UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

KELLER GUILHERME GUIMARÃES

Síntese de isocumarinas, 3,4-diidroisocumarinas, dibenzoxazepinonas e síntese parcial da (±)-paralicolina A

Belo Horizonte
2015

UFMG/ICEx/DQ. 1.119ª
T. 504ª

KELLER GUILHERME GUIMARÃES

Síntese de isocumarinas, 3,4-diidroisocumarinas, dibenzoxazepinonas e síntese parcial da (±)-paralicolina A

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências - Química.

Belo Horizonte
2015

G963s
2015
D

Guimarães, Keller Guilherme
Síntese de isocumarinas, 3,4-diidroisocumarinas, dibenzoxazepinonas e síntese parcial da (±)-paralicolina A [manuscrito] / Keller Guilherme Guimarães. 2015.
299 f. : il.

Orientadora: Rosemeire Brondi Alves.
Coorientadora: Rossimiriam Pereira de Freitas.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química Orgânica - Teses 2. Síntese Orgânica - Teses 3. Produtos naturais – Teses 4. Compostos aromáticos – Síntese – Teses 5. Mecanismos de reações orgânicas - Teses I. Alves, Rosemeire Brondi, Orientadora II. Freitas, Rossimiriam Pereira de, Coorientadora III. Título.

CDU 043

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEx
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3409-5732
E-MAIL: pgquimic@qui.ufmg.br

UFMG

"Síntese de Isocumarinas, 3-4-Diidroisocumarinas, Dibenzoxazepinonas e Síntese Parcial da (±) Paralicolina A"

Keller Guilherme Guimarães

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Profa. Rosemeire Brondi Alves - Orientadora
UFMG

Prof. Adão Aparecido Sabino
UFMG

Prof. Jarbas Magalhães Resende
UFMG

Prof. Giuliano Cesar Clososki
USP

Prof. José Augusto Ferreira Perez Villar
UFSJ

Belo Horizonte, 29 de outubro de 2015.

Dedicado à memória de meu avô, Mauro Cordeiro Máximo.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Rosemeire Brondi Alves, pela oportunidade, pelos ensinamentos e pela paciência nos momentos mais difíceis.

À Profa. Rossimiriam Pereira de Freitas, pela coorientação e ajuda no desenvolvimento do trabalho.

Ao Prof. Victor Snieckus, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo, pela receptividade e pelo exemplo profissional e de vida.

À Luiza, pelo seu amor, carinho, companheirismo, por aguentar meu mau humor e por nunca me deixar desistir.

Aos professores da pré-banca e da banca, pela colaboração na conclusão deste trabalho.

A todos os professores que direta ou indiretamente contribuíram para minha formação.

Aos colegas de laboratório, Fernando, Tiago, Guilherme, Flaviane, Felipe, Laureana, Mariana, Vanessa, Bruno e Soraia, pela ajuda e pelos momentos de descontração.

Aos colegas do Snieckus Group, Matt, Lívia, Sara, Chris, Frank, Toni, Katie, John, Michael, Jenn, Ashish, Suneel, Anna, Yigang, Bo, Anton e Tim, por tornarem Kingston meu segundo lar.

A todos que de alguma forma colaboraram com este trabalho.

Aos funcionários do DQ - UFM e do Chernoff Hall – Queen's University, por nunca se ausentarem dos bastidores do conhecimento.

Aos meus grandes amigos, Iuri, Sebastião e Jorge, que sempre torceram pelo meu sucesso.

Aos meus irmãos, Clara e Juninho, pela torcida.

Aos colegas e alunos da UNIFENAS-BH, pelas palavras de incentivo e apoio.

Aos meus mestres, colegas e alunos do jiu-jitsu, minha maior válvula de escape.

“Eu odiava cada minuto dos treinos, mas dizia para mim mesmo: não desista! Sofra agora e viva o resto de sua vida como um campeão”.

(Muhammad Ali)

RESUMO

Na primeira parte da tese é descrita a síntese de uma série de novos derivados de isocumarinas, utilizando-se o acoplamento cruzado Castro-Stephens, com rendimentos moderados a bons. Também novos derivados de 3,4-diidroisocumarinas foram obtidos por meio de hidrogenação catalítica dos correspondentes precursores isocumarínicos com rendimentos moderados a excelentes. Esses compostos foram avaliados *in vitro* quanto a suas atividades antiproliferativas. A 3,4-diidroisocoumarina (**1.57**) foi o composto mais ativo da série, exibindo uma potente atividade antiproliferativa e elevada seletividade contra as células de câncer de mama (MCF-7, CI_{50}=0,66 mg/mL).

Na segunda parte da tese é relatada a síntese total da (±)-paralicolina A (**2.7**), isolada das raízes de *Clusia paralycola*. Inicialmente houve a preparação de matérias-primas através de metalação *orto*-dirigida (D*o*M), que forneceu um padrão de substituição necessário para a síntese proposta. A combinação dessa metodologia com as técnicas de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura e Heck propiciou a síntese dos compostos biarílicos polissubstituídos. A aplicação sintética da metalação remotamente dirigida forneceu o sistema fenantrol. A etapa chave envolveu a redução de Birch do anel fenantreno para o sistema de 9,10-diidrofenantreno.

Na terceira e última parte, é relatado o desenvolvimento de uma metodologia para a síntese de dibenzoxazepinonas (**3.13**) substituídas, isenta de catalisadores metálicos, usando-se um processo *domino* convergente S_NAr/Smiles/S_NAr. Diversos substratos foram avaliados, demonstrando a importância crítica de efeitos eletrônicos do anel sobre a eficiência do processo.

Palavras-chave: isocumarinas; 3,4-diidroisocumarinas; paralicolina A; *orto*-metalação; dibenzoxazepinonas; rearranjo de Smiles.

ABSTRACT

Synthesis of Isocoumarins, 3,4-Dihydroisocoumarins, Dibenzoxazepinones and Partial Synthesis of (±)-Paralicolyn A.

In the first part of this thesis describes the synthesis of a series of novel derivatives of isocoumarins, using the Castro-Stephens cross coupling with moderate to good yields. Also novel derivatives of 3,4-diidroisocoumarins were obtained by catalytic hydrogenation of the corresponding precursors in moderate to excellent yields. These compounds were evaluated in vitro for their antiproliferative activities. The 3.4-diidroisocoumarin (**1.57**) was the most active compound of the series, exhibiting a potent antiproliferative activity and high selectivity against breast cancer cells (MCF-7, GI_{50}=0,66 μg mL^{-1}).

In the second part of the thesis is reported the total synthesis of (±)-paralycolin A (**2.7**), isolated from the roots of *Clusia paralycola*. Initially, there was the preparation of raw materials via directed *ortho* metalation (D*o*M), which provided a substitution pattern required for the proposed synthesis. Combining this methodology with the techniques of cross-coupling Suzuki-Miyaura and Heck led to the synthesis of polysubstituted biaryl compounds. Synthetic application of directed remote metalation provided the phenanthrol system. The key step involved the Birch reduction of the phenanthrene ring to a 9,10-dihydrophenanthrene system.

In the third and last part, it is reported the development of a methodology for the synthesis of substituted dibenzoxazepinones (**3.13**), free of metal catalysts using a convergent process domino SNAr / Smiles / SNAr. Various substrates were evaluated, demonstrating the critical importance of electronic effects of the ring on the process efficiency.

Keywords: isocoumarins; 3,4-dihydroisocoumarins; paralycolin A; D*o*M; dibenzoxazepinones; Smiles rearrangement.

Lista de Ilustrações

Figura 1.1	Esqueleto básico das isocumarinas (**1.1**) e 3,4-diidroisocumarinas (**1.2**).....	3
Figura 1.2	8-hidroxi-3-(3',4'-diidroxifenil)-4-metilisocumarina, composto com promissora atividade citotóxica.....	3
Figura 1.3	Isocumarinas fluoradas: **1.4**, composto com excelente atividade antimetastática *in vitro*; **1.5**, composto com proeminente atividade anti-inflamatória *in vivo*.....	4
Figura 1.4	Fórmulas estruturais da (3*R*,4*R*)-(-)-6-metoxi-3,4-diidro-3-pentil-4-acetoxi-1*H*-2-benzopiran-1-ona e do flavonoide narigina.....	5
Figura 1.5	3,4-Diidroisocumarinas naturais ativas contra *Plasmodium falciparum* K1 multi-resistente e o padrão cloroquina.....	5
Figura 1.6	Ácido homoftálico, um material de partida comum em rotas clássicas de síntese de isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas.....	6
Figura 1.7	Síntese de isocumarina via condensação de Claisen seguida de descarboxilção.....	6
Figura 1.8	Síntese estereosseletiva de 3,4-diidroisocumarinas.....	7
Figura 1.9	Síntese de isocumarinas a partir de derivados do ácido 2-iodobenzoico, sem a presença de catalisadores.....	7
Figura 1.10	Síntese de isocumarinas 3,4-dissubstituídas *via* acoplamento oxidativo catalisado por ródio.....	8
Figura 1.11	Reação de obtenção de isocumarinas *via* reação de Stille.....	8
Figura 1.12	Reação de obtenção de 3,4-diidroisocumarinas 3-substituídas *via* reação de Heck-Matsuda.....	9
Figura 1.13	Reação de obtenção de isocumarinas 3,4-dissubstituídas em reação *tandem* catalisada por Pd.....	9
Figura 1.14	Reação de obtenção de isocumarinas 3-substituídas *via* acoplamento de Sonogashira.....	10
Figura 1.15	Reação de Castro-Stephens.....	10
Figura 1.16	Exemplo do uso da *trans*-4-hidroxi-L-prolina como aditivo na síntese de isocumarinas do tipo **1.44**.....	11
Figura 1.17	Estruturas das isocumarinas a serem sintetizadas neste trabalho....	12

Figura 1.18	Estruturas das 3,4-diidroisocumarinas a serem sintetizadas neste trabalho.....	13
Esquema 1.1	Síntese da isocumarina **1.45** *via* reação de Castro-Stephens.....	14
Figura 1.19	Ftalídeo (**1.66**) e isocumarina (**1.67**): produtos da reação original de Castro-Stephens.....	15
Esquema 1.2	Reação de obtenção de isocumarinas em uma reação "*one pot*".....	15
Esquema 1.3	Proposta de mecanismo geral para o acoplamento cruzado de Castro-Stephens.....	17
Esquema 1.4	Proposta alternativa de mecanismo para o acoplamento cruzado de Castro-Stephens.....	17
Esquema 1.5	Proposta de mecanismo para a lactonização catalisada pelo íon cobre.....	18
Esquema 1.6	Proposta alternativa de mecanismo para a lactonização catalisada pelo íon cobre.....	18
Esquema 1.7	Ciclo catalítico do cobre em um acoplamento cruzado, utilizando um aminoácido como ligante bidentado.....	19
Figura 1.20	Estrutura molecular do complexo [N{(C_3F_7)C(Dipp)N}$_2$]Cu(EtC≡CEt).....	20
Esquema 1.8	Proposta de mecanismo para a reação de formação das isocumari-ri-nas.....	20
Figura 1.21	Possível intermediário na reação de formação das isocumarinas.....	21
Figura 1.22	Deca-4,6-diino-1,10-diol (**1.86**), dímero do 4-pentin-1-ol.....	21
Esquema 1.9	Reação de obtenção da 3-(hidroximetil)-7-metoxi-1*H*-isocromen-1-ona (**1.46**).....	22
Esquema 1.10	Reação de obtenção da 3-(3-hidroxipropil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.47**).....	22
Esquema 1.11	Reação de obtenção da 3-(hidroximetil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.48**).....	22
Esquema 1.12	Reação de obtenção da isocumarina 7-metoxi-3-(3'-(pentiloxi)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.49**).....	23
Esquema 1.13	Proposta de síntese para o alcino 3-(3'-(pent-4''-in-1-iloxi)propil)piridina (**1.92**).....	23
Esquema 1.14	Reação de obtenção do alcino 3-(3'-(pent-4''-in-1-iloxi)propil)piridina (**1.92**).....	24

Esquema 1.15	Reação alternativa para obtenção do alcino 3-(3'-(pent-4''-in-1-iloxi)propil)piridina (**1.92**).....	24
Esquema 1.16	Reação de obtenção da isocumarina 7-metoxi-3-(3'-(3''-(piridin-3'''-il)propoxi)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.50**).....	24
Esquema 1.17	Sequência de reações utilizadas na obtenção da isocumarina 7-metoxi-3-((3'-(piridin-3''-il)propoxi)metil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.51**).....	25
Esquema 1.18	Reação de obtenção das isocumarinas 7-metoxi-3-(3'-(1''-fenil-1*H*-tetrazol-5''-iltio)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.52**) e 7-metoxi-3-(3'-(5''-fenil-1*H*-tetrazol-1''-il)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.53**).....	26
Esquema 1.19	Obtenção da 3,4-diidroisocumarina 3-(3-hidroxipropil)-7-metoxiisocroman-1-ona (**1.54**) em três etapas.....	27
Figura 1.23	Taxa de mortalidade específica por neoplasias malignas no Brasil entre 1990 e 2009.....	31
Figura 1.24	Curvas de porcentagem de crescimento celular versus concentração (μg/mL) das isocumarinas **1.45** a **1.53** e 3,4-diidroisocumarinas **1.54**, **1.55**, **1.57**, **1.58**, **1.61** e **1.62**. U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786**–**0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata), HaCat (queratinócito humano, célula normal imortalizada).....	33 a 35
Figura 2.1	Primeira estrutura atribuída à paralicolina A.....	64
Figura 2.2	Cedrelina A (**2.2**) e cedrelina B (**2.3**).....	64
Figura 2.3	Isômero da cedrelina B (**2.4**) e composto permetilado (**2.5**).....	65
Figura 2.4	Estrutura correta da paralicolina A.....	65
Figura 2.5	(±)-Paralicolina A.....	66
Esquema 2.1	Análise retrossintética simplificada para a (±)-paralicolina A (**2.7**)....	67
Esquema 2.2	Síntese do ácido (2-(dietilcarbamoil)-3-metoxi-5-(metoximetoxi)fenil borônico (**2.12**).....	68
Esquema 2.3	Síntese do 4-metoximetoxibenzoato de metila (**2.14**).....	68
Esquema 2.4	Mecanismo da reação de formação do 4-metoximetoxibenzoato de metila (**2.14**).....	68

Esquema 2.5	Síntese da *N,N*-dietil-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.15**).....	69
Esquema 2.6	Proposta de mecanismo da reação de formação da *N,N*-dietil-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.15**).....	69
Esquema 2.7	Visão geral da reação de metalação *orto*-dirigida.....	70
Esquema 2.8	Síntese da *N,N*-dietil-2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.16**)...	70
Esquema 2.9	Proposta de mecanismo da reação de formação do intermediário (2-(dietilcarbamoil)-5-(metoximetoxi)fenil)boronato de dimetila (**2.22**)……	71
Esquema 2.10	Proposta de mecanismo da reação de formação do intermediário *N*,*N*-dietil-2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.16**).....	72
Esquema 2.11	Síntese da *N,N*-dietil-2-metoxi-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.17**)...	72
Esquema 2.12	Síntese do ácido (2-(dietilcarbamoil)-3-metoxi-5-(metoximetoxi)fenil)borônico (**2.12**).....	72
Esquema 2.13	Síntese do 3,4-dimetoxi-2-metilfenil trifluorometanossulfonato (**2.11**).....	73
Esquema 2.14	Síntese do 3,4-dimetoxifenol (**2.24**).....	73
Esquema 2.15	Proposta de mecanismo da reação de formação do intermediário 3,4-dimetoxifenol (**2.24**).....	74
Esquema 2.16	Síntese do 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)benzeno (**2.25**).....	74
Esquema 2.17	Síntese do 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)3-metilbenzeno (**2.26**).....	75
Esquema 2.18	Proposta simplificada de mecanismo da reação de formação do intermediário 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)3-metilbenzeno (**2.26**)...	75
Esquema 2.19	Síntese do 3,4-dimetoxi-2-metilfenol (**2.27**).....	76
Esquema 2.20	Proposta de mecanismo da reação de formação do intermediário 3,4-dimetoxi-2-metilfenol (**2.27**).....	76
Esquema 2.21	Síntese do 3,4-dimetoxi-2-metilfenil trifluorometanossulfonato (**2.11**).....	76
Esquema 2.22	Síntese da *N*,*N*-dietil-3,3',4'-trimetoxi-5-(metoximetoxi)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (**2.28**).....	77

Esquema 2.23	Proposta de mecanismos para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, adaptado à formação do intermediário *N*,*N*-dietil-3,3',4'-trimetoxi-5-(metoximetoxi)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (**2.28**).....	78
Esquema 2.24	Síntese do 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-ol (**2.10**).....	79
Esquema 2.25	Visão geral da reação de metalação remota lateral dirigida em um sistema biarílico.....	79
Esquema 2.26	Proposta simplificada de mecanismo para a formação do 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-ol (**2.10**).....	80
Esquema 2.27	Síntese do trifluorometanossulfonato de 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-il (**2.32**).....	80
Esquema 2.28	Síntese da 1-(1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-il)etan-1-ona (**2.9**).....	80
Esquema 2.29	Proposta simplificada de mecanismo para a reação de Heck.....	81
Esquema 2.30	Ativação do $Pd(OAc)_2$ pelo dppp.....	82
Esquema 2.31	Diferenças na regiosseletividade da reação de Heck utilizando um enol-éter como substrato.....	82
Esquema 2.32	Obtenção da cetona **2.9** após elaboração ácida.....	83
Esquema 2.33	Tentativas de redução no sistema modelo 9-acetilfenantreno (**2.35**).....	84
Esquema 2.34	Condição utilizada para a redução do composto **2.9**.....	85
Esquema 2.35	Mecanismo geral para a redução de Birch.....	86
Esquema 2.36	Obtenção do 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)-9-(prop-1-en-2-il)-9,10-diidrofenantreno (**2.8**).....	86
Esquema 2.37	Plano para obtenção da (±)-paralicolina A permetilada **2.5**.....	87
Esquema 2.38	Obtenção do intermediário 1,7,8-trimetoxi-10-(prop-1-en-2-il)-9,10-diidrofenantren-3-ol (**2.41**).....	88
Esquema 2.39	Síntese do fragmento cromeno a partir do intermediário **2.41**.....	88

Esquema 2.40	Regiosseletividade da síntese do fragmento cromeno em fenol contendo grupo doador de elétrons.....	88
Esquema 2.41	Mecanismo de formação do fragmento cromeno a partir de um fenol.....	89
Figura 2.6	Regiosseletividade na reação de formação do cromeno mediada pelo ácido fenilborônico.....	89
Esquema 3.1	Síntese de dibenzoxazepinonas catalisada por Pd associado a ligante fosfínico volumoso e rico em elétrons.....	115
Esquema 3.2	Síntese de dibenzoxazepinonas catalisada por cobre.....	115
Esquema 3.3	Proposta para o caminho da reação de ciclização Ullmann-Smiles na formação de benzoxazepinonas.....	116
Esquema 3.4	Proposta de síntese de dibenzoxazepinonas em processo *domino* seguindo a sequência de reações S_NAr/Smiles/S_NAr.....	117
Esquema 3.5	Proposta para aplicação das dibenzoxazepinonas obtidas como material de partida em algumas reações clássicas.....	117
Esquema 3.6	Síntese da 7-cloro-10-etilldibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (**3.13a**).....	119
Esquema 3.7	Síntese de dibenzoxazepinonas (**3.13a-g**), variando-se as 2-fluorobenzamidas (**3.17a-g**) de partida.....	120
Esquema 3.8	Reação geral de obtenção das 2-fluorobenzamidas.....	120
Esquema 3.9	Mecanismo para a primeira etapa (S_NAr) da reação de formação das dibenzoxazepinonas.....	122
Esquema 3.10	Mecanismo da reação de rearranjo de Smiles.....	122
Esquema 3.11	Síntese de dibenzoxazepinonas (**3.13h-n**) variando-se os 2-halofenóis (**3.11**) de partida.....	123
Esquema 3.12	Reatividade de grupos ortogonais nas dibenzoxazepinonas **3.13o** e **3.13p**.....	125
Esquema 3.13	Obtenção da 2-bromo-*N*-etil-6-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (**3.17h**).....	125

Lista de Tabelas

Tabela 1.1	Condições de otimização da reação de obtenção da isocumarina **1.45**.....	16
Tabela 1.2	Condições de otimização da reação de hidrogenação catalítica da isocumarina **1.45**.....	27
Tabela 1.3	Condições de reação e resultados obtidos nas reduções da isocumarinas por hidrogenação catalítica.....	29
Tabela 1.4	CI_{50}: Concentração Inibitória 50 – concentração necessária para inibir em 50% o crescimento celular.....	35
Tabela 2.1	Resultados da redução no sistema modelo 9-acetilfenantreno (**2.35**).....	84
Tabela 2.2	Condições e resultados da D*o*M em **2.8**.....	87
Tabela 3.1	Condições de otimização para a reação de síntese da 7-cloro-10-etilldibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (**3.13a**)…….	119
Tabela 3.2	Variações no anel da 2-fluorobenzamida (**3.17**)……	120
Tabela 3.3	Variações no anel do 2-halofenol (**3.11**)……..	123

Lista de Reduções (siglas, abreviaturas e símbolos)

786-0	células tumorais de rim
A.C.S.	American Chemical Society
ap	aparente
ATCC	American Type Culture Collection
BDE	energia de dissociação de ligação (bonding dissociation energy)
BHI	Brain Heart Infusion
^{n}BuLi	*n*-butil-lítio
^{s}BuLi	*sec*-butil-lítio
CAM	*ceric ammonium molybdate* (molibdato cérico amoniacal)
CCD	cromatografia em camada delgada
CG-EM	cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas
CIM	concentração inibitória mínima
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COSY	Correlation Spectroscopy
d	dupleto
dd	dupleto duplo
dt	dupleto triplo
DCM	diclorometano
DEPT-135	Distortionless Enhacement by Polarization Transfer 135
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMAP	*N,N*-dimetilaminopiridina
DreM	*Directed remote metalation*
D*o*M	*Directed ortho-metalation*
DOX	doxorrubicina

EDC	[1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida]
EI	*electron ionization* (ionização por elétrons)
EtOAc	acetato de etila
ESI	ionização por electrospray
FM	fórmula molecular
HaCat	células normais de queratinócitos humanos
Hex	hexano
HMBC	Heteronuclear-Multiple-Bond-Correlation Spectroscopy
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (espectrometria de massas de alta resolução)
HT29	células tumorais de colo-retal
Hz	Hertz
IS	índice de seletividade
IMO	irradiação de micro-ondas
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (União Internacional de Química Pura e Aplicada)
J	constante de acoplamento
m	multipleto
M	multiplicidade
MCF-7	células tumorais de mama
m-CPBA	meta-*chloroperoxybenzoic acid* (ácido metacloroperbenzoico)
MM	massa molar
MsCl	cloreto de mesila
m/z	razão massa/carga
NCI-ADR/RES	células tumorais de ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos
NCI-H460	células tumorais de pulmão

NOE	*nuclear Overhauser effect* (efeito nuclear Overhauser)
ORTEP	*Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations*
OVCAR-03	células tumorais de ovário
p.	página
PC-3	células tumorais de próstata
P.F.	ponto de fusão
ppm	partes por milhão
q	quarteto
qn	quinteto
R_f	fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	simpleto
sl	sinal largo
S_NAr	Substituição nucleofílica aromática
t	tripleto
td	tripleto duplo
t.a.	temperatura ambiente
TBAB	*tetrabutylammonium bromide* (brometo de tetrabutilamônio)
TEA	trietilamina
TGI	*total growth inhibition* (inibição do crescimento total)
THF	tetra-hidrofurano
TMEDA	tetrametiletilenodiamina
TMS	tetrametilsilano
$TMSN_3$	*trimethylsilyl azide* (azida de trimetilsilila)
U251	células tumorais de glioma do sistema nervoso central
UV/Vis	ultravioleta/visível

δ	deslocamento químico ou deformação angular

Sumário

Agradecimentos i

Epígrafe ii

Resumo iii

Abstract iv

Lista de Ilustrações v

Lista de Tabelas xi

Lista de Reduções (siglas, abreviaturas e símbolos) xii

Sumário xvi

Capítulo 1 - Síntese de derivados de isocumarina e 3,4-diidroisocumarina 1

1 Introdução 2

1.1 Considerações iniciais 2

1.2 Isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas 2

1.2.1 Aspectos gerais e atividades biológicas 2

1.2.2 Síntese 6

2 Objetivos 12

3 Resultados e discussão 14

3.1 Obtenção das isocumarinas 14

3.2 Obtenção das 3,4-diidroisocumarinas 26

4 Testes de atividade antiproliferativa 30

5 Parte experimental 38

5.1 Materiais e Métodos 38

5.1.1 Purificação e secagem de solventes e reagentes 38

5.2 Sínteses 39

5.2.1 Procedimentos gerais 39

5.2.2 Síntese da 3-(3'-hidroxipropil)-7-metoxi-1*H*-isocromen-1-ona (1.45) 42

5.2.3 Síntese da 3-(hidroximetil)-7-metoxi-1*H*-isocromen-1-ona (1.46) 42

5.2.4 Síntese da 3-(3'-hidroxipropil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.47) 43

5.2.5 Síntese da 3-(hidroximetil)- 1*H*-isocromen-1-ona (1.48) 44

5.2.6 Síntese do 5-(pentiloxi)pent-1-ino (1.89) 44

5.2.7 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(pentiloxi)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.49) 45

5.2.8 Síntese do 4-pentin-1-metanossulfonato (1.93) 46

5.2.9 Síntese da 3-(3'-(pent-4"-in-1''-iloxi)propil)piridina (1.92) 46

5.2.10 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(3"-(piridin-3'''-il)propoxi)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.50) 47

5.2.11 Síntese do prop-2-in-1-metanossulfonato (1.94) 47

5.2.12 Síntese da 3-(3'-(prop-2"-in-1''-iloxi)propil)piridina (1.95) 48

5.2.13 Síntese da 7-metoxi-3-((3'-(piridin-3''-il)propoxi)metil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.51) 48

5.2.14 Síntese da 3'-(7-metoxi-1-oxo-1*H*-isocromen-3-il)propil metanossulfonato (1.96) 49

5.2.15 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(1''-fenil-1*H*-tetrazol-5''-iltio)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.52) 50

5.2.16 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(5''-fenil-1*H*-tetrazol-1''-il)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.53) 50

5.2.17 Síntese da 3-(3'-hidroxipropil)-7-metoxiisocroman-1-ona (1.54) 51

5.2.18 Síntese da 3-(hidroximetil)-7-metoxiisocroman-1-ona (1.55) 52

5.2.19 Síntese da 3-(hidroximetil)-isocroman-1-ona (1.57) 52

5.2.20 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(pentiloxi)propil)-isocroman-1-ona (1.58) 53

5.2.21 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(1''-fenil-1*H*-tetrazol-5''-iltio)propil)isocroman-1-ona (1.61) 54

5.2.22 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(5''-fenil-1*H*-tetrazol-1''-il)propil)isocroman-1-ona (1.62) 54

6 Conclusões 56

7 Referências bibliográficas 57

Capítulo 2 - Esforços para a síntese total da (±)-paralicolina A 63

1 Introdução 64

2 Objetivos 66

3 Resultados e discussão 67

3.1 Síntese do precursor ácido (2-(dietilcarbamoil)-3-metoxi-5-(metoximetoxi)fenil borônico (2.12) 67

3.2 Síntese do precursor 3,4-dimetoxi-2-metilfenil trifluorometanossulfonato (2.11) 73

3.3 Etapas finais em direção à obtenção da paralicolina A 77

4 Parte experimental 91

4.1 Materiais e Métodos 91

4.1.1 Solventes e reagentes 91

4.2 Sínteses 92

4.2.1 Síntese do 4-(metoximetoxi)benzoato de metila (2.14) 92

4.2.2 Síntese da N,N-dietil-4-(metoximetoxi)benzamida (2.15) 93

4.2.3 Síntese da N,N-dietil-2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzamida (2.16) 94

4.2.4 Síntese da N,N-dietil-2-metoxi-4-(metoximetoxi)benzamida (2.17) 95

4.2.6 Síntese do ácido 2-(dietilcarbamoil)-3-metoxi-5-(metoximetoxi) fenil)borônico (2.12) 96

4.2.7 Síntese do 3,4-dimetoxifenol (2.24) 97

4.2.8 Síntese do 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)benzeno (2.25) 97

4.2.9 Síntese do 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)-3-metilbenzeno (2.26) 98

4.2.10 Síntese do 3,4-dimetoxi-2-metilfenol (2.27) 99

4.2.11 Síntese do trifluorometanossulfonato de 3,4-dimetoxi-2-metilfenila (2.11) 100

4.2.12 Síntese da N,N-dietil-3,3',4'-trimetoxi-5-(metoximetoxi)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (2.28) 101

4.2.13 Síntese da 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-ol (2.10) 102

4.2.14 Síntese do trifluorometanossulfonato de 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)

fenantren-9-ila (2.32) 103

4.2.15 Síntese da 1-(1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-il)-1-ona (2.9) 104

4.2.16 Síntese da 1-(1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)-9,10-di-idrofenantren-9-il)etan-1-ona (2.40) 105

4.2.17 Síntese da 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)-9-(prop-1-en-2-il)-9,10-di-idrofenantreno (2.8) 106

4.2.18 Síntese do 3,4,7-trimetoxi-10,10-dimetil-6-(prop-1-en-2-il)-5,10-di-idro-6*H*-nafto[2,1-*g*]cromeno (paralicolina A racêmica permetilada, 2.5) 107

5 Conclusões 109

6 Referências bibliográficas 110

Capítulo 3 - Síntese de dibenzoxazepinonas pelo rearranjo de Smiles sem o uso de catalisadores metálicos 113

1 Introdução 114

2 Objetivos e proposta de trabalho 117

2.1 Objetivos 117

2.2 Proposta de trabalho 118

3 Resultados e discussão 119

4 Parte experimental 127

4.1 Materiais e Métodos 127

4.1.1 Solventes e reagentes 127

4.2 Sínteses 128

4.2.1 Síntese das 2-fluorobenzamidas 128

4.2.1.1 Síntese da *N*-etil-2-fluorobenzamida (3.17a) 128

4.2.1.2 Síntese da *N*-etil-2-fluoro-4-metilbenzamida (3.17b) 129

4.2.1.3 Síntese da *N*-etil-2-fluoro-4-metoxibenzamida (3.17c) 130

4.2.1.4 Síntese da *N*-etil-2-fluoro-5-bromobenzamida (3.17d) 131

4.2.1.5 Síntese da *N*-etil-2-fluoro-4-cianobenzamida (3.17e) 131

4.2.1.6 Síntese da *N*-etil-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida (3.17f) 132

4.2.1.7 Síntese da *N*-etil-2-fluoro-5-nitrobenzamida (3.17g) 133

4.2.2 Síntese das dibenzoxazepinonas 133

4.2.2.1 Síntese da *N*-etil-7-clorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13a) 134

4.2.2.2 Síntese da *N*-etil-3-metil-7-clorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13b) 134

4.2.2.3 Síntese da *N*-etil-3-metoxi-7-clorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13c) 135

4.2.2.4 Síntese da *N*-etil-2-bromo-7-clorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13d) 136

4.2.2.5 Síntese da *N*-etil-3-ciano-7-clorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13e) 136

4.2.2.6 Síntese da *N*-etil-2-(trifluorometil)-7-clorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13f) 137

4.2.2.7 Síntese da *N*-etil-2-nitro-7-clorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13g) 137

4.2.2.8 Síntese da *N*-etil-2-(trifluorometil)dibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13h) 138

4.2.2.9 Síntese da *N*-etil-2-(trifluorometil)-7-metildibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13i) 139

4.2.2.10 Síntese da *N*-etil-2-(trifluorometil)-7-bromodibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13j) 139

4.2.2.11 Síntese da *N*-etil-2-(trifluorometil)-7-fluorodibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13k) 140

4.2.2.12 Síntese da *N*-etil-2-(trifluorometil)-7-cianodibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13l) 140

4.2.2.13 Síntese da *N*-etil-3-(trifluorometil)benzonaft[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13m) 141

4.2.2.14 Síntese da *N*-etil-8-(trifluorometil)pirido[2,3-*b*][1,4]benzoxazepin-6(5*H*)-ona (3.13n) 142

4.2.3 Síntese seletiva e derivatização das 1-bromo- e 1-fluorodibenzoxazepinonas 143

4.2.3.1 Síntese do ácido 2-bromo-6-fluor-4-(trifluorometil)benzoico (3.18b) 143

4.2.3.2 Síntese da *N*-etil-2-bromo-6-fluor-4-(trifluorometil)benzamida (3.17h) 143

4.2.3.3 Síntese da *N*-etil-1-bromo-7-cloro-3-(trifluorometil)dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13o) 144

4.2.3.4 Síntese da *N*-etil-7-cloro-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13q) 144

4.2.3.5 Síntese da *N*-etil-1-fluor-7-cloro-3-(trifluorometil)dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13p) 145

4.2.3.6 Síntese da *N*-etil-7-cloro-1-(feniltio)-3-(trifluorometil)dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13r) 146

4.2.3.7 Síntese da *N*-etil-(*S*)-7-cloro-1-(1-feniletilamino)-3-(trifluorometil)dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13s) 147

4.2.3.8 Síntese da *N*-etil-7-cloro-1-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-3-trifluorometil)dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13t) 148

5 Conclusões 149

6 Referências bibliográficas 150

Anexo I – Caracterização dos compostos obtidos no Capítulo 1 153

Anexo II – Caracterização dos compostos obtidos no Capítulo 2 188

Anexo III – Caracterização dos compostos obtidos no Capítulo 3 223

CAPÍTULO 1

Síntese de derivados de isocumarina e 3,4-diidroisocumarina

1 – INTRODUÇÃO

1.1- Considerações iniciais

Produtos naturais são compostos selecionados por pressões evolutivas, para interagirem com uma grande variedade de alvos biológicos com propósitos específicos e, portanto, diversas dessas substâncias são bioativas e algumas delas resultaram em compostos efetivos, para uma variedade de indicações terapêuticas (KOEHN & CARTER, 2005). Os químicos da área de síntese orgânica vêm buscando cada vez mais a utilização de metodologias de síntese satisfatórias para a obtenção de produtos naturais ou análogos. No campo da Química Medicinal, grupos de compostos que possam se ligar a diferentes receptores biológicos têm atraído a atenção de pesquisadores do mundo inteiro (SOUSA & PINTO, 2005).

Tentativas aleatórias de se gerarem moléculas biologicamente ativas a partir da química combinatória são dispendiosas e nem sempre eficazes, sendo, assim, necessárias abordagens diferentes como ponto de partida na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. Assim, o interesse em produtos naturais e seus análogos vem crescendo a cada dia. Como muitos produtos naturais biologicamente ativos de interesse só podem ser isolados em pequenas quantidades, o desenvolvimento de estratégias de síntese economicamente viáveis se torna necessário (THOMAS & JOHANNES, 2011).

1.2- Isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas

1.2.1- Aspectos gerais e atividades biológicas

Isocumarinas, assim como seus derivados 3,4-diidroisocumarinas, são compostos bem conhecidos, isolados de uma variedade de fontes naturais e que apresentam diversas atividades biológicas, como antifúngica, antimicrobiana (GUIMARÃES *et al.*, 2008), antialérgica (MATSUDA *et al.*, 1999), imunomodulatória (MATSUDA *et al.*, 1998), citotóxica e/ou antitumoral (ROSSI *et al.*, 2003), inibidora de aromatase (POWERS *et al.*, 2002; ENDRINGER *et al.*, 2008), antiangiogênica (YUAN *et al*. 2004), antioxidante (TIANPANICH *et al.*, 2011), entre outras.

O núcleo básico das isocumarinas (**1.1**, **Figura 1.1**) (1*H*-2-benzopiran-1-ona) é numerado como mostrado a seguir, assim como seus análogos, as 3,4-diidroisocumarinas (**1.2**), também conhecidas como isocromen-1-onas (BARREY, 1964).

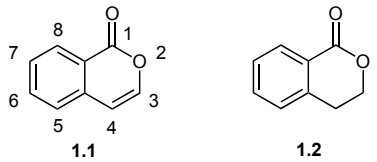


Figura 1.1 – Esqueleto básico das isocumarinas (**1.1**) e 3,4-diidroisocumarinas (**1.2**).

Especula-se que as diversas atividades biológicas atribuídas a compostos dessas classes se devam, principalmente, à grande variedade de substituintes encontrados nos esqueletos básicos das isocumarinas (**1.1**) e das 3,4-diidroisocumarinas (**1.2**) de ocorrência natural (CHERRY *et al.*, 2005).

Por exemplo, ROSSI e colaboradores (2003) sintetizaram diversas 3-aril-isocumarinas, dentre elas a 8-hidroxi-3-(3',4'-diidroxifenil)-4-metilisocumarina (**1.3**, **Figura 1.2**), que, em um ensaio frente a aproximadamente 60 linhagens de células tumorais da coleção do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (US NCI), apresentou uma média do log CI_{50} igual a -5,05, em cinco concentrações diferentes, que variaram entre 10^{-8} e 10^{-4} mol/L. Segundo os autores, uma média do log CI_{50} inferior a -5 caracteriza atividade citotóxica. O estudo ressalta, ainda, que as células de leucemia e de câncer de mama foram especialmente sensíveis ao composto (média dos log de CI_{50} iguais a -5,52 e -5,81 respectivamente).

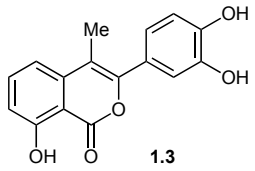


Figura 1.2 - 8-hidroxi-3-(3',4'-diidroxifenil)-4-metilisocumarina, composto com promissora atividade citotóxica.

Outro exemplo de isocumarina com boas perspectivas na pesquisa de agentes contra o câncer é a 3-(3',4'-difluorofenil)isocumarina (**1.4**, **Figura 1.3**, p. 4), sintetizada e testada por ABID e colaboradores (2012), que apresentou uma pronunciada atividade antimetastática *in vitro*, em um ensaio que avaliou o poder de penetração de células de câncer de mama (MCF-7/Az) em colágeno. Neste ensaio, o índice de invasão expressa o percentual de células invasoras sobre o número total de células. As células tratadas com esta isocumarina (**1.4**) apresentaram índice de invasão igual a dois, um resultado

considerado pelos autores do estudo como excelente, uma vez que o índice de invasão das células do controle positivo foi igual a 19.

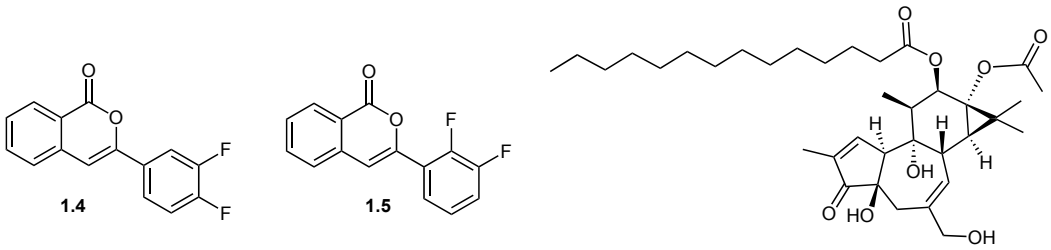


Figura 1.3 – Isocumarinas fluoradas: **1.4**, composto com excelente atividade antimetastática *in vitro* (ABID *et al.,* 2012); **1.5**, composto com proeminente atividade anti-inflamatória *in vivo* (QADEER *et al.,* 2007). TPA: indutor de edema em cobaias.

Em outro estudo, QADEER e colaboradores (2007) sintetizaram algumas isocumarinas fluoradas e avaliaram suas atividades anti-inflamatórias *in vivo*. Neste ensaio, um edema era induzido em orelhas de camundongos, utilizando-se, para tal, o 13-acetato de 12-*O*-tetradecanoilforbol (TPA; **Figura 1.3**). As substâncias avaliadas, assim como o padrão indometacina, foram injetadas na quantidade de 1,0 mg por orelha, juntamente com o TPA. A espessura do edema foi, então, medida imediatamente e quatro horas após a aplicação. O composto 3-(2',3'-difluorofenil) isocumarina (**1.5**, **Figura 1.3**) apresentou uma proeminente atividade anti-inflamatória, reduzindo o edema em 103,7%, contra 91,4% do padrão.

Em se tratando de atividade antifúngica, um bom exemplo é o da 3,4-diidroisocumarina (3*R*,4*R*)-(-)-6-metoxi-3,4-diidro-3-pentil-4-acetoxi-1*H*-2-benzopiran-1-ona (**1.6**, **Figura 1.4**, p. 5), isolada de *Xyris pterygoblephara* por GUIMARÃES e colaboradores (2008). O composto foi avaliado pelo método de difusão em ágar, na concentração de 100 µg/disco, frente a quatro fungos dermatófitos isolados de ambiente hospitalar, a saber, *Epidermophyton floccosum*, *Mycrosporum canis*, *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*. O composto se mostrou ativo contra *E. floccosum*, com um halo de inibição de 4,5 ± 0,8 mm (padrão: anfotericina B, 32 µg/disco, halo de inibição de 5,0 ± 0,2 mm); contra *T. rubrum*, com um halo de inibição de 10,2 ± 0,8 mm (padrão: anfotericina B, 32 µg/disco, halo de inibição de 8,8 ± 1,2 mm); e contra *T. mentagrophytes*, com um halo de inibição de 4,8 ± 0,4 mm (padrão: anfotericina B, 32 µg/disco, halo de inibição de 5,0 ± 0,6 mm). O composto não foi ativo apenas frente a *M. canis*.

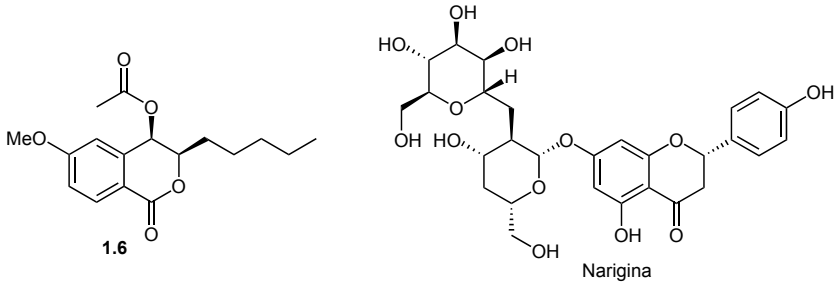


Figura 1.4 – Fórmulas estruturais da (3*R*,4*R*)-(-)-6-metoxi-3,4-diidro-3-pentil-4-acetoxi-1*H*-2-benzopiran-1-ona e do flavonoide narigina.

Em outro estudo com o mesmo composto (**1.6**), realizado por ENDRINGER e colaboradores (2008), este apresentou ação inibitória de aromatase CYP19, com concentração de CI_{50} igual a 1,6 ± 0,1 µM, considerada potente quando comparada à droga utilizada como controle, o flavonoide naringina, com CI_{50} igual a 5,0 µM.

KONGSAEREE e colaboradores (2003) avaliaram as 3,4-diidroisocumarinas naturais, isoladas do fungo endofítico *Geotrichum* sp., 7-butil-6,8-diidroxi-3(R)-pent-11-enilisocroman-1-ona (**1.7**) e 7-butil-6,8-diidroxi-3(*R*)-pentilisocroman-1-ona (**1.8**, **Figura 1.5**). Frente a uma cepa de *Plasmodium falciparum* K1 multi-resistente, estas apresentaram CI_{50} iguais a 4,7 e 2,6 µg/mL, respectivamente. Apesar dos valores obtidos serem inferiores ao do padrão utilizado no ensaio (difosfato de cloroquina, CI_{50} 0,16 µg/mL; **Figura 1.5**), os resultados foram considerados promissores por se tratar de uma cepa resistente a múltiplas drogas.

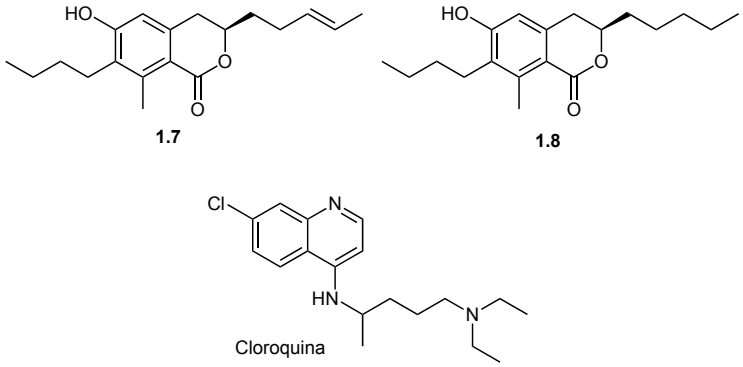


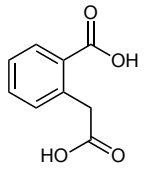
Figura 1.5 – 3,4-Diidroisocumarinas naturais ativas contra *Plasmodium falciparum* K1 multi-resistente e o padrão cloroquina.

A diversidade de atividades biológicas apresentadas pelas isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas despertou o interesse de vários grupos de pesquisa nessas

substâncias, levando, assim, ao desenvolvimento de várias rotas sintéticas para compostos dessas classes (YUAN *et al*., 2004).

1.2.2- Síntese

Classicamente, várias rotas de síntese de isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas utilizam o ácido homoftálico (**1.9**, **Figura 1.6**) e alguns de seus derivados (ésteres e anidridos) como material de partida. Em sua revisão de 1964, BARRY apresenta algumas dessas rotas, com destaque para aquelas que envolvem condensações aldólicas.



1.9

Figura 1.6 – Ácido homoftálico, um material de partida comum em rotas clássicas de síntese de isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas.

Um exemplo que ilustra essas rotas está representado na **Figura 1.7**. Nele, uma condensação de Claisen entre o 4,5-dimetoxi-homoftalato de dimetila (**1.10**) e o formato de metila, na presença de acetato de sódio, seguida de uma descarboxilação catalisada por cobre, fornece a isocumarina (**1.15**; BARRY, 1964).

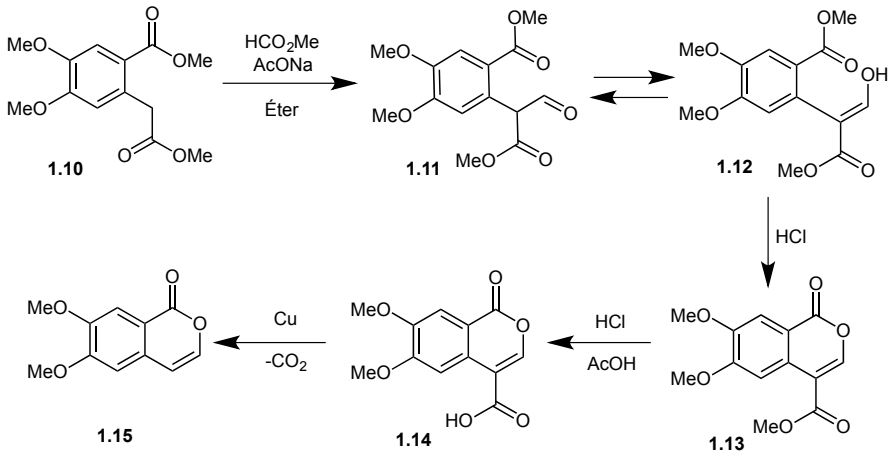


Figura 1.7 – Síntese de isocumarina via condensação de Claisen seguida de descarboxilação.

Em uma publicação de 2003, SAEED relatou a síntese estereosseletiva, a partir do ácido 3,5-dimetoxi-homoftálico (**1.16**), de três 3,4-diidroisocumarinas, a saber, (3*R*)-3,4-diidro-6,8-dimetoxi-3-undecil-1*H*-[2]benzopiran-1-ona (**1.20**) e seus derivados 8-hidroxi-

(**1.21a**) e 6,8-diidroxi (**1.21b**). Os três compostos já eram previamente conhecidos por serem metabólitos de *Ononis natrix*. Como apresentado na **Figura 1.8**, na rota de síntese foi formada, inicialmente, uma isocumarina (**1.17**), que foi, então, submetida a uma hidrólise alcalina, fornecendo o ácido 4,6-dimetoxi-2-(2-oxotridecil)benzoico (**1.18**). A seguir, uma etapa de esterificação levou ao ceto-éster **1.19**, seguida de uma redução enantiosseletiva com $LiBH_4$ e ácido (4*R*,5*R*)-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano (TarB-NO_2, **Figura 1.8**) como auxiliar quiral. A ciclização ocorre espontaneamente após a redução, gerando assim a diidroisocumarina **1.20**. Etapas subsequentes de desmetilação levaram aos derivados **1.21a** e **1.21b**.

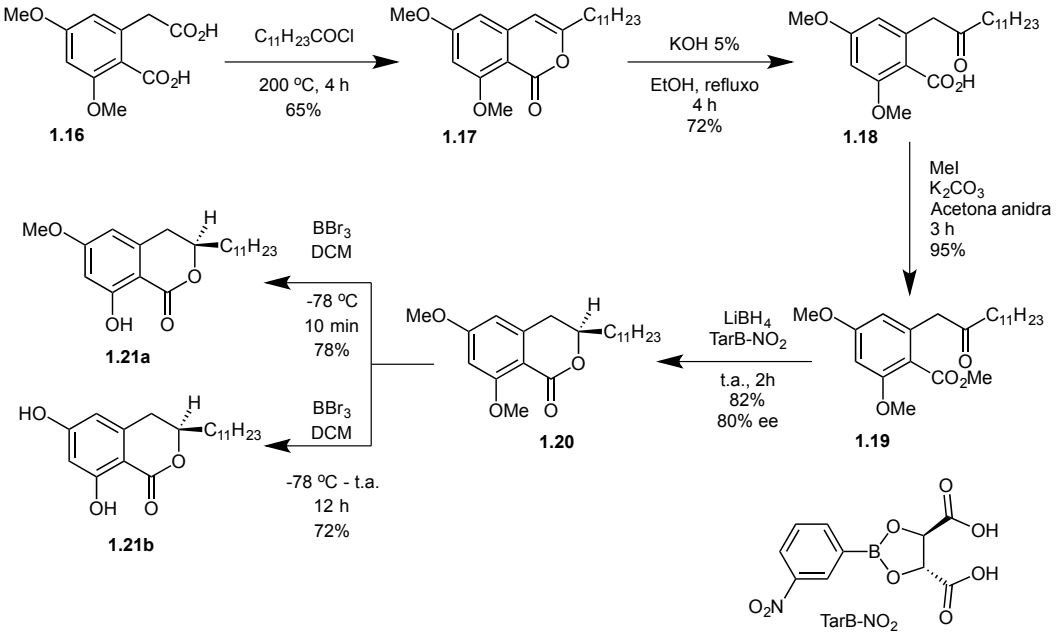


Figura 1.8 – Síntese estereosseletiva de 3,4-diidroisocumarinas.

Derivados do ácido benzoico (**1.22**) também vêm sendo amplamente utilizados na síntese de isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas. LIU e colaboradores publicaram, em 2012, uma metodologia simples e eficiente, que utiliza como material de partida alguns derivados do ácido 2-iodobenzoico e β-dicetonas. O que chama a atenção, neste caso, é que a reação é mediada apenas por uma base, sem a presença de qualquer catalisador, sendo bons rendimentos alcançados, como exemplificado na **Figura 1.9**.

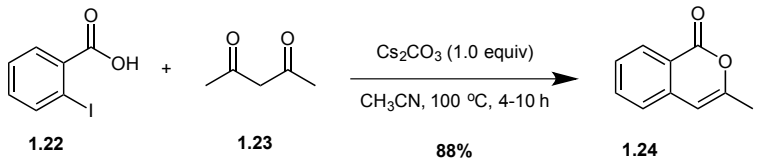


Figura 1.9 – Síntese de isocumarinas a partir de derivados do ácido 2-iodobenzoico, sem a presença de catalisadores.

Diversas rotas de síntese de isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas utilizam acoplamentos cruzados catalisados por metais de transição, como ródio, paládio e cobre.

UNOH e colaboradores (2013) publicaram uma metodologia para a síntese de isocumarinas 3,4-dissubstituídas, utilizando catalisador de ródio e um agente oxidante. Neste método, os materiais de partida utilizados são derivados do ácido benzoico, sem substituição na posição *orto* em relação ao grupo ácido, além de alcinos internos. O processo, que pode ser descrito como um acoplamento oxidativo catalisado por ródio, envolve uma clivagem de ligação C-H e gera os derivados isocumarínicos, como representado na **Figura 1.10**.

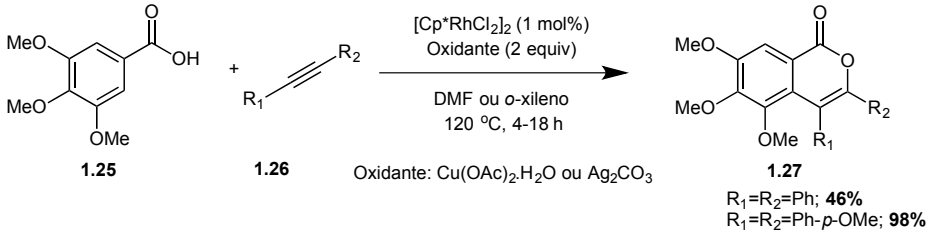


Figura 1.10 – Síntese de isocumarinas 3,4-dissubstituídas *via* acoplamento oxidativo catalisado por ródio.

Em 2005, CHERRY e colaboradores publicaram um estudo onde isocumarinas do tipo **1.29** foram sintetizadas *via* acoplamento de Stille, seguido por uma heterociclização, em um processo do tipo *tandem*. Esta síntese utiliza como reagentes derivados do ácido 2-iodobenzoico (**1.22**) e tributilestanilalenos (**1.28**). A diversidade estrutural dos reagentes permite a obtenção de uma grande variedade de isocumarinas 3-substituídas (**Figura 1.11**).

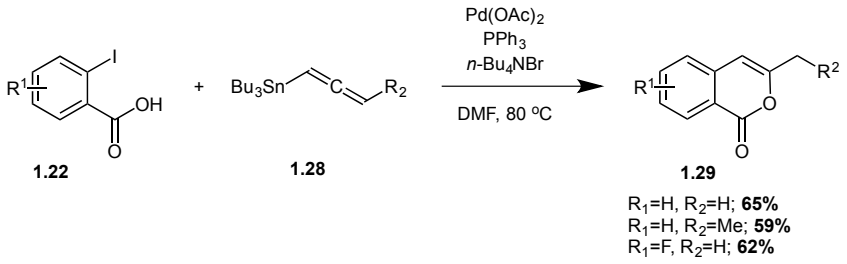


Figura 1.11 – Reação de obtenção de isocumarinas *via* reação de Stille.

A reação de Heck-Matsuda foi utilizada por PENHA e colaboradores (2011) na síntese de algumas 3,4-diidroisocumarinas. Nestas sínteses, o sal tetrafluoroborato de *o*-carboxibenzenodiazônio (**1.30**) reagiu com estirenos do tipo **1.31**, gerando 3,4-diidroisocumarinas 3-substituídas do tipo **1.32** (**Figura 1.12**, p. 9).

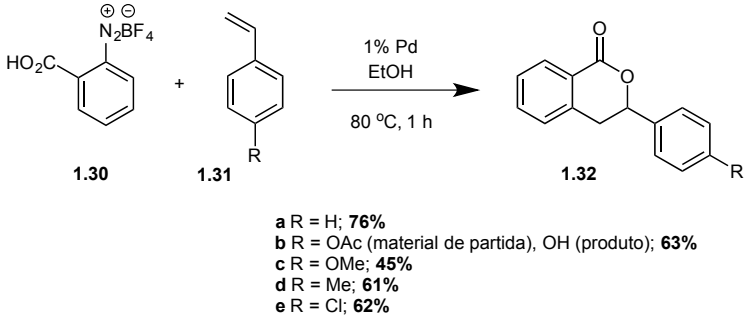


Figura 1.12 – Reação de obtenção de 3,4-diidroisocumarinas 3-substituídas *via* reação de Heck-Matsuda.

Um outro exemplo de aplicação de paládio como catalisador na síntese de isocumarinas foi publicado por WANG e colaboradores (2013). Neste estudo, os materiais de partida utilizados, os *O*-alcinilbenzoatos de metila, são compostos mais elaborados. No entanto, algumas vantagens, como o uso do acetato de paládio, um catalisador relativamente barato e de fácil manipulação, o fato de a reação ser do tipo *tandem*, ocorrer em temperatura ambiente e com rendimentos bons a excelentes tornam o método atrativo (**Figura 1.13**).

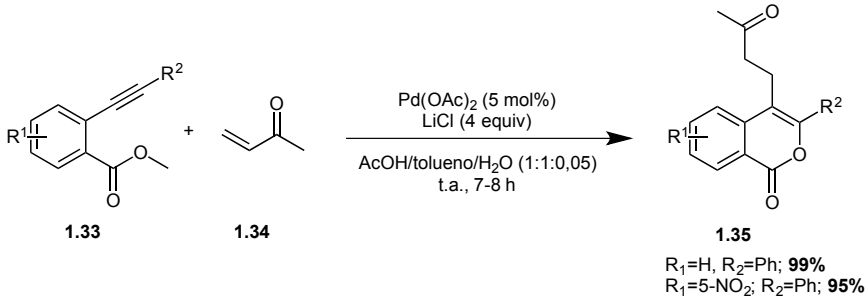


Figura 1.13 – Reação de obtenção de isocumarinas 3,4-dissubstituídas em reação *tandem* catalisada por Pd.

Dentre as reações catalisadas por metais de transição e utilizadas em sínteses de isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas, uma das mais difundidas atualmente é o acoplamento de Sonogashira, seguido por uma ciclização eletrofílica ou mediada por metal de transição. SUBRAMANIAN e colaboradores (2005) utilizaram essa metodologia na síntese de diversas isocumarinas 3-substituídas. Nesse estudo, o ácido 2-iodobenzoico (**1.36**) sofreu o acoplamento do tipo Sonogashira com alcinos terminais do tipo **1.37**, seguido por uma heterociclização que resultou em isocumarinas 3-substituídas do tipo **1.38** (**Figura 1.14**, p. 10).

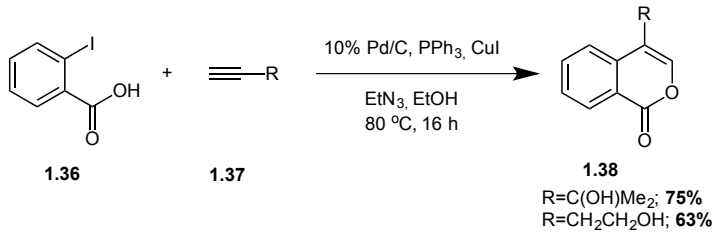


Figura 1.14 – Reação de obtenção de isocumarinas 3-substituídas *via* acoplamento de Sonogashira.

Em 2009, WANG e colaboradores publicaram seu estudo, no qual utilizaram uma modificação do acoplamento de Sonogashira, uma reação conhecida como Sonogashira-Castro-Stephens ou simplesmente reação de Castro-Stephens, na síntese de isocumarinas 3-substituídas. Neste tipo de reação, apenas o Cu(I) é utilizado como catalisador e, por isso, alguns autores a chamam de acoplamento de Sonogashira livre de paládio. O estudo de WANG e colaboradores contribuiu na evolução da metodologia de Castro-Stephens, uma vez que sua reação é do tipo *one pot*, mantém a regiosseletividade e não utiliza catalisadores de paládio, que, além da maior toxicidade, normalmente são mais onerosos que os sais de cobre.

A reação de Castro-Stephens foi publicada pela primeira vez em 1963, quando os próprios autores divulgaram seu acoplamento cruzado catalisado por cobre (CASTRO & STEPHENS, 1963). Na reação original, o fenilacetileno (**1.39**) é convertido em fenilacetileto de cobre (**1.40**), que reage com o ácido *o*-iodobenzoico (**1.36**), levando à isocumarina **1.41** e a ftalídeos do tipo **1.42** como subproduto (às vezes produto principal; **Figura 1.15**).

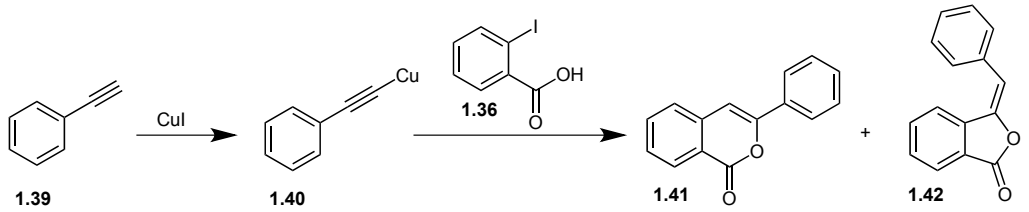


Figura 1.15 – Reação de Castro-Stephens.

A modificação feita por WANG e colaboradores (2009) tornou essa reação mais versátil, como mostrado na **Figura 1.16** (p. 11). Neste caso, derivados do ácido 2-bromobenzoico (**1.43**) reagem com alcinos terminais (**1.37**) em reação *one pot*, catalisada apenas por CuI. O aminoácido *trans*-4-hidróxi-L-prolina é usado como aditivo, garantindo a regiosseletividade da reação, que tem como produto principal isocumarinas do tipo **1.44**.

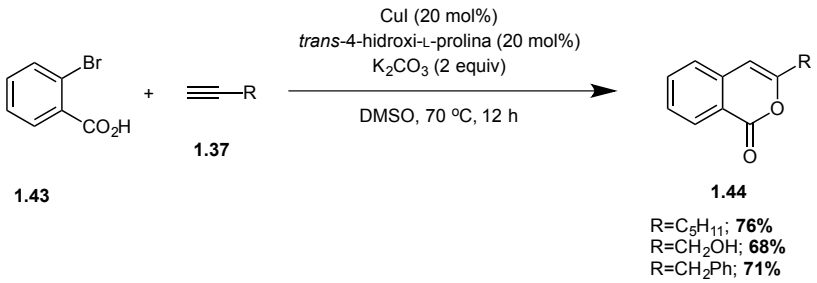


Figura 1.16 – Exemplo do uso da *trans*-4-hidroxi-L-prolina como aditivo na síntese de isocumarinas do tipo **1.44**.

A simplicidade dessa reação, sua versatilidade, baixo custo dos reagentes e menor toxicidade do catalisador de cobre em relação aos de paládio permitem uma ampla aplicação desta metodologia na síntese de compostos isocumarínicos.

2 - OBJETIVOS

Este trabalho teve por objetivo a síntese de derivados isocumarínicos 3-substituídos inéditos, variando-se parâmetros como polaridade e tamanho molecular, através de diferentes grupos substituintes (**Figura 1.17**).

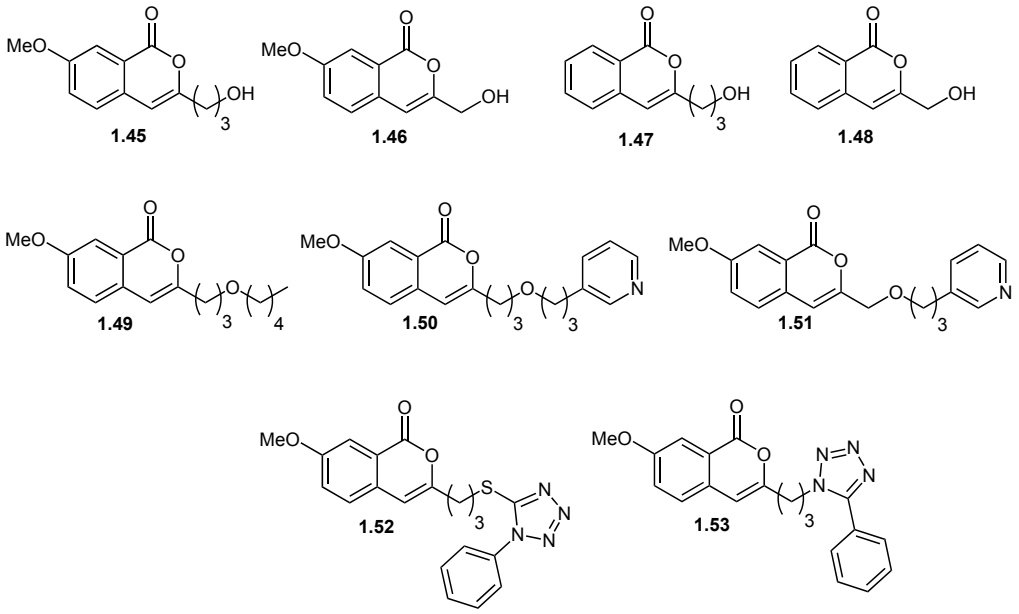


Figura 1.17 - Estruturas das isocumarinas a serem sintetizadas neste trabalho.

Objetivou-se também a redução dos compostos obtidos, gerando-se assim suas respectivas 3,4-diidroisocumarinas racêmicas (**Figura 1.18**, p. 13).

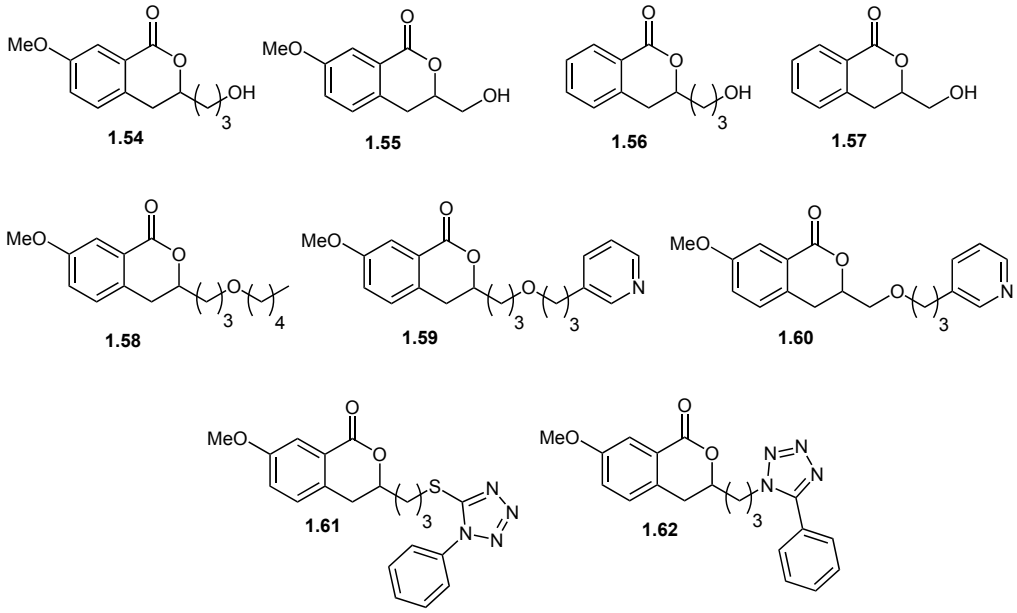


Figura 1.18 - Estruturas das 3,4-diidroisocumarinas a serem sintetizadas neste trabalho.

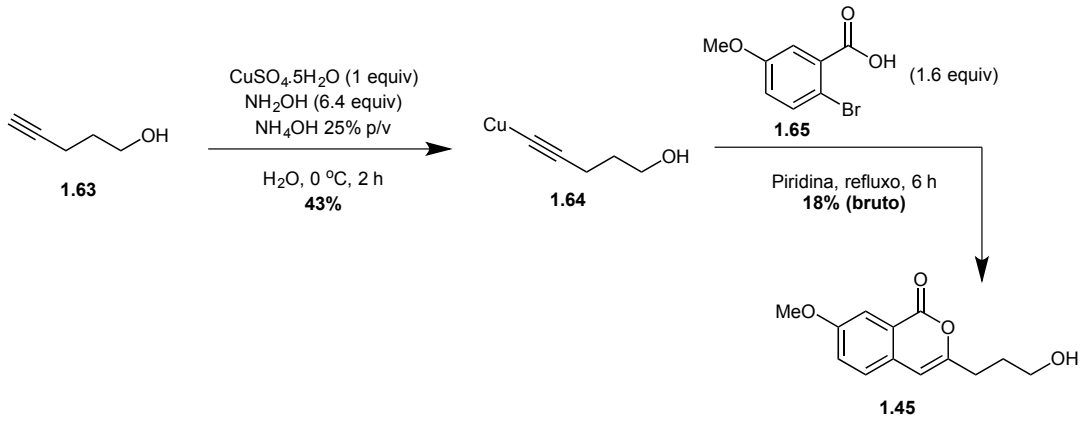
Foi objetivo, ainda, submeter os derivados isocumarínicos e 3,4-diidroisocumarínicos a ensaios biológicos para avaliação de atividades antiproliferativas.

3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Obtenção das isocumarinas

A etapa inicial do trabalho consistiu na síntese da isocumarina **1.45** (**Esquema 1.1**), visando à otimização das condições de reação para a obtenção de outros derivados isocumarínicos.

Como a reação principal utilizada no presente trabalho é o acoplamento/ciclização de Castro-Stephens, a primeira metodologia testada foi aquela publicada originalmente pelos autores, que deram nome à reação. Assim, a síntese foi feita em duas etapas, como apresentado no **Esquema 1.1** (CASTRO & STEPHENS, 1963; CASTRO, 1966).



Esquema 1.1 – Síntese da isocumarina **1.45** *via* reação de Castro-Stephens.

Na rota apresentada no **Esquema 1.1**, foi utilizado 1,5 mmol do 4-pentin-1-ol (**1.63**). Apesar do baixo rendimento da reação (43%), o acetileto de cobre foi obtido facilmente, precipitando como um sólido amarelo. No final da segunda etapa, foram obtidos cerca de 25 mg de material que, após análise por cromatografia em camada delgada (CCD), revelou a presença de pelo menos três manchas, inviabilizando sua purificação.

Além do baixíssimo rendimento, essa metodologia apresenta como desvantagens o uso estequiométrico do sal de cobre na primeira etapa e o uso de excesso do ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico, um reagente relativamente mais caro e não recuperável. Por fim, a publicação de CASTRO e STEPHENS de 1963 indica uma isocumarina como produto desta rota. Porém, em seu artigo de 1966, CASTRO faz uma retratação da publicação anterior, admitindo uma interpretação equivocada dos espectros de RMN. Ele aponta, então, um ftalídeo (**1.66**) como sendo o produto principal da reação, eventualmente obtendo-se também uma isocumarina em maior ou menor quantidade (**Figura 1.19**, p. 15).

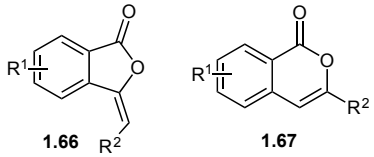
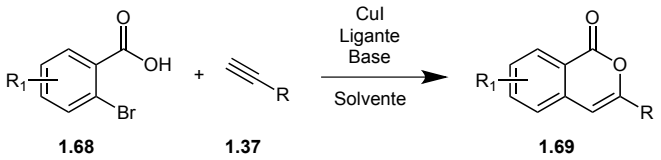


Figura 1.19 – Ftalídeo (**1.66**) e isocumarina (**1.67**): produtos da reação original de Castro-Stephens.

A soma desses fatores levou à busca de uma outra metodologia para a síntese das isocumarinas aqui propostas. Após uma pesquisa mais aprofundada na literatura, o trabalho publicado por WANG e colaboradores (2009) despertou grande interesse, por se tratar de uma evolução da reação de Castro-Stephens, apesar dos autores a denominarem de reação de Sonogashira. Neste trabalho, além da reação ser "*one pot*", o sal de cobre é usado em quantidade subestequiométrica e, sob condições otimizadas, a reação é regiosseletiva e apresenta como único produto uma isocumarina.

Essa metodologia utiliza alcinos terminais e derivados 2-halogenados do ácido benzoico como material de partida. De acordo com a publicação, melhores resultados no rendimento e na eficiência do acoplamento cruzado são obtidos quando o halogênio substituinte é o iodo ou bromo. No presente trabalho, foram escolhidos como substratos os ácidos 2-iodobenzoico e 2-bromo-5-metoxibenzoico. A presença de metoxila na posição 5 do anel aromático se deve ao fato de uma grande variedade de produtos naturais apresentarem esse grupo substituinte em sua estrutura, em diversas posições. A posição 5, especificamente, foi escolhida por questões de custo, visto que materiais de partida semelhantes, porém substituídos em outras posições são muito mais caros.

Na metodologia proposta por WANG e colaboradores (2009) as duas etapas da reação global, ou seja, o acoplamento cruzado e a subsequente lactonização, ocorrem em uma reação *domino*, como apresentado no **Esquema 1.2**.



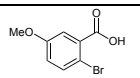
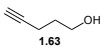
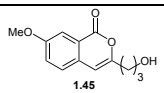
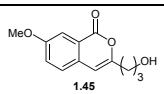
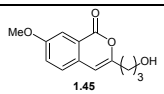
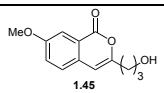
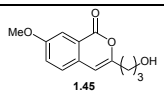
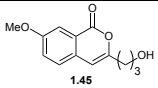
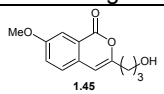
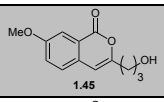
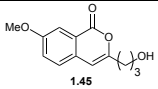
Esquema 1.2 – Reação de obtenção de isocumarinas em uma reação "*one pot*".

De acordo com os autores, o uso de aminoácidos como ligantes na reação favorece a ciclização 6-*endo* em detrimento da 5-*exo*, direcionando assim a formação da isocumarina e impedindo ou, em alguns casos, minimizando a formação do ftalídeo, que

normalmente é observado como produto principal ou secundário destas reações. Na obtenção da isocumarina **1.45** (**Esquema 1.1**, p. 14) realmente não foi observada a formação de ftalídeo do tipo **1.66** (**Figura 1.19**, p. 15).

Devido à utilização de materiais de partida diferentes dos previamente publicados, as condições empregadas por WANG e colaboradores (2009; reação **03**) foram adequadas ao presente trabalho, como apresentado na **Tabela 1.1**.

Tabela 1.1 – Condições[a] de otimização da reação de obtenção da isocumarina **1.45**.

Nº	 **1.65** **(equiv)**	 **1.63** **(equiv)**	**CuI (mol%)**	**Solvente (qsp 0,5 mol/L)**	**t (h)**	**Resultado**	**Rendimento isolado (%)**
01	1,0	1,5	2,0	DMSO	12	 **1.45**	18
02	1,0	1,5	10,0	DMSO	12	 **1.45**	37
03[b]	1,0	1,5	20,0	DMSO	12	 **1.45**	71
04	1,0	1,5	20,0	DMSO	16	 **1.45**	73
05	1,0	1,5	20,0	DMSO	24	 **1.45**	73
06	1,0	1,5	20,0	DMF	16	 **1.45**	65
07	1,0	1,5	20,0	Água	16	Não reagiu.	-
08	1,0	1,1	20,0	DMSO	16	 **1.45**	73
09[c]	1,0	1,0	20,0	DMSO	16	 **1.45**	73
10	1,5	1,0	20,0	DMSO	16	 **1.45**	20

a- Todas as reações acima foram feitas em atmosfera inerte de N_2, a 70 ^oC. Foram utilizados 20 mol% de *trans*-4-hidroxi-L-prolina e 2,0 equivalentes de K_2CO_3.

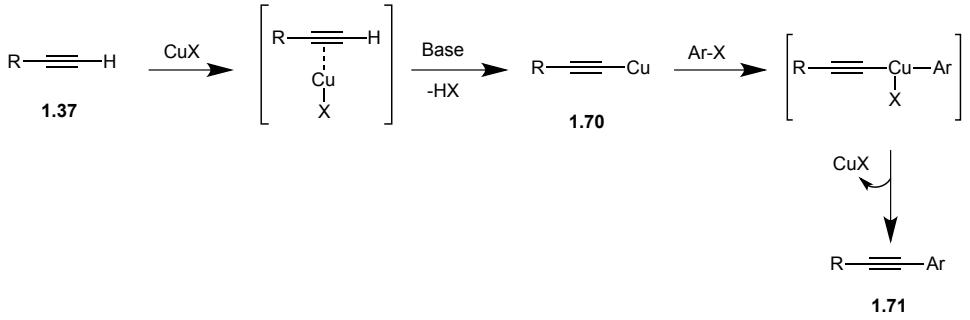
b- Condições empregadas por WANG e colaboradores (2009).

c- Condições escolhidas para a síntese de isocumarinas no presente trabalho.

De acordo com a publicação de WANG e colaboradores (2009), temperaturas acima de 70 ^oC levam a um rendimento consideravelmente menor nesta reação. Ainda segundo os autores, o uso do ligante *trans*-4-hidroxi-L-prolina na proporção de 2:1 em relação ao

CuI também afeta negativamente o rendimento. A ausência do ligante acarreta numa perda de regiosseletividade, levando a uma mistura dos produtos de ciclização 6-*endo* (isocumarina) e 5-*exo* (ftalídeo). Considerando-se esses fatores e os resultados apresentados na **Tabela 1.1** (p. 16), as condições escolhidas para a reação de obtenção das isocumarinas no presente trabalho são aquelas da reação **09**.

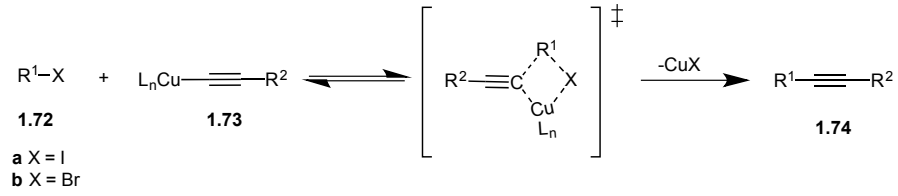
Até o presente momento, nenhum estudo mecanístico dessa reação foi publicado. Porém, há uma proposta de mecanismo do acoplamento cruzado, que envolve a oxidação e posterior redução do íon cobre (**Esquema 1.3**; MUNDY *et al*., 2005).



Esquema 1.3 – Proposta de mecanismo geral para o acoplamento cruzado de Castro-Stephens.

Dois fatores podem indicar que esta proposta de mecanismo esteja pelo menos parcialmente correta. Primeiramente, na publicação original de CASTRO & STEPHENS (1963), o acetileto de cobre foi obtido em uma etapa separada, isolado e caracterizado. Esta etapa foi repetida no presente trabalho e resultado semelhante foi obtido. Supõe-se, portanto, que a primeira etapa do mecanismo seja a formação deste acetileto. Em segundo lugar, observa-se a mudança de cor da mistura reacional no decorrer da reação, que é inicialmente castanha devido ao íon Cu(I), passa pelo azul, sugerindo a oxidação do íon Cu(I) para Cu(II), e depois retorna para o castanho, provavelmente devido à redução do Cu(II) para Cu(I) ao final do ciclo catalítico.

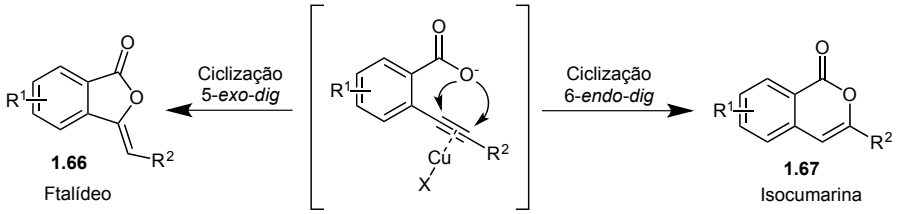
Uma outra proposta inclui a presença de um ligante e um estado de transição cíclico, como apresentado no **Esquema 1.4** (POSNER, 1975; KÜRTI & CAZKÓ, 2005).



Esquema 1.4 – Proposta alternativa de mecanismo para o acoplamento cruzado de Castro-Stephens.

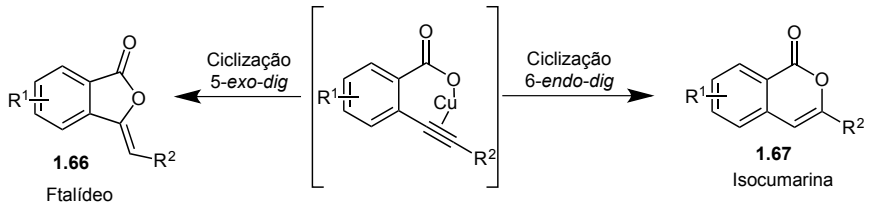
Apesar de simplistas, estas propostas de mecanismo são suficientemente consistentes para explicarem o acoplamento cruzado entre um alcino terminal e um halo-composto. Porém, ainda não há uma proposta de mecanismo que inclua a etapa de ciclização.

Uma vez ocorrido o acoplamento cruzado, é intuitivo deduzir que haja uma coordenação do íon cobre com o alcino, aumentando sua eletrofilia e induzindo o ataque do íon carboxilato, fechando assim a lactona. De acordo com as regras de Baldwin, tanto a ciclização 5-*exo*-*dig* quanto a 6-*endo*-*dig* são favoráveis, o que explica os dois produtos observados na reação clássica de Castro-Stephens (**Esquema 1.5**; CASTRO & STEPHENS, 1963; CASTRO, 1966; BALDWIN, 1976).



Esquema 1.5 – Proposta de mecanismo para a lactonização catalisada pelo íon cobre.

Uma outra possibilidade, proposta por nosso grupo, é que o íon cobre se insira entre o íon carboxilato e o alcino, levando essencialmente aos mesmos produtos (**Esquema 1.6**).

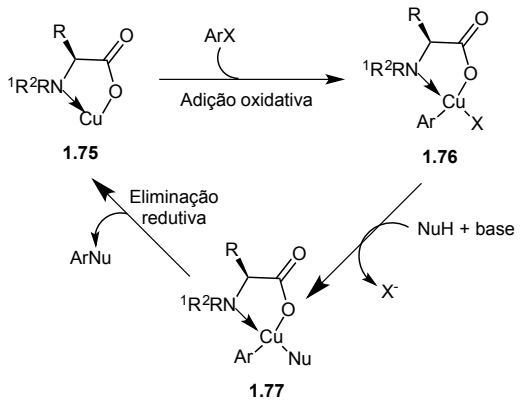


Esquema 1.6 – Proposta alternativa de mecanismo para a lactonização catalisada pelo íon cobre.

Esta proposta, no entanto, desconsidera a utilização de um aminoácido como aditivo na reação e a regiosseletividade induzida por sua presença, uma vez que, nestas condições, apenas a isocumarina é obtida como produto da reação (WANG *et al*., 2009).

Em 2008, MA e CAI publicaram um estudo mostrando que aminoácidos, além de aditivos em acoplamento, podem ser utilizados como ligantes em acoplamentos cruzados catalisados por cobre. Nestas reações, o aminoácido atua como um ligante bidentado e o

cobre passa por diferentes estados de oxidação durante seu ciclo catalítico (**Esquema 1.7**, p. 19).



Esquema 1.7 – Ciclo catalítico do cobre em um acoplamento cruzado, utilizando um aminoácido como ligante bidentado (MA & CAI, 2008).

Ainda segundo os autores, alguns aminoácidos se comportam preferencialmente como aditivos em acoplamento, enquanto outros, como a L-prolina, atuam melhor como ligantes. No presente trabalho, a *trans*-4-hidroxi-L-prolina foi utilizada como ligante. Nenhum produto do seu possível acoplamento cruzado foi observado.

DIAS e colaboradores (2009) publicaram um trabalho, no qual complexos de cobre, ouro e prata com alcinos na presença de ligantes bidentados foram analisados. Os pesquisadores observaram, através de cristalografia de raios-X, que ao se complexarem com estes metais, os alcinos perdem um pouco de suas características fundamentais. Os dados experimentais mostram que a ligação C≡C se torna um pouco mais longa quando comparada ao alcino não complexado e, além disso, as ligações C-C adjacentes deixam de ser lineares. No caso dos complexos com cobre, ângulos que variam entre aproximadamente 156 e 161^{o} foram observados, como apresentado na **Figura 1.20** (p. 20).

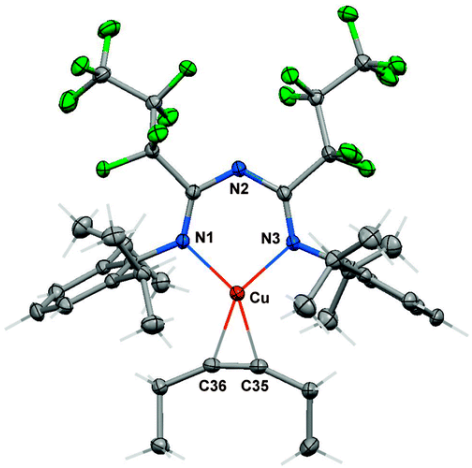
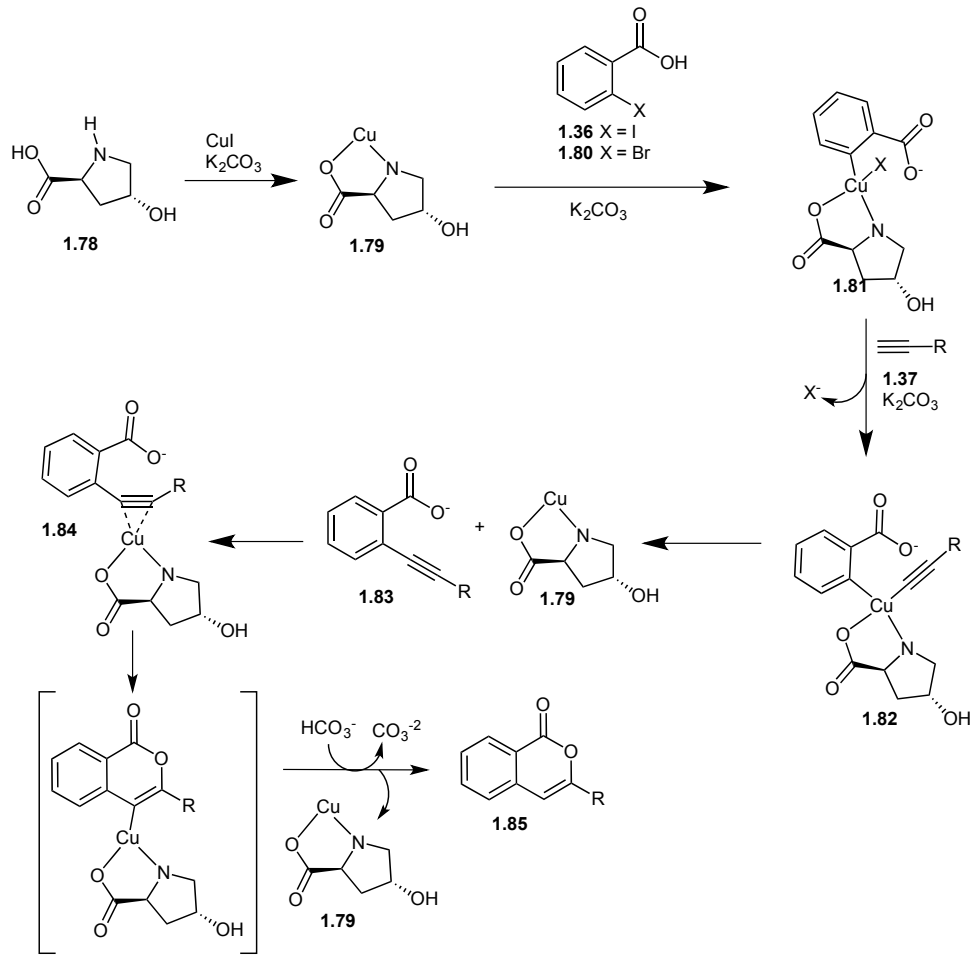


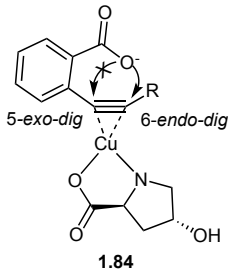
Figura 1.20 – Estrutura molecular do complexo [N{(C_3F_7)C(Dipp)N}$_2$]Cu(EtC≡CEt). (Fonte: DIAS *et al.*, 2009).

Com base nos estudos mencionados anteriormente e nos resultados observados no presente trabalho, uma proposta de mecanismo para essa reação foi racionalizada por nosso grupo (**Esquema 1.8**).



Esquema 1.8 – Proposta de mecanismo para a reação de formação das isocumarinas.

A indução de um ângulo menor do que 180° pela complexação do cobre com o alcino na presença do ligante bidentado, no caso do presente trabalho a *trans*-4-hidroxi-L-prolina, poderia explicar a regiosseletividade observada. Considerando-se que a reação passe pelo intermediário mostrado na **Figura 1.21**, a ciclização 6-*endo*-*dig* parece ser facilitada pela aproximação deste carbono do íon carboxilato, enquanto a ciclização 5-*exo*-*dig* parece ser prejudicada.



1.84

Figura 1.21 – Possível intermediário na reação de formação das isocumarinas.

Por fugir ao propósito deste trabalho, nenhum estudo mecanístico foi realizado e a proposta apresentada no **Esquema 1.8** (p. 20) é apenas ilustrativa e especulativa.

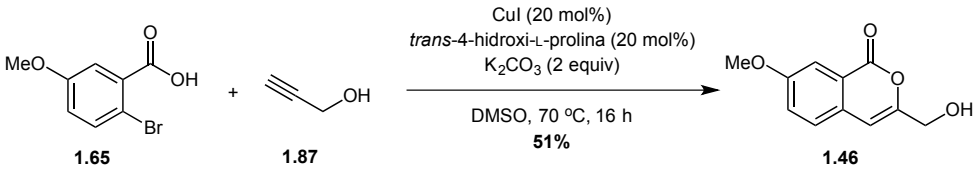
Nesta reação de obtenção da isocumarina **1.45** foi observado, como subproduto (aproximadamente 10%), um dímero do 4-pentin-1-ol (**1.86**, **Figura 1.22**).

1.86

Figura 1.22 - Deca-4,6-diino-1,10-diol (**1.86**), dímero do 4-pentin-1-ol.

Este subproduto é naturalmente esperado neste tipo de reação, já que diversas reações de acoplamento entre alcinos podem ser catalisadas por Cu(I) (MUNDY *et al*., 2005). Possivelmente a formação desse dímero afeta o rendimento da reação de formação da isocumarina **1.45**, que gira em torno de 73%. Porém, como discutido anteriormente, o uso de uma quantidade maior do material de partida 4-pentin-1-ol não afetou o rendimento da reação.

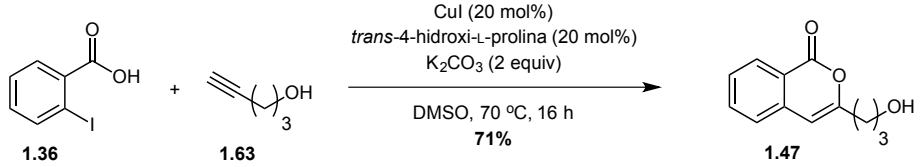
Uma vez otimizada a metodologia de Castro-Stephens para a obtenção da isocumarina **1.45**, esse procedimento foi utilizado para a obtenção das demais isocumarinas propostas (**Figura 1.17**, p. 12). Assim, a partir do mesmo ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico (**1.65**) e do também comercial álcool propargílico, ambos na proporção de 1,0 equivalente, a isocumarina **1.46** foi obtida com rendimento de 51% (**Esquema 1.9**, p. 22).



Esquema 1.9 – Reação de obtenção da 3-(hidroximetil)-7-metoxi-1*H*-isocromen-1-ona (**1.46**).

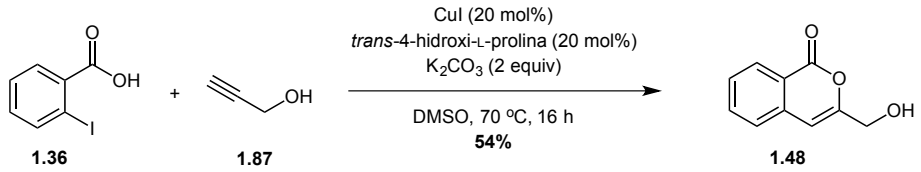
A julgar pelo rendimento mais baixo desta reação, pode-se supor que o tamanho do alcino seja importante neste tipo de reação.

Derivados não metoxilados dos compostos acima foram obtidos de maneira semelhante. O composto 3-(3-hidroxipropil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.47**) foi obtido pela reação entre o 4-pentin-1-ol (**1.63**) e ácido 2-iodobenzoico (**1.36**), com rendimento de 71% (**Esquema 1.10**).



Esquema 1.10 – Reação de obtenção da 3-(3-hidroxipropil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.47**).

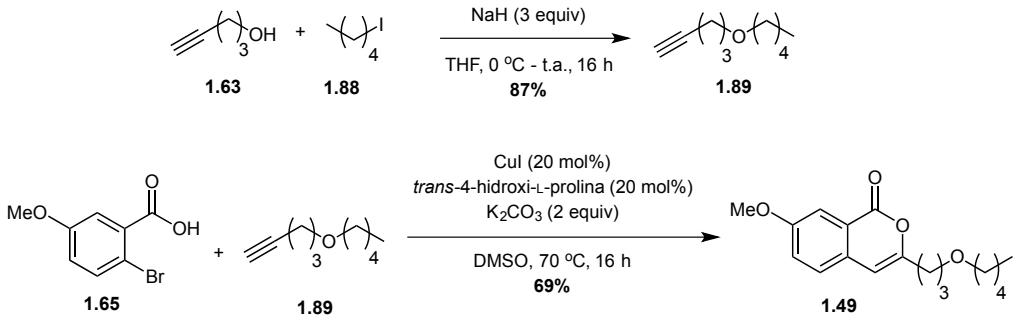
O composto 3-(hidroximetil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.48**) foi obtido pela reação entre o álcool propargílico (**1.87**) e o ácido 2-iodobenzoico (**1.36**), com rendimento de 54% (**Esquema 1.11**).



Esquema 1.11 – Reação de obtenção da 3-(hidroximetil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.48**).

Em ambos os casos, o ácido 2-iodobenzoico (**1.36**) foi escolhido, por já estar disponível em nosso laboratório. De acordo com WANG e colaboradores (2009), a utilização dos derivados dos ácidos 2-bromobenzoico ou 2-iodobenzoico não afetam significativamente o rendimento das reações. Os rendimentos mais baixos observados nas reações envolvendo o álcool propargílico (**1.87**) levam a supor que a proximidade da hidroxila terminal do álcool propargílico afete a complexação do íon cobre com o alcino, comprometendo parcialmente o andamento da reação.

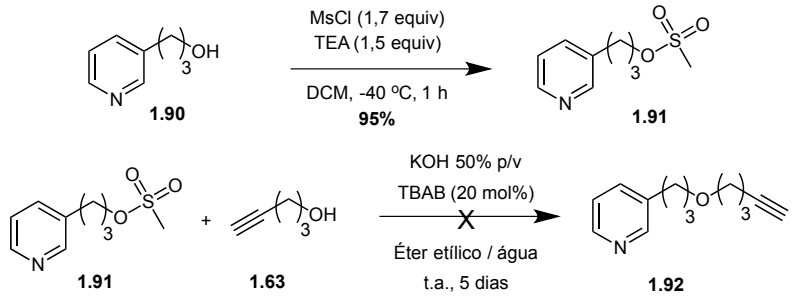
Seguindo a sequência planejada, o próximo passo foi a obtenção do derivado isocumarínico *o*-alquilado. A eterificação da cadeia lateral teve por objetivo a diminuição da polaridade da molécula, alterando-se assim mais um parâmetro para o ensaio biológico. A obtenção deste composto foi feita em duas etapas, como apresentado no **Esquema 1.12**.



Esquema 1.12 – Reação de obtenção da isocumarina 7-metoxi-3-(3'-(pentiloxi)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.49**).

A primeira etapa, consistiu na *O*-alquilação de Williamson, adaptada de VIANA (2008). Uma vez obtido o alcino 5-(pentiloxi)pent-1-ino (**1.89**), com 87% de rendimento, partiu-se para a reação de Castro-Stephens, usando a metodologia descrita anteriormente, na qual obteve-se, com 69% de rendimento, a isocumarina *O*-alquilada 7-metoxi-3-(3'-(pentiloxi)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.49**; **Esquema 1.12**).

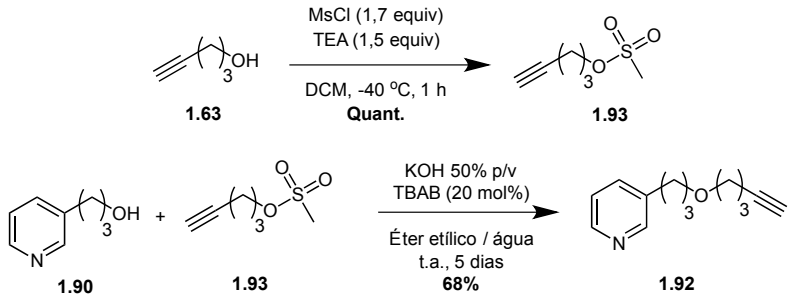
Para a obtenção da isocumarina substituída com o 3-piridinopropanol (**1.90**) na cadeia lateral, foi planejada, assim como na reação anterior, uma modificação do alcino, seguida da reação de Castro-Stephens. Para tal, seguiu-se a rota apresentada no **Esquema 1.13**.



Esquema 1.13 – Proposta de síntese para o alcino 3-(3'-(pent-4''-in-1-iloxi)propil)piridina (**1.92**).

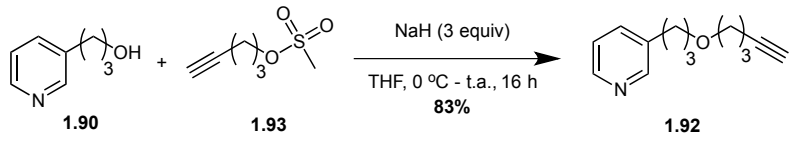
A etapa de mesilação do 3-piridinopropanol ocorreu facilmente, com rendimento de 95% (BUNDY *et al*, 1981). Na segunda etapa, foi utilizada uma metodologia adaptada de HILÁRIO e colaboradores (2011), porém sem sucesso. Houve uma grande dificuldade na solubilização do intermediário mesilado **1.91**, mesmo utilizando-se uma mistura de

solventes imiscíveis e um agente de transferência de fases. Optou-se, então, por inverter o nucleófilo e o eletrófilo da reação, utilizando-se, assim, o derivado mesilado do 4-pentin-1-ol (**1.93**) e o 3-piridinopropanol (**1.90**; **Esquema 1.14**).



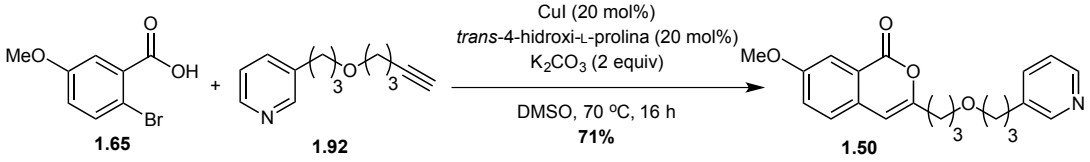
Esquema 1.14 – Reação de obtenção do alcino 3-(3'-(pent-4''-in-1-iloxi)propil)piridina (**1.92)**.

Dessa forma, o alcino 3-(3'-(pent-4''-in-1-iloxi)propil)piridina (**1.92)** foi obtido com rendimento de 68%. Visando à melhora do rendimento na etapa de obtenção do alcino, assim como a um menor tempo de reação, optou-se por mudar as condições de reação, utilizando-se hidreto de sódio como base e THF anidro como solvente. Como resultado, obteve-se o composto **1.92** com 83% de rendimento em 16 horas de reação (**Esquema 1.15**).



Esquema 1.15 – Reação alternativa para obtenção do alcino 3-(3'-(pent-4''-in-1-iloxi)propil)piridina (**1.92**).

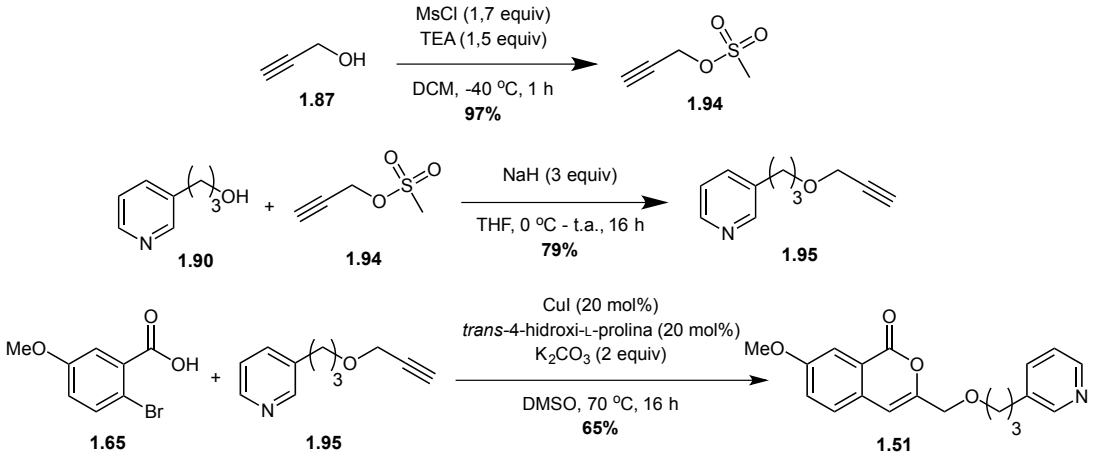
A etapa seguinte foi, naturalmente, o acoplamento/ciclização de Castro-Stephens, que conduziu à isocumarina 7-metoxi-3-(3'-(3''-(piridin-3'''-il)propoxi)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.50**), com 71% de rendimento (**Esquema 1.16**).



Esquema 1.16 – Reação de obtenção da isocumarina 7-metoxi-3-(3'-(3''-(piridin-3'''-il)propoxi)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.50**).

A isocumarina **1.51** foi obtida de maneira análoga àquela usada na obtenção do composto **1.50**. O álcool propargílico foi mesilado com 97% de rendimento, seguido da reação de eterificação, gerando o alcino 3-(3'-(prop-2''-in-1-iloxi)propil)piridina (**1.95**) com

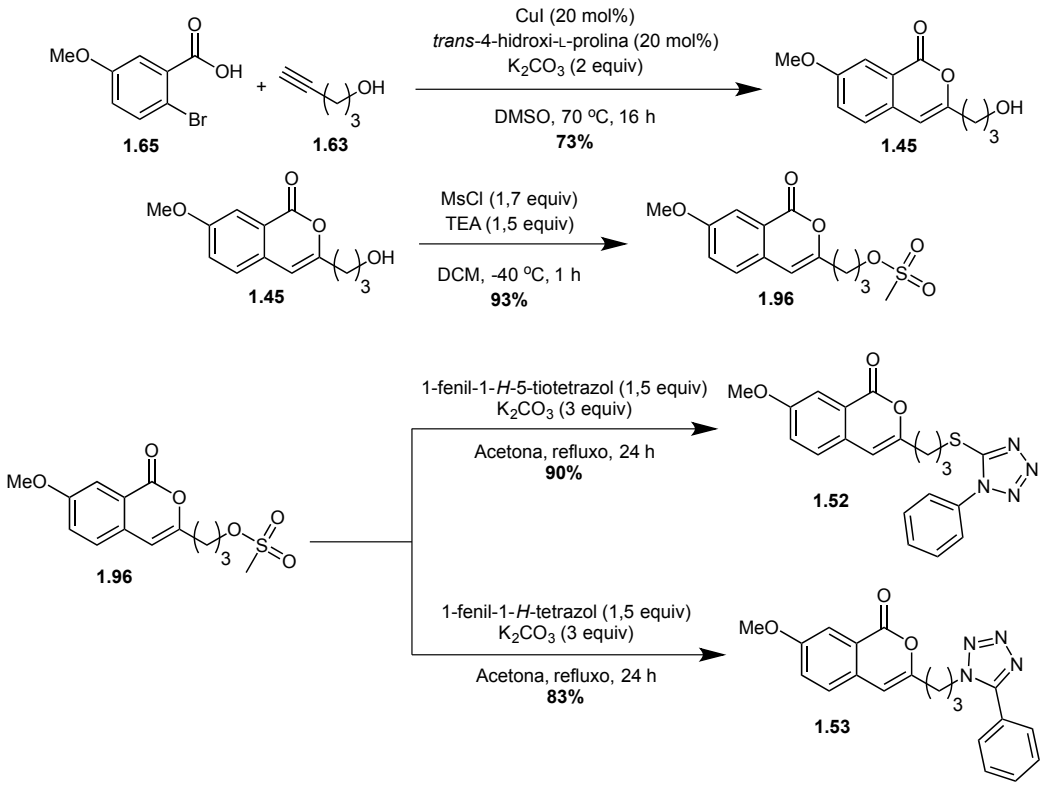
79% de rendimento. Por fim, a reação de Castro-Stephens foi utilizada para obtenção da isocumarina 7-metoxi-3-((3'-(piridin-3''-il)propoxi)metil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.51**) com 65% de rendimento (**Esquema 1.17**).



Esquema 1.17 – Sequência de reações utilizadas na obtenção da isocumarina 7-metoxi-3-((3'-(piridin-3''-il)propoxi)metil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.51**).

Na sequência, foram obtidos os derivados tetrazólicos. A escolha de tetrazóis como substituintes se deve às diversas atividades biológicas apresentadas por compostos desse tipo, como atividades inibidora de monoamina oxidase (MAO), antiviral, antimicrobiana e antagonista de receptores de GABA específicos do cerebelo e receptores de angiotensina II (SANTOS *et al.,* 2007). Diferentemente das rotas anteriores, estes foram obtidos por reações de S_N2 a partir da isocumarina previamente sintetizada, e não através da modificação do alcino. Para tal, foi adaptada a metodologia de SANTOS e colaboradores (2007).

Assim, a primeira etapa foi a obtenção da isocumarina (**1.45**), utilizando-se a metodologia previamente discutida, com rendimento de 73% (WANG *et al*., 2009). Na sequência, a isocumarina obtida foi mesilada, com rendimento de 93% (BUNDY *et al*., 1981). A partir do composto mesilado, as reações de substituição nucleofílica foram efetuadas. Utilizando-se o 1-fenil-1-*H*-5-tiotetrazol como nucleófilo, obteve-se a isocumarina 7-metoxi-3-(3'-(1''-fenil-1*H*-tetrazol-5''-iltio)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.52**, **Esquema 1.18**, p. 26). Já o 1-fenil-1-*H*-tetrazol foi utilizado para a obtenção do composto 7-metoxi-3-(3'-(5''-fenil-1*H*-tetrazol-1''-il)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.53**, **Esquema 1.18**, p. 26).



Esquema 1.18 – Reação de obtenção das isocumarinas 7-metoxi-3-(3'-(1''-fenil-1*H*-tetrazol-5''-iltio)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.52**) e 7-metoxi-3-(3'-(5''-fenil-1*H*-tetrazol-1''-il)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (**1.53**)

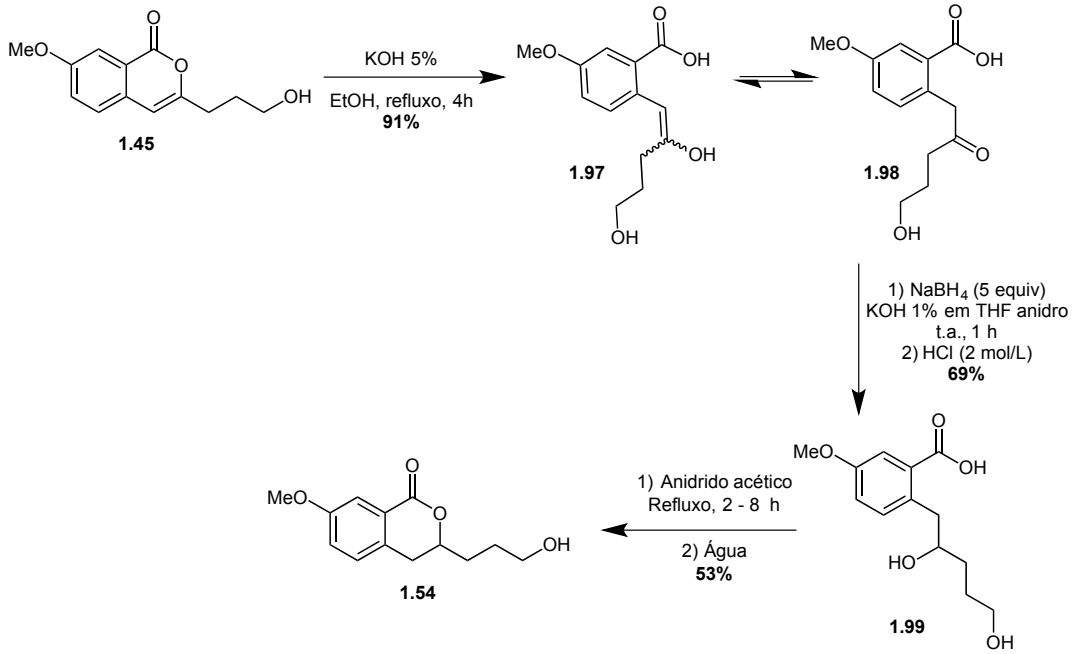
De acordo com SANTOS e colaboradores (2007), o uso de acetona como solvente na reação em que o 1-fenil-1-*H*-tetrazol atua como nucleófilo a torna regiosseletiva. Como representado no esquema acima, apenas um dos regioisômeros foi obtido nesta reação, conforme o esperado, com 83% de rendimento.

A reação em que o 1-fenil-1-*H*-5-tiotetrazol foi utilizado como nucleófilo ocorreu como planejada, com um excelente rendimento (90%).

Uma vez obtidas as isocumarinas, a etapa seguinte deste trabalho foi a redução desses compostos às respectivas 3,4-diidroisocumarinas.

3.2 Obtenção das 3,4-diidroisocumarinas

Inicialmente, a redução das isocumarinas às respectivas 3,4-diidroisocumarinas foi planejada para ser executada em três etapas, sendo estas a hidrólise da lactona, gerando um enol; a redução da forma ceto com $NaBH_4$ e, por fim, a nova ciclização, obtendo-se a lactona reduzida (QADEER *et al.*, 2007). Para avaliar esta rota proposta, tomou-se como material de partida a isocumarina **1.45** (**Esquema 1.19**, p. 27).



Esquema 1.19 – Obtenção da 3,4-diidroisocumarina 3-(3-hidroxipropil)-7-metoxiisocroman-1-ona (**1.54**) em três etapas.

A rota proposta funcionou conforme o planejado, com rendimento global de 53%. Devido à possibilidade de se realizar a redução em uma única etapa, a hidrogenação catalítica foi testada como metodologia alternativa (KENDALL *et al*., 1989). Para comparação das metodologias, utilizou-se a mesma isocumarina **1.45** como material de partida. Na **Tabela 1.2** são apresentados os dados de otimização da reação de hidrogenação catalítica da isocumarina **1.45**.

Tabela 1.2 – Condições[a] de otimização da reação de hidrogenação catalítica da isocumarina **1.45**.

Catalisador	Equipamento utilizado	Hidrogênio	Tempo de reação	Resultado
Pd/C 10%	Balão de fundo redondo	Balão acoplado	4 h	Não reagiu
Pd/C 10%	Balão de fundo redondo	Balão acoplado	8 h	Não reagiu
Pd/C 10%	Reator de alta pressão	250 psi	4 h	53% do produto esperado; 47% de material de partida recuperado
Pd/C 10%	Reator de alta pressão	250 psi	8 h	94% do produto esperado

a – Todas as reações foram feitas à temperatura ambiente e utilizando-se metanol como solvente.

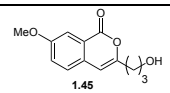
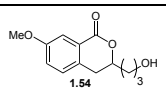
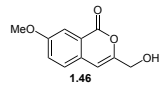
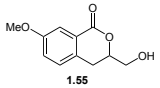
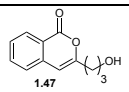
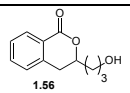
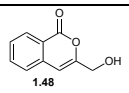
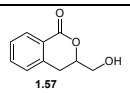
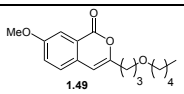
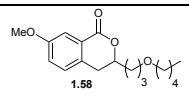
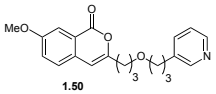
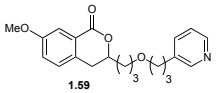
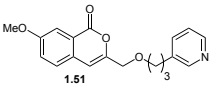
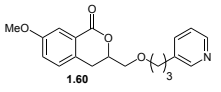
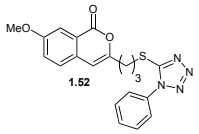
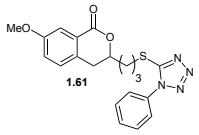
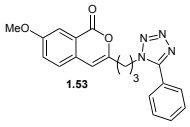
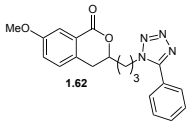
Devido à praticidade da reação, ao elevado rendimento e à relativa facilidade na purificação do produto, a hidrogenação catalítica foi escolhida como metodologia para redução das demais isocumarinas.

Algumas condições como tempo de reação, pressão de hidrogênio e solvente foram eventualmente modificadas para alguns compostos, visando-se sempre a um melhor rendimento. Os resultados estão representados na **Tabela 1.3** (p. 29).

As isocumarinas **1.50** e **1.51**, contendo um grupo piridinopropanol como substituinte, não sofreram redução sob as condições utilizadas (**Tabela 1.3**, p. 29). É possível que este grupo substituinte interaja com o catalisador, causando o seu "envenenamento" prematuro. Mais estudos são necessários para se chegar a uma conclusão nesse sentido.

No caso do composto **1.47**, apenas traços do produto foram detectados por CCD (**Tabela 1.3**, p. 29). Como o laboratório não dispunha de outro catalisador e como o cronograma de atividades não apresentava tempo hábil para a realização de novos experimentos, as 3,4-diidroisocumarinas **1.56**, **1.59** e **1.60** (**Tabela 1.3**, p. 29) não foram obtidas.

Tabela 1.3 – Condições de reação e resultados obtidos nas reduções da isocumarinas por hidrogenação catalítica.

Material de partida	Pressão de H_2 (psi)	Solvente	Tempo	Produto esperado	Resultado	Rendimento
 1.45	250	Metanol	8h	 1.54	Ok	94%
 1.46	250	Metanol	8h	 1.55	Ok	Quantitativo
 1.47	250	Metanol	8h	 1.56	Não reagiu	-
			16h		Traços	
 1.48	250	Metanol	8h	 1.57	Ok	98%
 1.49	250	Metanol	8h	 1.58	Ok	89%
 1.50	250	Metanol	8h	 1.59	Não reagiu	-
	300	Metanol	16h		Não reagiu	
	300	THF	16h		Não reagiu	
	500	THF	24h		Não reagiu	
 1.51	250	Metanol	8h	 1.60	Não reagiu	-
	300	Metanol	16h		Não reagiu	
	300	THF	16h		Não reagiu	
	500	THF	24h		Não reagiu	
 1.52	250	Metanol	8h	 1.61	Reagiu parcialmente*	-
	300	Metanol	16h		Ok	84%
 1.53	250	Metanol	8h	 1.62	Reagiu parcialmente*	-
	300	Metanol	16h		Ok	81%

* Considerou-se reação parcial a observação de duas manchas de tamanho aproximadamente igual por CCD.

4 - TESTES DE ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer – INCA:

> Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas (Instituto Nacional do Câncer – INCA).

O câncer é um problema mundial de saúde pública, sendo uma causa significativa de mortes na população humana (JEMAL *et al*., 2011). De acordo com a Organização Mundial de Saúde – OMS, o número de casos de câncer vem aumentando a cada ano. Apenas em 2012 foram registrados, em todo o mundo, cerca de 8,2 milhões de óbitos causados em decorrência de casos de câncer (Organização Mundial de Saúde – OMS).

O Brasil também registra um número crescente das notificações de casos de câncer e de mortalidade associada a eles. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, o número de óbitos por neoplasias malignas no Brasil era de 56,1/100.000 habitantes em 1991 e de 88,6/100.000 habitantes em 2009. Não houve um único registro de queda neste intervalo de 20 anos, como ilustra a **Figura 1.23** (p. 31; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE).

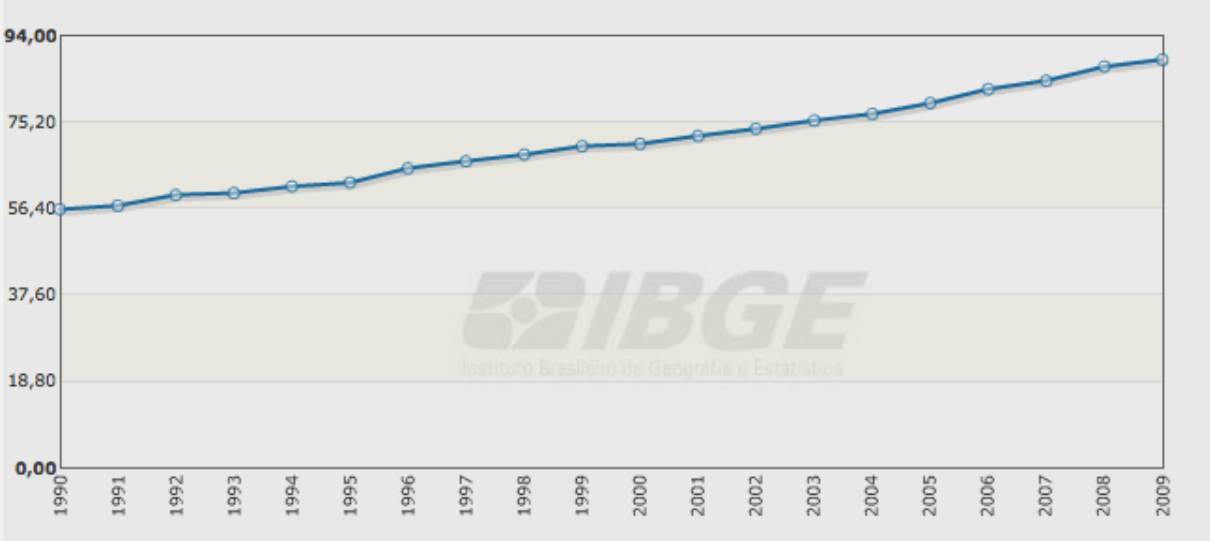


Figura 1.23 – Taxa de mortalidade específica por neoplasias malignas no Brasil entre 1990 e 2009. (Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE.

Apesar dos esforços para se combater o câncer, o tratamento para certos tipos de tumores continua sendo um desafio devido à sua agressividade, aos mecanismos de metástase das células tumorais e à quimiorresistência. Além disso, vários agentes quimioterápicos apresentam elevada toxicidade também para células saudáveis, o que pode ser limitante para o tratamento. A soma desses fatores, associada à elevada incidência de câncer, impulsiona a busca por novos agentes anticâncer (COLOMBANO *et al*., 2010).

Todos os compostos sintetizados foram submetidos ao teste de atividade antiproliferativa, que foi realizado pela doutora Ana Lúcia T. G. Ruiz, sob a coordenação do Professor Dr. João Ernesto de Carvalho, da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.

Linhagens celulares

Os ensaios foram conduzidos com sete linhagens celulares tumorais: U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786–0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata) e HT29 (colorretal), cedidas por Frederick MA, Instituto Nacional do Câncer/USA. Além destas, uma linhagem de células normais HaCat (queratinócitos humanos) foi utilizada, sendo cedida pelo Dr. Ricardo Della Coletta (FOP, UNICAMP).

Cultura celular

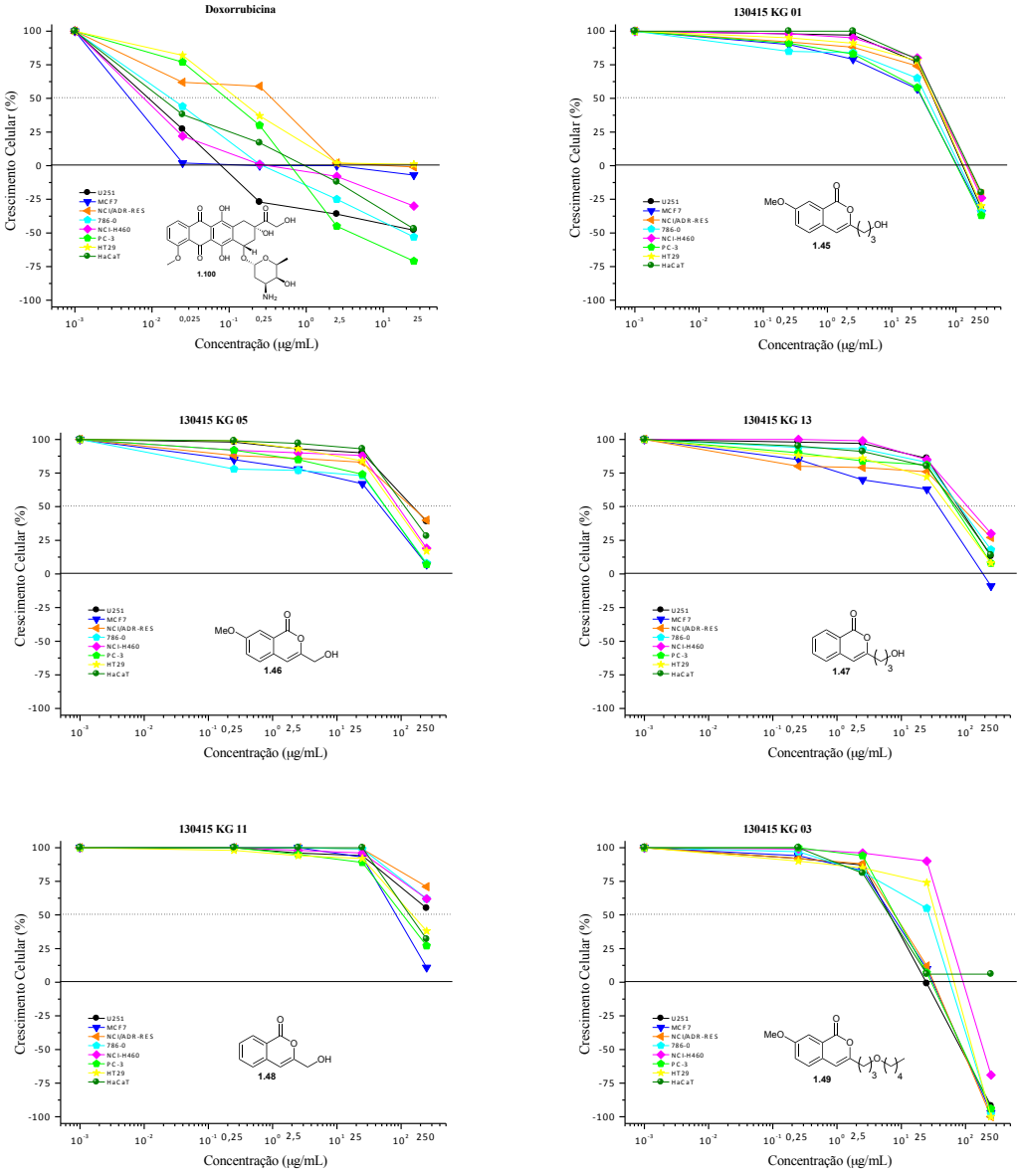
As culturas-estoque foram crescidas e mantidas em 5 mL do meio de cultura RPMI-1640 (GIBCO BRL) suplementado com soro bovino fetal a 5% (GIBCO BRL). Uma mistura de penicilina (1000 U/mL) e estreptomicina (1000 µg/mL) na concentração de 1 mL/L de RPMI foi adicionada às culturas testadas.

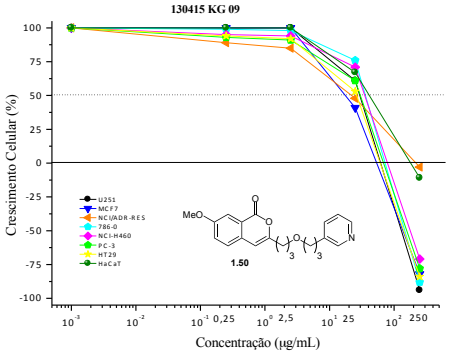
Ensaio antiproliferativo

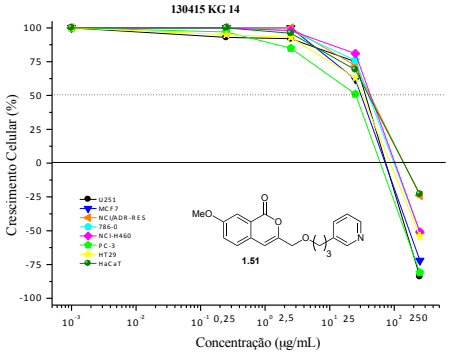
As células foram dispostas em microplacas de 96 poços (100 µL células/poço) e foram expostas a diferentes concentrações das isocumarinas **1.45** a **1.53** e 3,4-diidroisocumarinas **1.54**, **1.55**, **1.57**, **1.58**, **1.61** e **1.62** (0,25; 2,5; 25 e 250 µg/mL) em DMSO/RPMI (0,1% v/v) a 37 ^{o}C e 5% CO_2 por 48h. A concentração final de DMSO não afetou a viabilidade celular. Em seguida, as células foram fixadas com solução de ácido tricloroacético (50%, v/v) e a proliferação celular foi determinada por quantificação espectrofotométrica (540 nm) do componente celular proteico, utilizando-se o ensaio da sulforodamina B (MONKS *et al*., 1991). A doxorrubicina (DOX; 0,025-25 µg/mL) foi usada como controle positivo. Três medidas foram obtidas: no tempo zero (T_O), no início da incubação e 48 h pós-incubação. Essas medidas foram realizadas tanto para os poços contendo amostras (T) quanto nos poços do branco (C). A proliferação celular foi determinada de acordo com a equação 100 x [(T - T_O)/(C - T_O)]. O efeito citostático foi observado quando $T \geq T_O$, enquanto o efeito citocida ocorreu quando $T<T_O$. Construiu-se uma curva de resposta *versus* concentração para cada amostra, utilizando-se o programa Origin 8.0® (OriginLab Corporation). A partir de cada uma destas curvas de resposta *versus* concentração, foi determinado o valor de CI_{50} (concentração que leva a 50% de inibição do crescimento celular ou efeito citostático) por meio de regressão não-linear, utilizando-se este mesmo programa. Os experimentos foram realizados em triplicata. O índice de seletividade (IS), que representa a seletividade de um composto frente a uma linhagem tumoral em relação a uma linhagem normal, foi calculado com a seguinte fórmula: IS = CI_{50} células normais / CI_{50} células tumorais. É considerado significativo um valor de IS maior ou igual a 2,0, ou seja, este valor significa que o composto é duas vezes mais ativo na linhagem de células tumorais do que em células normais (SUFFNESS & PEZZUTO, 1991).

