J.; Enke, C. G.; Cole, R. B.; Martinez-Sanchez, M.; Fenn, J. B. *J. Mass Spectrom.* **2000**, *35*, 939.

<sup>72</sup> Johnson, R. A.; Gorman, R. R.; Wnuk, R. J.; Crittenden, N. J.; Aiken, J. W.; *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 3202-3206.

Após mais alguns minutos (5 minutos), o ESI-MS mostra que a maior parte de **2** foi consumido e que  $[\mathbf{6} + \text{H}]^+$  de  $m/z$  251 era o íon com a maior concentração de todos, com um pouco de residual  $[\mathbf{4} - \text{H}]^+$  de  $m/z$  237. Assim, a técnica de monitoramento ESI-MS(/MS) na reação de *p*-toluidina e formaldeído em ácido trifluoroacético, permitiu interceptar e caracterizar nas suas formas catiônicas, dois intermediários chaves, **2** e **4** (esquema 1). O íon de  $m/z$  237 resulta da perda de hidreto de **4**. Acreditamos que **4** é oxidado na fonte de ESI<sup>73</sup>, e que a força motriz para esta oxidação é a formação do intermediário estável  $[\mathbf{4} - \text{H}]^+$  que possui uma carga positiva altamente estabilizada pelo sistema de ressonância estendido.

Os íons de  $m/z$  134, 150, e 267, foram também isolados e dissociados (figura 3A-C).

---

<sup>73</sup> Cerchiaro, G.; Saboya, P. L.; Ferreira, A. M. C.; Tomazela, D. M.; Eberlin, M. N. *Transition Met. Chem.* **2004**, *29*, 495.

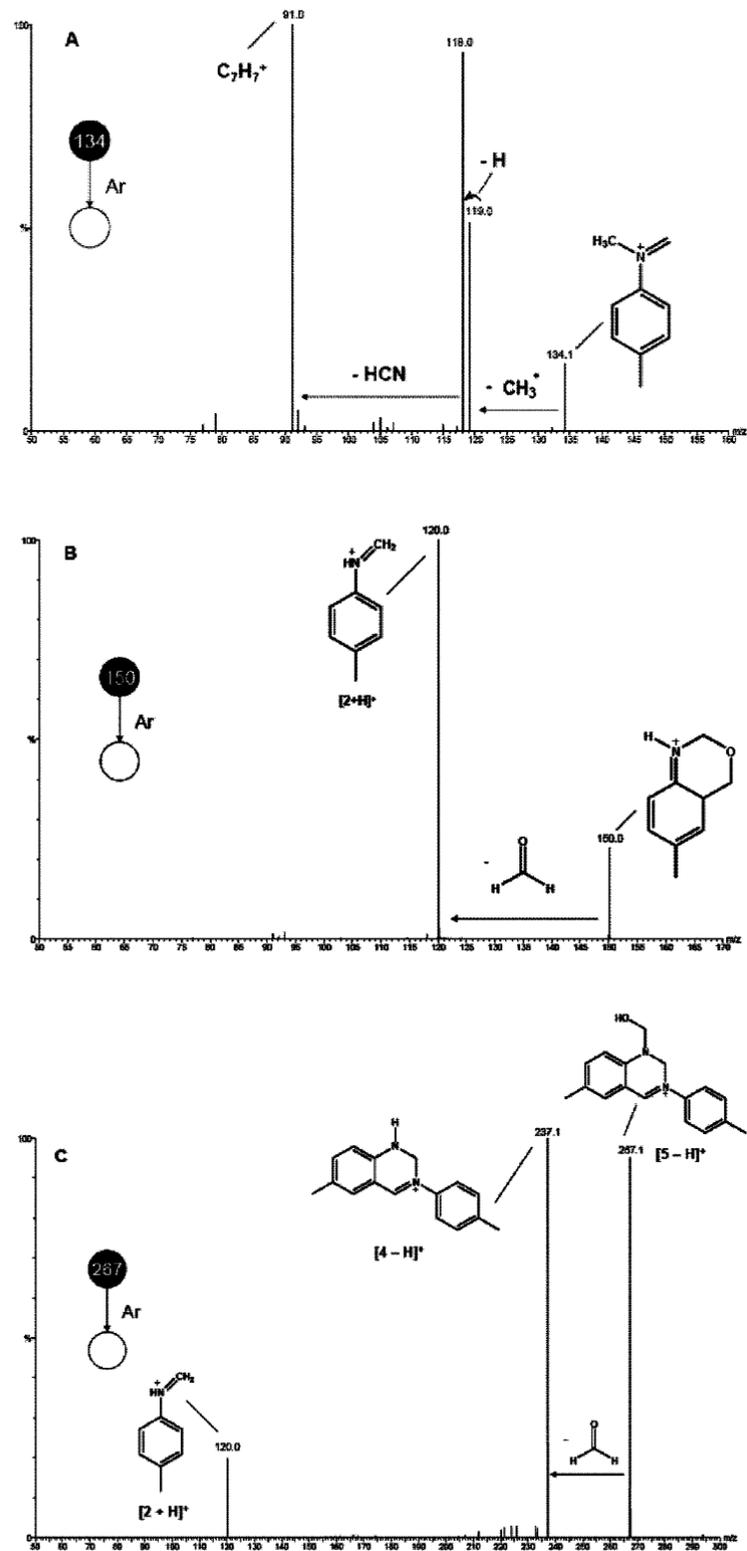
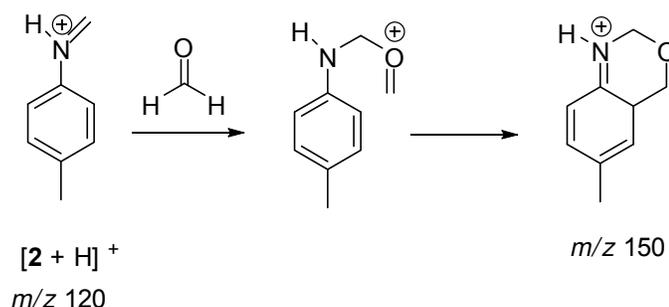


Figura 3: ESI-MS/MS para os íons de  $m/z$  134, 150 e 267.

O íon de  $m/z$  134 dissocia-se principalmente para  $C_7H_7^+$  de  $m/z$  91 pela perda de uma metila e HCN, e a partir deste comportamento de dissociação, propõe-se que o íon seja a forma protonada de **2** N-metilado. No entanto, o mecanismo para a N-metilação de **2** não está claro para nós no momento.

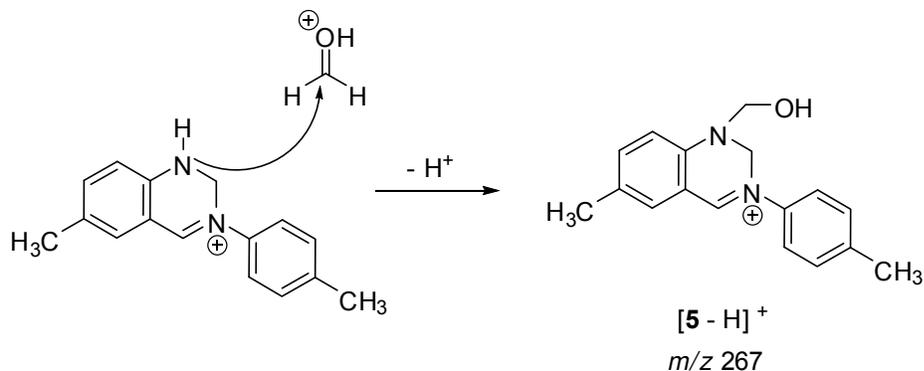
O íon de  $m/z$  150 parece resultar da incorporação de uma molécula de formaldeído em **2** (esquema 2).



**Esquema 2:** Proposta mecanística para a formação do íon de  $m/z$  150.

A sua ESI-MS/MS (figura 3B) corrobora esta possibilidade visto que o íon bicyclico proposto dissocia-se principalmente pela perda de formaldeído.

O íon de  $m/z$  267 (figura 3C) é atribuído à interceptação de outro intermediário chave para a formação da base de Tröger, ou seja,  $[5 - H]^+$  (esquema 3).

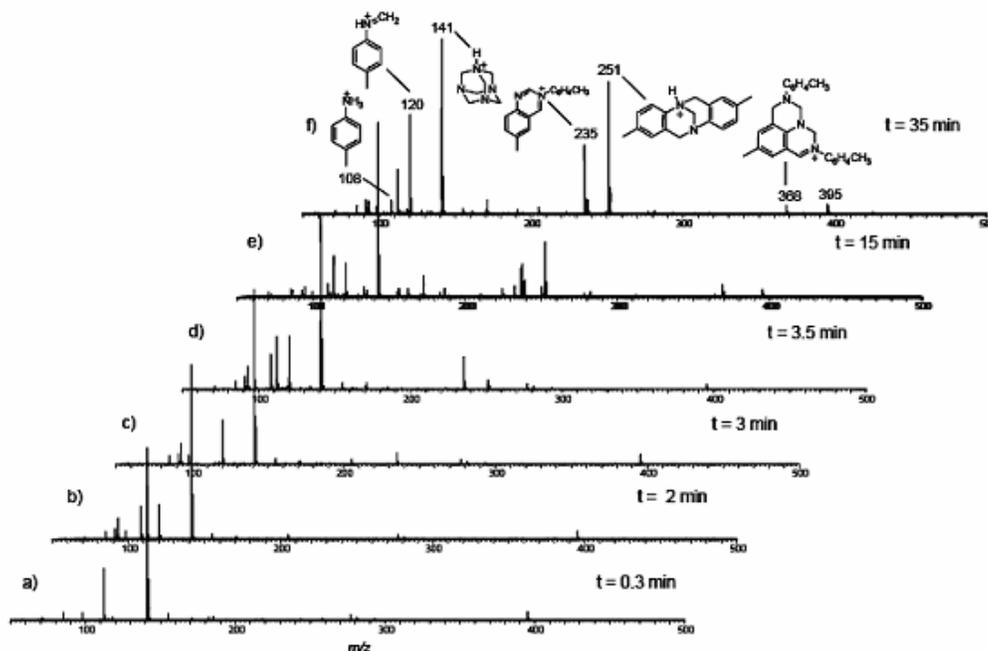


**Esquema 3:** Proposta mecanística para a formação de  $[5 - H]^+$  de  $m/z$  267.

O íon dissocia-se principalmente pela perda de formaldeído para formar provavelmente  $[4 - H]^+$  de  $m/z$  237. Interessantemente, um composto estruturalmente relacionado a  $[5 - H]^+$  foi proposto por Wagner (esquema 1) como um intermediário avançado na síntese da base de Tröger.

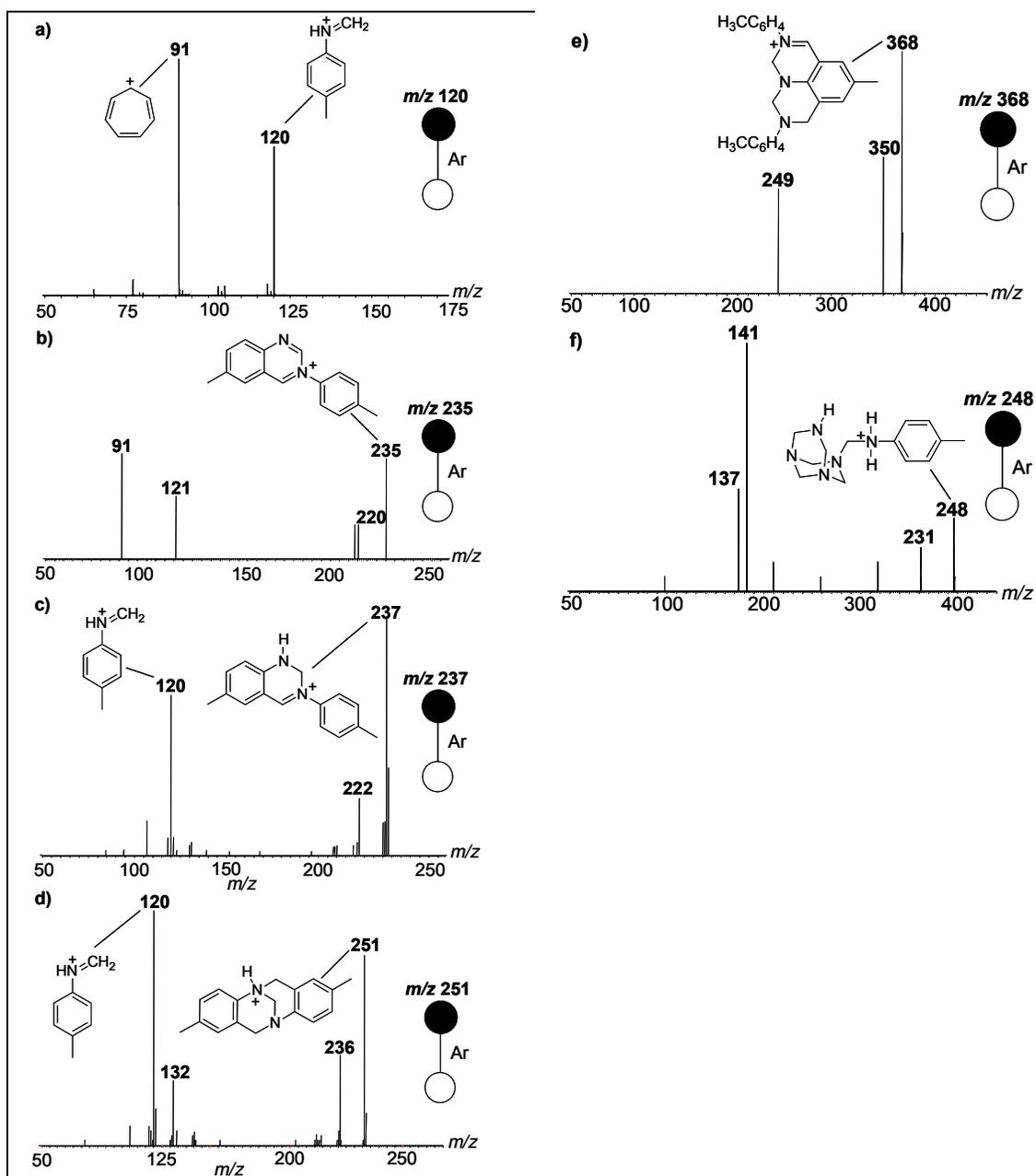
### 3.2 Experimentos utilizando urotropina como fonte de metileno:

Para entender melhor o mecanismo da formação da base de Tröger, efetuamos a reação de *p*-toluidina com urotropina **10** como uma fonte alternativa de metileno em lugar de formaldeído novamente em ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Uma solução clara foi formada, e a mesma foi monitorada por ESI-MS online iniciando aproximadamente 20 segundos após misturar. De 30 segundos até 1 minuto de reação, o ESI-MS detecta somente os dois materiais de partida nas suas formas protonadas, ou seja,  $[1 + H]^+$  de  $m/z$  108 e  $[10 + H]^+$  de  $m/z$  141, conforme mostrado na figura 4a.



**Figura 4:** ESI(+)-MS adquirido para a reação entre *p*-toluidina e urotropina em ácido trifluoroacético durante o monitoramento online após (a) 20 s; (b) 2 min; (c) 3 min; (d) 3,5 min; (e) 15 min; e (f) 35 min de reação.

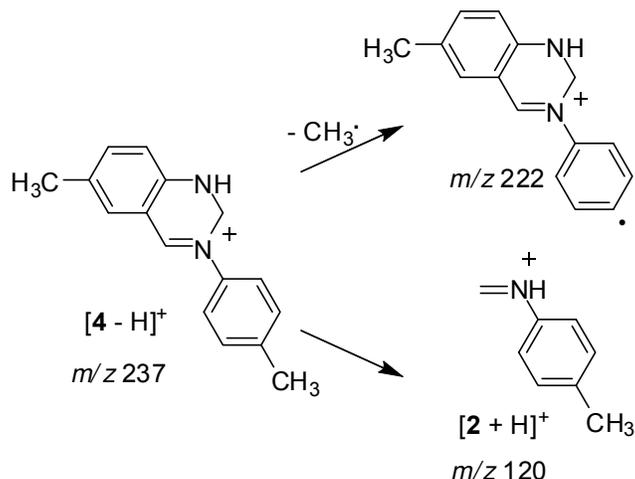
Após 2 minutos, o intermediário de imina **2** na sua forma protonada  $[2 + H]^+$  de  $m/z$  120 mostra-se claramente na figura 4b. Quando este íon de  $m/z$  120 foi selecionado por filtragem de quadrupolo e dissociado (Figura 5a), foi observado que o mesmo dissocia-se principalmente pela perda de  $CH_2=NH$  para formar o íon  $C_7H_7^+$  de  $m/z$  91. Este íon mostrou assim o mesmo comportamento de CID como o do íon  $[2 + H]^+$  de  $m/z$  120 interceptado na reação usando formaldeído como a fonte de metileno. Após 3 minutos de reação, uma espécie catiônica adicional de  $m/z$  235 foi detectada (figura 4c). Este novo intermediário foi caracterizado por ESI-MS/MS (figura 5b). A dissociação procede principalmente pela perda neutra de metilbenzopirimidina para dar um íon  $C_7H_7^+$  ion de  $m/z$  91 e pela perda de um radical metila para produzir o cátion distonico de  $m/z$  220. O íon de  $m/z$  235 deve ser formado no meio reacional via abstração pela urotropina dos prótons do metileno e da amina secundária de  $[4 - H]^+$  para formar o derivado catiônico aromático de pirimidina  $[4 - 3H]^+$ . Por fim, após 3,5 minutos de reação (figura 4d), a base de Tröger apareceu como  $[6 + H]^+$  de  $m/z$  251. A partir deste momento em diante, como mostrado nas figuras 4e e f pelo ESI-MS adquirido em 15 e 35 minutos de reação, a abundancia de  $[6 + H]^+$  aumenta significativamente, enquanto a razão em abundancia de  $[2 + H]^+/[4 - 3H]^+$  decresce proporcionalmente. Interessantemente, um subproduto atribuído a **8**, que foi isolado previamente por Farrar e Johnson, foi também detectado por ESI-MS como  $[8 - H]^+$  de  $m/z$  368 após 15 minutos de reação e caracterizado por CID (figuras 4e e 5e). O íon  $[8 - H]^+$  dissocia-se principalmente pela perda neutra de tolilimina ( $CH_3-C_6H_4-N=CH_2$ ) para formar o íon de  $m/z$  249 (figura 5e). Não foi observada nenhuma dissociação de  $[8 - H]^+$  para formar o íon de  $m/z$  251. Uma vez que este composto é formado, ele não é convertido para a base de Tröger.



**Figura 5:** ESI(+)-MS/MS dos intermediários interceptados nas reações com *p*-toluidina e urotropina. a) *m/z* 120 b) *m/z* 235 c) *m/z* 237 d) *m/z* 251 e) *m/z* 368 f) *m/z* 248.

Com relação a caracterização ESI-MS/MS das espécies interceptadas, o intermediário [4 - H]<sup>+</sup> de *m/z* 237 (figura 5c) contradiz a regra de elétrons

pareados<sup>74</sup> ao perder um radical de metila, assim formando o fragmento de  $m/z$  222. O esquema 4 racionaliza esta perda, que forma um cátion radicalar distonico relativamente estável<sup>75</sup>, mas a via principal de dissociação para o íon  $[4 - H]^+$  é pela retroadição para formar a espécie  $[2 + H]^+$  de  $m/z$  120 (figura 5c).

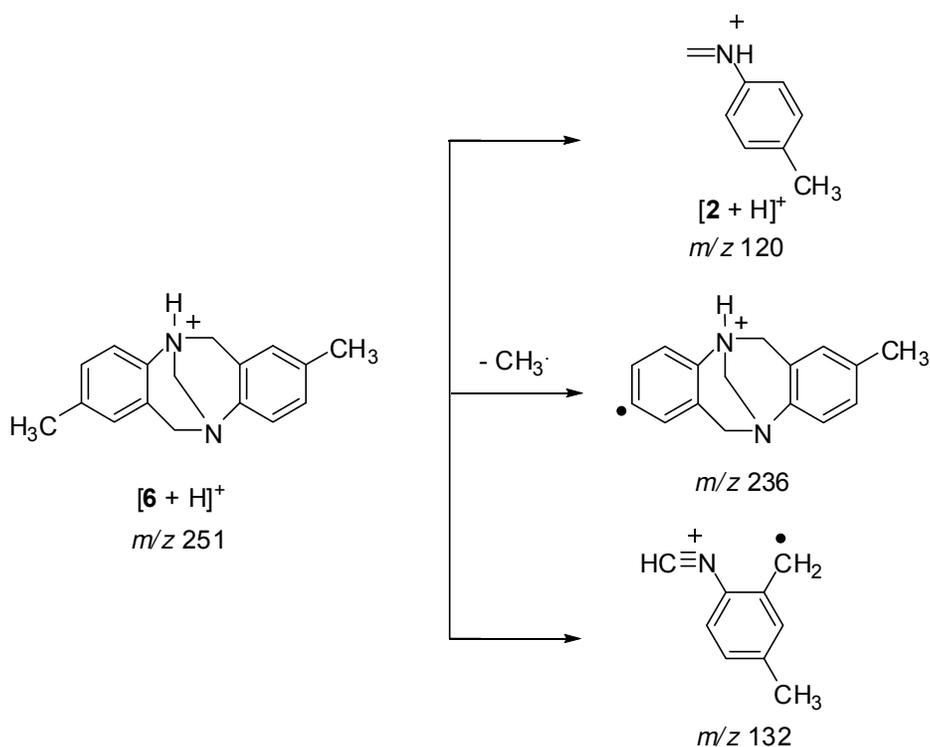


**Esquema 4:** Rotas propostas para a dissociação de  $[4 - H]^+$ .

A forma protonada da base de Tröger, ou seja  $[6 + H]^+$  de  $m/z$  251, também dissocia-se de forma estruturalmente diagnóstica (figura 5d): assim como aconteceu com  $[4 - H]^+$ , ele perde um radical de metila para formar o íon de  $m/z$  236 (esquema 5), sofre perda neutra de tolimina  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-N=CH}_2$  para fornecer um íon de  $m/z$  132, e também desfragmenta-se para o íon imínio  $[2 + H]^+$  de  $m/z$  120.

<sup>74</sup> (a) Griep-Raming, J.; Meyer, S.; Bruhn, T.; Metzger, J. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2738. (b) Meyer, S.; Koch, R.; Metzger, J. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4700. (c) Santos, L. S.; Metzger, J. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 977. (d) Santos, L. S.; Knaack, L.; Metzger, J. O. *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, *246*, 84.

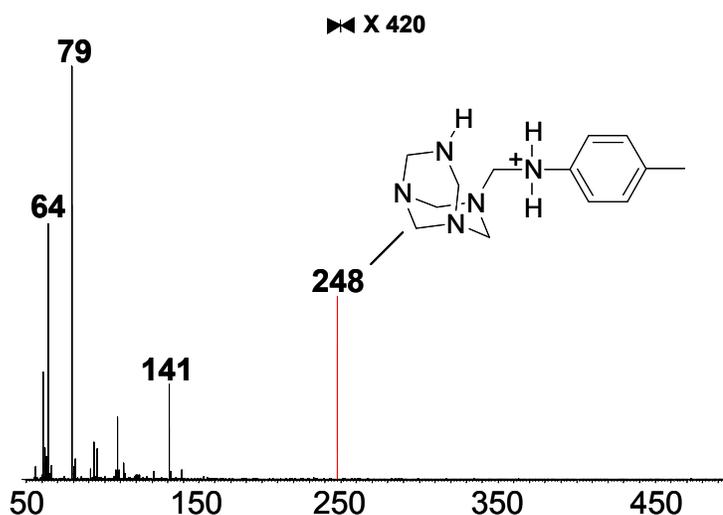
<sup>75</sup> a) Tomazela, D. M.; Sabino, A. A.; Sparrapan, R.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2006**, *17*, 1014. b) Para um exemplo contendo padrões similares de dissociação ver: Santos, L. S.; Padilha, M. C.; Neto, F. R. D.; Pereira, A. D.; Menegatti, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. B.; Eberlin, M. N. *J. Mass Spectrom.* **2005**, *40*, 815.



**Esquema 5:** Rotas propostas para a dissociação da base de Tröger protonada  $[6 + H]^+$ .

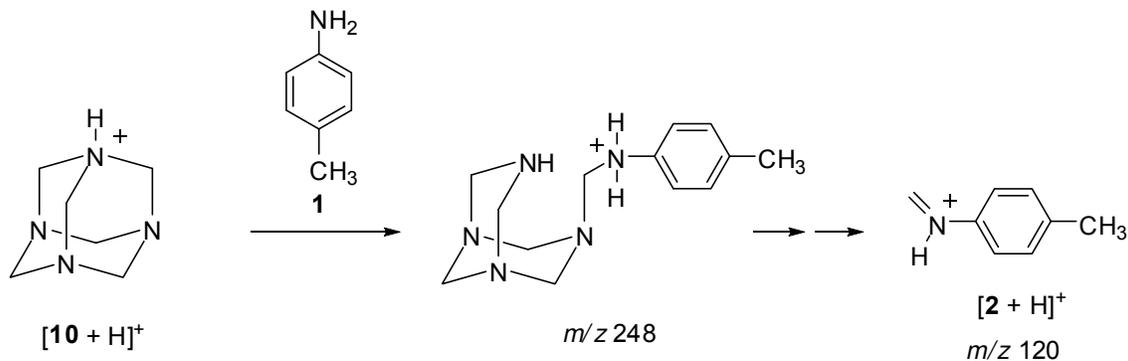
Na formação de bases de Tröger, tem sido proposto que a urotropina atua como uma fonte eficiente de metilenos devido a sua hidrólise para formaldeído em meio ácido<sup>76</sup>. A mesma imina intermediária **2** foi de fato detectada (na sua forma protonada de  $m/z$  120) nas reações de *p*-toluidina tanto com formaldeído (figura 2) como com urotropina (10, figura 4), mas nenhum intermediário que pudesse ser atribuído a qualquer estágio da hidrólise de urotropina foi detectado. Na tentativa de interceptar intermediários iniciais que pudessem revelar exatamente como a urotropina atua como fonte de metilenos, uma solução de *p*-toluidina e urotropina em ácido trifluoroacético foi misturada num microreator colocado bem perto da fonte de ESI, assim, desta forma a solução reacional foi submetida a electrospray já com aproximadamente 2 segundos após a mistura ser preparada. Nestas condições, o ESI-MS da figura 6 foi adquirido.

<sup>76</sup> Johnson, R. A.; Gorman, R. R.; Wnuk, R. J.; Crittenden, N. J.; Aiken, J. W. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3202. Para uma revisão de urotropina ver: Blazevic, N.; Kolbah, D.; *Synthesis*, **1979**, 161.



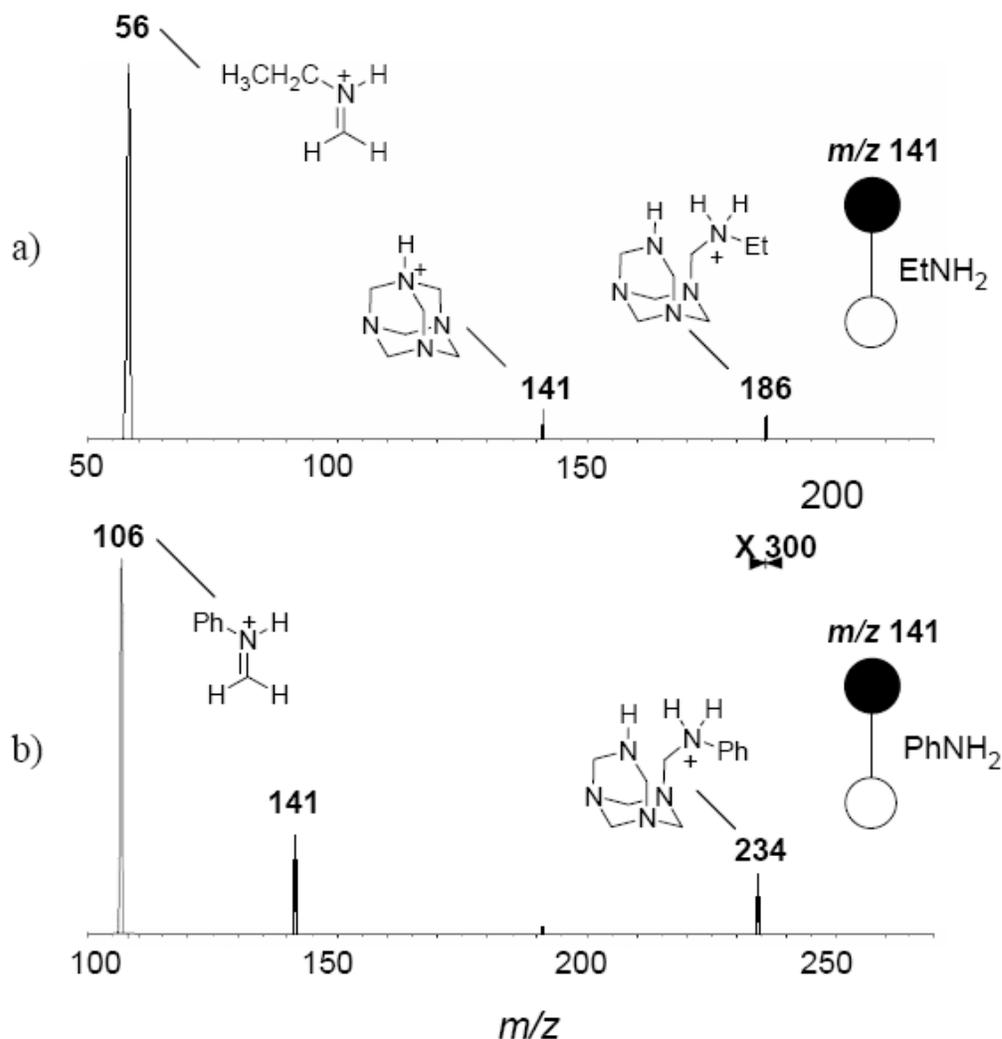
**Figura 6:** ESI-MS para a reação entre *p*-toluidina e urotropina usando um microreator acoplado próximo da fonte de ESI com tempo de reação de 2 segundos.

Curiosamente, um novo intermediário catiônico de  $m/z$  248 foi observado, ou seja,  $[p\text{-toluidina} + \text{urotropina} + \text{H}]^+$ . O ESI-MS/MS deste íon mostra que a dissociação acontece principalmente pela perda neutra de *p*-toluidina para fornecer a urotropina protonada de  $m/z$  141 (figura 5f). Esta espécie transitente que escapou a detecção sem o uso do microreator fornece uma pista para a ação da urotropina como fonte de metilenos na síntese da base de Tröger, pois sem a necessidade de hidrolizar para formaldeído, ele transfere metileno diretamente para a *p*-toluidina via ataque nucleofílico catalisado por ácido (esquema 6).



**Esquema 6:** Mecanismo proposto para a ação da urotropina como fonte de metileno na síntese da base de Tröger.

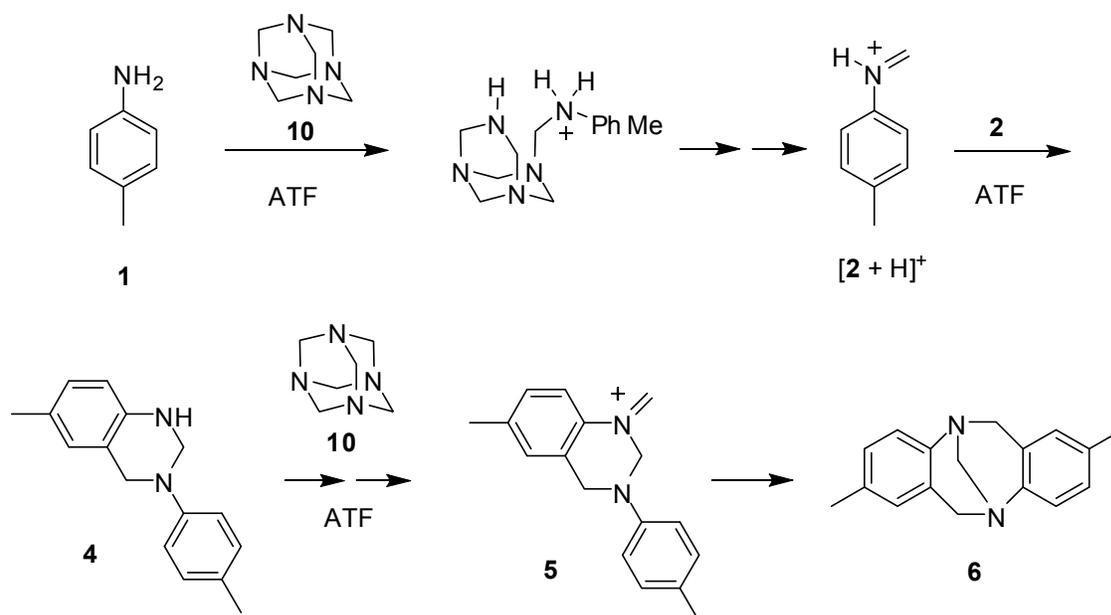
Para recolher maiores evidências para a etapa de transferência de metileno, foram realizadas reações íon/molécula de urotropina protonada com duas aminas voláteis na fase gasosa. Foi usado um equipamento de íon-trap híbrido linear (2000 QTrap Applied Biosystems) no qual N<sub>2</sub> gasoso foi substituído e foi usado adaptadores de válvula em agulha que permitiram a introdução de gases reativos na cela de colisão. Interessantemente, a urotropina de *m/z* 141 de fato reagiu com a etilamina e com a anilina para formar diretamente os respectivos íons imínio de *m/z* 56 e 106 respectivamente (figura 7).



**Figura 7.** ESI-MS/MS para a reação em fase gasosa da urotropina protonada de *m/z* 141 com a) etilamina e b) anilina.

A figura 7a mostra que a imina  $C_2H_5-NH=CH_2^+$  (assim como **2**) de  $m/z$  56 é formada em alto rendimento na reação íon/molécula. Assim, o aduto de  $m/z$  186, o primeiro intermediário transiente que leva a transferência de metileno, é obtido pela adição nucleofílica da amina sobre a urotropina protonada. Da mesma forma, na reação com anilina (figura 7b), a correspondente imina de  $m/z$  106 (assim como **2**), ou seja,  $Ph-NH=CH_2^+$ , é formado de forma abundante, e o aduto transiente de  $m/z$  234 é detectado com baixa abundancia.

Com base nos dados mecanísticos coletados do monitoramento online ESI-MS/MS e reações íon/molécula na fase gasosa aqui descritos, um mecanismo para a formação da base de Tröger foi determinado usando seja formaldeído ou urotropina como fonte de metileno conforme mostrado no esquema 7.



**Esquema 7:** Mecanismo proposto para a formação da base de Tröger **6**.

O mecanismo propõe a participação de todos os intermediários interceptados por ESI-MS e devidamente caracterizados por ESI-MS/MS<sup>77</sup>.

<sup>77</sup> Abella, C.A.M.; Benassi, M.; Santos, L.S.; Eberlin, M.N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4048.

#### **4. CONCLUSÕES.**

Intermediários chaves na formação da base de Tröger foram transferidos e medidos diretamente da solução reacional para a fase gasosa de um espectrômetro de massas por ESI-MS seguido de caracterização via ESI-MS/MS. A participação da urotropina como fonte direta de metileno na formação da base de Tröger também foi demonstrada através de reações íon/molécula na fase gasosa entre a sua forma protonada, tanto com anilina como com etilamina. A ação da urotropina também foi mostrada em solução, via interceptação ESI-MS e caracterização ESI-MS/MS de um intermediário chave que leva a transferência de metileno. Um mecanismo conciso e provado experimentalmente para a formação de base de Tröger foi assim determinado.

## **CAPÍTULO 4.**

### **PARTE EXPERIMENTAL**

#### **4.1. Considerações Gerais**

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

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. Tetraidrofurano (THF) e éter etílico foram previamente destilados sob hidreto de cálcio e redestilados sob sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. Trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) e diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) foram destilados sob hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. Os demais solventes e reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem prévio tratamento e purificação.

As purificações e separações cromatográficas dos produtos obtidos foram efetuadas com gel de sílica flash (230-400 mesh).

As reações em ultrassom foram efetuadas em equipamento de potência 1000 W e 25 KHz.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em espectrômetros Varian Gemini 2000 (300MHz para o  $^1\text{H}$  e 75 MHz para o  $^{13}\text{C}$ ), Varian Inova 500 (500 MHz para o  $^1\text{H}$  e 125 MHz para o  $^{13}\text{C}$ ) e Bruker AC250 e AC300. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm e os espectros realizados em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) ou dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO-d}_6$ ).

Os espectros de hidrogênio são apresentados na seguinte ordem: números de hidrogênios; multiplicidade (s, simpleto; d, duplete; dd, duplo duplete; td, triplo duplete; ddd, duplo duplo duplete; t, tripleto; dt, duplo tripleto; q, quarteto; dq, duplo quarteto; quint, quinteto; m, multipleto; sl, sinal largo); atribuição; constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz.

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em espectrofotômetros de FT-IR 200 da Thermo Nicolet, com as frequências de absorção expressas em  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se cristal de germânio.

Os pontos de fusão foram medidos em equipamento de ponto de fusão capilar Thomas Hoover não-aferido.

Os valores de rotação específica foram obtidos num polarímetro PerkinElmer modelo 341.

Os experimentos com irradiação de microondas foram feitos num microondas monomodal modelo Discover da empresa CEM.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em equipamento Q-Tof (Micromass - Manchester - UK) com fonte de ionização por Electrospray operando nas seguintes condições: voltagem no capilar: 3500 v, voltagem no cone: 35 V, voltagem na lente extratora: 4 v, temperatura da fonte: 100 °C e temperatura do gás de nebulizador: 100 °C.

A numeração dos compostos obtidos não segue regras de numeração oficial, foram referenciados somente para facilitar a atribuição dos sinais e a nomenclatura dos compostos obtidos e descritos nesta tese corresponde à nomenclatura oficial da IUPAC fornecida pelo programa ChemBioDraw Ultra 11.<sup>78</sup>

#### **4.1.1. Considerações sobre os experimentos de espectrometria de massas.**

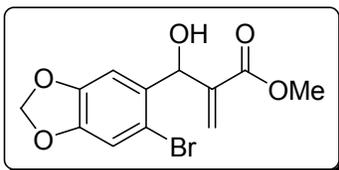
Todas as reações foram realizadas sob atmosfera inerte de nitrogênio seco e seguido de ESI-MS. Os espectros de massa via ionização por electrospray (ESI-MS) foram determinados com um instrumento QTOF-I. Os reagentes utilizados foram usados como recebidos sem purificar. As reações íon/molécula foram realizadas num sistema 2000 QTRAP substituindo o nitrogênio gasoso com reagentes neutros usando adaptadores de válvula de agulha que permitiam a introdução dos gases reativos na cela de colisão através do vácuo residual do equipamento, que foi medido e variado de  $9 \times 10^{-6}$  a  $5 \times 10^{-5}$  Torr dependendo do reagente neutro introduzido no equipamento.

---

<sup>78</sup> [www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com)

## 4.2. PREPARAÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS

### 4.2.1. Preparação do 2-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)(hidroxi)metil)acrilato de metila (18).



Num balão de 100 ml adicionou-se 2,40 de bromopiperonal (1,0 equiv., 10 mmol) , 1,17 g de DABCO (1,0 equiv., 10 mmol), 2 gotas do líquido iônico (hexafluorofosfato de 1-butil- 3-metilimidazolium) como catalisador, 40 ml de acrilato de metila (excesso) como solvente e reagente e 3 ml de metanol como cosolvente. A mistura foi sonicada por 160 horas numa temperatura média de 50°C e após parar de evoluir, evaporou-se o acrilato em rotaevaporador. Diluiu-se a mistura reacional em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 20%. O produto puro foi isolado como um sólido branco 2,19 g (66% de rendimento).

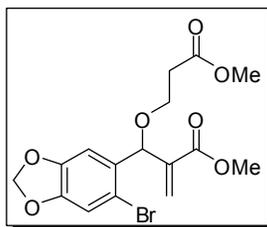
**P.F.:** 101-102°C.

**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 3527, 1696, 1627, 1486.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) *J* (Hz): 3,25(1H, s, OH); 3,79(3H, s, CH<sub>3</sub>); 5,63(1H, s, CH<sub>2</sub>); 5,86(1H, s, CH<sub>2</sub>); 5,99(2H, s, CH<sub>2</sub>); 6,35(1H, s, CH); 7,00(1H, s, CH arom); 7,02(1H, s, CH arom).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 52,40; 71,65; 102,10; 108,49; 112,85; 113,88; 127,11; 133,40; 140,92; 147,87; 148,18; 167,20.

Caracterização do subproduto **35**:

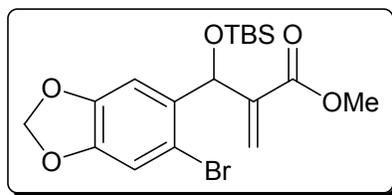


**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 2951, 2899, 1725, 1476$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 2,61 (2H, t,  $J_{\text{H-H}}=6,4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3,68 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 3,75 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 3,71-3,82 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 5,59 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ); 5,70 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ); 5,99 (2H, dd,  $J_{\text{H-H}}=1,3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6,36 (1H, s, CH); 6,88 (1H, s, CH); 7,01 (1H, s, CH).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 34,95; 51,67; 51,94; 65,12; 78,09; 101,84; 108,49; 112,67; 114,90; 126,51; 131,63; 139,93; 147,61; 148,06; 166,15; 171,79.

#### 4.2.2. Preparação do 2-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)(tert-butildimetilsililoxi)metil)acrilato de metila (36):



Num balão de 50 ml adicionou-se 1,84 g (1,0 equiv., 5,84 mmol) do aduto de Morita-Baylis-Hillman **18** e 15 ml de diclorometano seco. Adicionou-se a seguir 3,64ml (4,46 equiv., 26,1 mmol) de trietilamina e 2,14 ml (1,7 equiv., 9,95mmol) de TBSOTf em banho de gelo e sob atmosfera inerte. Após a adição dos reagentes, retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando a temperatura ambiente por 1 hora e meia. A mistura reacional foi diluída em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

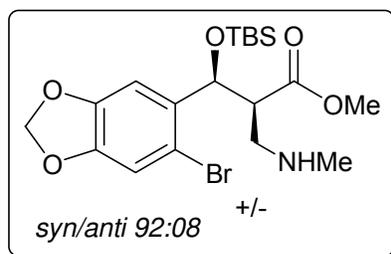
concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 3%. O produto puro foi isolado como um óleo incolor 2,30 g (92% de rendimento).

**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu$  = 2953, 2929, 2894, 2856, 1727, 1474.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): -0,057(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 0,120(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 0,88(9H, s, 3 $\text{CH}_3$ ); 3,71(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 5,84(1H, s,  $\text{CH}_2$ ); 5,92(1H, s,  $\text{CH}_2$ ); 5,95(1H, d  $J_{\text{H-H}}=1,3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 5,98(1H, d  $J_{\text{H-H}}=1,1$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6,28(1H, s, CH); 6,89(1H, s, CH arom.); 6,95(1H, s, CH arom.)

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): -4,72; -4,44; 14,61; 18,31; 26,02; 51,95; 71,71; 101,95; 109,11; 112,43; 113,63; 125,24; 134,98; 143,35; 147,61; 147,91; 166,49.

#### 4.2.3. Preparação do 3-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-((metilamino)metil)propanoato de metila (37):



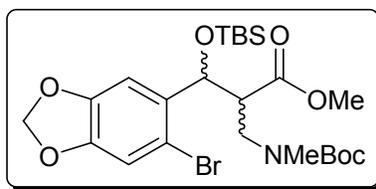
Num balão adicionou-se 0,57 g (1,0 equiv., 1,33 mmol) de aduto de Morita-Baylis-Hillman protegido **36** e 10 ml de etanol absoluto. Adicionou-se a seguir 0,69 ml de uma solução aquosa de metilamina 40% (6,0 equiv., 8,00 mmol) e deixou-se agitando a temperatura ambiente em atmosfera de argônio por 3 horas. Após esse período, concentrou-se no rotaevaporador e secou-se em linha de vácuo. Obteve-se um óleo amarelo de massa 0,56 g (92% de rendimento bruto). A purificação do produto foi efetuada em placa preparativa cromatográfica usando como eluente acetato de etila.

**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu$  = 2952, 2930, 2893, 2855, 1736, 1503, 1475.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 0,019(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 0,237(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1,078(9H, s, 3 $\text{CH}_3$ ); 2,49(1H, s l, NH); 2,57(3H, s,  $\text{NCH}_3$ ); 2,81(2H, d,  $\text{CH}_2$ ); 3,17-3,38(2H, m, CH); 3,88(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 5,60(1H, d  $J_{\text{H-H}}=4,24$ , CH); 6,19(2H, d  $J_{\text{H-H}}=6,01$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7,13(1H, s, CH arom.); 7,16(1H, s, CH arom.)

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): -5,12; -4,31; 18,41; 26,12; 35,74; 47,53; 50,60; 51,98; 52,64; 73,78; 102,27; 108,81; 112,25; 113,05; 134,20; 147,85; 148,34; 172,71.

**4.2.4. Preparação do 3-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-((tert-butoxicarbonilamino)metil)-3-(tert-butildimetilsililoxi)propanoato de metila (40):**



Num balão de 50 ml adicionou-se 0,41 g (1,0 equiv., 0,897 mmol) do produto **37**, 0,011g (0,1 equiv., 0,09 mmol) de DMAP e 15 ml de acetonitrila anidra. A seguir adicionou-se sobre esta mistura 0,215 g (1,1 equiv., 0,99 mmol) de  $\text{Boc}_2\text{O}$  em 5 ml de acetonitrila anidra sob agitação vigorosa de uma vez só. A solução foi deixada agitando a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio por 12 horas. O bruto da reação foi evaporado no rotaevaporador e o óleo resultante foi particionado entre clorofórmio 100 ml e solução aquosa de  $\text{KHSO}_4$  1M 50ml. A fase orgânica resultante foi lavada com  $\text{KHSO}_4$  1M,  $\text{NaHCO}_3$  1M e Brine três vezes cada um e seco finamente em sulfato de sódio anidro. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 7,5 %. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor com massa de 0,300 g correspondendo a um rendimento de 74% para duas etapas.

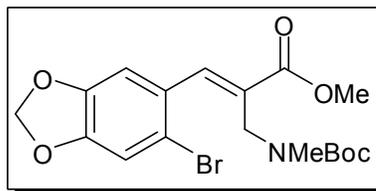
**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu$  = 2955, 2929, 2859, 1741, 1698, 1475, 1238.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): -0,002(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 0,245(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1,080(9H, s, 3 $\text{CH}_3$ ); 1,54(9H, s l, 3 $\text{CH}_3$ ); 3,01(3H, s,  $\text{NCH}_3$ ); 3,30(1H, s l, CH); 3,72(2H, s l,  $\text{CH}_2$ ); 3,82(3H, s,  $\text{OCH}_3$ ); 5,45(1H, d  $J_{\text{H-H}}=5,28$ , CH); 6,18(2H, d  $J_{\text{H-H}}=6,33$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7,11(1H, s, CH arom.); 7,16(1H, s, CH arom.)

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): -4,98; -4,39; 14,61; 18,43; 26,14; 28,73; 30,11; 36,26; 47,44; 52,10; 60,79; 73,51; 79,96; 102,19; 108,96; 112,70; 135,04; 147,83; 148,21; 156,06; 172,69; 178,50.

**Massa de Alta Resolução:**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (calc.) = 560,1679 /  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (exp.) = 560,1653.

Caracterização do subproduto **41**:



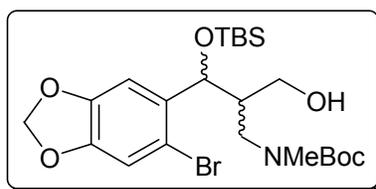
**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu$  = 2960, 2924, 2855, 1719, 1691, 1480, 1241.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,42 (9H, s, 3 $\text{CH}_3$ ); 2,63 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 3,82 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 4,30 (2H, sl,  $\text{CH}_2$ ); 5,99 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ); 6,75 (1H, sl, CH); 7,05 (1H, s, CH); 7,74 (1H, s, CH).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 28,32; 29,67; 32,91; 52,19; 79,60; 102,04; 109,95; 112,77; 127,99; 129,65; 141,77; 147,14; 148,75; 155,42; 167,57.

**Massa de Alta Resolução:**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (calc.) = 428,0709 /  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (exp.) = 428,0687.

**4.2.5. Preparação do tert-butil 3-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-(hidroximetil)propil(metil)carbamato (42):**



Num balão de 50 ml foram adicionados 0,260 g (1,0 equiv., 4,64 mmol) do produto **40** e sob atmosfera de argônio e agitação magnética foram adicionados 5 ml de diclorometano anidro. O sistema foi então resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  e 0,93 ml (3,0 equiv., 1,40 mmol) de solução de DIBAL-H 1,5M foram adicionados lentamente. A solução permaneceu sob agitação magnética por 1 hora. Verificando por CCD o consumo total do material de partida, foram adicionados 10 ml de uma solução saturada de acetato de sódio. Em seguida, o conteúdo do balão foi transferido para um bécker contendo 5 ml de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e 25 ml de acetato de etila. A mistura foi agitada por 1 hora até a formação de um gel. A mistura foi então filtrada em um funil de placa sinterizada contendo sílica e celite. O filtrado foi seco sob sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado por coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 10%. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor bem denso de massa 0,119 g correspondendo a um rendimento de 65%.

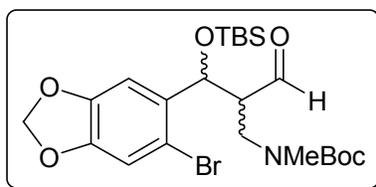
**IV**,  $\nu \text{ cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 3418, 2954, 2930, 2895, 2857, 1696, 1673, 1474, 1236$ .

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$   $J$  (Hz): -0,014(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 0,293(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1,088(9H, s,  $3\text{CH}_3$ ); 1,63(9H, s,  $3\text{CH}_3$ ); 2,15(2H, s, l); 2,62(4H, sl); 2,96(3H, s,  $\text{NCH}_3$ ); 3,41(2H, dd  $J_{\text{H-H}}=3,47$  e  $3,38$ ); 3,62(2H, sl); 3,90(1H, sl); 5,31(1H, d  $J_{\text{H-H}}=6,41$ , CH); 6,18(2H, d  $J_{\text{H-H}}=7,08$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7,14(2H, s, CH arom.).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : -5,16; -4,64; 18,02; 22,65; 25,84; 28,36; 29,70; 34,80; 46,34; 47,88; 60,29; 72,85; 80,16; 101,72; 108,41; 112,18; 147,52; 157,37.

**Massa de Alta Resolução:**  $[M+H]^+$  (calc.) = 532,1730 /  $[M+H]^+$  (exp.) = 532,1736.

**4.2.6. Preparação do tert-butil 3-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-formilpropil(metil)carbamato (43):**



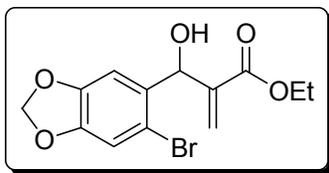
Num balão de 25 ml adicionou-se 0,081 g (1,0 equiv., 0,153 mmol) do produto **42** e 1,5 ml de acetato de etila. A seguir adicionou-se 0,129 g (3,0 equiv., 0,459 mmol) de IBX e submeteu-se a mistura a refluxo em banho de óleo a 80°C e sob agitação vigorosa ao ar livre. Após 4 horas de reação, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada em papel de filtro retirando-se o excesso de IBX em suspensão. A mistura foi purificada via placa cromatográfica preparativa usando como eluente hexano/acetato de etila 20%. Obteve-se o produto na forma de um óleo incolor de massa 0,048 g correspondendo a um rendimento de 60%.

**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu$  = 2955, 2929, 2896, 2858, 1725, 1696, 1503, 1475, 1238.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 0,047(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 0,263(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 1,097(9H, s, 3 $\text{CH}_3$ ); 1,57(9H, s, 3 $\text{CH}_3$ ); 1,93(1H, sl); 2,94(3H, m,  $\text{NCH}_3$ ); 3,08(2H, m); 5,60(1H, d  $J_{\text{H-H}}=4,24$ , CH); 6,20(2H, dd  $J_{\text{H-H}}=1,22$  e 1,029,  $\text{CH}_2$ ); 7,15(2H, m, CH arom.).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): -4,88; -4,76; -4,24, -4,15, -3,15, 18,46; 26,18; 28,86; 35,36; 44,86; 57,76; 71,93; 80,36; 102,28; 102,70; 108,48; 108,87; 111,72; 112,91; 134,46; 147,97; 148,29; 156,29; 202,36.

**4.2.7. Preparação do 2-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)(hidroximetil)acrilato de etila (45).**



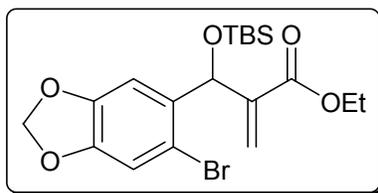
Num balão de 100 ml adicionou-se 2,4 g de bromopiperonal (1,0 equiv., 10 mmol), 1,18 g de DABCO (1,0 equiv., 10 mmol), 2 gotas do líquido iônico (hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolium) como catalisador, aproximadamente 40 ml de acrilato de etila (excesso) como solvente e reagente e aproximadamente 3 ml de metanol como cosolvente. A mistura foi sonicada por 160 horas numa temperatura média de 50°C e após parar de evoluir, evaporou-se o acrilato em rotaevaporador. Diluiu-se a mistura reacional em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 20%. O produto puro foi isolado como um sólido branco 1,73 g (50% de rendimento).

**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 3495, 1692, 1627, 1479.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,31-1,26(3H, t,  $J_{H-H}$  = 7,27; CH<sub>3</sub>); 4,25-4,18(2H, qua,  $J_{H-H}$  = 7,23; CH<sub>2</sub>); 5,60(1H, s, CH<sub>2</sub>); 5,85(1H, s, CH<sub>2</sub>); 5,97(2H, s, CH<sub>2</sub>); 6,33(1H, s, CH); 6,98(1H, s, CH arom); 7,00(1H, s, CH arom).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 166,33; 147,79; 147,50; 140,84; 133,17; 126,39; 113,60; 112,50; 108,19; 101,77; 71,52; 61,14; 14,21.

**4.2.8. Preparação do 2-((6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)(tert-butildimetilsililoxi)metil)acrilato de etila (46).**



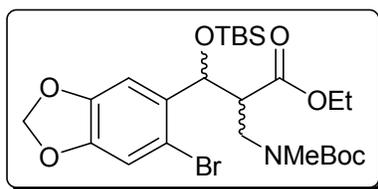
Num balão de 50 ml adicionou-se 3,27 g (1,0 equiv., 9,93 mmol) do aduto de Morita-Baylis-Hillman **45** e 15 ml de diclorometano seco. Adicionou-se a seguir 4,2 ml (3 equiv., 29,8 mmol) de trietilamina e 3,9 ml (1,7 equiv., 16,9mmol) de TBSOTf em banho de gelo e sob atmosfera inerte. Após a adição dos reagentes, retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando a temperatura ambiente por 1 hora e meia. A mistura reacional foi diluída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 3%. O produto puro foi isolado como um óleo incolor 3,93 g (89% de rendimento).

**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 2954, 2929, 2895, 2856, 1721, 1474.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): -0,06(3H, s, CH<sub>3</sub>); 0,11(3H, s, CH<sub>3</sub>); 0,87(9H, s, 3CH<sub>3</sub>); 1,27-1,22 (3H, t  $J_{H-H}=7,15$ , CH<sub>3</sub>); 4,22-4,08(2H, m, CH<sub>2</sub>); 5,85(1H, s, CH<sub>2</sub>); 5,91(1H, s, CH<sub>2</sub>); 5,97-5,94(2H, d  $J_{H-H}=8,45$ , CH<sub>2</sub>); 6,27(1H, s, CH); 6,87(1H, s, CH arom.); 6,94(1H, s, CH arom.)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 165,77; 147,62; 147,33; 143,41; 134,86; 124,78; 113,42; 112,18; 108,86; 101,66; 71,47; 60,65; 25,79; 18,06; 14,14; -4,69; -4,93.

#### 4.2.9. Preparação do 3-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-((tert-butoxicarbonilamino)metil)-3-(tert-butildimetilsililoxi)propanoato de etila (**49**).



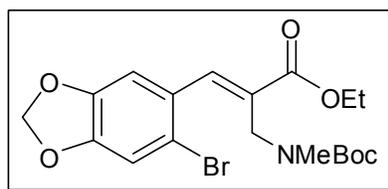
Num balão de 50 ml adicionou-se 4,02 g (1,0 equiv., 8,48 mmol) do produto **47+48**, 0,10g (0,1 equiv., 0,85 mmol) de DMAP e 15 ml de acetonitrila anidra. A seguir adicionou-se sobre esta mistura 2,04 g (1,1 equiv., 9,32 mmol) de Boc<sub>2</sub>O em 5 ml de acetonitrila anidra sob agitação vigorosa de uma vez só. A solução foi deixada agitando a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio por 4 horas. O bruto da reação foi evaporado no rotaevaporador e o óleo resultante foi particionado entre clorofórmio 100 ml e solução aquosa de KHSO<sub>4</sub> 1M 50ml. A fase orgânica resultante foi lavada com KHSO<sub>4</sub> 1M, NaHCO<sub>3</sub> 1M e Brine três vezes cada um e seco finamente em sulfato de sódio anidro. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 7,5 %. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor com massa de 3,20 g correspondendo a um rendimento de 63% para duas etapas.

**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 2955, 2929, 2897, 2857, 1734, 1697, 1475, 1237.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): -0,20(3H, s, CH<sub>3</sub>); 0,05(3H, s, CH<sub>3</sub>); 0,87(9H, s, 3CH<sub>3</sub>); 1,16 (3H, t  $J_{H-H}$ = 7,09, CH<sub>3</sub>); 1,35 (9H, sl, 3CH<sub>3</sub>); 2,82(3H, s, NCH<sub>3</sub>); 3,08(1H, sl, CH); 3,59(2H, m, CH<sub>2</sub>); 4,04(2H, m, CH<sub>2</sub>); 5,23(1H, d  $J_{H-H}$ =5,64, CH); 5,97(2H, d  $J_{H-H}$ =7,86, CH<sub>2</sub>); 6,90(1H, s, CH arom.); 6,96(1H, s, CH arom.)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 171,82; 155,63; 147,76; 147,37; 134,73; 112,19; 108,58; 101,72; 79,46; 73,07; 60,59; 52,11; 47,25; 35,91; 28,31; 25,72; 25,54; 17,99; 14,16; 14,03; -4,78; -5,34.

Caracterização do subproduto **50**:

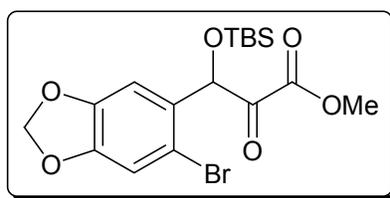


**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu$  = 2976, 2931, 1696, 1476, 1239.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,33 (3H, t,  $\text{CH}_3$   $J^{\beta}=7,1$  Hz); 1,41 (9H, s,  $3\text{CH}_3$ ); 3,63 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 4,27 (4H, m,  $2\text{CH}_2$ ); 5,99 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ); 6,76 (1H, sl, CH); 7,04 (1H, s, CH); 7,73 (1H, s, CH).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 14,21; 25,67; 28,30; 32,87; 61,06; 79,54; 102,01; 109,95; 112,76; 128,06; 129,92; 141,54; 147,10; 148,69; 155,40; 167,11.

**4.2.10. Preparação do tert-butil 3-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-formilpropil(metil)carbamato (55):**



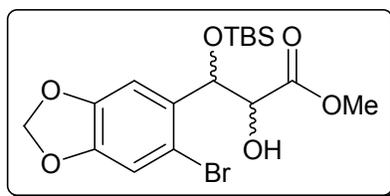
Num trap onde seria borbulhado ozônio, foi adicionado 50 mg (1,0 equiv., 11,6 mmol) do produto **36** em 20 ml de metanol. A solução foi borbulhada com ozônio por 22 minutos quando uma solução indicadora de KI indicou que a reação já tinha se completado. Assim a reação foi purgada com oxigênio e finalmente o bruto da reação foi reduzido com sulfeto de dimetila 8,5 ml (10 equiv., 116 mmol) durante 12 horas. A solução resultante foi evaporada a pressão reduzida, lavada com Brine, extraída com acetato de etila e finalmente seca com sulfato de sódio anidro. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 10 %. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelado com massa de 43 mg correspondendo a um rendimento de 90%.

**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu$  = 2954, 2930, 2896, 2857, 1735, 1504, 1475, 1251.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J* (Hz): -0,21(3H, s, CH<sub>3</sub>); -0,03 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 0,70 (9H, s, 3CH<sub>3</sub>); 3,66(3H, s, OCH<sub>3</sub>); 5,79 (3H, m, CH<sub>2</sub> e CH); 6,71(1H, s, CH arom.); 6,80(1H, s, CH arom.)

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 192,02; 163,16; 148,80; 147,84; 129,90; 114,01; 112,54; 109,03; 101,97; 76,14; 52,60; 25,55; 18,09; -4,76; -5,24.

#### 4.2.11. Preparação do 3-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-hidroxiopropanoato de metila (56):



Num balão de 25 ml adicionou-se 0,245 g (1,0 equiv., 0,57 mmol) do aduto de Morita-Baylis-Hillman ozonolizado **55** e 10 ml de metanol. Adicionou-se a seguir 0,052 g (1,2 equiv., 0,68 mmol) de acetato de amônio e 0,086 g (2,4 equiv., 1,37 mmol) de NaBH<sub>3</sub>CN sob atmosfera inerte. Após a adição dos reagentes deixou-se agitando a temperatura ambiente por uma hora e quarenta e cinco minutos. O metanol foi então evaporado e a mistura reacional foi diluída em acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de amônio (3 vezes de 50 ml) e finalmente com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 7%. O produto puro foi isolado como um óleo incolor 0,180 g (73% de rendimento).

**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 3517, 2953, 2929, 2857, 1743, 1474, 1240.

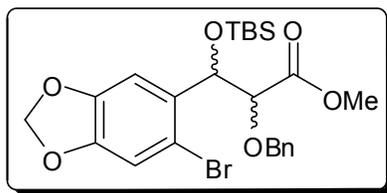
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J* (Hz): 7.04-6.96 (m, 4H), 6.00-5.94 (m, 4H), 5.40 (d, 1H, *J*<sup>β</sup>=1.6 Hz), 5.20 (d, 1H, *J*<sup>β</sup>=3.5 Hz), 4.35 (d, 1H, *J*<sup>β</sup>=3.4

Hz), 4.27 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.08 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 172.5, 172.2, 147.8, 147.7, 147.1, 132.7, 114.9, 112.2, 112.0, 111.3, 101.7, 75.9, 75.0, 74.0, 73.6, 52.5, 52.0, 25.8, 25.7, 18.2, 18.1 -4.6, -4.7, -5.0, -5.4.

**Massa de Alta Resolução:** [M+Na]<sup>+</sup> (calc.) = 455,0501 / [M+Na]<sup>+</sup> (exp.) = 455,0469.

#### 4.2.12. Preparação do 2-(benziloxi)-3-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(tert-butildimetilsililoxi)propanoato de metila (57):



Num balão de 25 ml adicionou-se 0,018 g do álcool **56** (1,0 equiv., 416 mmol). Sobre este adicionou-se uma mistura de 0,005 g de hidreto de sódio a 60% e 0,005 g de iodo em 3 ml de tetrahydrofurano anidro. Por último foi adicionado sob agitação, 0,007 ml (1,5 equiv., 624 mmol) de brometo de benzila. A reação foi deixada sob atmosfera inerte e sob agitação durante 6 horas. Após concluída a reação, o bruto reacional foi vertido em água e as fases separadas. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de amônio (3 vezes de 50 ml) e finalmente com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 5%. O produto puro foi isolado como um óleo incolor 0,010 g (46% de rendimento).

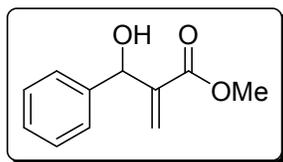
**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 2952, 2926, 2894, 2856, 1756, 1475, 1238.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J* (Hz): -0,33 - (-0,03) (m, 12H); 0,67-0,77 (m, 18H); 3,53 (1H, s); 3,66 (4H, d); 3,81- 4,06 (2H, m); 4,17- 4,39 (2H,

m); 4,50 – 4,60 (2H, m); 5,22 – 5,33 (1H, m); 5,88 – 5,91 (4H, m); 6,74 – 7,36 (12H, m).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): -5,14; -4,74; -4,57; 18,07; 18,30; 25,73; 25,87; 51,91; 52,10; 71,05; 72,67; 73,20; 73,93; 74,81; 80,03; 101,89; 108,80; 110,80; 111,01; 111,60; 112,04; 112,35; 112,43; 113,34; 113,54; 127,73; 127,92; 128,00; 128,04; 128,26; 128,37; 128,78; 133,17; 137,07; 137,25; 137,30; 147,24; 147,44; 147,67; 147,89; 147,97; 148,24; 170,82; 171,56.

#### 4.2.13. Preparação do 2-(hidroxifenilmetil)acrilato de metila (63).



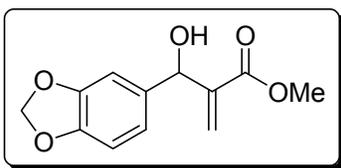
Num balão de 100 ml adicionou-se 2,4 g de benzaldeído (1,0 equiv., 22 mmol) , 1,77 g de DABCO (0,65 equiv., 14 mmol), 2 gotas do líquido iônico (hexafluorofosfato de 1-butil- 3-metilimidazolium) como catalisador, aproximadamente 40 ml de acrilato de metila (excesso) como solvente e reagente e aproximadamente 3 ml de metanol como cosolvente. A mistura foi sonicada por 160 horas numa temperatura média de 50°C e após parar de evoluir, evaporou-se o acrilato em rotaevaporador. Diluiu-se a mistura reacional em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 25%. O produto puro foi isolado como um sólido branco 4,26 g (98% de rendimento).

IV,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 3463, 1717, 1629, 1439, 1277, 1148.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J* (Hz): 2,99(1H, sl, OH); 3,63(3H, s, CH<sub>3</sub>), 5,48(1H, s, CH); 5,76(1H, s, CH); 6,25(1H, s, CH); 7,18-7,31(5H, m, CH arom).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 166,60; 141,83; 141,13; 128,30; 127,70; 126,47; 125,97; 73,14; 51,92.

**4.2.14. Preparação do 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(hidroximetil)acrilato de metila (64).**



Num balão de 100 ml adicionou-se 2,4 g de piperonal (1,0 equiv., 16 mmol) , 1,17 g de DABCO (0,65 equiv., 10 mmol), 2 gotas do líquido iônico (hexafluorofosfato de 1-butil- 3-metilimidazolium) como catalisador, aproximadamente 40 ml de acrilato de metila (excesso) como solvente e reagente e aproximadamente 3 ml de metanol como cosolvente. A mistura foi sonicada por 96 horas numa temperatura média de 50°C e após parar de evoluir, evaporou-se o acrilato em rotaevaporador. Diluiu-se a mistura reacional em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 25%. O produto puro foi isolado como um sólido branco 2,08 g (55% de rendimento).

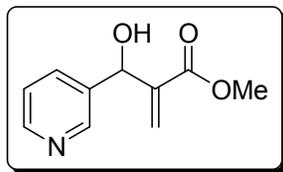
**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge): $\nu$  = 3457, 1716, 1629, 1502, 1487, 1440, 1246.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J* (Hz): 2,61(1H, sl, OH); 3,72(3H, s, CH<sub>3</sub>), 5,47(1H, s, CH); 5,86(1H, s, CH); 5,94(2H, s, CH<sub>2</sub>); 6,32(1H, s, CH); 6,75-6,86(3H, m, CH arom).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 166,68; 147,70; 147,15; 141,93; 135,27; 125,76; 120,13; 108,08; 107,15; 101,03; 72,91; 51,92.

**Ponto de fusão:** 42°C.

#### 4.2.15. Preparação do 2-(hidroxi(piridin-3-il)metil)acrilato de metila (65).



Num balão de 10 ml adicionou-se 0,36 g de 3-piridinacarboxaldeído (1,0 equiv., 2,86 mmol), 0,21 g de DABCO (0,65 equiv., 1,86 mmol), 2 gotas do líquido iônico (hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolium) como catalisador e aproximadamente 2 ml de acrilato de metila (excesso) como solvente e reagente. A mistura foi sonicada por 2 horas numa temperatura média de 50°C e após parar de evoluir, evaporou-se o acrilato em rotaevaporador. Diluiu-se a mistura reacional em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 60%. O produto puro foi isolado como um sólido branco 0,536 g (97% de rendimento).

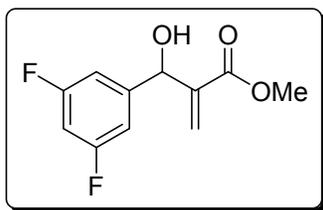
**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 3122, 1713, 1438, 1330, 1297.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 3,85(3H, s, CH<sub>3</sub>); 5,16 (1H, sl, OH); 5,76(1H, s, CH); 6,20(1H, s, CH); 6,55(1H, s, CH); 7,40(1H, dd,  $J_{H-H}$ = 7,79 e 7,77, CH arom); 7,89(1H, d,  $J_{H-H}$ = 7,87, CH arom); 8,51(1H, d,  $J_{H-H}$ = 4,06, CH arom), 8,62(1H, s, CH arom).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 166,63; 148,62; 148,73; 142,25; 138,28; 135,24; 126,36; 123,89; 70,72; 52,36.

**Ponto de fusão:** 99-101°C.

#### 4.2.16. Preparação do 2-((3,5-difluorfenil)(hidroximetil)acrilato de metila (66).



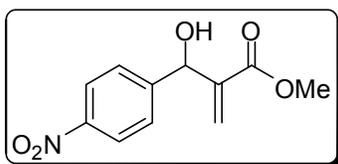
Num balão de 100 ml adicionou-se 1 g de difluoraldeído (1,0 equiv., 7,04 mmol) , 0,577 g de DABCO (0,65 equiv., 4,57 mmol), 2 gotas do líquido iônico (hexafluorofosfato de 1-butil- 3-metilimidazolium) como catalisador, aproximadamente 25 ml de acrilato de metila (excesso) como solvente e reagente e aproximadamente 1 ml de metanol como cosolvente. A mistura foi sonicada por 96 horas numa temperatura média de 50°C e após parar de evoluir, evaporou-se o acrilato em rotaevaporador. Diluiu-se a mistura reacional em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 20%. O produto puro foi isolado como um sólido branco 1,29 g (80% de rendimento).

**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 3472, 1717, 1439, 1275, 1148.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 3,23(1H, sl, OH); 3,90(3H, s, CH<sub>3</sub>), 5,75(1H, s, CH); 6,05(1H, s, CH); 6,53(1H, s, CH); 7,46-7,59(3H, m, CH arom).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 166,64; 141,94; 141,22; 128,29; 127,69; 126,52; 125,87; 72,97; 51,82.

#### 4.2.17. Preparação do 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil) acrilato de metila (67).



Num balão de 25 ml adicionou-se 0,300 g de 4-nitrobenzaldeído (1,0 equiv., 1,98 mmol), 0,145 g de DABCO (1,29 mmol), 2 gotas do líquido iônico (hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolium) como catalisador, aproximadamente 5 ml de acrilato de metila (excesso) como solvente e reagente e aproximadamente 3 ml de diclorometano como cosolvente. A mistura foi sonicada por 16 horas numa temperatura média de 50°C e após parar de evoluir, evaporou-se o acrilato em rotaevaporador. Diluiu-se a mistura reacional em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 30%. O produto puro foi isolado como um sólido amarelo 0,416 g (1,76 mmol) (88% de rendimento).

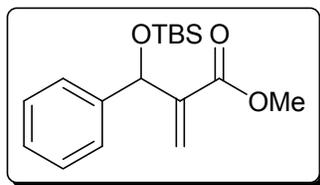
**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3425, 2918, 1715, 1519.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) *J* (Hz): 8,71 (d, 2H *J*= 8,8 Hz); 7,56 (d, 2H *J*= 8,8 Hz); 6,40 (s, 1H); 5,89 (s, 1H); 5,64 (d, 1H *J*= 5,86 Hz); 3,75 (s, 3H); 3,40 (s, 1H *J*= 6,34 Hz).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 166,6; 148,7; 147,6; 141,1; 127,48; 127,4; 123,7; 72,8; 61,3; 52,2 ppm.

**PF**=42-43 °C.

#### 4.2.18. Preparação do 2-((t-butildimetilsililoxi)fenilmetil)acrilato de metila (**68**).



Num balão de 25 ml adicionou-se 0,500 g (1,0 equiv., 2,6 mmol) do aduto de Morita-Baylis-Hillman **63** e 10 ml de diclorometano seco. Adicionou-se a seguir 1,1 ml (3 equiv., 7,8 mmol) de trietilamina e 1,0 ml (1,7 equiv., 4,42 mmol) de TBSOTf em banho de gelo e sob atmosfera inerte. Após a adição dos reagentes, retirou-se

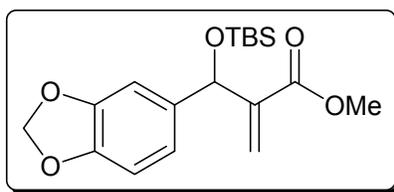
o banho de gelo e deixou-se agitando a temperatura ambiente por 1 hora e meia. A mistura reacional foi diluída em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 5%. O produto puro foi isolado como um óleo incolor 0,728 g (92% de rendimento).

**IV**,  $\nu \text{ cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 2954, 2930, 2887, 2857, 1723, 1629, 1472$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$   $J$  (Hz): -0,18(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); -0,01(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 0,81(9H, s,  $3\text{CH}_3$ ); 3,59 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 5,53(1H, s, CH); 6,00(1H, t  $J_{\text{H-H}}=1,61$ , CH); 6,17(1H, t  $J_{\text{H-H}}=1,19$ , CH); 7,12-7,30(5H, m, CH arom).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 166,23; 143,85; 142,51; 127,93; 127,27; 126,95; 123,72; 72,68; 51,62; 25,79; 18,23; -4,81; -4,96.

#### 4.2.19. Preparação do 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(tert-butildimetilsililoxi)metil)acrilato de metila (69).



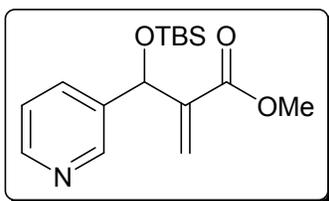
Num balão de 25 ml adicionou-se 0,118 g (1,0 equiv., 0,498 mmol) do aduto de Morita-Baylis-Hillman **64** e 5 ml de diclorometano seco. Adicionou-se a seguir 0,21 ml (3 equiv., 1,49 mmol) de trietilamina e 0,19 ml (1,7 equiv., 0,847 mmol) de TBSOTf em banho de gelo e sob atmosfera inerte. Após a adição dos reagentes, retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando a temperatura ambiente por 1 hora e meia. A mistura reacional foi diluída em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 3%. O produto puro foi isolado como um óleo incolor 0,139 g (80% de rendimento).

**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu$  = 2953, 2930, 2887, 2857, 1721, 1503, 1488, 1441, 1246.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): -0,08(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 0,06(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 0,88(9H, s,  $3\text{CH}_3$ ); 3,68(3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 5,52(1H, s, CH); 5,90-5,92(2H, dd  $J_{\text{H-H}}=1,43$  e  $2,89$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6,06(1H, t,  $J_{\text{H-H}}=1,63$ ); 6,22(1H, t,  $J_{\text{H-H}}=1,30$ ); 6,72(1H, s, CH arom); 6,81-6,84(2H, m, CH arom.).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 166,16; 147,22; 146,63; 143,85; 136,56; 123,38; 120,50; 107,63; 107,34; 100,80; 72,43; 51,64; 25,84; 18,27; -4,70; -4,92.

#### 4.2.20. Preparação do 2-((t-butildimetilsililoxi)(piridin-3-il)metil)acrilato de metila (70).



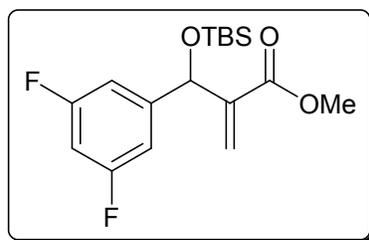
Num balão de 25 ml adicionou-se 0,181 g (1,0 equiv., 0,937 mmol) do aduto de Morita-Baylis-Hillman **65** e 5 ml de diclorometano seco. Adicionou-se a seguir 0,4 ml (3 equiv., 2,8 mmol) de trietilamina e 0,37 ml (1,7 equiv., 1,59 mmol) de TBSOTf em banho de gelo e sob atmosfera inerte. Após a adição dos reagentes, retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando a temperatura ambiente por 1 hora e quinze minutos. A mistura reacional foi diluída em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 5%. O produto puro foi isolado como um óleo incolor 0,250 g (87% de rendimento).

**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu$  = 2953, 2929, 2888, 2857, 1719, 1471, 1285, 1082.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J* (Hz): 0,11(3H, s, CH<sub>3</sub>); 0,26(3H, s, CH<sub>3</sub>); 1,07(9H, s, 3CH<sub>3</sub>); 3,87 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 5,81(1H, s, CH); 6,34(1H, s, CH); 6,51(1H, s, CH); 7,41(1H, m, CH arom); 7,85(1H, m, CH arom.); 8,67(1H, s, CH arom.); 8,81(1H, s, CH arom.).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 165,66; 148,61; 148,53; 142,90; 138,10; 134,36; 124,41; 123,06; 70,71; 51,76; 25,75; 18,20; -4,79; -4,90.

#### 4.2.21. Preparação do 2-((t-butildimetilsililoxi)(3,5-difluorofenil)metil)acrilato de metila (71).



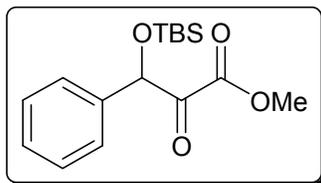
Num balão de 25 ml adicionou-se 0,223 g (1,0 equiv., 0,977 mmol) do aduto de Morita-Baylis-Hillman **66**, 0,166 g (2,5 equiv., 2,44 mmol) de imidazol, 0,192 g (1,3 equiv., 1,27 mmol) de cloreto de terbutildimetilsilil e 0,1 ml de dimetilformamida seca. A reação foi deixada sob agitação em atmosfera inerte durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 3%. O produto puro foi isolado como um óleo incolor 0,335 g (77% de rendimento).

**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 2953, 2929, 2886, 2856, 1721, 1471, 1254.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J* (Hz): 0,12(3H, s, CH<sub>3</sub>); 0,29(3H, s, CH<sub>3</sub>); 1,11(9H, s, 3CH<sub>3</sub>); 3,88 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 5,84(1H, s, CH); 6,30(1H, s, CH); 6,47(1H, s, CH); 7,40-7,60(3H, m, CH arom).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 166,28; 143,95; 142,57; 127,97; 127,31; 126,99; 123,69; 72,68; 51,52; 25,71, 18,13; -4,93; -5,09.

**4.2.22. Preparação do 3-(t-butildimetilsililoxi)-2-oxo-3-fenilpropanoato de metila (73):**



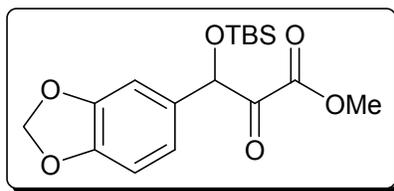
Num trap onde seria borbulhado ozônio, foi adicionado 0,700 g (1,0 equiv., 2,28 mmol) do produto **68** em 20 ml de metanol. A solução foi borbulhada com ozônio durante 30 minutos. Após verificar o consumo do material de partida por cromatografia em camada delgada, a reação foi purgada com oxigênio e finalmente o bruto da reação foi reduzido com sulfeto de dimetila 1,7 ml (10 equiv., 22,8 mmol) durante 12 horas. A solução resultante foi evaporada a pressão reduzida, lavada com Brine, extraída com acetato de etila e finalmente seca com sulfato de sódio anidro. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 10 %. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor com massa de 0,607 g correspondendo a um rendimento de 87%.

**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 2954, 2930, 2886, 2858, 1733, 1472, 1255$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$   $J$  (Hz): -0,02 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 3,80 (s, 3H), 5,63 (s, 1H), 7,36 (m, 5H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 192,8; 162,9; 136,4; 128,5; 128,6; 127,2; 77,9; 52,5; 25,6; 18,2; -4,7; -5,0.

**4.2.23. Preparação do 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(t-butildimetilsililoxi)-2-oxopropanoato de metila (74):**



Num trap onde seria borbulhado ozônio, foi adicionado 0,265 g (1,0 equiv., 0,756 mmol) do produto **69** em 20 ml de metanol. A solução foi borbulhada com ozônio durante 7 minutos. Após verificar o consumo do material de partida por cromatografia em camada delgada, a reação foi purgada com oxigênio e finalmente o bruto da reação foi reduzido com sulfeto de dimetila 0,55 ml (10 equiv., 7,56 mmol) durante 12 horas. A solução resultante foi evaporada a pressão reduzida, lavada com Brine, extraída com acetato de etila e finalmente seca com sulfato de sódio anidro. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 10 %. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor com massa de 0,167 g correspondendo a um rendimento de 63%. Considerando o material de partida recuperado o rendimento é de 68%.

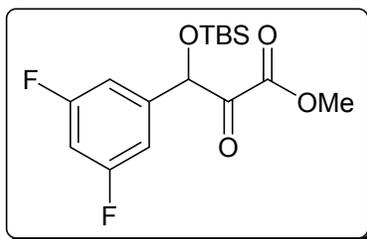
**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 2954, 2931, 2892, 2857, 1733, 1504, 1488, 1443, 1248$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$   $J$  (Hz): -0.03 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 5.34 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.89-6.76 (m, 3H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 192,8; 163,1; 148,0; 130,3; 121,3; 115,0; 108,3; 107,7; 101,2; 77,6; 52,5; 25,6; 18,2; -4,9; -5,2.

**Massa de Alta Resolução:**  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (calc.) = 375,1240 /  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (exp.) = 375,1232.

#### 4.2.24. Preparação do 3-(t-butildimetilsililoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-oxopropanoato de metila (**76**):



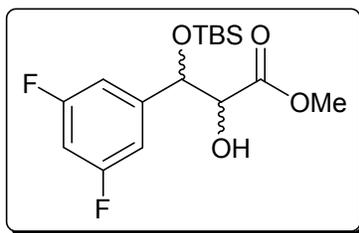
Num trap onde seria borbulhado ozônio, foi adicionado 0,257 g (1,0 equiv., 0,750 mmol) do produto **71** em 20 ml de metanol. A solução foi borbulhada com ozônio durante 50 minutos. Após verificar o consumo do material de partida por cromatografia em camada delgada, a reação foi purgada com oxigênio e finalmente o bruto da reação foi reduzido com sulfeto de dimetila 0,55 ml (10 equiv., 7,50 mmol) durante 12 horas. A solução resultante foi evaporada a pressão reduzida, lavada com Brine, extraída com acetato de etila e finalmente seca com sulfato de sódio anidro. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 8 %. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor com massa de 0,199 g correspondendo a um rendimento de 77%.

**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 2955, 2930, 2887, 2858, 1733, 1471, 1256$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 0.17 (s, 3H), 0.32 (s, 3H), 1.11 (s, 9H), 4.00 (s, 3H), 5.83 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 193,3; 163,4; 136,9; 129,1; 129,0; 127,8; 78,5; 53,0; 26,1; 18,8; -4,3; -4,5.

#### 4.2.25. Preparação do 3-(tert-butildimetilsililoxi)-3-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxioproanoate de metila (**78**):



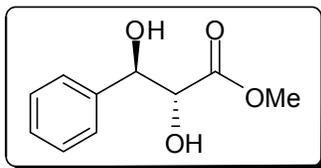
Num balão de 25 ml adicionou-se 0,109 g (1,0 equiv., 0,316 mmol) do aduto de Morita-Baylis-Hillman ozonolizado **76** e 10 ml de metanol. Adicionou-se a seguir 0,029 g (1,2 equiv., 0,38 mmol) de acetato de amônio e 0,024 g (1,2 equiv., 0,38 mmol) de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  sob atmosfera inerte. Após a adição dos reagentes deixou-se agitando a temperatura ambiente por duas horas e trinta minutos. O metanol foi então evaporado e a mistura reacional foi diluída em acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de amônio (3 vezes de 50 ml) e finalmente com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 7%. O produto puro foi isolado como um óleo incolor 0,109 g (86% de rendimento).

**IV**,  $\nu \text{ cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 3852, 3504, 2954, 2930, 2857, 1746, 1254, 1089$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$   $J$  (Hz): 7.45-7.25 (m, 3H), 5.07 (d, 1H,  $J^3=2.05$  Hz), 4.95 (d, 1H,  $J^3=4.20$  Hz), 4.32 (d, 1H,  $J^3=4.19$  Hz), 4.18 (sl, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 0.90-0.88 (m, 18H), 0.08 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), -0.10 (s, 3H), -0.16 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 172.6, 172.2, 140.5, 139.8, 129.2, 128.0, 127.9, 127.7, 126.4, 76.9, 76.2, 75.6, 54.4, 52.3, 52.0, 25.8, 25.7, 25.6, 18.3, 18.2, -4.5, -4.6, -5.0, -5.4.

#### 4.2.26. Preparação do 2,3-dihidroxi-3-fenil propanoato de metila (**80**).



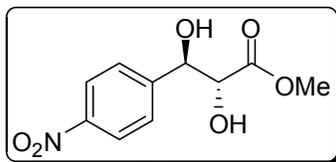
Em um balão de 50 ml provido de agitação magnética, adicionou-se 0,355 g (1.0 equiv., 1,15 mmol) do aduto ozonolizado **73** e 7 ml de tetrahidrofurano anidro. A seguir e sob banho de gelo, foi adicionado 1,33 ml de TBAF (4.0 equiv., 4,6 mmol). Após a adição, o banho de gelo é retirado e a reação agitada durante 3 horas. Verificada a conclusão da reação, o bruto reacional foi vertido em água e as fases separadas. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de amônio (3 vezes de 50 ml) e finalmente com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro concentrou-se em rotaevaporador.

O bruto reacional foi a seguir submetido a reação de redução. Num balão de 25 ml foi colocado 0,026 g do bruto (1.0 equiv., 13,3 mmol) e 5 ml de diclorometano. Sob temperatura de -63°C foi adicionado 0,005 g de NaBH<sub>4</sub> (1.0 equiv., 13,3 mmol) e a reação deixada sob agitação durante 8 horas durante as quais, a reação é deixada atingir a temperatura ambiente. Verificada a conclusão da reação, o bruto reacional foi vertido em água e as fases separadas. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de amônio (3 vezes de 50 ml) e finalmente com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 50%. O produto puro foi isolado como um óleo incolor (65% de rendimento para as duas etapas).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J* (Hz): 2,68 (2H, sl, OH); 3,61 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 4,43 (1H, d, CH *J*<sup>3</sup>=4,29 Hz); 4,93 (1H, d, CH *J*<sup>3</sup>=4,33 Hz); 7,19 – 7,41 (5H, m, CH).

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, DMSO-*d*6) δ(ppm): 74,74; 76,09; 127,65; 127,92; 128,20; 143,07; 174,65.

#### 4.2.27. Preparação do 2,3-dihidroxi-3-(4-nitrofenil) propanoato de metila (82).



Num trap onde seria borbulhado ozônio, foi adicionado 0,290 g ( 1,22 mmol) do produto **67** em 20 ml de metanol. A solução foi borbulhada com ozônio durante 20 minutos. Após verificar o consumo do material de partida por cromatografia em camada delgada, a reação foi purgada com oxigênio e finalmente o bruto da reação foi reduzido com sulfeto de dimetila 0,9 ml ( 12,2 mmol) durante 12 horas. A solução resultante foi evaporada a pressão reduzida, lavada com Brine, extraída com acetato de etila e finalmente seca com sulfato de sódio anidro.

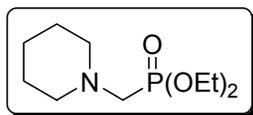
Num balão de 25 ml adicionou-se o bruto do aduto de Morita-Baylis-Hillman ozonolizado e 10 ml de diclorometano anidro. A solução foi resfriada até  $-68^{\circ}\text{C}$  e então adicionou-se 0,046 g de  $\text{NaBH}_4$  (1,21 mmol) sob atmosfera inerte. Deixou-se agitando até atingir temperatura ambiente durante 17 horas. O diclorometano foi então evaporado e a mistura reacional foi diluída em acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de amônio (3 vezes de 50 ml) e finalmente com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 45%. O produto puro foi isolado como um sólido amarelo 0,202 g (0,84 mmol, 70% de rendimento para as duas etapas).

**IV**,  $\nu \text{ cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 3452, 3391, 1729, 1513, 1334$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta(\text{ppm})$   $J$  (Hz): 8.20 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 5.00 (d, 1H,  $J^3=5.75$  Hz), 4.85 (sl, 2H, ), 4.33 (d, 1H,  $J^3=5.75$  Hz), 3.70 (sl, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (63 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 173.9, 149.9, 148.8, 129.2, 124.0, 76.6, 75.4, 52.4.

#### 4.2.28. Preparação do Dietilpiperidinometilfosfonato (93):

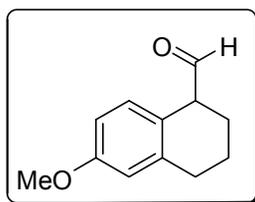


Em um balão de 100 ml provido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 9,9 ml (1.0 equiv., 100 mmol) de piperidina, 12,88 ml (1.0 equiv., 100 mmol) de dietilfosfito e 2,78 ml (1,0 equiv., 100 mmol) de formaldeído. Aqueceu-se a mistura reacional por 15 minutos a temperatura entre 85-100°C. Após este período resfriou-se a mistura reacional a temperatura ambiente, secou-se sob sulfato de sódio, filtrou-se e destilou-se o produto à pressão reduzida. Obteve-se 14,1 g do produto dietilpiperidinometilfosfonato [P.E. = 110-112°C (1,0 mmHg)] como um óleo incolor com 60% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$   $J$  (Hz): 1,25-1,34(8H, m, 2 $\text{CH}_3$  e  $\text{CH}_2$ ); 1,51-1,54(4H, m, 2 $\text{CH}_2$ ); 2,51-2,55(4H, m, 2 $\text{CH}_2$ ); 2,71(2H, d,  $\text{CH}_2$ ,  $^2J=11,3$ ); 4,06-4,12(4H, m, 2 $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 16,43; 16,50; 23,66; 25,94; 53,53; 55,67; 56,04; 56,13; 61,81; 61,90.

#### 4.2.29. Preparação do 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carbaldeído (100):



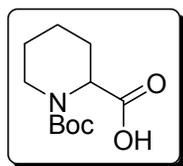
A uma suspensão de cloreto de metoximetiltrifenilfosfônio (3,26g, 9,5mmol) em THF anidro (14ml) sob atmosfera inerte a  $-78^{\circ}\text{C}$ , foi adicionado NaHMDS (1,69g, 9,22mmol) em THF (9ml) gota a gota e agitada a essa temperatura durante uma hora. Uma solução da tetralona **91** (0,25g, 1,42 mmol) em THF (5ml) foi adicionada lentamente via seringa e agitada por mais duas horas a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Deixou-se a atingir a temperatura ambiente agitando durante mais doze horas. A seguir o THF foi evaporado, o bruto reacional diluído em acetato de etila e lavado com uma solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ . A extração foi efetuada em acetato de etila e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl. Após secar a fase orgânica sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro concentrou-se em rotaevaporador. Removeu-se o máximo possível do óxido de trifenilfosfina via precipitação em hexano. A seguir o bruto reacional consistindo do metil enol éter **99** e traços do óxido de trifenilfosfina foi hidrolizado na presença de metanol e HCl 6M durante uma hora para fornecer o aldeído **100**. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 5%. O produto puro obtido forneceu um rendimento aproximado para as duas etapas de 50%.

**IV**,  $\nu \text{ cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 2935, 2832, 1723, 1691, 1607, 1501, 1253$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$   $J$  (Hz): 1,76-1,83 (3H, m); 1,90-1,97 (1H, m); 2,17-2,23 (1H, m); 2,77 (3H, t); 3,54 (1H, m); 3,80 (5H, m); 6,68-6,83 (3H, m); 7,07 (1H, d); 9,64 (1H, s).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 20,42; 23,14; 29,51; 50,94; 55,24; 112,43; 114,43; 122,82; 130,60; 139,33; 158,57; 202,28.

#### 4.2.30. Preparação do ácido 1-(tert-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (**13**).



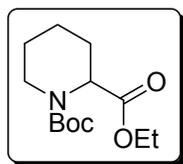
Num balão de 250 ml adicionou-se ácido pipercolínico 4,15 g (1,0 equiv., 32,1mmol), di-terc-butildicarbonato ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) 8,418 g (1,2 equiv., 38,5 mmol), e  $\text{NaHCO}_3$  8,00 g (3,0 equiv., 95,2 mmol) em 150 ml de metanol. A mistura foi mantida em banho de ultrassom até o término da evolução de  $\text{CO}_2$  (4 horas). O solvente foi removido no rotaevaporador e a seguir o bruto da reação foi redissolvido em água destilada (150 ml). Esta solução foi resfriada com banho de gelo, acidificada até  $\text{pH}=2$  com solução saturada de  $\text{KHSO}_4$  e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro e após remoção do solvente obteve-se um sólido branco e puro de massa 6,28g correspondendo a um rendimento de 85%.

**IV**,  $\nu \text{ cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 2980, 2947, 1748, 1697, 1625, 1437, 1370$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$   $J$  (Hz): 1,48(2H, m); 1,65(9H, s,  $3\text{CH}_3$ ); 1,88(6H, m); 2,42(2H, m); 3,13-3,17(2H, m); 4,11-4,23(2H, m); 4,97(1H, m); 5,13(1H, m).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 21,34; 25,28; 27,17; 28,00; 28,91; 41,63; 42,68; 54,08; 55,21; 80,79; 157,15; 177,88.

#### 4.2.31. Preparação do 1-terc-butil 2-etil piperidina-1,2-dicarboxilato (14).



A uma mistura de ácido pipercolínico N-Boc protegido **13** 5,0 g (1,0 equiv., 21,8 mmol), N,N-dimetilaminopiridina DMAP 0,2645 g (0,1 equiv., 2,16 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (25 ml) sob atmosfera de argônio, adicionou-se EtOH anidro 3,84 ml (3,0 equiv., 65,4 mmol). A mistura reacional foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$  e a seguir

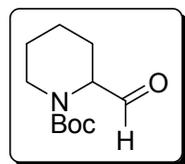
adicionou-se diciclohexilcarbodiimida DCC 5,4037 g (1,2 equiv., 26,1 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação por 3 horas. Após agitação vigorosa a temperatura ambiente, evaporou-se o solvente e o produto bruto foi redissolvido em benzeno (pois não dissolve a uréia) e filtrado em papel de filtro. Após remoção do solvente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 30% obtendo-se 3,87 g correspondendo a um rendimento de 70%.

**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 2975, 2937, 2861, 1740, 1697, 1391, 1365$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,40(2H, m); 1,65(18H, s,  $6\text{CH}_3$ ); 1,65-1,91(9H, m); 2,10(1H, m); 2,39-2,42(2H,m); 2,93-3,28(2H, m); 4,10-4,28(2H, m); 4,40(3H, m); 4,90(1H, m); 5,06(1H, m).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 14,90; 21,34; 25,27; 26,05, 27,34, 28,93, 35,49; 41,68; 42,65; 54,38; 55,47; 61,42; 80,33; 156,01; 172,27.

#### 4.2.32. Preparação do tert-butil 2-formilpiperidina-1-carboxilato (**15**).



Num balão contendo o éster do ácido pipercolínico N-Boc protegido **14** 3,830 g (1,0 equiv., 14,9 mmol) em tolueno anidro (42 ml), mantido sob atmosfera de argônio e resfriado a  $-78^\circ\text{C}$ , adicionou-se lentamente durante 1 hora e 10 minutos, uma solução de Dibal-H 1,5 M em tolueno 20 ml (2,0 equiv., 29,6 mmol). Após agitar por mais 20 minutos, adicionou-se MeOH (2 ml) na mesma temperatura, seguida de uma solução de Rochelle (solução saturada de tartarato de sódio e potássio) 16 ml. Esta solução foi mantida sob agitação por 1 hora a  $0^\circ\text{C}$ . A mistura reacional foi finalmente filtrada em celite, lavada com acetato de etila e seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 10 % obtendo-se o produto puro na

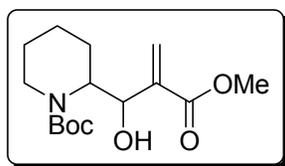
forma de um óleo incolor de massa 2,05 g correspondendo a um rendimento de 65%.

**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu$  = 2975, 2939, 2865, 1733, 1692, 1406, 1365.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,44(2H, m); 1,66(9H, s, 3 $\text{CH}_3$ ); 1,77-1,92(4H, m); 2,32-2,40(1H, m); 3,11(1H, m); 4,07-4,19(1H,m); 4,63-4,85(1H, m); 9,78(1H, s).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 21,53; 24,21; 25,31, 28,91, 42,65; 43,66; 61,26; 62,06; 80,91; 155,97; 201,61.

#### 4.2.33. Preparação do tert-butil 2-(1-hidroxi-2-(metoxicarbonil)alil)piperidina-1-carboxilato (17)



Num balão de 25 ml adicionou-se o aldeído derivado do ácido pipercolínico **15** 0,500 g (1,0 equiv., 2,34 mmol), DABCO 0,263 g (1,0 equiv., 2,34 mmol) e 7 ml de acrilato de metila (32,3 equiv., 75,7 mmol). A mistura reacional foi sonicada por 120 horas numa temperatura média de 50°C e após parar de evoluir, evaporou-se o acrilato em rotaevaporador. Diluiu-se a mistura reacional em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 25%. O produto puro foi isolado com uma massa de 0,39 g (56% de rendimento).

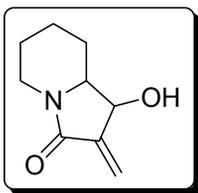
**IV**,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu$  = 3421, 2974, 2934, 2867, 1718, 1687, 1666, 1415, 1365.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,43(2H, t); 1,55(9H, s, 3 $\text{CH}_3$ ); 1,65-1,82(20H, m); 2,37-2,44(1H, m); 2,81-2,94(1H, m); 3,23(1H, m); 3,98(3H, s); 4,16-4,21(1H,m); 4,29(1H, q); 4,46-4,62(2H, m); 4,67(1H, d  $J_{\text{H}}$

$\delta_{\text{H}}=10,26$ ); 4,87(1H, d  $J_{\text{H-H}}=9,91$ ); 5,89(1H, s); 6,05(1H, s); 6,36(1H, s); 6,51(1H, s).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 14,77; 19,54; 19,91; 21,59; 24,77; 25,67; 25,82; 26,15; 28,79; 28,97; 40,27; 52,33; 52,45; 54,19; 55,38; 60,87; 71,35; 79,91; 80,39; 127,43; 127,96; 139,27; 141,75; 155,17; 166,78; 167,36.

#### 4.2.34. Preparação do 1-hidroxi-2-metileno-hexahidroindolizin-3(5H)-ona (18).



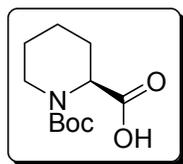
Num balão contendo o aduto de Morita-Baylis-Hillman **17** 0,289 g (1,0 equiv., 0,966 mmol) foi adicionado uma solução 5% de ácido trifluoroacético em diclorometano resfriada previamente em banho de gelo e deixou-se agitando a temperatura ambiente por 24 horas. Após isso, a solução foi vertida gota a gota num bécker contendo uma solução bifásica de 30 ml de diclorometano e 30 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturada sob agitação vigorosa e em banho de gelo. Após agitar por 12 horas extraiu-se com acetato de etila. Após secar a fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro concentrou-se em rotaevaporador Purificou-se via placa cromatográfica preparativa usando como eluente acetato de etila e obteve-se 0,12 g correspondendo a um rendimento de 75%.

**IV**,  $\nu \text{ cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 3428, 1678, 1205, 1135$ .

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,16-1,46(6H, m); 1,50-1,65(2H, m); 1,75-2,03(6H, m); 2,12(1H, s); 2,86-2,97(2H, m); 3,40-3,47(1H, m); 3,70-3,78(1H, m); 4,07-4,22(2H, m); 4,52(1H, m); 4,90(1H, m); 5,84(1H, q  $J_{\text{H-H}}=1,73$  e 1,89); 6,13(1H, d  $J_{\text{H-H}}=2,16$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{DMSO } d_6$ )  $\delta$ (ppm): 23,32; 23,54; 24,57; 24,96; 26,08; 30,83; 59,49; 60,67; 62,93; 66,54; 72,17; 72,65; 116,81; 117,54; 145,36; 158,58; 158,83; 164,64; 164,84.

**4.2.35. Preparação do ácido (S)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (20).**



Num balão de 50 ml adicionou-se ácido pipercolínico 0,20 g (1,0 equiv., 1,54 mmol), di-terc-butildicarbonato (Boc<sub>2</sub>O) 0,40 g (1,2 equiv., 1,85 mmol), e NaHCO<sub>3</sub> 0,38 g (3,0 equiv., 4,58 mmol) em 18 ml de metanol. A mistura foi mantida em banho de ultrassom até o término da evolução de CO<sub>2</sub> (4 horas). O solvente foi removido no rotaevaporador e a seguir o bruto da reação foi redissolvido em água destilada (50 ml). Esta solução foi resfriada com banho de gelo, acidificada até pH=2 com solução saturada de KHSO<sub>4</sub> e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro e após remoção do solvente obteve-se um sólido branco e puro de massa 0,35 g correspondendo a um rendimento quantitativo.

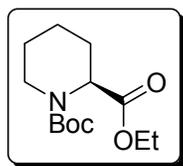
**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 3167, 2975, 2931, 1746, 1654, 1625, 1435, 1393.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,31(2H, t); 1,45(9H, s, 3CH<sub>3</sub>); 1,67(3H, m); 2,21(1H, m); 2,97 (1H, m); 3,96(1H, m); 4,75-4,93(1H, m); 10,02(1H, s).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 20,71; 24,66; 26,57, 28,30, 41,05, 42,07; 53,52; 54,65; 80,29; 155,50; 156,09; 177,78.

$[\alpha]_D^{20}$  = -57,86 (c=0,35; CHCl<sub>3</sub>)

**4.2.36. Preparação do (S)-1-terc-butil 2-etil piperidina-1,2-dicarboxilato (21).**



A uma mistura de ácido pipercolínico N-Boc protegido **20** 0,34 g (1,0 equiv., 1,48 mmol), N,N-dimetilaminopiridina DMAP 0,018 g (0,1 equiv., 0,147 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (20 ml) sob atmosfera de argônio, adicionou-se EtOH anidro 0,26 ml (3,0 equiv., 4,45 mmol). A mistura reacional foi resfriada a 0 °C e a seguir adicionou-se diciclohexilcarbodiimida DCC 0,37 g (1,2 equiv., 1,78 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura permaneceu sob agitação por 3 horas. Após agitação vigorosa a temperatura ambiente, evaporou-se o solvente e o produto bruto foi redissolvido em benzeno (pois não dissolve a uréia) e filtrado em papel de filtro. Após remoção do solvente, o produto foi purificado em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 30% obtendo-se 0,318 g correspondendo a um rendimento de 84%.

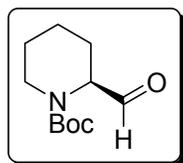
**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 2976, 2934, 2860, 1740, 1697, 1391, 1365.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,23(7H, t); 1,42(15H, s, 3CH<sub>3</sub>); 1,55-1,65(6H, m); 1,88(1H, m); 2,17(2H, m); 2,72-3,05(2H, m); 3,86-3,99(2H, m); 4,15(3H, quart.); 4,65-4,82(1H, m).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 14,20; 20,67; 24,60; 26,67, 28,26, 34,84; 41,03; 42,01; 53,74; 54,84; 60,82; 79,75; 155,48; 155,87; 171,81.

$[\alpha]_D^{20}$  = -46,56 (c=2; CHCl<sub>3</sub>)

#### 4.2.37. Preparação do (S)-tert-butil 2-formilpiperidina-1-carboxilato (**22**).



Num balão contendo o éster do ácido pipercolínico N-Boc protegido **21** 0,32 g (1,0 equiv., 1,36 mmol) em tolueno anidro (5 ml), mantido sob atmosfera de argônio e resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se lentamente durante 10 minutos, uma solução de Dibal-H 1,5 M em tolueno 2 ml (2,0 equiv., 2,72 mmol). Após agitar por mais 20 minutos, adicionou-se MeOH (2 ml) na mesma temperatura, seguida de uma solução de Rochelle (solução saturada de tartarato de sódio e potássio) 4 ml. Esta solução foi mantida sob agitação por 1 hora a  $0^{\circ}\text{C}$ . A mistura reacional foi finalmente filtrada em celite, lavada com acetato de etila e seco com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 10 % obtendo-se o produto puro na forma de um óleo incolor de massa 0,17 g correspondendo a um rendimento de 60%.

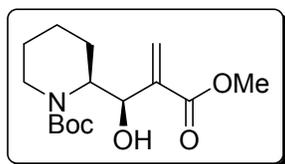
**IV**,  $\nu \text{ cm}^{-1}$  (cristal de Ge):  $\nu = 2976, 2938, 2860, 1732, 1689, 1403, 1365$ .

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$   $J$  (Hz): 1,43(2H, m); 1,63(9H, s, 3 $\text{CH}_3$ ); 1,77-1,87(3H, m); 2,31(1H, m); 3,07(1H, m); 4,14 (1H,m); 4,75(1H, m); 9,74(1H, s).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 21,50; 24,16; 25,27, 28,86, 42,53; 43,54; 61,27; 61,96; 80,85; 156,05; 201,52.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44,50$  (c=0, 5;  $\text{CHCl}_3$ )

**4.2.38. Preparação do (S)-tert-butil (metoxicarbonil)alil)piperidina-1-carboxilato (23), 2-(1-hidroxi-2-diastereoisômero majoritário.**



Num balão de 25 ml adicionou-se o aldeído derivado do ácido pipercolínico **22** 0,137 g (1,0 equiv., 0,532 mmol), DABCO 0,06 g (1,0 equiv., 0,532 mmol) e 3,5 ml de acrilato de metila (excesso). A mistura reacional foi sonicada por 80 horas

numa temperatura média de 50°C e após parar de evoluir, evaporou-se o acrilato em rotaevaporador. Diluiu-se a mistura reacional em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a fase orgânica com Brine (3 vezes de 50 ml). Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrou-se em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 20%. O produto puro foi isolado com uma massa de 0,127 g (80% de rendimento). Considerando-se o aldeído recuperado, 0,025g, o rendimento seria de 97%.

**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 3444, 3418, 2973, 2932, 2864, 1717, 1688, 1666, 1414, 1365.

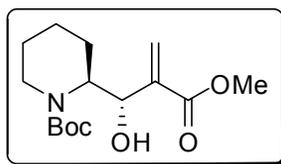
**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,37(9H, s, 3CH<sub>3</sub>); 1,47-1,63(6H, m); 2,21(1H, m); 2,72(1H, t); 3,80(3H, s); 3,96(1H, s); 4,32(1H,m); 4,48(1H, d  $J_{H-H}$ =10,26); 5,71(1H, s); 6,18(1H, s).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 18,93; 24,17; 25,24; 28,22; 39,70; 51,84; 53,59; 70,97; 79,45; 127,15; 138,73; 154,84; 167,07.

$[\alpha]_D^{20}$  = 4,808 (c=0,26; CHCl<sub>3</sub>)

**Massa de Alta Resolução:** [M+H]<sup>+</sup> (calc.) = 300,1811 / [M+H]<sup>+</sup> (exp.) = 300,1791.

Diastereoisômero minoritário:

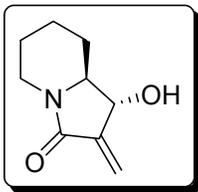


**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,48(9H, s, 3CH<sub>3</sub>); 1,53-1,56(6H, m); 1,61-1,67(3H, m); 2,69-2,76(2H, m); 2,95(1H, sl); 3,80(3H, s); 4,03(1H, sl); 4,42-4,44(1H,m); 4,69(1H, d  $J_{H-H}$ =9,79); 5,88(1H, s); 6,34(1H, s).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 19,31; 25,10; 25,55; 28,23; 28,42; 29,69; 51,97; 54,85; 70,89; 79,96; 127,66; 140,98; 166,47.

$[\alpha]_D^{20}$  = -5,556 (c=0,18; CHCl<sub>3</sub>)

**4.2.39. Preparação do (S)-1-hidroxi-2-metileno-hexahidroindolizin-3(5H)-ona (24).**



Num balão contendo o aduto de Morita-Baylis-Hillman **23** 0,033 g (1,0 equiv., 0,110 mmol) foi adicionado uma solução 20% de ácido trifluoroacético em diclorometano resfriada previamente em banho de gelo e deixou-se agitando a temperatura ambiente por 24 horas. Após isso, a solução foi vertida gota a gota num bécker contendo uma solução bifásica de 8 ml de diclorometano e 2 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturada sob agitação vigorosa e em banho de gelo. Após agitar por 24 horas extraiu-se com acetato de etila. Após secar a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro concentrou-se em rotaevaporador Purificou-se via placa cromatográfica preparativa usando como eluente acetato de etila e obteve-se 0,014 g correspondendo a um rendimento de 75%.

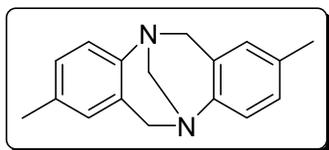
**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 3346, 2954, 2923, 2850, 1683.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 1,38-2,44(12H, m); 2,69(2H, t); 3,21-3,25(1H, dt); 4,19-4,22(1H,m); 4,32(1H, m); 5,64(1H, d  $J_{H-H}=2,00$ ); 6,13(1H, d  $J_{H-H}=2,33$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 23,43; 24,40; 29,69; 30,84; 40,30; 63,84; 72,66; 118,89; 143,58; 164,86.

$[\alpha]_D^{20} = -1,179$  (c=1,06; CHCl<sub>3</sub>)

**4.2.40. Preparação do (2,8-dimetil-6H,12H-(5,11)-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina) (1).**



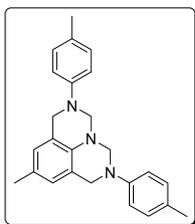
Num balão de 50 ml adicionou-se 2,87 g (1,0 equiv., 20 mmol) de cloridrato de paratoluidina, 0,700 g (0,25 equiv., 5 mmol) de urotropina e 10 ml de ácido trifluoroacético em banho de gelo e atmosfera de argônio. Após a adição do ácido removeu-se o banho de gelo e deixou-se agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Ao final da reação diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa lavada mais uma vez com acetato de etila. Juntaram-se as fases orgânicas e secou-se em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro para então ser concentrado em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente hexano/acetato de etila 10%. O produto puro foi isolado como um sólido branco com uma massa de 2,37 g (95% de rendimento).

**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 2992, 1492, 1326.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 2,25(6H, s, 2CH<sub>3</sub>); 4,17(2H, d  $J_{H-H}$ =16,67); 4,47(2H, s); 4,75(2H, d  $J_{H-H}$ =16,64); 6,77(2H, s); 7,03(2H, d  $J_{H-H}$ =8,25); 7,16(2H, d  $J_{H-H}$ =8,17).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 21,42; 58,53; 67,32; 124,94; 126,56; 127,84; 129,28; 135,68; 142,74.

O restante resultou ser um subproduto identificado como **5**.

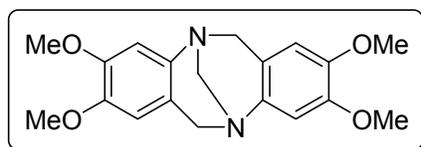


**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 2859, 1612, 1509.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm)  $J$  (Hz): 2,46(3H, s, 1CH<sub>3</sub>); 2,50(6H, s, 2CH<sub>3</sub>); 4,70(8H, d, 4CH<sub>2</sub>); 6,93(2H, s, CHarom); 7,09(4H, d, Charom,  $J_{H-H}$ =8,56); 7,23(4H, d, Charom,  $J_{H-H}$ =8,28).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 21,08; 21,22; 51,90; 65,54; 118,08; 120,62; 125,58; 127,81; 130,05; 130,20; 138,98; 147,50.

**4.2.41. Preparação do (2,3,8,9-tetrametoxi-6H,12H-(5,11)-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina) (12).**



Num balão de 50 ml adicionou-se 0,172 g (1,0 equiv., 1,12 mmol) de 4-aminoveratrol, 0,04 g (0,25 equiv., 0,28 mmol) de urotropina e 10 ml de ácido trifluoroacético em banho de gelo e atmosfera de argônio. Após a adição do ácido removeu-se o banho de gelo e deixou-se agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Ao final da reação diluiu-se a mistura em acetato de etila e lavou-se com solução 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa lavada mais uma vez com acetato de etila. Juntaram-se as fases orgânicas e secou-se em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro para então ser concentrado em rotaevaporador. A purificação foi efetuada em coluna cromatográfica com gel de sílica usando como eluente acetato de etila. O produto puro foi isolado como um sólido branco com uma massa de 0,17 g (88% de rendimento).

**IV**,  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (cristal de Ge):  $\nu$  = 1503, 1434, 1225.

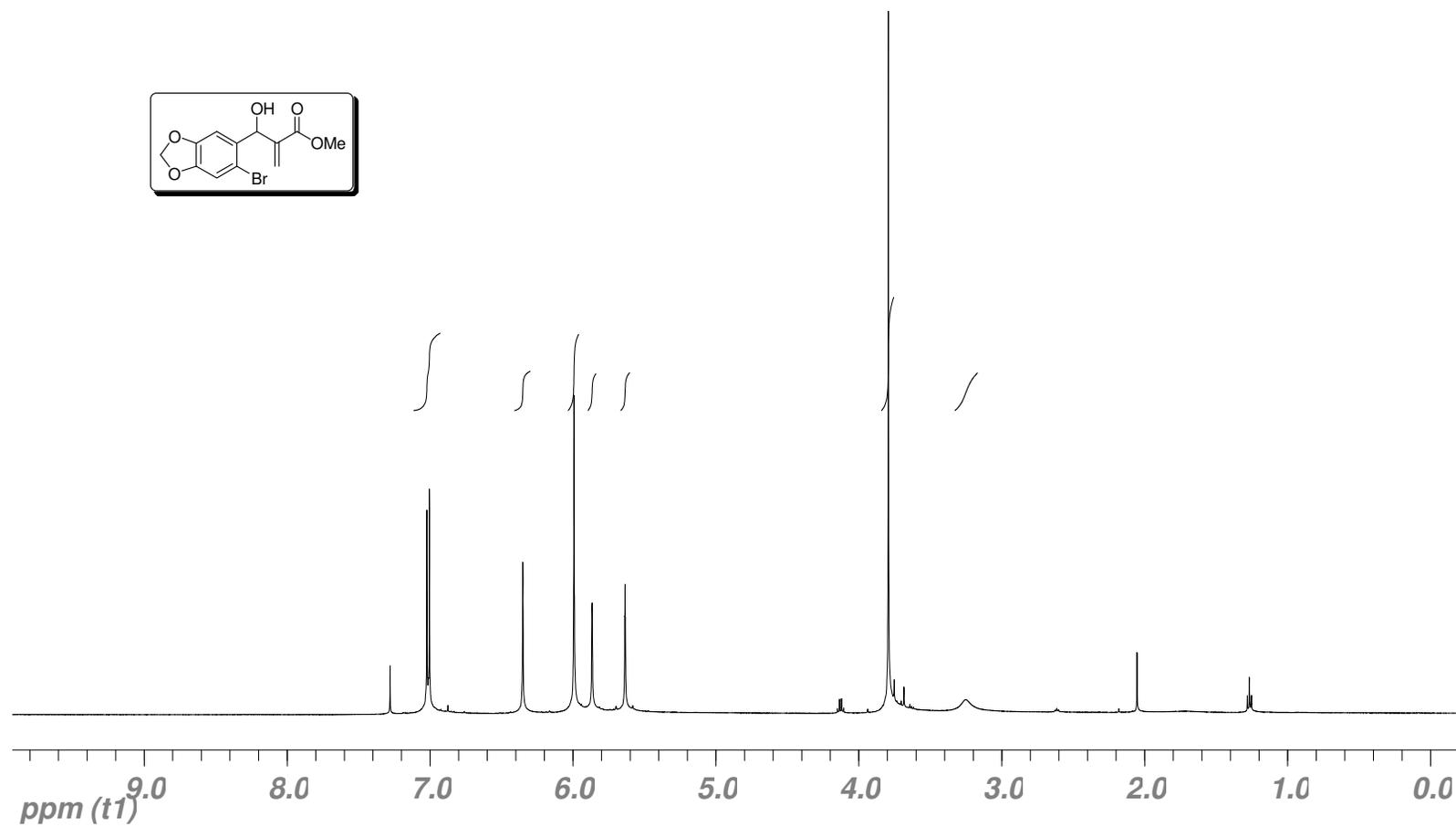
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) *J* (Hz): 3,77(6H, s, 2OCH<sub>3</sub>); 3,85(6H, s, 2OCH<sub>3</sub>); 4,07(2H, d *J*<sub>H-H</sub>=16,66); 4,28(2H, s); 4,60(2H, d *J*<sub>H-H</sub>=16,40); 6,38(2H, s); 6,66(2H, s).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 55,94; 57,89; 67,12; 107,98; 108,89; 118,76; 140,25; 146,30; 148,43.

**ANEXO:**

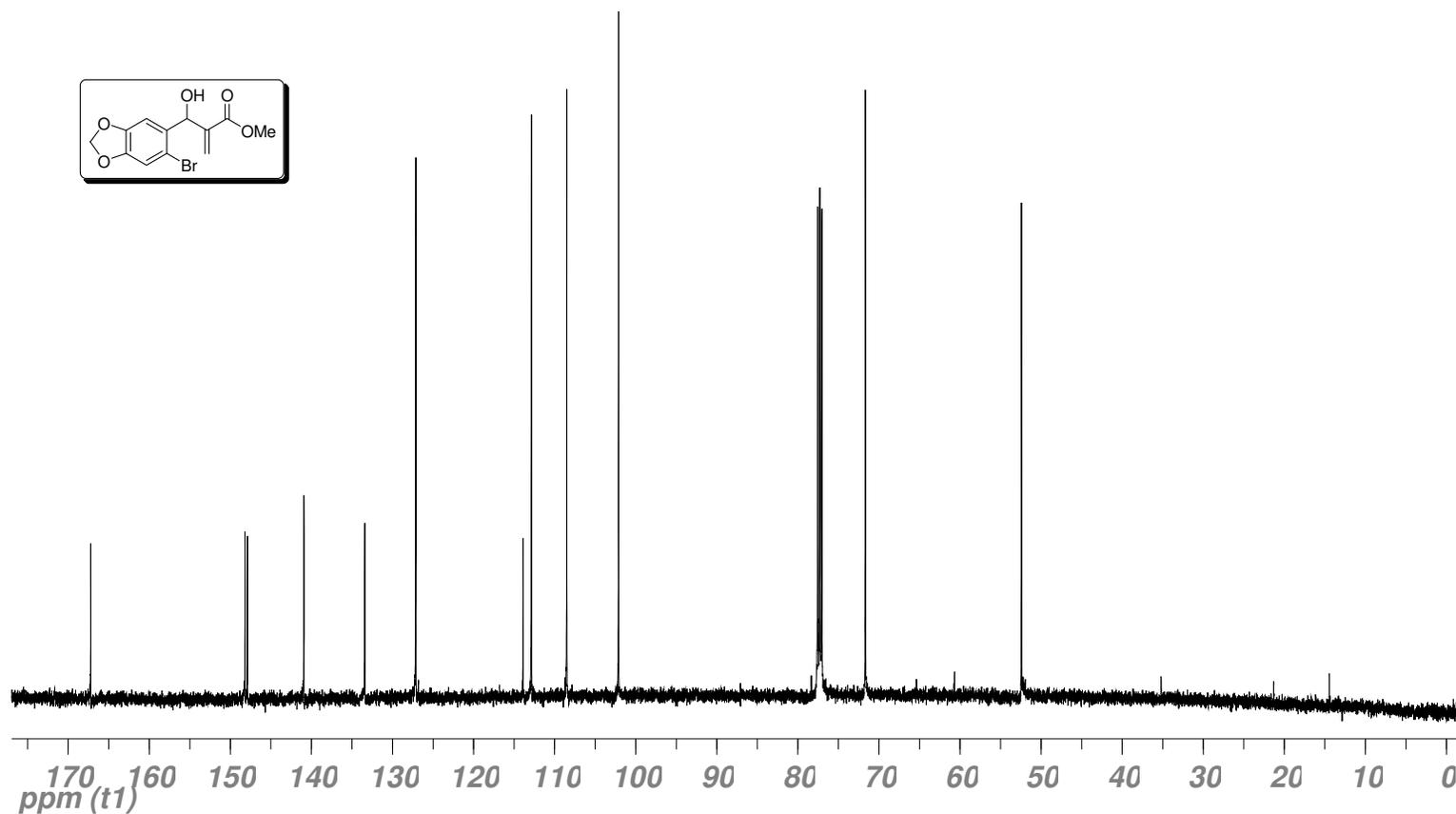
**ESPECTROS**

# Espectros



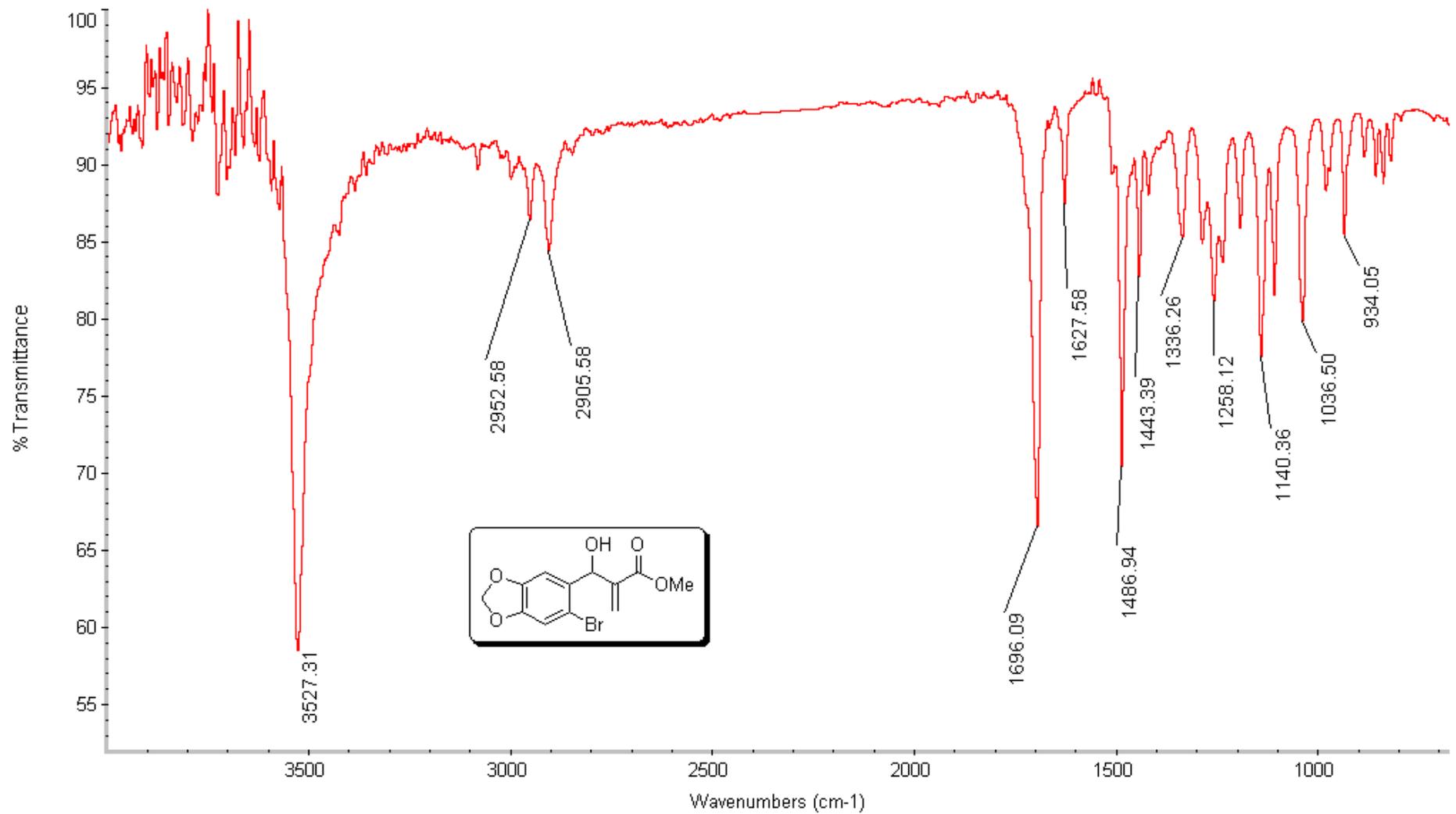
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **18**.

# Espectros



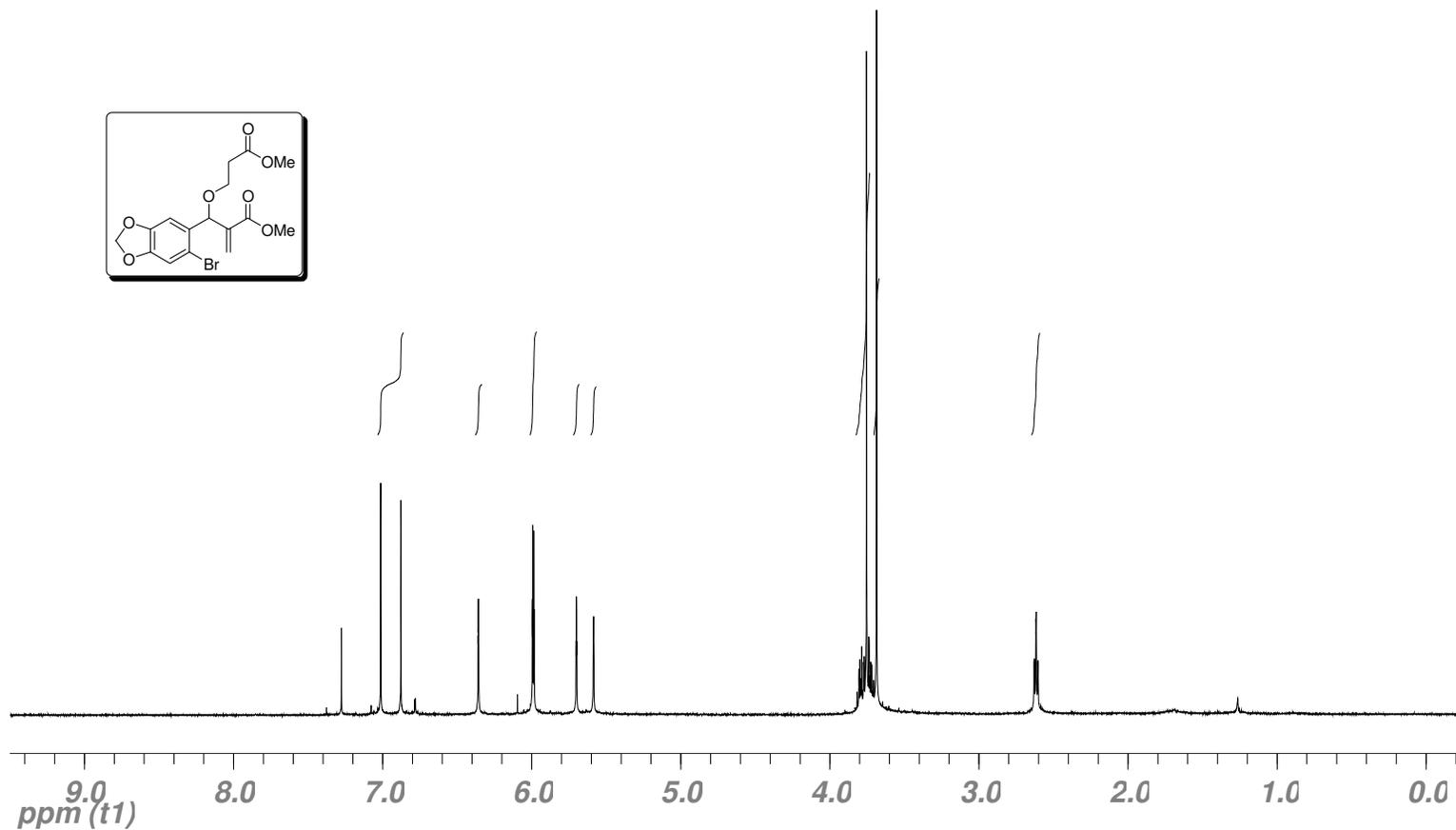
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 18.

## Espectros



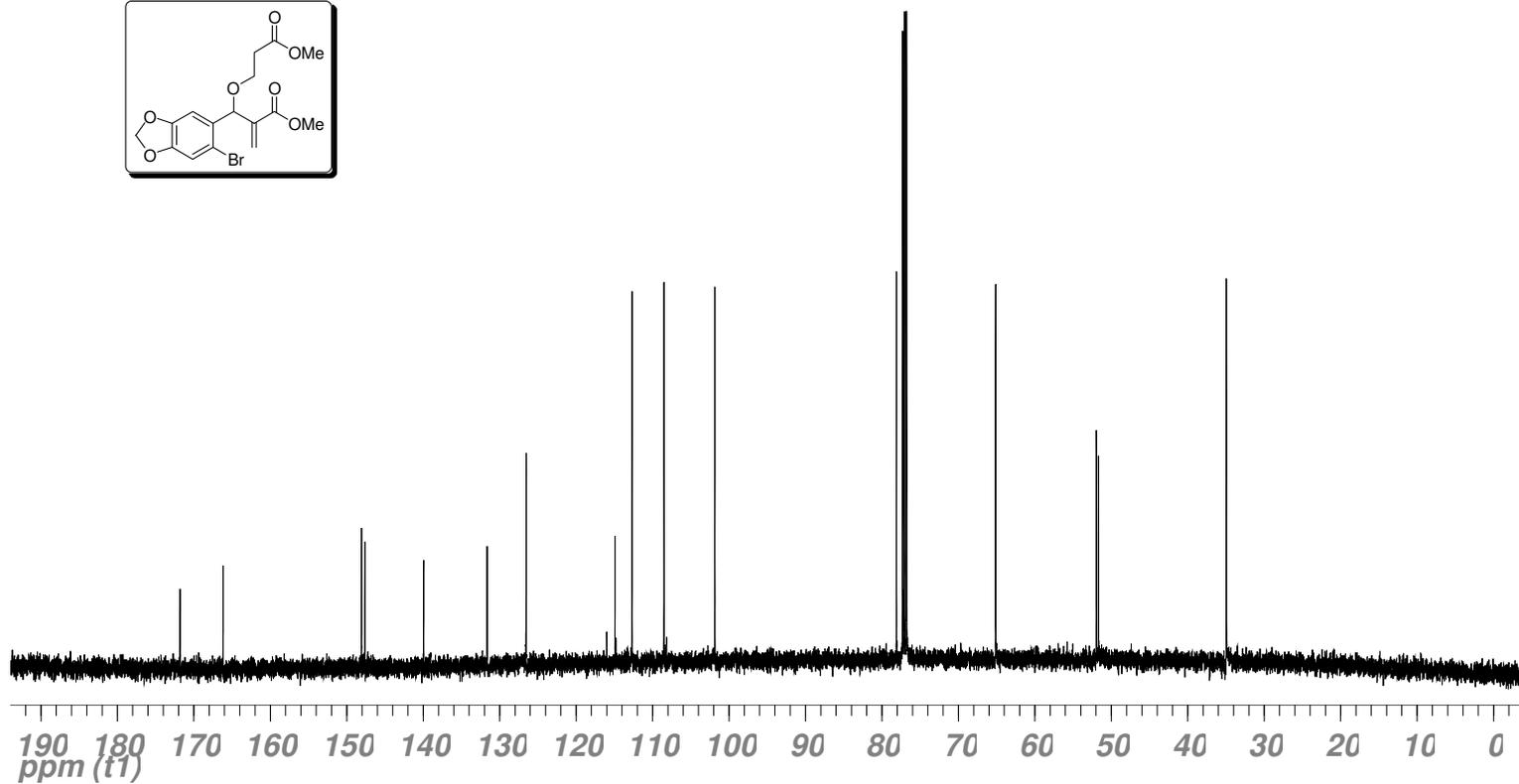
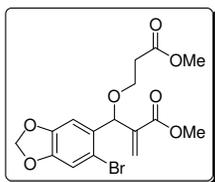
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **18**.

# Espectros



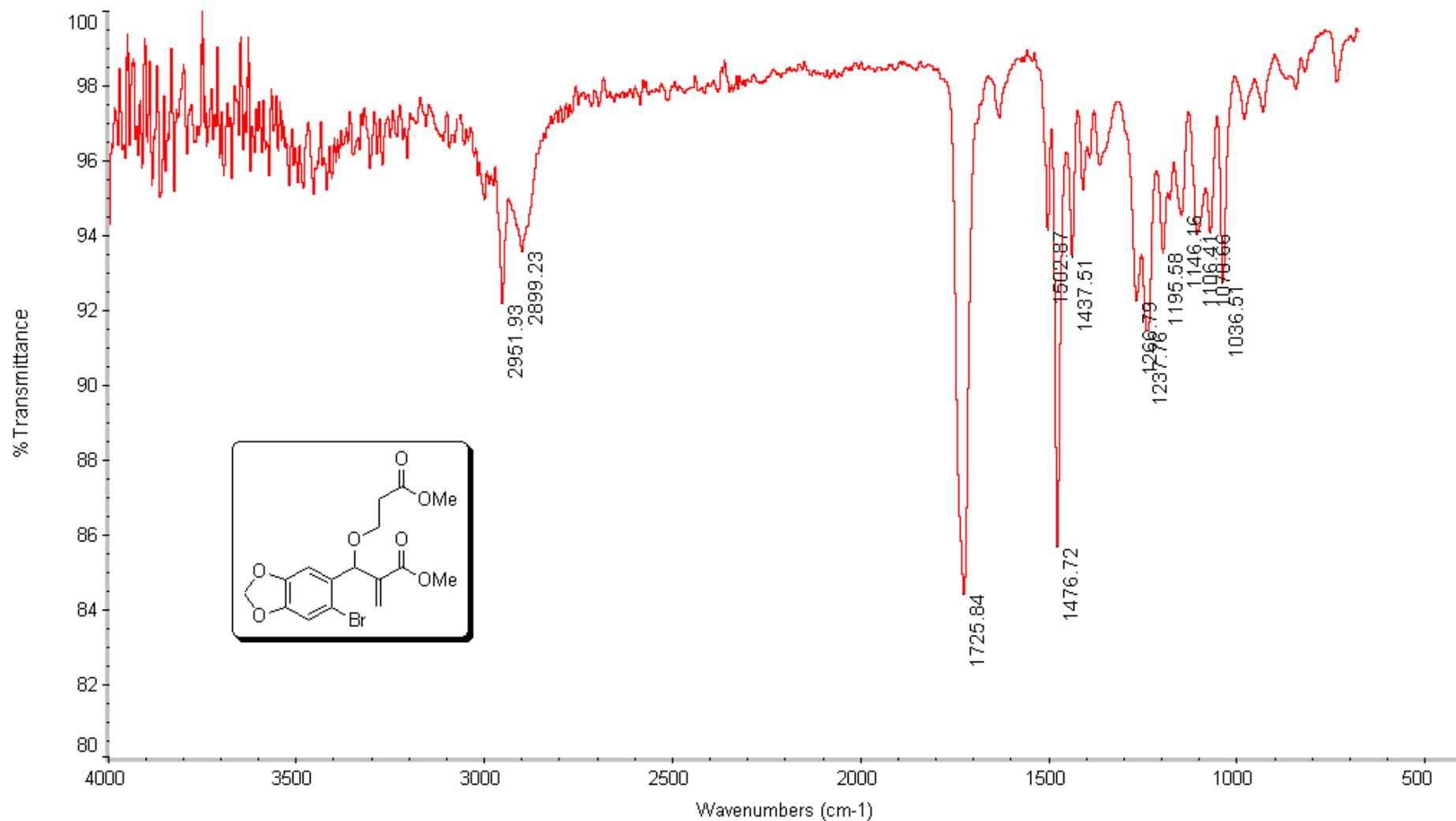
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **35**.

# Espectros



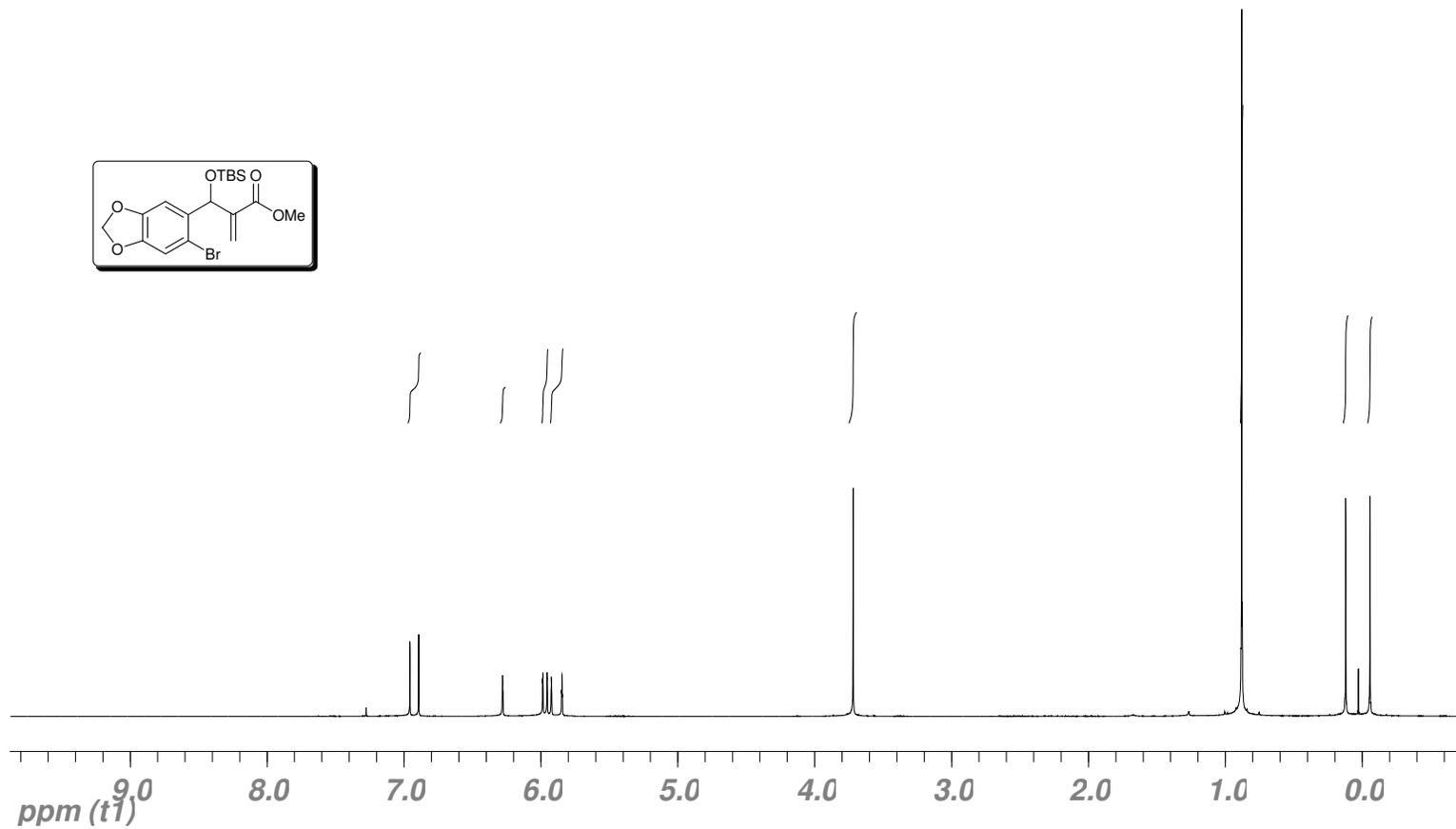
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **35**.

## Espectros



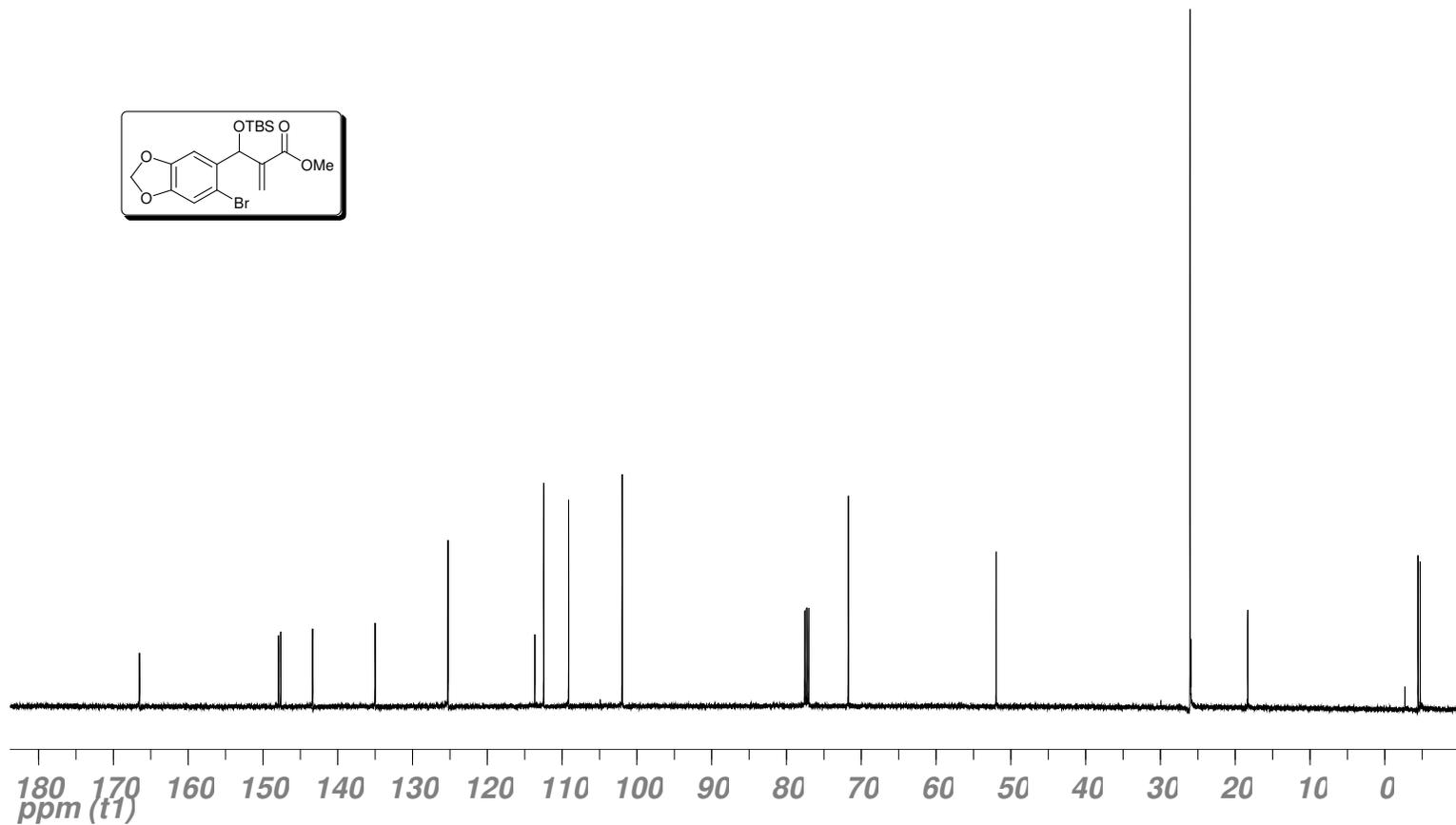
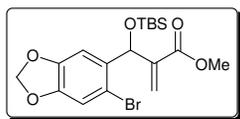
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **35**.

# Espectros



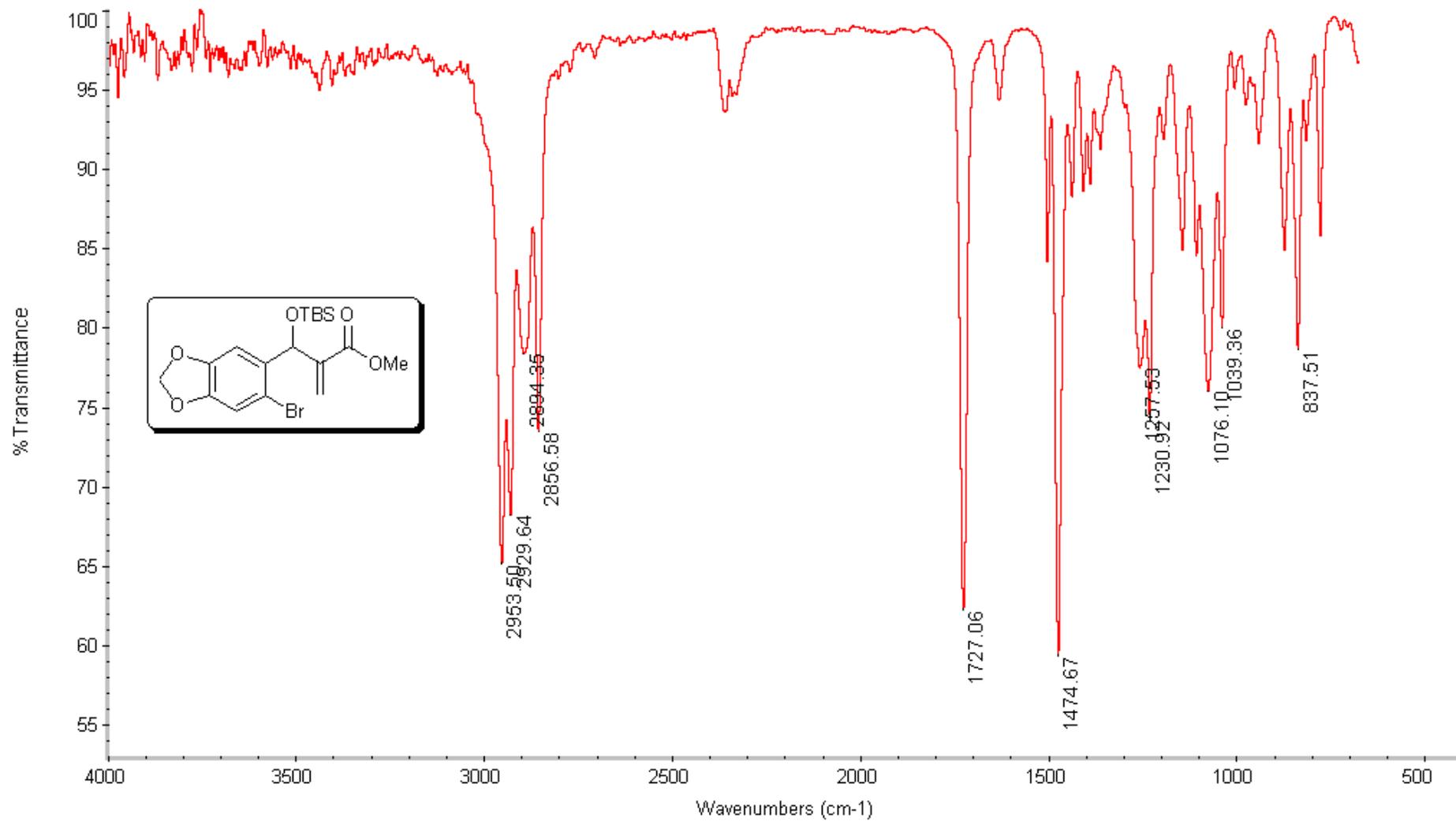
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **36**.

# Espectros



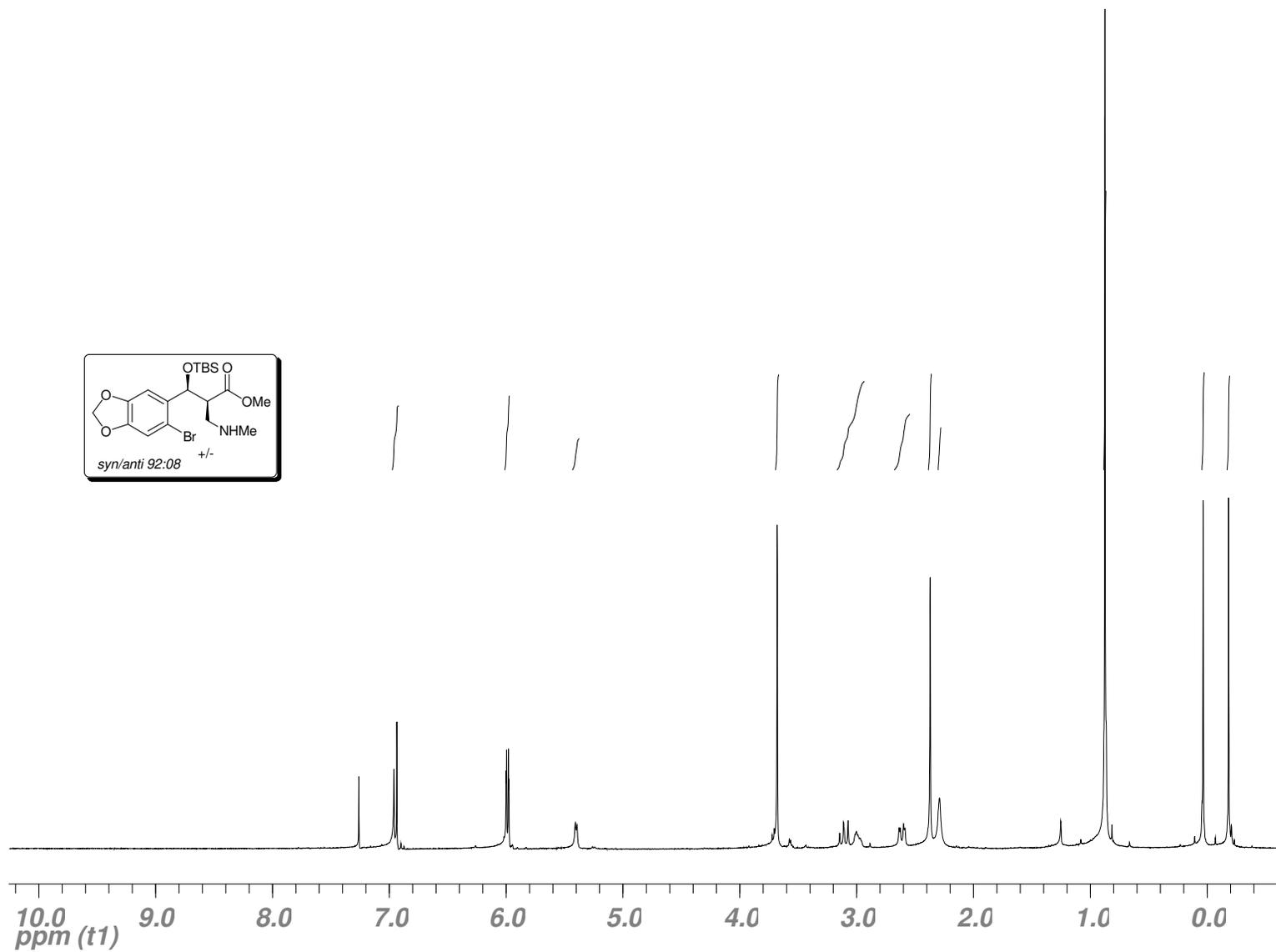
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **36**.

## Espectros



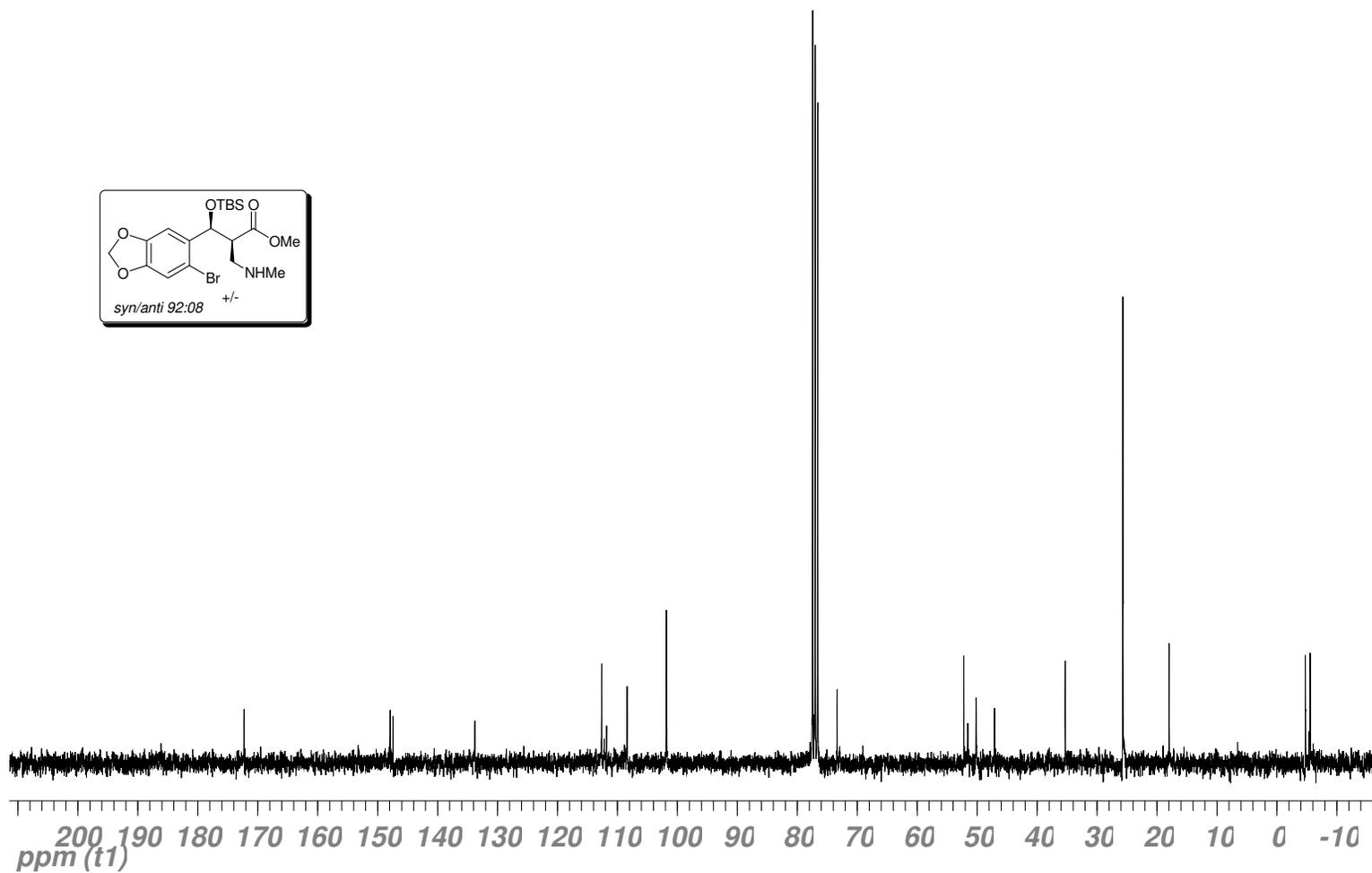
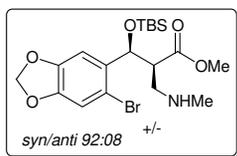
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **36**.

# Espectros



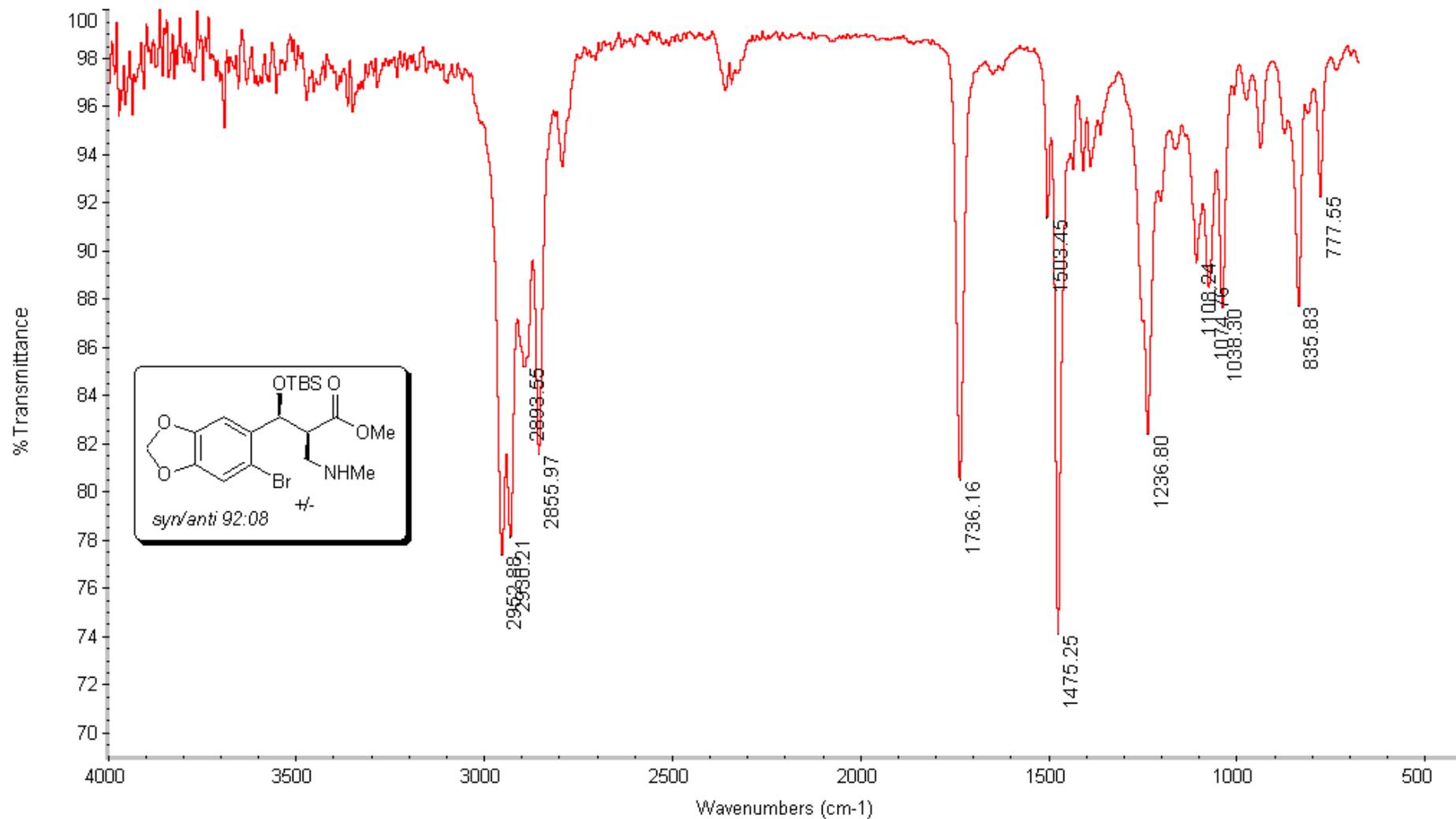
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **37**.

# Espectros



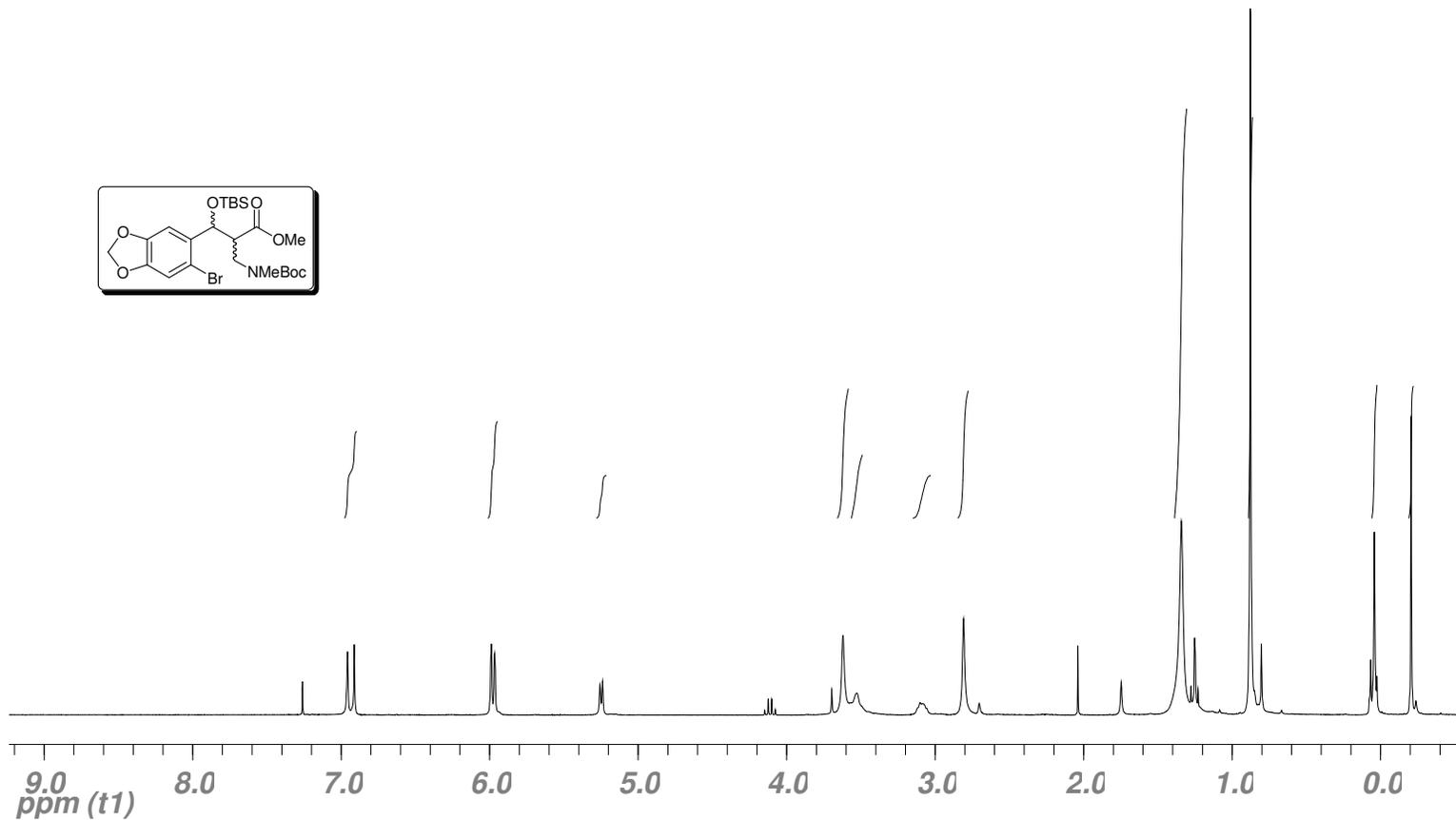
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **37**.