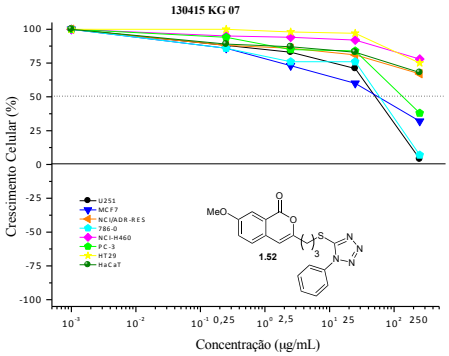
Resultados

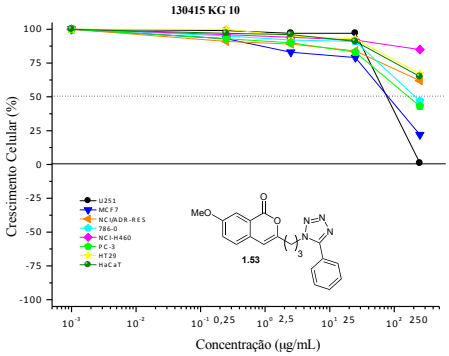
Os resultados referentes à atividade antiproliferativa das isocumarinas **1.45** a **1.53** e 3,4-diidroisocumarinas **1.54**, **1.55**, **1.57**, **1.58**, **1.61** e **1.62** estão apresentados na forma de curvas de porcentagem de crescimento celular *versus* concentração da substância-teste (**Figura 1.24**, p. 33-35).

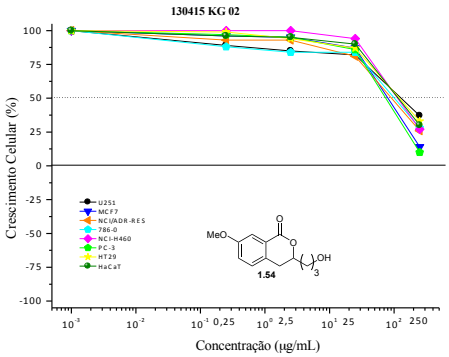


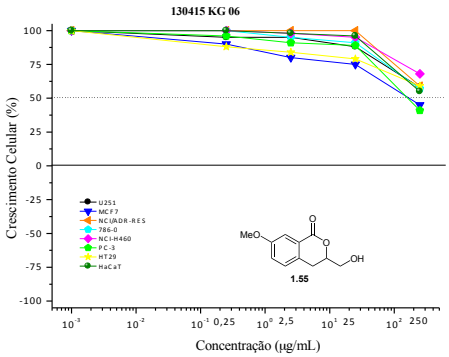

130415 KG 09
Crescimento Celular (%)
Concentração (µg/mL)
U251
MCF7
NCI/ADR-RES
786-0
NCI-H460
PC-3
HT29
HaCaT
MeO
1.50

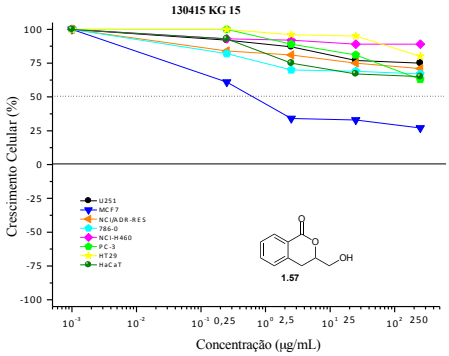

130415 KG 14
Crescimento Celular (%)
Concentração (µg/mL)
U251
MCF7
NCI/ADR-RES
786-0
NCI-H460
PC-3
HT29
HaCaT
MeO
1.51


130415 KG 07
Crescimento Celular (%)
Concentração (µg/mL)
U251
MCF7
NCI/ADR-RES
786-0
NCI-H460
PC-3
HT29
HaCaT
MeO
1.52


130415 KG 10
Crescimento Celular (%)
Concentração (µg/mL)
U251
MCF7
NCI/ADR-RES
786-0
NCI-H460
PC-3
HT29
HaCaT
MeO
1.53


130415 KG 02
Crescimento Celular (%)
Concentração (µg/mL)
U251
MCF7
NCI/ADR-RES
786-0
NCI-H460
PC-3
HT29
HaCaT
MeO
OH
1.54


130415 KG 06
Crescimento Celular (%)
Concentração (µg/mL)
U251
MCF7
NCI/ADR-RES
786-0
NCI-H460
PC-3
HT29
HaCaT
MeO
OH
1.55


130415 KG 15
Crescimento Celular (%)
Concentração (µg/mL)
U251
MCF7
NCI/ADR-RES
786-0
NCI-H460
PC-3
HT29
HaCaT
OH
1.57

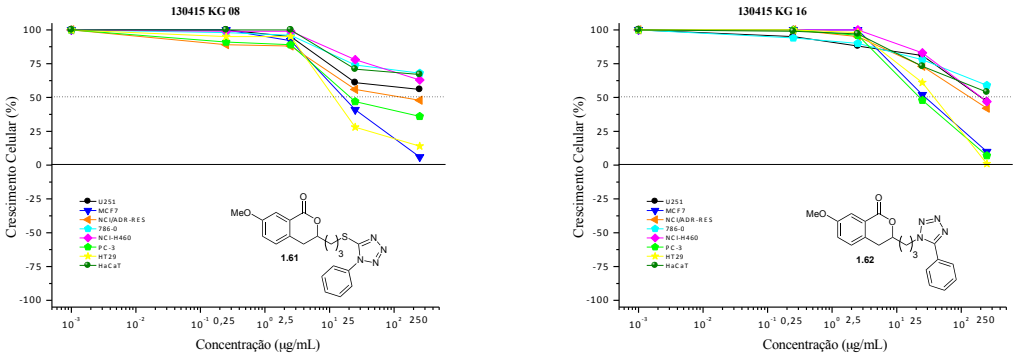


Figura 1.24 – Curvas de porcentagem de crescimento celular versus concentração (µg/mL) das isocumarinas **1.45** a **1.53** e 3,4-diidroisocumarinas **1.54**, **1.55**, **1.57**, **1.58**, **1.61** e **1.62**. U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786–0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata), HaCat (queratinócito humano, célula normal imortalizada).

Para facilitar a comparação, os resultados estão reunidos na **Tabela 1.4** (p. 34-35).

Tabela 1.4 - CI_{50}: Concentração Inibitória 50 – concentração necessária para inibir em 50% o crescimento celular

	Conc.	U251	MCF-7	NCI-ADR/RES	786-0	NCI-H460	PC-3	HT29	HaCat
	µg/mL	<0,025	<0,025	0,14	0,025	<0,025	0,085	0,13	<0,025
Doxorrubicina	mol/L	$<4,60x10^{-8}$	$<4,60x10^{-8}$	$2,58x10^{-7}$	$<4,60x10^{-8}$	$<4,60x10^{-8}$	$1,56x10^{-7}$	$2,39x10^{-7}$	$<4,60x10^{-8}$
	IS	±1,00	±1,00	<0,18	±1,00	±1,00	<0,29	<0,19	-
	µg/mL	28,9	25,8	28,1	26,9	29,1	25,9	29,1	29,0
1.45	mol/L	$1,23x10^{-4}$	$1,10x10^{-4}$	$1,20x10^{-4}$	$1,15x10^{-4}$	$1,24x10^{-4}$	$1,11x10^{-4}$	$1,24x10^{-4}$	$1,24x10^{-4}$
	IS	1,00	1,12	1,03	1,08	1,00	1,12	1,00	-
	µg/mL	167,3	32,6	160,4	37,6	93,2	49,2	80,3	134,4
1.46	mol/L	$8,12x10^{-4}$	$1,58x10^{-4}$	$7,78x10^{-4}$	$1,82x10^{-4}$	$4,52x10^{-4}$	$2,39x10^{-4}$	$3,90x10^{-4}$	$6,52x10^{-4}$
	IS	0,80	**4,12**	0,84	**3,57**	1,44	**2,73**	1,67	-
	µg/mL	76,8	18,0	71,2	80,1	117,5	59,2	47,6	67,0
1.47	mol/L	$3,76x10^{-4}$	$8,81x10^{-5}$	$3,49x10^{-4}$	$3,92x10^{-4}$	$5,75x10^{-4}$	$2,90x10^{-4}$	$2,33x10^{-4}$	$3,28x10^{-4}$
	IS	0,87	**3,72**	0,94	0,84	0,57	1,13	1,41	-
	µg/mL	*	89,3	*	*	*	117,8	168,4	222,0
1.48	mol/L	$>1,42x10^{-3}$	$5,07x10^{-4}$	$>1,42x10^{-3}$	$>1,42x10^{-3}$	$>1,42x10^{-3}$	$6,69x10^{-4}$	$9,56x10^{-4}$	$1,26x10^{-3}$
	IS	<0,89	2,49	<0,89	<0,89	<0,89	1,88	1,32	-
	µg/mL	19,4	6,0	7,4	25,5	32,0	8,0	28,3	5,5
1.49	mol/L	$6,38x10^{-5}$	$1,97x10^{-5}$	$2,43x10^{-5}$	$8,38x10^{-5}$	$1,05x10^{-4}$	$2,63x10^{-5}$	$9,30x10^{-5}$	$1,81x10^{-5}$
	IS	0,28	0,92	0,74	0,22	0,17	0,69	0,19	-
	µg/mL	26,3	23,8	19,3	28,7	25,2	26,3	25,0	27,0
1.50	mol/L	$7,44x10^{-5}$	$6,73x10^{-5}$	$5,46x10^{-5}$	$8,12x10^{-5}$	$7,13x10^{-5}$	$7,44x10^{-5}$	$7,07x10^{-5}$	$7,64x10^{-5}$
	IS	1,03	1,13	1,40	0,94	1,07	1,03	1,08	-

	Conc.	U251	MCF-7	NCI-ADR/RES	786-0	NCI-H460	PC-3	HT29	HaCat
	µg/mL	28,5	26,5	28,0	28,6	29,6	25,0	25,8	26,2
1.51	mol/L	$8,76x10^{-5}$	$8,14x10^{-5}$	$8,61x10^{-5}$	$8,79x10^{-5}$	$9,10x10^{-5}$	$7,68x10^{-5}$	$7,93x10^{-5}$	$8,05x10^{-5}$
	IS	0,92	0,99	0,94	0,92	0,89	1,05	1,02	-
	µg/mL	43,3	45,7	*	51,1	*	144,5	*	*
1.52	mol/L	$1,10x10^{-4}$	$1,16x10^{-4}$	$>6,34x10^{-4}$	$1,30x10^{-4}$	$>6,34x10^{-4}$	$3,66x10^{-4}$	$>6,34x10^{-4}$	$>6,34x10^{-4}$
	IS	**>5,77**	**>5,47**	±1,00	**>4,89**	±1,00	>1,73	±1,00	-
	µg/mL	67,4	75,2	*	224,2	*	179,8	*	*
1.53	mol/L	$1,86x10^{-4}$	$2,08x10^{-4}$	$>6,90x10^{-4}$	$6,19x10^{-4}$	$>6,90x10^{-4}$	$4,96x10^{-4}$	$>6,90x10^{-4}$	$>6,90x10^{-4}$
	IS	**>3,71**	**>3,32**	±1,00	>1,12	±1,00	>1,39	±1,00	-
	µg/mL	135,0	80,8	93,3	101,6	135,6	70,7	132,0	130,3
1.54	mol/L	$5,72x10^{-4}$	$3,42x10^{-4}$	$3,95x10^{-4}$	$4,30x10^{-4}$	$5,74x10^{-4}$	$2,99x10^{-4}$	$5,59x10^{-4}$	$5,52x10^{-4}$
	IS	0,97	1,12	1,40	1,28	0,96	1,84	0,99	-
	µg/mL	*	250	*	*	*	175,4	*	*
1.55	mol/L	$>1,20x10^{-3}$	$1,20x10^{-3}$	$>1,20x10^{-3}$	$>1,20x10^{-3}$	$>1,20x10^{-3}$	$8,43x10^{-4}$	$>1,20x10^{-3}$	$>1,20x10^{-3}$
	IS	±1,00	>1,00	±1,00	±1,00	±1,00	>1,43	±1,00	-
	µg/mL	*	0,66	*	*	*	*	*	*
1.57	mol/L	$>1,40x10^{-3}$	$\underline{3,70x10^{-6}}$	$>1,40x10^{-3}$	$>1,40x10^{-3}$	$>1,40x10^{-3}$	$>1,40x10^{-3}$	$>1,40x10^{-3}$	$>1,40x10^{-3}$
	IS	±1,00	**>378,79**	±1,00	±1,00	±1,00	±1,00	±1,00	-
	µg/mL	32,2	32,3	42,3	31,9	33,7	29,5	43,5	32,3
1.58	mol/L	$1,05x10^{-4}$	$1,05x10^{-4}$	$1,38x10^{-4}$	$1,04x10^{-4}$	$1,10x10^{-4}$	$9,63x10^{-5}$	$1,42x10^{-4}$	$1,05x10^{-4}$
	IS	1,00	1,00	0,76	1,01	0,96	1,09	0,74	-
	µg/mL	*	18,6	132,1	*	*	45,1	13,7	*
1.61	mol/L	$>6,31x10^{-4}$	$4,69x10^{-5}$	$3,33x10^{-4}$	$>6,31x10^{-4}$	$>6,31x10^{-4}$	$1,14x10^{-4}$	$\underline{3,46x10^{-5}}$	$>6,31x10^{-4}$
	IS	±1,00	**>13,44**	>1,89	±1,00	±1,00	**>5,54**	**>18,25**	-
	µg/mL	226,3	28,2	142,1	*	210,8	23,9	31,2	*
1.62	mol/L	$6,21x10^{-4}$	$1,60x10^{-4}$	$8,07x10^{-4}$	$>1,42x10^{-3}$	$1,20x10^{-3}$	$1,36x10^{-4}$	$1,77x10^{-4}$	$>1,42x10^{-3}$
	IS	**>2,29**	**>8,87**	>1,76	±1,00	>1,19	**>10,46**	**>8,01**	-

Linhagens: U251 (glioma); MCF-7 (mama); NCI-ADR/RES (ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos); 786-0 (rim); NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células); PC-3 (próstata); HT29 (coloretal); HaCat (queratinócito humano imortalizado, linhagem não tumoral). O menor valor de CI_{50} para cada linhagem celular foi sublinhado.
Valores de IS superiores a 2,00 estão em negrito. * = >250 µg/mL.

Quando simplesmente comparadas ao padrão doxorrubicina, a atividade antiproliferativa dos compostos avaliados foi insatisfatória. Porém, algumas considerações podem ser feitas.

Primeiramente, as diferenças estruturais entre a doxorrubicina, um tetraidrotetraceno polissubstituído, e os compostos testados, isocumarinas e 3,4-diidroisocumarinas. Tais diferenças estruturais podem sugerir diferentes mecanismos de ação, o que farmacologicamente seria interessante, principalmente ao se pensar em uma terapia com múltiplos fármacos, comum nos tratamentos do câncer. Ensaios para verificação de um possível sinergismo entre a doxorrubicina e

os compostos mais ativos dentre os testados ainda são necessários para maiores conclusões. Além disso, os valores de IS para a doxorrubicina foram muito baixos, o que demonstra a elevada toxicidade deste fármaco.

A isocumarina **1.49** foi o composto mais ativo para a três das sete linhagens tumorais testadas, sendo estas as de glioma, ovário resistente a múltiplos fármacos e próstata. Porém, este composto foi também o mais ativo frente à linhagem de células não tumorais. Consequentemente, os valores de IS foram baixos, todos inferiores a 1,00. Estes resultados são um indicativo de elevada toxicidade. Sua respectiva 3,4-diidroisocumarina, **1.58**, não apresentou o mesmo desempenho no ensaio, sugerindo que a insaturação entre C-3 e C-4 seja importante para a atividade deste composto.

A 3,4-diidroisocumarina **1.61** foi o composto mais ativo frente à linhagem de tumor colorretal (HT29), com um IS superior a 18,25, o que é considerado muito bom (SUFFNESS & PEZZUTO, 1991). A atividade da respectiva isocumarina, **1.52**, frente à mesma linhagem foi considerada desprezível. Neste caso, a insaturação entre C-3 e C-4 diminuiu sensivelmente a atividade.

A isocumarina **1.50** foi o composto mais ativo frente à linhagem de pulmão, também apresentando uma atividade razoável frente às demais linhagens, porém os valores de IS foram baixos.

Por último, o composto mais ativo de todos foi a 3,4-diidroisocumarina **1.57**. Curiosamente, esta molécula foi ativa apenas contra a linhagem de mama, porém com um baixíssimo valor de CI_{50} (0,66 μg/mL; $3{,}70 \times 10^{-6}$ mol/L) e com um excelente valor de IS, superior a 378. Sua respectiva isocumarina, **1.48**, apresentou atividade bem menor frente a esta linhagem.

5 - PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e Métodos

As pesagens foram feitas em balança analítica *Shimadzu AX200*, com precisão de 0,0001 g.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{1}H e de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker *AVANCE* DPX 200 (Departamento de Química, UFMG).

Os espectros de massas foram obtidos em Espectrômetro de Massas com Fonte de Ionização *Electrospray* (ESI-MS) modelo SHIMADZU LC-ITTOF, utilizando-se como solvente uma mistura de metanol:água (1:1), com fluxo de 0,2 mL/min. A interface positiva foi de 4,5 kV e a temperatura da interface de 200ºC. Alguns espectros foram obtidos no equipamento MICROTOF – Bruker Daltonics, com nebulizador de 0,8 Bar, fluxo de gás igual a 5 L/min, temperatura de 200 °C e HV igual a 4000 V. Estes espectros foram obtidos apenas para os produtos finais.

Para o acompanhamento das reações, placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram preparadas com sílica gel 60G *Merck*, com espessura de 0,25 mm sobre placas de vidro. Para cromatografia em coluna (CC) foi utilizada sílica gel 60 Merck de granulometria 0,063-0,200 mm. Os reveladores empregados foram iodo ressublimado e solução ácida de CAM (molibidato cérico amoniacal).

As reações de hidrogenação catalíticas foram feitas em um reator de alta pressão de aço inox com agitador mecânico Parr 4560 acoplado a um módulo de controlador 4282 PID com controle de temperatura e tacômetro.

5.1.1 Purificação e secagem de solventes e reagentes (ARMAREGO & CHAI, 2003)

- **Tetra-hidrofurano**

O THF foi tratado com sódio metálico sob refluxo na presença de benzofenona, até coloração azul, e destilado imediatamente antes do uso.

- **Dimetilssulfóxido**

O dimetilssulfóxido (DMSO) foi mantido sob refluxo por 24 h em cloreto de cálcio, sendo destilado sob pressão reduzida e armazenado em frasco contendo peneira molecular de 4Å.

- **Diclorometano**

O diclorometano (DCM) foi tratado com cloreto de cálcio, destilado e armazenado em peneira molecular de 4Å.

Os demais solventes foram purificados segundo metodologia descrita por ARMAREGO e CHAI (2003).

5.2 Sínteses

5.2.1 Procedimentos gerais

Procedimento geral N^{o} 1 – Síntese de isocumarina (adaptado de WANG *et al.*, 2009)

Em um balão de fundo redondo contendo uma barra de agitação magnética foi adicionado 0,2 equivalente de CuI, 0,2 equivalente de *trans*-4-hidroxi-L-prolina, 2,0 equivalentes de K_2CO_3 e 1,0 equivalente do derivado 2-halogenado do ácido benzoico. O balão foi selado com um septo de borracha e purgado com nitrogênio. Em seguida adicionou-se DMSO em quantidade suficiente para obter-se uma concentração de 0,2 mol/L do derivado do ácido benzoico. Por último foi adicionado 1,0 equivalente do alcino. A solução foi agitada, sob atmosfera de nitrogênio, a 70 ºC por 16 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após 16 horas, o balão reacional foi resfriado e seu conteúdo transferido para um funil de separação, onde foi adicionado AcOEt. Procedeu-se a partição com água, coletando-se a fase orgânica. Esta foi, então, lavada com solução de HCl a 2 mol/L, solução saturada de $NaHCO_3$ e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (CCS).

Procedimento geral Nº 2 – *O*-alquilação de Williamson (adaptado de HILÁRIO *et al*., 2011)

Em um balão de fundo redondo, seco em estufa e contendo uma barra de agitação magnética, foram adicionados 3,0 equivalentes de NaH previamente lavado com *n*-hexano. O balão foi selado com um septo de borracha e acoplado a um borbulhador contendo óleo mineral. O sistema foi colocado em banho de gelo. Em seguida adicionou-se com uma seringa, gota a gota, uma solução a 0,2 mol/L do álcool em THF seco (1,0 mmol do álcool em 5,0 mL de solução). A mistura foi agitada até que cessasse a liberação de gás. Por último o eletrófilo foi adicionado lentamente com uma seringa. O banho de gelo foi mantido por uma hora e depois retirado. A reação foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 16 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após 16 horas, a reação foi interrompida pela adição lenta de água gelada. O conteúdo do balão foi transferido para um funil de separação, onde foi adicionado DCM. Procedeu-se a partição com água, coletando-se a fase orgânica. Esta foi, então, lavada com solução de HCl a 2 mol/L, solução saturada de $NaHCO_3$ e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por CCS.

Procedimento geral Nº 3 – Mesilação (adaptado de BUNDY *et al*., 1981)

Em um balão de fundo redondo, contendo uma barra de agitação magnética, foi adicionado DCM anidro (quantidade suficiente para uma concentração de 0,3 mol/L do álcool) e 1,0 equivalente do álcool. O balão foi vedado com um septo de borracha, onde adaptou-se um balão contendo nitrogênio. A solução foi resfriada a aproximadamente -45 ºC em um banho de acetonitrila congelada. Em seguida, adicionaram-se ao balão reacional 1,5 equivalente de trietilamina (TEA) e depois, gota a gota, 1,7 equivalente de cloreto de mesila. Após completa adição do cloreto de mesila, a mistura permaneceu sob agitação magnética, nessa mesma temperatura, por mais uma hora. Em seguida, adicionou-se água gelada e a agitação permaneceu por mais 5 minutos. A mistura foi, então, transferida para um funil de separação, onde foi adicionada uma solução de HCl a 2 mol/L e procedeu-se a extração com três porções de DCM. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução aquosa de HCl 2 mol/L, solução saturada de $NaHCO_3$ e solução saturada de NaCl.

A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por CCS.

Procedimento geral N° 4 – Obtenção das isocumarina substituídas com derivados tetrazólicos (adaptado de SANTOS *et al*., 2007)

Em um balão de fundo redondo contendo uma barra de agitação magnética, foi adicionado 1,5 equivalente do derivado tetrazólico, acetona (10 mL para cada 1,5 mmol do tetrazol) e 3,0 equivalentes de carbonato de potássio. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética e fluxo de nitrogênio, por 10 minutos. A isocumarina mesilada foi solubilizada em acetona (1,0 mmol em 10 mL de acetona) e, em seguida, esta solução foi adicionada lentamente à mistura reacional por meio de uma seringa. Deixou-se a mistura sob agitação e refluxo por 24 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: AcOEt/DCM 3:7; revelador: CAM). Após 24 horas, a acetona foi eliminada em evaporador rotatório e ao resíduo foi adicionada água destilada. Procedeu-se a extração com três porções DCM. As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução aquosa de HCl a 2 mol/L, solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e solução saturada de NaCl. A seguir, secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4, filtrou-se em papel de filtro e, após a filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado em CCS, utilizando-se clorofórmio como eluente.

Procedimento geral N° 5 – Hidrogenação catalítica das isocumarinas (adaptado de KENDALL & FISHER, 1989)

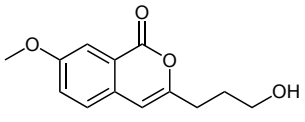
Estas reações foram realizadas no Laboratório de Reações Especiais do Departamento de Química da UFMG.

Ao reator de hidrogenação, foram adicionados 1,0 equivalente da isocumarina, 10% em peso do catalisador de Pd/C 10% e 25 mL do solvente (1/4 da capacidade do reator). O reator foi fechado com o auxílio de uma chave de boca e um torno.

Foi adicionado, então, hidrogênio gasoso, seguindo-se o procedimento operacional padrão e as normas de segurança do Laboratório de Reações Especiais. O reator foi então acoplado a um rotor e deixado sob agitação, a 400 rpm. Por questões de norma e segurança do laboratório, cada período de reação durou, no máximo, oito horas. As reações que demandaram mais tempo foram feitas em dias consecutivos. O

desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: AcOEt/DCM 3:7; revelador: CAM). Ao término da reação, a mistura reacional foi filtrada em Celite® e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por CCS.

*5.2.2 Síntese da 3-(3'-hidroxipropil)-7-metoxi-1*H*-isocromen-1-ona (1.45)*



1.45

CuI: 38,1 mg (0,2 mmol)

trans-4-hidroxi-L-prolina: 26,2 mg (0,2 mmol)

K_2CO_3: 276,0 mg (2,0 mmol)

Ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico: 231,0 mg (1,0 mmol)

4-pentin-1-ol: 84,1 mg (1,0 mmol)

DMSO: 5,0 mL

Balão de fundo redondo: 15 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^o 1** (p. 40).

Produto: 171,0 mg

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{14}O_4$.

Características: óleo amarelo e viscoso.

Rendimento: 73%.

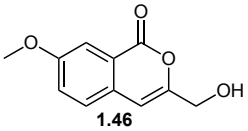
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + H]^+$: 235,0970; encontrado: 235,0888; erro: 34,9 ppm (**Figura AI.9**, Anexo I, p. 165).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 155 e 165.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 155 e 166.

*5.2.3 Síntese da 3-(hidroximetil)-7-metoxi-1*H*-isocromen-1-ona (1.46)*



1.46

CuI: 38,1 mg (0,2 mmol)

trans-4-hidroxi-L-prolina: 26,2 mg (0,2 mmol)

K_2CO_3: 276,0 mg (2,0 mmol)

Ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico: 231,0 mg (1,0 mmol)

Álcool propargílico: 56,1 mg (1,0 mmol)

DMSO: 5,0 mL

Balão de fundo redondo: 15 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 1** (p. 40).

Produto: 105,2 mg

Fórmula Molecular: $C_{11}H_{10}O_4$.

Características: sólido amarelo.

Ponto de fusão: 128,4-129,0 ^{o}C.

Rendimento: 51%.

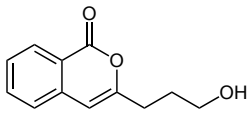
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + H]^+$: 207,0657; encontrado: 207,0237; erro: 200,4 ppm (**Figura AI.12**, Anexo I, p. 166).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 155 e 167.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 155 e 167.

*5.2.4 Síntese da 3-(3'-hidroxipropil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.47)*



1.47

CuI: 38,1 mg (0,2 mmol)

trans-4-hidroxi-L-prolina: 26,2 mg (0,2 mmol)

K_2CO_3: 276,0 mg (2,0 mmol)

Ácido 2-iodobenzoico: 248,0 mg (1,0 mmol)

4-pentin-1-ol: 84,1 mg (1,0 mmol)

DMSO: 5,0 mL

Balão de fundo redondo: 15 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 1** (p. 40).

Produto: 145,0 mg

Fórmula Molecular: $C_{12}H_{12}O_3$.

Características: sólido amarelo claro.

Ponto de fusão: 78,8-80,1 ^{o}C.

Rendimento: 71%.

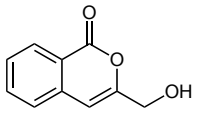
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + H]^+$: 205,0865; encontrado: 205,0763; erro: 49,7 ppm (**Figura AI.15**, Anexo I, p. 168).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 155 e 168.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 155 e 169.

5.2.5 Síntese da 3-(hidroximetil)- 1H-isocromen-1-ona (1.48)



1.48

CuI: 38,1 mg (0,2 mmol)

trans-4-hidroxi-L-prolina: 26,2 mg (0,2 mmol)

K_2CO_3: 276,0 mg (2,0 mmol)

Ácido 2-iodobenzoico: 248,0 mg (1,0 mmol)

Álcool propargílico: 56,1 mg (1,0 mmol)

DMSO: 5,0 mL

Balão de fundo redondo: 15 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^o 1** (p. 40).

Produto: 95,1 mg

Fórmula Molecular: $C_{10}H_8O_3$.

Características: sólido amarelo.

Ponto de fusão: 92,2-93,6 ^{o}C.

Rendimento: 54%.

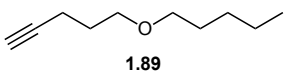
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + H]^+$: 177,0552; encontrado: 177,0558; erro: 3,4 ppm (**Figura AI.18**, Anexo I, p. 169).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 155 e 170.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 155 e 170.

5.2.6 Síntese do 5-(pentiloxi)pent-1-ino (1.89)



1.89

4-pentin-1-ol: 84,1 mg (1,0 mmol; 1,0 equivalente)

1-iodopentano: 594,2 mg (3,0 mmol; 3,0 equivalentes)

NaH (60% em óleo mineral): 120,0 mg (3,0 mmol; 3,0 equivalentes)

THF: 5,0 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 40).

Produto: 134,2 mg

Fórmula Molecular: $C_{10}H_{18}O$.

Características: líquido incolor, de odor forte e volátil.

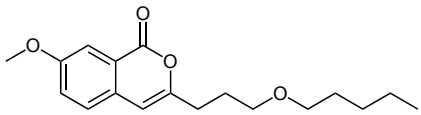
Rendimento: 87%.

Solubilidade: *n*-Hexano, DCM, éter dietílico, clorofórmio.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 154 e 161.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 154 e 161.

*5.2.7 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(pentiloxi)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.49)*



1.49

CuI: 24,8 mg (0,13 mmol)

trans-4-hidroxi-L-prolina: 17,0 mg (0,13 mmol)

K_2CO_3: 179,4 mg (1,3 mmol)

Ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico: 150,2 mg (0,65 mmol)

5-(pentiloxi)pent-1-ino: 100,0 mg (0,65 mmol)

DMSO: 3,5 mL

Balão de fundo redondo: 10 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 1** (p. 40).

Produto: 136,4 mg

Fórmula Molecular: $C_{18}H_{24}O_4$.

Características: óleo incolor.

Rendimento: 69%.

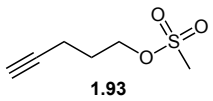
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + H]^+$: 305,1747; encontrado: 305,1744; erro: 0,98 ppm (**Figura AI.21**, Anexo I, p. 171).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 156 e 171.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 156 e 172.

5.2.8 Síntese do 4-pentin-1-metanossulfonato (1.93)



1.93

4-pentin-1-ol: 252 mg (3,0 mmol)

TEA: 455,4 mg (4,5 mmol)

Cloreto de mesila: 584,2 mg (5,1 mmol)

DCM: 10 mL

Balão de fundo redondo: 25 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 3** (p. 41).

Produto: 486,5 mg

Fórmula Molecular: $C_6H_{10}O_3S$

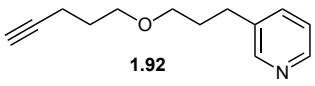
Características: óleo amarelo claro com odor de enxofre.

Rendimento: Quantitativo.

Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

Este produto foi utilizado na etapa seguinte sem caracterização.

5.2.9 Síntese da 3-(3'-(pent-4''-in-1''-iloxi)propil)piridina (1.92)



1.92

4-pentin-1-metanossulfonato: 162,2 mg (1,0 mmol)

3-piridinopropanol: 205,8 mg (1,5 mmol)

NaH (60% em óleo mineral): 120,0 mg (3,0 mmol)

THF: 5,0 mL

Balão de fundo redondo: 10 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 40).

Produto: 168,7 mg

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{17}NO$

Características: óleo viscoso marrom claro.

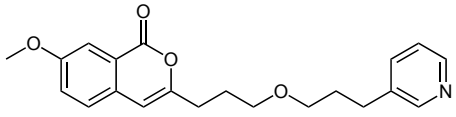
Rendimento: 83%.

Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 154 e 162.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 154 e 163.

*5.2.10 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(3''-(piridin-3'''-il)propoxi)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.50)*



1.50

CuI: 28,2 mg (0,15 mmol)

trans-4-hidroxi-L-prolina: 19,4 mg (0,15 mmol)

K_2CO_3: 204,2 mg (1,48 mmol)

Ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico: 170,9 mg (0,74 mmol)

3-(3'-(pent-4"-iniloxi)propil)piridina: 150 mg (0,74 mmol)

DMSO: 3,7 mL

Balão de fundo redondo: 10 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^o 1** (p. 40).

Produto: 185,7 mg

Fórmula Molecular: $C_{21}H_{23}NO_4$.

Características: óleo marrom claro.

Rendimento: 71%.

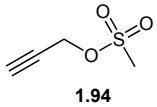
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + H]^+$: 354,1705; encontrado: 354,1948; erro: 68,6 ppm (**Figura AI.24**, Anexo I, p. 172).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 156 e 173.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 156 e 173.

5.2.11 Síntese do prop-2-in-1-metanossulfonato (1.94)



1.94

Álcool propargílico: 153,3 mg (3,0 mmol)

TEA: 455,4 mg (4,5 mmol)

Cloreto de mesila: 584,2 mg (5,1 mmol)

DCM: 10 mL

Balão de fundo redondo: 25 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^o 3** (p. 41).

Produto: 390,4 mg

Fórmula Molecular: $C_4H_6O_3S$

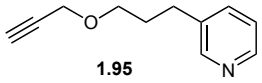
Características: óleo amarelo claro quase incolor com odor de enxofre.

Rendimento: Quantitativo.

Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

Este produto foi utilizado na etapa seguinte sem caracterização.

5.2.12 Síntese da 3-(3'-(prop-2''-in-1''-iloxi)propil)piridina (1.95)



1.95

Prop-2-in-1-metanossulfonato: 134,2 mg (1,0 mmol)

3-Piridinopropanol: 205,8 mg (1,5 mmol)

NaH (60% em óleo mineral): 120,0 mg (3,0 mmol)

THF: 5,0 mL

Balão de fundo redondo: 10 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 40).

Produto: 113,9 mg

Fórmula Molecular: $C_{11}H_{13}NO$

Características: óleo viscoso marrom claro.

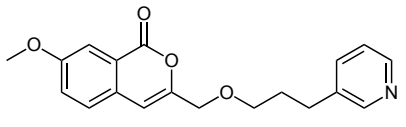
Rendimento: 65%.

Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 154 e 164.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 154 e 164.

*5.2.13 Síntese da 7-metoxi-3-((3'-(piridin-3''-il)propoxi)metil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.51)*



1.51

CuI: 21,7 mg (0,114 mmol)

trans-4-hidroxi-L-prolina: 14,9 mg (0,114 mmol)

K_2CO_3: 157,3 mg (1,14 mmol)

Ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico: 131,7 mg (0,57 mmol)

3-(3'-(prop-2''-in-1''-iloxi)propil)piridina: 100 mg (0,57 mmol)

DMSO: 3,0 mL

Balão de fundo redondo: 10 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral Nº 1** (p. 40).

Produto: 120,5 mg

Fórmula Molecular: $C_{19}H_{19}NO_4$.

Características: óleo marrom claro.

Rendimento: 65%.

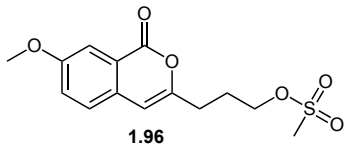
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + H]^+$: 326,1392; encontrado: 326,1716; erro: 99,3 ppm (**Figura AI.27**, Anexo I, p. 174).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 157 e 174.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 157 e 175.

*5.2.14 Síntese da 3'-(7-metoxi-1-oxo-1*H*-isocromen-3-il)propil metanossulfonato (1.96)*



1.96

3-(3'-hidroxipropil)-7-metoxi-1*H*-isocromen-1-ona: 351,0 mg (1,5 mmol)

TEA: 227,7 mg (2,3 mmol)

Cloreto de mesila: 292,1 mg (2,6 mmol)

DCM: 5 mL

Balão de fundo redondo: 15 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral Nº 3** (p. 41).

Produto: 435,7 mg (1,4 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{14}H_{16}O_6S$

Massa Molar: 312,34 g/mol

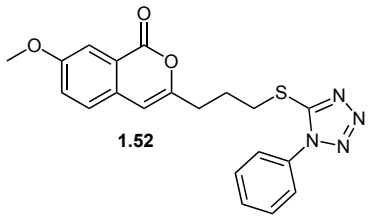
Características: óleo amarelo com odor de enxofre.

Rendimento: 93%.

Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

Este produto foi utilizado na etapa seguinte sem caracterização.

*5.2.15 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(1''-fenil-1*H*-tetrazol-5''-iltio)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.52)*



1.52

1-fenil-1*H*-5-tiotetrazol: 170,9 mg (0,96 mmol)

K_2CO_3: 265,0 mg (1,92 mmol)

3'-(7-metoxi-1-oxo-1*H*-isocromen-3-il)propil metanossulfonato: 200,0 mg (0,64 mmol)

Acetona: 6,4 mL

Balão de fundo redondo: 15 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 4** (p. 42).

Produto: 227,2 mg (0,576 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{18}N_4O_3S$.

Características: sólido branco.

Ponto de fusão: 109,1-110,7 ^{o}C (hexano).

Rendimento: 90%.

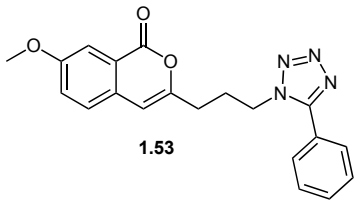
Solubilidade: DCM, clorofórmio e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + Na]^+$: 417,0997; encontrado: 417,1012; erro: 3,6 ppm (**Figura AI.30**, Anexo I, p. 175).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 157 e 176.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 157 e 176.

*5.2.16 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(5''-fenil-1*H*-tetrazol-1''-il)propil)-1*H*-isocromen-1-ona (1.53)*



1.53

1-fenil-1*H*-tetrazol: 140,2 mg (0,96 mmol)

K_2CO_3: 265,0 mg (1,92 mmol)

3'-(7-metoxi-1-oxo-1*H*-isocromen-3-il)propil metanossulfonato: 200,0 mg (0,64 mmol)

Acetona: 6,4 mL

Balão de fundo redondo: 15 mL

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 4** (p. 42).

Produto: 192,5 mg (0,53 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{18}N_4O_3$.

Características: sólido branco.

Ponto de fusão: 105,1-106,4 ^{o}C.

Rendimento: 83%.

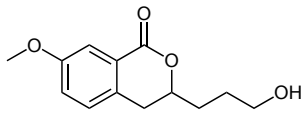
Solubilidade: DCM, clorofórmio e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + H]^+$: 363,1457; encontrado: 363,1543; erro: 23,7 ppm (**Figura AI.33**, Anexo I, p. 177).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 158 e 177.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 158 e 178.

5.2.17 Síntese da 3-(3'-hidroxipropil)-7-metoxiisocroman-1-ona (1.54)



1.54

3-(3'-hidroxipropil)-7-metoxi-1*H*-isocromen-1-ona: 50 mg (0,21 mmol)

Pd/C 10%: 5,0 mg

Metanol: 25 mL

Pressão de H_2: 250 psi

Tempo de reação: 8 horas

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 5** (p. 42).

Produto: 46,6 mg (0,197 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{13}H_{16}O_4$.

Características: óleo incolor.

Rendimento: 94%.

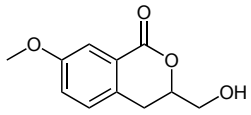
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + H]^+$: 237,1127; encontrado: 237,0953; erro: 73,4 ppm (**Figura AI.36**, Anexo I, p. 178).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 158 e 179.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 158 e 179.

5.2.18 Síntese da 3-(hidroximetil)-7-metoxiisocroman-1-ona (1.55)



1.55

3-(hidroximetil)-7-metoxi-1*H*-isocromen-1-ona: 50 mg (0,24 mmol)

Pd/C 10%: 5,0 mg

Metanol: 25 mL

Pressão de H_2: 250 psi

Tempo de reação: 8 horas

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^o 5** (p. 42).

Produto: 50,4 mg (0,24 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{11}H_{12}O_4$.

Características: sólido incolor.

Ponto de fusão: 99,8-100,1 ^{o}C (hexano).

Rendimento: Quantitativo.

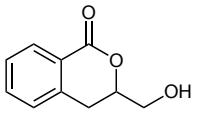
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + Na]^+$: 231,0633; encontrado: 231,0489; erro: 62,3 ppm (**Figura AI.39**, Anexo I, p. 180).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 158 e 180.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 158 e 181.

5.2.19 Síntese da 3-(hidroximetil)-isocroman-1-ona (1.57)



1.57

3-(hidroximetil)-1*H*-isocromen-1-ona: 50 mg (0,28 mmol)

Pd/C 10%: 5,0 mg

Metanol: 25 mL

Pressão de H_2: 250 psi

Tempo de reação: 8 horas

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^o 5** (p. 42).

Produto: 48,9 mg (0,27 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{10}H_{10}O_3$.

Características: óleo incolor.

Rendimento: 98%.

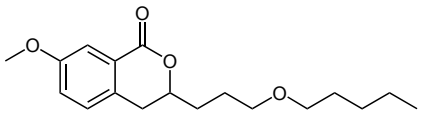
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + Na]^+$: 201,0528; encontrado: 201,0246; erro: 140,3 ppm (**Figura AI.42**, Anexo I, p. 181).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 158 e 182.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 158 e 182.

5.2.20 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(pentiloxi)propil)-isocroman-1-ona (1.58)



1.58

7-metoxi-3-(3'-(pentiloxi)propil)-1*H*-isocromen-1-ona: 50 mg (0,16 mmol)

Pd/C 10%: 5,0 mg

Metanol: 25 mL

Pressão de H_2: 250 psi

Tempo de reação: 8 horas

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^o 5** (p. 42).

Produto: 43,6 mg (0,14 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{18}H_{26}O_4$.

Características: óleo incolor.

Rendimento: 89%.

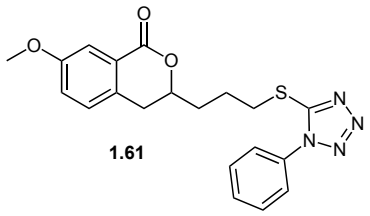
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + H]^+$: 307,1909; encontrado: 307,2127; erro: 71,0 ppm (**Figura AI.45**, Anexo I, p. 183).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 159 e 183.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 159 e 184.

*5.2.21 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(1''-fenil-1*H*-tetrazol-5''-iltio)propil)isocroman-1-ona (1.61)*



1.61

7-metoxi-3-(3'-(1''-fenil-1*H*-tetrazol-5''-iltio)propil)-1*H*-isocromen-1-ona: 50 mg (0,127 mmol)

Pd/C 10%: 5,0 mg

Metanol: 25 mL

Pressão de H_2: 250 psi (primeiras 8 horas) e 300 psi (últimas 8 horas)

Tempo de reação: 16 horas (dois turnos de 8 horas cada)

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 5** (p. 42).

Produto: 42,2mg (0,106 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{20}N_4O_3S$

Características: sólido branco amorfo.

Ponto de fusão: 98,3-100,7 ^{o}C (hexano).

Rendimento: 84%.

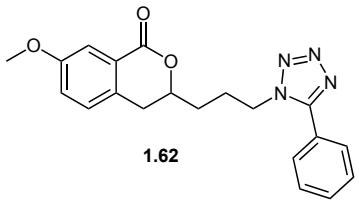
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + Na]^+$: 419,1154; encontrado: 419,0964; erro: 45,3 ppm (**Figura AI.48**, Anexo I, p. 184).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 159 e 185.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 159 e 185.

*5.2.22 Síntese da 7-metoxi-3-(3'-(5''-fenil-1*H*-tetrazol-1''-il)propil)isocroman-1-ona (1.62)*



1.62

7-metoxi-3-(3'-(5''-fenil-1*H*-tetrazol-1''-il)propil)-1*H*-isocromen-1-ona: 50 mg (0,138 mmol)

Pd/C 10%: 5,0 mg

Metanol: 25 mL

Pressão de H_2: 250 psi (primeiras 8 horas) e 300 psi (últimas 8 horas)

Tempo de reação: 16 horas (dois turnos de 8 horas cada)

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 5** (p. 42).

Produto: 40,7 mg (0,112 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{20}N_4O_3$

Características: sólido branco.

Ponto de fusão: 92,5-94,2 ^{o}C (hexano).

Rendimento: 81%.

Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (ESI): m/z calculado – $[M + H]^+$: 365,1608; encontrado: 365,2039; erro: 116,4 ppm (**Figura AI.51**, Anexo I, p. 186).

RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 160 e 186.

RMN de ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo I, p. 160 e 187.

6 – CONCLUSÕES

- Neste trabalho foram obtidos nove derivados isocumarínicos inéditos: **1.45**, **1.46**, **1.47**, **1.48**, **1.49**, **1.50**, **1.51**, **1.52** e **1.53** (**Tabela 1.3**, p. 29);
- A estratégia de síntese das isocumarinas *via* reação de Castro-Stephens se mostrou eficaz, uma vez que uma grande diversidade de produtos foi obtida, com rendimentos satisfatórios (51 a 73%);
- A isocumarina **1.45** se mostrou robusta ao ser submetida a reações de substituição nucleofílica para obtenção dos derivados tretazólicos **1.52** e **1.53**.
- Também foram obtidos seis derivados 3,4-diidroisocumarínicos inéditos: **1.54**, **1.55**, **1.57**, **1.58**, **1.61** e **1.61** (**Tabela 1.3**, p. 29);
- A hidrogenação catalisada por Pd/C se mostrou eficiente na redução das isocumarinas às suas respectivas 3,4-diidroisocumarinas, exceto para a obtenção dos compostos **1.56**, **1.59** e **1.60**;
- Nos casos em que a hidrogenação catalítica foi bem sucedida, os rendimentos variaram de bons a excelentes (84-100%);
- As isocumarinas contendo um grupo piridinopropanol não foram suscetíveis à hidrogenação catalítica;
- Todos os compostos obtidos foram submetidos a testes de atividade antiproliferativa contra as linhagens de células tumorais U251 (glioma, CNS), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos), 786–0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), PC-3 (próstata) e HT29 (colorretal), além de uma linhagem de células normais HaCat (queratinócitos humanos), nos quais alguns desses compostos se mostraram ativos;
- Destaca-se o composto **1.57**, que apresentou uma boa atividade frente a células de câncer de mama (MCF-7), tendo a CI_{50} igual a 0,66 μg/mL (comparado a 0,025 do padrão doxorrubicina) e um excelente índice de seletividade para esta linhagem celular, acima de 378. Esta seletividade foi muito superior àquela do padrão, doxorrubicina, que foi ± 1.

7 – REFERÊNCIAS·

Abid, O.R.; Khalid, M.; Hussain, M.T.; Hanif, M.; Qadeer, G.; Rama, N.H.; Kornienko, A. and Khan, K.M. Synthesis and anti-cancer, anti-metastatic evaluation of some new fluorinated isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins. *Journal of Fluorine Chemistry*, vol. 135, p. 240-245, **2012**.

Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L., Perrin, D. D. Purification of laboratory chemicals, 5th ed., Butterworth-Heinemann, **2003**.

Baldwin, J. E. Rules for ring closure. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications,* n. 18, p. 734-736, **1976**.

Barry, R. D. Isocoumarins. Developments Since 1950. *Chemical Reviews*, v. 64, n. 3, p. 229-260, **1964**.

Bundy, G. L.; Lin, C. H.; Sih, J. C. The synthesis of 2,3-dinorprostacyclin metabolites - a new approach to spirolactone hemiacetals. *Tetrahedron,* v. 37, n. 25, p. 4419-4429, **1981**.

Burkarta, M. D.; Vincent, S. P.; Düffels, A.; Murray, B. W.; Ley, S. V.; Wong, C. H. Chemo-enzymatic synthesis of fluorinated sugar nucleotide: useful mechanistic Probes for glycosyltransferases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry,* v. 8, n. 8, p. 1937-1946, **2000**.

Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. Indoles, Benzofurans, Phthalides, and Tolanes via Copper(I) Acetylides. *Journal of Organic Chemistry,* v. 31, n. 12, p. 4071-4078, **1966**.

Cherry, K; Parrain, J. L.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Abarbri, M. Synthesis of Isocoumarins and α-Pyrones via Tandem Stille Reaction/Heterocyclization. *The Journal of Organic Chemistry,* v. 70, n. 17, p. 6669-6675, **2005**.

Dias, H. V. R.; Flores, J. A.; Wu, J.; Kroll, P. Monomeric Copper(I), Silver(I), and Gold(I) Alkyne Complexes and the Coinage Metal Family Group Trends. *Journal of the American Chemical Society,* v. 131, n. 31, p. 11249-11255, **2009**.

·De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

Endringer, D. C.; Guimarães, K.G.; Kondratyuk, T. P.; Pezzuto, J. M.; Braga F. C. Selective Inhibition of Aromatase by a Dihydroisocoumarin from Xyris pterygoblephara. *Journal of Natural Products,* v. 71, n. 6, p. 1082-1084, **2008**.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=MS28, acessado em 20 de fevereiro de 2015.

Instituto Nacional do Câncer – INCA. http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322, acessado em 20 de fevereiro de 2015.

Endringer, D. C.; Valadares, Y. M.; Campana, P. R. V.; Campos, J. J.; Guimarães, K. G.; Pezzuto, J. M.; Braga, F. C. Evaluation of Brazilian plants on cancer chemoprevention targets *in vitro*. *Phytotherapy Research,* v. 24, n. 6, p. 928-933, **2010**.

Ferreira, S. B.; Sodero, A. C. R.; Cardoso, M. F. C.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Silva Jr., F. P.; Ferreira, V. F. Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of 1*H*-1,2,3-Triazole Derivatives of Carbohydrates as α-Glucosidases Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry,* v. 53, n. 6, p. 2364-2375, **2010**.

Garegg, P. J. Some aspects of regio-, stereo-, and chemoselective reactions in carbohydrate chemistry. *Pure and Applied Chemistry,* v. 56, n. 7, p. 845-858, **1984**.

Guimarães, K. G.; Souza Filho, J. D.; Mares-Guia, T. R.; Braga, F. G. Dihydroisocoumarin from *Xyris pterygoblephara* active against dermatophyte fungi. *Phytochemistry,* v. 69, n. 2, p. 439-444, **2008**.

Heathcock, C. H.; White, C. T.; Morrison, J. J.; VanDerveer, D. Acyclic stereoselection. 11. Double stereodifferentiation as a method for achieving superior Cram's rule selectivity in aldol condensations with chiral aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry,* v. 46, n. 7, p. 1296-1309, **1981**.

Hilário, F. F.; de Paula, R. C.; Silveira, M. L. T.; Viana, G. H. R.; Alves, R. B.; Pereira, J. R. C. S.; Silva, L. M.; de Freitas, R. P.; de Pilla Varotti, F. Synthesis and Evaluation of

Antimalarial Activity of Oxygenated 3-alkylpyridine Marine Alkaloid Analogues. *Chemical Biology & Drug Design*, v. 78, n. 3, p. 477-482, **2011**.

Kazlauskas, R.; Mulder, J.; Murphy, P. T.; Wells, R. J. New metabolites from the brown alga Caulocystis cephalornithos. *Australian Journal of Chemistry,* v. 33, n. 9, p. 2097-2101, **1980**.

Kendall, J. K.; Fisher, T. H.; Schultz, H. P.; Schultz, T. P. An improved synthesis of 6,8-dimethoxy-3-methylisocoumarin, a fungal metabolite precursor. *The Journal of Organic Chemistry,* v. 54, n. 17, p. 4218-4220, **1989**.

Koehn, F. E. C., G.T. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 4, n. 3, p. 206-220, **2005**.

Kongsaeree, P.; Prabpai, S.; Sriubolmas, N.; Vongvein, C.; Wiyakrutta, S. Antimalarial Dihydroisocoumarins Produced by Geotrichum sp., an Endophytic Fungus of Crassocephalum crepidioides. *Journal of Natural Products,* v. 66, n. 5, p. 709-711, **2003**.

Kürti, L.; Czakó, B. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms. By Laszlo Kürti and Barbara Czako. *Angewandte Chemie International Edition*, p. 78-79, **2005**.

Liu, L.; HU, J.; Wang, X. C.; Zhong, M. J.; Liu, X. Y.; Yang, S. D.; Liang, Y. M. *ortho*-Induced transition-metal-free C-arylation cyclization reaction for the synthesis of polysubstituted isocoumarins. *Tetrahedron*, v. 68, n. Issues 27-28, p. 5391-5395, **2012**.

Ma, D.; Cai, Q. Copper/Amino Acid Catalyzed Cross-Couplings of Aryl and Vinyl Halides with Nucleophiles. *Accounts of Chemical Research,* v. 41, n. 11, p. 1450-1460, **2008**.

Ma, G. H.; Jiang, B.; Tu, X. J.; Ning, Y.; Tu, S. J.; Li, G. Synthesis of Isocoumarins with Different Substituted Patterns via Passerini-Aldol Sequence. *Organic Letters,* v. 16, n. 17, **2014**.

Matsuda, H.; Shimoda, H.; Yoshikawa, M. Immunomodulatory activity of thunberginol a and related compounds isolated from hydrangeae dulcis folium on splenocyte proliferation activated by mitogens. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,* v. 8, n. 3, p. 215-220, **1998**.

Mundy, B. P.; Ellerd, M. G.; Jr., F. G. F. *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis,* 2nd ed. Colby College, Waterville, **2005**.

Organização Mundial de Saúde – OMS. http://www.who.int/cancer/en, acessado em 20 de fevereiro de 2015

Penha, E. T.; Forni, J. A.; Biajoli, A. F. P.; Correia, C. R. D. Expeditious synthesis of 3,4-dihydroisocoumarins and phthalides using the Heck–Matsuda reaction. *Tetrahedron Letters,* v. 52, n. 48, p. 6342-6345, **2011**.

Posner, G. H. Substitution Reactions Using Organocopper Reagents. *Organic Reactions,* v. 22, p. 253-400, **1975**.

Powers, J. C.; Asgian, J. L.; Ekici, Ö. D.; James, K. E. Irreversible inhibitors of serine, cysteine, and threonine proteases. *Chemical Reviews,* v. 102, n. 12, p. 4639-750, **2002**.

Qadeer, G.; Rama, N. H.; Garduño-Ramírez, M. L. Synthesis and anti-inflammatory activity of fluorinated isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins. *Journal of Fluorine Chemistry,* v. 128, n. 6, p. 641-646, **2007**.

Rossi, R.; Carpita, A.; Bellina, F.; Stabilea, P.; Mannina, L. Synthesis of 3-arylisocoumarins, including thunberginols A and B, unsymmetrical 3,4-disubstituted isocoumarins, and 3-ylidenephthalides via iodolactonization of methyl 2-ynylbenzoates or the corresponding carboxylic acids. *Tetrahedron Letters,* v. 59, n. 12, p. 2067–2081, **2003**.

Saeed, A. Stereoselective Synthesis of (3*R*)-3,4-Dihydro-6,8-dimethoxy-3-undecyl-1H-[2]benzopyran-1-one and Derivatives, Metabolites from *Ononis natrix*. *Helvetica Chimica Acta,* v. 86, n. 2, p. 377-383, **2003**.

Santos, L. J.; Couri, M. R.; Luduvico, I.; Alves, R.; Prado, M. A.; Gil, R. F. Synthesis of New Tetrazole Derivatives of α,α-Trehalose. *Synthetic Communications,* v. 37, n. 18, p. 3059-3066, **2007**.

Silverstein, R.; Webster, F.; Kiemle, D. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos, 7ª ed., LTC, **2006**.

Sousa, M. E.; Pinto, M.M.M. Synthesis of Xanthones: An Overview. *Current Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 21, p. 2447-2479, **2005**.

Stephens, R. D.; Castro, C. E. The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics1. *Journal of Organic Chemistry,* v. 28, n. 12, p. 3313-3315, **1963**.

Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Barange, D.; Pal, M. Synthesis of Isocoumarins via Pd/C-Mediated Reactions of *o*-Iodobenzoic Acid with Terminal Alkynes. *The Journal of Organic Chemistry,* v. 70, n. 12, p. 4778-4783, **2005**.

Thomas, G. L. J., C.W. Natural product-like synthetic libraries. *Current Opinion in Chemical Biology,* v. 15, n. 4, p. 516–522, **2011**.

Tianpanich, K.; Prachya, S.; Wiyakrutta, S.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. Radical Scavenging and Antioxidant Activities of Isocoumarins and a Phthalide from the Endophytic Fungus Colletotrichum sp. *Journal of Natural Products,* v. 74, n. 1, p. 79-81, **2011**.

Uchida, M.; Tabusa, F.; Komatsu, M.; Morita, S.; Kanbe, T.; Nakagawa, K. Studies on 2 (1*H*)-quinolinone derivatives as gastric antiulcer Active agents. 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2 (1*H*)-quinolinon-4-yl] propionic acid and related compounds. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 33, n. 9, p. 3775-3786, **1985**.

Unoh, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. Synthesis of highly substituted isocoumarins by

rhodium-catalyzed annulation of readily available benzoic acids. *Tetrahedron*, v. 69, n. 22, p. 4454-4458, **2013**.

Viana, G. H. R. *Estudos para a síntese da viscosamina, de análogos oxigenados e de novos sais de piridínio quirais usando a reação de Zincke*, **2008**. (Doutorado). Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

Wang, L. L.; Zhang, X. J.; Jiang, Y. W.; Ma, D. W. An efficient synthesis of isocoumarins via a CuI catalyzed cascade reaction. *Science in China Series B: Chemistry,* v. 52, n. 10, p. 1616-1621, **2009**.

Wang, H.; Han, X.; Lu, X. Palladium(II)-catalyzed tandem annulation reaction of *O*-alkynylbenzoates with methyl vinyl ketone for the synthesis of isocoumarins. *Tetrahedron,* v. 69, n. 40, p. 8626-8631, **2013**.

Yuan, H.; Junker, B.; Helquist, P.; Taylor, R. E. Synthesis of Anti-Angiogenic Isocoumarins | BenthamScience. *Current Organic Synthesis,* v. 1, n. 1, p. 1-9, **2004**.

CAPÍTULO 2

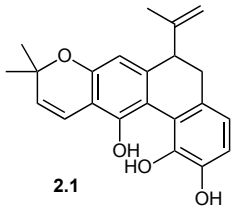
Esforços para a síntese total da (±)-paralicolina A

1 – INTRODUÇÃO

A paralicolina A (Paralycolin A) é um isopropenildiidrofenantreno isolado da espécie *Clusia paralycola* (Guttiferae, subfam. Clusioideae) coletada, originalmente, em Pernambuco – Brasil. O composto foi isolado a partir de uma fração do extrato acetônico bruto, solúvel em acetato de etila (MONACHE *et al*., 1987).

Este composto apresentou atividade citotóxica *in vitro* frente às células KB (carcinoma epidérmico humano, DL_{50} 3,8 µg/mL) e P388 (leucemia de murinos, DL_{50} 2,6 µg/mL; MONACHE *et al*., 1987). Nenhum fármaco de referência foi citado na publicação.

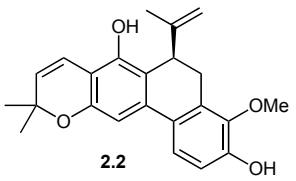
Na publicação original, a paralicolina A foi descrita como sendo o composto **2.1** (**Figura 2.1**).



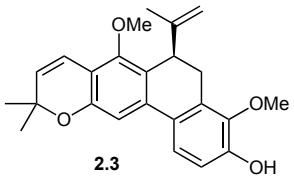
2.1

Figura 2.1 – Primeira estrutura atribuída à paralicolina A (MONACHE *et al*., 1987).

Em 1991, EZAKI e colaboradores publicaram a descoberta de dois novos diidrofenantrapiranos, denominados cedrelina A (**2.2**) e cedrelina B (**2.3**), isolados de *Cedrelinga catenaeformis* Duke (Leguminoseae) (**Figura 2.2**). As estruturas foram propostas a partir da análise de espectros de RMN, incluindo experimentos bidimensionais de NOE, e as configurações absolutas foram propostas a partir de experimentos de dicroísmo circular.



2.2



2.3

Figura 2.2 – Cedrelina A (**2.2**) e cedrelina B (**2.3**; EZAKI *et al*., 1991; MONACHE *et al*., 2002).

Uma vez elucidadas as estruturas, os compostos cedrelina A (**2.2**), cedrelina B (**2.3**) e seu isômero (**2.4**) foram permetilados. Todos eles geraram o mesmo produto trimetoxilado (**2.5**) (**Figura 2.3**, p. 69; EZAKI *et al*., 1991).

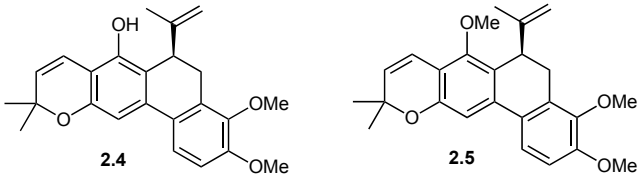


Figura 2.3 – Isômero da cedrelina B (**2.4**) e composto permetilado (**2.5**) (EZAKI *et al*., 1991).

Ainda no mesmo trabalho, uma amostra da paralicolina A previamente descrita por MONACHE e colaboradores (1987) também foi submetida à permetilação. O produto obtido foi idêntico ao composto permetilado obtido a partir das cedrelinas, o composto **2.5**. A partir deste resultado, análises espectrométricas mais detalhadas foram feitas e uma nova e definitiva estrutura foi proposta para a paralicolina A (**2.6**) (**Figura 2.4**; EZAKI *et al*., 1991). A correção da estrutura foi confirmada pelo autor da primeira publicação (MONACHE *et al*., 2002).

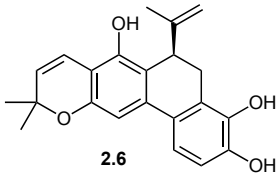
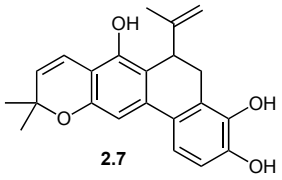


Figura 2.4 – Estrutura correta da paralicolina A (EZAKI *et al*., 1991; MONACHE *et al*., 2002).

Como não há, até o momento, nenhum relato de síntese total da paralicolina A, este foi o objetivo deste trabalho.

2 - OBJETIVOS

Este trabalho teve por objetivo a síntese total da (±)-Paralicolina A (**2.7**, **Figura 2.5**), motivada pelo desafio acadêmico de se sintetizar uma molécula de maior complexidade a partir de compostos simples, empregando-se diversas técnicas clássicas e modernas de síntese orgânica.

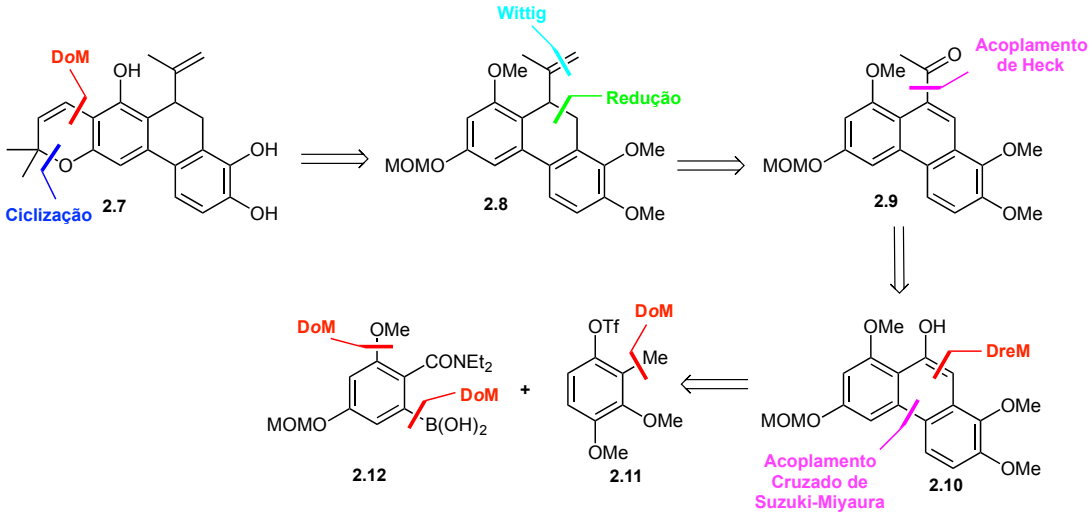


2.7

Figura 2.5 – (±)-Paralicolina A.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

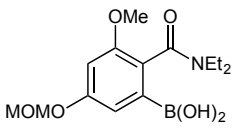
Para a obtenção da (±)-paralicolina A foi planejada a retrossíntese apresentada de forma simplificada no **Esquema 2.1**. Como pode ser observado neste esquema, esta síntese envolve reações clássicas e modernas de síntese orgânica. Nesta proposta, os substratos do acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura foram o ácido arilborônico **2.12** e o triflato **2.11**, os quais foram obtidos a partir do 4-hidroxibenzoato de metila (**2.13**, **Esquema 2.2**, p. 68) e do 3,4-dimetóxixibenzaldeído (**2.23**, **Esquema 2.13**, p.73), respectivamente.



Esquema 2.1 – Análise retrossintética simplificada para a (±)-paralicolina A (**2.7**).

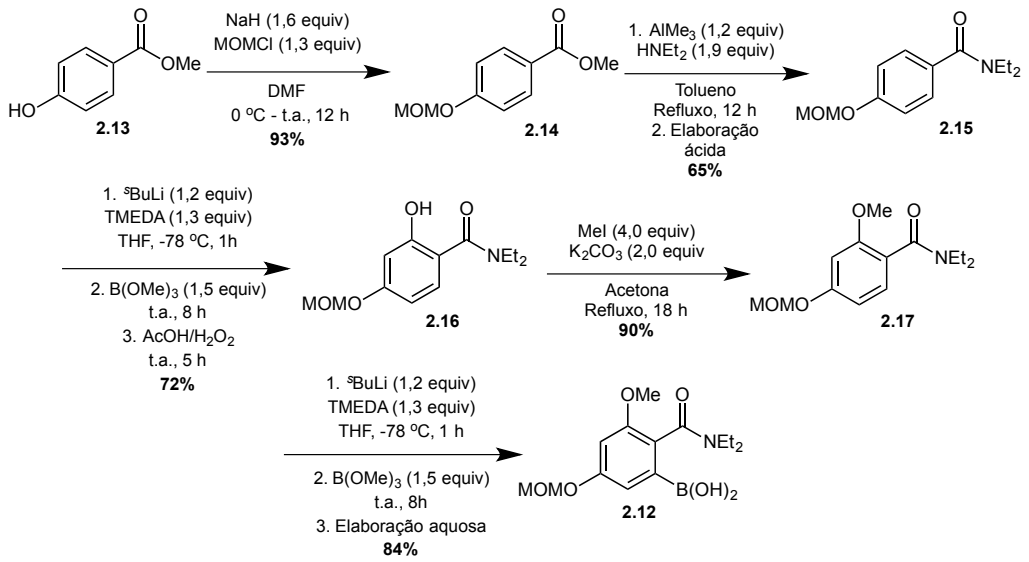
Assim, a síntese total aqui proposta foi mista, ou seja, parte linear e parte convergente.

3.1 - Síntese do precursor ácido (2-(dietilcarbamoil)-3-metoxi-5-(metoximetoxi)fenil borônico (2.12)



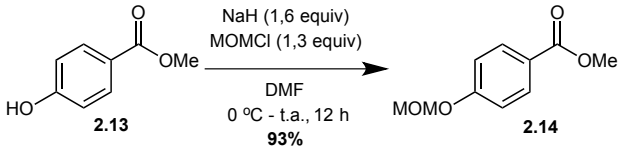
2.12

A síntese de **2.12** foi realizada em uma escala inicial de 25 gramas, de acordo com o **Esquema 2.2** (p. 68).



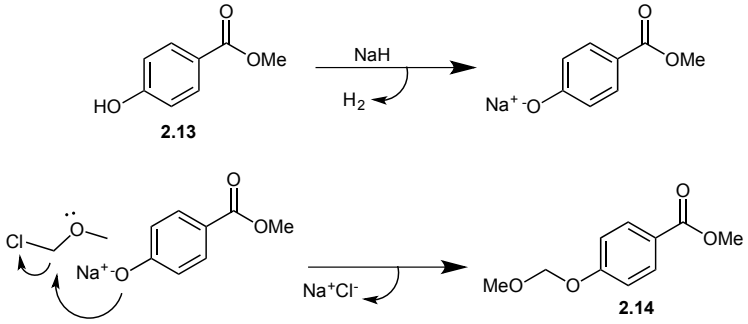
Esquema 2.2 – Síntese do ácido (2-(dietilcarbamoil)-3-metoxi-5-(metoximetoxi)fenil borônico (**2.12**).

A primeira etapa da síntese do precursor (**2.12**) consistiu na proteção da hidroxila fenólica do material de partida, o 4-hidroxibenzoato de metila (**2.13**). Trata-se de uma reação S_N1, sendo o maior desafio aqui o aumento da escala, já que, considerando-se todas as etapas da síntese total, precisou-se utilizar uma grande quantidade de material de partida, 25 g. O produto 4-metoximetoxibenzoato de metila (**2.14**) foi obtido com 93% de rendimento, num total de 30,1 g (**Esquema 2.3**).



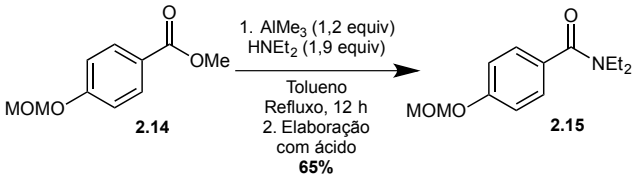
Esquema 2.3 – Síntese do 4-metoximetoxibenzoato de metila (**2.14**).

O mecanismo para esta reação está representado no **Esquema 2.4**.



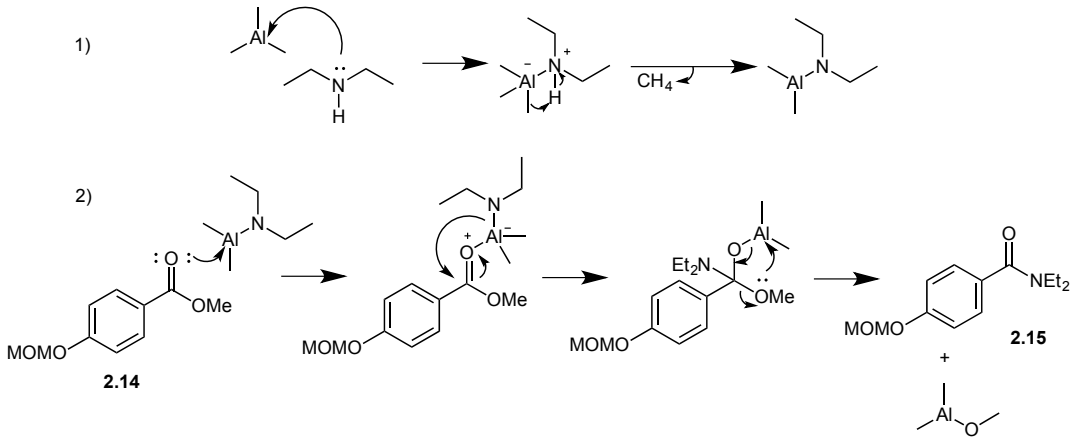
Esquema 2.4 – Mecanismo da reação de formação do 4-metoximetoxibenzoato de metila (**2.14**).

Uma vez protegida a hidroxila fenólica, a próxima etapa consistiu na conversão do éster metílico em uma *N,N*-dietilamida (**Esquema 2.5**).



Esquema 2.5 – Síntese da *N,N*-dietil-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.15**).

Devido à elevada periculosidade do $AlMe_3$, que é extremamente pirofórico, a escala elevada em que essa reação foi feita (30 g de material de partida) foi um grande desafio, já que o manuseio deste reagente requereu treinamento e cuidados especiais. Apesar disso, a reação foi bem sucedida, com rendimento de 65%, num total de 23,5 g do produto. Apesar desta reação ser conhecida há bastante tempo (BASHA *et al*., 1977) e vir sendo aperfeiçoada no decorrer dos anos, seu mecanismo não foi amplamente discutido. Uma proposta de mecanismo para esta reação é apresentada no **Esquema 2.6**.

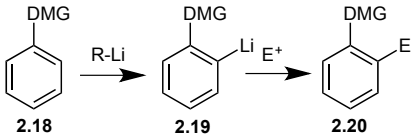


Esquema 2.6 – Proposta de mecanismo da reação de formação da *N,N*-dietil-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.15**; BASHA *et al*., 1977).

A primeira etapa desta reação consistiu em adicionar o $AlMe_3$ a uma solução anidra da dietilamina em tolueno, observando-se uma intensa liberação de gás neste momento. Devido à natureza dos reagentes envolvidos, a única possibilidade é de que o gás formado seja o metano, o que é compatível com o relato de BASHA e colaboradores (1977). Ainda de acordo com eles, o (dietilamino)dimetilalumínio formado é estável e pode até ser estocado, sob refrigeração, para uso posterior. A segunda parte do mecanismo foi especulada com base nas energias de ligação entre N-Al, 297 kJ mol^{-1}, e entre O-Al, 512 kJ mol^{-1} (DEAN, 1992). Como a reação é exotérmica, a formação do dimetil metoxialumínio

é favorecida. Além disso, a maior estabilidade das amidas frente aos ésteres é mais um indício favorável para esta proposta.

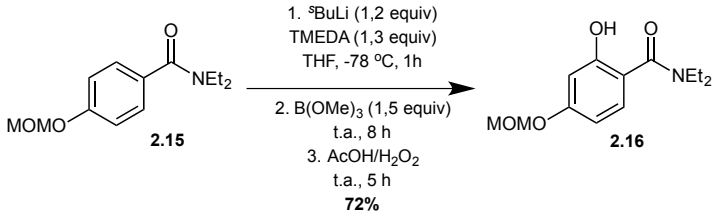
Na sequência, a introdução de uma hidroxila fenólica *via* metalação *orto*-dirigida (D*o*M). A D*o*M (**Esquema 2.7**) foi desenvolvida como uma estratégia versátil para funcionalizar regiosseletivamente sistemas aromáticos, criando esqueletos aromáticos ou heteroaromáticos estericamente complexos. Uma extensa gama de diferentes grupos diretores de metalação (DMG) e de eletrófilos também tem sido desenvolvida e esses reagentes podem ser utilizados ao longo desta reação em particular, de um modo sinteticamente interessante (SNIECKUS, 1990).



Esquema 2.7 – Visão geral da reação de metalação *orto*-dirigida.

Em uma reação de D*o*M, um anel aromático (ou heteroaromático) contendo um DMG (**2.18**), tipicamente contendo um heteroátomo, é desprotonado na posição *orto* após a adição de uma base de alquil-lítio, que se coordena com o DMG, gerando a espécie *orto*-litiada (**2.19**) regiosseletivamente. Na sequência, um eletrófilo é adicionado, reagindo com o intermediário *orto*-litiado e levando ao produto 1,2-dissubstituído desejado (**2.20**).

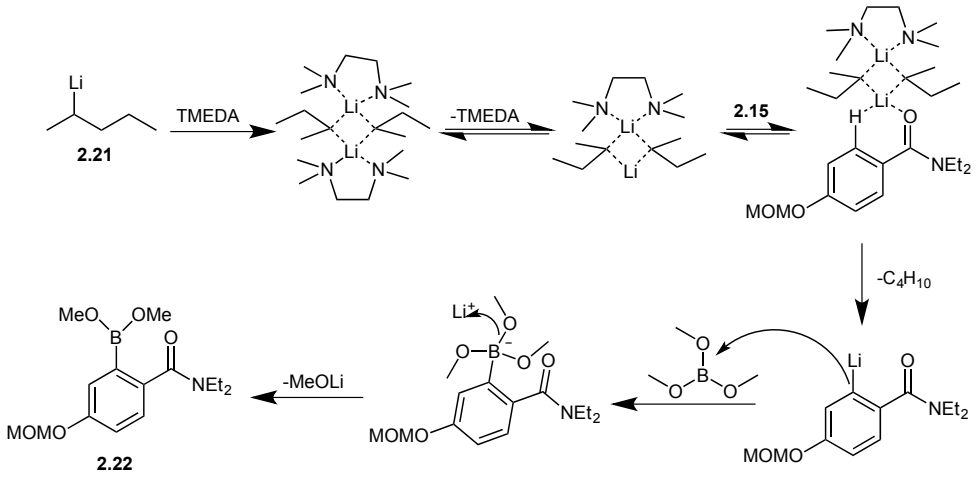
Na reação representada no **Esquema 2.8**, o trimetil borato ($B(OMe)_3$) foi utilizado como eletrófilo, seguindo-se de uma oxidação com H_2O_2 em meio ácido. Apesar de o material de partida desta etapa (**2.15**) possuir dois DMGs, a reação é regiosseletiva para a posição *orto* em relação ao grupo amida, que é um DMG melhor do que o grupo MOM (SNIECKUS, 1990). Esta etapa está representada no **Esquema 2.8**.



Esquema 2.8 – Síntese da *N,N*-dietil-2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.16**).

No processo de *orto* metalação, o ligante bidentado *N,N',N',N*-tetrametiletilenodiamina (TMEDA) é utilizado para desagregar a base alquil-lítio, neste caso o *sec*-butil-lítio (^{s}BuLi, **2.21**), elevando significativamente sua basicidade (SNIECKUS,

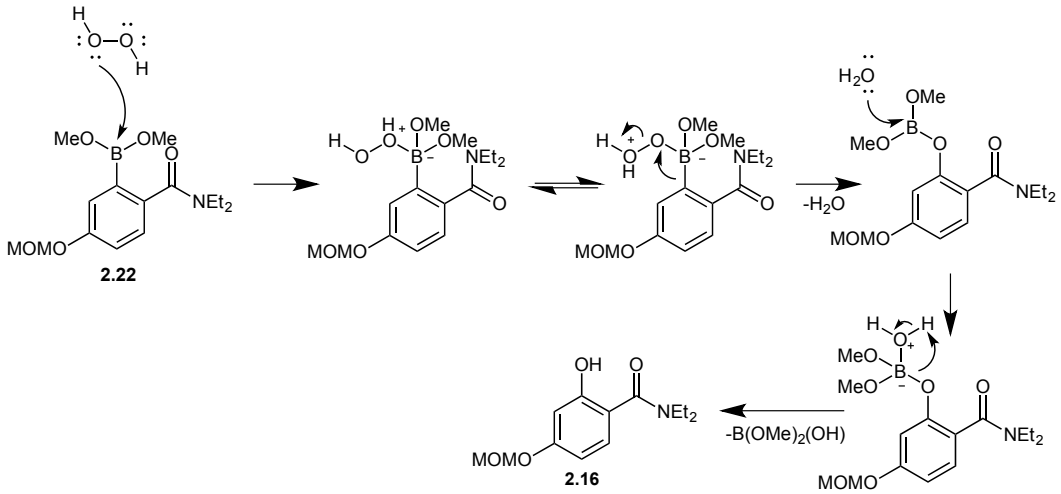
1990). Uma vez adicionado o substrato **2.15**, a base litiada se coordena com o DMG mais forte, no caso a amida, e, então, o sítio *orto* em relação a este DMG é desprotonado, formando o intermediário fenil-lítio, adicionando-se em seguida o eletrófilo. No caso desta reação especificamente, o eletrófilo $B(OMe)_3$ foi adicionado ao meio de reação levando ao éster borônico intermediário (**2.22**), conforme apresentado no **Esquema 2.9**.



Esquema 2.9 – Proposta de mecanismo da reação de formação do intermediário (2-(dietilcarbamoil)-5-(metoximetoxi)fenil)boronato de dimetila (**2.22**) (SLOCUM *et al*., 2003).

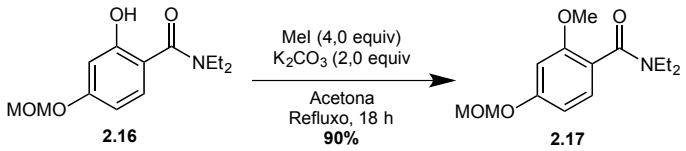
Apesar de simplificada, a proposta acima é bastante difundida e aceita. Porém, o mecanismo completo da D*o*M continua a ser estudado e ainda não é completamente compreendido. Sabe-se que um misto de efeitos governam a regiosseletividade desta reação, como a capacidade de coordenação do DMG com o organolítio (*complex-induced proximity effect – CIPE*), pKa do hidrogênio vizinho ao DMG, natureza da base litiada, padrão de substituição no anel aromático do substrato, temperatura e tempo de reação. Pelo menos uma parte destes efeitos pode ser controlada durante a execução da reação (SNIECKUS, 1990; CHADWICK *et al*., 2000; SLOCUM *et al*., 2003; SCHLOSSER, 2005; ALESSI, 2008). Segundo LIANG e colaboradores (2015), as coordenadas desse tipo de reação são frequentemente mais influenciadas pelas mudanças nos estados de agregação do que na litiação propriamente dita, tornando o cenário mecanístico caótico. Assim sendo, a busca por um mecanismo mais detalhado ainda continua.

Dando continuidade a esta etapa, uma solução aquosa de peróxido de hidrogênio foi adicionada ao meio de reação, assim como ácido acético glacial. O produto da oxidação do éster borônico (**2.22**) é o fenol **2.16**, conforme apresentado nos **Esquemas 2.10** (p. 72). O intermediário **2.16** foi obtido com rendimento de 72%, num total de 17,9 g.



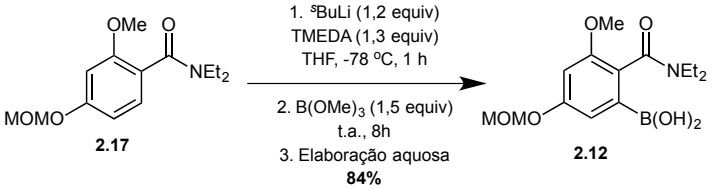
Esquema 2.10 – Proposta de mecanismo da reação de formação do intermediário *N*,*N*-dietil-2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.16**).

A seguir, a hidroxila fenólica recém adicionada foi protegida através de uma metilação, partindo-se de 17,8 g do intermediário **2.16**, como apresentado no **Esquema 2.11**. Por se tratar de uma simples S_N2, o mecanismo dessa etapa não será representado aqui. O produto **2.17** foi obtido com rendimento de 90% (16,8 g).



Esquema 2.11 – Síntese da *N,N*-dietil-2-metoxi-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.17**).

Para concluir a síntese do ácido borônico **2.12**, o intermediário **2.17** foi submetido a uma D*o*M, sob condições análogas às utilizadas na obtenção do intermediário **2.16**, porém sem a etapa de oxidação (**Esquema 2.12**), utilizando-se 16,7 g de material de partida. O mecanismo desta reação é idêntico àquele representado no **Esquema 2.9** (p. 71), seguido da hidrólise ácida do éster borônico.

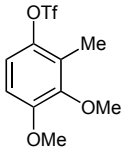


Esquema 2.12 – Síntese do ácido (2-(dietilcarbamoil)-3-metoxi-5-(metoximetoxi)fenil)borônico (**2.12**).

O intermediário **2.12** foi obtido com rendimento de 84%, num total de 16,1 g. O rendimento global destas cinco etapas para a obtenção do composto **2.12** foi de 33%.

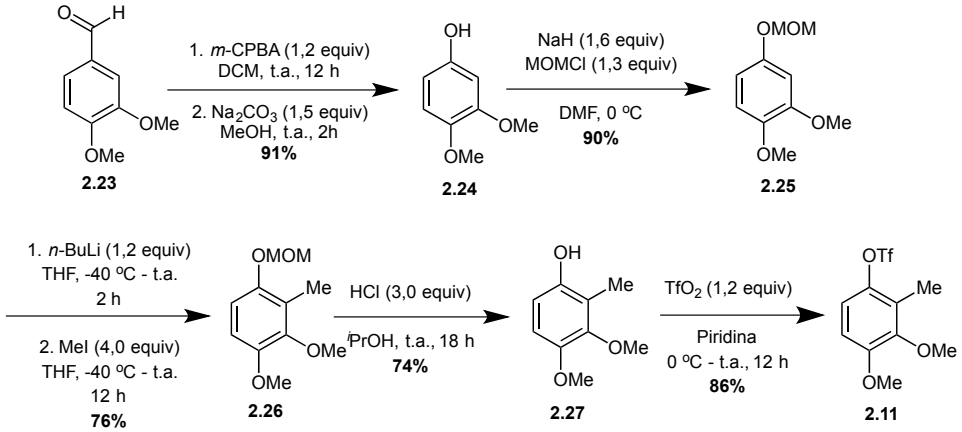
Uma vez sintetizado o ácido fenilborônico **2.12**, o próximo passo foi a síntese do outro substrato para o acoplamento para a reação de Suzuki-Myiaura, ponto de convergência desta rota sintética.

3.2 Síntese do precursor 3,4-dimetoxi-2-metilfenil trifluorometanossulfonato (2.11)



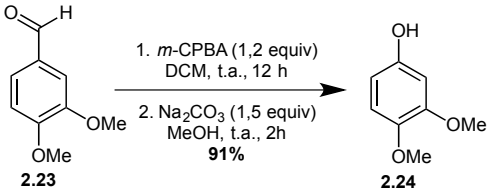
2.11

O triflato **2.11** foi sintetizado em cinco etapas, de acordo com o **Esquema 2.13**.



Esquema 2.13 – Síntese do 3,4-dimetoxi-2-metilfenil trifluorometanossulfonato (**2.11**).

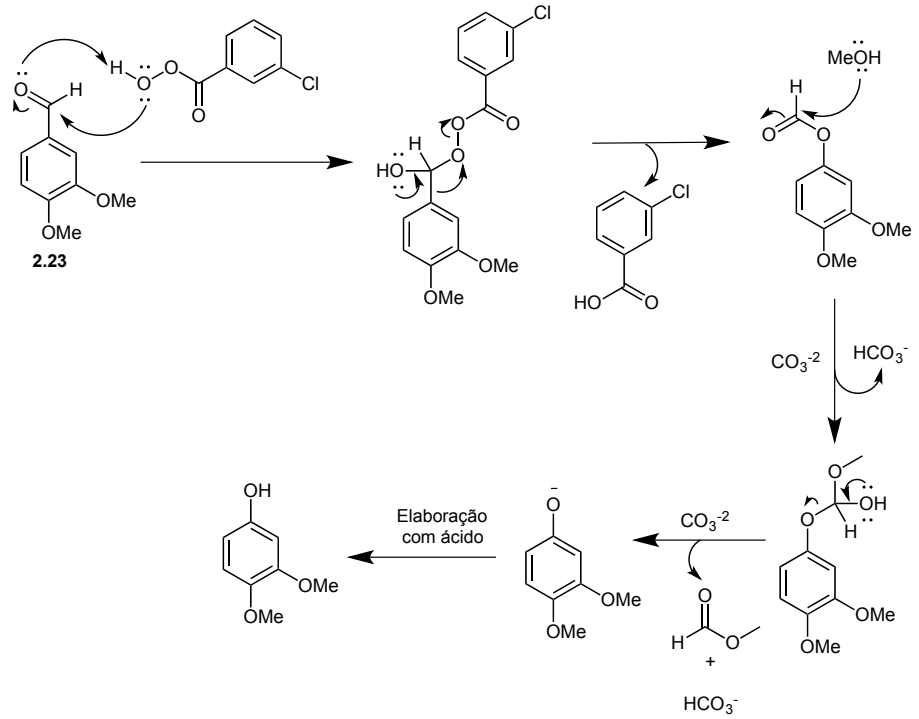
A primeira etapa desta síntese consistiu na conversão do 3,4-dimetoxibenzaldeído (**2.23**) no 3,4-dimetoxifenol (**2.24**), através da oxidação de Baeyer-Villiger (**Esquema 2.14**; KROW, 1993).



Esquema 2.14 – Síntese do 3,4-dimetoxifenol (**2.24**).

Embora o fenol **2.24** seja comercialmente disponível, havia no laboratório uma grande quantidade do aldeído **2.23**, assim como dos demais reagentes, tornando a síntese do intermediário **2.24** economicamente mais atraente que a sua aquisição.

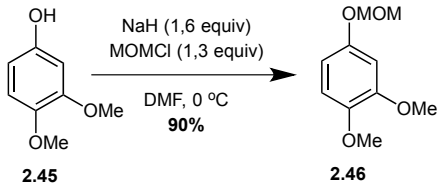
Uma proposta de mecanismo para esta oxidação é apresentada no **Esquema 2.15** (KROW, 1993).



Esquema 2.15 – Proposta de mecanismo da reação de formação do intermediário 3,4-dimetoxifenol (**2.24**).

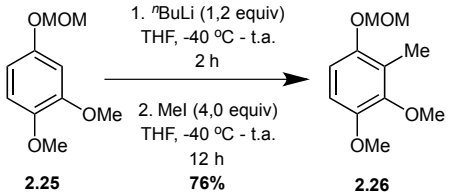
Foram utilizados 20 g do material de partida **2.23**. O produto (**2.24**) foi purificado por extração ácido-base, com um rendimento de 91%.

A etapa seguinte consistiu na proteção da hidroxila fenólica com o grupo MOM, conforme apresentado no **Esquema 2.16**. O mecanismo desta reação é semelhante àquele apresentado no **Esquema 2.4** (p. 68). Partindo-se de 16,7 g do fenol **2.24**, o intermediário **2.25** foi obtido com rendimento de 90%.



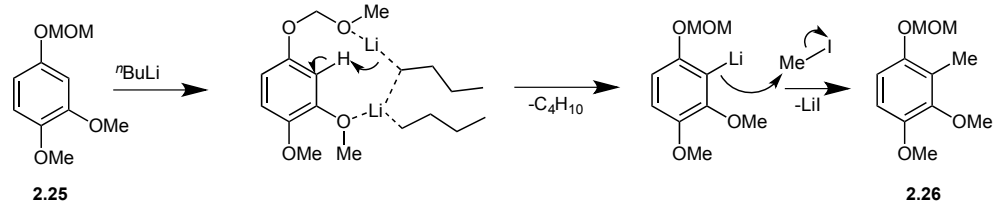
Esquema 2.16 – Síntese do 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)benzeno (**2.25**).

Uma vez protegida a hidroxila fenólica, o grupo metila foi introduzido em C3, entre o grupo protetor MOM e a metoxila. Mais uma vez, uma D*o*M foi utilizada para este propósito (**Esquema 2.17**, p. 75). Para esta reação, foram utilizados 19,2 g do precursor **2.25**. O rendimento foi de 76%, num total de 15,6 g do produto **2.26**.



Esquema 2.17 – Síntese do 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)3-metilbenzeno (**2.26**).

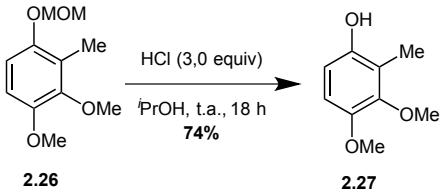
A regiosseletividade, neste caso, se deve à presença de dois DMGs (MOM e OMe) mantendo uma relação *meta* entre si, o que direciona a litiação e posterior introdução do eletrófilo no carbono localizado entre estes dois grupos. Uma proposta simplificada de mecanismo para esta *orto*-metalação está representada no **Esquema 2.18**.



Esquema 2.18 – Proposta simplificada de mecanismo da reação de formação do intermediário 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)3-metilbenzeno (**2.26**).

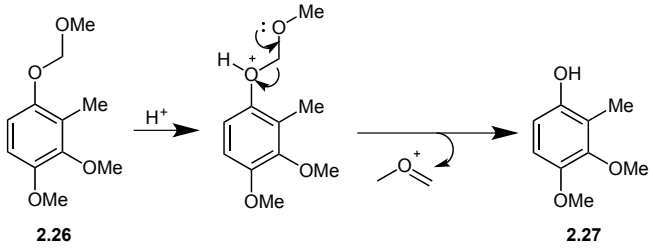
Como discutido anteriormente, os mecanismos das reações de D*o*M são bastante complexos e envolvem fatores diversos. A representação acima é bastante simplificada e, apesar de baseada em algumas evidências experimentais, não é absoluta e desconsidera alguns fatores, que podem alterar o mecanismo como um todo, como por exemplo o uso de éteres como solventes. Grande parte dos estudos mecanísticos utilizaram hidrocarbonetos (hexano e tolueno) como solventes, porém é conhecido que o uso de éteres, como o THF, tem papel crucial na desagregação dos alquil-lítios (SNIECKUS, 1990; CHADWICK *et al*., 2000; SCHLOSSER, 2005; ALESSI, 2008). A proposta representada no **Esquema 2.18** (apenas justifica a regiosseletividade desta reação, não sendo um mecanismo completo.

Após a introdução do grupo metila, a hidroxila fenólica, anteriormente protegida com o grupo MOM, foi desprotegida, obtendo-se o intermediário **2.27** (**Esquema 2.19**, p. 76).



Esquema 2.19 – Síntese do 3,4-dimetoxi-2-metilfenol (**2.27**).

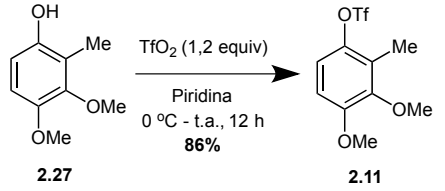
Há indícios de que o mecanismo dessa desproteção seja uma reação do tipo S_N1, onde o oxigênio ligado ao anel aromático é protonado e, assistido pelo par de elétrons do segundo oxigênio do grupo MOM, o íon oxônio é liberado. O solvente prótico, no caso o isopropanol, reage com o íon oxônio em uma transacetalização, sendo necessário o uso de solventes desse tipo. Uma proposta de mecanismo está representada no **Esquema 2.20**.



Esquema 2.20 – Proposta de mecanismo da reação de formação do intermediário 3,4-dimetoxi-2-metilfenol (**2.27**).

Nesta reação, partiu-se de 15,5 g do material de partida (**2.26**), obtendo-se o intermediário **2.27** com 74% de rendimento (9,1 g).

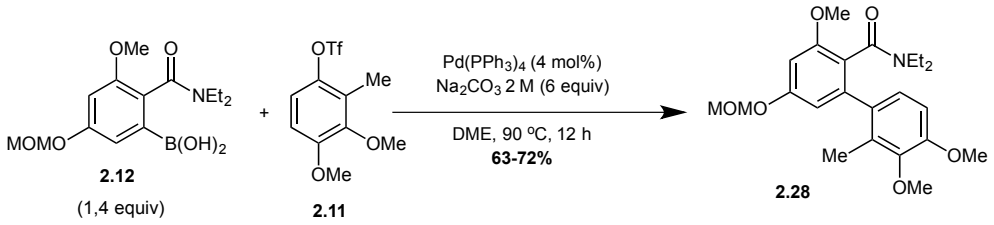
Por fim, na última etapa para a obtenção do segundo substrato para o acoplamento de Suzuki-Miyaura (o triflato **2.11**), o fenol **2.27** foi submetido a uma reação com anidrido tríflico, levando ao produto desejado com rendimento de 86%, num total de 13,8 g do intermediário **2.11** (**Esquema 2.21**). Por se tratar de uma simples substituição nucleofílica, o mecanismo desta reação não foi representado. O rendimento global para a obtenção de **2.11** foi de 40%.



Esquema 2.21 – Síntese do 3,4-dimetoxi-2-metilfenil trifluorometanossulfonato (**2.11**).

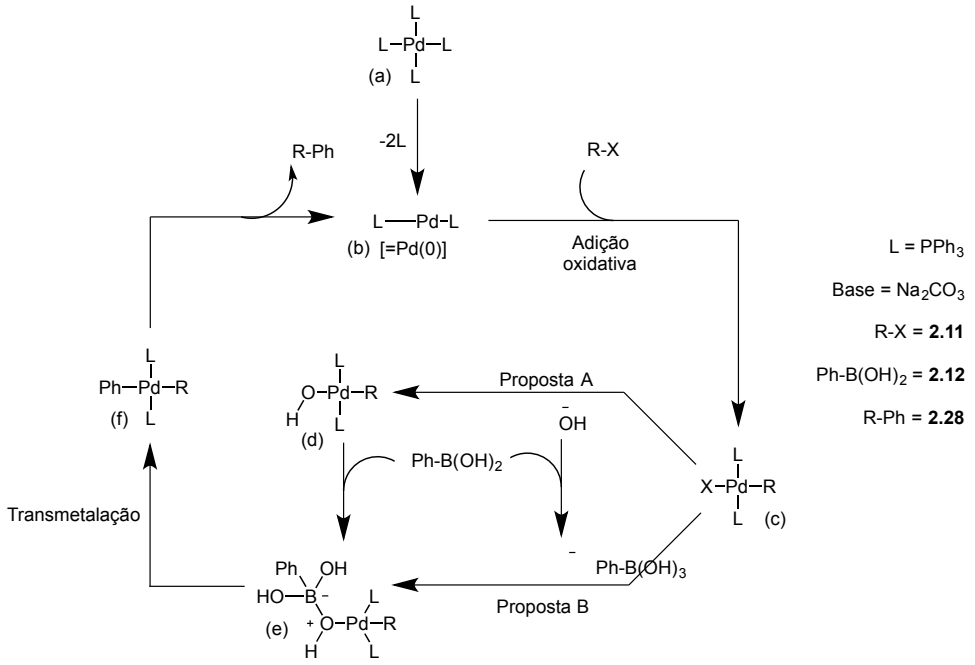
3.3 Etapas finais em direção à obtenção da paralicolina A

Uma vez obtidos os intermediários **2.11** e **2.12**, a etapa subsequente, de acordo com o planejamento, foi o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (**Esquema 2.22**).



Esquema 2.22 – Síntese da *N*,*N*-dietil-3,3',4'-trimetoxi-5-(metoximetoxi)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (**2.28**).

Seguindo protocolos pré-estabelecidos no laboratório, utilizou-se a proporção de 1,4 equivalente do ácido borônico **2.12** para cada 1,0 equivalente do triflato **2.11**. Devido a limitações operacionais, relacionadas ao tamanho do frasco utilizado, um *vial* hermeticamente fechado com capacidade para 10 mL, que não comportava uma escala maior, a reação foi feita em duas vezes, com 5,4 g do reagente limitante, ou seja, o triflato **2.11**, em cada uma delas. Os rendimentos foram de 63 e 72%. No total, foram utilizados 10,8 g do triflato **2.11** e 16,0 g do ácido borônico **2.12**, obtendo-se 10,1 g do composto bifenílico **2.28**. Uma proposta simplificada para o mecanismo desta reação está representada no **Esquema 2.23** (p. 78).

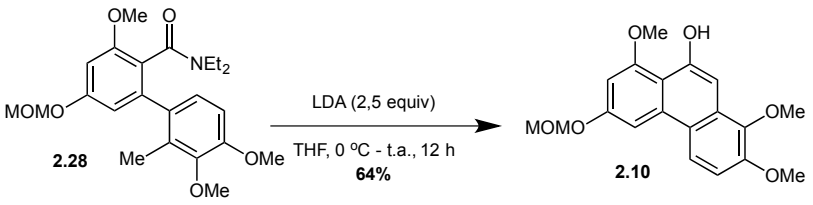


Esquema 2.23 – Proposta de mecanismos para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (LENNOX & LLOYD-JONES, 2013), adaptado à formação do intermediário *N*,*N*-dietil-3,3',4'-trimetoxi-5-(metoximetoxi)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (**2.28**).

Apesar desta reação ser bastante estudada e de aplicação amplamente difundida, algumas nuances de seu mecanismo continuam gerando discussões, principalmente na etapa de transmetalação. A complexidade da etapa de transmetalação vem de uma propriedade fundamental de espécies tri-coordenadas de boro, que são ácidos de Lewis. Assim, a associação a um quarto ligante, formando um complexo "*ate*" tetra-coordenado, é necessária, para que haja a transferência de um fragmento orgânico do organoborano para o centro metálico, no caso, o Pd (MIYAURA & SUZUKI, 1995; LENNOX & LLOYD-JONES, 2013).

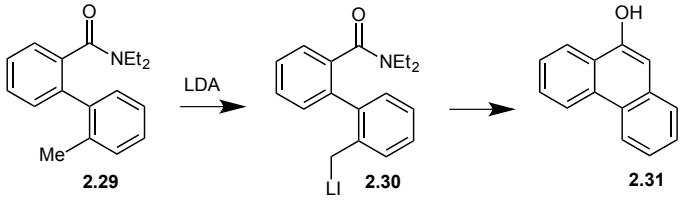
Dessa forma, ainda não é completamente claro se a formação do complexo (**e**) segue o caminho A ou B (**Esquema 2.23**), assim como também não são completamente conhecidos os meios de atuação, neste processo, de bases diferentes de hidróxidos e alcóxidos, como por exemplo os carbonatos e fluoretos. Muito conhecimento empírico tem sido gerado em torno da reação de Suzuki-Miyaura e, em menor velocidade, os detalhes mecanísticos vêm sendo elucidados (LENNOX & LLOYD-JONES, 2013).

Após a preparação do intermediário bifenílico **2.28** em mãos, a etapa seguinte consistiu na ciclização do anel central do fenantre-9-ol (**2.10**), através de uma metalação remota lateral dirigida (DreM), como apresentado no **Esquema 2.24** (p. 79; WANG & SNIECKUS, 1991).



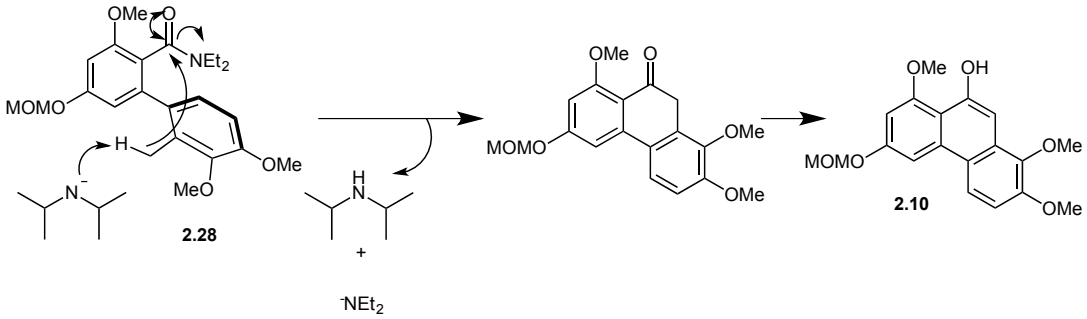
Esquema 2.24 – Síntese do 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-ol (**2.10**).

A DreM é empregada em sistemas biarílicos relacionados, tais como **2.29**. Neste tipo de reação, a desprotonação, após tratamento com um dialquilamideto de lítio como base, ocorre na posição benzílica e gera uma espécie litiada biarílica do tipo **2.30**, conforme ilustrado no **Esquema 2.25**. A ciclização subsequente gera um fenantrol **2.31** (SNIECKUS, 1990).



Esquema 2.25 – Visão geral da reação de metalação remota lateral dirigida em um sistema biarílico.

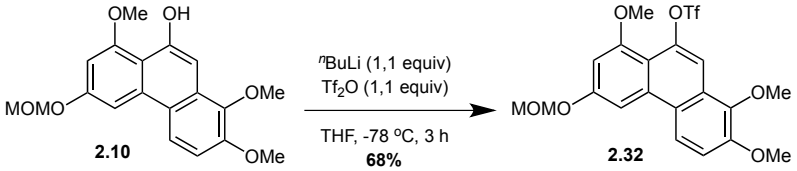
Para esta reação, o di-*iso*propilamideto de lítio (LDA) foi gerado *in situ* pela reação da *N*,*N*-di-*iso*propilamina e ^{n}BuLi, em THF a 0 °C. No caso da DreM, a escolha do LDA, ou um outro amideto, como base garante a regiosseletividade, uma vez que estas bases, mais fracas do que os alquil-lítios usados em reações de D*o*M (LDA, pK_{aH}=36; ^{n}BuLi, pK_{aH}=50; ^{s}BuLi, pK_{aH}=51), são fortes o suficiente para desprotonar a cadeia lateral (-CH_3), naturalmente mais ácida que o H ligado diretamente ao anel aromático (PhH, pK_{aH}= 43; $PhCH_3$, pK_{aH}=40) e, especificamente neste caso, ainda mais ácida pela presença de um segundo anel aromático ligado ao primeiro, estendendo ainda mais a conjugação da base conjugada (SNIECKUS, 1990; WANG & SNIECKUS, 1991; SMITH & MARCH, 2007). Uma vez desprotonado, o carbânion formado na cadeia lateral ataca a carbonila da amida ligada ao anel vizinho, liberando dietilamideto de lítio e ciclizando o anel central do fenantreno (**Esquema 2.26**, p. 80).



Esquema 2.26 – Proposta simplificada de mecanismo para a formação do 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-ol (**2.10**).

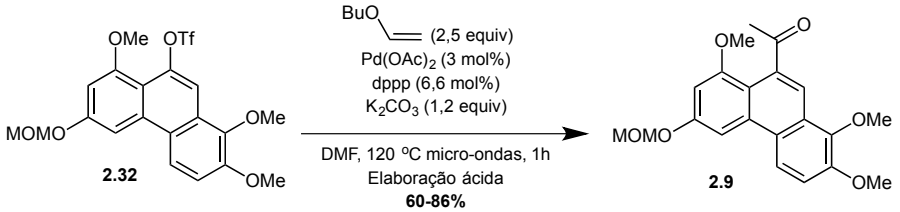
Esta reação foi feita a partir de 10,0 g do intermediário **2.28**, com rendimento de 64%, num total de 5,3 g do fenantren-9-ol **2.10**.

A hidroxila fenólica do composto **2.10** foi, então, convertida em grupo triflato, levando ao intermediário **2.32** (**Esquema 2.27**). Como material de partida, foram usados 5,2 g do intermediário **2.10**. A reação teve um rendimento de 68%, obtendo-se, assim, 4,9 g do triflato **2.32**.



Esquema 2.27 – Síntese do trifluorometanossulfonato de 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-il (**2.32**).

O triflato **2.32** foi usado, então, como substrato para o acoplamento de Heck, como apresentado no **Esquema 2.28**.



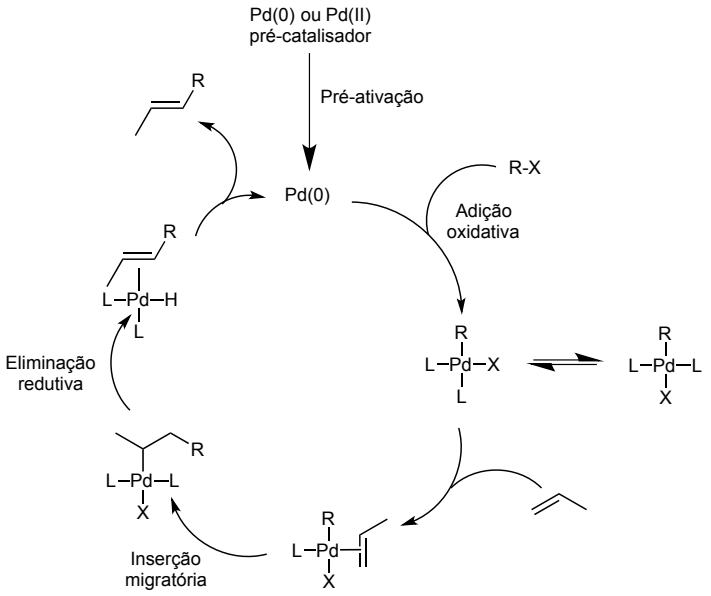
Esquema 2.28 – Síntese da 1-(1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-il)etan-1-ona (**2.9**).

A reação de Heck pode ser definida como o acoplamento entre haloarenos ou haloalcenos com alcenos, catalisada por paládio (de MEIJERE & MEYER, 1995). Dentre as reações de acoplamento C-C, a reação de Heck talvez seja a mais versátil. Muitos substratos, que um dia foram descartados para esta reação, foram, posteriormente, usados com sucesso mediante modificações metodológicas. Os catalisadores são,

essencialmente, qualquer espécie contendo paládio. Além disso, já é conhecido que outros metais também podem executar esta tarefa. No que diz respeito ao solvente, uma gama enorme de substâncias já foi testada e praticamente nenhuma delas foi completamente descartada. Por outro lado, muitas vezes, uma pequena variação da estrutura do substrato, a natureza da base, ligantes, temperatura, pressão, entre outros fatores, podem conduzir a resultados imprevisíveis. Assim, o escopo de possibilidades para a execução desta reação é gigantesco (de MEIJERE & MEYER, 1995; BELETSKAYA & CHEPRAKOV, 2000; XU *et al*., 2000; DOUNAY & OVERMAN, 2003).

Esta reação funciona muito bem com uma enorme gama de olefinas inativas, assim como em olefinas que possuem um grupo retirador de elétrons. Em ambos os casos, a reação é regiosseletiva e a nova ligação C-C é formada majoritariamente no carbono menos substituído da olefina (XU *et al*., 2000). No entanto, olefinas acíclicas possuindo um grupo rico em elétrons, como enol éteres ou enamidas, resultam em uma mistura de regioisômeros, quando submetidas às condições padrões da reação. Porém, a regiosseletividade para o carbono α em relação ao heteroátomo do enol éter ou da enamida pode ser obtida, substituindo-se o haleto de arila por um triflato de arila ou, ainda, pela adição de quantidade estequiométrica de triflato de prata ou acetato de tálio à reação (XU *et al*., 2000). No presente trabalho, o triflato de arila (**2.32**) foi utilizado como substrato para esse acoplamento, objetivando-se esta regiosseletividade.

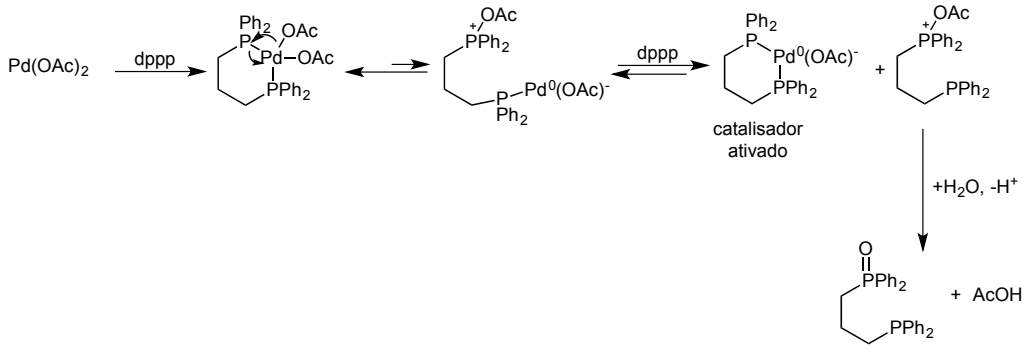
Uma proposta simplificada para o mecanismo da reação de Heck é apresentada no **Esquema 2.29**.



Esquema 2.29 – Proposta simplificada de mecanismo para a reação de Heck (BELETSKAYA & CHEPRAKOV, 2000).

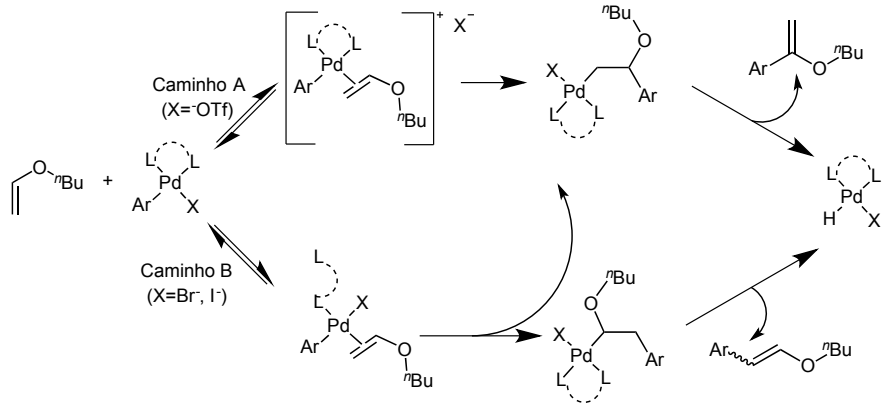
As etapas deste mecanismo podem variar de acordo com a metodologia empregada. Vamos nos ater, aqui, a discutir a metodologia utilizada neste trabalho.

Sobre a etapa de pré-ativação, é conhecido que ligantes bidentados de bisfosfinas, como o 1,3-bis(difenilfosfanil)propano (dppp), quando adicionados a $Pd(OAc)_2$, geram precursores eficientes para diversas reações catalisadas por Pd, inclusive a reação de Heck (QADIR *et al*., 2000; AMATORE *et al*., 2001). O **Esquema 2.30** apresenta a reação que ocorre quando dois equivalentes de dppp são adicionados a um equivalente de $Pd(OAc)_2$ em DMF (AMATORE *et al*., 2001).



Esquema 2.30 – Ativação do $Pd(OAc)_2$ pelo dppp (AMATORE *et al*., 2001).

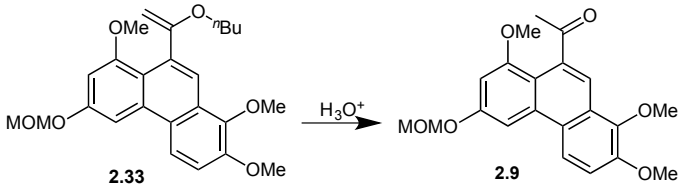
Na etapa seguinte, ocorre a inserção migratória. Como mencionado anteriormente, olefinas contendo grupo rico em elétrons, como o butil-vinil éter usado no presente trabalho, na presença do íon triflato, assim como ligantes bidentados, tornam a reação regiosseletiva para o carbono olefínico ligado ao heteroátomo (CABRI *et al*., 1991; CABRI *et al*., 1992; CABRI *et al*., 1993; XU *et al*., 2000). Como apresentado no **Esquema 2.31**, a etapa de inserção migratória pode seguir dois caminhos, de acordo com o contra íon presente no meio (haleto ou triflato).



Esquema 2.31 – Diferenças na regiosseletividade da reação de Heck utilizando um enol-éter como substrato (CABRI *et al*., 1992).

Segundo CABRI e colaboradores (1992), o que determina a regiosseletividade nesta etapa não é a adição oxidativa ou a coordenação da ligação dupla, mas, provavelmente, a migração do anel aromático para o sistema π do alceno. Considerando-se o caminho A (**Esquema 2.31**, p. 82), a fraca ligação entre o íon triflato e o paládio induz a formação do intermediário catiônico. A coordenação da olefina neste complexo catiônico aumenta a polarização do sistema π, favorecendo a migração do anel aromático para o carbono α devido à sua menor densidade de carga quando comparado ao carbono β. Já no caso do caminho B (**Esquema 2.31**, p. 82), a ligação entre Br ou I e o Pd é menos lábil, induzindo, assim, a quebra de uma ligação entre o ligante e o Pd, levando a um intermediário neutro e a uma mistura de produtos α e β. Normalmente a proporção de produto β é maior do que a de α.

Por fim, o produto formado é hidrolisado na elaboração ácida e a metilcetona é obtida (**Esquema 2.32**; CABRI *et al*., 1992; XU *et al*., 2000).



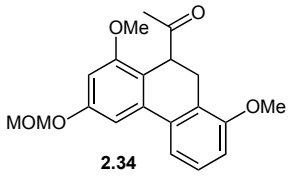
Esquema 2.32 – Obtenção da cetona **2.9** após elaboração ácida.

Devido ao tamanho do frasco utilizado no micro-ondas, a reação foi feita em três vezes, com 1,6 g do material de partida em cada, obtendo-se 60, 81 e 86% de rendimento. O pior dos resultados, 60%, pode ser atribuído a uma falha do equipamento de micro-ondas durante a reação. Como o material de partida não foi recuperado, uma nova reação não pode ser feita. No total, foram obtidos 2,8 g do produto **2.9**.

Seguindo-se a rota sintética proposta, a etapa seguinte seria a redução do fenantreno ao seu correspondente 9,10-diidrofenantreno. Esta etapa foi o primeiro grande desafio desta rota, uma vez que exigiu diversas tentativas e diferentes metodologias, até que se conseguisse algum sucesso nesta redução.

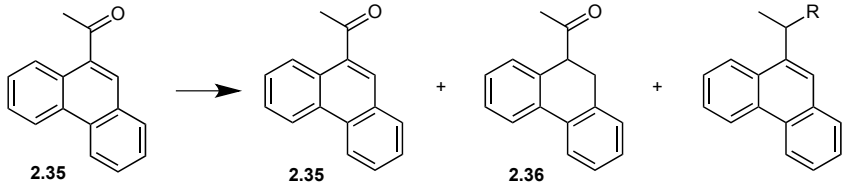
Algumas evidências para essa redução já haviam sido encontradas em nosso grupo. Dentre as condições testadas estão a clássica hidrogenação catalítica com 32-60 psi de hidrogênio e catalisador de Pd/C, assim como o uso de formato de amônio, com o mesmo catalisador (Pd/C). Ambas as metodologias falharam na redução da ligação dupla entre C9-C10. Uma outra tentativa, utilizando $NiCl_2$ e $NaBH_4$ (*nickel boride reduction*) levou

a uma completa redução do grupo acila ao invés do anel central do fenantreno. Por fim, foi tentada uma redução de Birch, utilizando 10 equivalentes de lítio metálico dissolvido em amônia líquida, tendo *terc*-butanol como fonte de prótons. Como resultado, a ligação dupla entre C9-C10 foi reduzida, mas a metoxila em C2 sofreu uma clivagem, levando ao composto **2.34**.



2.34

Paralelamente, o então aluno de graduação Frank Lee, juntamente com o Dr. Matthew Kitching, testaram diferentes condições de redução no composto comercial 9-acetilfenantreno (**2.35**; informação pessoal[1]). Este estudo teve por objetivo otimizar uma condição para a redução do composto **2.9**, porém utilizando um modelo, já que o composto de interesse (**2.9**) é oriundo de uma longa e dispendiosa rota sintética. As condições testadas por eles, assim como os resultados obtidos, estão representados no **Esquema 2.33** e na **Tabela 2.1**.



2.35 **2.35** **2.36** **2.37**: R=H **2.38**:R=OCOMe

Esquema 2.33 – Tentativas de redução no sistema modelo 9-acetilfenantreno (**2.35**).

Tabela 2.1 – Resultados da redução no sistema modelo 9-acetilfenantreno (**2.35**).

N°	Condições usadas	Solvente	Pressão	Temp.	2.35	2.36	2.37	2.38
1	Zn (3,8 equiv)	AcOH	-	t.a.	25%*	-	31%*	16%**
2	$[Ph_3PCuH]_6$ (0,5 equiv)	THF	-	t.a.	>90%**	-	-	-
3	PtO_2 (40 mol%)	MeOH	2500 psi	200 °C	>90%**	-	-	-
4	$Li/NH_{3\ liq.}$ (2,2 equiv)	THF	-	-78 °C	7%*	32%*	-	-

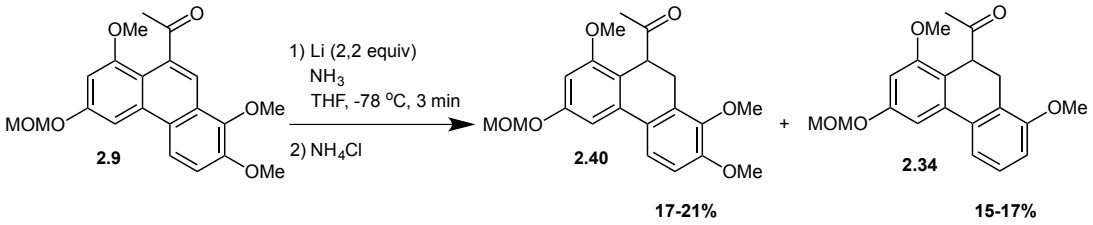
* Rendimentos isolados.

** Proporção dos picos obtidos por GC-MS pela injeção do bruto da reação sem o uso de padrão interno.

Os resultados obtidos por eles não foram muito promissores. Apenas a reação de Birch levou à redução da ligação dupla entre C9-C10, tanto neste estudo com um modelo

[1] Informação interna do grupo.

(**2.35**) quanto no sistema real (**2.9**). Porém, os rendimentos obtidos foram baixos e produtos de clivagem (*over reduction*) também foram obtidos. Dessa forma, decidiu-se explorar um pouco mais esta reação, visando obter as melhores condições para que a redução ocorresse. Parâmetros como tempo de reação, metal utilizado e temperatura foram avaliados. O tempo de reação variou de algumas horas até poucos minutos. Dentre os metais, Li, Na, K e Ca foram testados, além de uma sílica incorporada com sódio e potássio (Na_2K sílica-gel). Por fim, as temperaturas variaram de temperatura ambiente até -78 ^oC. De uma forma geral, as reações com Na e K resultaram em produtos de clivagem da molécula, assim como as reações mais longas com Li (10 minutos ou mais). Nos testes com Ca, apenas traços do produto desejado foram observados por CG-EM, mesmo após duas horas de reação. Nos experimentos com a Na_2K sílica-gel, nenhum produto foi detectado. Assim, a melhor condição encontrada está representada no **Esquema 2.34**.

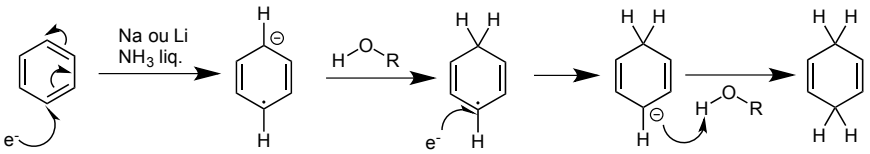


Esquema 2.34 – Condição utilizada para a redução do composto **2.9**.

Analisando o esquema acima, fica evidente que as condições encontradas não foram ideais, entretanto foram as melhores. Além do baixo rendimento e da obtenção do subproduto **2.34** praticamente na mesma proporção do produto **2.40**, essa metodologia ainda apresentou o grande inconveniente de não ser escalonável. Tentativas de reação com quantidades do material de partida maiores do que 100 mg, assim como tempo maior do que três minutos, levaram a um rendimento maior, até 42%, mas também a uma quantidade maior do subproduto **2.34**, mantendo a relação aproximada de 1:1. Além disso, um tempo maior de reação levou a outros produtos indesejáveis. O fator decisivo para a escolha das condições de reação apresentadas no **Esquema 2.34**, foi, além dos já relatados, o fato de haver pouca ou nenhuma recuperação de material de partida na reação escalonada ou com maior duração. É importante ressaltar que, quando se chegou a estas condições, dispunha-se apenas de 1,7 g do composto **2.9**, já que 1,1 g, dos 2,8 obtidos, foram consumidos nas tentativas de otimização da redução. Temendo-se consumir mais do intermediário **2.9**, um produto de 14 etapas anteriores, optou-se pela utilização das condições descritas acima.

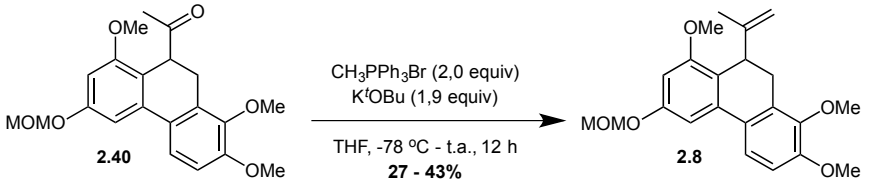
Procedeu-se, então, a redução de Birch do composto **2.9**. A reação foi repetida onze vezes, com 100 mg do material de partida em cada, com rendimentos que variaram de 17 a 21%. No total, foram utilizados 1,1 g do material de partida, dos quais 655 mg foram recuperados. Foram obtidos 210 mg do produto **2.40** e 163 mg do subproduto **2.34**. Devido às estrutura muito próximas do produto, subproduto e material de partida, separá-los por coluna cromatográfica foi bastante trabalhoso. Por isso, não teve-se tempo suficiente para converter uma quantidade maior do composto **2.9** no produto **2.40**.

Um mecanismo geral para a redução de Birch é apresentado no **Esquema 2.35**.



Esquema 2.35 – Mecanismo geral para a redução de Birch (BIRCH & NASIPURI, 1959).

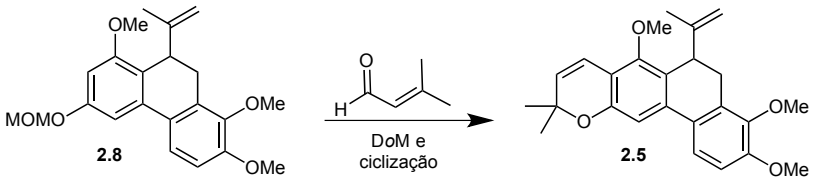
Uma vez obtido o 9,10-diidrofenantreno **2.40**, ainda que em pequena quantidade, a reação de Wittig foi utilizada na etapa seguinte para obtenção do intermediário **2.8** (**Esquema 2.36**).



Esquema 2.36 – Obtenção do 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)-9-(prop-1-en-2-il)-9,10-diidrofenantreno (**2.8**).

Partindo-se de 200 mg do intermediário **2.40**, o rendimento desta reação foi de apenas 27% (53,7 mg). Felizmente, foi possível recuperar 68% do material de partida (136 mg). Ao repetir a reação, o *tert*-butóxido de potássio sólido foi substituído por uma solução em THF (1,0 mol/L), afetando positivamente o rendimento, que passou para 43% (58,1 mg), com uma recuperação de 45% (61 mg) do material de partida. Os 61 mg restantes foram utilizados numa terceira reação, com rendimento de 39% (23,7 mg). No total, foram obtidos 135,5 mg do composto **2.8**, num rendimento acumulado de 68%.