## Espectros



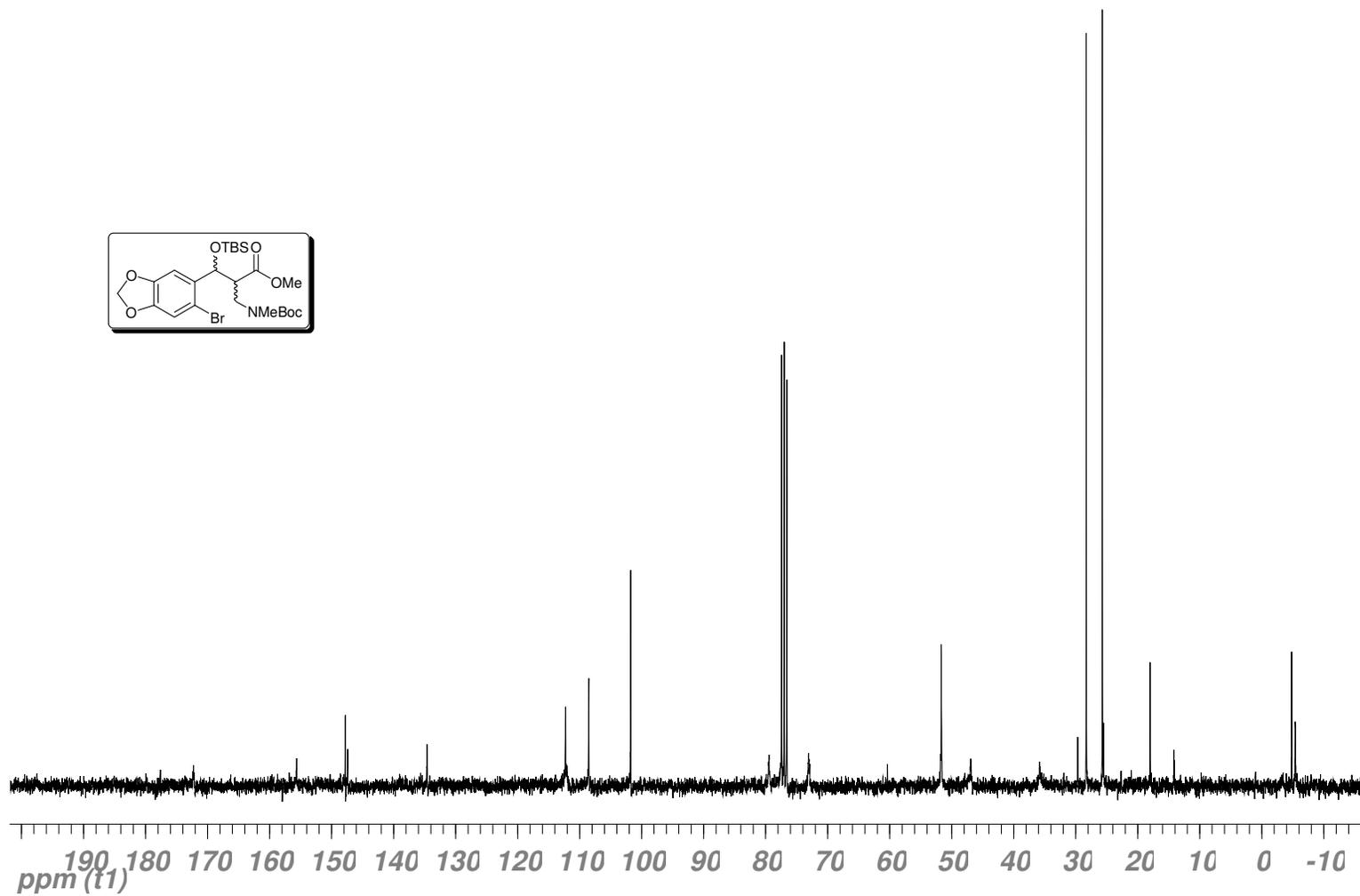
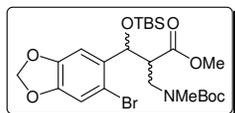
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **37**.

# Espectros



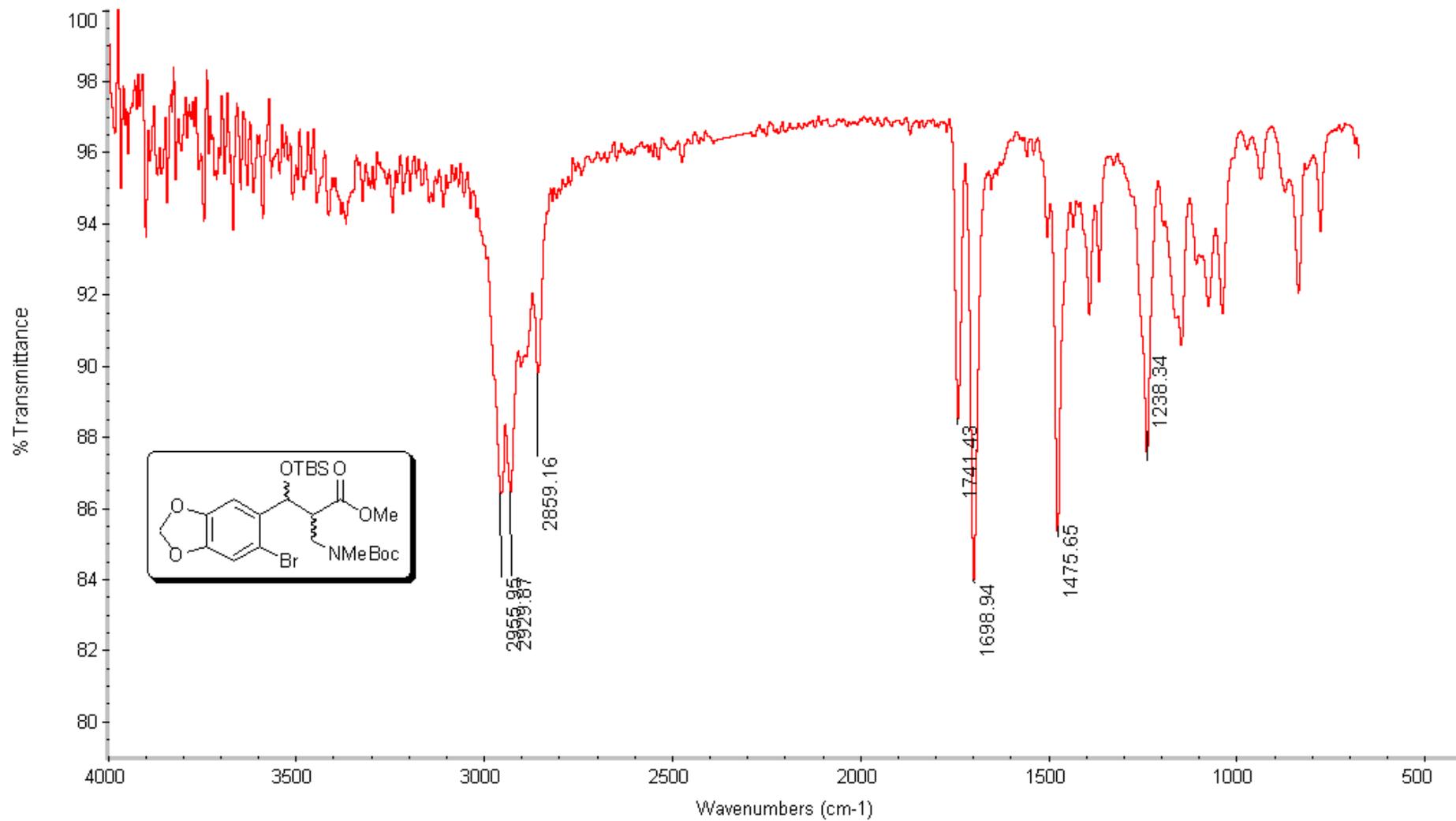
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **40**.

# Espectros



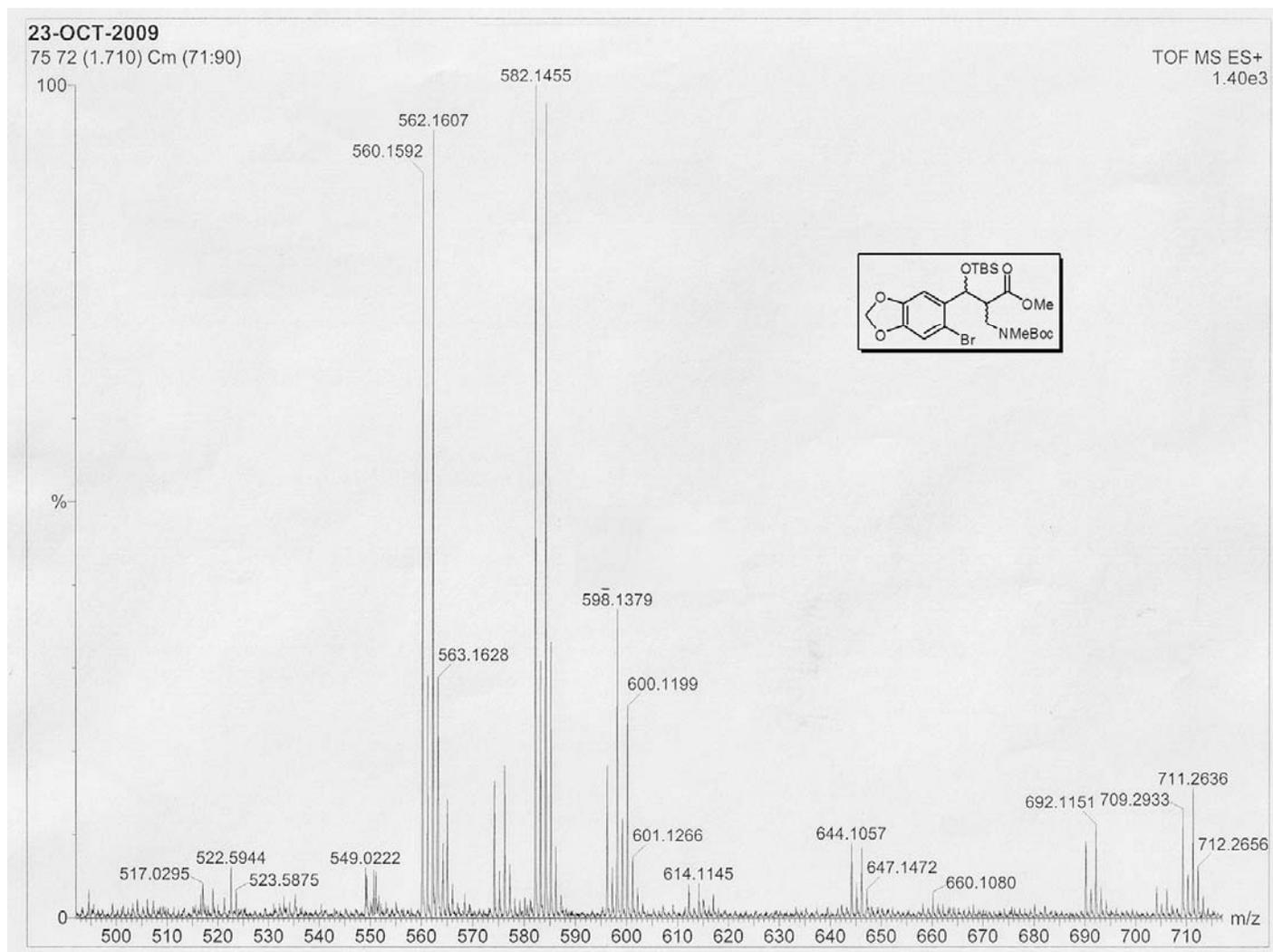
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 40.

## Espectros



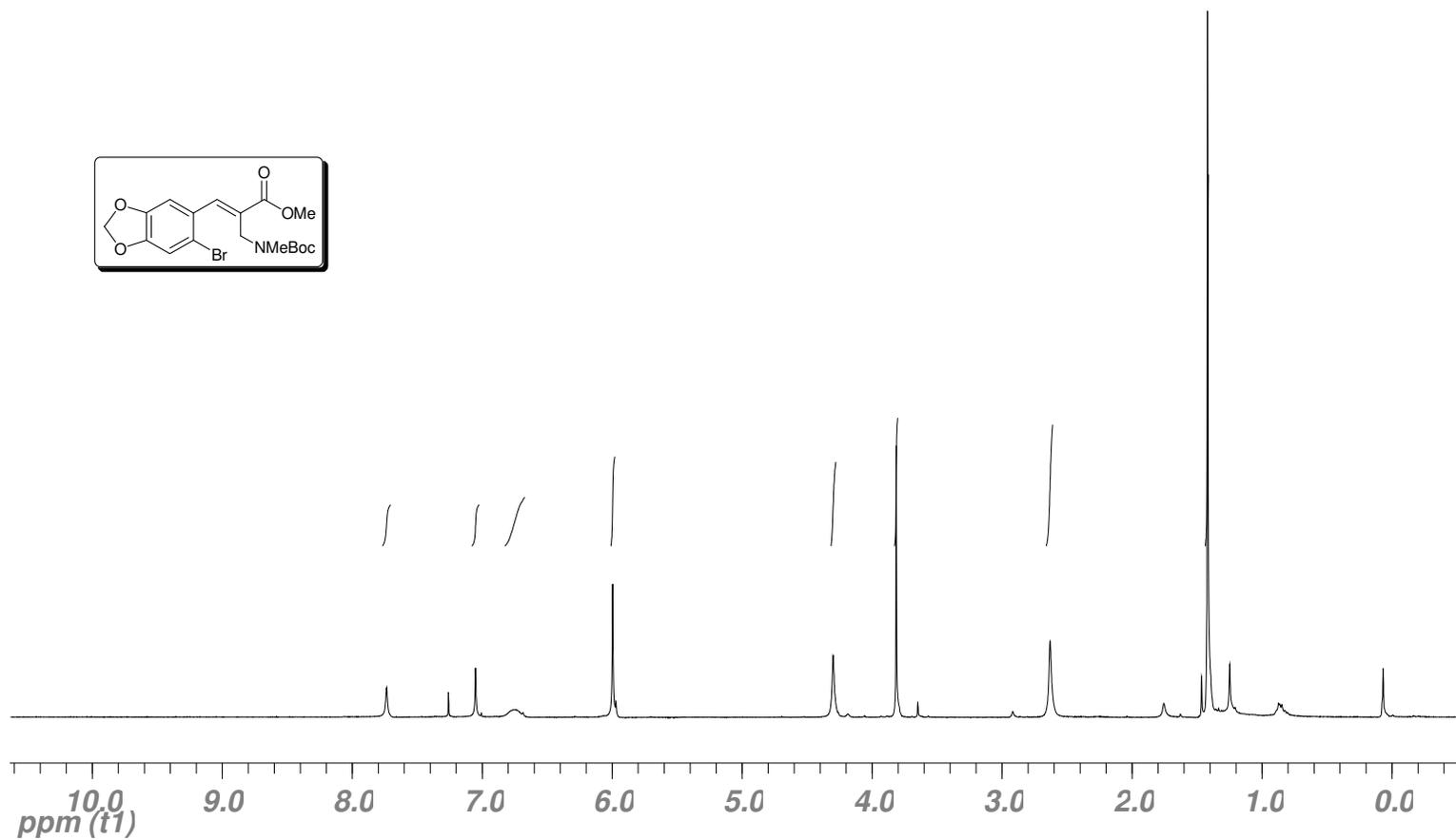
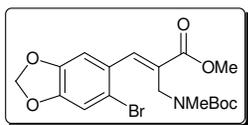
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **40**.

## Espectros



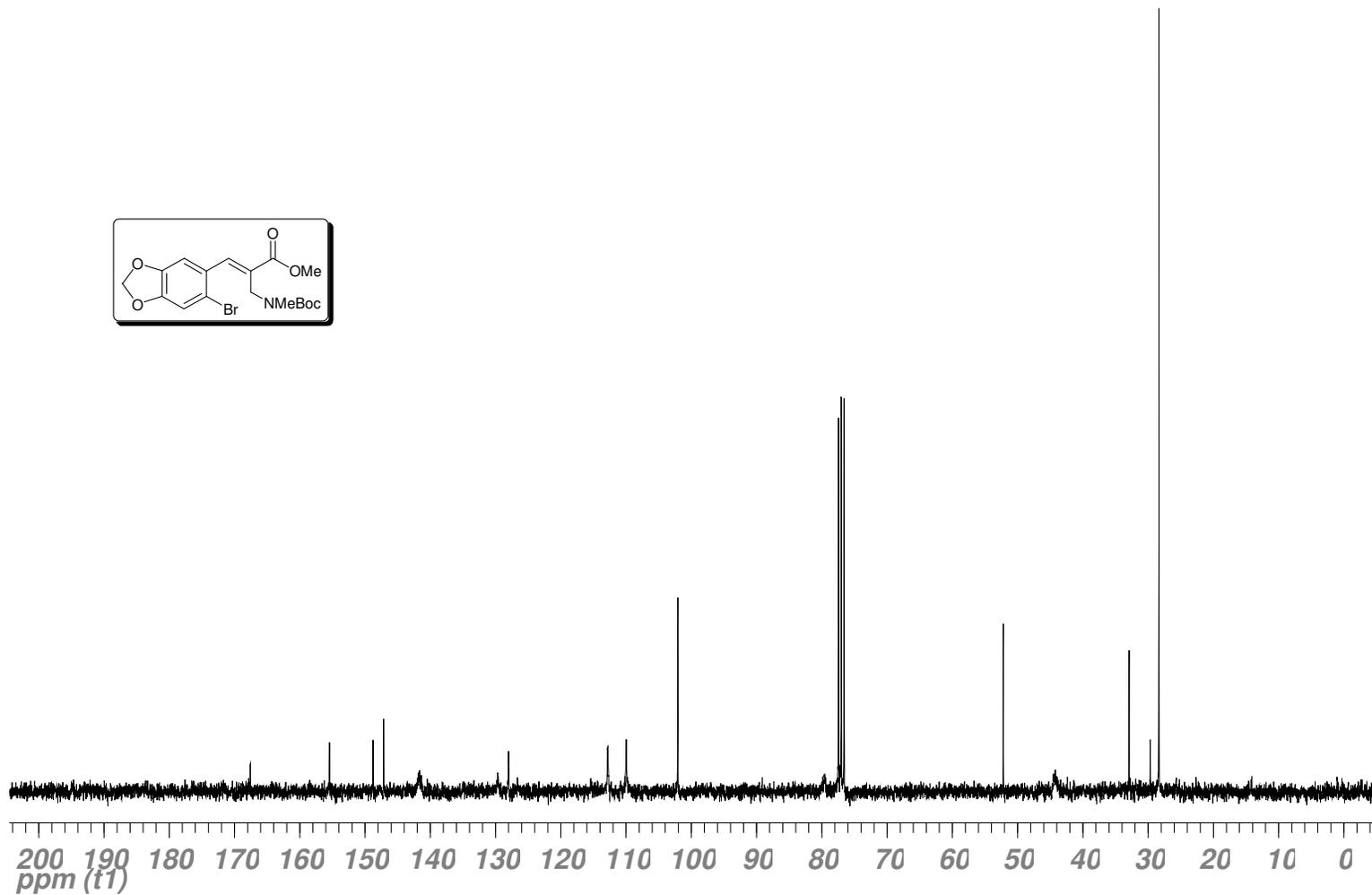
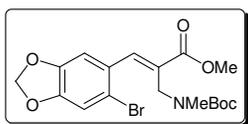
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR): Composto **40**.

# Espectros



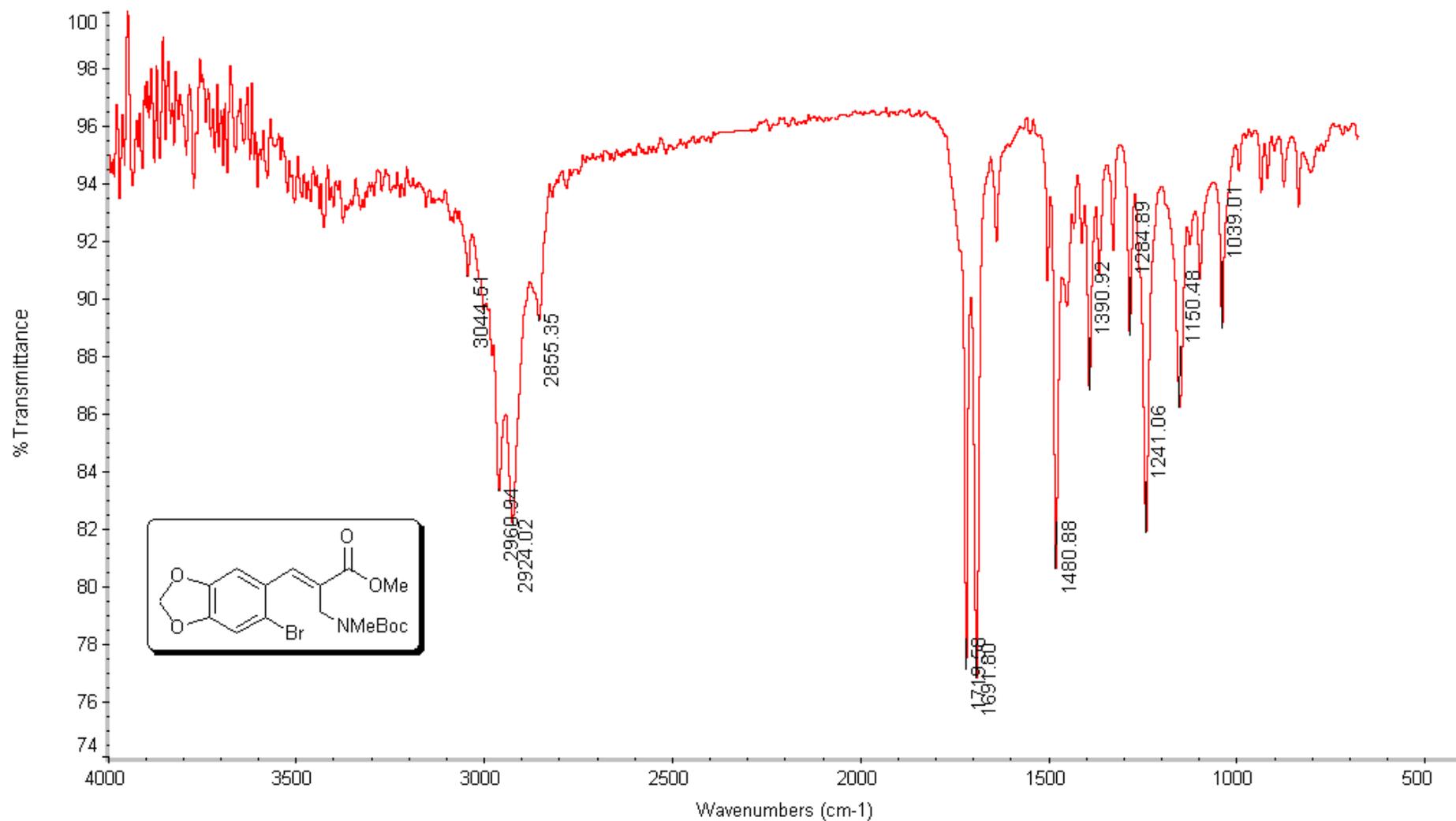
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **41**.

# Espectros



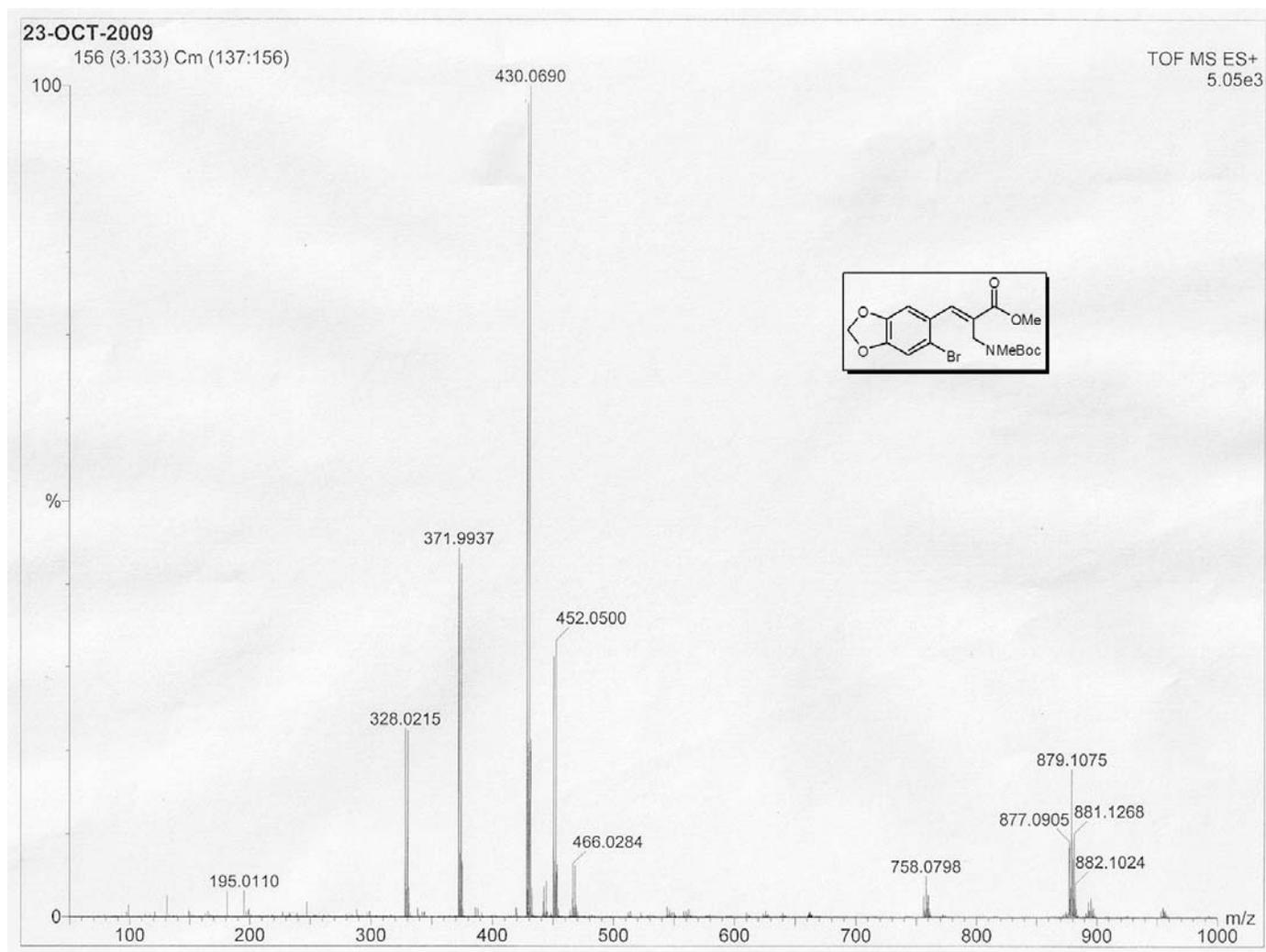
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **41**.

## Espectros



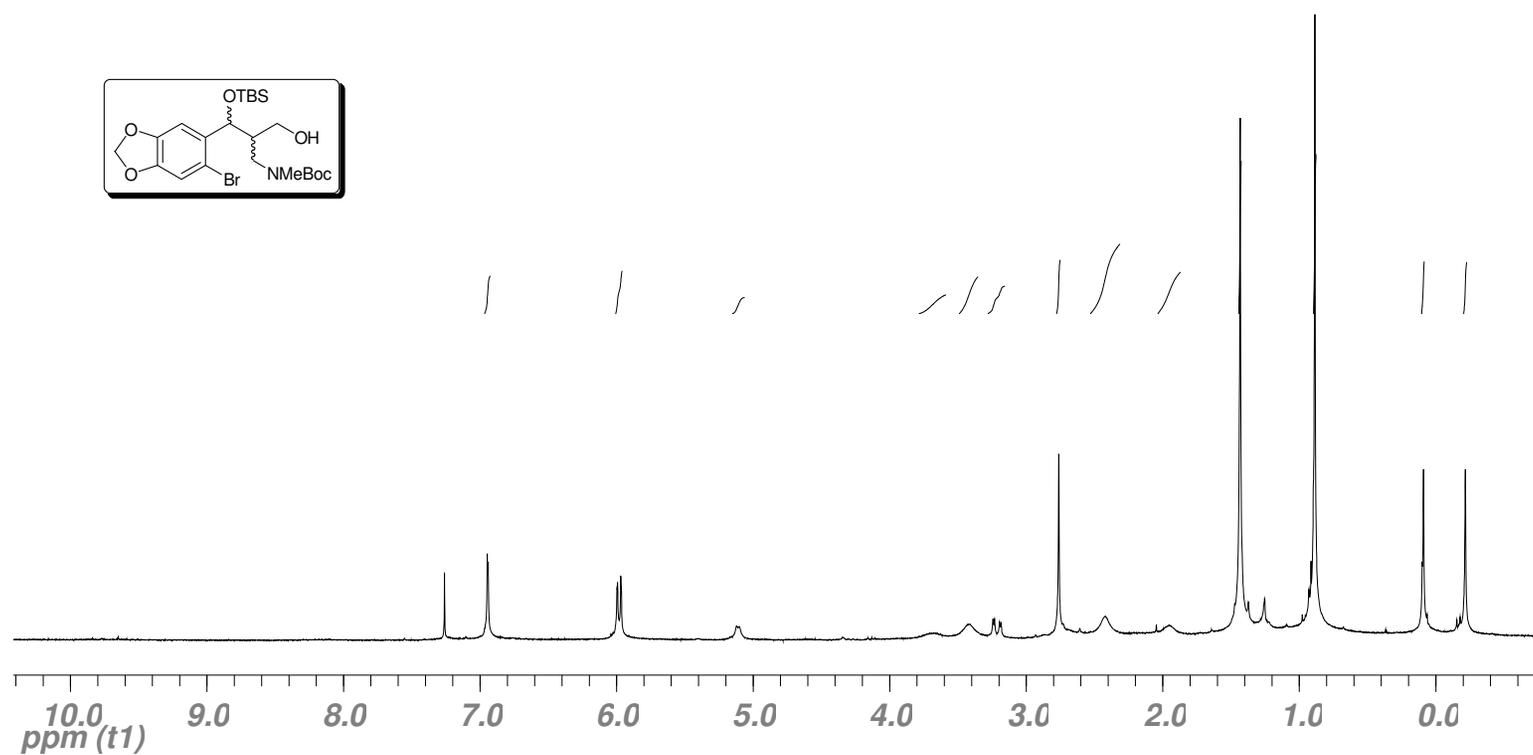
Espectro de IV (cristal de Ge) do produto **41**.

## Espectros



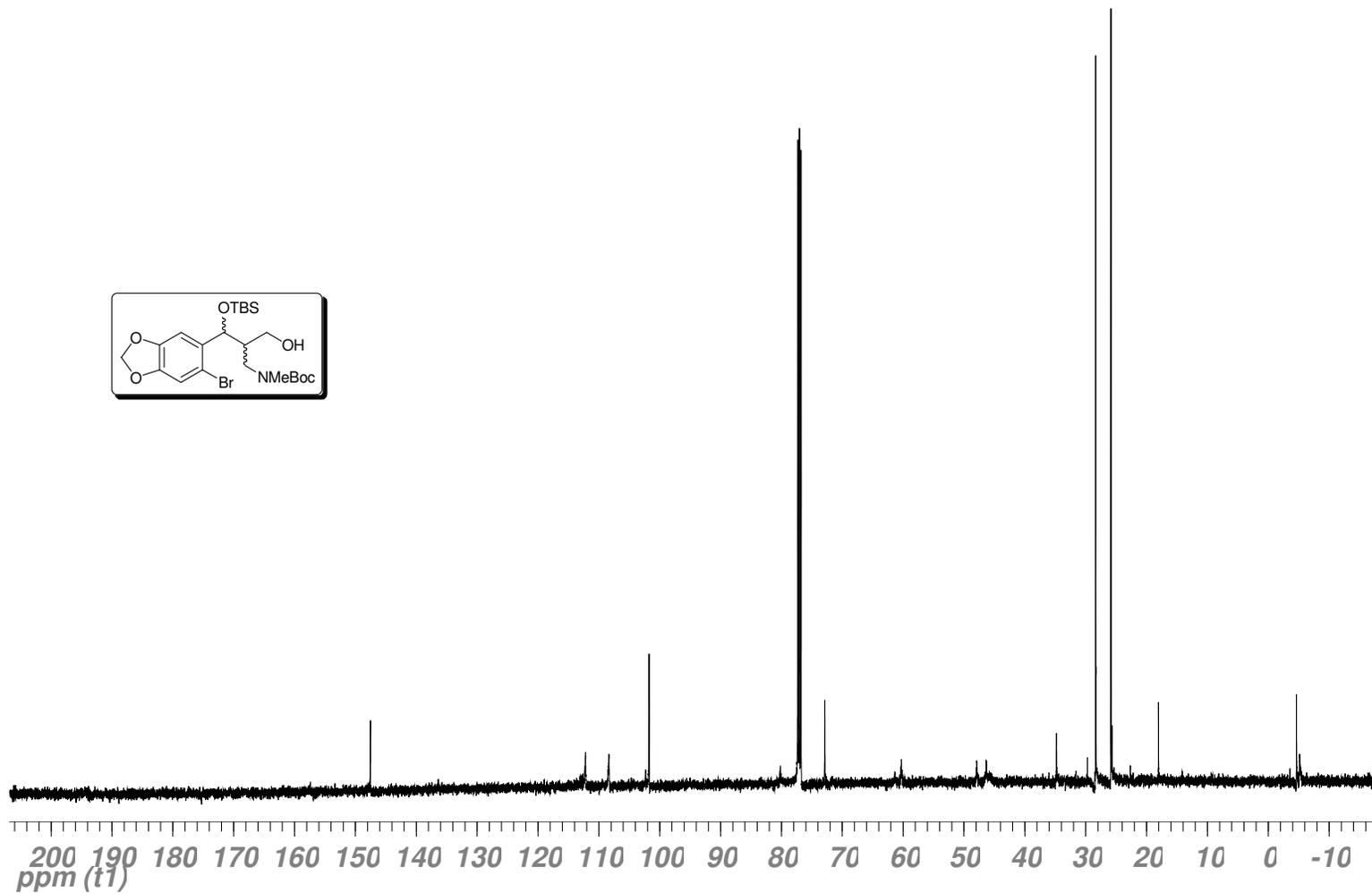
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR): Composto **41**.

# Espectros



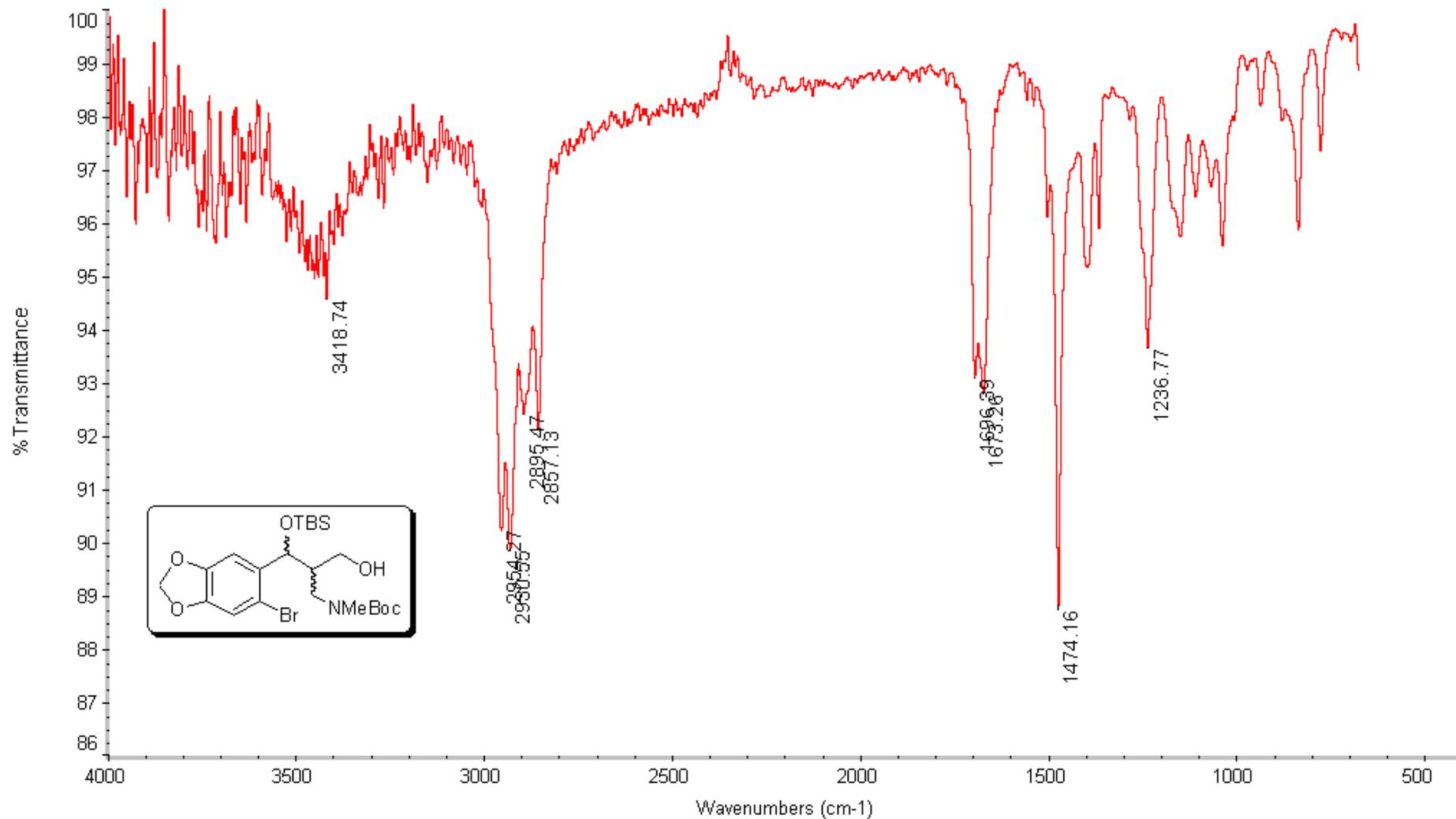
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **42**.

# Espectros



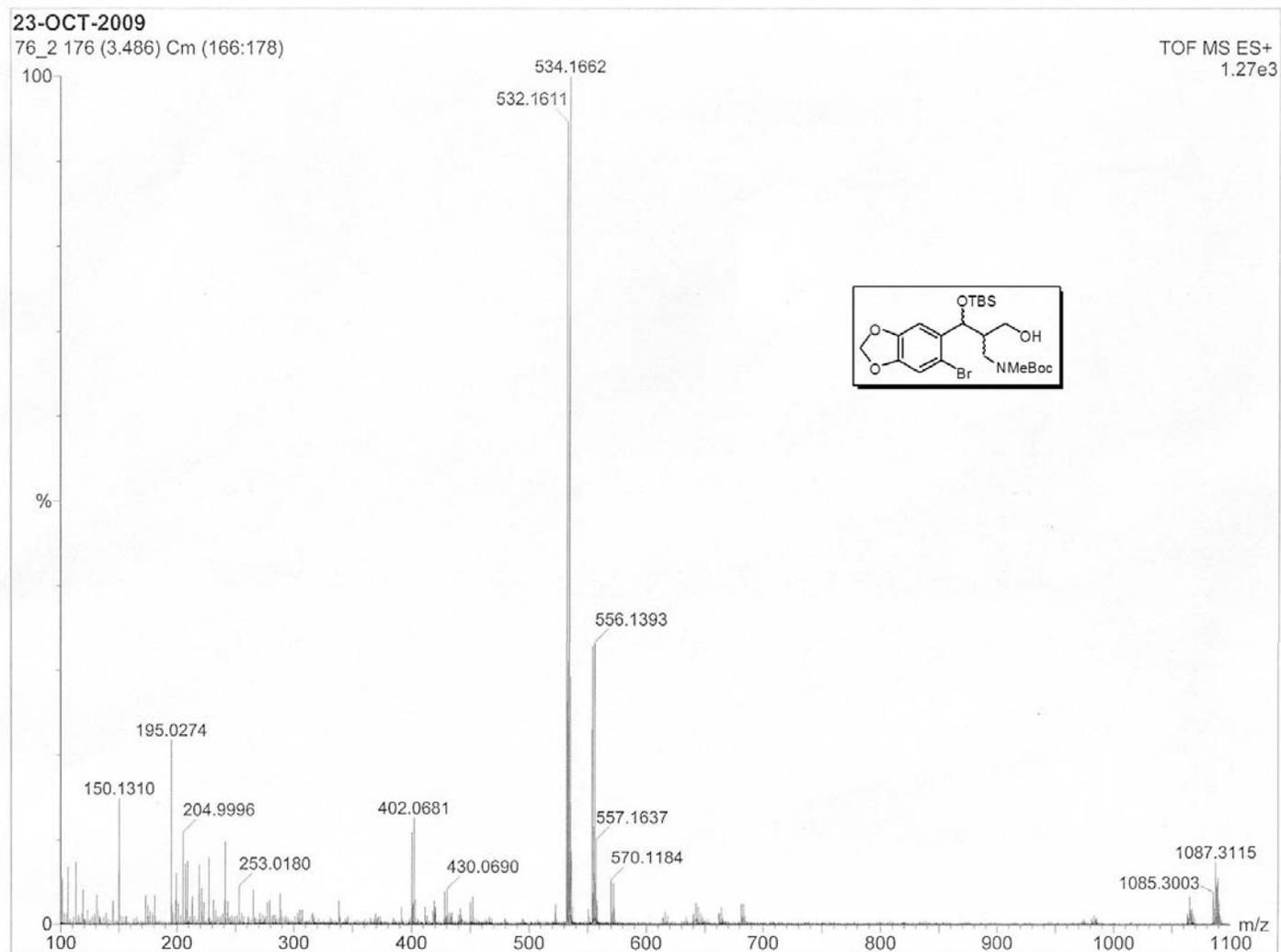
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **42**.

## Espectros



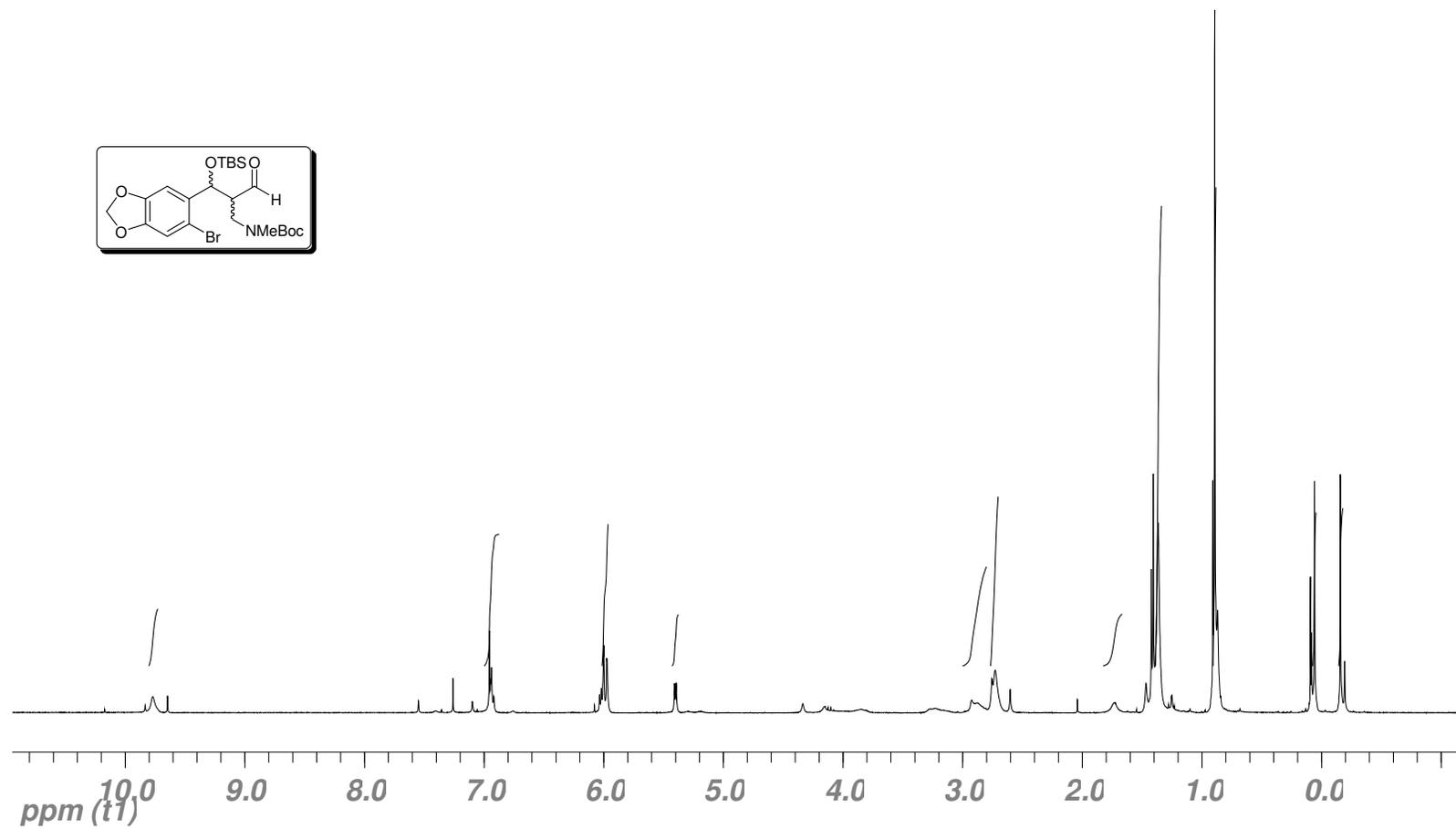
Espectro de IV (cristal de Ge) do produto **42**.

## Espectros



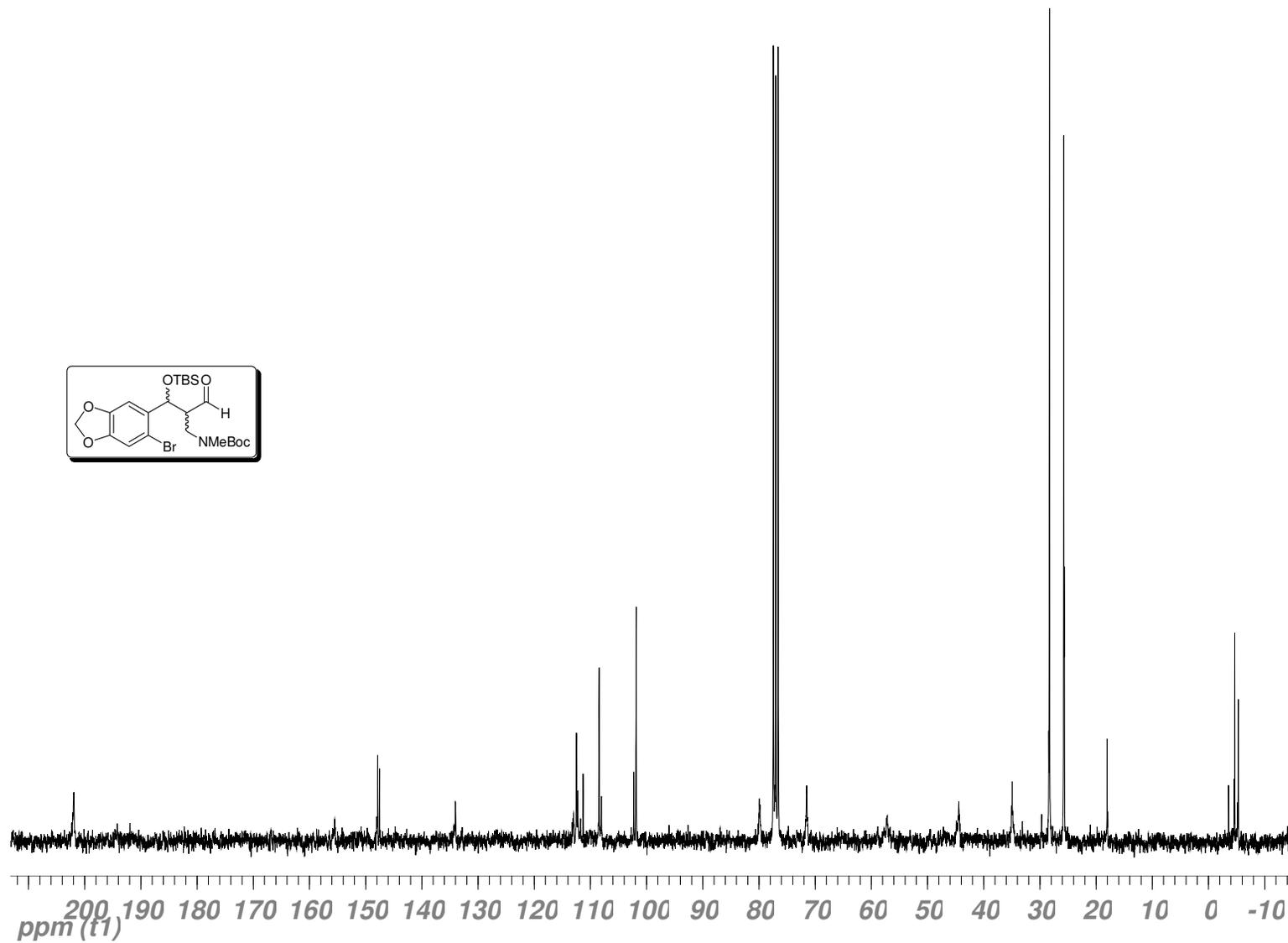
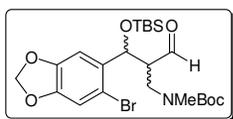
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR): Composto **42**.

# Espectros



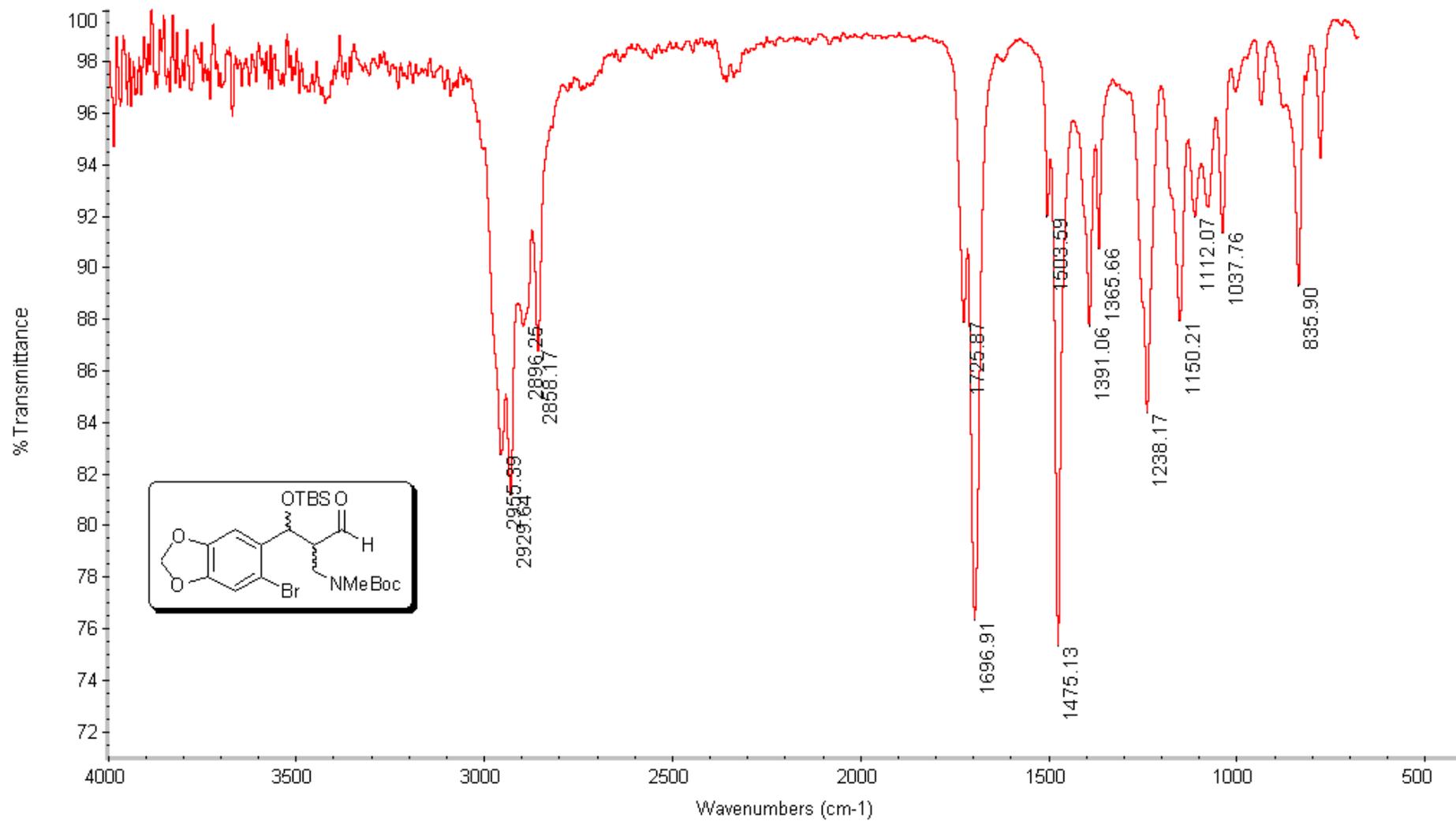
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **43**.

# Espectros



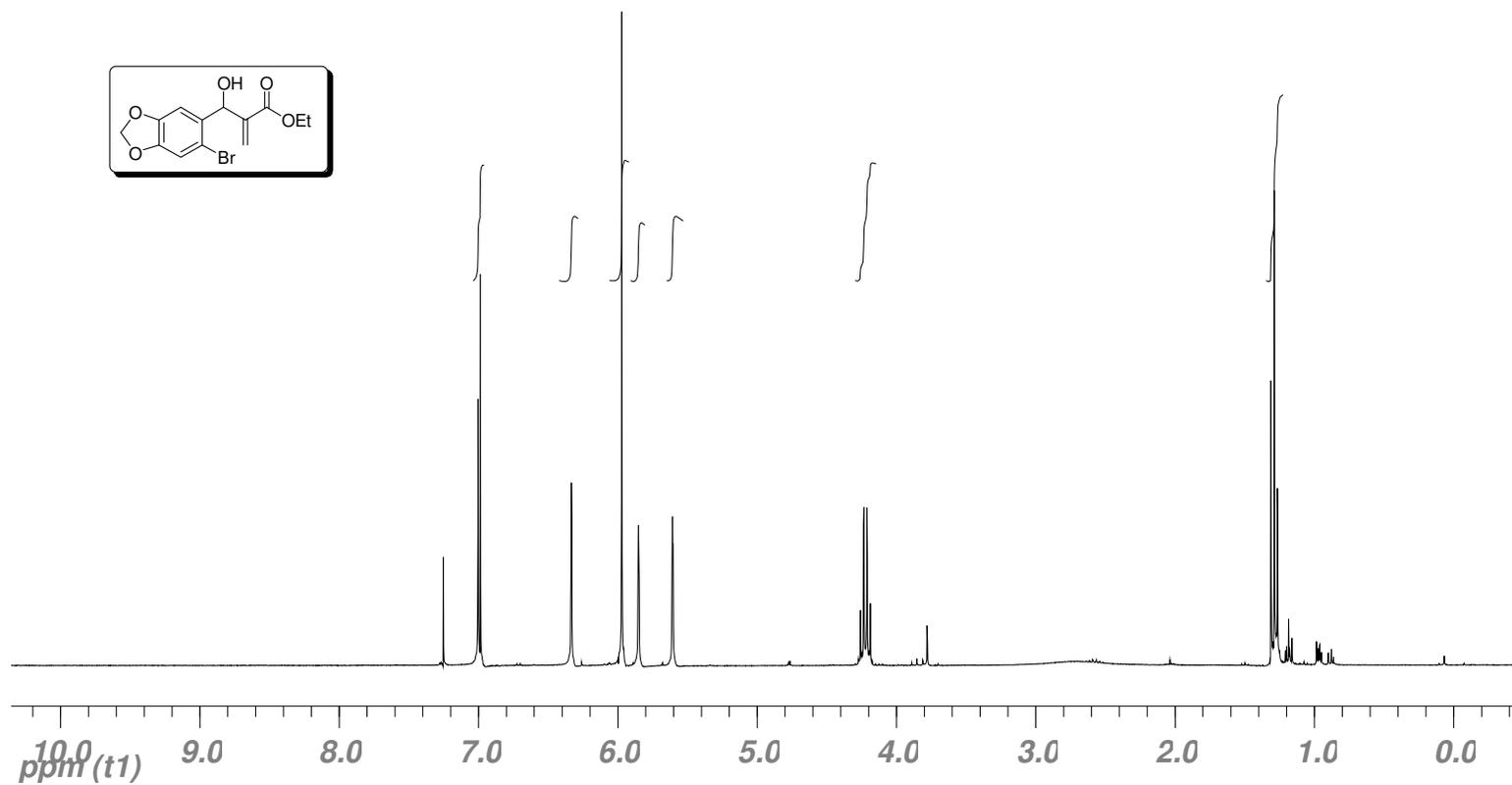
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **43**.

## Espectros



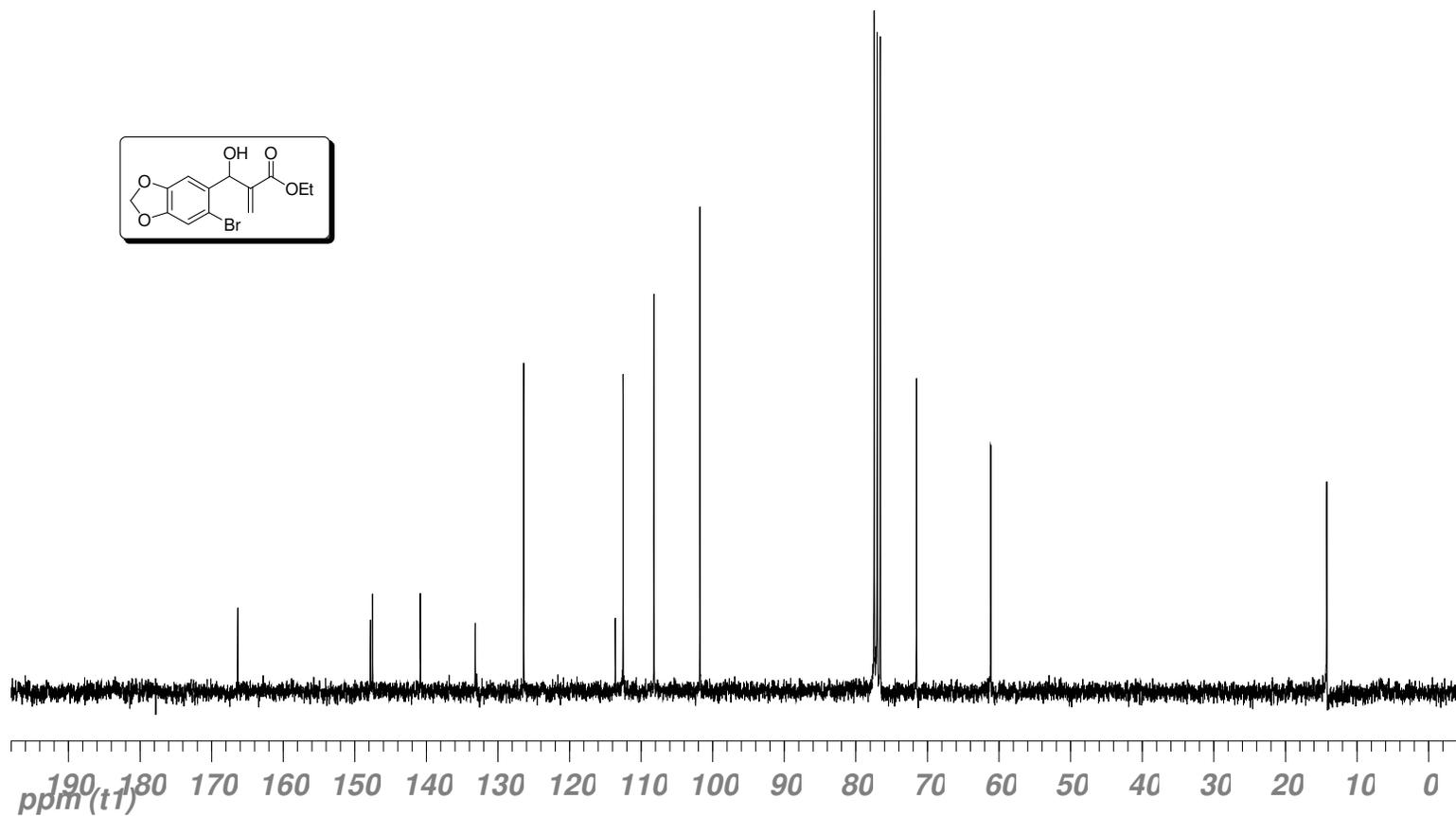
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **43**.

# Espectros



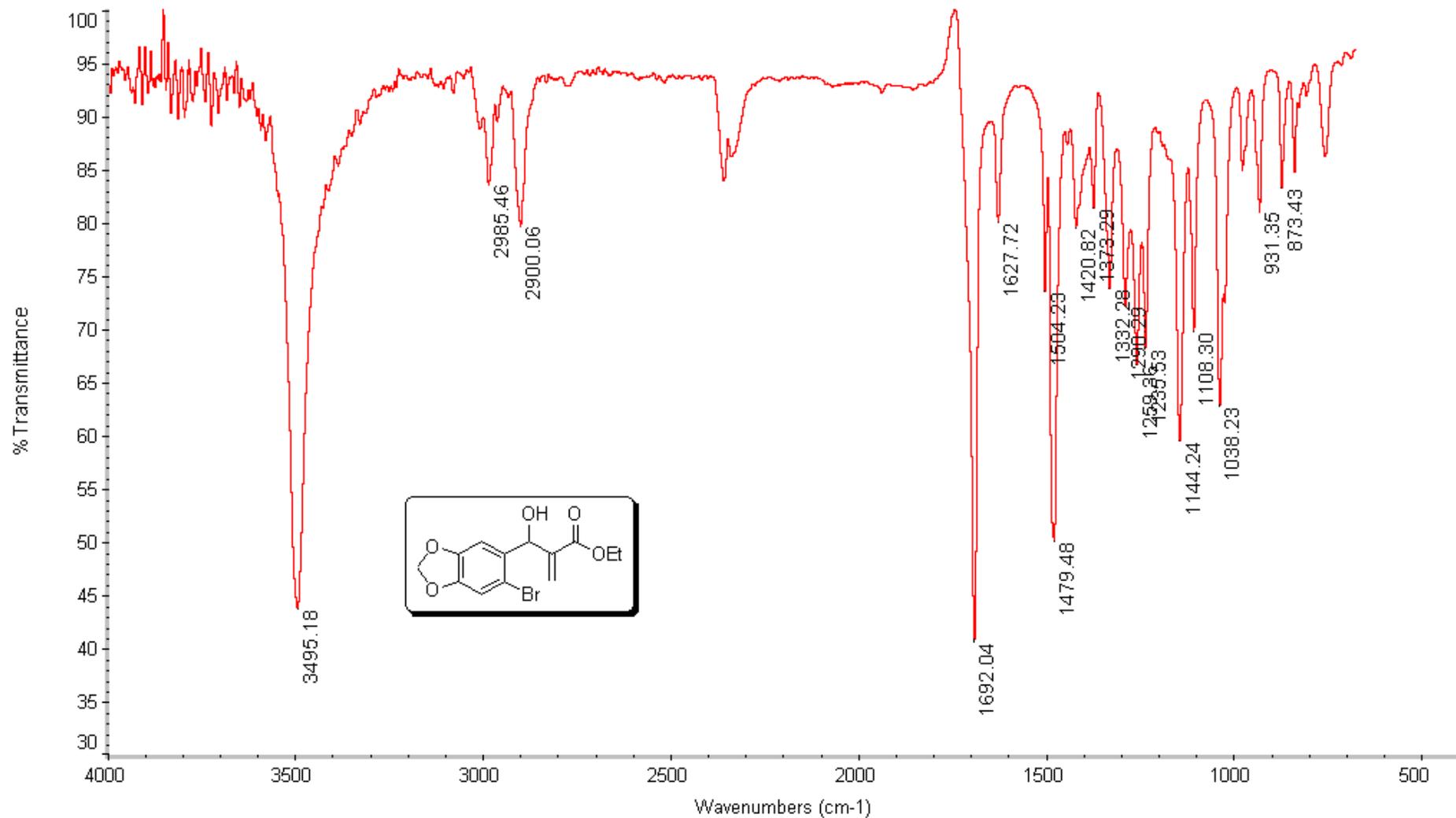
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **45**.

# Espectros



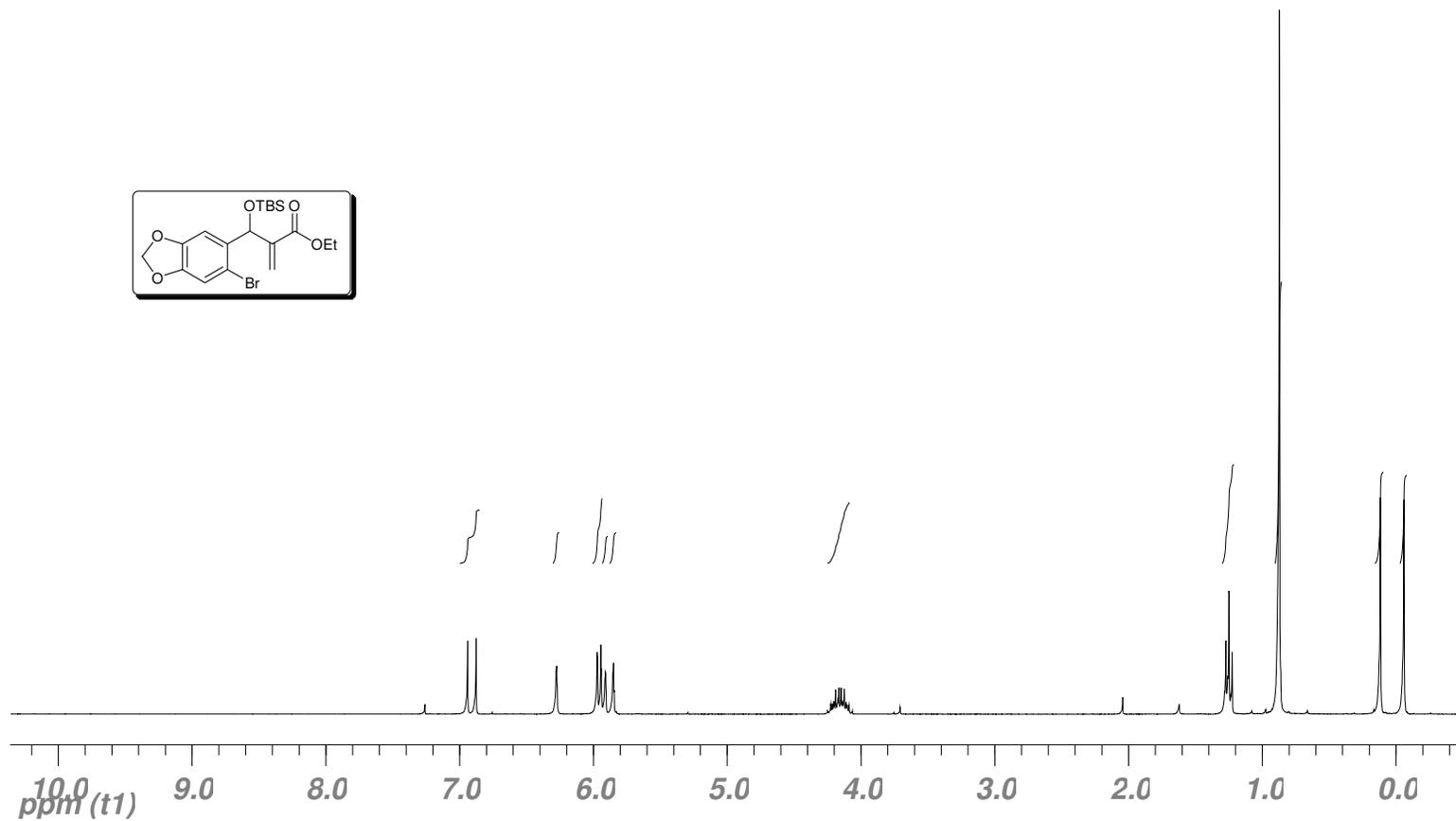
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 45.

## Espectros



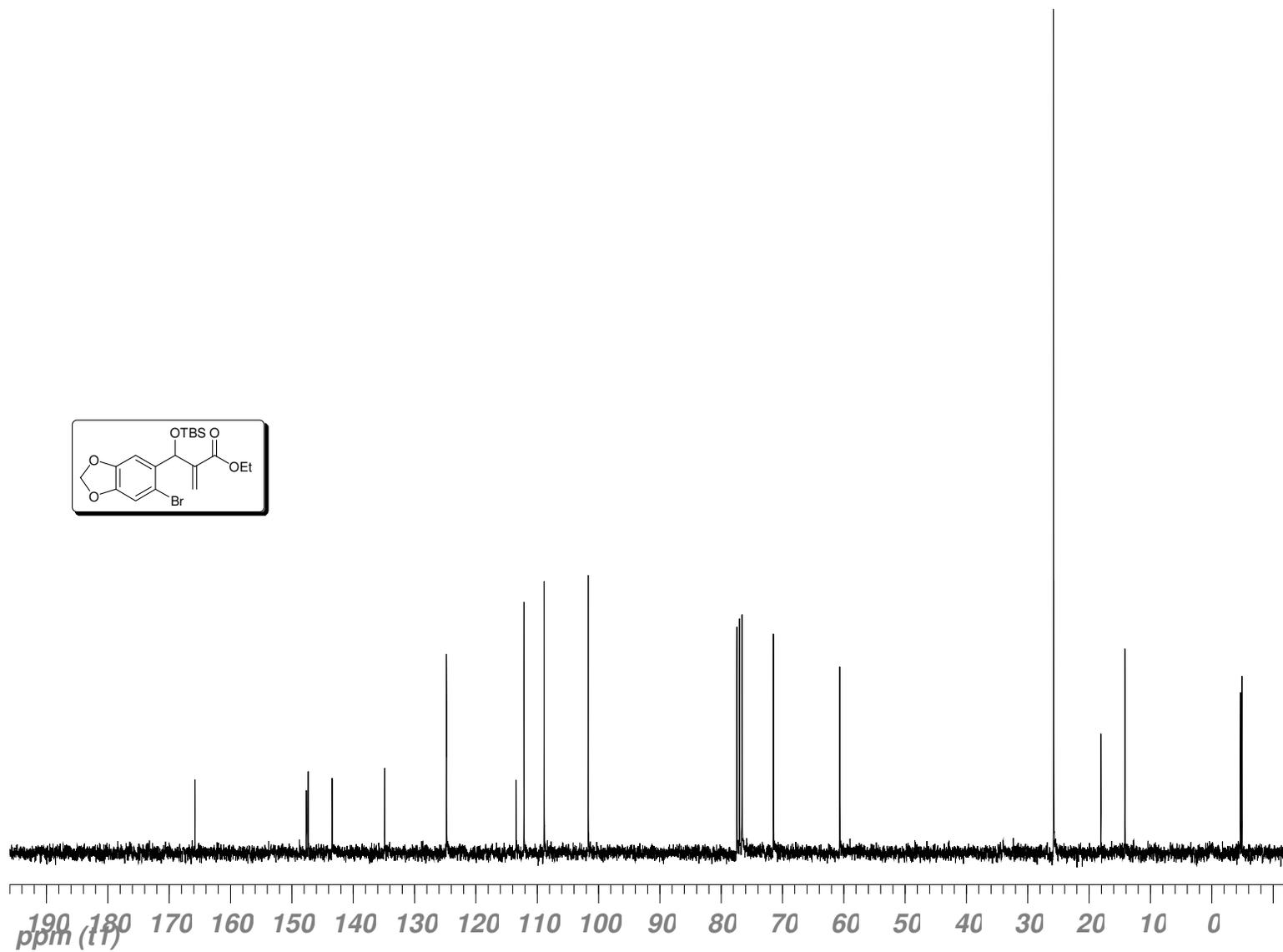
Espectro de IV (cristal de Ge) do produto **45**.

# Espectros



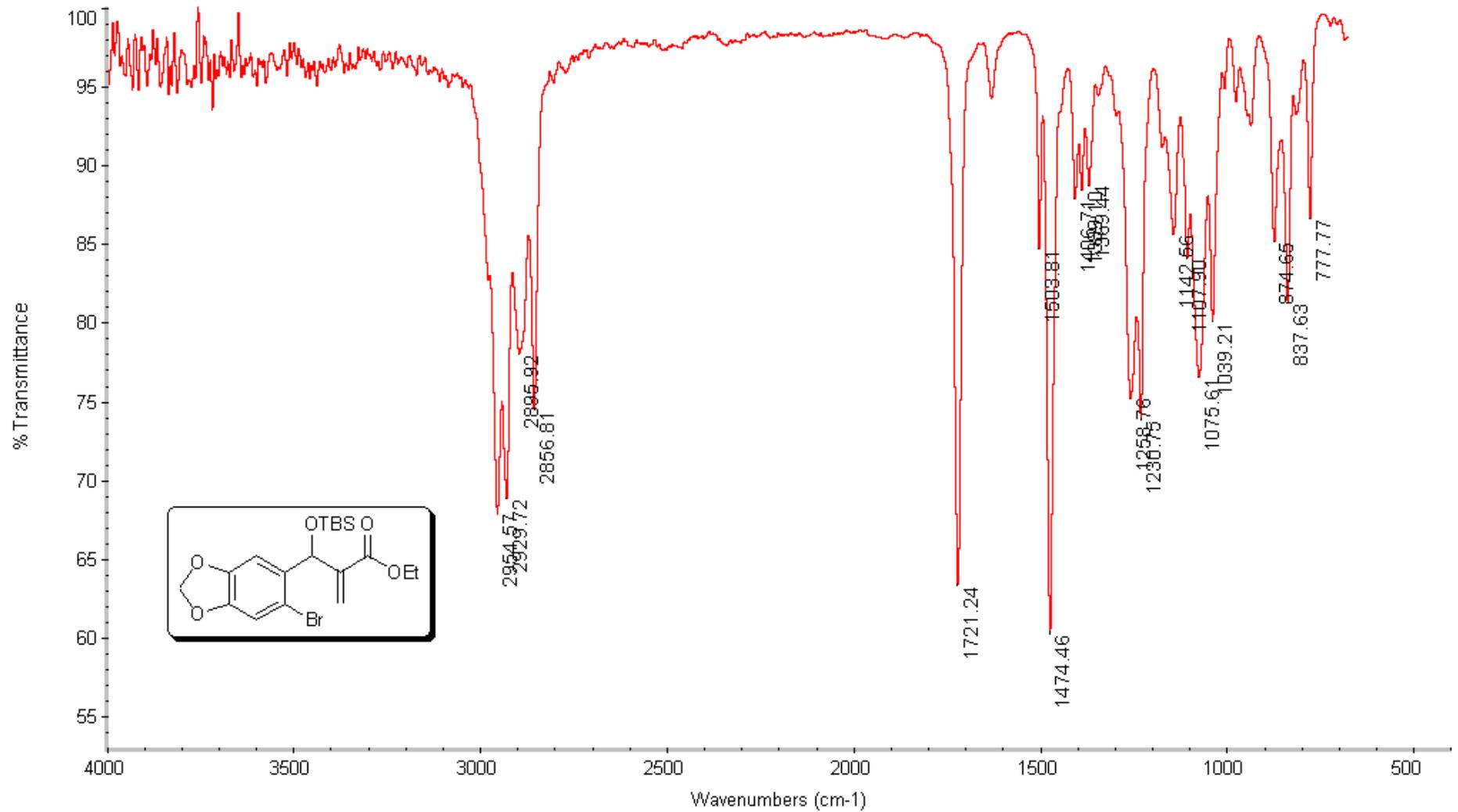
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **46**.

# Espectros



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **46**.

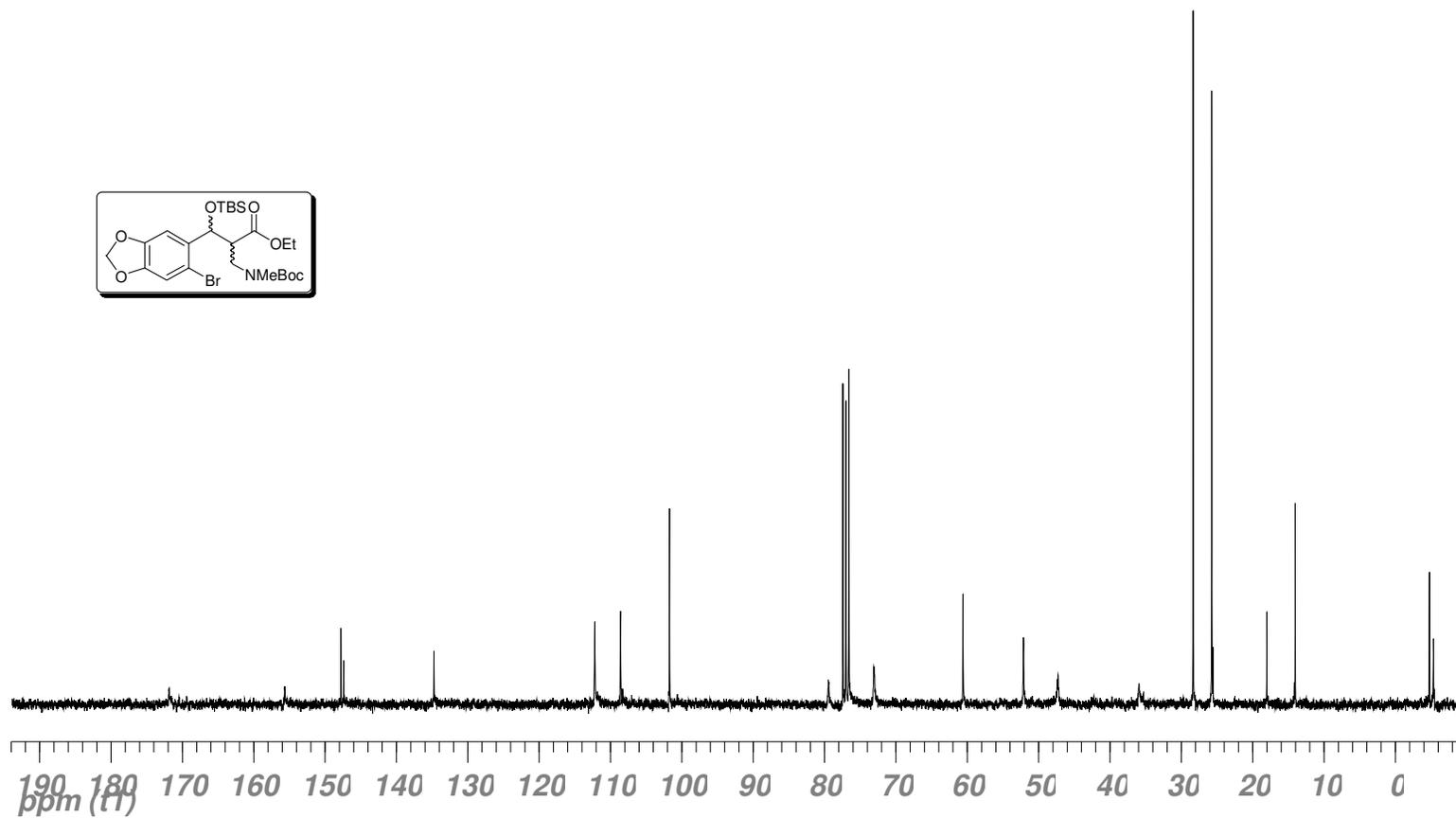
## Espectros



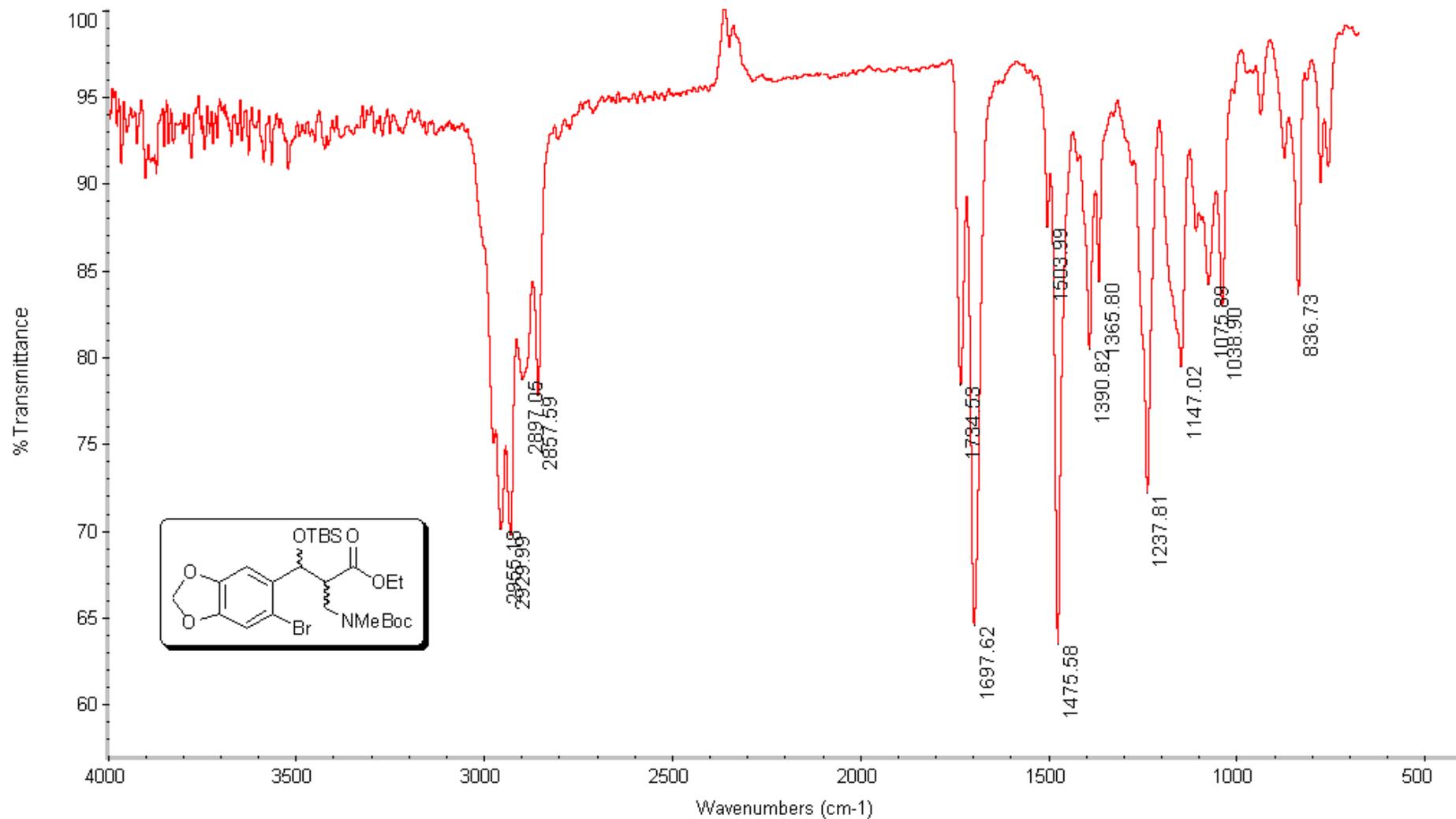
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **46**.



# Espectros

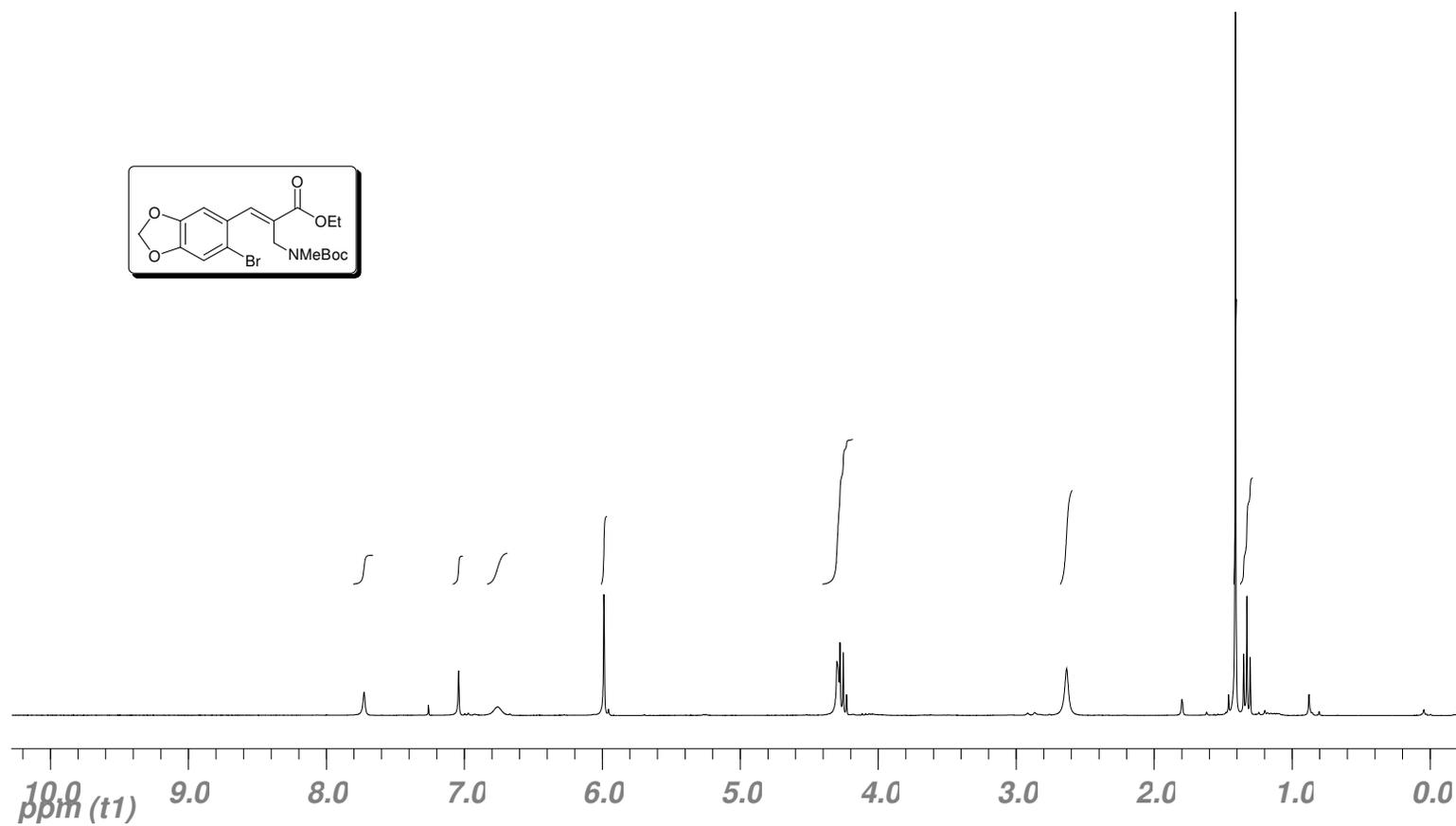


## Espectros



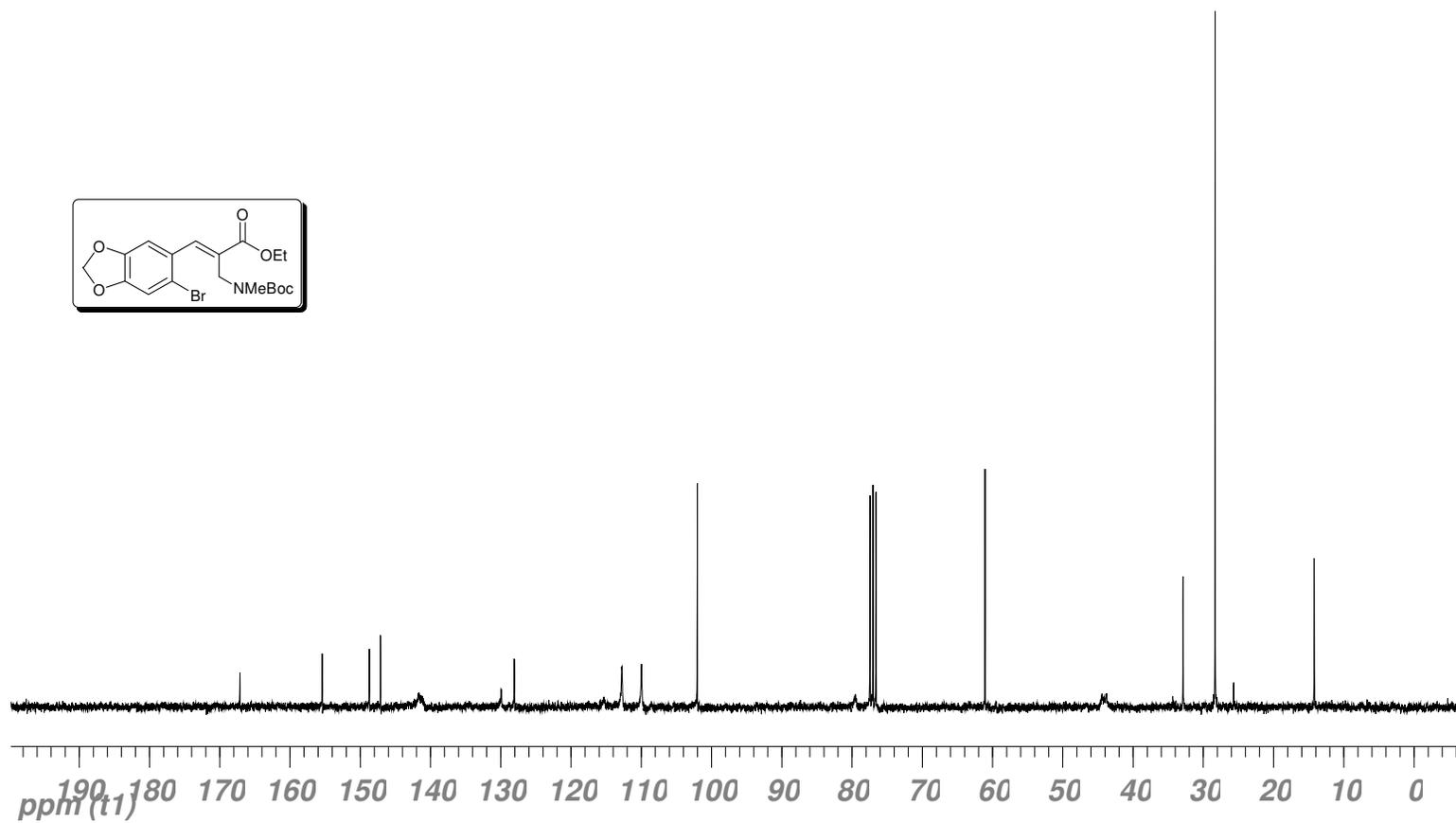
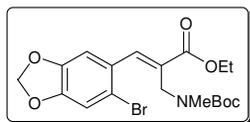
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **49**.

# Espectros



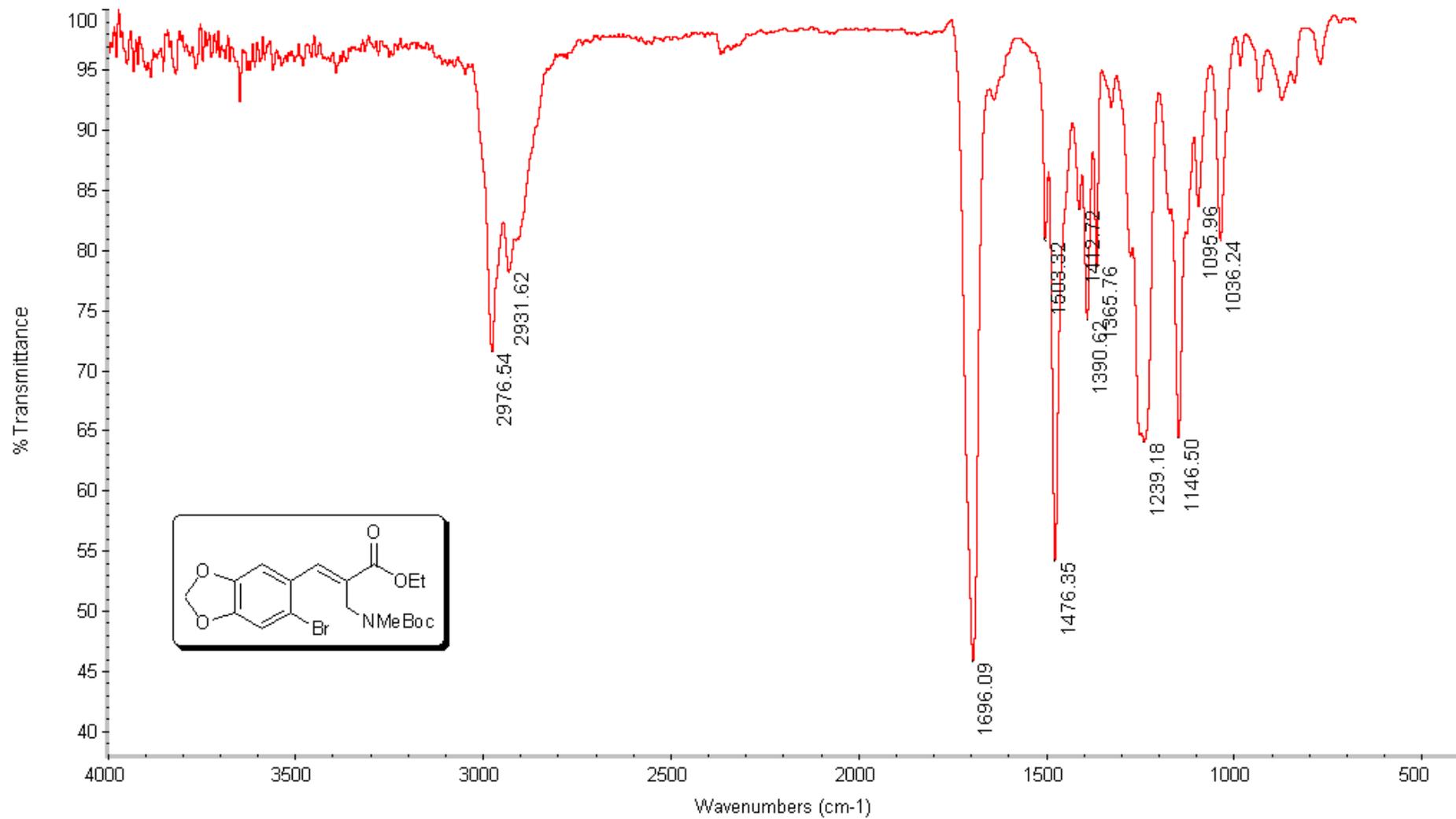
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **50**.

# Espectros



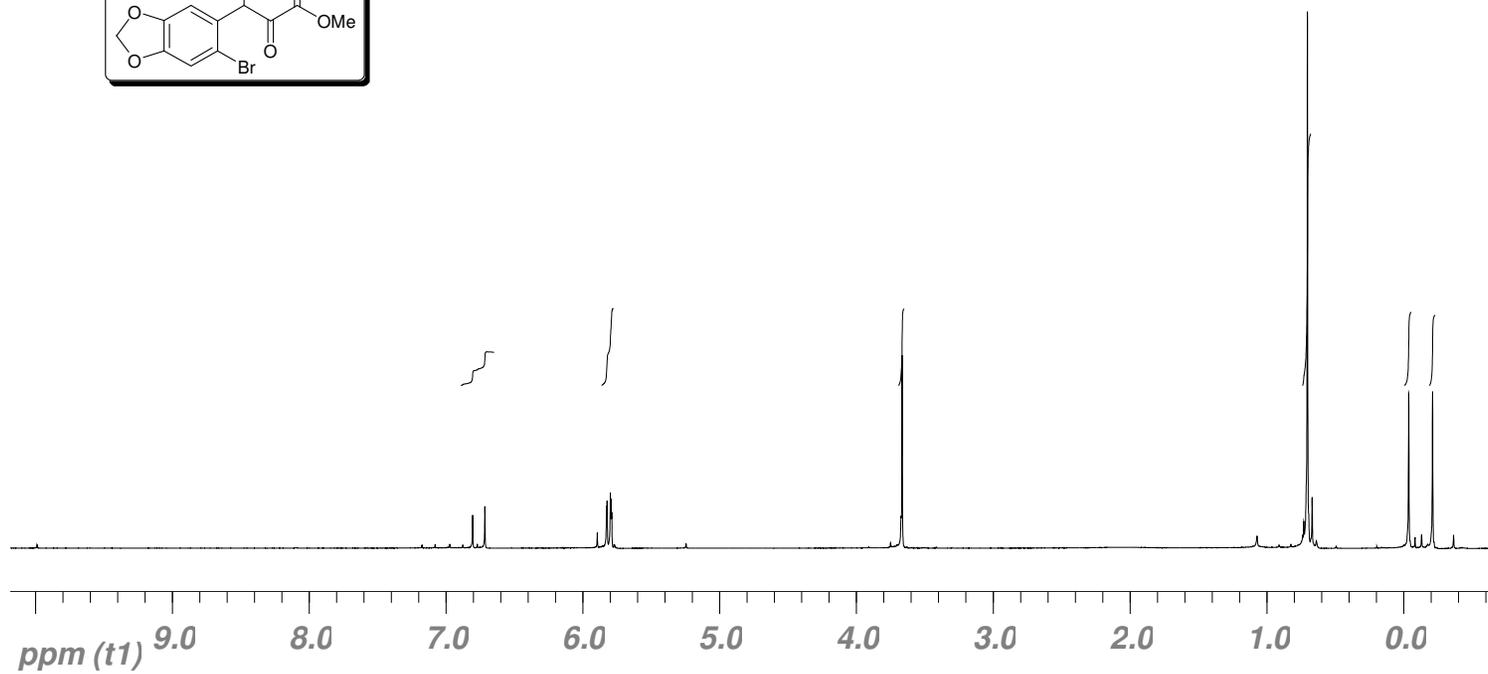
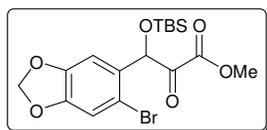
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **50**.

## Espectros



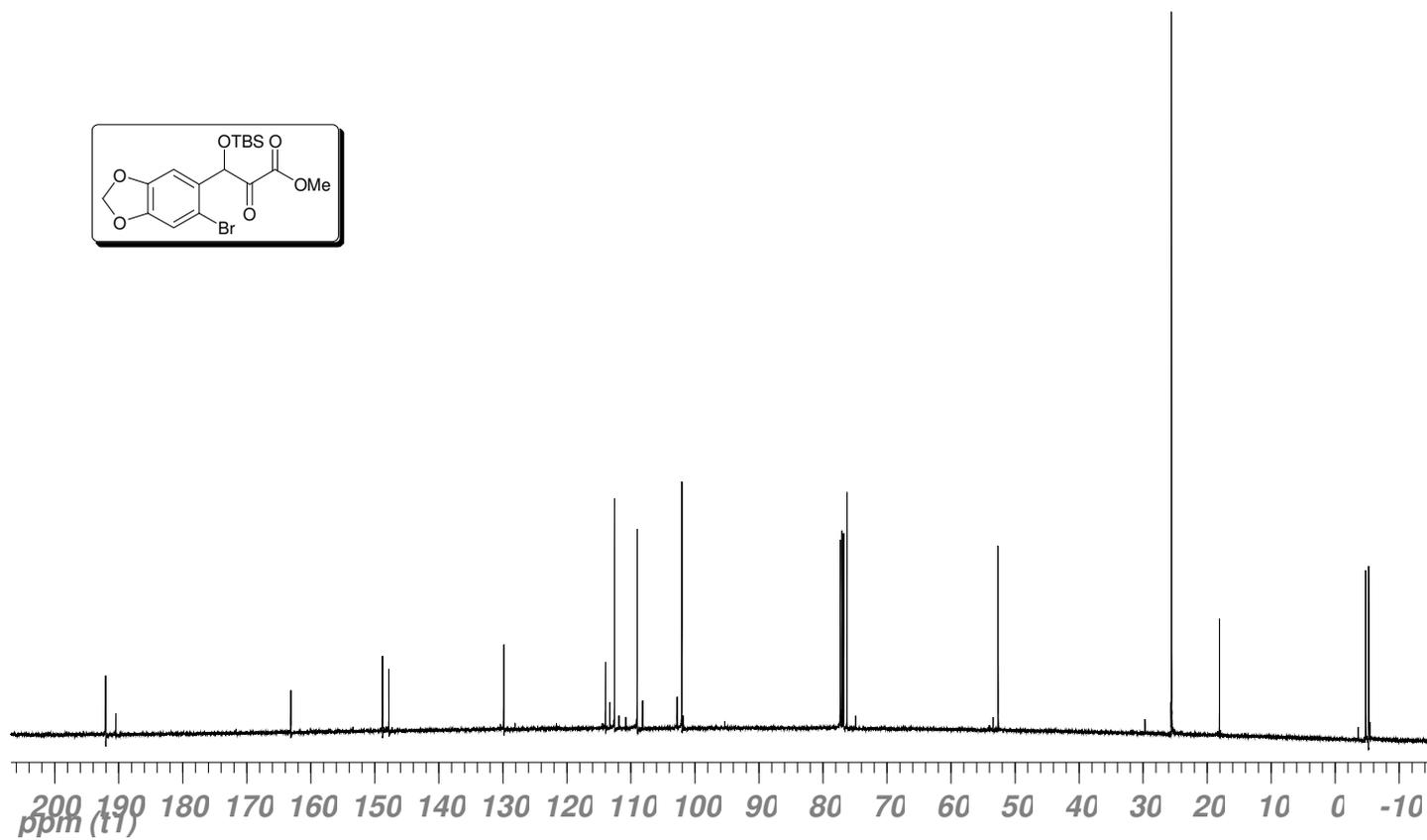
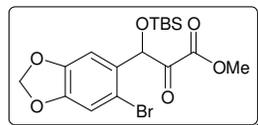
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **50**.

# Espectros



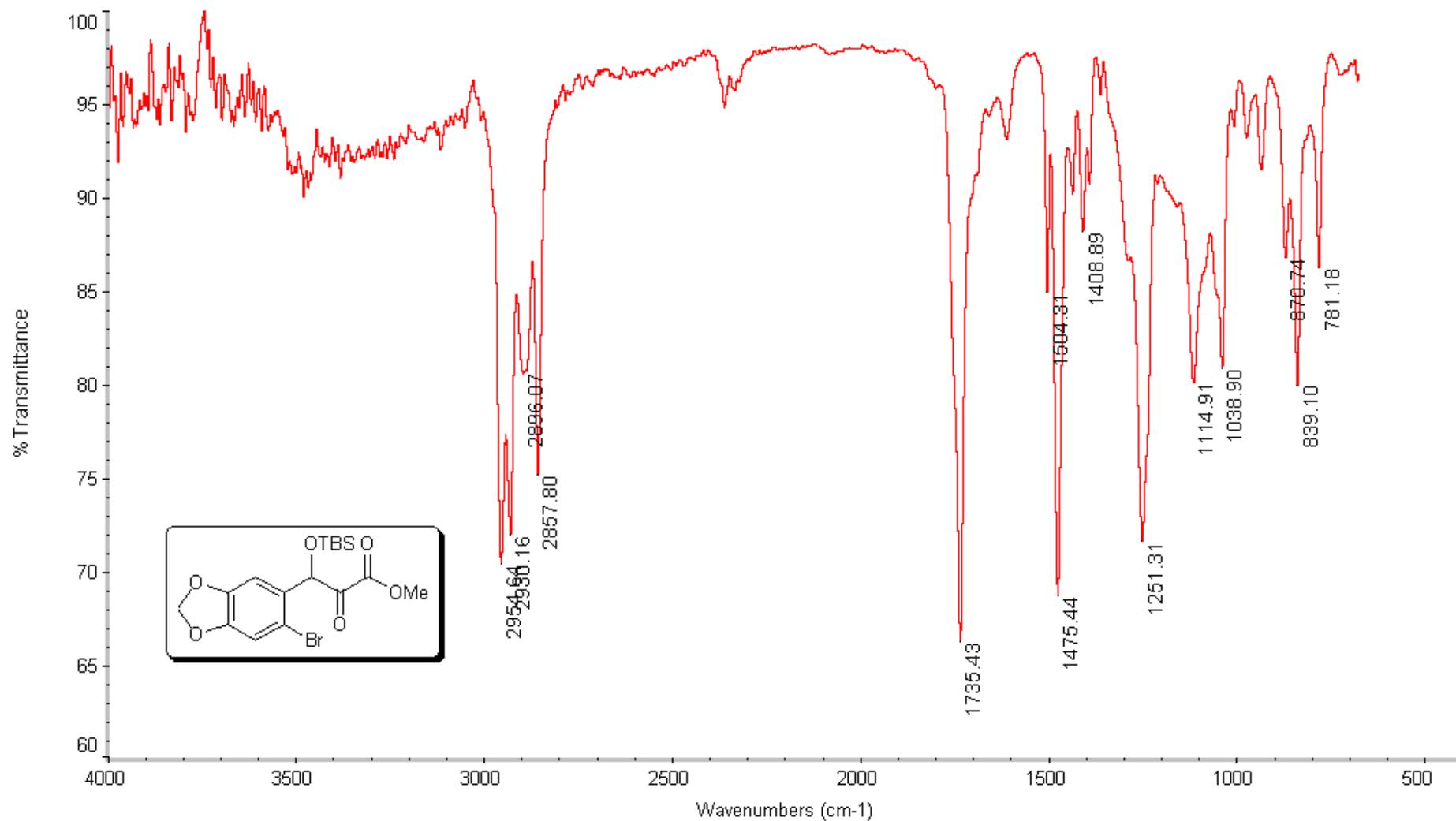
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **55**.

# Espectros



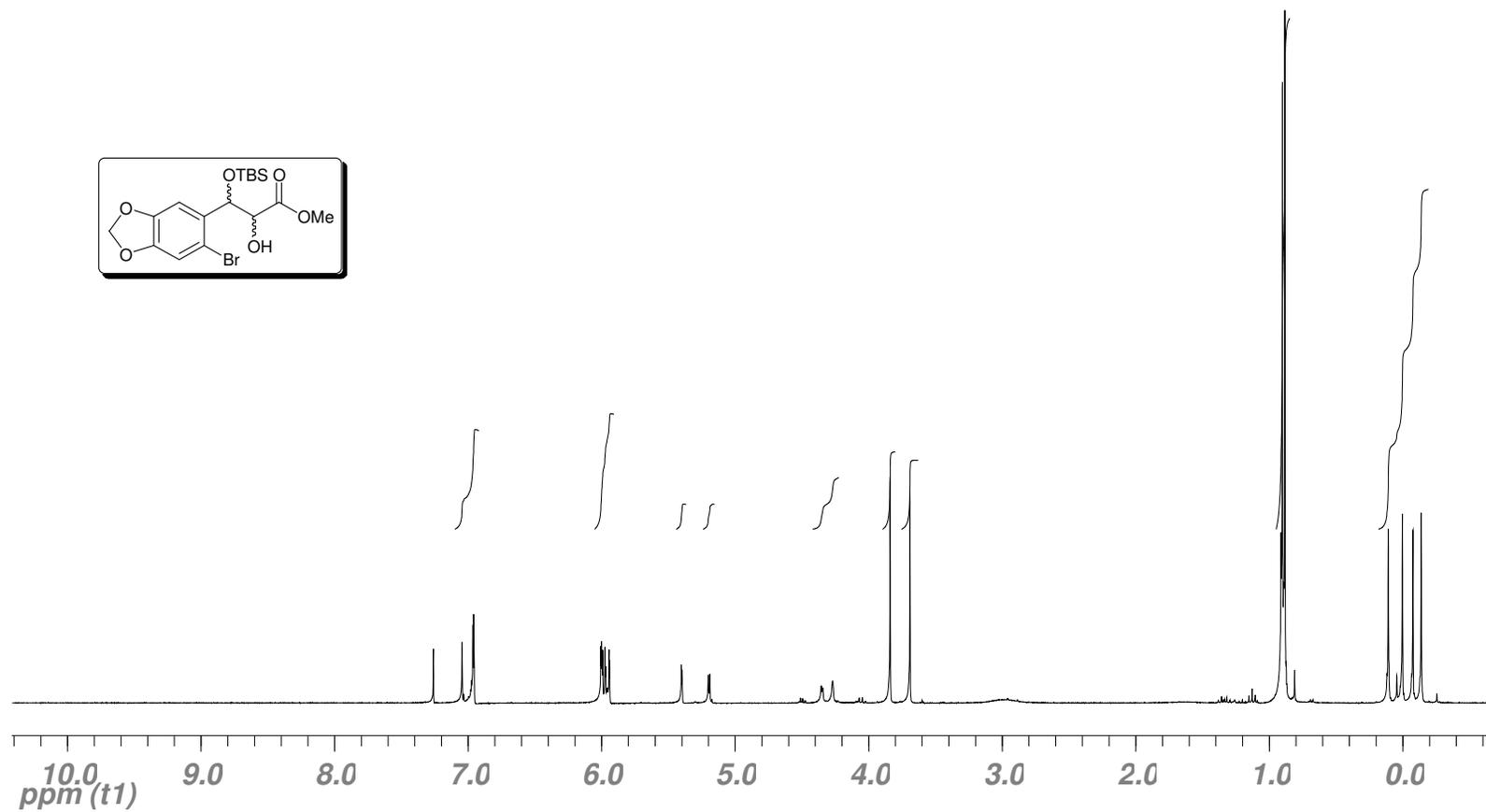
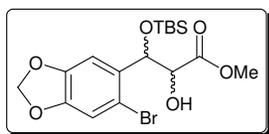
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 55.

## Espectros



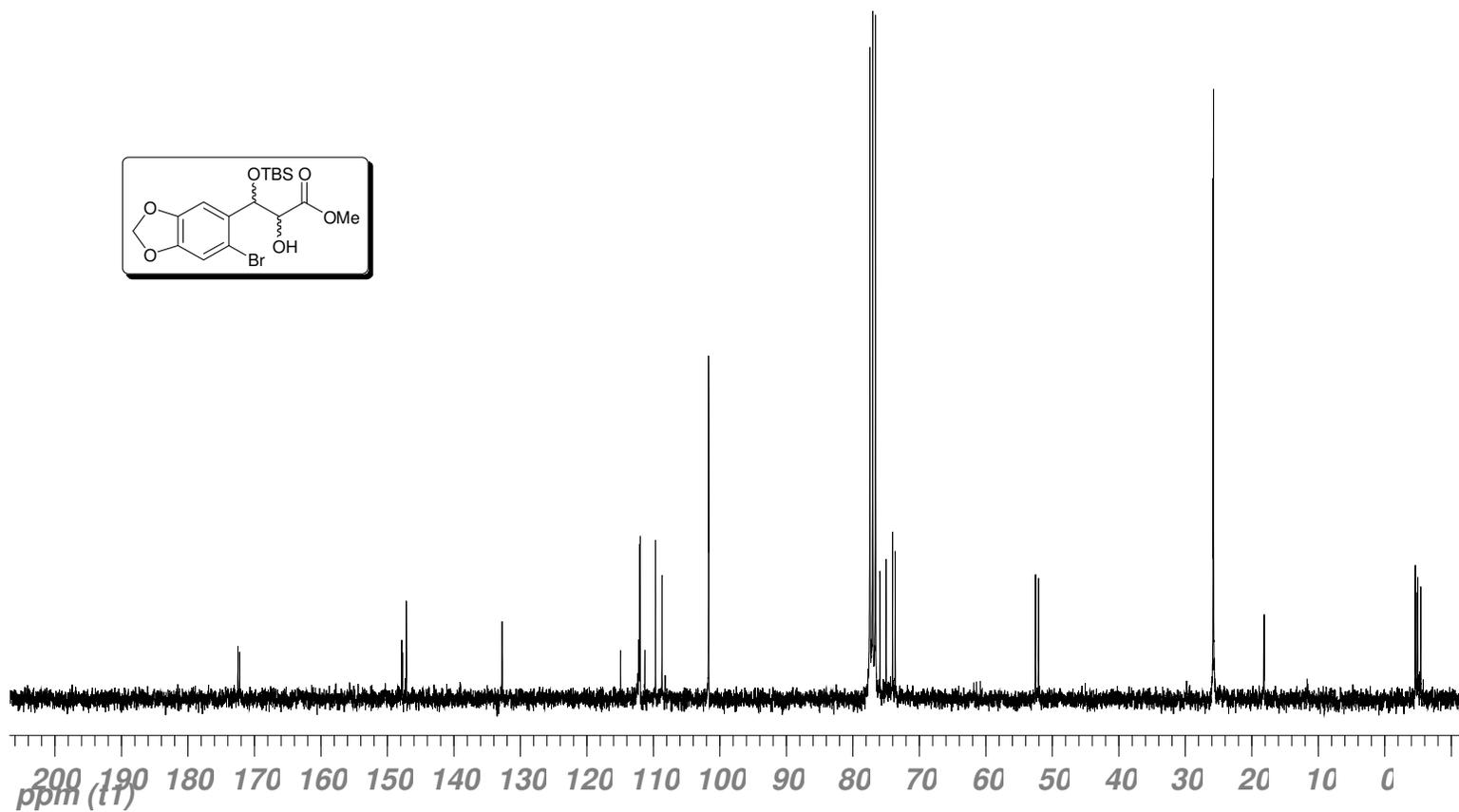
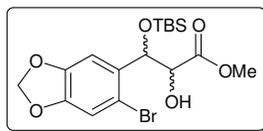
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **55**.

# Espectros



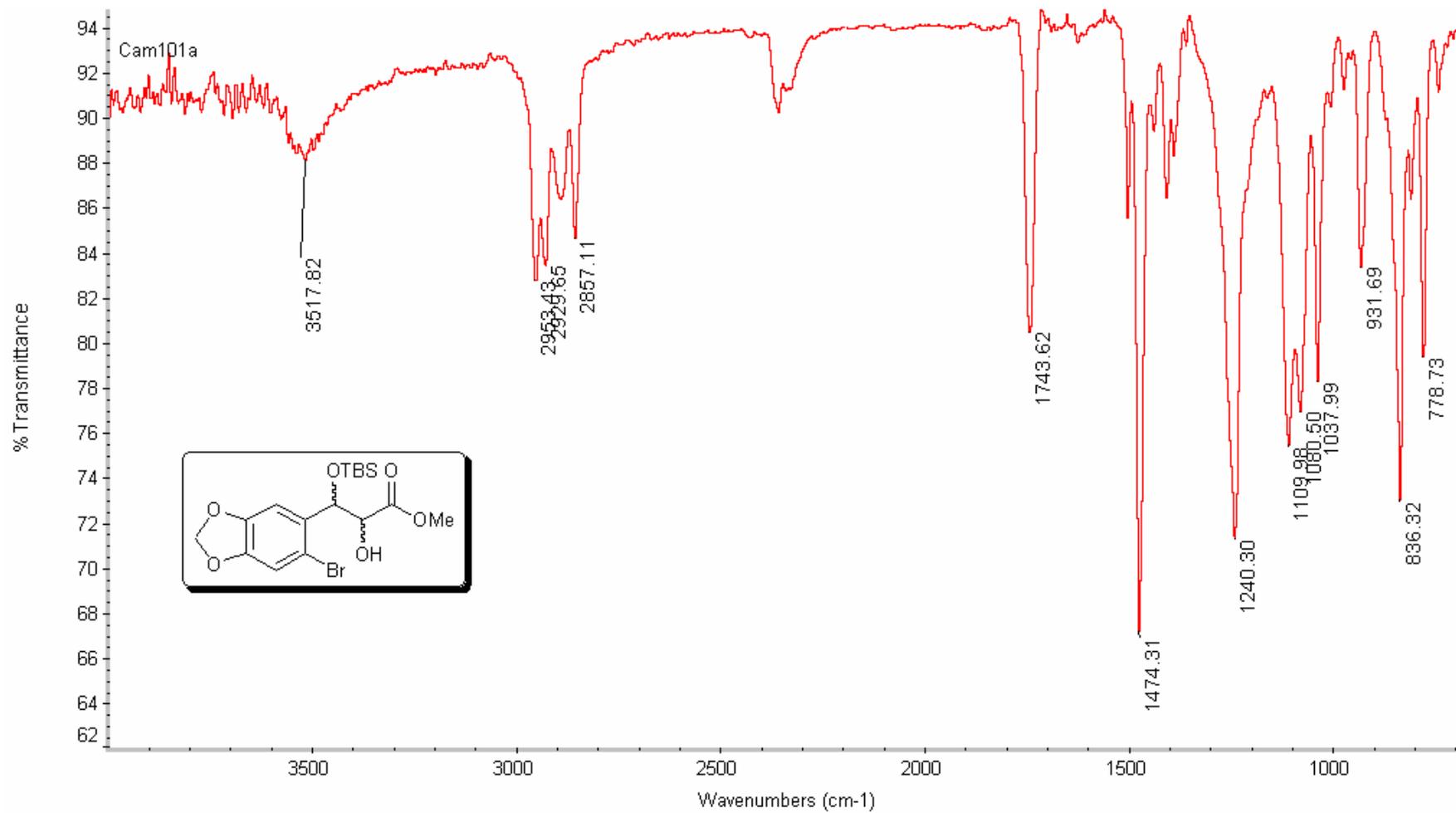
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **56**.

# Espectros



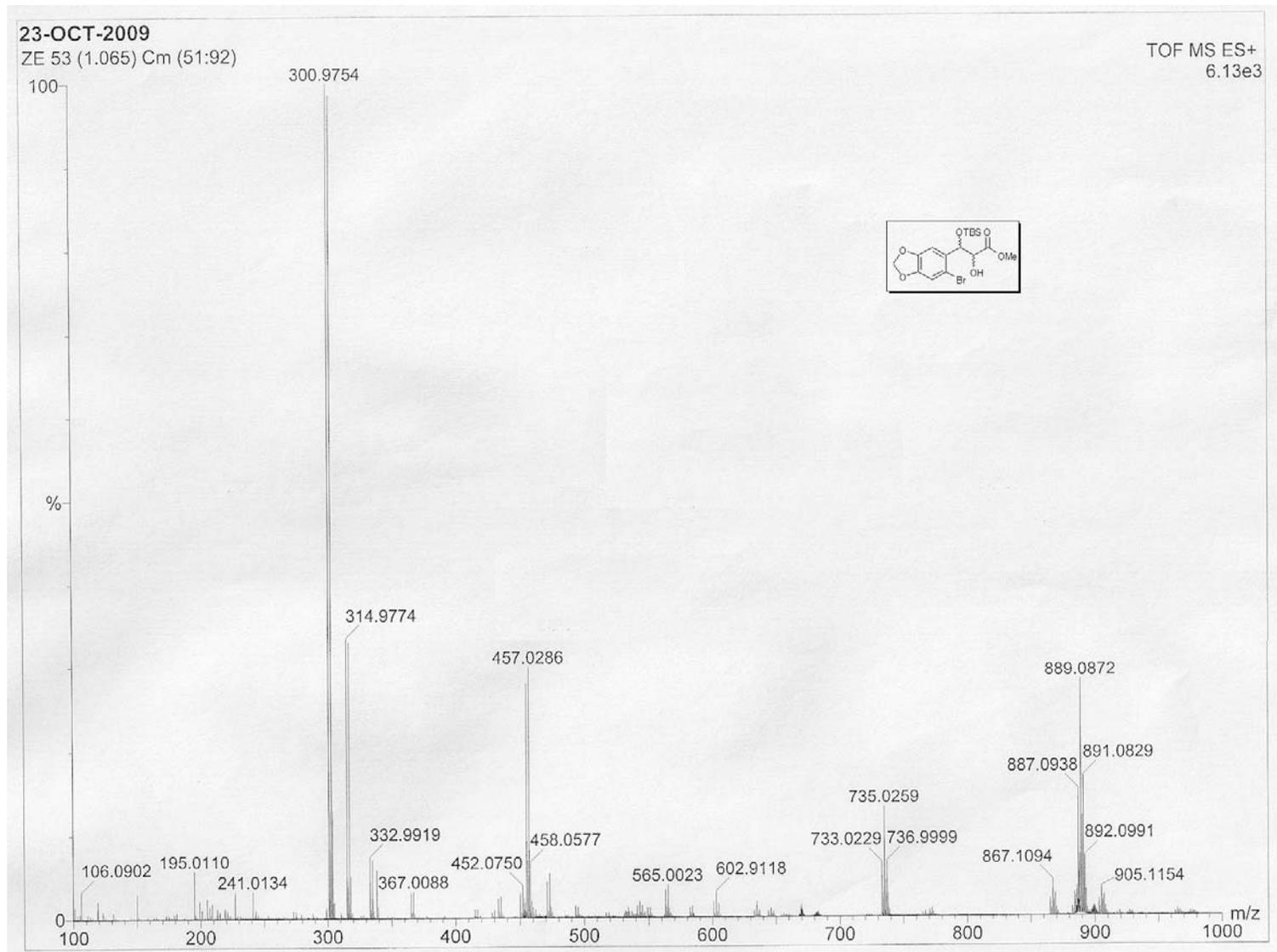
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **56**.

## Espectros



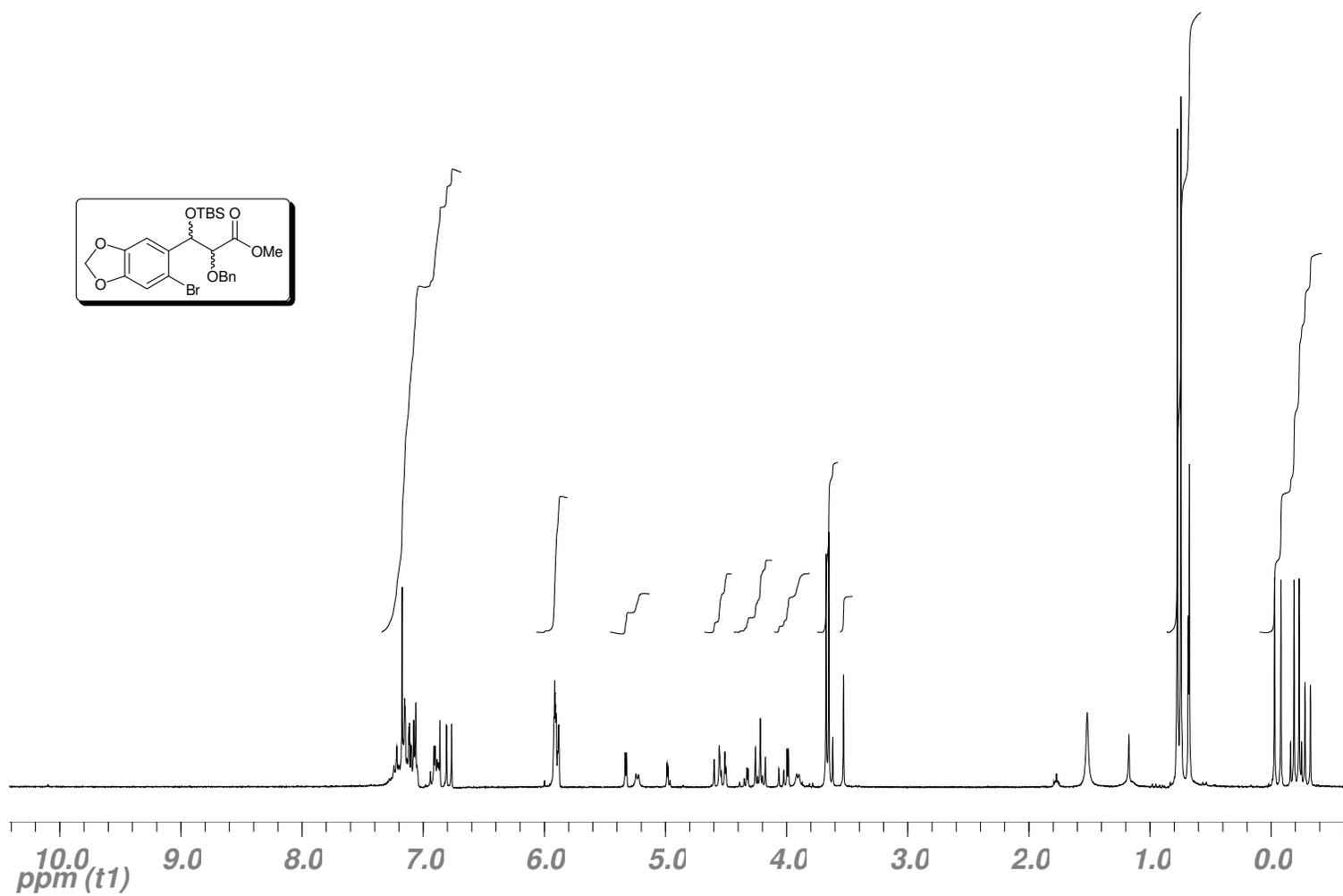
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **56**.

# Espectros



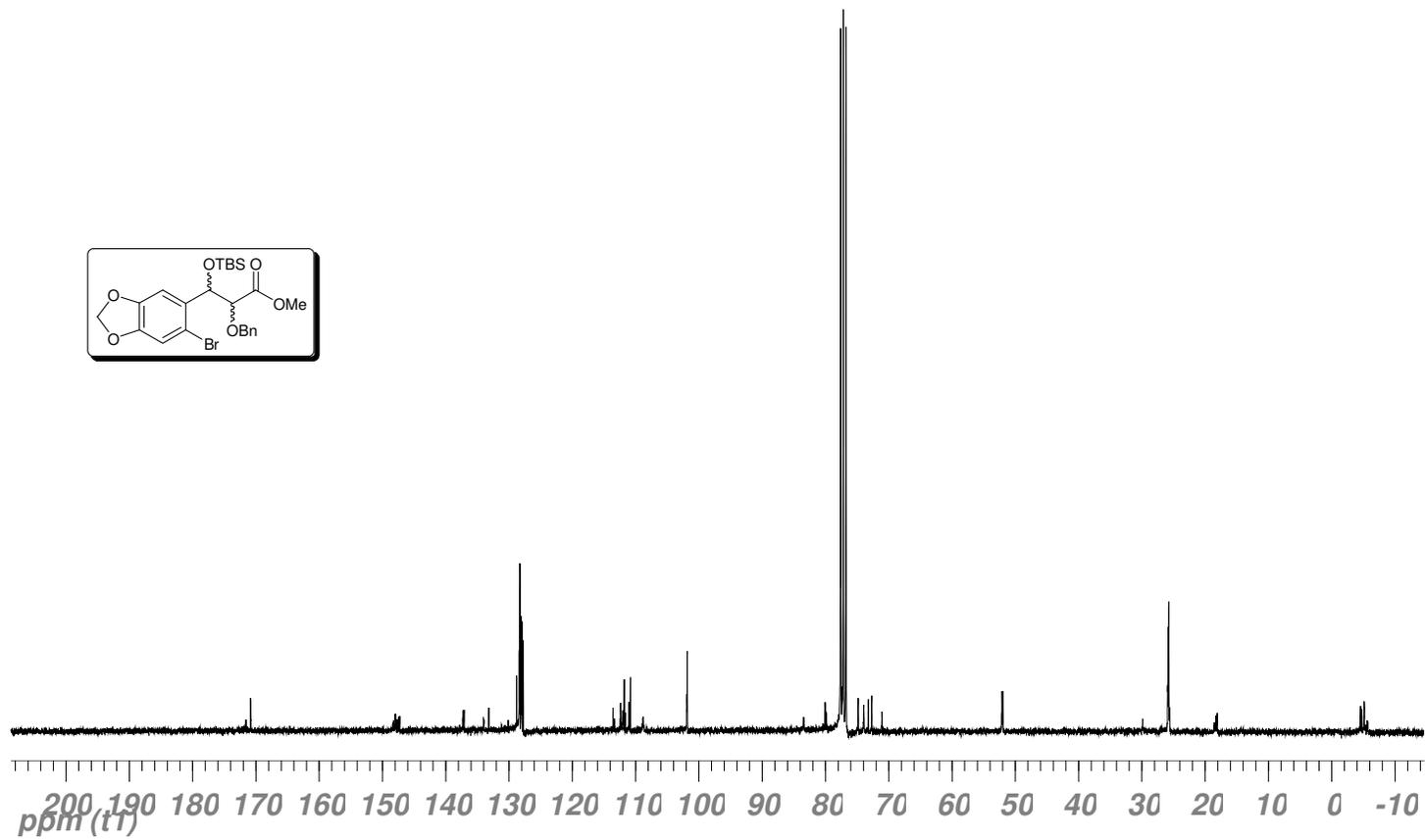
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR): Composto **56**.

# Espectros



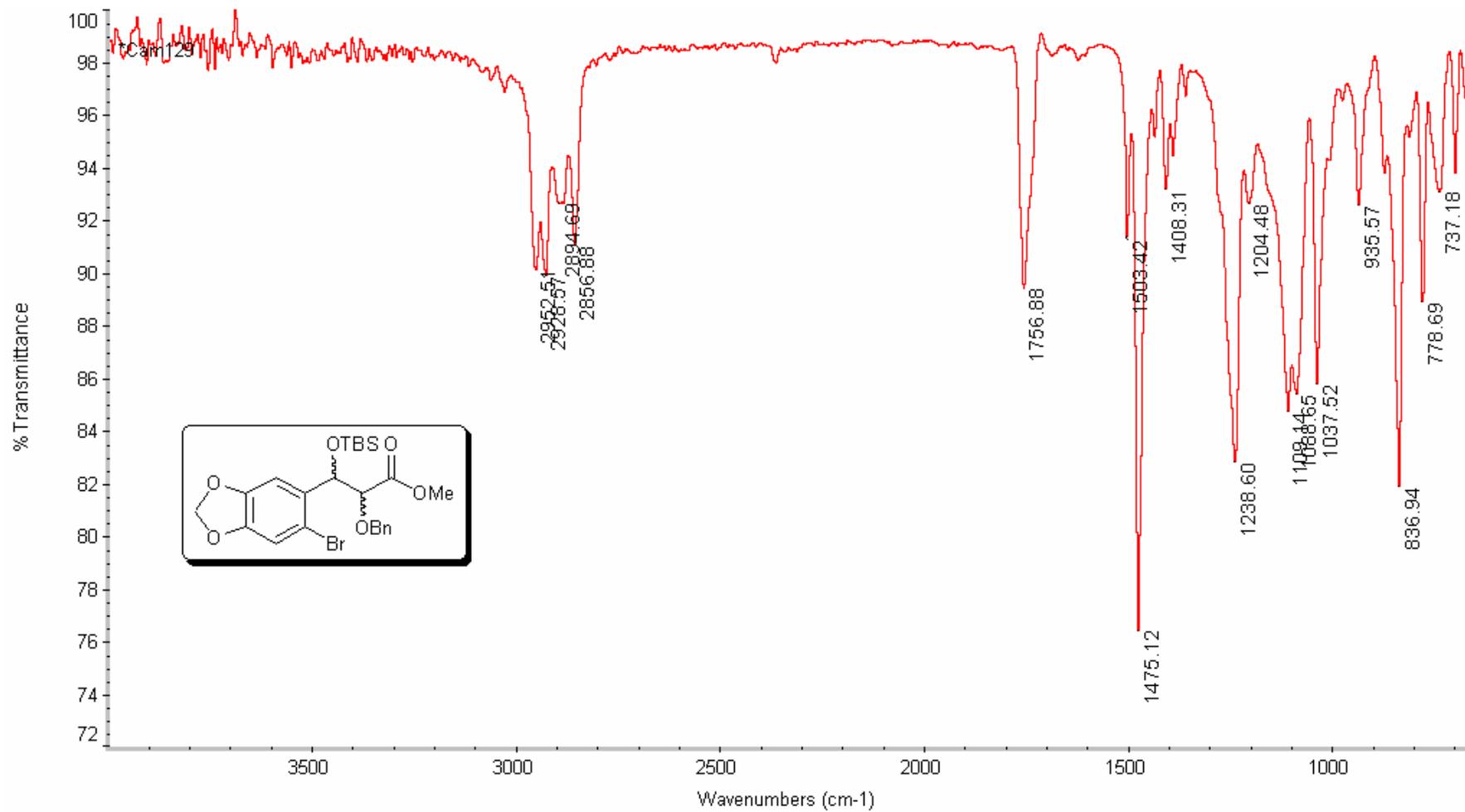
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **57**.

# Espectros



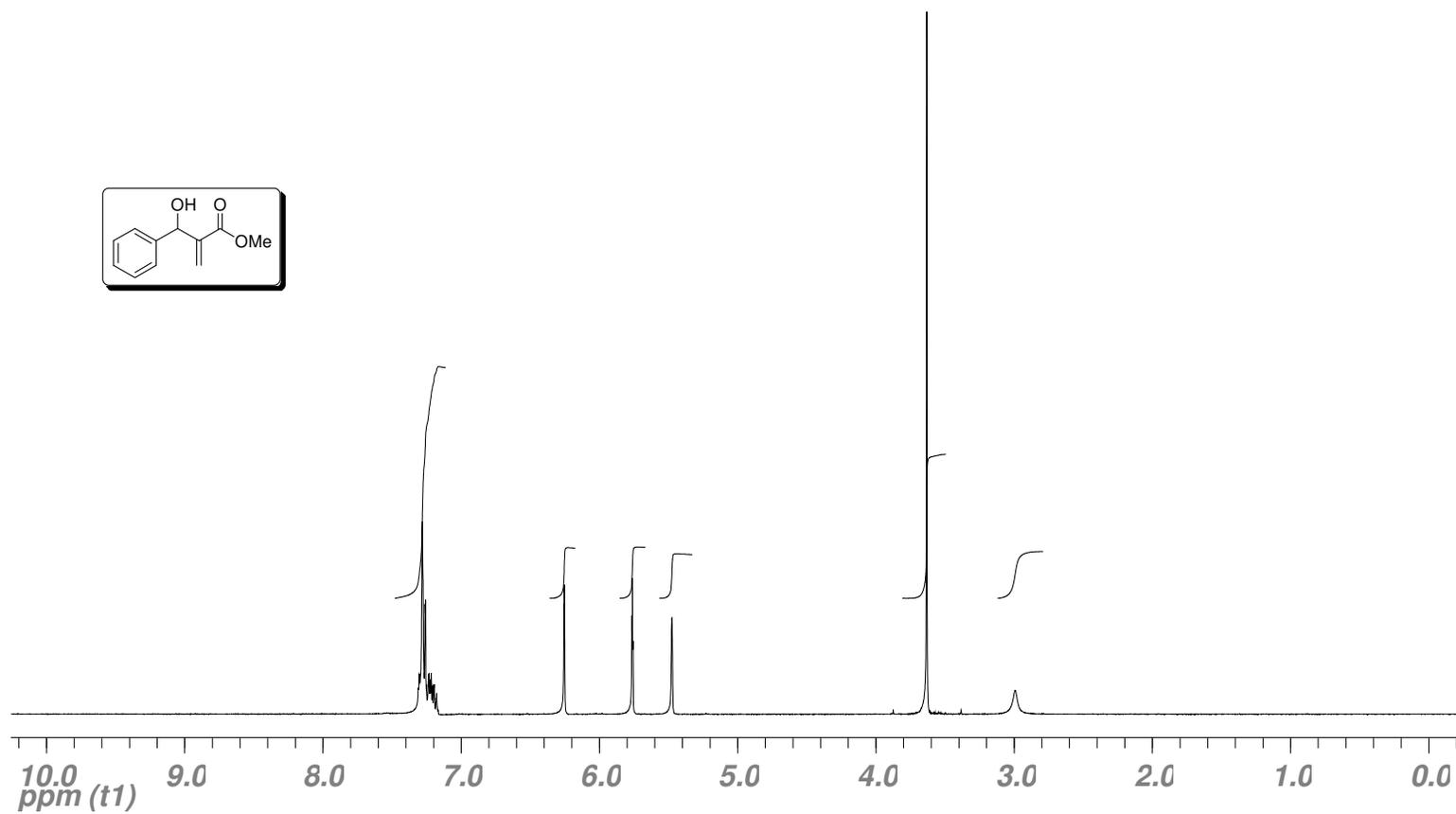
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 57.

## Espectros



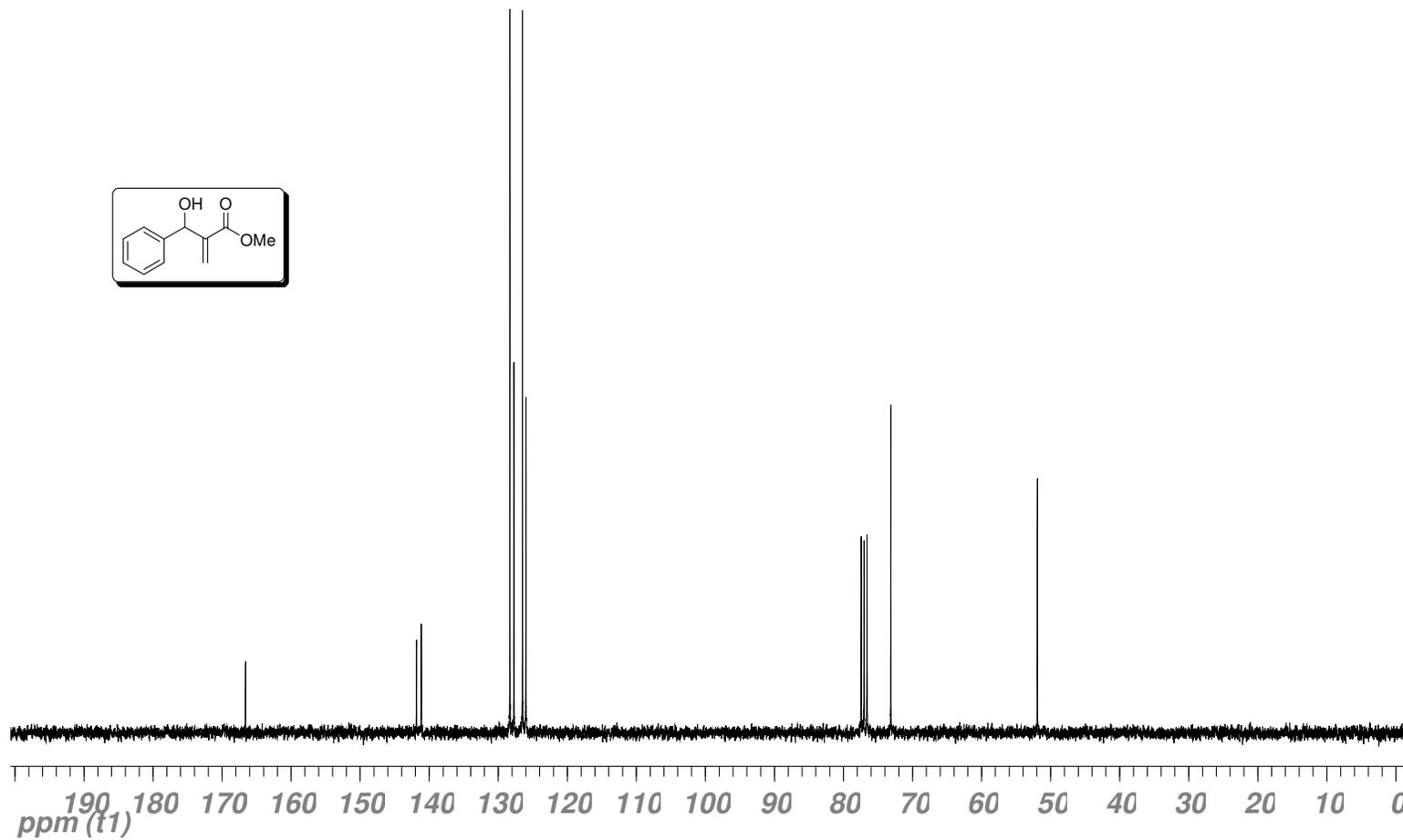
Espectro de IV (cristal de Ge) do produto 57.

# Espectros



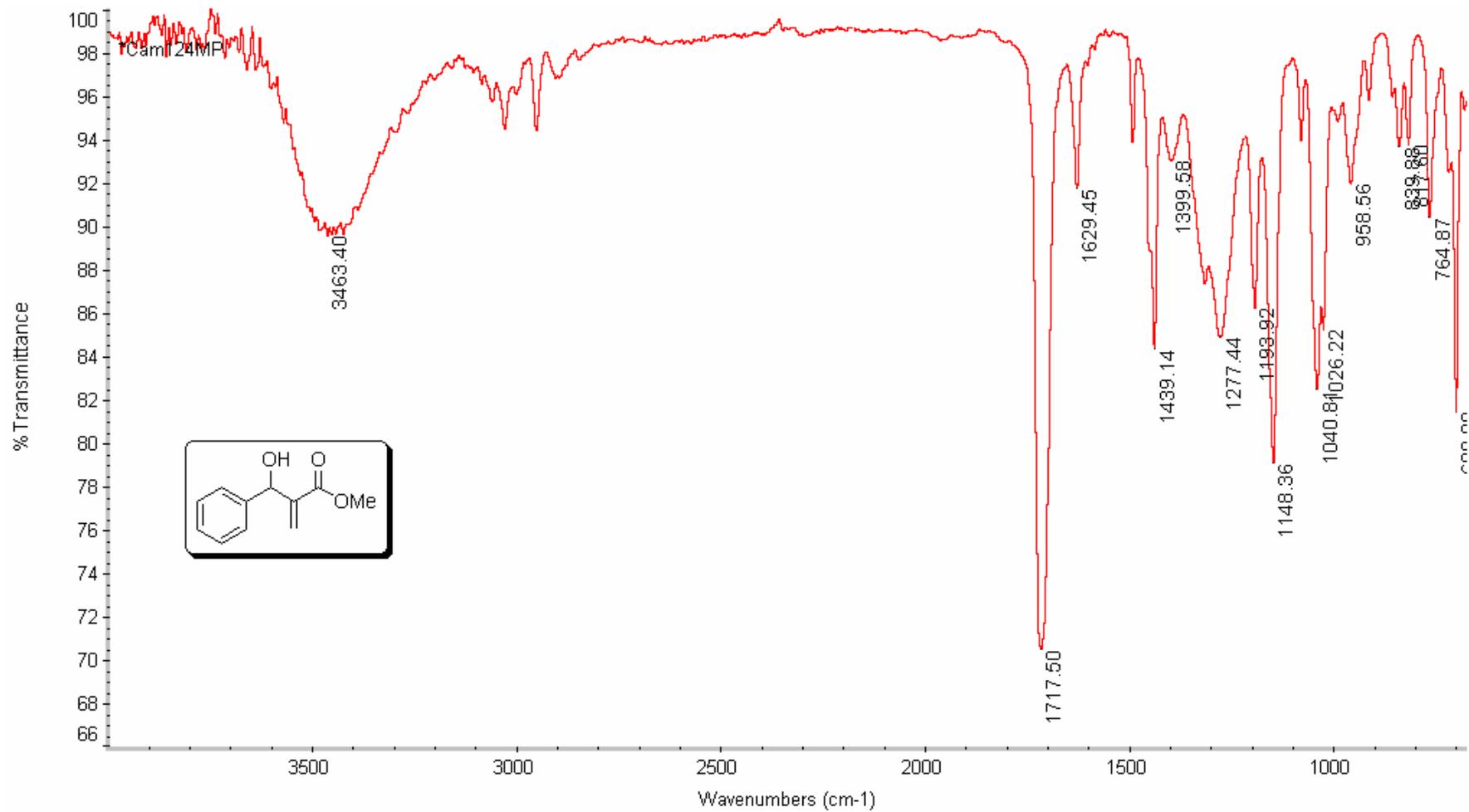
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **63**.

# Espectros



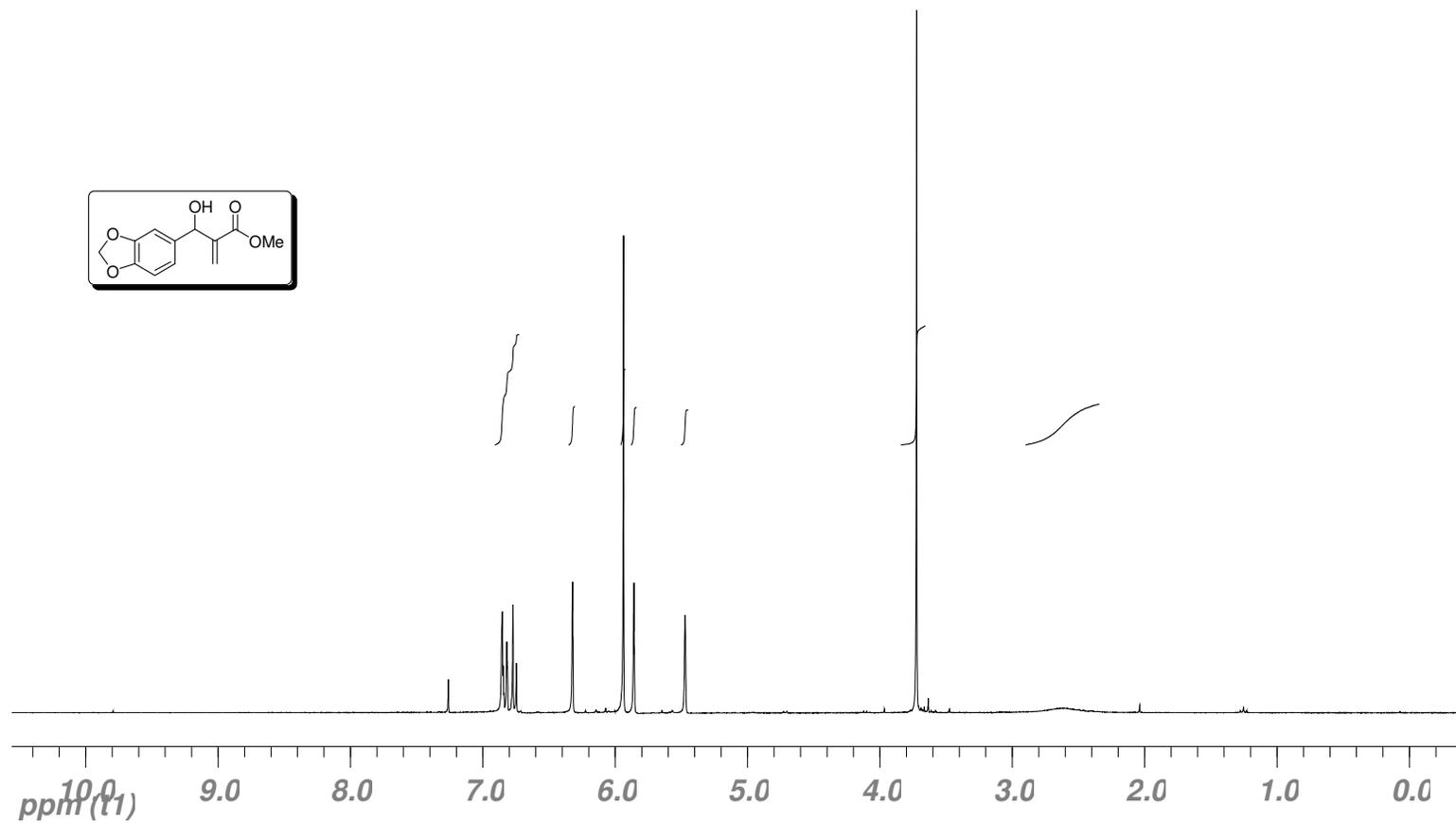
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **63**.

## Espectros



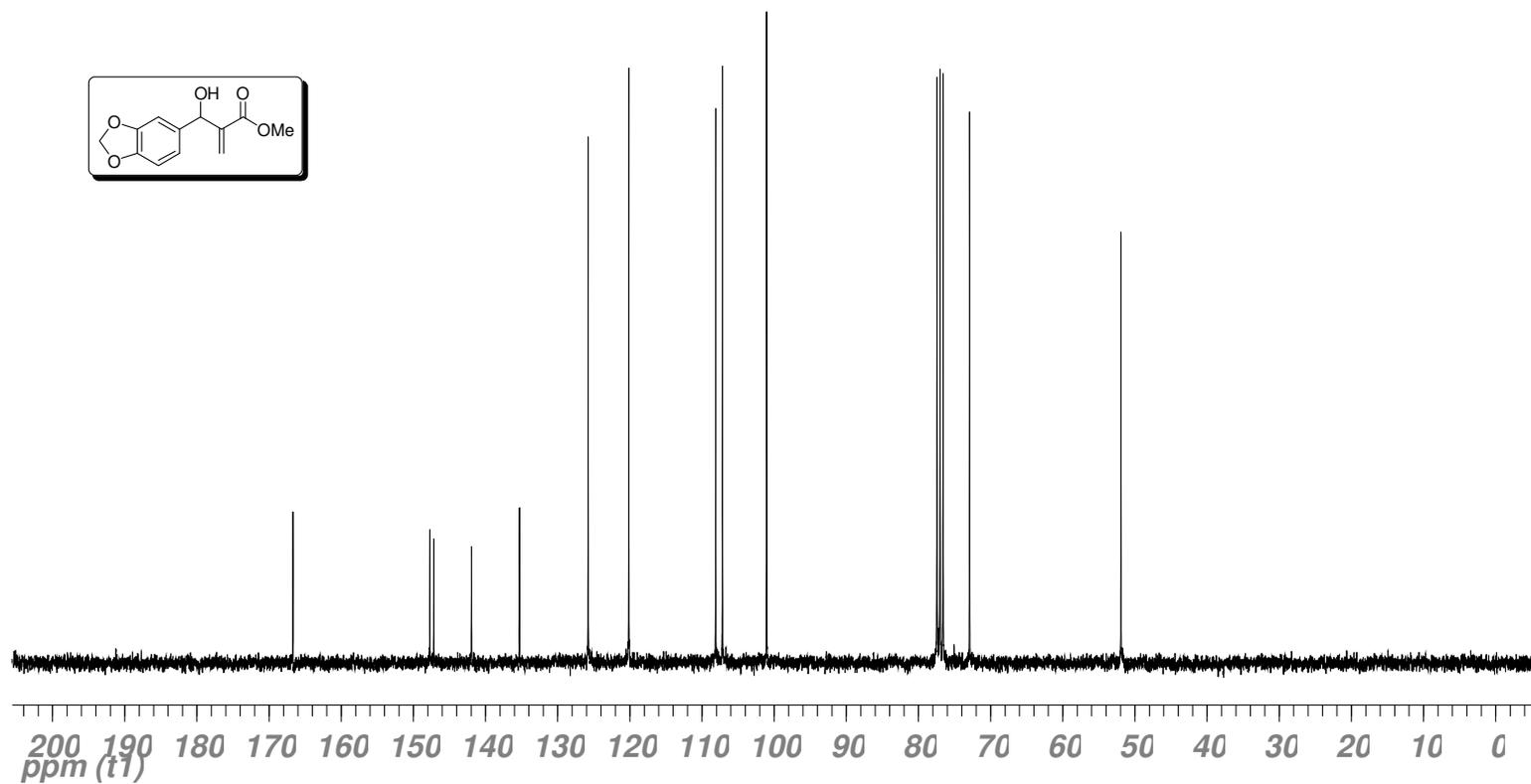
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **63**.

# Espectros



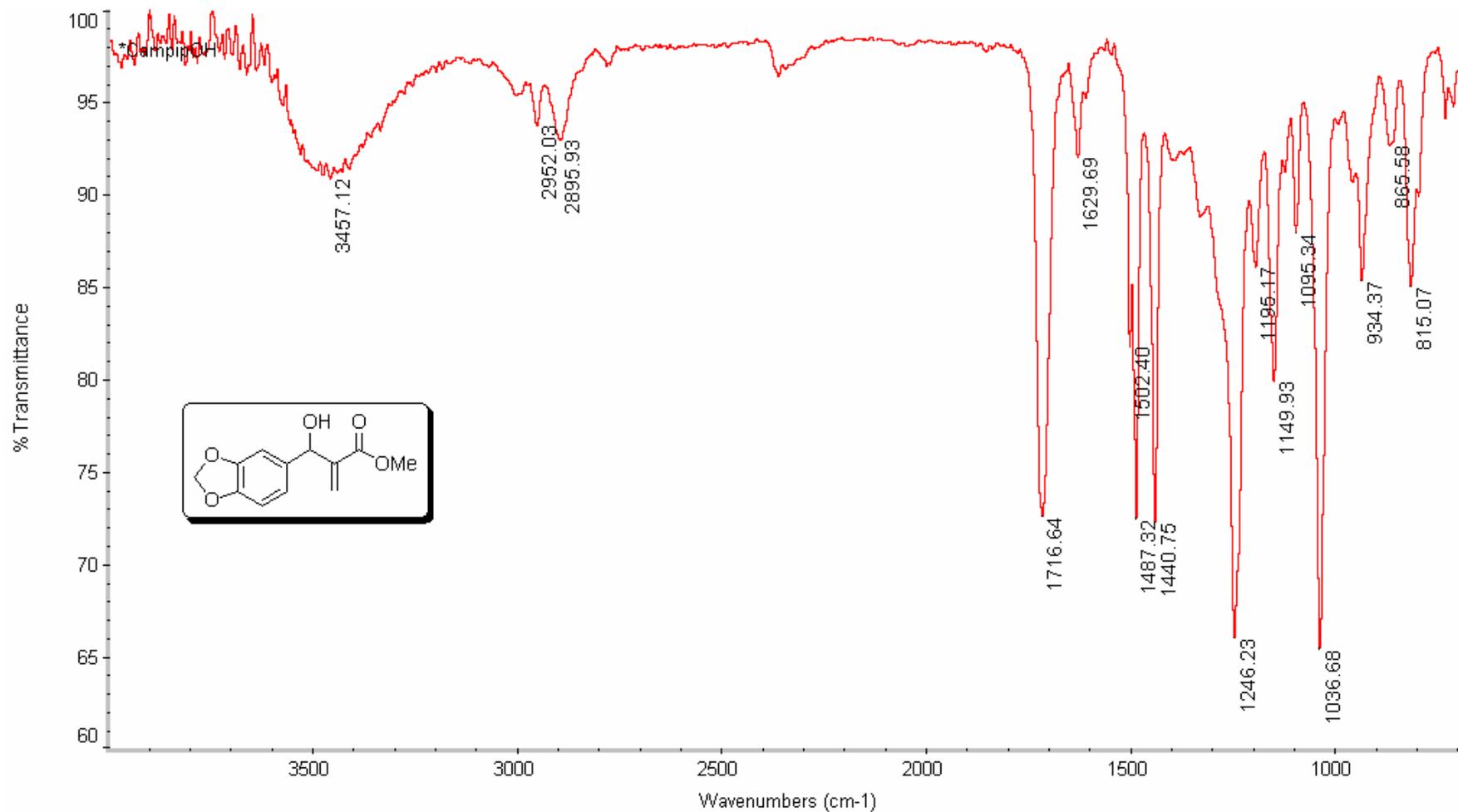
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **64**.

# Espectros



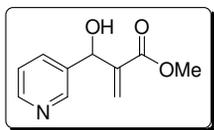
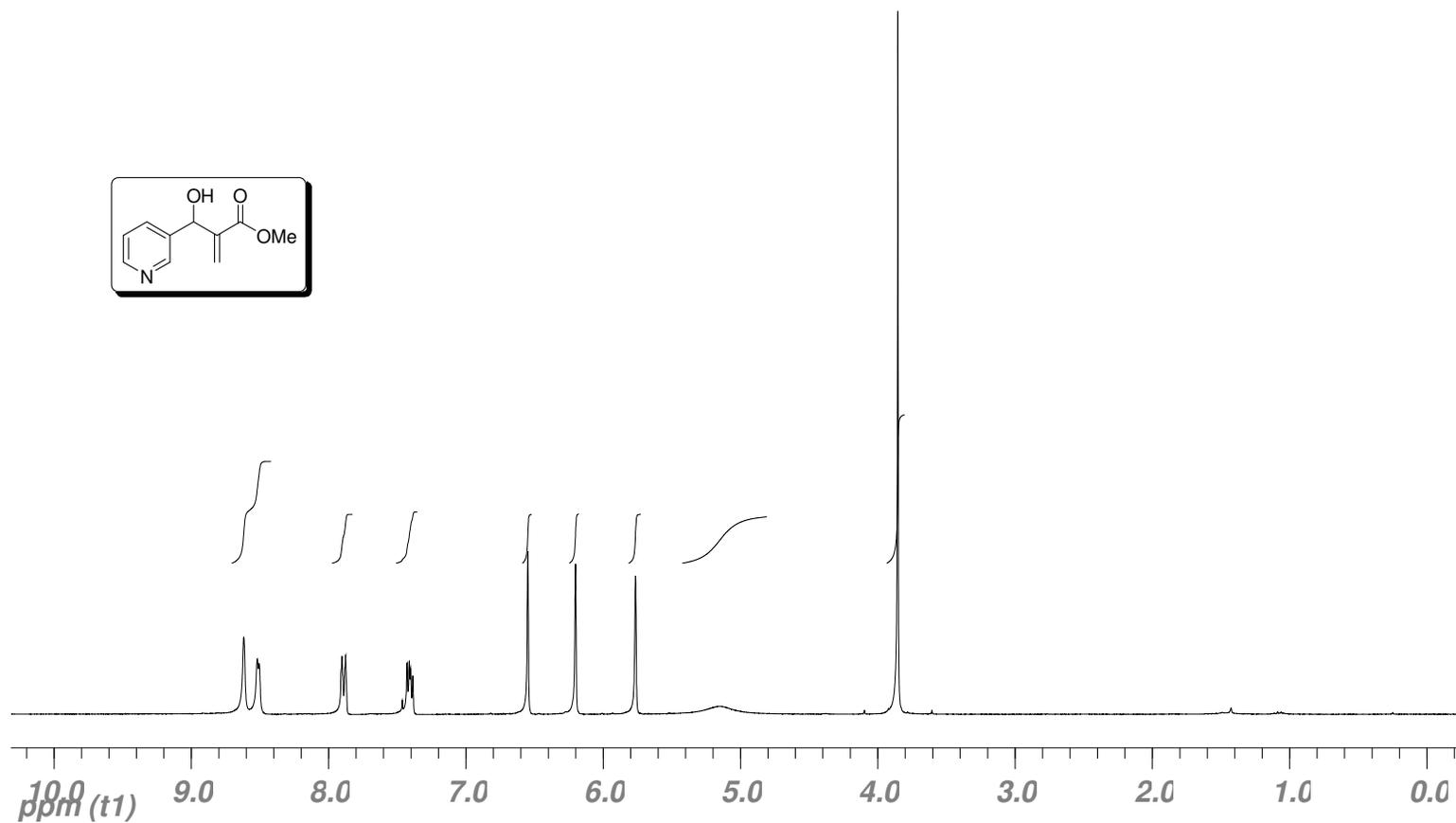
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **64**.

## Espectros



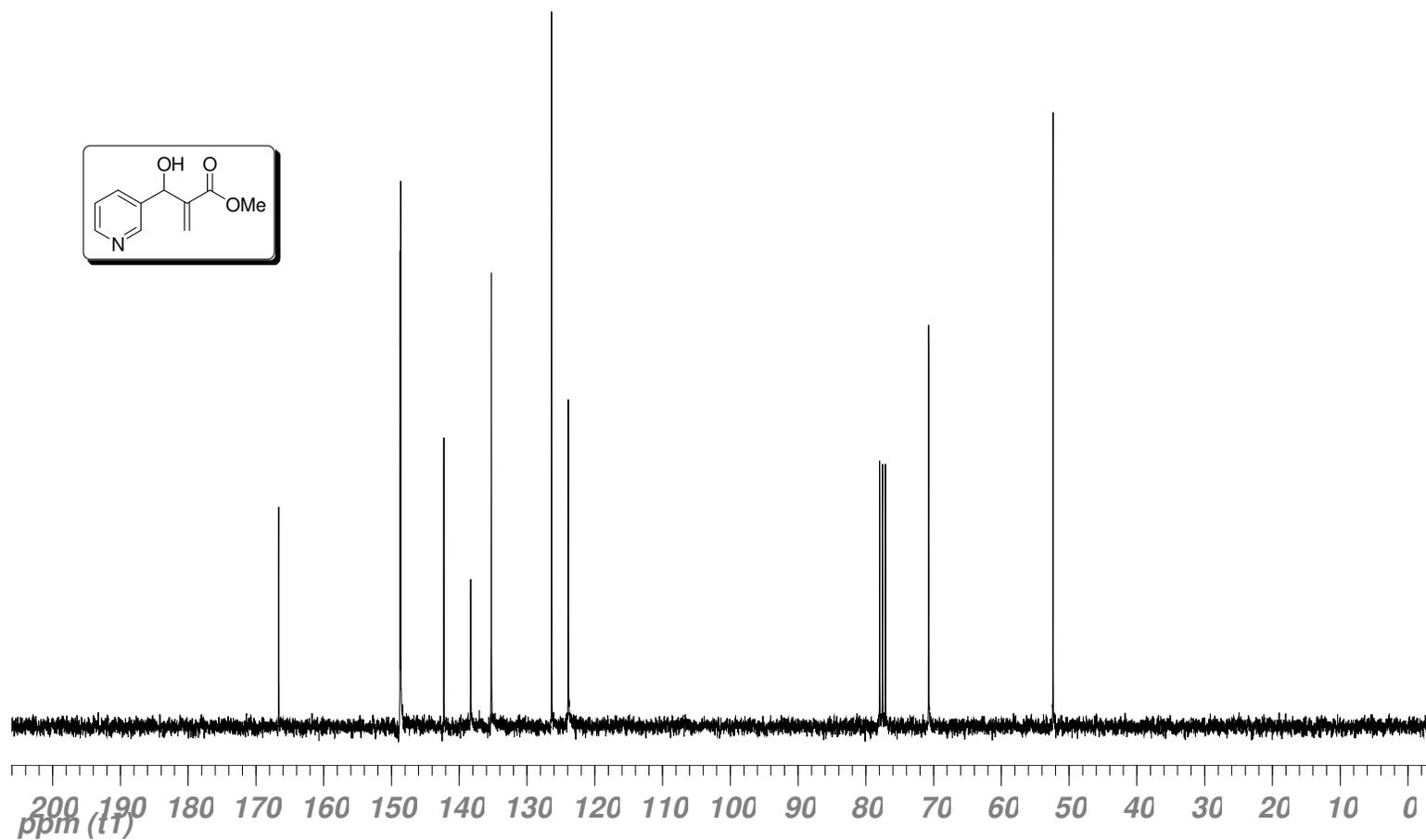
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **64**.