Neste ponto do trabalho, a rota estava a duas etapas do produto final. Assim, a sequência seria a introdução do fragmento cromeno na molécula, *via* D*o*M seguida por ciclização, obtendo-se a (±)-paralicolina A permetilada **2.5** (**Esquema 2.37**).



Esquema 2.37 – Plano para obtenção da (±)-paralicolina A permetilada **2.5**.

Em um trabalho anterior, CHAUDER e colaboradores (2001) mostraram a construção bem sucedida de cromenos em sistemas arílicos simples, possuindo *O*-carbamatos como DMG, através da D*o*M. Seguindo este princípio, a estratégia aqui empregada seria a utilização da D*o*M para introdução do fragmento cromeno em **2.8**, aproveitando o sinergismo entre a metoxila e o grupo MOM, ambos atuando como DMG. Assim, algumas condições foram testadas, porém, sem sucesso, como apresentado na **Tabela 2.2**.

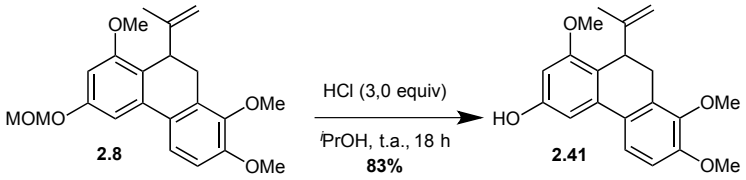
Tabela 2.2 – Condições e resultados da D*o*M em **2.8**.

N°	Base	Solvente	Temp. (°C)	Produtos
1	^{n}BuLi	THF	-78	>90% de **2.8** recuperados
2	^{n}BuLi	THF	-78 a -40	>80% de **2.8** recuperados
3	^{n}BuLi	THF	-78 a t.a.	>80% de **2.8** recuperados
4	^{s}BuLi	THF	-78	>85% de **2.8** recuperados
5	^{s}BuLi	THF	-78 a -40	>80% de **2.8** recuperados

Apesar da metalação não ter ocorrido na posição esperada, felizmente uma possível metalação competitiva no grupo isopropenila também não ocorreu, possibilitando a recuperação de grande parte do material de partida **2.8**. Como a *orto* metalação não funcionou, foi necessário traçar uma nova estratégia para construção do cromeno.

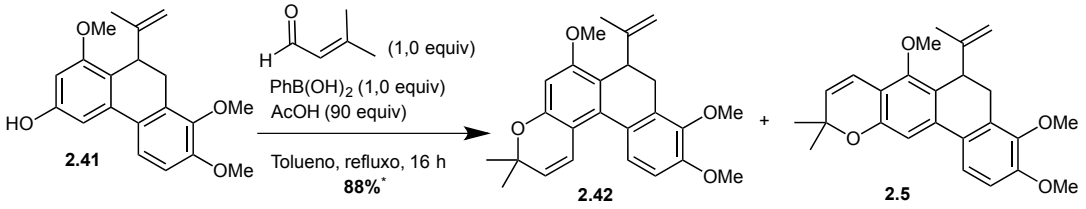
Optou-se, então, pela síntese de cromeno mediada por ácido borônico. Neste método, um fenol reage com um aldeído α,β-insaturado na presença de ácido fenilborônico e um grande excesso de ácido acético, gerando o fragmento cromeno (BISSADA *et al*., 1994; CHAUDER *et al*., 1998; ADLER & BALDWIN, 2009).

A primeira etapa foi, então, a desproteção do grupo MOM do substrato **2.8** para a obtenção do seu respectivo fenol (**2.41**; **Esquema 2.38**, p. 88).



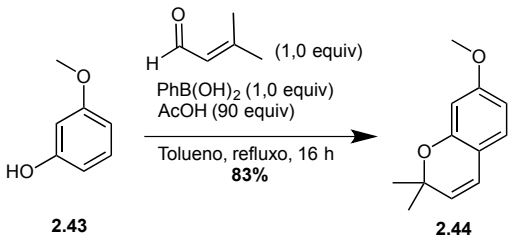
Esquema 2.38 – Obtenção do intermediário 1,7,8-trimetoxi-10-(prop-1-en-2-il)-9,10-diidrofenantren-3-ol (**2.41**).

É importante ressaltar que, neste ponto, dispunha-se de apenas cerca de 100 mg do intermediário **2.8** e, portanto, apenas 50 mg foram usados nesta reação. Foram obtidos cerca de 37 mg do fenol **2.41**. Na etapa seguinte, o fenol **2.41** foi submetido às condições para obtenção do cromeno. Como resultado foram obtidos dois produtos, visualizáveis por CCD, mas inseparáveis em coluna cromatográfica. Devido à natureza desta reação, ao seu mecanismo (discutido abaixo) e à complexidade estérica do precursor **2.41**, pode-se supor que os produtos obtidos sejam os regioisômeros **2.42** e **2.5** (**Esquema 2.39**). No entanto, este resultado é apenas especulativo, já que os produtos não foram separados e devidamente caracterizados.



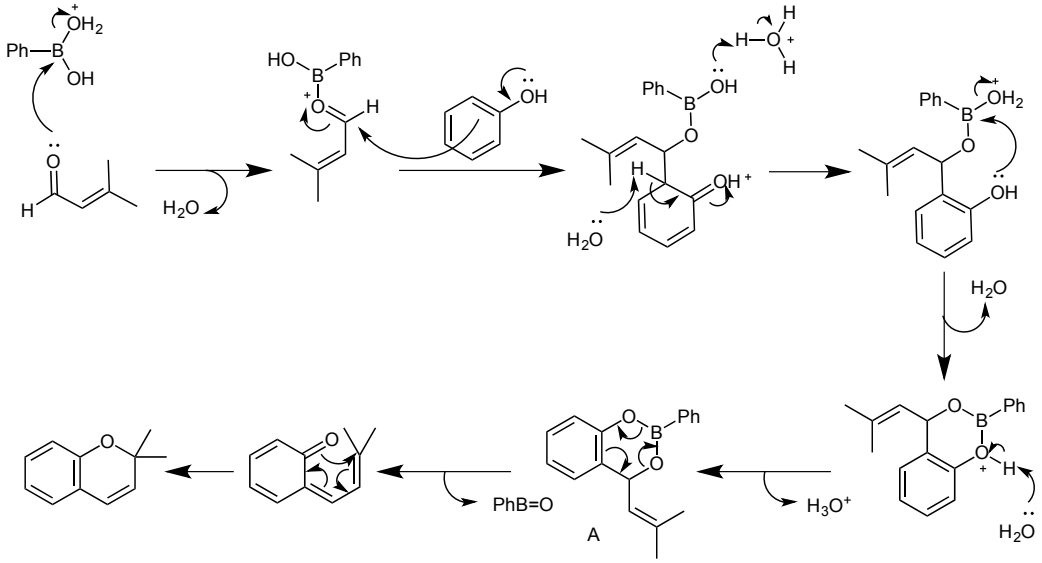
Esquema 2.39 – Síntese do fragmento cromeno a partir do intermediário **2.41**.

Em fenóis simples, a presença de um grupo doador de elétrons dita a regiosseletividade desta reação. Quando, por exemplo, o 3-metoxifenol (**2.43**) é usado como substrato nesta reação, o único produto observado é o 7-metoxi-2,2-dimetil-2*H*-cromeno (**2.44**), conforme apresentado no **Esquema 2.40** (CHAUDER *et al*., 1998).



Esquema 2.40 – Regiosseletividade da síntese do fragmento cromeno em fenol contendo grupo doador de elétrons (CHAUDER *et al*., 1998).

Esta regiosseletividade pode ser explicada pelo mecanismo da reação (**Esquema 2.41**), já que a primeira etapa seria uma Substituição Eletrofílica Aromática. Assim, o grupo doador de elétrons, no caso a metoxila, orientaria a substituição em *orto* e *para*.



Esquema 2.41 – Mecanismo de formação do fragmento cromeno a partir de um fenol (BISSADA *et al*., 1994).

Esta proposta de mecanismo é baseada em alguns indícios, uma vez que intermediários do tipo **A** já haviam sido isolados e caracterizados por NAGATA e colaboradores (1979). Apesar de terem proposto este mecanismo, BISSADA e colaboradores (1994) não relatam se o subproduto oxo(fenil)borano, PhB=O, foi isolado e caracterizado. A regiosseletividade, neste caso, pode ser atribuída a efeitos estéricos, que impediriam a formação do intermediário do tipo **A** em posição *orto* em relação ao substituinte. Assim, intermediários do tipo **A1** são desfavorecidos, enquanto aqueles do tipo **A2** são favorecidos (**Figura 2.6**).

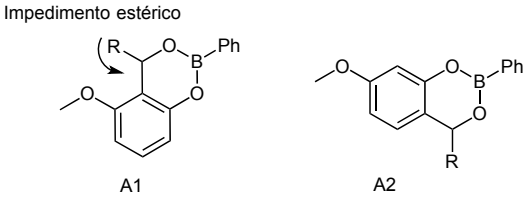


Figura 2.6 – Regiosseletividade na reação de formação do cromeno mediada pelo ácido fenilborônico.

No presente trabalho, a complexidade do substrato permite, ao menos em teoria, a formação dos regioisômeros **2.42** e **2.5** (**Esquema 2.39**, p. 88).

Como mencionado anteriormente, um outro problema nesta etapa foi a separação dos regioisômeros. Mais de vinte sistemas de eluição foram testados, até que se conseguisse uma separação razoável por CCD. Porém, esta separação não foi reprodutível em coluna de sílica. Nenhuma amostra pura dos compostos resultantes foi obtida, por isso o resultado aqui relatado é apenas especulativo.

Devido ao término do período de estágio sanduíche, não foi possível concluir a síntese total. No entanto, há interesse do grupo em concluir a síntese, gerando a perspectiva de continuação deste trabalho.

4 - PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materiais e Métodos

As pesagens foram feitas em balança analítica *Shimadzu AX200*, com precisão de 0,0001 g.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{1}H e de ^{13}C foram registrados em espectrômetros Bruker Avance 300, Bruker Avance 400 ou Bruker Avance 500 operando na frequência fornecida no título do espectro, em mega Hertz (MHz) para o núcleo especificado. As amostras foram analisadas em solução, à temperatura ambiente, na Queen's University, Kingston, Ontário, Canadá. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J), em Hertz (Hz).

Para o acompanhamento das reações, placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram preparadas com sílica gel 60G *Merck*, com espessura de 0,25 mm sobre placas de vidro. Para cromatografia em coluna (CC) foi utilizada sílica gel 60 Merck de granulometria 0,063-0,200 mm. As placas de CCD foram reveladas sob luz UV, iodo ressublimado e/ou solução ácida de permanganato de potássio.

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em espectrômetros de massas Applied Biosystems/MDS Sciex QStar XL QqTOF, na Queen's University, Kingston, Ontário, Canadá. Os sinais são fornecidos na forma de razão massa/carga (*m/z*) e têm um erro associado de 5 ppm. EI = impacto eletrônico; ESI = ionização por *electrospray*.

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho de MelTemp e não estão corrigidos.

Durante as reações, as temperaturas foram determinadas usando um termômetro termopar (Barnant 600-1040), equipado com sonda de temperatura do tipo de J.

O reator de micro-ondas utilizado em algumas reações foi o Biotage Initiator Microwave, operando a 400 W.

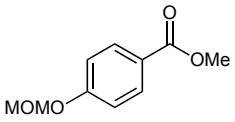
4.1.1 Solventes e reagentes

Salvo indicação em contrário, os reagentes foram obtidos a partir de fontes comerciais. As bases do tipo alquil-lítio foram adquiridas da Sigma-Aldrich e tituladas quinzenalmente, através da reação com *N*-benzilbenzamida (Burchat *et al*., 1997).

THF e tolueno anidros foram obtidos a partir de um sistema de purificação de solvente (SPS). Outros solventes anidros foram obtidos a partir de frascos comercial do tipo DriSolv.

4.2 Sínteses

4.2.1 Síntese do 4-(metoximetoxi)benzoato de metila (2.14)



2.14

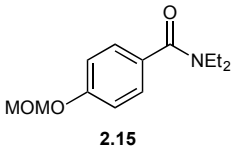
4-hidroxibenzoato de metila (**2.13**): 25 g (0,1643 mol; 1 equiv)
NaH (suspensão a 60% em óleo mineral): 10,5 g (0,2629 mol; 1,6 equiv)
MOMCl: 94 mL (0,2136 mol; 1,3 equiv)

O NaH foi dissolvido em DMF anidro (50 mL) num balão de fundo redondo seco, sob atmosfera de argônio e resfriado a 0 °C. O 4-hidroxibenzoato de metila foi dissolvido em DMF anidra (35 mL) em outro balão de fundo redondo seco e sob atmosfera de argônio e a solução foi lentamente adicionada à solução NaH a 0 °C com o auxílio de uma seringa. O MOMCl foi, em seguida, adicionado e a mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e deixada sob agitação por 12h. A reação foi parada pela adição de uma solução aquosa de NH_4Cl (100 mL) e extraída com DCM (3 x 100 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 100 mL), seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. A mistura obtida foi decantada para separação do óleo mineral, obtendo-se o produto bruto.

Produto: 30,1 g (0,1534 mol).
Fórmula Molecular: $C_{10}H_{12}O_4$.
Características: líquido incolor.
Rendimento: 93% (bruto).
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.
HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 196,0736; encontrado: 196,0729; erro: 3,6 ppm (**Figura AII.1**, Anexo II, p. 194).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 189 e 194-6.

4.2.2 Síntese da N,N-dietil-4-(metoximetoxi)benzamida (2.15)



2.15

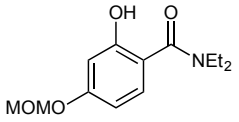
4-(metoximetoxi)benzoato de metila (**2.14**): 30 g (0,1530 mol; 1 equiv)
$AlMe_3$: 94 mL (0,1836 mol; 1,2 equiv)
Dietilamina: 30 mL (0,2907 mol; 1,9 equiv)

A um balão de fundo redondo de dois gargalos, seco, equipado com um condensador de refluxo e sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado tolueno anidro (300 mL) e trimetilalumínio em hexano cuidadosamente. A dietilamina foi adicionada gota a gota a -10 °C e a mistura resultante foi mantida sob agitação a -10 °C durante 20 minutos e aquecida até a temperatura ambiente, agitando-se ainda por mais 40 minutos. O 4-(metoximetoxi)benzoato de metila (**2.14**) dissolvido em tolueno anidro (300 mL) foi adicionado lentamente. A mistura foi aquecida e mantida sob refluxo e agitação por 12 horas, tendo sido em seguida resfriada à temperatura ambiente e foram então adicionados 20 mL de HCl 2 mol/L. A mistura foi agitada por 30 minutos e depois extraída com DCM (3 x 600 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH_4Cl (3 x 300 mL), seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 1/1), para se obter o produto **2.15** como um líquido amarelo.

Produto: 23,5 g (0,099 mol)
Fórmula Molecular: $C_{13}H_{19}NO_3$.
Características: líquido incolor.
Rendimento: 65%.
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.
HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 237,1365; encontrado: 237,1358; erro: 2,9 ppm (**Figura AII.7**, Anexo II, p. 197).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 189 e 197-8.

4.2.3 Síntese da N,N-dietil-2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzamida (2.16)



2.16

N,N-dietil-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.15**): 23,4 g (0,0987 mol; 1 equiv)
TMEDA: 17,6 mL (0,1199 mol; 1,3 equiv)
^{s}BuLi (solução a 1,3 mol/L em hexano): 85 mL (0,1112 mol; 1,2 equiv)
$B(OMe)_3$: 14,6 mL (0,1481 mol; 1,5 equiv)
AcOH glacial: 170 mL (2,9610 mol; 30 equiv)
H_2O_2 100 volumes: 145 mL (1,9740 mol; 20 equiv)

A um balão de fundo redondo, seco e sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado THF anidro (300 mL) e a TMEDA. Sob agitação, a mistura foi resfriada a -78 ^{o}C. O ^{s}BuLi foi adicionado gota a gota e, na sequência, a *N,N*-dietil-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.15**) dissolvida em 150 mL de THF anidro foi adicionada. Durante as adições, tomou-se o cuidado para que a temperatura não excedesse os -70 ^{o}C. A mistura foi mantida sob agitação a -78 ^{o}C por uma hora e, em seguida, o borato de trimetila foi adicionado cuidadosamente. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação por 8 horas, após as quais o balão foi aberto e foram adicionados o ácido acético e o peróxido de hidrogênio, mantendo-se a agitação por mais 6 horas. A reação foi elaborada com água (150 mL) e extraída com AcOEt (3 x 150 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x 150 mL), seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 4/1), para se obter o produto **2.16** como um sólido branco.

Produto: 17,9 g (0,0707 mol)
Fórmula Molecular: $C_{13}H_{19}NO_4$.
Características: sólido branco; P.F.: 65-66 ^{o}C (hexano).

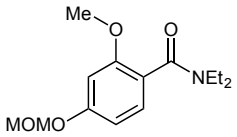
Rendimento: 72%.

Solubilidade: THF, AcOEt e metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 253,1314; encontrado: 253,1322; erro: 3,1 ppm (**Figura AII.10**, Anexo II, p. 198).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 189 e 199-200.

4.2.4 Síntese da N,N-dietil-2-metoxi-4-(metoximetoxi)benzamida (2.17)



2.17

N,N-dietil-2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.16**): 17,8 g (0,0703 mol; 1 equiv)
MeI: 17,8 mL (0,2812 mol; 4 equiv)
K_2CO_3: 19,4 g (0,1406 mol; 2 equiv)

A um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionada a *N,N*-dietil-2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.16**) dissolvida em acetona (500 mL), o carbonato de potássio e o iodometano. Sob agitação, a mistura foi aquecida e mantida sob refluxo por 18 horas. Durante as adições, tomou-se o cuidado para que a temperatura não excedesse os -70 ^{o}C. A reação foi elaborada com água (150 mL) e extraída com AcOEt (3 x 150 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH_4Cl (3 x 100 mL), seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 9/1 a 3/2), para se obter o produto **2.17** como um líquido incolor.

Produto: 16,8 g (0,0628 mol)

Fórmula Molecular: $C_{14}H_{21}NO_4$.

Características: líquido incolor.

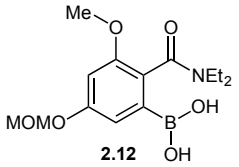
Rendimento: 90%.

Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 267,1471; encontrado: 267,1464; erro: 2,6 ppm.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 189 e 2001-2.

4.2.6 Síntese do ácido 2-(dietilcarbamoil)-3-metoxi-5-(metoximetoxi) fenil)borônico (2.12)



2.12

N,N-dietil-2-metoxi-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.17**): 16,7 g (0,0625 mol; 1 equiv)
TMEDA: 11,9 mL (0,0813 mol; 1,3 equiv)
^{s}BuLi (solução a 1,3 mol/L em hexano): 57 mL (0,0750 mol; 1,2 equiv)
$B(OMe)_3$: 9,2 mL (0,0938 mol; 1,5 equiv)

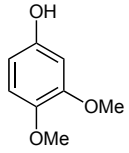
A um balão de fundo redondo, seco e sob uma atmosfera de argônio, foram adicionados THF anidro (350 mL) e a TMEDA. Sob agitação, a mistura foi resfriada a -78 ^{o}C. O ^{s}BuLi foi adicionado gota a gota e, na sequência, a *N,N*-dietil-2-metoxi-4-(metoximetoxi)benzamida (**2.17**) dissolvida em 150 mL de THF anidro. Durante as adições, tomou-se o cuidado para que a temperatura não excedesse os -70 ^{o}C. A mistura foi mantida sob agitação a -78 ^{o}C por uma hora e, em seguida, o borato de trimetila foi adicionado cuidadosamente, agitando-se por mais 10 minutos. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação por 3,5 horas, após as quais a mistura foi resfriada novamente a -78 ^{o}C e foram adicionados 100 mL de solução saturada de NH_4Cl, 150 mL de água e extraída com AcOEt (3 x 150 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório, levando ao produto bruto.

Produto: 16,1 g (0,0517 mol)
Fórmula Molecular: $C_{14}H_{22}BNO_6$.
Características: sólido amarelado de aspecto esponjoso; P.F.: não determinado devido à instabilidade do produto.
Rendimento: 72%.
Solubilidade: THF, AcOEt e metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 312,1613; encontrado: 312,1616; erro: 0,98 ppm (**Figura AII.19**, Anexo II, p. 203).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 189 e 203-4.

4.2.7 Síntese do 3,4-dimetoxifenol (2.24)



2.24

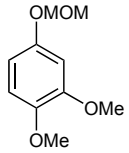
3,4-dimetoxibenzaldeído (**2.23**): 20 g (0,1203 mol; 1 equiv)

m-CPBA: 24,9 g (0,1444 mol; 1,2 equiv)

Na_2CO_3: 19 g (0,1805 mol; 1,5 equiv)

A um balão de fundo redondo seco, sob atmosfera de argônio, foram adicionados o 3,4-dimetoxibenzaldeído (**2.23**), o *m*-CPBA e 300 mL de DCM. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas. Em seguida, foram adicionados o carbonato de sódio e 100 mL de metanol. Agitou-se por mais 2 horas. A reação foi parada pela adição de uma solução aquosa de HCl 2 mol/L (150 mL) e extraída com DCM (3 x 150 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 150 mL), seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 7/3), para se obter o produto **2.24** como um sólido branco, num rendimento de 91% (16,8 g; 0,1092 mol). O produto foi caracterizado por comparação com a literatura (ponto de fusão e massa por CG-EM).

4.2.8 Síntese do 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)benzeno (2.25)



2.25

3,4-dimetoxifenol (**2.24**): 16,7 g (0,1083 mol; 1 equiv)

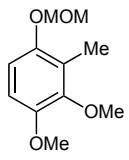
NaH (suspensão a 60% em óleo mineral): 6,9 g (0,1733 mol; 1,6 equiv)

MOMCl: 70 mL (0,1408 mol; 1,3 equiv)

O NaH foi dissolvido em DMF anidro (40 mL) num balão de fundo redondo seco, sob atmosfera de argônio e resfriado a 0 °C. O 3,4-dimetoxifenol (**2.24**) foi dissolvido em DMF anidro (30 mL) em outro balão de fundo redondo seco sob atmosfera de argônio e foi lentamente adicionada à solução NaH a 0 °C, com o auxílio de uma seringa. O MOMCl foi, em seguida, adicionado e a mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e deixada sob agitação por 12h. A reação foi parada pela adição de uma solução aquosa de NH_4Cl (100 mL) e extraída com DCM (3 x 100 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 100 mL), seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. A mistura obtida foi decantada para separação do óleo mineral, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 19/1 a 9/1), para se obter o produto **2.25**.

Produto: 19,3 g (0,0975 mol).
Fórmula Molecular: $C_{10}H_{14}O_4$.
Características: sólido branco; P.F.: 30-32 ^oC (hexano).
Rendimento: 90%.
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.
HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 198,0892; encontrado: 198,0897; erro: 2,5 ppm (**Figura AII.22**, Anexo II, p. 204).
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 190 e 205-6.

4.2.9 Síntese do 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)-3-metilbenzeno (2.26)



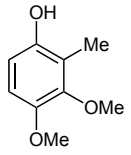
2.26

1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)benzeno (**2.25**): 19,2 g (0,0969 mol; 1 equiv)
^{n}BuLi (solução a 2,28 mol/L em hexano): 51 mL (0,1163 mol; 1,2 equiv)
MeI: 24,1 mL (0,3876 mol; 4 equiv)

A um balão de fundo redondo, seco e sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado o 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)benzeno (**2.25**) dissolvido em THF anidro (300 mL) e o sistema foi resfriado a -40 ^{o}C, sob agitação. O ^{n}BuLi foi adicionado gota a gota e, na sequência, tomando-se o cuidado para que a temperatura não excedesse os -37 ^{o}C. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. Depois desse tempo, foi novamente resfriada a -40 ^{o}C e o iodometano foi adicionado gota a gota. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação por 12 horas, após as quais foram adicionados 150 mL de solução saturada de NH_4Cl, 150 mL de água e extraída com AcOEt (3 x 150 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 19/1), para se obter o produto **2.26**.

Produto: 15,6 g (0,0736 mol)
Fórmula Molecular: $C_{11}H_{16}O_4$.
Características: líquido incolor.
Rendimento: 76%.
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.
HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 212,1049; encontrado: 212,1041; erro: 3,6 ppm (**Figura AII.27**, Anexo II, p. 207).
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 190 e 207-8.

4.2.10 Síntese do 3,4-dimetoxi-2-metilfenol (2.27)



2.27

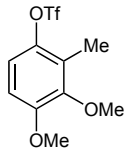
1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)-3-metilbenzeno (**2.26**): 15,5 g (0,0731 mol; 1 equiv)
HCl concentrado: 30 mL (0,2193 mol; 3 equiv)

A um balão de fundo redondo, seco foram adicionados o 1,2-dimetoxi-4-(metoximetoxi)-3-metilbenzeno (**2.26**) dissolvido em isopropanol (300 mL) e o HCl. A mistura foi mantida sob

agitação por 18 horas, após as quais foram adicionados 300 mL de água, tendo-se realizado extração com AcOEt (3 x 150 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 9/1), para se obter o produto **2.27**.

Produto: 9,1 g (0,0541 mol)
Fórmula Molecular: $C_9H_{12}O_3$.
Características: sólido branco; P.F.: 102-104 ^oC.
Rendimento: 74%.
Solubilidade: AcOEt e metanol.
HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 168,0786; encontrado: 168,0779; erro: 4,5 ppm (**Figura AII.30**, Anexo II, p. 208).
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 191 e 209.

4.2.11 Síntese do trifluorometanossulfonato de 3,4-dimetoxi-2-metilfenila (2.11)



2.11

3,4-dimetoxi-2-metilfenol (**2.27**): 9,0 g (0,0535 mol; 1 equiv)
TfO_2: 10,7 mL (0,1070 mol; 1,2 equiv)

A um balão de fundo redondo seco foi adicionado o 3,4-dimetoxi-2-metilfenol (**2.27**) dissolvido em piridina (45 mL). A mistura foi resfriada a 0 ^oC e o anidrido trifluorometanossulfônico foi adicionado lentamente. Na sequência, aqueceu-se até a temperatura ambiente e manteve-se sob agitação por 12 horas, após as quais foram adicionados 40 mL de água e extraiu-se com DCM (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 30 mL), HCl 2 mol/L (3 x 30 mL) e novamente com água (3 x 30 mL) e então seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 9/1) ,para se obter o produto **2.11**.

Produto: 13,8 g (0,0460 mol)

Fórmula Molecular: $C_{10}H_{11}F_3O_5S$.

Características: líquido amarelo claro.

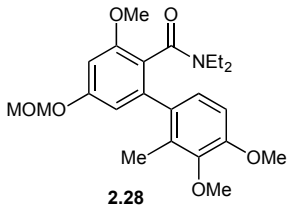
Rendimento: 86%.

Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 300,0279; encontrado: 300,0266; erro: 4,4 ppm (**Figura AII.33**, Anexo II, p. 210).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 191 e 210.

4.2.12 Síntese da N,N-dietil-3,3',4'-trimetoxi-5-(metoximetoxi)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (2.28)



2.28

*Esta reação foi feita em duplicata.

trifluorometanossulfonato de 3,4-dimetoxi-2-metilfenila (**2.11**): 5,4 g (18 mmol; 1 equiv)

ácido 2-(dietilcarbamoil)-3-metoxi-5-(metoximetoxi)fenilborônico (**2.12**): 8,0 g (25,2 mmol)

$Pd(PPh_3)_4$: 835 mg (4 mol%)

Na_2CO_3 (solução 2 mol/L degaseificada): 54 mL (0,1080 mol; 6 equiv)

A um balão de fundo redondo seco e sob atmosfera de argônio, foram adicionados o ácido 2-(dietilcarbamoil)-3-metoxi-5-(metoximetoxi)fenilborônico (**2.12**) dissolvido em dimetoxietano degaseificado (40 mL), o trifluorometanossulfonato de 3,4-dimetoxi-2-metilfenila (**2.11**) dissolvido em dimetoxietano degaseificado (60 mL), solução saturada de carbonato de sódio e o tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0). A mistura foi mantida sob agitação a 90 ^oC por 20 horas e, em seguida, resfriada à temperatura ambiente. Foram, então, adicionados 100 mL de de água e extraiu-se com AcOEt (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 4/1 a 1/1) para se obter o produto **2.28**.

Produto: 4,7 + 5,4 g (Total: 10,1 g; 24,2 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{23}H_{31}NO_6$.

Características: líquido viscoso alaranjado.

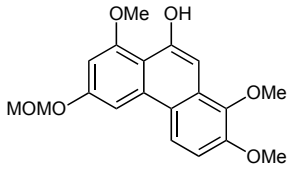
Rendimento: 63 e 72%.

Solubilidade: AcOEt e metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 417,2151; encontrado: 417,2138; erro: 3,2 ppm (**Figura AII.35**, Anexo II, p. 211).

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 192 e 211-12.

4.2.13 Síntese da 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-ol (2.10)



2.10

N,N-dietil-3,3',4'-trimetoxi-5-(metoximetoxi)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (**2.28**): 10,0 g (24 mmol; 1 equiv)

^{n}BuLi (2,43 mol/L em hexano): 25 mL (60 mmol; 2,5 equiv)

Di-isopropilamina: 8,8 mL (60 mmol; 2,5 equiv)

Uma solução a 0,2 mol/L de LDA foi gerada *in situ* pela adição do ^{n}BuLi e da di-isopropilamina a um balão de fundo redondo e sob atmosfera de argônio, contendo 210 mL de THF anidro a 0 ^{o}C. A mistura foi mantida sob agitação por 15 minutos e, em seguida, a *N,N*-dietil-3,3',4'-trimetoxi-5-(metoximetoxi)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (**2.28**) dissolvida em 125 mL de THF anidro, mantendo-se sempre a temperatura a 0 ^{o}C. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 12 horas, no final das quais foram adicionados 200 mL de NH_4Cl saturado e extraiu-se com AcOEt (3 x 150 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 19/1 a 3/1), para se obter o produto **2.10**.

Produto: 5,3 g (15,4 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{19}H_{20}O_6$.

Características: sólido amarelo claro; P.F.: não obtido.

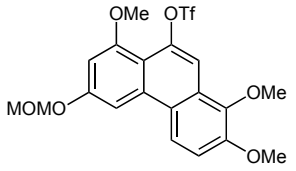
Rendimento: 64%.

Solubilidade: THF, AcOEt e metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 344,1260; encontrado: 344,1273; erro: 3,8 ppm (**Figura AII.37**, Anexo II, p. 212).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 192 e 213.

4.2.14 Síntese do trifluorometanossulfonato de 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-ila (2.32)



2.32

1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-ol (**2.10**): 5,2 g (15,1 mmol; 1 equiv)
^{n}BuLi (2,43 mol/L em hexano): 7 mL (16,6 mmol; 1,1 equiv)
TfO_2: 2,9 mL (16,6 mmol; 1,1 equiv)

A um balão de fundo redondo seco e sob atmosfera de argônio, foi adicionado o 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-ol (**2.10**) dissolvido em 70 mL de THF anidro. A mistura foi resfriada a -78 ^{o}C e, em seguida, o ^{n}BuLi foi adicionado lentamente, de maneira que a temperatura não excedesse os -72 ^{o}C. Tomando-se o mesmo cuidado, o anidrido trifluorometanossulfônico foi adicionado gota a gota e a mistura foi agitada a -78 ^{o}C por 3 horas, no final das quais foram adicionados 80 mL de NH_4Cl saturado e extraiu-se com AcOEt (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (3 x 50 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 19/1 a 3/1), para se obter o produto **2.32**.

Produto: 4,9 g (10,3 mmol)

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{19}F_3O_8S$.

Características: sólido amarelo; P.F.: não obtido.

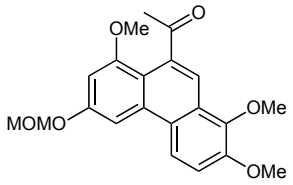
Rendimento: 68%.

Solubilidade: THF, AcOEt e metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 476,0753; encontrado: 476,0737; erro: 3,3 ppm (**Figura AII.41**, Anexo II, p. 214).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 192 e 214-15.

4.2.15 Síntese da 1-(1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-il)-1-ona (2.9)



2.9

*Esta reação foi feita em triplicata.

trifluorometanossulfonato de 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-ila (**2.32**): 1,6 g (3,36 mmol; 1 equiv)

Éter de vinil butila: 1,1 mL (8,4 mmol; 2.5 equiv)

$Pd(AcO)_2$: 22,9 mg (3 mol%)

dppp: 100,6 mg (6,6 mol%)

K_2CO_3: 557 mg (4 mmol; 1.2 equiv)

A um *vial* de micro-ondas seco e sob atmosfera de argônio, contendo o acetato de paládio, o 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp) e o carbonato de potássio, foram adicionados o trifluorometanossulfonato de 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-ila (**2.32**) dissolvido em 8 mL de DMF anidro e o éter de vinil butila. O *vial* foi selado hermeticamente e a mistura foi aquecida em reator de micro-ondas a 120 ^{o}C por uma hora, no final da qual a mistura foi transferida para um funil de separação, onde foram adicionados 50 mL de HCl 2 mol/L e extraiu-se com AcOEt (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 9/1 a 4/1), para se obter o produto **2.9**.

Produto: 0,75 + 1,0 + 1,05 g (Total: 2,8 g; 7,56mmol)

Fórmula Molecular: $C_{21}H_{22}O_6$.

Características: sólido amarelo; P.F.: 105-108 ^oC.

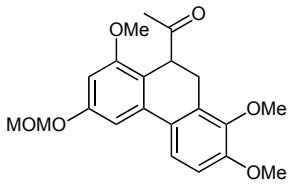
Rendimento: 60*, 81 e 86% (*houve uma falha no aquecimento do equipamento durante a reação e não houve recuperação do material de partida).

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 370,1416; encontrado: 370,1403; erro: 3,6 ppm (**Figura AII.45**, Anexo II, p. 216).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 193 e 216-18.

4.2.16 Síntese da 1-(1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)-9,10-di-idrofenantren-9-il)etan-1-ona (2.40)



2.40

*Devido às limitações apresentadas (Cap. 2, p. 85), esta reação foi repedida 11 vezes, numa escala de 100 mg por reação.

1-(1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-il)-1-ona (**2.9**): 100 mg (0,27 mmol; 1 equiv)

Lítio metálico: 4,1 mg (0,594 mmol; 2,2 equiv)

Em um balão de fundo redondo de três bocas, seco e sob atmosfera de argônio, foi condensada amônia líquida (cerca de 5 mL) a -78 ^oC. A 1-(1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)fenantren-9-il)-1-ona (**2.9**) solubilizada em 3 mL de THF anidro foi adicionada gota a gota. O lítio metálico foi adicionado, sob vigorosa agitação. Após 3 minutos, a reação foi parada pela adição de NH_4Cl sólido e aquecida até a temperatura ambiente para evaporação da amônia. Foram adicionados 20 mL de água e extraído com AcOEt (3 x 30 mL) e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 9/1 a 4/1), para se obter o produto **2.40**, recuperando-se parte do material de partida.

Produto: 17 a 21 mg (Total: 210 mg; 0,564 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{21}H_{24}O_6$.

Características: sólido branco; P.F.: 129-131 ^oC (hexano).

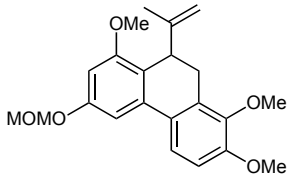
Rendimento: 17-21%.

Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 372,1573; encontrado: 372,1561; erro: 3,2 ppm (**Figura AII.50**, Anexo II, p. 211).

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 193 e 219.

4.2.17 Síntese da 1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)-9-(prop-1-en-2-il)-9,10-di-idrofenantreno (2.8)



2.8

1-(1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)-9,10-di-idrofenantren-9-il)etan-1-ona (**2.40**): 200 mg (0,537 mmol; 1 equiv)

CH_3PPh_3Br: 394 mg (1,074 mmol; 2 equiv)

K^{t}OBu: 118 mg (1,02 mmol; 1,9 equiv)

A solução do ilídio foi preparada pela adição do terbutóxido de potássio a um balão de fundo redondo contendo o brometo de trifenilfosfônio dissolvido em 5mL de THF anidro a -78 ^oC. A mistura foi agitada a essa temperatura por 40 minutos, tornando-se amarela. A 1-(1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)-9,10-di-idrofenantren-9-il)etan-1-ona (**2.40**) dissolvida em 3 mL de THF anidro foi adicionada lentamente à mistura, que foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 12 horas. Em seguida, a mistura foi resfriada a 0 ^oC e foram adicionados 15 mL de NH_4Cl saturado e extraído com AcOEt (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por coluna de cromatografia *flash* em sílica-gel (hexano / AcOEt: 99/1 a 9/1), para se obter o produto **2.8**, recuperando-se parte do material de partida. A reação foi repetida mais duas vezes com o material de partida recuperado.

Produto: total: 135,5 mg; 0,366 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{22}H_{26}O_5$.

Características: sólido branco; P.F.: 93-94 ^oC (hexano).

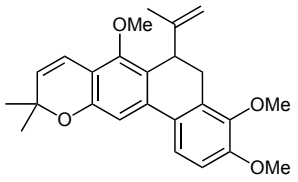
Rendimento: 27-43%.

Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt e metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 372,1573; encontrado: 372,1561; erro: 3,2 ppm (**Figura AII.53**, Anexo II, p. 220).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo II, p. 193 e 220-22.

4.2.18 Síntese do 3,4,7-trimetoxi-10,10-dimetil-6-(prop-1-en-2-il)-5,10-di-idro-6H-nafto[2,1-g]cromeno (paralicolina A racêmica **per***metilada, 2.5)*



2.5

1,2,8-trimetoxi-6-(metoximetoxi)-9-(prop-1-en-2-il)-9,10-di-idrofenantreno (**2.8**): 50 mg (0,135 mmol; 1 equiv)

3-metil-2-butenal: 14 μL (0,135 mmol; 1 equiv)

$PhB(OH)_2$: 6,8 mg (0,135 mmol; 1 equiv)

AcOH glacial: 748 μL (12,15 mmol; 90 equiv)

Devido à pequena escala, esta reação foi feita em um *vial* de micro-ondas seco, ao qual todos os reagentes foram adicionados juntamente com 5 mL de tolueno anidro. O *vial* foi hermeticamente selado a mistura foi mantida à temperatura de refluxo e sob agitação por 16 horas. Após resfriado à temperatura ambiente, o conteúdo do *vial* foi transferido para um funil de separação, ao qual foi adicionada solução saturada de $NaHCO_3$, suficiente para neutralizar o excesso de ácido acético. Procedeu-se, então, a extração com AcOEt (3 x 15 mL) e a fase orgânica foi lavada com água (3 x 15 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se o produto bruto. A análise por CCD mostrou de tratar de uma mistura de dois compostos. Três colunas cromatográficas foram feitas na tentativa de separar os compostos, sem sucesso.

Produto obtido: 37 mg da mistura (0,0945 mmol);

Fórmula Molecular: $C_{25}H_{28}O_4$.

Características: sólido branco; P.F.: não determinado.

Rendimento: 70% de conversão.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt.

HRMS (EI): não obtido.

RMN de ^{1}H: não obtido.

RMN de ^{13}C: não obtido.

5 – CONCLUSÕES

- Neste trabalho foi proposta uma síntese total, parte linear e parte convergente, num total de dezesseis etapas, das quais quinze foram executadas e quatorze foram bem-sucedidas;
- O rendimento global até a 14^{a} etapa foi de cerca de 0,7%;
- O baixo rendimento de duas etapas, a redução de Birch (p. 85) e a reação de Wittig (p. 87), além da falha da reação de formação do cromeno na penúltima etapa (p. 87), contribuíram para que o projeto não fosse concluído em tempo hábil;
- Apesar de o objetivo final ainda não ter sido atingido, houve um enorme aprendizado, devido à aplicação de diversas técnicas e reações no decorrer do trabalho.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS·

Adler, M. J.; Baldwin, S. W. Direct, regioselective synthesis of 2,2-dimethyl-2H-chromenes. Total syntheses of octandrenolone and precocenes I and II. *Tetrahedron Letters,* v. 50, n. 36, p. 5075–5079, **2009**.

Alessi, M. Synthetic Methods and Application Based on Directed ortho Metalation and Suzuki Cross Coupling Strategies, **2008**. 351 (PhD). Chemistry, Queen's University, Kingston - ON.

Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A. Formation of Palladium(0) Complexes from Pd(OAc)2 and a Bidentate Phosphine Ligand (dppp) and Their Reactivity in Oxidative Addition. *Organometallics,* v. 20, n. 15, p. 3241-3249, **2001**.

Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. A mild, general method for conversion of esters to amides. *Tetrahedron Letters,* v. 18, n. 48, p. 4171-4172, **1977**.

Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chemical Reviews,* v. 100, n. 8, p. 3009-3066, **2000**.

Birch, A. J.; Nasipuri, D. Reaction Mechanisms in Reduction by Metal-Ammonia Solutions. *Tetrahedron*, v. 6, p. 148-153, **1959**.

Bissada, S.; Lau, C. K.; Bernstein, M. A.; Dufresne, C. One-pot synthesis of precocene I and II and a formal synthesis of robustadial A and B via 2-phenyl-4H-1,3,2-benzodioxaborin. *Canadian Journal of Chemistry,* v. 72, n. 8, p. 1866-1869, **1994**.

Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. Titration of alkyllithiums with a simple reagent to a blue endpoint. *Journal of Organometallic Chemistry,* v. 542, n. 2, p. 281–283, **1997**.

Cabri, W.; Candiani, I.; DeBernardinis, S.; Francalanci, F.; Penco, S.; Santi, R. Heck reaction on anthraquinone derivatives: ligand, solvent and salt effects. *The Journal of*

· De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

Organic Chemistry, v. 56, n. 20, p. 5796-5800, **1991**.

Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeshi, A.; Santi, R. Palladium-catalyzed arylation of unsymmetrical olefins. Bidentate phosphine ligand controlled regioselectivity. *The Journal of Organic Chemistry,* v. 57, n. 13, p. 3558-3563, **1992**.

Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeshi, A.; Santi, R. 1,10-Phenanthroline derivatives: a new ligand class in the Heck reaction. Mechanistic aspects. *The Journal of Organic Chemistry,* v. 58, n. 26, p. 7421-7426, **1993**.

Chadwick, S. T; Rennels, R. A.; Rutherford, J. L.; Collum, D. B. Are n-BuLi/TMEDA-Mediated Arene Ortholithiations Directed? Substituent-Dependent Rates, Substituent-Independent Mechanisms. *Journal f the American Chemical Society,* v. 122, n. 36, p. 8640-8647, **2000**.

Chauder, B. A.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; da Silva, A. J. M.; Snieckus, V. Phenylboronic Acid-Mediated Synthesis of 2H-Chromenes. *Synthesis,* v. 1998, n. 3, p. 279-282, **1998**.

Chauder, B. A.; Kalinin, A. V.; Snieckus, V. Directed ortho Metalation Reactions of Aryl O-Carbamates; A Regiospecific Synthesis of 2,2-Disubstituted 2H-1-Benzopyrans. *Synthesis,* v. 2001, n. 1, p. 0140-0144, **2001**.

de Meijere, A.; Meyer, F. Fine Feathers Make Fine Birds: The Heck Reaction in Modern Garb. *Angewandte Chemie International Edition in English,* v. 33, n. 23-24, p. 2379-2411, **1995**.

Ezaki, K.; Satake, M.; Kusumi, T.; Kakisawa, H. New dihydrophenanthrapyrans from cedrelinga catenaeformis. *Tetrahedron Letters,* v. 32, n. 24, p. 2793–2796, **1991**.

Krow, G. R. The Baeyer-Villiger Oxidation of Ketones and Aldehydes. *Organic Reactions*, v. 43, p. 251, **1993**.

Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. Transmetalation in the Suzuki–Miyaura Coupling: The Fork in the Trail. *Angewandte Chemie International Edition,* v. 52, n. 29, p. 7362-7370, **2013**.

Liang, J.; Hoepker, A. C.; Algera, R. F.; Ma, Y.; Collum, D. B. Mechanism of Lithium Diisopropylamide-Mediated Ortholithiation of 1,4-Bis(trifluoromethyl)benzene under Nonequilibrium Conditions: Condition-Dependent Rate Limitation and Lithium Chloride-Catalyzed Inhibition. *Journal of American Chemical Society*, v. 137, p. 6292-6303, **2015**.

Miyaura, N.; A., S. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical Reviews,* v. 95, n. 7, p. 2457-2483, **1995**.

Monache, F. D.; Monache, G. D.; Cavalcanti, J. F.; Pinheiro, R. M. An Unexpected Dihydrophenanthrene from *Clusia paralycola*. *Tetrahedron Letters*, v. 28, n.5, p. 563-566,**1987**.

Monache, G. D.; Botta, B.; Gacs-Baitz, E.; Recettori, C. C. A Biphenyl, a Dihydrophenanthrene and a Xanthone from *Clusia paralycola*. *HeteroCycles*, v. 56, n. 1-2, p. 589-597, **2002**.

Nagata, W.; Okada, K.; Aoki, T. ortho-Specific α-Hydroxyalkylation of Phenols with Aldehydes. An Efficient Synthesis of Saligenol Derivatives. *Synthesis,* v. 1979, n. 5, p. 365-368, **1979**.

Qadir, M.; Möchel, T.; Hii, K. K. Examination of Ligand Effects in the Heck Arylation Reaction. *Tetrahedron,* v. 56, n. 40, p. 7975–7979, **2000**.

Schlosser, M. The 2×3 Toolbox of Organometallic Methods for Regiochemically Exhaustive Functionalization. *Angewandte Chemie International Edition,* v. 44, n. 3, p. 376-393, 2005.

Slocum, D. W.; Dumbris, S.; Brown, S.; Jackson, G.; LaMastus, R.; Mullins, E.; Ray, J.; Shelton, P.; Walstrom, A.; Wilcox, J. M.; Holman, R. W. Metalation in hydrocarbon solvents: the mechanistic aspects of substrate-promoted *ortho*-metalations. *Tetrahedron*, v. 59, p.

8274-8284, **2003**.

Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6th. Hoboken - New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., **2007**. 2357.

Snieckus, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chemical Reviews,* v. 90, n. 6, p. 879-933, **1990**.

Wang, X.; Snieckus, V. Synthetic strategies based on aromatic metalation - cross coupling links. regiospecific synthesis of the phenanthrene natural product gymnopusin. *Tetrahedron Letters,* v. 32, n. 37, p. 4879–4882, 1991.

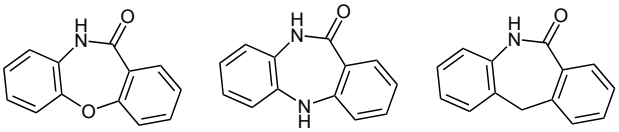
Xu, L.; Chen, W.; Xiao, J. Heck Reaction in Ionic Liquids and the in Situ Identification of *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium. *Organometallics*, v. 19, p. 1123, **2000**.

CAPÍTULO 3

Síntese de dibenzoxazepinonas pelo rearranjo de Smiles sem o uso de catalisadores metálicos

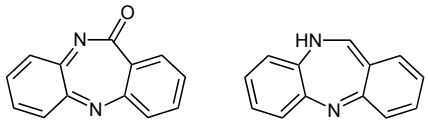
1 – Introdução

Compostos heterocíclicos de tamanho médio, especialmente aqueles contendo anéis de sete ou oito membros, vêm recebendo um interesse significativo, devido à existência destes esqueletos em alguns produtos naturais (GERONIKAKI *et al*., 2004). Dentre estes, podem-se destacar os compostos onde o heterociclo encontra-se fundido a dois anéis benzênicos, como as dibenzoxazepinonas (**3.1**), dibenzodiazepinonas (**3.2**) e dibenzoazepinonas (**3.3**; YANG *et al*., 2010).



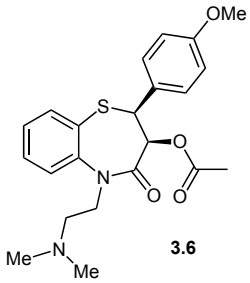
3.1 **3.2** **3.3**

Atividades biológicas importantes são atribuídas a compostos desse tipo. Por exemplo, diversos derivados de dibenzo[*b*,*e*][1,4]diazepin-11-ona (**3.4**) e dibenzo[*b*,*e*][1,4]diazepina (**3.5**) apresentam atividades desfibrilatória e/ou antiarrítmica (LEVY *et al*., 2001).



3.4 **3.5**

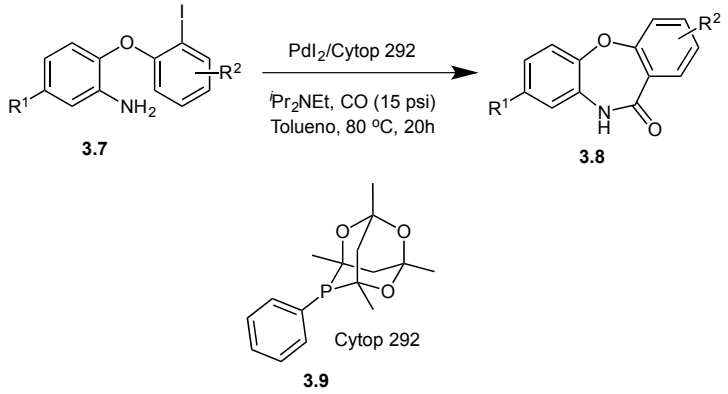
Outro importante exemplo dessa classe de compostos é o diltiazem (**3.6**), um conhecido antagonista de cálcio utilizado clinicamente para tratamento de hipertensão e angina *pectoris* (YAMADA *et al*., 1999).



3.6

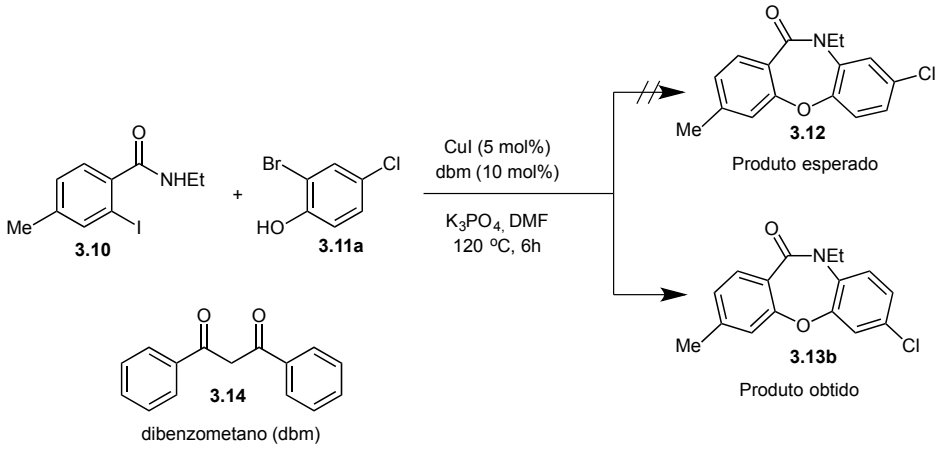
Compostos heterocíclicos desse tipo podem ser sintetizados por métodos convencionais, *via* sínteses em múltiplas etapas. Normalmente algumas ou várias dessas reações requerem condições severas e, não raro, apresentam baixos rendimentos

(SAMET *et al*., 2006). Catalisadores metálicos, como por exemplo os de paládio ou ródio, juntamente com ligantes de fosfina volumosos e ricos em elétrons, são usualmente aplicáveis à síntese desse tipo de compostos (**Esquema 3.1**; YANG *et al*., 2010).



Esquema 3.1 – Síntese de dibenzoxazepinonas catalisada por Pd associado a ligante fosfínico volumoso e rico em elétrons.

Em 2012, KITCHING e colaboradores, trabalhando no grupo do Dr. Victor Snieckus, relataram a síntese de dibenzoxazepinonas catalisada por cobre, em um processo *domino*. Neste processo, a síntese envolveria uma reação do tipo Ullmann, onde uma ligação C-O seria formada, além do método de *N*-arilação de Goldberg (**Esquema 3.2**; KUNZ *et al*., 2003; MONNIER & TAILLEFER, 2009; RACINE *et al*., 2011; KITCHING *et al*., 2012).

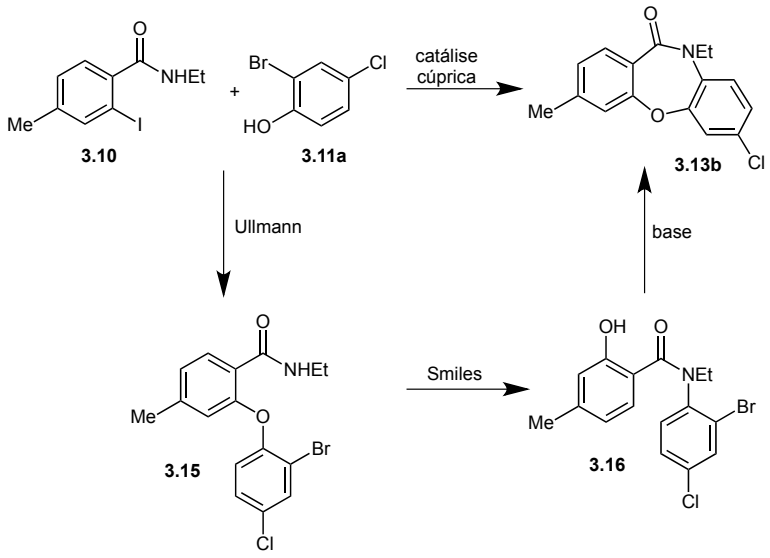


Esquema 3.2 – Síntese de dibenzoxazepinonas catalisada por cobre.

Como apresentado no **Esquema** acima, o resultado esperado seria o produto das duas reações, Ullmann, na qual o oxigênio do fenol substituiria o iodo formando uma ligação C-O, e Goldberg, na qual o nitrogênio da amida substituiria o bromo formando uma ligação C-N (**3.12**; KUNZ *et al*., 2003; STRIETER *et al*., 2009). Porém, o resultado obtido foi o produto de um rearranjo de Smiles (**3.13b**) e não da *N*-alquilação de Goldberg como

esperado (KITCHING *et al*., 2012). O rearranjo de Smiles consiste em uma substituição nucleofílica aromática intramolecular, na qual um heteroátomo atua como nucleófilo em um anel aromático eletrofilicamente ativado (SNAPE, 2008; TRUCE *et al*., 2011).

No mesmo estudo, KITCHING e colaboradores (2012) ampliaram o escopo da reação e realizaram um detalhado estudo mecanístico, chegando à proposta representada no **Esquema 3.3**.



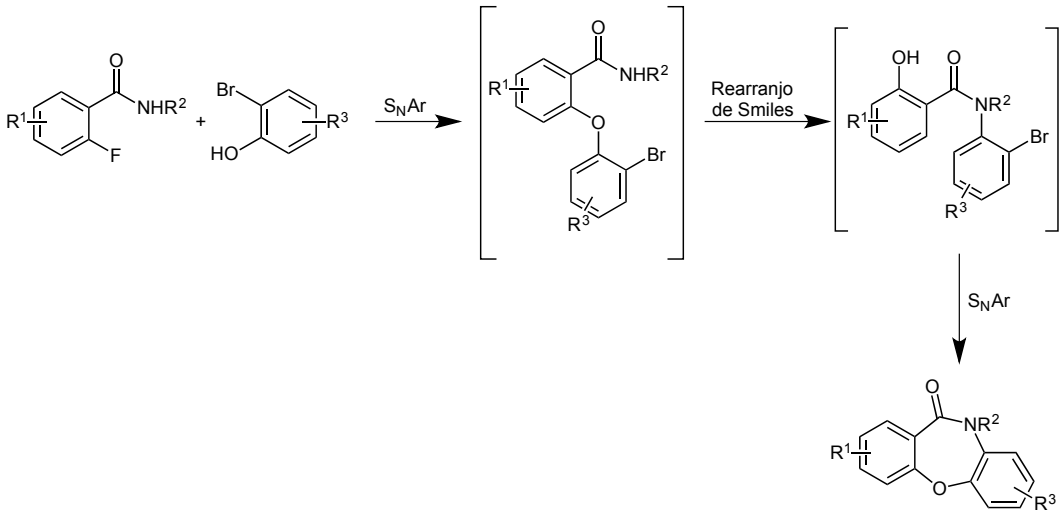
Esquema 3.3 – Proposta para o caminho da reação de ciclização Ullmann-Smiles na formação de benzoxazepinonas.

O projeto desta tese surgiu como um estudo complementar a esse citado anteriormente. No estudo anterior, a etapa de eterificação era catalisada por cobre e caracterizada como uma reação do tipo Ullmann. Porém, foi observado que, em 2-fluorobenzamidas, esta etapa ocorre sem a necessidade de catalisador, caracterizando uma substituição nucleofílica aromática (S_NAr). Esta reação com as 2-fluorobenzamidas foi explorada no presente trabalho. Assim, a reação *domino* que era Ullman/Smiles no estudo anterior, neste trabalho passou a ser S_NAr/Smiles (HURST *et al*., 2015). Esta descoberta abriu precedente para a verificação da viabilidade e aplicação desta metodologia, tanto no que diz respeito à variedade de materiais de partida quanto na associação com outras técnicas sintéticas, como a metalação *orto*-dirigida (D*o*M) e acoplamento cruzado de Suzuki.

2 - OBJETIVOS E PROPOSTA DE TRABALHO

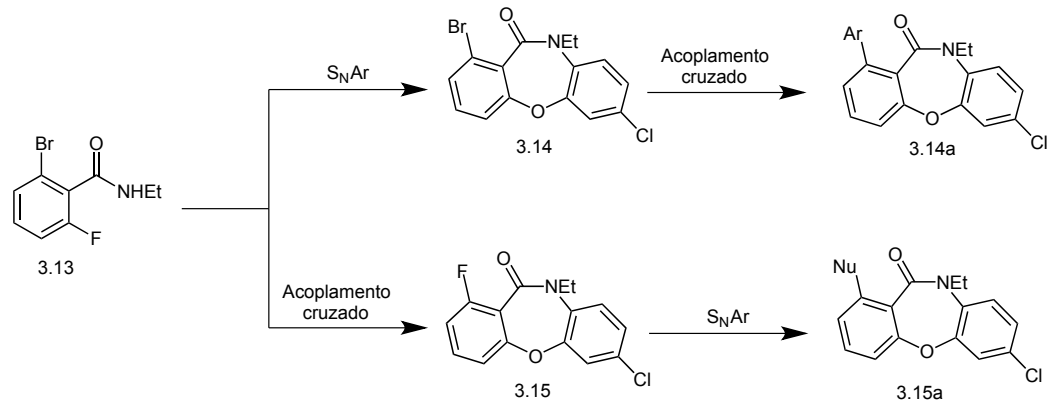
2.1 Objetivos

Este trabalho teve por objetivo a síntese de dibenzoxazepinonas com diferentes padrões de substituição, em reação *one pot* não catalisada por metal de transição, explorando a sequência de reações S_NAr/Smiles/S_NAr e utilizando 2-fluorobenzamidas e 2-bromofenóis como materiais de partida (**Esquema 3.4**).



Esquema 3.4 – Proposta de síntese de dibenzoxazepinonas em processo *domino* seguindo a sequência de reações S_NAr/Smiles/S_NAr.

Foi objetivo, ainda, a utilização de algumas das dibenzoxazepinonas obtidas (**3.14** e **3.15**) em reações de S_NAr e acoplamento de Suzuki, levando a seus respectivos derivados (**3.14a** e **3.15a**; **Esquema 3.5**).



Esquema 3.5 – Proposta para aplicação das dibenzoxazepinonas obtidas como material de partida em algumas reações clássicas.

2.2 Proposta de trabalho

Este estudo foi planejado para ser executado em quatro etapas. A primeira etapa teve por finalidade a otimização das condições de reação para obtenção das dibenzoxazepinonas pela sequência S_NAr/Smiles/S_NAr em reação *one pot*.

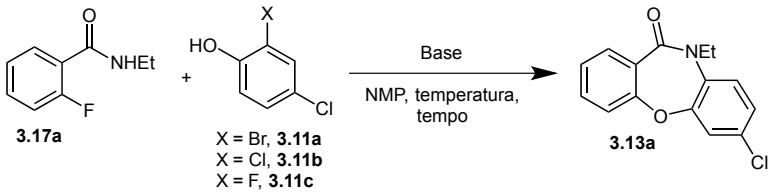
Uma vez otimizadas as condições, a etapa seguinte objetivou observar o comportamento de algumas 2-fluorobenzamidas, com diferentes padrões de substituição, na obtenção das dibenzoxazepinonas.

A terceira etapa foi semelhante à segunda, porém variando-se os 2-bromofenóis.

A última etapa proposta foi a aplicação de algumas das dibenzoxazepinonas obtidas em reações subsequentes de S_NAr e acoplamento cruzado, aumentando assim o escopo de aplicabilidade das metodologias desenvolvidas durante este trabalho.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira etapa deste trabalho foi a otimização das condições de reação para a síntese das dibenzoxazepinonas. Para tal, foram escolhidos como materiais de partida a *N*-etil-2-fluorobenzamida (**3.17a**) e os 2-halo-4-clorofenóis (**3.11a-c**), tendo a dibenzoxazepinona **3.13a** como produto esperado (**Esquema 3.6**).



Esquema 3.6 – Síntese da 7-cloro-10-etilldibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (**3.13a**).

As condições testadas e os resultados observados são apresentados na **Tabela 3.1**.

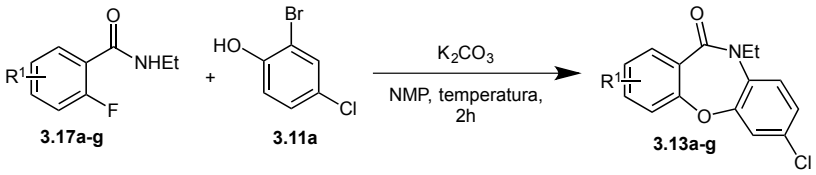
Tabela 3.1 – Condições de otimização para a reação de síntese da 7-cloro-10-etilldibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (**3.13a**).

Experimento	Equiv. de 3.11	Base (equiv.)	X	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	1,2	K_2CO_3 (2,4)	Br	2	47
2	2,0	K_2CO_3 (3,0)	Br	1	47
3	2,0	K_2CO_3 (3,0)	Br	2	54
4**	**2,0**	**K_2CO_3 (2,1)**	**Br**	**2**	**62**
5	2,0	Cs_2CO_3 (2,1)	Br	2	50
6	2,0	K_3PO_4 (2,1)	Br	2	-
7	2,0	DIPEA*** (2,1)	Br	2	0
8	2,0	K_2CO_3 (2,1)	Cl	2	61
9	2,0	K_2CO_3 (2,1)	F	2	57

*O aquecimento de todas estas reações foi feito em reator de micro-ondas, mantendo-se a temperatura em 220 ^{o}C.
**O melhor rendimento foi obtido sob as condições utilizadas no experimento 4.
****N*,*N*-diisopropiletilamina.

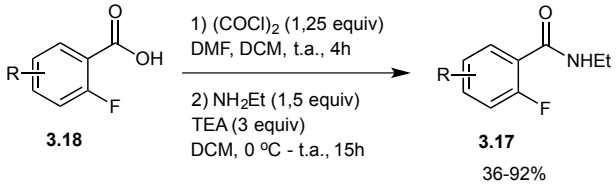
Os usos de 2-cloro-4-clorofenol (**3.11b**) e de 2-fluor-4-clorofenol (**3.11c**) levaram a resultados muito semelhantes ao relatado no experimento 4. Por ser mais barato e disponível comercialmente, o 2-bromo-4-clorofenol (**3.11a**) foi escolhido como reagente na etapa seguinte do trabalho.

Uma vez que as condições de reação foram otimizadas, a etapa seguinte foi a utilização de diferentes 2-fluorobenzamidas (**3.17**) na reação, com o objetivo de avaliar os efeitos de diferentes padrões de substituição deste anel no curso da reação (**Esquema 3.7**, p. 120).



Esquema 3.7 – Síntese de dibenzoxazepinonas (**3.13a-g**), variando-se as 2-fluorobenzamidas (**3.17a-g**) de partida.

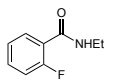
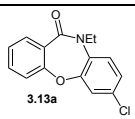
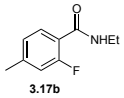
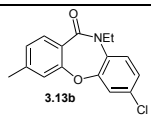
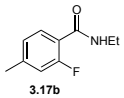
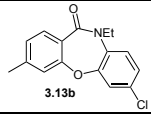
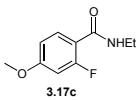
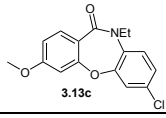
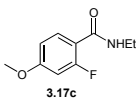
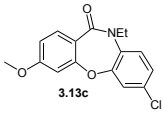
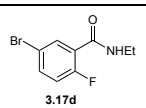
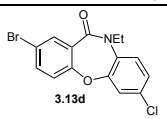
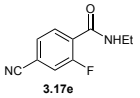
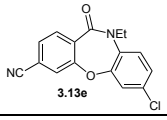
As 2-fluorobenzamidas foram obtidas a partir de seus respectivos ácidos carboxílicos, conforme representado no **Esquema 3.8**.

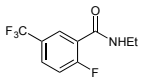
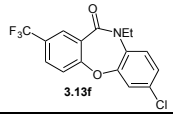
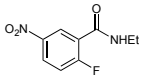
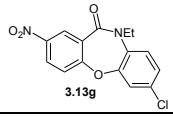


Esquema 3.8 – Reação geral de obtenção das 2-fluorobenzamidas.

As 2-fluorobenzamidas usadas, assim como os resultados obtidos, estão representados na **Tabela 3.2**.

Tabela 3.2 – Variações no anel da 2-fluorobenzamida (**3.17**).

Reação	2-fluorobenzamida	Produto	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	 3.17a	 3.13a	220	62
2	 3.17b	 3.13b	220	40
3	 3.17b	 3.13b	220	67*
4	 3.17c	 3.13c	220	14
5	 3.17c	 3.13c	220	19*
6	 3.17d	 3.13d	220	26
7	 3.17e	 3.13e	150	82 (84)**

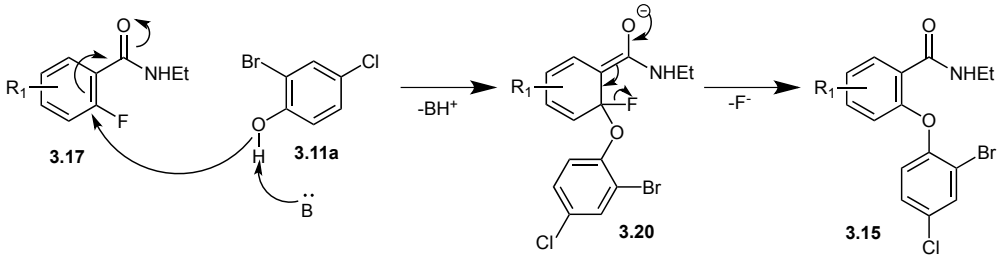
8	 3.17f	 3.13f	150	78
9	 3.17g	 3.13g	150	70

* 2-fluor-4-clorofenol foi usado ao invés de 2-bromo-4-clorofenol.
** O rendimento entre parênteses se refere à reação feita sob aquecimento convencional ao invés do reator de micro-ondas por 12h.

Como era de se esperar em reações do tipo S_NAr, alterações na demanda eletrônica do anel aromático afetaram consideravelmente a eficiência da reação. Em comparação com o substrato inicial **3.17a**, a introdução de um grupo metila, um doador de elétrons fraco (**3.17b**), levou a uma diminuição considerável no rendimento da reação, que caiu de 62% para 40%. Este resultado pode ser contornado, usando-se o mais reativo 2-fluoro-4-clorofenol, ao invés de 2-bromo-4-clorofenol como material de partida (**Tabela 3.2**, p. 120, experimento 3). Dessa forma, o produto desejado (**3.13b**) foi obtido com um bom rendimento (67%).

A influência negativa da presença de grupos doadores de elétrons no anel da amida fica ainda mais nítida, ao se utilizar um grupo doador mais forte (**Tabela 3.2**, p. 120, experimento 4). Ao se empregar a amida **3.17c**, contendo um grupo metoxila, o rendimento da reação diminuiu drasticamente. O produto **3.13c** foi obtido com modestos 14% de rendimento. Neste caso, o uso do 2-fluoro-4-clorofenol como material de partida (experimento 5) não alterou significativamente o resultado, aumentando o rendimento para apenas 19%. A utilização da 2-fluoro-5-bromobenzamida (**3.17d**) nesta reação levou ao produto **3.13d** com um rendimento de apenas 26%. Felizmente, os produtos **3.13b**, **3.13c** e **3.13d** podem ser facilmente obtidos com rendimentos de 78%, 86% e 85%, respectivamente, utilizando a catálise por cobre (KITCHING *et al*., 2012). Desse forma, estas duas metodologias podem ser empregadas de forma complementar.

Em contrapartida, benzamidas substituídas com grupos retiradores de elétrons (**3.17e-g**) foram excelentes substratos para esta reação (**Tabela 3.2**, p. 120, experimentos 7-9). Nestes casos, os produtos foram obtidos com bons rendimentos e em temperaturas mais baixas, mostrando a maior reatividade desses sistemas. Tanto os efeitos observados na presença de grupos doadores quanto de grupos retiradores de elétrons podem ser facilmente entendidos através da primeira etapa do mecanismo proposto para esta reação (**Esquema 3.9**; LIU *et al*., 2011; KITCHING *et al*., 2012; HURST *et al*., 2015).

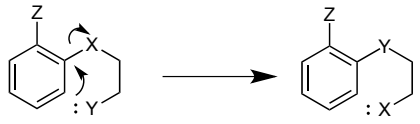


Esquema 3.9 - Mecanismo para a primeira etapa (S_NAr) da reação de formação das dibenzoxazepinonas.

A presença do grupo amida na posição *orto* em relação ao grupo abandonador, no caso o fluoreto, sugere que o mecanismo desta reação de substituição nucleofílica aromática seja do tipo adição/eliminação. Desse forma, a presença de grupos retiradores de elétrons no anel aromático da amida aumenta sua eletrofilia, ajudando a estabilizar o aduto de Meisenheimer (**3.20**), que é formado após a adição do nucleófilo (ARTAMKINA *et al*., 1982; MEISENHEIMER, 1902). Por outro lado, grupos doadores de elétrons tornam o anel menos eletrofílico, comprometendo assim o andamento da reação. Os resultados observados (**Tabela 3.2**, p. 120) são condizentes com esta hipótese.

A fim de se verificar se a reação feita em micro-ondas poderia sofrer algum outro efeito, além do aquecimento, que pudesse interferir no andamento do processo, o substrato **3.17e** também foi submetido à reação sob aquecimento convencional em banho de óleo mineral. O produto **3.13e** foi obtido em um rendimento de 84%, praticamente igual àquele obtido sob aquecimento em reator de micro-ondas, 82% (**Tabela 3.2**, p. 120, experimento 7). Dessa forma, devido à rápida aquisição da temperatura desejada, assim como sua estabilidade durante o processo, o aquecimento em micro-ondas foi mantido como padrão nesta metodologia.

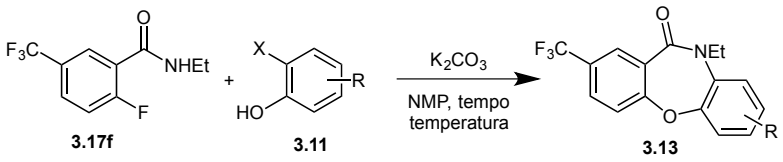
O rearranjo de Smiles é uma simples substituição nucleofílica aromática intramolecular, onde Z é um grupo retirador de elétrons, conforme esquematizado abaixo (**Esquema 3.10**, SMITH & MARCH, 2007).



Esquema 3.10 – Mecanismo da reação de rearranjo de Smiles (SMITH & MARCH, 2007).

No presente trabalho, demanda eletrônica do fenol é um fator importante para determinar um maior ou menor rendimento desta reação. Assim, na terceira etapa deste

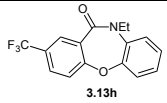
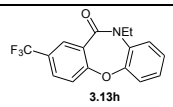
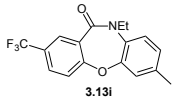
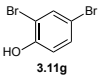
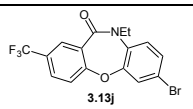
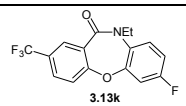
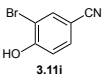
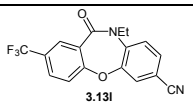
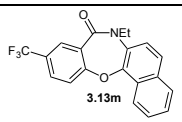
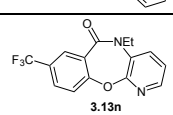
trabalho, diferentes halofenóis foram utilizados, colaborando assim para um melhor entendimento desta metodologia. Devido à sua eficiência na reação anterior, assim como à presença do grupo $–CF_3$ em compostos biologicamente relevantes, a *N*-etil-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida (**3.17f**) foi escolhida como substrato modelo nesta etapa (**Esquema 3.11**; PURSER *et al*., 2008; FURUYA *et al*., 2011).



Esquema 3.11 - Síntese de dibenzoxazepinonas (**3.13h-n**) variando-se os 2-halofenóis (**3.11**) de partida.

Os 2-halofenóis usados, assim como os resultados obtidos, estão representados na **Tabela 3.3**.

Tabela 3.3 – Variações no anel do 2-halofenol (**3.11**).

Experimento	2-halofenol	Produto	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	3.11d	 3.13h	180	2	24
2	3.11e	 3.13h	150	3	37
3	3.11f	 3.13i	180	4	21
4	 3.11g	 3.13j	150	2	87
5	3.11h	 3.13k	150	3	73
6	 3.11i	 3.13l	150	2	37
7	3.11j	 3.13m	180	4	45
8	3.11k	 3.13n	150	2	84

Em relação ao padrão de substituição dos halofenóis e sua interferência na reação, dois aspectos são importantes. Como a primeira etapa da reação é um ataque nucleofílico do fenol à 2-fluorobenzamida (**Esquema 3.9**, p. 122), qualquer fator que contribua para o aumento da nucleofilia do fenol contribuirá para um melhor desempenho nesta primeira etapa. Assim, a presença de grupos doadores de elétrons contribui nesta etapa. No entanto, o aduto de Meisenheimer (**3.20**, **Esquema 3.9**, p. 122) formado após o ataque nucleofílico é um intermediário carregado negativamente. Assim, a presença de grupos retiradores de elétrons ajuda a estabilizar este intermediário, contribuindo para um melhor rendimento da reação. Os resultados observados sugerem que ambos os fatores afetam o rendimento da reação.

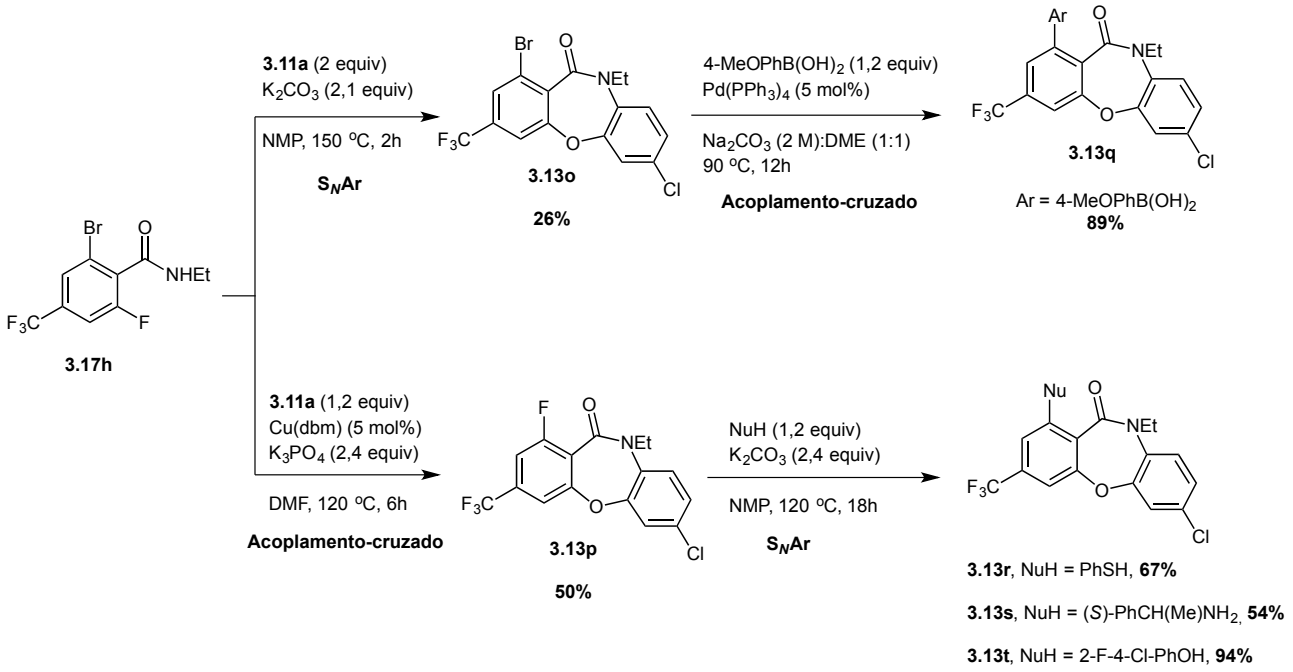
Nos experimentos 1 e 2 da **Tabela 3.3** (p. 123), onde o 2-bromofenol (**3.11d**) e 2-fluorofenol (**3.11e**) foram usados como materiais de partida, respectivamente, os rendimentos obtidos foram ruins. Devido à maior reatividade do flúor em reações de S_NAr, o rendimento desta reação foi um pouco maior, mesmo a uma temperatura mais baixa. No experimento 3, a presença do grupo metila (composto **3.11f**), exclusivamente doador de elétrons, diminui o rendimento, mesmo com um tempo de reação maior. A presença do grupo doador diminui a estabilidade do intermediário carregado, dificultando a sua formação.

A presença de grupos exclusivamente retiradores de elétrons (compostos **3.11i** e **3.11j**, experimentos 6 e 7, **Tabela 3.3**, p. 123) favorece um pouco mais a reação, mas os rendimentos ainda são baixos. Apesar destes grupos aumentarem a estabilidade do aduto carregado, diminuem a nucleofilia do fenol, dificultando a primeira etapa da reação.

Os fenóis contendo halogênios, que agem como retiradores de elétrons por efeito indutivo, mas ao mesmo tempo aumentam a densidade eletrônica do sistema por ressonância (**3.11g** e **3.11h**), assim como heterociclos (**3.11k**) tornam a reação mais eficiente (**Tabela 3.3**, p. 123, experimentos 4, 5 e 8). Nestes casos, a densidade eletrônica do sistema é elevada o suficiente para aumentar a nucleofilia do fenol na primeira etapa da reação, mas o efeito indutivo retirador de elétrons é suficientemente forte para estabilizar o aduto de Meisenheimer.

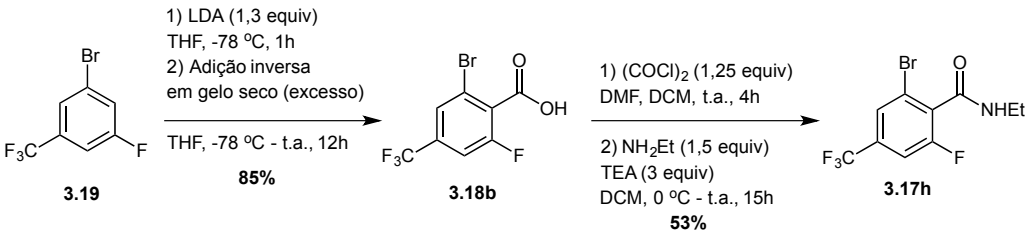
No geral, deduz-se que a estabilização do intermediário carregado influencia um pouco mais no desenvolvimento da reação, porém, o caráter nucleofílico do fenol também tem papel importante no processo.

Na última etapa deste trabalho, testou-se a reatividade de grupos vicinais em duas dibenzoxazepinonas, **3.13o** e **3.13p**, conforme apresentado no **Esquema 3.12** (p. 125).



Esquema 3.12 – Reatividade de grupos ortogonais nas dibenzoxazepinonas **3.13o** e **3.13p**.

A benzamida **3.17h** foi sintetizada através de uma reação D*o*M, discutida no Capítulo 2, utilizando-se do sinergismo entre os grupos fluoreto e brometo, que agem como DMGs, tornando a reação regiosseletiva (**Esquema 3.13**).



Esquema 3.13 – Obtenção da 2-bromo-*N*-etil-6-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (**3.17h**).

Uma vez obtida a benzamida **3.17h**, duas metodologias foram utilizadas para obtenção das dibenzoxazepinonas. Sob as condições otimizadas neste trabalho para S_NAr, a substituição ocorreu no carbono fluorado, como era esperado, obtendo-se o produto bromado **3.13o** (**Esquema 3.12**). Apesar da presença do grupo $–CF_3$ na benzamida favorecer o rendimento da reação (**Tabela 3.2**, p. 120, experimento 8), a presença do substituinte –Br torna a reação menos favorável, como é o caso no composto **3.17h**, o que justifica o baixo rendimento obtido (26%).

Quando o mesmo material de partida é submetido às condições de acoplamento-cruzado catalisado por cobre e descritas por KITCHING *et al*., 2012, a regiosseletividade

da reação muda e a substituição ocorre no carbono bromado, levando ao produto **3.13p** (**Esquema 3.12**, p. 125).

Na sequência, a dibenzoxazepinona bromada **3.13o** foi submetida ao acoplamento-cruzado de Suzuki-Miyaura, levando à benzoxazepinona **3.13q**, com um ótimo rendimento (89%). Os mecanismos envolvidos nesta reação foram discutidos no Capítulo 2.

Por fim, a dibenzoxazepinona fluorada **3.13p** foi submetida a três reações de S_NAr, obtendo-se com sucesso os produtos de substituição **3.13r**, **3.13s** e **3.13t**, com rendimentos médios a excelentes (67%, 54% e 94%, respectivamente).

A fusão destas metodologias permitiu a obtenção de compostos de complexidade elevada devido aos efeitos estéricos, o que seria muito difícil por outros métodos.

4 - PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Materiais e Métodos

As pesagens foram feitas em balança analítica *Shimadzu AX200*, com precisão de 0,0001 g.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{1}H e de ^{13}C foram registrados em espectrômetros Bruker Avance 300, Bruker Avance 400 ou Bruker Avance 500 operando na frequência fornecida no título do espectro, em mega Hertz (MHz) para o núcleo especificado. As amostras foram analisadas em solução, à temperatura ambiente, na Queen's University, Kingston, Ontário, Canadá. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J), em Hertz (Hz).

Para o acompanhamento das reações, placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram preparadas com sílica gel 60G *Merck*, com espessura de 0,25 mm sobre placas de vidro. Para cromatografia em coluna (CC) foi utilizada sílica gel 60 Merck de granulometria 0,063-0,200 mm. As placas de CCD foram reveladas sob luz UV, iodo ressublimado e/ou solução ácida de permanganato de potássio.

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em espectrômetros de massas Applied Biosystems/MDS Sciex QStar XL QqTOF, na Queen's University, Kingston, Ontário, Canadá. Os sinais são fornecidos na forma de razão massa/carga (*m/z*) e têm um erro associado de 5 ppm. EI = impacto eletrônico; ESI = ionização por *electrospray*.

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho de MelTemp e não estão corrigidos.

Durante as reações, as temperaturas foram determinadas usando um termômetro termopar (Barnant 600-1040), equipado com sonda de temperatura do tipo de J.

O reator de micro-ondas utilizado em algumas reações foi o Biotage Initiator Microwave, operando a 400 W.

4.1.1 Solventes e reagentes

Salvo indicação em contrário, os reagentes foram obtidos a partir de fontes comerciais. As bases do tipo alquil-lítio foram adquiridas da Sigma-Aldrich e tituladas quinzenalmente, através da reação com *N*-benzilbenzamida (Burchat *et al*., 1997).

THF e tolueno anidros foram obtidos a partir de um sistema de purificação de solvente (SPS). Outros solventes anidros foram obtidos a partir de frascos comercial do tipo DriSolv.

As bases inorgânicas (Cs_2CO_3, K_2CO_3 e K_3PO_4) foram secas sob vácuo a 160 ^oC por 4 horas e estocadas em dessecador até o momento do uso.

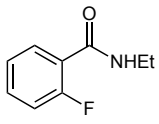
4.2 Sínteses

4.2.1 Síntese das 2-fluorobenzamidas

Procedimento geral N^o 1

A uma suspensão do ácido carboxílico (5,0 mmol) em DCM (15 mL) foram adicionados DMF (2 gotas) seguida de cloreto de oxalila (0,530 mL, 6,25 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e depois evaporou-se até a secura. O cloreto de ácido assim preparado foi dissolvido em DCM (15 mL) a 0 ^oC (banho de gelo). Adicionou-se trietilamina (2,1 mL, 15,0 mmol) seguida por cloridrato de etilamina (7,50 mmol). O banho foi retirado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 horas. Depois deste tempo, foi adicionada água (50 mL) e extraiu-se com DCM (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de Na_2CO_3 (20 mL), seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi eliminado sob vácuo. O produto em bruto foi purificado por CCS *flash*.

4.2.1.1 Síntese da N-etil-2-fluorobenzamida (3.17a)



3.17a

Ácido 2-fluorobenzoico: 0,701 g (5 mmol; 1 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 1** (p. 128).

Produto: 0,623 g (3,73 mmol).

Fórmula Molecular: $C_9H_{10}FNO$.

Características: óleo incolor.

Rendimento: 75%.

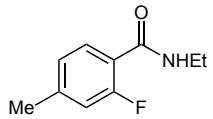
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 167.0742; encontrado: 167.0746; erro: 2,6 ppm.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,01-7,96 (m, 1 H), 7,38-7,36 (m, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,06-7,02 (m, 1 H), 6,78 (sinal largo, 1 H), 3,47-3,43 (m, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 163,1 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 2.5 Hz, C), 161,5 (d, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 246 Hz, C), 132,9 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 8,8 Hz, CH), 131,8 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 1,3 Hz, CH), 124,6 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 4,0 Hz, CH), 121,4 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 11,3 Hz, C), 115,9 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 25,0 Hz, CH), 34,8 (CH_2), 14,7 (CH_3).

4.2.1.2 Síntese da N-etil-2-fluoro-4-metilbenzamida (3.17b)



3.17b

Ácido 4-toluico: 0,681 g (5 mmol; 1 equiv).

O ácido 4-toluico foi convertido na *N*-etil-4-metilbenzamida de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 1** (p. 128), com rendimento de 97%.

A uma solução de *N*-etil-4-metilbenzamida (0,500 g, 3,06 mmol) e TMEDA (1,15 mL, 7,65 mmol) em THF (30 ml) a -78 ^{o}C (banho de acetona e gelo seco) foi adicionado ^{s}BuLi (1,19 mol/L solução em hexano, 6,43 mL, 7,65 mmol) gota a gota de modo a que a temperatura não ultrapassasse os -70 ^{o}C. Agitou-se a mistura a -78 ^{o}C durante 3 horas e, em seguida, uma solução de NFSI (1,45 g, 4,59 mmol) em THF (8 mL) foi adicionada gota a gota de modo a que a temperatura não ultrapassasse os -70 ^{o}C. Após mais 15 min a -78 ^{o}C, o banho foi retirado e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, agitada durante 18 h e depois particionada com NaOH 2 mol/L (50 mL) e AcOEt (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi eliminado sob vácuo. O produto em bruto foi purificado por CCS *flash*.

Produto: 0,343 g (1,9 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{10}H_{12}FNO$.

Características: óleo incolor.

Rendimento: 62%.

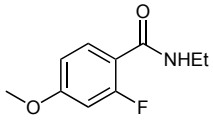
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 181,0903; encontrado: 181,0901; erro: 1,0 ppm.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,05 (dd, *J* = 8,0 e 0,7 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* =13,2 Hz, 1 H), 6,69 (sinal largo, 1 H), 3,76-3,54 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,25 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163,4 (C), 160,7 (d, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 245 Hz, C), 144,5 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 9,0 Hz, C), 132,0 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 2,2 Hz, CH), 125,7 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 8,9 Hz, CH), 118,5 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 11,5 Hz, C), 116,4, (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 24,7 Hz, CH), 35,0 (CH_2), 21,4 (CH_3), 14,9 (CH_3).

4.2.1.3 Síntese da N-etil-2-fluoro-4-metoxibenzamida (3.17c)



3.17c

Ácido 4-metoxibenzoico: 0,761 g (5 mmol; 1 equiv).

O ácido 4-metoxibenzoico foi convertido na *N*-etil-4-metoxibenzamida de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 1** (p. 128), com rendimento de 66%.

A uma solução de *N*-etil-4-metoxibenzamida (0,600 g, 3,35 mmol) e TMEDA (1,10 mL, 7,38 mmol) em THF (18 ml) a -78 ^{o}C (banho de acetona e gelo seco) foi adicionado ^{s}BuLi (1,25 mol/L solução em hexano, 5,9 mL, 7,38 mmol) gota a gota de modo a que a temperatura não ultrapassasse os -70 ^{o}C. Agitou-se a mistura a -78 ^{o}C durante 3 horas e, em seguida, uma solução de NFSI (1,58 g, 5,02 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada gota a gota de modo a que a temperatura não ultrapassasse os -70 ^{o}C. Após mais 15 min a -78 ^{o}C, o banho foi retirado e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, agitada durante 18 h e depois particionada com NaOH 2 mol/L (50 mL) e AcOEt (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi eliminado sob vácuo. O produto em bruto foi purificado por CCS *flash*.

Produto: 0,442 g (2,24 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{10}H_{12}FNO_2$.

Características: sólido incolor; PF: 50-52 ^oC (hexano).

Rendimento: 67%.

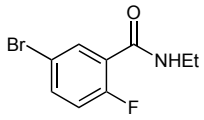
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 197,0852; encontrado: 197,0857; erro: 2,5 ppm.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (t, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,68-6,60 (m, 1 H), 6,57 (d, *J* = 14,2 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,49-3,42 (m, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163,3 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 11,9 Hz, C), 163,0 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3,6 Hz, C), 161,6 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 246 Hz, C), 133,1 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 4,1 Hz, CH), 113,6 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 11,8 Hz, C), 110,5 (d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 2,4 Hz, CH), 101,5 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 28,8 Hz, CH), 55,6 (CH_3), 34,7 (CH_2), 14,7 (CH_3).

4.2.1.4 Síntese da N-etil-2-fluoro-5-bromobenzamida (3.17d)



3.17d

Ácido 2-fluoro-5-bromobenzoico: 1,10 g (5 mmol; 1 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^o 1** (p. 128).

Produto: 1,14 g (4,60 mmol).

Fórmula Molecular: C_9H_9BrFNO.

Características: óleo incolor.

Rendimento: 92%.

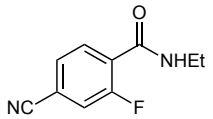
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 244,9852; encontrado: 244,9844; erro: 3,1 ppm.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22-8,21 (m, 1 H); 7,57-7,54 (m, 1 H); 7,02 (dd, *J* = 11,0 e 8,5 Hz, 1 H); 6,67 (s, 1 H); 3,55-3,49 (m, 2 H); 1.27 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 161,7 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 3,8 Hz, C), 160,5 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 233 Hz, C), 135,8 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 10,0 Hz, CH), 134,7 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 2,5 Hz, CH), 123,0 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 13,8 Hz, C), 117,8 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 26,3 Hz, CH), 117,6 (d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 3,8 Hz, C), 35,1 (CH2), 14,7 (CH_3).

4.2.1.5 Síntese da N-etil-2-fluoro-4-cianobenzamida (3.17e)



3.17e

Ácido 2-fluoro-4-cianobenzoico: 0,826 g (5 mmol; 1 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 1** (p. 128).

Produto: 0,374 g (1,95 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{10}H_9FN_2O$.

Características: óleo incolor.

Rendimento: 39%.

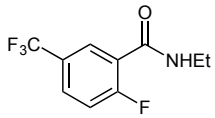
Solubilidade: DCM, clorofórmio, AcOEt.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 192,0699; encontrado: 192,0705; erro: 3,1 ppm.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H); 7,52 (dd, *J* = 8,1 e 0,8 Hz, 1 H); 7,41 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H); 6,73 (sinal largo, 1 H); 3,52-3,45 (m, 2 H); 1,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161,4 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3,1 Hz, C), 159,7 (d, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 249 Hz, C), 133,2 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 3,0 Hz, CH), 128,6 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3,6 Hz, CH), 126,0 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 12,4 Hz, C), 120,0 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 28,4 Hz, CH), 116,8 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 2,7 Hz, C), 116,3 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 10,3 Hz, C), 35,3 (CH_2), 14,7 (CH_3).

4.2.1.6 Síntese da N-etil-2-fluoro-5-(trifluorometil)benzamida (3.17f)



3.17f

Ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico: 1,04 g (5 mmol; 1 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 1** (p. 128).

Produto: 0,882 g (3,75 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{10}H_9F_4NO$.

Características: sólido incolor; PF: 49-50 ^{o}C (hexano).

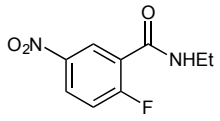
Rendimento: 75%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 235,0620; encontrado: 235,0618; erro: 1,0 ppm.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,38-8,35 (m, 1 H); 7,71-7,67 (m, 1 H); 7,22 (dd, *J* = 10,9 e 8,9 Hz, 1 H); 6,74 (sinal largo, 1 H); 3,54-3,47 (m, 2 H); 1,25 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 162,1 (d, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 253 Hz, C), 161,8 (C), 130,2-130,0 (m, 2x CH), 127,7 (qd, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 3,2 Hz, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 33,4 Hz, C), 123,5 (q, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 270 Hz, C), 122,2 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 13,2 Hz, C), 117,0 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 26,3 Hz, CH), 35,3 (CH_2), 14,8 (CH_3).

4.2.1.7 Síntese da N-etil-2-fluoro-5-nitrobenzamida (3.17g)



3.17g

Ácido 2-fluoro-5-nitrobenzoico: 0,926 g (5 mmol; 1 equiv).
O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 1** (p. 128).

Produto obtido: 0,382 g (1,8 mmol).
Fórmula Molecular: $C_9H_9FN_2O_3$.
Características: óleo incolor.
Rendimento: 36%.
Solubilidade: clorofórmio, AcOEt.
HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 212,0597; encontrado: 212,0603; erro: 2,7 ppm.
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,99 (dd, *J* = 6,5 e 3,0 Hz, 1 H); 8,36-8,32 (m, 1 H); 7,30 (dd, *J* = 10,3 e 9,2 Hz, 1 H); 6,66 (sinal largo, 1 H); 3,58-3,52 (m, 2 H); 1,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H).
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 163,5 (d, $^{1}J_{C\text{-}F}$ = 255 Hz, C), 160,8 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 3,3 Hz, C), 144,9 (d, $^{4}J_{C\text{-}F}$ = 1,1 Hz, C), 128,5 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 4,5 Hz, CH), 128,3 (d, $^{3}J_{C\text{-}F}$ = 11,3 Hz, CH), 123,0 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 27,6 Hz, C), 117,5 (d, $^{2}J_{C\text{-}F}$ = 27,6 Hz, CH), 35,5 (CH_2), 14,8 (CH_3).

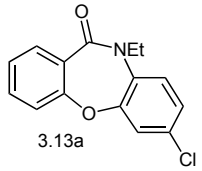
4.2.2 Síntese das dibenzoxazepinonas

Procedimento geral N^{o} 2

A um tubo selável de 10 mL foram adicionados a 2-fluorobenzamida (1,0 mmol), o 2-bromofenol (2,0 mmol), carbonato de potássio (0,290 g, 2,10 mmol) e NMP (3 mL). O tubo foi selado. A mistura foi aquecida a 150 ^{o}C, 180 ^{o}C ou 220 ^{o}C durante 2-4 horas sob

irradiação de micro-ondas. Após resfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi particionada com HCl 2 mol/L (20 mL) e AcOEt (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com NaOH 2 mol/L (2 x 20 mL) solução saturada de NaCl (20 mL), seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi eliminado sob vácuo. O produto em bruto foi purificado por CCS *flash*.

4.2.2.1 Síntese da N-etil-7-clorodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13a)



3.13a

N-etil-2-fluorobenzamida (**3.17a**): 0,167 g (1 mmol; 1 equiv).

2-bromo-4-clorofenol (**3.11a**): 0,415 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral Nº 2** (p. 133), a 220 ºC por 2 horas.

Produto: 0,170 g (0,62 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{15}H_{12}ClNO_2$.

Características: sólido incolor; PF: 124-126 ºC (hexano/AcOEt).

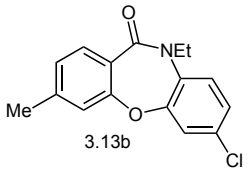
Rendimento: 62%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 273,0557; encontrado: 273,0563; erro: 2,4 ppm (**Figura AIII.1**, Anexo III, p. 233).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 224 e 233-9.

4.2.2.2 Síntese da N-etil-3-metil-7-clorodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13b)



3.13b

N-etil-2-fluoro-4-metilbenzamida (**3.17b**): 0,181 g (1 mmol; 1 equiv).

Esta reação foi feita com dois fenóis diferentes:

2-bromo-4-clorofenol (**3.11a**): 0,415 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral Nº 2** (p. 133), a 220 ºC por 2 horas.

Produto: 0,114 g (0,40 mmol).

2-fluor-4-clorofenol (**3.11c**): 0,292 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 133), a 220 ^{o}C por 2 horas.

Produto: 0,191 g (0,67 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{14}ClNO_2$.

Características: sólido incolor; PF: 112-113 ^{o}C (hexano/AcOEt).

Rendimentos: 40 e 67%, respectivamente.

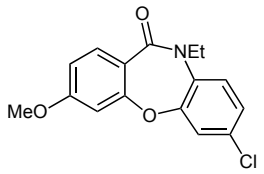
Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 287,0713; encontrado: 287,0718; erro: 1,7 ppm.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 224 e 240-3.

Raio-X: a amostra foi preparada por recristalização em uma mistura de hexano / AcOEt aquecida. A estrutura encontra-se na **Figura AIII.14** (Anexo III, p. 239).

4.2.2.3 Síntese da N-etil-3-metoxi-7-clorodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13c)



N-etil-2-fluor-4-metoxibenzamida (**3.17c**): 0,197 g (1 mmol; 1 equiv).

Esta reação foi feita com dois fenóis diferentes:

2-bromo-4-clorofenol (**3.11a**): 0,415 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 133), a 220 ^{o}C por 2 horas.

Produto: 0,042 g (0,14 mmol).

2-fluor-4-clorofenol (**3.11c**): 0,292 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 133), a 220 ^{o}C por 2 horas.

Produto: 0,057 g (0,19 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{14}ClNO_3$.

Características: sólido incolor; PF: 119-121 ^{o}C (hexano/AcOEt).

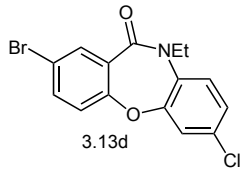
Rendimento: 14 e 19%, respectivamente.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 303,0662; encontrado: 303,0671; erro: 2,9 ppm (**Figura AIII.23**, Anexo III, p. 244).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 225 e 244-8.

4.2.2.4 Síntese da N-etil-2-bromo-7-clorodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13d)



3.13d

N-etil-2-fluor-5-bromobenzamida (**3.17d**): 0,106 g (0,430 mmol; 1 equiv).

2-bromo-4-clorofenol (**3.11a**): 0,178 g (0,860 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 133), a 220 ^{o}C por 2 horas.

Produto: 0,039 g (0,112 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{15}H_{11}BrClNO_2$.

Características: óleo incolor.

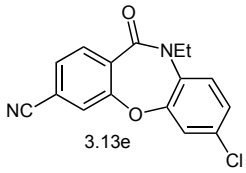
Rendimento: 26%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 350,9662; encontrado: 350,9651; erro: 3,0 ppm.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 225 e 248-9.

4.2.2.5 Síntese da N-etil-3-ciano-7-clorodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13e)



3.13e

N-etil-2-fluor-4-cianobenzamida (**3.17e**): 0,192 g (1,0 mmol; 1 equiv).

2-bromo-4-clorofenol (**3.11a**): 0,415 g (2,0 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 133), a 150 ^{o}C por 2 horas.

Produto : 0,246 g (0,82 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{11}ClN_2O_2$.

Características: sólido incolor; PF: 150-152 ^oC (AcOEt/metanol).

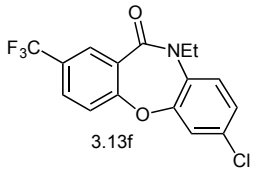
Rendimento: 82%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 298,0509; encontrado: 298,0506; erro: 1,1 ppm (**Figura AIII.34**, Anexo III, p. 249).

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 226 e 249-50.

4.2.2.6 Síntese da N-etil-2-(trifluorometil)-7-clorodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13f)



3.13f

N-etil-2-fluor-5-(trifluorometil)benzamida (**3.17f**): 0,235 g (1,0 mmol; 1 equiv).

2-bromo-4-clorofenol (**3.11a**): 0,415 g (2,0 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^o 2** (p. 133), a 150 ^oC por 2 horas.

Produto: 0,268 g (0,78 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{11}ClF_3NO_2$.

Características: óleo incolor.

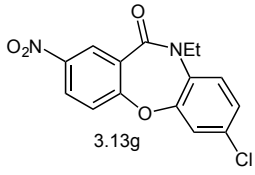
Rendimento: 78%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 341,0430; encontrado: 341,0436; erro: 1,7 ppm (**Figura AIII.37**, Anexo III, p. 251).

RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 226 e 251-5.

4.2.2.7 Síntese da N-etil-2-nitro-7-clorodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13g)



3.13g

N-etil-2-fluor-5-nitrobenzamida (**3.17g**): 0,212 g (1,0 mmol; 1 equiv).

2-bromo-4-clorofenol (**3.11a**): 0,415 g (2,0 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral Nº 2** (p. 133), a 150 °C por 2 horas.

Produto: 0,223 g (0,70 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{15}H_{11}ClN_2O_4$.

Características: sólido incolor; 143-144 °C (hexano).

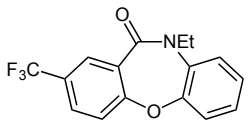
Rendimento: 70%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 318,0407; encontrado: 318,0419; erro: 3,7 ppm (**Figura AIII.47**, Anexo III, p. 256).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 226 e 256-60.

4.2.2.8 Síntese da N-etil-2-(trifluorometil)dibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13h)



3.13h

N-etil-2-fluor-5-(trifluorometil)benzamida (**3.17f**): 0,235 g (1 mmol; 1 equiv).

Esta reação foi feita com dois fenóis diferentes:

2-bromofenol (**3.11d**): 0,346 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral Nº 2** (p. 133), a 180 °C por 2 horas.

Produto: 0,075 g (0,24 mmol).

2-fluorfenol (**3.11e**): 0,224 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral Nº 2** (p. 133), a 150 °C por 3 horas.

Produto: 0,116 g (0,37 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{12}F_3NO_2$.

Características: óleo incolor.

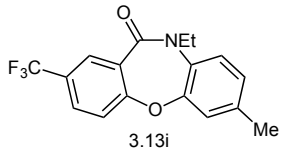
Rendimentos: 24 e 37%, respectivamente.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 307,0820; encontrado: 307,0829; erro: 2,8 ppm (**Figura AIII.57**, Anexo III, p. 261).

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 226 e 261-4.

4.2.2.9 Síntese da N-etil-2-(trifluorometil)-7-metildibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13i)



3.13i

N-etil-2-fluor-5-(trifluorometil)benzamida (**3.17f**): 0,235 g (1 mmol; 1 equiv).

2-bromo-4-metilfenol (**3.11d**): 0,374 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 133), a 180 ^{o}C por 4 horas.

Produto: 0,066 g (0,21 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{17}H_{14}F_3NO_2$.

Características: óleo incolor.

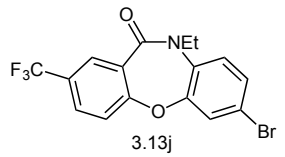
Rendimento: 21%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 321,0977; encontrado: 321,0985; erro: 2,6 ppm.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 227 e 264-5.

4.2.2.10 Síntese da N-etil-2-(trifluorometil)-7-bromodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13j)



3.13j

N-etil-2-fluor-5-(trifluorometil)benzamida (**3.17f**): 0,235 g (1 mmol; 1 equiv).

2,4-dibromofenol (**3.11g**): 0,504 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 133), a 150 ^{o}C por 2 horas.

Produto: 0,312 g (0,87 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{11}BrF_3NO_2$.

Características: óleo incolor.

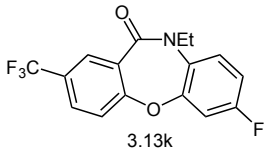
Rendimento: 87%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 384,9925; encontrado: 384,9932; erro: 1,7 ppm (**Figura AIII.66**, Anexo III, p. 265).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 227 e 266-70.

4.2.2.11 Síntese da N-etil-2-(trifluorometil)-7-fluorodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13k)



3.13k

N-etil-2-fluor-5-(trifluorometil)benzamida (**3.17f**): 0,235 g (1 mmol; 1 equiv).

2-bromo-4-fluorofenol (**3.11h**): 0,382 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^o 2** (p. 133), a 150 ^{o}C por 2 horas.

Produto: 0,208 g (0,64 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{11}F_4NO_2$.

Características: óleo incolor.

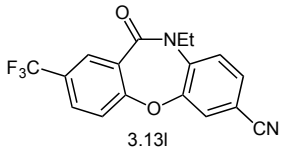
Rendimento: 64%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 325,0726; encontrado: 325,0721; erro: 1,6 ppm (**Figura AIII.76**, Anexo III, p. 270).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 228 e 271-74.

4.2.2.12 Síntese da N-etil-2-(trifluorometil)-7-cianodibenz[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13l)



3.13l

N-etil-2-fluor-5-(trifluorometil)benzamida (**3.17f**): 0,235 g (1 mmol; 1 equiv).

2-bromo-4-cianofenol (**3.11i**): 0,396 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 133), a 150 ^{o}C por 2 horas.

Produto: 0,124 g (0,37 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{17}H_{11}F_3N_2O_2$.

Características: sólido incolor; PF: 170-172 ^{o}C (AcOEt/metanol)

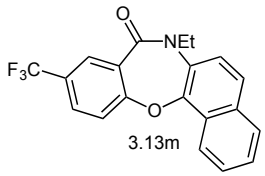
Rendimento: 37%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 332,0773; encontrado: 332,0779; erro: 2,0 ppm.

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 228 e 275.

4.2.2.13 Síntese da N-etil-3-(trifluorometil)benzonaft[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13m)



3.13m

N-etil-2-fluor-5-(trifluorometil)benzamida (**3.17f**): 0,235 g (1 mmol; 1 equiv).

1-bromo-2-naftol (**3.11j**): 0,446 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 133), a 180 ^{o}C por 4 horas.

Produto: 0,160 g (0,45 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{14}F_3NO_2$.

Características: sólido marrom claro; PF: 105-106 ^{o}C (hexano)

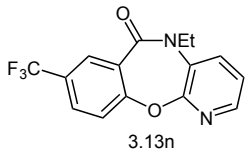
Rendimento: 45%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 357,0977; encontrado: 357,0988; erro: 3,1 ppm (**Figura AIII.87**, Anexo III, p. 276).

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 228-9 e 276-9.

4.2.2.14 Síntese da N-etil-8-(trifluorometil)pirido[2,3-b][1,4]benzoxazepin-6(5H)-ona (3.13n)



3.13n

N-etil-2-fluor-5-(trifluorometil)benzamida (**3.17f**): 0,235 g (1 mmol; 1 equiv).

1-bromo-3-piridinol (**3.11k**): 0,348 g (2 mmol; 2 equiv).

O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^{o} 2** (p. 133), a 150 ^{o}C por 2 horas.

Produto: 0,258 g (0,84 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{15}H_{11}F_3N_2O_2$.

Características: óleo incolor.

Rendimento: 84%.

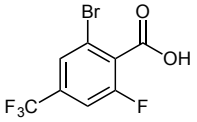
Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 308,0773; encontrado: 308,0767; erro: -2,0 ppm (**Figura AIII.94**, Anexo III, p. 279).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 228-9 e 280-4.

4.2.3 Síntese seletiva e derivatização das 1-bromo- e 1-fluorodibenzoxazepinonas

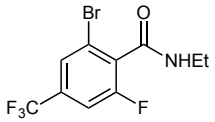
4.2.3.1 Síntese do ácido 2-bromo-6-fluor-4-(trifluorometil)benzoico (3.18b)



3.18b

A uma solução de DIPA (0,392 mL, 2,80 mmol) em THF (20 mL) a 0 °C (banho de gelo) foi adicionado ^{n}BuLi (2,45 mol/L em hexano, 1,06 mL, 2,60 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Agitou-se a mistura a 0 °C por 30 minutos. A solução de LDA assim obtida foi resfriada a -78 °C (banho de acetona e gelo seco) antes da adição de 1-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzeno (**3.19**) (0,322 mL, 2,00 mmol). A mistura foi agitada durante mais 1 hora a -78 °C e, na sequência, a mistura reacional foi transferida com uma seringa para um segundo balão contendo CO_2 sólido (gelo seco). O banho foi retirado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas. Em seguida, uma solução saturada de NH_4Cl foi adicionada (25 mL) e extraiu-se com AcOEt (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi eliminado sob vácuo. O produto em bruto (0,486 g, 1,70 mmol, 85%) foi usado diretamente na etapa seguinte.

4.2.3.2 Síntese da N-etil-2-bromo-6-fluor-4-(trifluorometil)benzamida (3.17h)



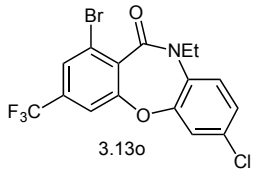
3.17h

O composto foi preparado a partir do ácido 2-bromo-6-fluor-4-(trifluorometil)benzoico (**3.18b**, 0,486 g, 1,70 mmol), seguindo-se o **Procedimento Geral N° 1** (p.128).

Produto: 0,279 g (0,90 mmol).
Fórmula Molecular: $C_{10}H_8BrF_4NO$.
Características: sólido incolor; PF: não foi obtido.
Rendimento: 53%.
Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.
HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 312,9725; encontrado: 312,9736; erro: 3,4 ppm.
RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58 (s, 1 H); 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 6,49 (sinal largo, 1 H); 3,45-3,40 (m, 2 H); 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 162,0 (C), 158,9 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 254 Hz, C), 133,5 (qd, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8,1 Hz, $^2J_{C\text{-}F}$ = 34,8 Hz, C) 130,9 (d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 22,7 Hz, C), 125,5 (q, $^3J_{C\text{-}F}$ = 4,0 Hz, CH), 122,1 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 270 Hz, C), 121,5 (d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 4,9 Hz, C) 112,4 (qd, $^2J_{C\text{-}F}$ = 25,1 Hz, $^3J_{C\text{-}F}$ = 4,0 Hz, CH), 35,1 (CH_2), 14,4 (CH_3).

4.2.3.3 Síntese da N-etil-1-bromo-7-cloro-3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13o)

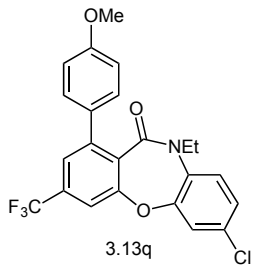


3.13o

N-etil-2-bromo-6-fluor-4-(trifluorometil)benzamida (3.17h): 0,313 g (1 mmol; 1 equiv).
1-bromo-4-clorofenol (**3.11a**): 0,415 g (2 mmol; 2 equiv).
O composto foi sintetizado de acordo com o **Procedimento Geral N^o 2** (p. 133), a 150 ^{o}C por 2 horas.

Produto: 0,109 g (0,26 mmol).
Fórmula Molecular: $C_{16}H_{10}BrClF_3NO_2$.
Características: sólido incolor; PF: 163-164 ^{o}C (hexano/AcOEt).
Rendimento: 26%.
Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.
HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 418,9536; encontrado: 418,9526; erro: -2,3 ppm.
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 230 e 284-7.

4.2.3.4 Síntese da N-etil-7-cloro-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13q)



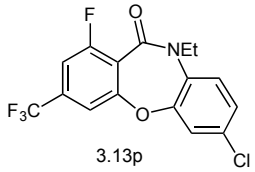
3.13q

Em um tubo selável (10 mL), foram adicionados a *N*-etil-1-bromo-7-cloro-3-(trifluorometil)dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (3.13o) (42 mg, 0,1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$

(4,3 mg, 5 mol%), solução aquosa de Na_2CO_3 2 mol/L (0,3 mL), ácido 4-metoxifenilborônico (18 mg, 0,12 mmol) e DME (0,3 mL). O tubo foi selado e a mistura foi agitada durante 12 horas a 90 °C. Após resfriada à temperatura ambiente, o tubo foi aberto e a mistura foi particionada com solução saturada de NaCl (15 mL) e AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi eliminado sob vácuo. O produto em bruto foi purificado por CCS *flash* (hexano/AcOEt : 49/1).

Produto: 0,40 g (0,089 mmol).
Fórmula Molecular: $C_{23}H_{17}ClF_3NO_3$.
Características: sólido incolor; PF: 163-164 °C (hexano/AcOEt).
Rendimento: 89%.
Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.
HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 447,0849; encontrado: 447,0859; erro: 2,2 ppm (**Figura AIII.118**, Anexo III, p. 291).
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 231 e 291-4.

4.2.3.5 Síntese da N-etil-1-fluor-7-cloro-3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13p)



3.13p

Em um tubo selável (10 mL), foram adicionados a *N*-etil-2-bromo-6-fluor-4-(trifluorometil)benzamida (**3.17h**, 314 mg, 1,0 mmol), $Cu(dbm)_2$ (26 mg, 5 mol%), K_3PO_4 (0,509 g, 2,40 mmol), 2-bromo-4-clorofenol (**3.11a**, 0,249 g, 1,2 mmol) e DMF (5 mL). O tubo foi selado e a mistura foi agitada durante 6 horas a 120 °C. Após resfriada à temperatura ambiente, o tubo foi aberto e a mistura foi particionada com solução de HCl 2 mol/L (25 mL) e AcOEt (3 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de NaOH 2 mol/L (2 x 25 mL), seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi eliminado sob vácuo. O produto em bruto foi purificado por CCS *flash* (hexano/AcOEt : 19/1 a 5/1).

Produto: 0,128 g (0,26 mmol).
Fórmula Molecular: $C_{16}H_{10}ClF_4NO_2$.

Características: sólido incolor; PF: 140-142 °C (hexano).

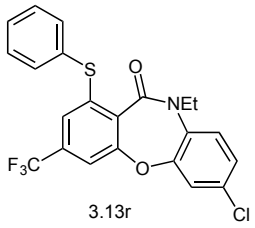
Rendimento: 50%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 359,0336; encontrado: 359,0328; erro: 2,3 ppm (**Figura AIII.111**, Anexo III, p. 288).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 230 e 288-91.

4.2.3.6 Síntese da N-etil-7-cloro-1-(feniltio)-3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13r)



3.13r

Em um tubo selável (10 mL), foram adicionados a *N*-etil-1-fluor-7-cloro-3-(trifluorometil)dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (**3.13p**, 200 mg, 0,56 mmol), tiofenol (68 mg, 0,62 mmol), carbonato de potássio (184 mg, 1,33 mmol) e NMP (2 mL). O tubo foi selado e a mistura agitada a 120 °C por 12 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, o tubo foi aberto e a mistura foi particionada com solução de HCl 2 mol/L (25 mL) e AcOEt (3 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de NaOH 2 mol/L (2 x 25 mL), solução saturada de NaCl (2 x 25 mL), seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi eliminado sob vácuo. O produto em bruto foi purificado por CCS *flash* (hexano/AcOEt : 98/2).

Produto: 0,167 g (0,38 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{22}H_{15}ClF_3NO_2S$.

Características: sólido incolor; PF: 164-166 °C (hexano/AcOEt).

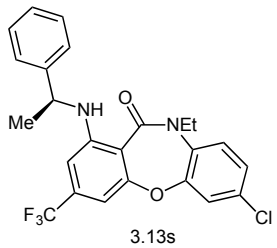
Rendimento: 67%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 449,0464; encontrado: 449,0475; erro: 2,4 ppm (**Figura AIII.124**, Anexo III, p. 294).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 231 e 295-6.

4.2.3.7 Síntese da N-etil-(S)-7-cloro-1-(1-feniletilamino)-3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13s)

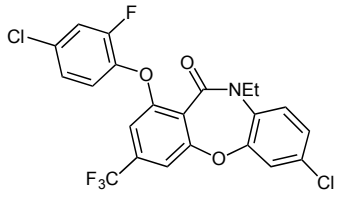


3.13s

Em um tubo selável (10 mL), foram adicionados a *N*-etil-1-fluor-7-cloro-3-(trifluorometil)dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (**3.13p**, 200 mg, 0,56 mmol), (*S*)-metilbenzamina (75 mg, 0,62 mmol), carbonato de potássio (184 mg, 1,33 mmol) e NMP (2 mL). O tubo foi selado e a mistura agitada a 120 ^{o}C por 12 horas. Após resfriada à temperatura ambiente, o tubo foi aberto e a mistura foi particionada com solução de HCl 2 mol/L (25 mL) e AcOEt (3 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de NaOH 2 mol/L (2 x 25 mL), solução saturada de NaCl (2 x 25 mL), seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi eliminado sob vácuo. O produto em bruto foi purificado por CCS *flash* (hexano/AcOEt : 98/2).

Produto: 0,138 g (0,30 mmol).
Fórmula Molecular: $C_{24}H_{20}ClF_3N_2O_2$.
Características: sólido incolor; PF: 133-136 ^{o}C (hexano/AcOEt).
Rendimento: 54%.
Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.
HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 460,11654; encontrado: 460,1183; erro: 3,8 ppm (**Figura AIII.128**, Anexo III, p. 296).
RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 232 e 296-8.

4.2.3.8 Síntese da N-etil-7-cloro-1-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-3-trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (3.13t)



3.13t

Em um tubo selável (10 mL), foram adicionados a *N*-etil-1-fluor-7-cloro-3-(trifluorometil)dibenzo[*b*,*f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ona (**3.13p**, 200 mg, 0,56 mmol), 2-fluoro-4-clorofenol (91 mg, 0,62 mmol), carbonato de potássio (184 mg, 1,33 mmol) e NMP (2 mL). O tubo foi selado e a mistura agitada a 120 ^{o}C por 12 horas. Após resfriada a mistura à temperatura ambiente, o tubo foi aberto e a mistura foi particionada com solução de HCl 2 mol/L (25 mL) e AcOEt (3 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de NaOH 2 mol/L (2 x 25 mL), solução saturada de NaCl (2 x 25 mL), seca com Na_2SO_4, filtrada e o solvente foi eliminado sob vácuo. O produto em bruto foi purificado por CCS *flash* (hexano/AcOEt : 98/2).

Produto: 0,254 g (0,53 mmol).

Fórmula Molecular: $C_{24}H_{20}ClF_3N_2O_2$.

Características: sólido incolor; PF: 157-158 ^{o}C (hexano/AcOEt).

Rendimento: 94%.

Solubilidade: clorofórmio, AcOEt, metanol.

HRMS (EI): m/z calculado – $[M]^{\cdot+}$: 485,0209; encontrado: 485,0227; erro: 3,8 ppm (**Figura AIII.132**, Anexo III, p. 298).

RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) e **RMN de ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$): ver Anexo III, p. 232 e 299.

5 – CONCLUSÕES

- Neste trabalho foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de dibenzoxazepinonas em reações *one pot*, através de um processo *domino,* sem a utilização de catalisadores metálicos e envolvendo substituição nucleofílica aromática (S_NAr) e o rearranjo de Smiles;
- Aplicando-se essa metodologia, foram obtidas quinze dibenzoxazepinonas, **3.13a-o** (**Tabelas 3.2**, p. 125 e **3.3**, p. 128, e **Esquema 3.11**, p. 130);
- Além de eficiente para a síntese das dibenzoxazepinonas, o método apresenta quimiosseletividade, já que o mesmo substrato contendo substituintes flúor e bromo (**3.17h**) leva ao produto bromado **3.13o** sob as condições desenvolvidas no presente trabalho, e ao produto fluorado **3.13p** quando se utiliza cobre como catalisador (**Esquema 3.11**, p. 130);
- A demanda eletrônica dos substratos influencia diretamente no rendimento das reações, sendo mais favoráveis grupos retiradores de elétrons que simultaneamente aumentam a densidade eletrônica do anel, como halogênios;
- O composto **3.13q** foi obtido a partir do composto bromado **3.13o**, através do acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (Esquema 3.11, p. 130);
- Os compostos **3.13r-t** foram obtidos a partir do composto fluorado **3.13p**, através de reações de S_NAr (**Esquema 3.11**, p. 130);
- A obtenção dos produtos **3.13q-t** demonstra a aplicabilidade do método na síntese de compostos de difícil obtenção por outras metodologias, devido ao complexo padrão de substituição desses compostos.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS·

Artamkina, G. A.; Egorov, M. P.; Beletskaya, I. P. Some aspects of anionic .sigma.-complexes. *Chemical Reviews,* v. 82, n. 4, p. 427-459, **1982**.

Furuya T.; Kamlet, A. S.; Ritter T. Fluorine in medicinal chemistry. *Chemical Society Reviews,* v. 37, p. 320, **2008**.

Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. Catalysis for fluorination and trifluoromethylation. *Nature,* v. 473, p. 470, **2011**.

Geronikaki, A. A.; Dearden, J. C.; Filimonov, D.; Galaeva, I.; Garibova, T. L.; Gloriozova, T.; Krajneva, V.; Lagunin, A.; Macaev, F. Z.; Molodavkin, G.; Poroikov, V. V.; Pogrebnoi, S. I.; Shepeli, F.; Voronina, T. A.; Tsitlakidou, M.; Vlad, L. Design of New Cognition Enhancers: From Computer Prediction to Synthesis and Biological Evaluation. *Journal of Medicinal Chemistry,* v. 47, n. 11, p. 2870-2876, **2004**.

Hurst, T. E.; Kitching, M. O.; Frota, L. C. R. M.; Guimarães, K. G.; Dalziel, M. E.; Snieckus, V. Metal-Free Synthesis of Dibenzoxazepinones via a One-Pot SNAr and Smiles Rearrangement Process: Orthogonality with Copper-Catalyzed Cyclizations. *Synlett***,** v. 26, n. 11, p. 1455-1460, **2015**.

Kitching, M. O.; Hurst, T. E.; Snieckus, V. Copper-Catalyzed Cross-Coupling Interrupted by an Opportunistic Smiles Rearrangement: An Efficient Domino Approach to Dibenzoxazepinones. *Angewandte Chemie,* v. 124, n. 12, p. 2979-2983, **2012**.

Kunz, K.; Sscholz, U.; Gnzer, D. Renaissance of Ullmann and Goldberg Reactions - Progress in Copper Catalyzed C-N-, C-O- and C-S-Coupling. *Synlett,* v. 2003, **2003**.

Liu, Y.; Chu, C.; Huang, A.; Zhan, C.; Ma, Y.; Ma, C. Regioselective Synthesis of Fused Oxazepinone Scaffolds through One-Pot Smiles Rearrangement Tandem Reaction. *ACS Combinatorial Science,* v. 13, n. 5, **2011**.

· De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

Meisenheimer, J. Ueber Reactionen aromatischer Nitrokörper. *Justus Liebigs Annalen der Chemie,* v. 323, n. 2, p. 205-246, **1902**.

Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angewandte Chemie International Edition,* v. 48, n. 38, **2009**.

Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chemical Society Reviews,* v. 37, n. 2, p. 320-330, **2008**a.

Racine, E.; Monnier, F.; Vors, J.P.; Taillefer, M. A Simple Copper-Catalyzed Synthesis of Tertiary Acyclic Amides. *Organic Letters,* v. 13, n. 11, **2011**.

Samet, A.V.; Kislyi, K.A.; Marshalkin, V.N.; Semeno, V.V. Synthesis of dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ones from 2-nitrobenzoic acids. *Russian Chemical Bulletin,* v. 55, n. 3, **2006**.

Samet, A.V.; Kislyi, K.A.; Marshalkin, V.N.; Strelenko, Y.A.; Nelyubina, Y.V.; Lyssenko, K.A.; Semenova, V.V. Synthesis and structure of azido-and amino-substituted dibenzoxazepino. *Russian Chemical Bulletin,* v. 56, n. 10, **2007**.

Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6th. Hoboken - New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., **2007**. 2357.

Snape, T. J. A truce on the Smiles rearrangement: revisiting an old reaction—the Truce–Smiles rearrangement. *Chemical Society Reviews,* v. 37, n. 11, p. 2452-2458, **2008**.

Strieter, E. R.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. Mechanistic Studies on the Copper-Catalyzed N-Arylation of Amides. *Journal of the American Chemical Society,* v. 131, n. 1, **2009**.

Sun, H.; Li, J.; Zhang, D.; Ma, C.; Liu, C. Theoretical evidence on O–N type smiles rearrangement mechanism: a computational study on the intramolecular cyclization of N-methyl-2-(2-chloropyridin-3-yloxy)-acetamide anion. *Journal of Physical Organic*

Chemistry, v. 21, n. 3, **2008**.

Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W. The Smiles and Related Rearrangements of Aromatic Systems. *Organic Reactions,* v. 18, n. 2, p. 99-215, **2011**.

Yamada, S.; Tsujioka, I.; Shibatani, T.; Yoshioka, R. Efficient Alternative Synthetic Route to Diltiazem via (2R, 3S)-3-(4-Methoxyphenyl)glycidamide. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin,* v. 47, n. 2, p. 146-150, **1999**.