# Espectros



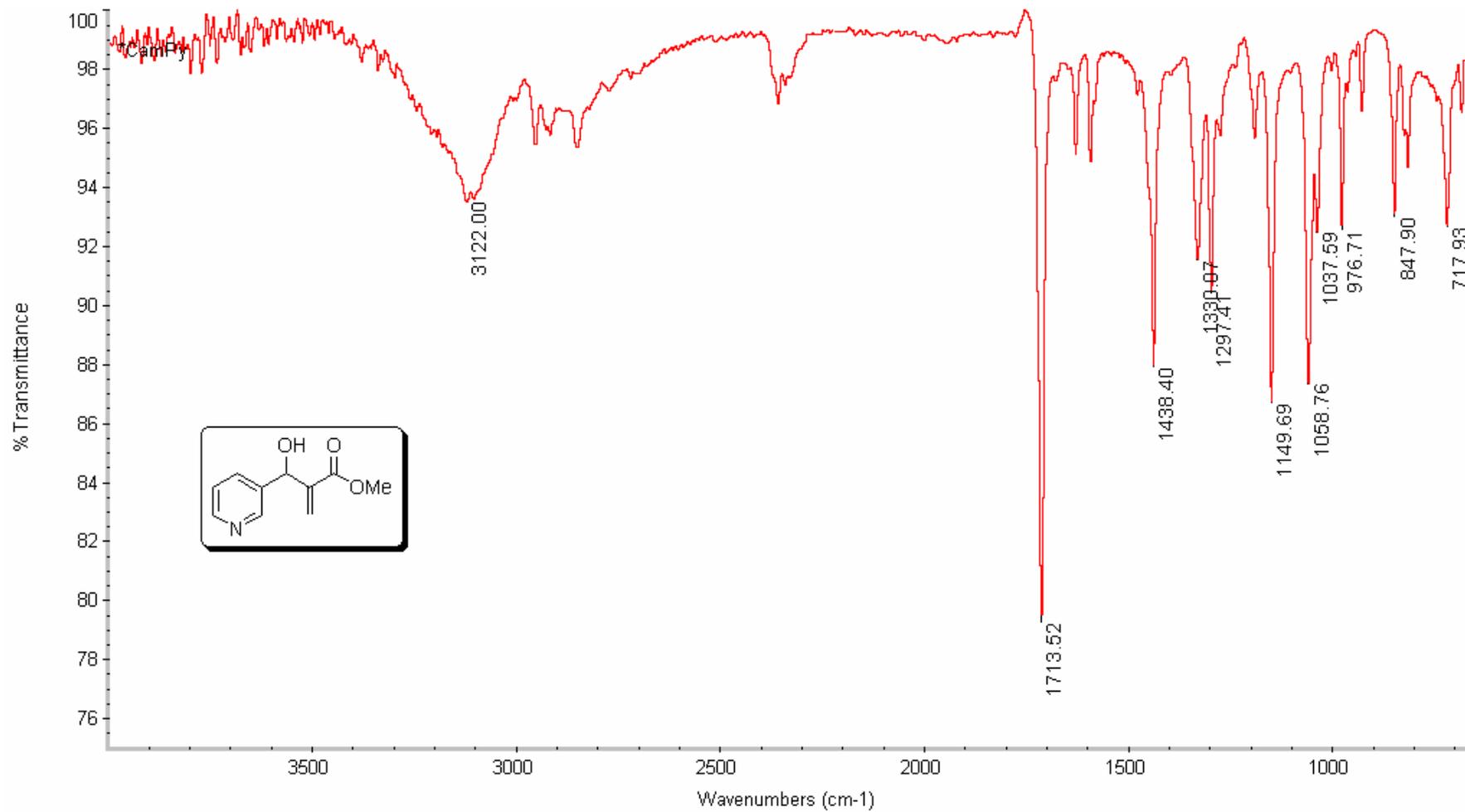
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **65**.

# Espectros



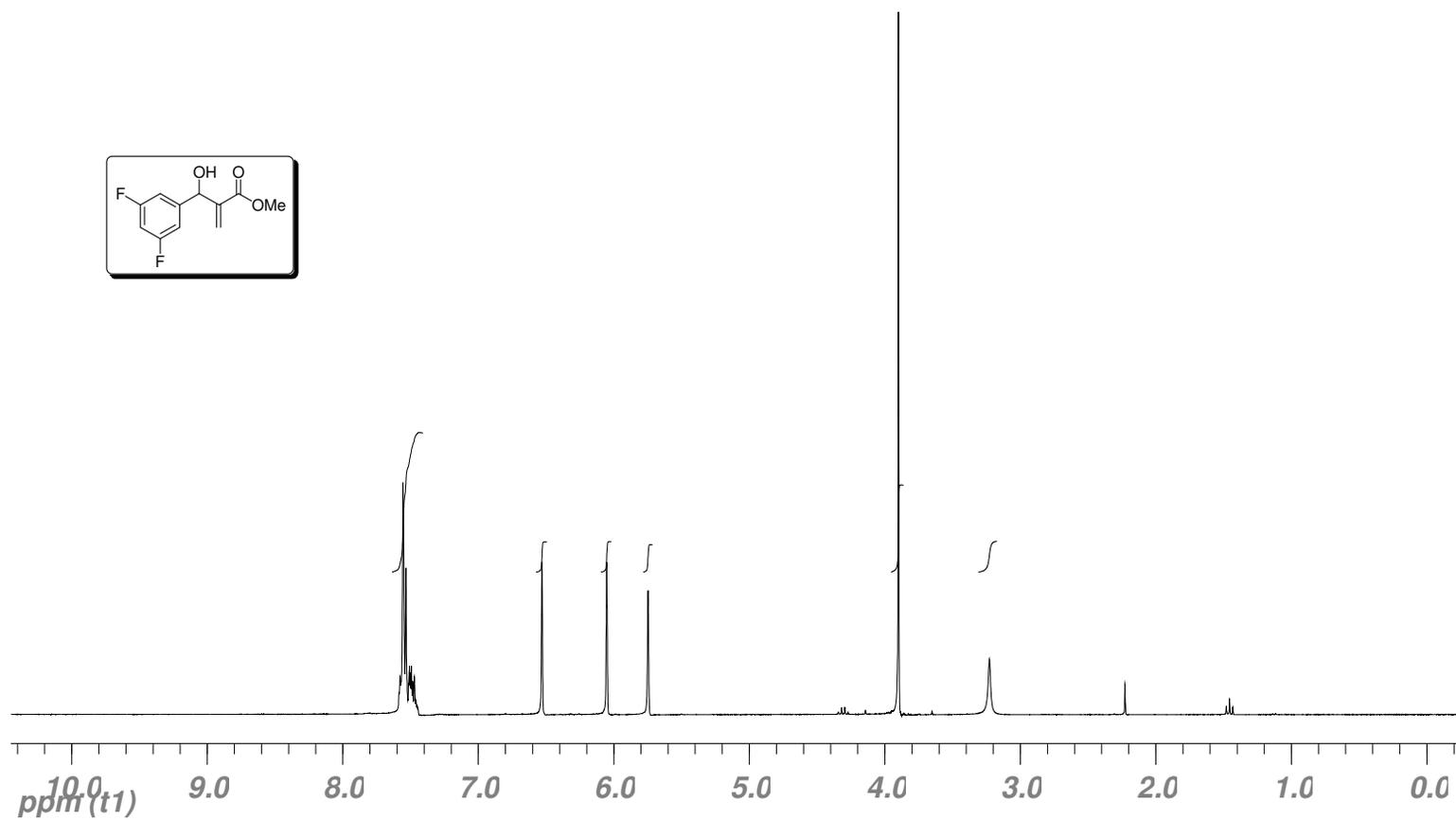
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 65.

## Espectros



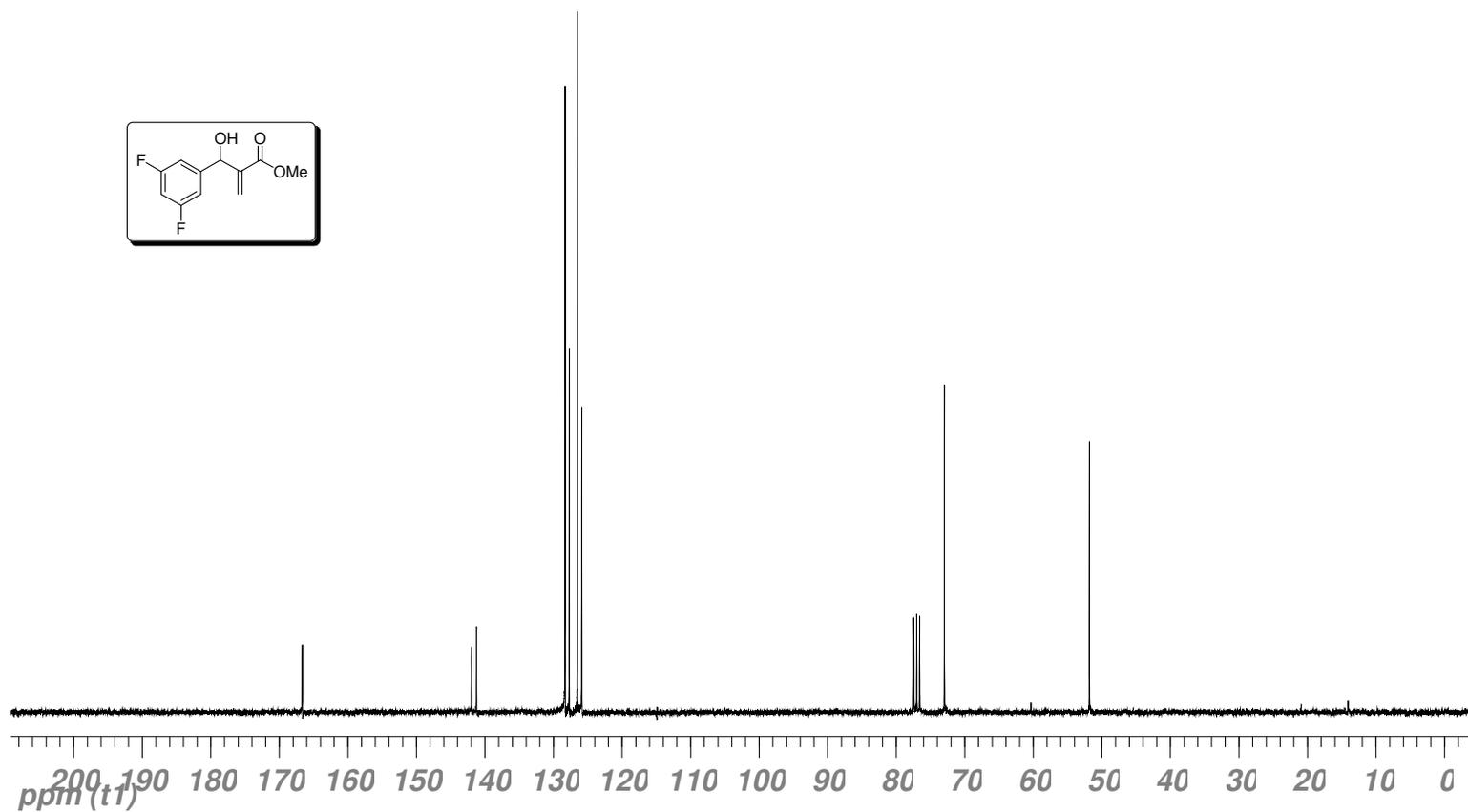
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **65**.

# Espectros



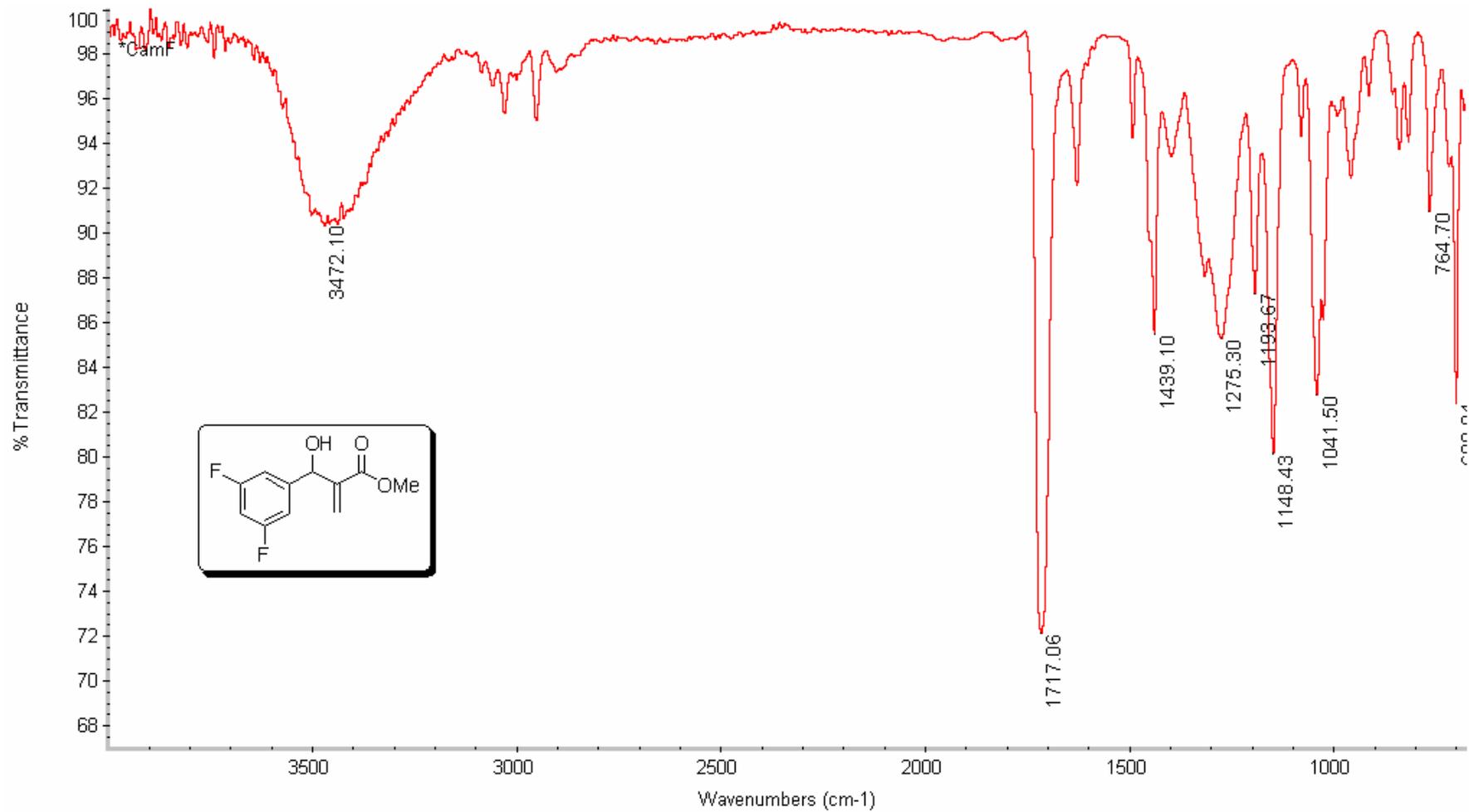
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **66**.

# Espectros



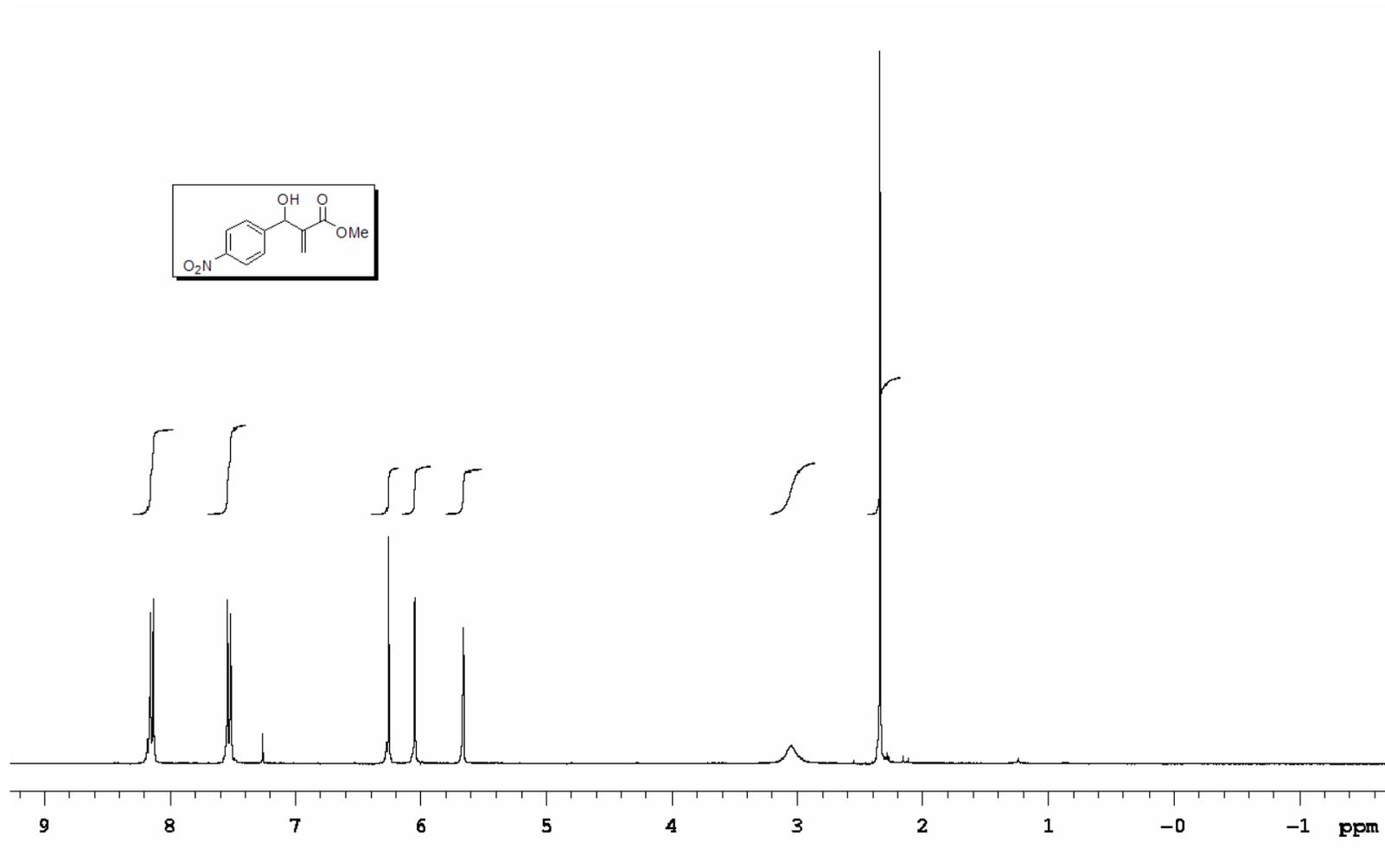
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **66**.

## Espectros



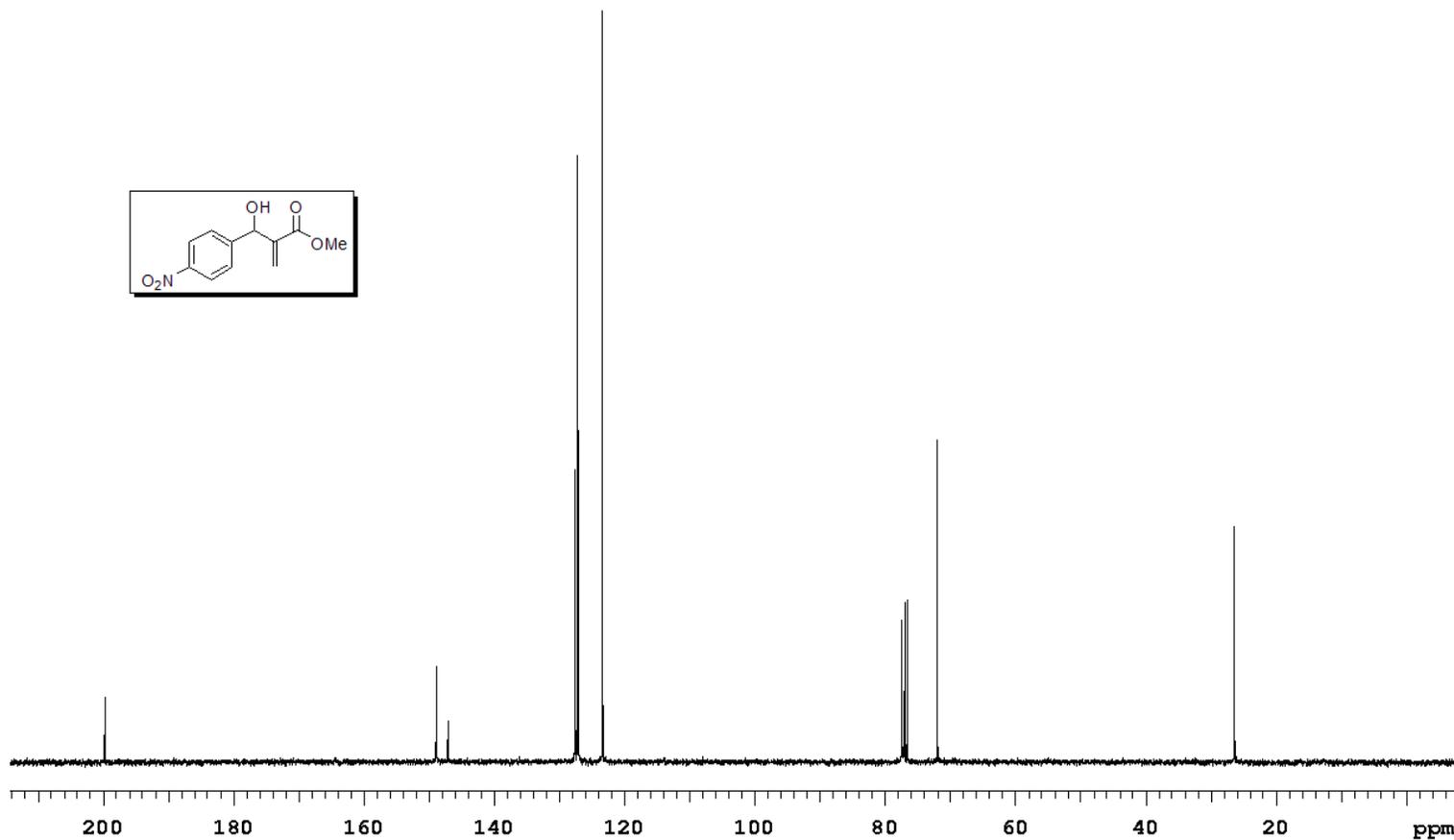
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **66**.

# Espectros



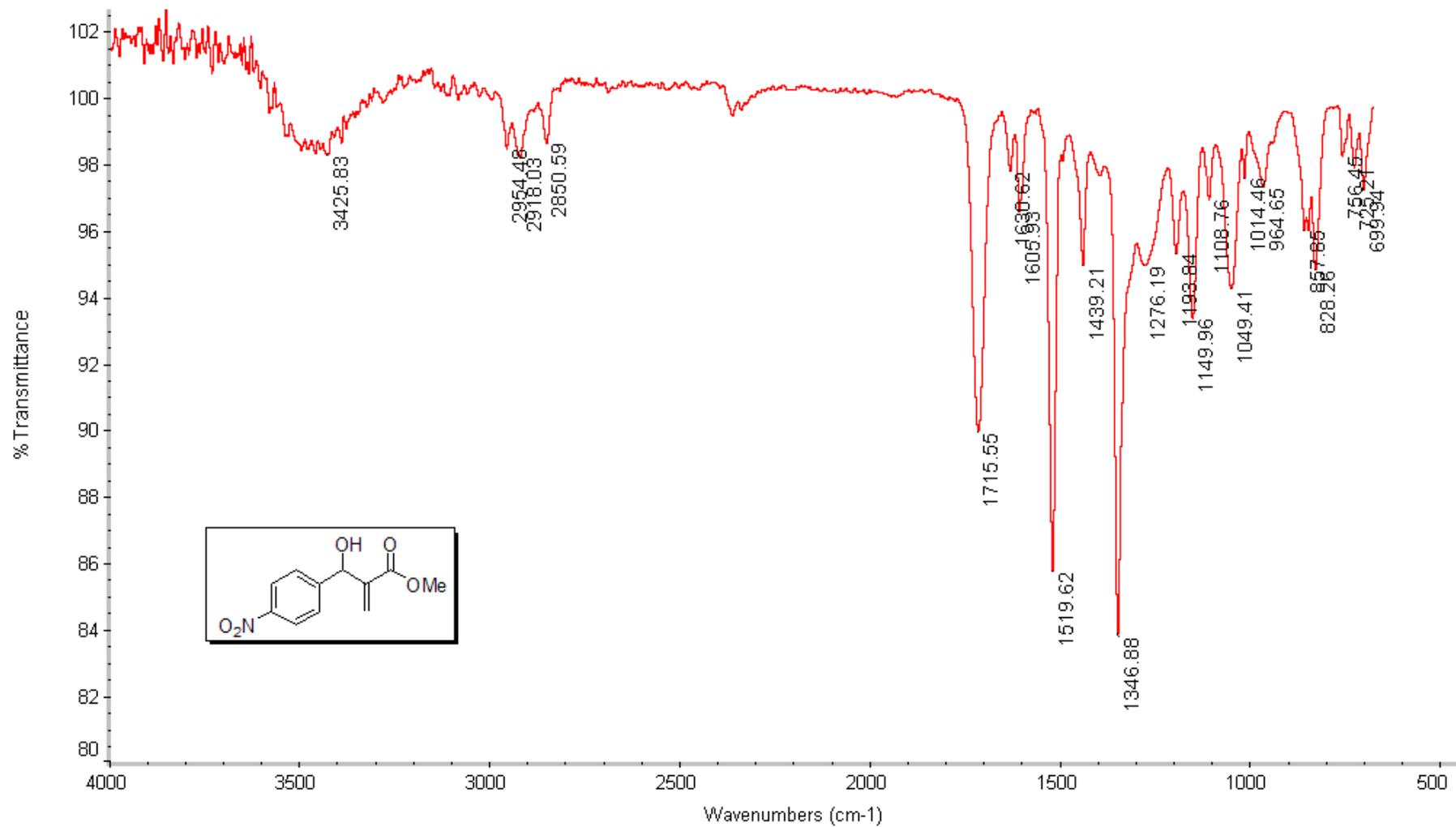
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **67**.

# Espectros



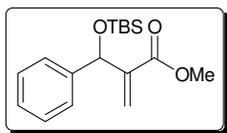
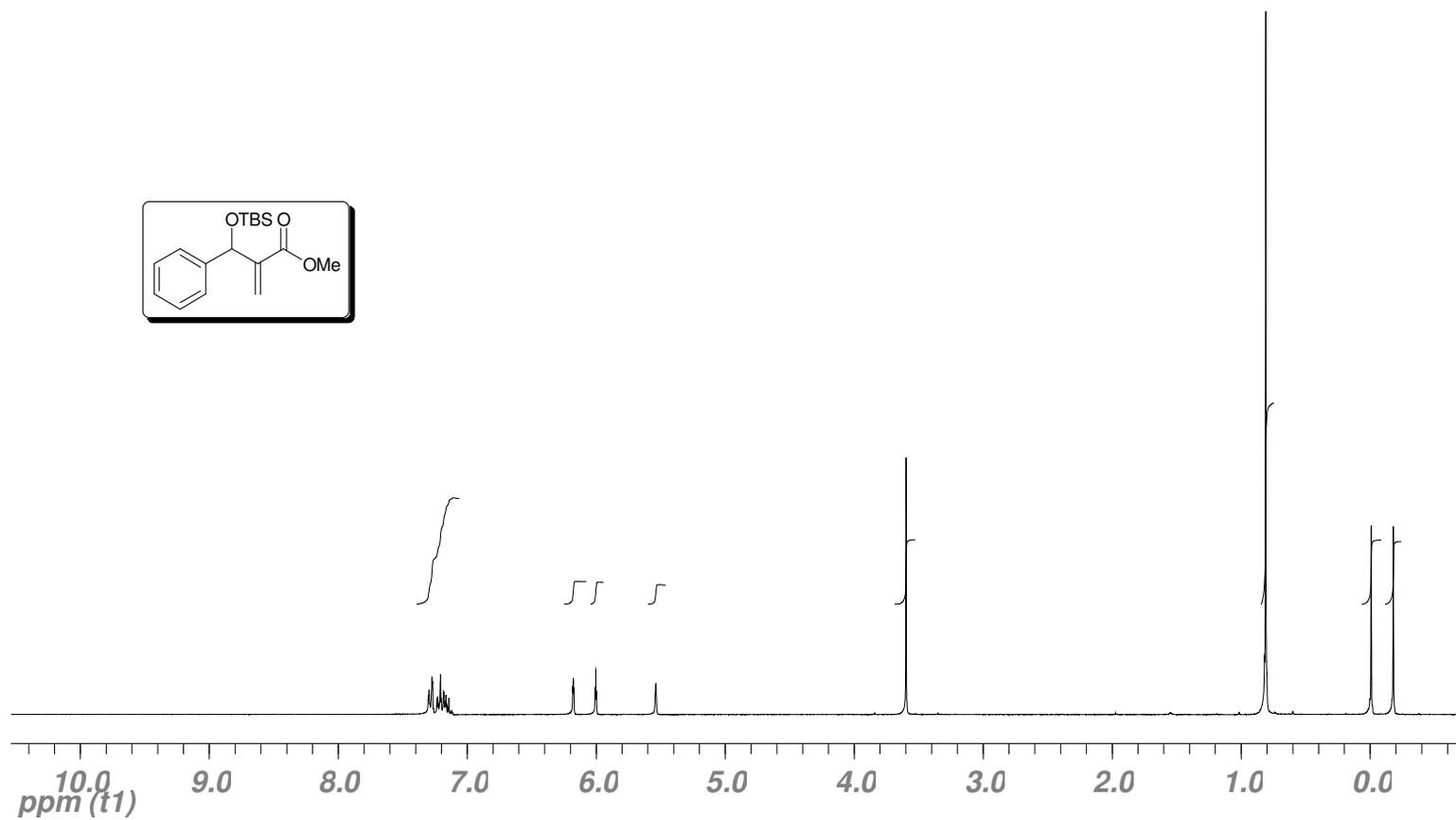
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **67**.

## Espectros



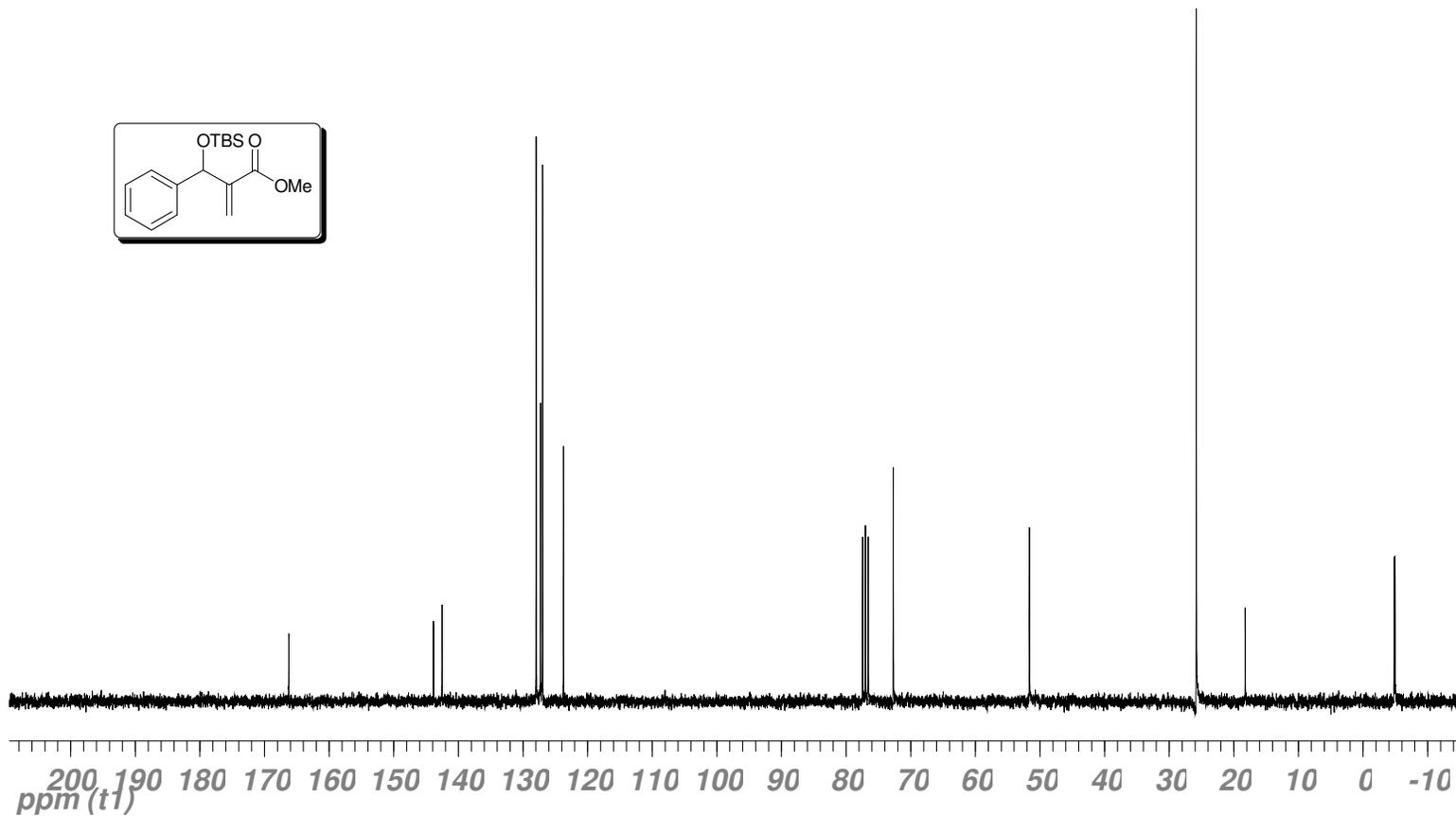
Espectro de IV (cristal de Ge) do produto **67**.

# Espectros



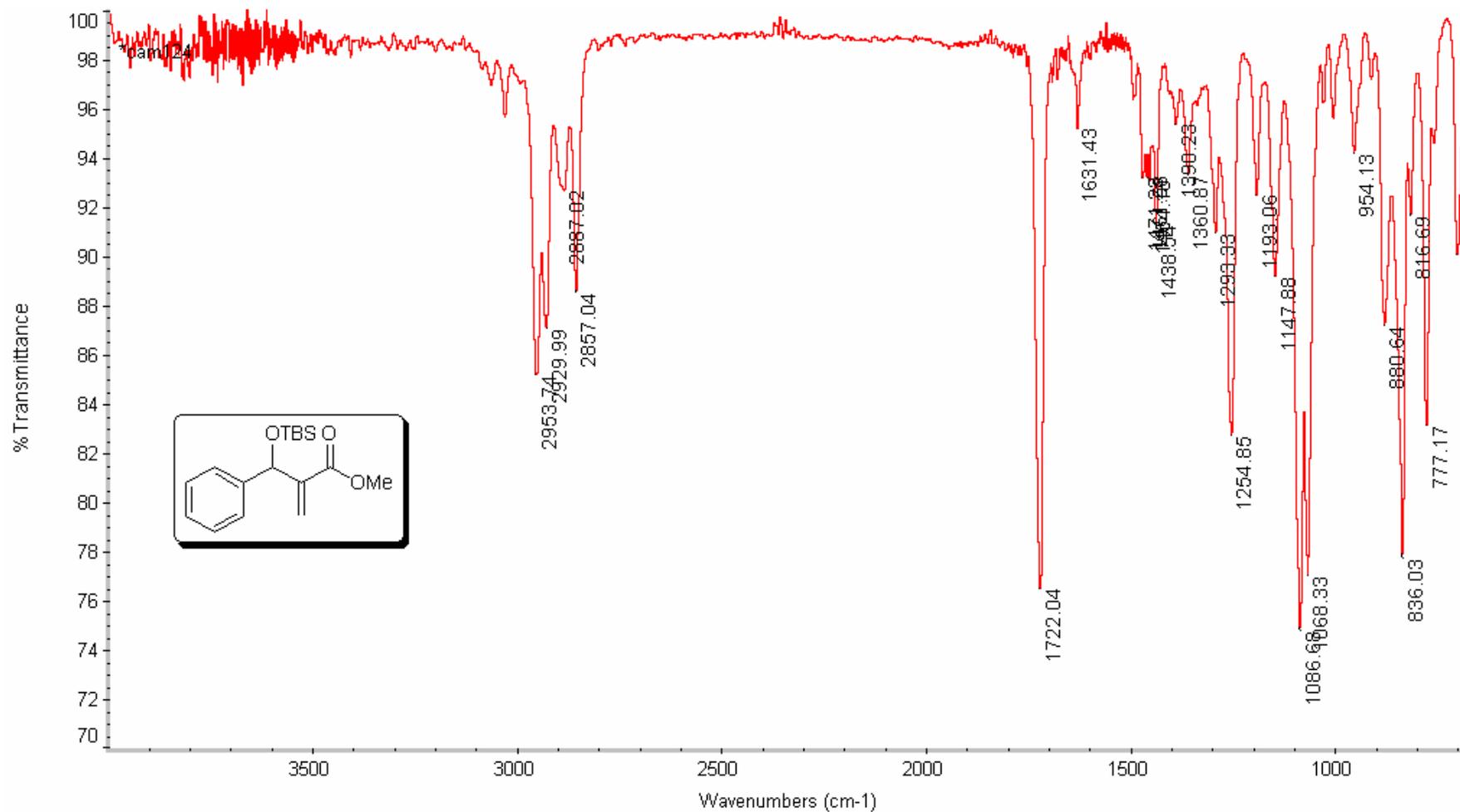
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **68**.

# Espectros



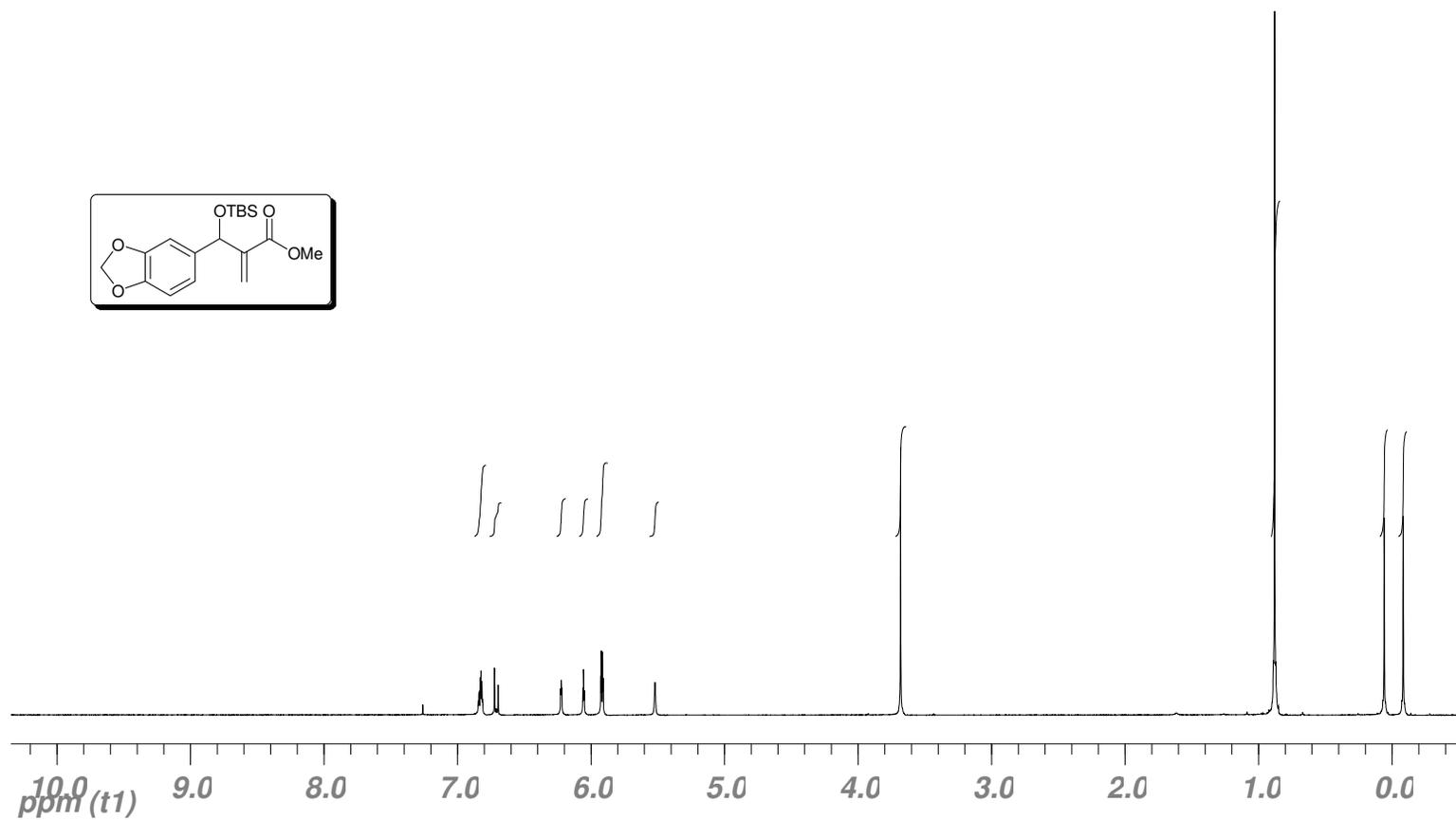
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 68.

## Espectros



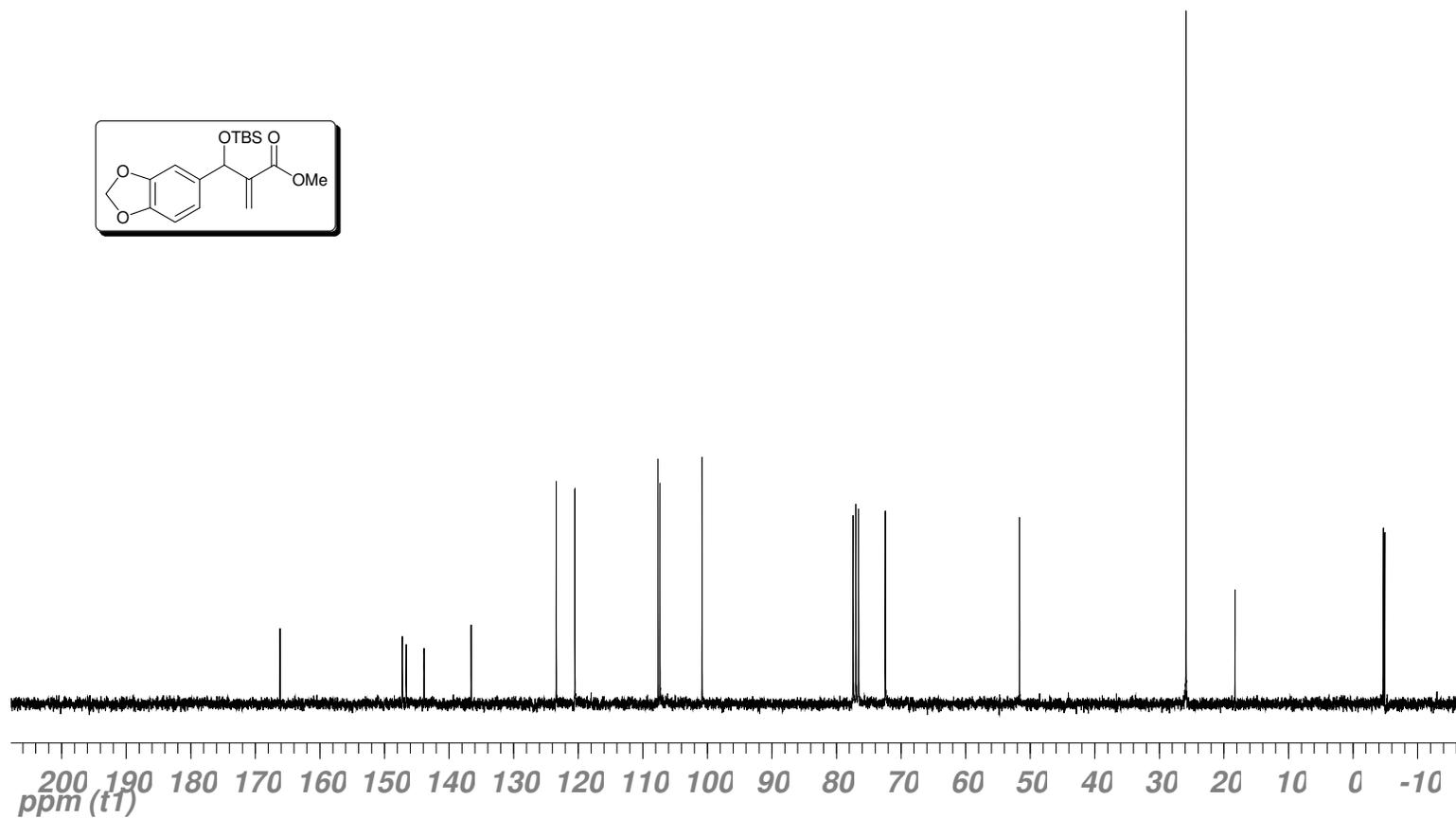
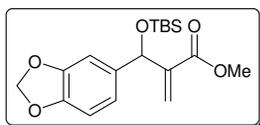
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **68**.

# Espectros



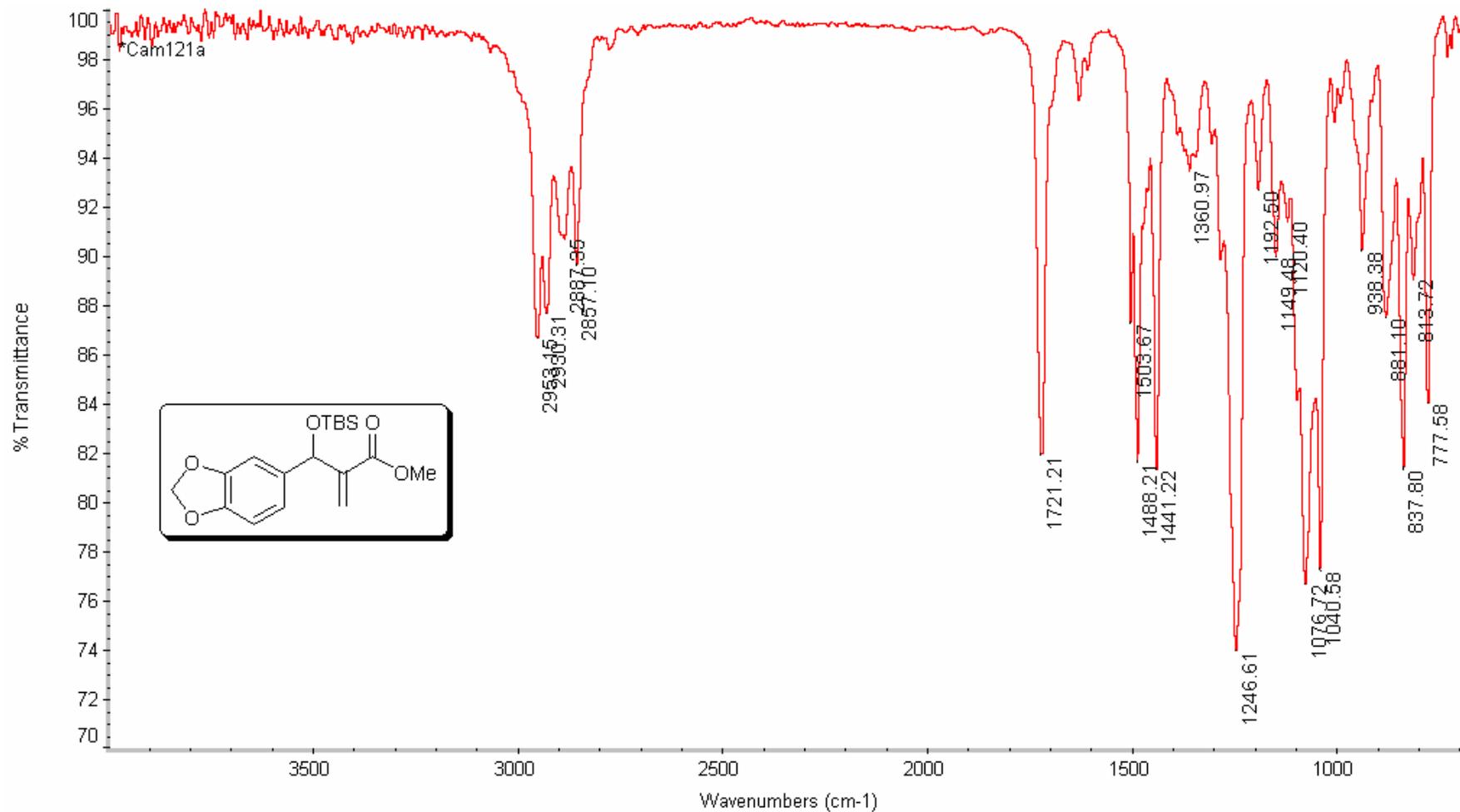
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **69**.

# Espectros



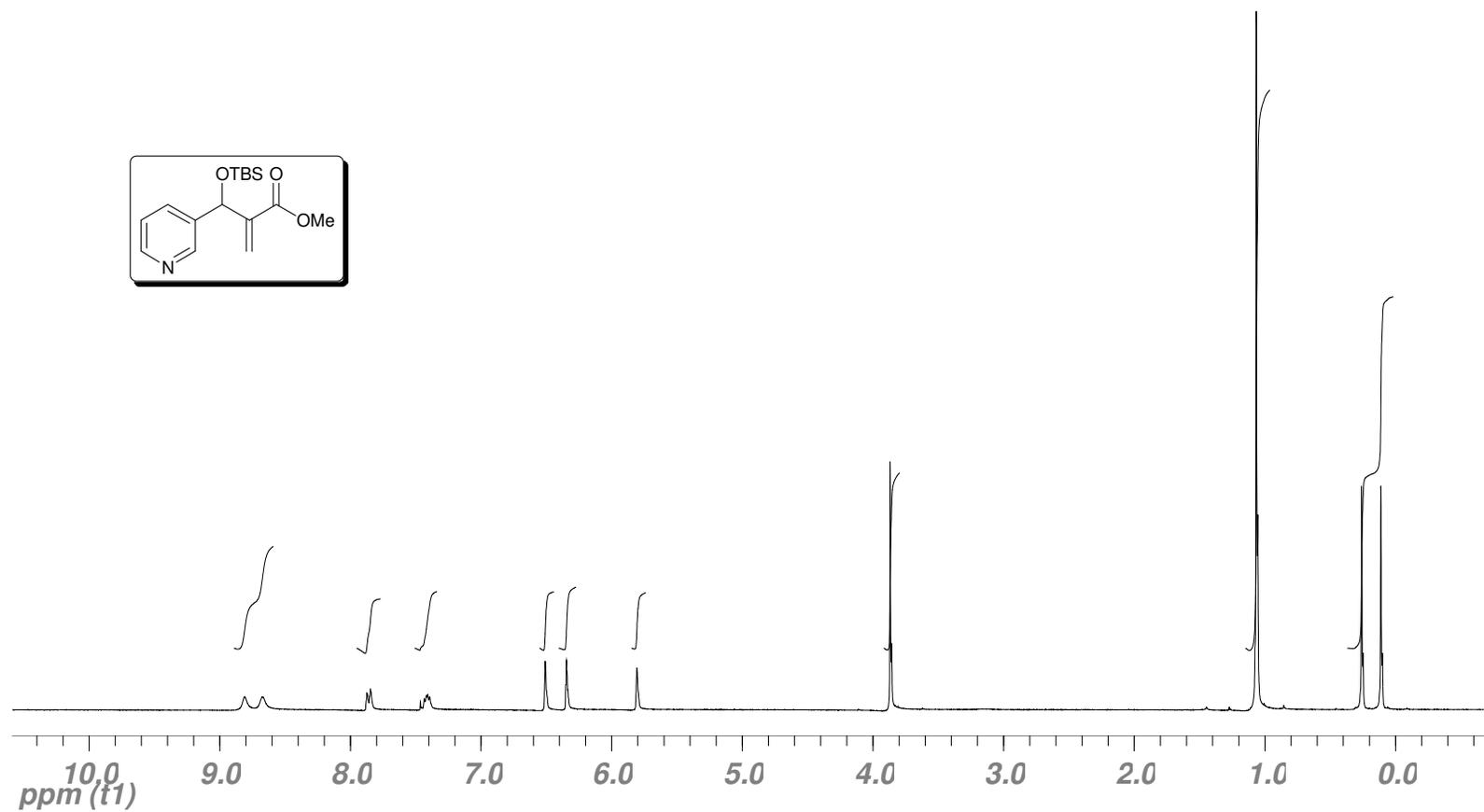
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **69**.

## Espectros



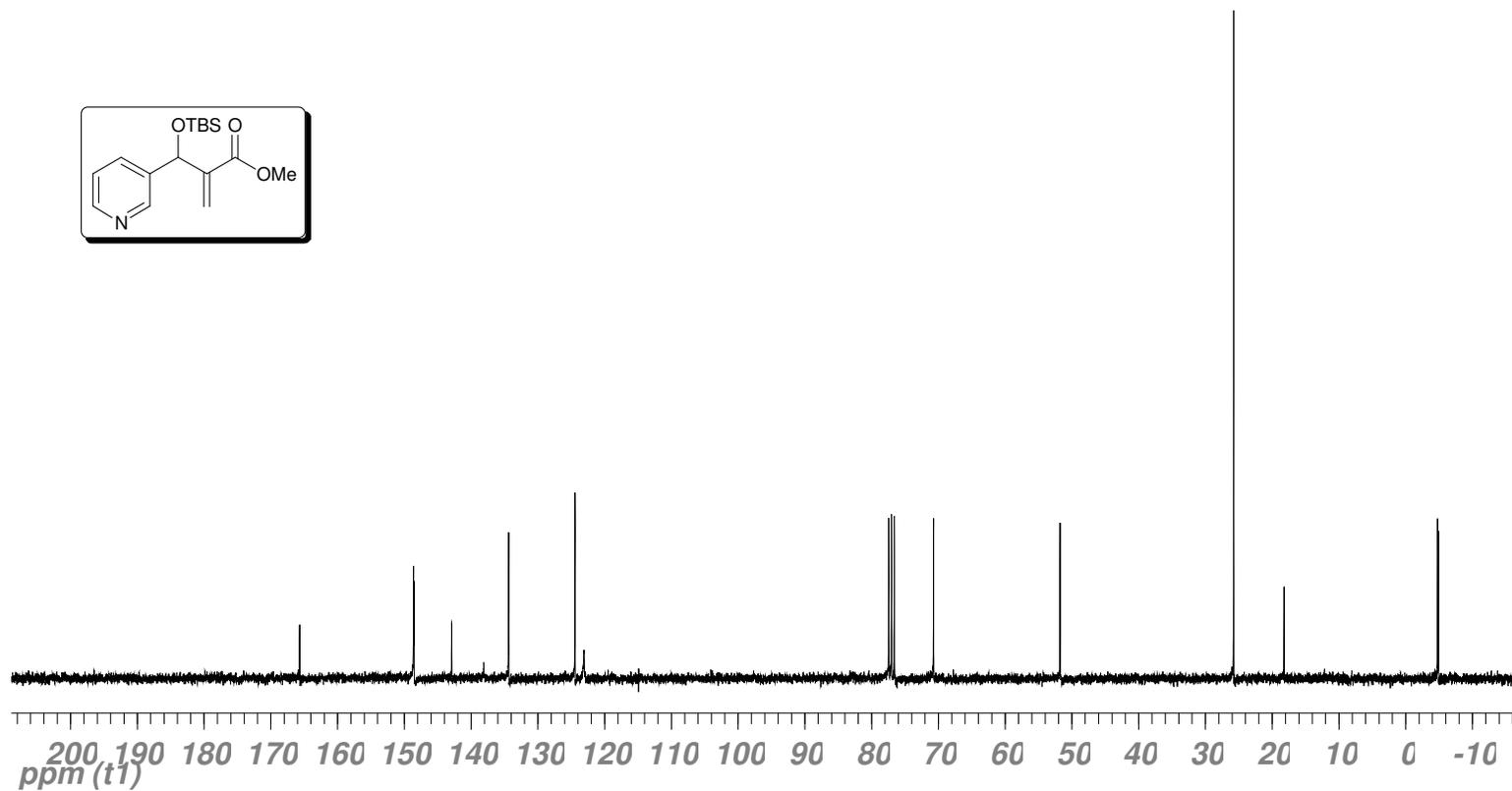
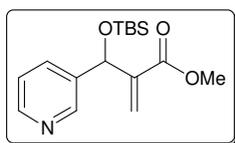
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **69**.

# Espectros



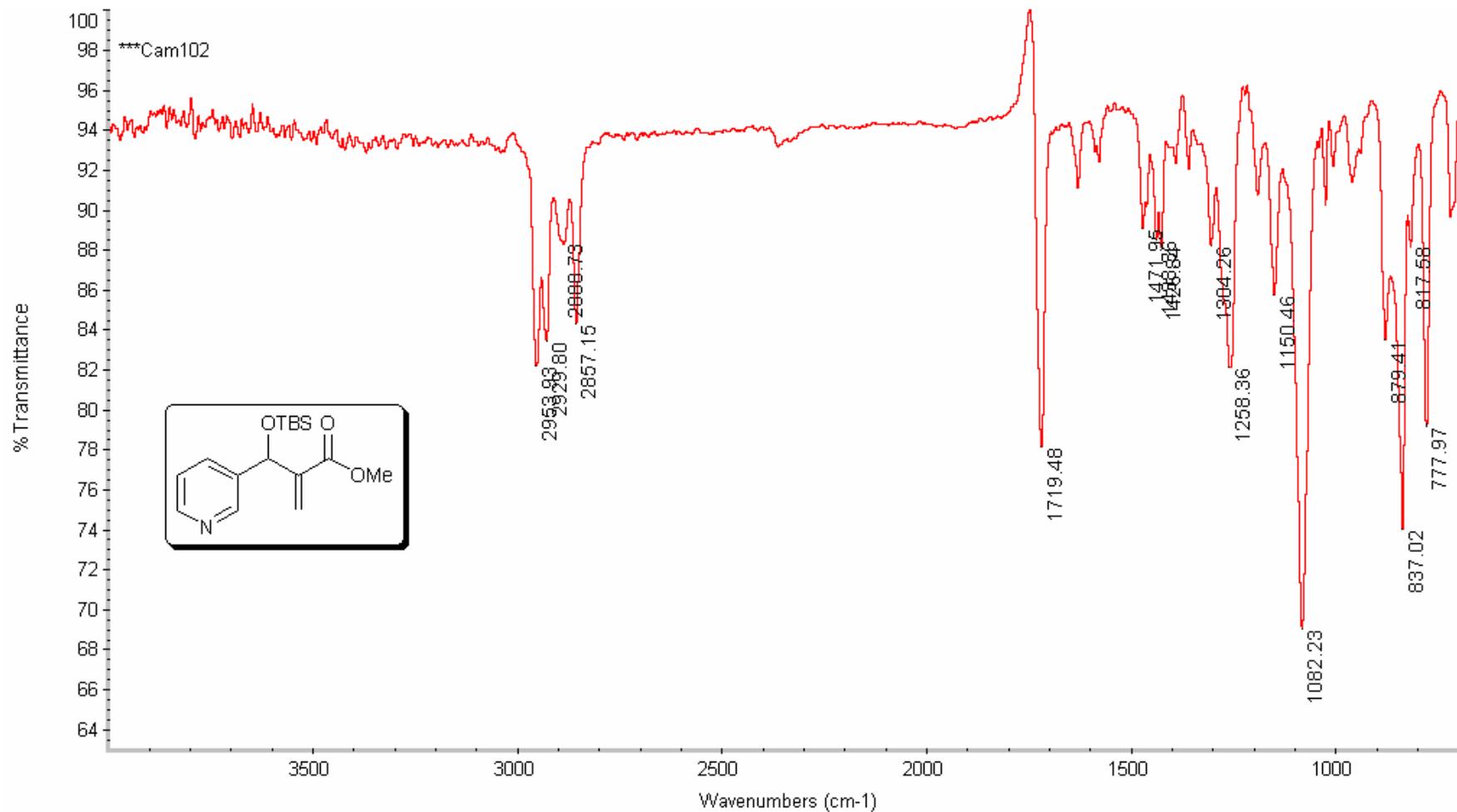
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **70**.

# Espectros



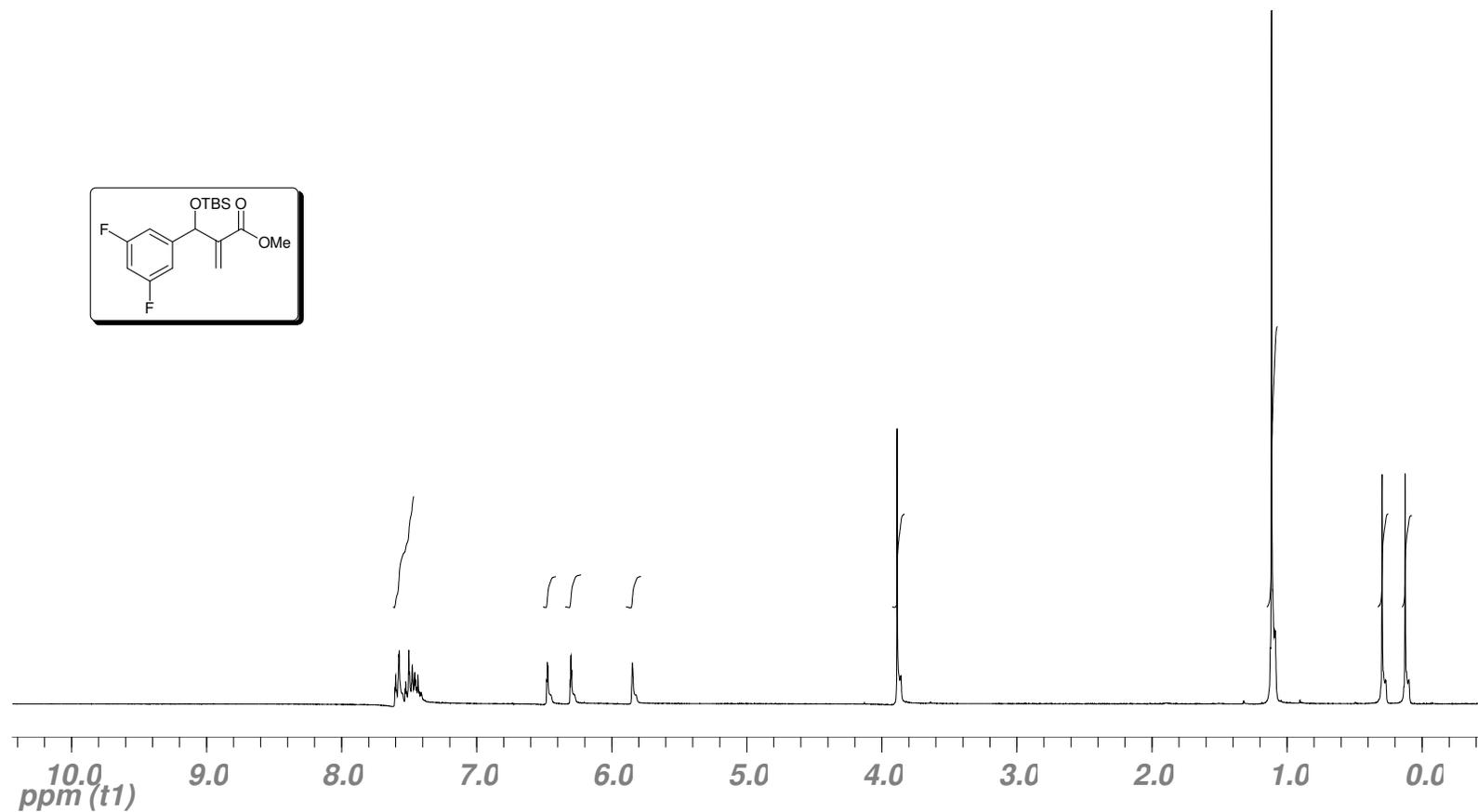
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 70.

## Espectros



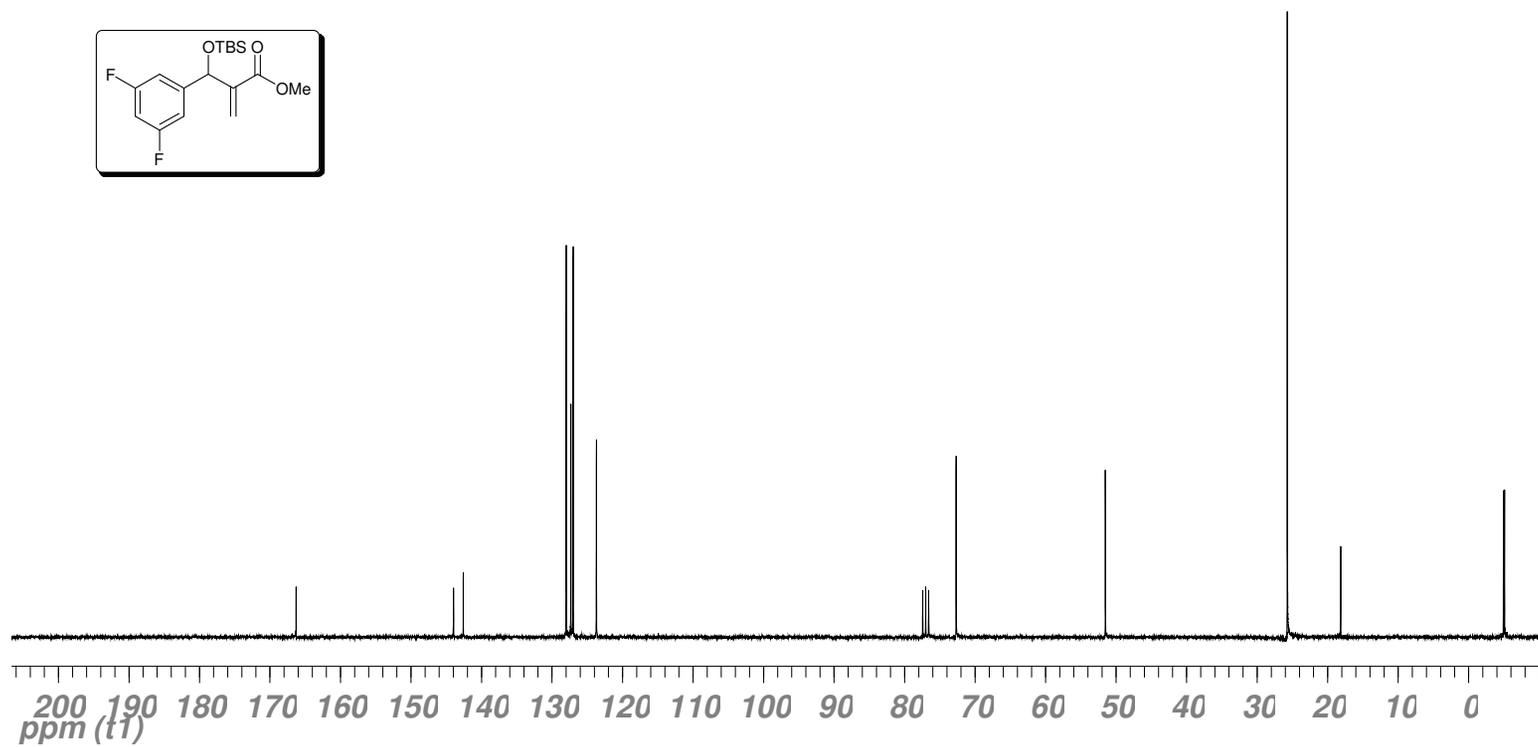
Espectro de IV (cristal de Ge) do produto **70**.

# Espectros



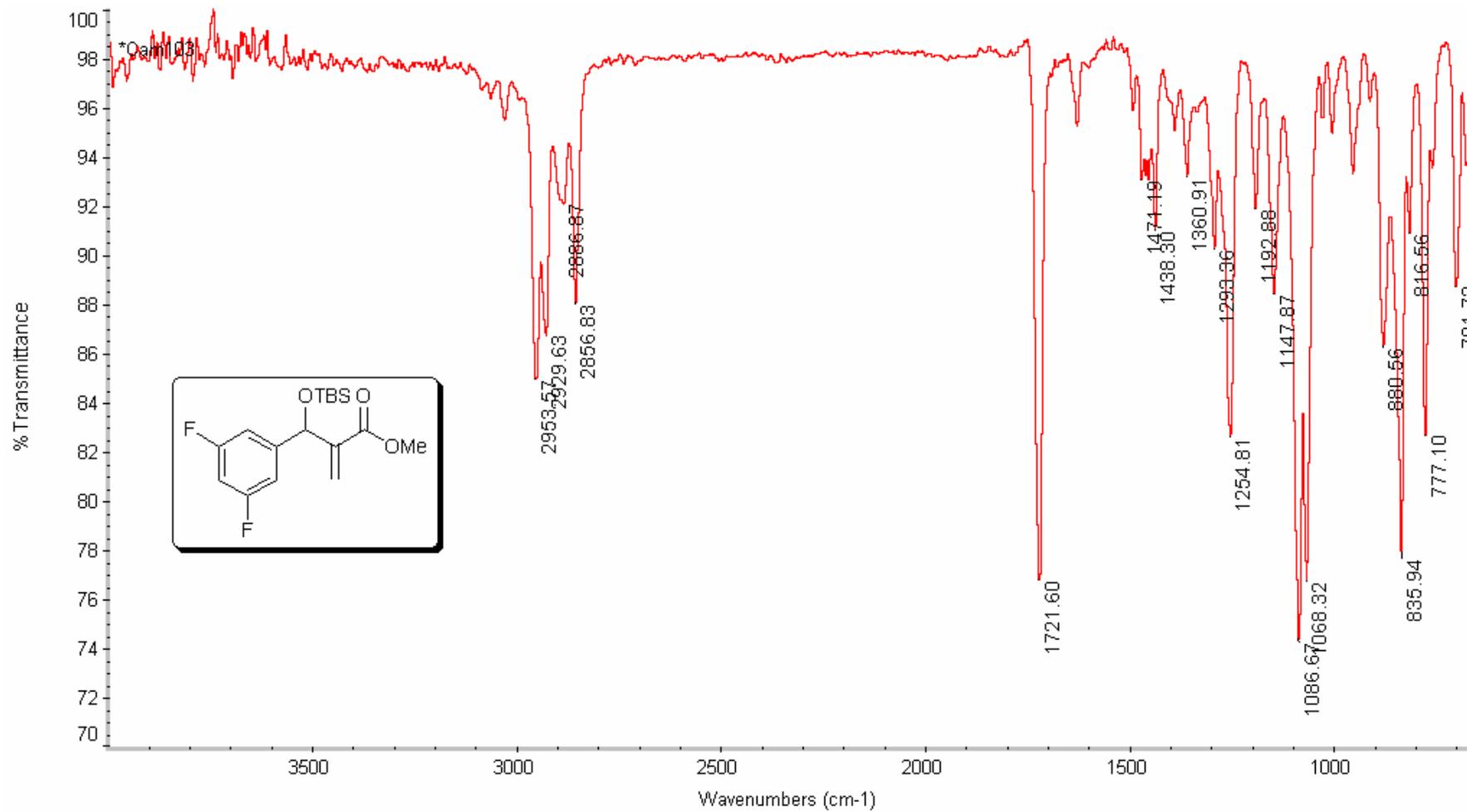
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 71.

# Espectros



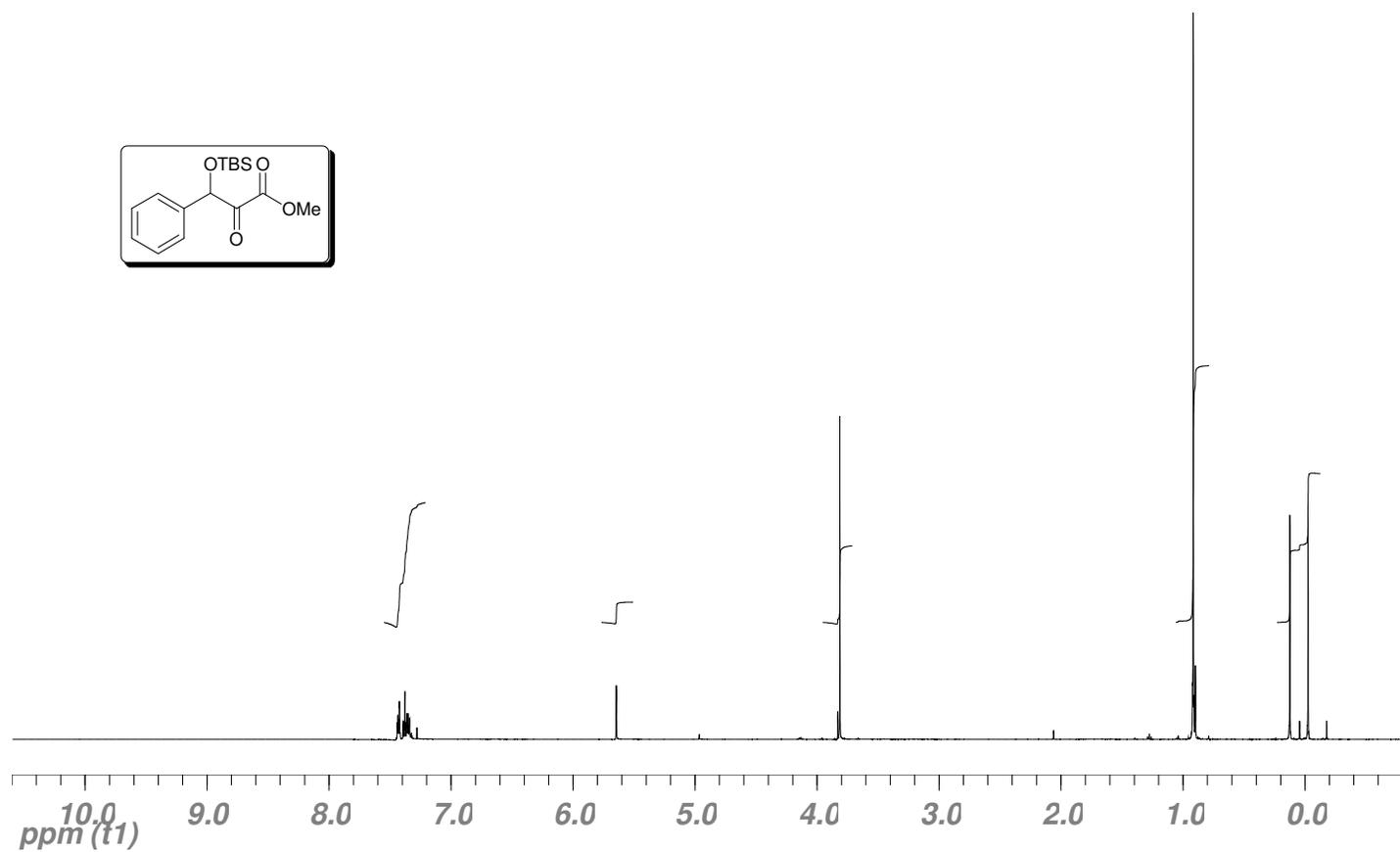
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **71**.

## Espectros



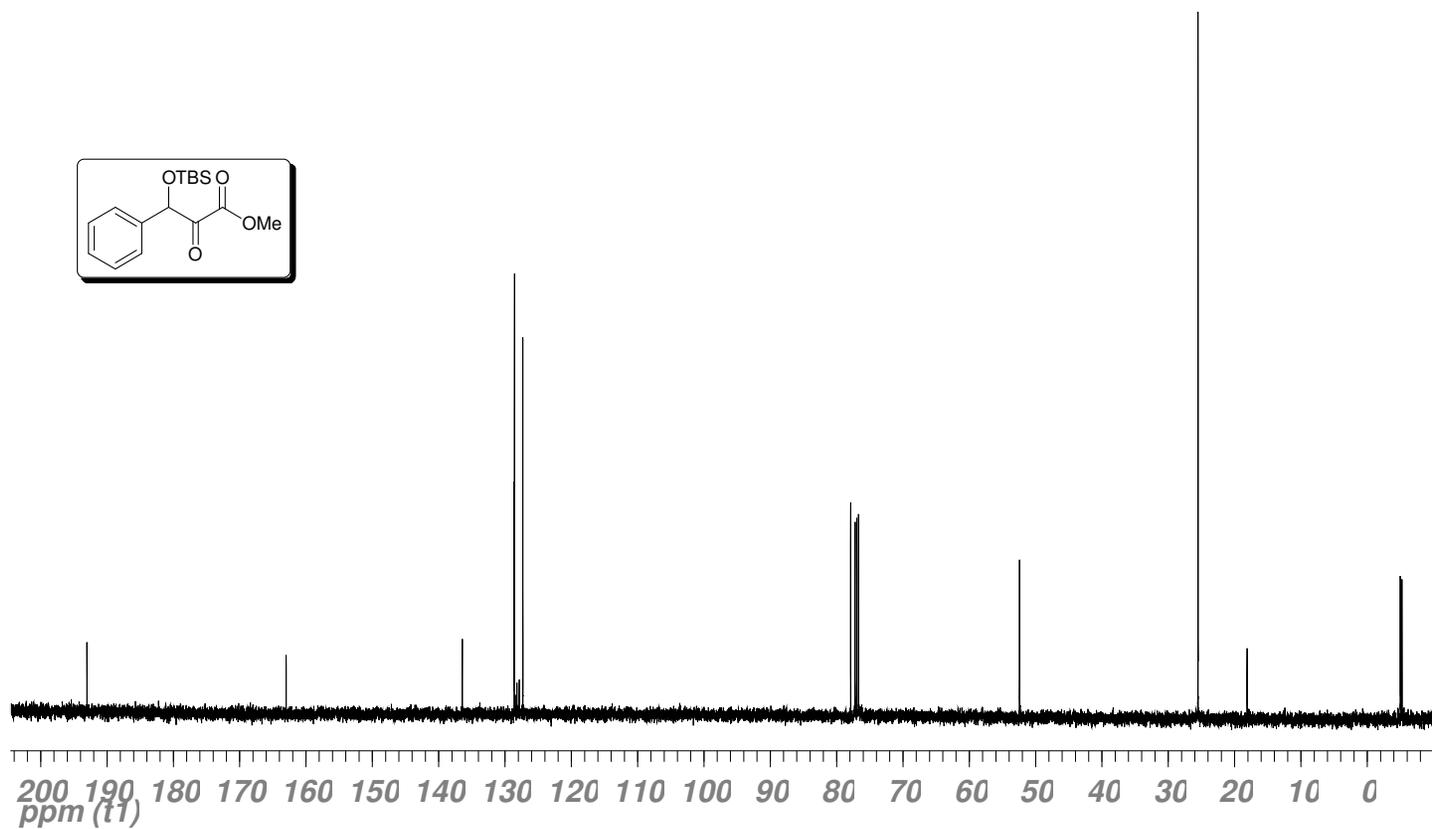
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **71**.

# Espectros



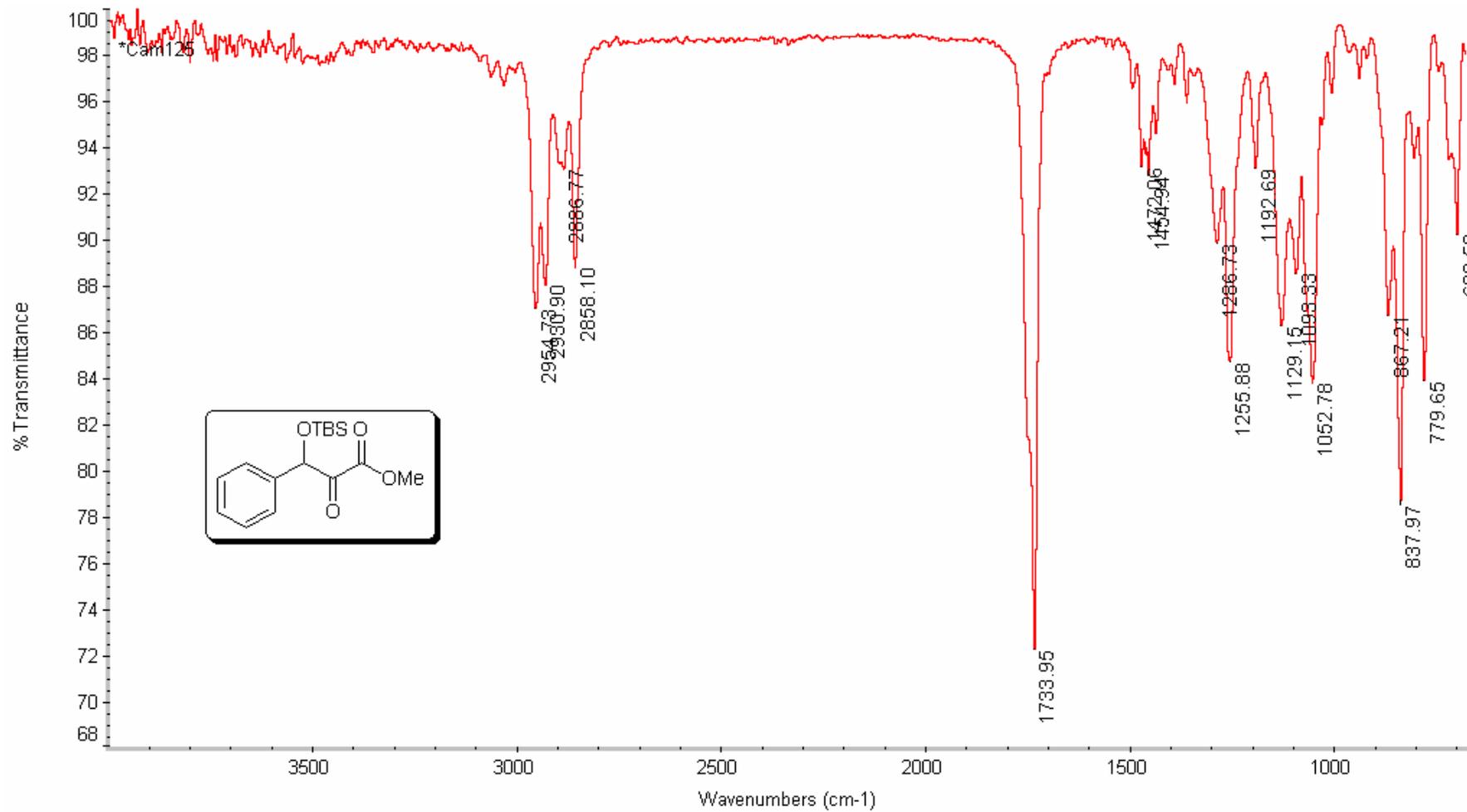
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **73**.