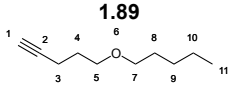
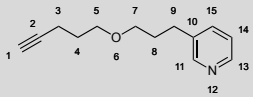
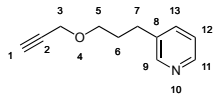
Yang, Q.; Cao, H.; Robertson, A.; Alper, H. Synthesis of Dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ones via Intramolecular Cyclocarbonylation Reactions Using PdI2/Cytop 292 as the Catalytic System. *Journal of Organic Chemistry,* v. 75, n. 18, **2010**.

Zhao, Y.; Wu, Y.; Jia, J.; Zhang, D.; Ma, C. One-Pot Synthesis of Benzo[1,4]thiazin-3(4H)-ones and a Theoretical Study of the S–N Type Smiles Rearrangement Mechanism. *Journal of Organic Chemistry,* v. 77, n. 19, **2012**.

ANEXO I

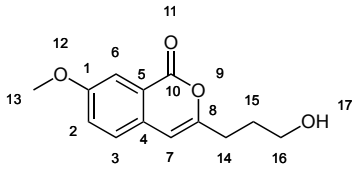
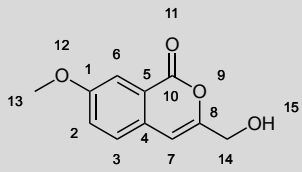
Caracterização dos compostos obtidos no Capítulo 1

Tabela AI.1 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **1.89**, **1.92** e **1.95**.

	1.89 					**1.92** 					**1.95** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo
1	1,94	t	H1/H3=2,4	68,5	CH	1,90	t	H1/H3=2,7	68,6	CH	2,35	s	-	74,4	CH
2	-	-	-	84,0	C	-	-	-	84,0	C	-	-	-	79,7	C
3	2,29	dt	H3/H1=2,4 H3/H4=6,6	15,4	CH_2	2,23	dt	H3/H1=2,7 H3/H4=7,0	15,3	C	4,00	s	-	58,0	CH_2
4	1,77	qn	H4/H3=6,6 H4/H5=6,6	29,6, 28,8 ou 28,5	CH_2	1,81	td	H4/H5=6,2 e H4/H3=7,0	28,7 ou 29,6	CH_2	-	-	-	-	-
5	3,40	t	H5/H4=6,6	71,1	CH_2	3,35 ou 3,43	t	H5/H4=6,2 e H7/H8=6,2	69,6 ou 69,1	CH_2	3,38	t	H5/H6=6,0	68,6	CH_2
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,60-1,90	m	-	29,3 ou 30,7	CH_2
7	3,49	t	H7/H8=6,2	69,1	CH_2	3,35 ou 3,43	t	H5/H4=6,2 e H7/H8=6,2	69,6 ou 69,1	CH_2	2,57	t	H7/H6=7,5		
8	1,57	qn	H8/H7=6,2 H8/H9=6,2	29,6, 28,8 ou 28,5	CH_2	1,72	td	H8/H9=7,2 e H7/H8=6,2	28,7 ou 29,6	CH_2	-	-	-	136,9	C
9	1,27-1,36	m	-		CH_2	2,63	t	H9/H8=7,2	31,1	CH_2	8,32	s	m	149,9	CH
10	1,27-1,36	m	-	22,7	CH_2	-	-	-	137,3	C	-	-	-	-	-
11	0,90	t	H11/H10=6,4	14,1	CH_3	8,39	d	H11/H13=2,0	150,0	CH	8,32	s	m	147,2	CH
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,03-7,09	m	-	123,2	CH
13	-	-	-	-	-	8,36	dd	H13/H11=2,0 H13/H14=4,7	147,3	CH	7,37	d	H13/H12=6,3	135,8	CH
14	-	-	-	-	-	7,13	dd	H14/H13=4,7 H14/H15=7,8	123,4	CH	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	7,44	td	H15/H14=7,8 H15/H11=1,8	136,1	CH	-	-	-	-	-

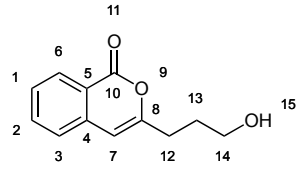
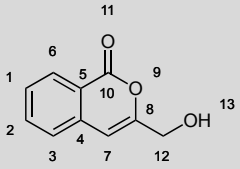
1.89 e **1.95 -** ^{1}H: $CDCl_3$/200 MHz; ^{13}C: $CDCl_3$/50 MHz.
1.92 - ^{1}H: $CDCl_3$/400 MHz; ^{13}C: $CDCl_3$/100 MHz.

Tabela AI.2 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **1.45** e **1.46**.

	1.45 					**1.46** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo
1	-	-	-	159,2	C	-	-	-	159,8	C
2	7,10-7,30	m	-	124,6	CH	7,10-7,30	m	-	124,8	CH
3	7,10-7,30	m	-	126,8	CH	7,10-7,30	m	-	127,5	CH
4	-	-	-	131,3	C	-	-	-	130,7	C
5	-	-	-	121,1	C	-	-	-	121,8	C
6	7,55	s	-	109,9	CH	7,52	s	-	110,3	CH
7	6,20	s	-	103,1	CH	6,39	s	-	103,3	CH
8	-	-	-	155,4	C	-	-	-	153,6	C
10	-	-	-	163,4	C	-	-	-	162,9	C
13	3,81	s	-	55,8	CH_3	3,77	s	-	55,9	CH_3
14	2,58	t	H14/H15=8,0	30,0 ou 29,8	CH_2	4,36	s	-	61,6	CH_2
15	1,70-2,10	m	-		CH_2	2,66	sinal largo	-	-	OH
16	3,66	t	H16/H15=6,0	61,5	CH_2	-	-	-	-	-

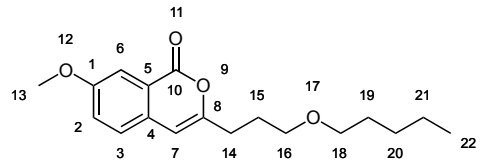
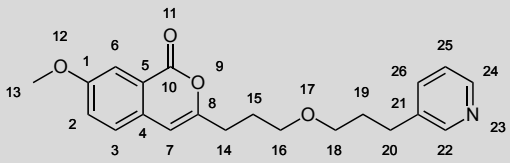
^{1}H: $CDCl_3$/200 MHz; ^{13}C: $CDCl_3$/50 MHz.

Tabela AI.3 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **1.47** e **1.48**.

	1.47 					**1.48** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo
1	7,38	t	H1/H6=8,0 H1/H2=8,0	125,2	C	7,40	t	H1/H2=8,0 H1/H6=8,0	125,8	CH
2	7,61	t	H2/H1=8,0 H2/H3=8,0	134,9	CH	7,62	t	H2/H1=8,0 H2/H3=8,0	135,1	CH
3	7,29	d	H3/H2=8,0	129,5	CH	7,32	d	H3/H2=8,0	129,6	CH
4	-	-	-	137,6	C	-	-	-	137,0	C
5	-	-	-	120,0	C	-	-	-	120,4	C
6	8,16	d	H6/H1=8,0	127,8	CH	8,13	d	H6/H1=8,0	128,4	CH
7	6,26	s	-	103,4	CH	6,52	s	-	103,2	CH
8	-	-	-	157,6	C	-	-	-	156,0	C
10	-	-	-	163,3	C	-	-	-	162,9	C
12	2,60	t	H12/H13=8,0	30,0	CH_2	4,45	s	-	61,3	CH_2
13	1,80-2,10	m	-	30,0	CH_2	3,75	sinal largo	-	-	OH
14	3,68	t	H14/H13=6,0	61,5	CH_2	-	-	-	-	-

^{1}H: $CDCl_3$/200 MHz; ^{13}C: $CDCl_3$/50 MHz.

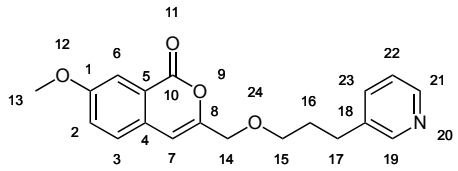
Tabela AI.4 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **1.49** e **1.50**.

	1.49 					**1.50** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo
1	-	-	-	159,1	C	-	-	-	158,7	C
2	7,10-7,31	m	-	124,5	CH	6,70-7,10	m	-	124,2	CH
3	7,10-7,31	m	-	126,7	CH	7,19	d	H3/H2=7,8	126,3	CH
4	-	-	-	131,3	C	-	-	-	130,9	C
5	-	-	-	121,2	C	-	-	-	120,8	C
6	7,66	s	-	109,9	CH	7,34	d	H6/H2=2,4	109,5	CH
7	6,26	s	-	102,9	CH	6,14	s	-	102,5	CH
8	-	-	-	155,6	C	-	-	-	155,0	C
10	-	-	-	163,2	C	-	-	-	162,8	C
13	3,90	s	-	55,7	CH_3	3,76	s	-	55,3	CH_3
14	2,64	t	H14/H15=8,0	30,2 ou 29,5	CH_2	2,48-2,63	m	-	29,9 ou 30,6	CH_2
15	1,80-2,15	m	m		CH_2	1,64-1,92	m	-	26,8 ou 29,2	CH_2
16	3,46	t	H16/H15=6,0	71,1 ou 69,4	CH_2	3,28-3,42	m	-	69,2	CH_2
18	3,46	t	H18/H19=6,0		CH_2	3,28-3,42	m	-	69,2	CH_2
19	1,40-1,70	m	-	28,4 ou 27,2	CH_2	1,64-1,92	m	-	26,8 ou 29,2	CH_2
20	1,25-1,40	m	-		CH_2	2,48-2,63	m	-	29,9 ou 30,6	CH_2
21	1,25-1,40	m	-	22,6	CH_2	-	-	-	136,9	C
22	0,92	t	H22/H21=6,0	14,1	CH_3	8,00-8,20	m	-	149,7	CH
24	-	-	-	-	-	8,00-8,20	m	-	146,9	CH
25	-	-	-	-	-	6,70-7,10	m	-	123,0	CH
26	-	-	-	-	-	6,70-7,10	m	-	135,6	CH

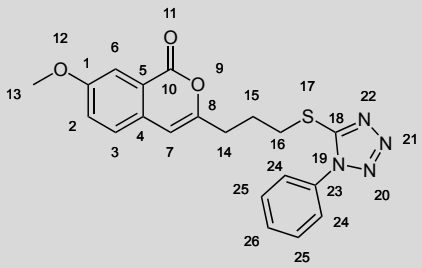
^{1}H: $CDCl_3$/200 MHz; ^{13}C: $CDCl_3$/50 MHz.

Tabela AI.5 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **1.51** e **1.52**.

1.51



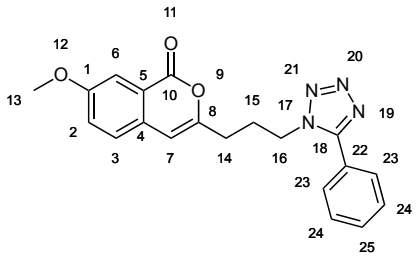
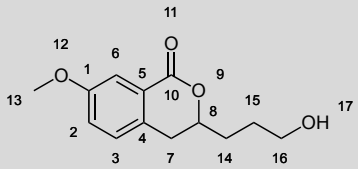
1.52



	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo
1	-	-	-	159,8	C	-	-	-	159,2	C
2	7,00-7,30	m	-	124,6	CH	7,10-7,30	m	-	124,5	CH
3	7,00-7,30	m	-	127,4	CH	7,10-7,30	m	-	126,8	CH
4	-	-	-	130,5	C	-	-	-	130,9	C
5	-	-	-	122,0	C	-	-	-	121,1	C
6	7,54	d	H6/H2=2,0	110,3	CH	7,40-7,60	m	-	109,9	CH
7	6,33	s	-	104,2	CH	6,23	s	-	103,5	CH
8	-	-	-	151,6	C	-	-	-	154,0	C
10	-	-	-	162,6	C	-	-	-	162,9	C
13	3,75	s	-	55,9	CH_3	3,78	s	-	55,7	CH_3
14	4,15	s	-	69,2 ou 70,1	CH_2	2,61	t	H14/H15=7,0	32,0	CH_2
15	3,43	t	H15/H16=7,0		CH_2	2,00-2,30	m	-	26,4	CH_2
16	1,70-1,90	m	-	29,5	CH_2	3,37	t	H16/H15=7,0	32,2	CH_2
17	2,61	t	H17/H16=6,0	31,0	CH_2	-	-	-	-	-
18	-	-	-	137,1	C	-	-	-	153,8	C
19	8,20-8,40	m	-	150,0	CH	-	-	-	-	-
21	8,20-8,40	m	-	147,5	CH	-	-	-	-	-
22	7,00-7,30	m	-	123,5	CH	-	-	-	-	-
23	7,38	d	H23/H22=8,0	136,1	CH	-	-	-	133,5	C
24	-	-	-	-	-	7,40-7,60	m	-	123,7	CH
25	-	-	-	-	-	7,40-7,60	m	-	129,8 ou 130,2	CH
26	-	-	-	-	-	7,40-7,60	m	-		CH

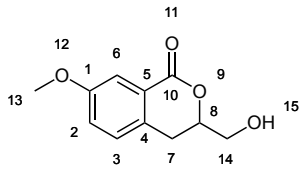
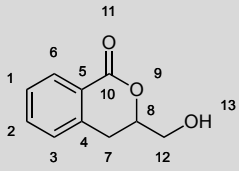
^{1}H: $CDCl_3$/200 MHz; ^{13}C: $CDCl_3$/50 MHz.

Tabela AI.6 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **1.53** e **1.54**.

	1.53 					**1.54** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo
1	-	-	-	159,4	C	-	-	-	159,0	C
2	7,20-7,24	m	-	124,6	CH	6,90-7,20	m	-	125,8	CH
3	7,20-7,24	m	-	130,4	CH	6,90-7,20	m	-	128,7	CH
4	-	-	-	130,8	C	-	-	-	131,6	C
5	-	-	-	121,3	C	-	-	-	121,7	C
6	7,54	s	-	110,0	CH	7,50	d	H6/H2=2,0	113,0	CH
7	6,19	s	-	104,0	CH	2,82-2,87	m	-	32,5	CH
8	-	-	-	153,1	C	4,46-4,54	m	-	79,1	CH
10	-	-	-	165,3	C	-	-	-	166,0	C
13	3,86	s	-	55,8	CH_3	3,78	s	-	55,7	CH_3
14	2,30-2,70	m	-	30,4	CH_2	1,69-1,88	m	-	31,5	CH_2
15	2,30-2,70	m	-	26,5	CH_2	1,69-1,88	m	-	28,1	CH_2
16	4,69	t	H16/H15=6,0	52,1	CH_2	3,66	t	H16/H15=6,0	62,3	CH_2
17	-	-	-	-	-	2,38	s	-	-	-
18	-	-	-	162,9	C	-	-	-	-	-
22	-	-	-	127,3	C	-	-	-	-	-
23	7,90-8,10	m	-	128,9	CH	-	-	-	-	-
24	7,30-7,50	m	-	126,8	CH	-	-	-	-	-
25	7,30-7,50	m	-	126,8	CH	-	-	-	-	-

^{1}H: $CDCl_3$/200 MHz; ^{13}C: $CDCl_3$/50 MHz.

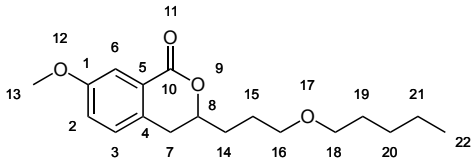
Tabela AI.7 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **1.55** e **1.57**.

	1.55 					**1.57** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo
1	-	-	-	159,0	C	7,10-7,40	m	-	127,8	CH
2	6,90-7,20	m	-	125,5	CH	7,44	t	H2/H1=8,0 H2/H3=8,0	134,1	CH
3	6,90-7,20	m	-	128,9	CH	6,90-7,20	m	-	127,8	CH
4	-	-	-	131,2	C	-	-	-	139,1	C
5	-	-	-	121,9	C	-	-	-	124,7	C
6	7,48	s	-	113,0	CH	7,96	d	H6/H1=8,0	130,4	CH
7	2,60-3,20	m	-	28,4	CH	3,70-3,90	m	-	29,3	CH_2
8	4,40-4,60	m	-	79,6	C	4,40-4,70	m	-	79,3	CH
10	-	-	-	165,6	C	-	-	-	165,6	C
12	-	-	-	-	-	3,00-3,25	m	-	64,2	CH_2
13	3,77	s	-	55,7	CH_3	3,00-3,25	m	-	-	OH
14	3,70-3,90	m	-	64,1	CH_2	-	-	-	-	-
15	3,34	s	-	-	OH	-	-	-	-	-

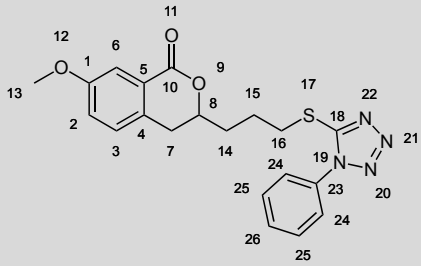
^{1}H: $CDCl_3$/200 MHz; ^{13}C: $CDCl_3$/50 MHz.

Tabela AI.8 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **1.58** e **1.61**.

1.58



1.61

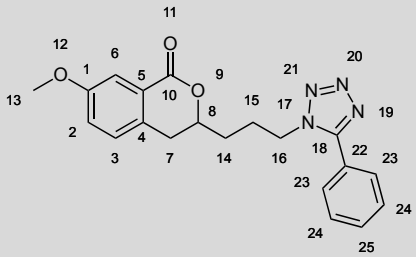


	Hidrogênios			Carbonos		Hidrogênios			Carbonos	
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo
1	-	-	-	158,9	C	-	-	-	158,9	C
2	6,90-7,20	m	-	128,6	CH	6,90-7,20	m	-	125,7	CH
3	7,00-7,12	m	-	121,6	CH	6,90-7,20	m	-	128,6	CH
4	-	-	-	131,5	C	-	-	-	131,2	C
5	-	-	-	125,7	C	-	-	-	121,6	C
6	7,49	d	H6/H2=2,4	112,9	CH	7,40-7,60	m	-	112,9	CH
7	2,70-2,95	m	-	32,5	CH_2	3,37	dd	H7'/H8=8,0 H7''/H8=6,0	32,8	CH_2
8	4,40-4,60	m	-	79,0	CH	4,30-4,60	m	-	78,3	CH
10	-	-	-	165,9	C	-	-	-	165,4	C
13	3,78	s	-	55,6	CH_3	3,73	s	-	55,6	CH_3
14	2,52	t	H14/H15=7,2	27,1 ou 28,3 ou 29,4 ou 30,11	CH_2	2,60-2,90	m	-	32,3	CH_2
15	1,70-2,00	m	-	27,1 ou 28,3 ou 29,4 ou 30,11	CH_2	1,70-2,20	m	-	24,9	CH_2
16	3,20-3,50	m	-	69,3 ou 70,9	CH_2	1,70-2,20	m	-	33,7	CH_2
18	3,20-3,50	m	-	69,3 ou 70,9	CH_2	-	-	-	154,7	C
19	1,30-1,60	m	-	27,1 ou 28,3 ou 29,4 ou 30,11	CH_2	-	-	-	-	-
20	1,10-1,35	m	-	27,1 ou 28,3 ou 29,4 ou 30,11	CH_2	-	-	-	-	-
21	1,10-1,35	m	-	22,5	CH_2	-	-	-	-	-
22	0,80	t	H22/H21=6,6	27,1	CH_3	-	-	-	-	-
23						-	-	-	133,6	C
24						7,40-7,60	m	-	123,8	CH
25						7,40-7,60	m	-	129,8	CH
26						7,40-7,60	m	-	130,2	CH

^{1}H: $CDCl_3$/200 MHz; C: $CDCl_3$/50 MHz.

Tabela AI.9 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C do composto **1.62**.

1.62



	Hidrogênios			Carbonos	
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo
1	-	-	-	159,1	C
2	6,90-7,20	m	-	121,8	CH
3	6,90-7,20	m	-	128,6	CH
4	-	-	-	131,1	C
5	-	-	-	125,7	C
6	7,30-7,60	m	-	113,0	CH
7	2,60-3,00	m	-	32,5	CH_2
8	4,30-4,65	m	-	78,0	CH
10	-	-	-	165,4	C
13	3,77	s	-	55,7	CH_3
14	2,10-2,60	m	-	31,8	CH_2
15	1,55-2,20	m	-	25,1	CH_2
16	4,70	t	H16/H15=6,0	52,8	CH_2
18	-	-	-	165,2	C
22	-	-	-	127,4	C
23	7,90-8,20	m	-	126,9	CH
24	7,30-7,60	m	-	129,0	CH
25	7,30-7,60	m	-	130,4	CH

^{1}H: $CDCl_3$/200 MHz; C: $CDCl_3$/50 MHz.

Composto 1.89

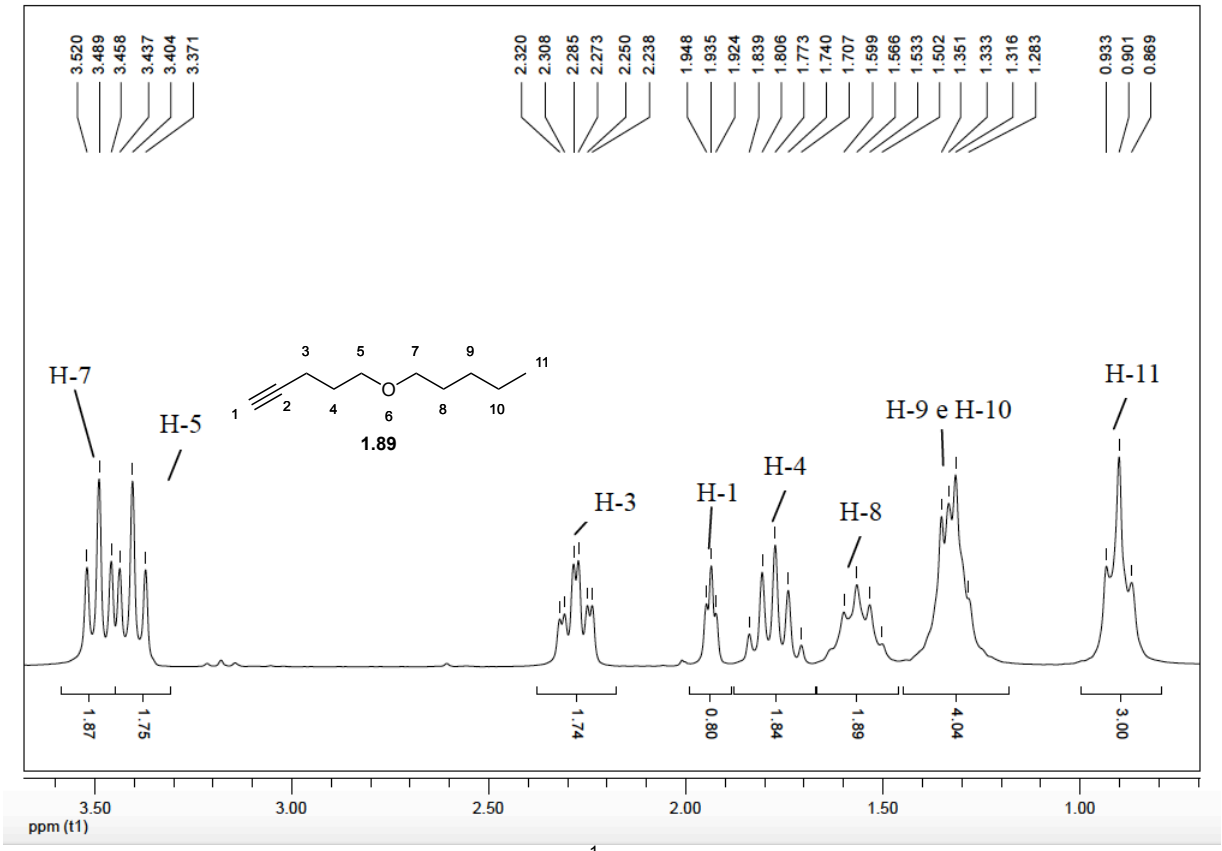


Figura AI.1 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.89** ($CDCl_3$/200 MHz).

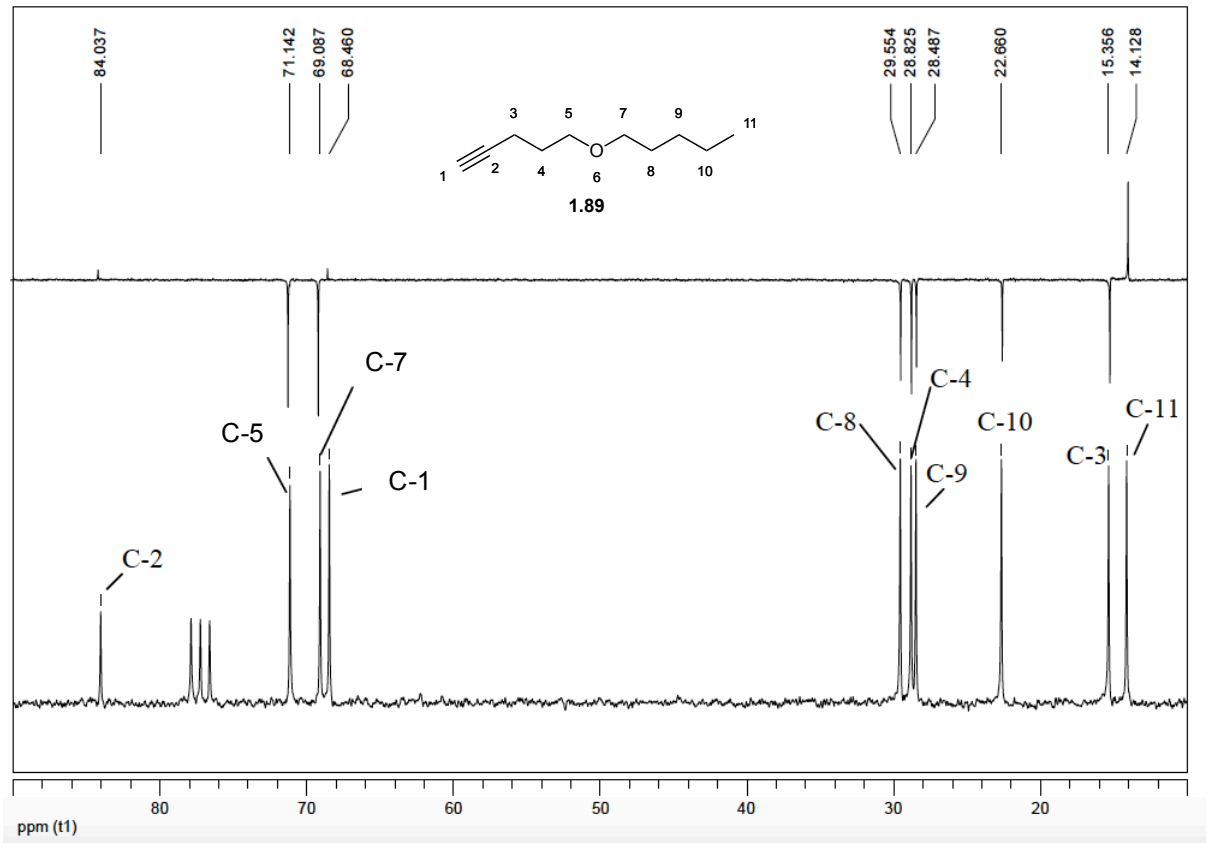


Figura AI.2 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.89** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.92

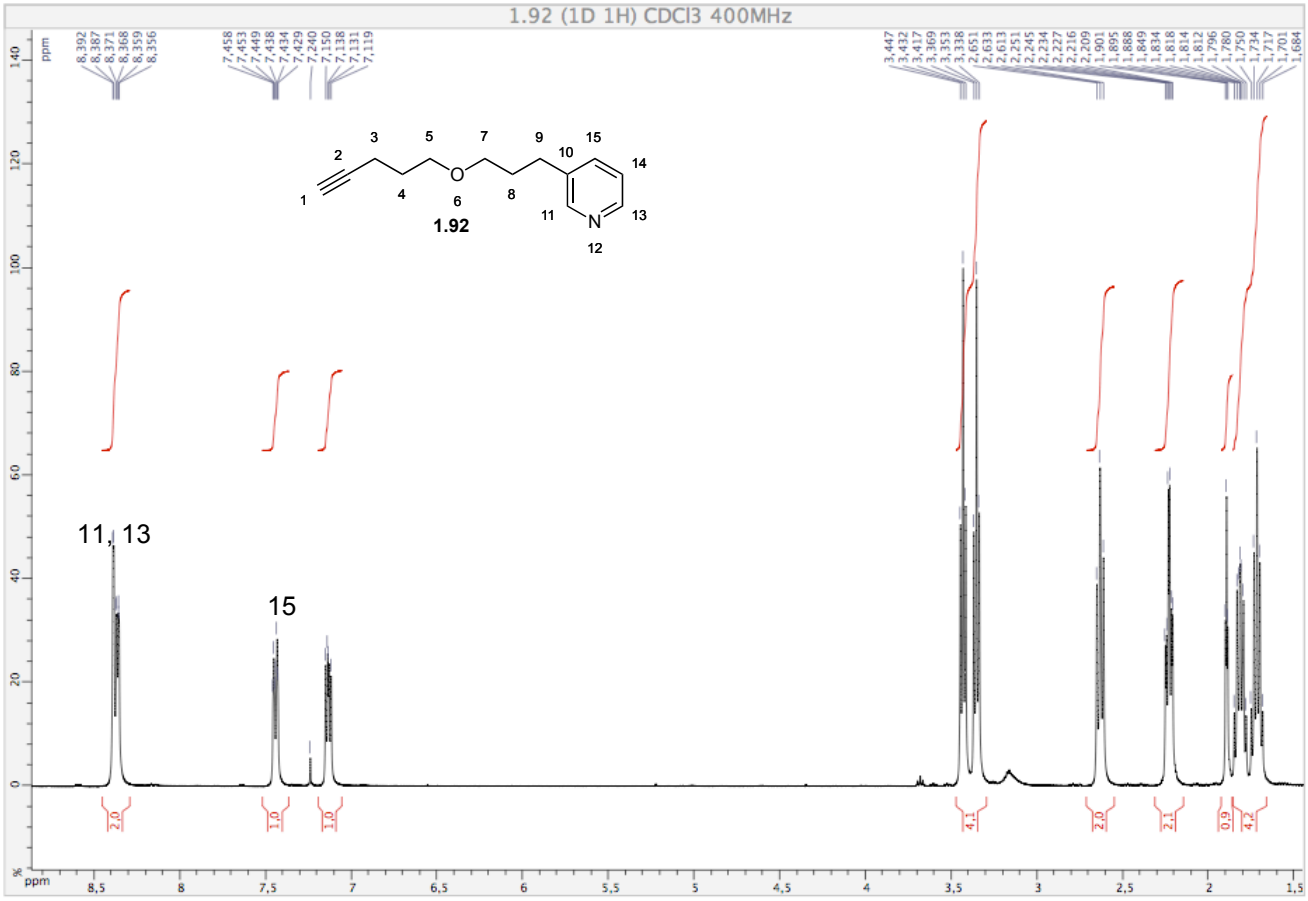


Figura AI.3 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.92** ($CDCl_3$/200 MHz)

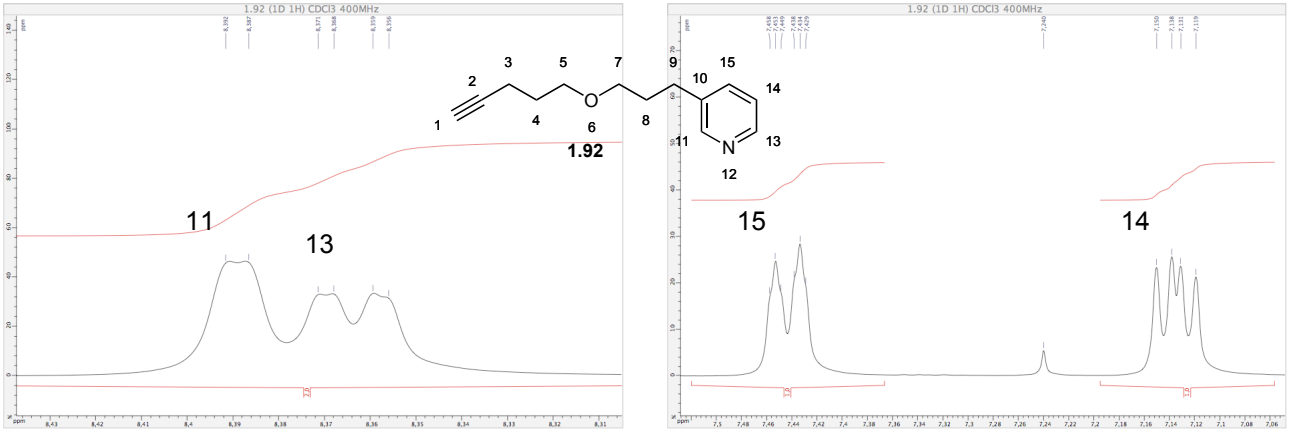


Figura AI.4 – Expansões do espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.92** ($CDCl_3$/200 MHz).

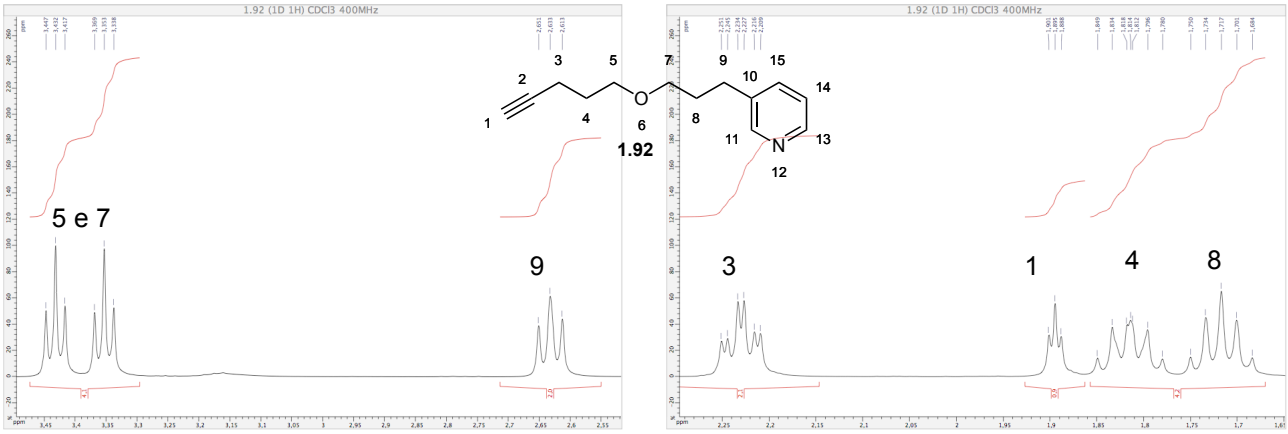


Figura AI.5 – Expansões do espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.92** ($CDCl_3$/200 MHz)

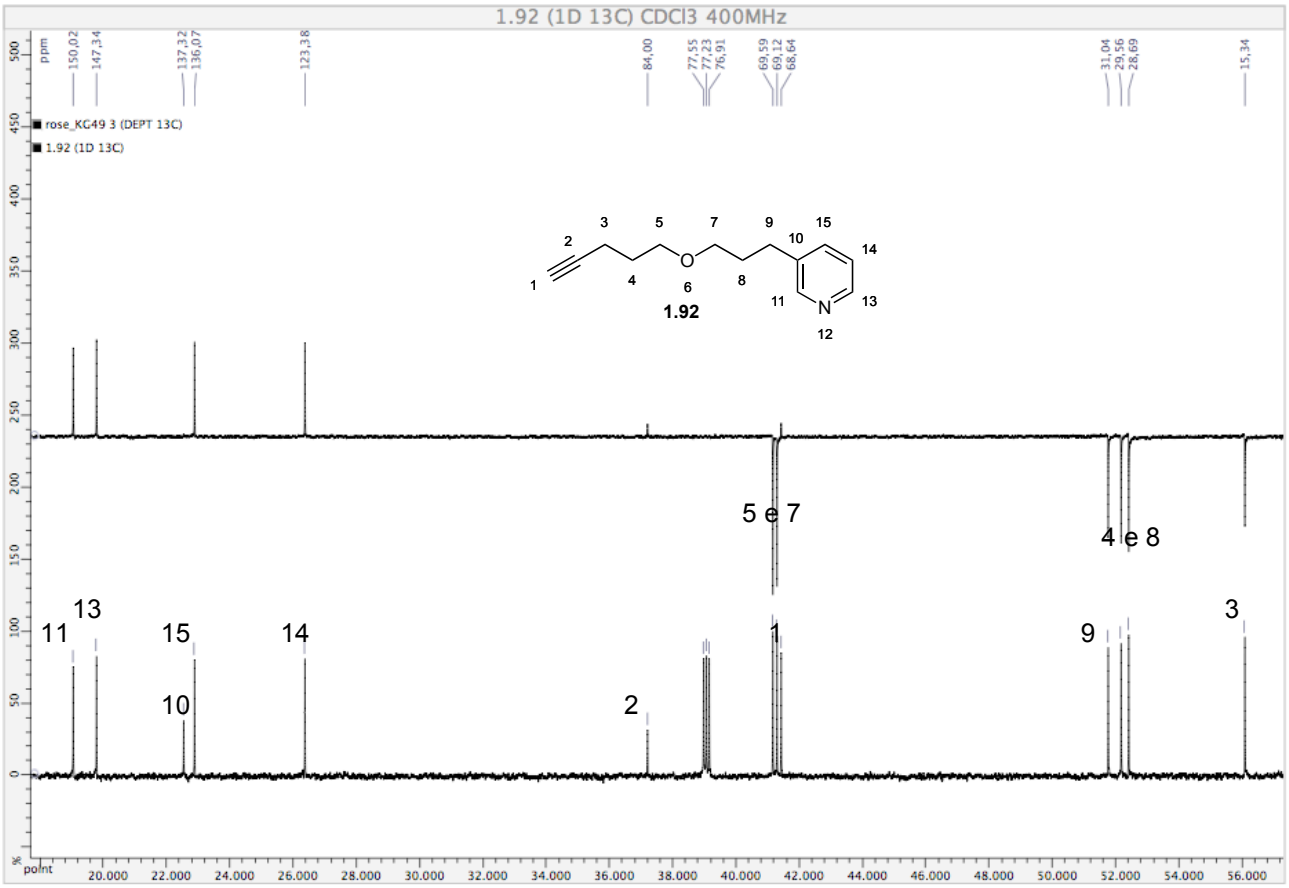


Figura AI.6 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.92** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.95

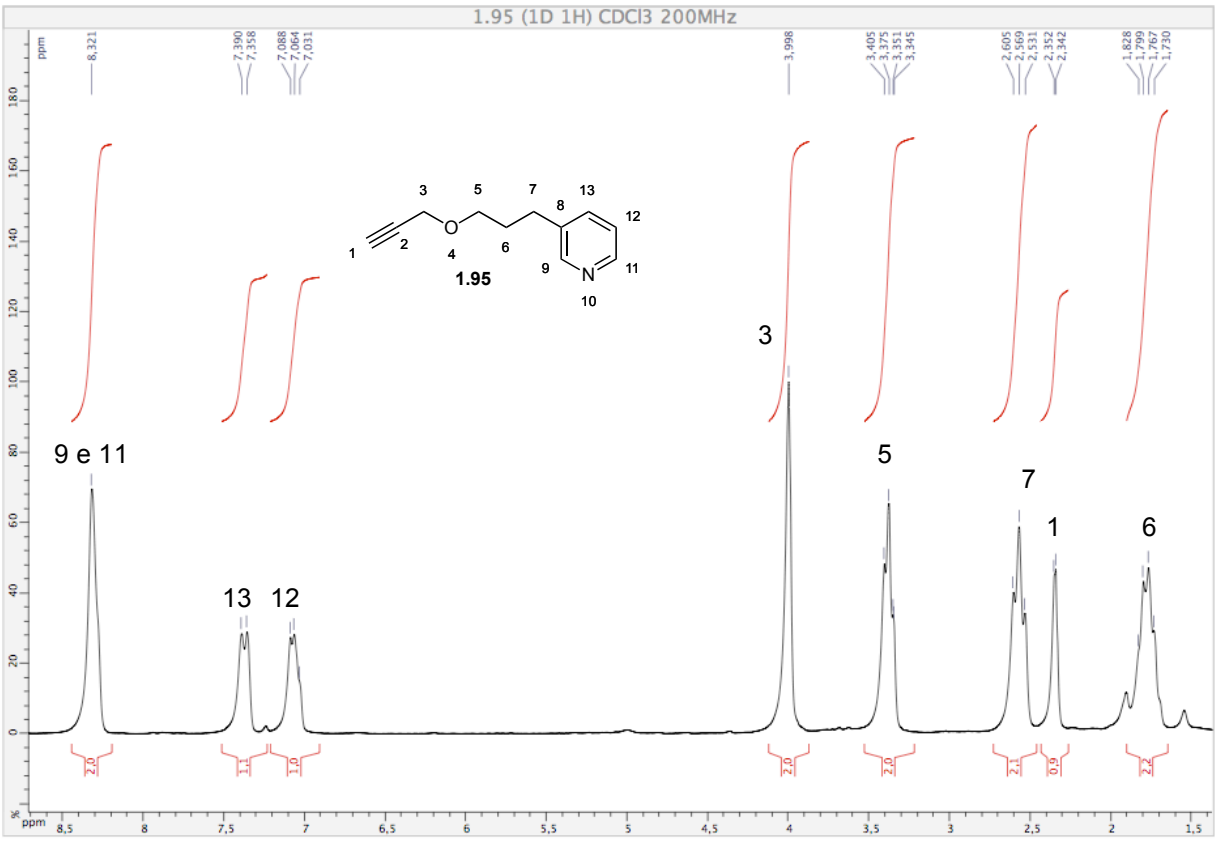


Figura AI.7 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.95** ($CDCl_3$/200 MHz).

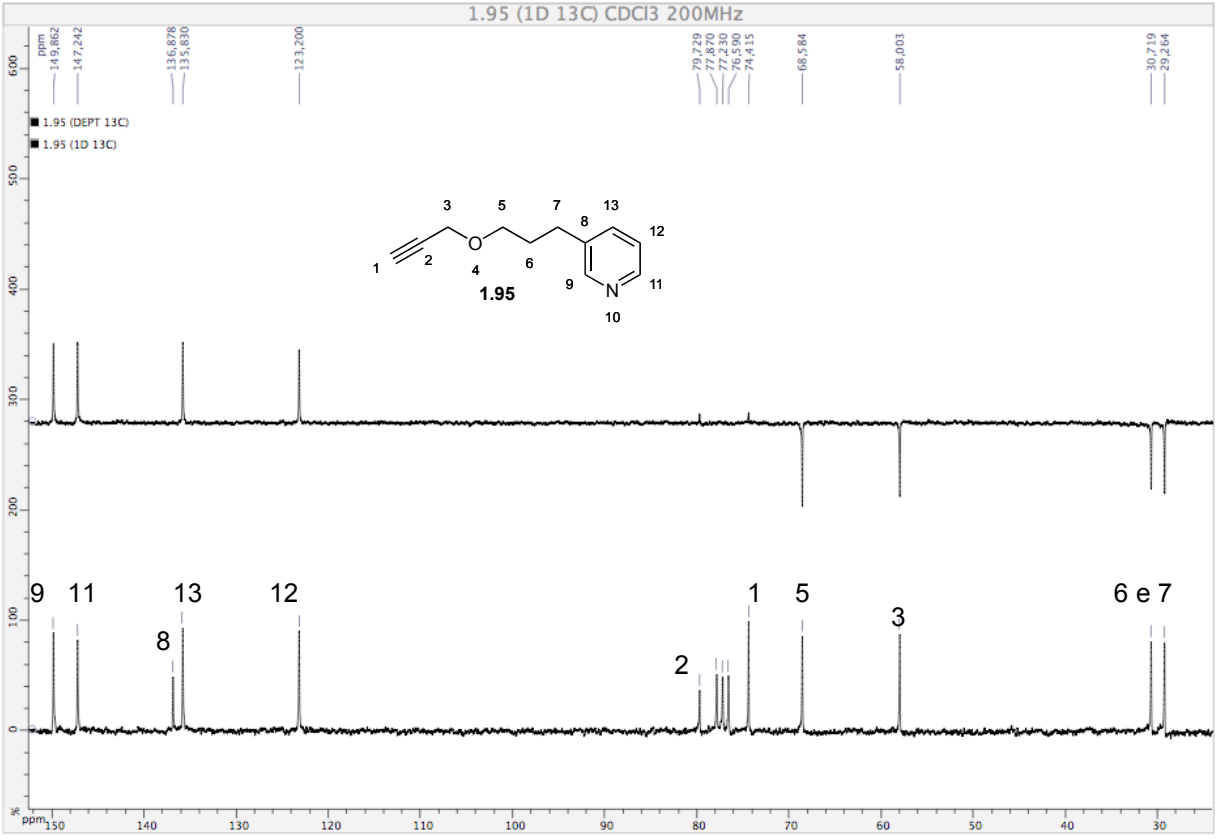


Figura AI.8 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.95** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.45

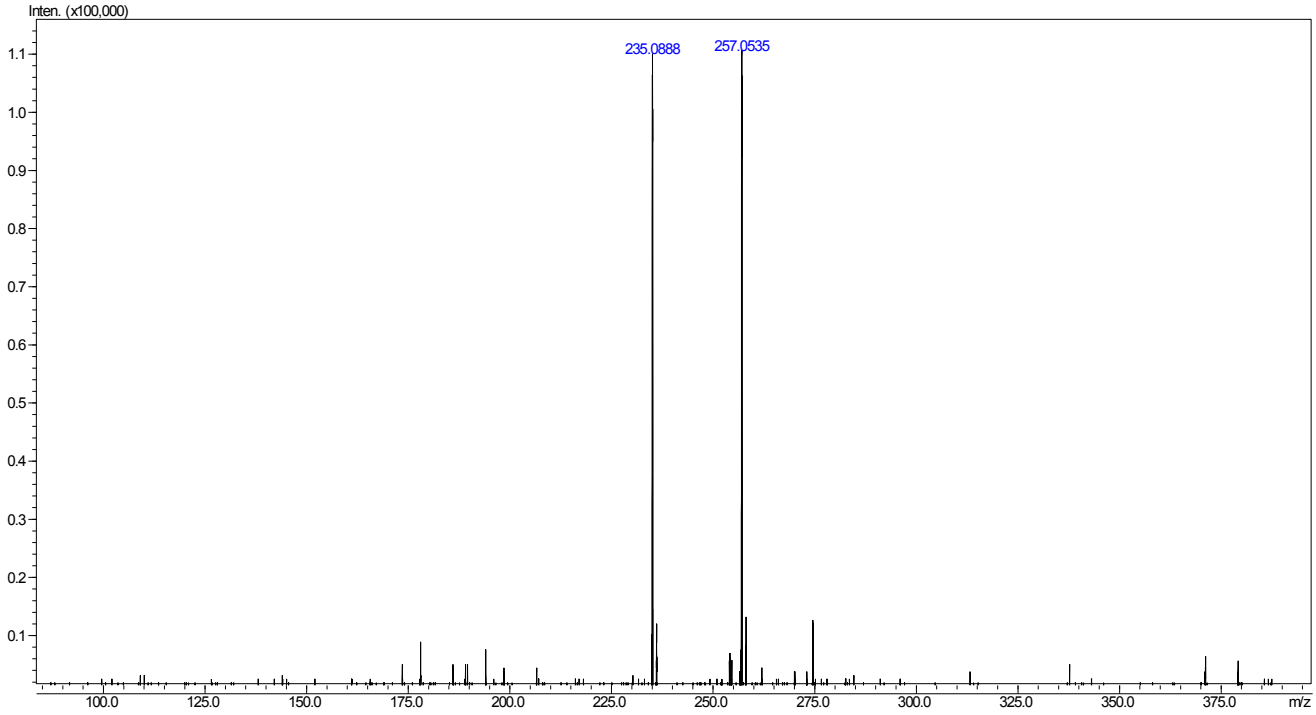


Figura AI.9 – Espectro de massas do composto **1.45** (ESI).

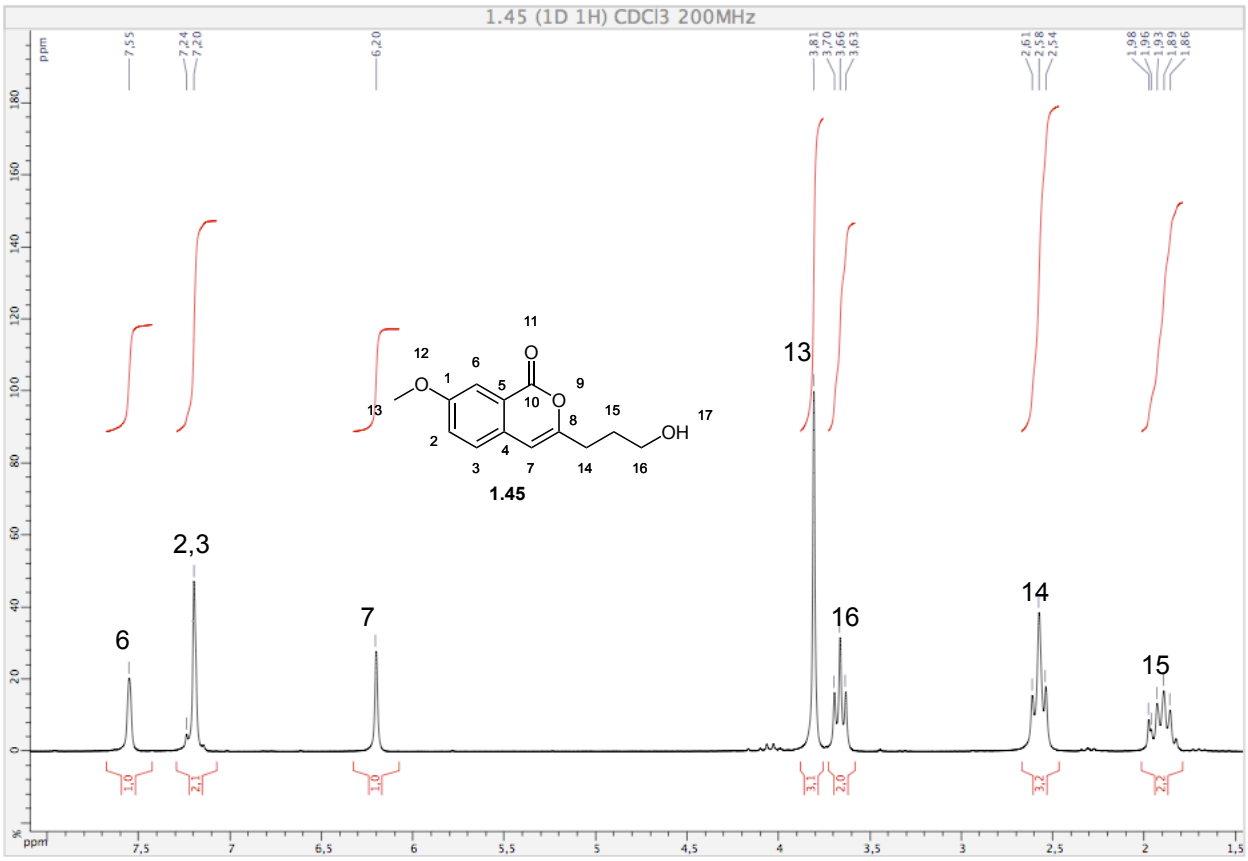


Figura AI.10 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.45** ($CDCl_3$/200 MHz).

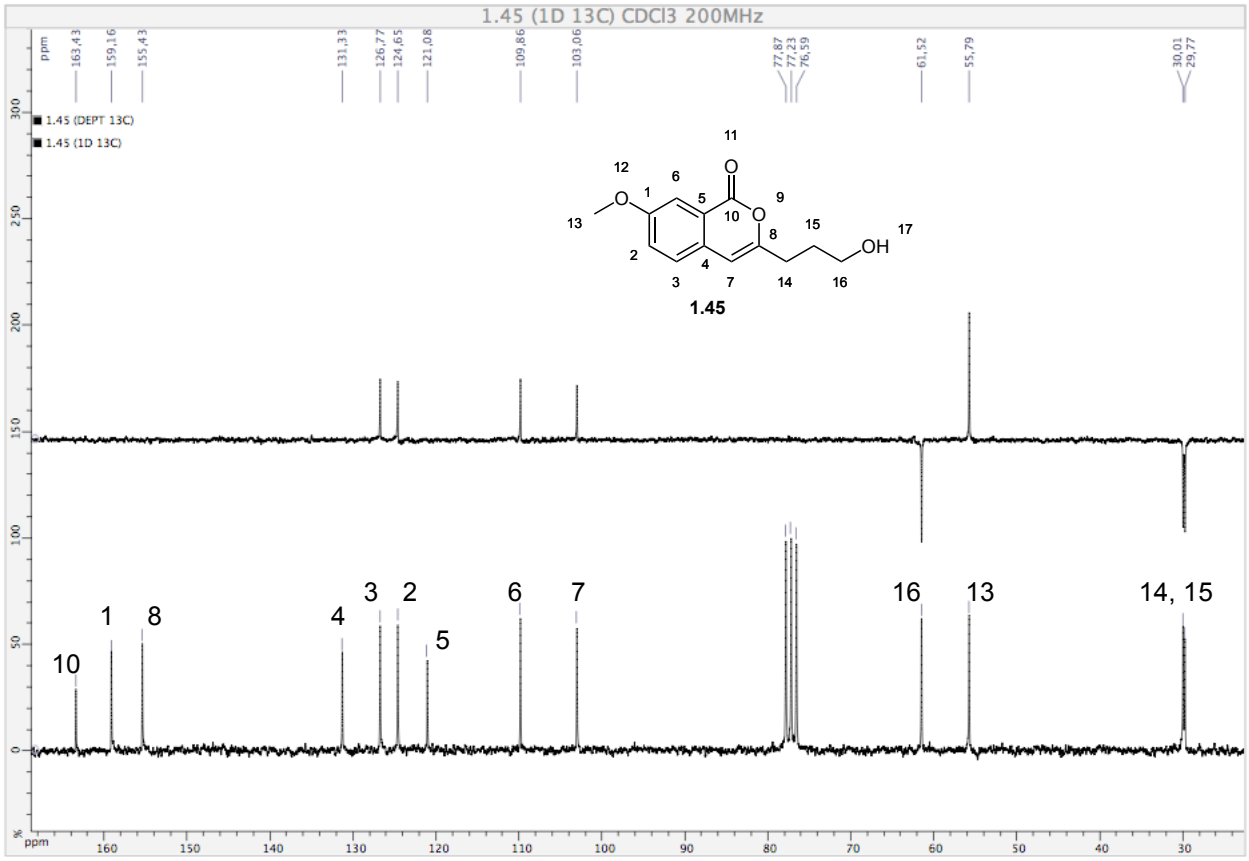


Figura AI.11 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.45** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.46

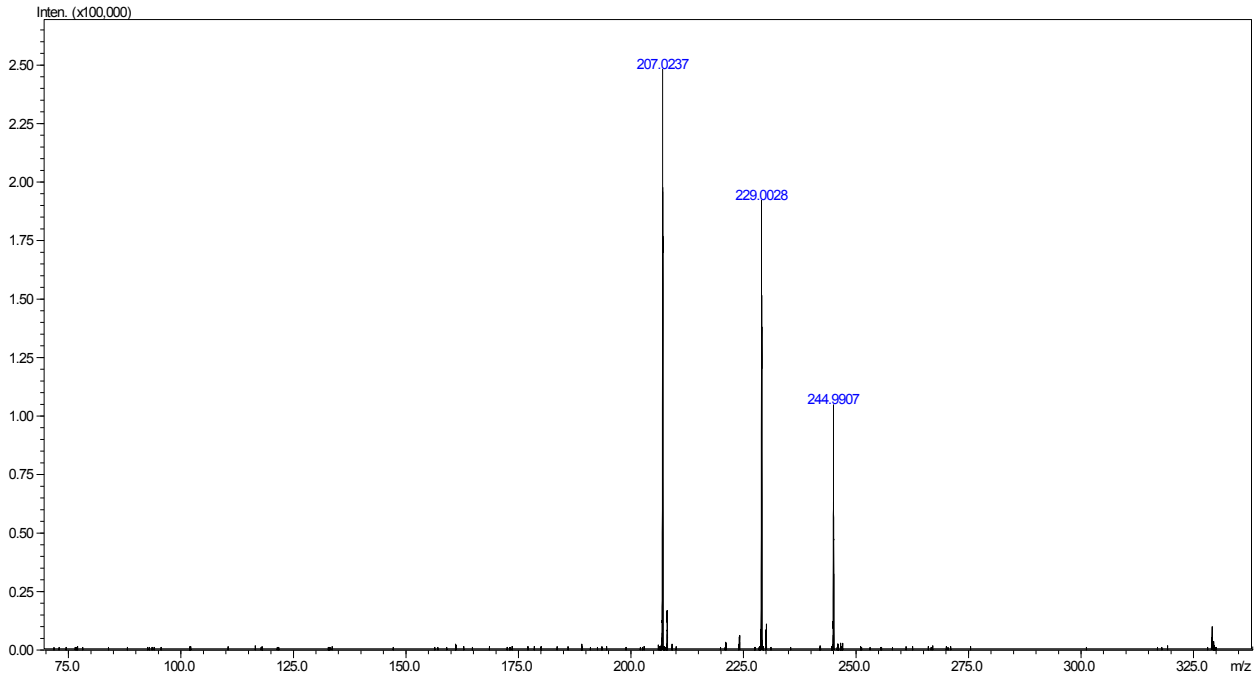


Figura AI.12 – Espectro de massas do composto **1.46** (ESI).

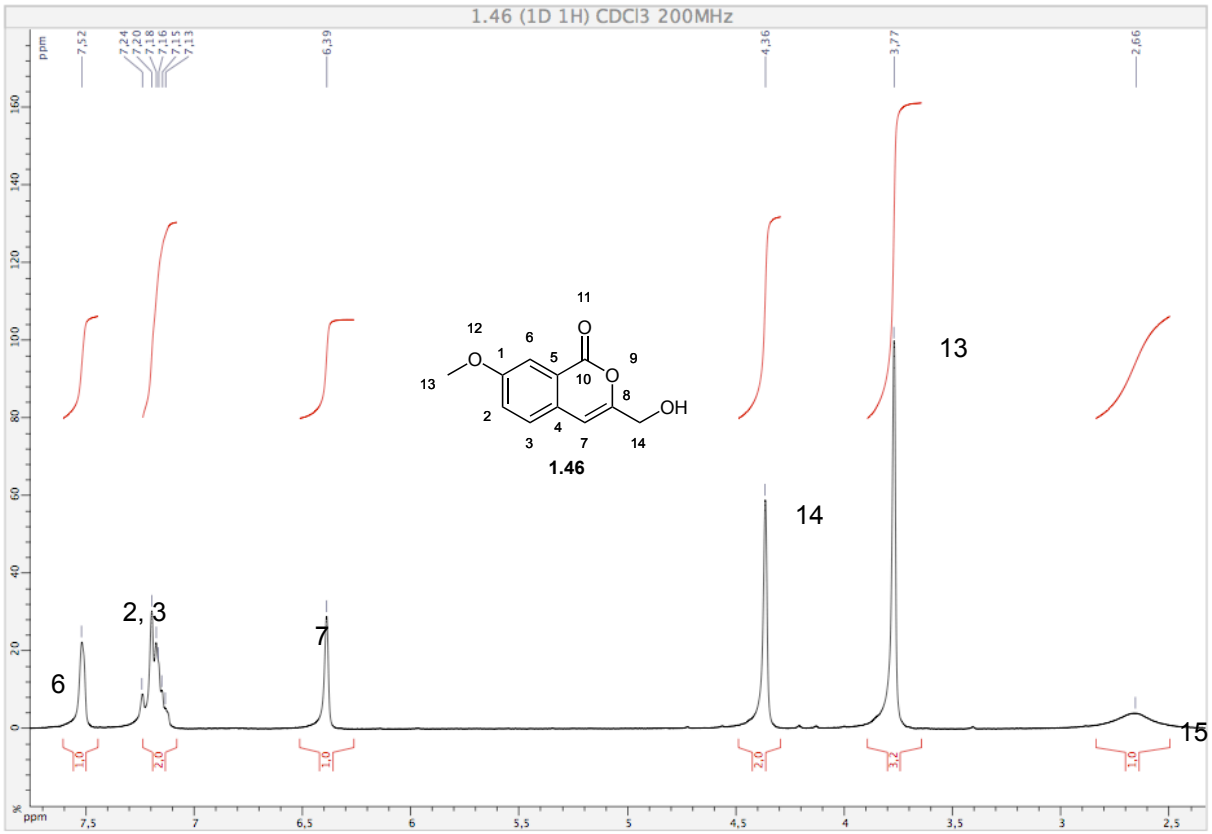


Figura AI.13 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.46** ($CDCl_3$/200 MHz).

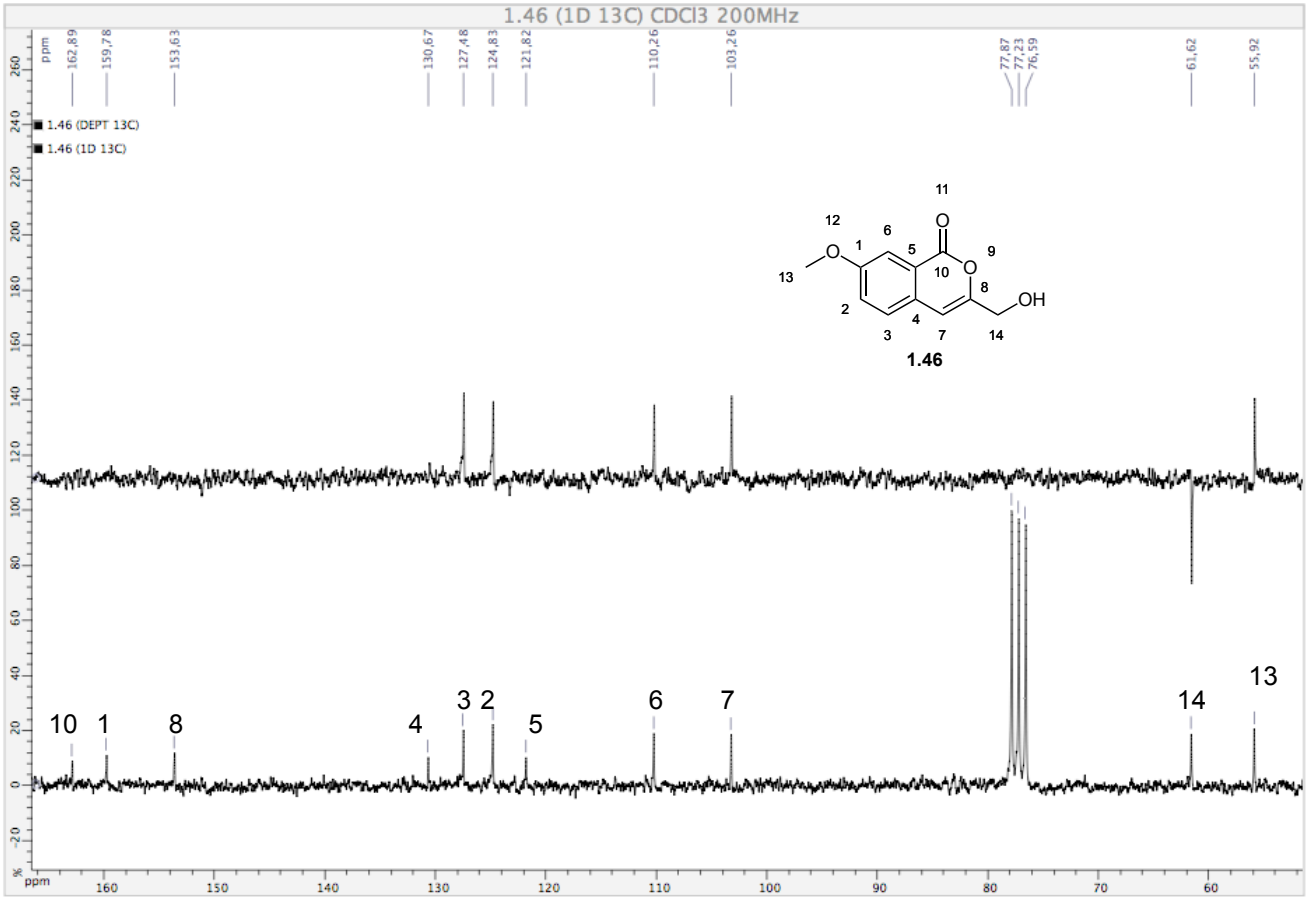


Figura AI.14 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.46** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.47

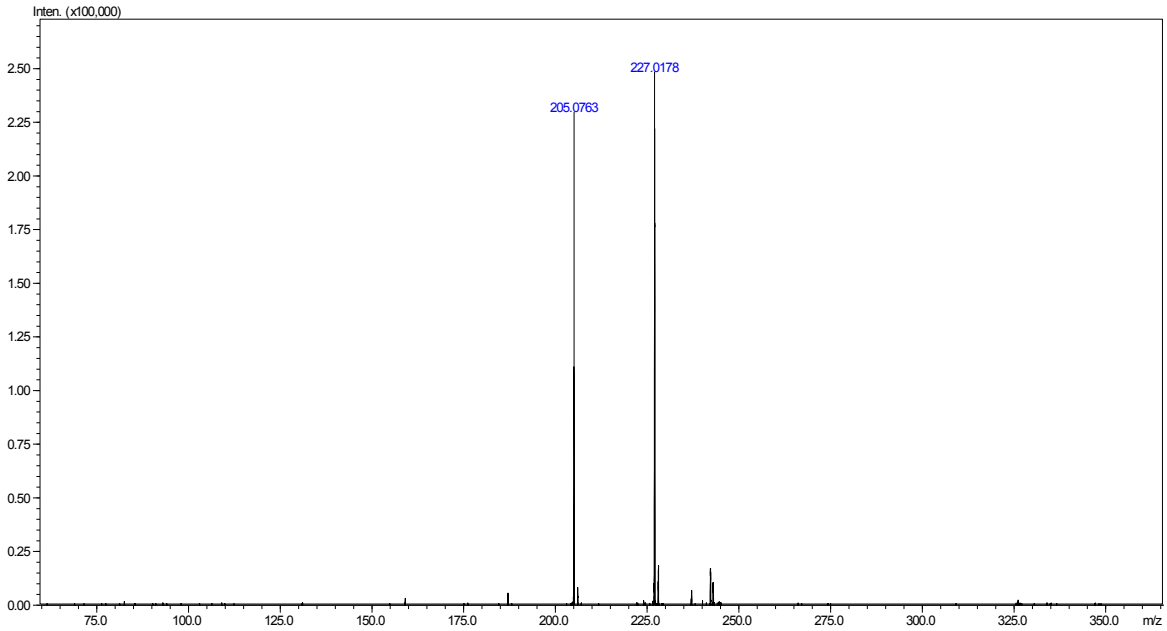


Figura AI.15 – Espectro de massas do composto **1.47** (ESI).

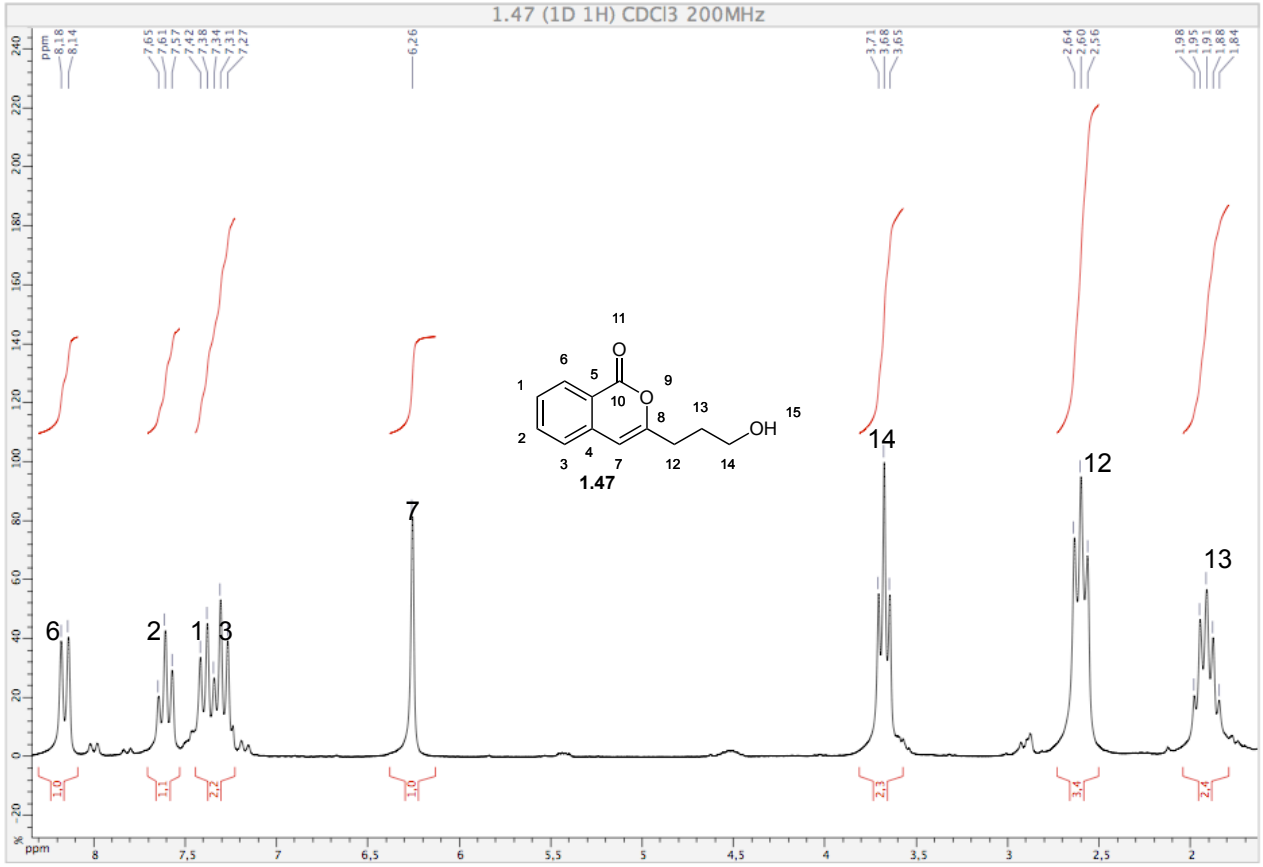


Figura AI.16 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.47** ($CDCl_3$/200 MHz).

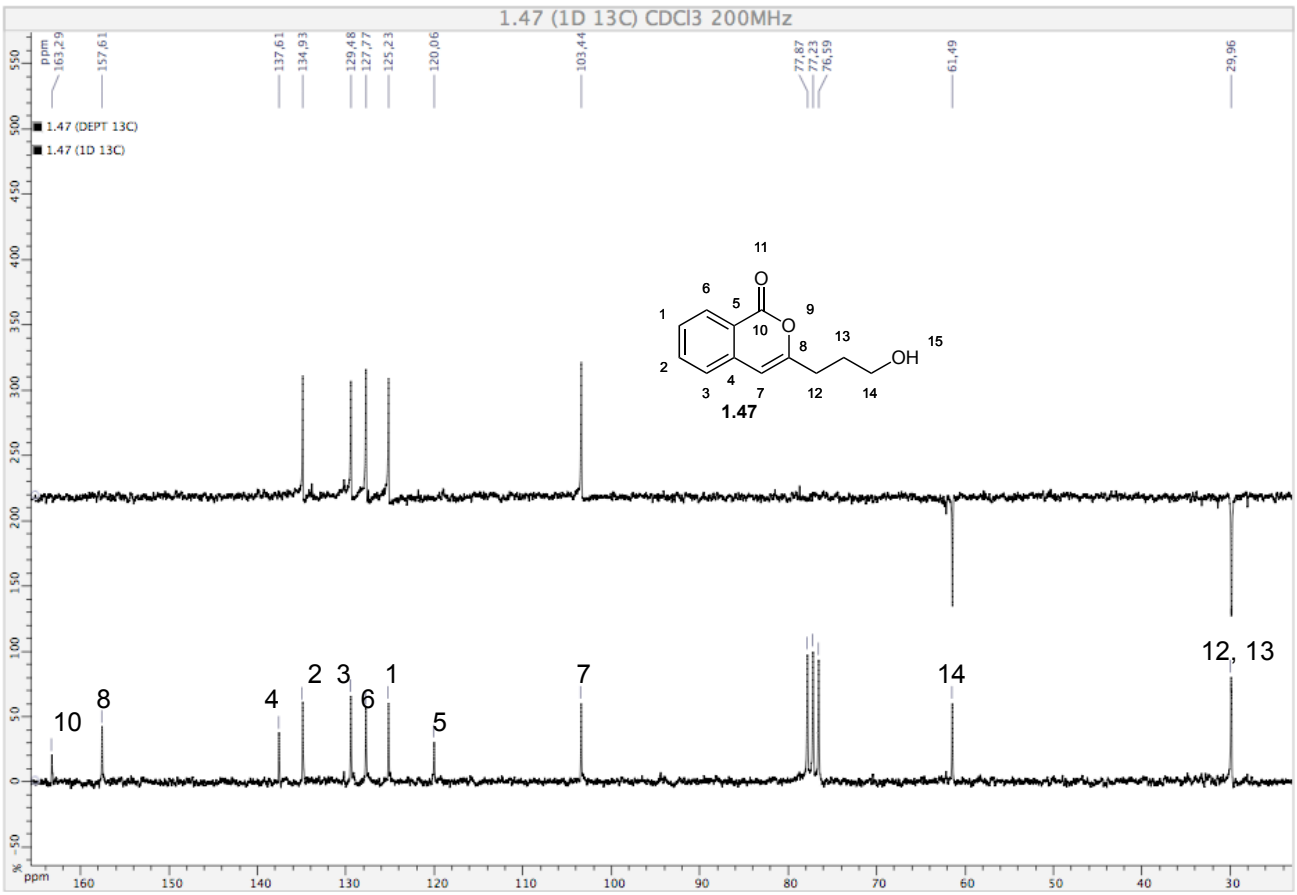


Figura AI.17 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.47** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.48

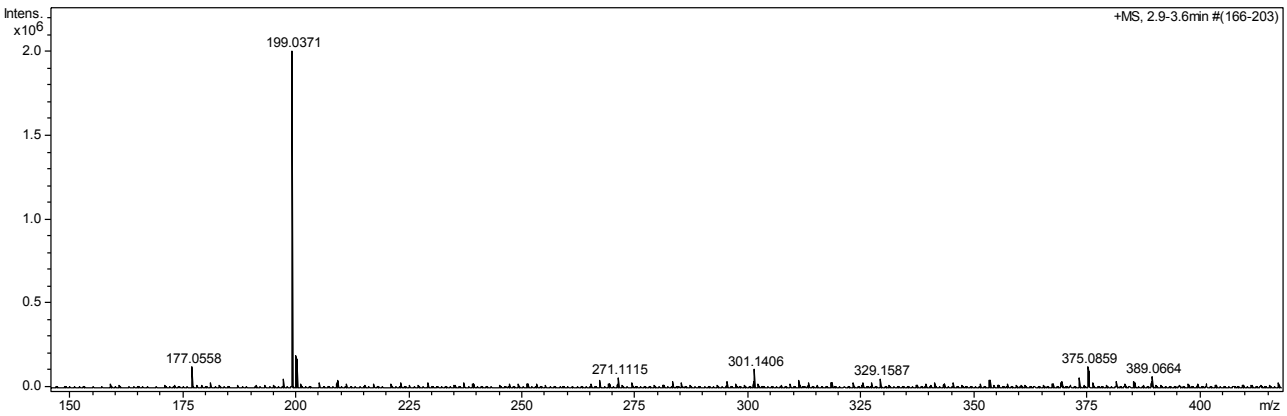


Figura AI.18 – Espectro de massas do composto **1.48** (ESI).

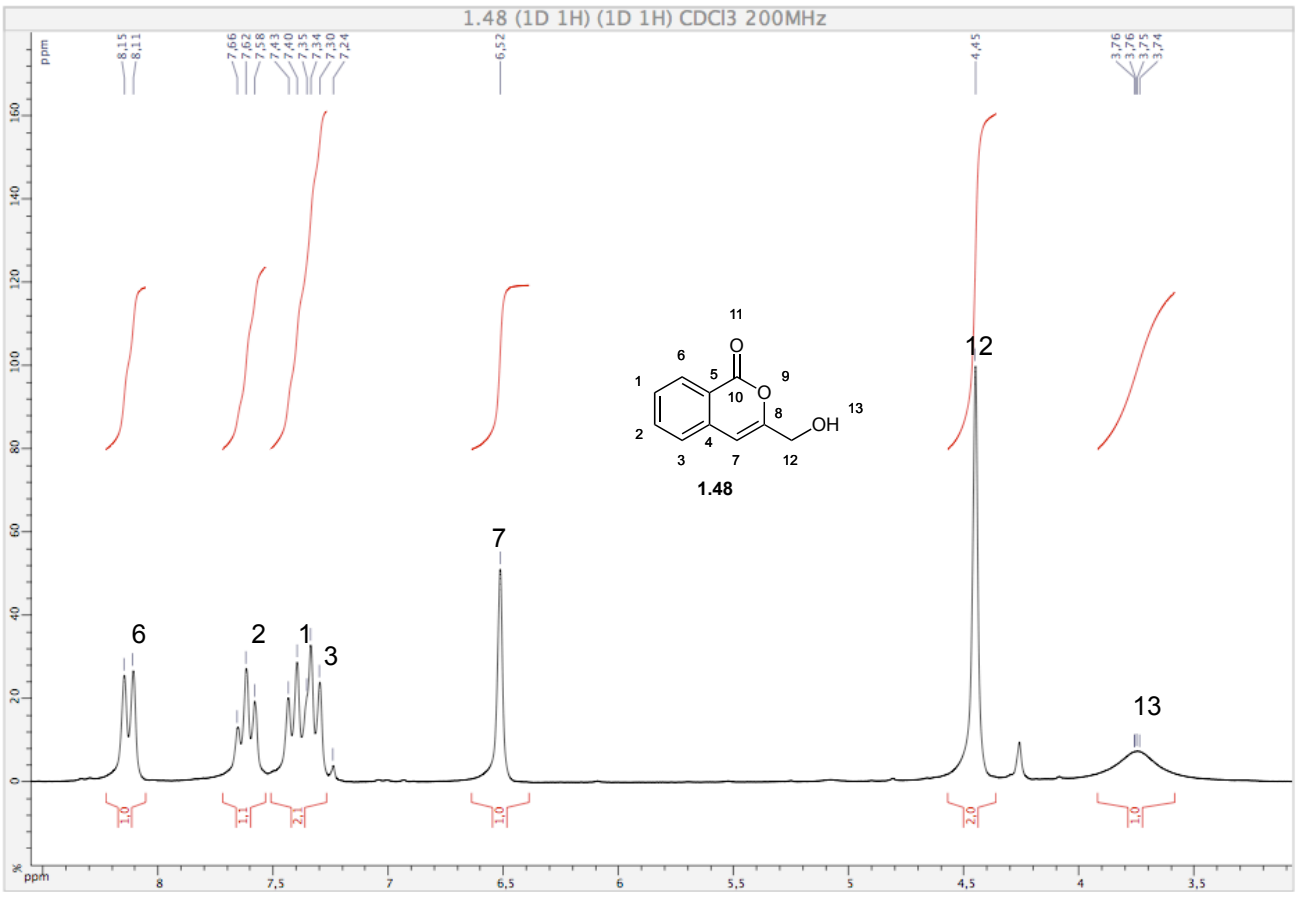


Figura AI.19 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.48** ($CDCl_3$/200 MHz).

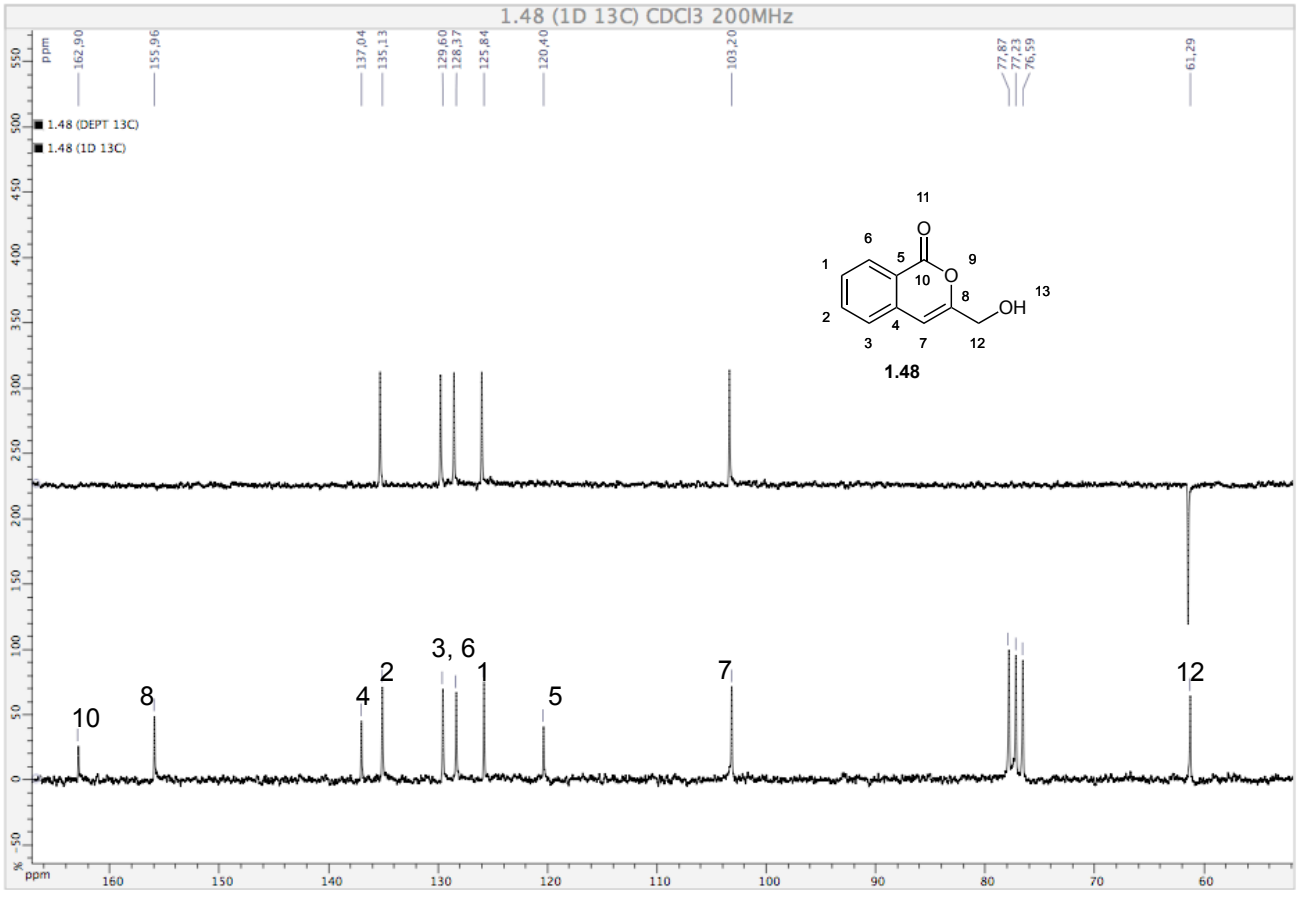


Figura AI.20 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.48** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.49

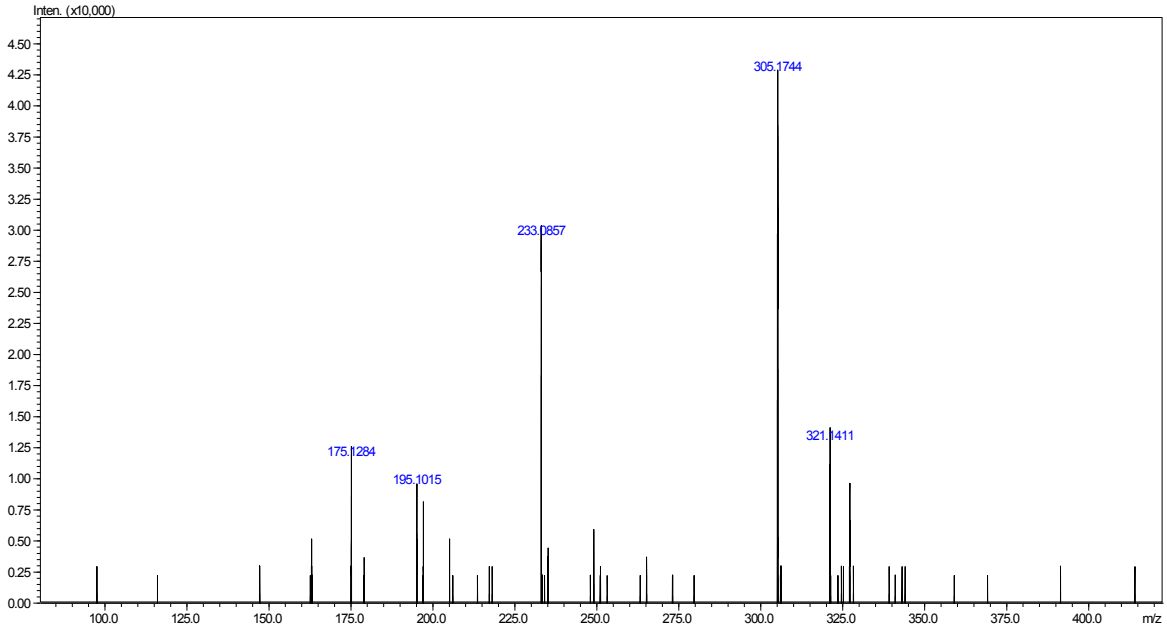


Figura AI.21 – Espectro de massas do composto **1.49** (ESI).

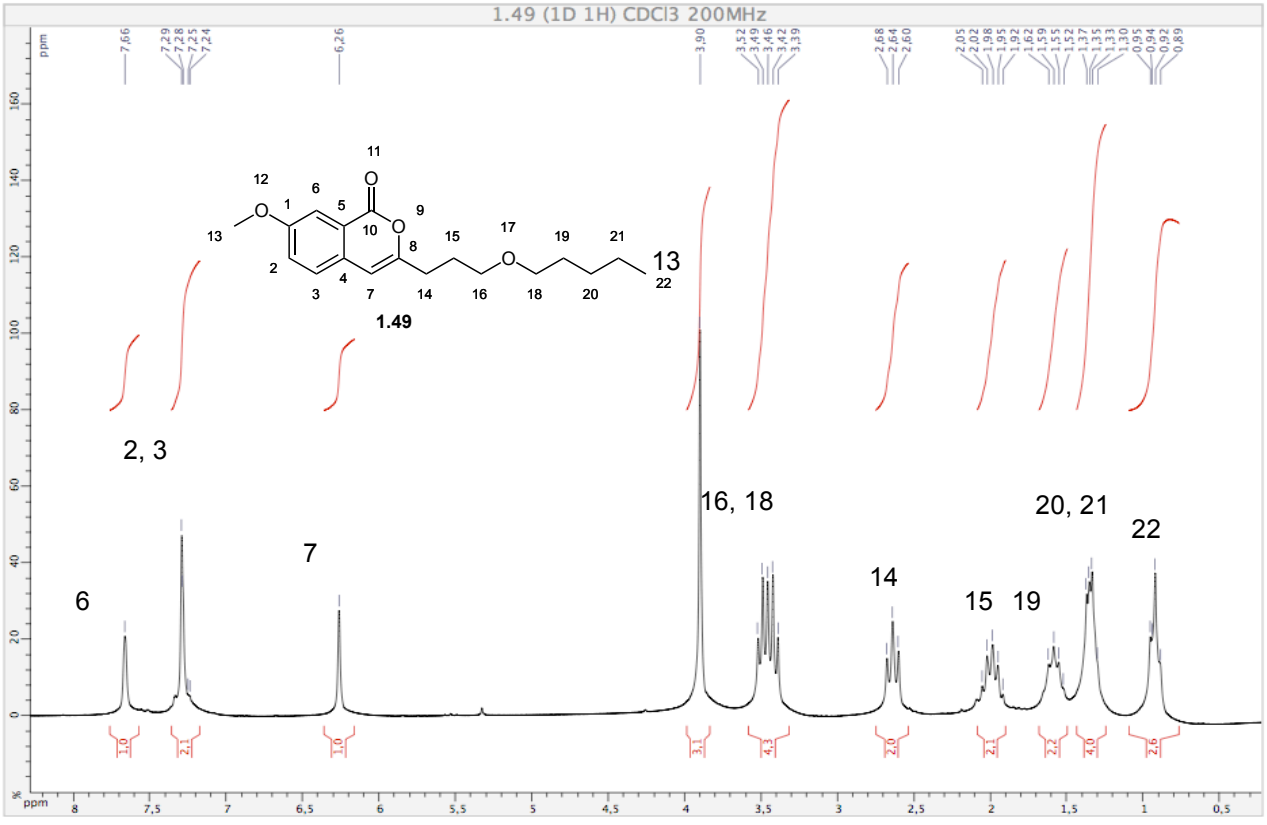


Figura AI.22 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.49** ($CDCl_3$/200 MHz).

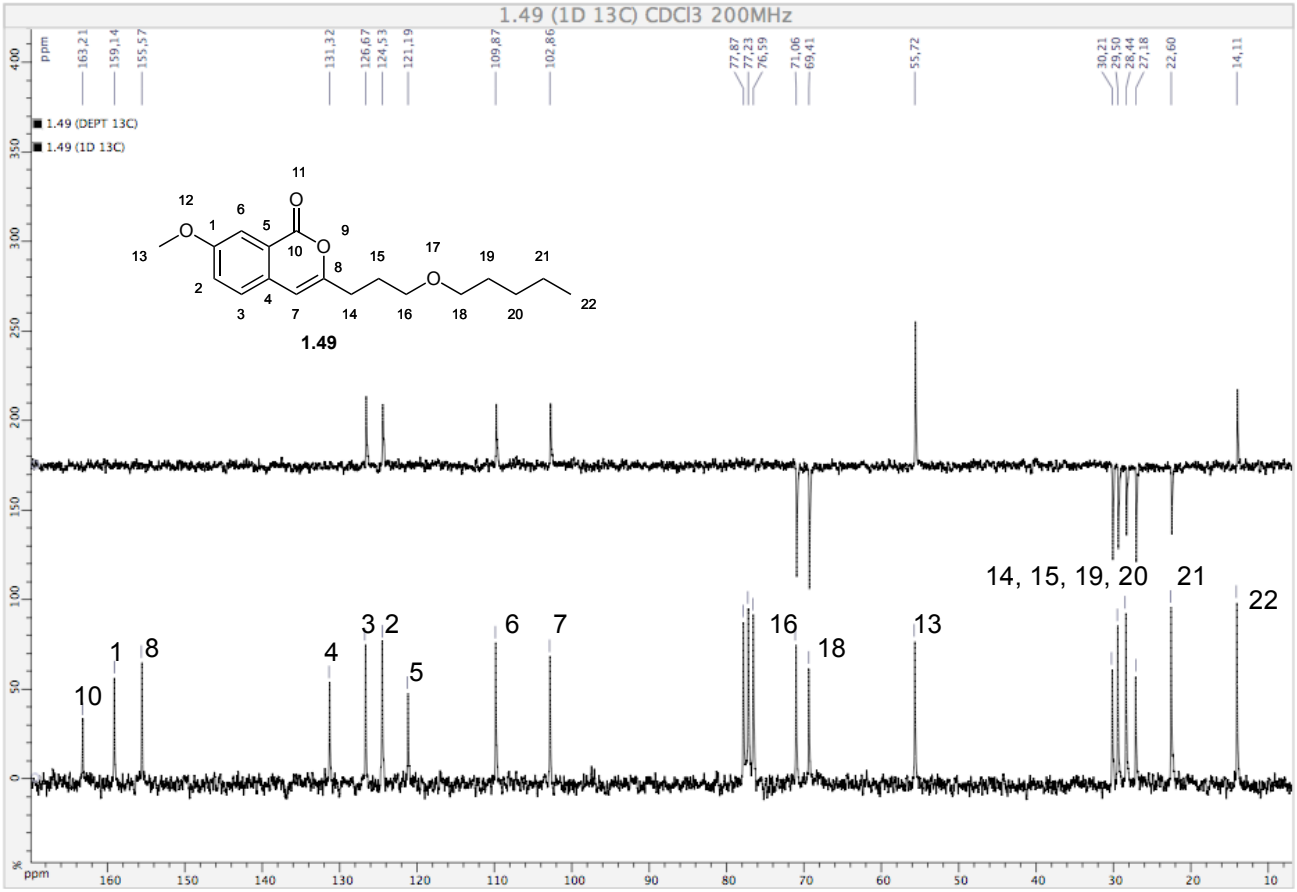


Figura AI.23 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.49** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.50

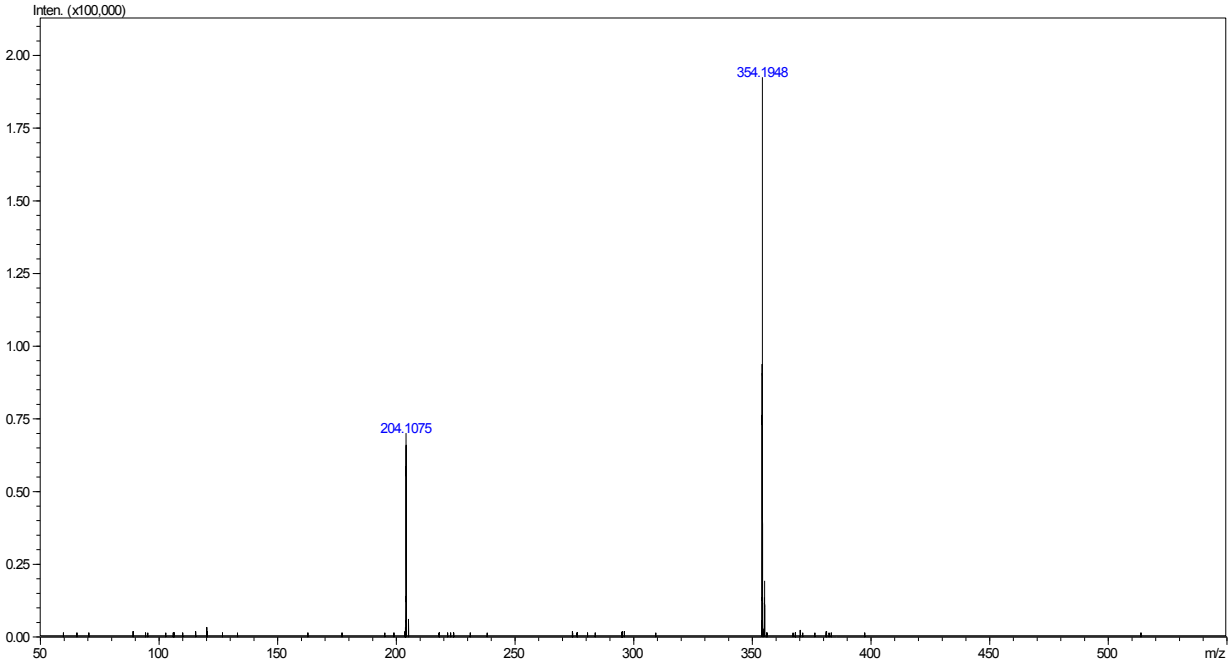


Figura AI.24 – Espectro de massas do composto **1.50** (ESI).

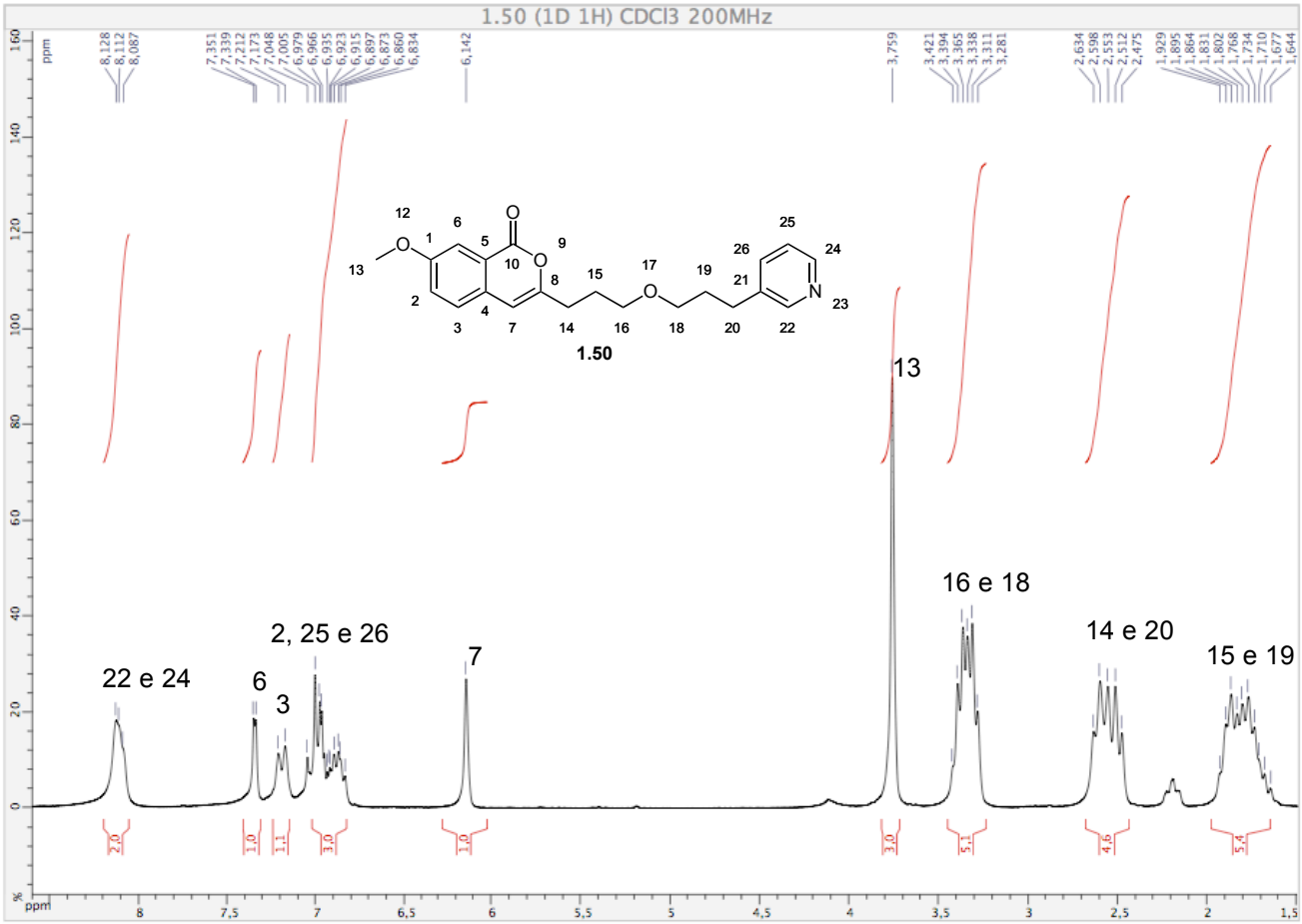


Figura AI.25 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.50** ($CDCl_3$/200 MHz).

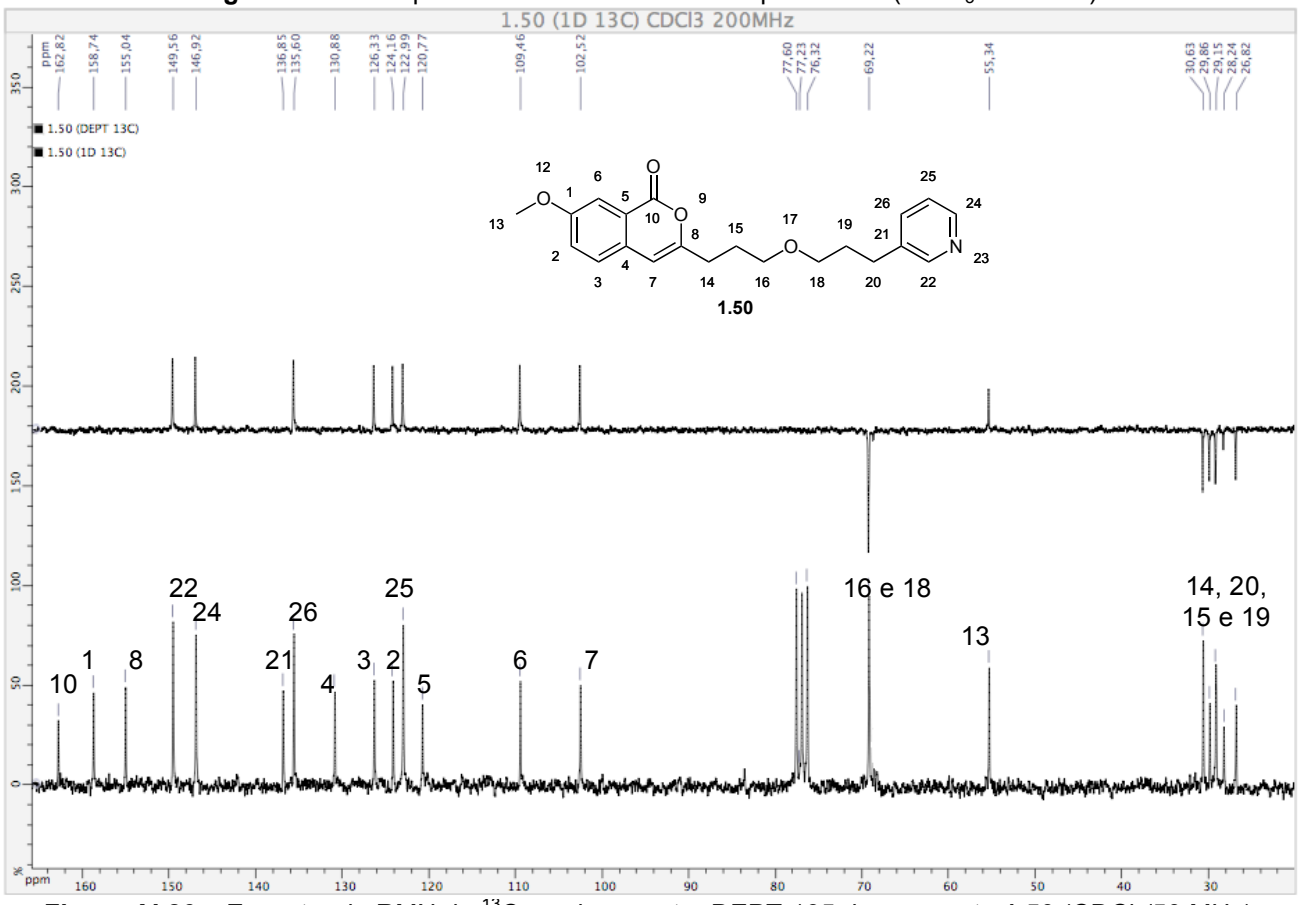


Figura AI.26 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.50** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.51

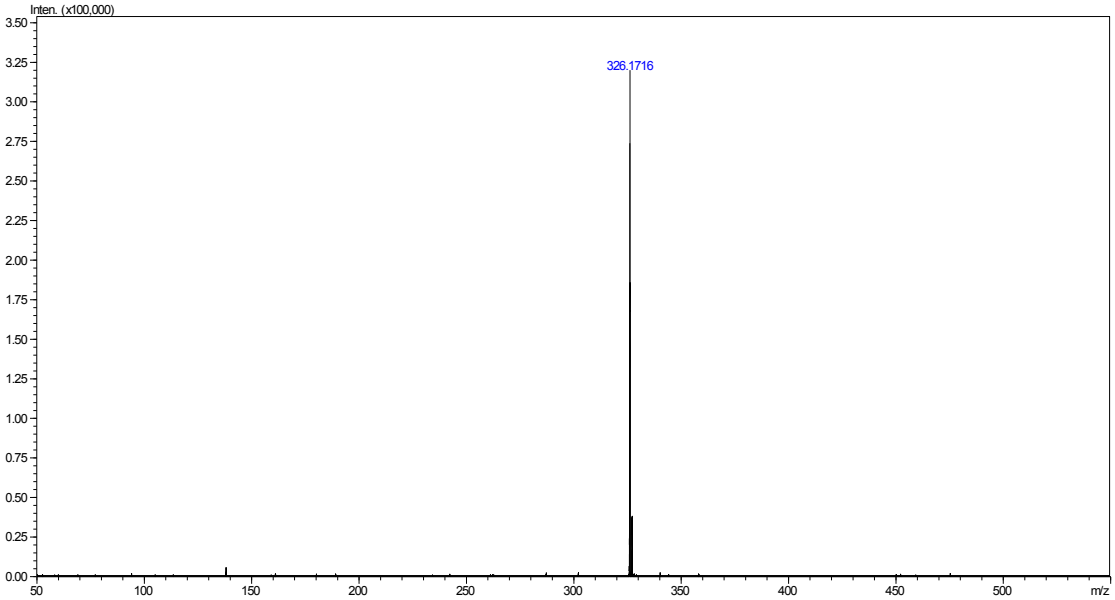


Figura AI.27 – Espectro de massas do composto **1.51** (ESI).

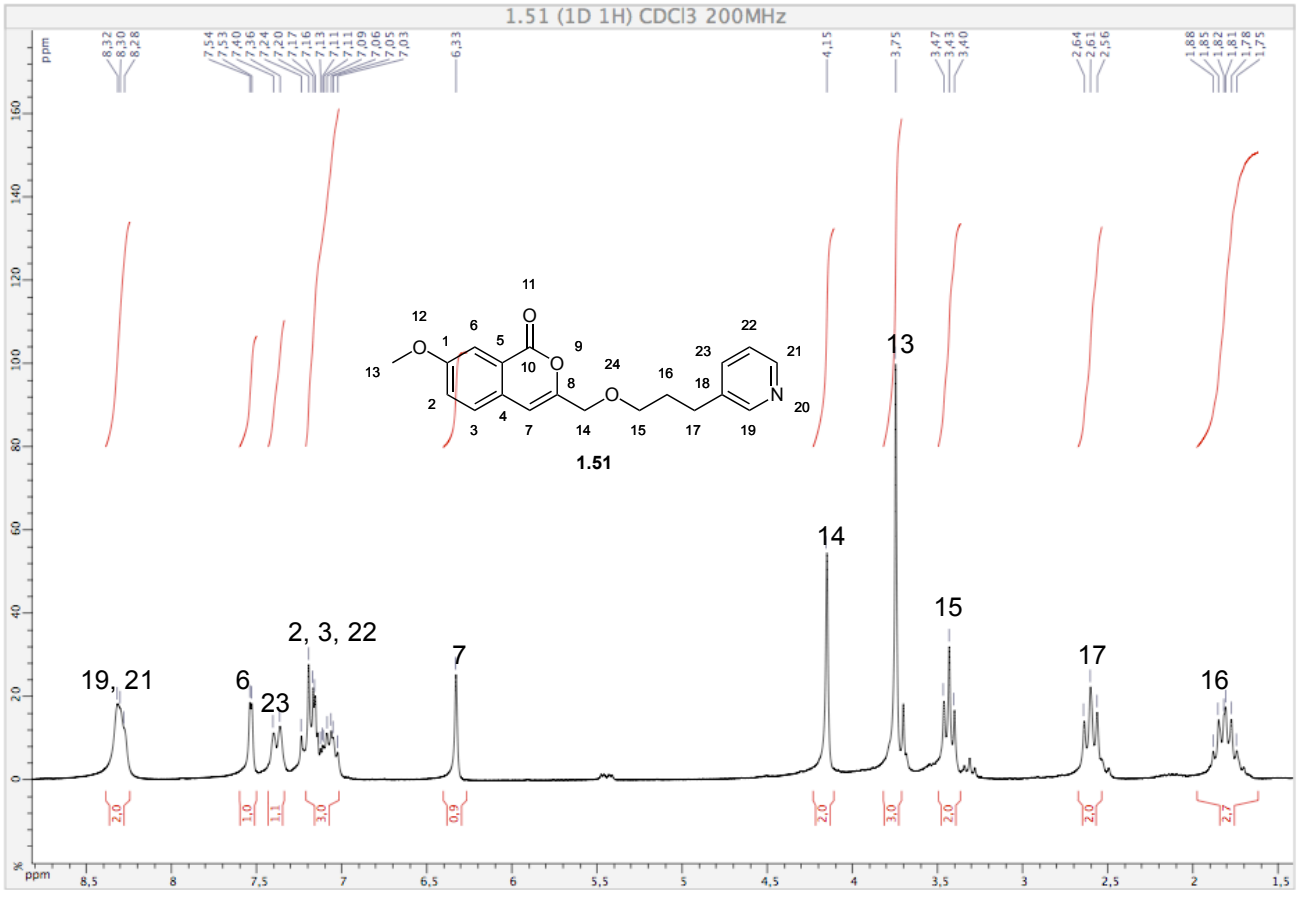


Figura AI.28 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.51** ($CDCl_3$/200 MHz).

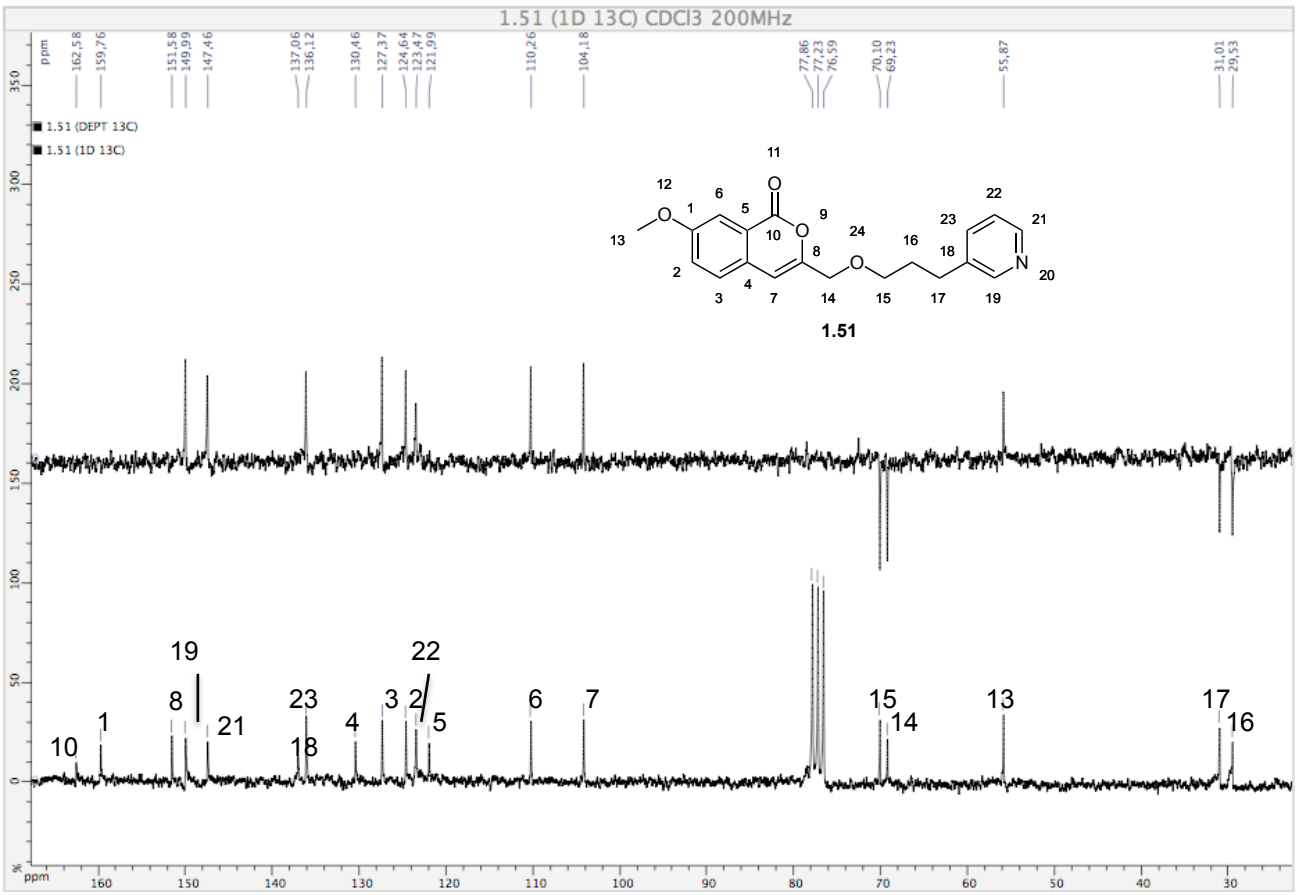


Figura AI.29 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.51** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.52

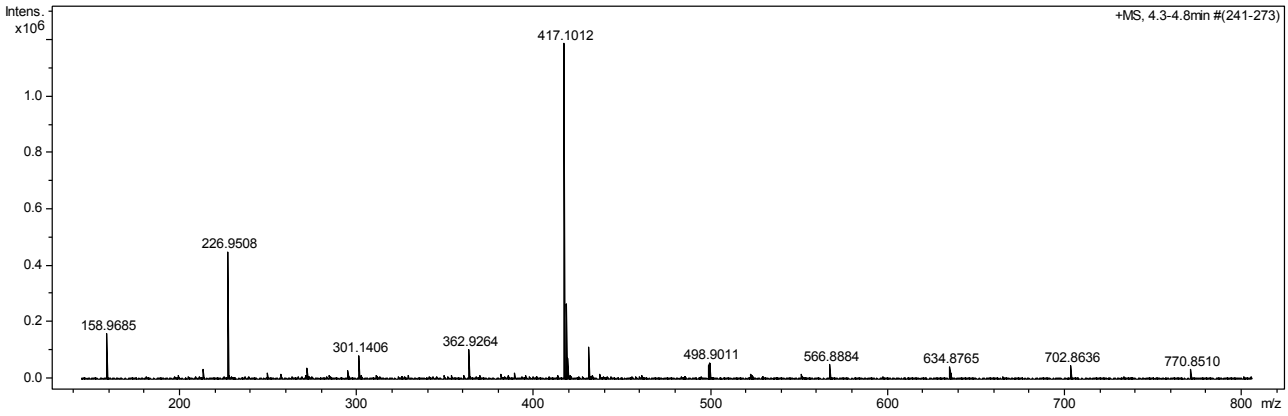


Figura AI.30 – Espectro de massas do composto **1.52** (ESI).

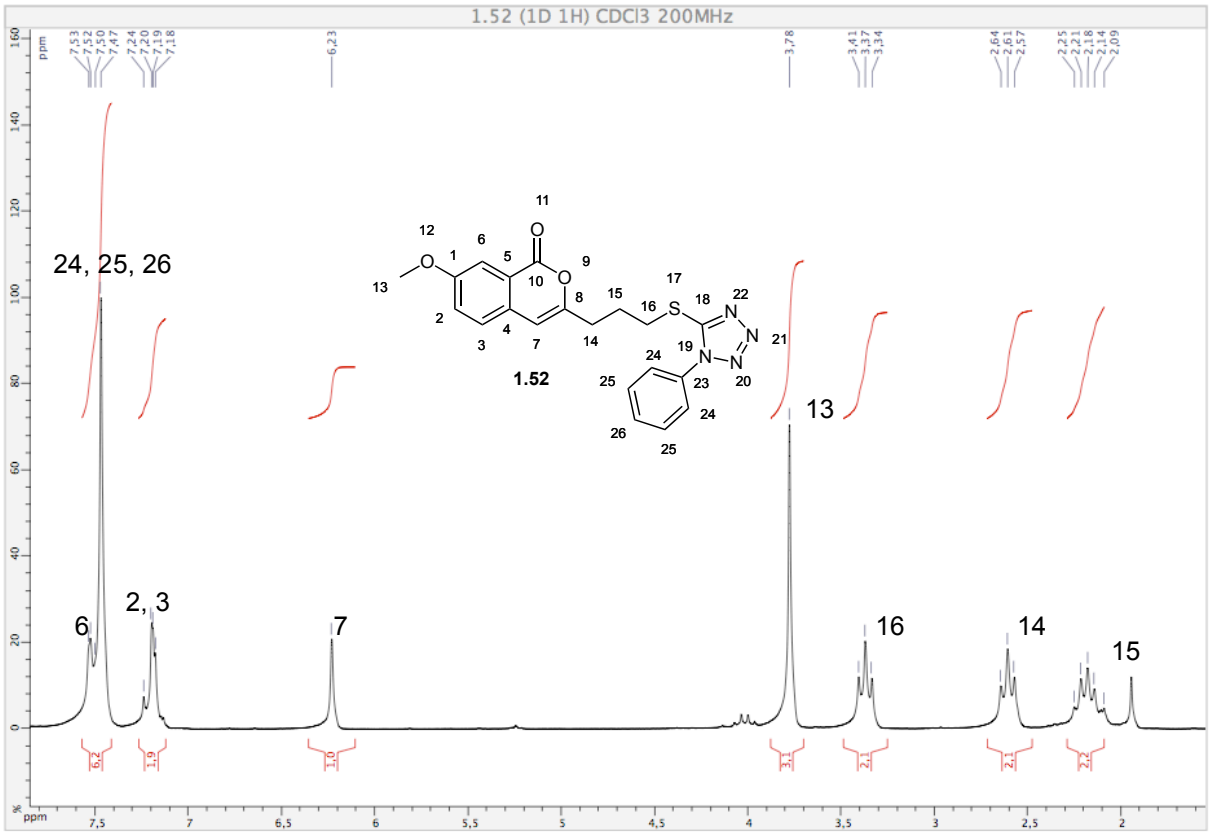


Figura AI.31 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.52** ($CDCl_3$/200 MHz).

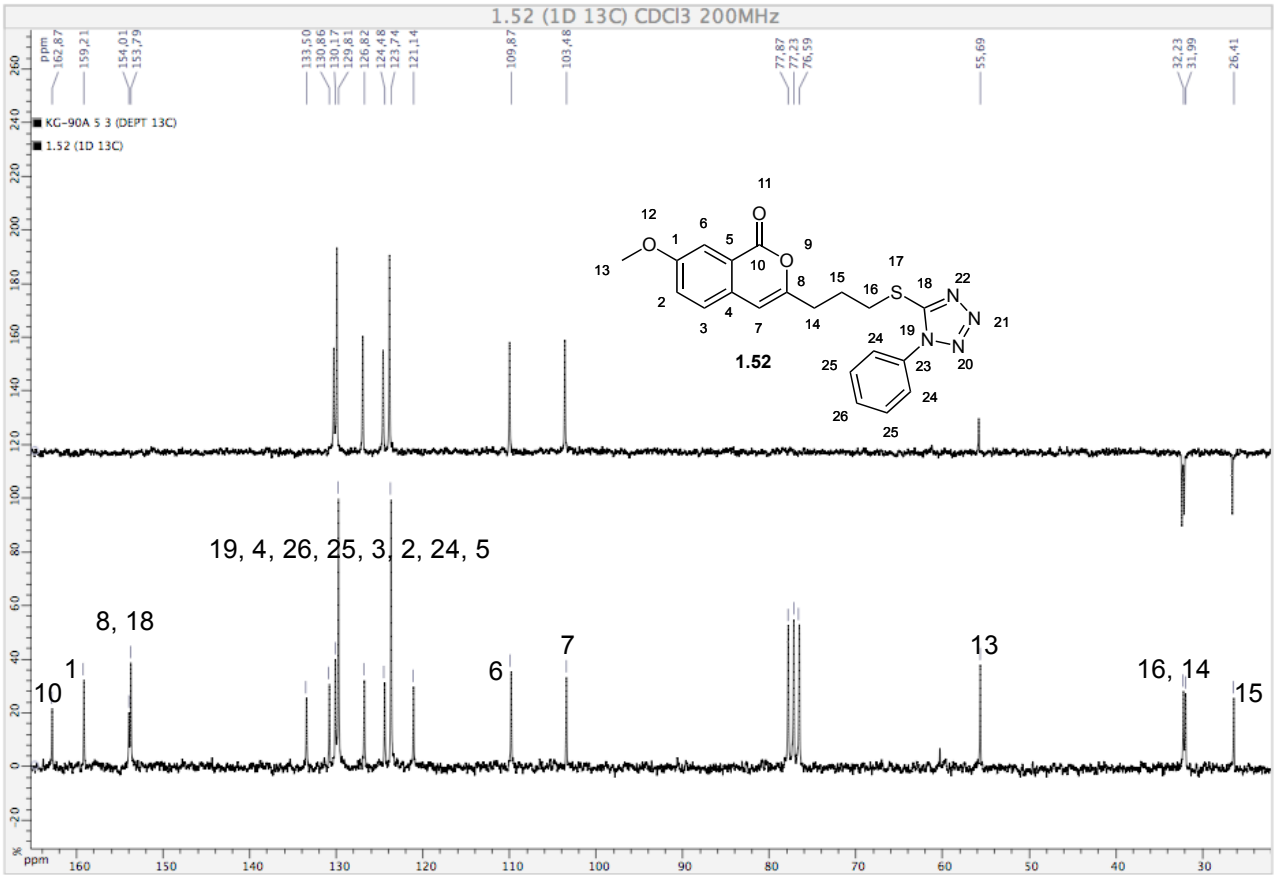


Figura AI.32 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.52** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.53

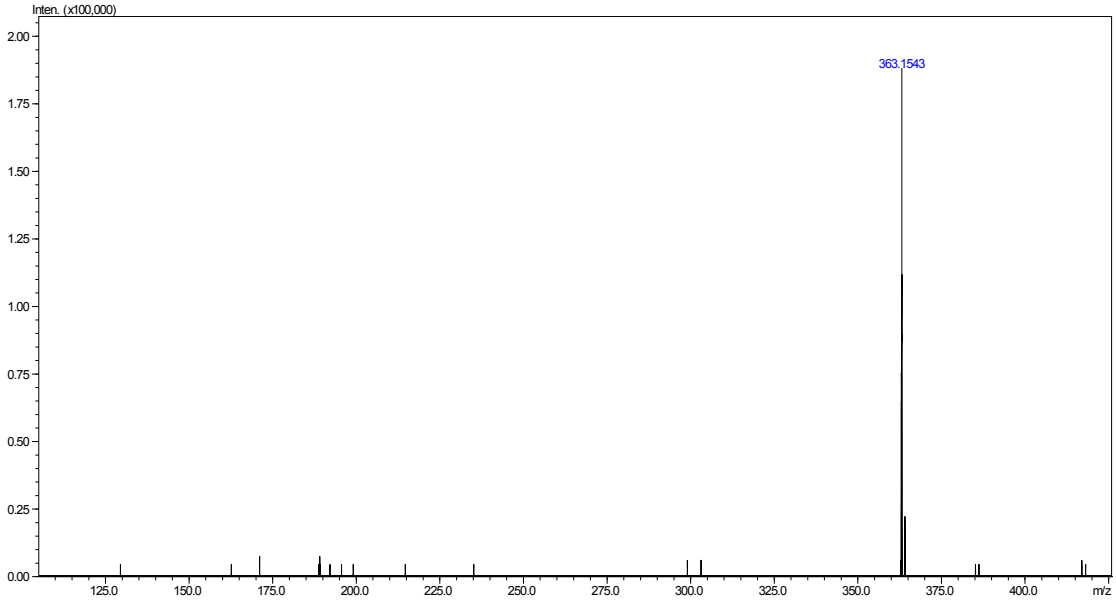


Figura AI.33 – Espectro de massas do composto **1.53** (ESI).

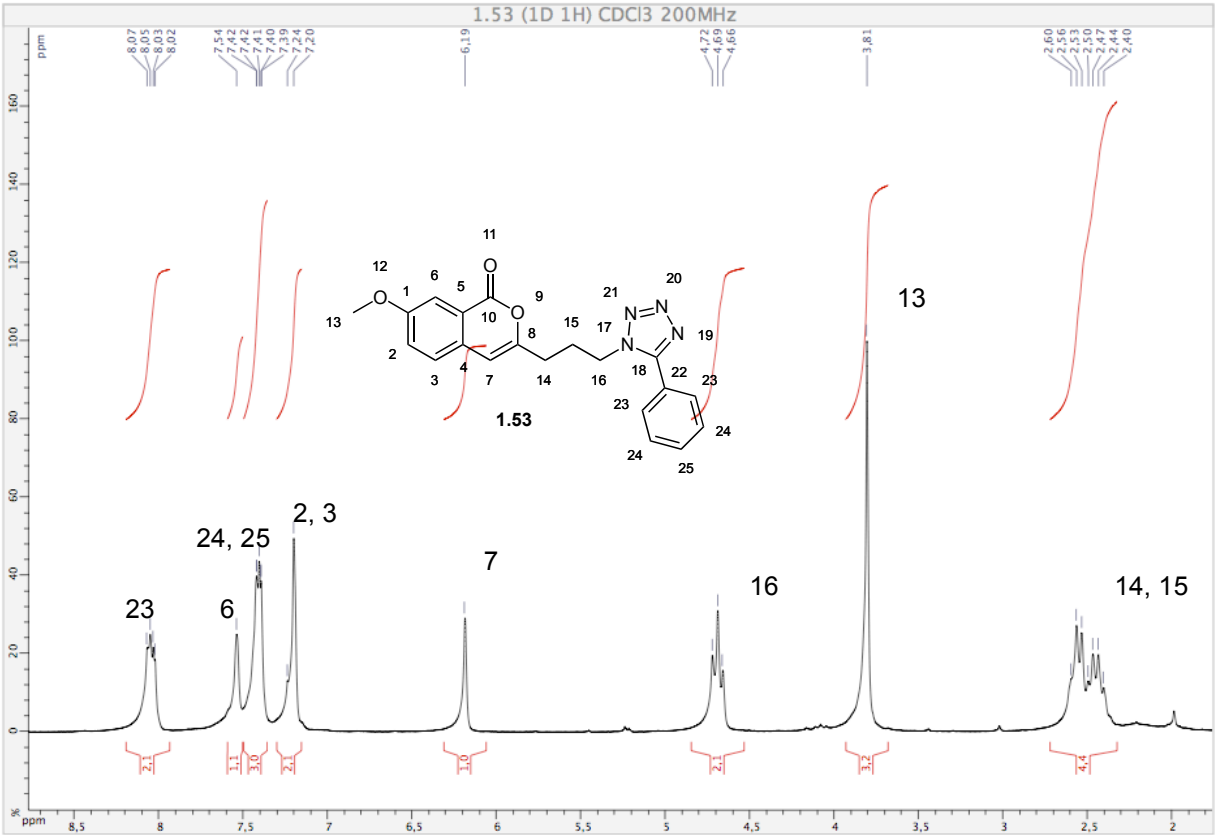


Figura AI.34 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.53** ($CDCl_3$/200 MHz).

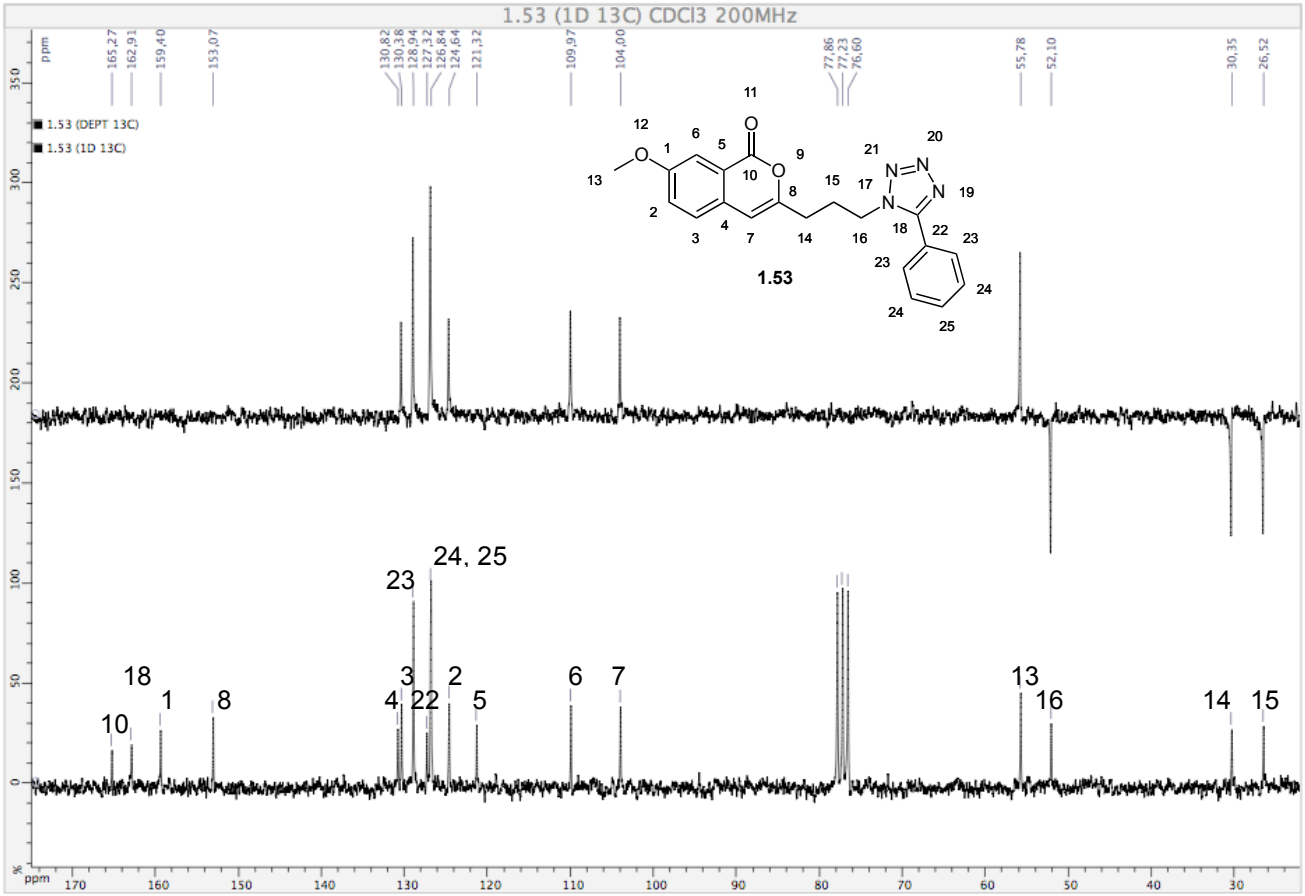


Figura AI.35 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.53** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.54

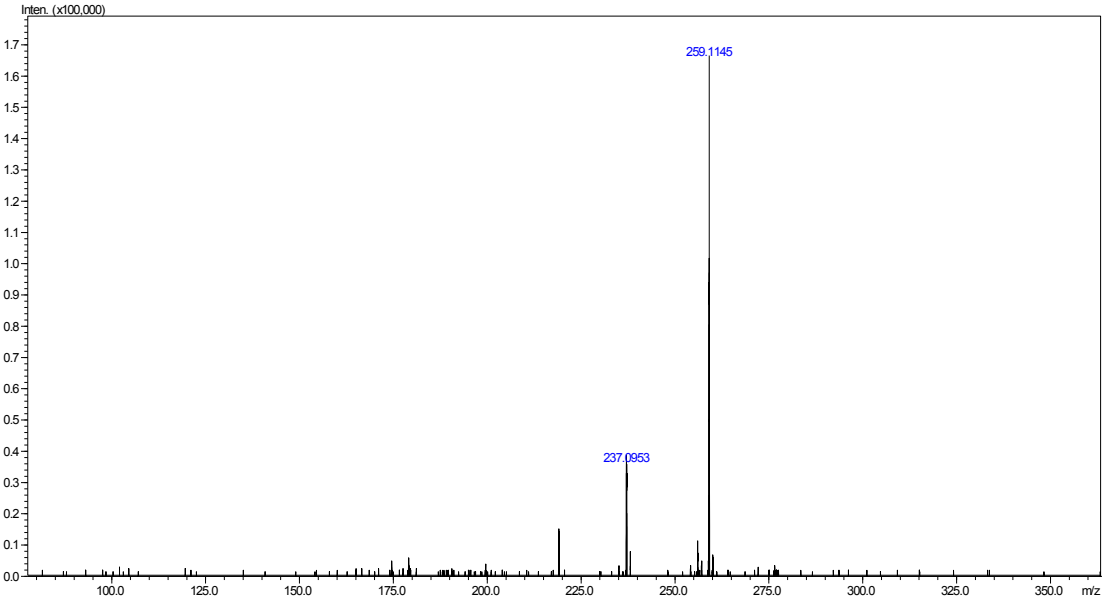


Figura AI.36 – Espectro de massas do composto **1.54** (ESI).

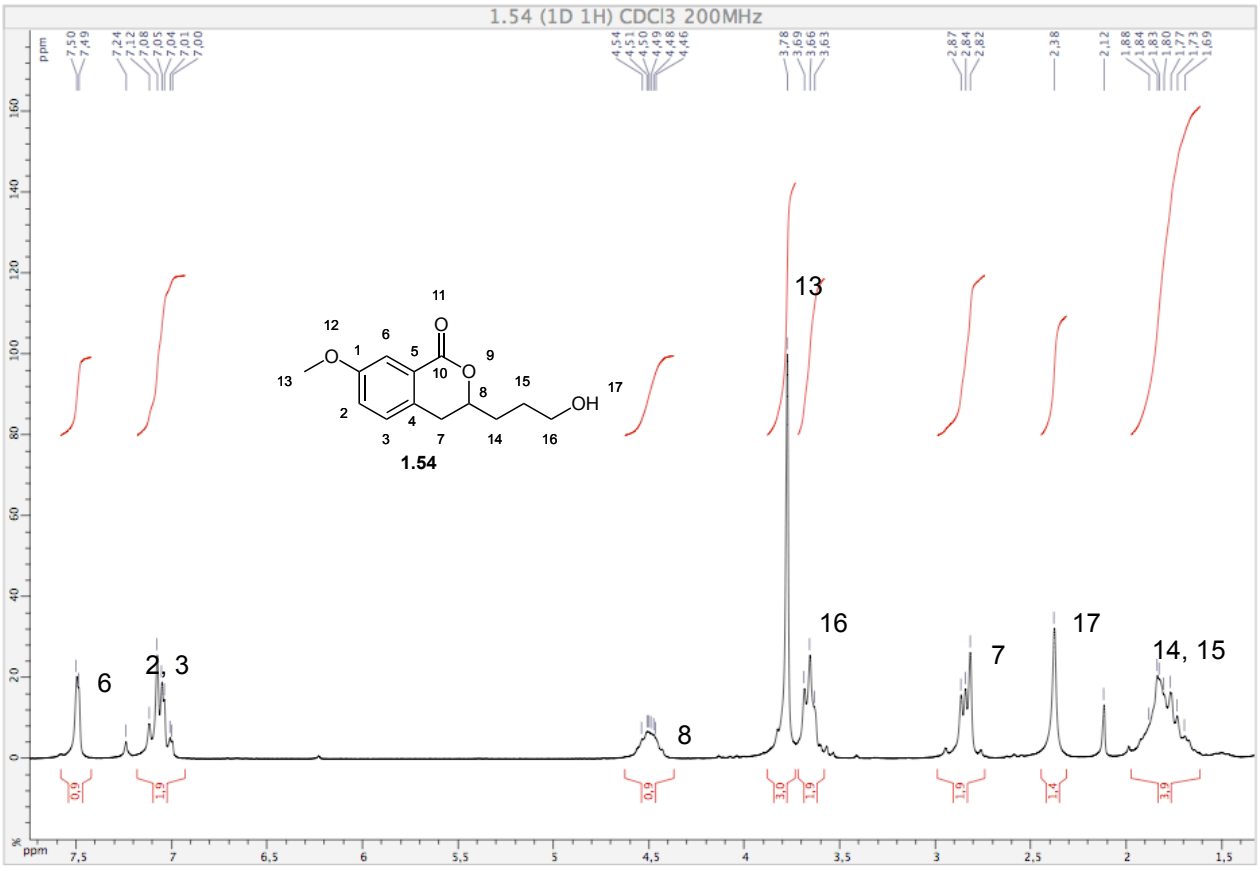


Figura AI.37 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.54** ($CDCl_3$/200 MHz).

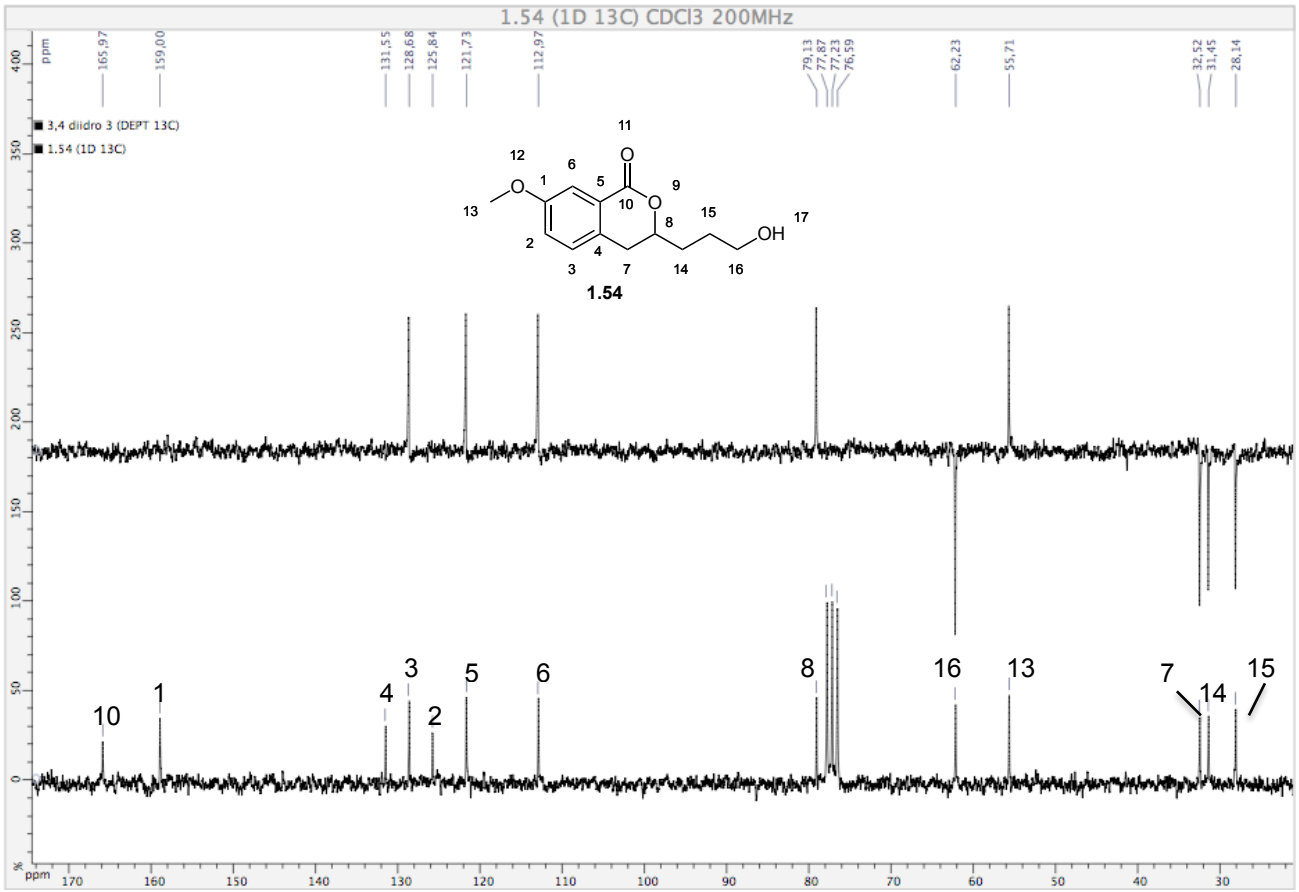


Figura AI.38 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.54** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.55

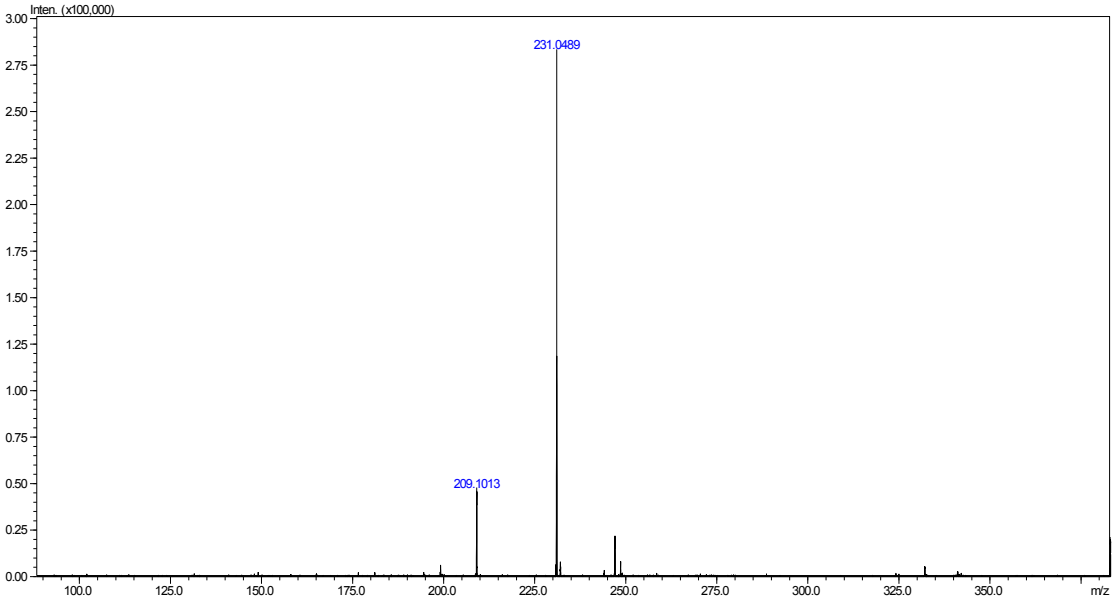


Figura AI.39 – Espectro de massas do composto **1.55** (ESI).

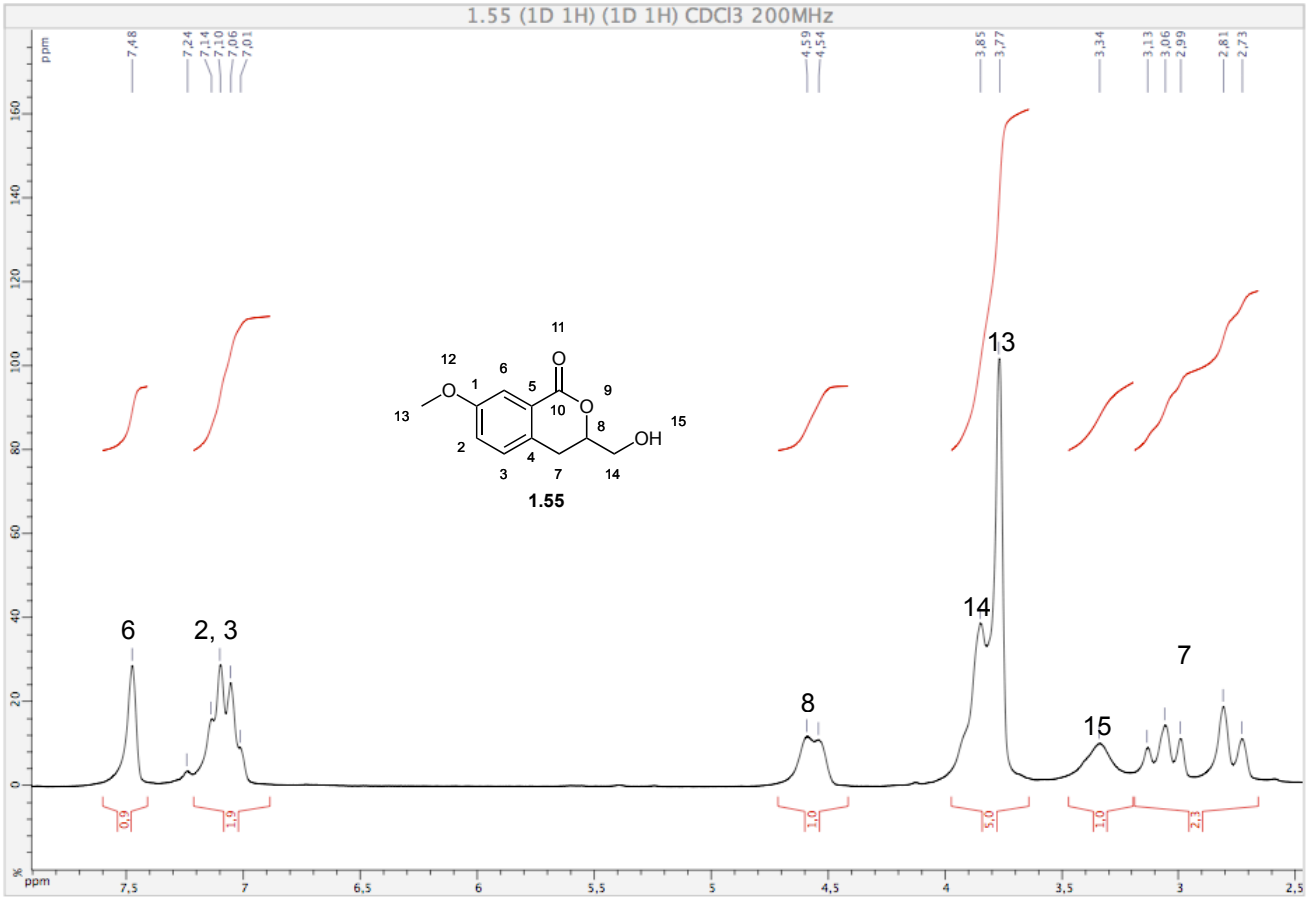


Figura AI.40 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.55** ($CDCl_3$/200 MHz).

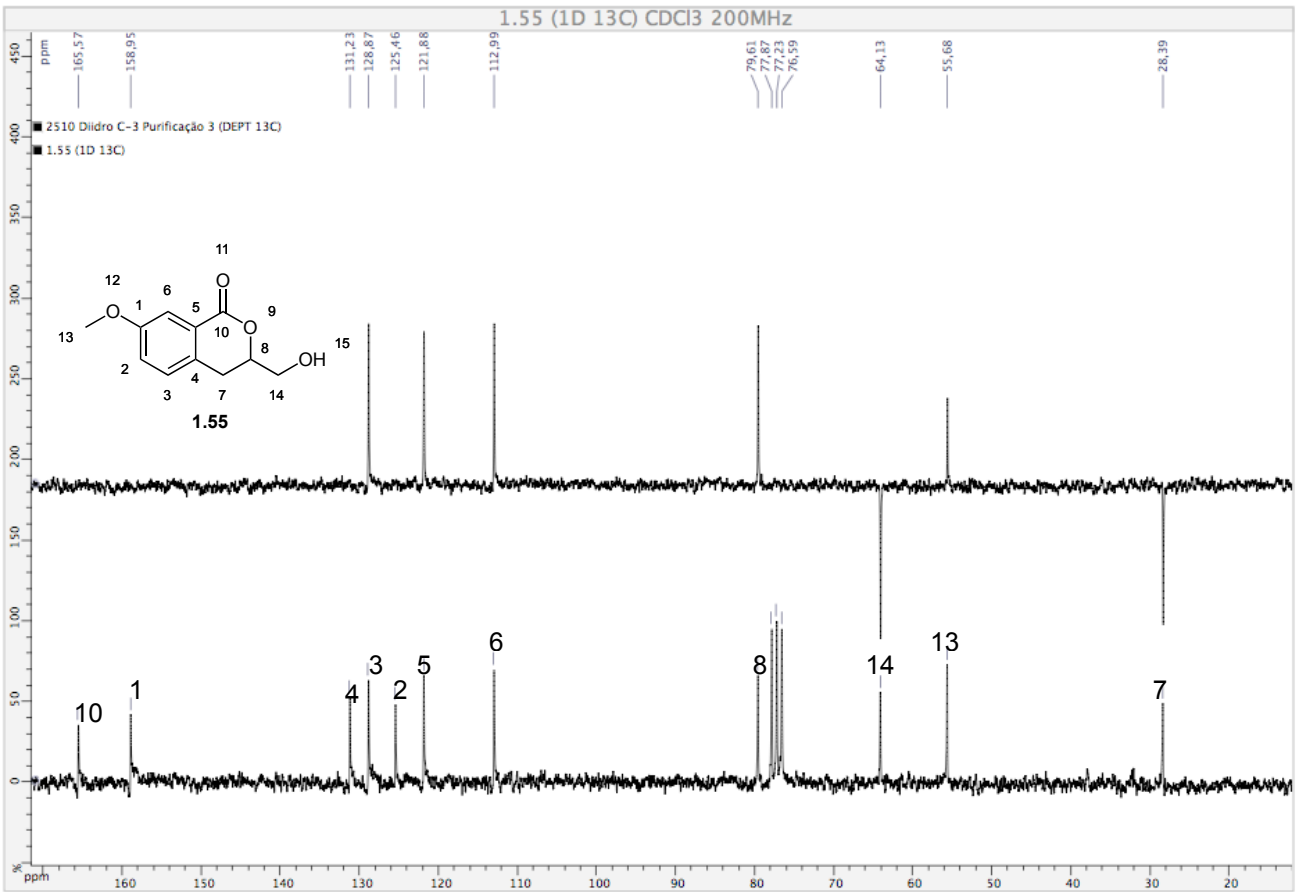


Figura AI.41 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.55** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.57

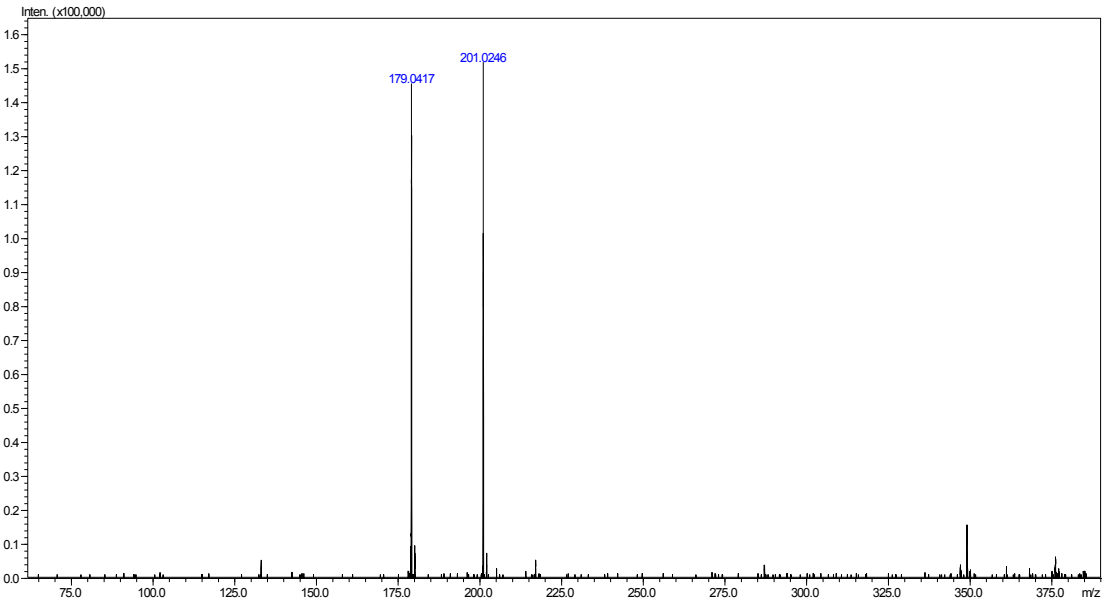


Figura AI.42 – Espectro de massas do composto **1.57** (ESI).

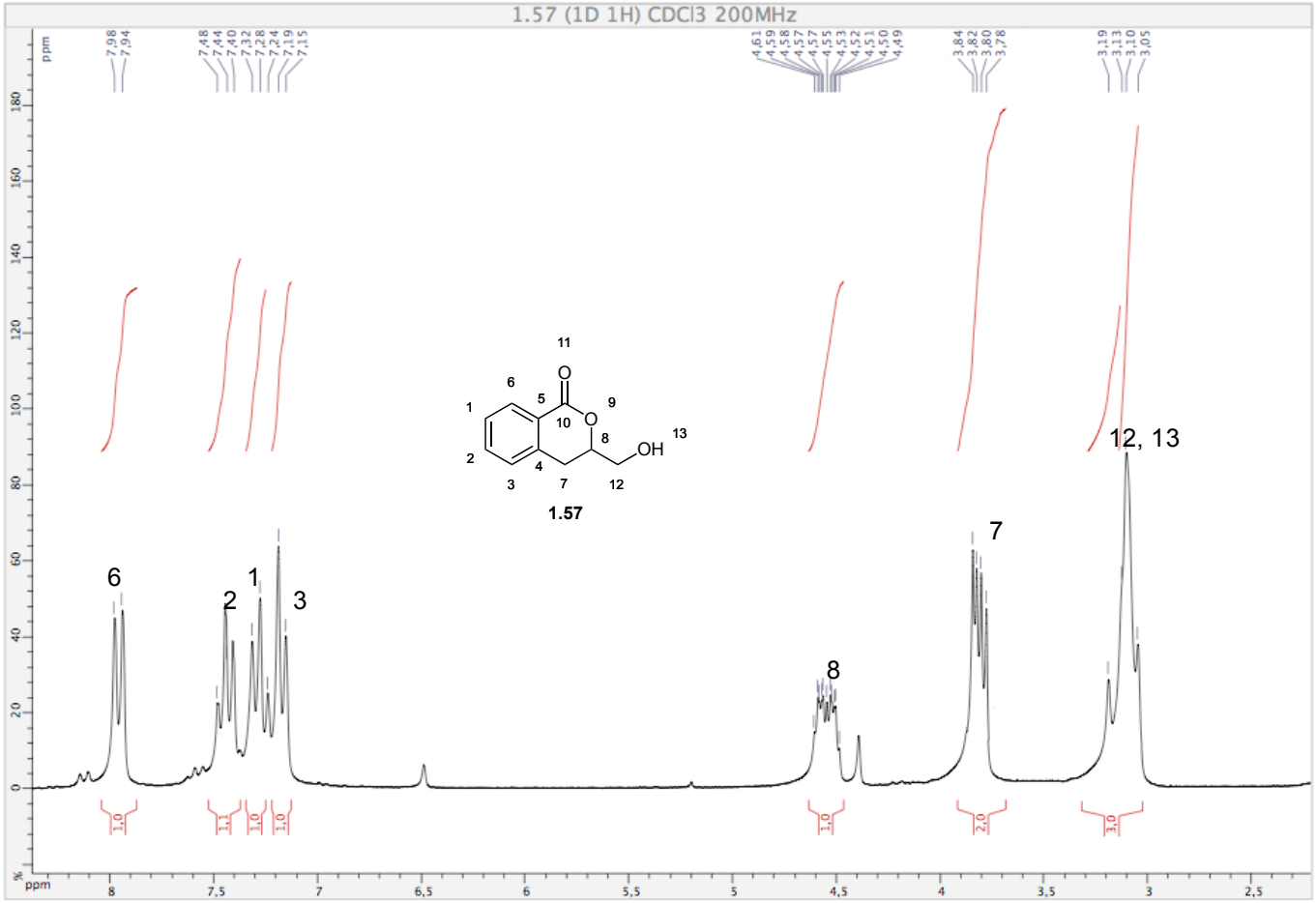


Figura AI.43 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.57** ($CDCl_3$/200 MHz).

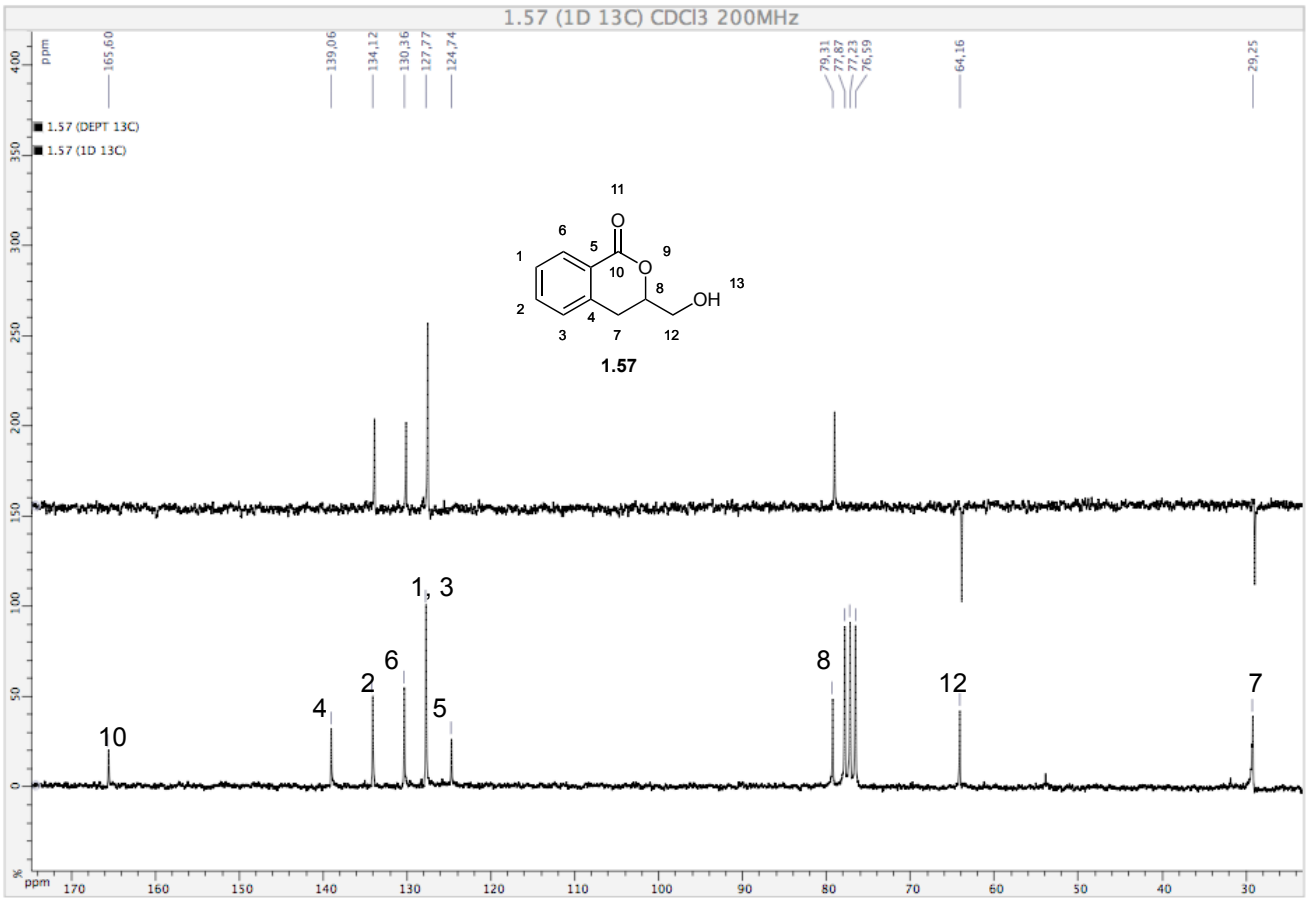


Figura AI.44 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.55** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.58

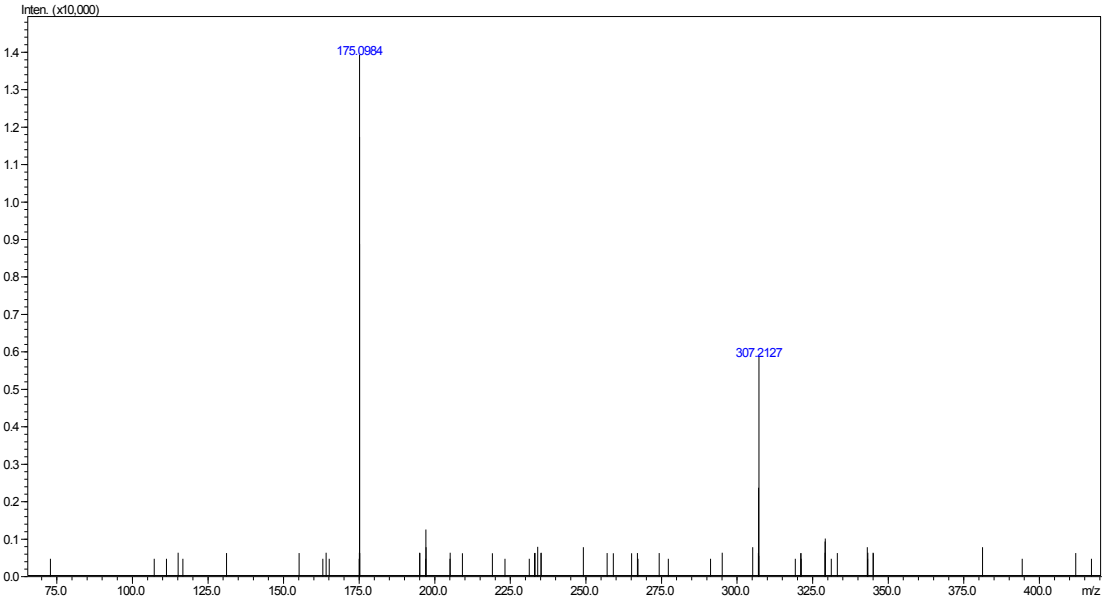


Figura AI.45 – Espectro de massas do composto **1.58** (ESI).

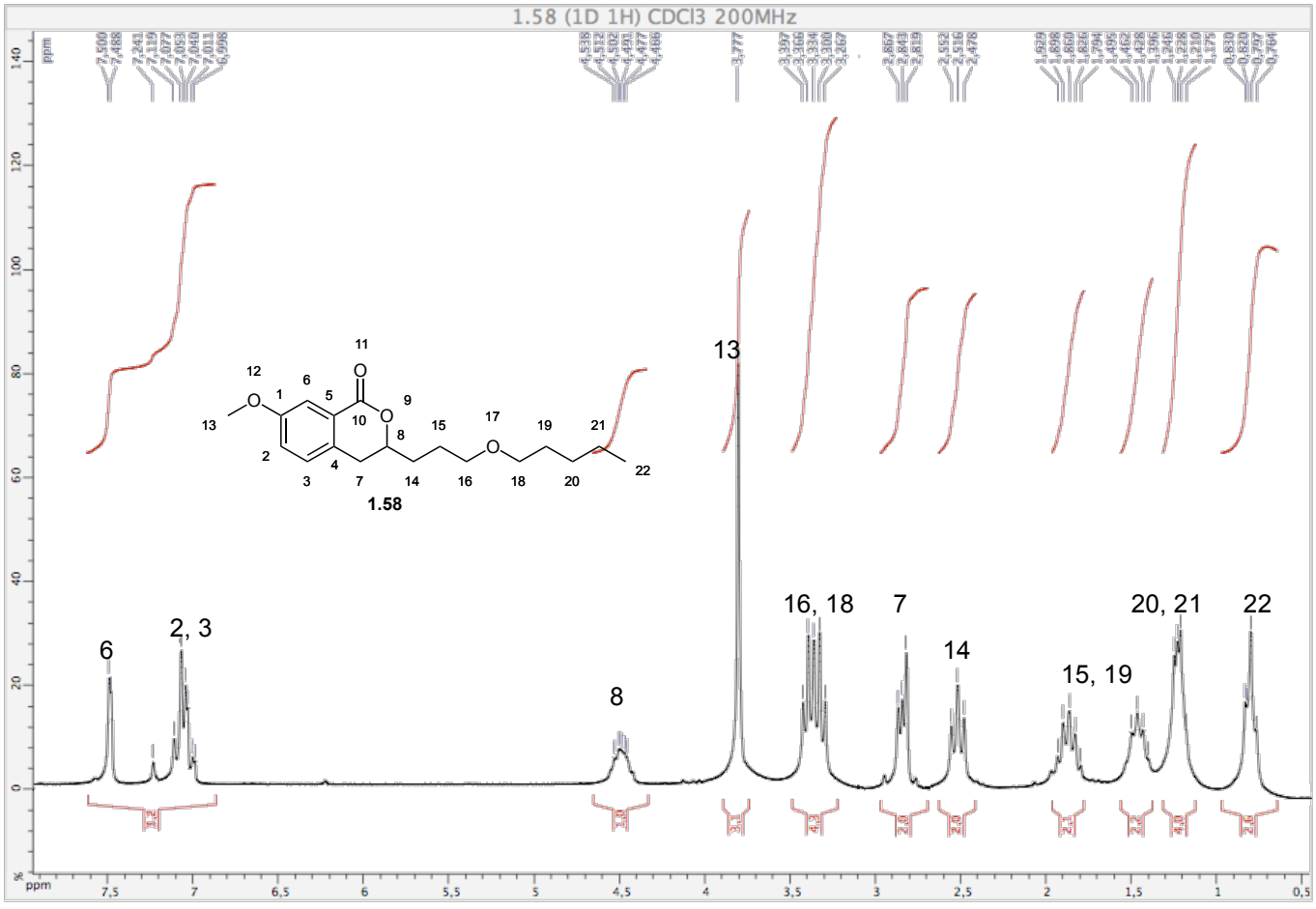


Figura AI.46 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.58** ($CDCl_3$/200 MHz).

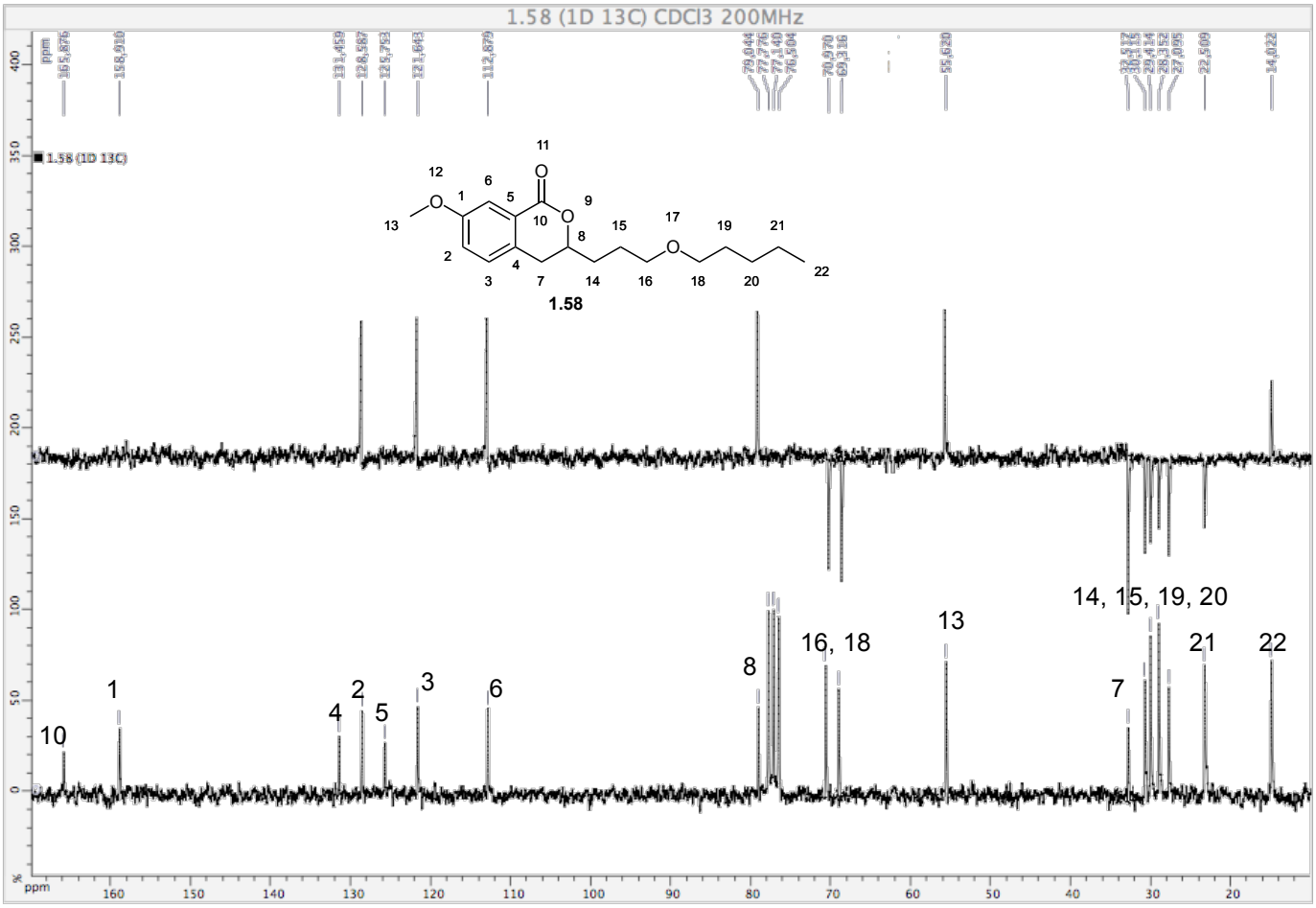


Figura AI.47 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.58** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.61

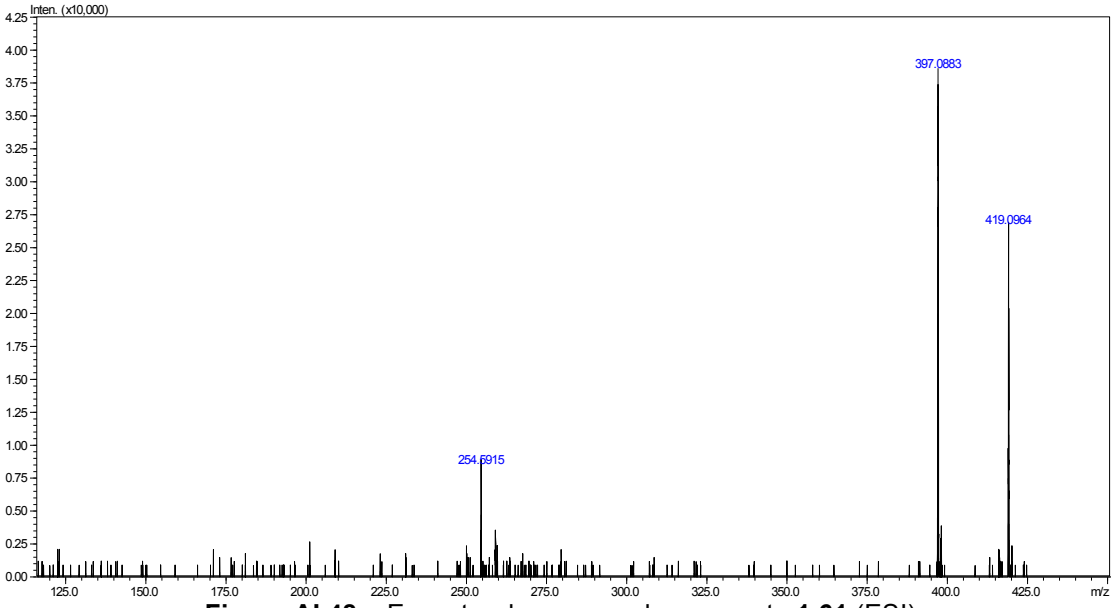


Figura AI.48 – Espectro de massas do composto **1.61** (ESI).

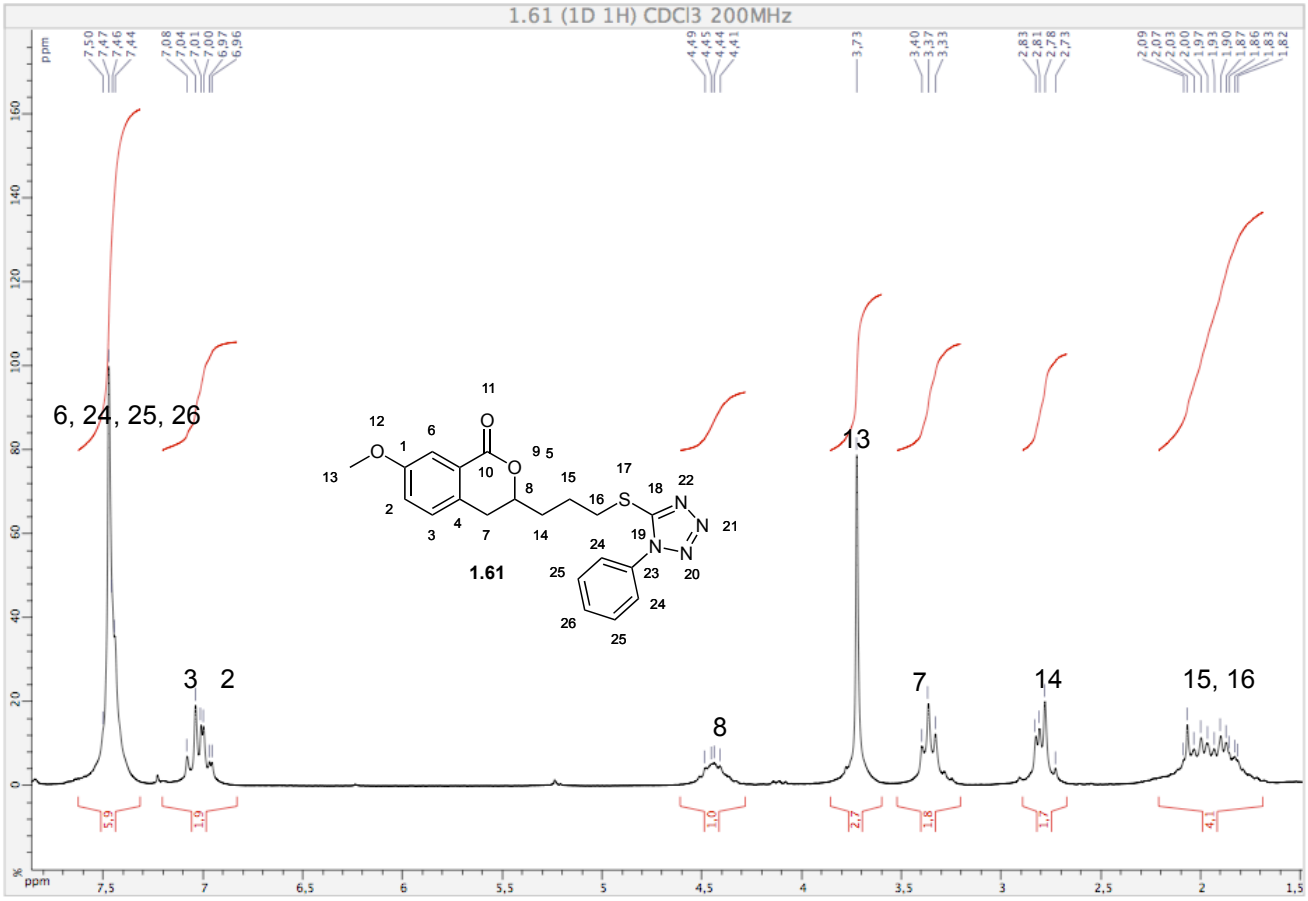


Figura AI.49 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.61** ($CDCl_3$/200 MHz).

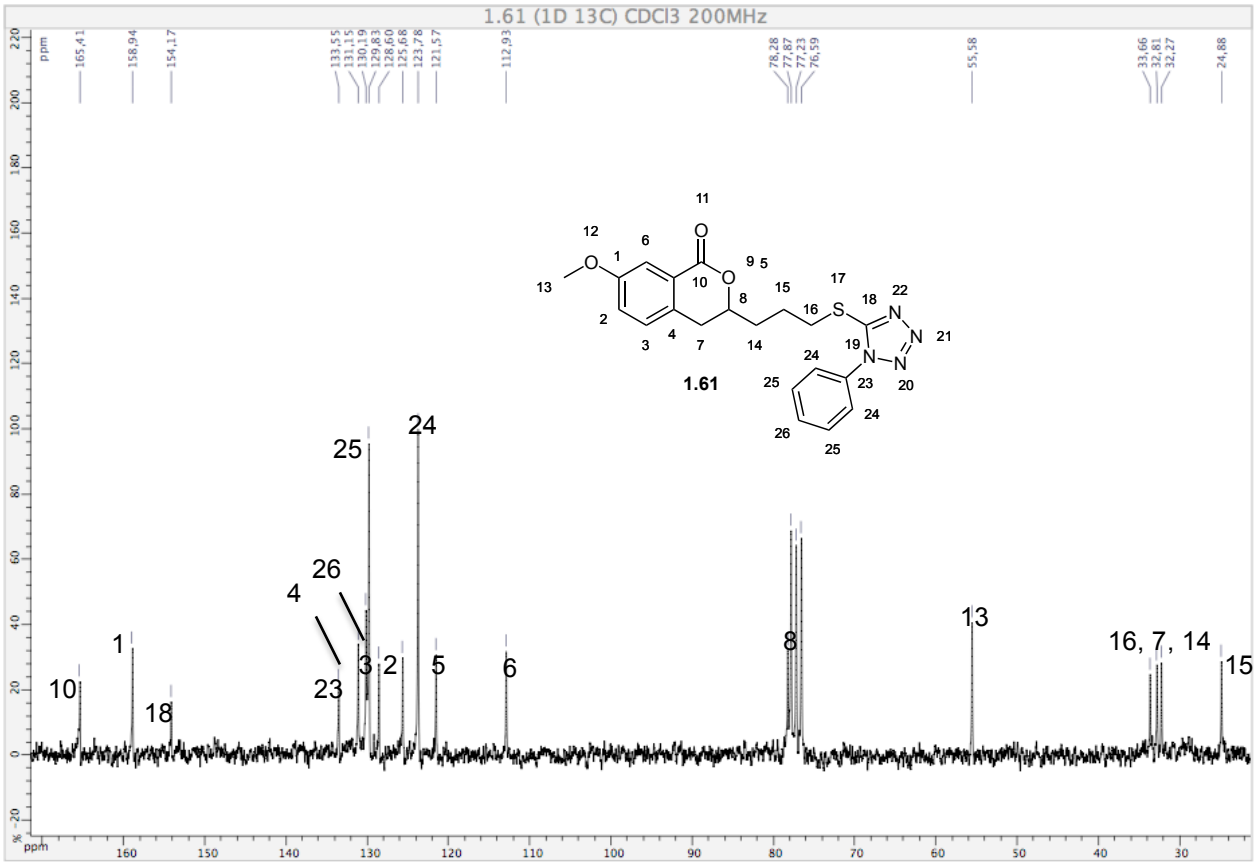


Figura AI.50 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.61** ($CDCl_3$/50 MHz).

Composto 1.62

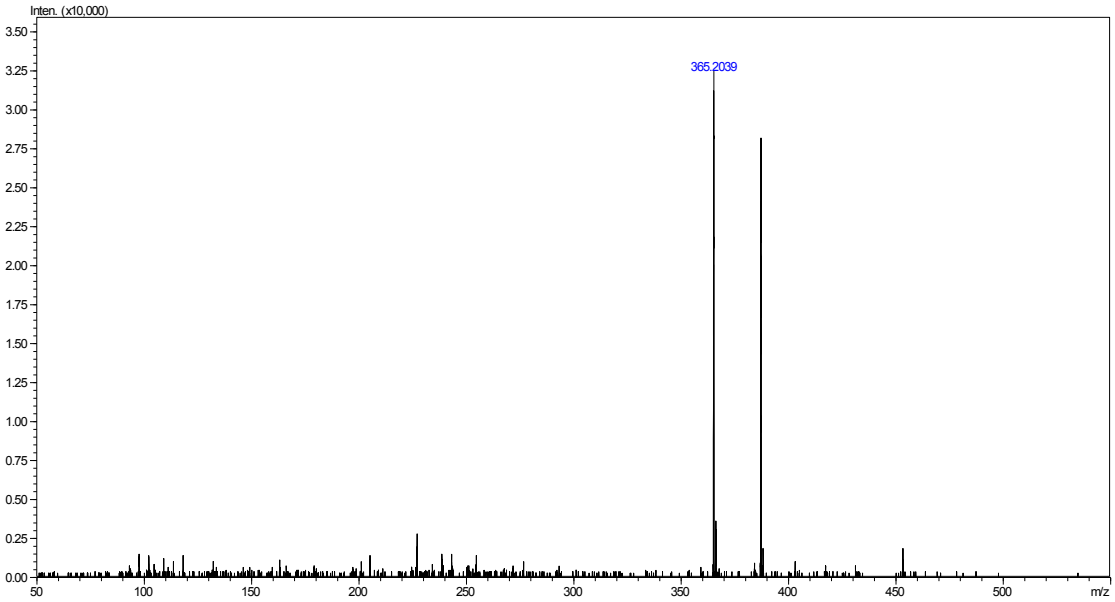


Figura AI.51 – Espectro de massas do composto **1.62** (ESI).

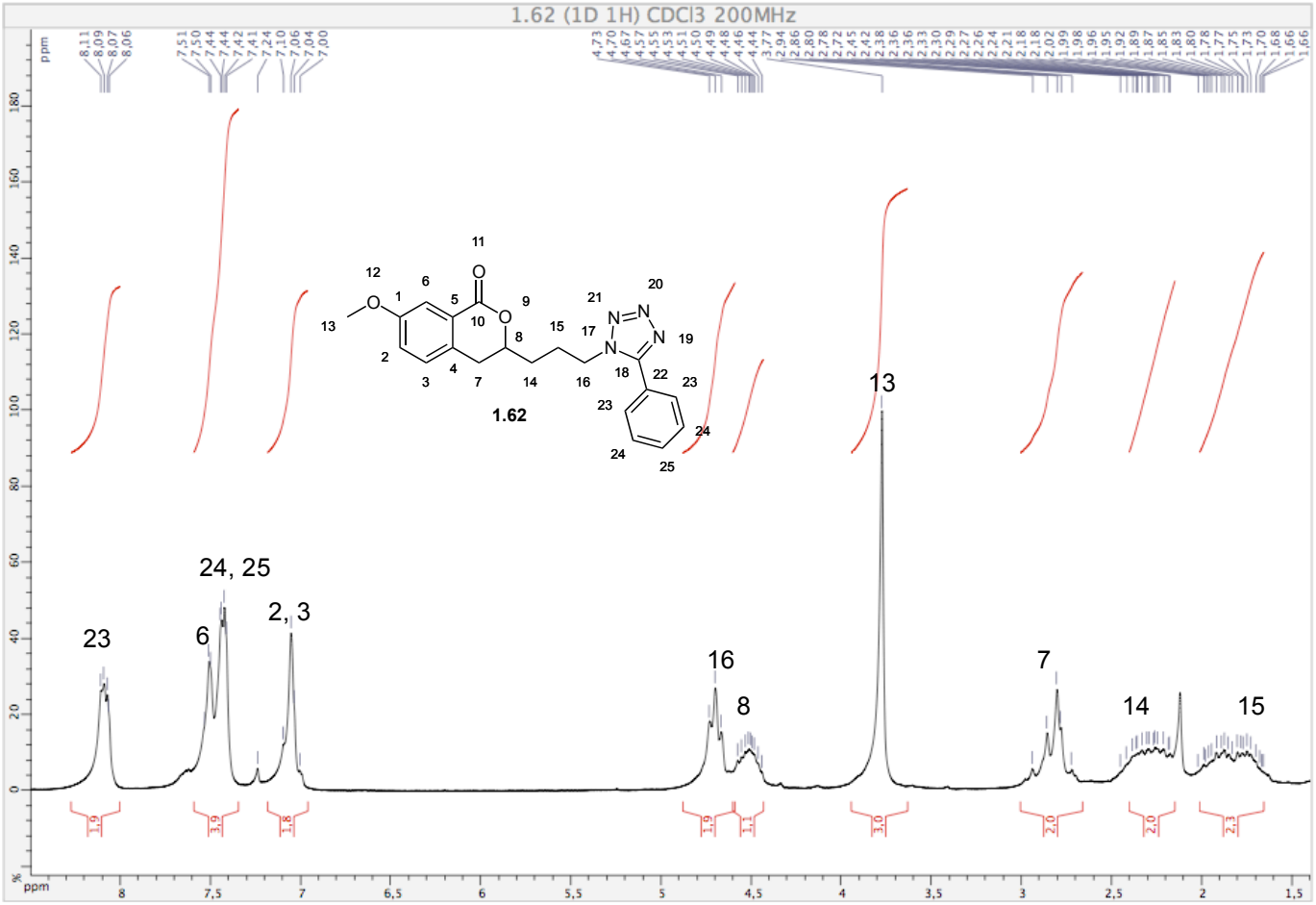


Figura AI.52 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **1.62** ($CDCl_3$/200 MHz).

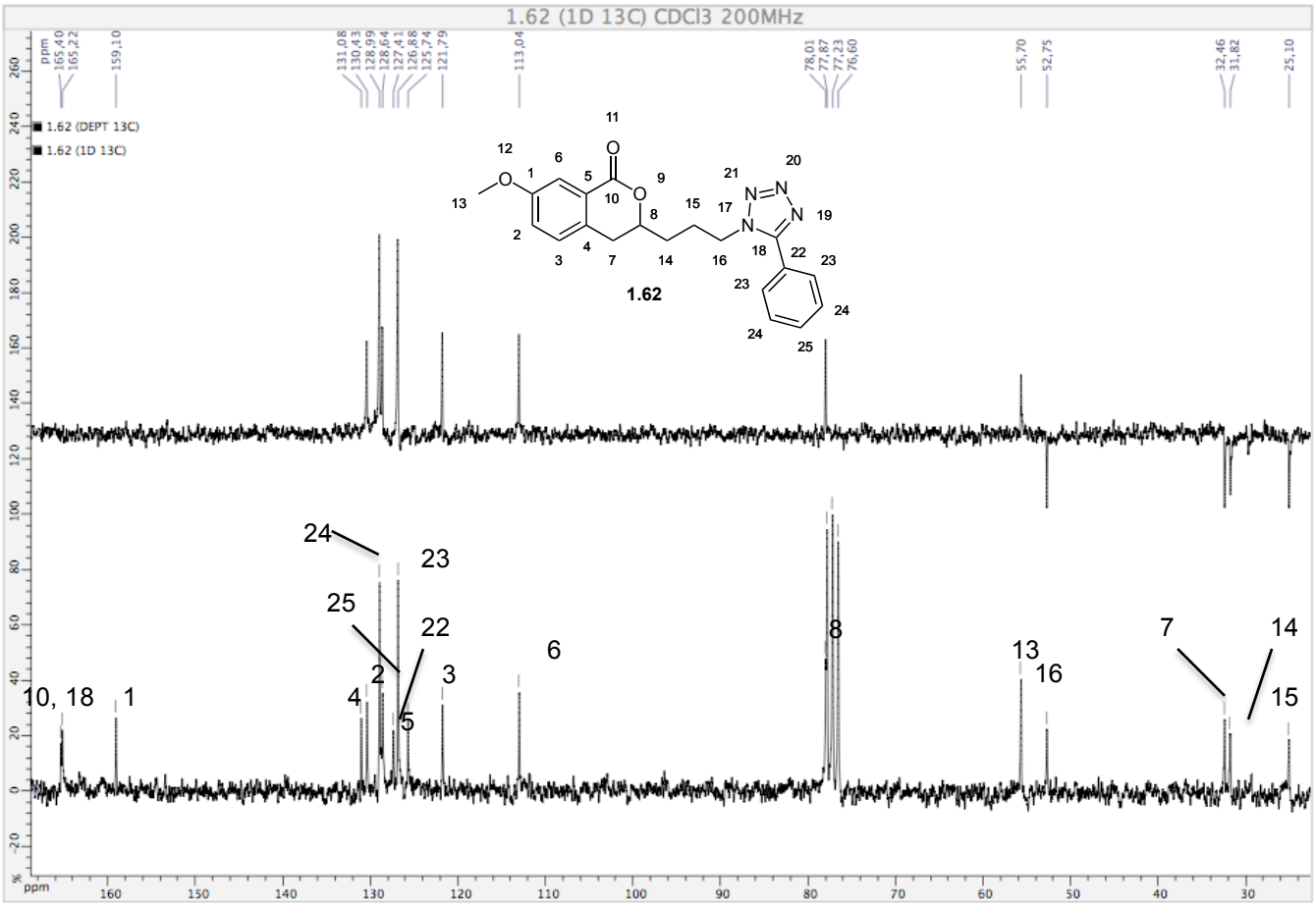
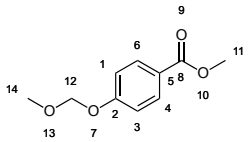
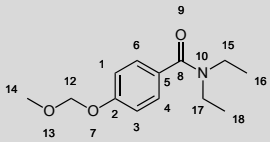
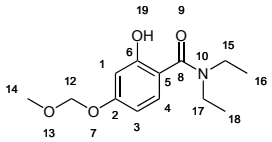


Figura AI.53 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **1.62** ($CDCl_3$/50 MHz).

ANEXO II

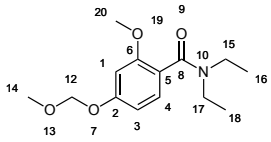
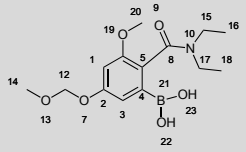
Caracterização dos compostos obtidos no Capítulo 2

Tabela AII.1 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **2.14**, **2.15** e **2.16**.

	2.14 					**2.15** 					**2.16** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo
1	7,02	d	H1/H6=8,0	115,8	CH	7,00	d	H1/H6=8,4	116,1	CH	6,61	d	H1/H3=2,4	105,0	CH
2	-	-	-	161,2	C	-	-	-	158,1	C	-	-	-	161,1	C
3	7,02	d	H3/H4=8,0	115,8	CH	7,00	d	H3/H4=8,4	116,1	CH	6,47	dd	H3/H1=2,4 H3/H4=8,7	106,9	CH
4	7,96	d	H4/H3=8,0	131,7	CH	7,29	d	H4/H3=8,4	128,3	CH	7,17	d	H4/H3=8,7	128,8	CH
5	-	-	-	123,9	C	-	-	-	131,0	C	-	-	-	111,8	C
6	7,96	d	H6/H1=8,0	131,7	CH	7,29	d	H6/H1=8,4	128,3	CH	-	-	-	160,5	C
8	-	-	-	167,0	C	-	-	-	171,2	C	-	-	-	171,8	C
11	3,86	s	-	52,1	CH_3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	5,19	s	-	94,3	CH_2	5,16	s	-	94,5	CH_2	5,13	s	-	94,2	CH_2
14	3,45	s	-	56,4	CH_3	3,45	s	-	56,3	CH_3	3,43	s	-	56,3	CH_3
15, 17	-	-	-	-	-	3,33-3,43	m	-	≈40	CH_2	3,47	q	H15/16=7,1 H17/18=7,1	42,4	CH_2
16, 18	-	-	-	-	-	1,12-1,19	m	-	13,7 e 13,2	CH_3	1,23	t	H16/15=7,1 H18/17=7,1	13,5	CH_3
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,21	Sinal largo	-	-	OH

* Devido a fatores rotacionais, os sinais referentes aos carbonos 15, 16, 17 e 18 não apareceram ou apareceram muito discretamente no espectro de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135. O sucesso da reação de conversão do éster **2.14** na amida **2.15** pode ser comprovado pelo espectro de ^{1}H, do desaparecimento do sinal da metoxila de **2.14** (C-11) e a mudança no deslocamento químico de C-5, além dos espectros das reações subsequentes.

Tabela AII.2 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **2.17** e **2.12**.

	2.17 					**2.12*** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo
1	6,55	d	H1/H3=2,1	100,4	CH	6,53	d	H1/H3=2,0	101,6	CH
2	-	-	-	159,0	C	-	-	-	159,7	C
3	6,61	dd	H3/H1=2,1 H3/H4=8,4	107,7	CH	7,13	d	H3/H1=2,0	111,8	CH
4	7,06	d	H4/H3=8,4	128,4	CH	-	-	-	122,7	C
5	-	-	-	121,0	C	-	-	-	114,1	C
6	-	-	-	156,6	C	-	-	-	156,6	C
8	-	-	-	168,8	C	-	-	-	170,1	C
12	5,14	s	-	94,7	CH_2	5,21	s	-	94,7	CH_2
14	3,45	s	-	56,3	CH_3	3,44	s	-	56,4	CH_3
15	3,47-3,57	m	-	39,0	CH_2	3,26-3,35	m	-	39,6	CH_2
16	1,19	t	H16/H15=7,1	13,1	CH_3	1,01	t	H16/H15=7,2	12,8	CH_3
17	3,12	q	H17/H18=6,7	43,0	CH_2	3,26-3,35	m	-	43,4	CH_2
18	1,00	t	H18/H17=6,7	14,2	CH_3	1,01	t	H18/H17=7,2	13,1	CH_3
20	3,76	s	-	55,7	CH_3	3,76	s	-	55,8	CH_3

*Devido à instabilidade deste produto (**2.12**), os espectros foram obtidos do bruto da reação, apresentando sinais de contaminantes.

Tabela AII.3 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **2.25** e **2.26**.

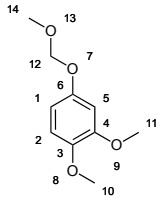
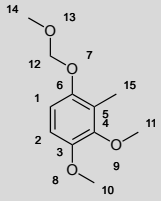
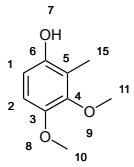
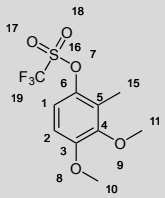
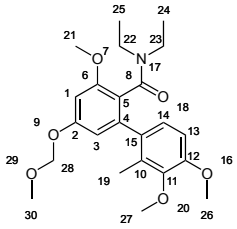
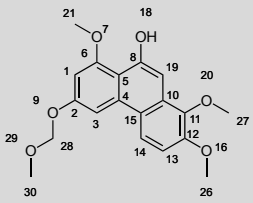
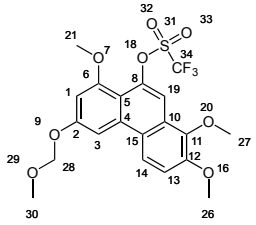
	2.25 					**2.26** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo
1	6,55	dd	H1/H5=2,8 H1/H2=8,7	107,0	CH	6,66 ou 6,76	d	H1/H2=8,8	109,7 ou 110,0	CH
2	6,73	d	H2/H1=8,7	112,0	CH	6,66 ou 6,76	d	H2/H1=8,8	109,7 ou 110,0	CH
3	-	-	-	144,5	C	-	-	-	148,2 ou 148,3	C
4	-	-	-	149,9	C	-	-	-	148,2 ou 148,3	C
5	6,60	d	H5/H1=2,8	102,2	CH	-	-	-	122,6	C
6	-	-	-	151,9	C	-	-	-	150,2	C
10	3,79 ou 3,82	s	-	56,5 ou 56,0	CH_3	3,78	s	-	56,3	CH_3
11	3,79 ou 3,82	s	-	56,5 ou 56,0	CH_3	3,80	s	-	60,5	CH_3
12	5,08	s	-	95,4	CH_2	5,11	s	-	95,5	CH_2
14	3,44	s	-	56,0	CH_3	3,47	s	-	56,2	CH_3
15	-	-	-	-	-	2,17	s	-	9,4	CH_3

Tabela AII.4 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **2.27** e **2.11**.

	2.27 					**2.11** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos***	
Nº	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo
1	6,75 ou 6,96	d	H1/H2=9,2	109,9 ou 110,5	CH	6,74 ou 6,96	d	H1/H2=9,0	-	-
2	6,75 ou 6,96	d	H2/H1=9,2	109,9 ou 110,5	CH	6,74 ou 6,96	d	H2/H1=9,0	-	-
3	-	-	-	147,2	C	-	-	-	-	-
4	-	-	-	148,3	C	-	-	-	-	-
5	-	-	-	119,2	C	-	-	-	-	-
6	-	-	-	148,6	C	-	-	-	-	-
10	3,81 ou 3,85	s	-	56,6 ou 60,6	CH_3	3,81 ou 3,85	s	-	-	-
11	3,81 ou 3,85	s	-	56,6 ou 60,6	CH_3	3,81 ou 3,85	s	-	-	-
15	2,26	s	-	9,1	CH_3	2,26	s	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Devido à instabilidade deste composto, apenas o espectro de ^{1}H foi obtido.

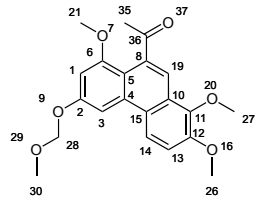
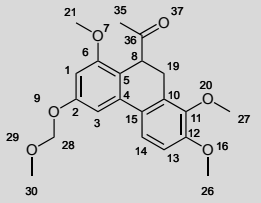
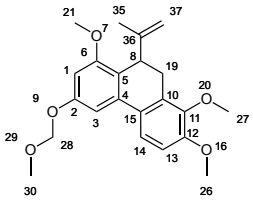
Tabela AII.5 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **2.28**, **2.10** e **2.32**.

	2.28* 					**2.10**** 					**2.32***** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo
1	6,40-7,20	m	-	99,1	CH	6,74	d	H1/H3=2,0	-	CH	6,79	d	H1/H3=2,0	99,9 ou 100,2	CH
2	-	-	-	157,6	C	-	-	-	-	C	-	-	-	-	C
3	6,40-7,20	m	-	109,3 ou 110,4	CH	7,81	d	H3/H1=2,0	-	CH	7,78	d	H3/H1=2,0	99,9 ou 100,2	CH
4	-	-	-	129,6 ou 131,9	C	-	-	-	-	C	-	-	-	-	C
5	-	-	-	121,0 ou 123,6	C	-	-	-	-	C	-	-	-	-	C
6	-	-	-	152,1	C	-	-	-	-	C	-	-	-	-	C
8	-	-	-	167,6	C	-	-	-	-	C	-	-	-	-	C
10	-	-	-	121,0 ou 123,6	C	-	-	-	-	C	-	-	-	-	C
11	-	-	-	147,2	C	-	-	-	-	C	-	-	-	-	C
12	-	-	-	139,4	C	-	-	-	-	C	-	-	-	-	C
13	6,40-7,20	m	-	109,3 ou 110,4	CH	7,10	d	H13/H14=9,2	-	CH	7,33	d	H13/H14=9,2	114,6	CH
14	6,40-7,20	m	-	126,8	CH	8,14	d	H14/H13=9,2	-	CH	8,23	d	H14/H13=9,2	120,1	CH
15	-	-	-	129,6 ou 131,9	C	-	-	-	-	C	-	-	-	-	C
18	-	-	-	-	-	9,33	s	-	-	OH	-	-	-	-	-
19	2,11	s	-	12,0	CH_2	7,25	s	-	-	CH	7,73	s	-	111,4	CH
21	3,70-3,90	m	-	55,8; 55,8 ou 56,2	CH_3	3,94; 3,98 ou 4,07	s	-	-	CH_3	3,98; 3,99 ou 4,01	s	-	55,7; 56,5 ou 56,7	CH_3
22	2,70-3,60	m	-	37,6 ou 42,9	CH_2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	2,70-3,60	m	-	37,6 ou 42,9	CH_2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	0,64 ou 0,86	t	7,1 e 6,9	13,8	CH_3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	0,64 ou 0,86	t	7,1 e 6,9	13,8	CH_3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	3,70-3,90	m	-	55,8; 55,8 ou 56,2	CH_3	3,94; 3,98 ou 4,07	s	-	-	CH_3	3,98; 3,99 ou 4,01	s	-	55,7; 56,5 ou 56,7	CH_3
27	3,70-3,90	m	-	60,2	CH_3	3,94; 3,98 ou 4,07	s	-	-	CH_3	3,98; 3,99 ou 4,01	s	-	61,5	CH_3
28	5,15	s	-	94,8	CH_2	5,33	s	-	-	CH_2	5,34	s	-	94,9	CH_2
30	3,47	s	-	55,8; 55,8 ou 56,2	CH_3	3,54	s	-	-	CH_3	3,54	s	-	55,7; 56,5 ou 56,7	CH_3
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	C

*Por apresentar diferentes rotâmeros, as atribuições dos sinais neste composto não podem ser feitas com muita precisão.

**Nenhum sinal foi nitidamente visualizado no espectro de ^{13}C, possivelmente devido à baixa concentração da amostra. Os sinais de ^{1}H foram atribuídos através da análise dos mapas de correlação COSY e NOESY.
***Apenas alguns sinais de ^{13}C foram visualizados no espectro.

Tabela AII.6 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **2.9**, **2.40** e **2.8**.

	2.9 					**2.40** 					**2.8** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo	δ	M	*J* (Hz)	δ	Tipo
1	6,72	d	H1/H3=2,0	99,0	CH	6,56	d	H1/H3=2,0	98,9	CH	6,53	d	H1/H3=2,0	99,1	CH
2	-	-	-	157,6	C	-	-	-	158,2 ou 157,8	C	-	-	-	157,5 ou 157,8	C
3	7,80	d	H3/H1=2,0	100,4	CH	7,00	d	H3/H1=2,0	103,7	CH	7,01	d	H3/H1=2,0	103,3	CH
4	-	-	-	125,0	C	-	-	-	130,3 ou 127,3	C	-	-	-	130,0 ou 128,3	C
5	-	-	-	125,0	C	-	-	-	116,6	C	-	-	-		C
6	-	-	-	156,7	C	-	-	-	158,2 ou 157,8	C	-	-	-	157,5 ou 157,8	C
8	-	-	-	138,3	C	4,09	dd	2,2 e 6,4	44,2	CH	3,9	d	6,8	36,7	C
10	-	-	-	133,0	C	-	-	-	136,5	C	-	-	-	136,3	C
11	-	-	-	150,5	C	-	-	-	152,9	C	-	-	-	152,6	C
12	-	-	-	127,2	C	-	-	-	127,3	C	-	-	-	130,0 ou 128,3	C
13	7,32	d	H13/H14=9,2	114,3	CH	6,79	d	H13/H14=8,8	110,4	CH	6,79	d	H13/H14=8,5	110,0	CH
14	8,25	d	H14/H13=9,2	119,7	CH	7,38	d	H14/H13=8,8	120,3	CH	7,40	d	H13/H14=8,5	120,0	CH
15	-	-	-	144,4	C	-	-	-	146,4	C	-	-	-	145,7 ou 146,6	C
19	7,73	s	-	115,6	CH	2,60 e 3,75	2x dd	2,2; 6,4 e 15,8	23,8	CH_2	3,49 2,64	d dd	15,8 15,8 e 6,8	25,7	CH_2
21	3,92	s	-	56,0	CH_3	3,85	s	-	55,8	CH_3	3,78	s	-	55,8	CH_3
26	3,97	-	-	61,6	CH_3	3,86	s	-	60,6	CH_3	3,81	s	-	60,8	CH_3
27	3,99	-	-	56,7	CH_3	3,88	s	-	56,3	CH_3	3,86	s	-	56,3	CH_3
28	5,34	s	-	95,0	CH_2	5,20	q	H28/H30=2,2	95,0	CH_2	5,22	s	-	95,1	CH_2
30	3,55	s	-	56,4	CH_3	3,51	s	-	55,9	CH_3	3,51	s	-	56,0	CH_3
35	2,49	s	-	31,7	CH_3	1,92	s	-	28,4	CH_3	1,70	s	-	22,0	CH_3
36	-	-	-	206,1	C	-	-	-	209,2	C	-	-	-	145,7 ou 146,6	C
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,17 e 4,53	2x s	-	111,4	$=CH_2$

Composto 2.14

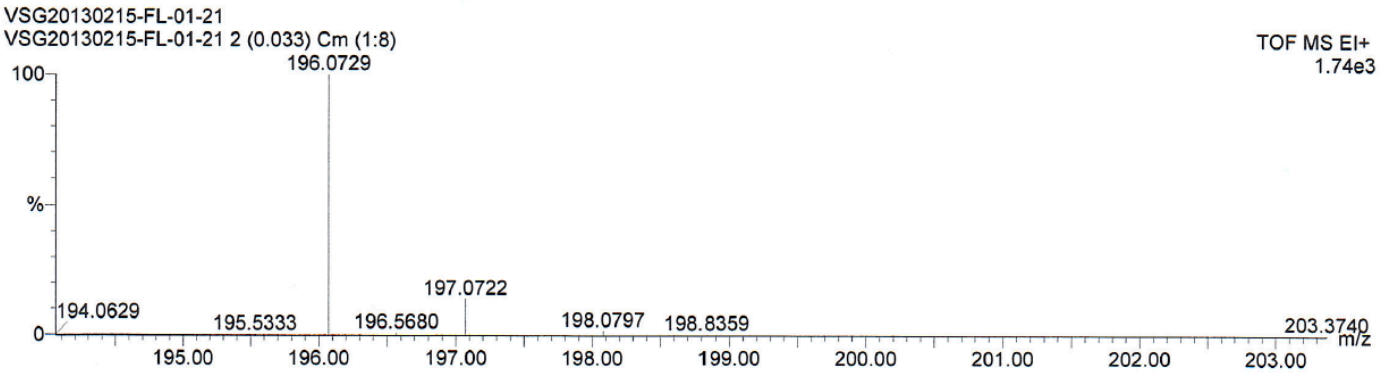


Figura AII.1 – Espectro de massas do composto **2.14** (EI).

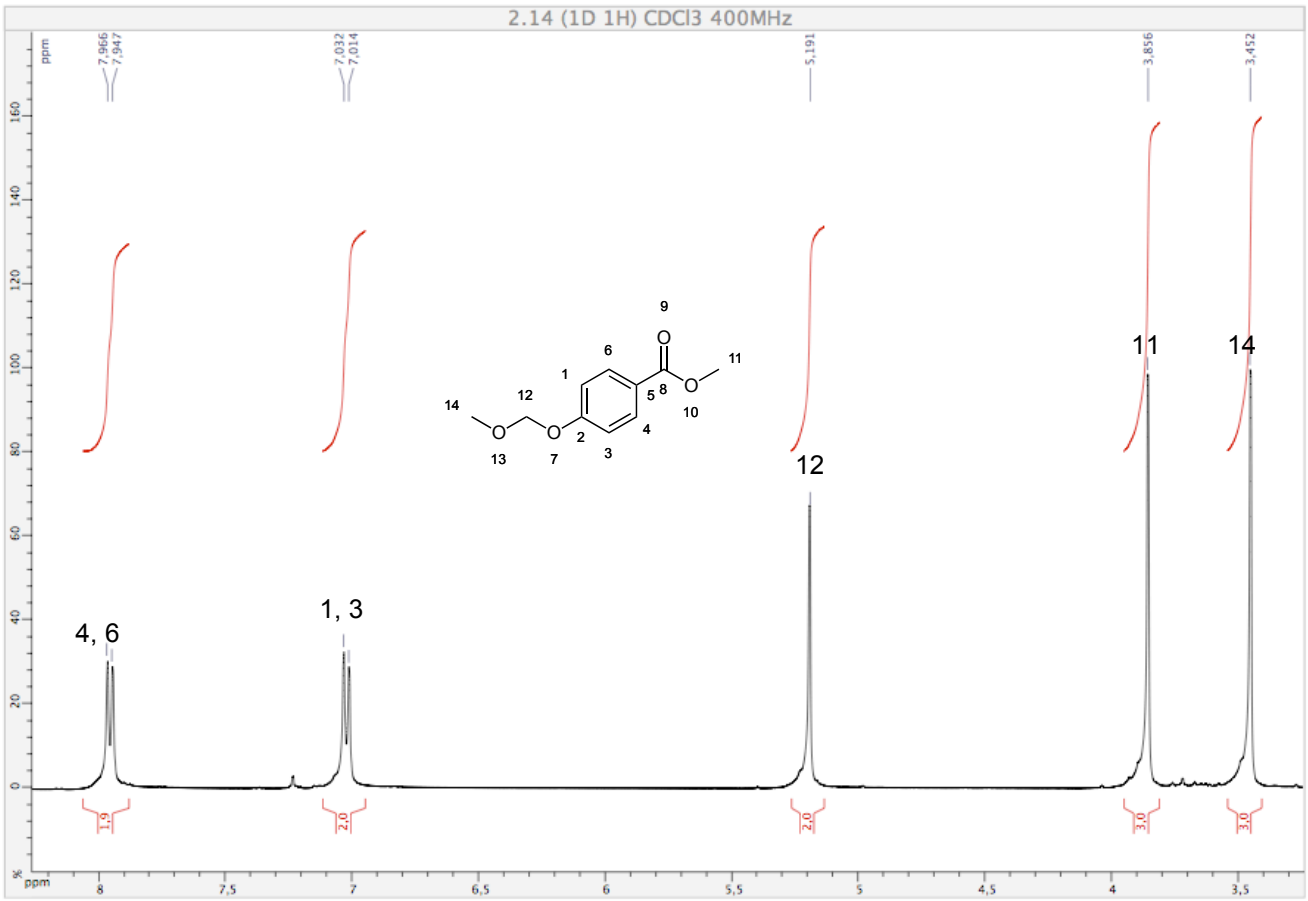


Figura AII.2 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.14** ($CDCl_3$/400 MHz).

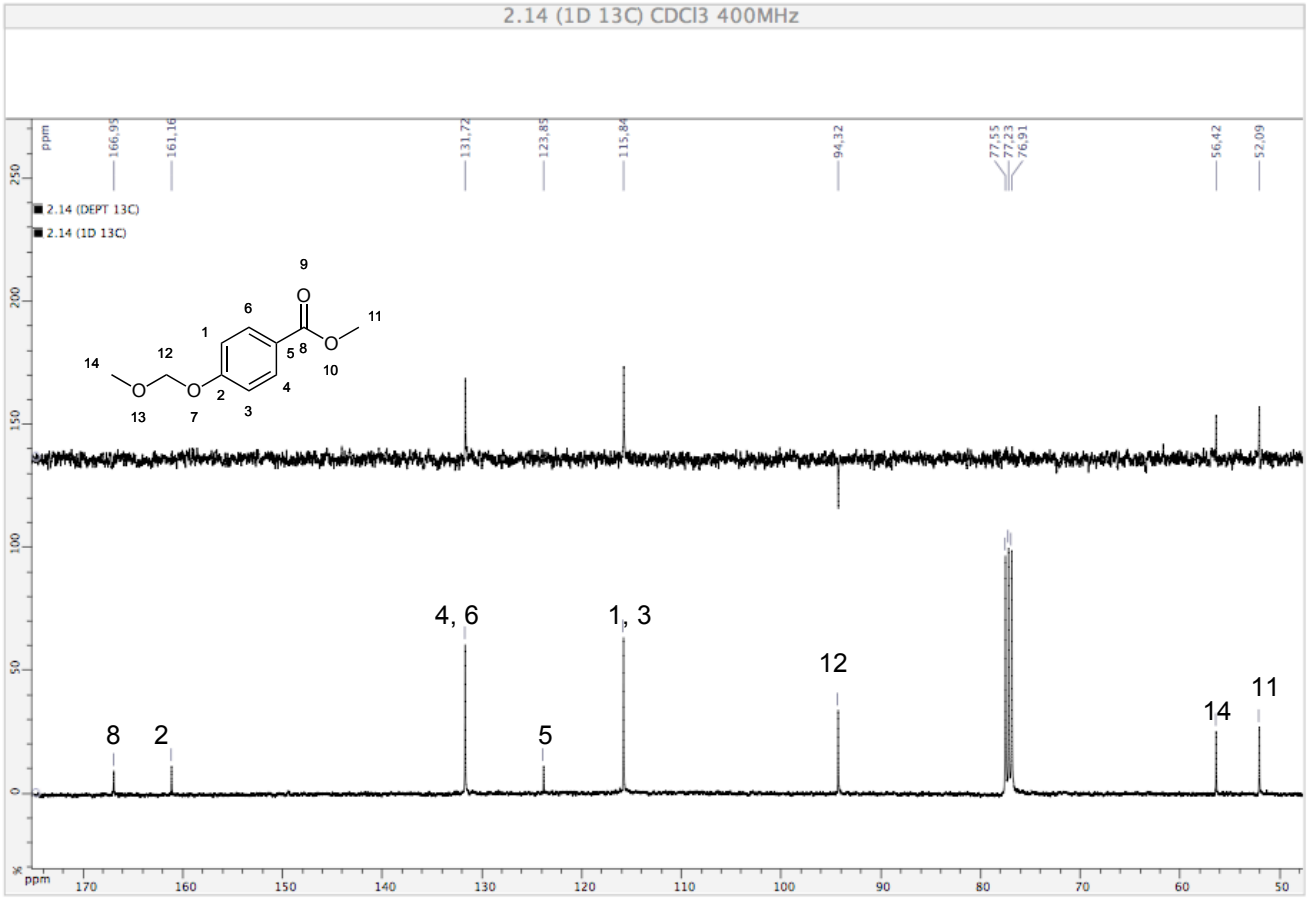


Figura AII.3 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **2.14** ($CDCl_3$/100 MHz).

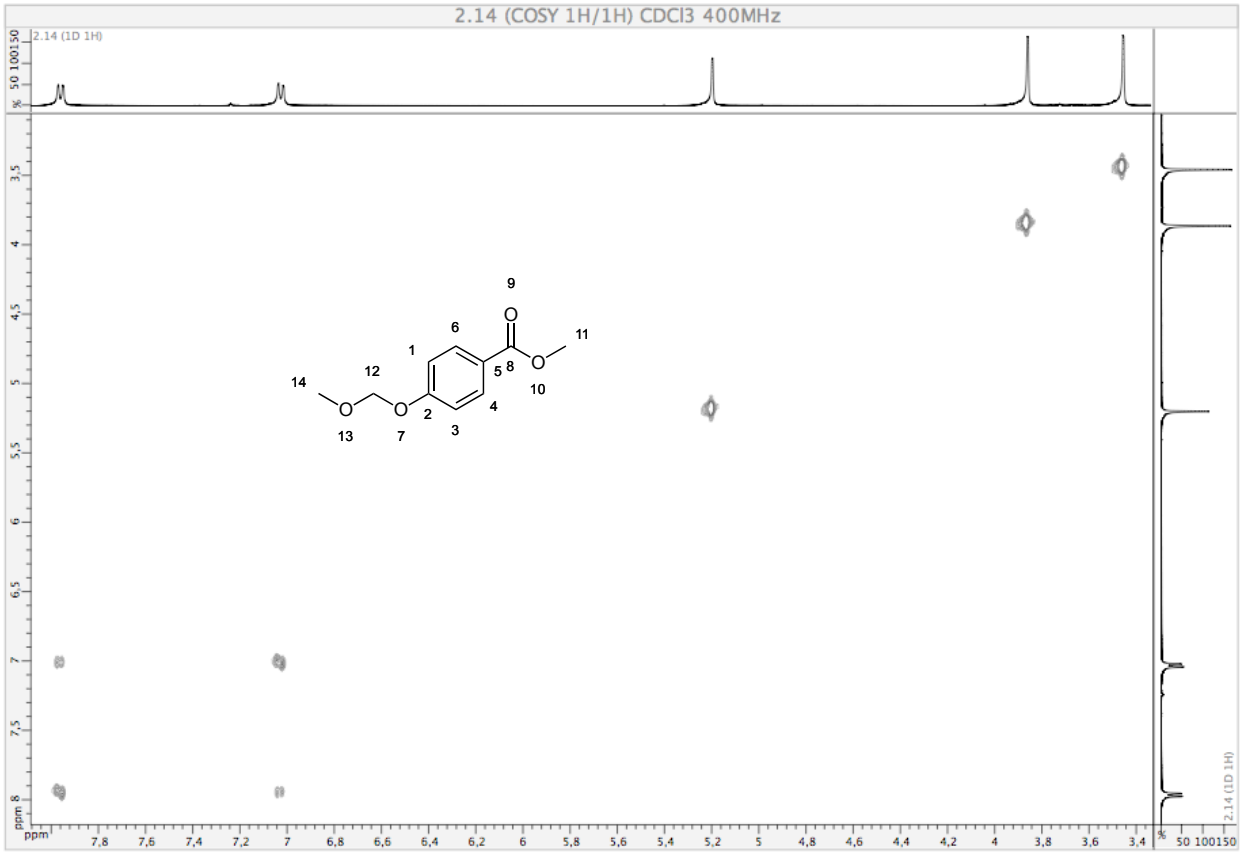


Figura AII.4 – Mapa de contornos COSY do composto **2.14** ($CDCl_3$/400 MHz).

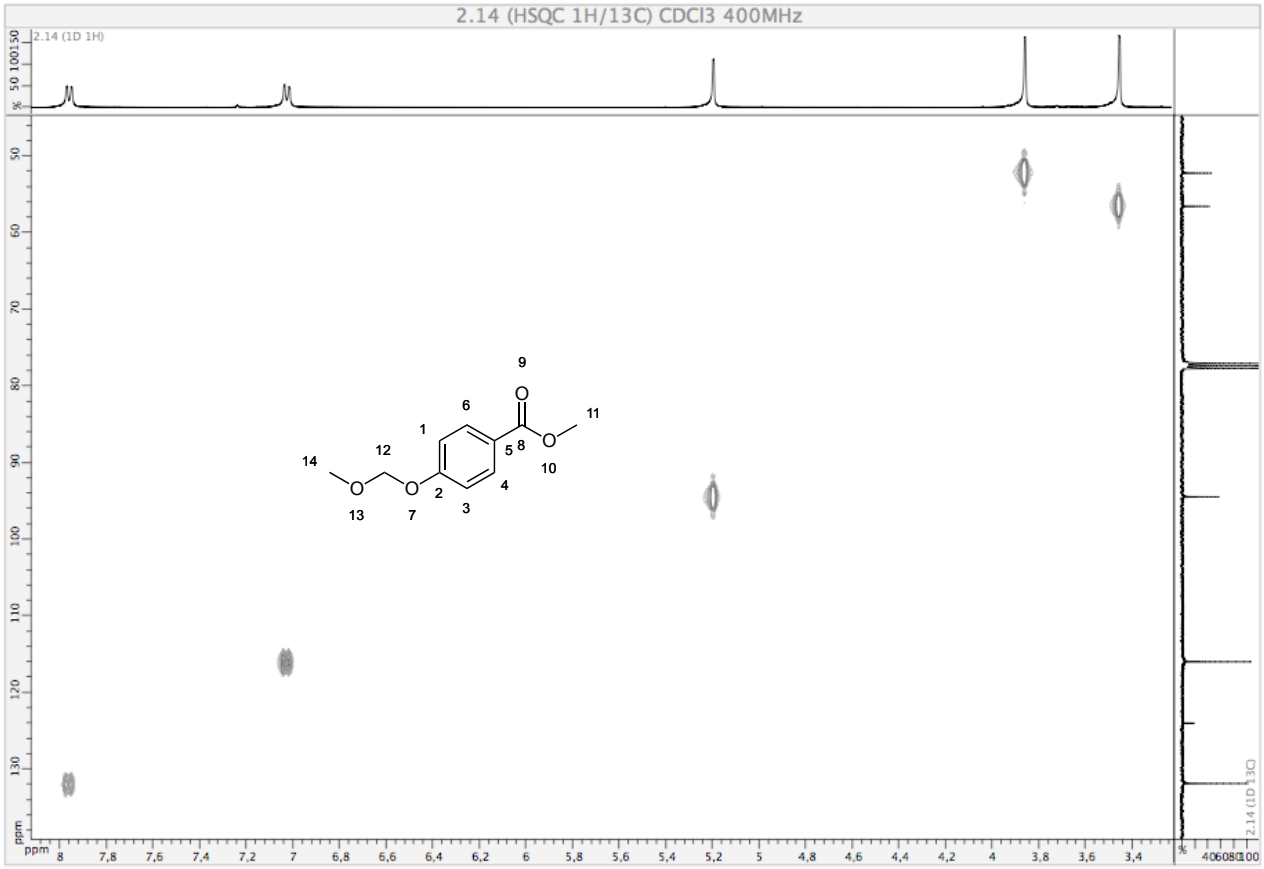


Figura AII.5 – Mapa de contornos HSQC do composto **2.14** ($CDCl_3$/400 MHz).

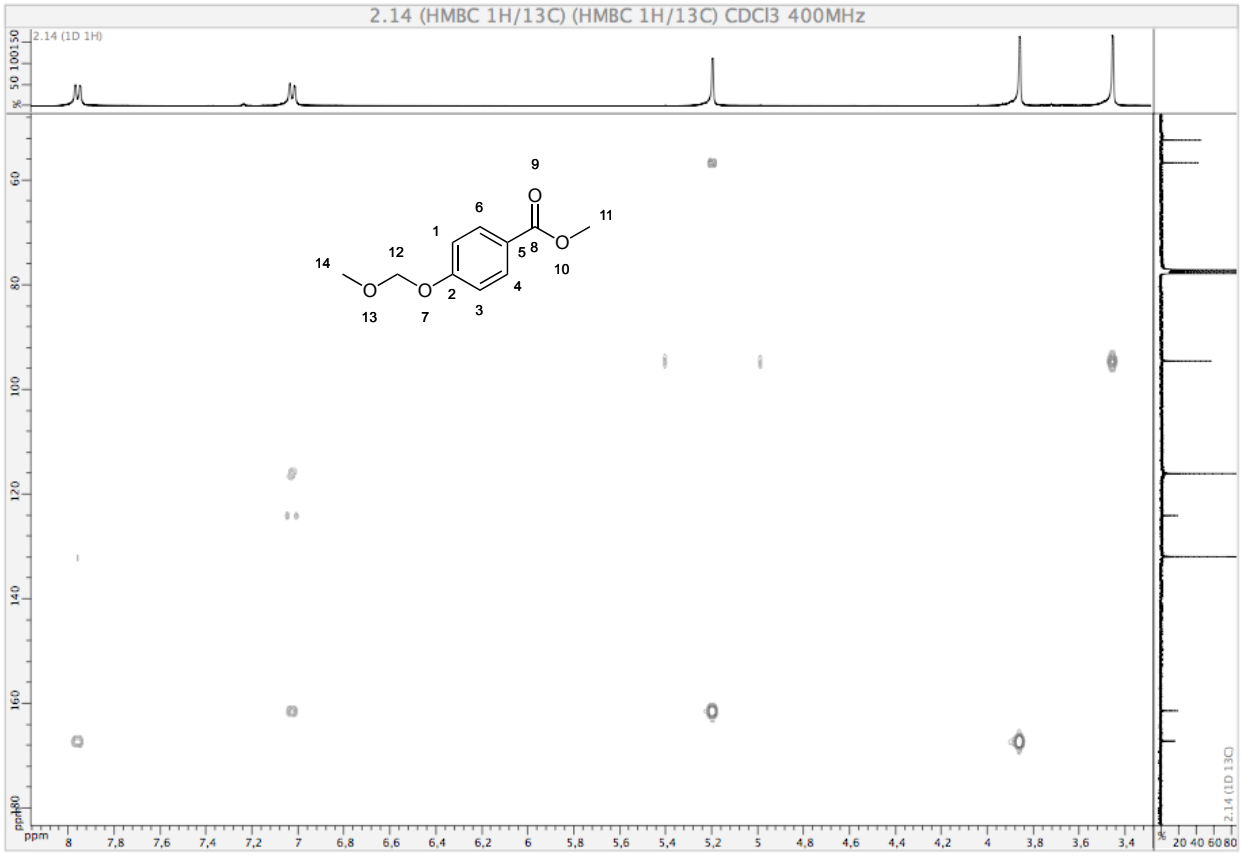


Figura AII.6 – Mapa de contornos HMBC do composto **2.14** ($CDCl_3$/400 MHz).

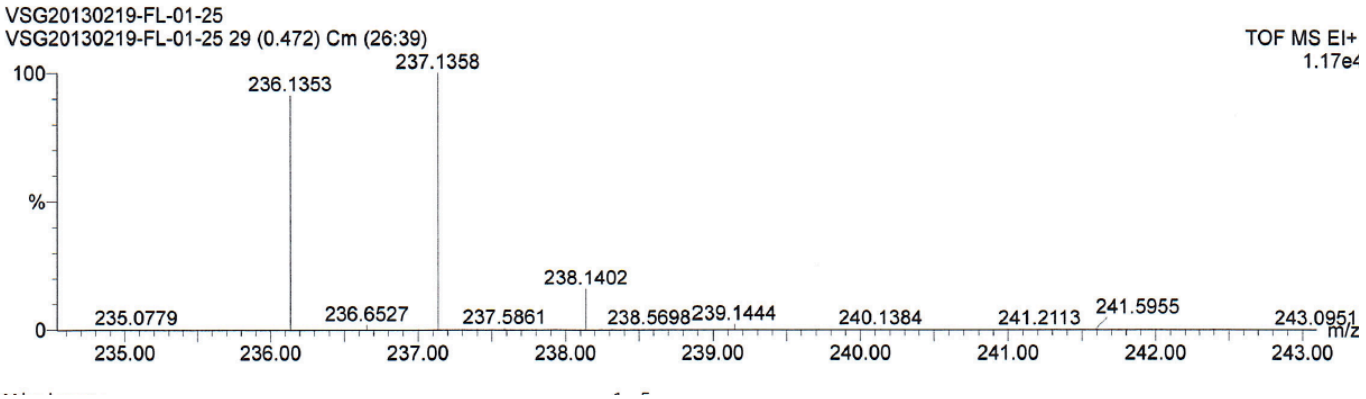


Figura AII.7 – Espectro de massas do composto **2.15** (EI).

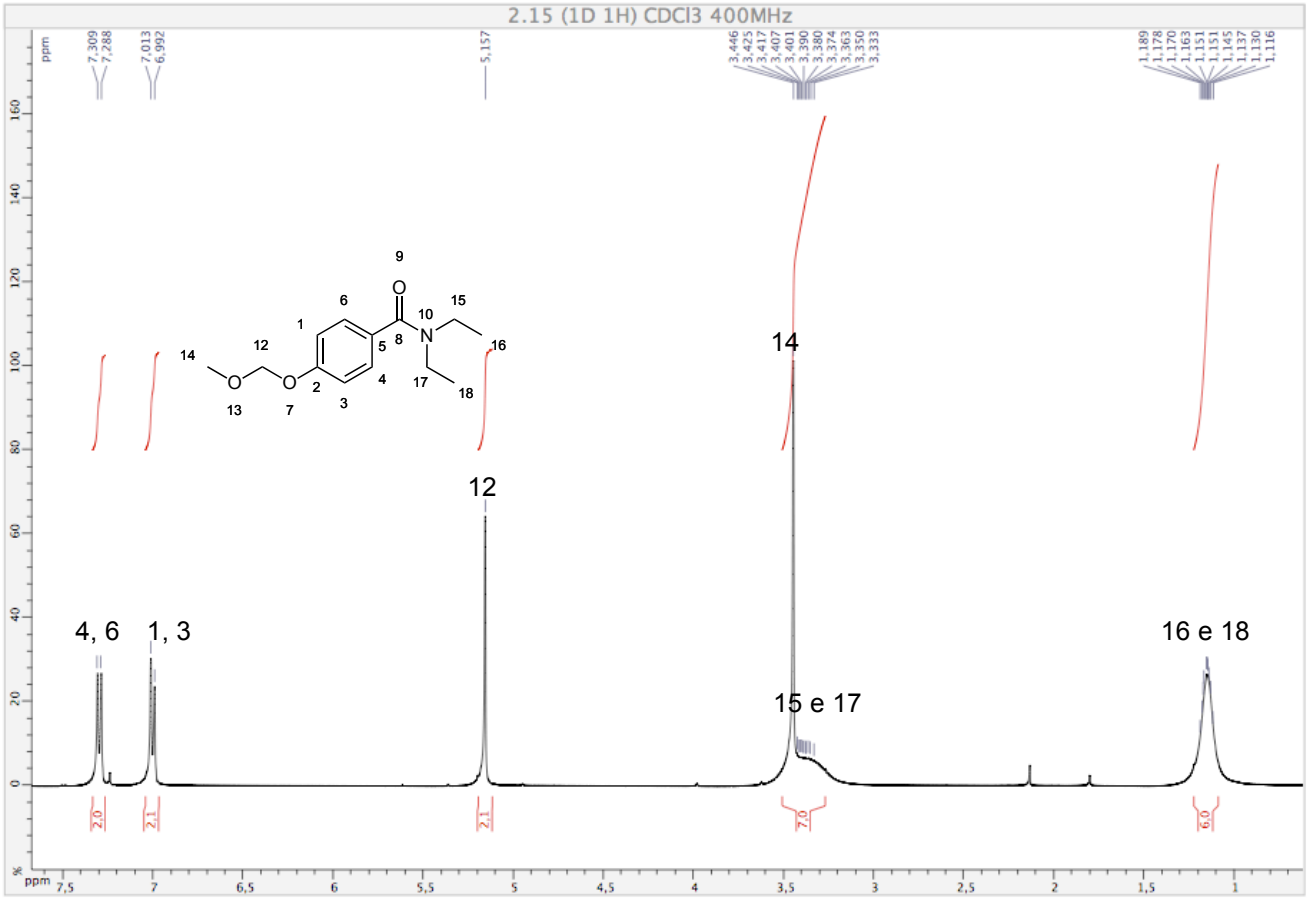


Figura AII.8 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.15** ($CDCl_3$/400 MHz).

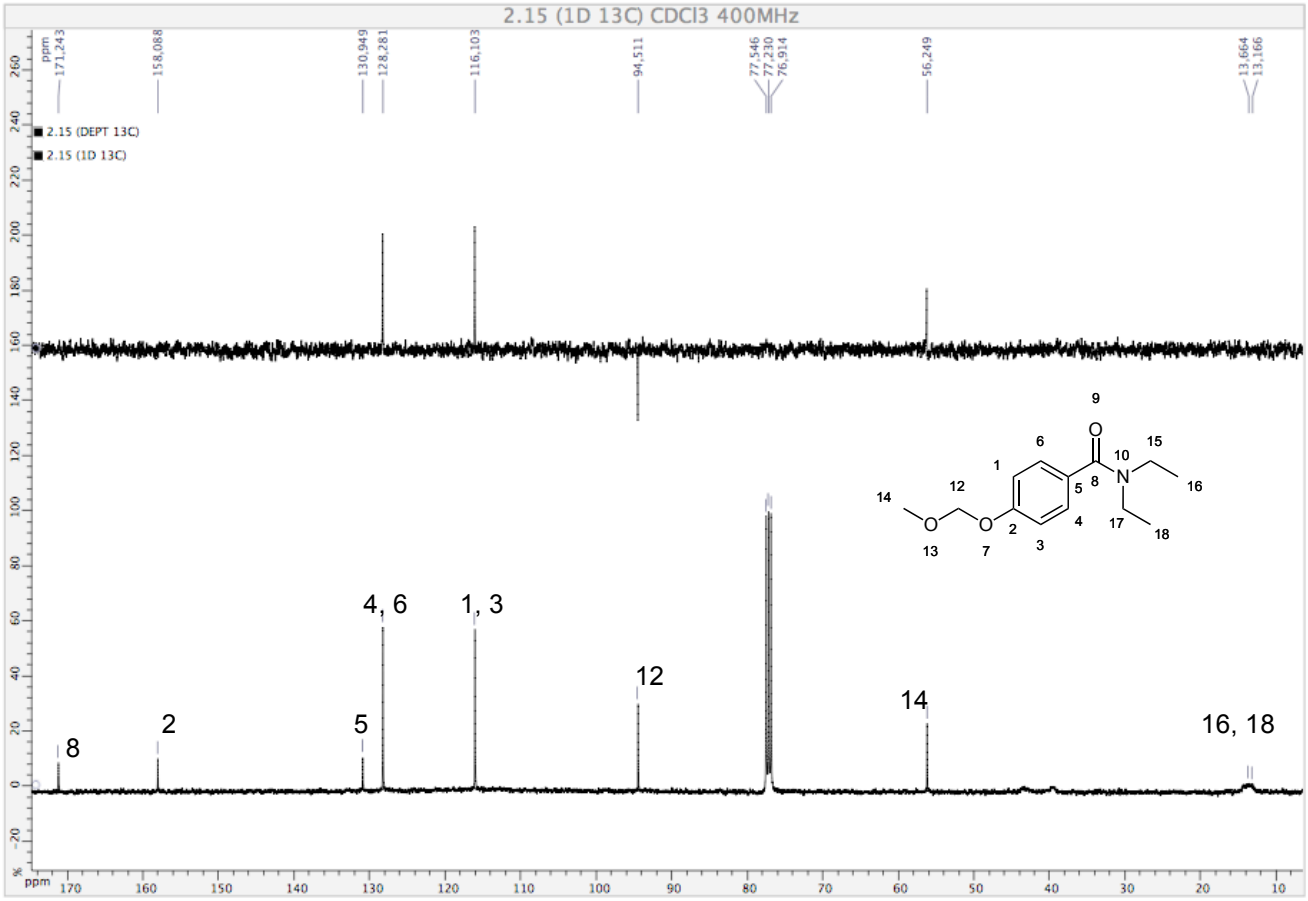


Figura AII.9 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **2.15** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 2.16

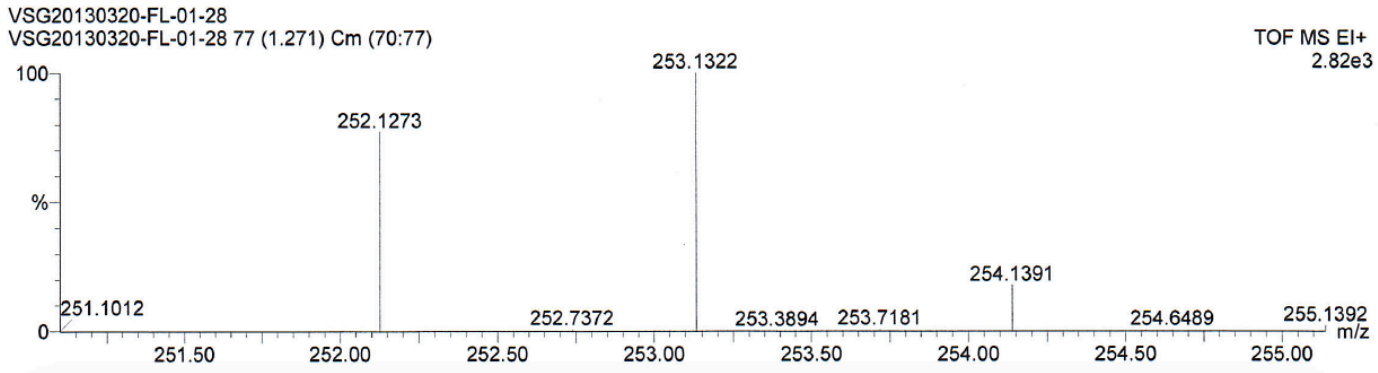


Figura AII.10 – Espectro de massas do composto **2.16** (EI).

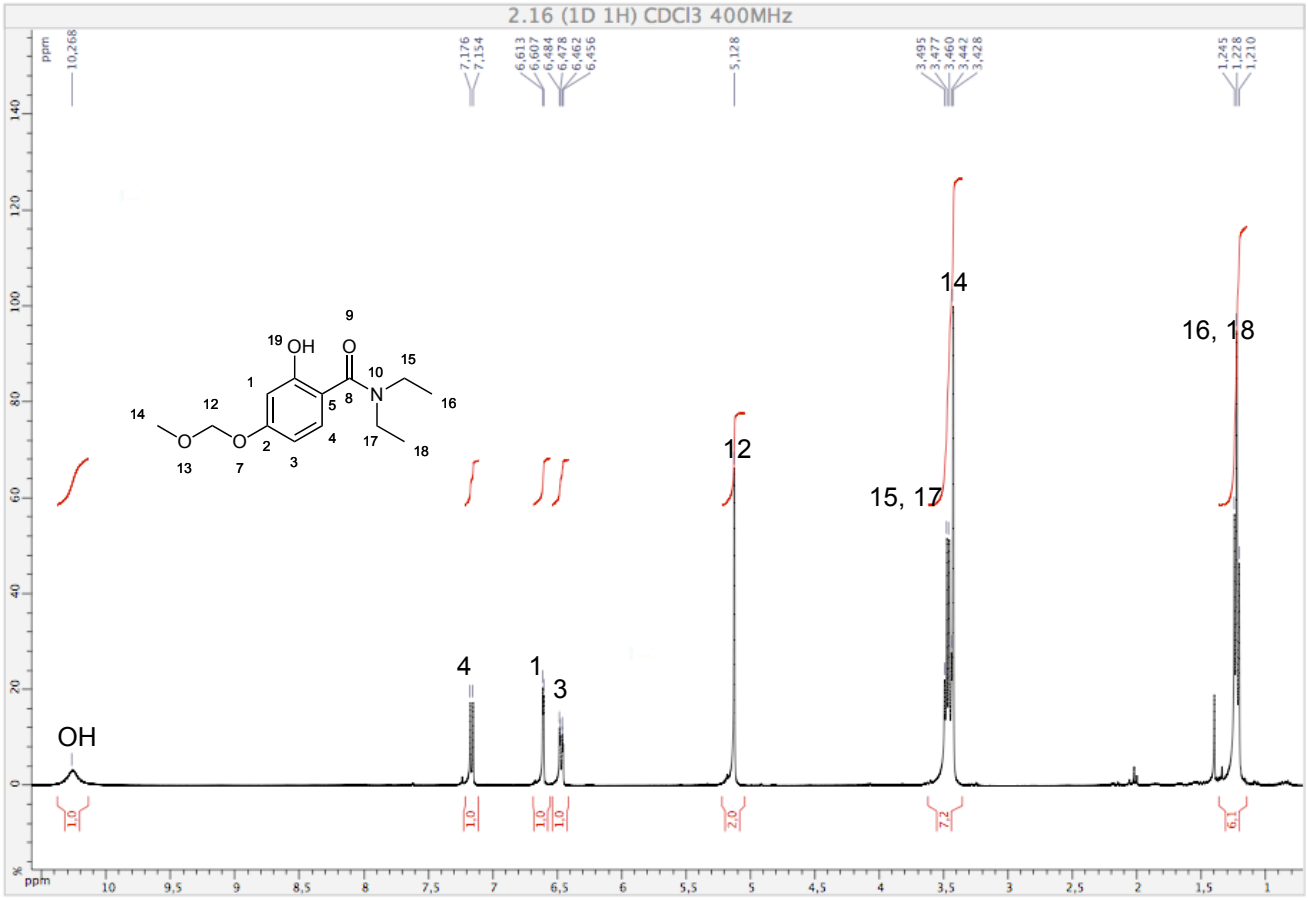


Figura AII.11 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.16** ($CDCl_3$/400 MHz).

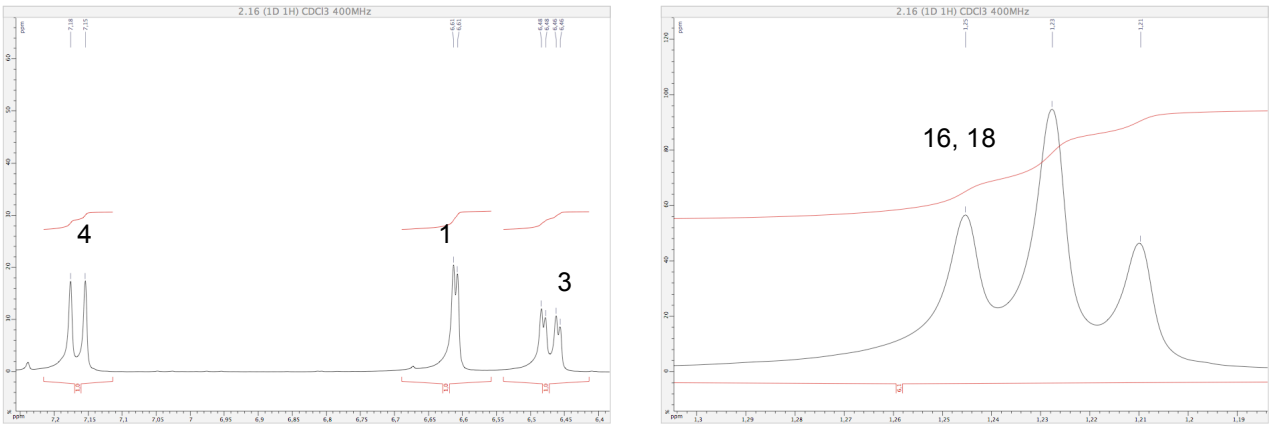


Figura AII.12 – Expansões do espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.16** ($CDCl_3$/400 MHz).

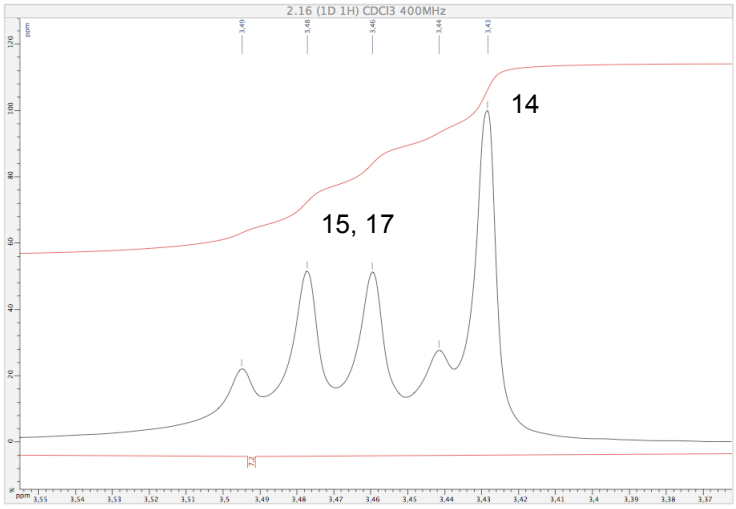


Figura AII.13 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.16** ($CDCl_3$/400 MHz).

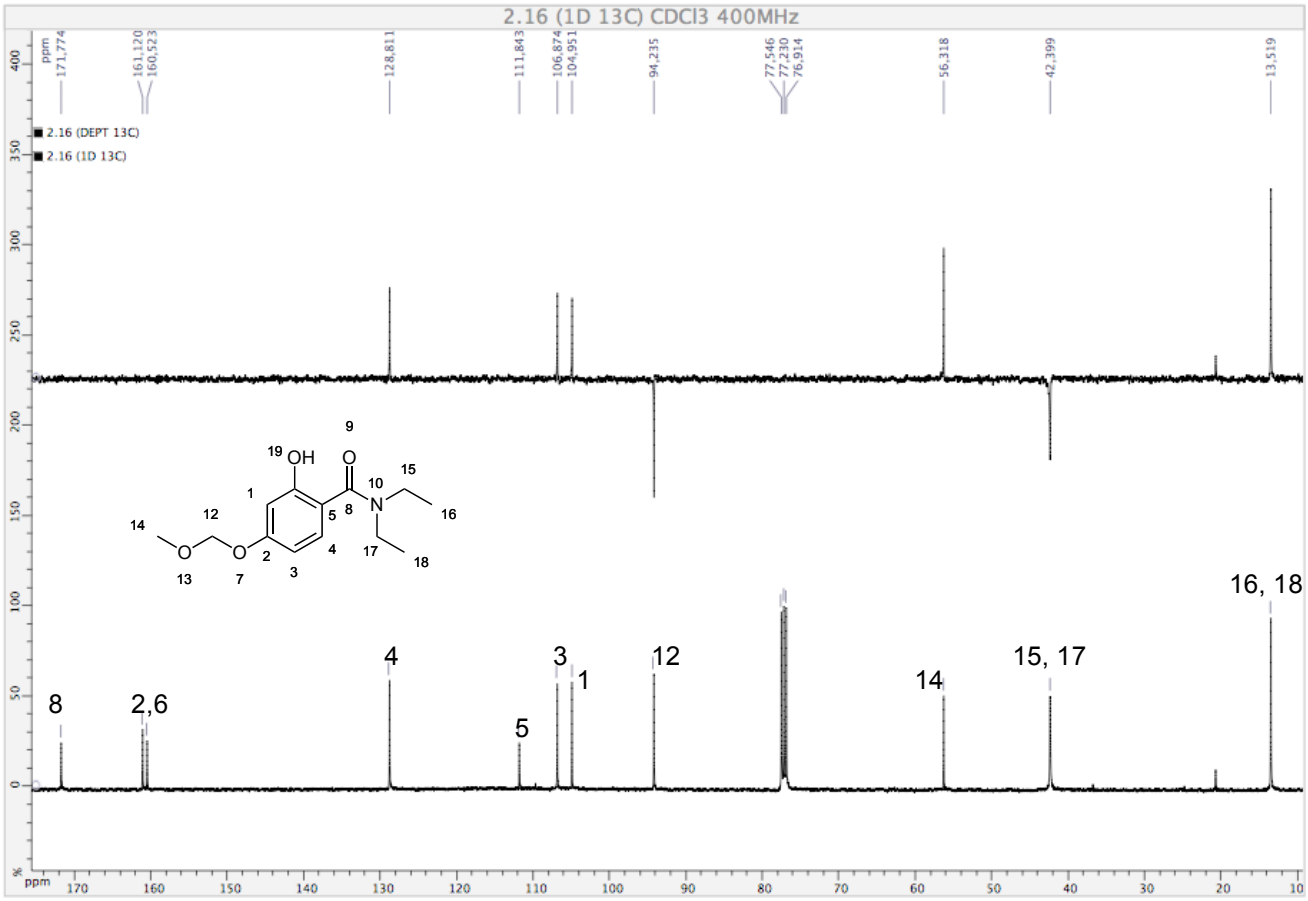


Figura AII.14 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **2.16** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 2.17

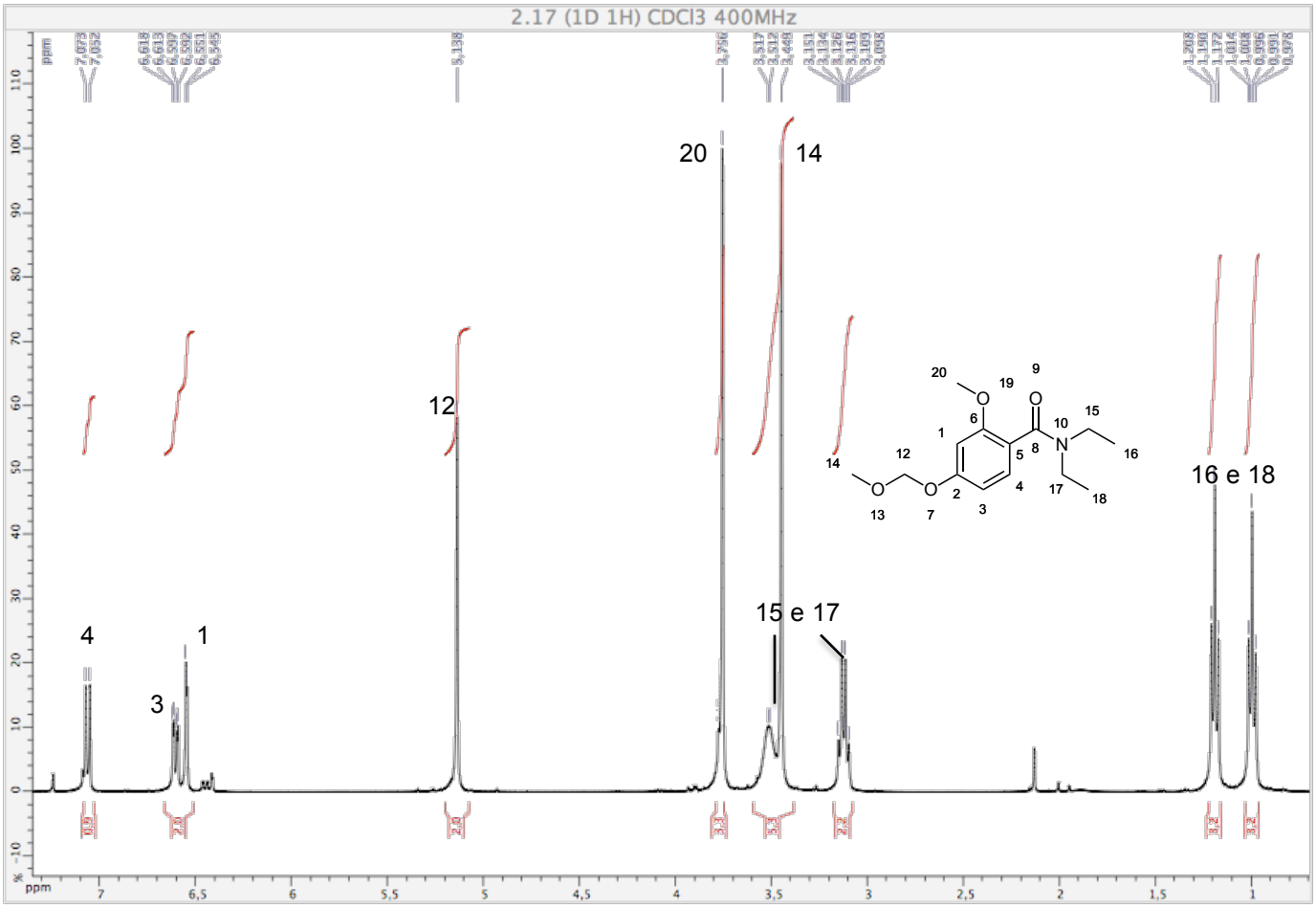


Figura AII.15 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.17** ($CDCl_3$/400 MHz).

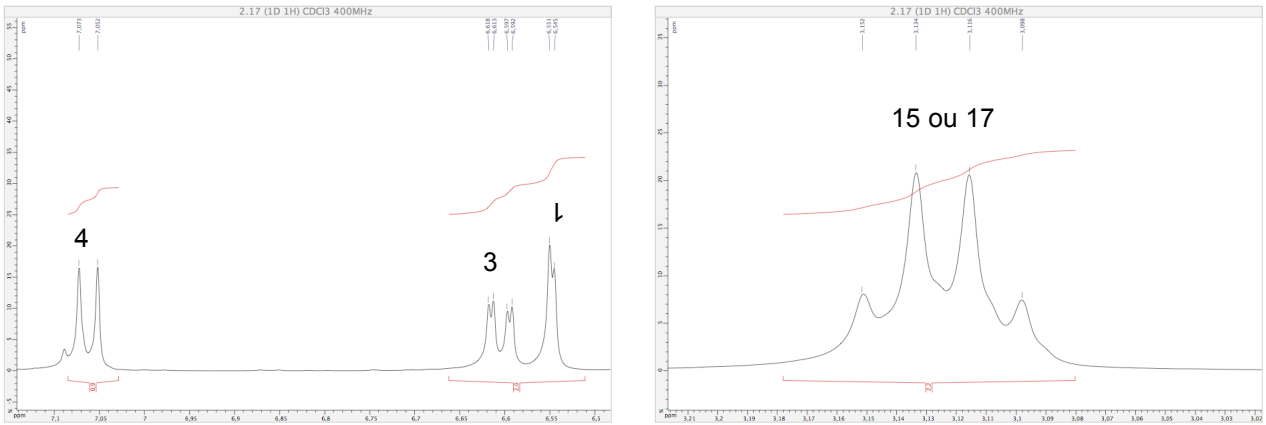


Figura AII.16 – Expansões do espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.17** ($CDCl_3$/400 MHz).

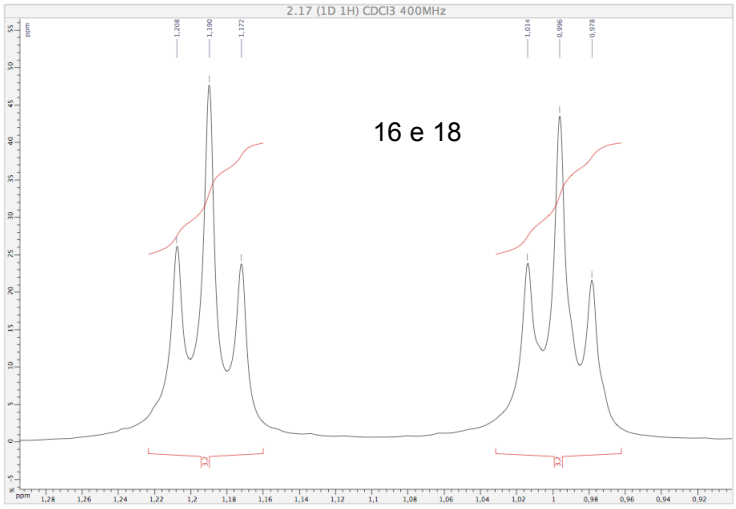


Figura AII.17 – Expansões do espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.17** ($CDCl_3$/400 MHz).