# Espectros



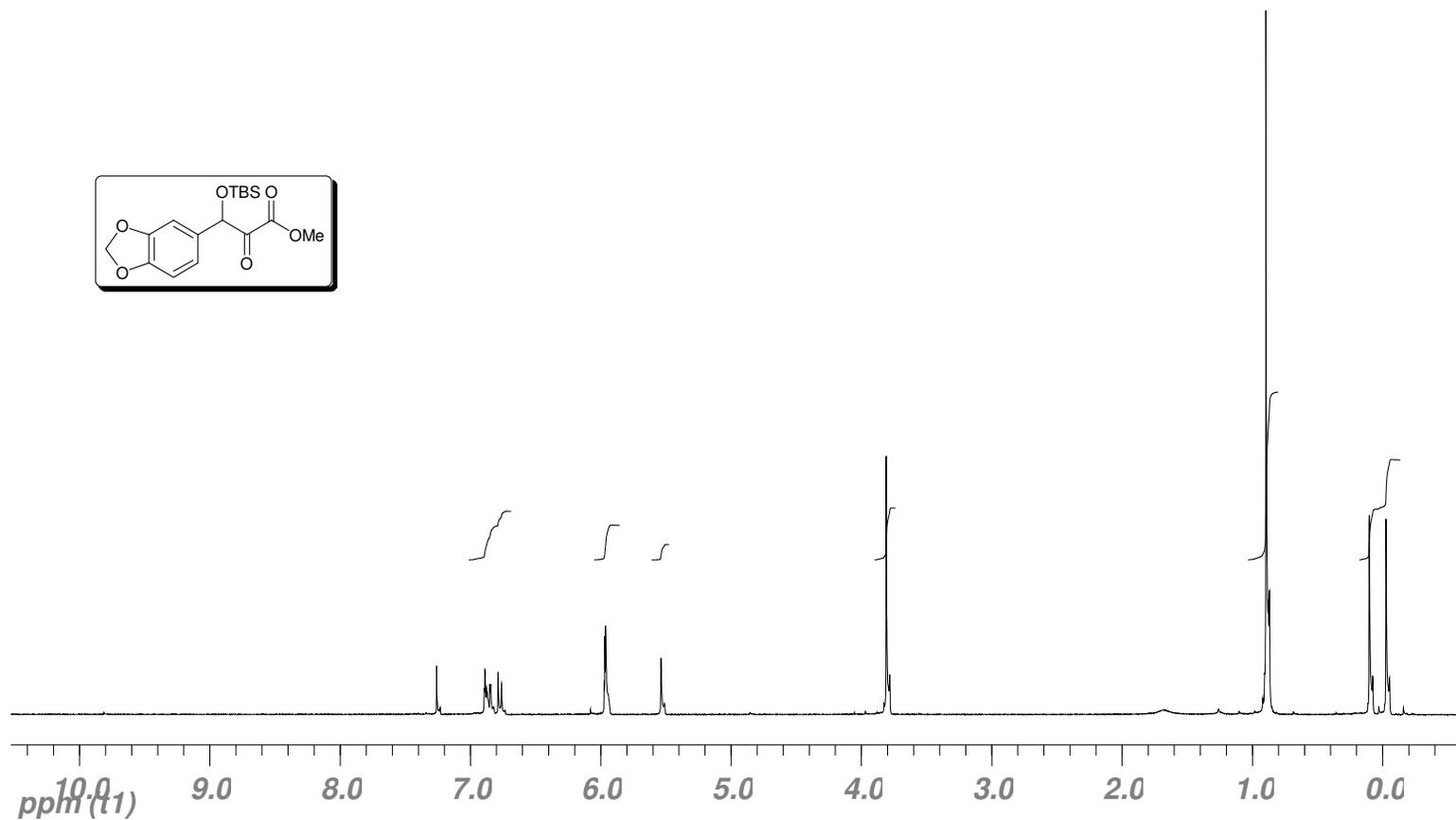
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 73.

## Espectros



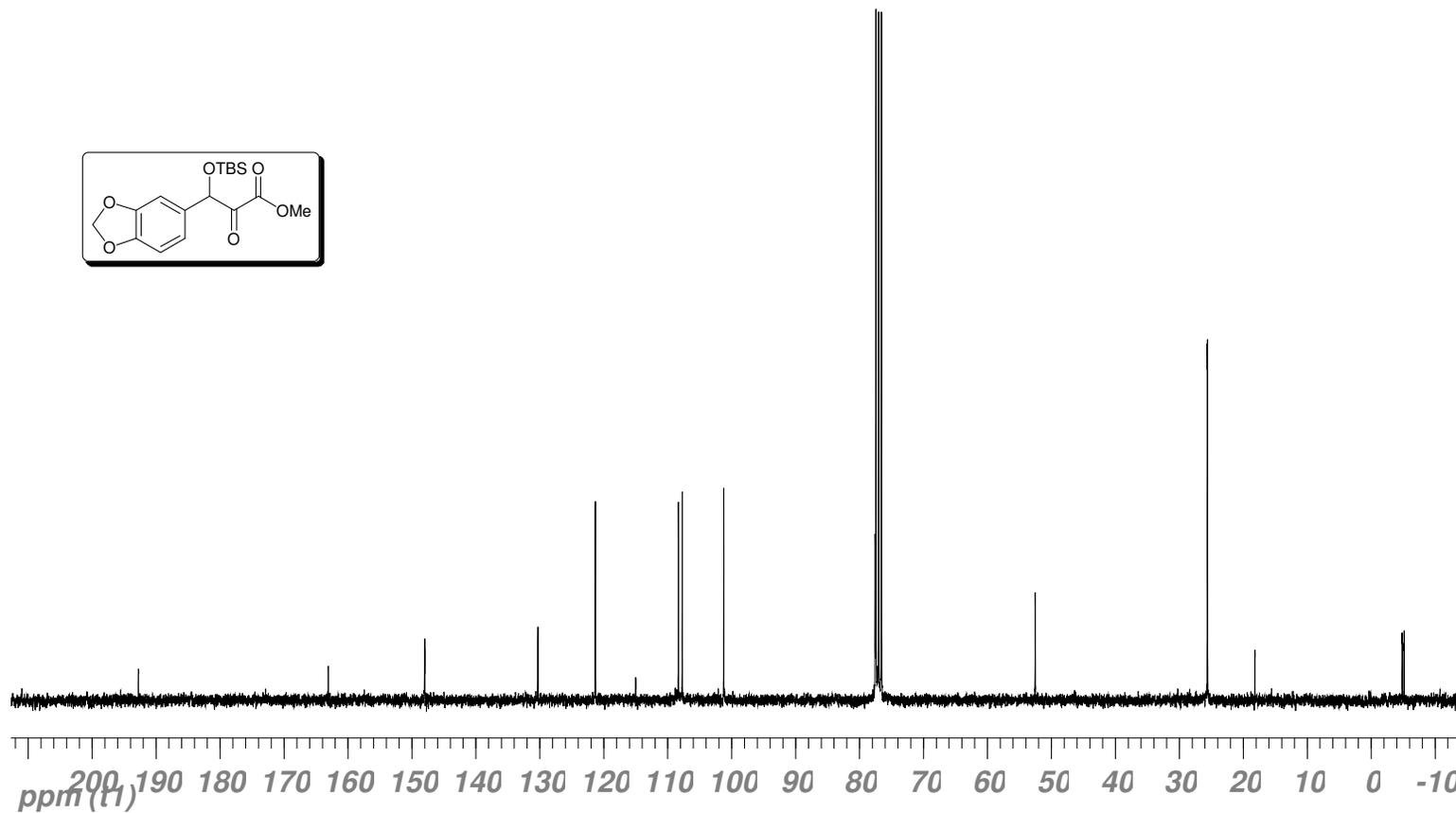
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **73**.

# Espectros



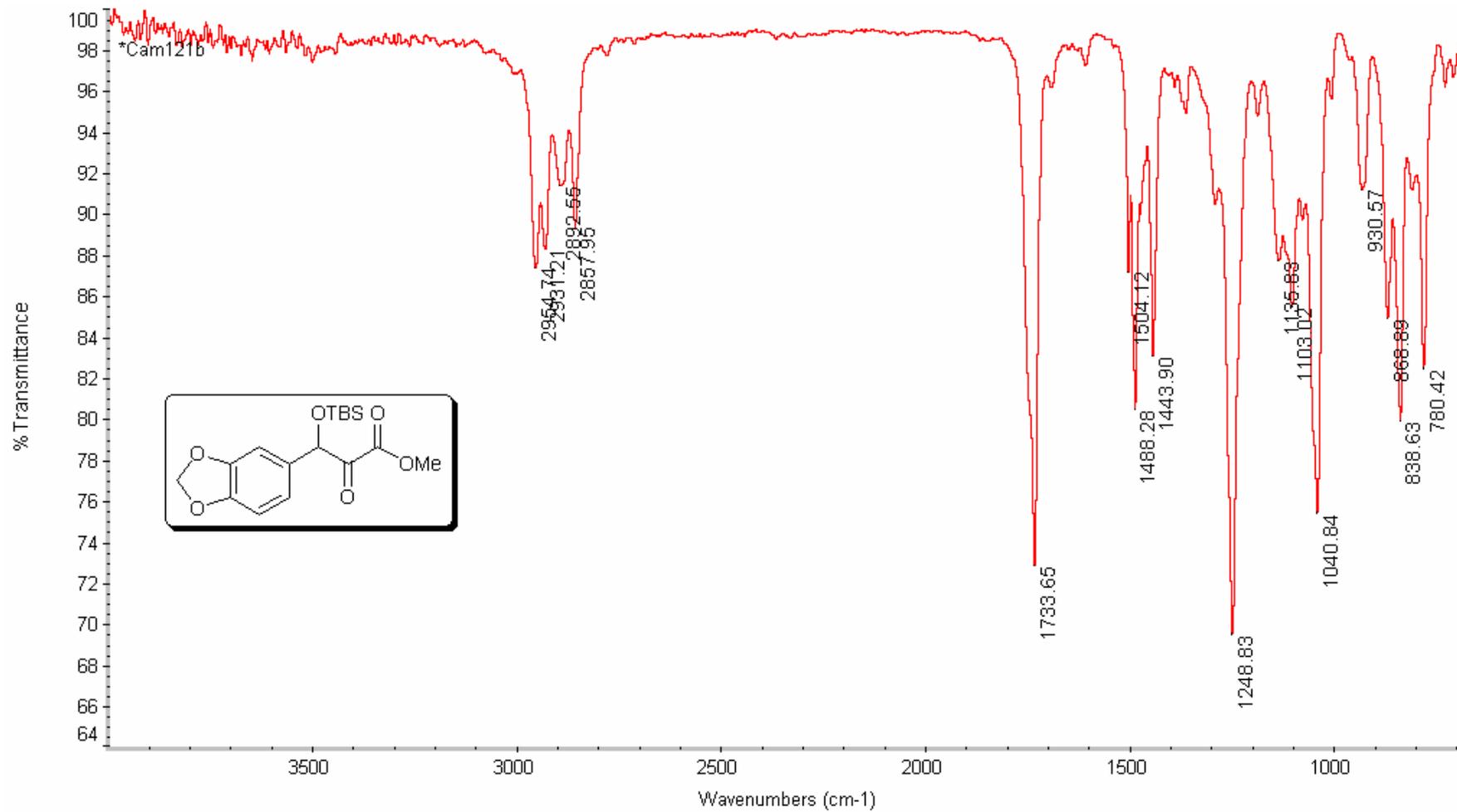
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 74.

# Espectros



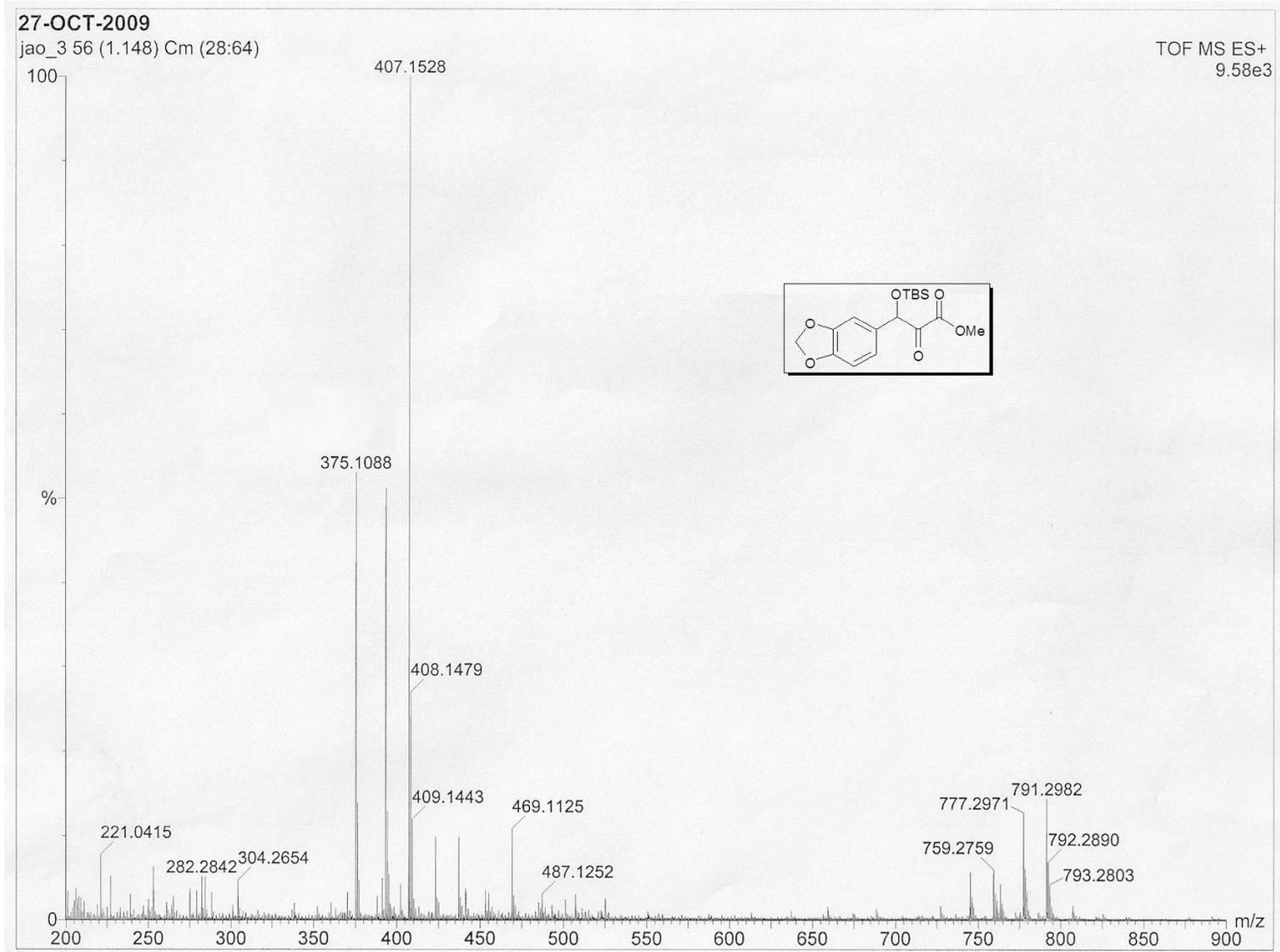
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 74.

## Espectros



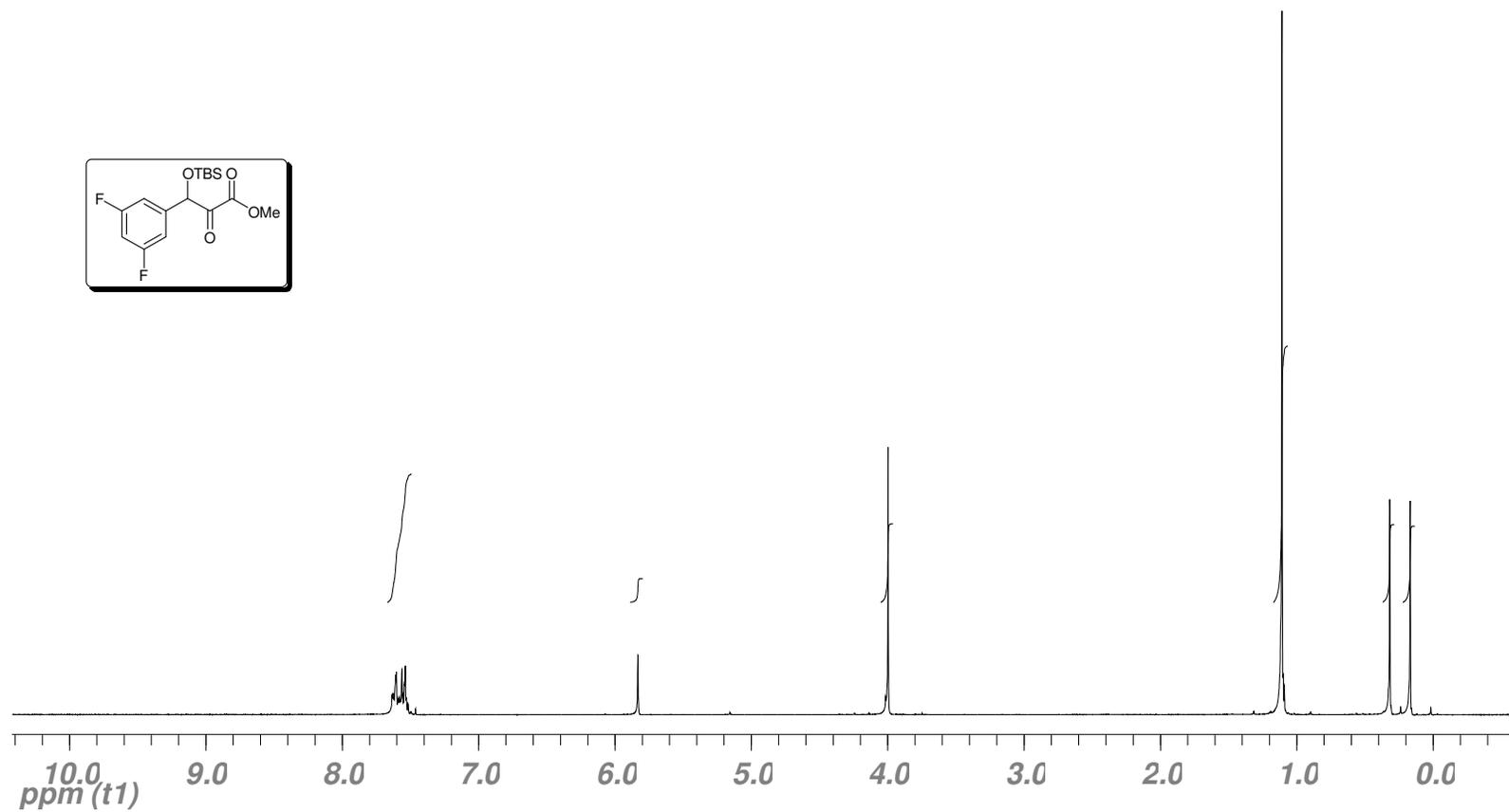
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **74**.

# Espectros



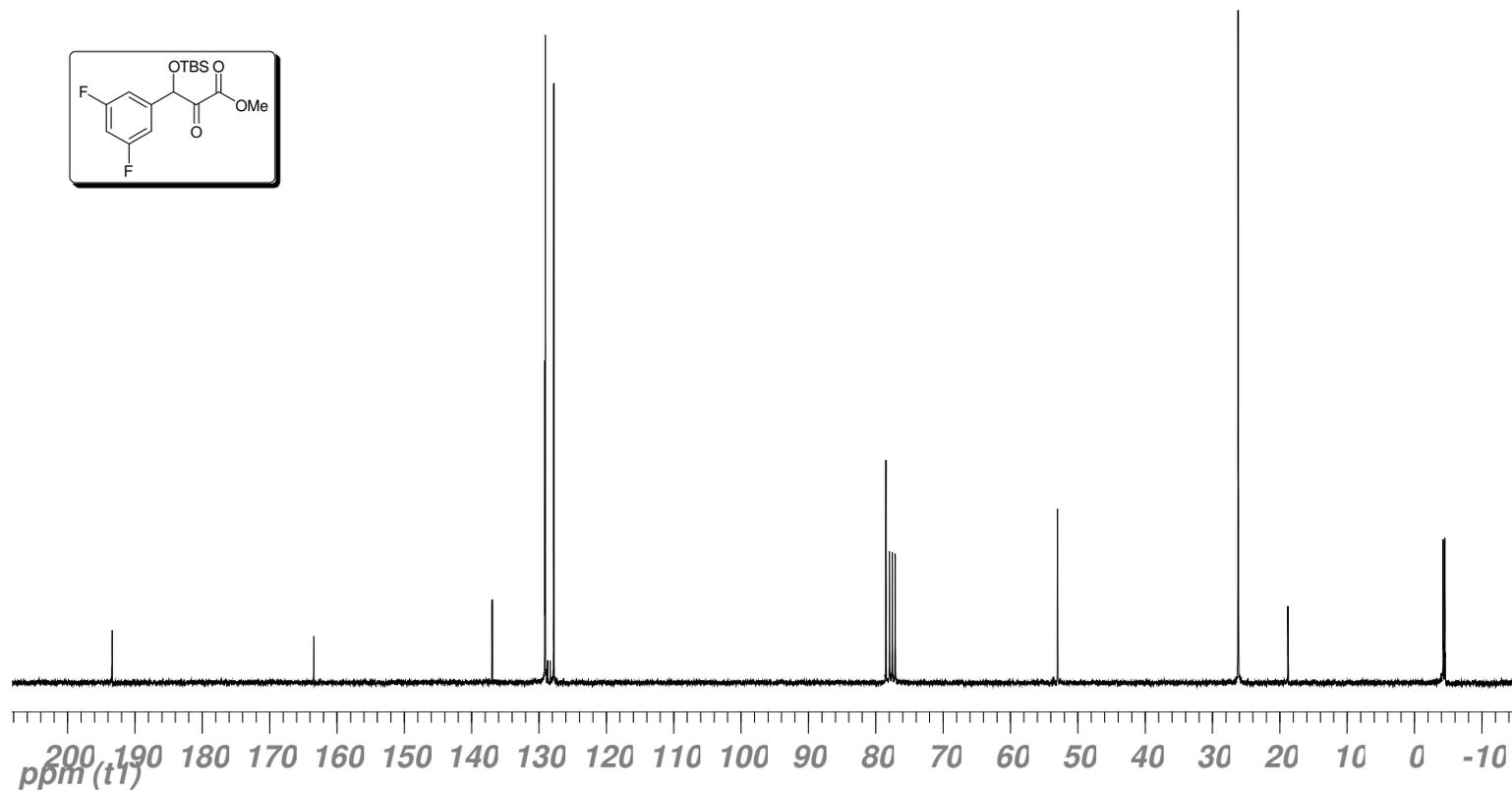
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR): Composto **74**.

# Espectros



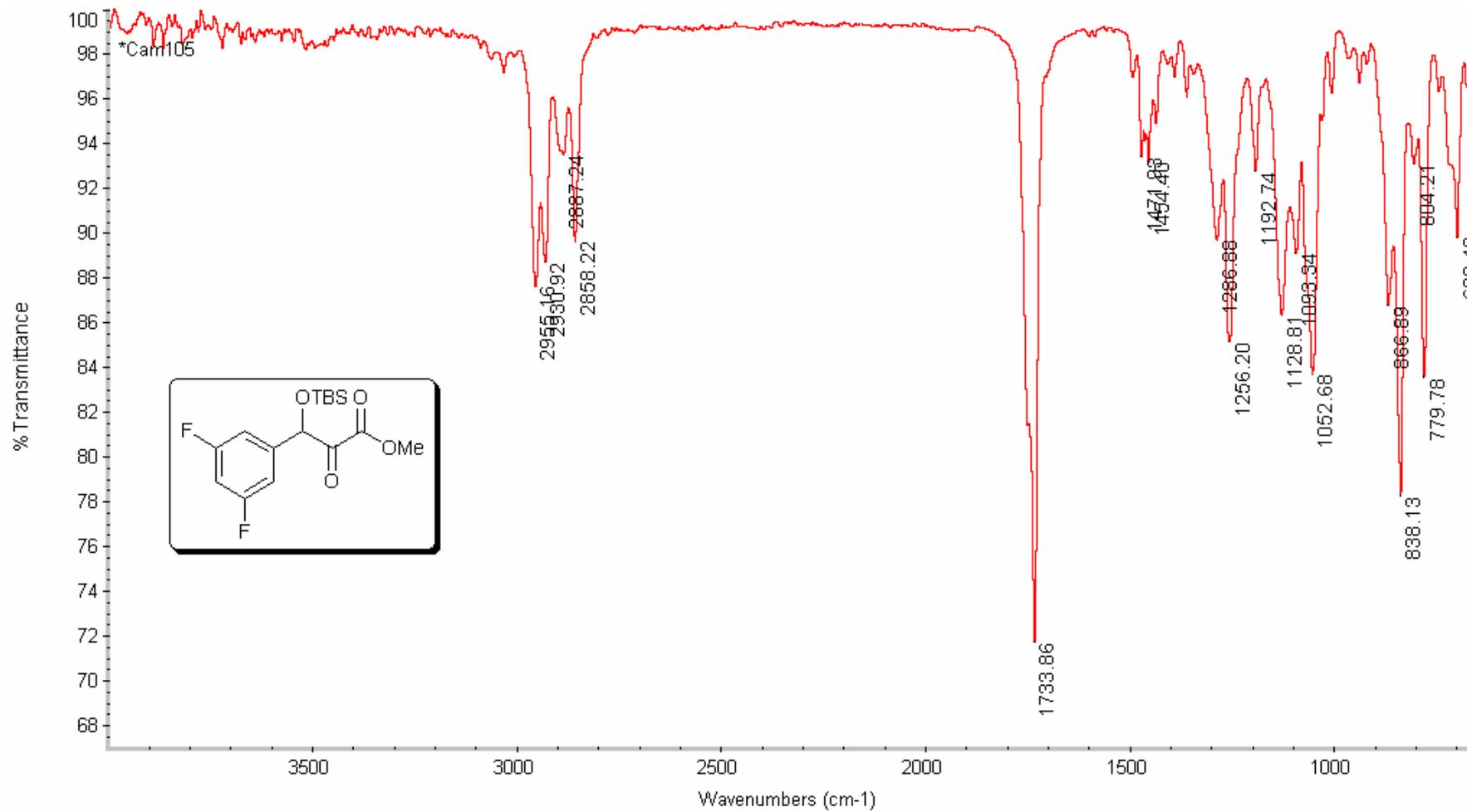
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **76**.

# Espectros



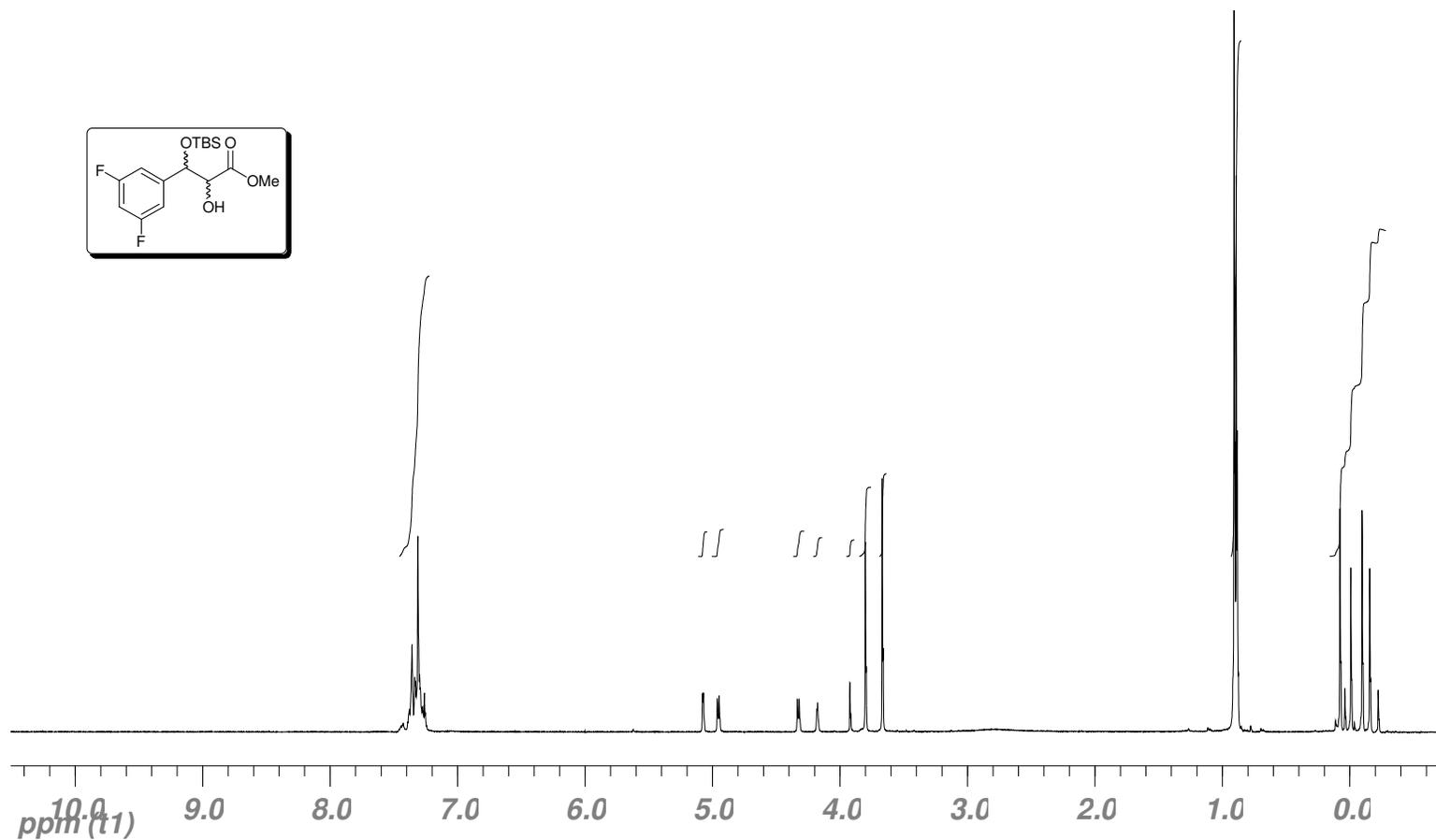
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 76.

## Espectros



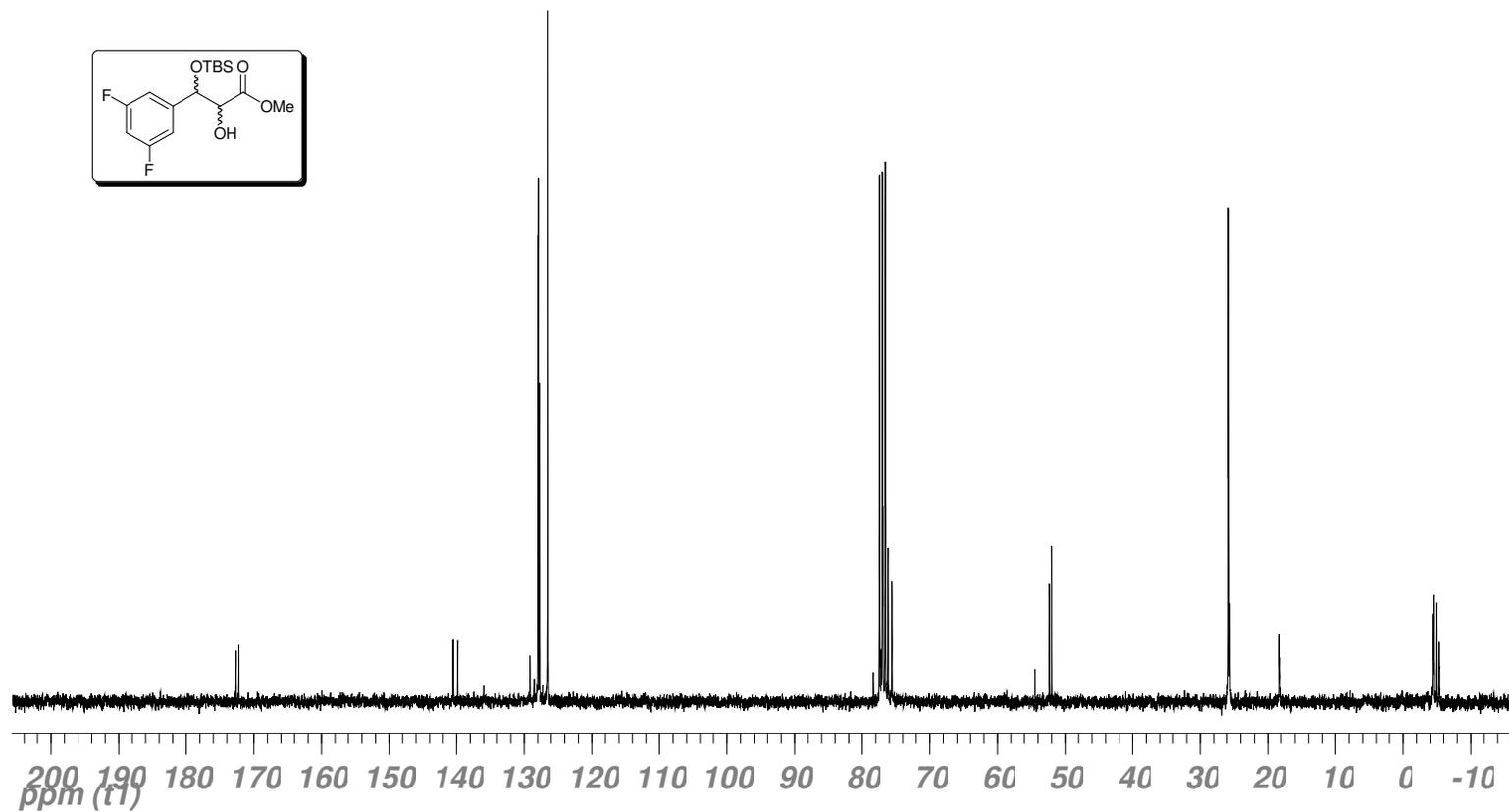
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **76**.

# Espectros



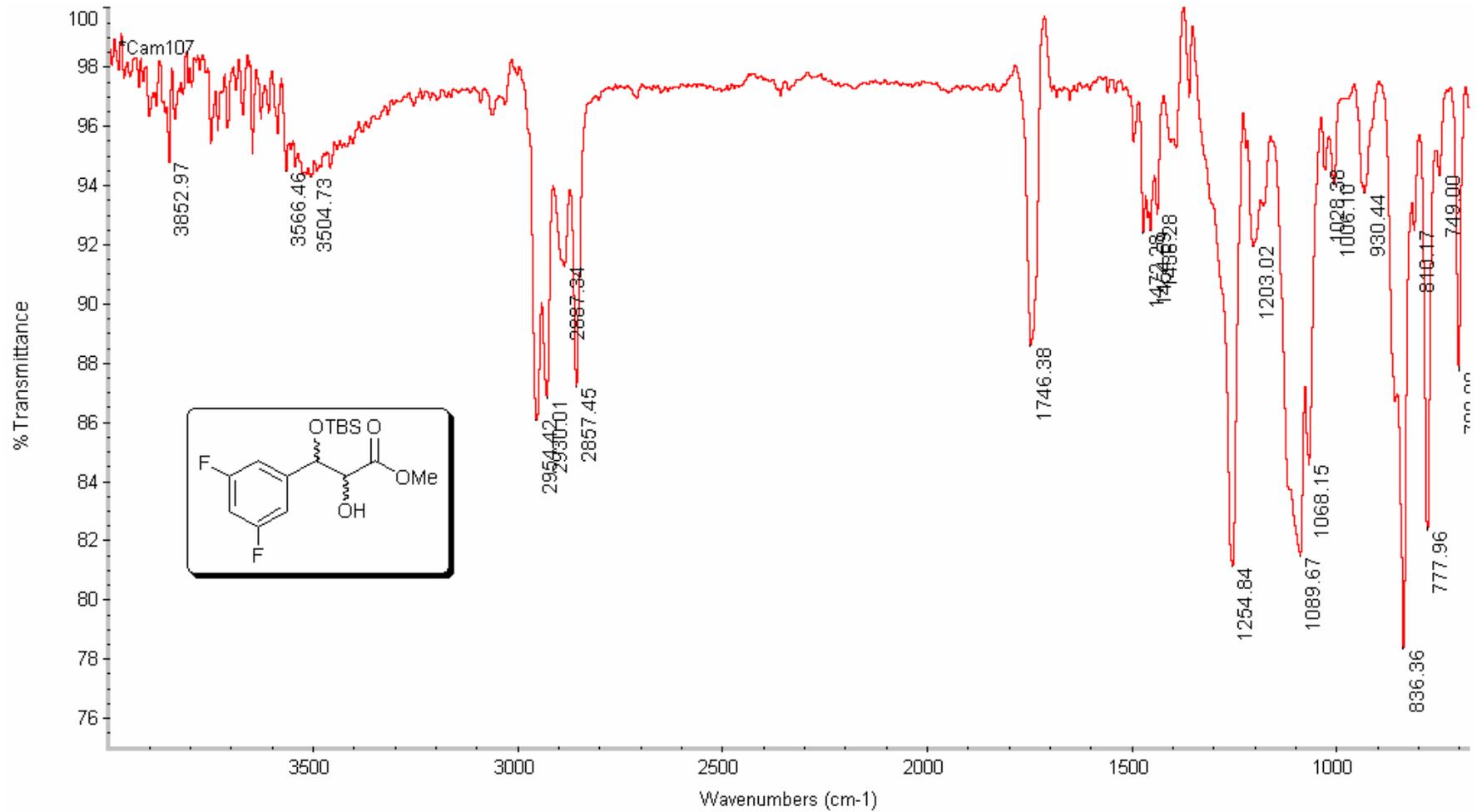
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 78.

# Espectros



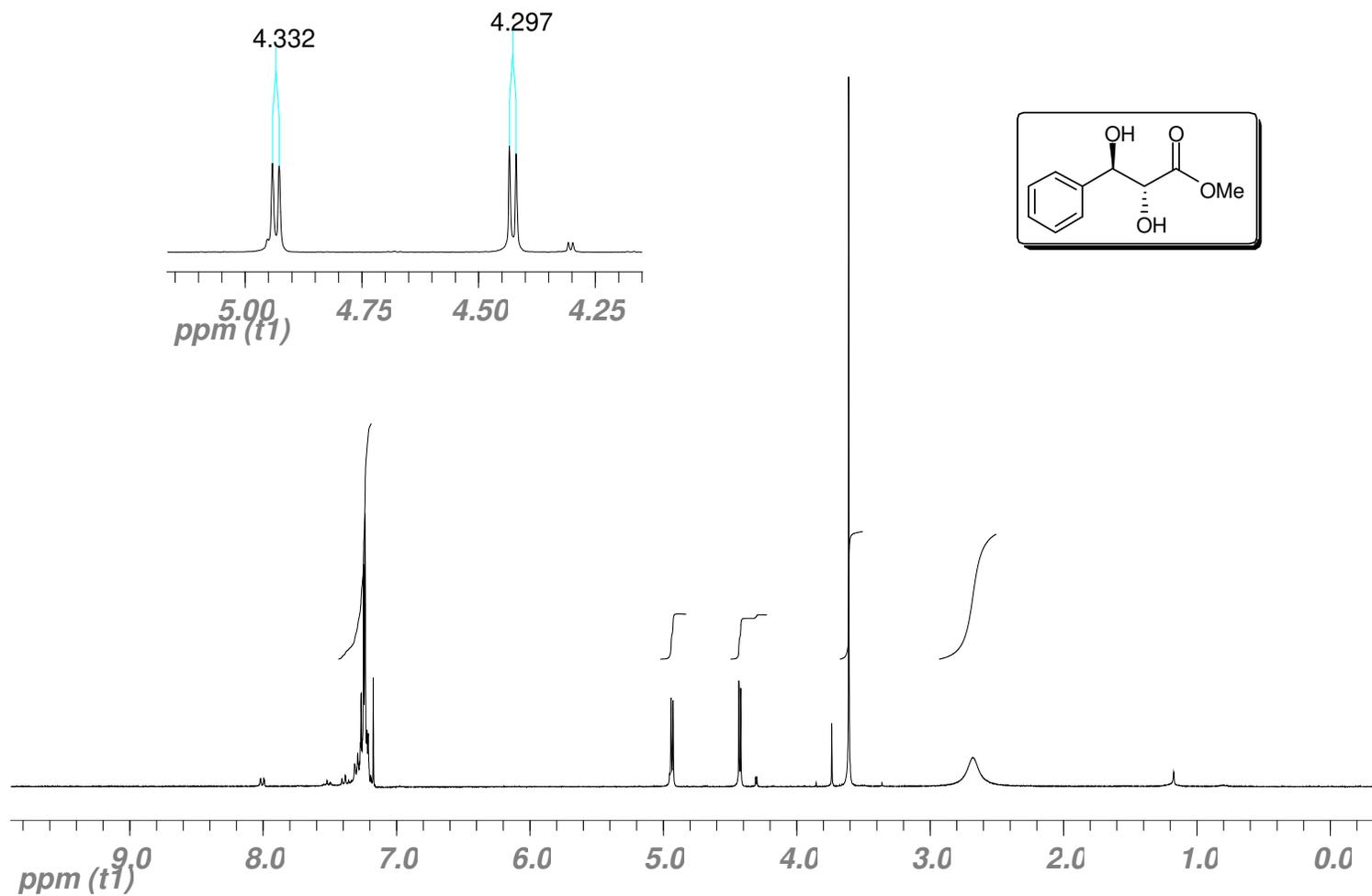
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 78.

## Espectros



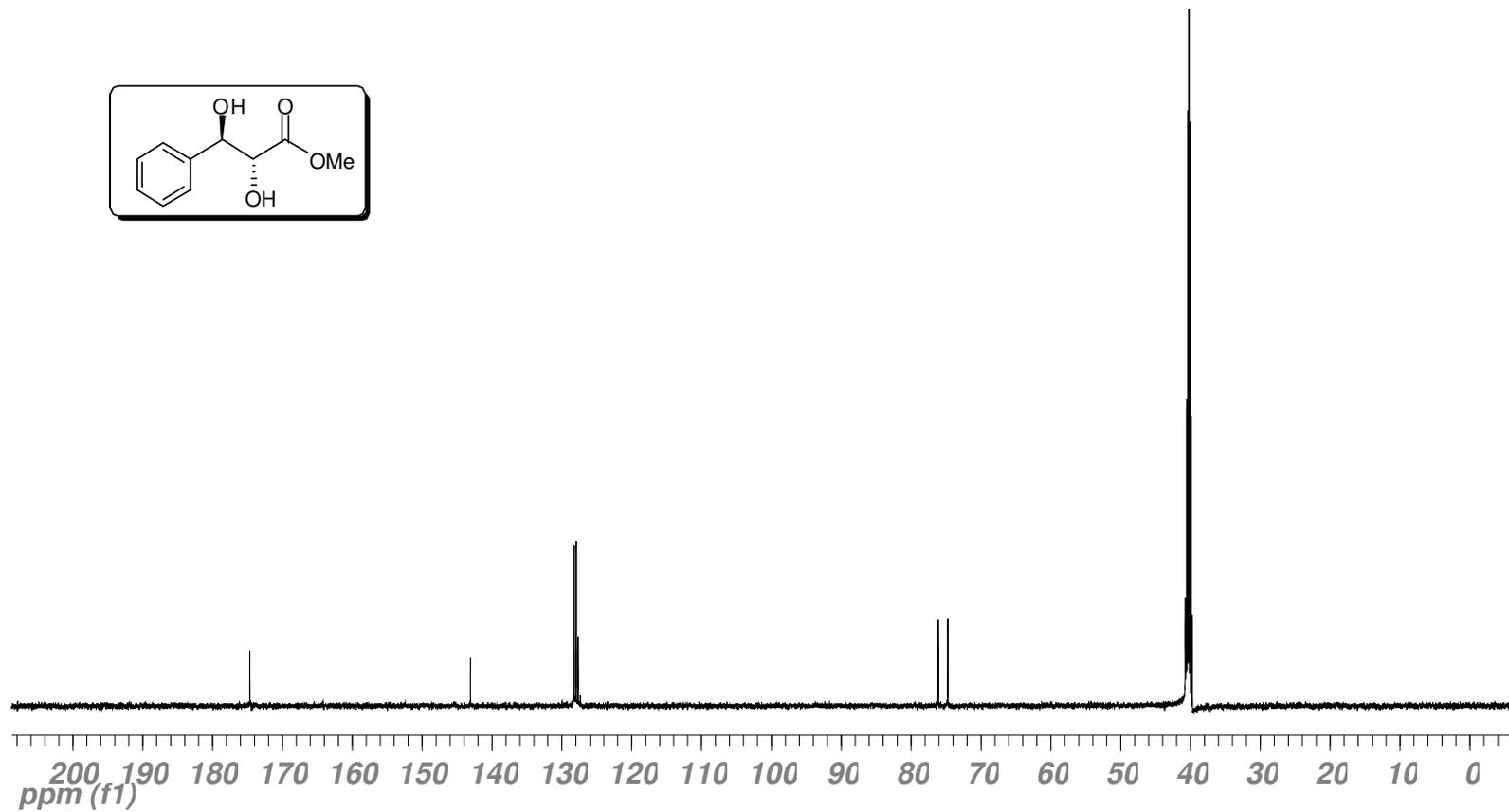
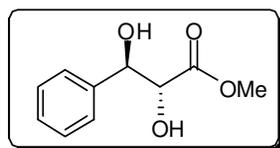
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **78**.

# Espectros



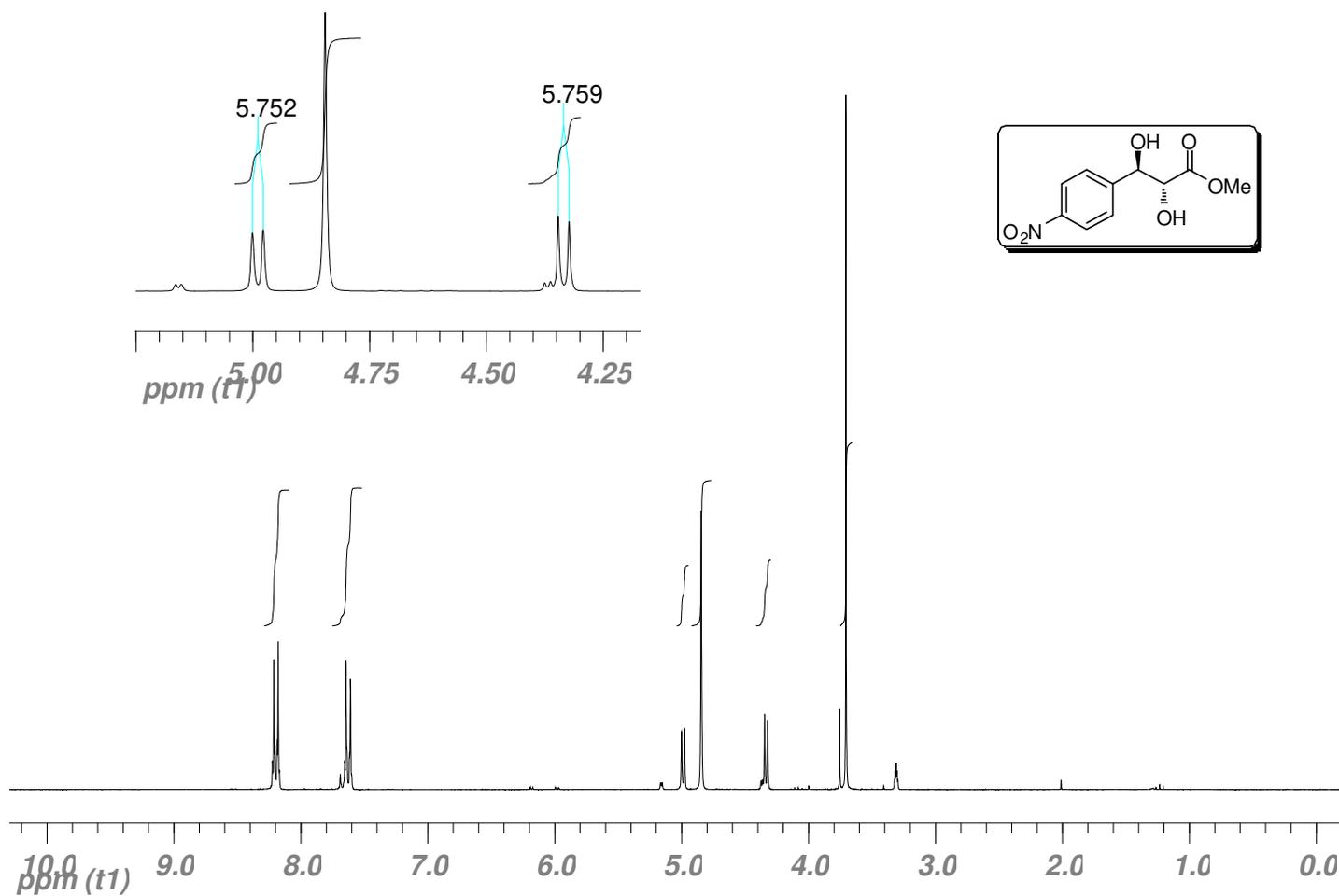
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **80**.

# Espectros



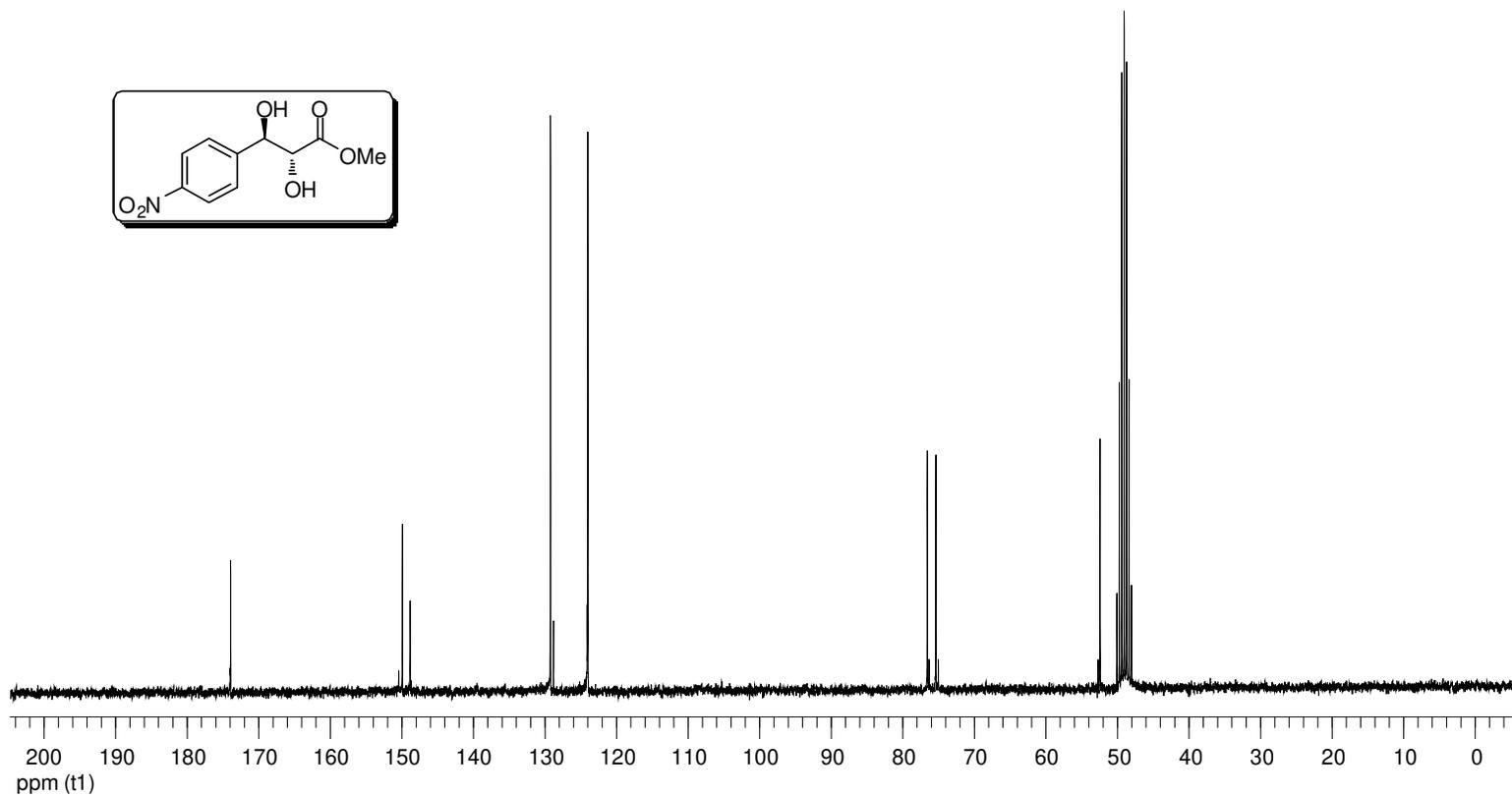
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do produto 80.

# Espectros



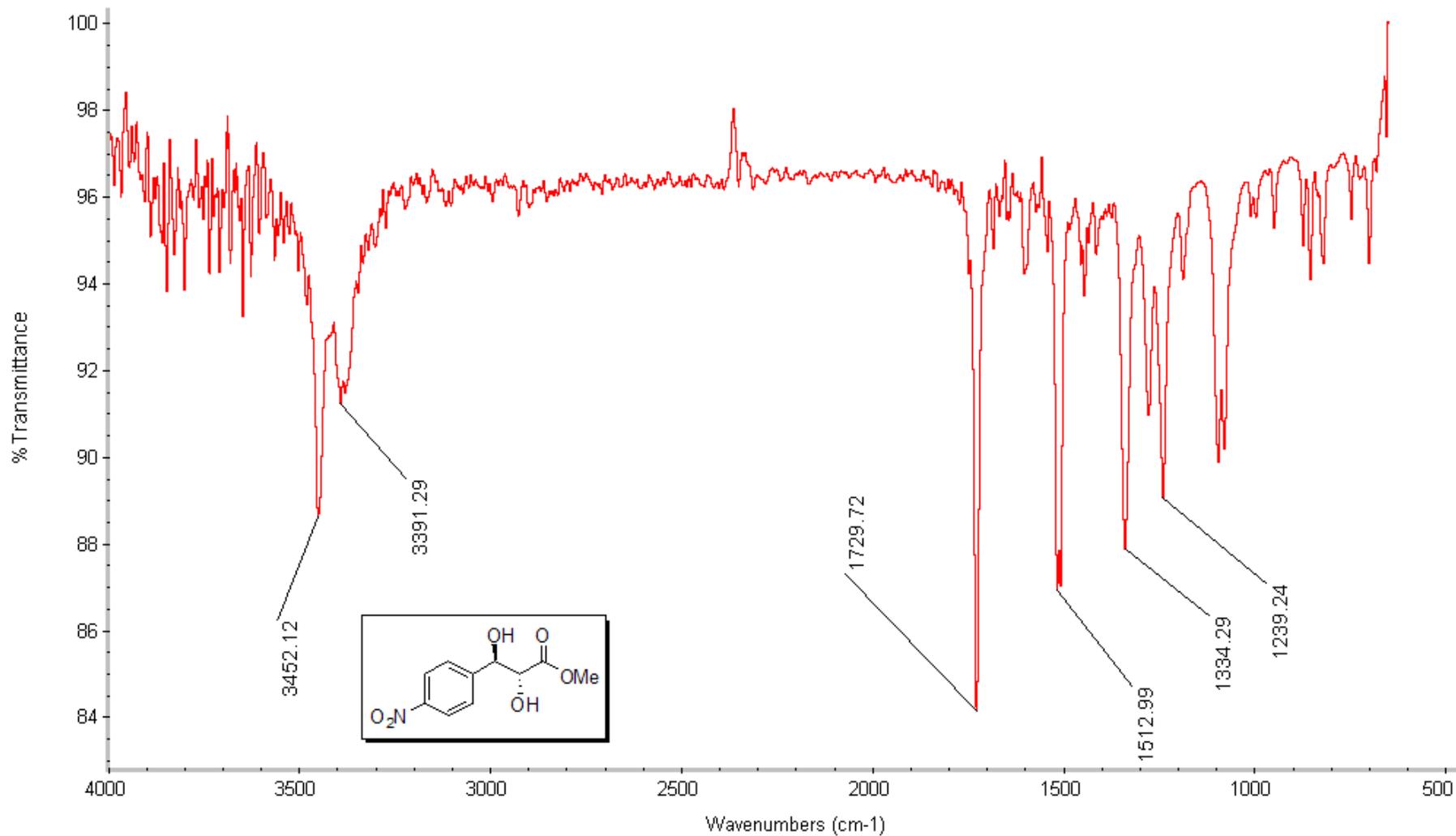
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do produto **82**.

# Espectros



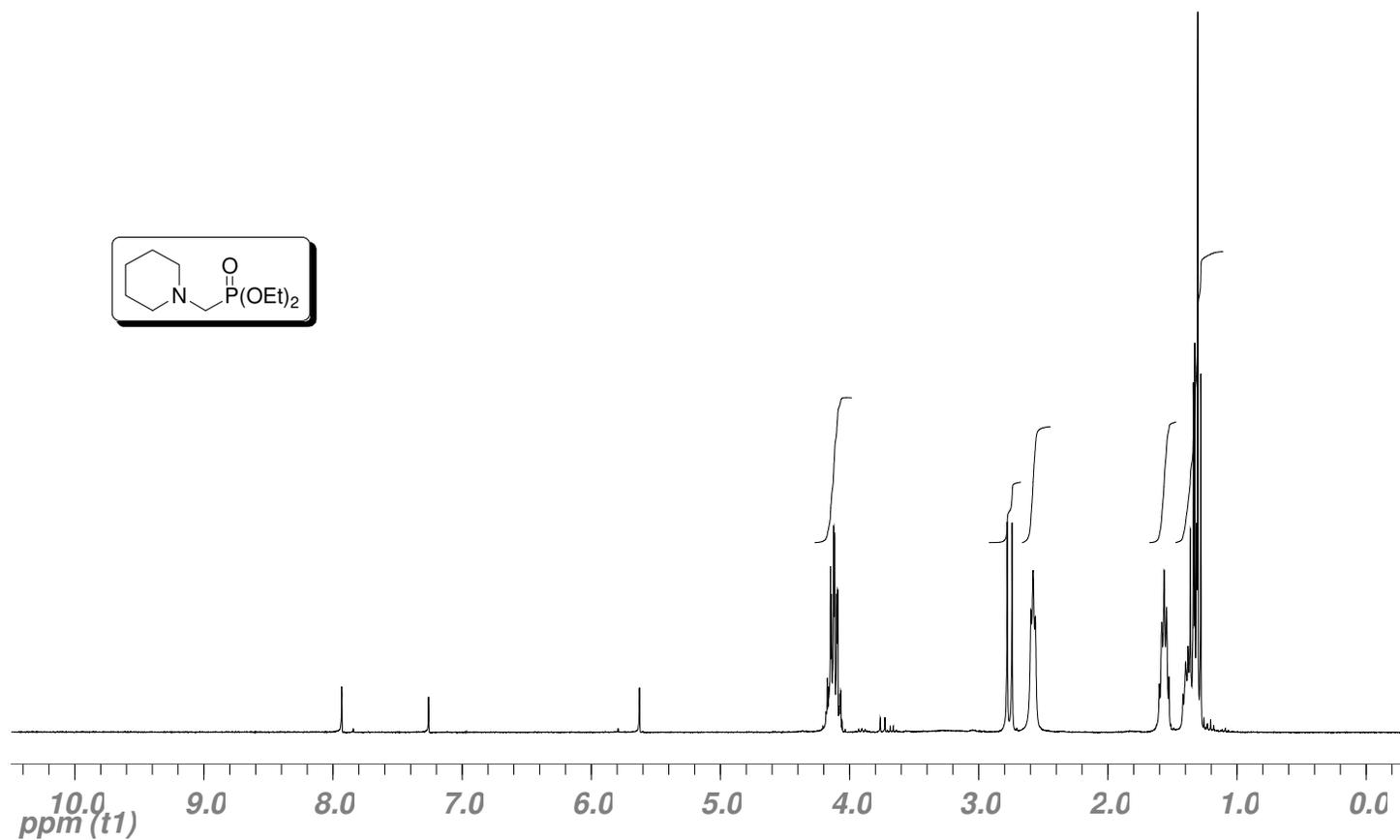
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (63 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do produto **82**.

## Espectros



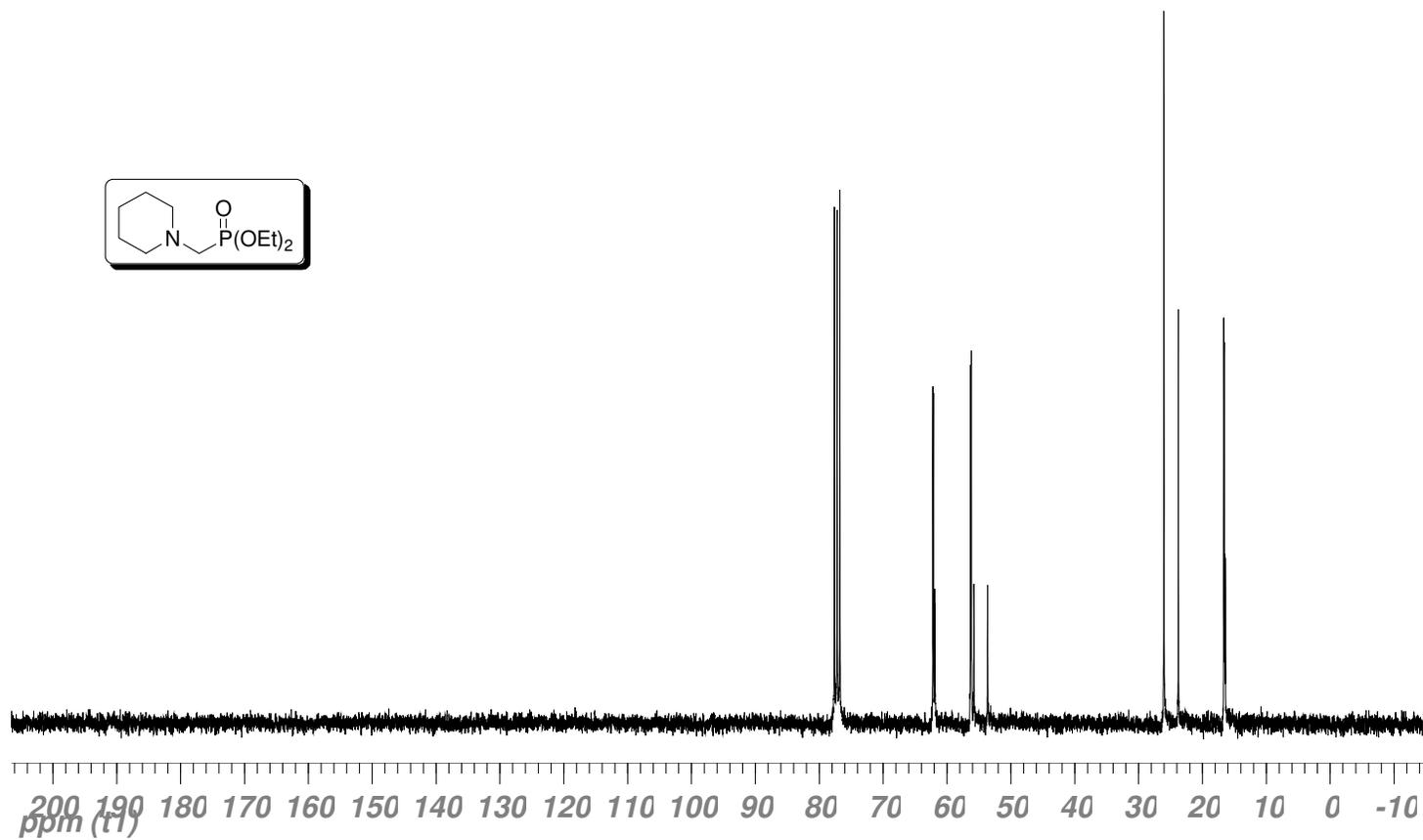
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **82**.

# Espectros



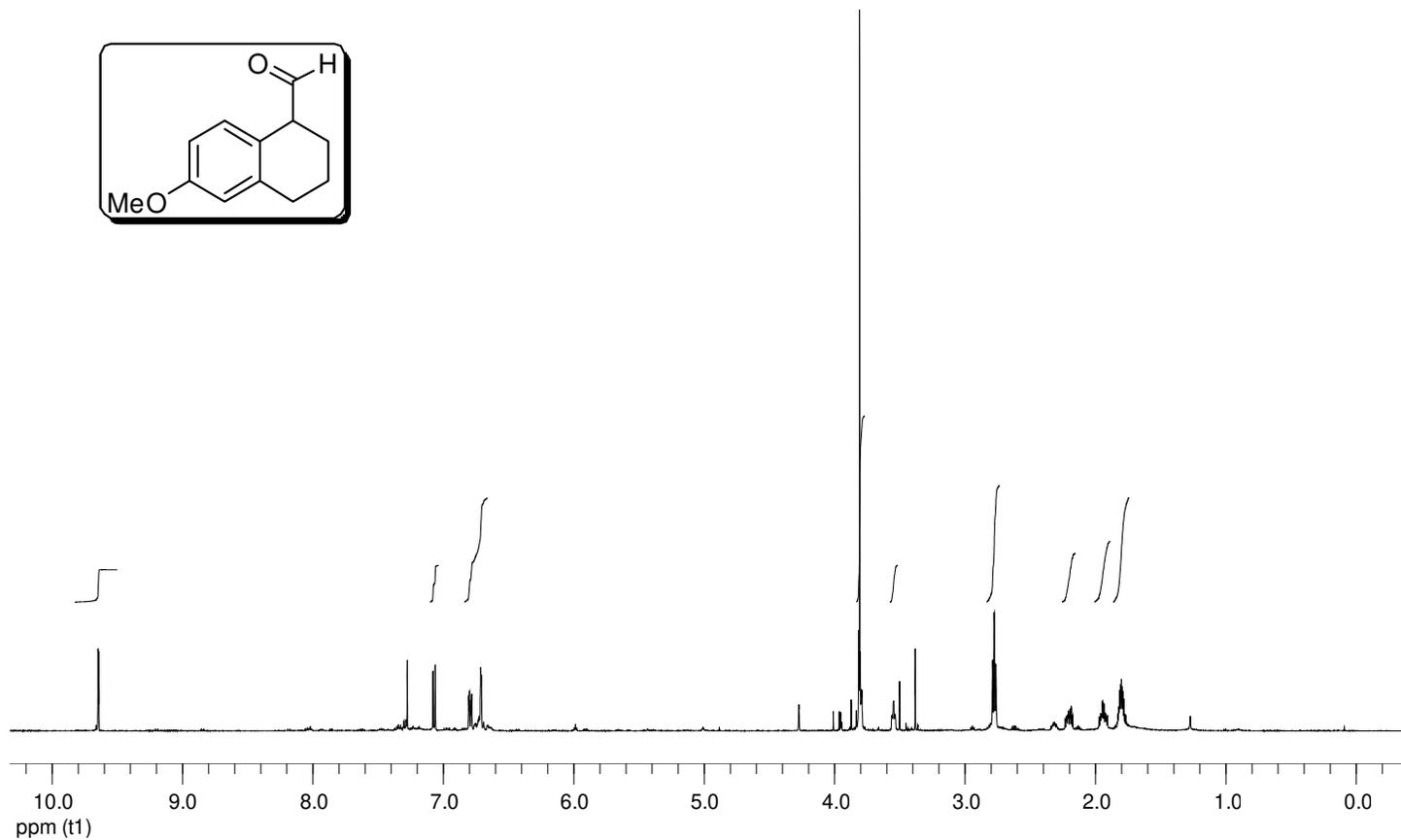
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **93**.

# Espectros



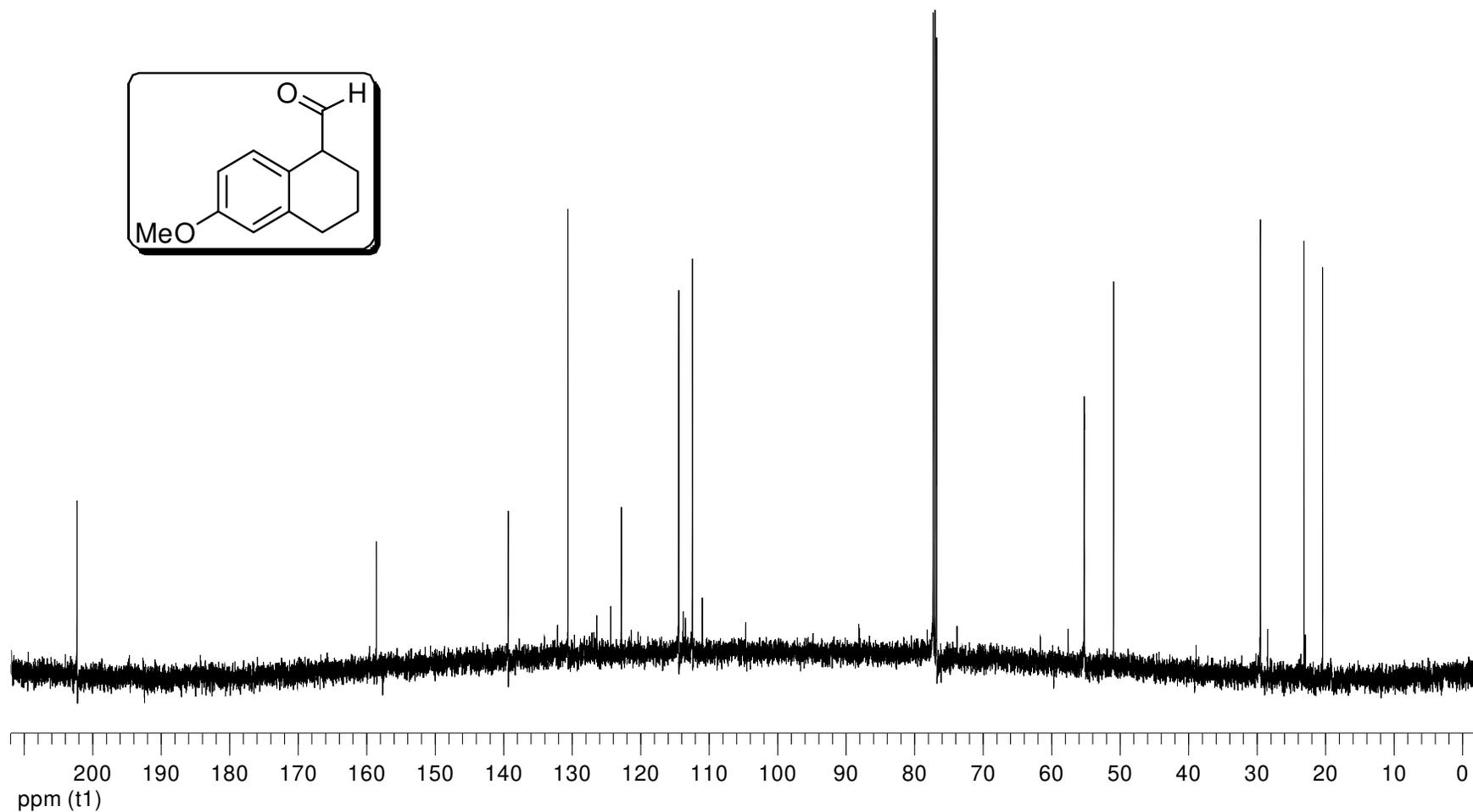
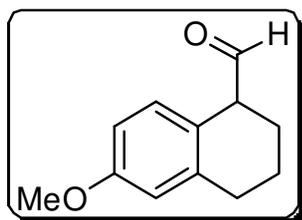
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **93**.

# Espectros



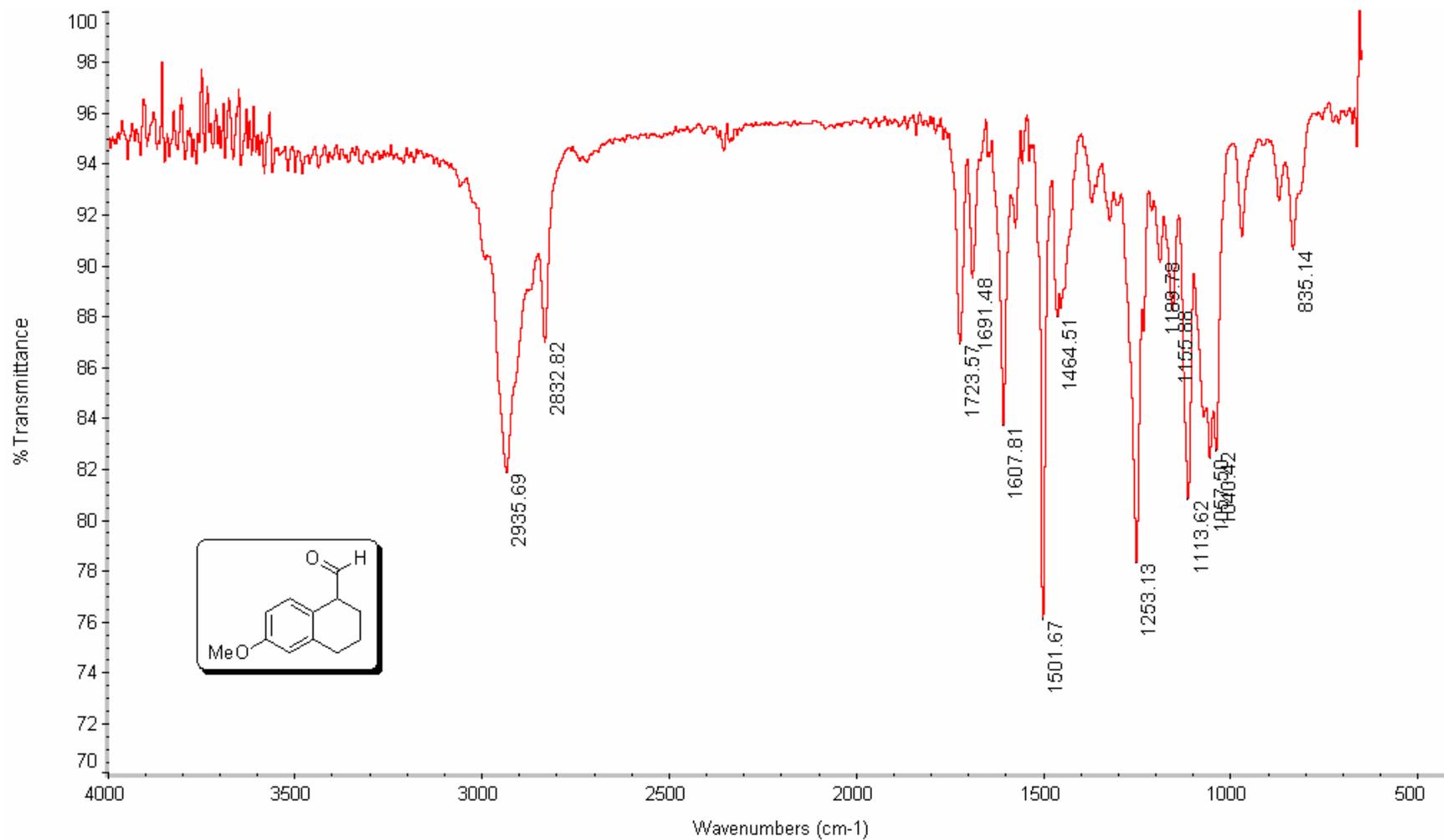
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **100**.

# Espectros



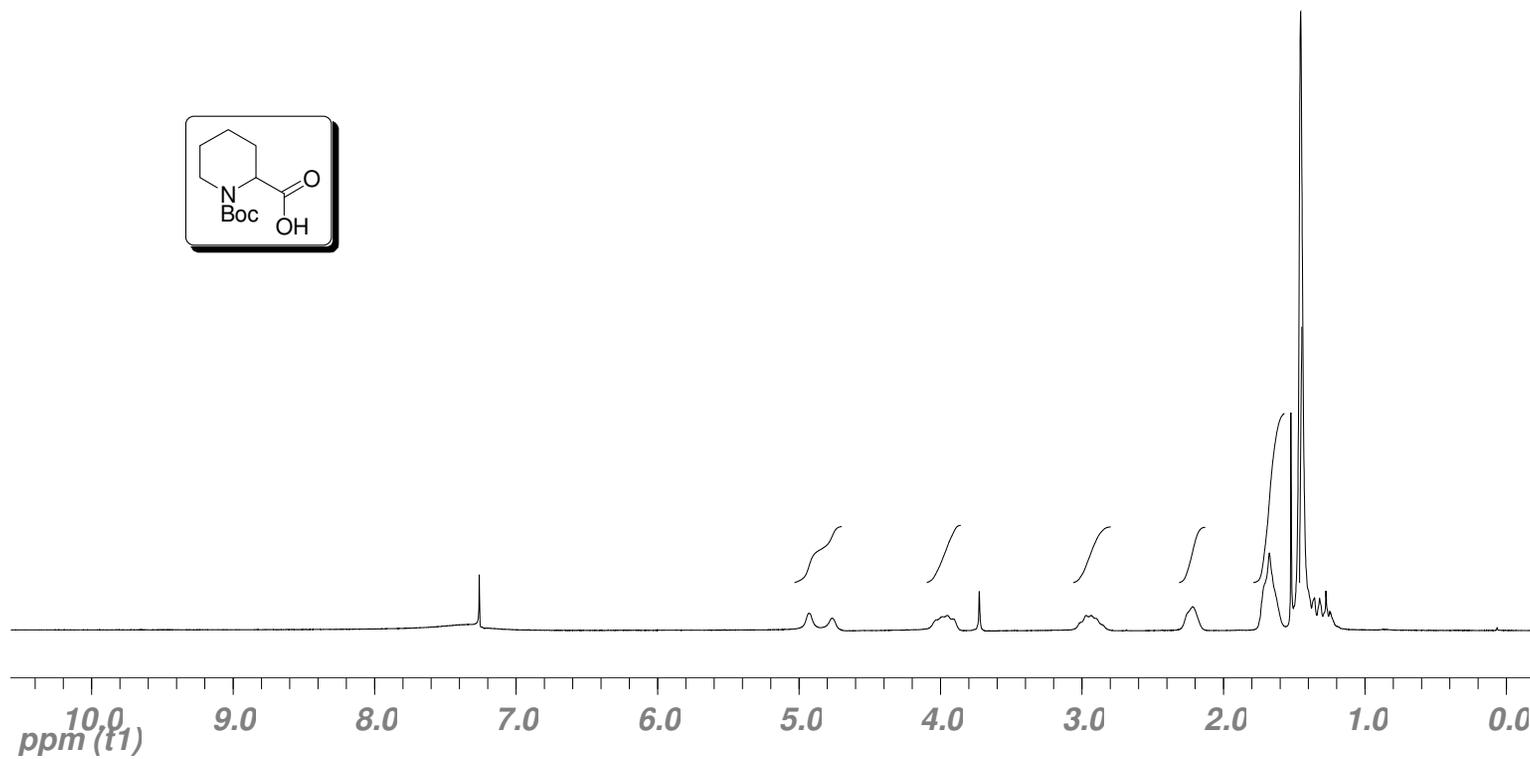
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **100**.