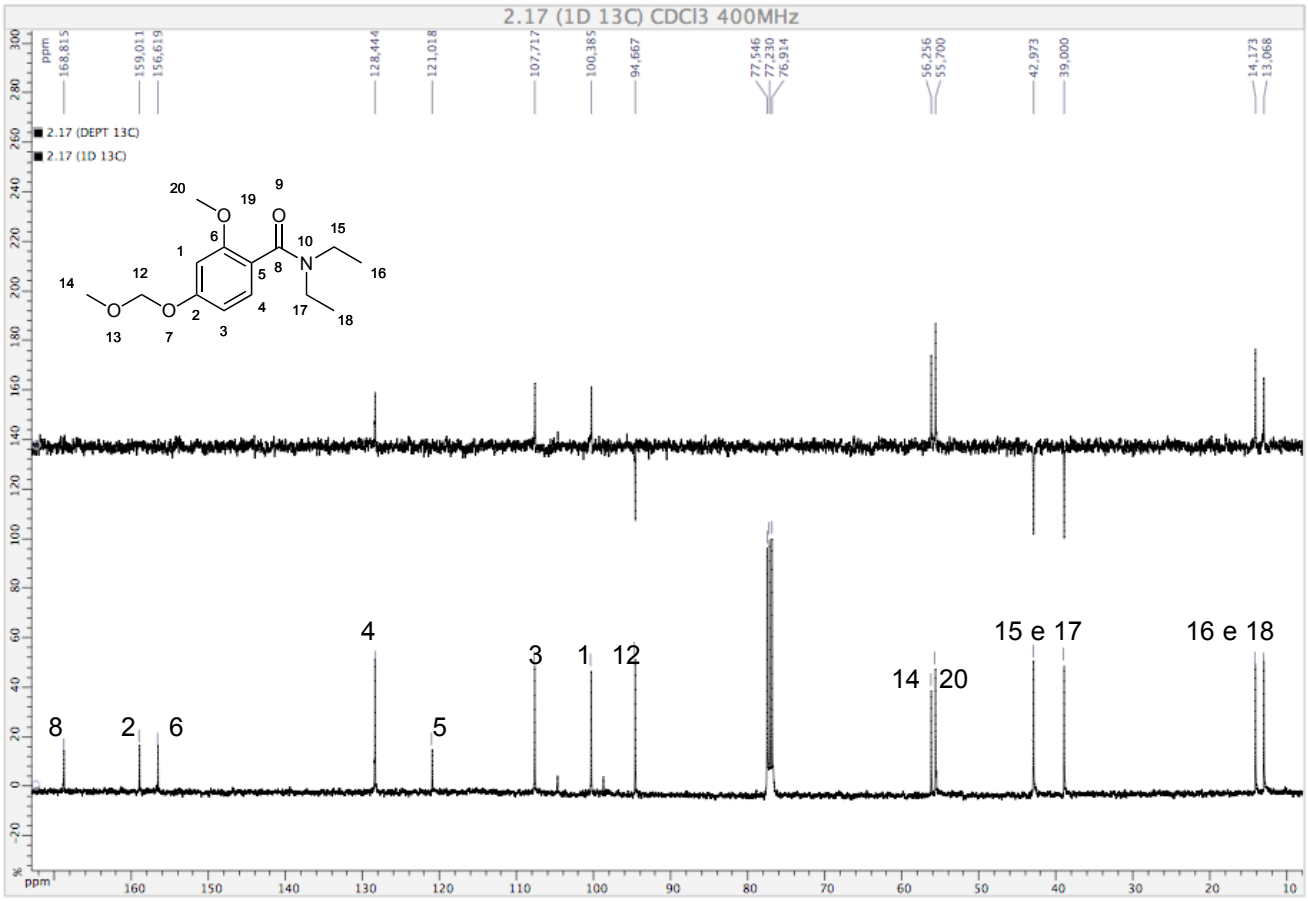


Figura AII.18 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **2.17** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 2.12

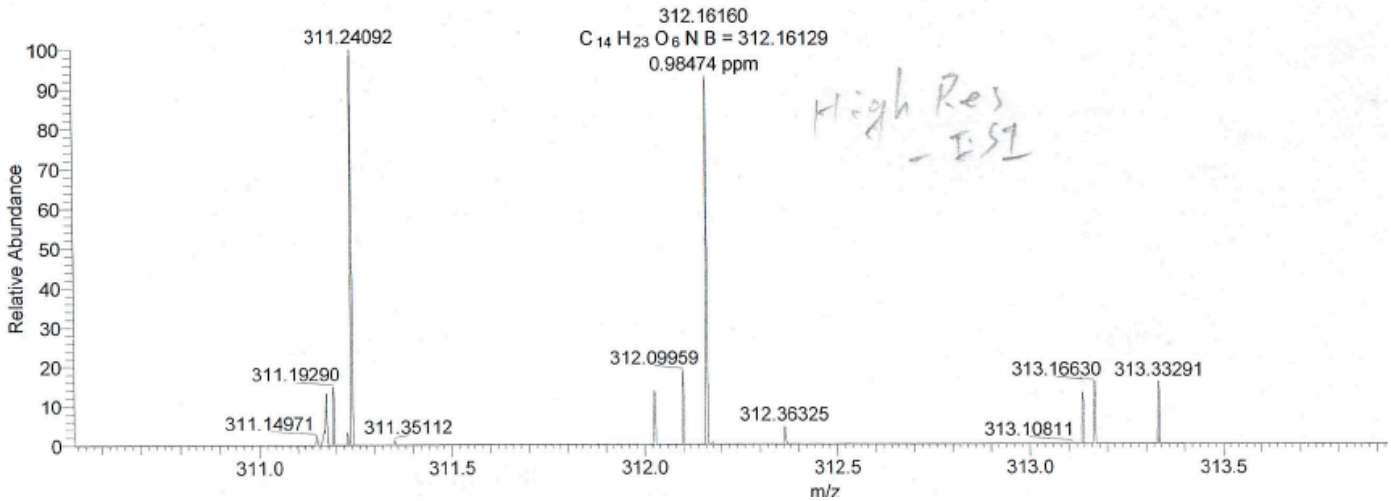


Figura AII.19 – Espectro de massas do composto **2.12** (EI).

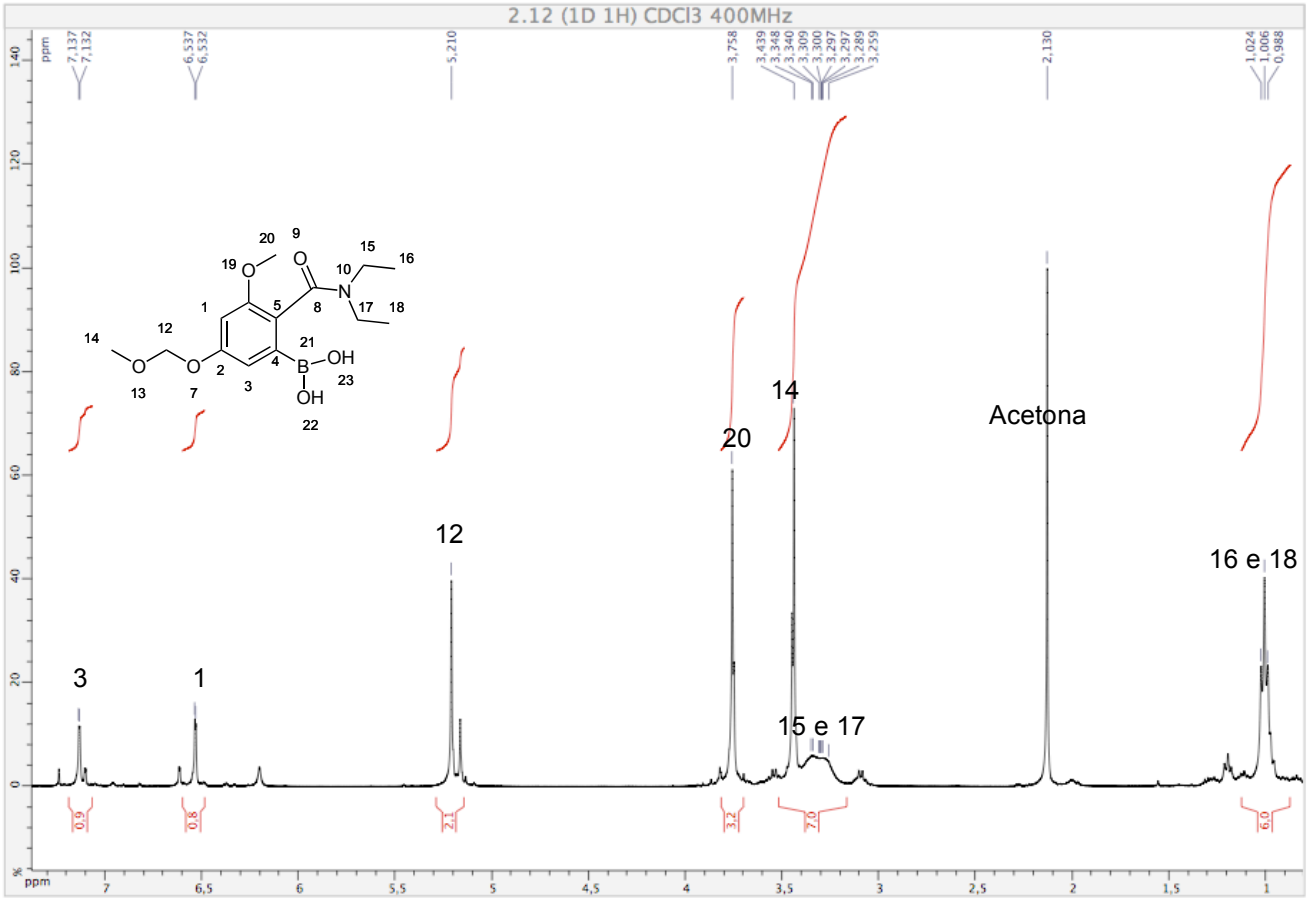


Figura AII.20 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.12** ($CDCl_3$/400 MHz).

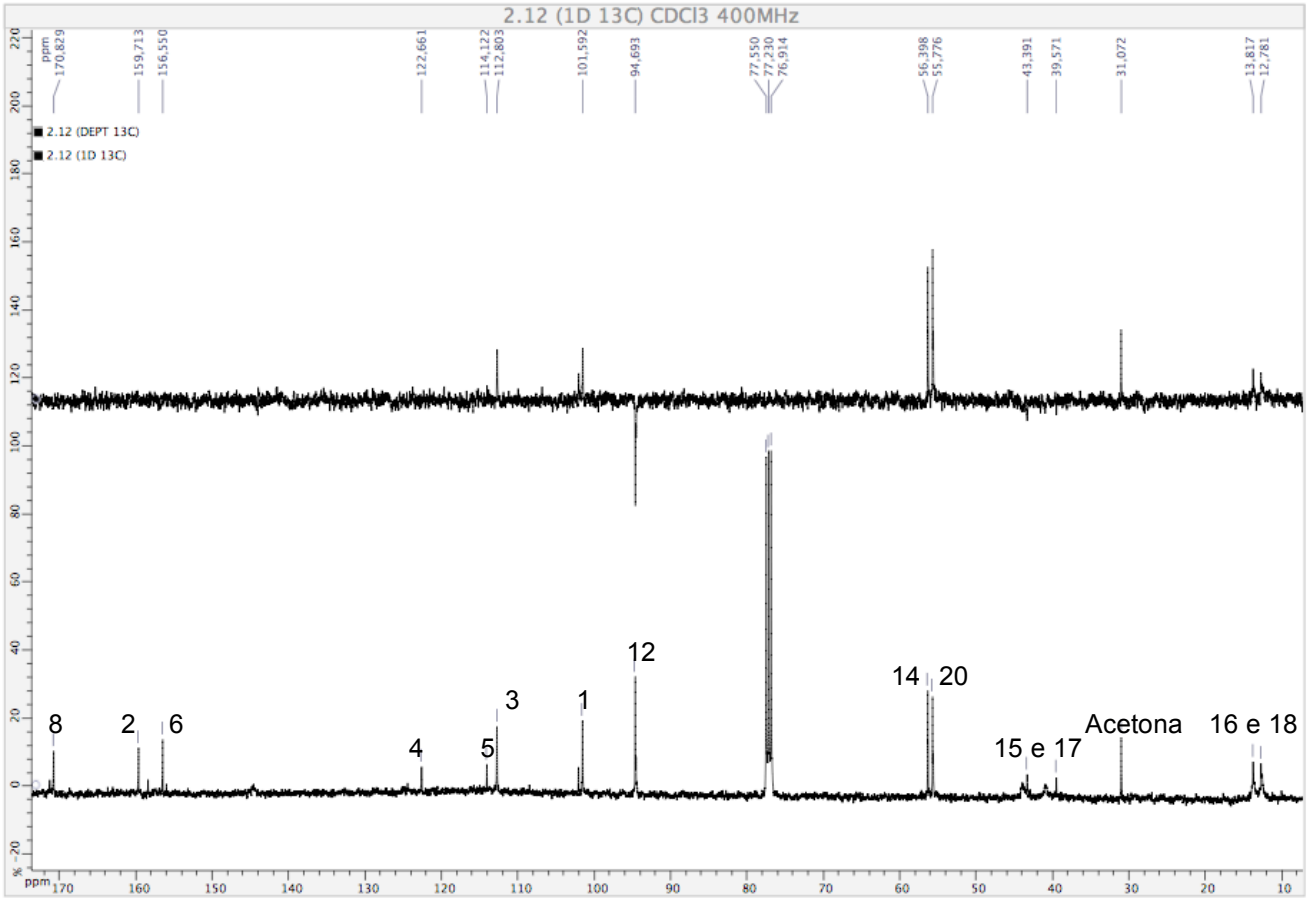


Figura AII.21 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **2.12** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 2.25

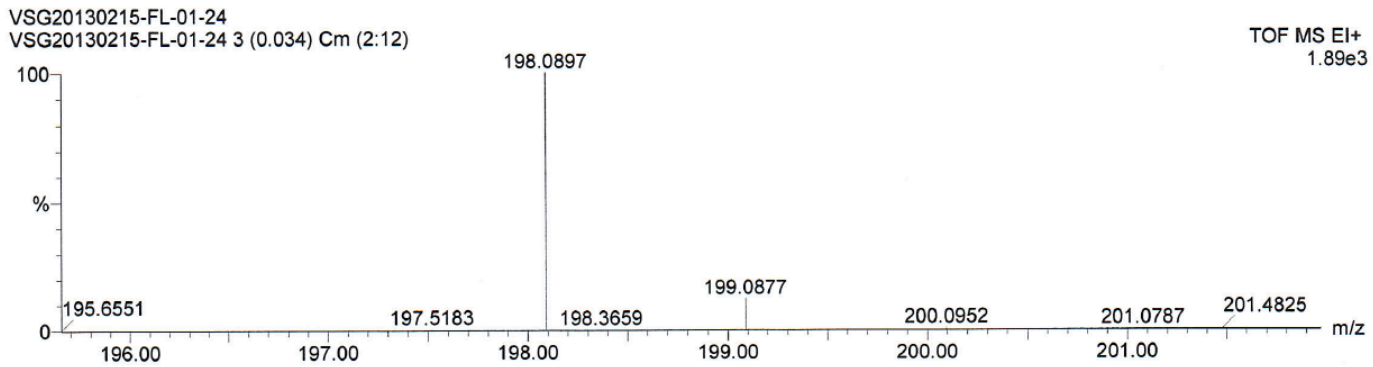


Figura AII.22 – Espectro de massas do composto **2.25** (EI).

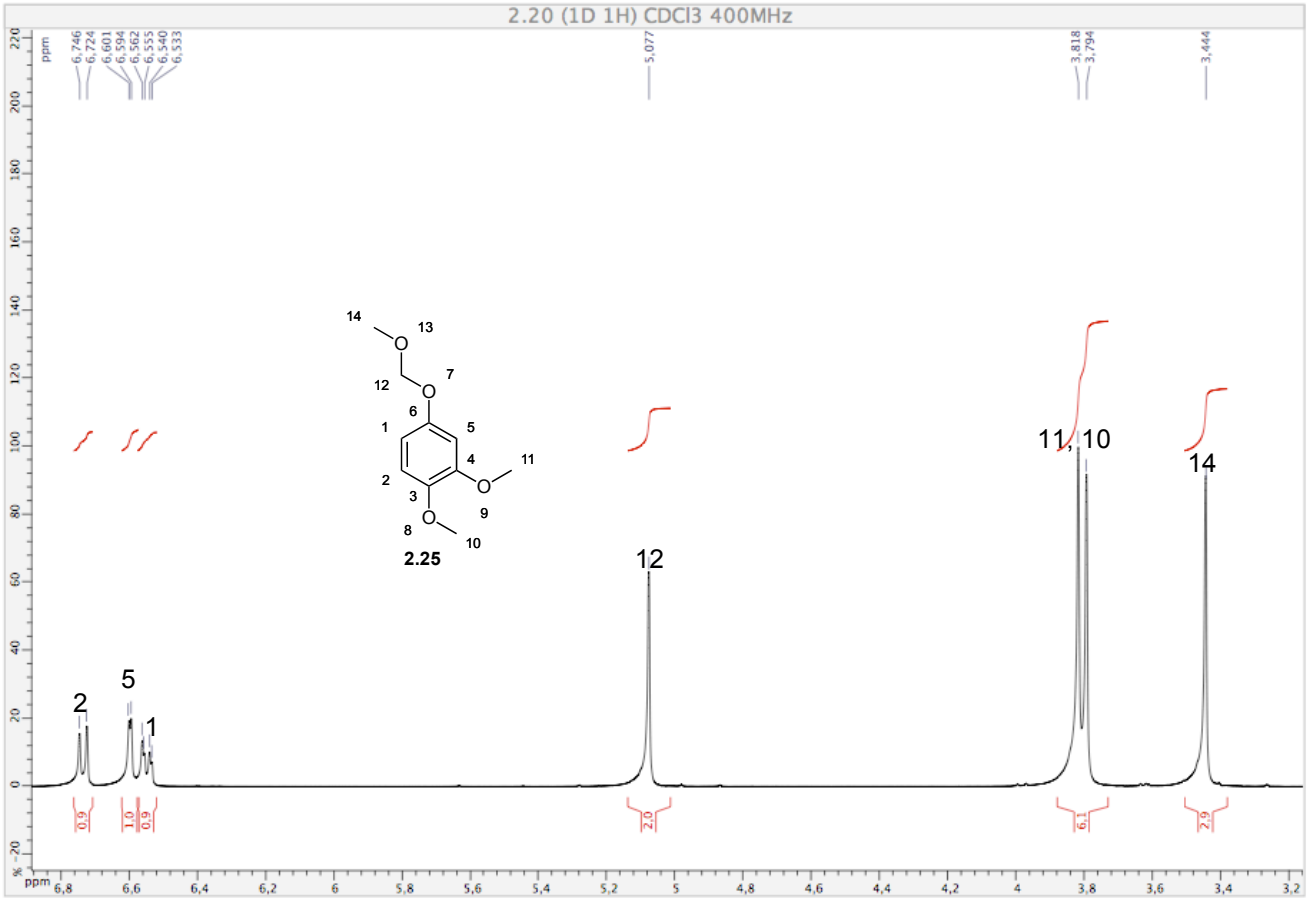


Figura AII.23 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.25** ($CDCl_3$/400 MHz).

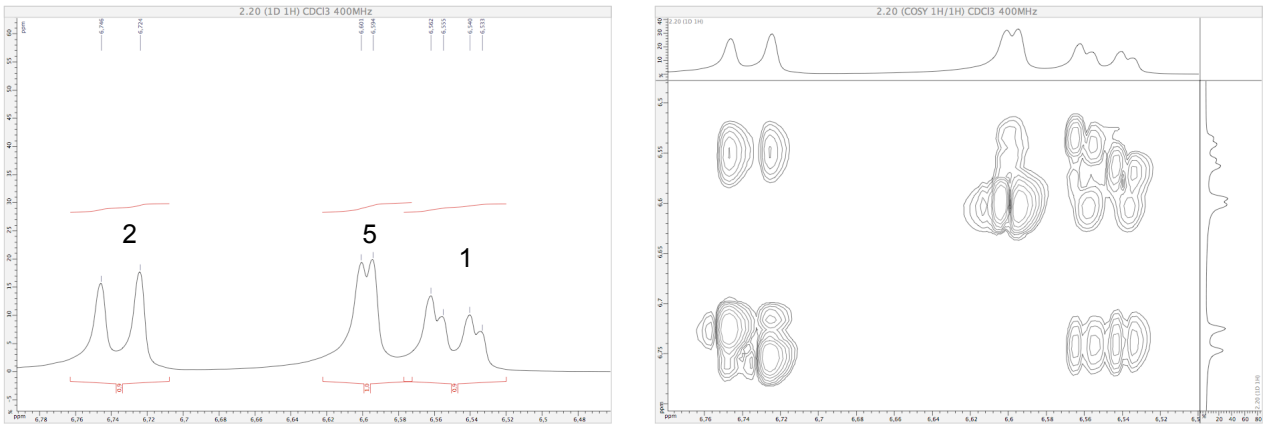


Figura AII.24 – Expansões do espectro de RMN de ^{1}H (à esquerda) e do mapa de contornos COSY (à direita) do composto **2.25** ($CDCl_3$/400 MHz).

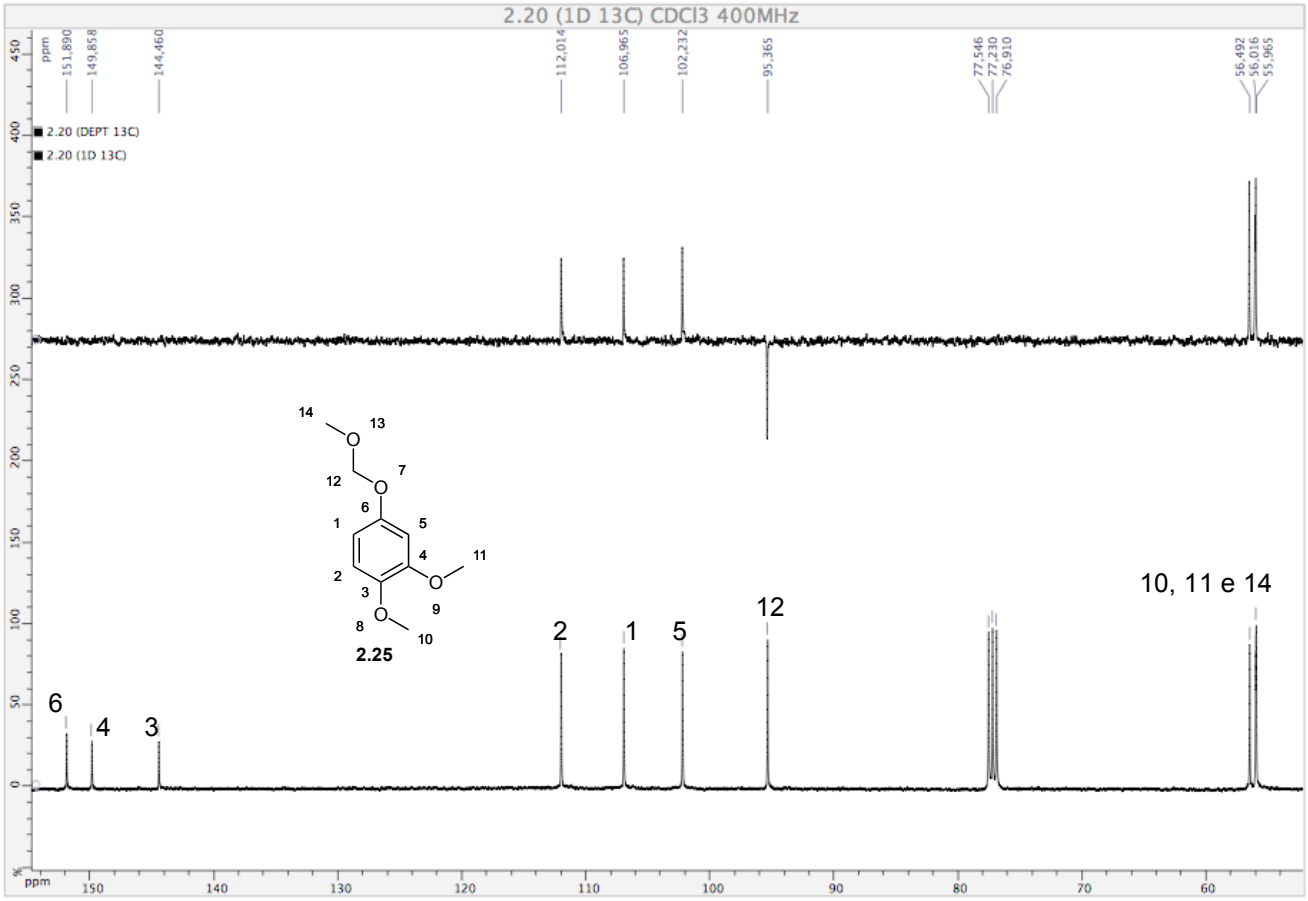


Figura AII.25 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **2.25** ($CDCl_3$/100 MHz).

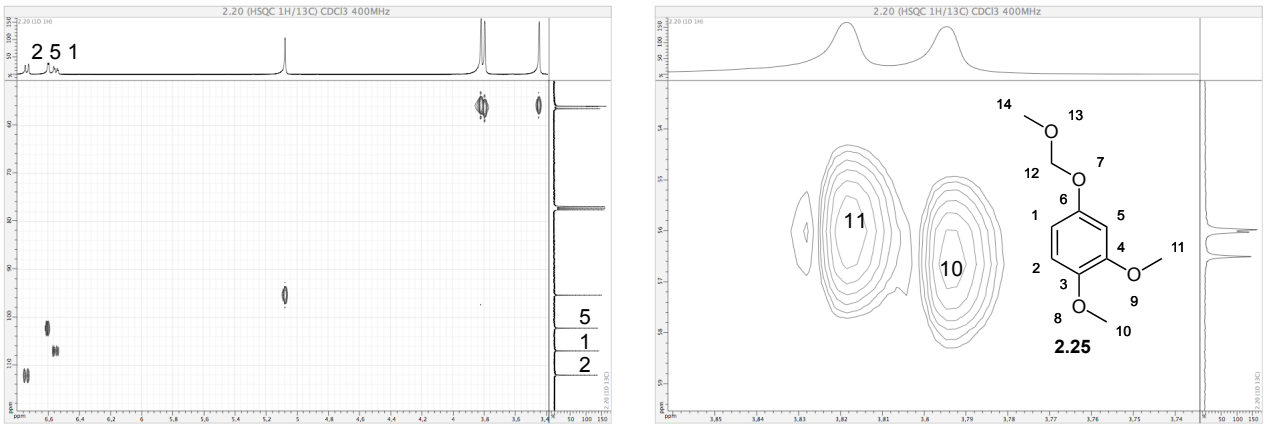


Figura AII.26 – Mapas contornos HSQC do composto **2.25** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 2.26

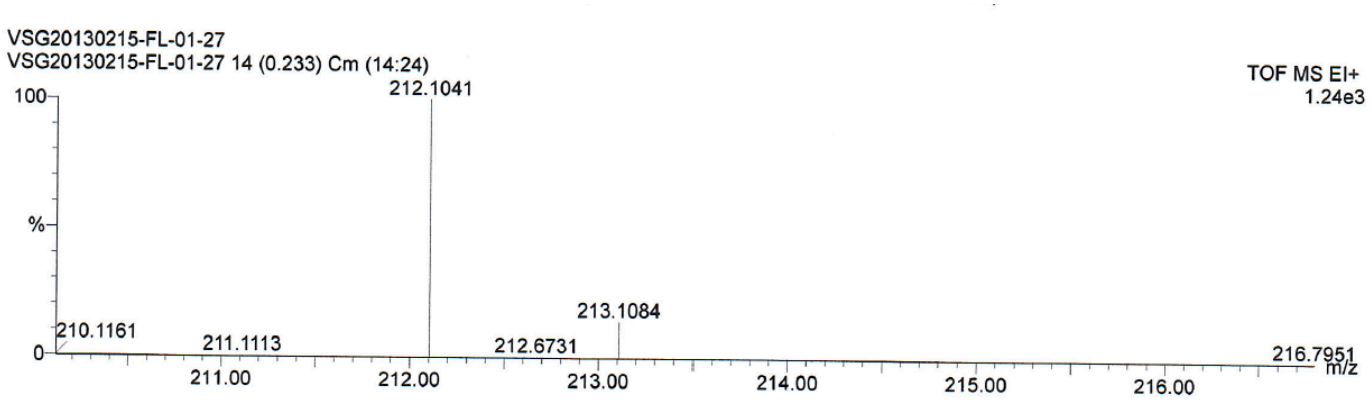


Figura AII.27 – Espectro de massas do composto **2.26** (EI).

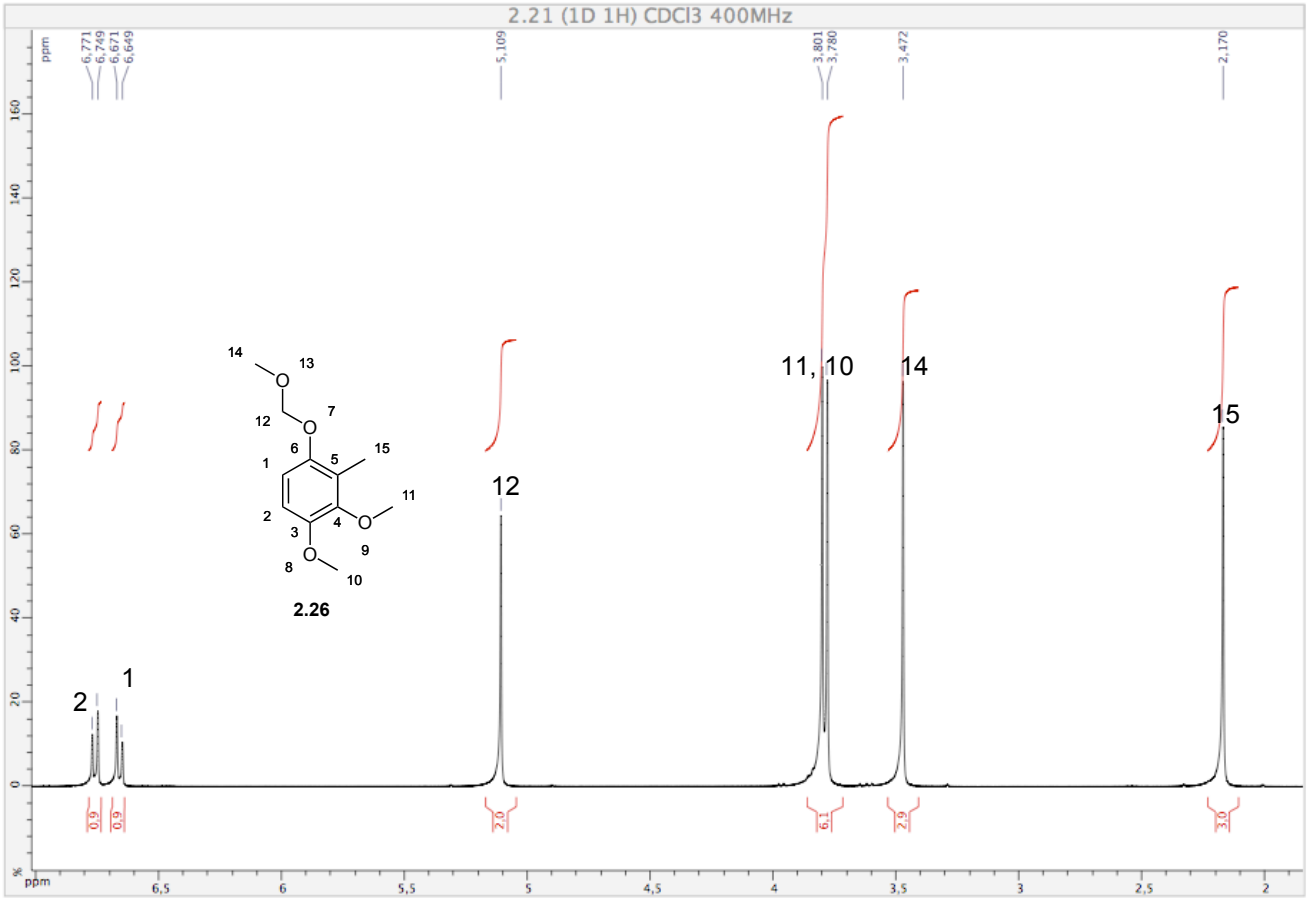


Figura AII.28 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.26** ($CDCl_3$/400 MHz).

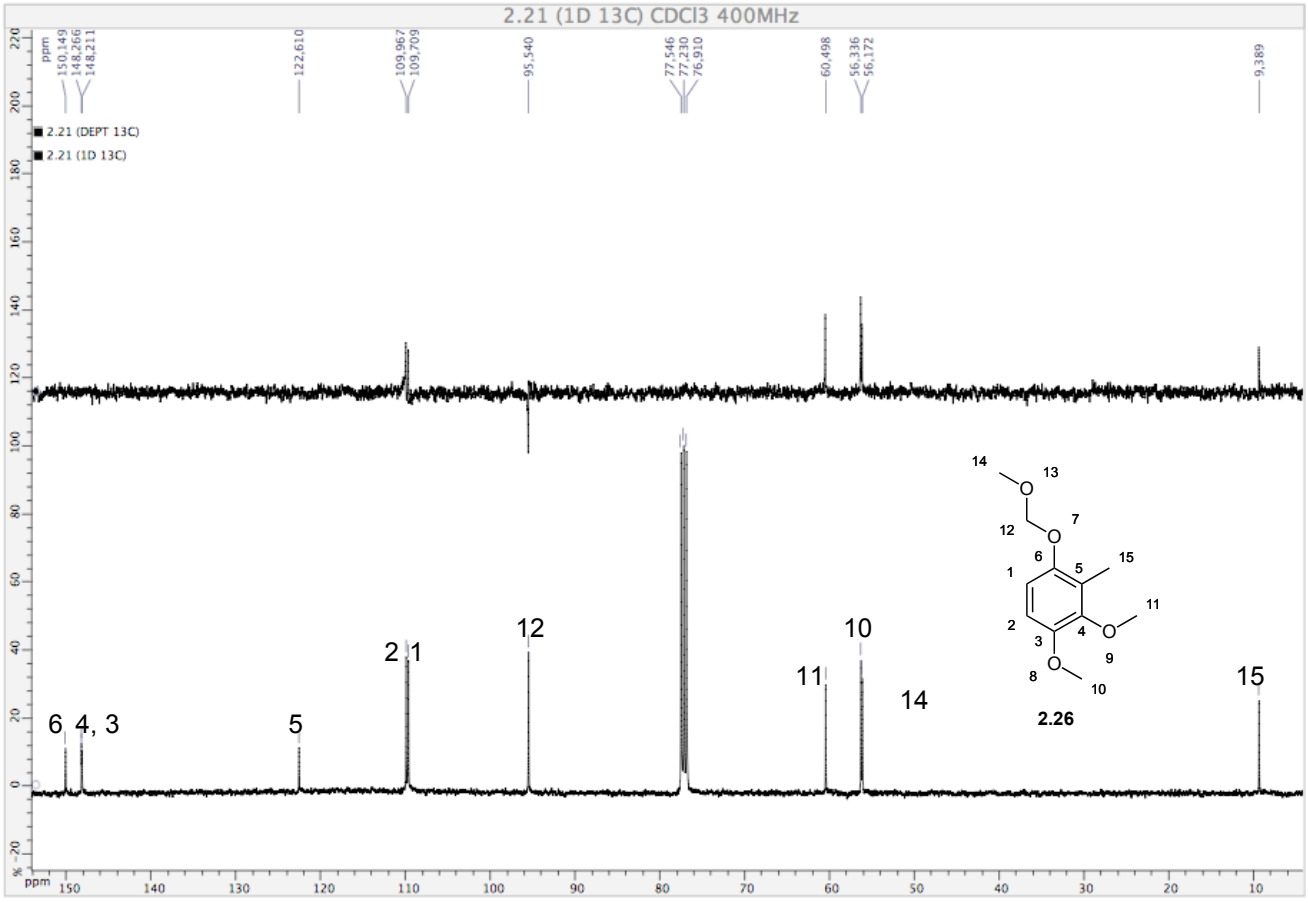


Figura AII.29 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **2.26** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 2.27

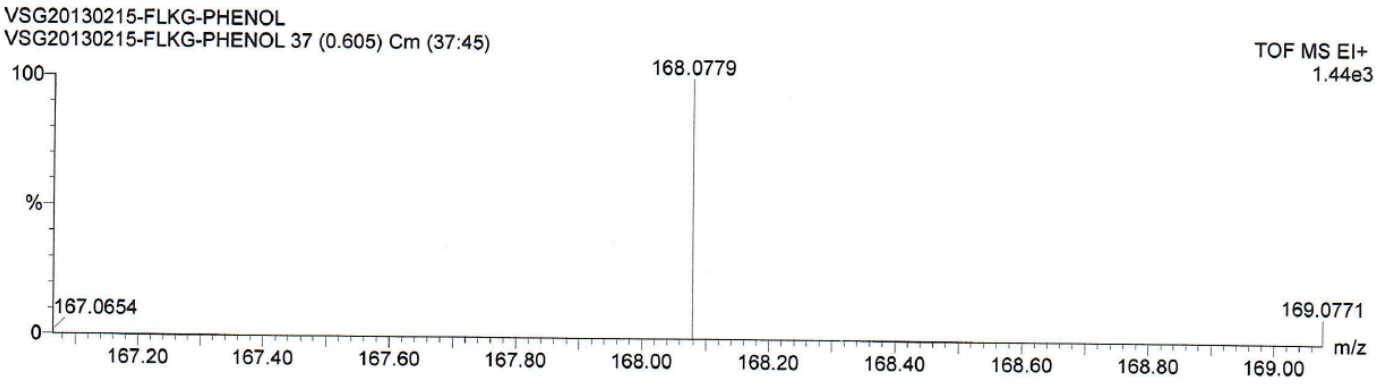


Figura AII.30 – Espectro de massas do composto **2.27** (EI).

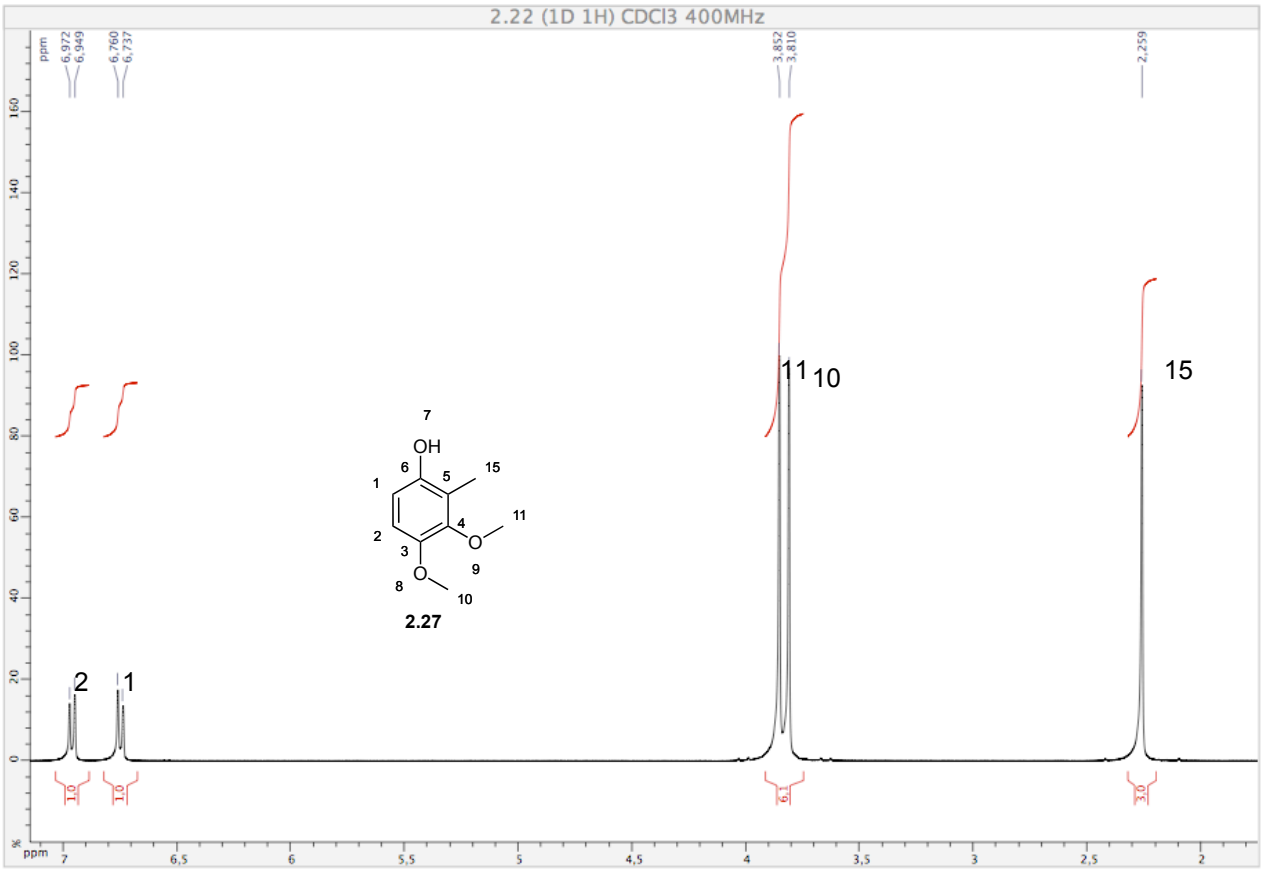


Figura AII.31 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.27** ($CDCl_3$/400 MHz).

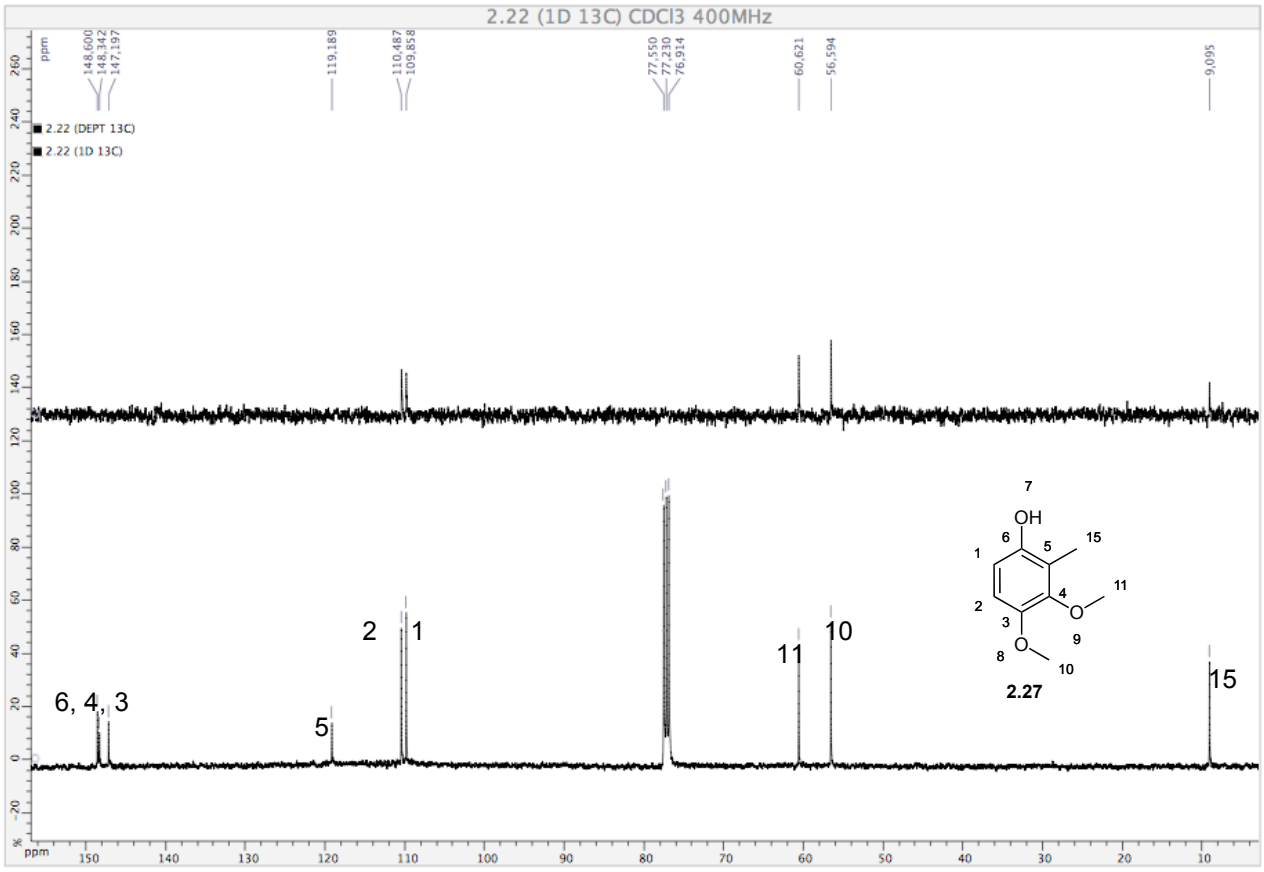


Figura AII.32 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **2.27** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 2.11

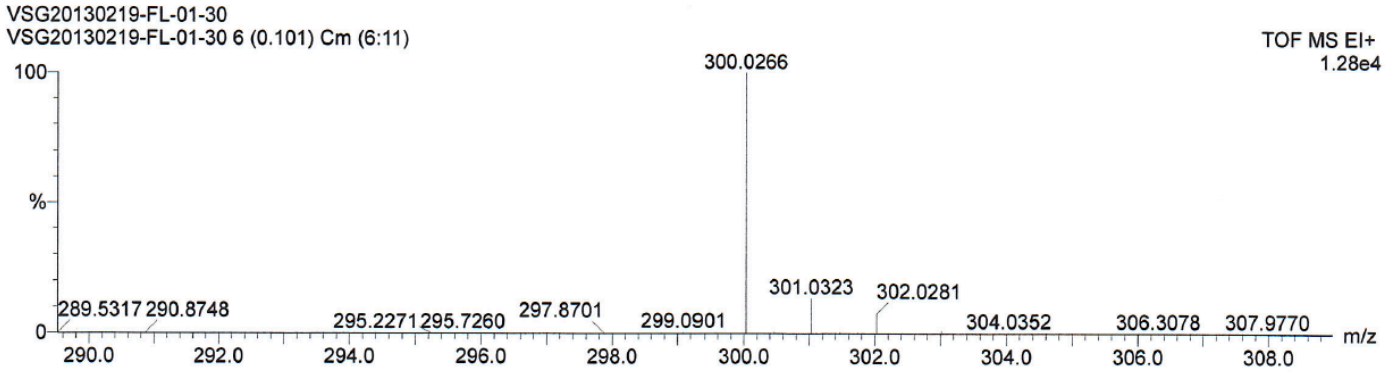


Figura AII.33 – Espectro de massas do composto **2.11** (EI).

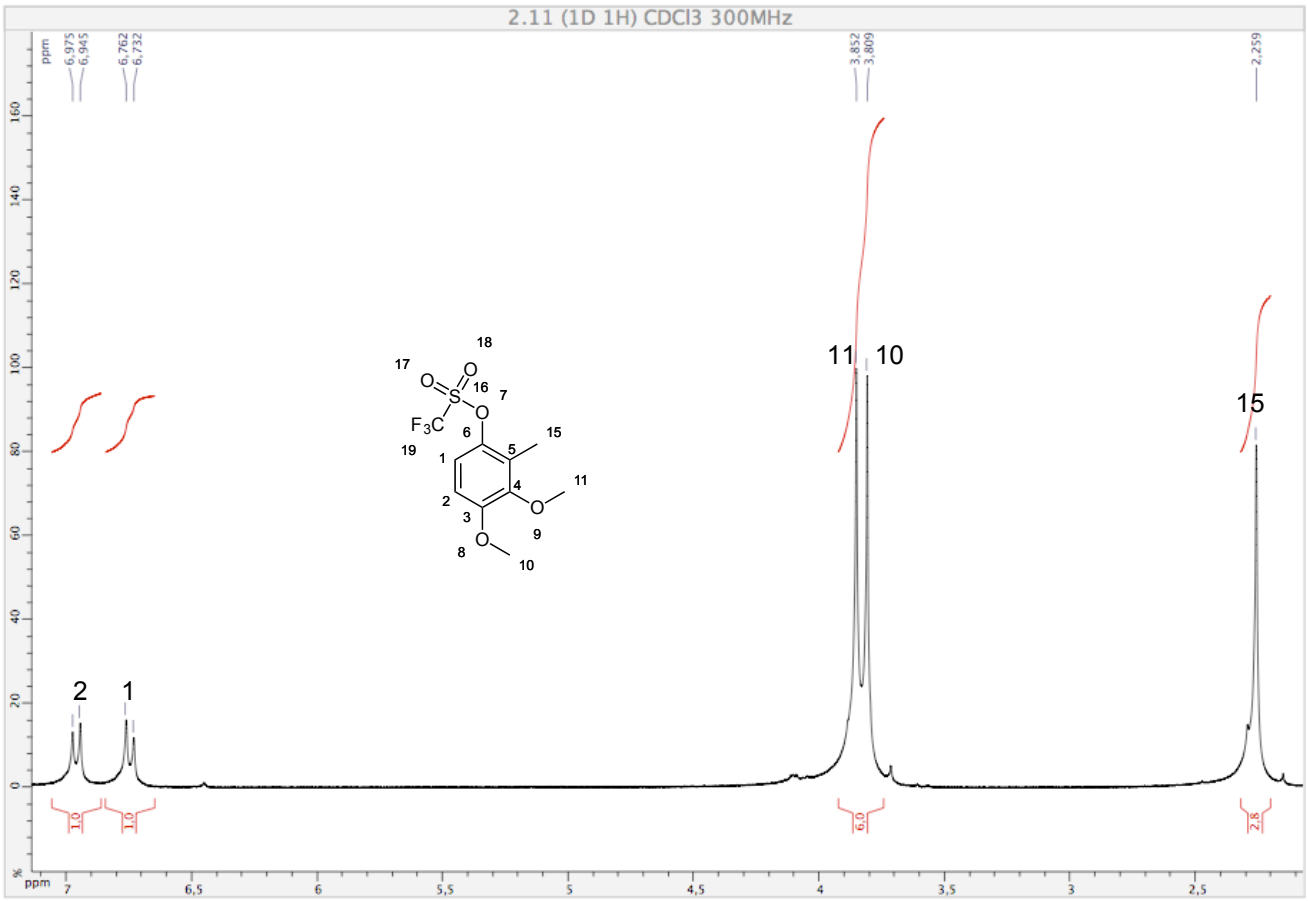


Figura AII.34 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.11** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 2.28

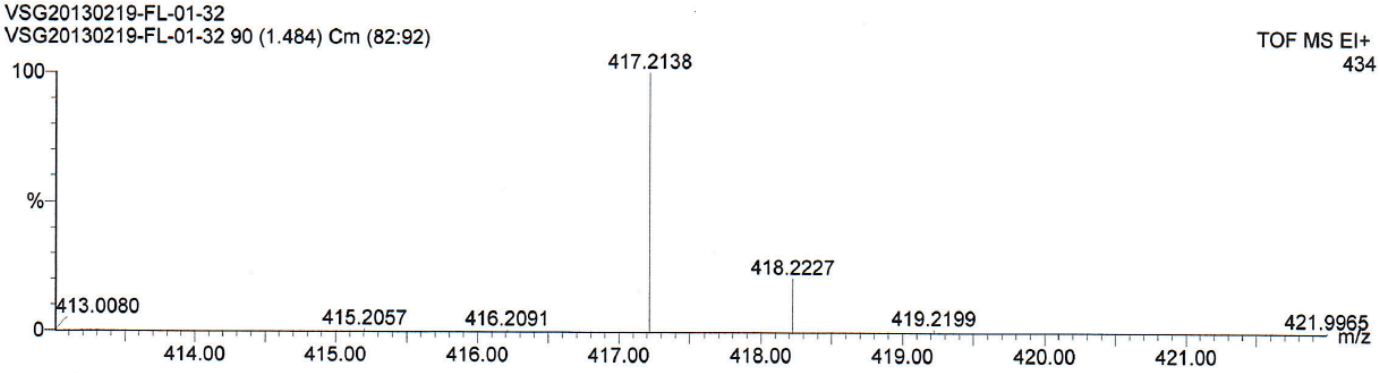


Figura AII.35 – Espectro de massas do composto **2.28** (EI).

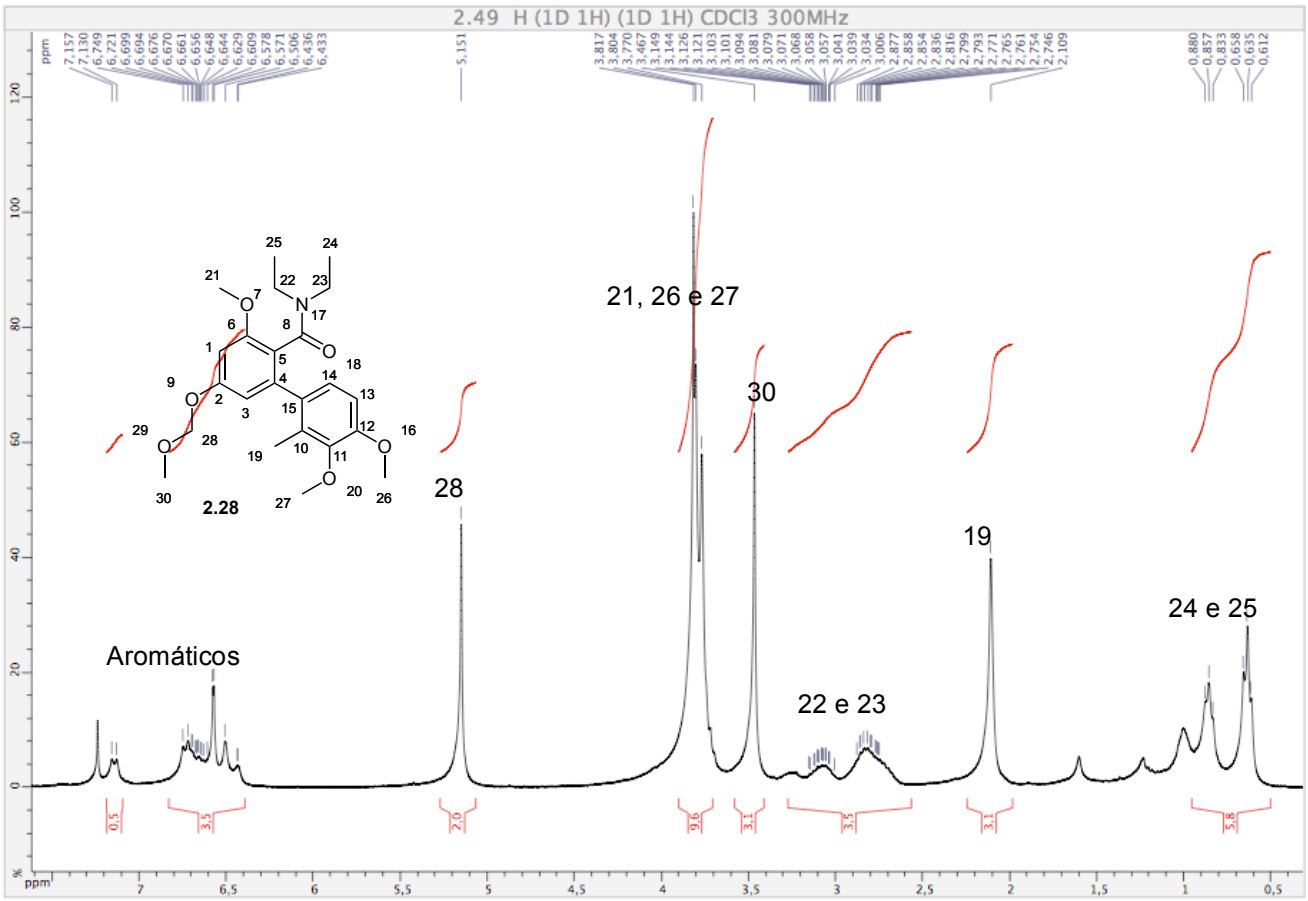


Figura AII.36 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.28** ($CDCl_3$/300 MHz).

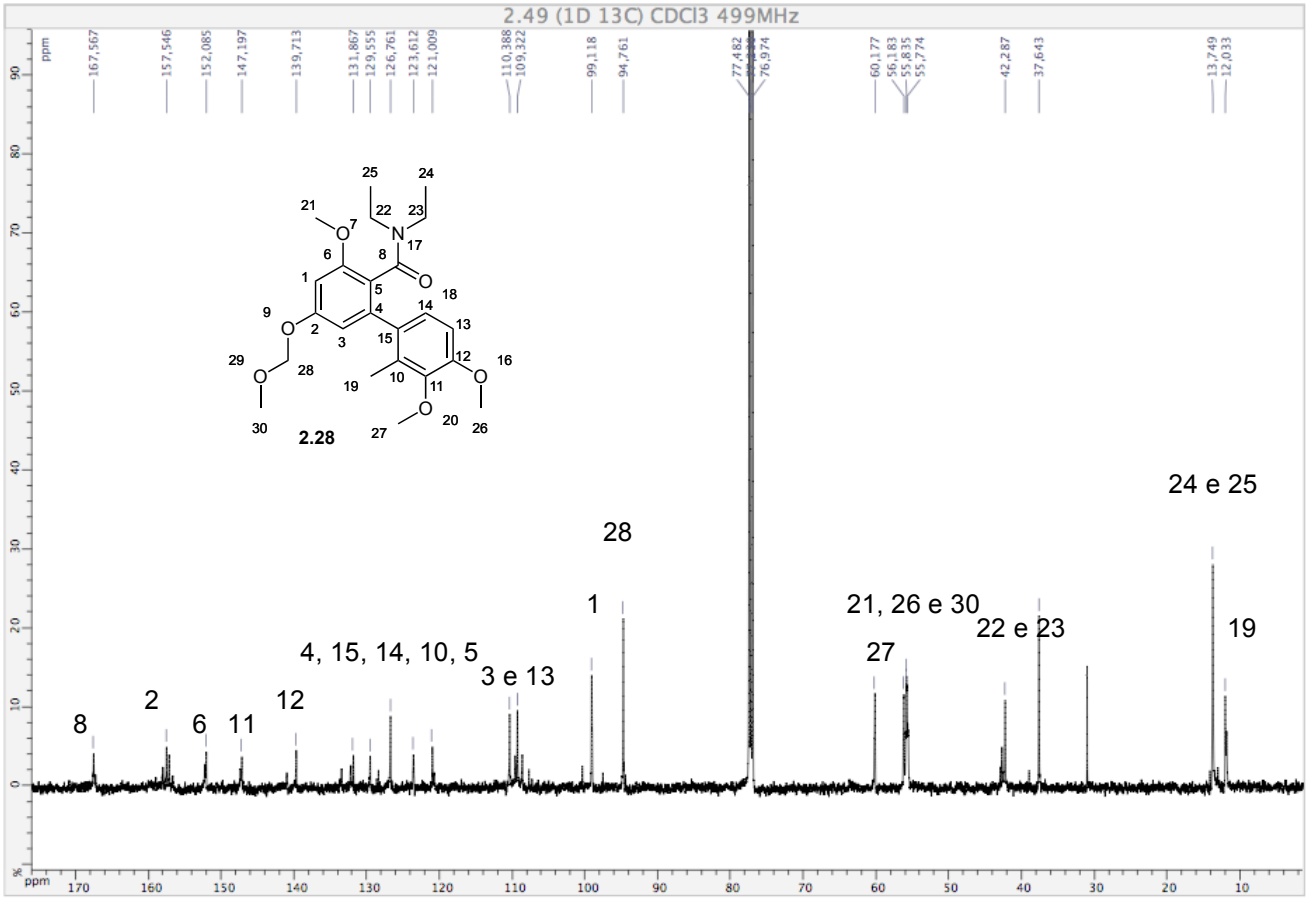


Figura AII.37 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2.28** ($CDCl_3$/125 MHz).

Composto 2.10

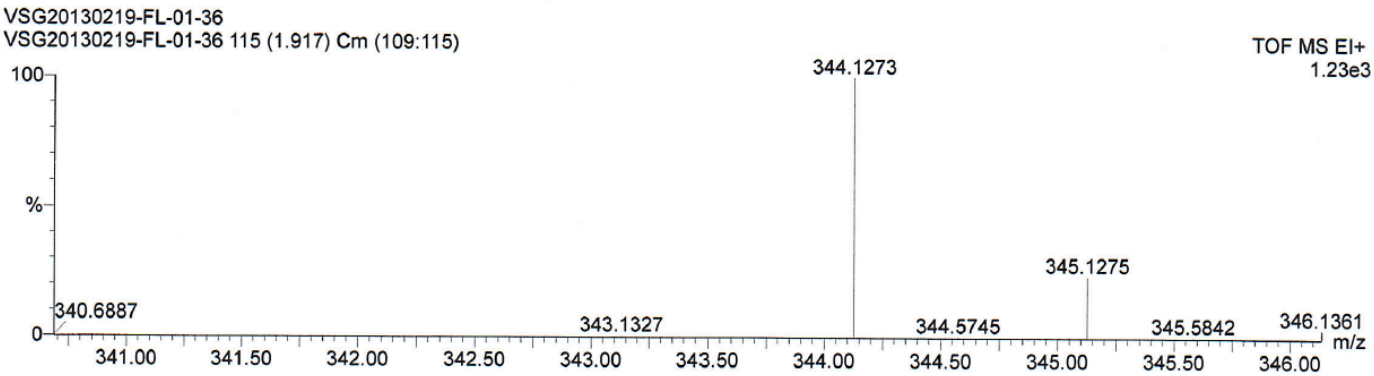


Figura AII.38 – Espectro de massas do composto **2.10** (EI).

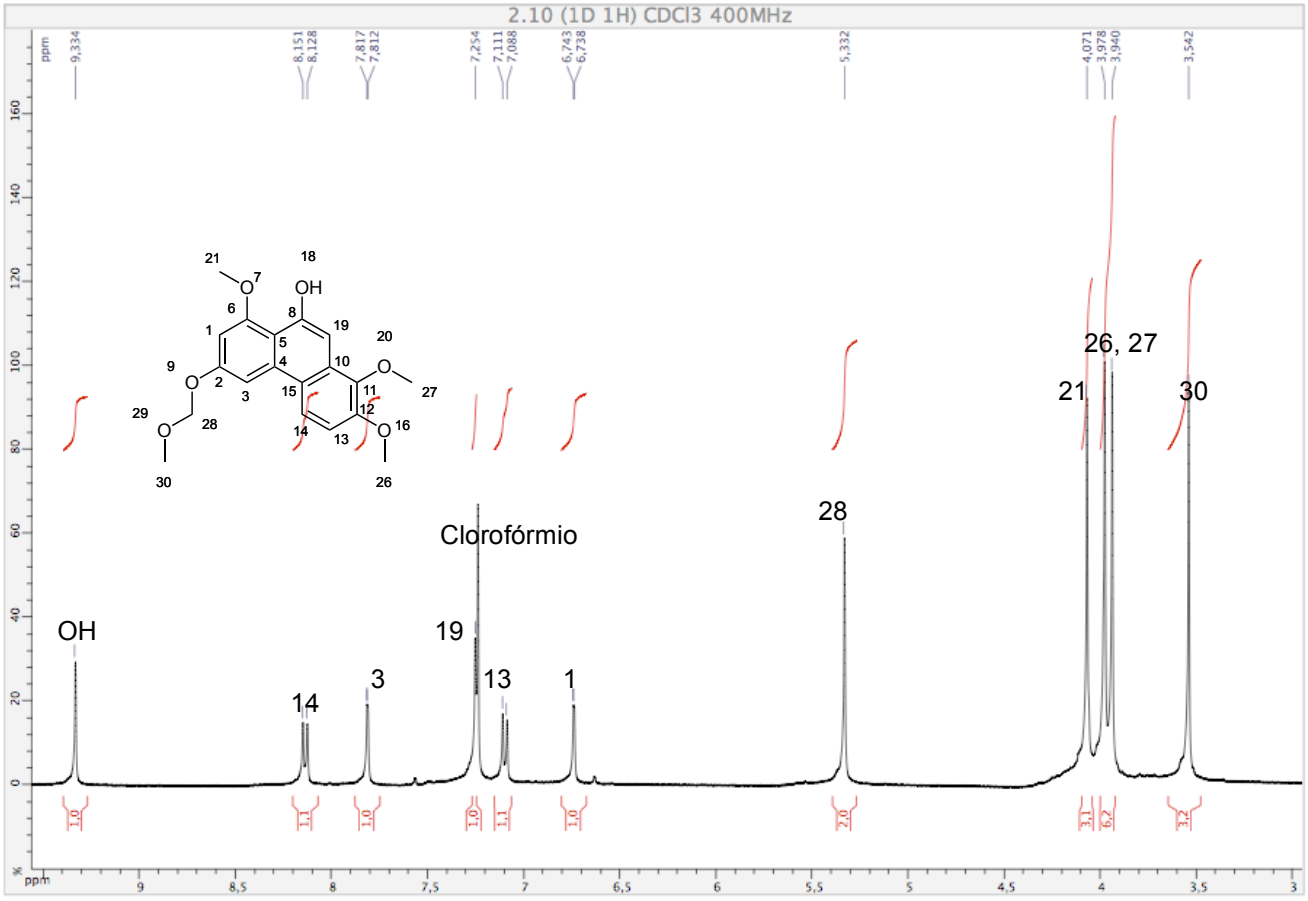


Figura AII.39 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.10** ($CDCl_3$/400 MHz).

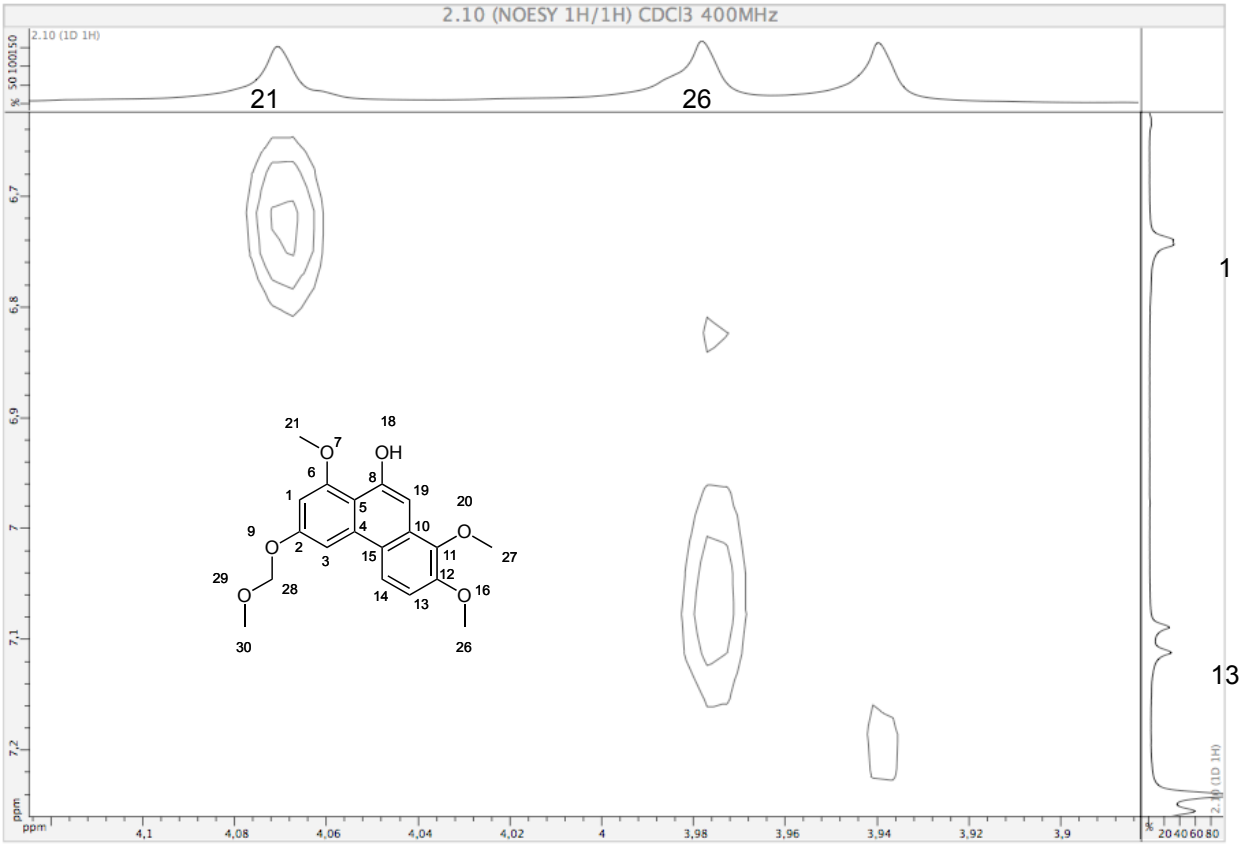


Figura AII.40 – Mapa de contornos NOESY do composto **2.10** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 2.32

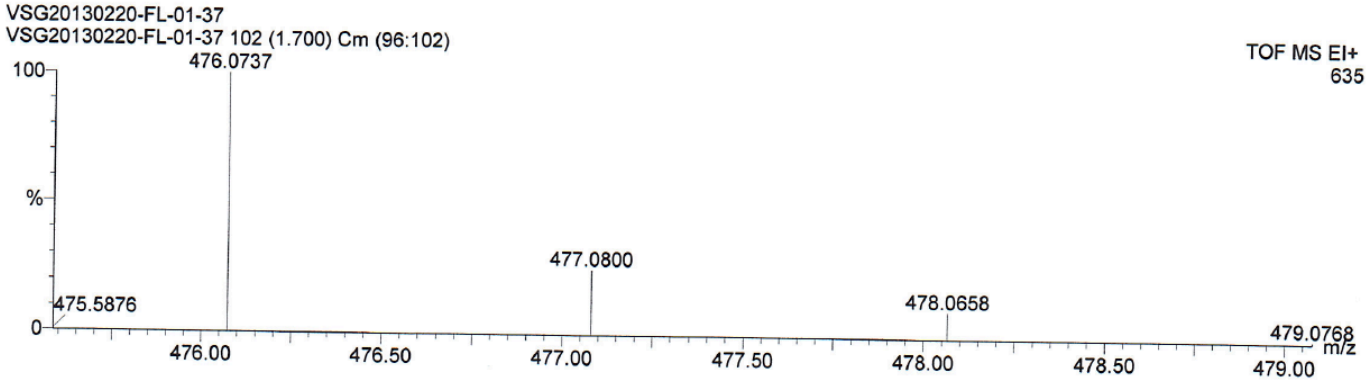


Figura AII.41 – Espectro de massas do composto **2.32** (EI).

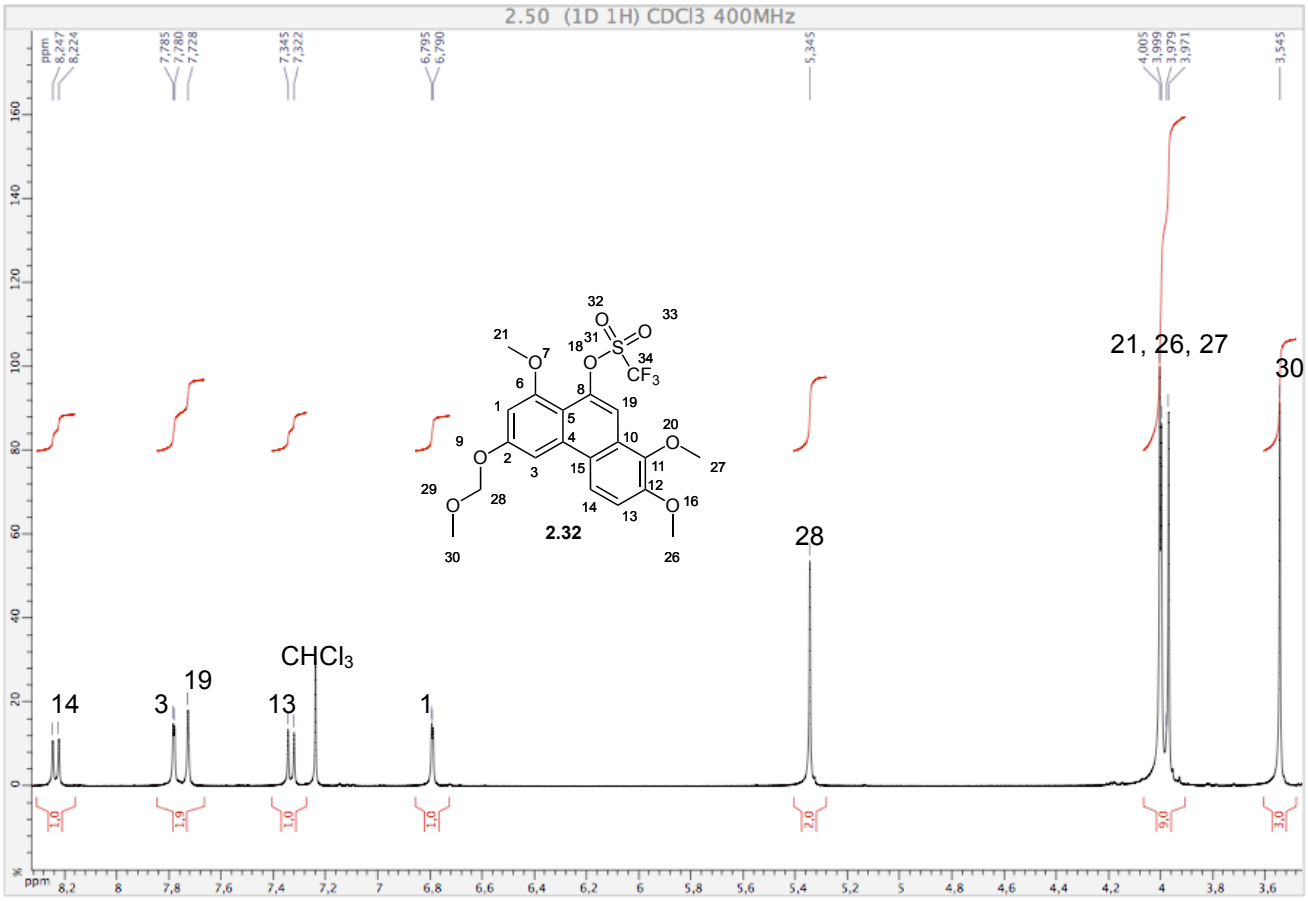


Figura AII.42 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.32** ($CDCl_3$/400 MHz).

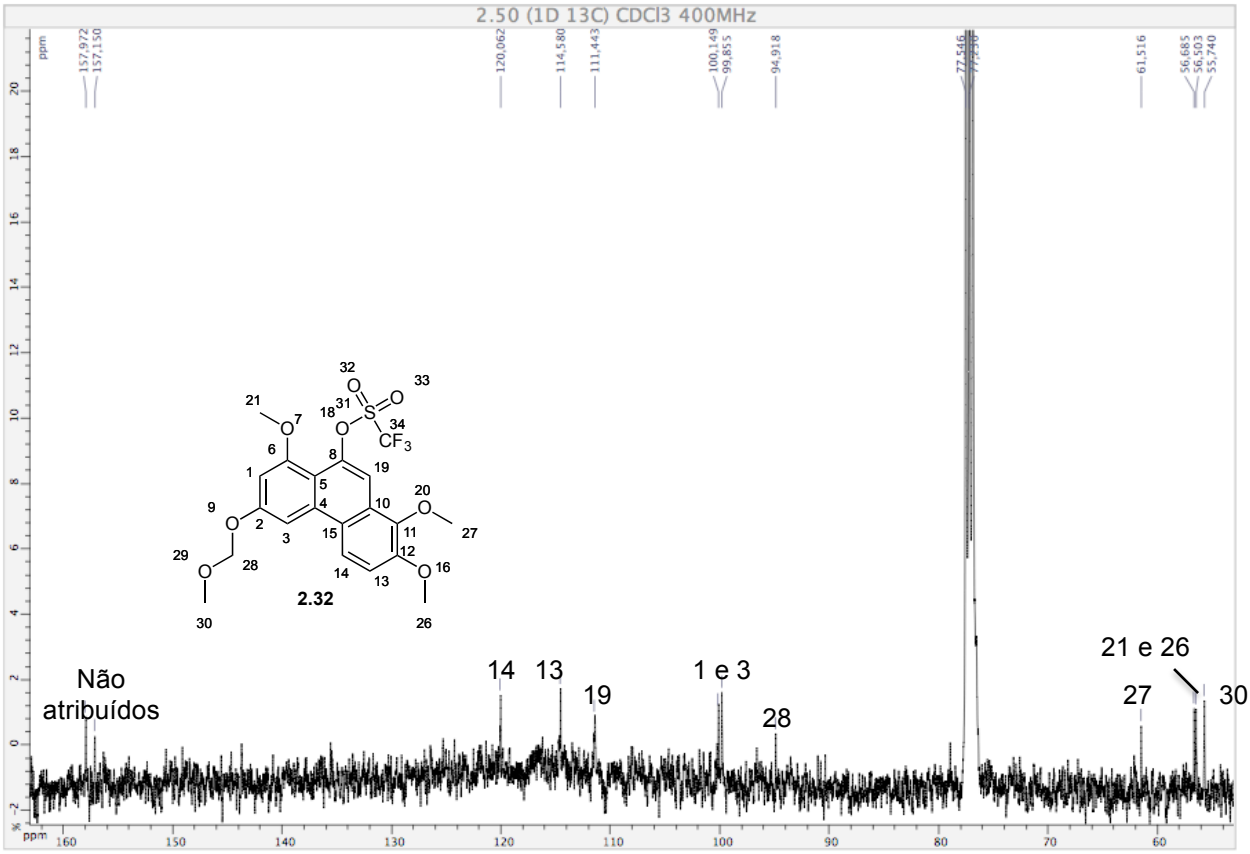


Figura AII.43 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2.32** ($CDCl_3$/100 MHz).

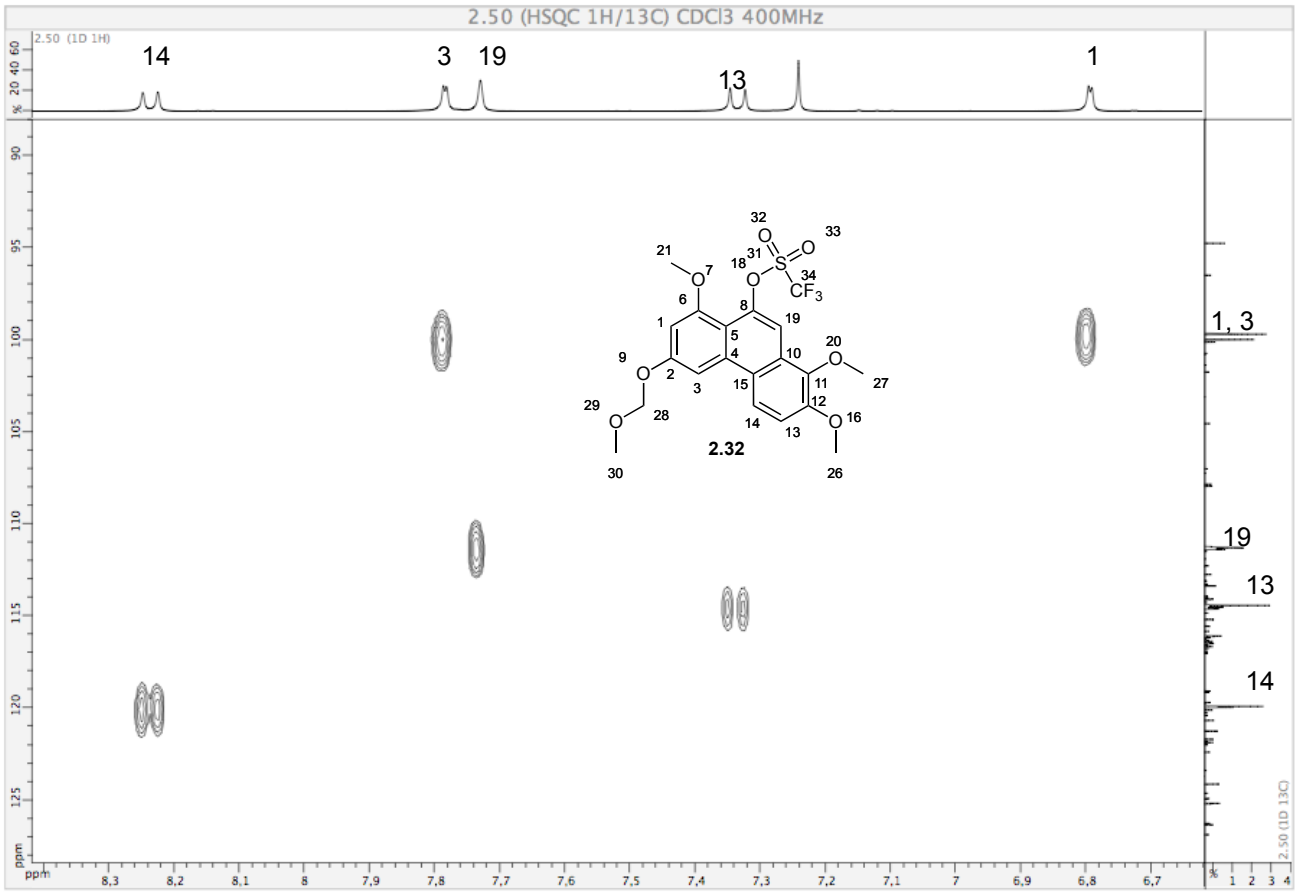


Figura AII.44 – Mapa de contornos HSQC do composto **2.32** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 2.9

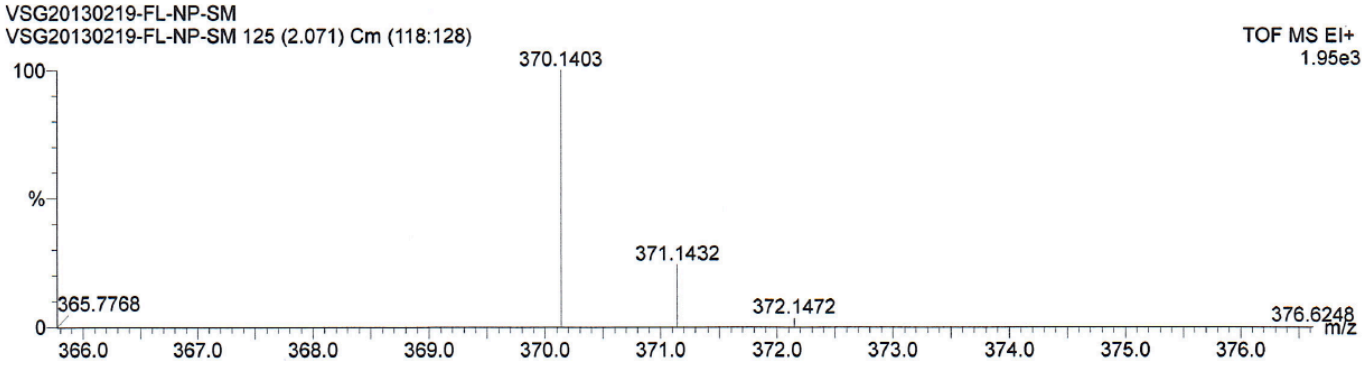


Figura AII.45 – Espectro de massas do composto **2.9** (EI).

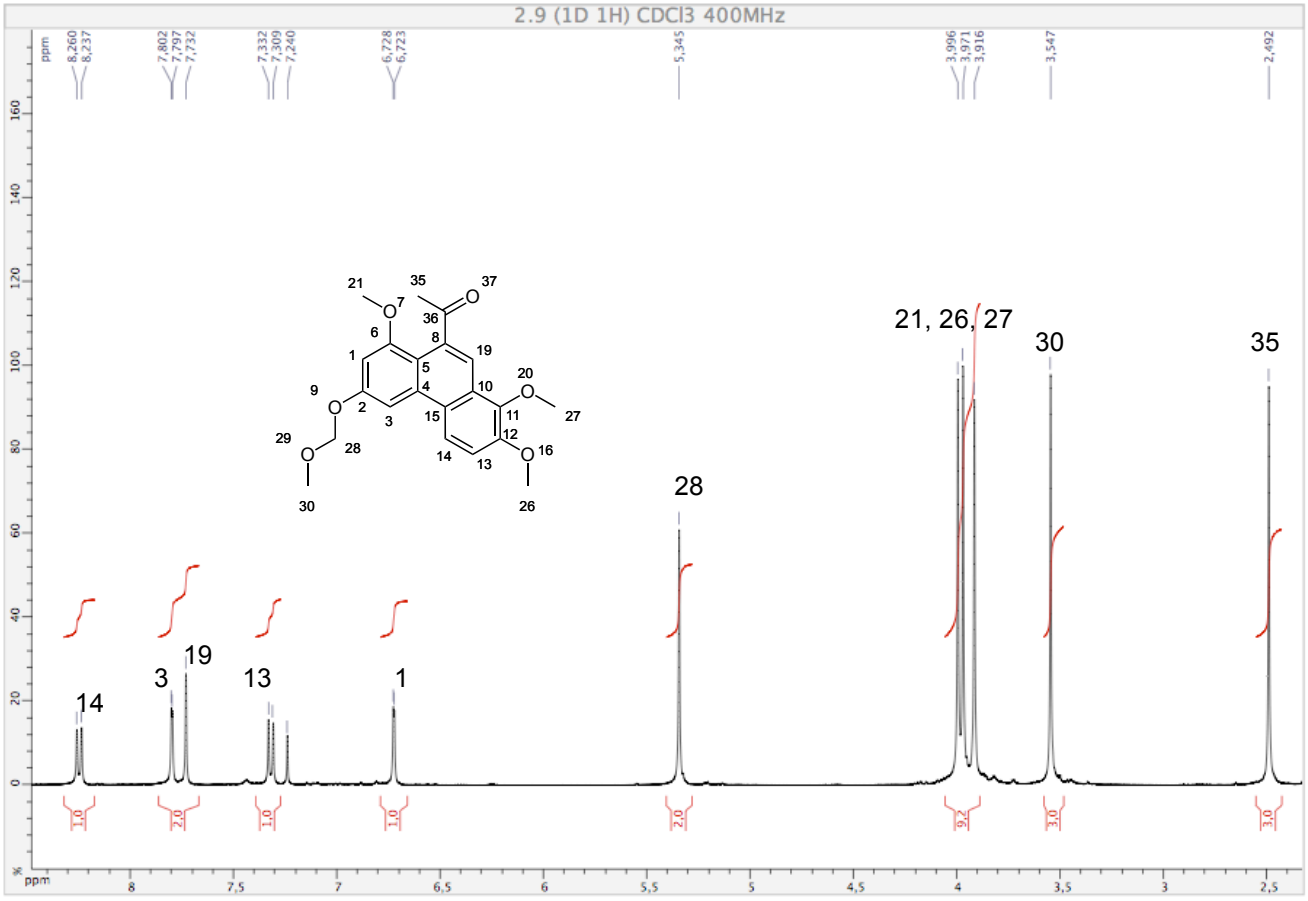


Figura AII.46 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.9** ($CDCl_3$/400 MHz).

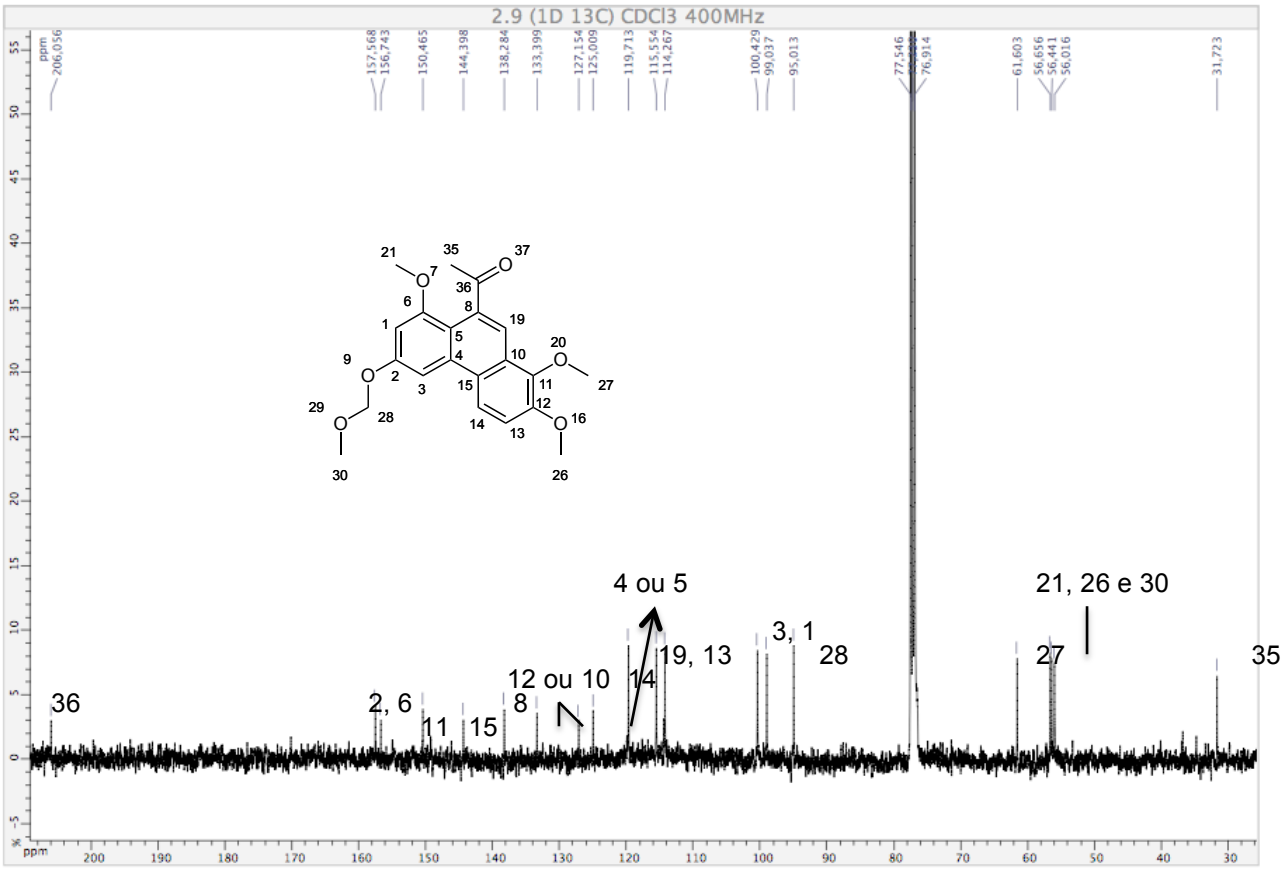


Figura AII.47 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2.9** ($CDCl_3$/100 MHz).

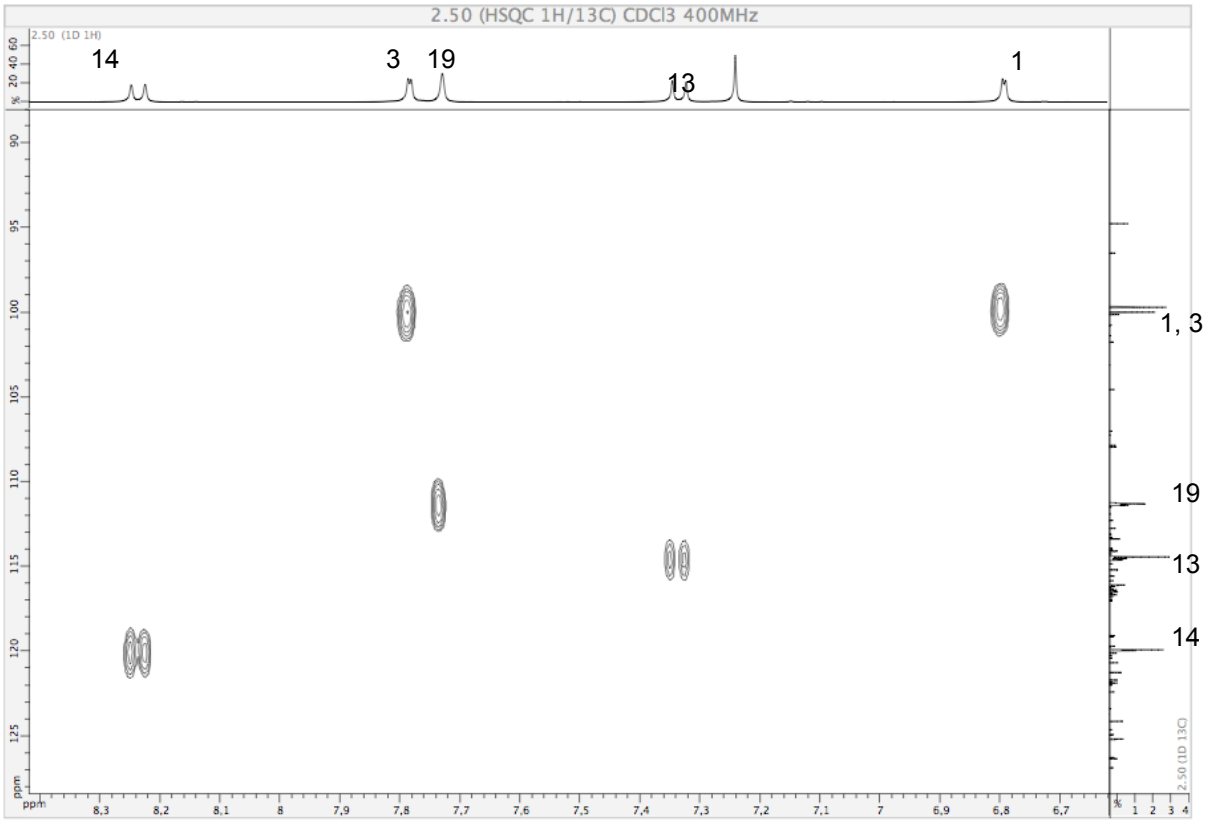


Figura AII.48 – Mapa de contornos HSQC do composto **2.9** ($CDCl_3$/400 MHz).

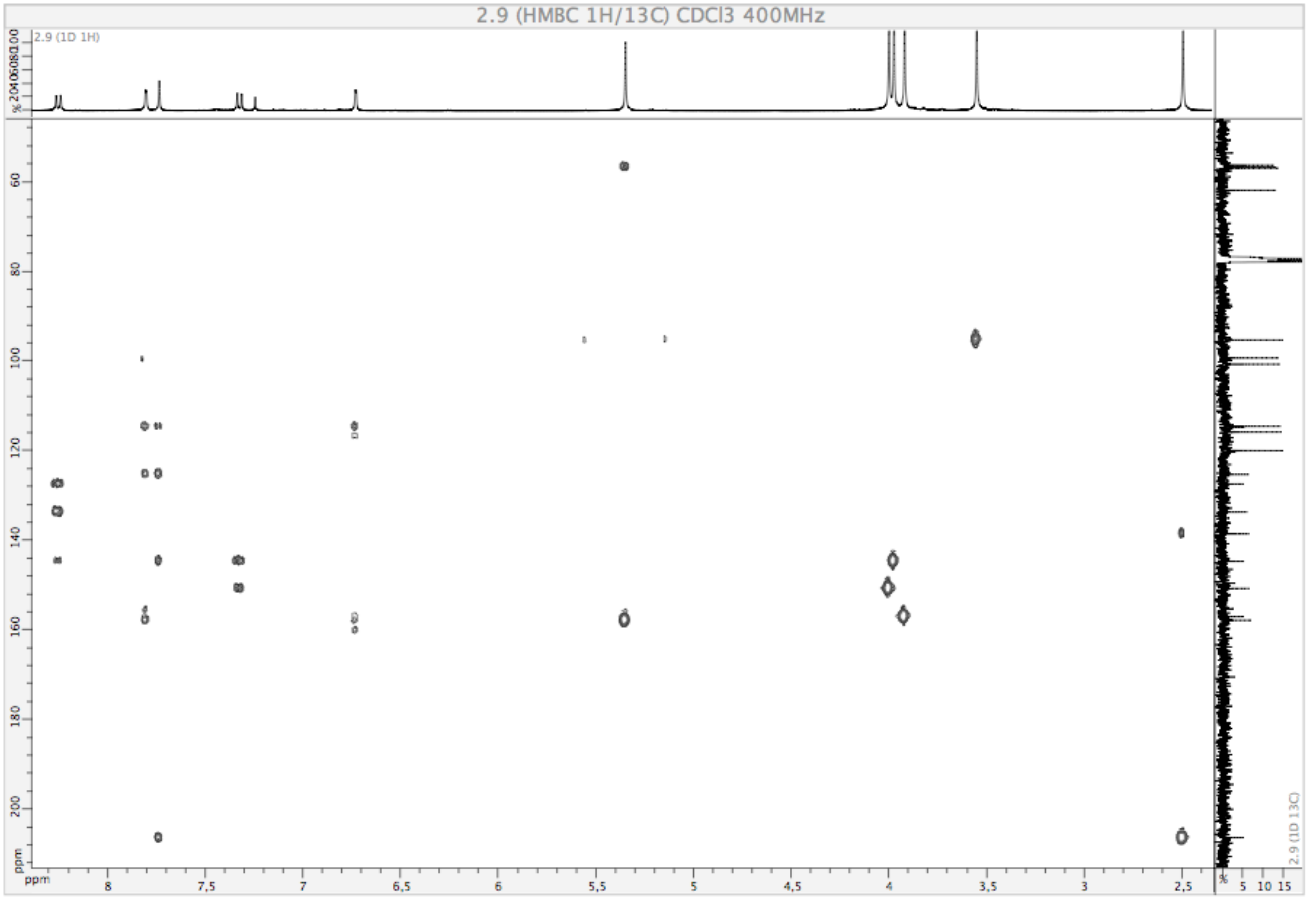


Figura AII.49 – Mapa de contornos HMBC do composto **2.9** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 2.40

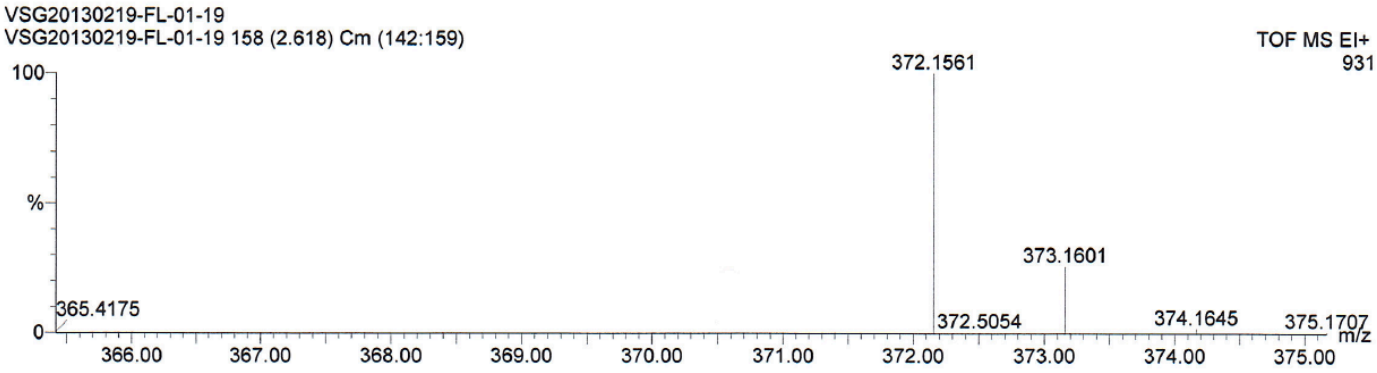


Figura AII.50 – Espectro de massas do composto **2.25** (EI).

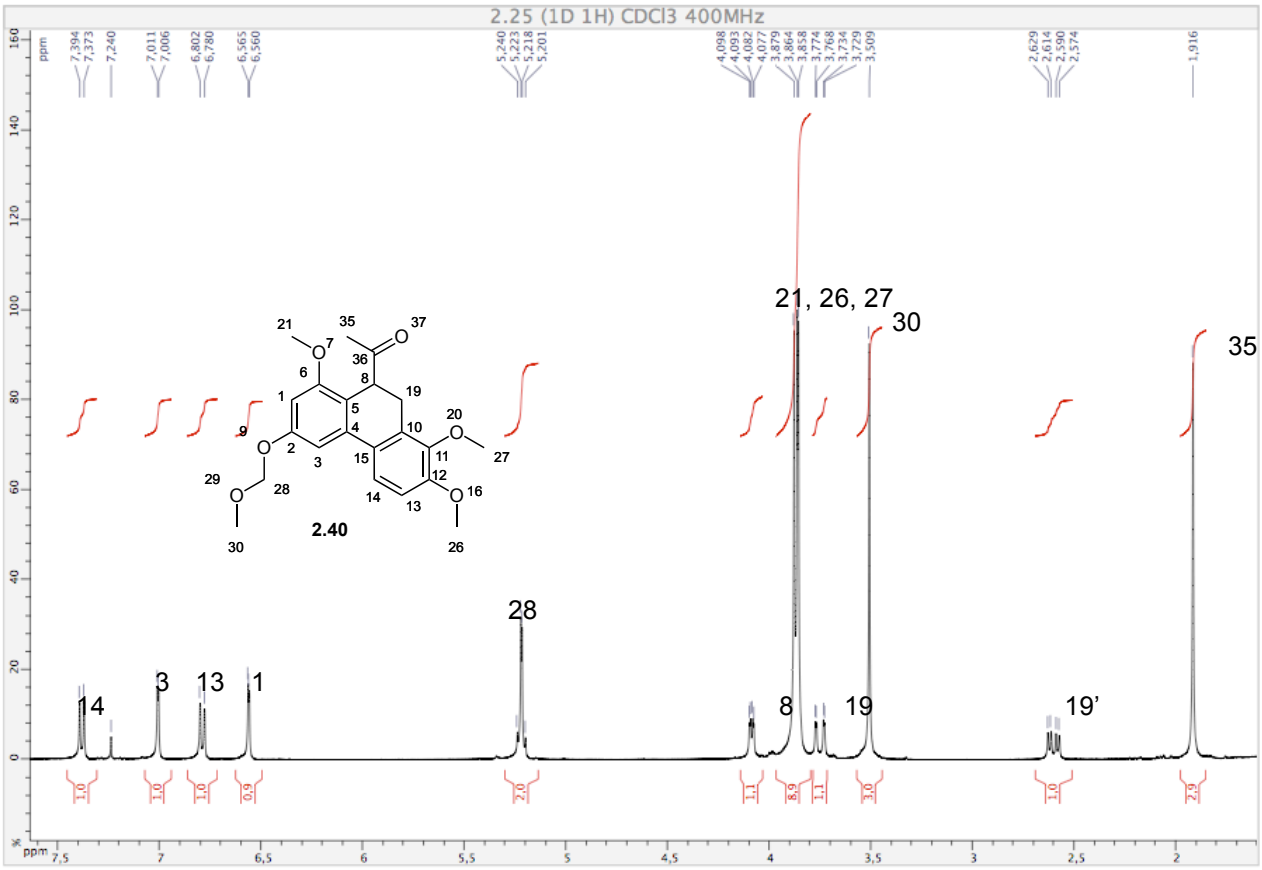


Figura AII.51 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.40** ($CDCl_3$/400 MHz).

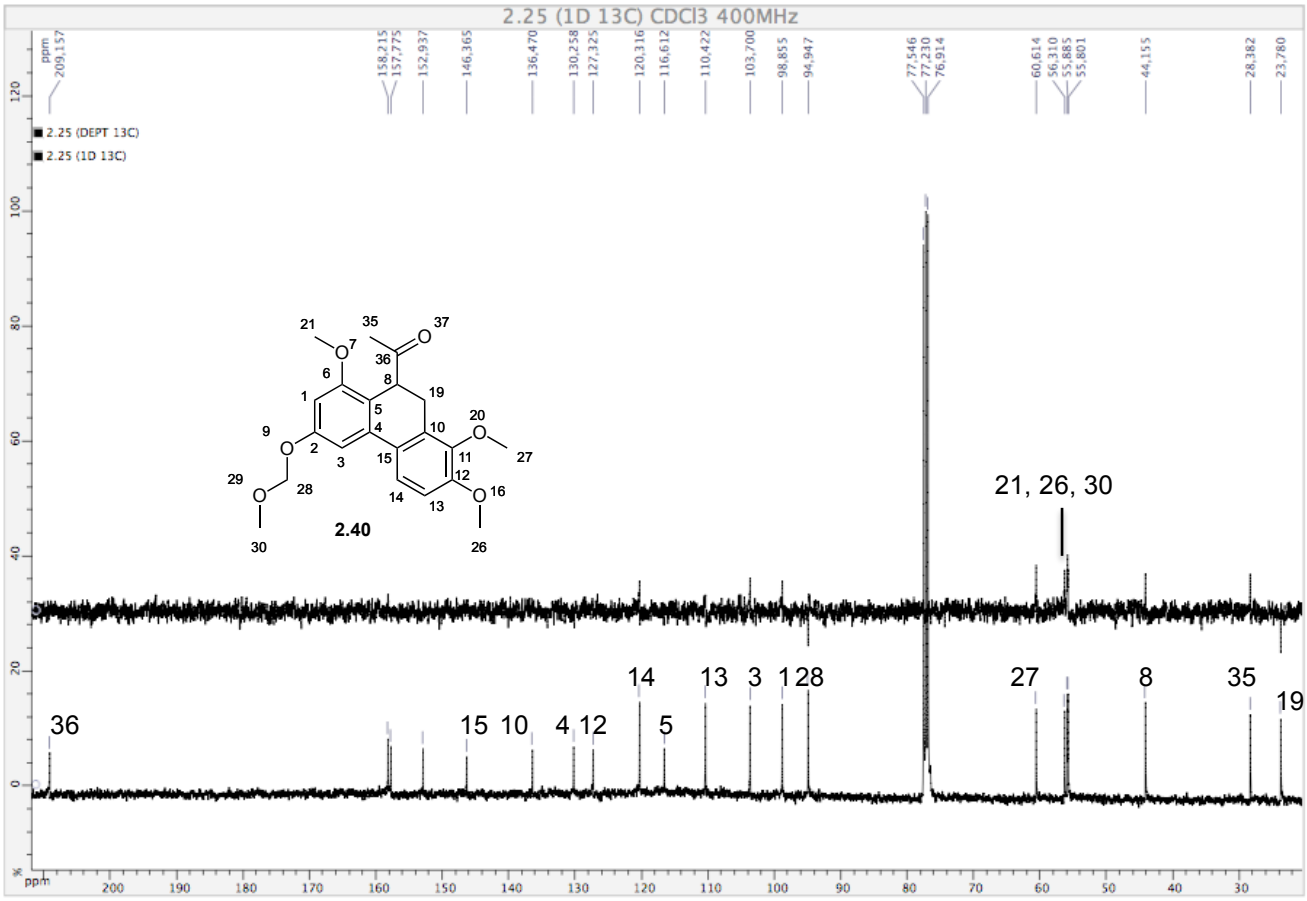


Figura AII.52 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **2.40** ($CDCl_3$/100 MHz).

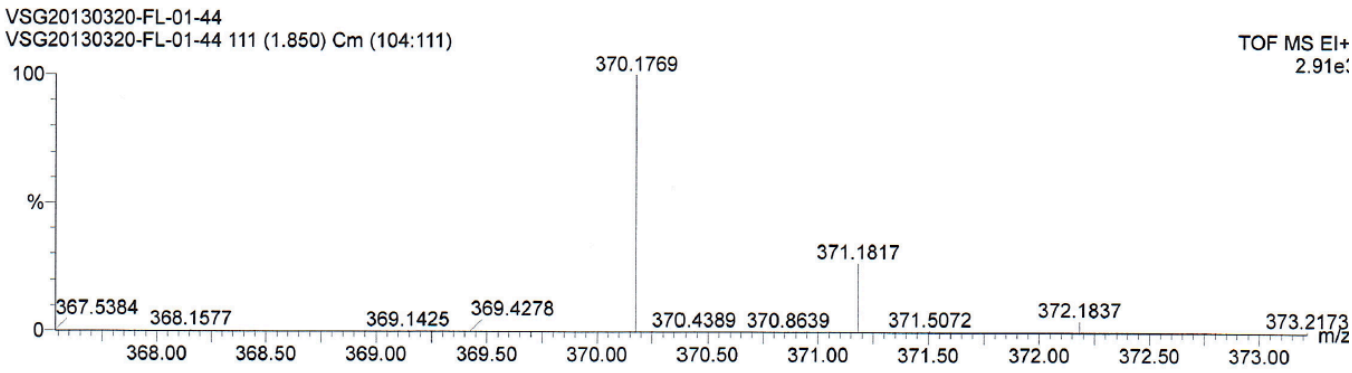


Figura AII.53 – Espectro de massas do composto **2.8** (EI).

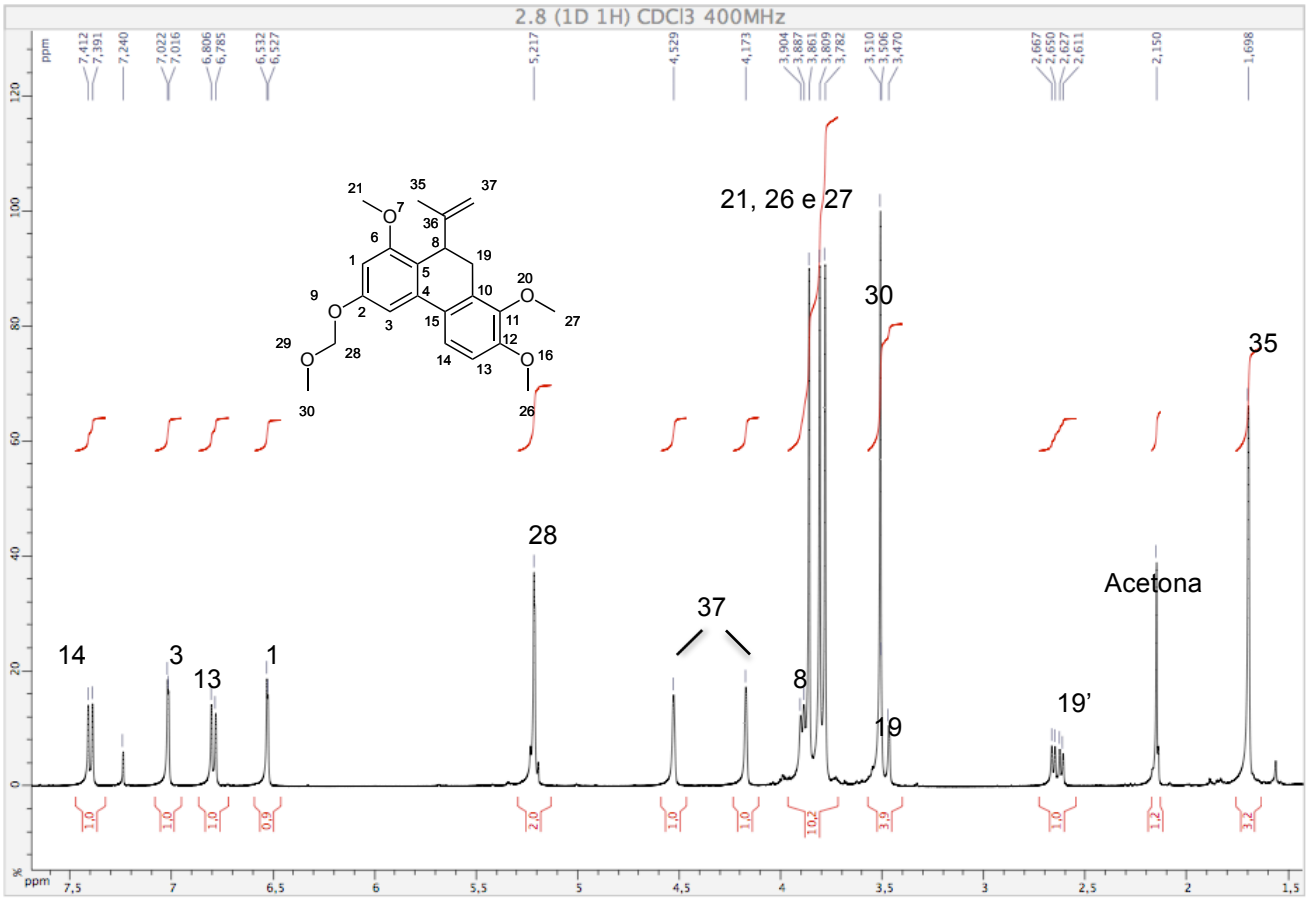


Figura AII.54 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **2.8** ($CDCl_3$/400 MHz).

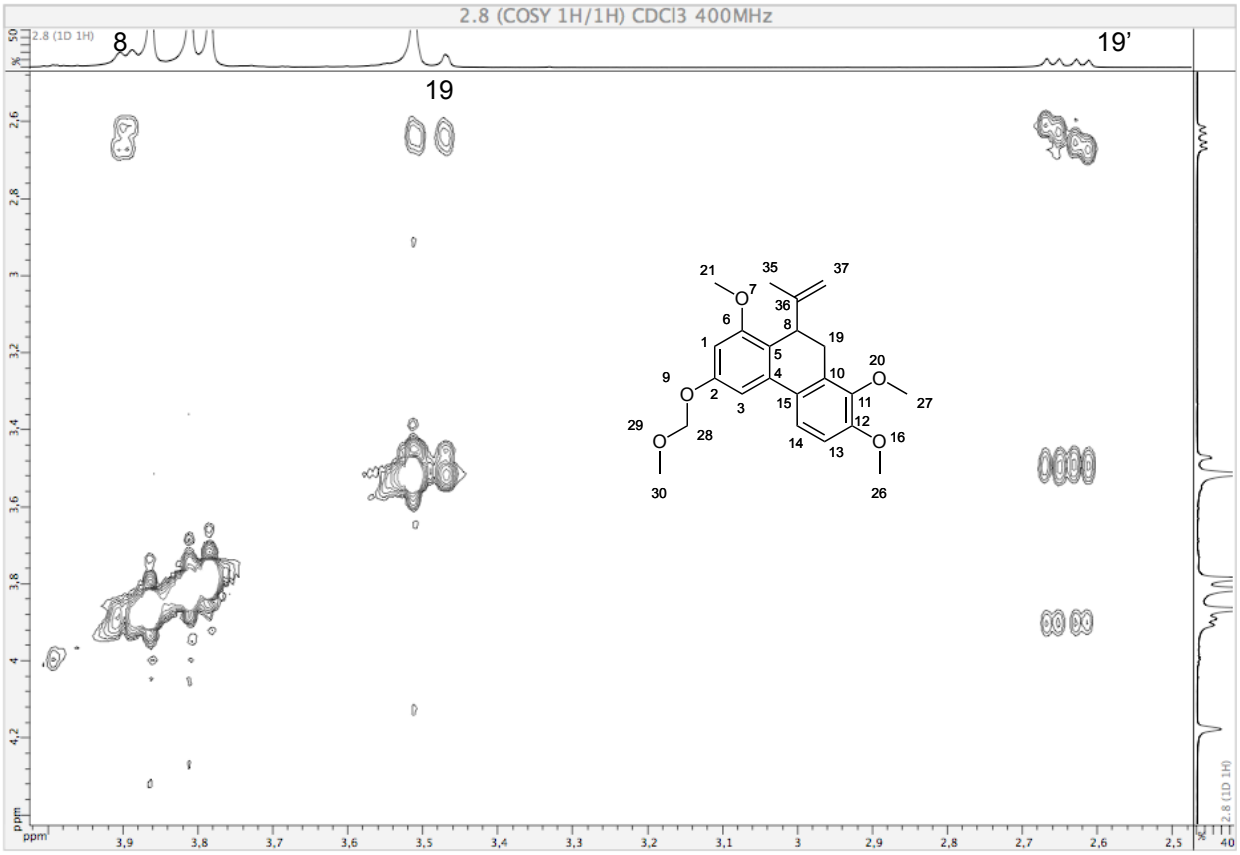


Figura AII.55 – Mapa de contornos COSY do composto **2.8** ($CDCl_3$/400 MHz).

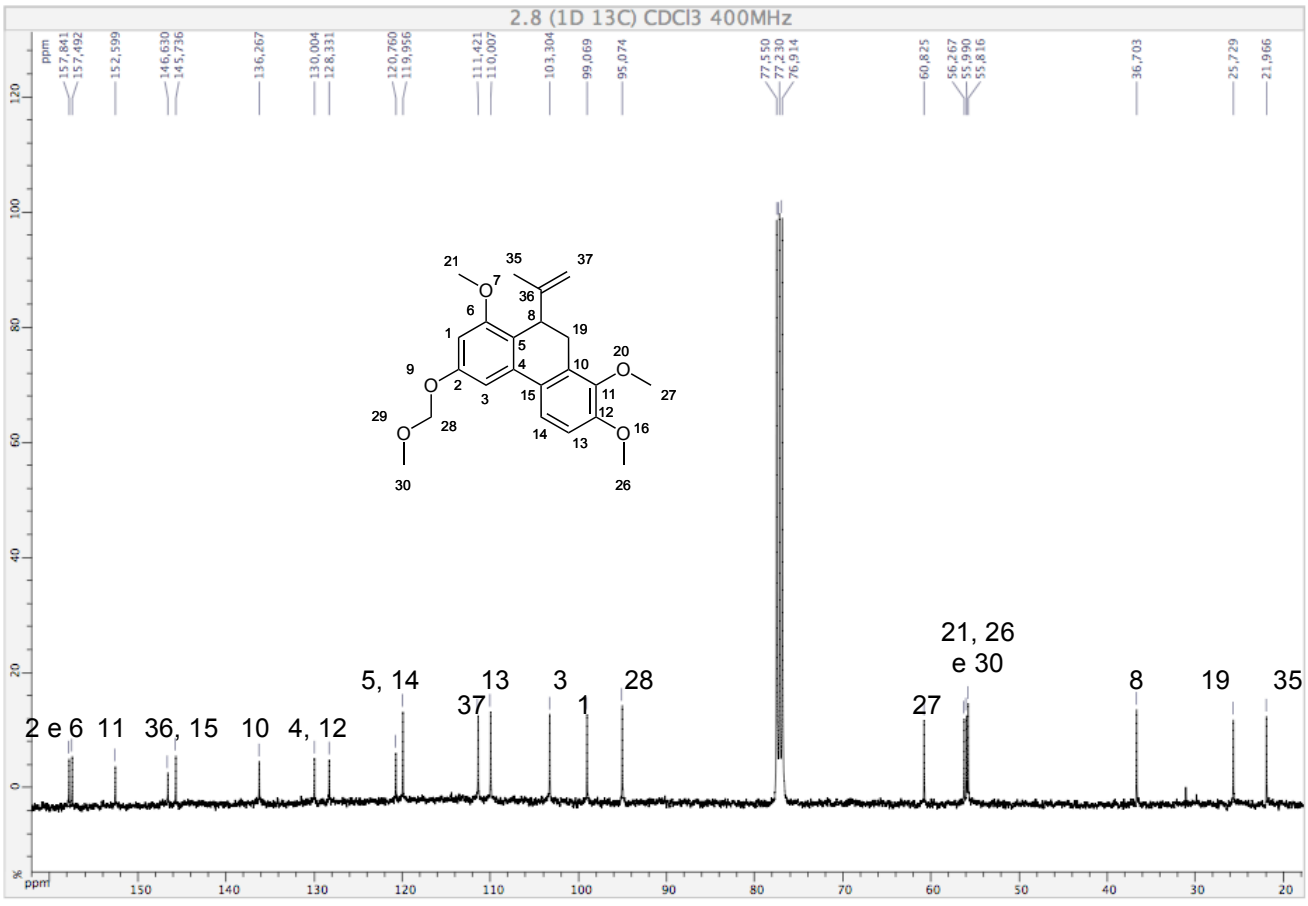


Figura AII.56 – Espectro de RMN de ^{13}C e do composto **2.14** ($CDCl_3$/100 MHz).

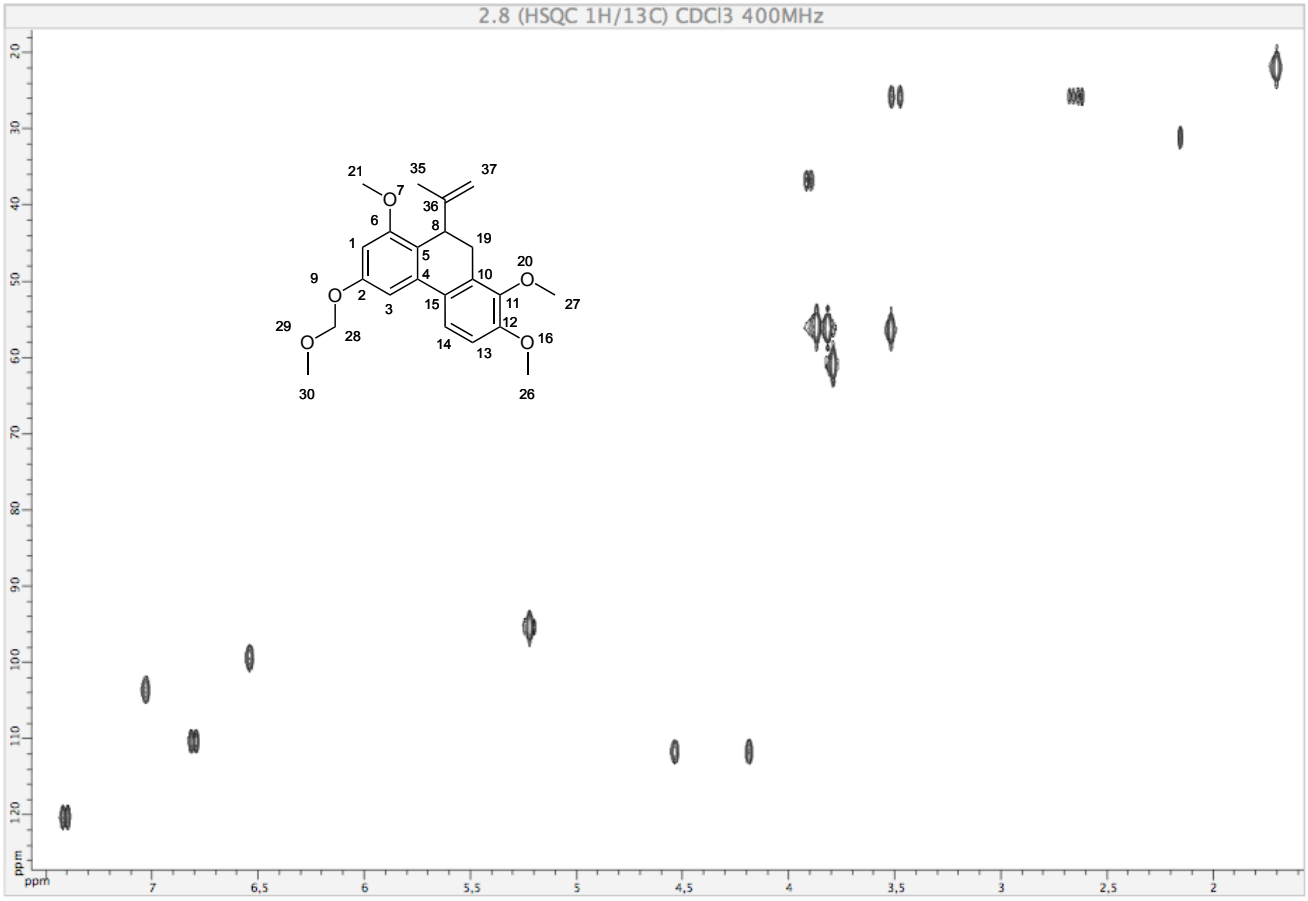


Figura AII.57 – Mapa de contornos HSQC do composto **2.8** ($CDCl_3$/400 MHz).

ANEXO III

Caracterização dos compostos obtidos no Capítulo 3

Tabela AIII.1 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **3.13a** e **3.13b**.

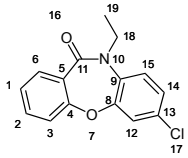
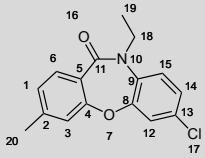
	3.13a 					**3.13b** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo
1	7,00-7,40	m	-	126,13	CH	7,0	d	H1/H6=8,0	126,62	CH
2	2,47	dt	H2/H1=7,8 H2/H3=7,8 H2/H6=1,7	133,59	CH	-	-	-	144,83	C
3	7,00-7,40	m	-	119,77	CH	6,95	s	-	120,14	CH
4	-	-	-	160,42	C	-	-	-	160,36	C
5	-	-	-	126,88	C	-	-	-	123,91	C
6	7,87	dd	H6/H1=7,7 H6/H2=1,7	132,30	CH	7,69	d	H6/H1=8,0	132,13	CH
8	-	-	-	154,90	C	-	-	-	155,18	C
9	-	-	-	133,82	C	-	-	-	133,99	C
11	-	-	-	165,98	C	-	-	-	166,06	C
12	7,31	d	H12/H14=2,4	122,19	CH	7,23	d	H12/H14=2,4	122,21	CH
13	-	-	-	131,16	C	-	-	-	131,08	C
14	7,00-7,40	m	-	125,74	CH	7,12	dd	H14/H15=8,7 H14/H12=2,4	126,05	CH
15	7,00-7,40	m	-	123,98	CH	7,18	d	H15/H14=8,7	123,97	CH
18	4,16	q	H18/H19=6,9	44,44	CH_2	4,08	q	H18/H19=7,1	44,29	CH_2
19	1,39	t	H19/H18=6,9	13,61	CH_3	1,31	t	H19/H18=7,1	13,94	CH_3
20	-	-	-	-	-	2,33	s	-	21,53	CH_3

Tabela AIII.2 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **3.13c** e **3.13d**.

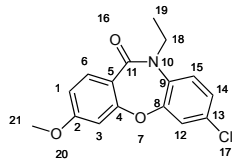
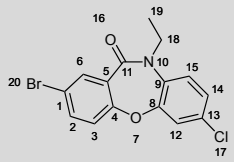
	3.13c 					**3.13d** 				
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**	
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo
1	6,73	dd	H1/H6=8,7 H1/H3=2,5	112,05	CH	-	-	-	118,3	C
2	-	-	-	163,97	C	7,51	dd	H2/H3=8,6 H2/H6=2,5	136,0	CH
3	6,64	d	H3/H1=2,5	104,58	CH	7,04	d	H3/H2=8,6	121,3	CH
4	-	-	-	161,65	C	-	-	-	159,0	C
5	-	-	-	118,99	C	-	-	-	128,3	C
6	7,75	d	H6/H1=8,7	133,56	CH	7,94	d	H6/H2=2,5	134,6	CH
8	-	-	-	154,74	C	-	-	-	154,5	C
9	-	-	-	134,04	C	-	-	-	33,1	C
11	-	-	-	165,72	C	-	-	-	164,2	C
12	7,23	d	H12/H14=2,4	122,15	CH	7,23-7,26	m	-	121,8	CH
13	-	-	-	130,93	C	-	-	-	131,1	C
14	7,12	dd	H14/H15=8,7 H14/H12=2,4	126,10	CH	7,18	dd	H14/H15=8,7 H14/H12=2,2	126,1	CH
15	7,18	d	H15/H14=8,7	123,90	CH	7,23-7,26	m	-	123,8	CH
18	4,07	q	H18/H19=7,0	44,10	CH_2	4,11	q	H18/H19=7,1	44,3	CH_2
19	1,31	t	H19/H18=7,0	13,96	CH_3	,35	t	H10/H18=7,1	13,5	CH_3
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	3,80	s	-	55,86	CH_3	-	-	-	-	-

Tabela AIII.3 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **3.13e** e **3.13f**.

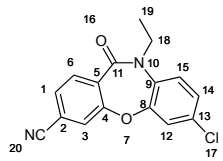
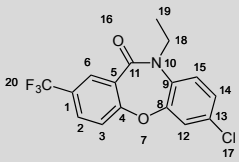
	3.13e 					**3.13f** 						
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**			
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo
1	7,22-7,32	m	-	128,8	C	-	-	-	128,25	q	$^{2}J_{C-F}$=33,5	C
2	-	-	-	116,3	CH	7,63	dd	H2/H3=8,6 H2/H6=2,2	130,38	q	$^{3}J_{C-F}$=3,3	CH
3	7,51-7,53	m	-	121,8	CH	7,10-7,30	m	-	120,70	-	-	CH
4	-	-	-	159,7	C	-	-	-	162,47	-	-	C
5	-	-	-	131,0	C	-	-	-	127,52	-	-	C
6	7,95	d	H6/H1=8,6	133,1	CH	8,09	d	H6/H2=2,2	130,05	q	$^{3}J_{C-F}$=3,4	CH
8	-	-	-	154,0	C	-	-	-	154,36	-	-	C
9	-	-	-	132,7	C	-	-	-	133,32	-	-	C
11	-	-	-	163,8	C	-	-	-	164,55	-	-	C
12	7,51-7,53	m	-	123,5	CH	7,10-7,30	m	-	122,18	-	-	CH
13	-	-	-	131,3	C	-	-	-	131,52	-	-	C
14	7,22	dd	H14/H15=12 H14/H12=2,4	126,5	CH	7,14	dd	H14/H15=8,8 H14/H12=2,4	126,66	-	-	CH
15	7,22-7,32	m	-	123,9	CH	7,10-7,30	m	-	124,10	-	-	CH
18	4,15	q	H18/H19=7,1	44,4	CH_2	4,08	q	H18/H19=7,2	44,65	-	-	CH_2
19	1,37	t	H19/H18=7,1	13,3	CH_3	1,31	t	H19/H18=7,2	13,73	-	-	CH_3
20	-	-	-	116,8	C	-	-	-	123,57	q	$^{1}J_{C-F}$=270,7	CF_3

Tabela AIII.4 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **3.13g** e **3.13h**.

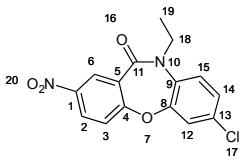
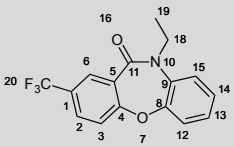
	3.13g 					**3.13h** 						
	Hidrogênios			**Carbonos**		**Hidrogênios**			**Carbonos**			
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo
1	-	-	-	145,47	C	-	-	-	127,2	q	$^{2}J_{C-F}$=31,2	C
2	8,25	dd	H2/H3=8,9 H2/H6=2,8	128,48	CH	7,64	dd	H2/H3=8,5 H2/H6=2,4	130,24	q	$^{3}J_{C-F}$=3,4	CH
3	7,26	d	H3/H2=8,9	121,27	CH	7,25	d	H3/H2=8,5	120,74	-	-	CH
4	-	-	-	163,62	C	-	-	-	163,04	-	-	C
5	-	-	-	128,13	C	-	-	-	128,11	-	-	C
6	8,68	d	H6/H2=2,8	128,70	CH	8,11	d	H6/H2=2,4	130,05	q	$^{3}J_{C-F}$=3,4	CH
8	-	-	-	154,02	C	-	-	-	154,27	-	-	C
9	-	-	-	132,96	C	-	-	-	134,57	-	-	C
11	-	-	-	164,25	C	-	-	-	164,98	-	-	C
12	7,24	d	H12/H14=2,4	122,36	CH	7,30 ou 7,23	dd	8,0 e 1,6	121,82	-	-	CH
13	-	-	-	131,71	C	7,13 ou 7,19	dd	8,0 e 1,6	126,53 ou 126,90	-	-	CH
14	7,17	dd	H14/H15=8,5 H14/H12=2,4	127,33	CH	7,13 ou 7,19	dd	8,0 e 1,6	126,53 ou 126,90	-	-	CH
15	7,21	d	H15/H14=8,5	124,33	CH	7,30 ou 7,23	dd	8,0 e 1,6	123,41	-	-	CH
18	4,08	q	H18/H19=7,1	44,82	CH_2	4,13	q	H18/H19=7,0	44,48	-	-	CH_2
19	1,31	t	H19/H18=7,1	13,82	CH_3	1,34	t	H19/H18=7,0	13,91	-	-	CH_3
20	-	-	-	-	-	-	-	-	123,7	q	$^{1}J_{C-F}$=269,9	CF_3

Tabela AIII.5 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **3.13i** e **3.13j**.

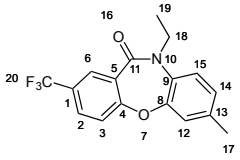
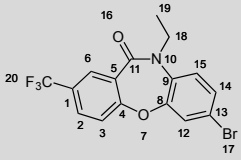
	3.13i 							**3.13j** 						
	Hidrogênios			**Carbonos**				**Hidrogênios**			**Carbonos**			
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo
1	-	-	-	127,7	q	$^{2}J_{C\text{-}F}$=33,7	C	-	-	-	128,1	q	$^{2}J_{C\text{-}F}$=31,5	C
2	7,64	dd	H2/H3=8,4 H2/H6=2,1	130,0	q	$^{3}J_{C\text{-}F}$=3,3	CH	7,64	dd	H2/H3=8,4 H2/H6=2,0	130,5	q	$^{3}J_{C\text{-}F}$=2,9	CH
3	7,24	d	H3/H2=8,4	120,5	-	-	CH	7,23	d	H3/H2=8,4	120,8	-	-	CH
4	-	-	-	162,9	-	-	C	-	-	-	162,6	-	-	C
5	-	-	-	127,8	-	-	C	-	-	-	127,6	-	-	C
6	8,11	d	H6/H2=2,1	129,9		$^{3}J_{C\text{-}F}$=4,0	CH	8,08	d	H6/H2=2,0	130,2	q	$^{3}J_{C\text{-}F}$=3,2	CH
8	-	-	-	154,0	-	-	C	-	-	-	154,6	-	-	C
9	-	-	-	131,6	-	-	C	-	-	-	133,9	-	-	C
11	-	-	-	164,8	-	-	C	-	-	-	164,7	-	-	C
12	7,05	m	H12/H14=1,3	122,0	-	-	CH	7,38	d	H12/H14=2,0	125,2	-	-	CH
13	-	-	-	137,2	-	-	C	-	-	-	118,9	-	-	C
14	7,00	m	H14/H15=8,2 H14/H12=1,3	127,0	-	-	CH	7,30	dd	H14/H15=8,8 H14/H12=2,0	129,7	-	-	CH
15	7,17	d	H15/H14=8,2	122,9	-	-	CH	7,14	d	H15/H14=8,8	124,5	-	-	CH
17	2,30	s	-	20,3	-	-	CH_3	-	-	-	-	-	-	-
18	4,11	q	H18/H19=7,2	44,3	-	-	CH_2	4,07	q	H18/H19=6,8	44,7	-	-	CH_2
19	1,33	t	H19/H18=7,2	13,7	-	-	CH_3	1,31	t	H19/H18=6,8	13,9	-	-	CH_3
20	-	-	-	123,6	q	$^{1}J_{C\text{-}F}$=272	CF_3	-	-	-	123,5	q	$^{1}J_{C\text{-}F}$=271	CF_3

Tabela AIII.6 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **3.13k** e **3.13l**.

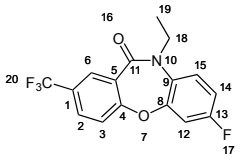
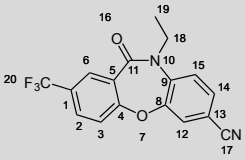
	3.13k 							**3.13l** 						
	Hidrogênios			**Carbonos**				**Hidrogênios**			**Carbonos**			
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo
1	-	-	-	128,39	q	$^{2}J_{C-F}$=33	C	-	-	-	128,3	q	$^{2}J_{C-F}$=33,4	C
2	7,65	dd	H2/H3=8,3 H2/H6=2,0	130,39	d ap.	$^{3}J_{C-F}$=2,1	CH	7,65	dd	H2/H3=8,4 H2/H6=1,5	130,6	q	$^{3}J_{C-F}$=3,2	CH
3	7,22-7,26	m	-	120,72	-	-	CH	7,26	d	H3/H2=8,4	120,4	-	-	CH
4	-	-	-	162,64	-	-	C	-	-	-	161,7	-	-	C
5	-	-	-	127,65	-	-	C	-	-	-	126,8	-	-	C
6	8,10	d	H6/H2=2,0	130,16	d ap.	$^{3}J_{C-F}$=3,2	CH	8,05	d	H6/H2=1,5	129,9	q	$^{3}J_{C-F}$=3,9	CH
8	-	-	-	155,09	d	$^{3}J_{C-F}$=10,4	C	-	-	-	153,2	-	-	C
9	-	-	-	130,97	-	-	C	-	-	-	139,2	-	-	C
11	-	-	-	164,71	-	-	C	-	-	-	164,1	-	-	C
12	6,80-7,10	m	-	109,5	d	$^{2}J_{C-F}$=23,1	CH	7,51	d	H12/H14=1,4	130,1	-	-	CH
13	-	-	-	160,30	d	$^{1}J_{C-F}$=248,7	CF	-	-	-	109,7	-	-	C
14	6,80-7,10	m	-	113,61	d	$^{2}J_{C-F}$=21	CH	7,46	dd	H14/H15=8,4 H14/H15=1,4	125,6	-	-	CH
15	7,15-7,30	m	-	124,25	d	$^{3}J_{C-F}$=9,3	CH	7,36	d	H15/H14=8,4	123,7	-	-	CH
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	117,1	-	-	C
18	4,09	q	H18/H19=7,0	44,85	-	-	CH_2	4,08	q	H18/H19=7,1	44,7	-	-	CH_2
19	1,31	t	H19/H18=7,0	13,84	-	-	CH_3			H19/H18=7,1	13,5	-	-	CH_3
20	-	-	-	126,30	q	$^{1}J_{C-F}$=272	CF_3	-	-	-	123,2	q	$^{1}J_{C-F}$=272	CF_3

Tabela AIII.7 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **3.13m** e **3.13n**.

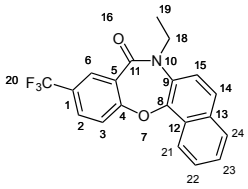
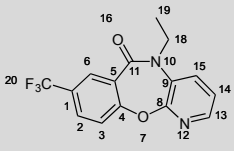
	3.13m 							**3.13n** 						
	Hidrogênios			**Carbonos**				**Hidrogênios**			**Carbonos**			
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo
1	-	-	-	127,9	d ap.	$^{2}J_{C-F}$=34	C	-	-	-	128,12	q	$^{2}J_{C-F}$=33,5	C
2	7,62-7,70	m	-	130,0	d ap.	$^{3}J_{C-F}$=3,9	CH	7,50-7,80	m	-	130,75	d	$^{3}J_{C-F}$=2,9	CH
3	7,41-7,45	m	-	120,7 121,1 ou 121,3	-	-	CH	7,40	d	H3/H2=8,4	121,89	-	-	CH
4	-	-	-	163,6	-	-	C	-	-	-	160,76	-	-	C
5	-	-	-	127,1	-	-	C	-	-	-	127,02	-	-	C
6	8,17	d	H6/H2=1,7	129,9	d. ap	$^{3}J_{C-F}$=242	CH	8,00-8,20	m	-	129,87	m	-	CH
8	-	-	-	149,0	-	-	C	-	-	-	158,42	-	-	C
9	-	-	-	128,2	-	-	C	-	-	-	129,87	t ap	-	C
11	-	-	-	165,1	-	-	C	-	-	-	164,54	-	-	C
12	-	-	-	132,2	-	-	C	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	129,8	-	-	C	8,00-8,20	m	-	144,77	-	-	CH
14	7,62-7,70	m	-	126,1 ou 126,8	-	-	CH	7,21	dd	8,0 e 4,8	122,96	-	-	CH
15	7,41-7,45	m	-	120,7 121,1 ou 121,3	-	-	CH	7,50-7,80	m	-	132,57	-	-	CH
18	4,23	sinal largo	-	43,9	-	-	CH_2	4,07	q	H18/H19=7,0	44,80	-	-	CH_2
19	1,37	t	H19/H18=7,1	13,8	-	-	CH_3	1,31	t	H19/H18=7,0	13,86	-	-	CH_3
20	-	-	-	123,3	q	$^{1}J_{C-F}$=242	CF_3	-	-	-	123,6	q	$^{1}J_{C-F}$=272	CF_3
21	8,44	d	H21/H22=8,6	120,7 121,1 ou 121,3	-	-	CH	-	-	-	-	-	-	-
22	7,62-7,70	m	-	126,1 ou 126,8	-	-	CH	-	-	-	-	-	-	-
23	7,52	t	H23/H24=8,0 H23/H22=8,0	127,6 ou 127,8	-	-	CH	-	-	-	-	-	-	-
24	7,82	d	H24/H23=8,0	127,6 ou 127,8	-	-	CH	-	-	-	-	-	-	-

Tabela AIII.8 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **3.13o** e **3.13p**.

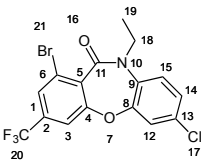
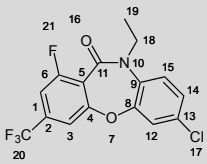
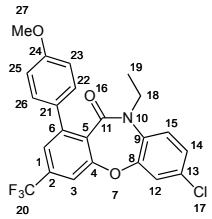
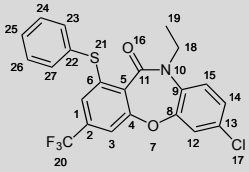
	3.13o 							**3.13p** 						
	Hidrogênios			**Carbonos**				**Hidrogênios**			**Carbonos**			
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo
1	7,69	d	H1/H3=1,0	128,5	d ap.	$^{3}J_{C-F}$=3,3	CH	7,10-7,40	m	-	111,5	d ap.	$^{2}J_{C-F}$=25,2	CH
2	-	-	-	134,3	q	$^{2}J_{C-F}$=33,5	C	-	-	-	135,0	dd ap.	$^{2}J_{C-F}$=34,1 $^{3}J_{C-F}$=10,6	C
3	7,38	d	H3/H1=1,0	116,5	d ap.	$^{3}J_{C-F}$=2,5	CH	7,10-7,40	m	-	113,1	q	$^{3}J_{C-F}$=2,2	CH
4	-	-	-	162,1	-	-	C	-	-	-	162,0	d ap.	$^{3}J_{C-F}$=4,4	C
5	-	-	-	124,4	-	-	C	-	-	-	119,8	q	$^{2}J_{C-F}$=12	C
6	-	-	-	107,2	-	-	C	-	-	-	160,6	d ap.	$^{3}J_{C-F}$=7,6	CF
8	-	-	-	155,6	-	-	C	-	-	-	155,3	-	-	C
9	-	-	-	133,1	-	-	C	-	-	-	132,8	-	-	C
11	-	-	-	163,0	-	-	C	-	-	-	163,3	-	-	C
12	7,20-7,40	m	-	122,1	-	-	CH	7,10-7,40	m	-	122,2	-	-	CH
13	-	-	-	131,9	-	-	C	-	-	-	132,0	-	-	C
14	7,21	dd	H14/H15=8,7 H14/H12=2,3	127,2	-	-	CH	7,10-7,40	m	-	127,2	-	-	CH
15	7,20-7,40	m	-	124,7	-	-	CH	7,10-7,40	m	-	124,7	-	-	CH
18	3,80-4,40	m	-	45,2	-	-	CH_2	3,80-4,40	m	-	44,6	-	-	CH_2
19	1,32	t	H19/H18=7,1	13,7	-	-	CH_3	1,31	t	H19/H18=7,1	13,7	-	-	CH_3
20	-	-	-	122,4	q	$^{1}J_{C-F}$=271	CF_3	-	-	-	122,5	d ap.	$^{1}J_{C-F}$=271	CF_3

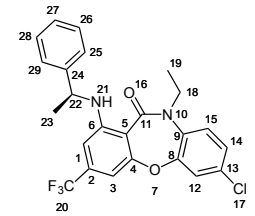
Tabela AIII.9 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **3.13q** e **3.13r**.

	3.13q 							**3.13r** 						
	Hidrogênios			**Carbonos**				**Hidrogênios**			**Carbonos**			
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo
1	7,46	s	-	124,3	m	-	CH	7,14	s	-	122,3	m	-	CH
2	-	-	-	133,8	q	$^{2}J_{C-F}$=33	C	-	-	-	133,4	q	$^{2}J_{C-F}$=32,7	C
3	7,39	s	-	115,1	q	$^{3}J_{C-F}$=3,5	CH	6,95	s	-	113,4	d ap.	$^{3}J_{C-F}$=3,4	CH
4	-	-	-	162,2	-	-	C	-	-	-	161,2	-	-	C
5	-	-	-	129,4	-	-	C	-	-	-	127,6	-	-	C
6	-	-	-	146,3	-	-	C	-	-	-	146,1	-	-	C
8	-	-	-	156,0	-	-	C	-	-	-	155,1	-	-	C
9	-	-	-	134,1	-	-	C	-	-	-	133,0	-	-	C
11	-	-	-	165,1	-	-	C	-	-	-	163,6	-	-	C
12	7,34	d	H12/H14=2,4	122,4	-	-	CH	7,15-7,30 ou 7,30-7,40 ou 7,40-7,50	m	-	121,9	-	-	CH
13	-	-	-	131,6 ou 131,7	-	-	C	-	-	-	131,6 ou 132,2	-	-	C
14	7,26	dd	H14/H15=8,7 H14/H12=2,4	126,9	-	-	CH	7,15-7,30 ou 7,30-7,40 ou 7,40-7,50	m	-	126,6	-	-	CH
15	7,37	d	H15/H14=8,7	124,2	-	-	CH	7,15-7,30 ou 7,30-7,40 ou 7,40-7,50	m	-	124,2	-	-	CH
18	3,97-4,04	m	-	45,4	-	-	CH_2	3,80-4,40	m	-	44,6	-	-	CH_2
19	1,31	t	H19/H18=7,2	13,7	-	-	CH_3	1,31	t	H19/H18=7,1	13,6	-	-	CH_3
20	-	-	-	123,3	q	$^{1}J_{C-F}$=273	CF_3	-	-	-	122,7	q	$^{1}J_{C-F}$=273	CF_3
21	-	-	-	131,6 ou 131,7	-	-	C	-	-	-	-	-	-	-
22	7,22	da	H22/H23=6,9	129,6	-	-	CH	7,15-7,30 ou 7,30-7,40 ou 7,40-7,50	m	-	131,6 ou 132,2	-	-	C
23	6,93	da	H23/H25=1,8	114,8	-	-	CH	7,15-7,30 ou 7,30-7,40 ou 7,40-7,50	m	-	134,7	-	-	CH
24	-	-	-		-	-	C	7,15-7,30 ou 7,30-7,40 ou 7,40-7,50	m	-	129,9	-	-	CH
25	6,93	da	H25/H26=6,9	114,8	-	-	CH	7,15-7,30 ou 7,30-7,40 ou 7,40-7,50	m	-	129,4	-	-	CH
26	7,22	da	H26/H22=1,8	129,6	-	-	CH	7,15-7,30 ou 7,30-7,40 ou 7,40-7,50	m	-	129,9	-	-	CH
27	3,84	s	-	55,5	-	-	OCH_3	7,15-7,30 ou 7,30-7,40 ou 7,40-7,50	m	-	134,7	-	-	CH

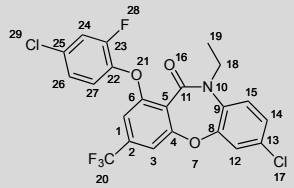
*N.A.: Sinais não atribuídos devido à ausência dos mapas de correlação bidimensionais.

Tabela AIII.10 - Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C dos compostos **3.13s** e **3.13t**.

3.13s



3.13t



	Hidrogênios			**Carbonos**				**Hidrogênios**			**Carbonos**			
Nº	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo	*δ*	M	*J* (Hz)	*δ*	M	*J* (Hz)	Tipo
1	6,56	s	-	106,3	q	$^{2}J_{C\text{-}F}$=1,8	CH	6,95	s	-	112,0 ou 112,3	q	$^{3}J_{C\text{-}F}$=3,5 ou 3,7	CH
2	-	-	-	134,5	q	$^{2}J_{C\text{-}F}$=32,7	C	-	-	-	134,4	q	$^{2}J_{C\text{-}F}$=33,7	C
3	6,42	s	-	103,6	d ap.	$^{3}J_{C\text{-}F}$=1,5	CH	6,84	s	-	112,0 ou 112,3	q	$^{3}J_{C\text{-}F}$=3,5 ou 3,7	CH
4	-	-	-	161,7	-	-	C	-	-	-	161,6	-	-	C
5	-	-	-	124,5	-	-	C	-	-	-	124,5	-	-	C
6	-	-	-	150,2	-	-	C	-	-	-	155,5	-	-	C
8	-	-	-	154,8	-	-	C	-	-	-	157,6	-	-	C
9	-	-	-	133,1	-	-	C	-	-	-	132,9	-	-	C
11	-	-	-	166,2	-	-	C	-	-	-	162,4	-	-	C
12	7,10-7,40	m	-	121,8	-	-	CH	7,10-7,40	m	-	122,0	-	-	CH
13	-	-	-	131,6	-	-	C	-	-	-	131,6	-	-	C
14	7,10-7,40	m	-	126,2	-	-	CH	7,10-7,40	m	-	126,9	-	-	CH
15	7,10-7,40	m	-	123,6	-	-	CH	7,10-7,40	m	-	122,3	-	-	CH
18	3,80-4,40	m	-	44,6	-	-	CH_2	3,60 - 4,30	m	-	44,5	-	-	CH2
19	1,31	t	H19/H18=7,1	13,9	-	-	CH_3	1,15	t	H19/H18=7,1	13,4	-	-	CH3
20	-	-	-	N.A.	-	-	CF_3	-	-	-	122,6	q	$^{1}J_{C\text{-}F}$=272	C
22	4,44	m	-	53,5	-	-	C	-	-	-	121,4	d	$^{2}J_{C\text{-}F}$=38,7	C
23	1,51	d	H23/H22=5,5	24,9	-	-	CH_3	-	-	-	153,5	d	$^{1}J_{C\text{-}F}$=254	C
24	7,10-7,40	m	-	143,8	-	-	C	7,22	d	H24/H26=1,2	118,0	d	$^{3}J_{C\text{-}F}$=22,1	CH
25	7,10-7,40	m	-	125,8	-	-	CH	-	-	-	130,3	d	$^{3}J_{C\text{-}F}$=8,7	C
26	7,10-7,40	m	-	128,8	-	-	CH	7,13	dd	10 e 2,3	125,1	d	$^{4}J_{C\text{-}F}$=3,9	CH
27	7,10-7,40	m	-	127,2	-	-	CH	7,02	d	2,3	142,4	d	$^{3}J_{C\text{-}F}$=11,5	CH
28	7,10-7,40	m	-	128,8	-	-	CH	-	-	-	-	-	-	-
29	7,10-7,40	m	-	125,8	-	-	CH	-	-	-	-	-	-	-

Composto 3.13a

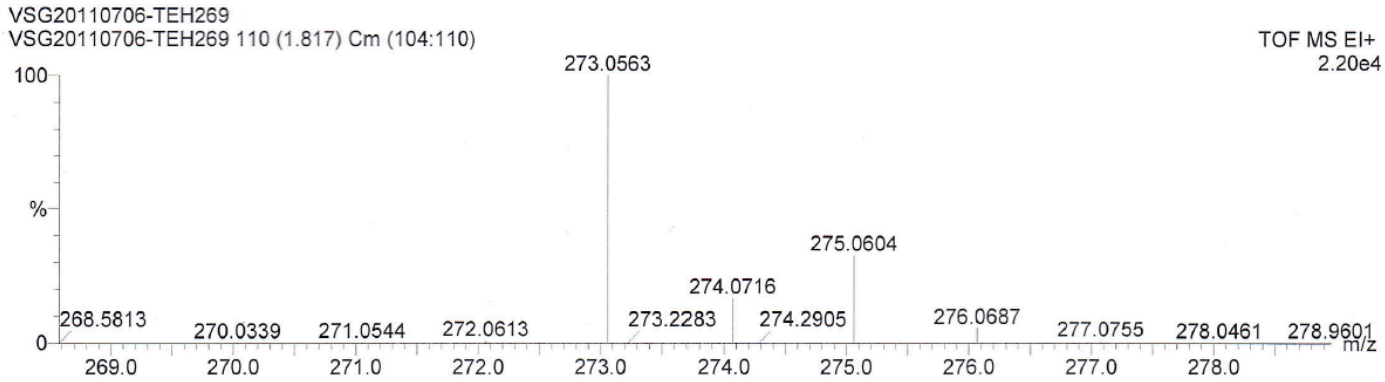


Figura AIII.1 – Espectro de massas do composto **3.13a** (EI).

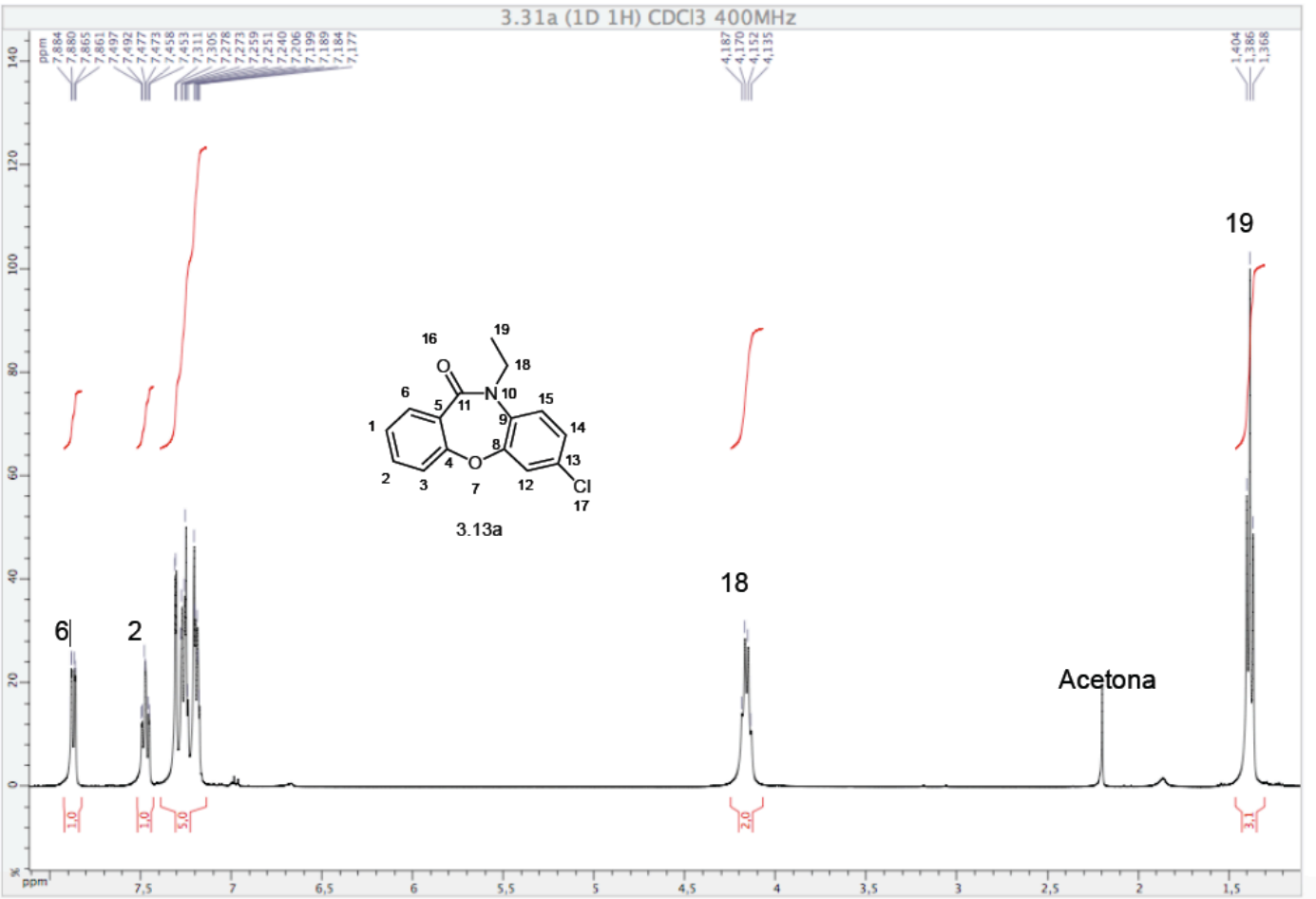


Figura AIII.2 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13a** ($CDCl_3$/400 MHz).

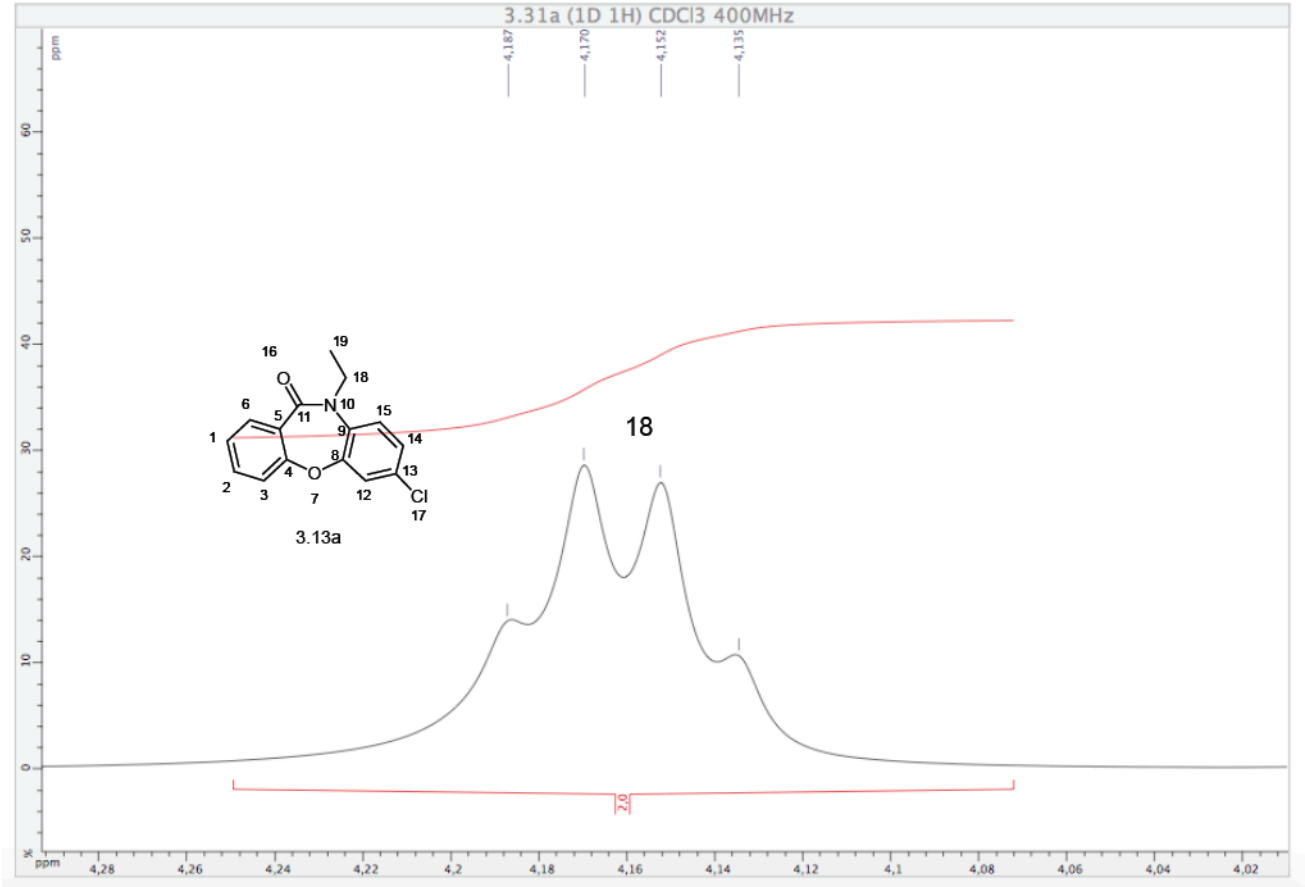


Figura AIII.3 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13a** ($CDCl_3$/400 MHz).

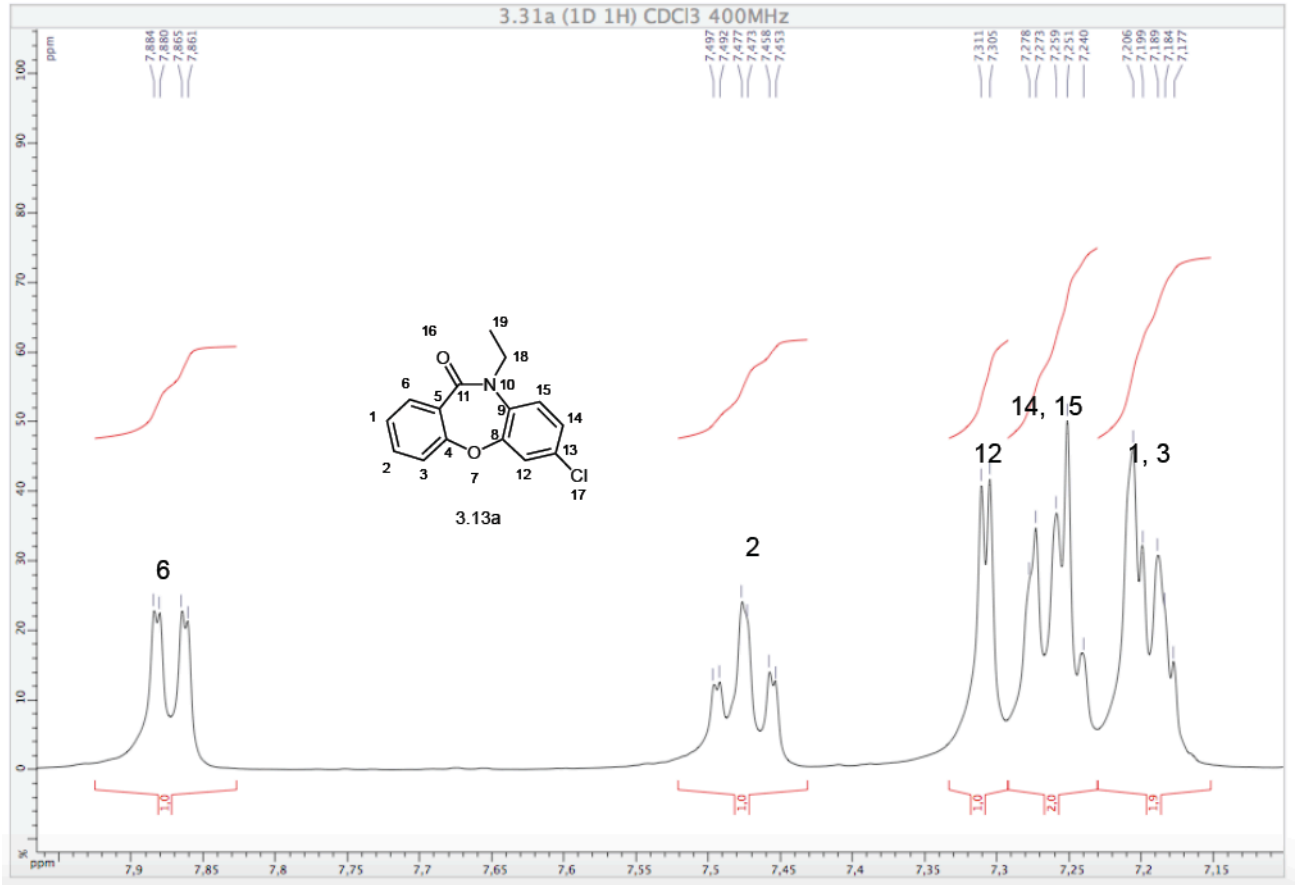


Figura AIII.4 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13a** ($CDCl_3$/400 MHz).

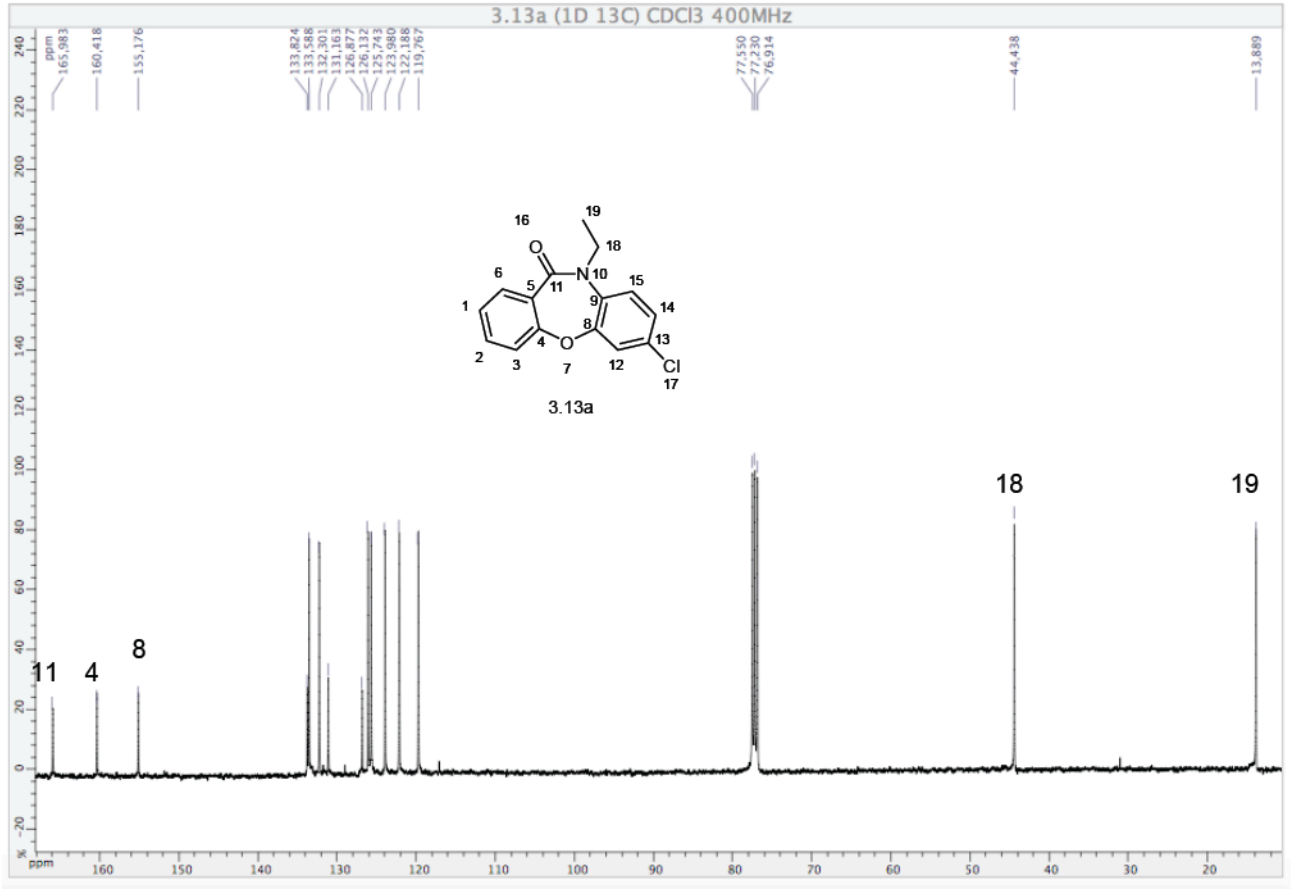


Figura AIII.5 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13a** ($CDCl_3$/100 MHz).

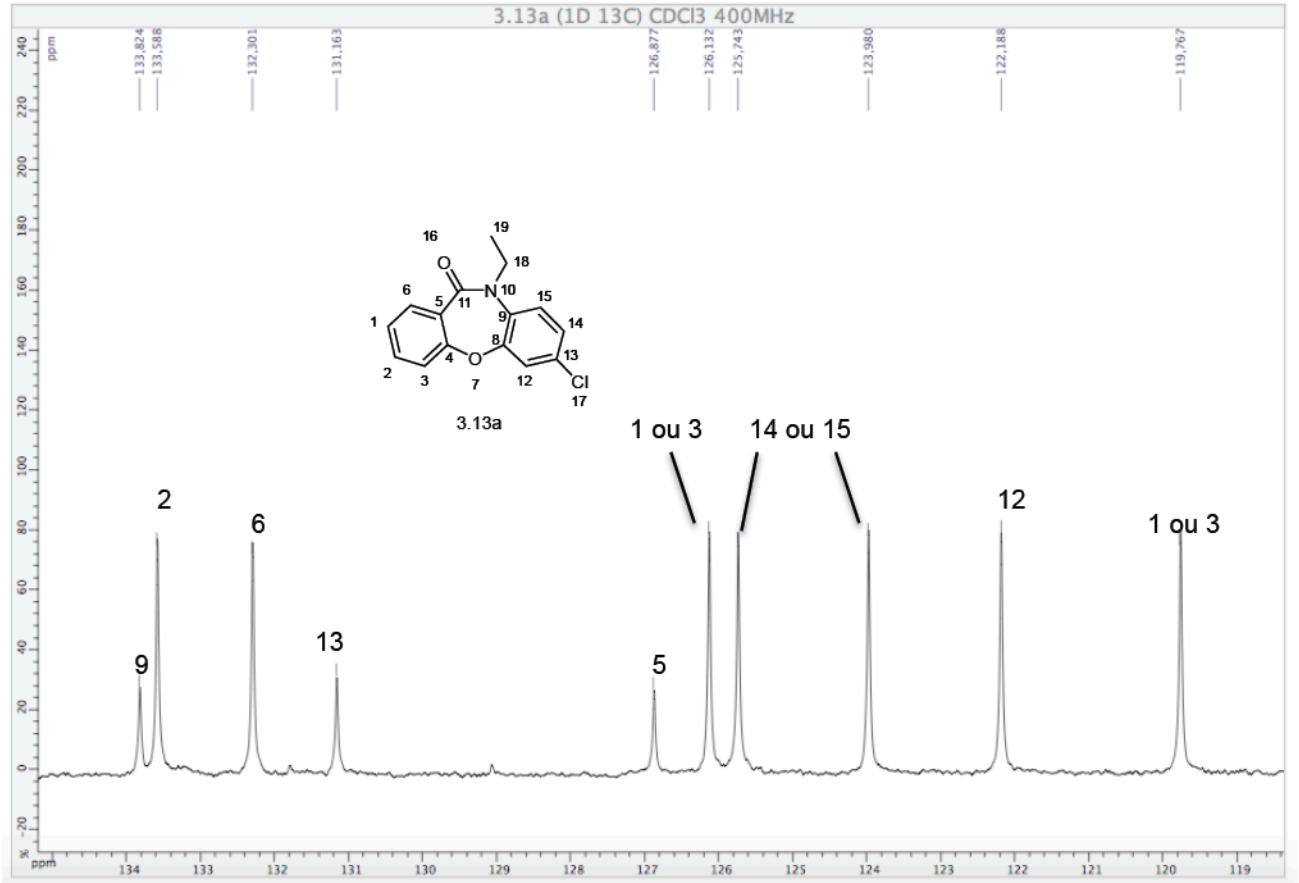


Figura AIII. 6 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13a** ($CDCl_3$/100 MHz).

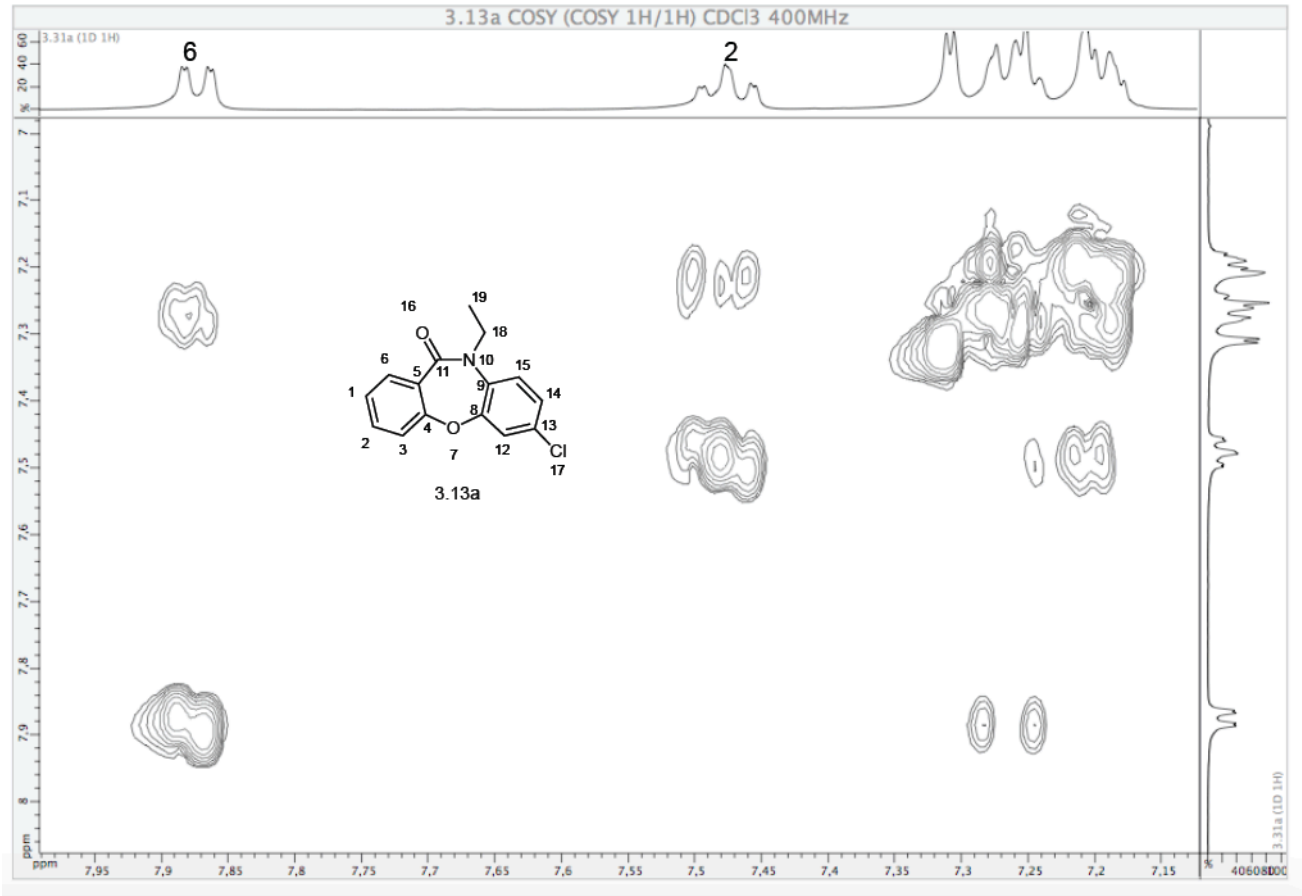


Figura AIII.7 – Mapa de contornos COSY do composto **3.13a** ($CDCl_3$/400 MHz).

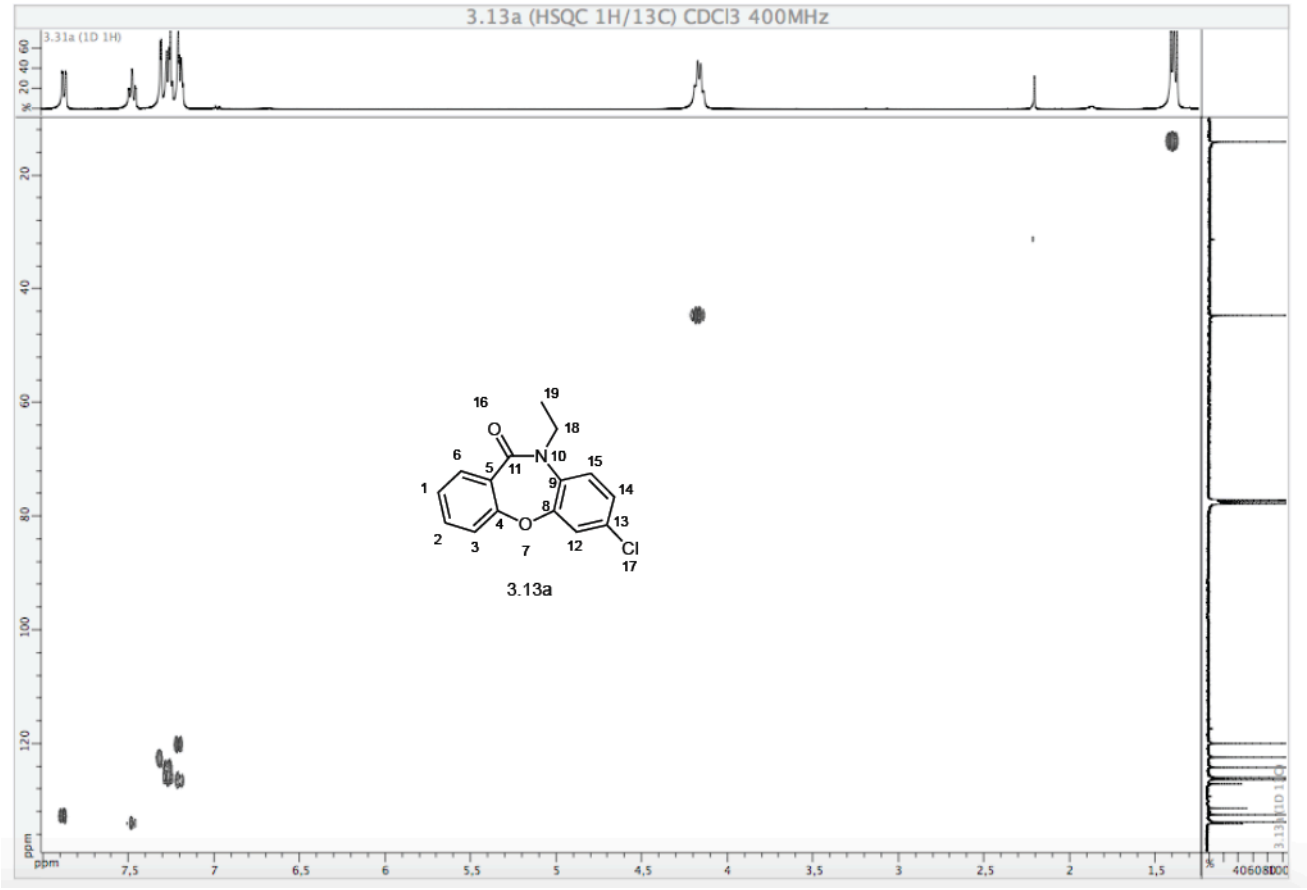


Figura AIII.8 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13a** ($CDCl_3$/400 MHz).

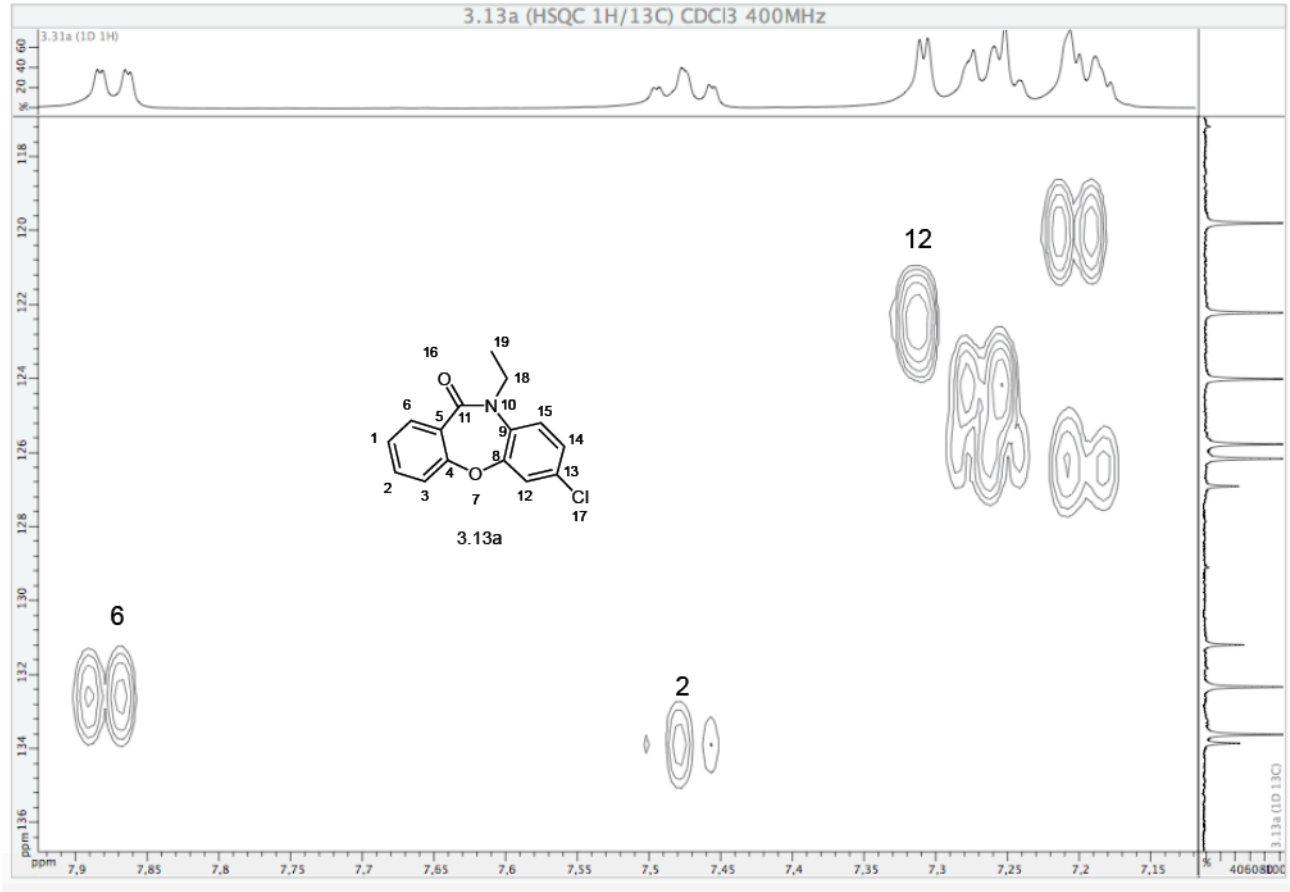


Figura AIII.9 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13a** ($CDCl_3$/400 MHz).

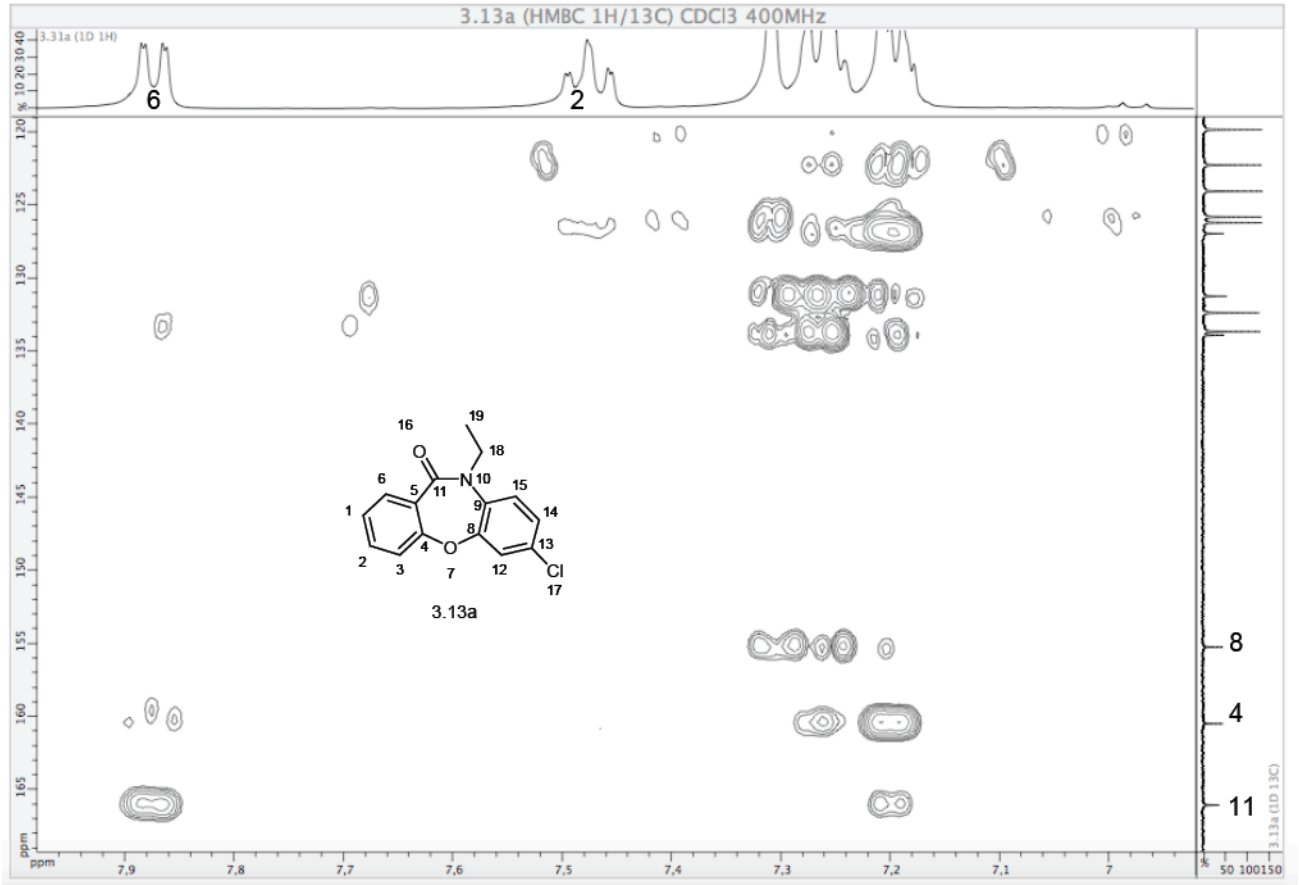


Figura AIII.10 – Mapa de contornos HMBC do composto **3.13a** ($CDCl_3$/400 MHz).

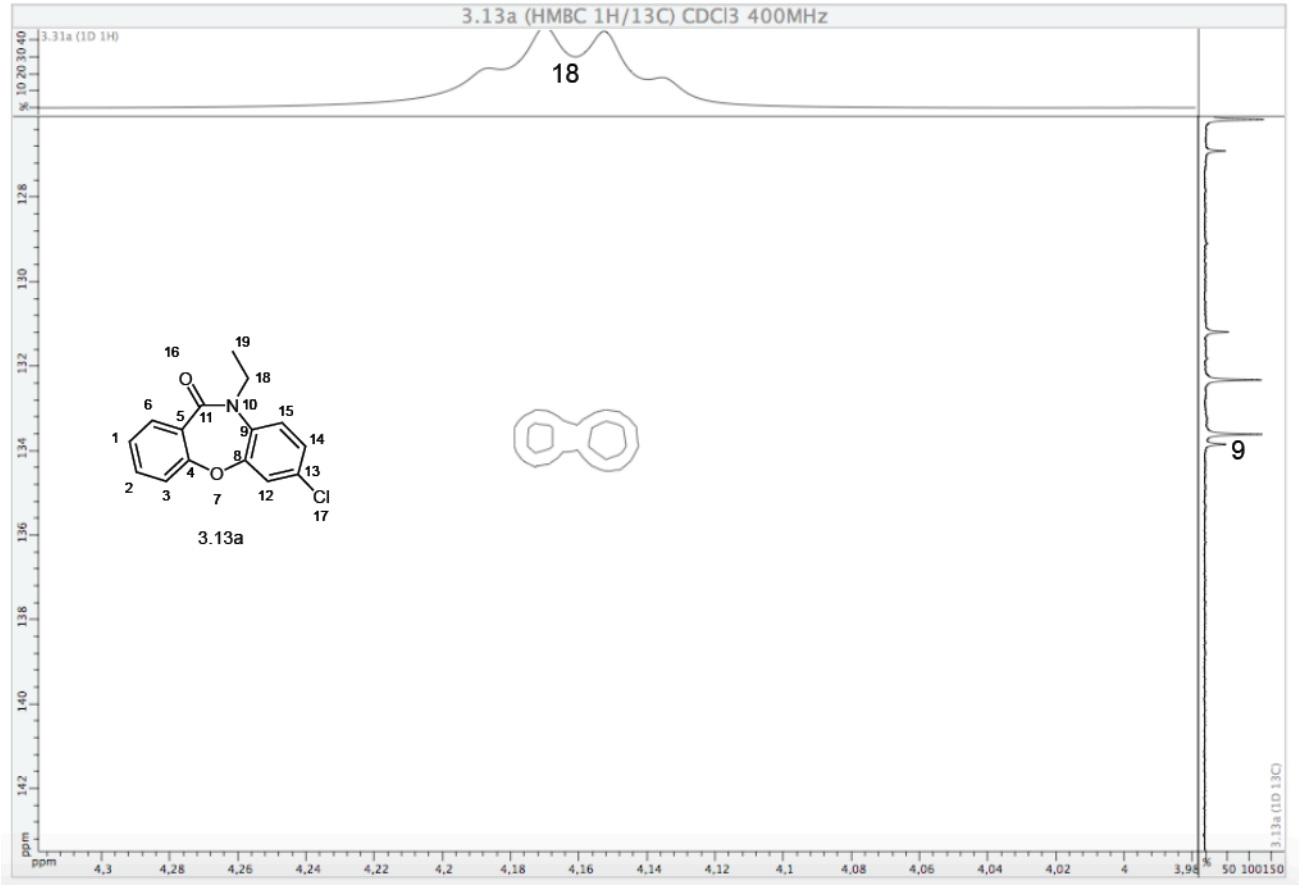


Figura AIII.11 – Mapa de contornos HMBC do composto **3.13a** ($CDCl_3$/400 MHz).

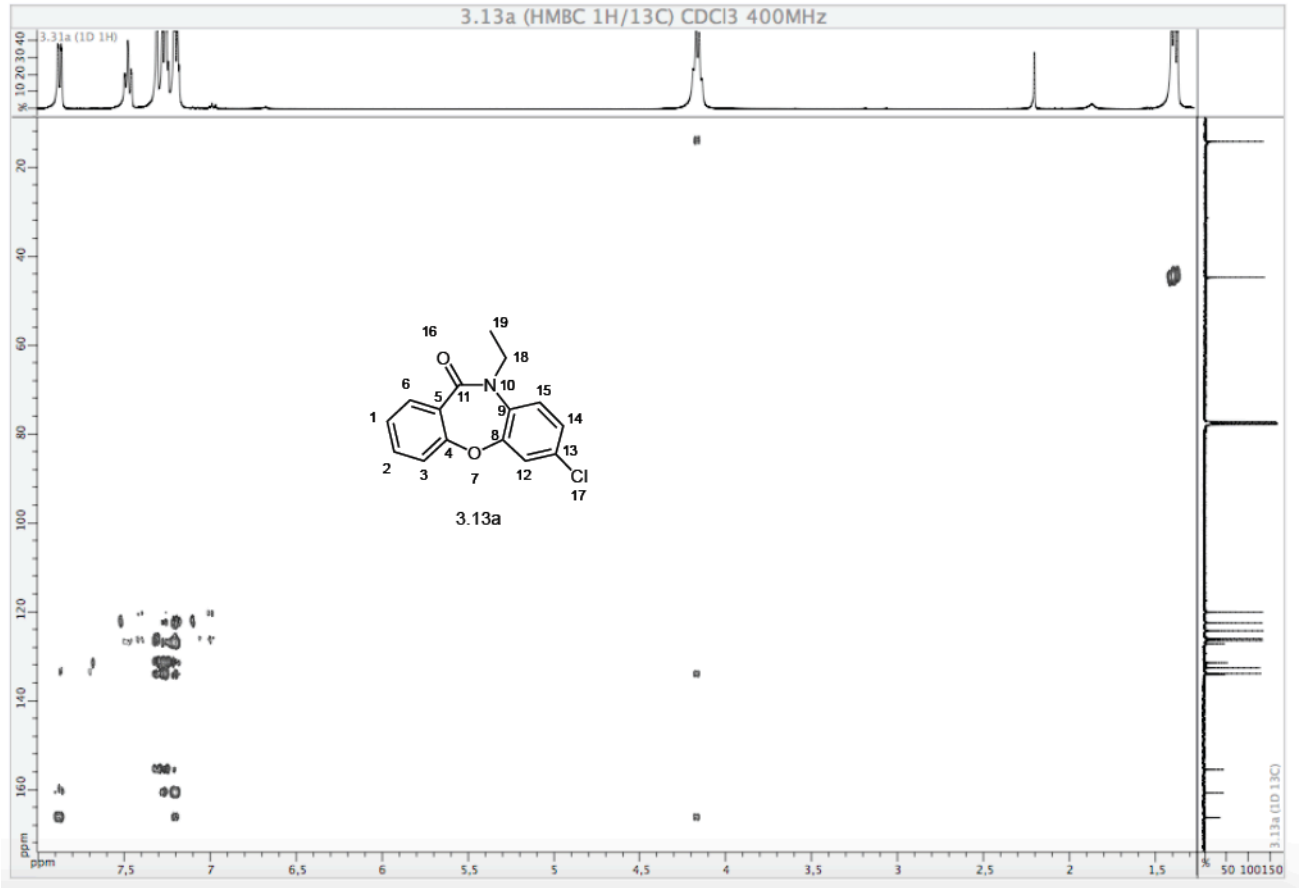


Figura AIII.12 – Mapa de contornos HMBC do composto **3.13a** ($CDCl_3$/400 MHz).

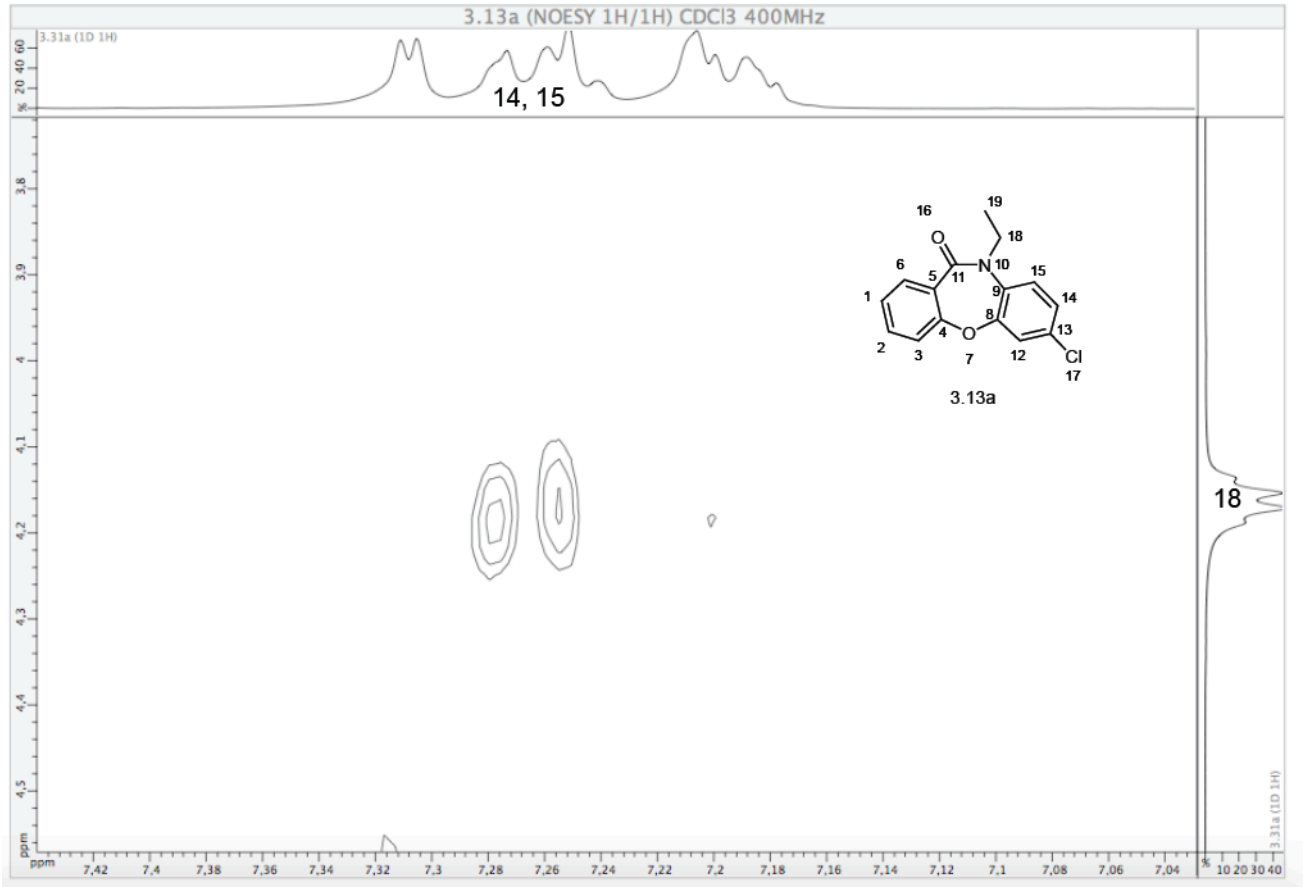


Figura AIII.13 – Mapa de contornos NOESY do composto **3.13a** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 3.13b

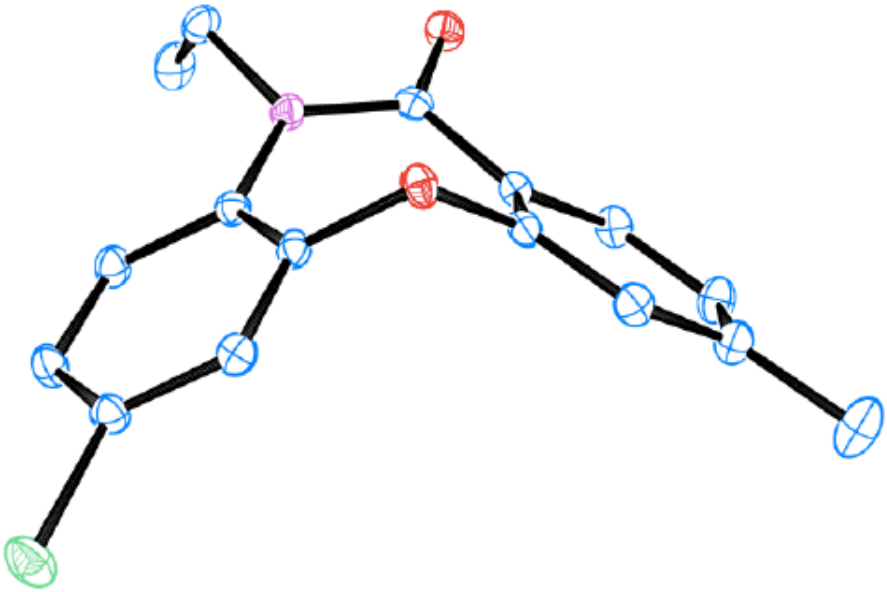


Figura AIII.14 – Estrutura do composto **3.13b** por raio-X.

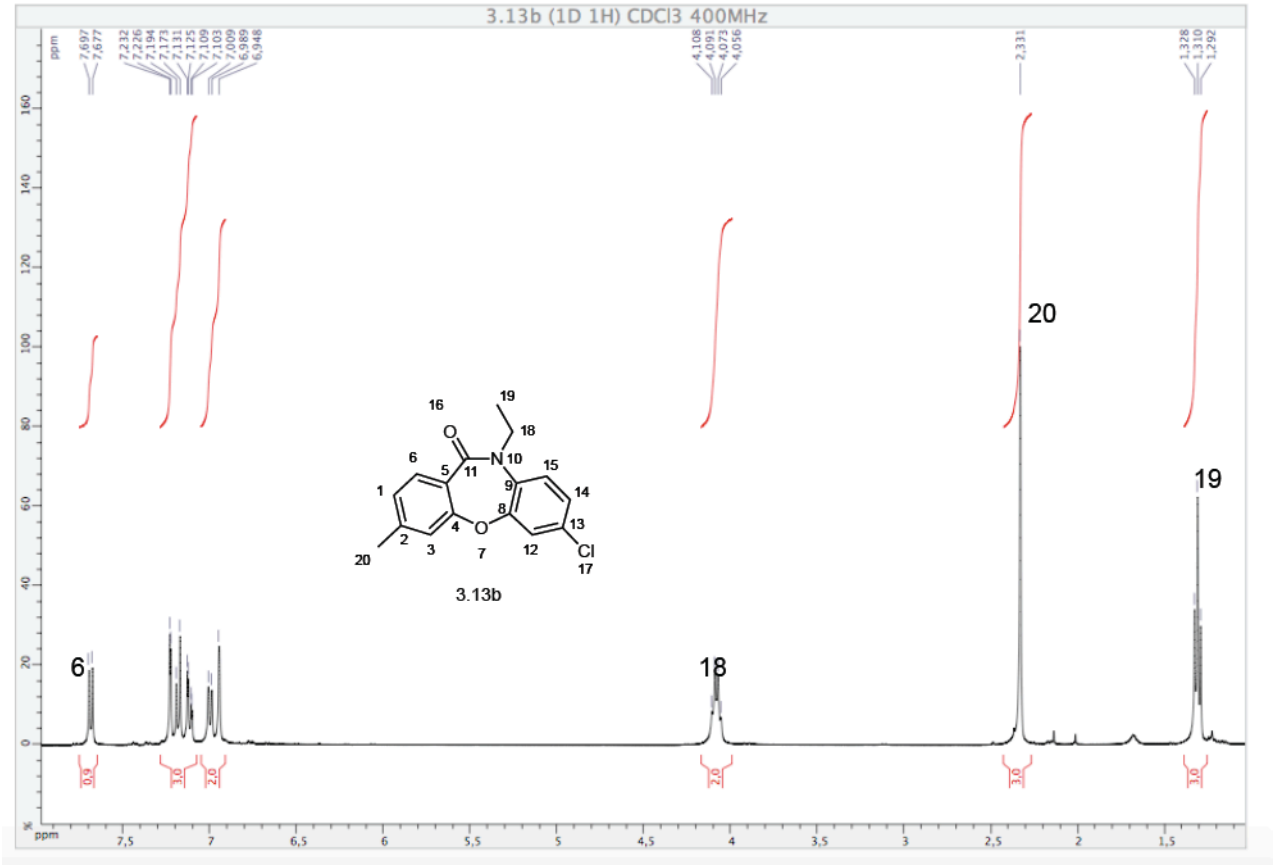


Figura AIII.15 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13b** ($CDCl_3$/400 MHz).

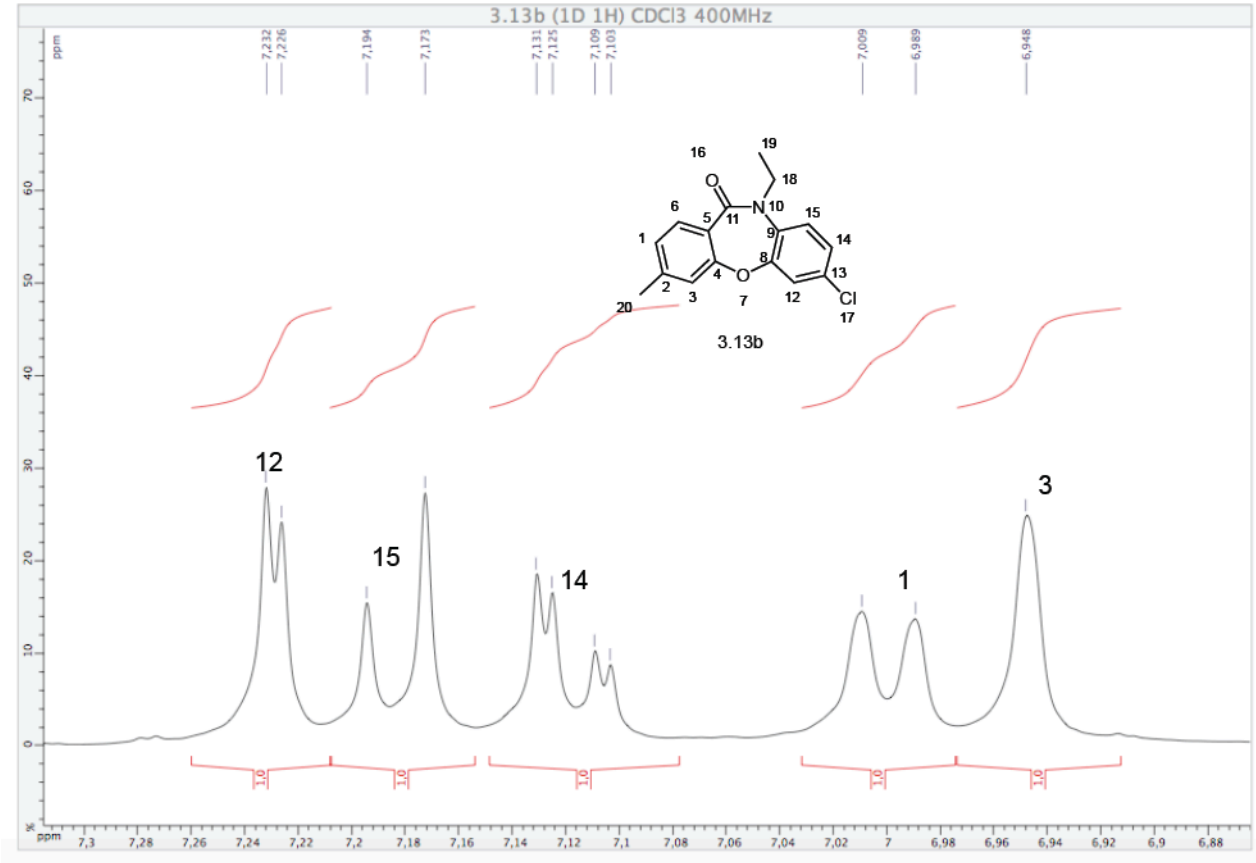


Figura AIII.16 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13b** ($CDCl_3$/400 MHz).

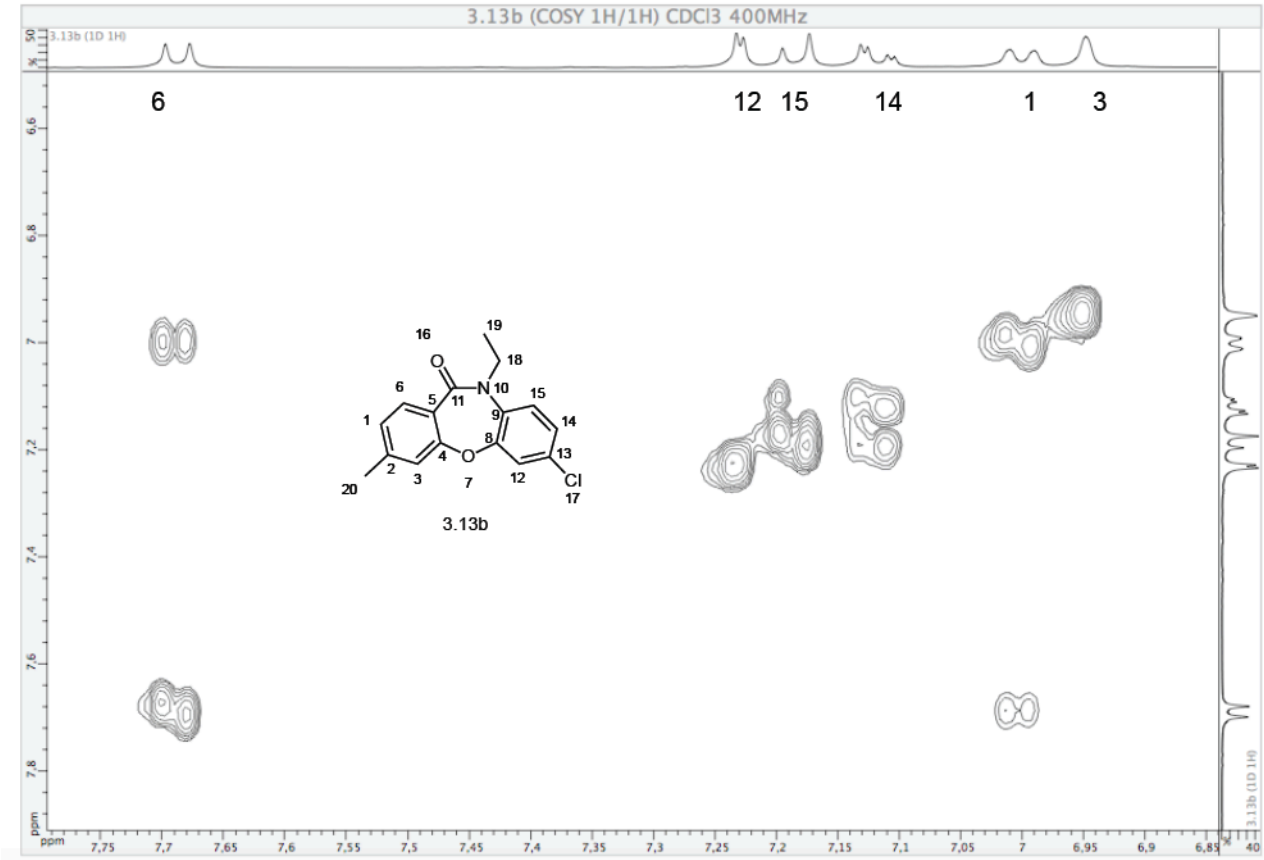


Figura AIII.17 – Mapa de contornos COSY do composto **3.13b** ($CDCl_3$/400 MHz).

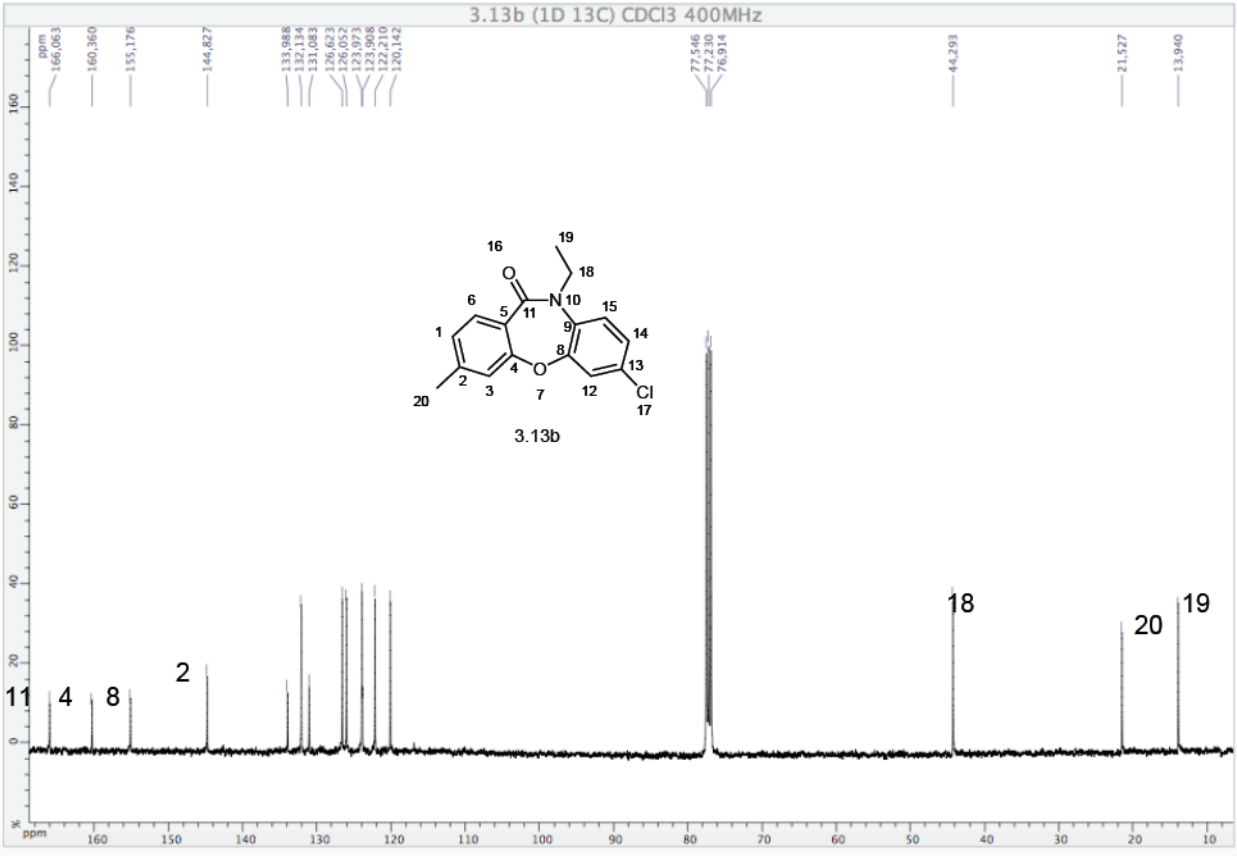


Figura AIII.18 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13b** ($CDCl_3$/400 MHz).

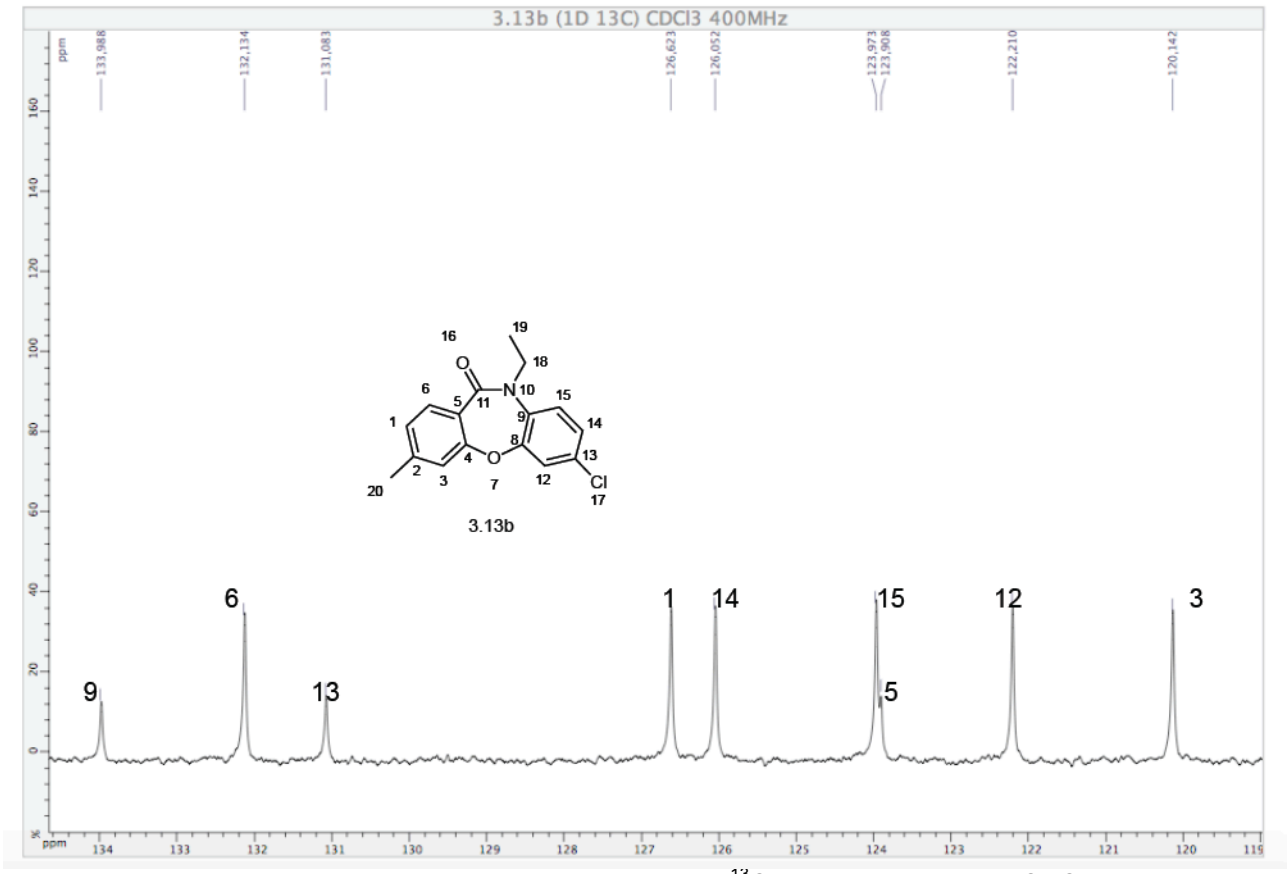


Figura AIII.19 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13b** ($CDCl_3$/400 MHz).

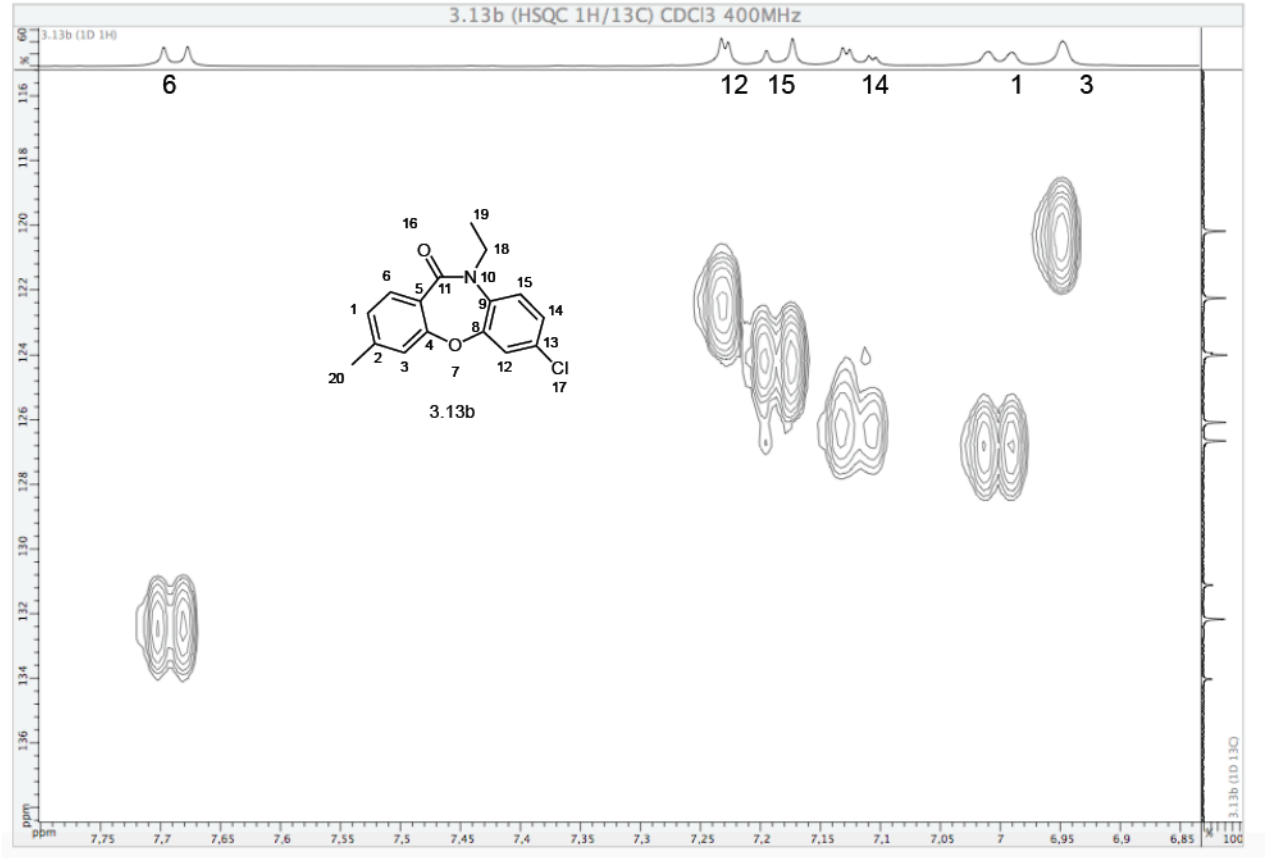


Figura AIII.20 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13b** ($CDCl_3$/400 MHz).

Figura AIII.21 – Mapa de contornos HMBC do composto **3.13b** ($CDCl_3$/400 MHz).

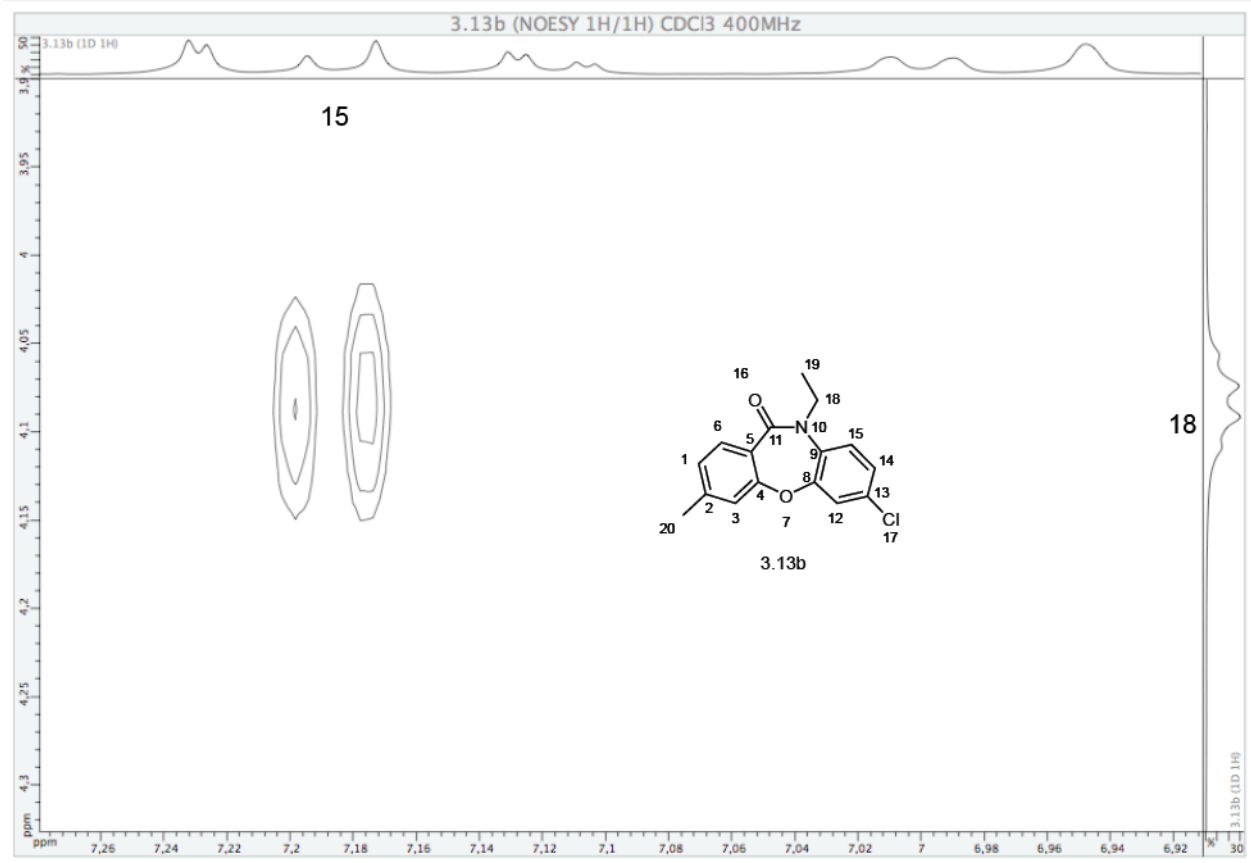


Figura AIII.22 – Mapa de contornos NOESY do composto **3.13b** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 3.13c

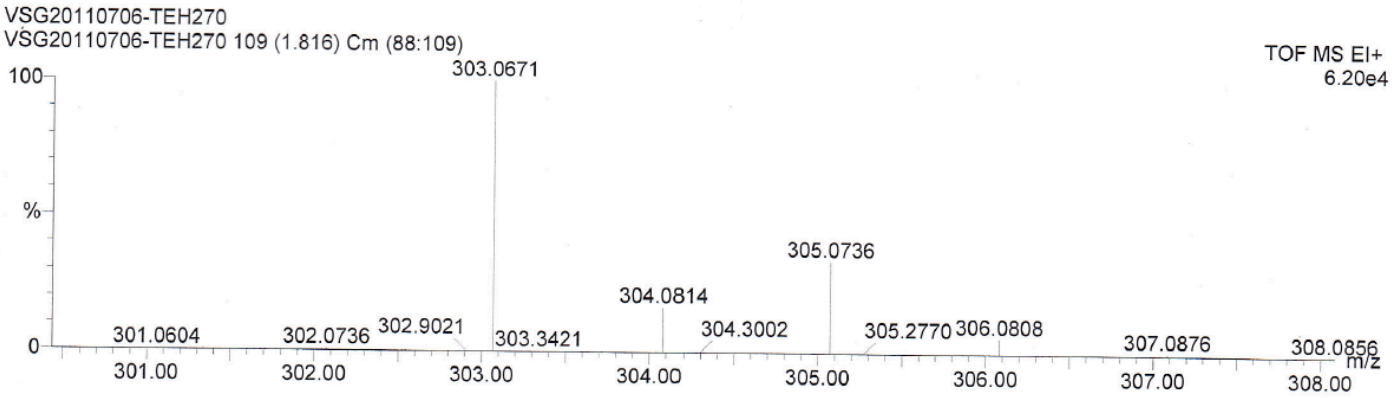


Figura AIII.23 – Espectro de massas do composto **3.13b** (EI).

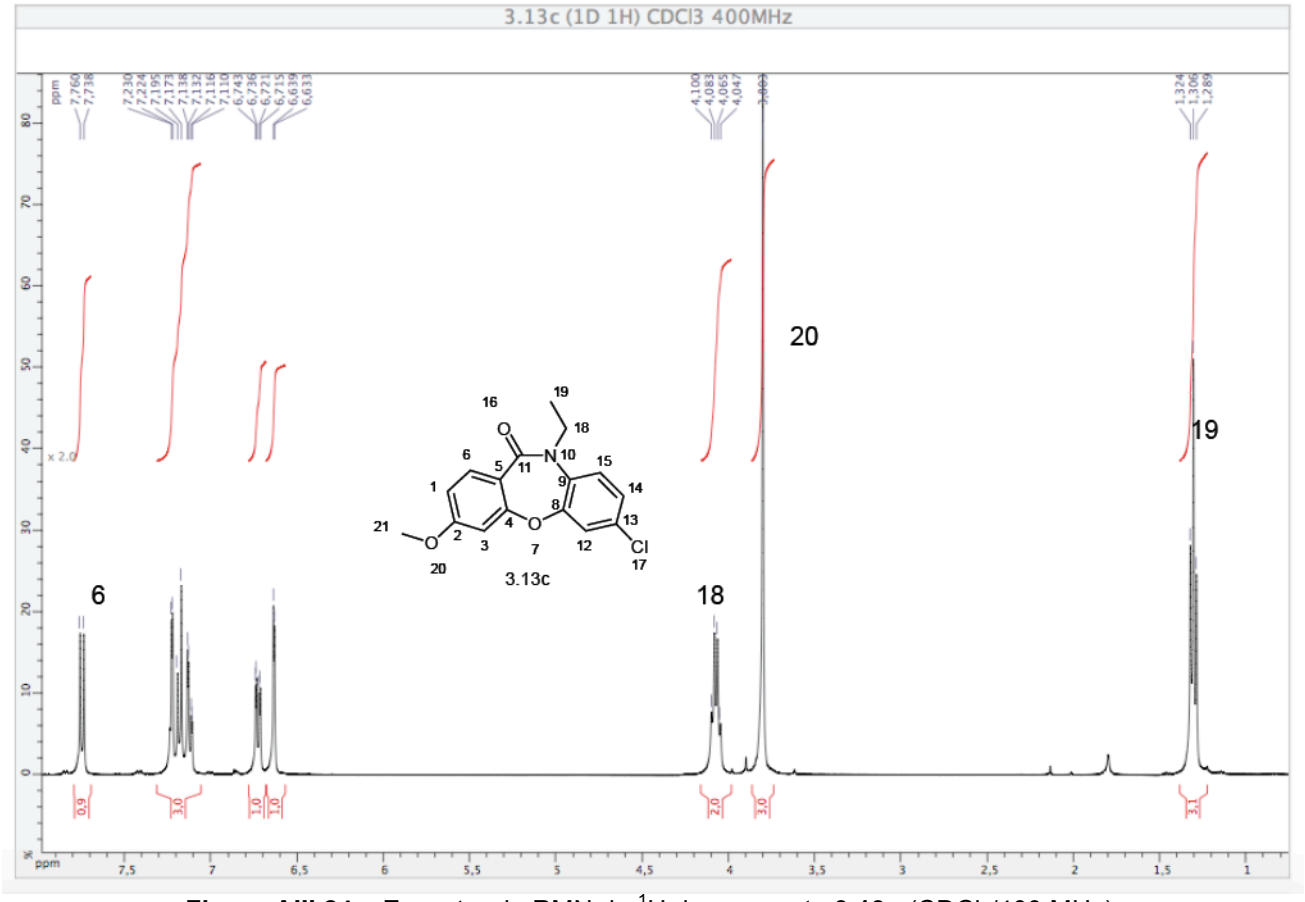


Figura AIII.24 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13c** ($CDCl_3$/400 MHz).

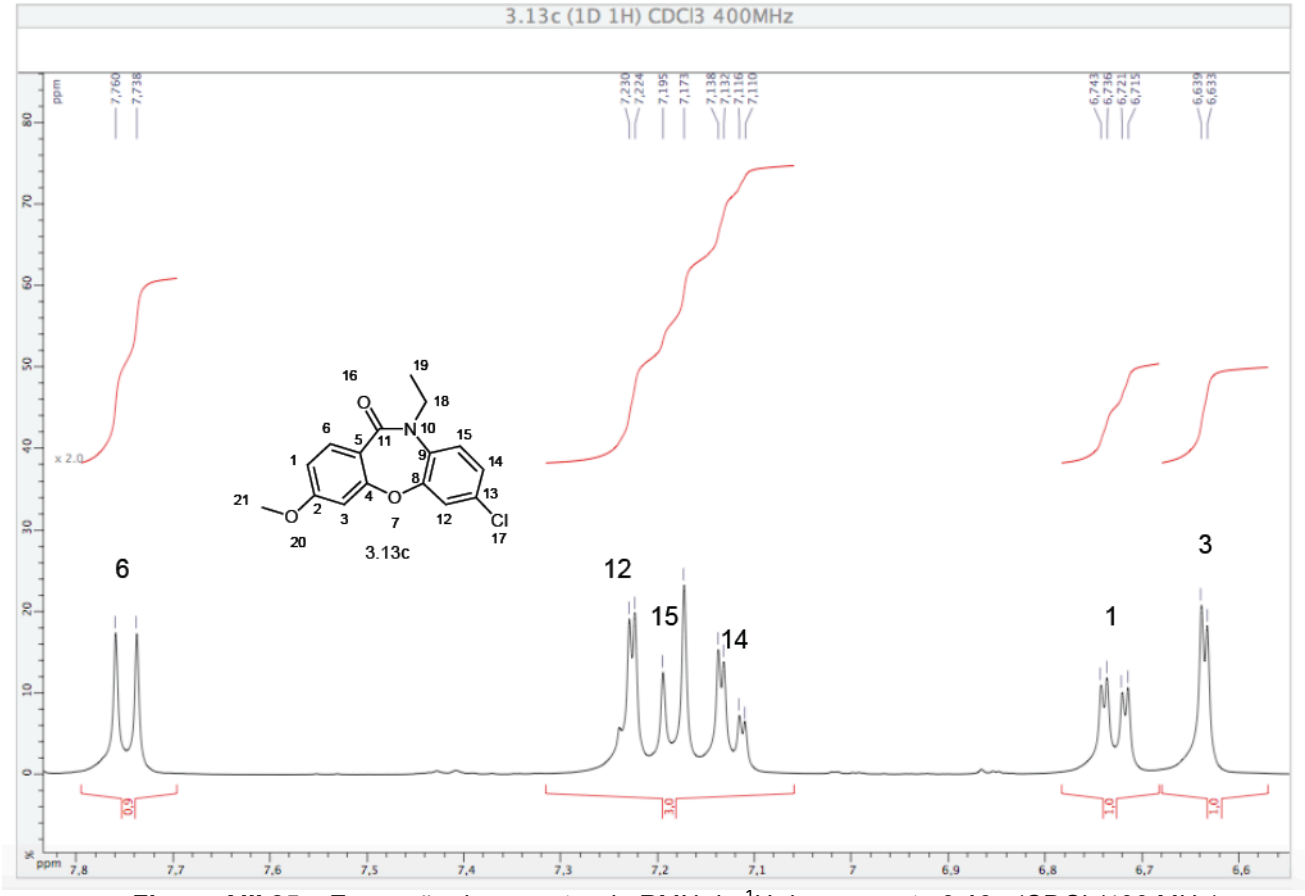


Figura AIII.25 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13c** ($CDCl_3$/400 MHz).

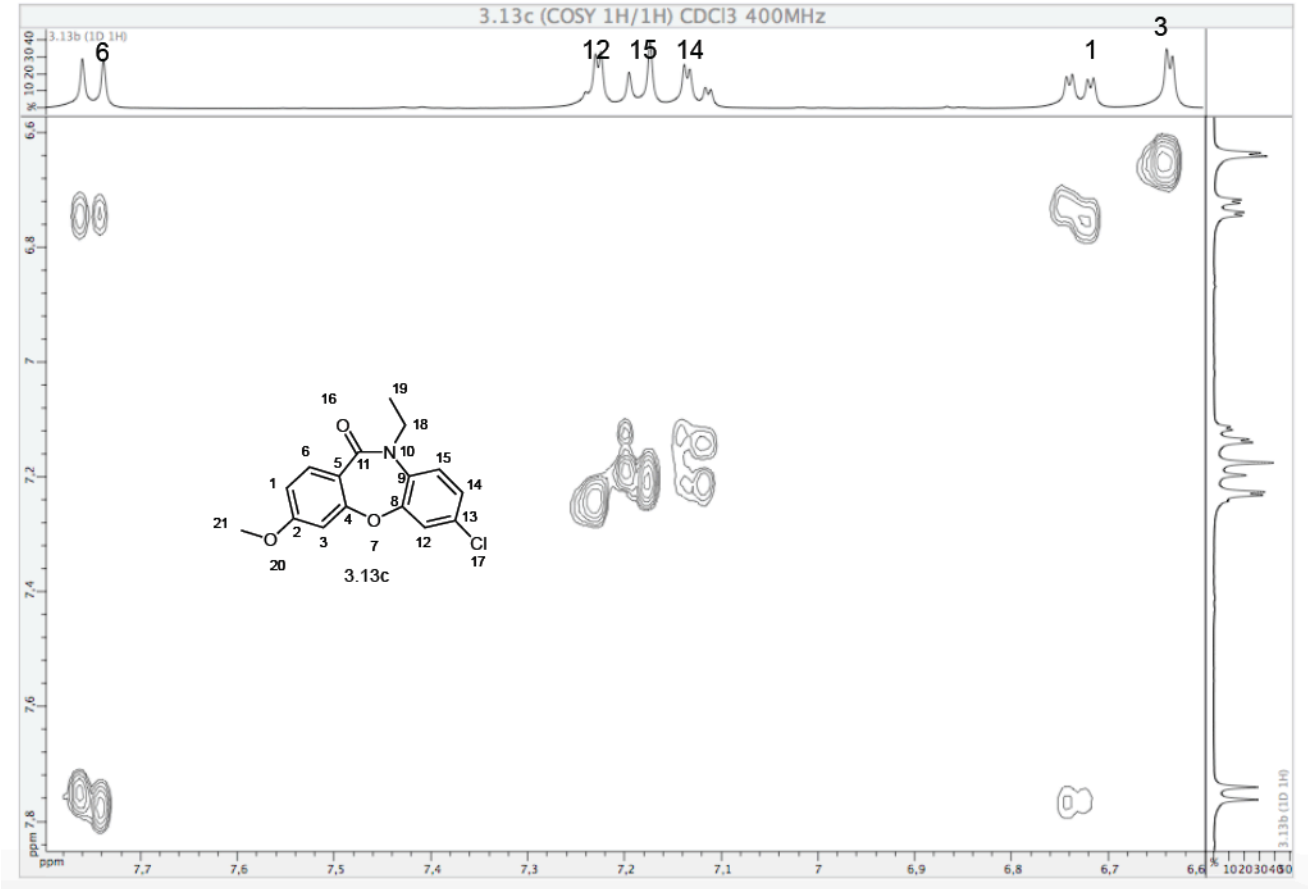


Figura AIII.26 – Mapa de contornos COSY do composto **3.13c** ($CDCl_3$/400 MHz).

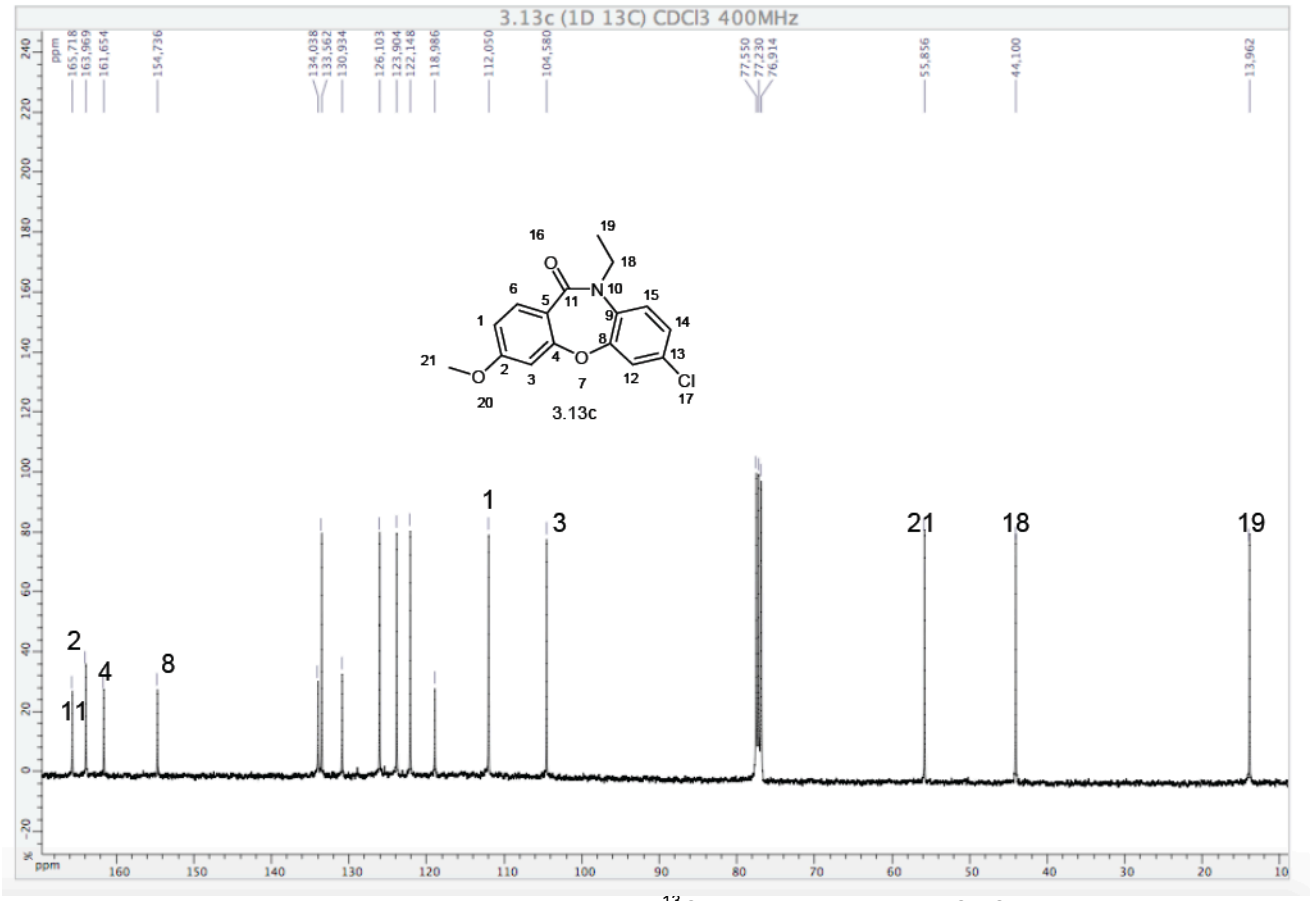


Figura AIII.27 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13c** ($CDCl_3$/100 MHz).

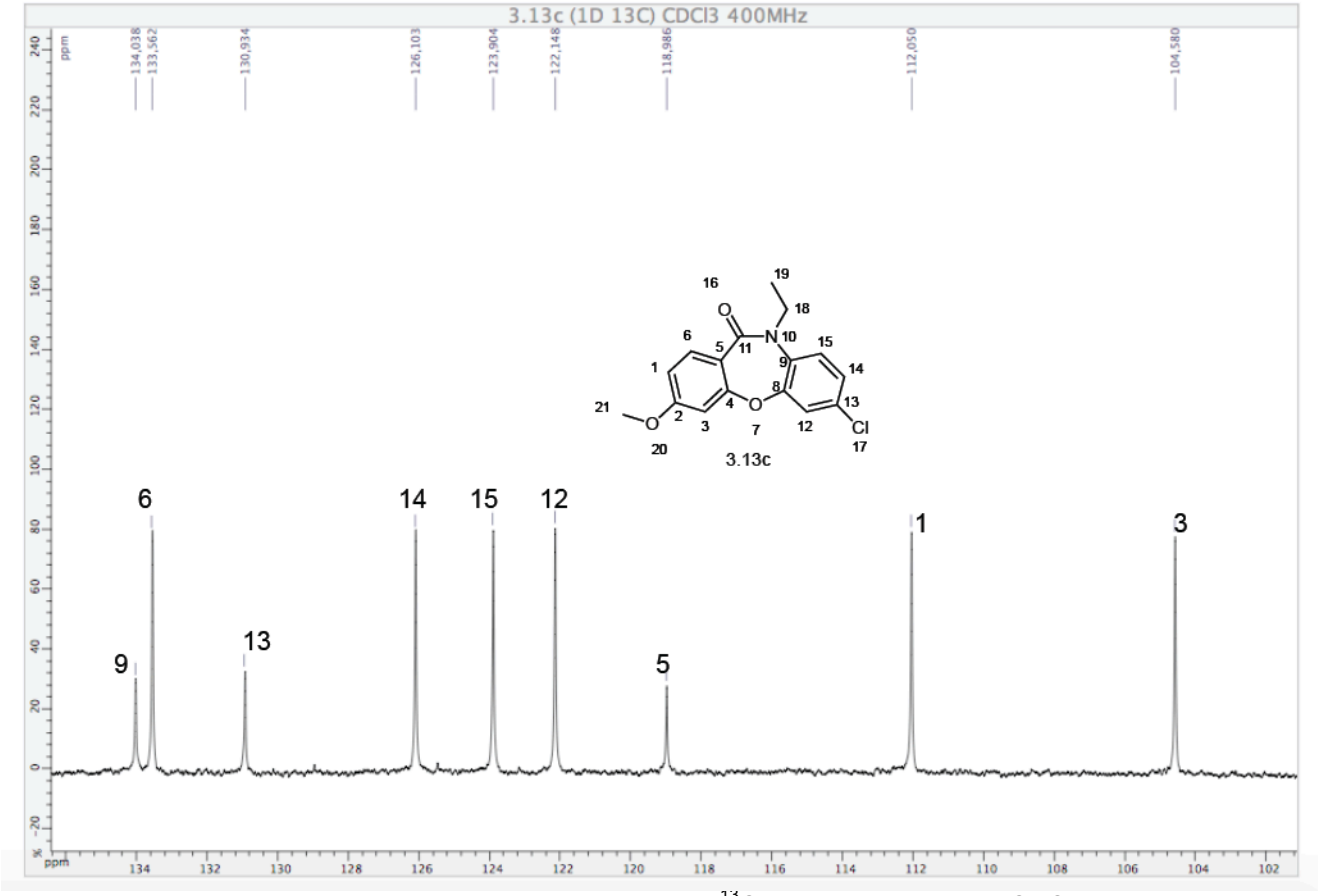


Figura AIII.28 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13c** ($CDCl_3$/100 MHz).

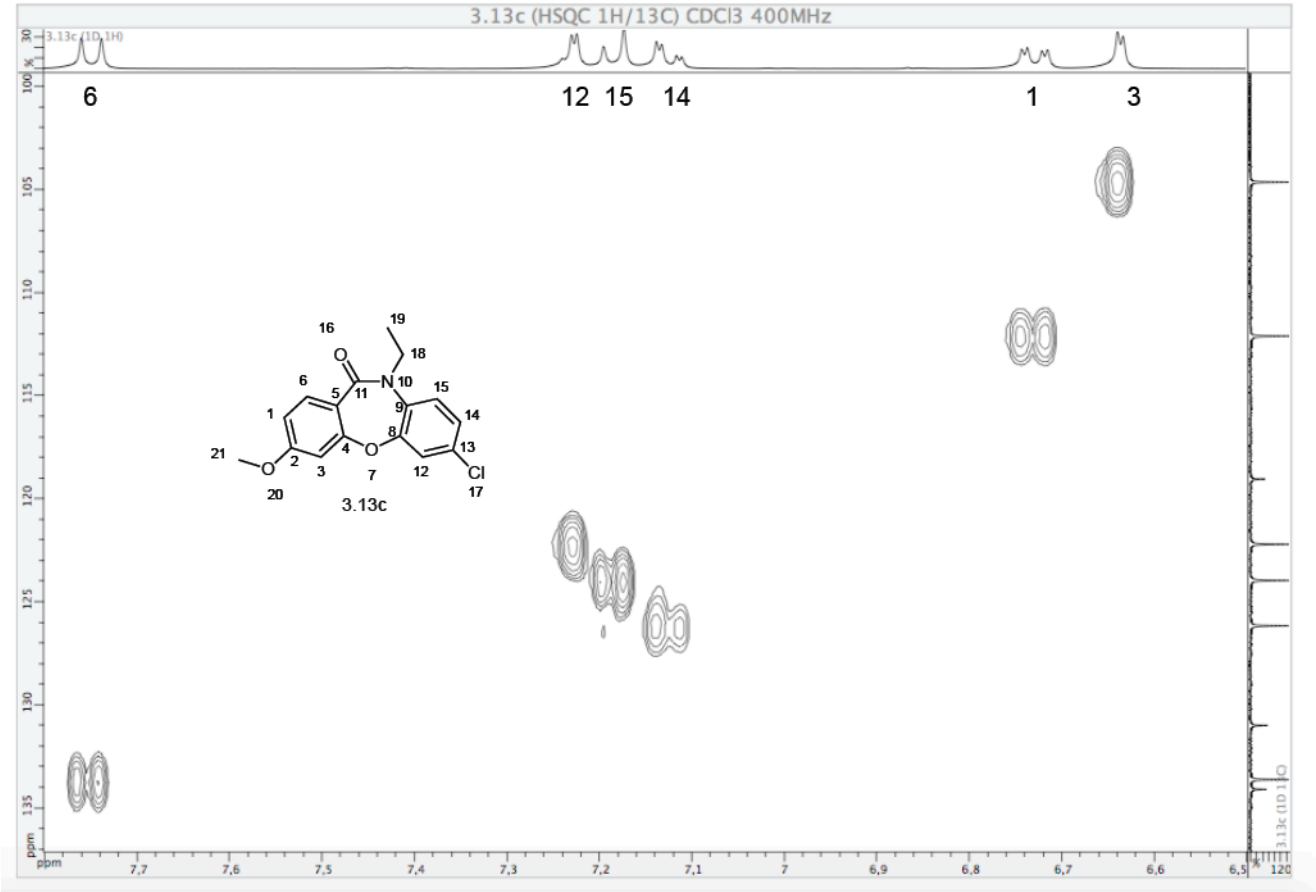


Figura AIII.29 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13c** ($CDCl_3$/400 MHz).

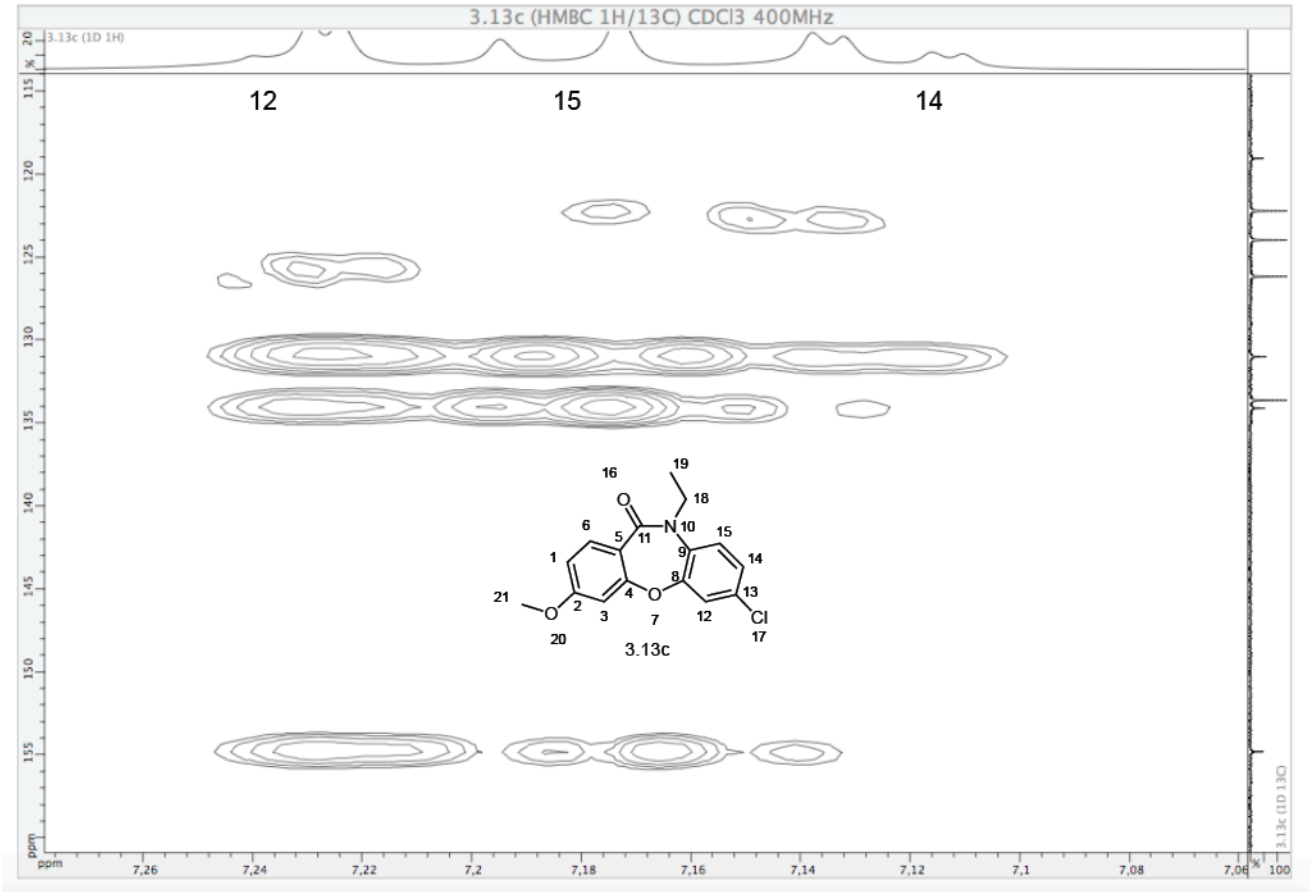


Figura AIII.30 – Mapa de contornos HMBC do composto **3.13c** ($CDCl_3$/400 MHz).