## Espectros



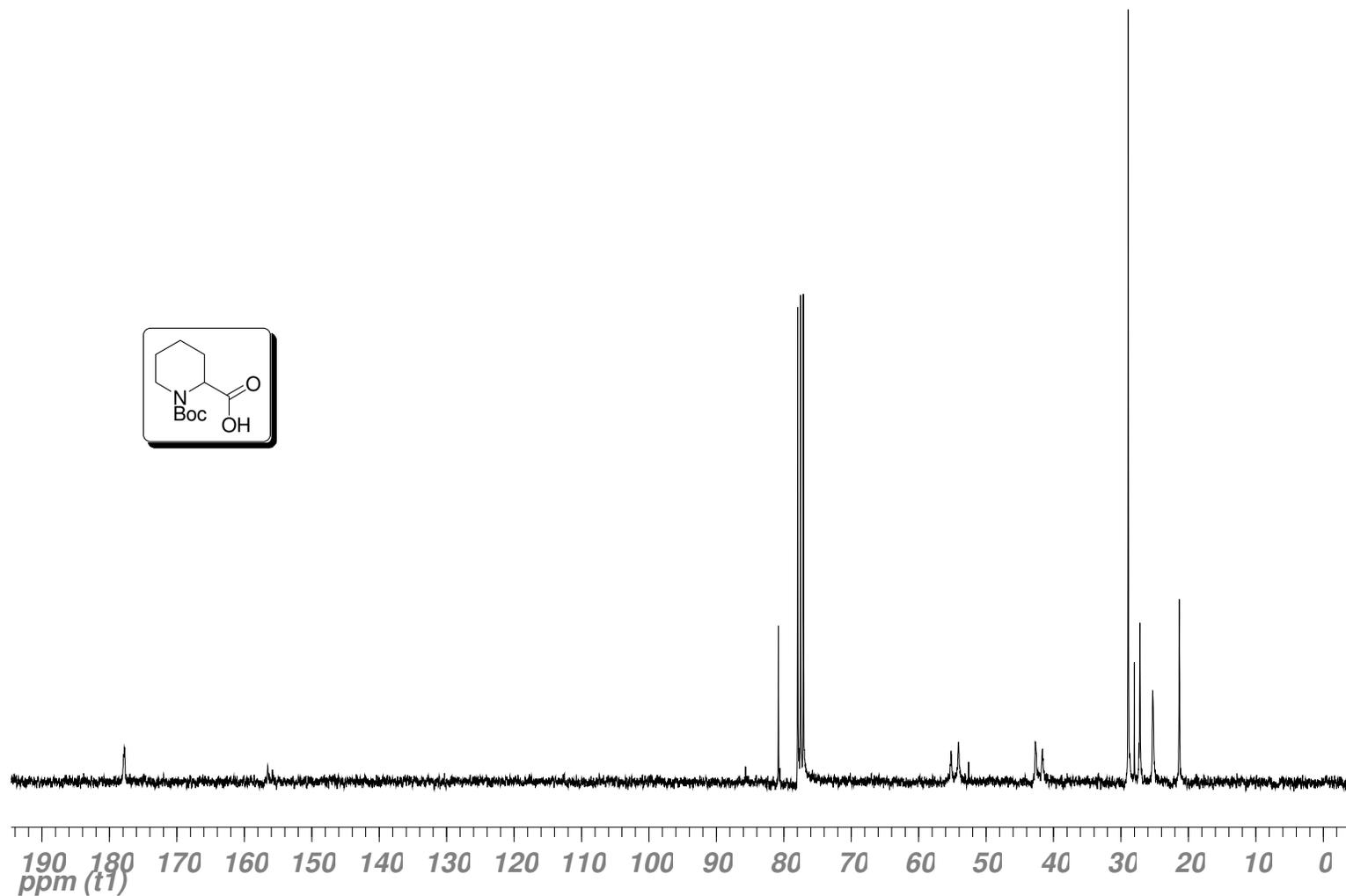
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **100**.

# Espectros



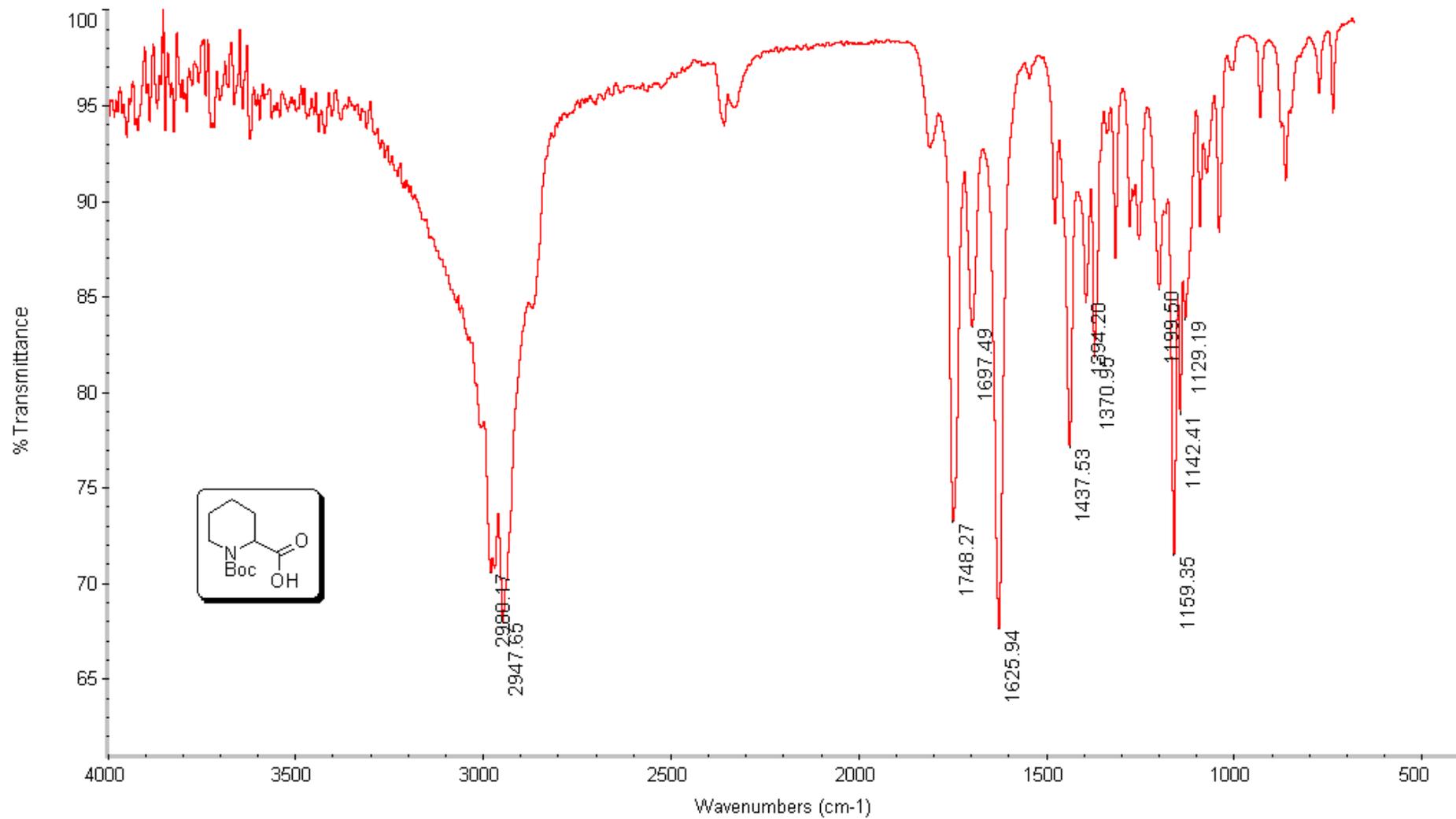
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **13**.

# Espectros



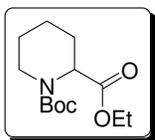
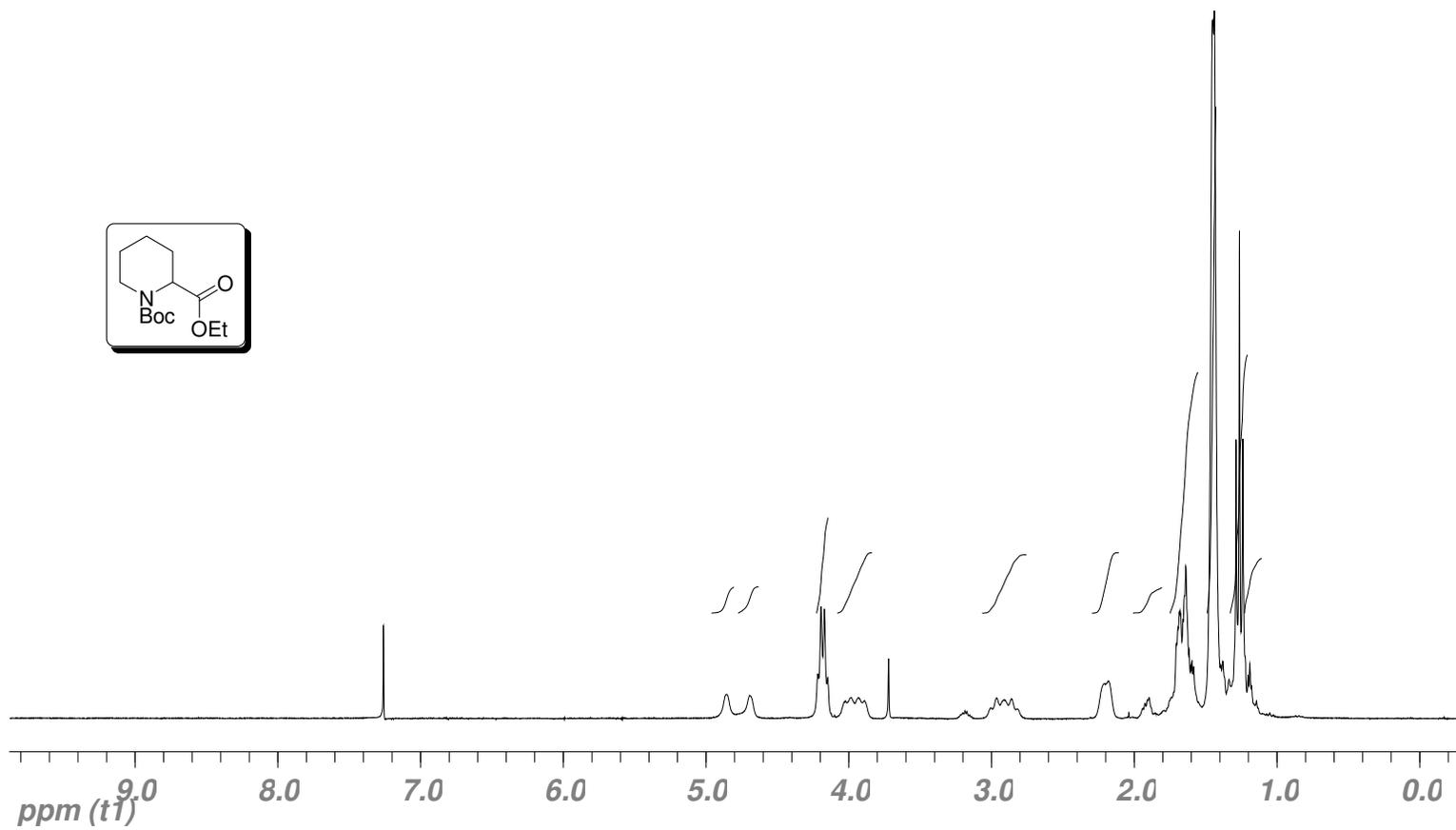
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **13**.

## Espectros



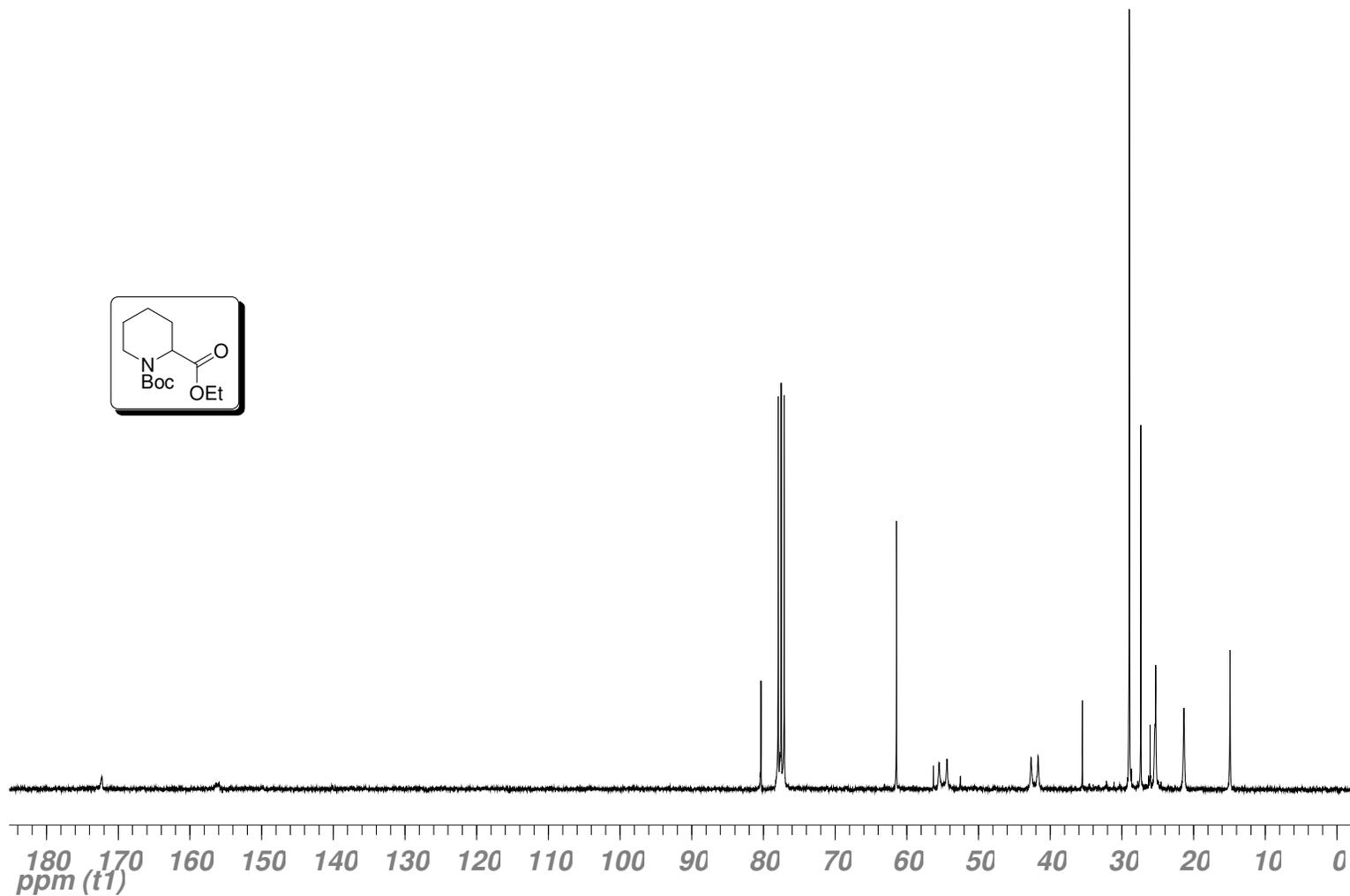
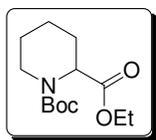
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **13**.

# Espectros



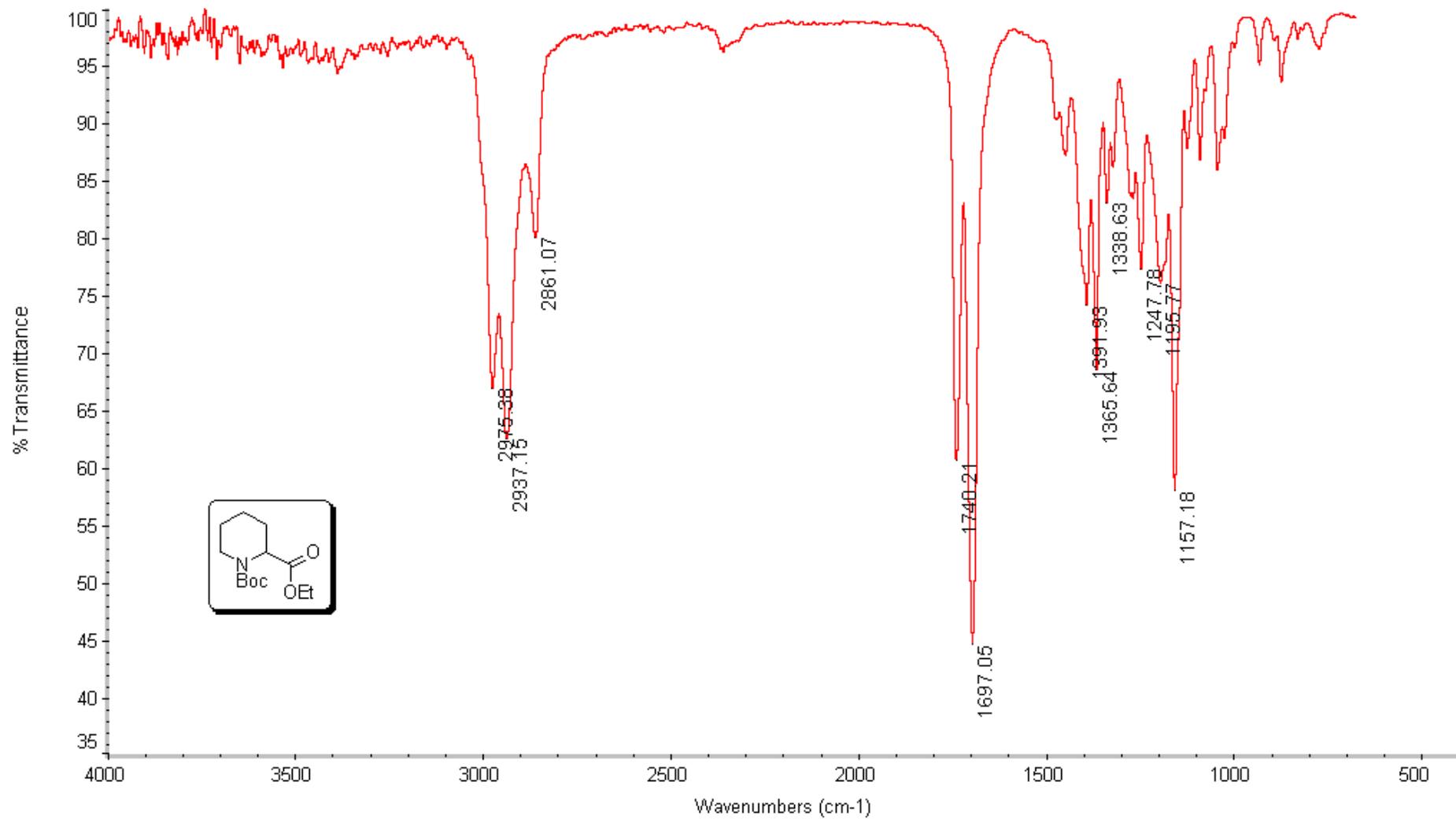
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **14**.

# Espectros



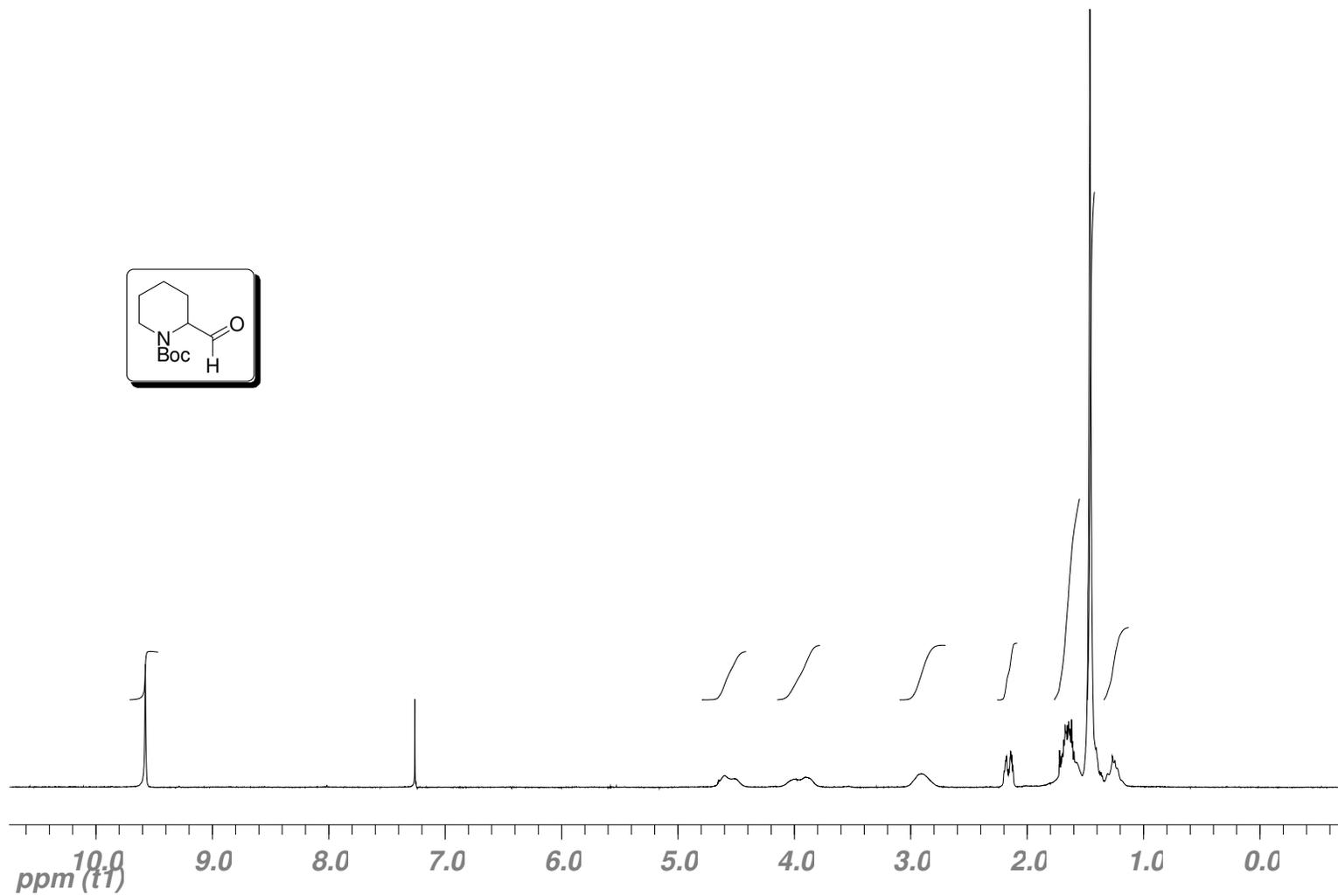
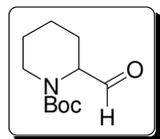
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **14**.

## Espectros



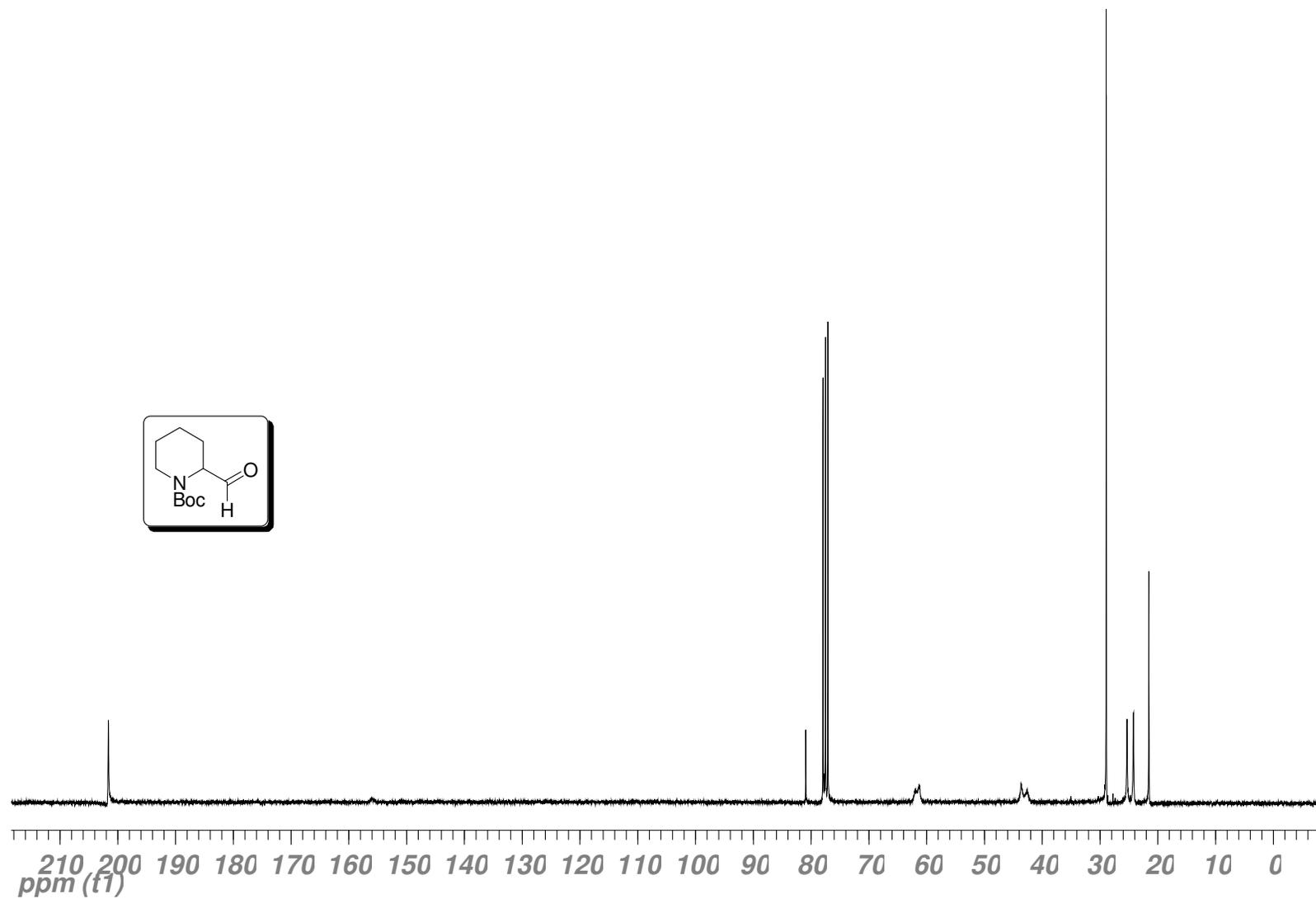
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **14**.

# Espectros



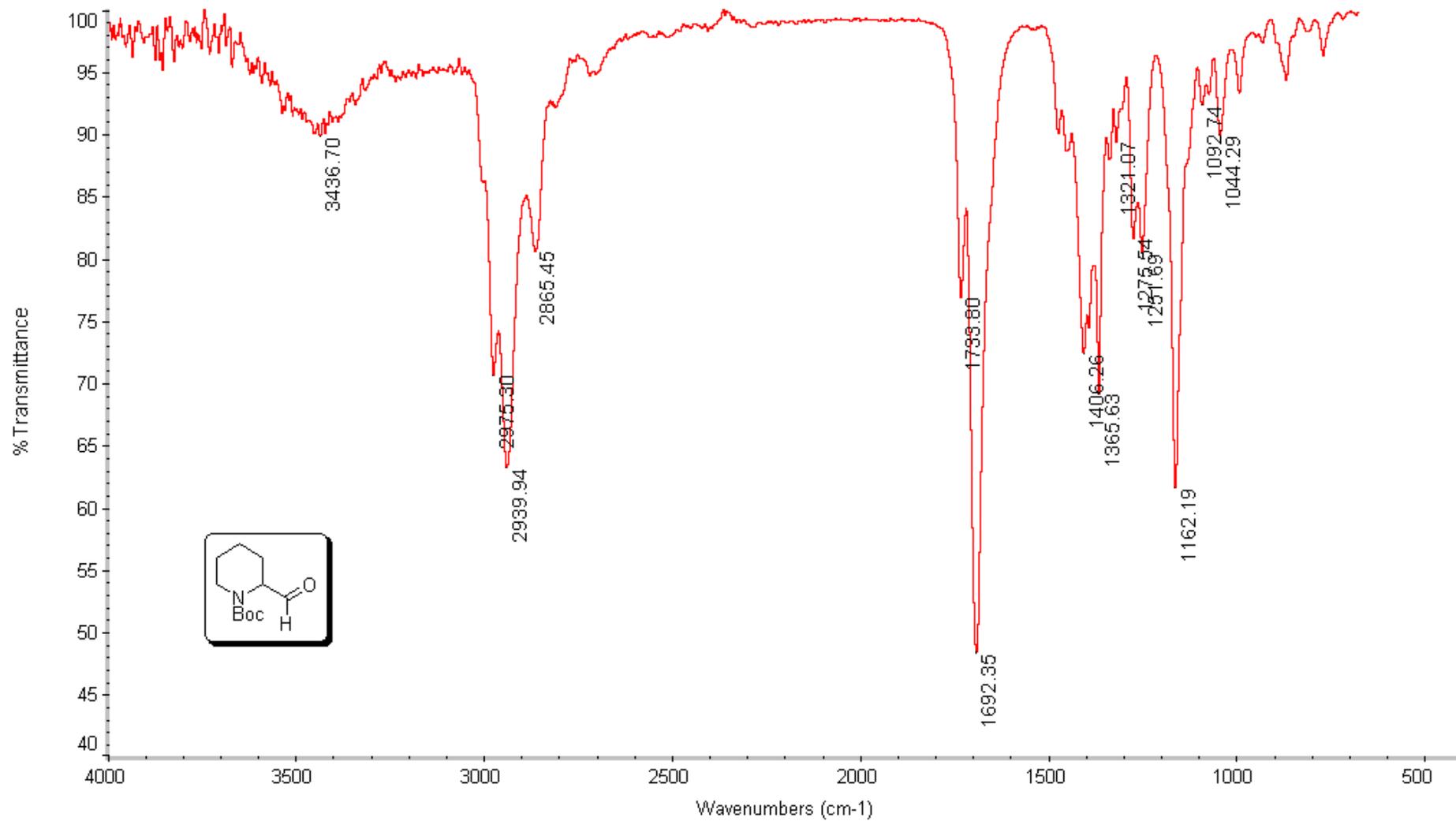
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **15**.

# Espectros



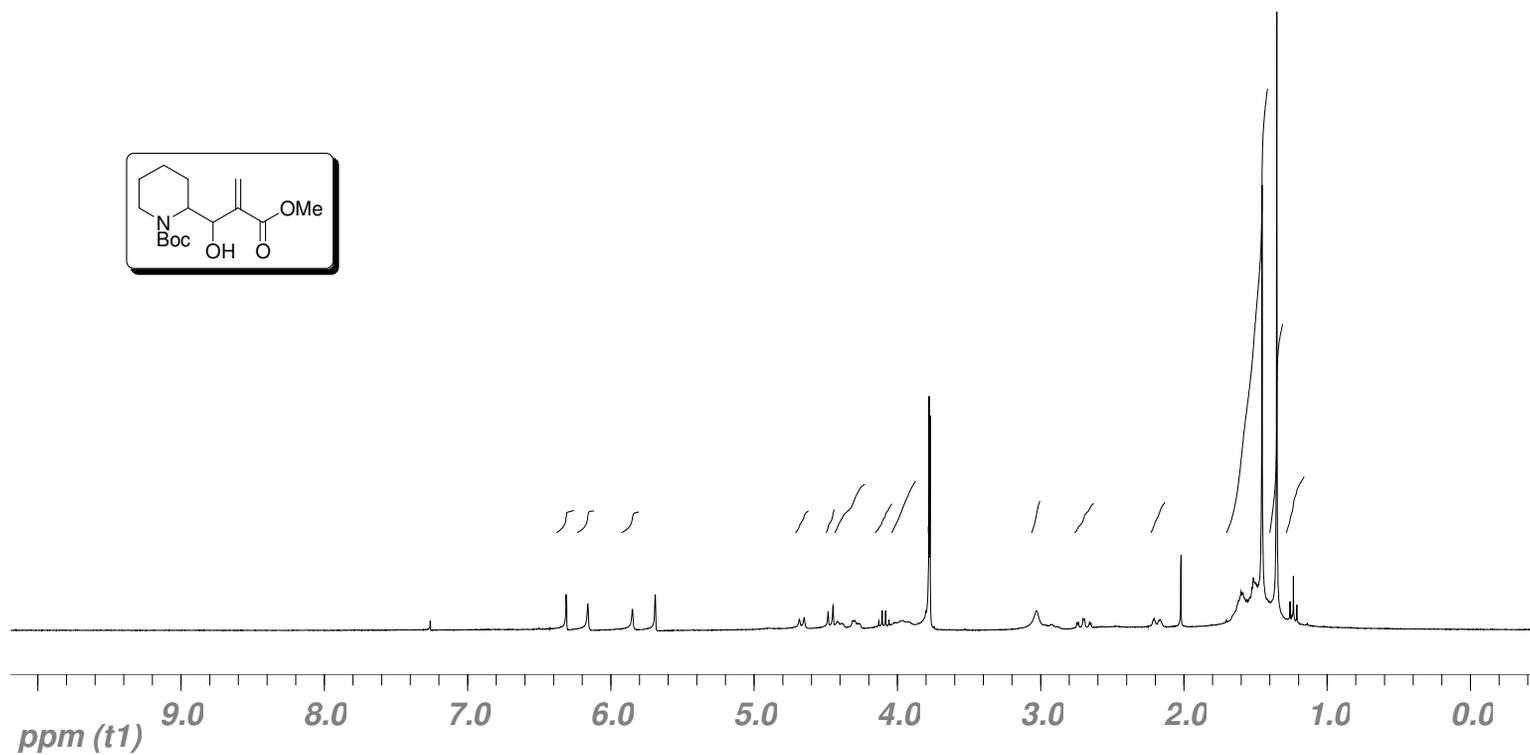
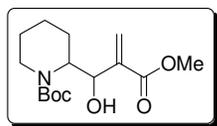
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **15**.

## Espectros



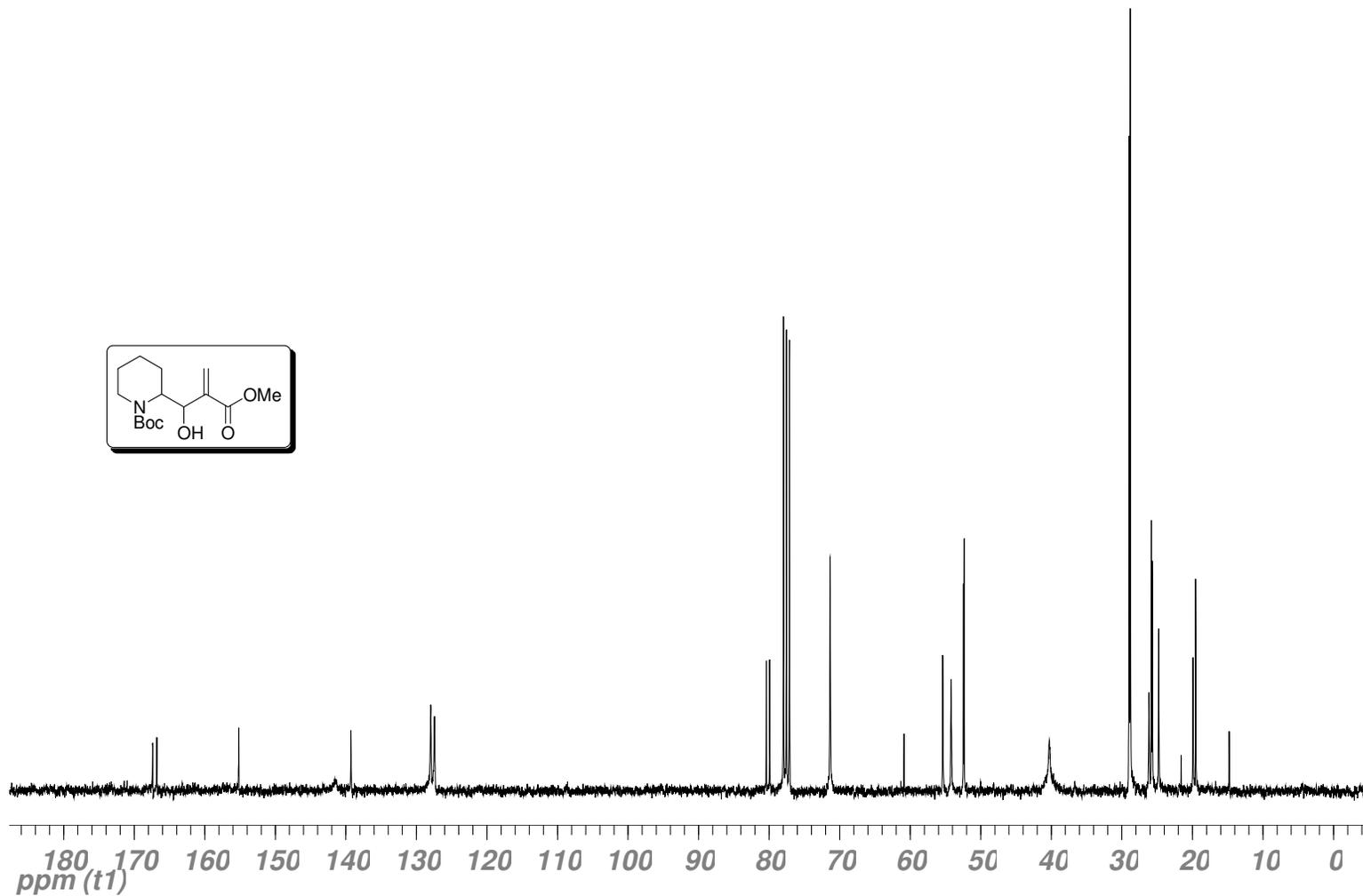
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **15**.

# Espectros



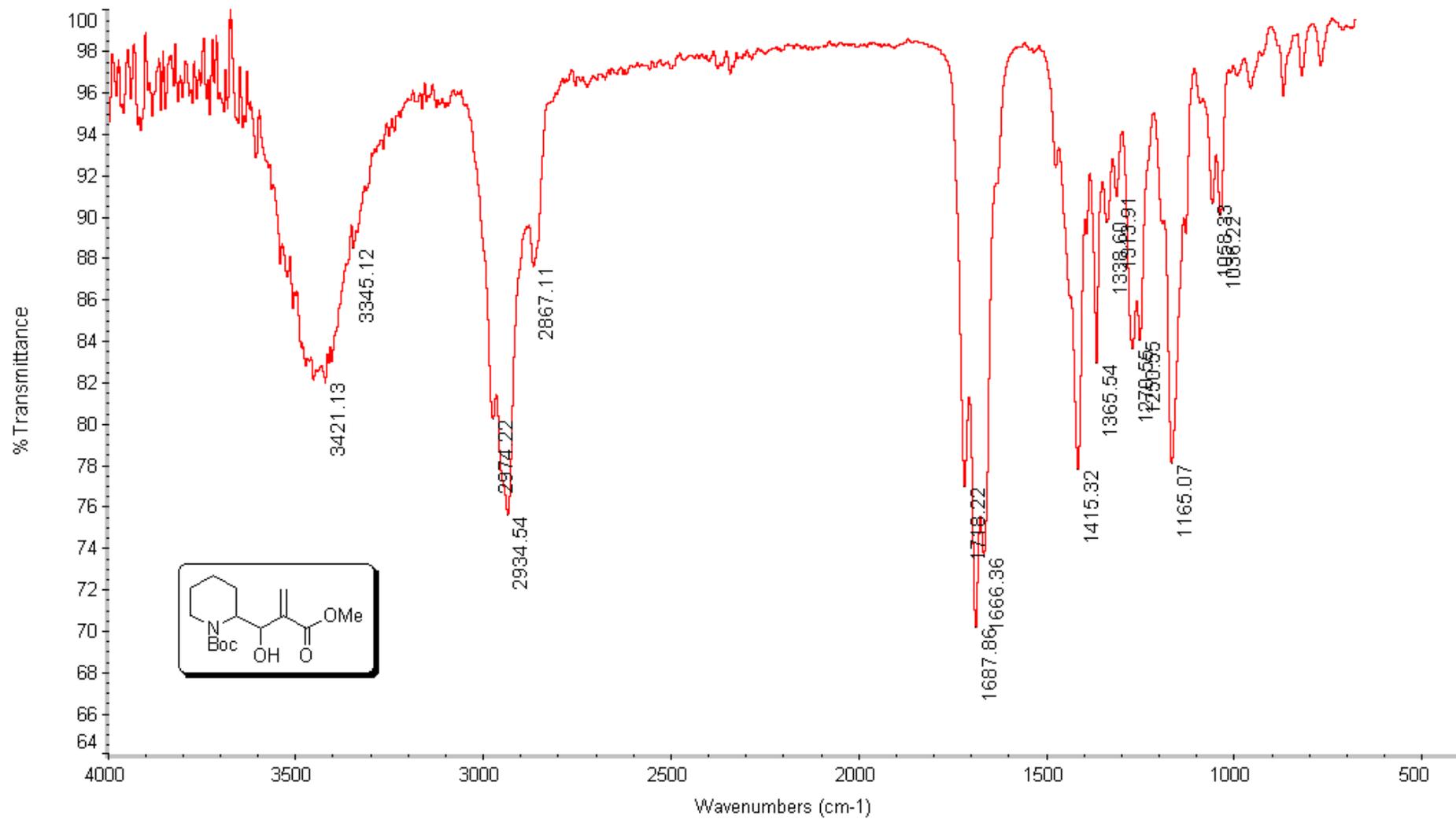
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **17**.

# Espectros



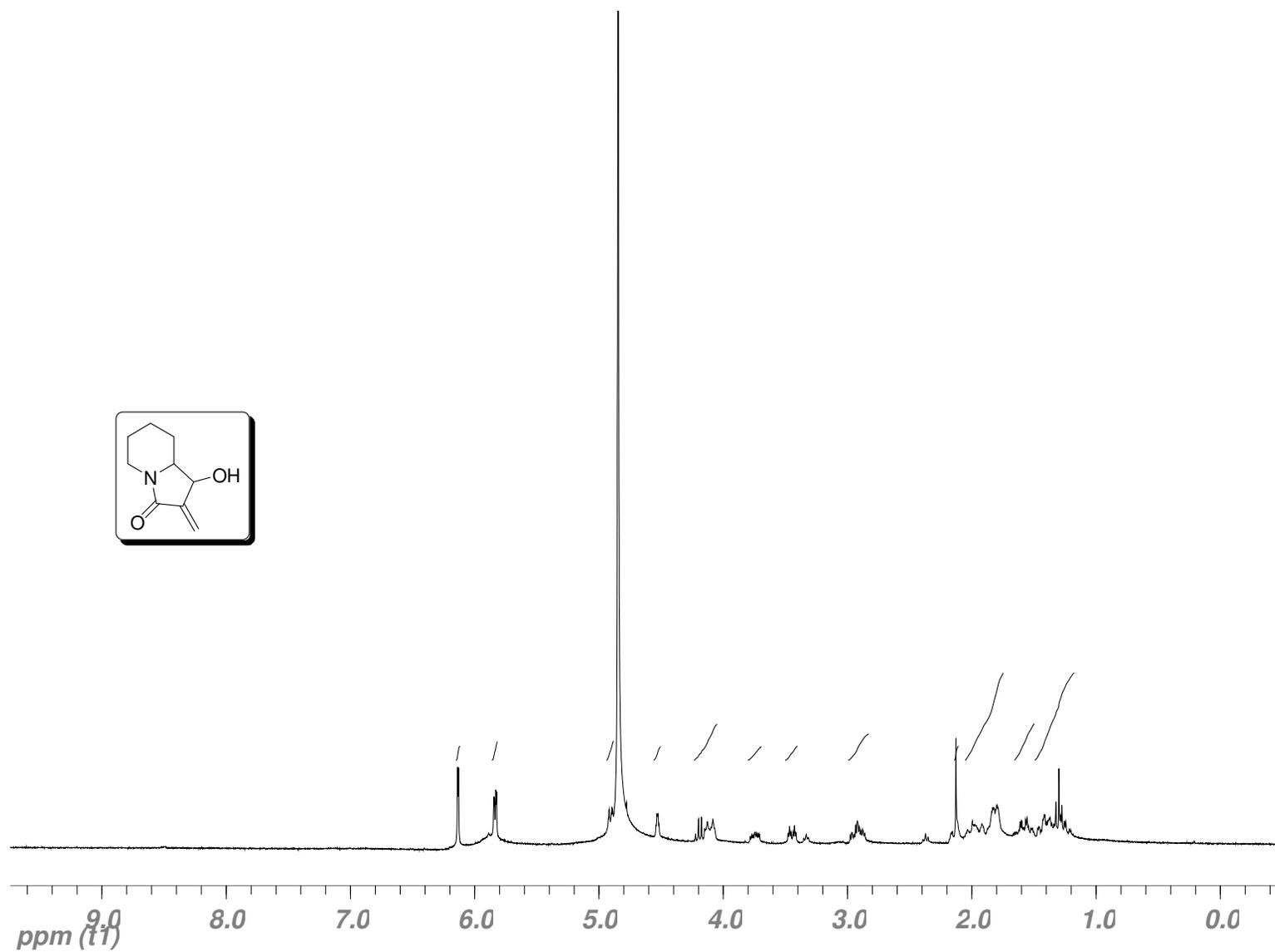
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **17**.

## Espectros



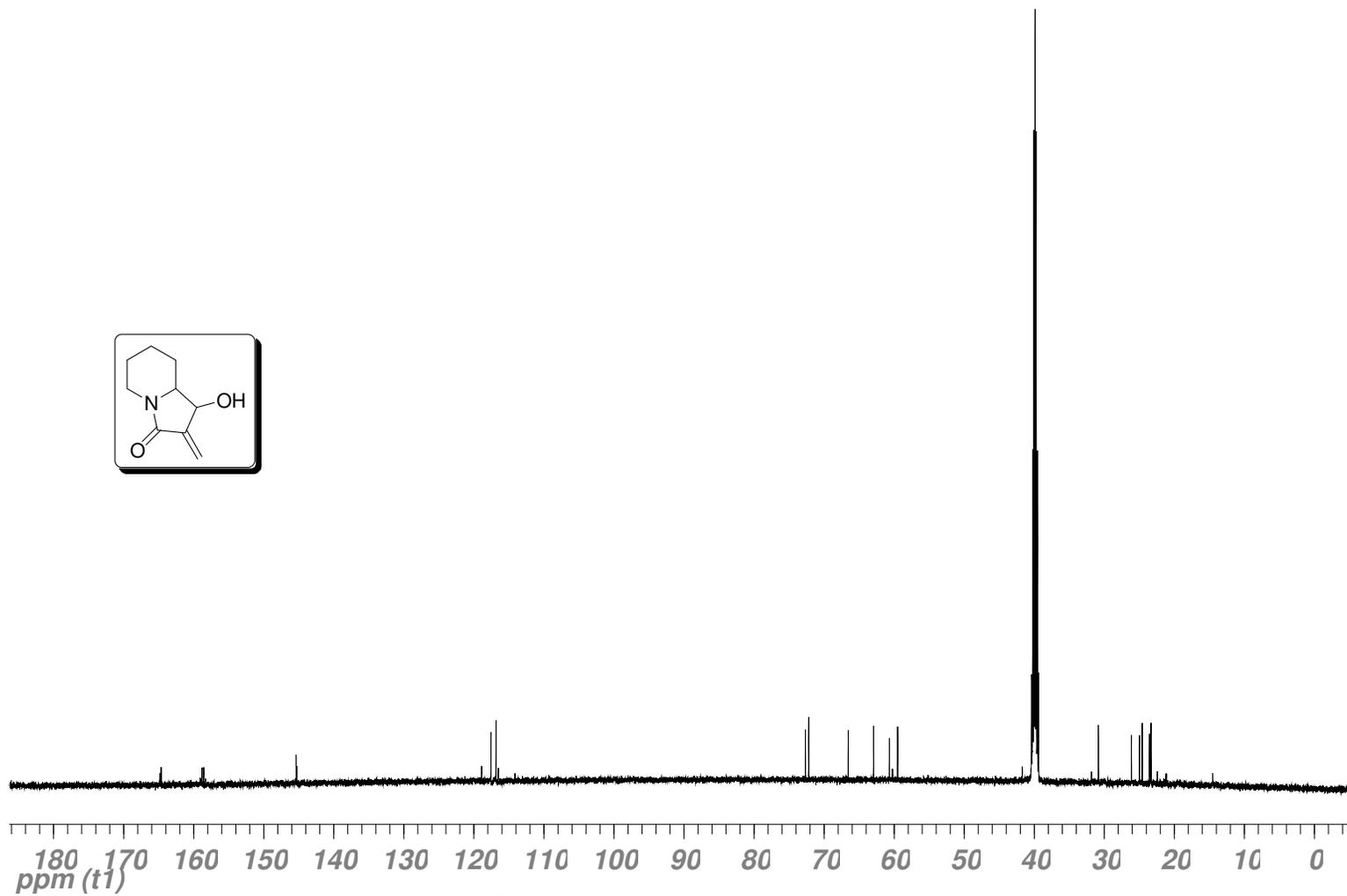
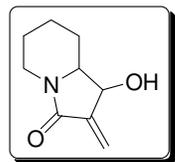
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **17**.

# Espectros



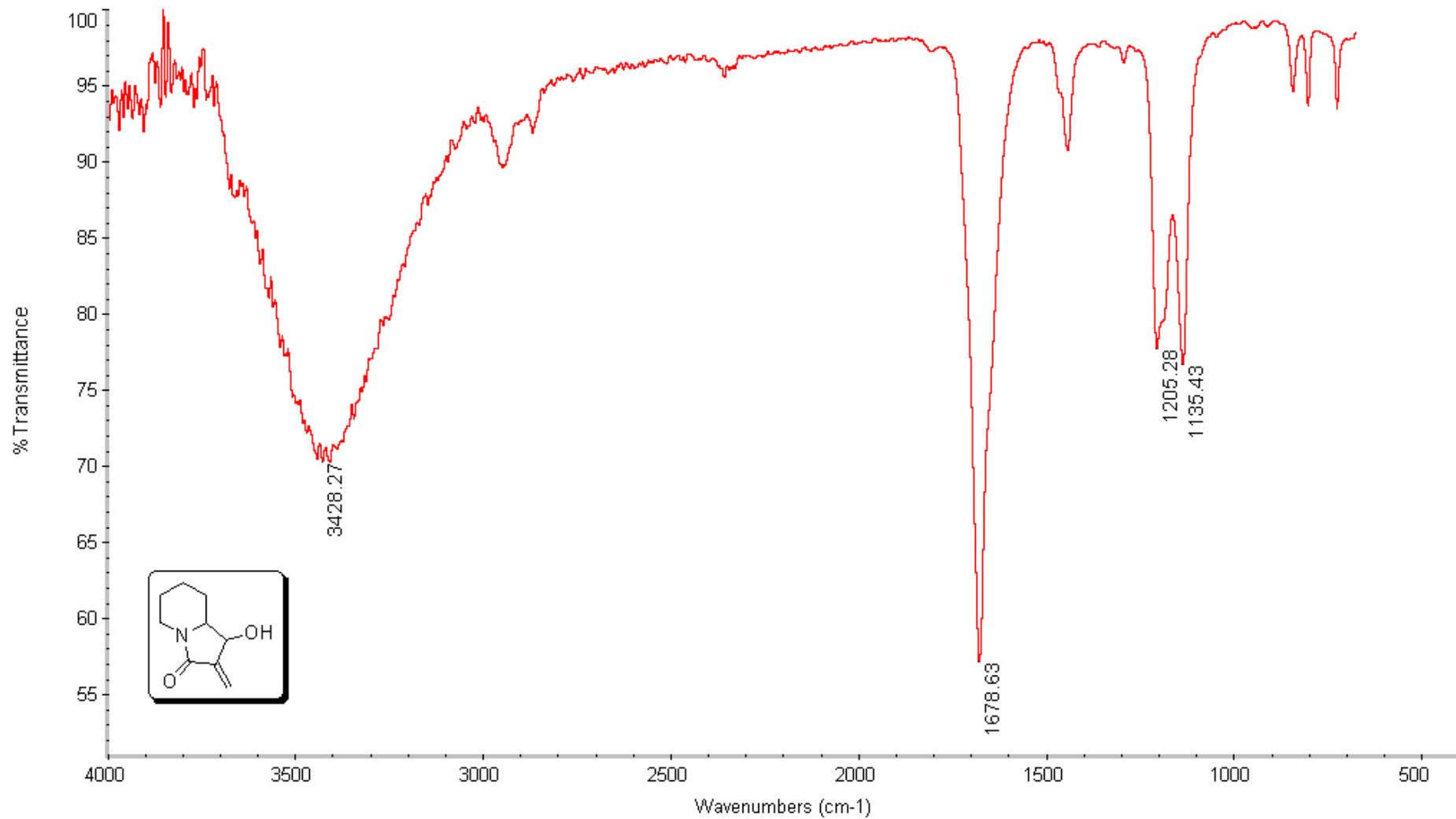
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do produto **18**.

# Espectros



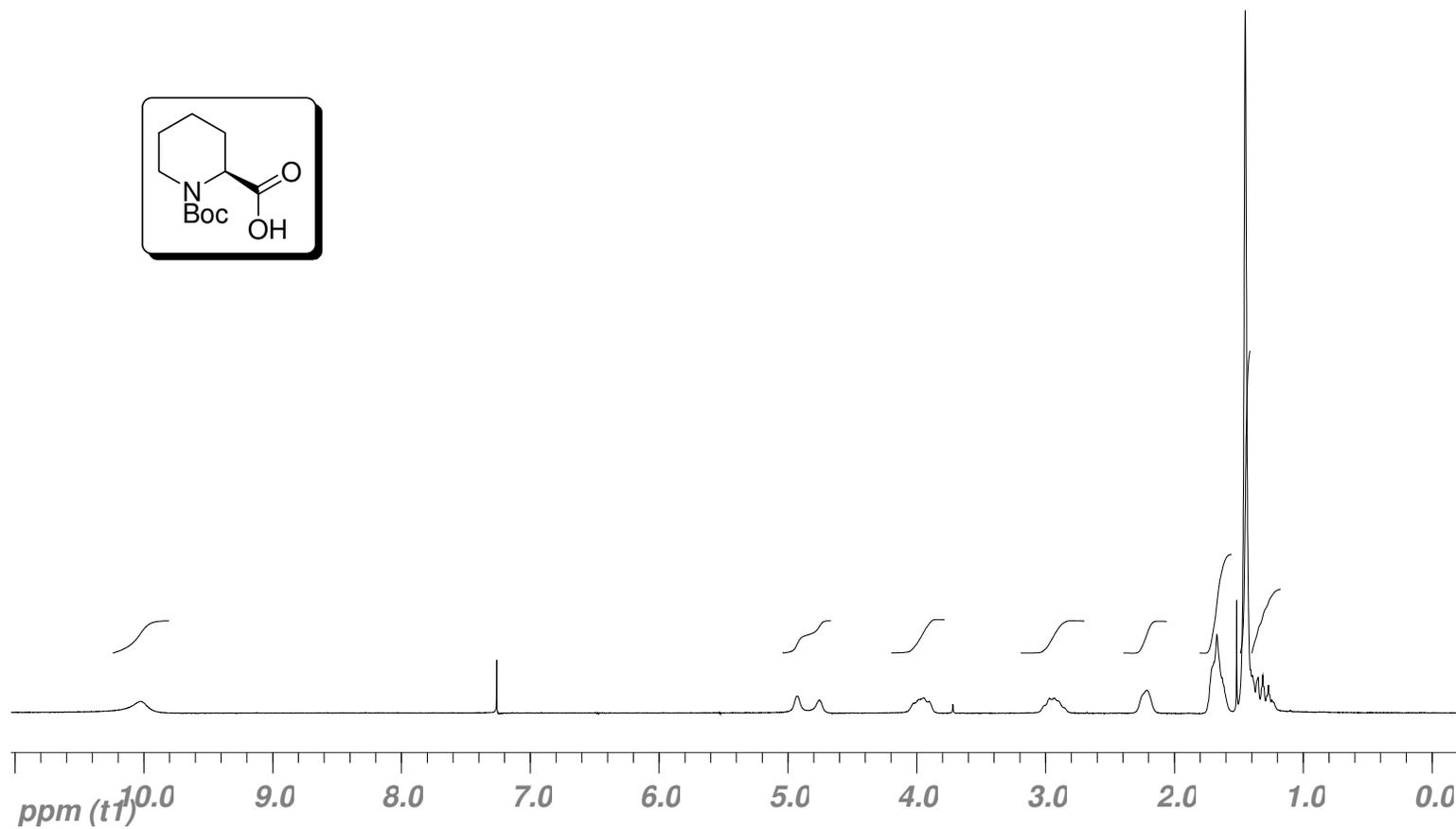
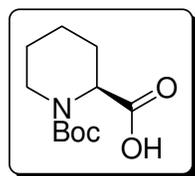
Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do produto **18**.

## Espectros



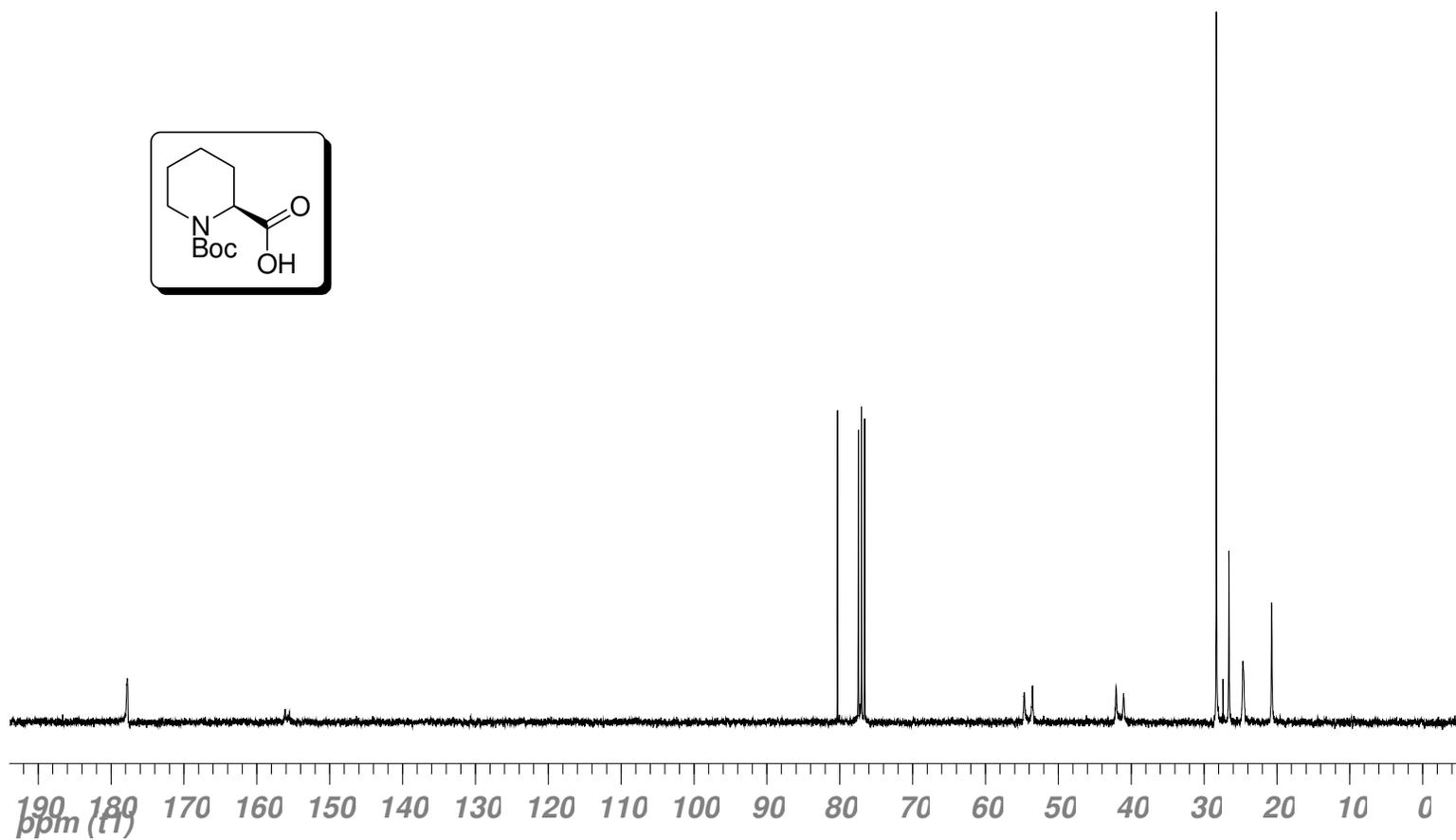
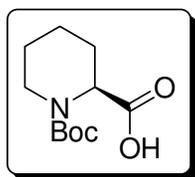
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **18**.

# Espectros



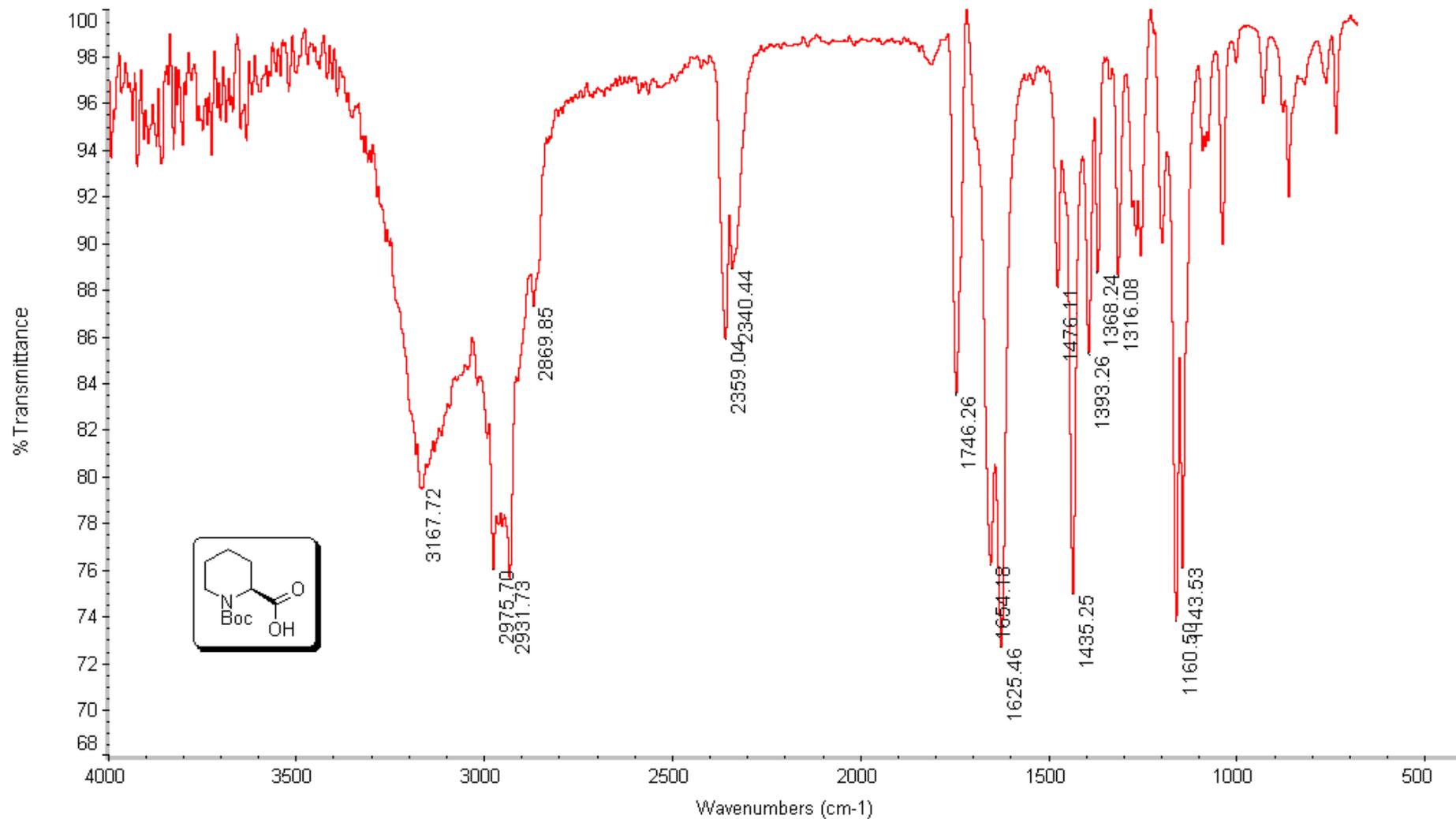
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **20**.

# Espectros



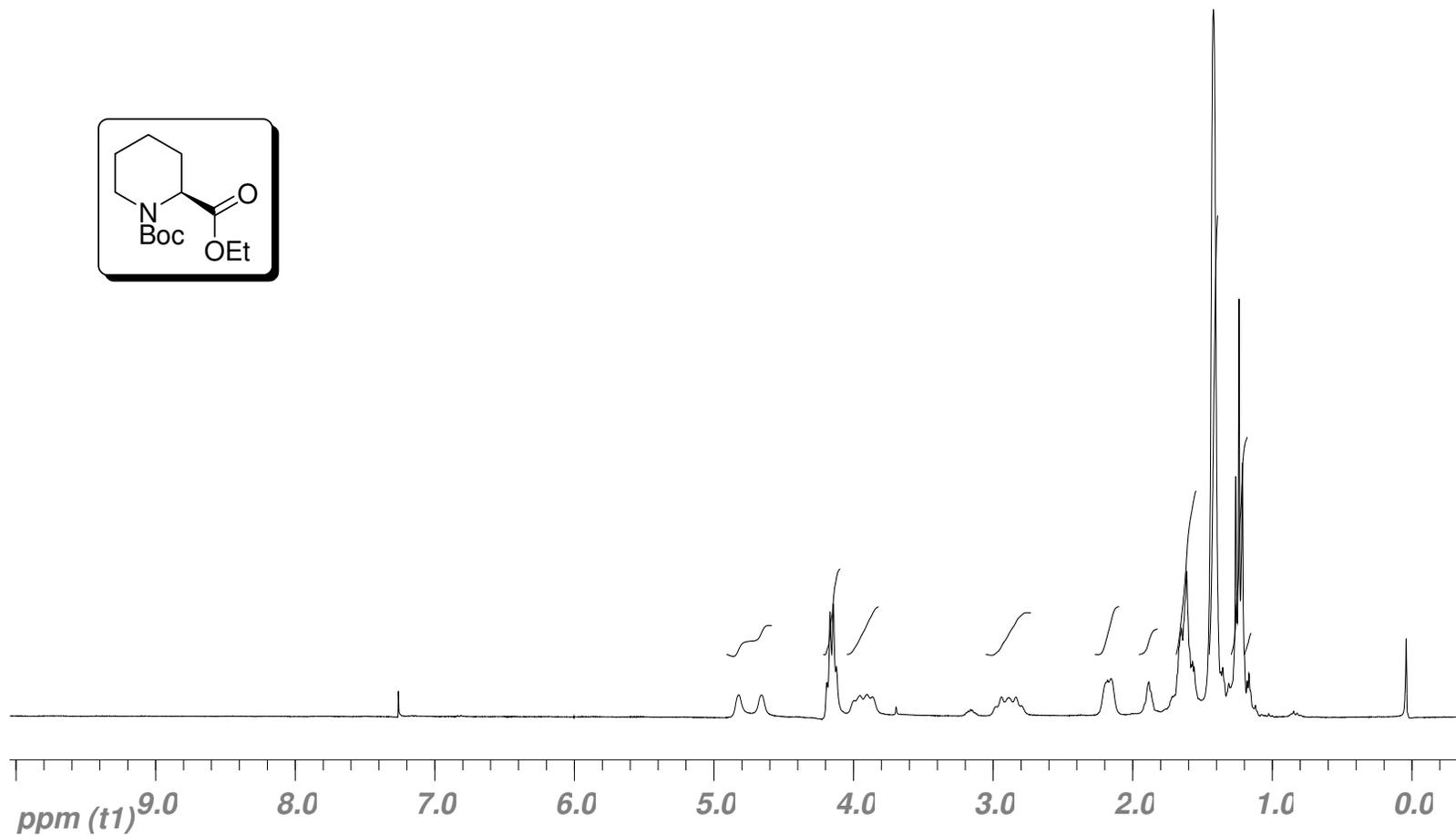
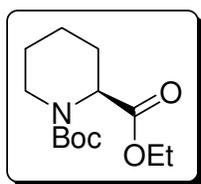
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **20**.

## Espectros



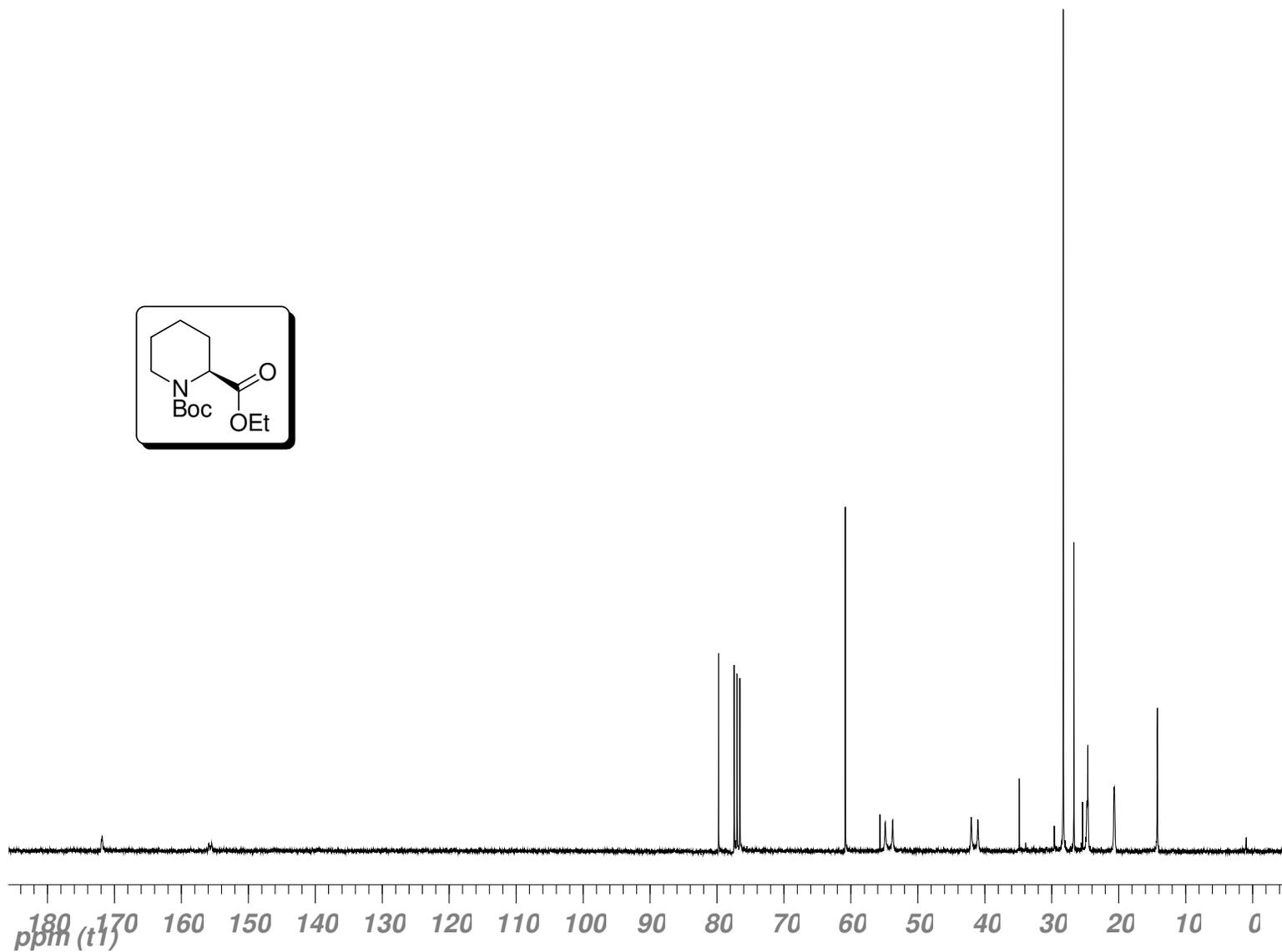
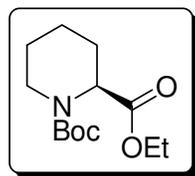
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **20**.

# Espectros



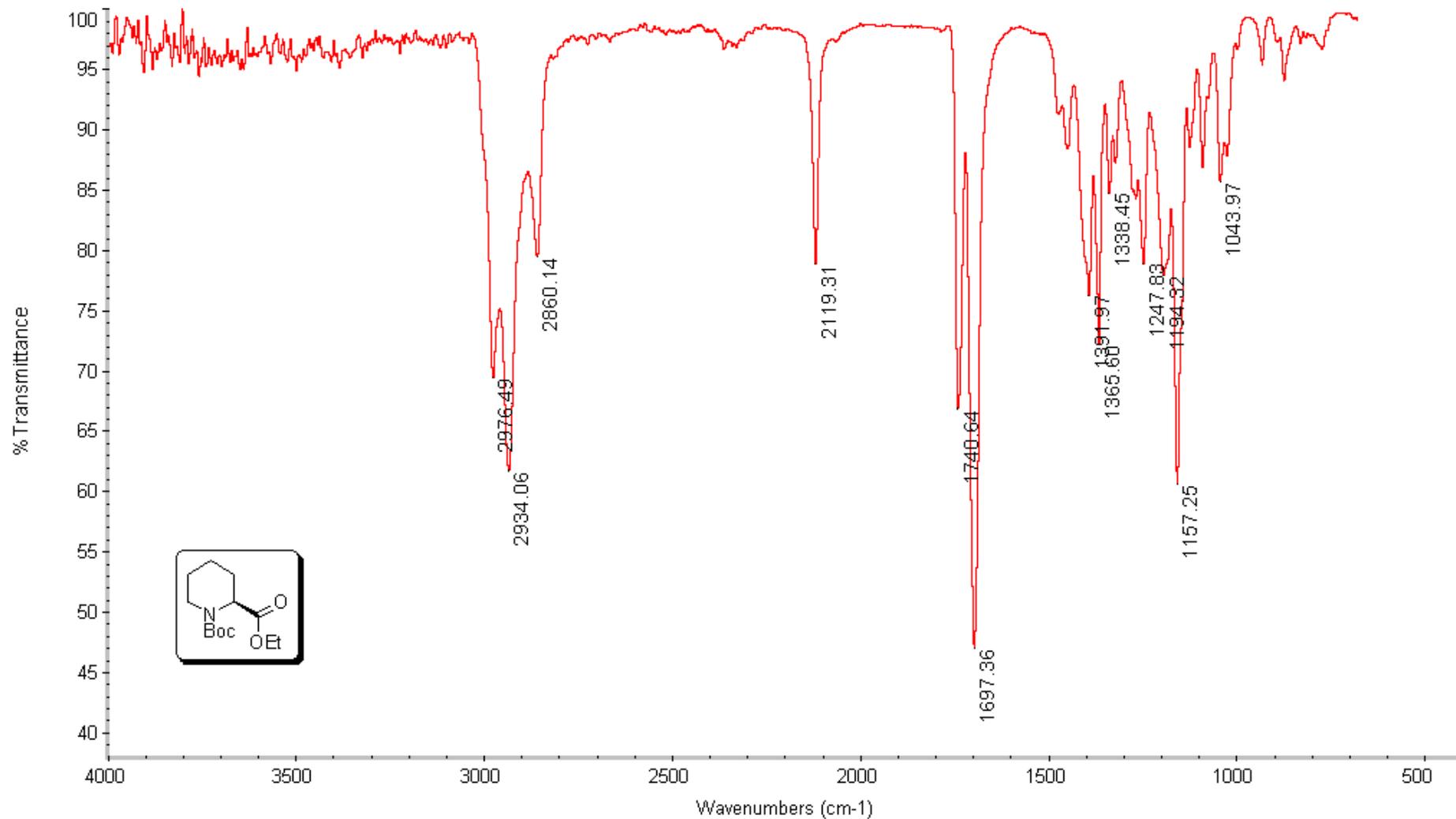
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **21**.

# Espectros



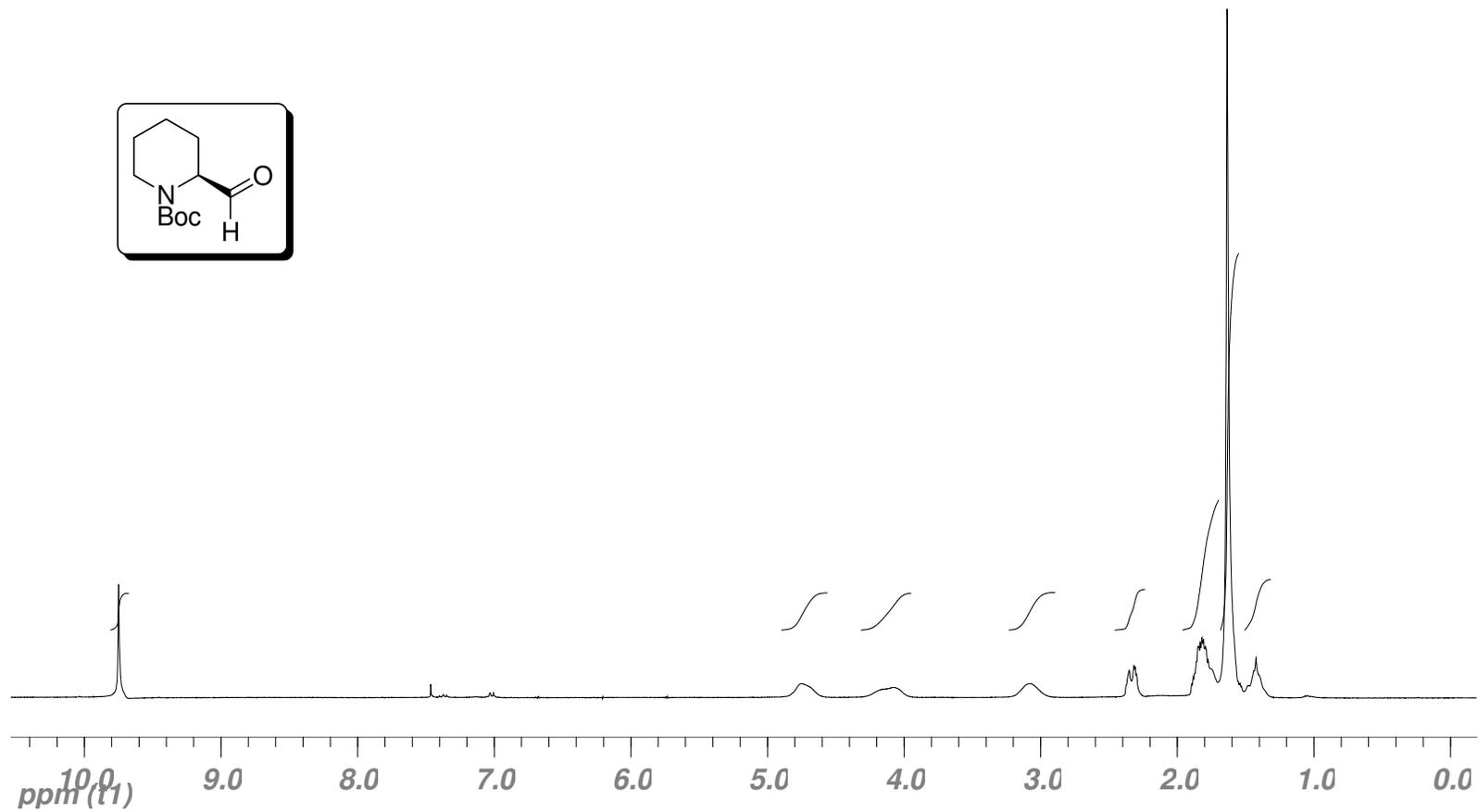
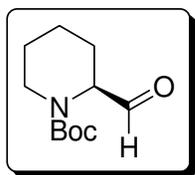
Espectro de  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **21**.

## Espectros



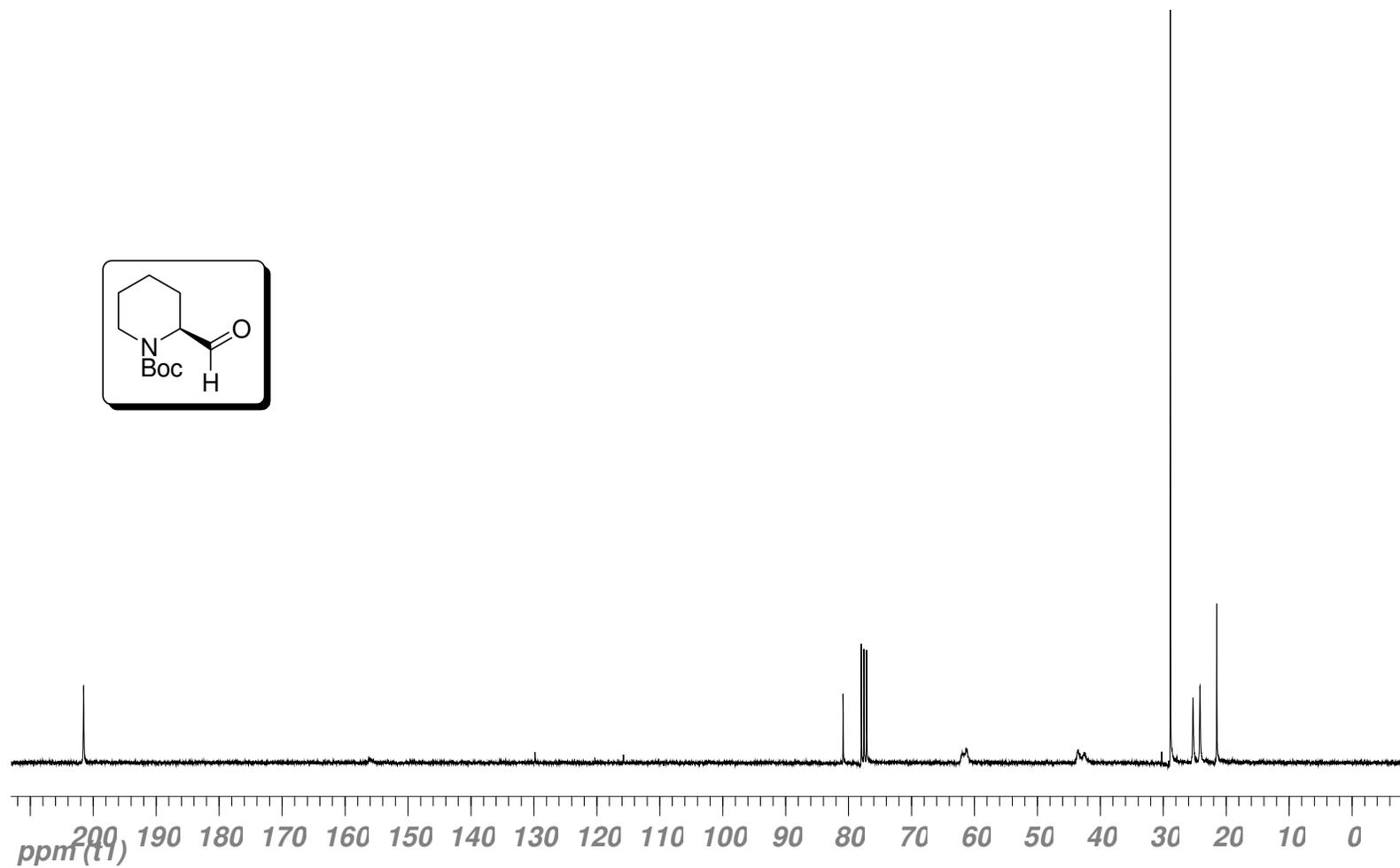
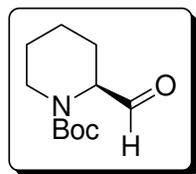
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **21**.

# Espectros



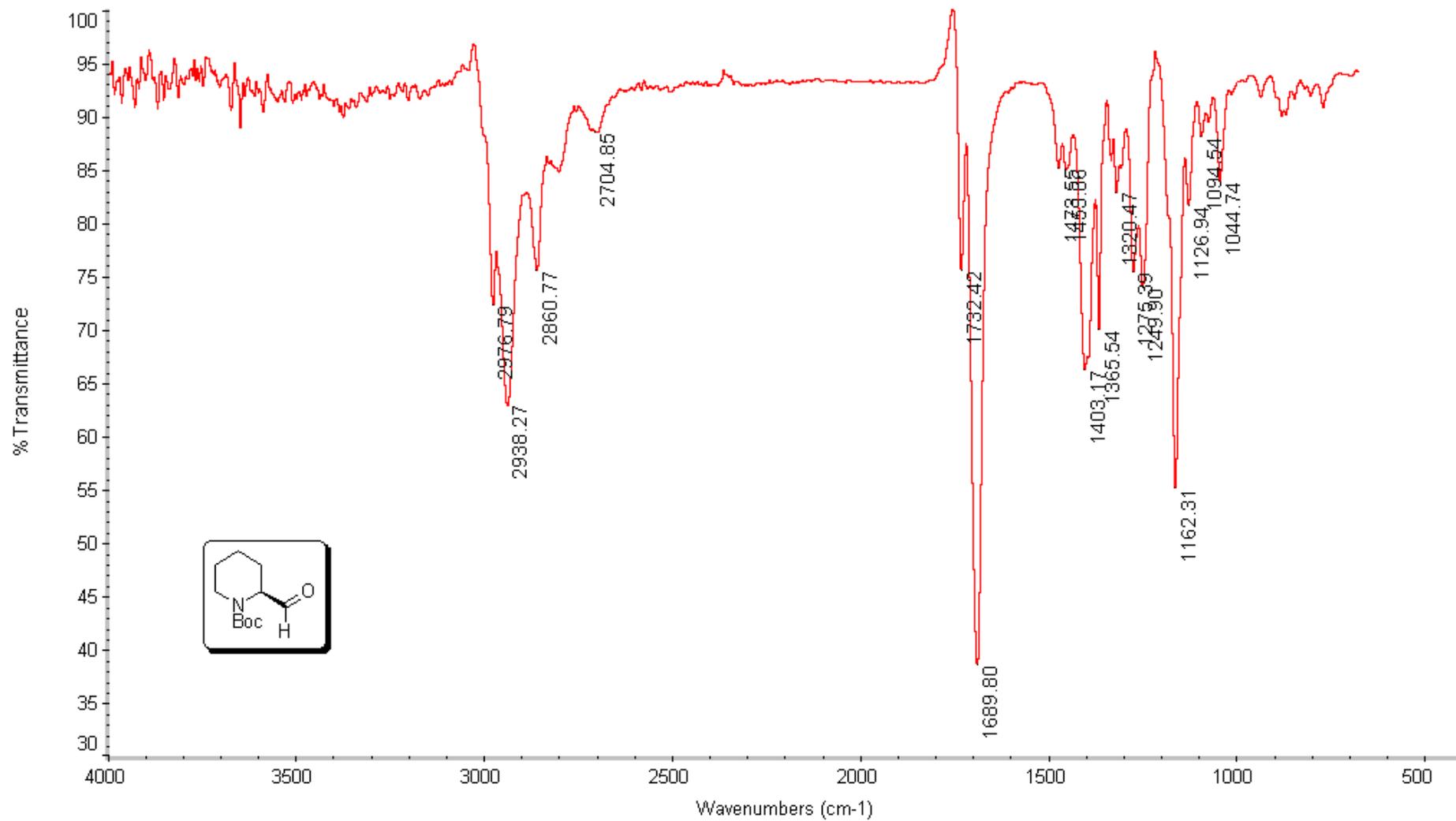
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **22**.

# Espectros



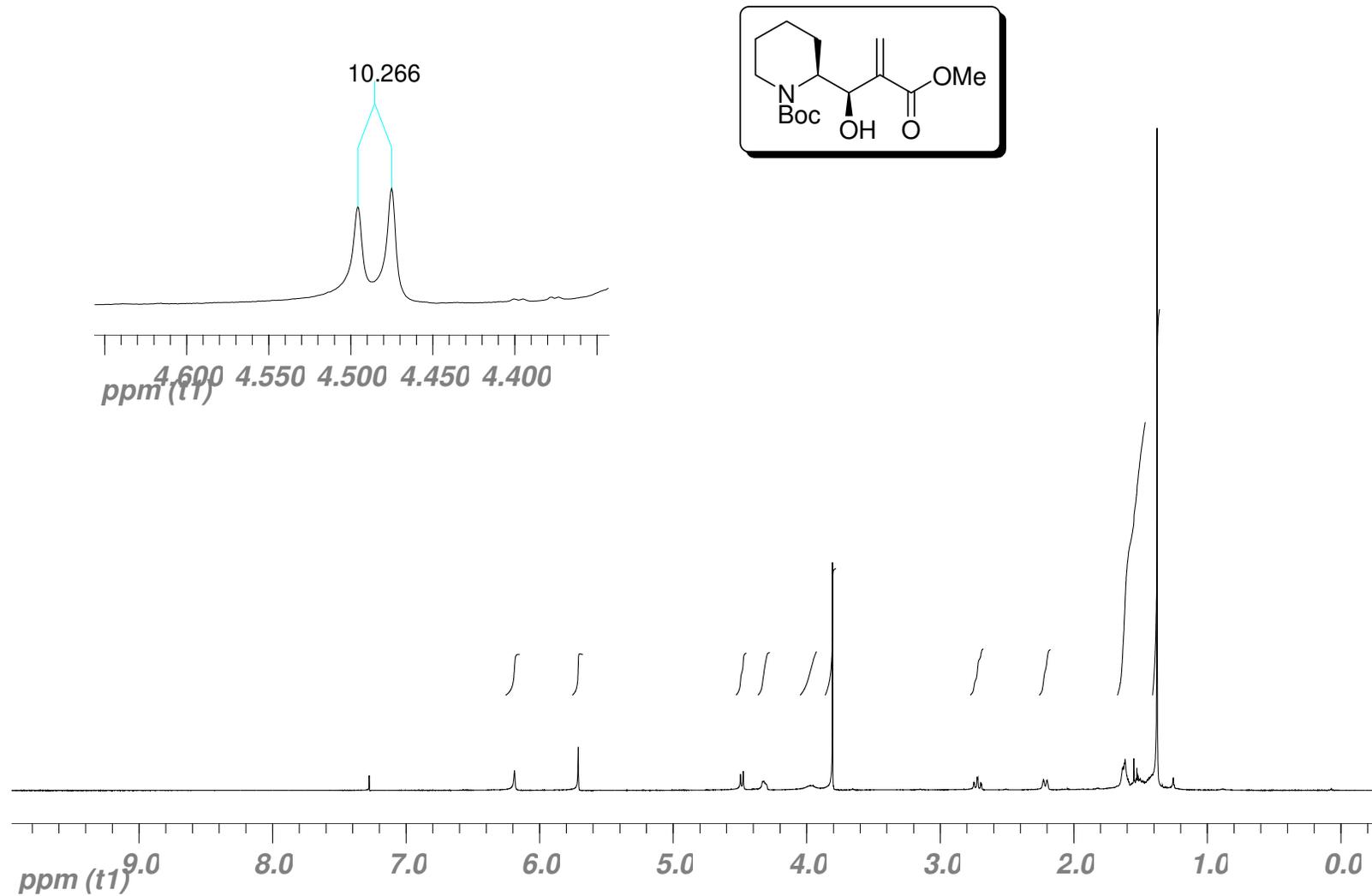
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **22**.

## Espectros



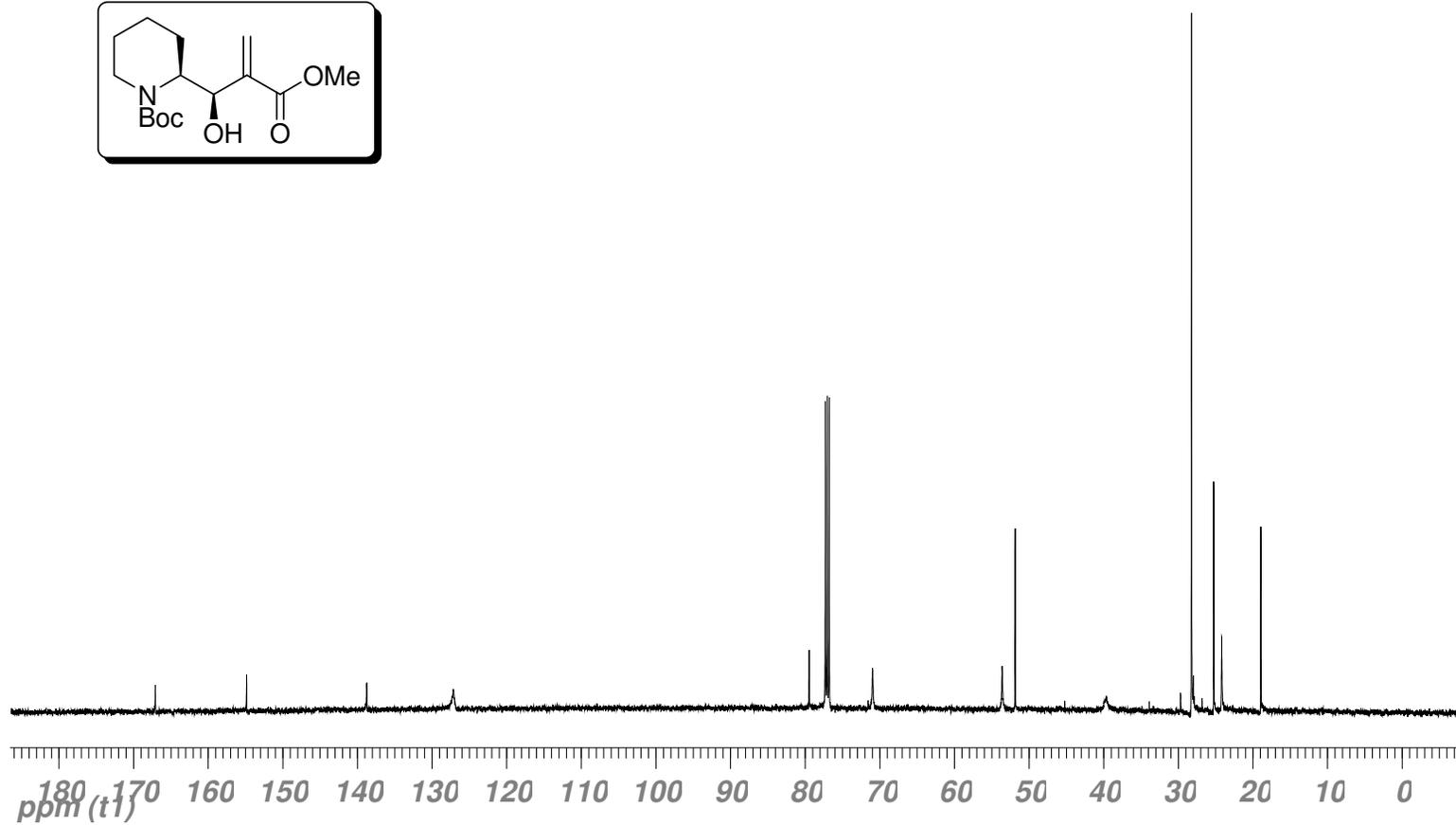
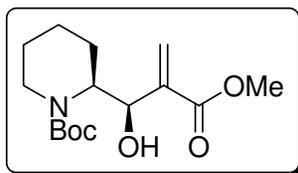
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **22**.

# Espectros



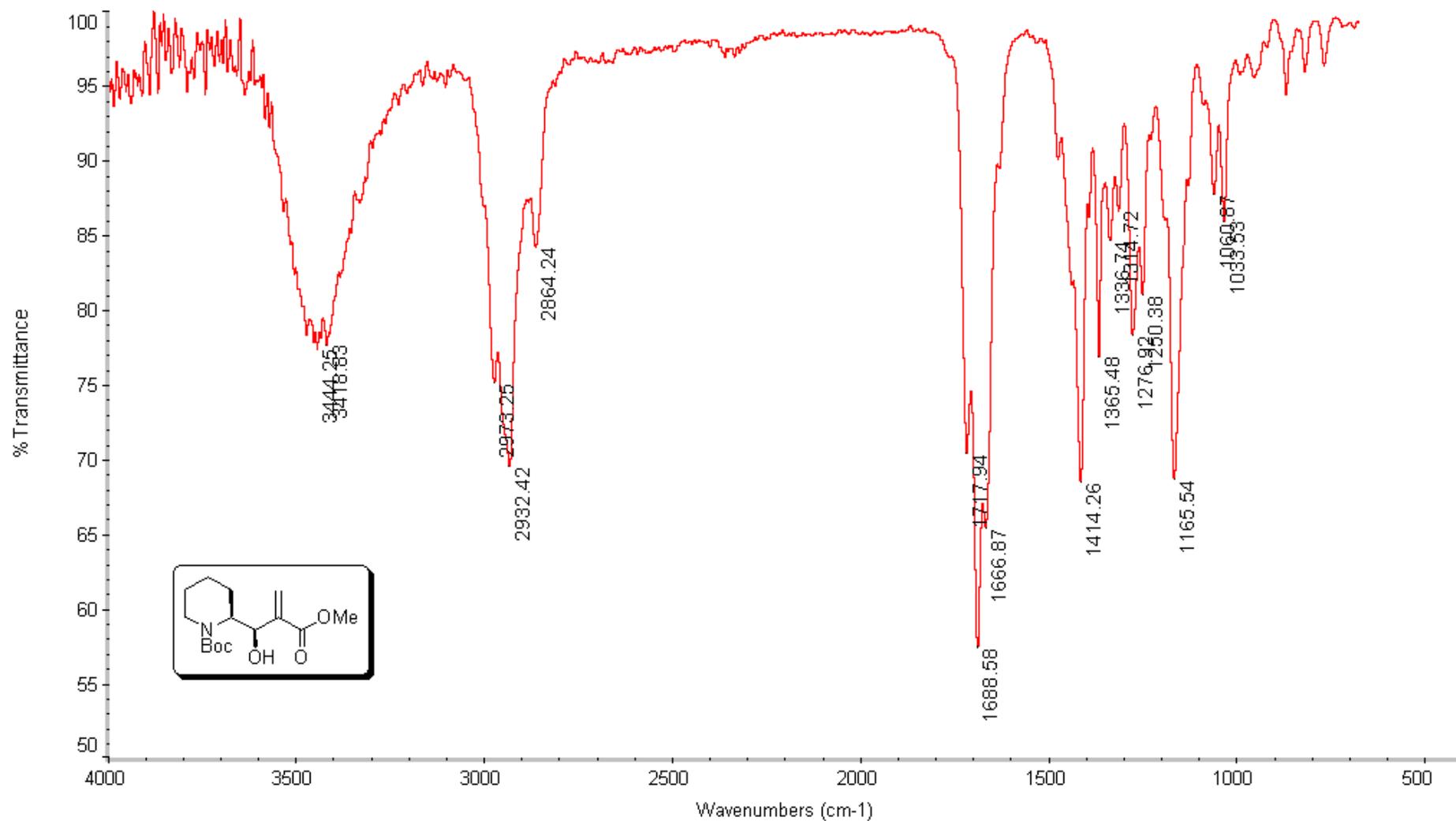
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **23 anti**.

# Espectros



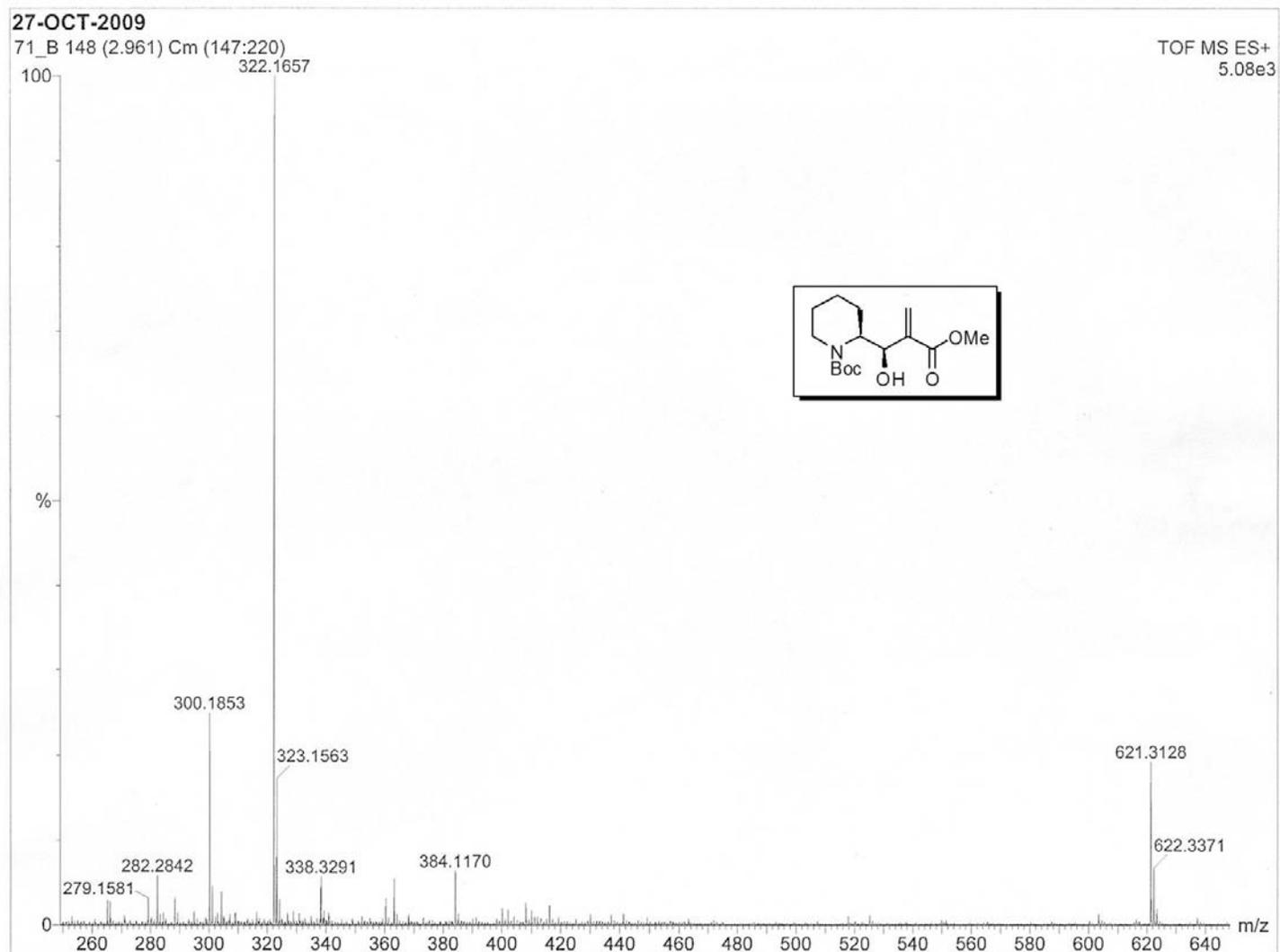
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **23 anti**.

## Espectros



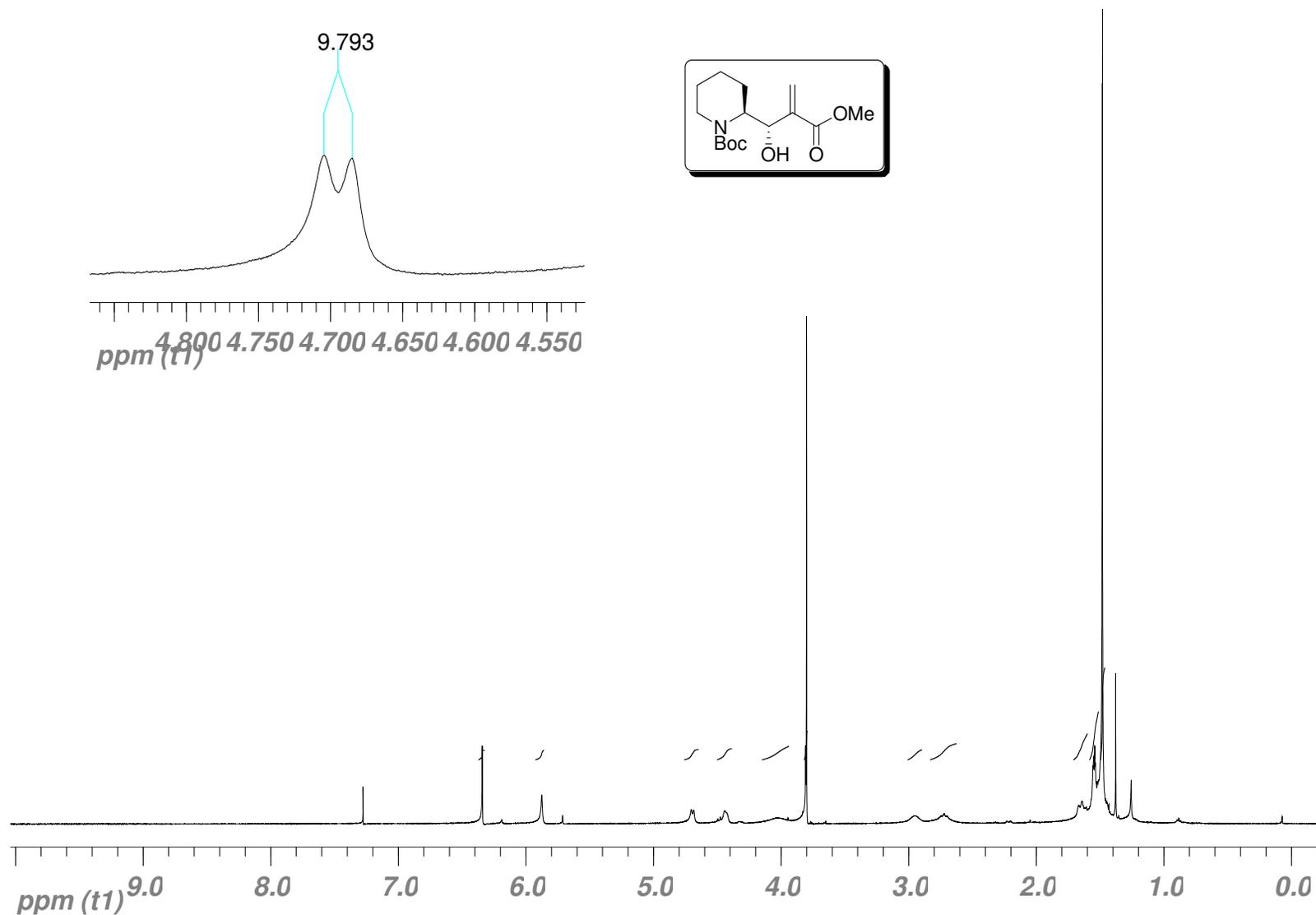
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **23 anti**.

## Espectros



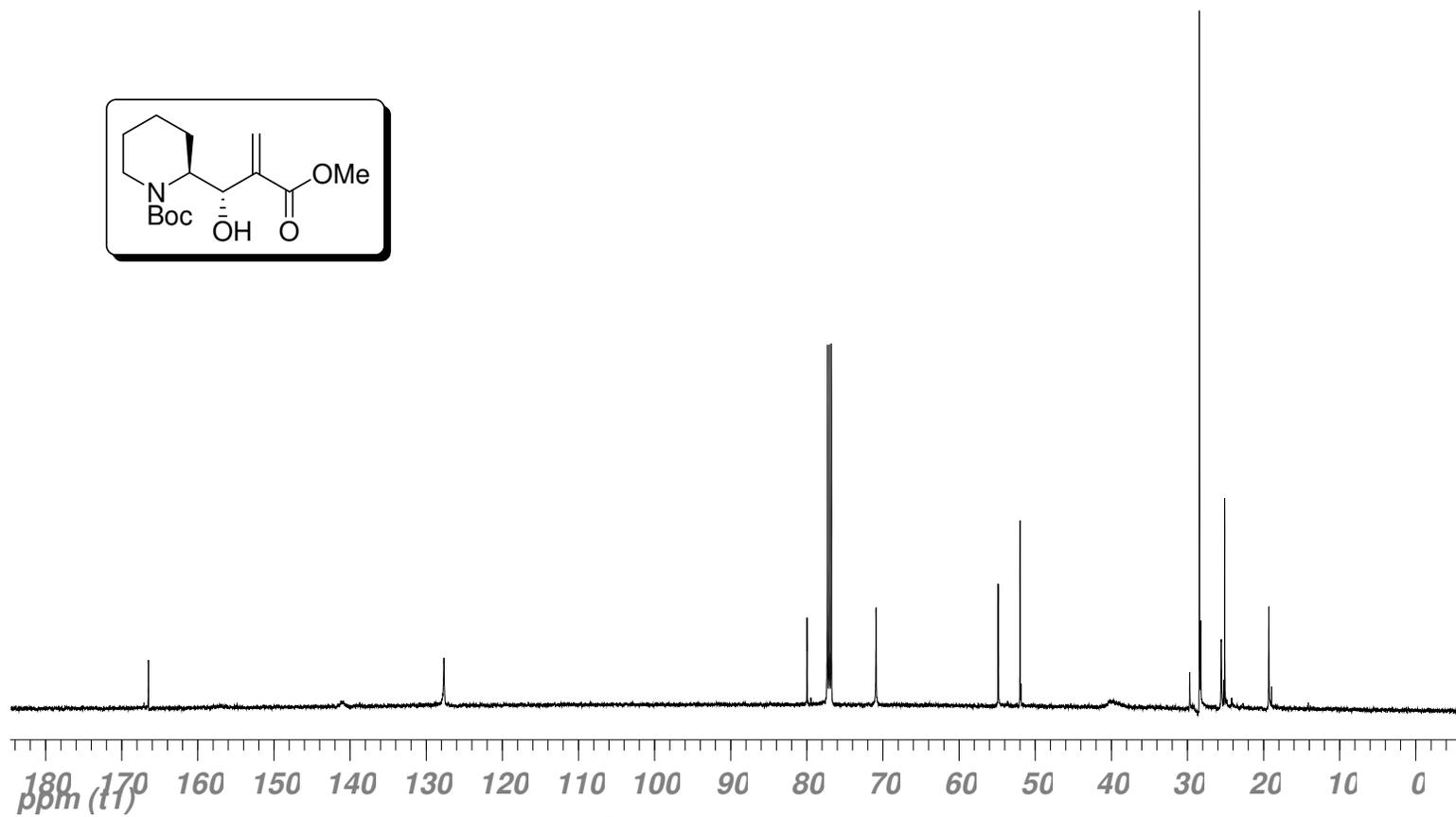
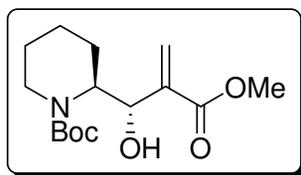
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR): Composto **23 anti**.

# Espectros



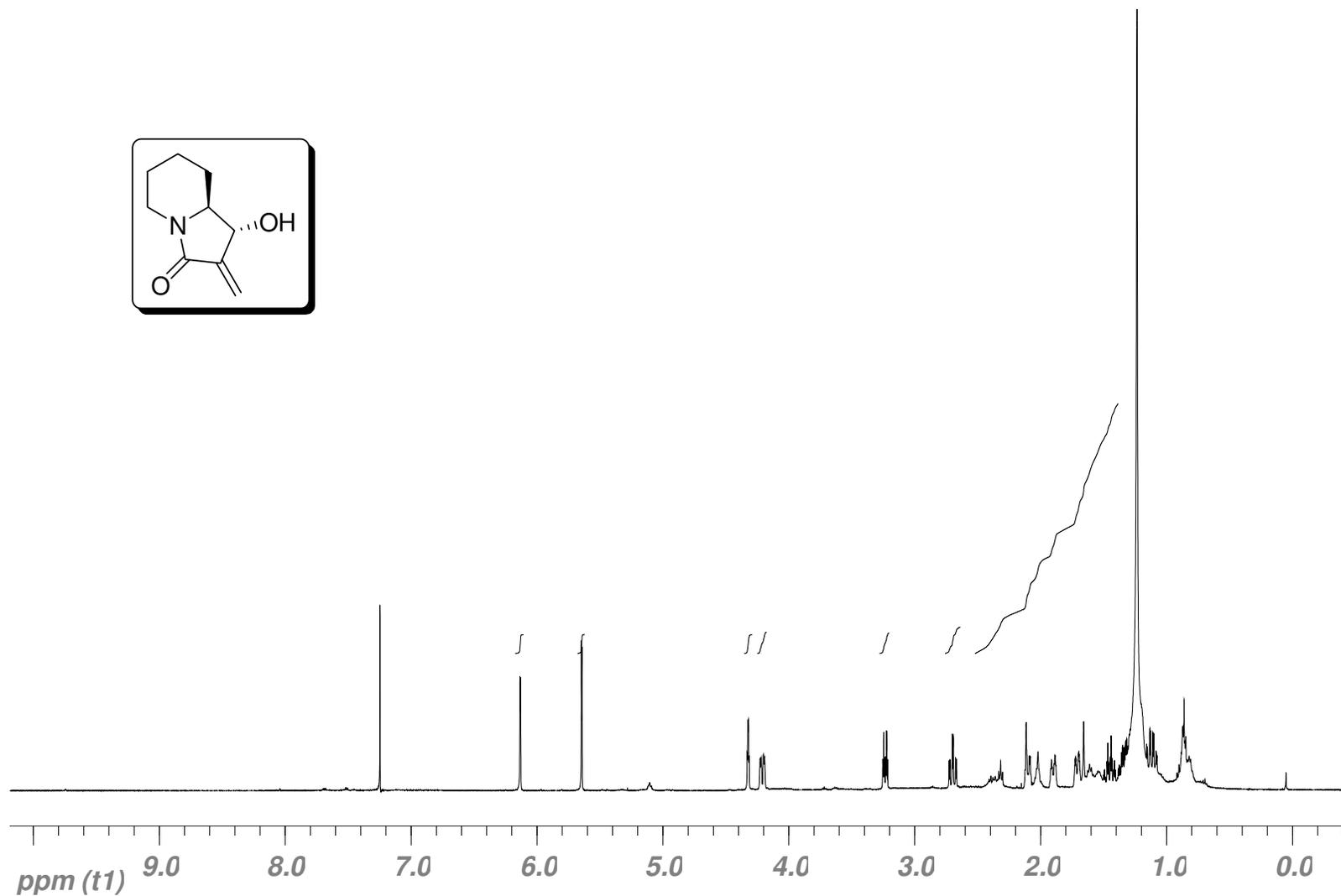
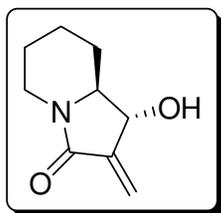
Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **23 syn**.

# Espectros



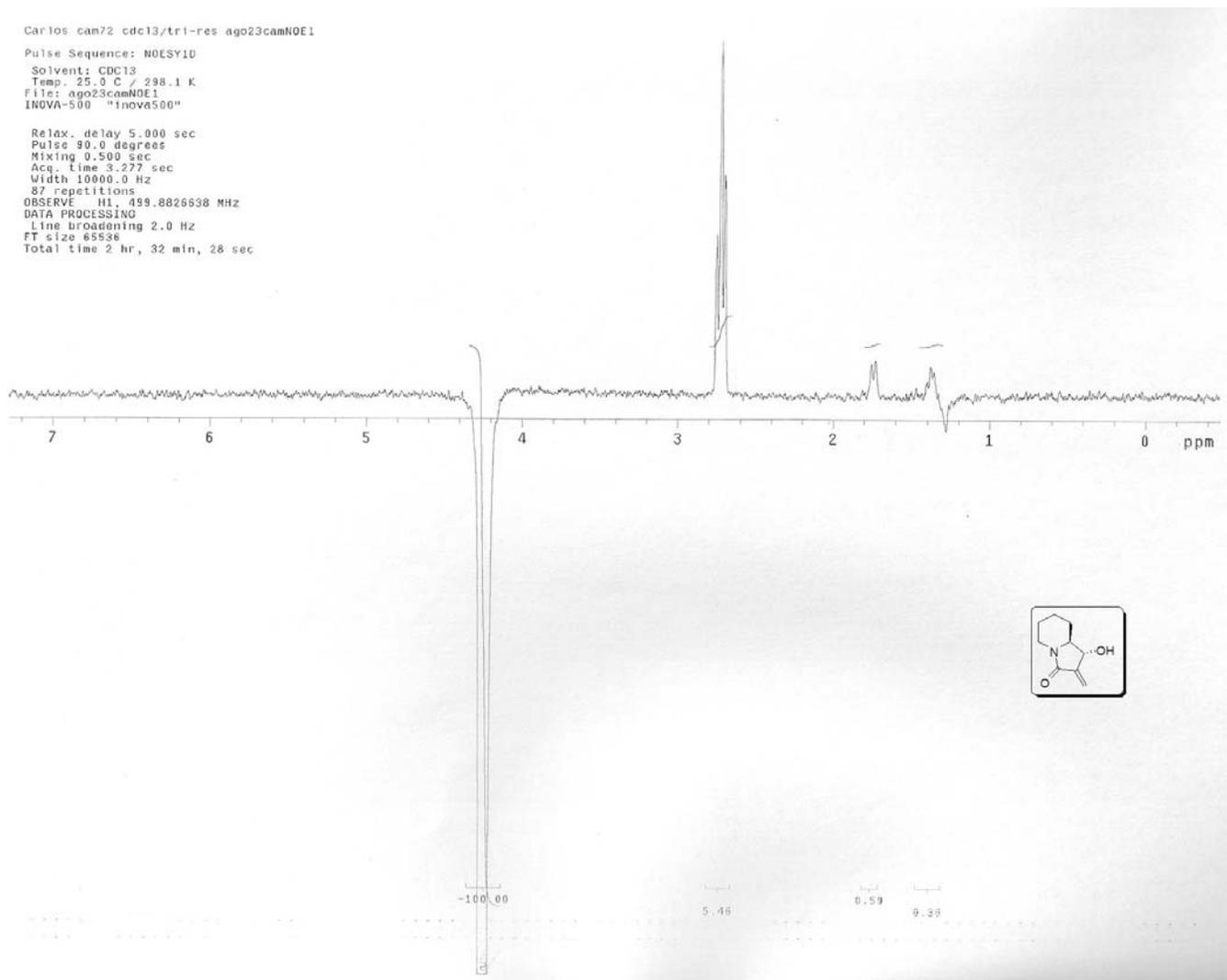
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **23 syn**.

# Espectros



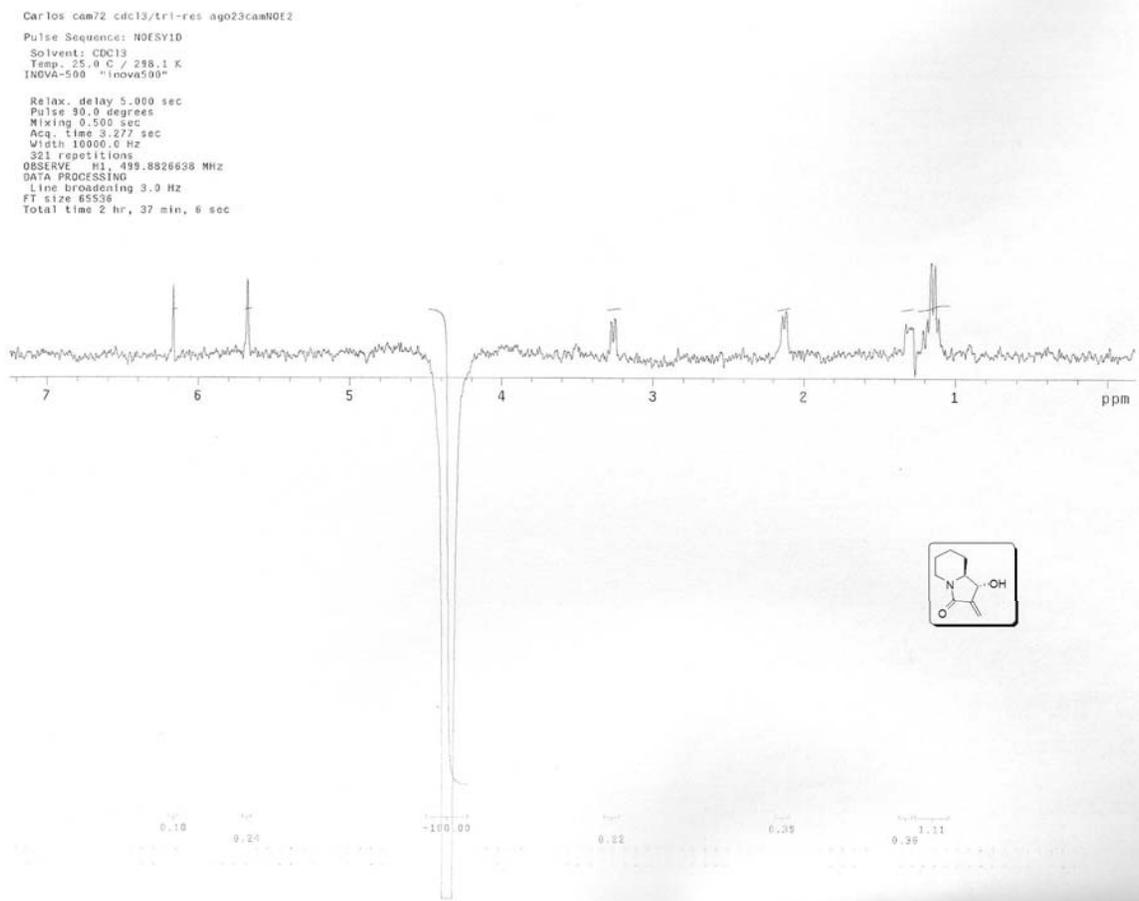
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **24**.

## Espectros



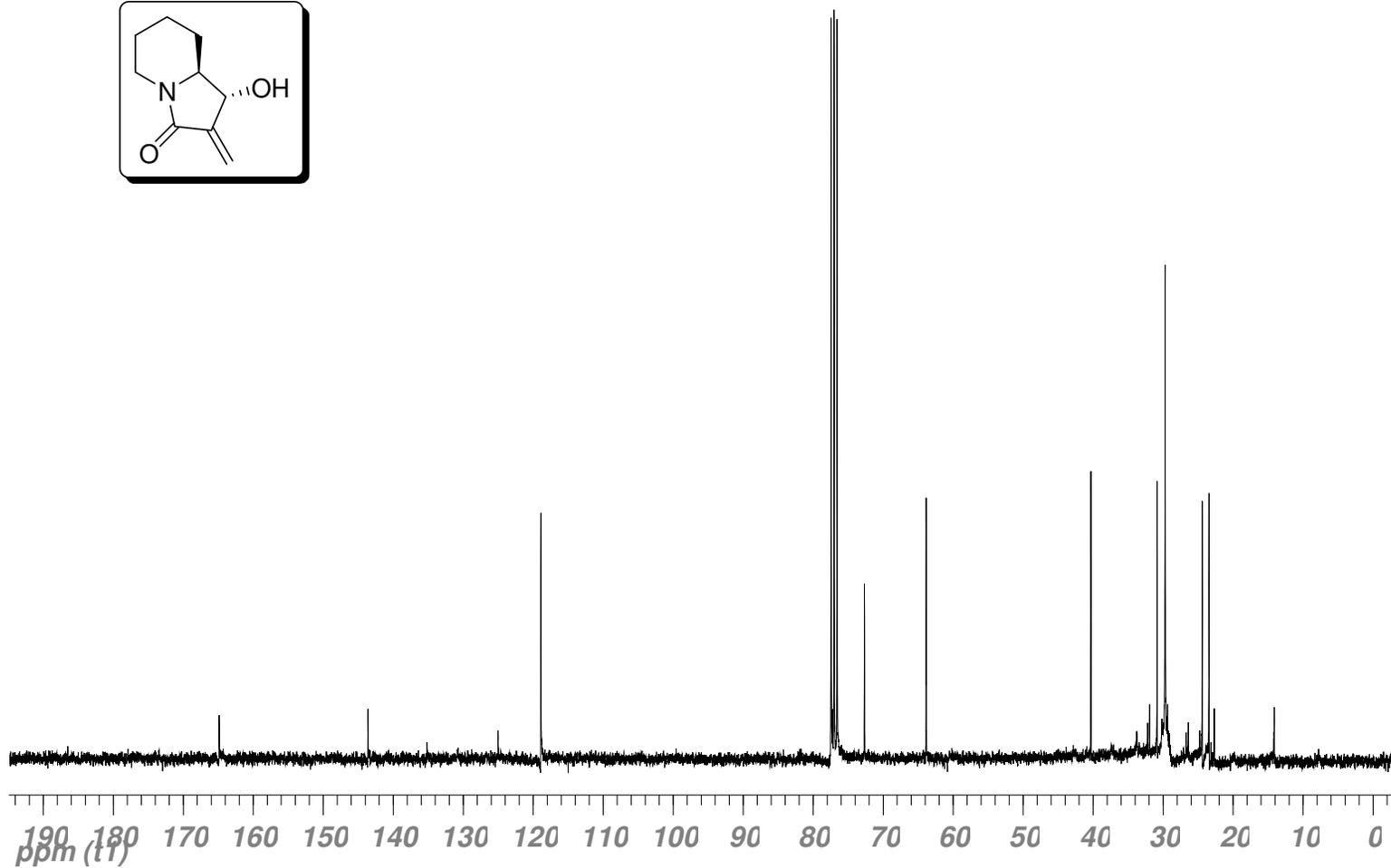
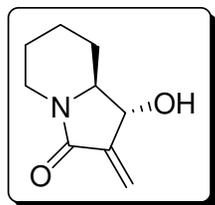
Espectro de **NOESY-1D** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **24**.

## Espectros



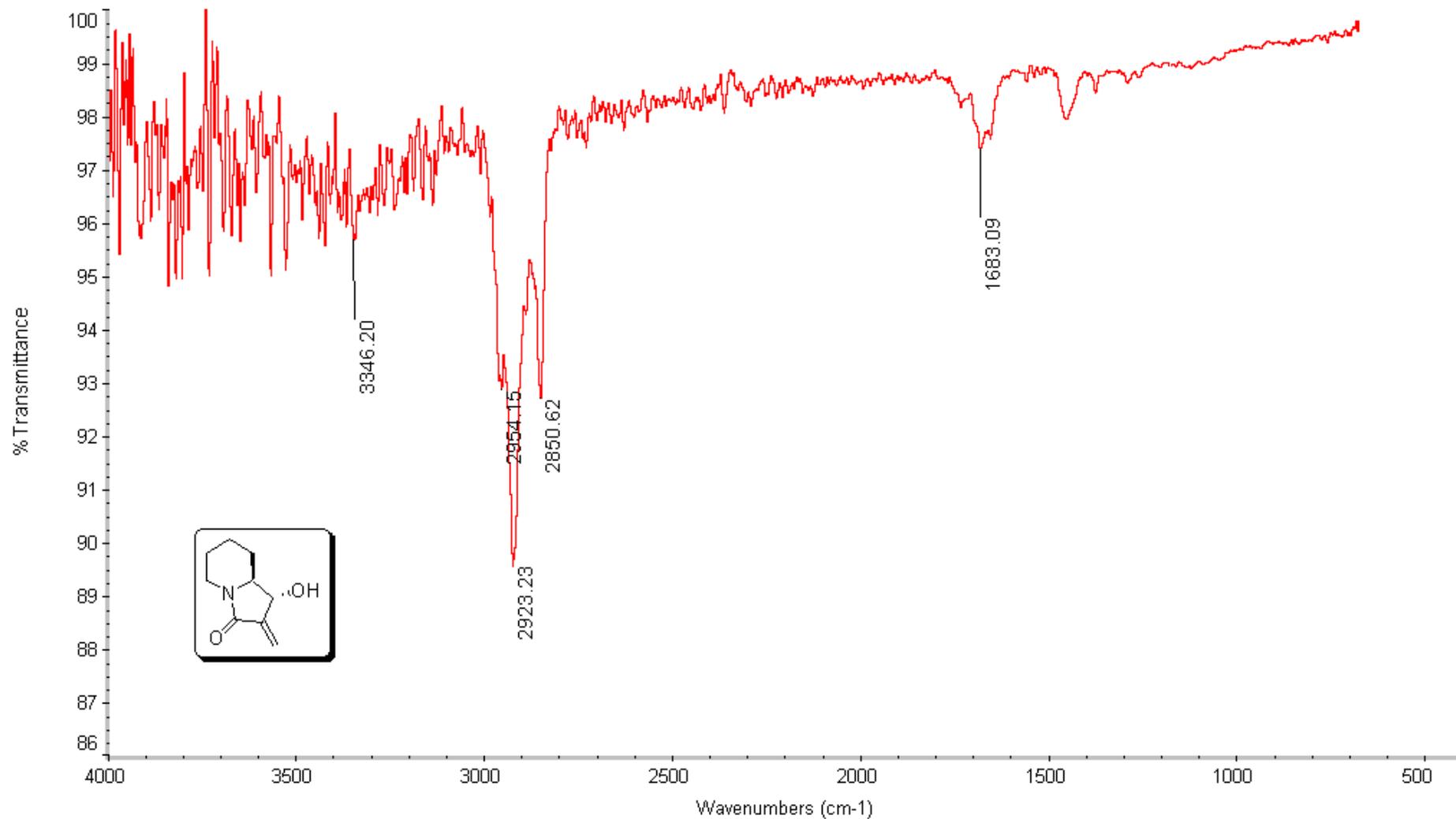
Espectro de **NOESY-1D** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **24**.

# Espectros



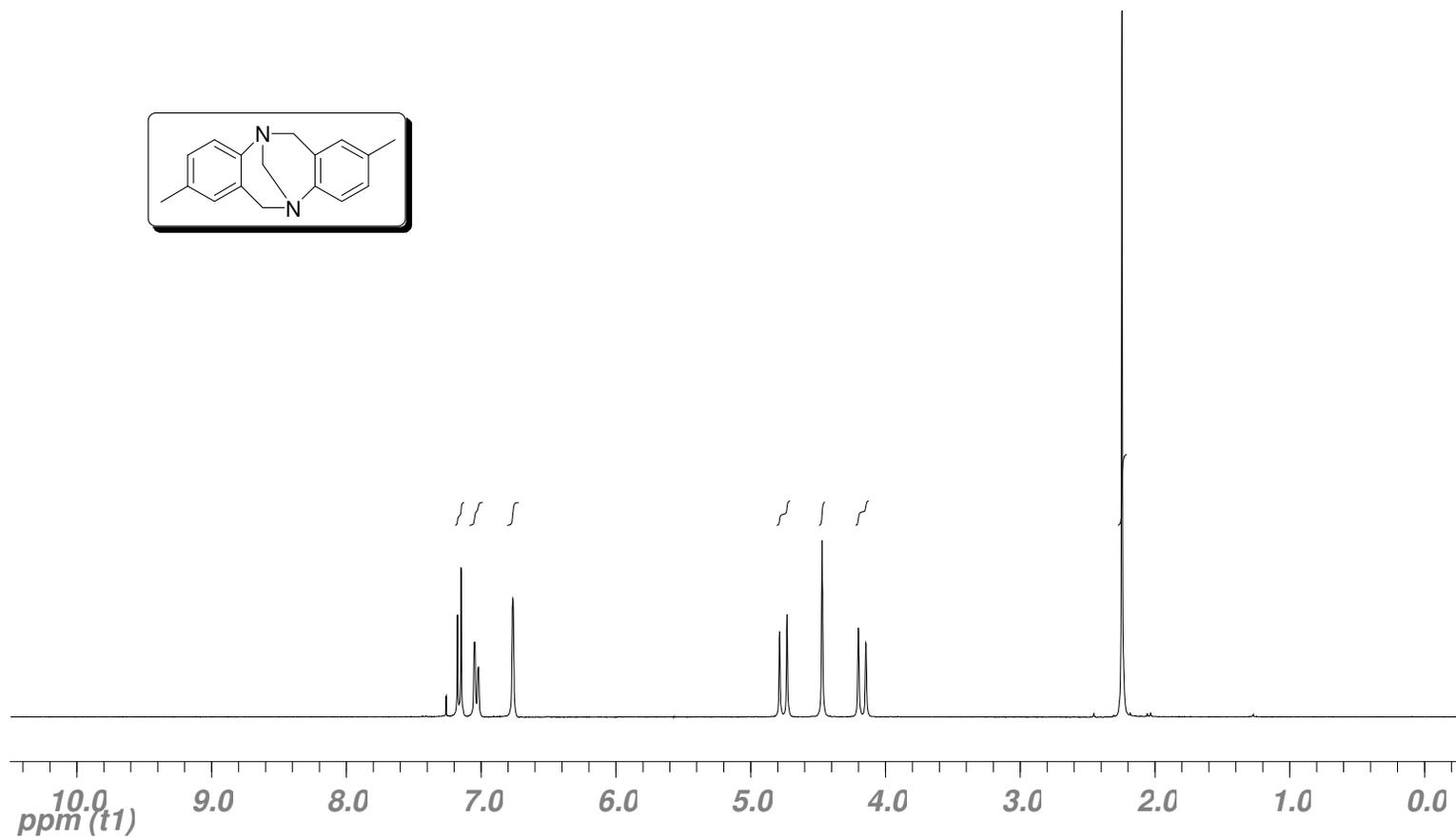
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **24**.

## Espectros



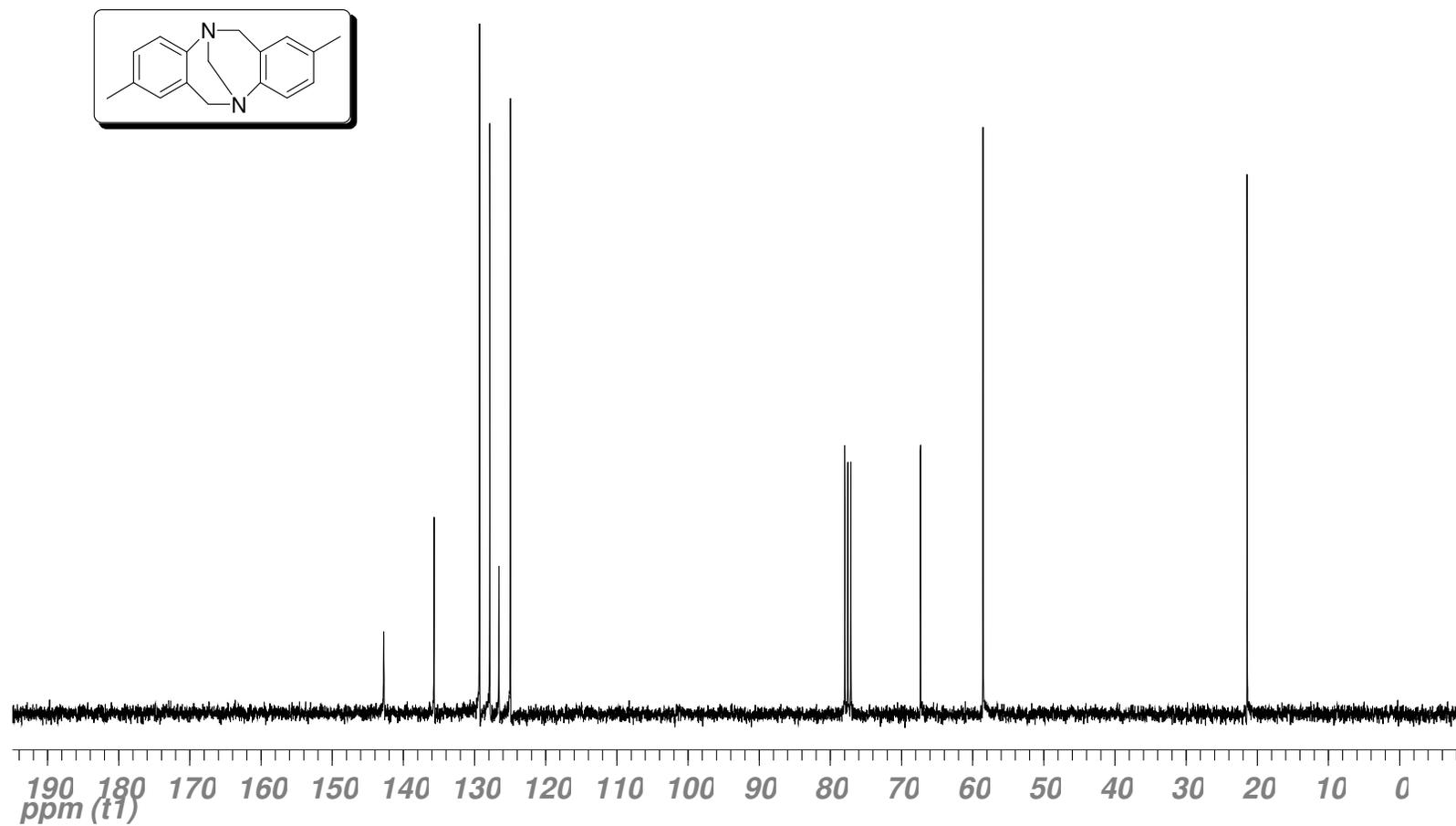
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **24**.

# Espectros



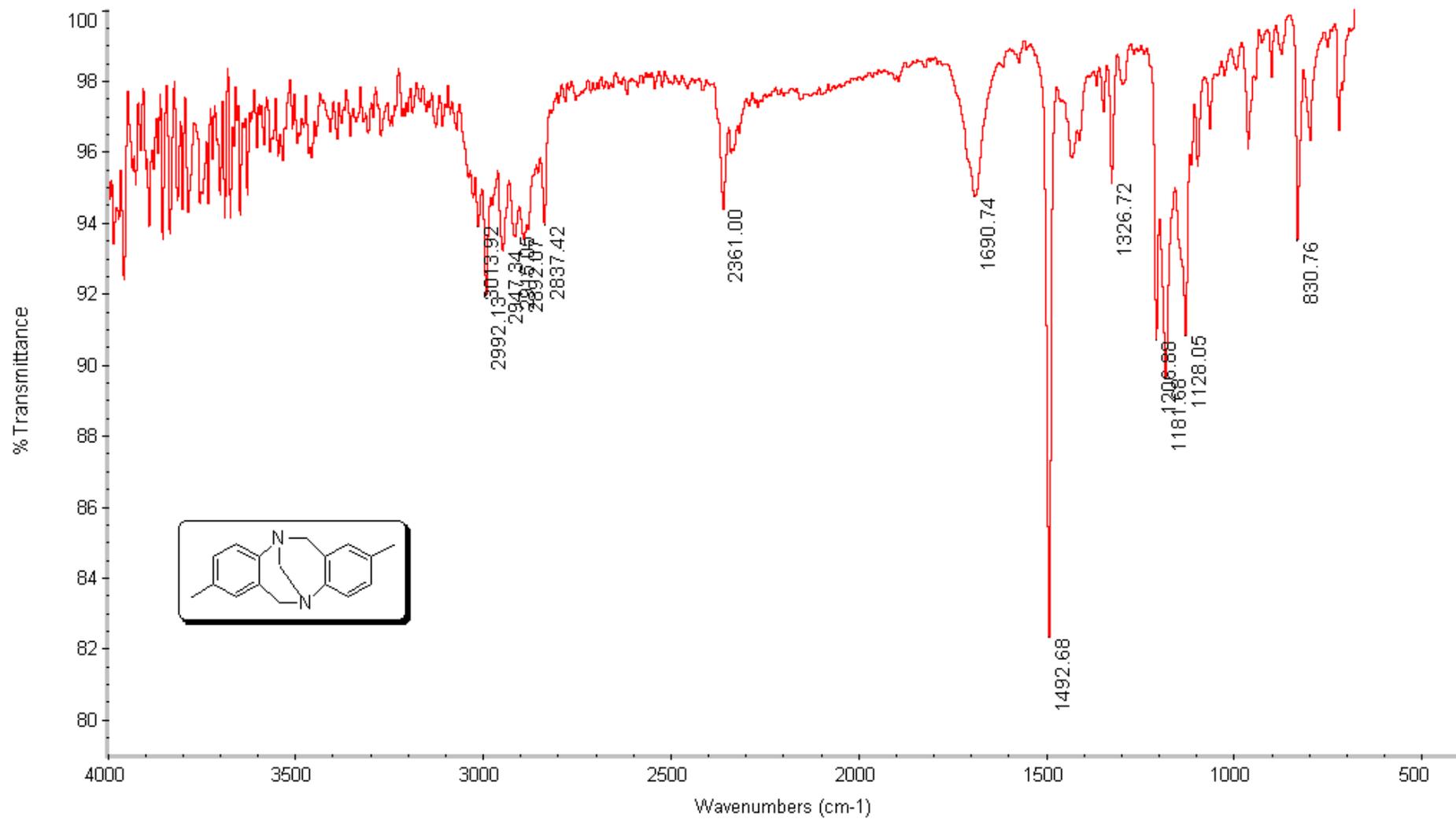
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 1.

# Espectros



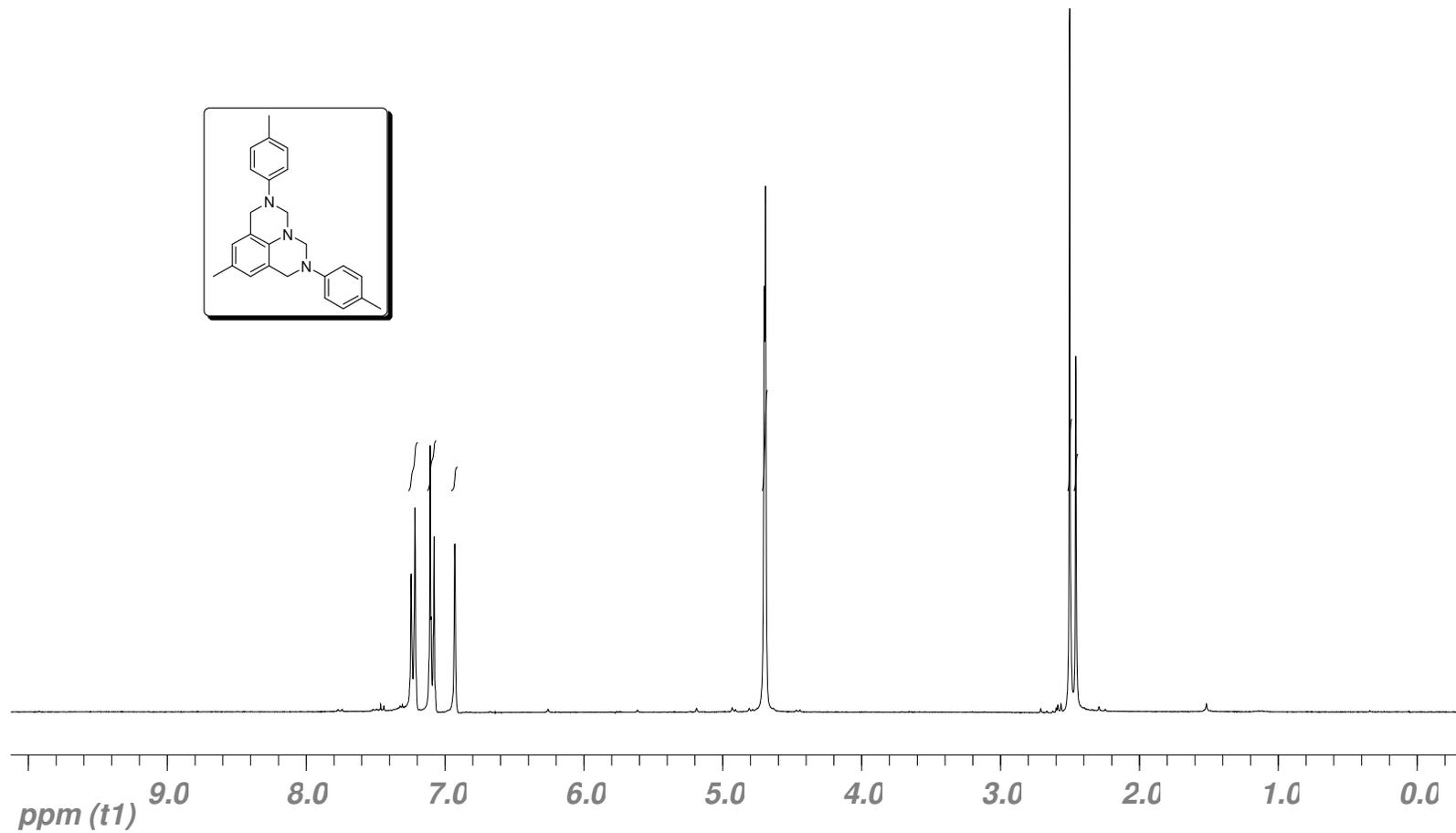
Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto 1.

## Espectros



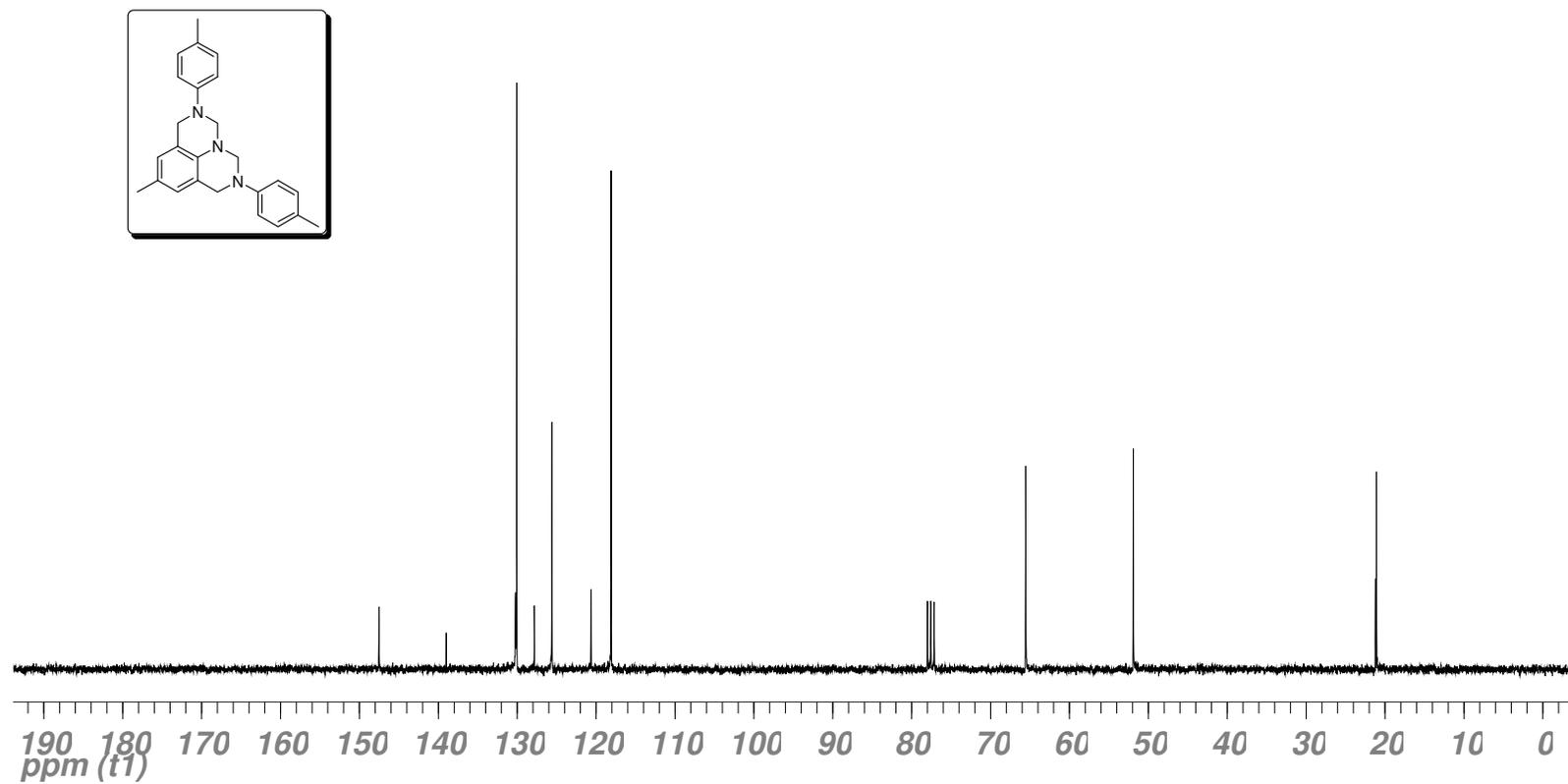
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **1**.

# Espectros



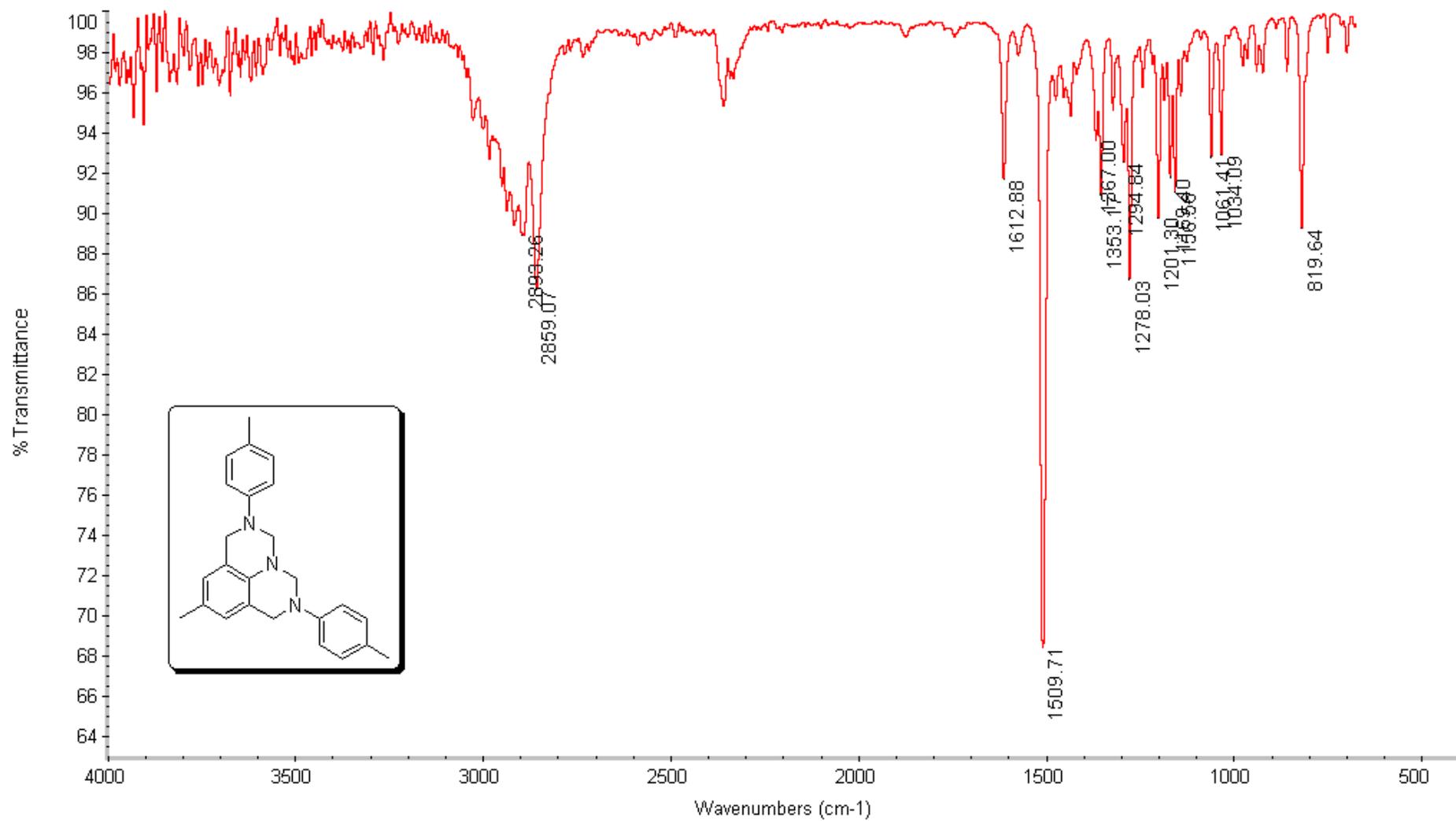
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 5.

# Espectros



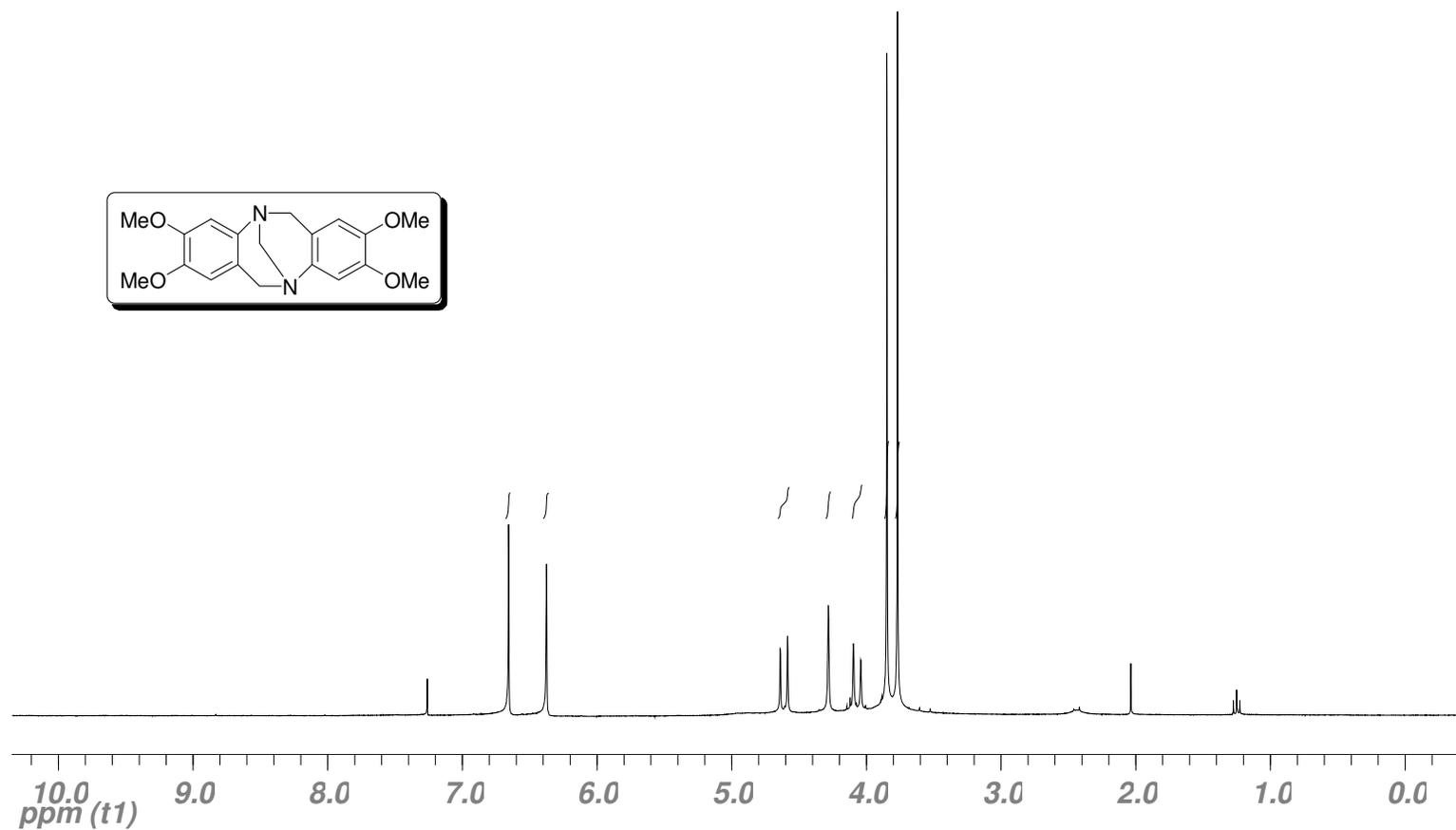
Espectro de <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto 5.

## Espectros



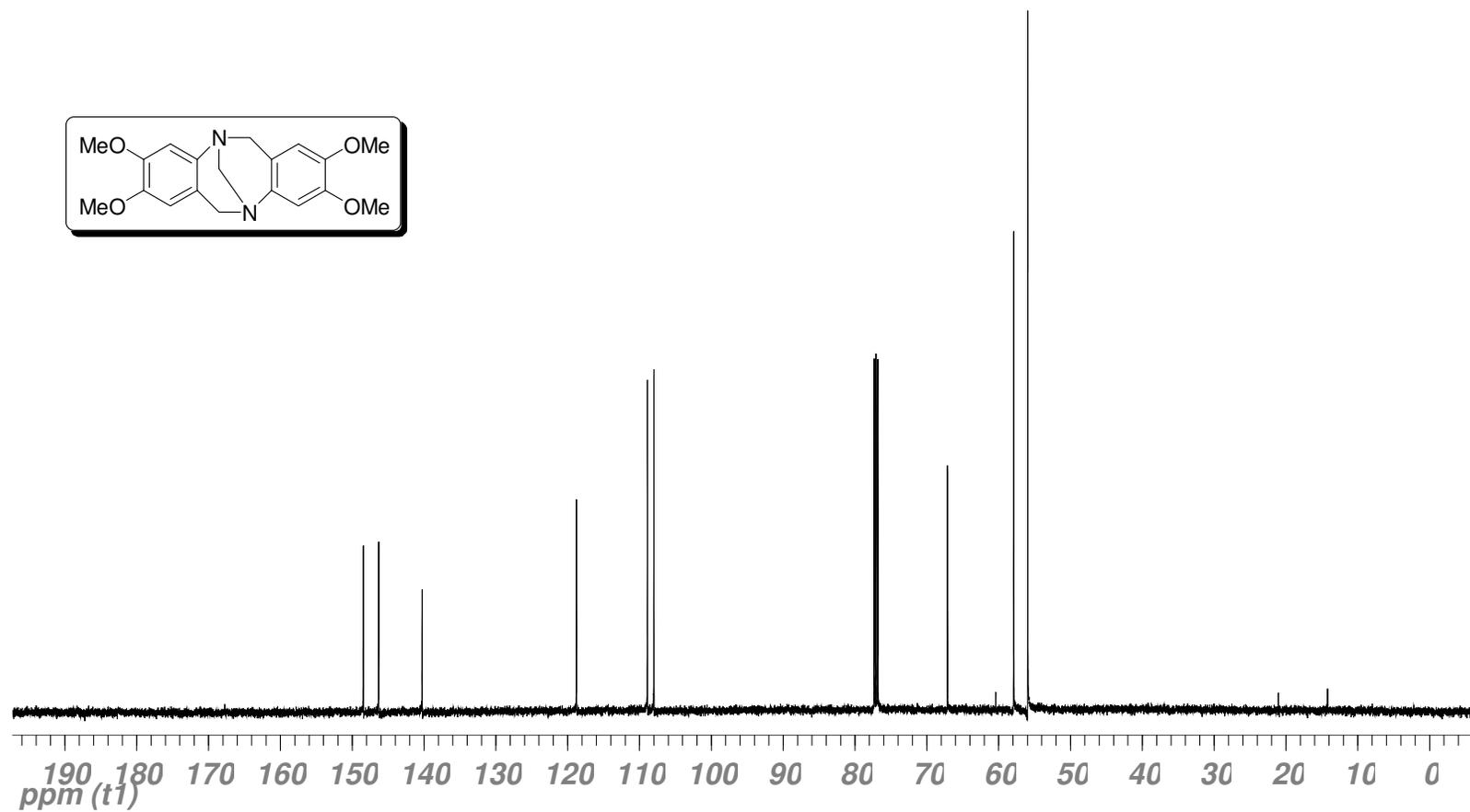
Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **5**.

# Espectros



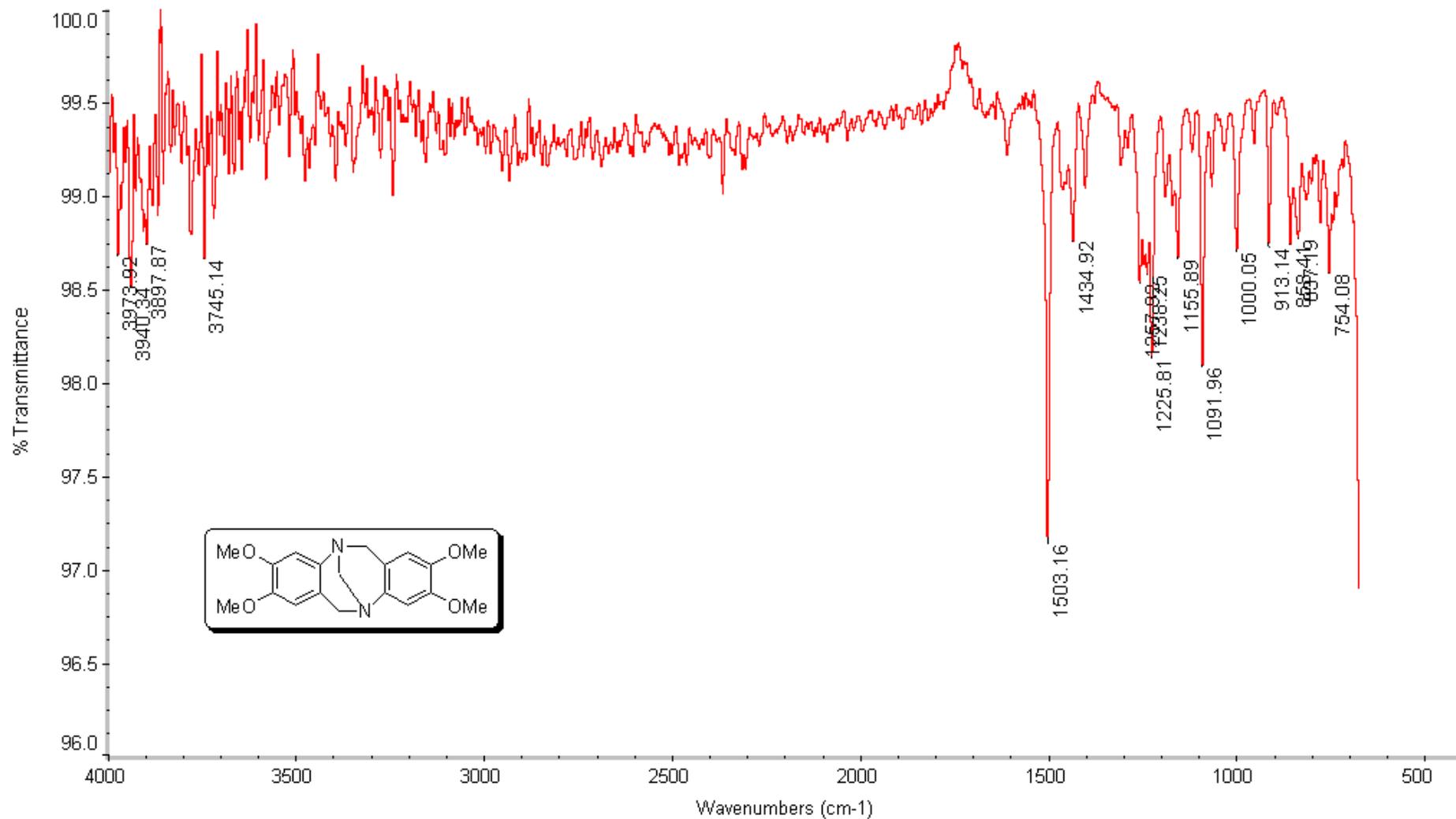
Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do produto **12**.

# Espectros



Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto **12**.

## Espectros



Espectro de **IV** (cristal de Ge) do produto **12**.