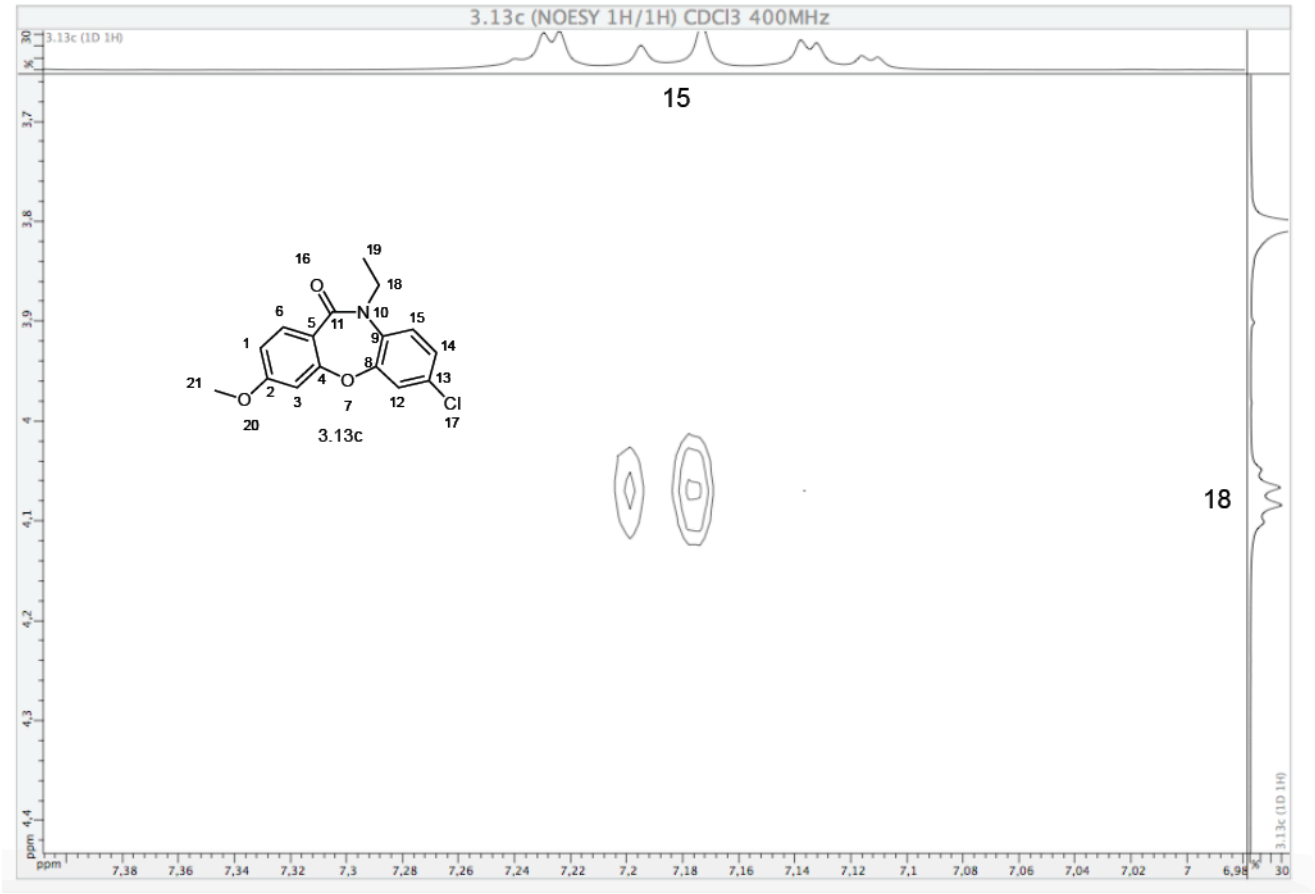


Figura AIII.31 – Mapa de contornos NOESY do composto **3.13c** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 3.13d

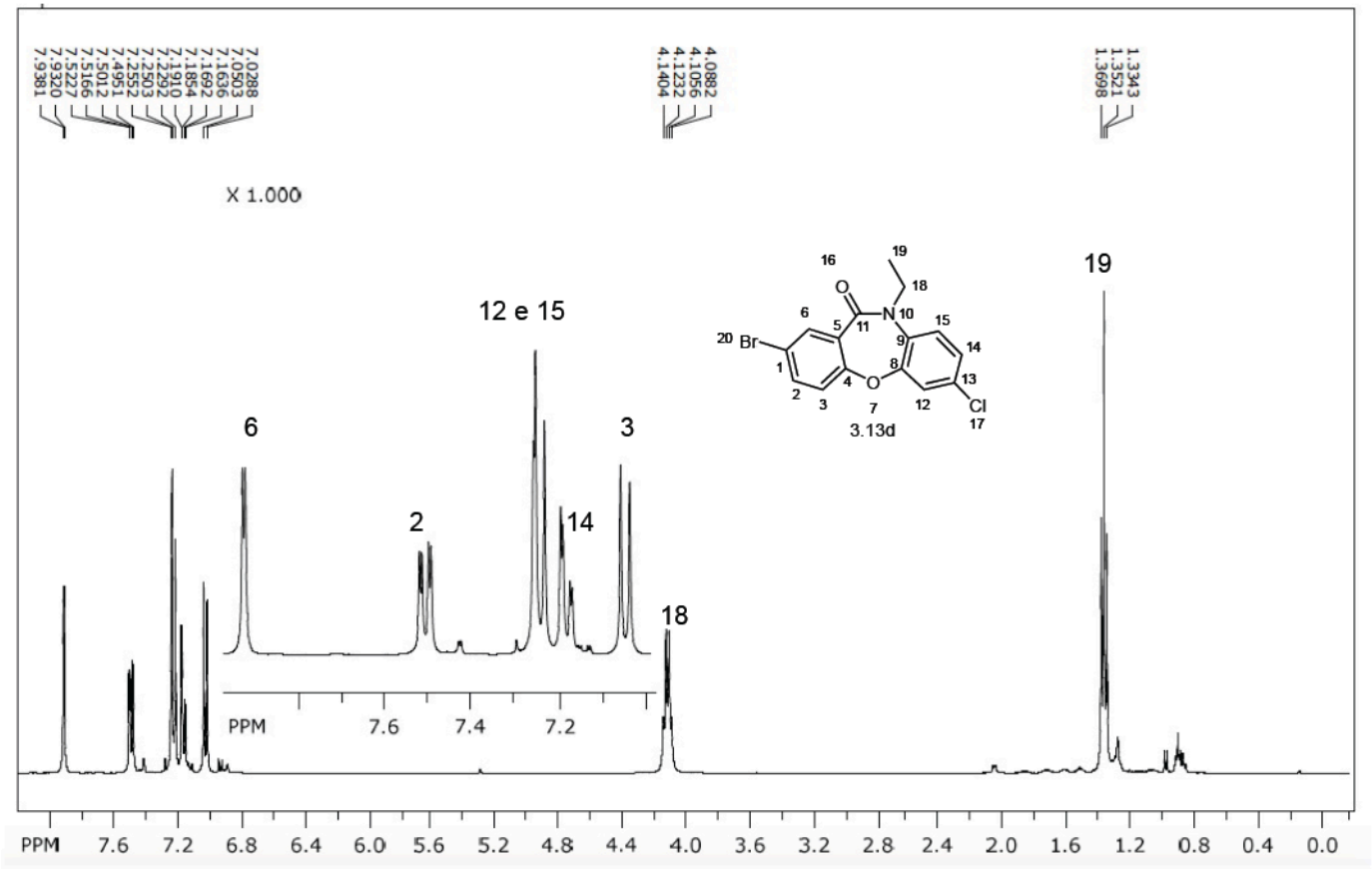


Figura AIII.32 – Espectro de RMN de ^1H do composto **3.13d** ($CDCl_3$/400 MHz).

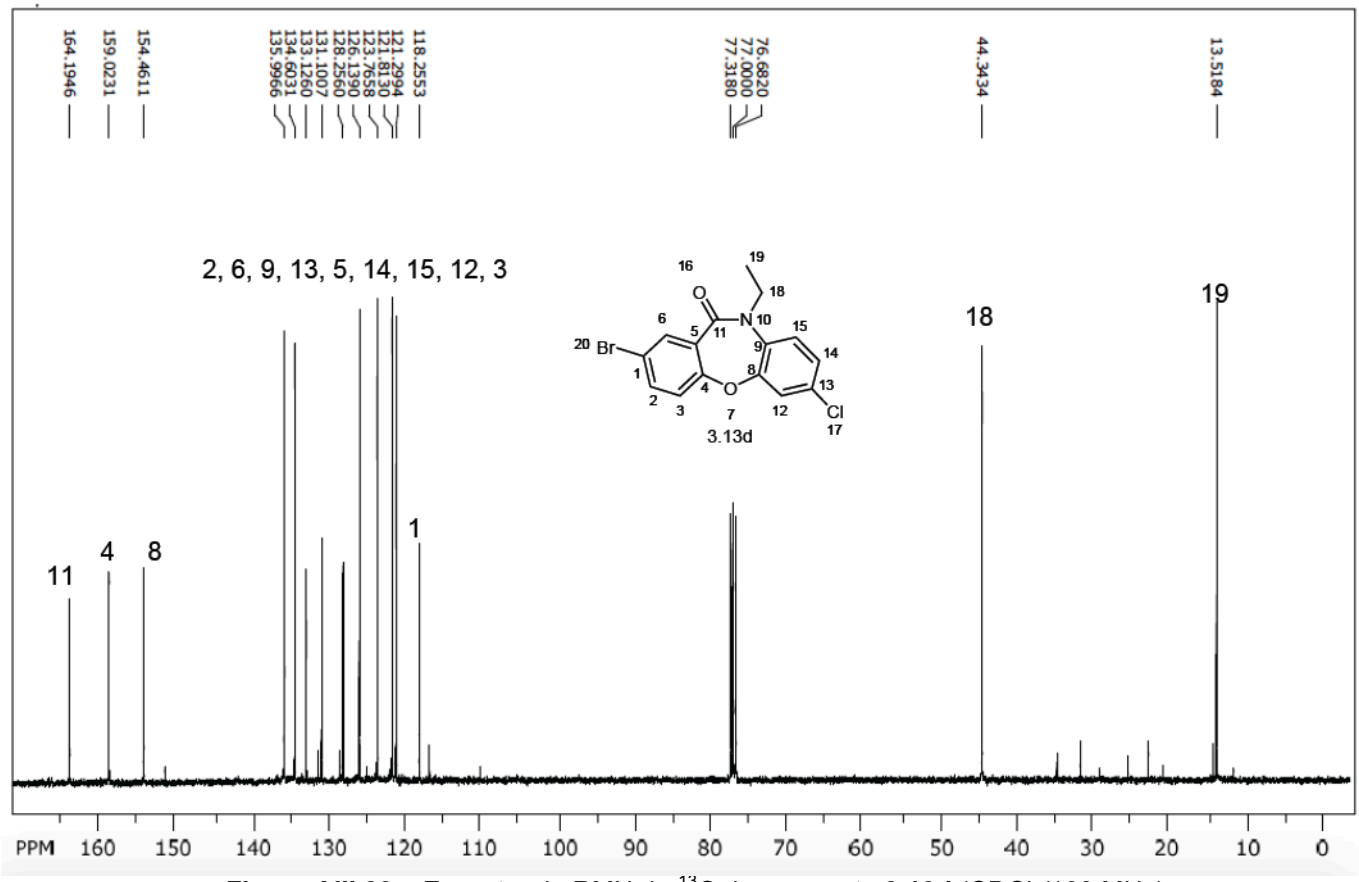


Figura AIII.33 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13d** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 3.13e

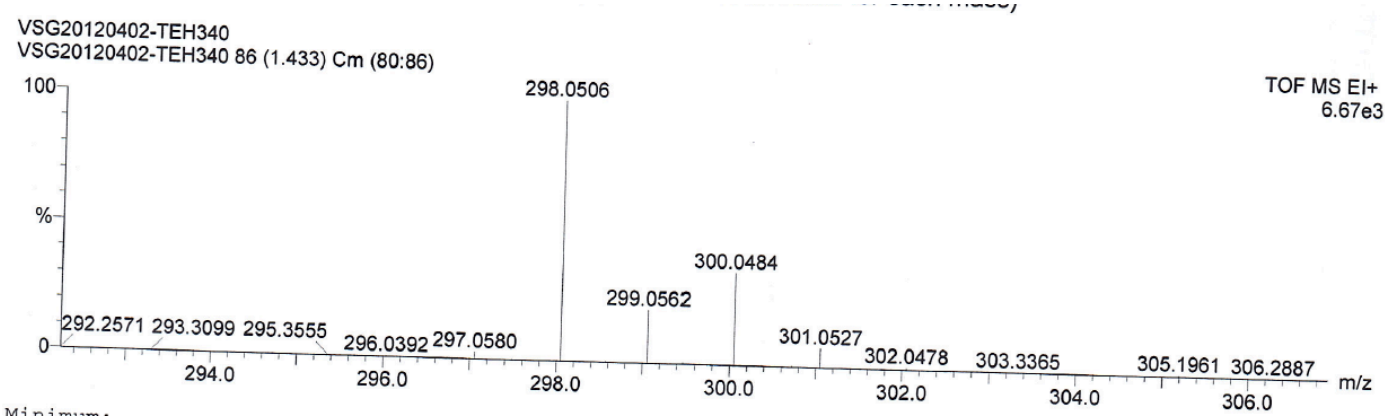


Figura AIII.34 – Espectro de massas do composto **3.13e** (EI).

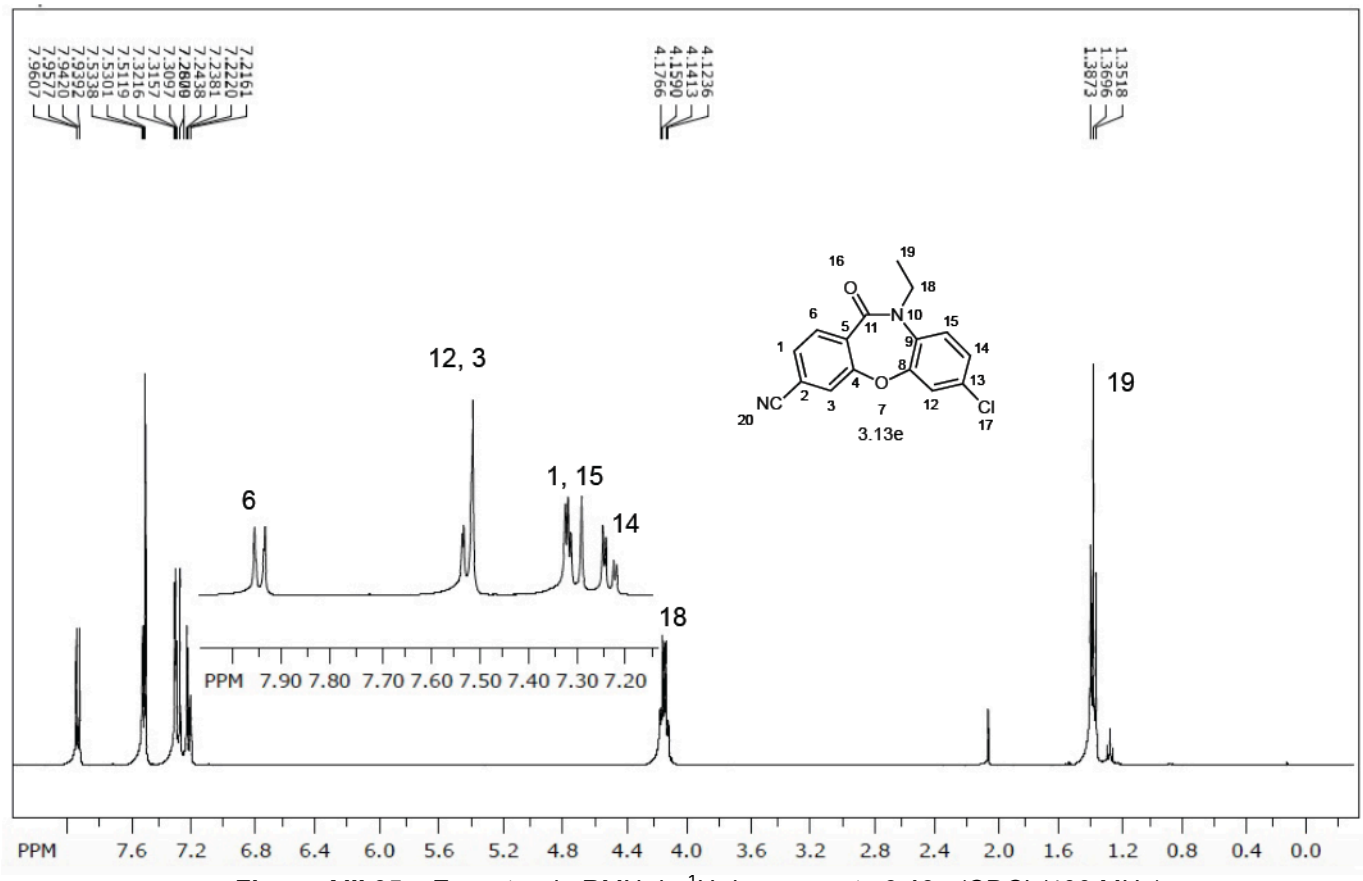


Figura AIII.35 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13e** ($CDCl_3$/400 MHz).

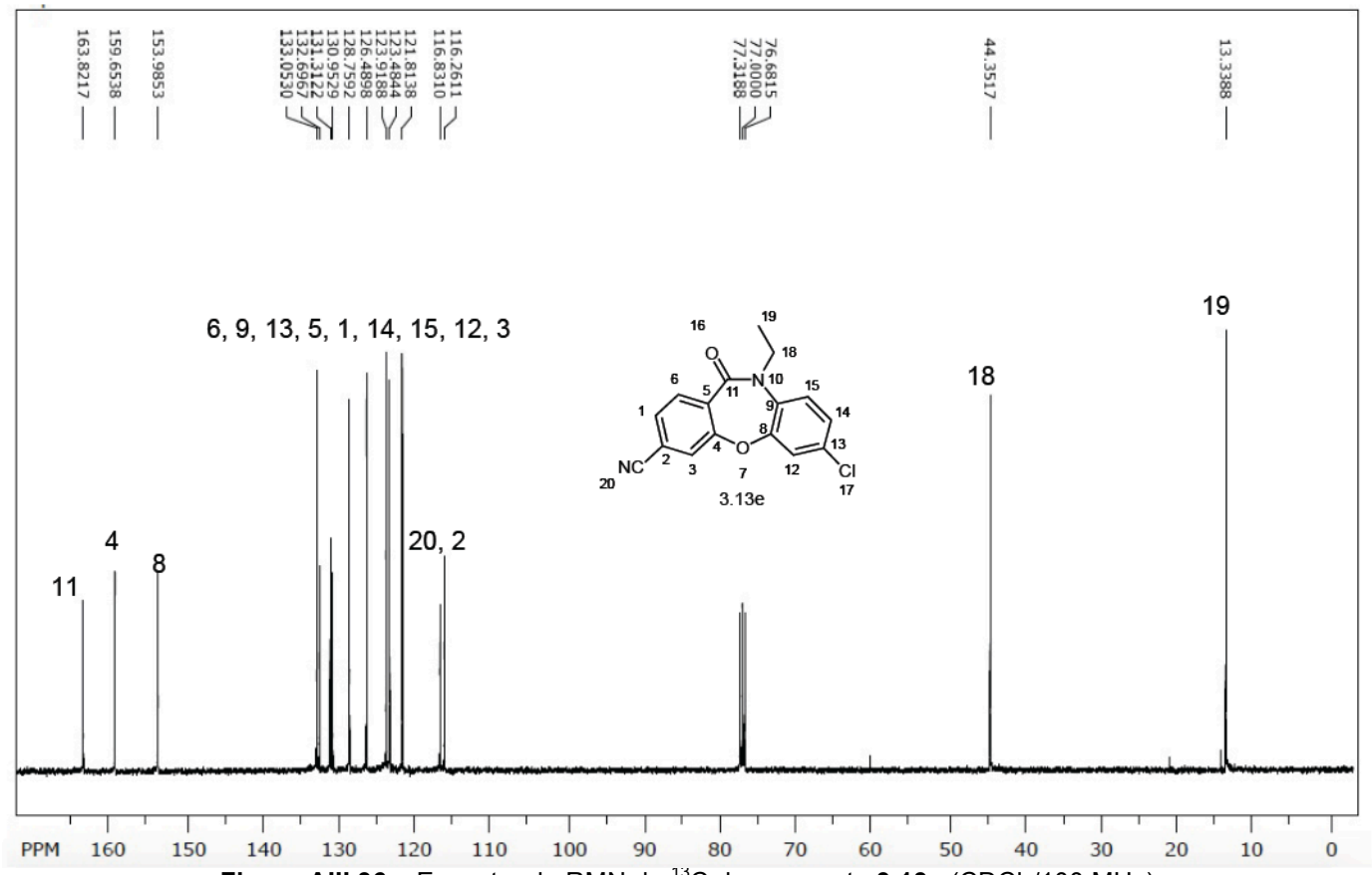


Figura AIII.36 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13e** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 3.13f

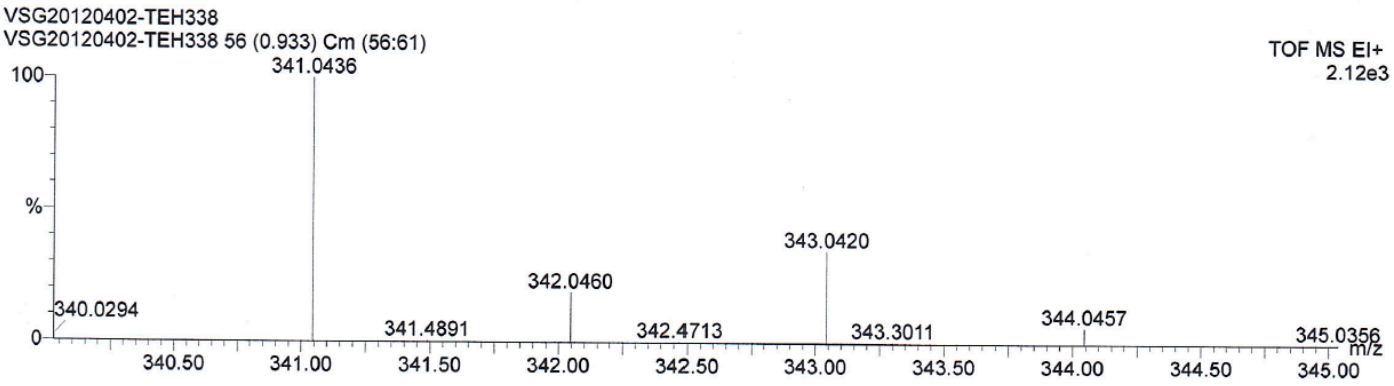


Figura AIII.37 – Espectro de massas do composto **3.13f** (EI).

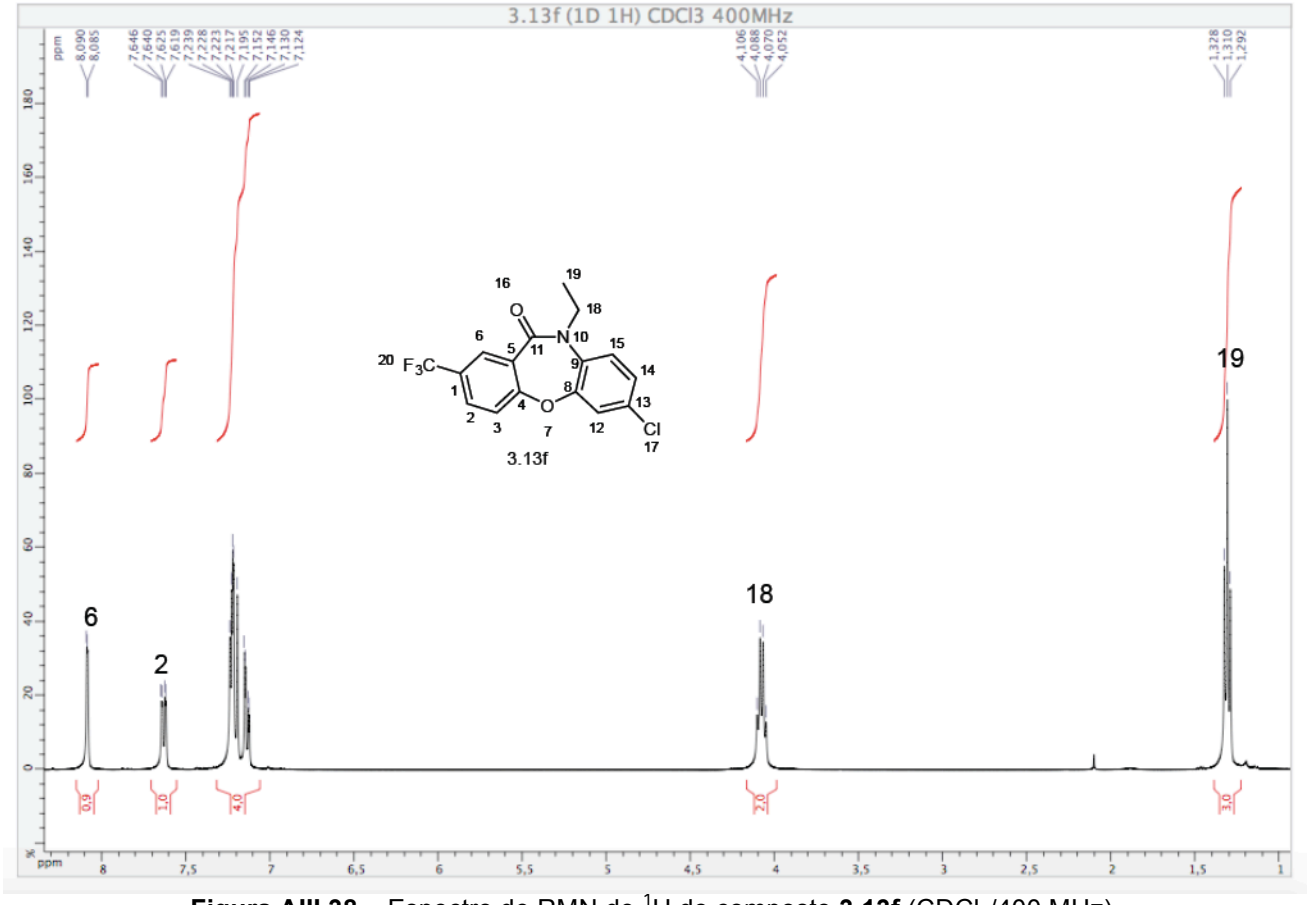


Figura AIII.38 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13f** ($CDCl_3$/400 MHz).

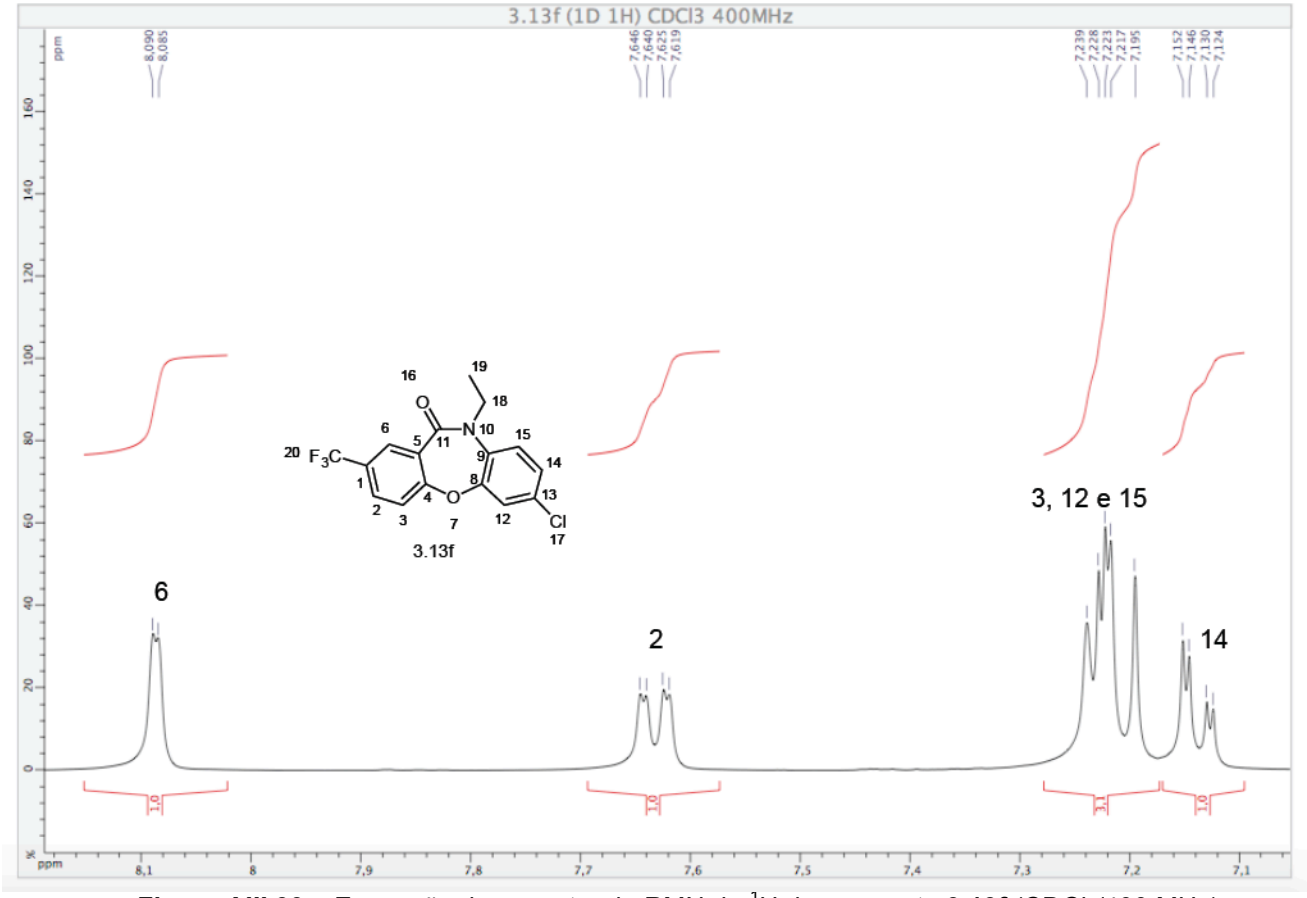


Figura AIII.39 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13f** ($CDCl_3$/400 MHz).

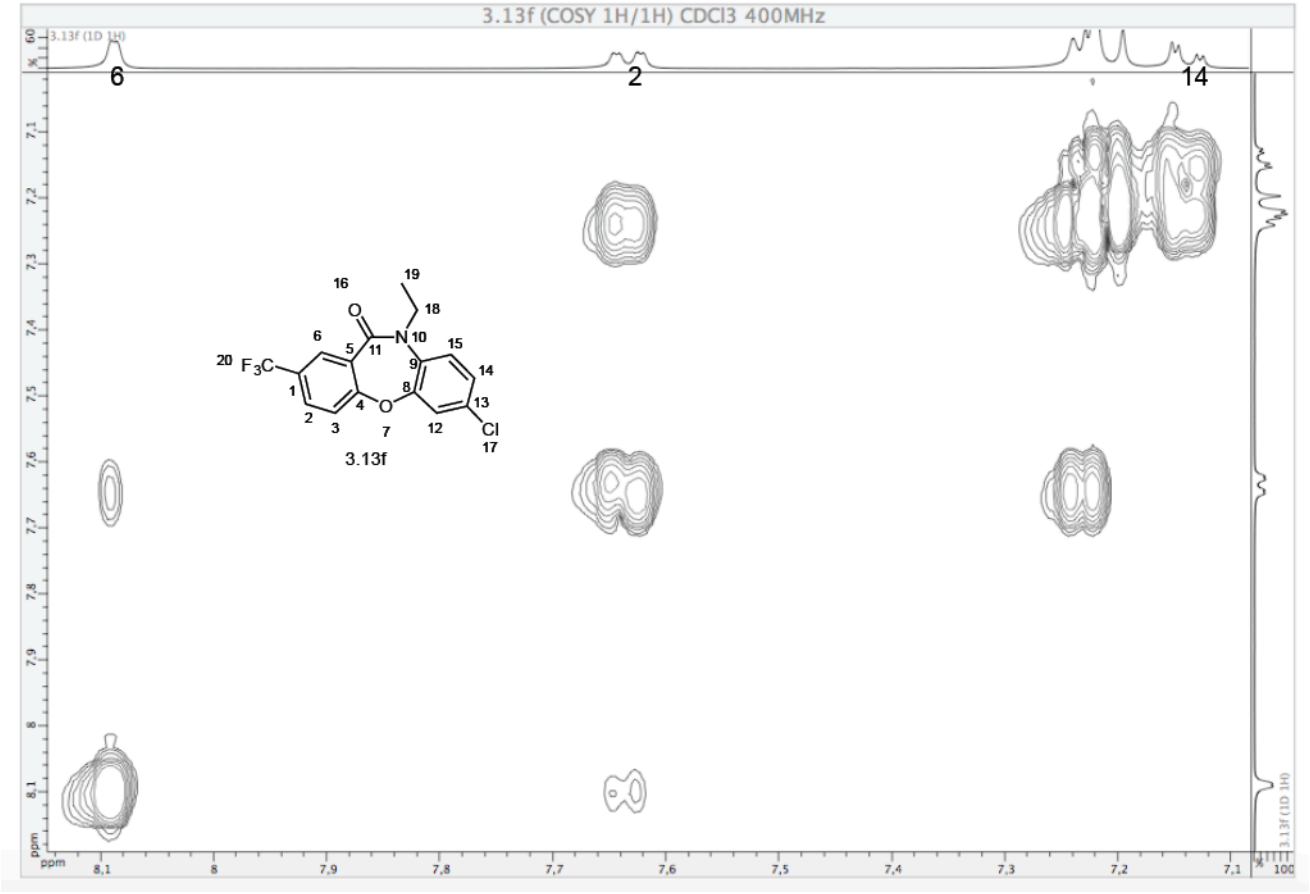


Figura AIII.40 – Mapa de contornos COSY do composto **3.13f** ($CDCl_3$/400 MHz).

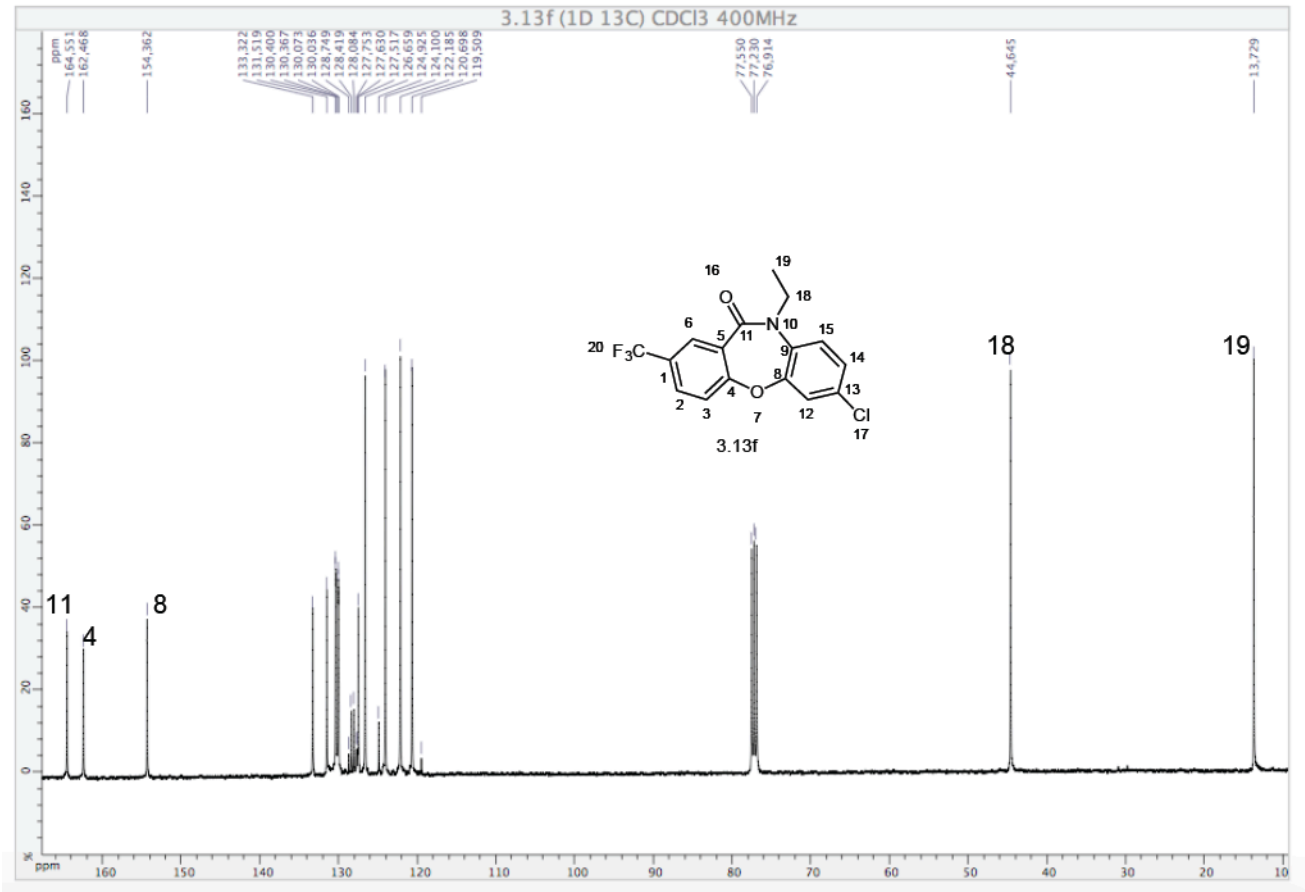


Figura AIII.41 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13f** ($CDCl_3$/100 MHz).

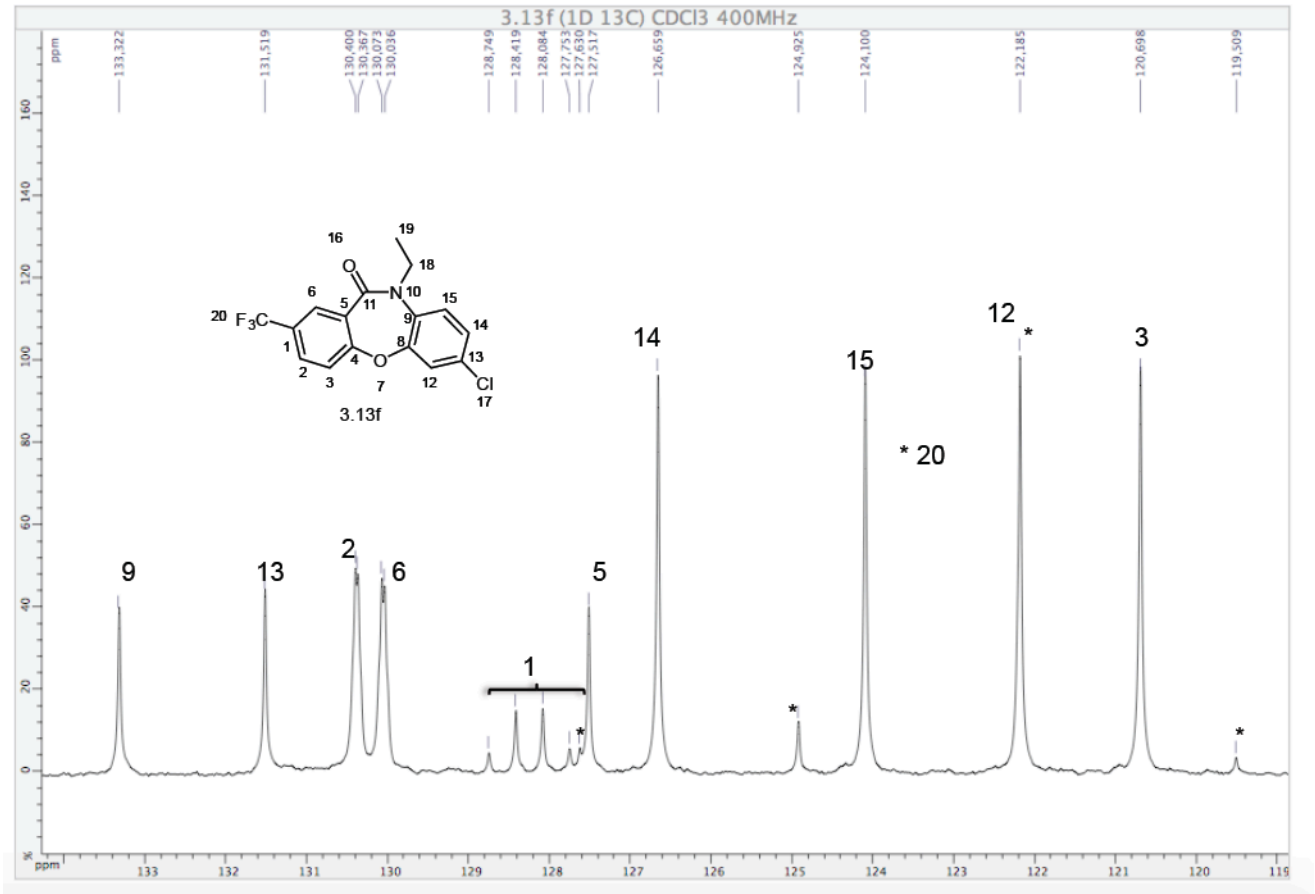


Figura AIII.42 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13f** ($CDCl_3$/100 MHz).

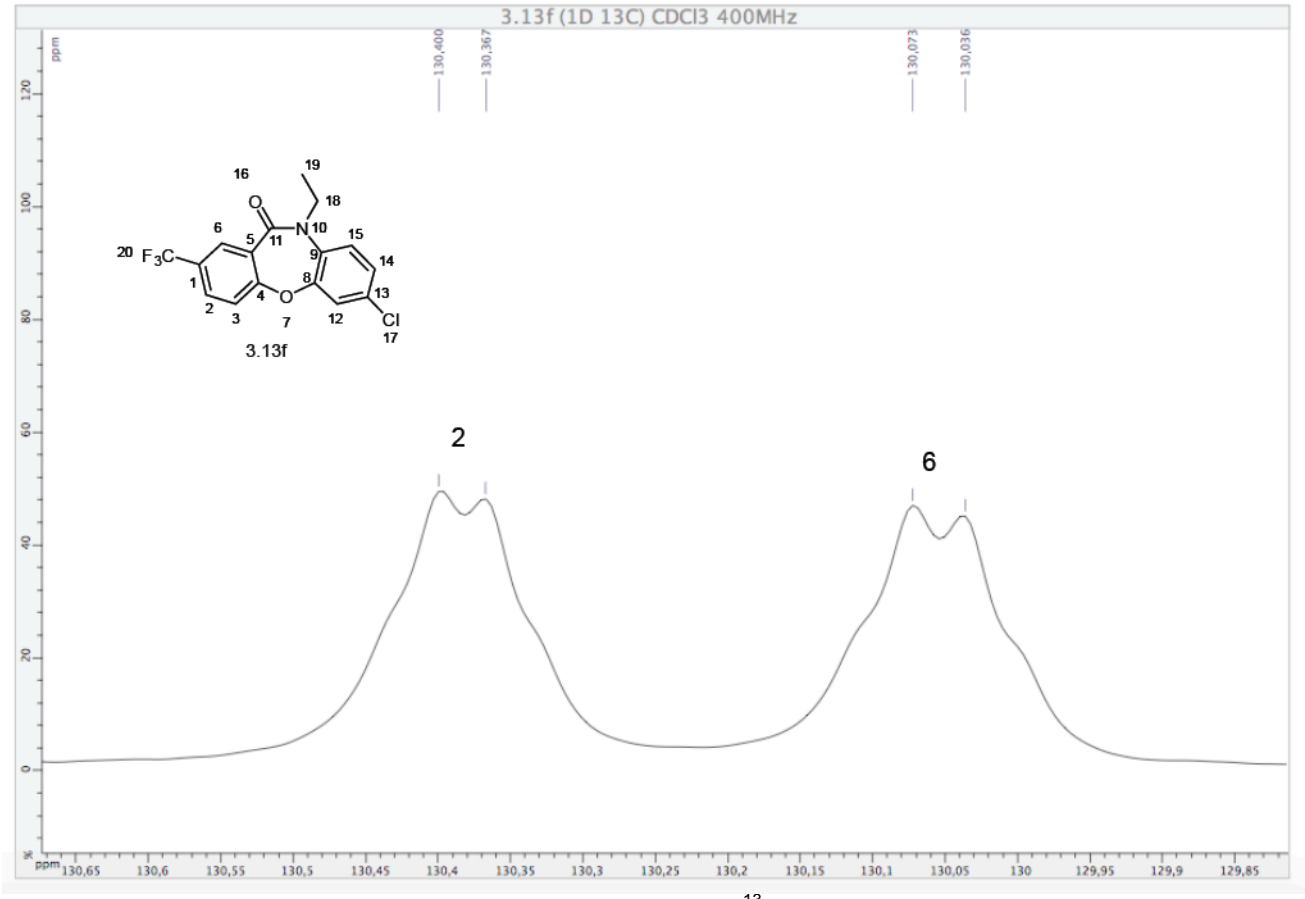


Figura AIII.43 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13f** ($CDCl_3$/100 MHz).

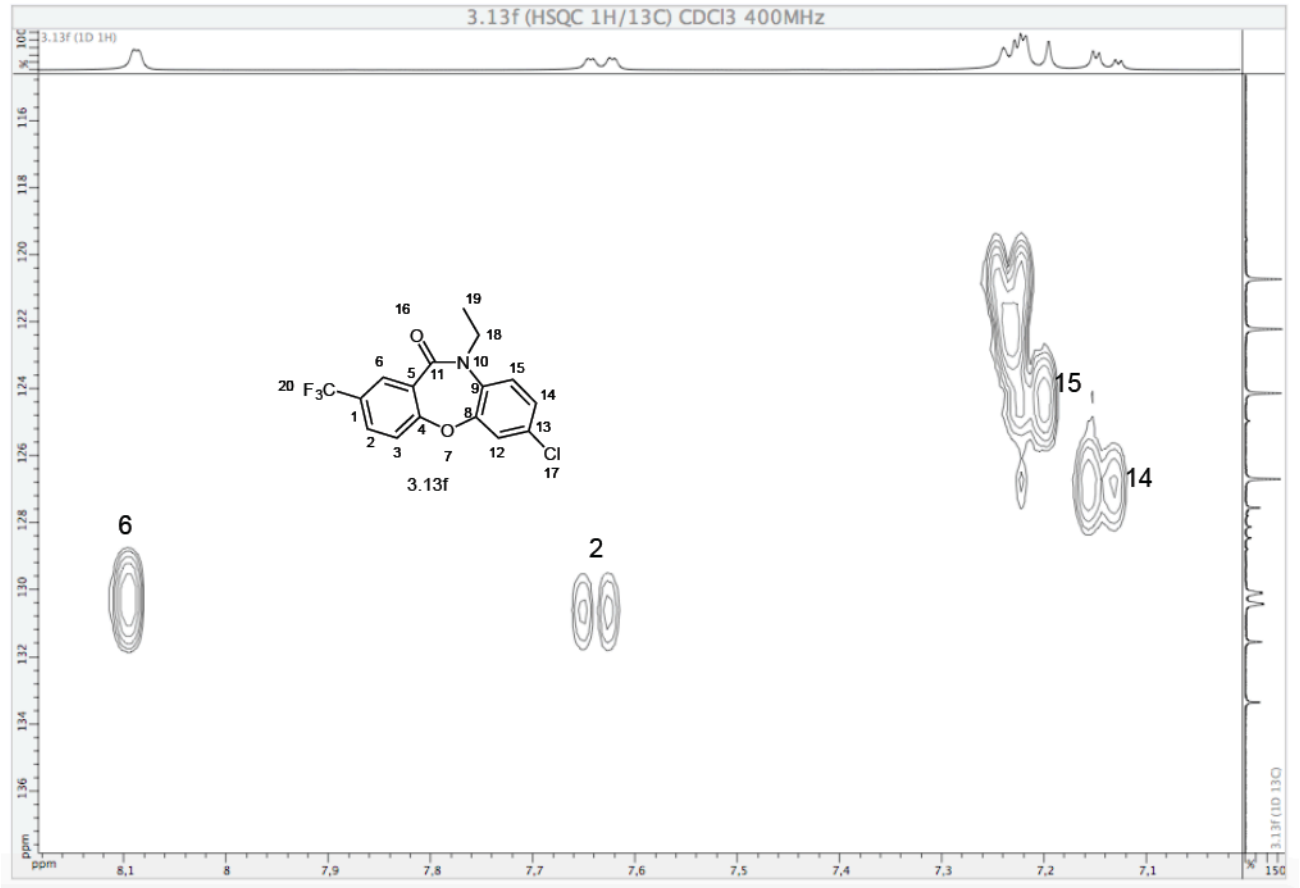


Figura AIII.44 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13f** ($CDCl_3$/400 MHz).

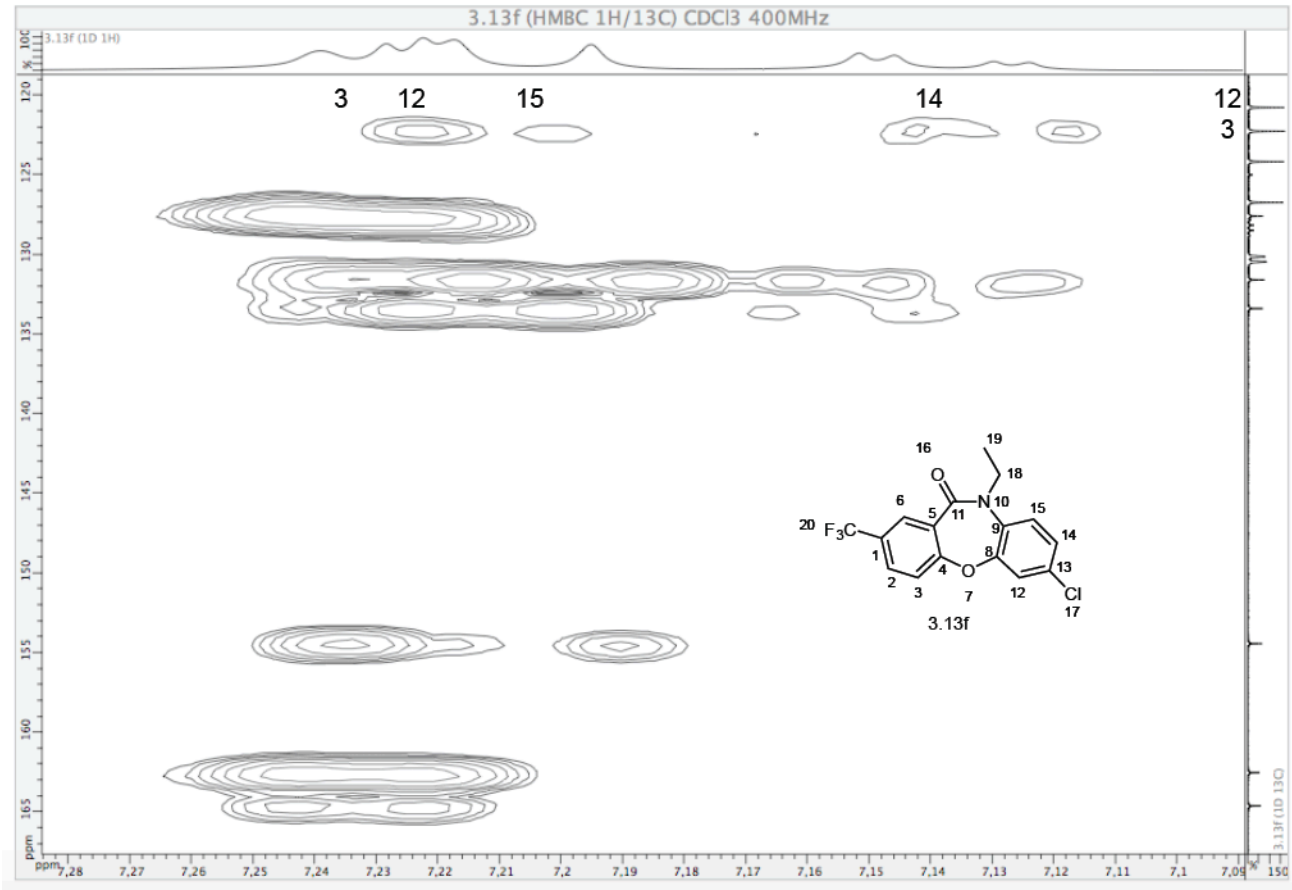


Figura AIII.45 – Mapa de contornos HMBC do composto **3.13f** ($CDCl_3$/400 MHz).

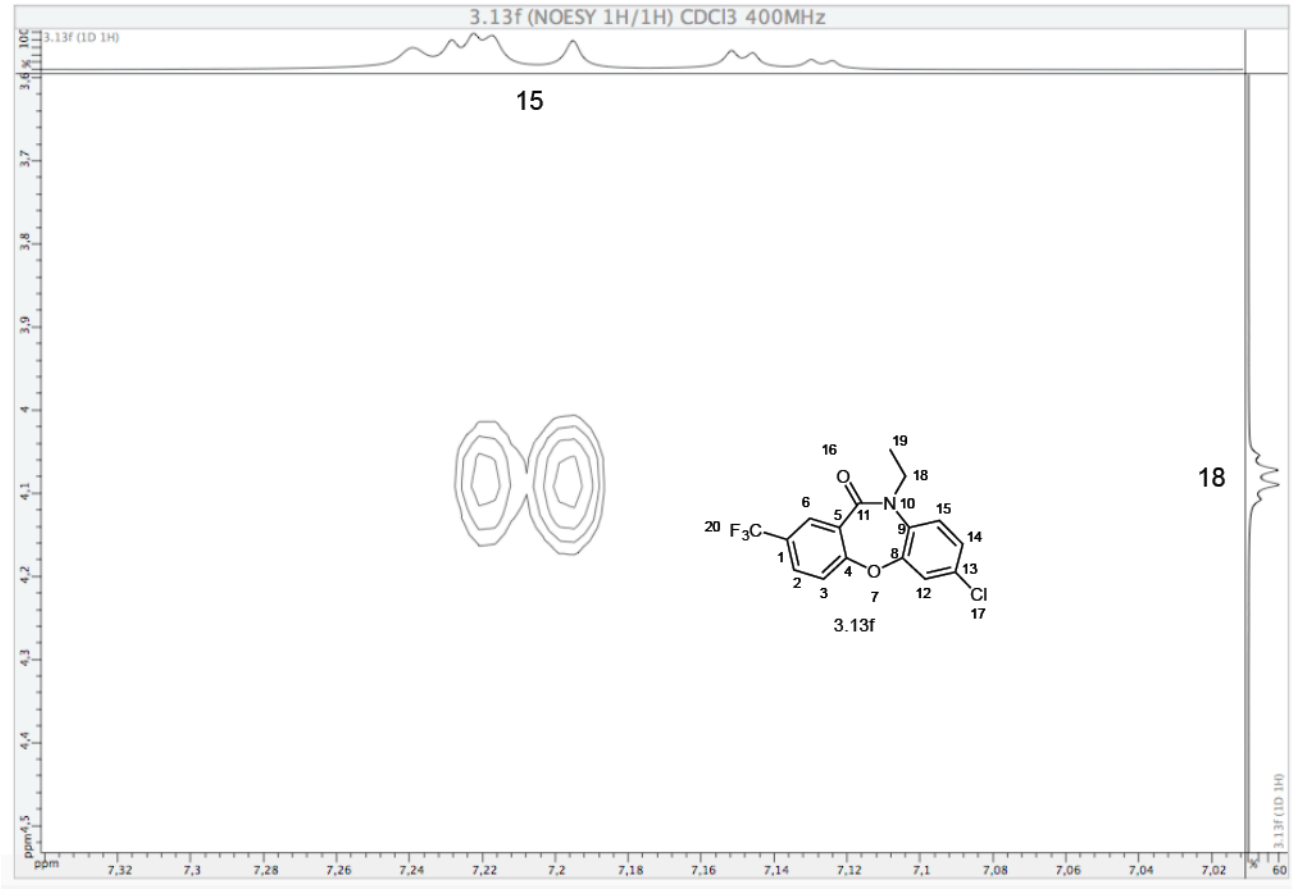


Figura AIII.46 – Mapa de contornos NOESY do composto **3.13f** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 3.13g

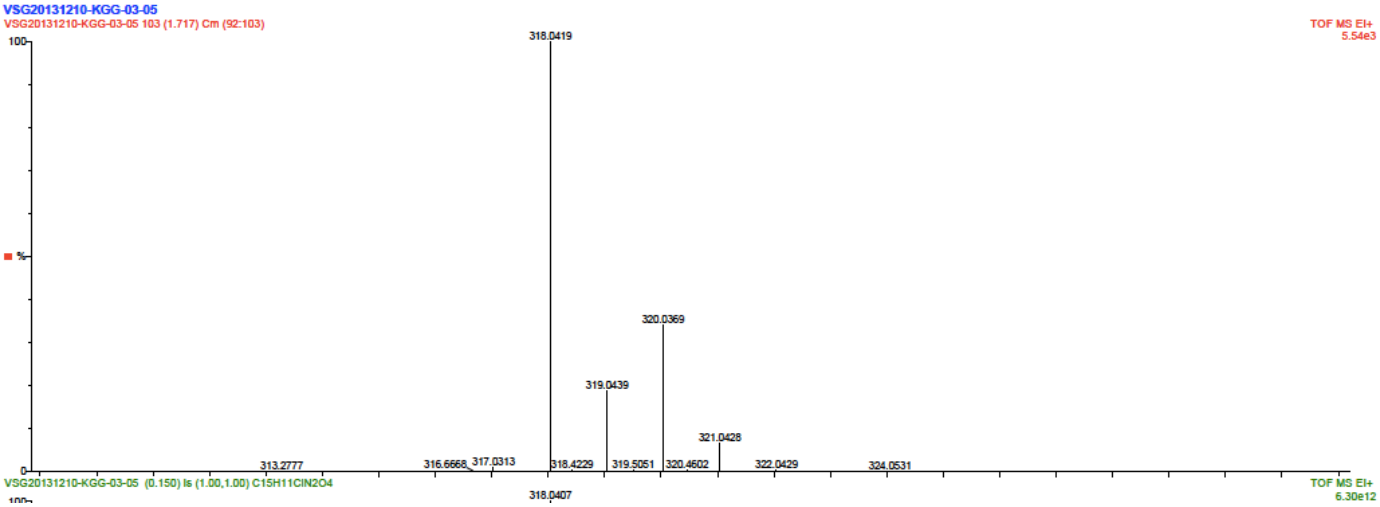


Figura AIII.47 – Espectro de massas do composto **3.13g** (EI).

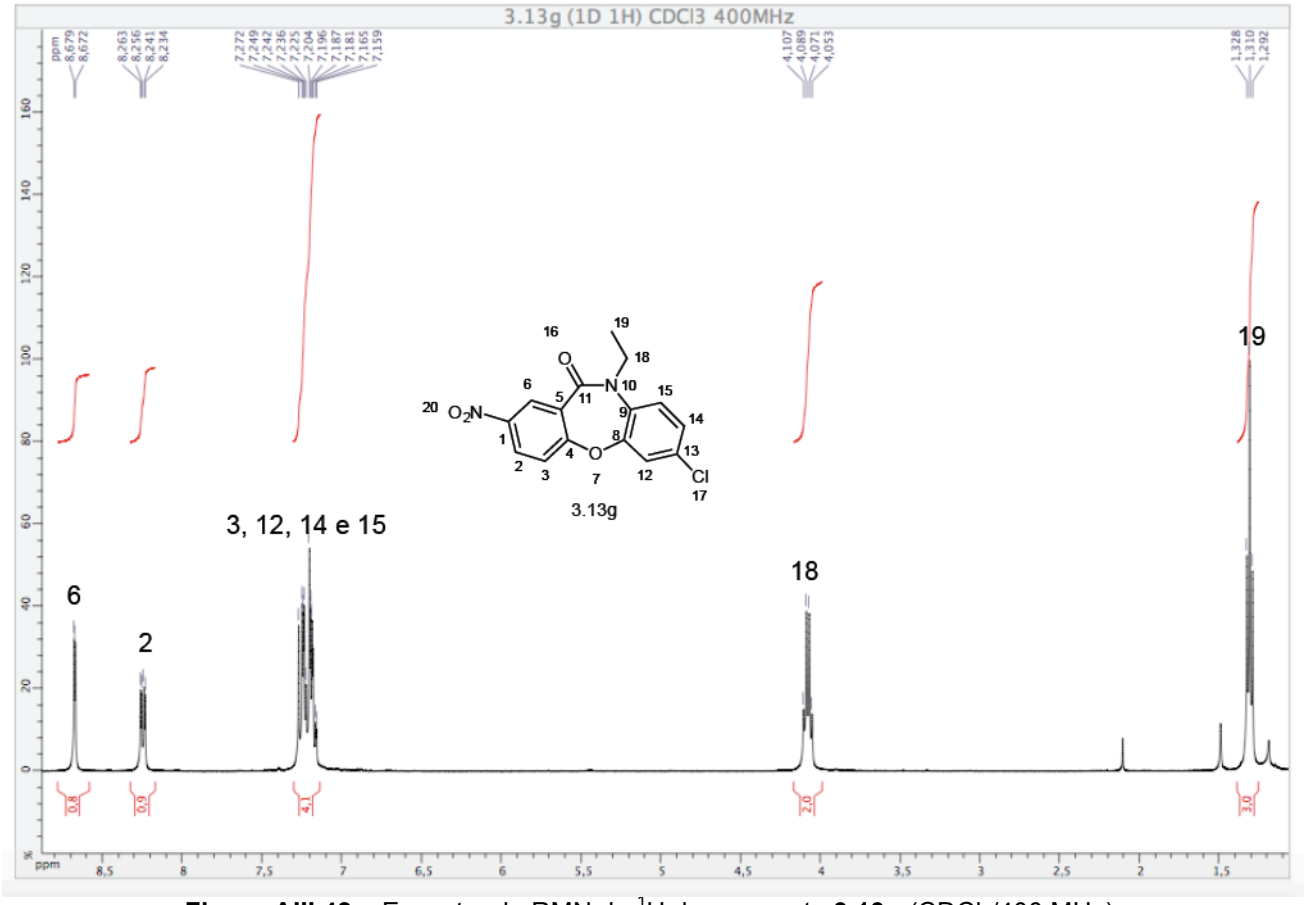


Figura AIII.48 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13g** ($CDCl_3$/400 MHz).

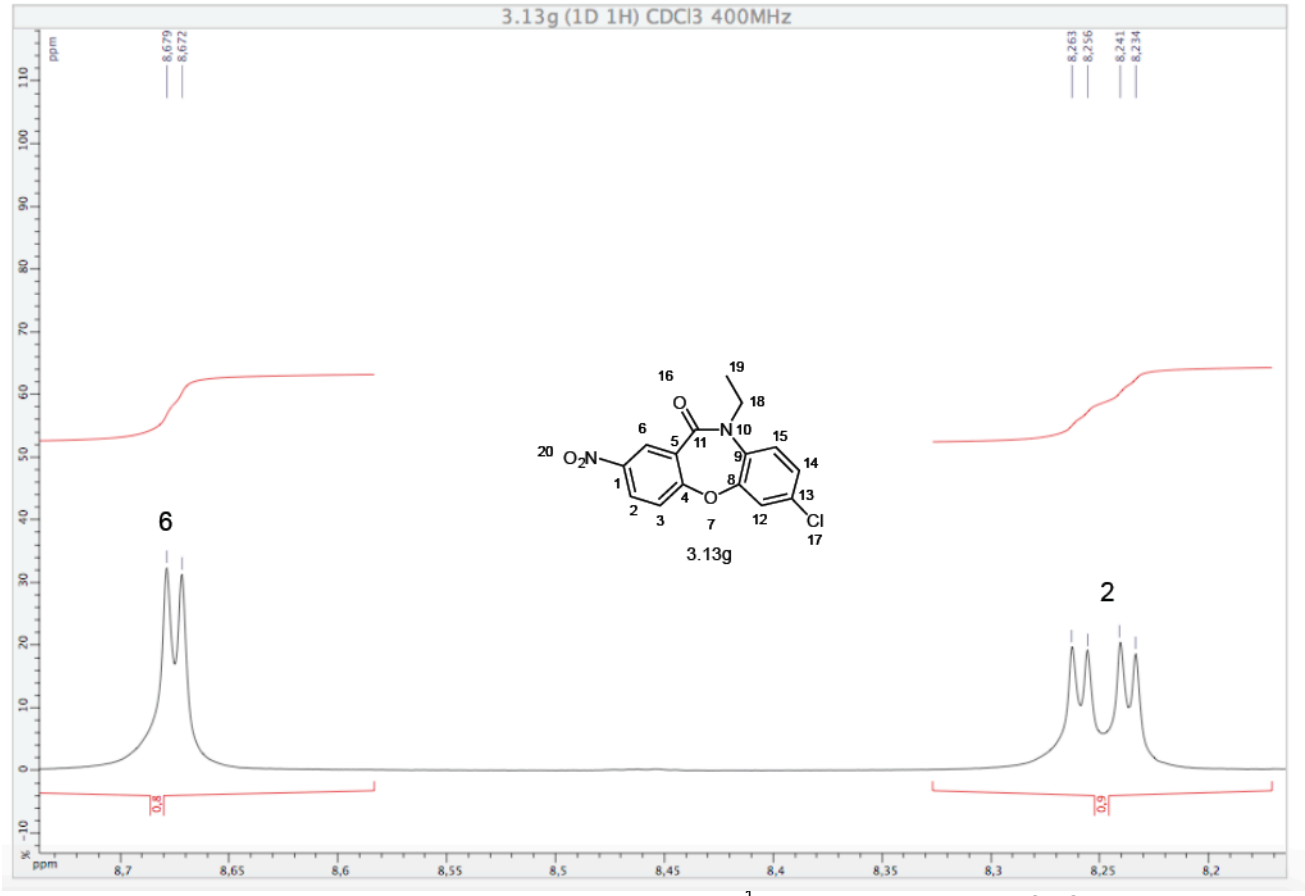


Figura AIII.49 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13g** ($CDCl_3$/400 MHz).

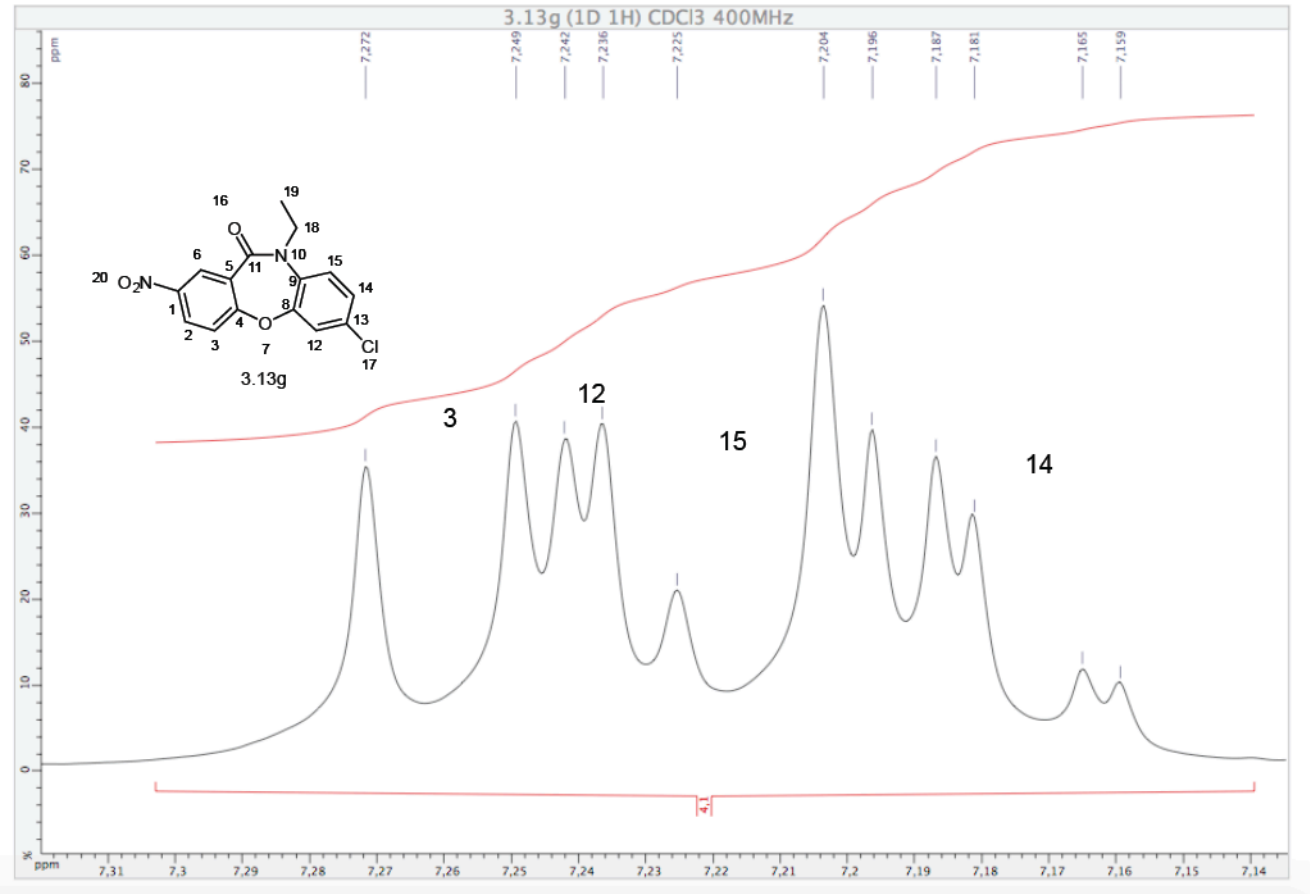


Figura AIII.50 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13g** ($CDCl_3$/400 MHz).

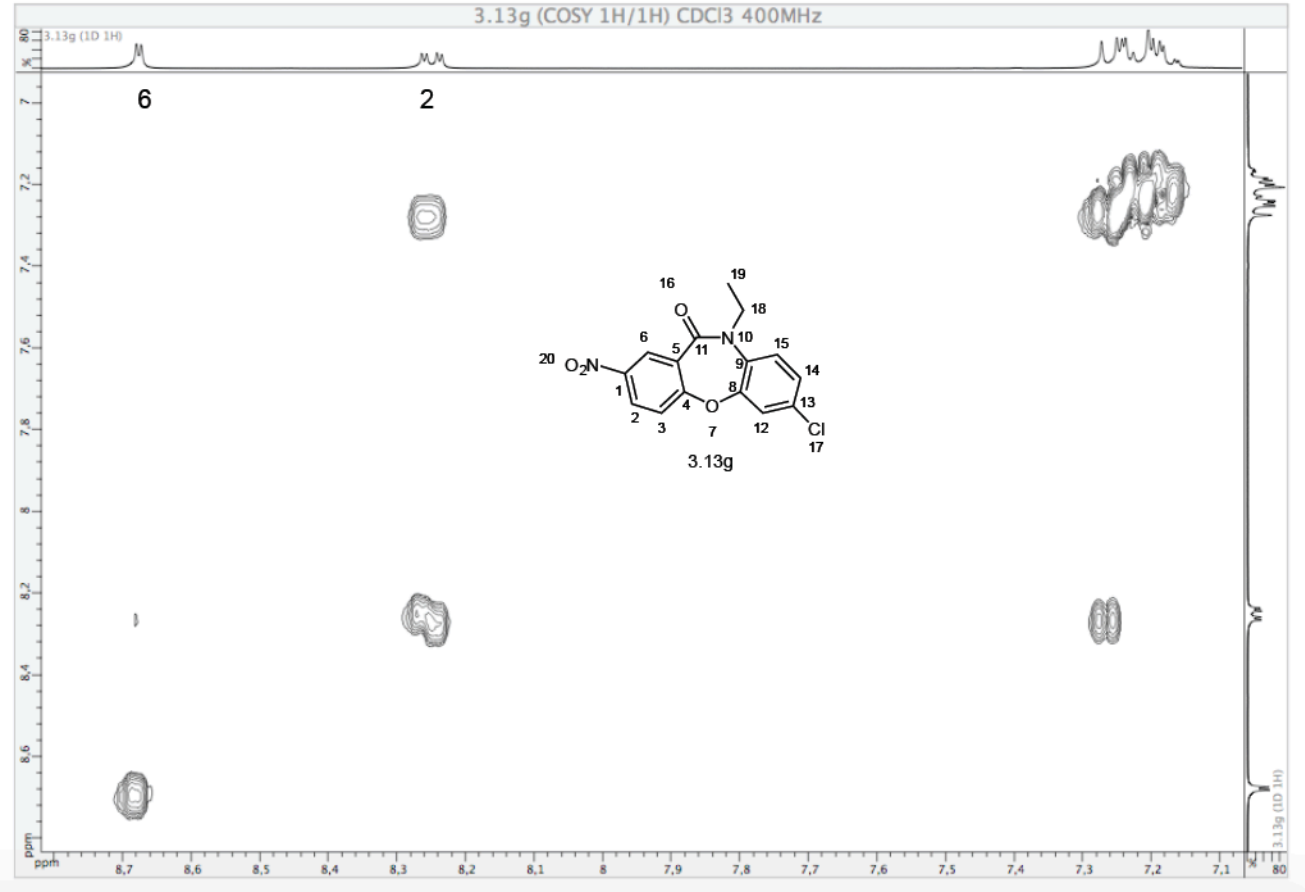


Figura AIII.51 – Mapa de contornos COSY do composto **3.13g** ($CDCl_3$/400 MHz).

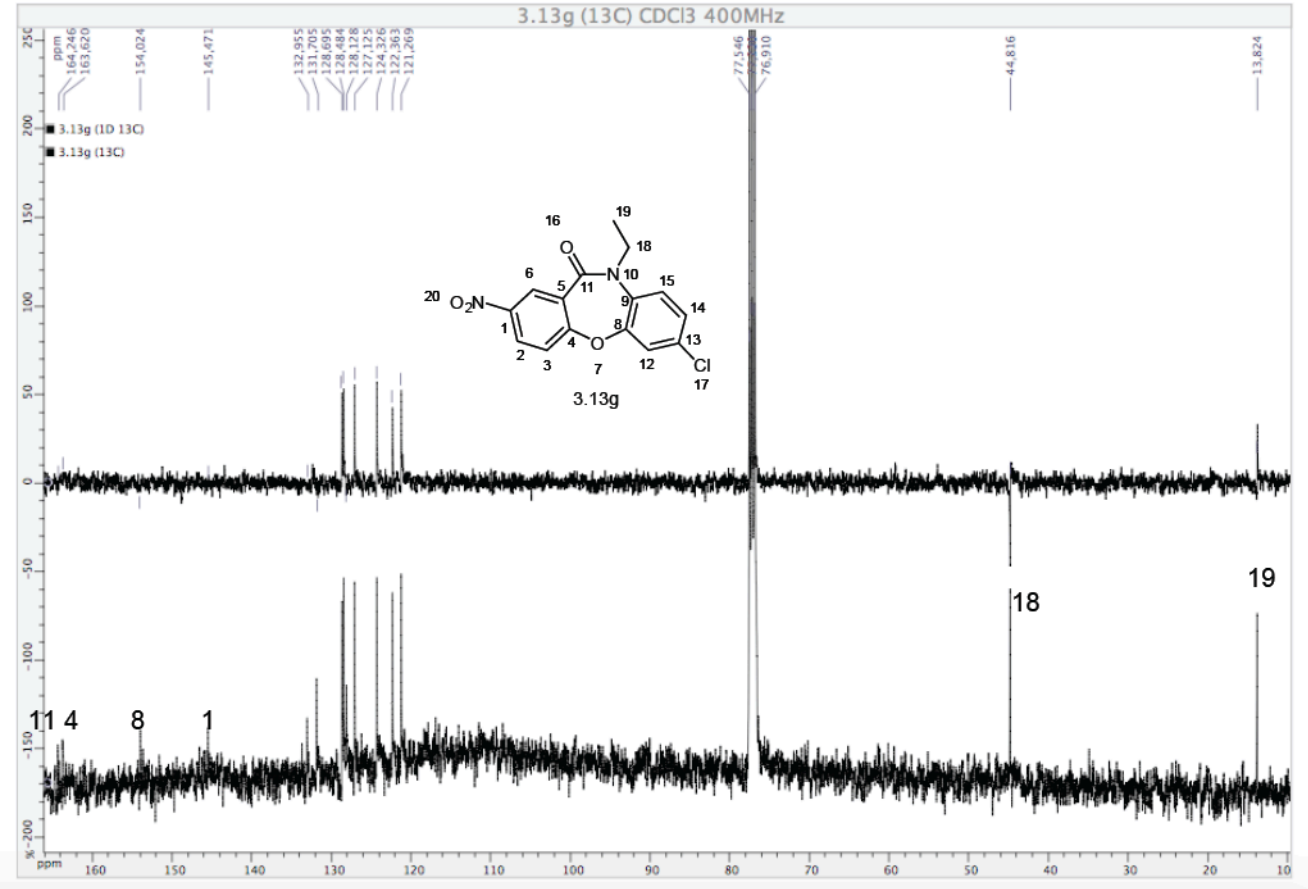


Figura AIII.52 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT-135 do composto **3.13g** ($CDCl_3$/100 MHz).

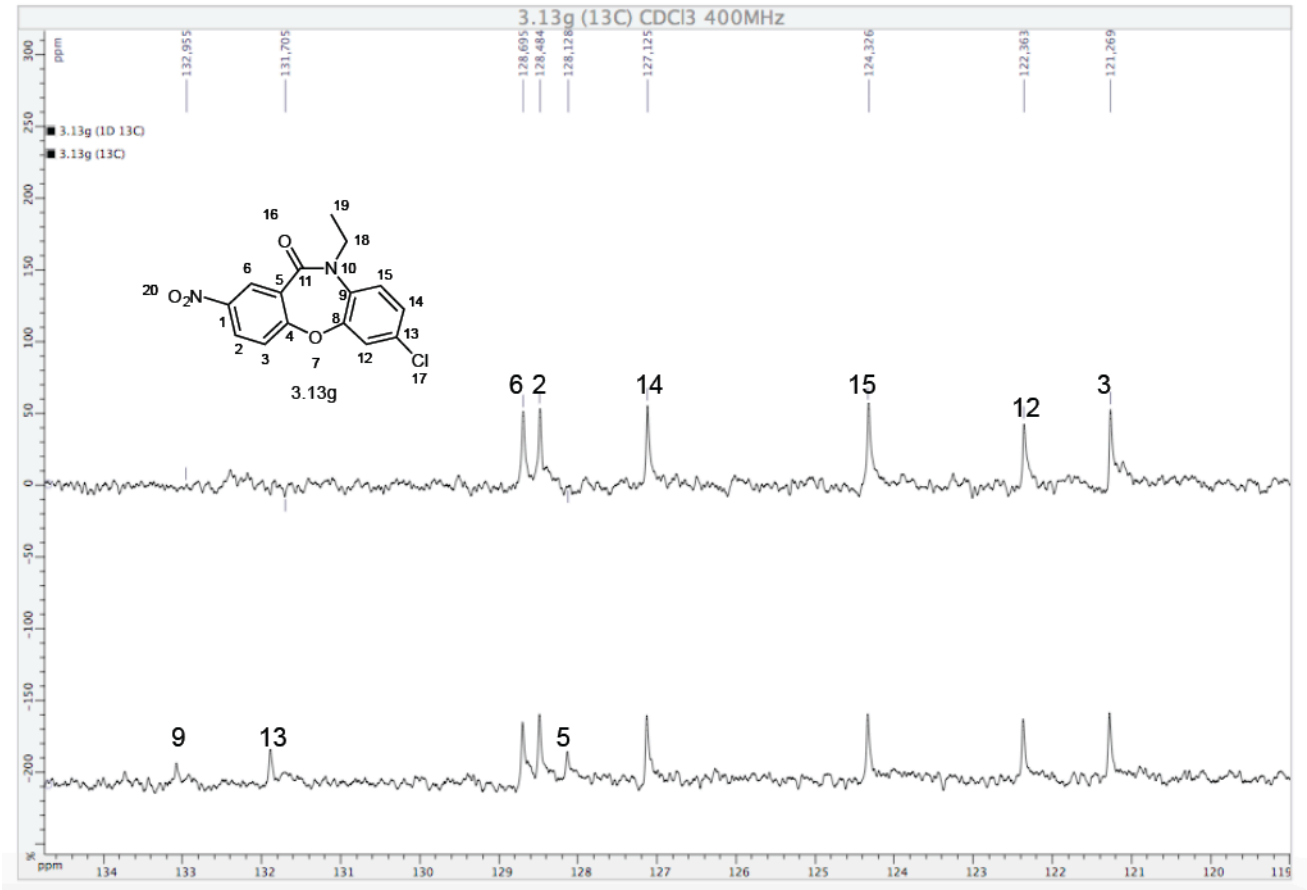


Figura AIII.53 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C e do sub-espectro DEPT-135 do composto **3.13g** ($CDCl_3$/100 MHz).

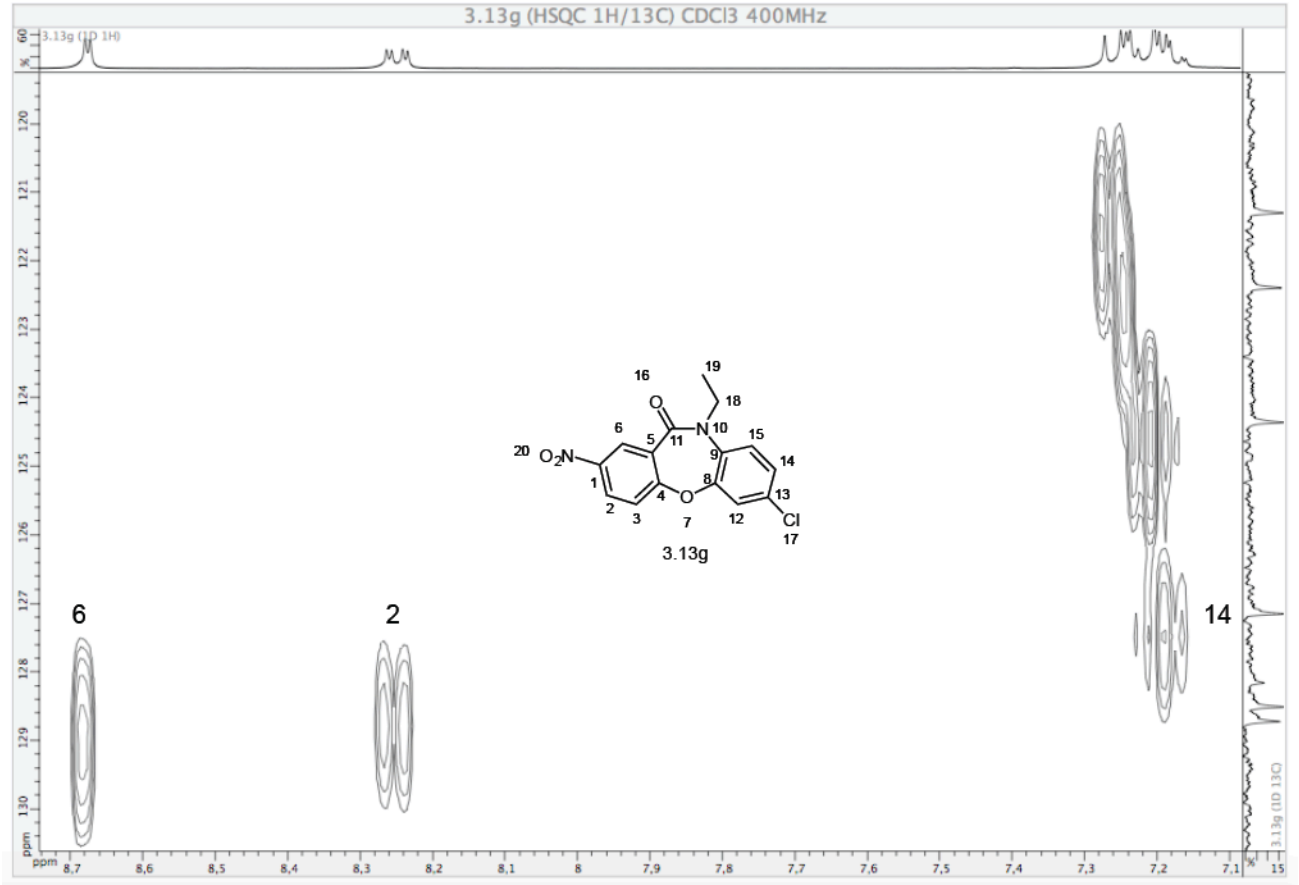


Figura AIII.54 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13g** ($CDCl_3$/400 MHz).

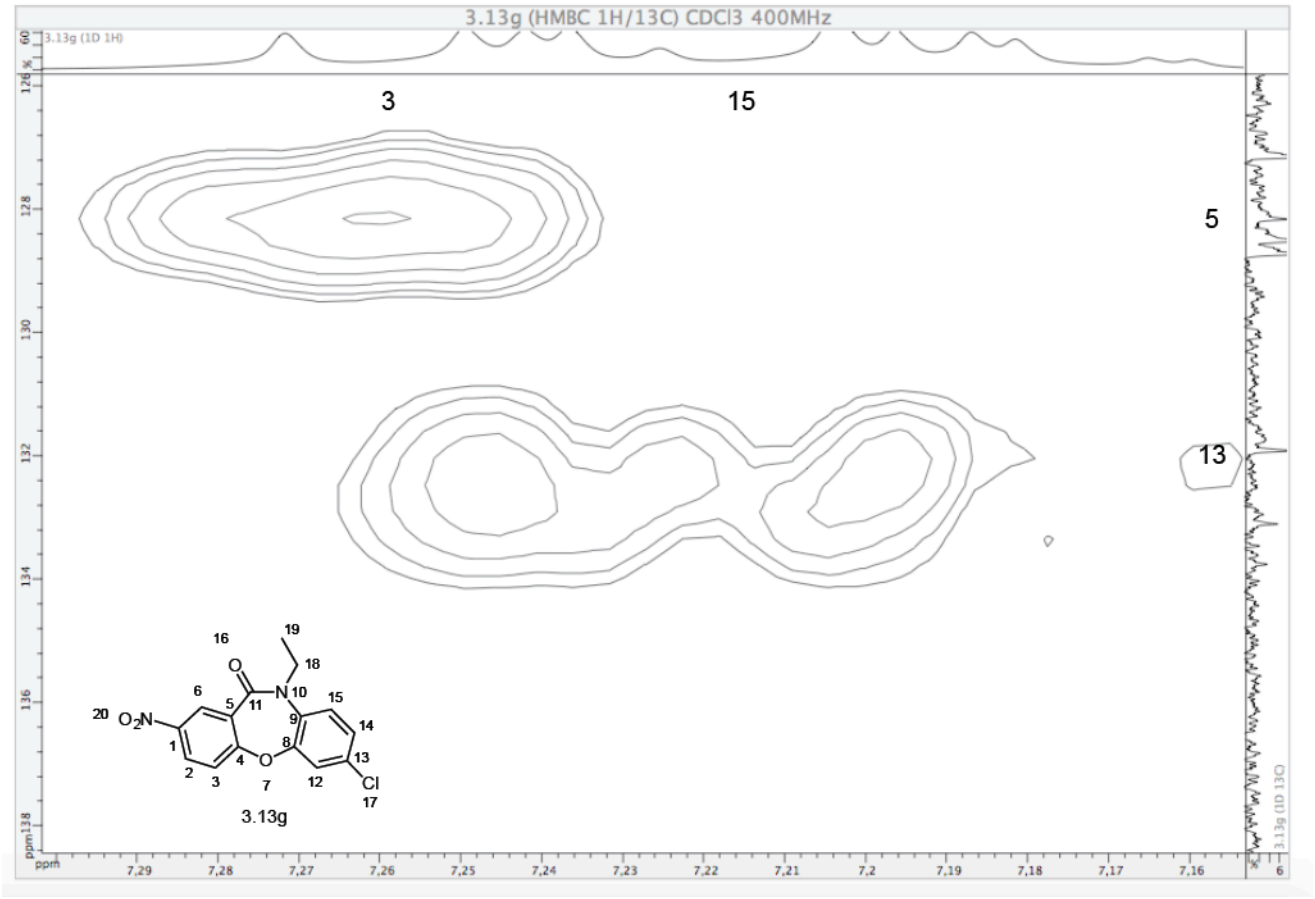


Figura AIII.55 – Mapa de contornos HMBC do composto **3.13g** ($CDCl_3$/400 MHz).

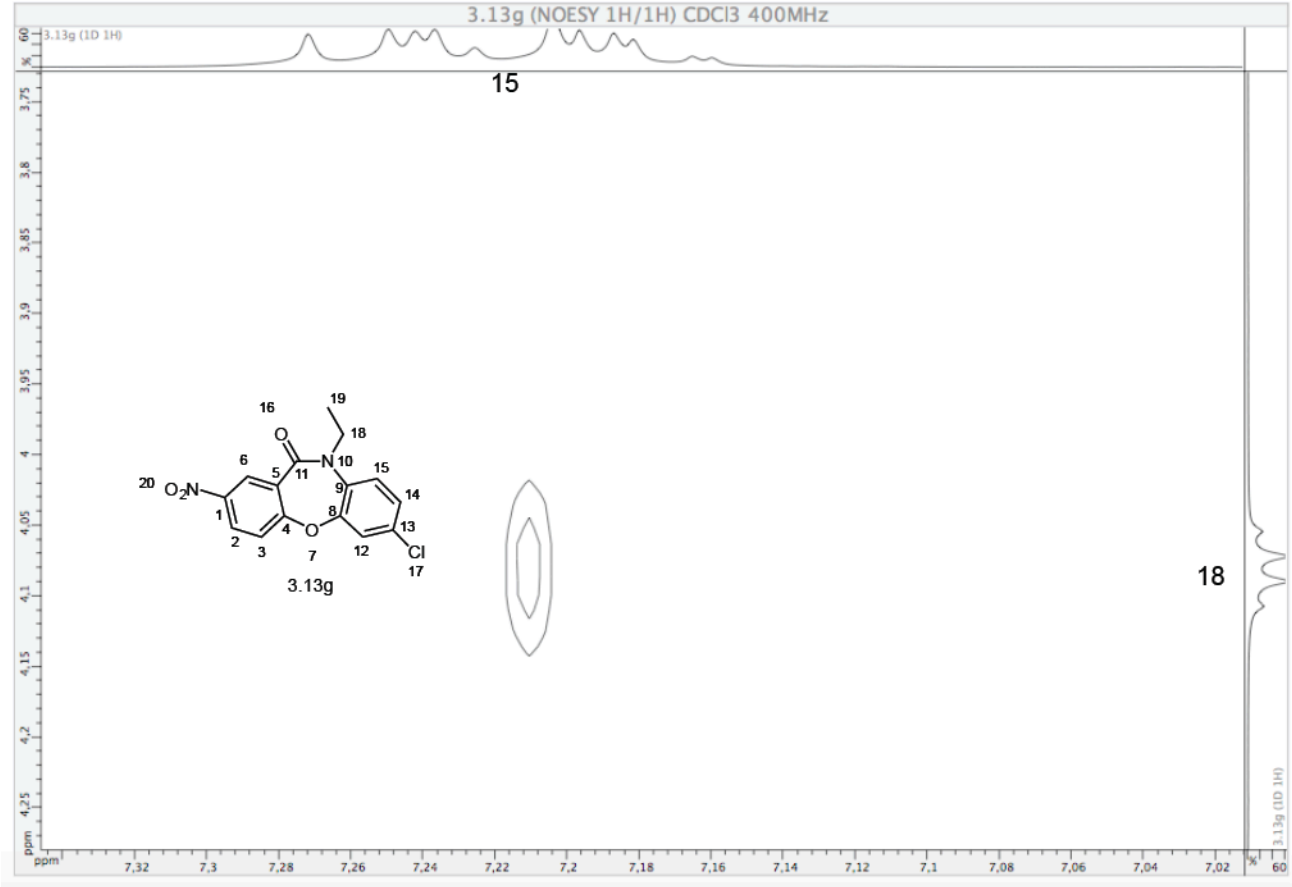


Figura AIII.56 – Mapa de contornos NOESY do composto **3.13g** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 3.13h

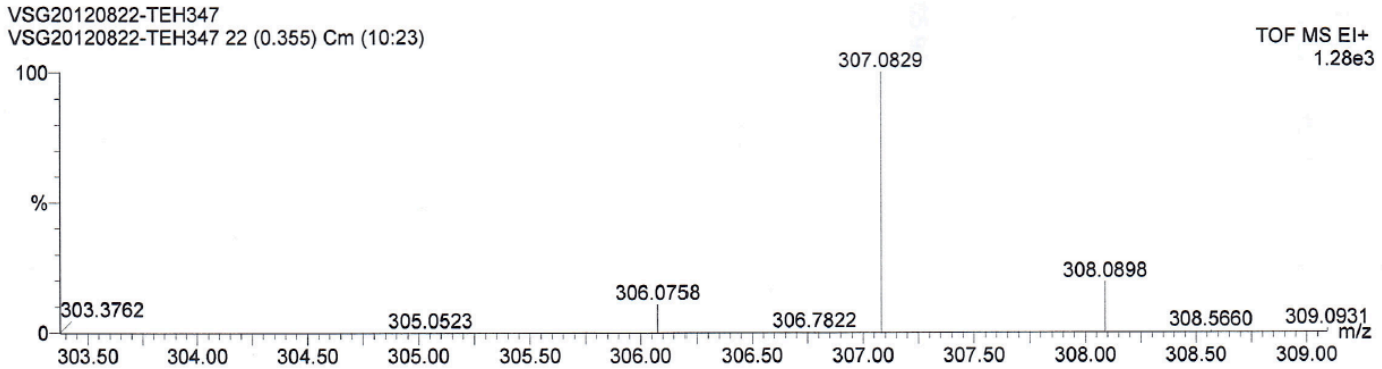


Figura AIII.57 – Espectro de massas do composto **3.13h** (EI).

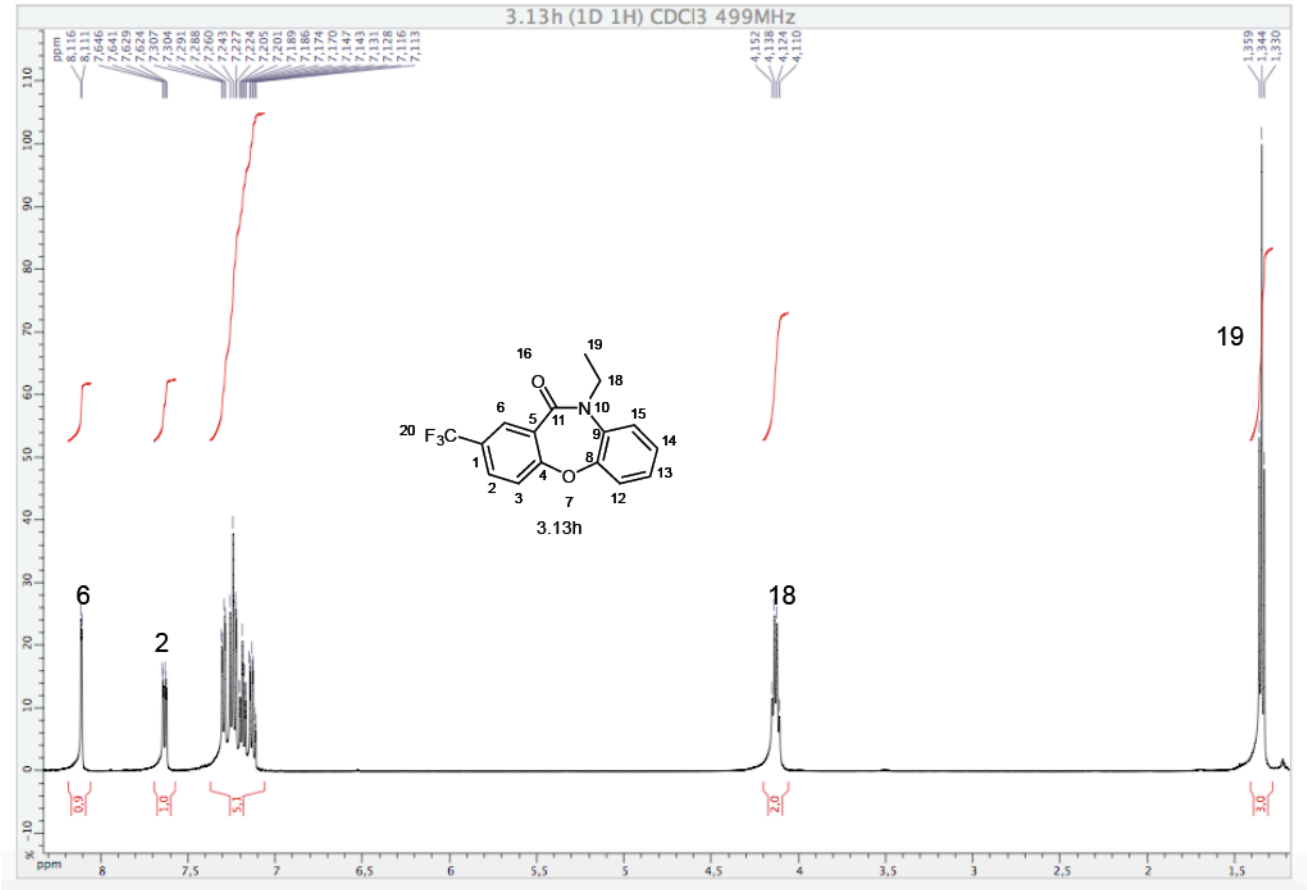


Figura AIII.58 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13h** ($CDCl_3$/500 MHz).

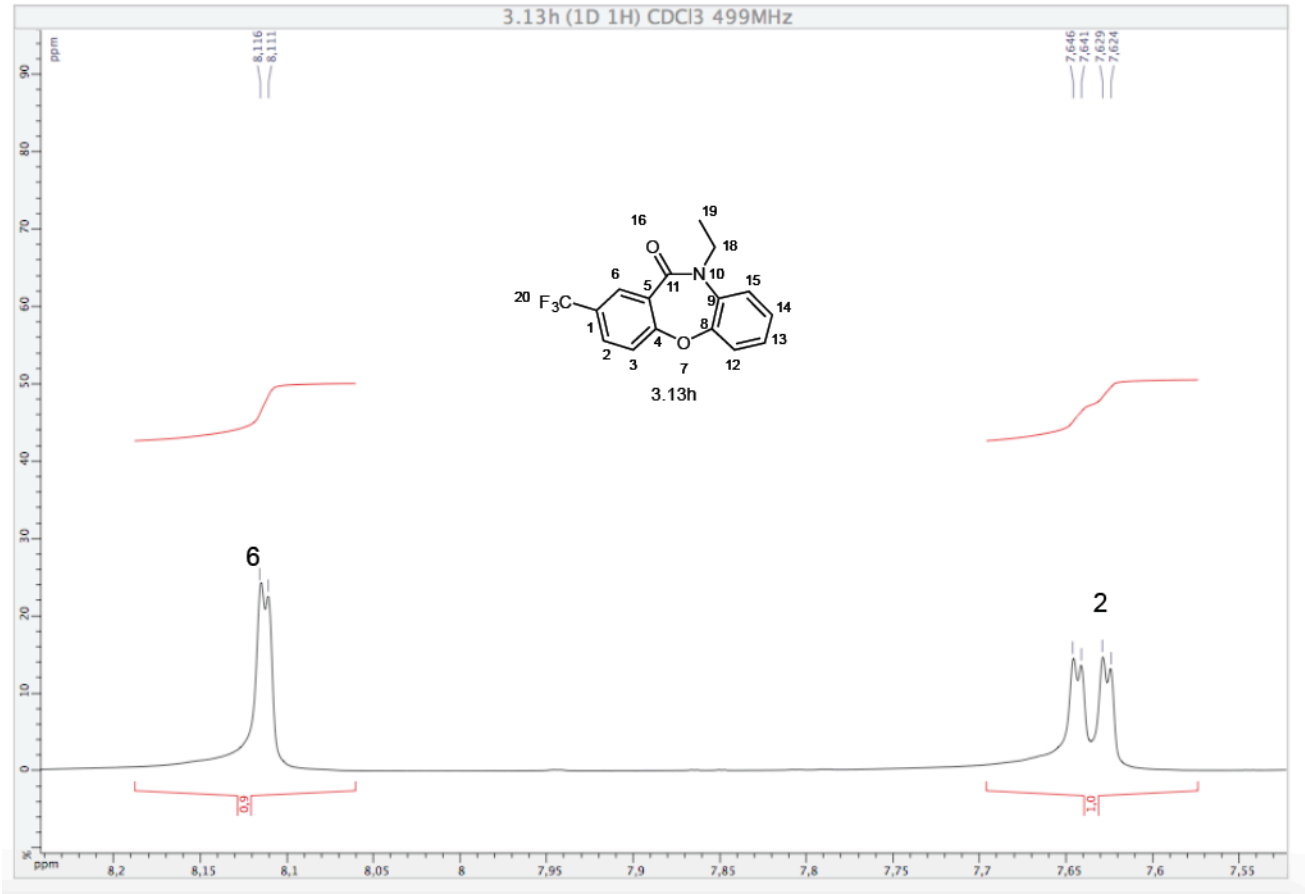


Figura AIII.59 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13h** ($CDCl_3$/500 MHz).

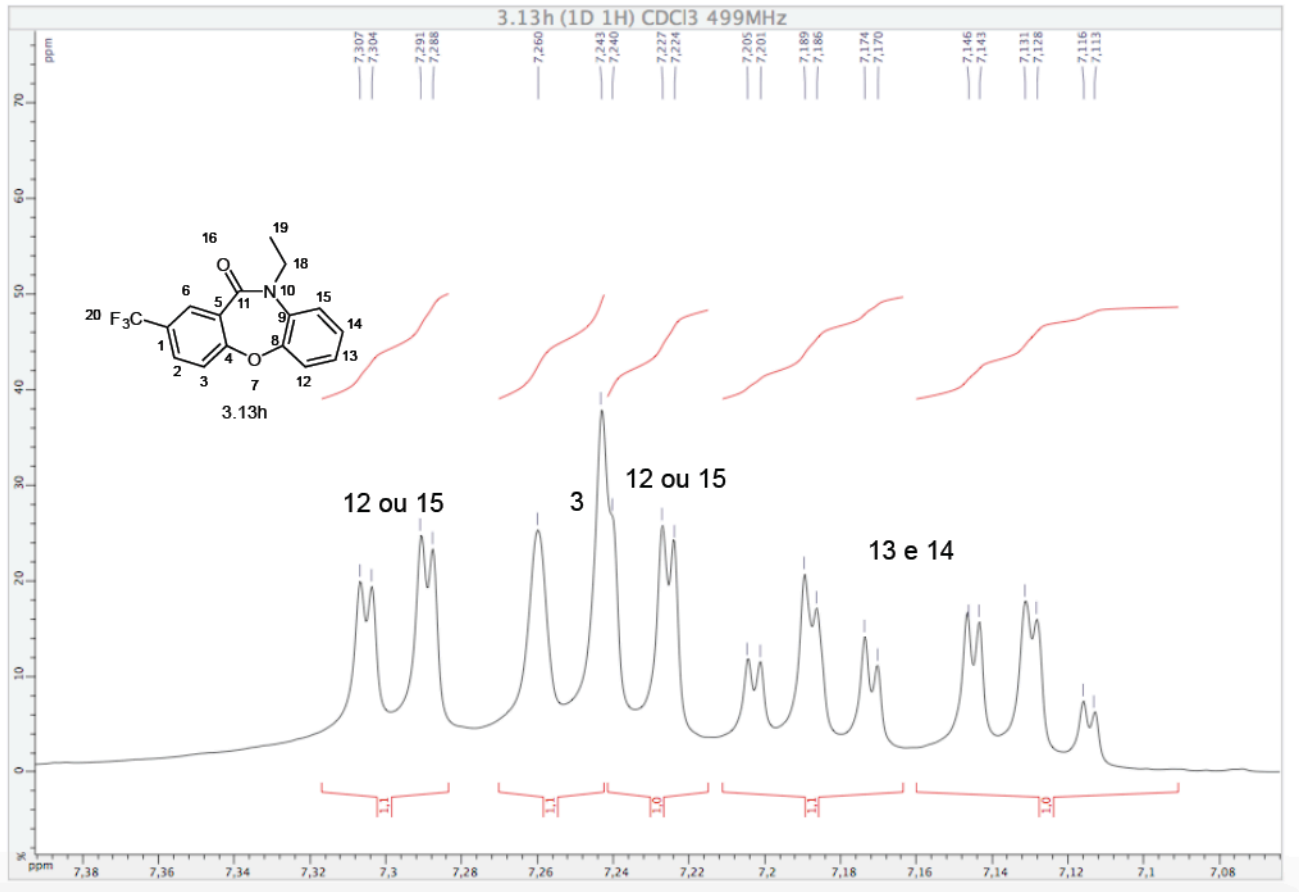


Figura AIII.60 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13h** ($CDCl_3$/500 MHz).

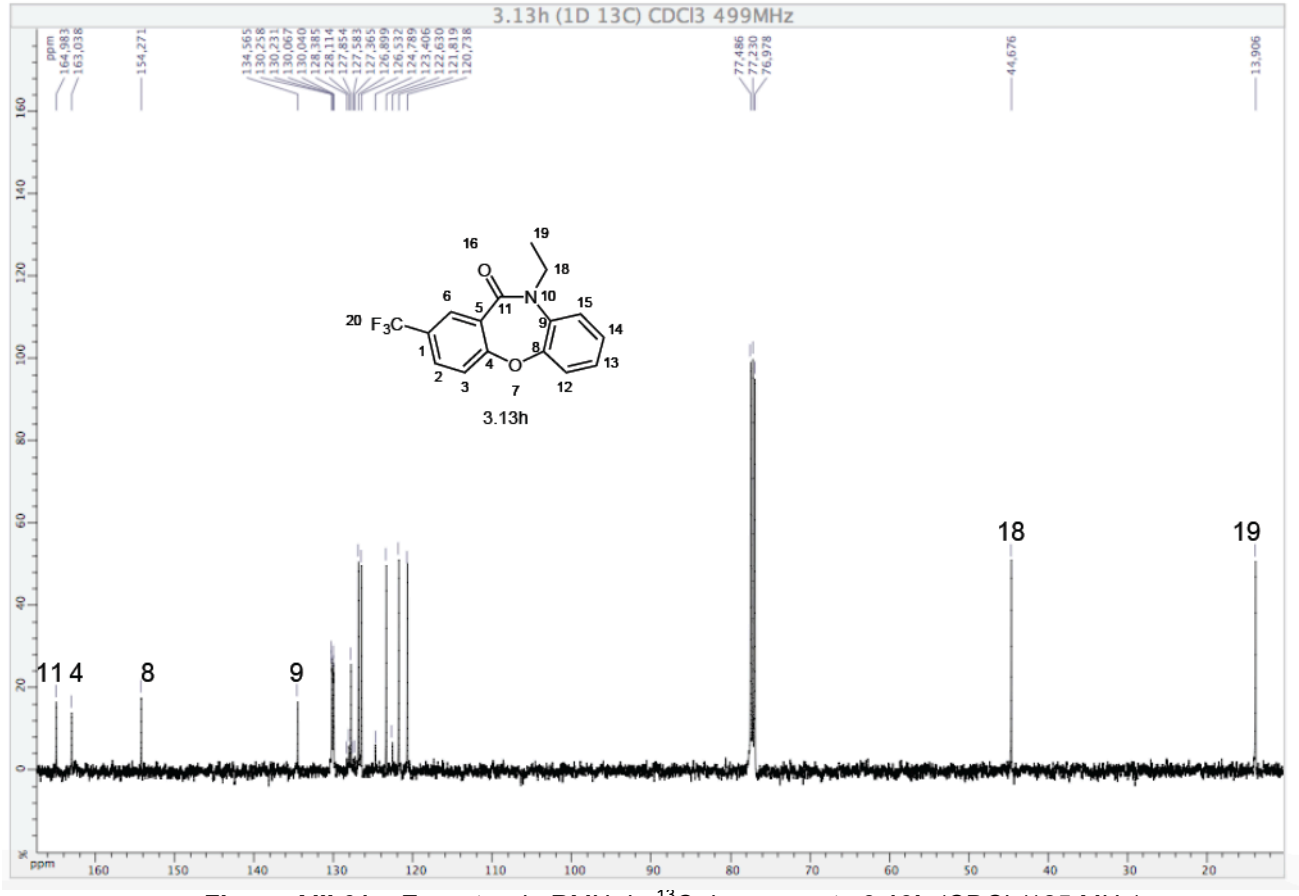


Figura AIII.61 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13h** ($CDCl_3$/125 MHz).

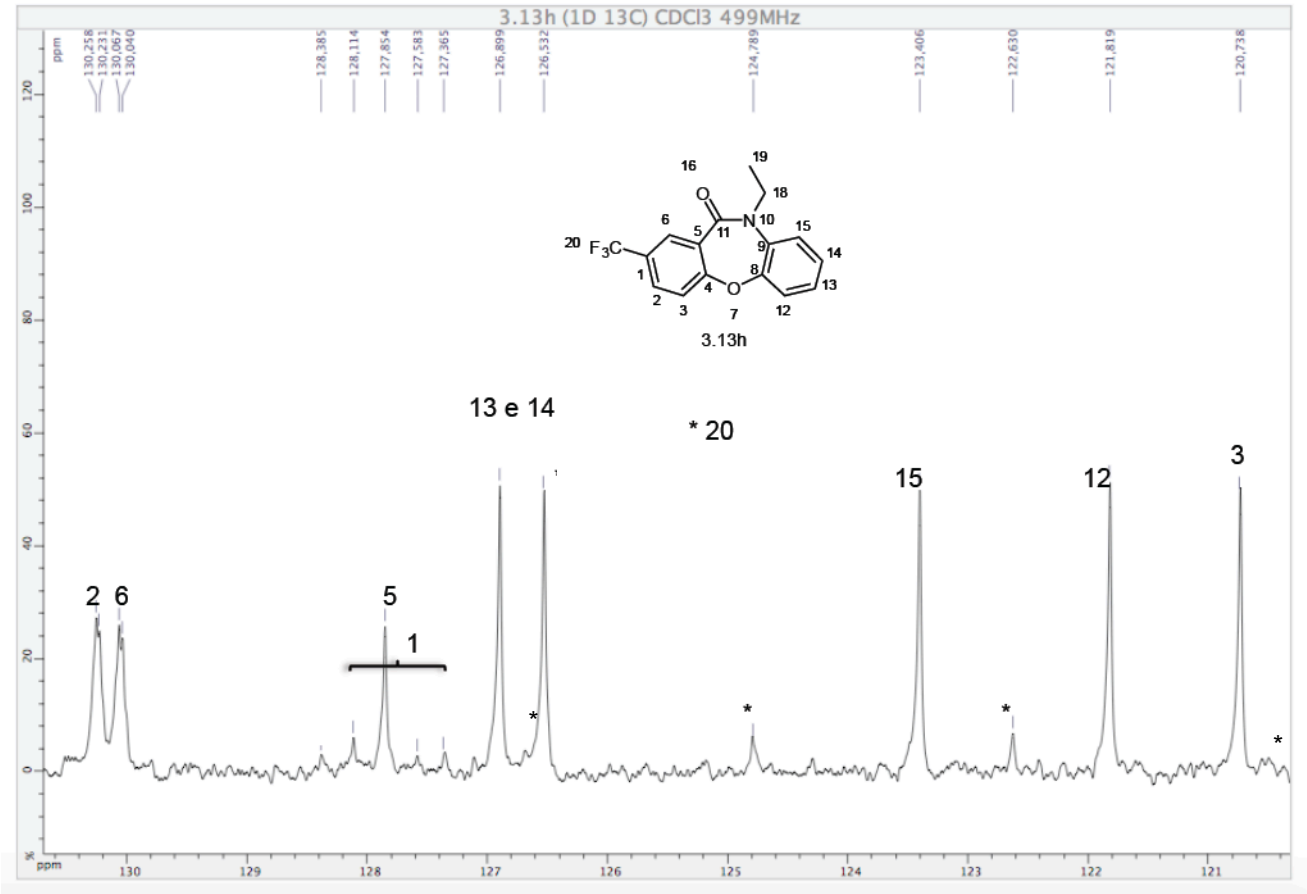


Figura AIII.62 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13h** ($CDCl_3$/125 MHz).

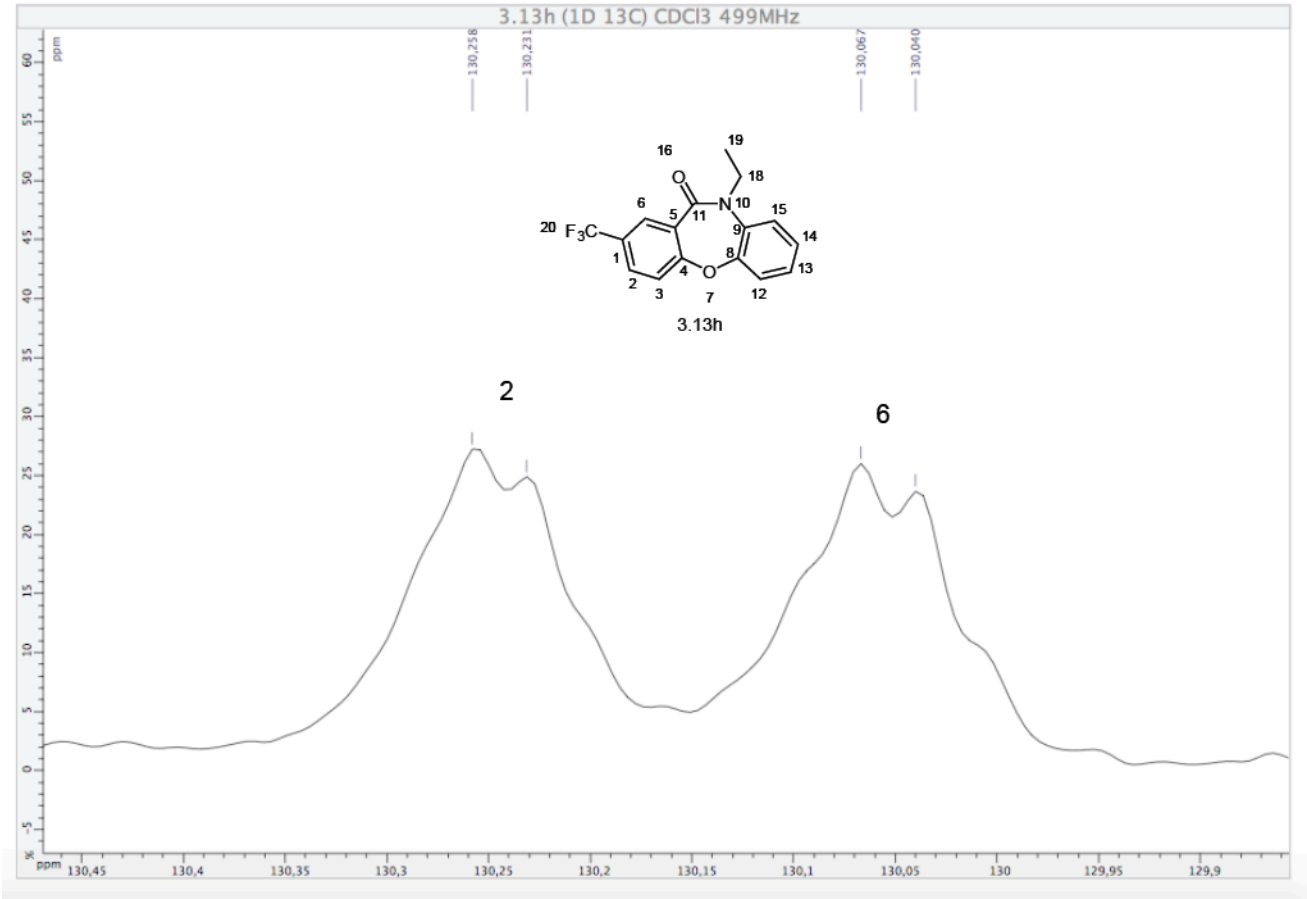


Figura AIII.63 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13h** ($CDCl_3$/125 MHz).

Composto 3.13i

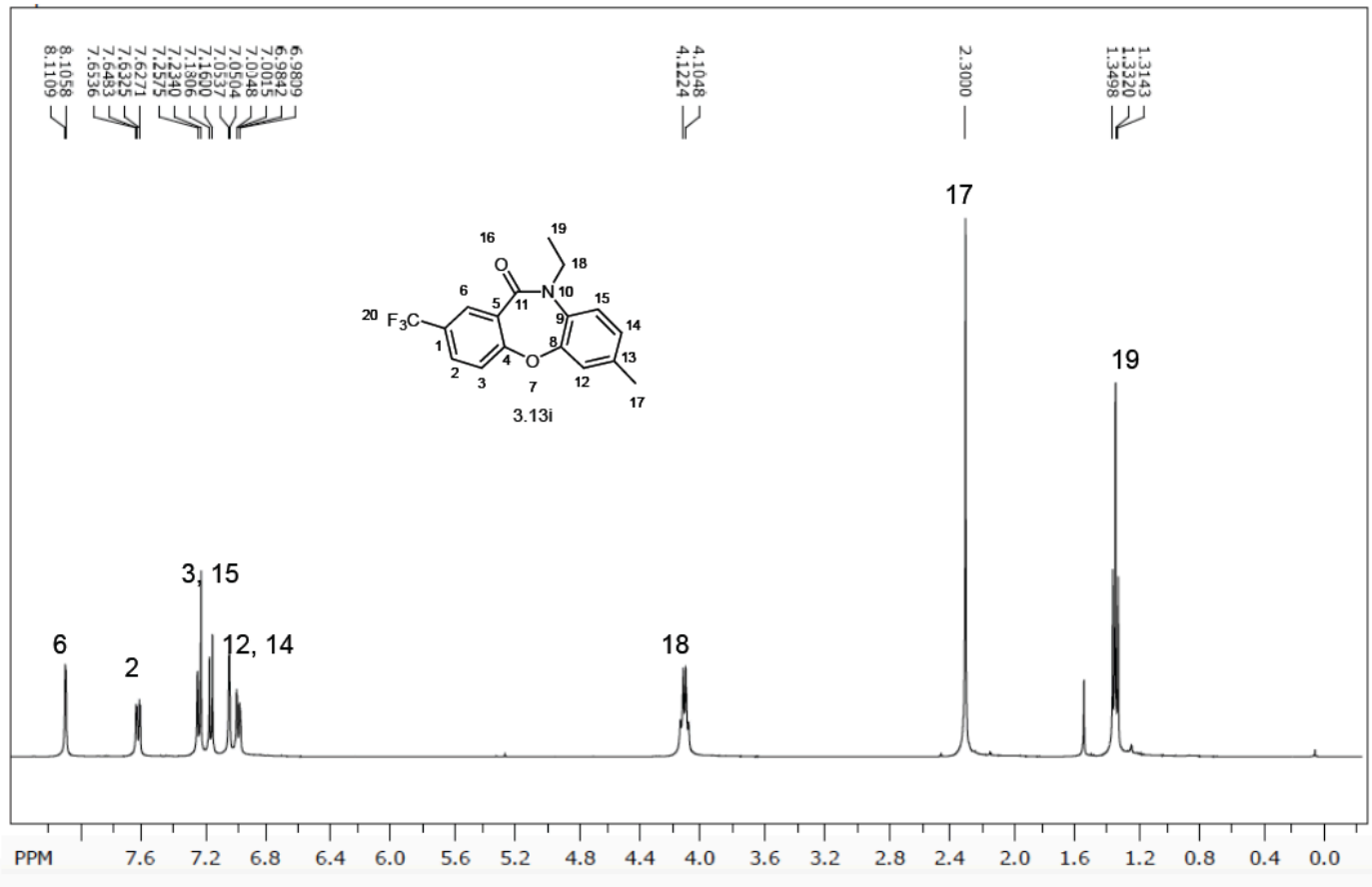


Figura AIII.64 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13i** ($CDCl_3$/400 MHz).

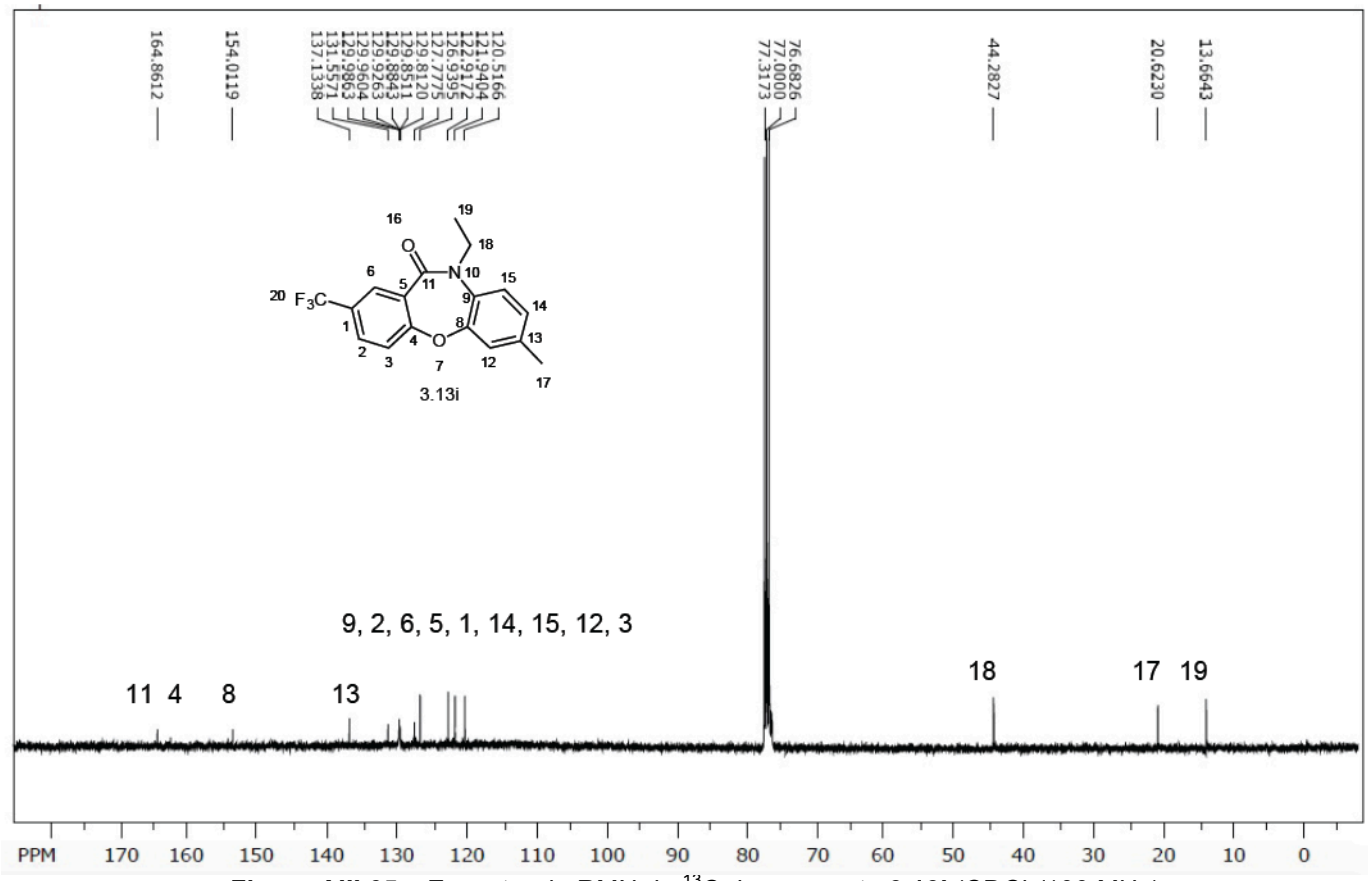


Figura AIII.65 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13i** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 3.13j

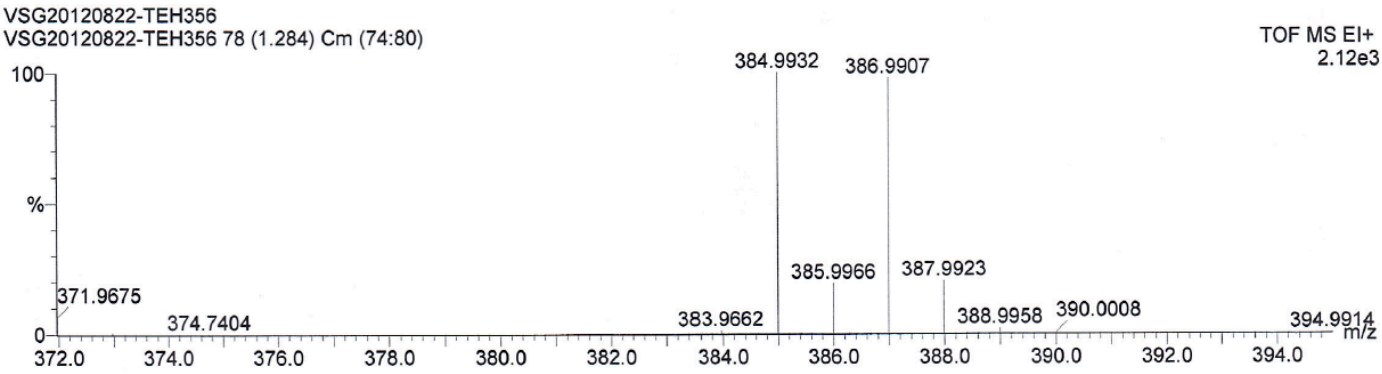


Figura AIII.66 – Espectro de massas do composto **3.13j** (EI).

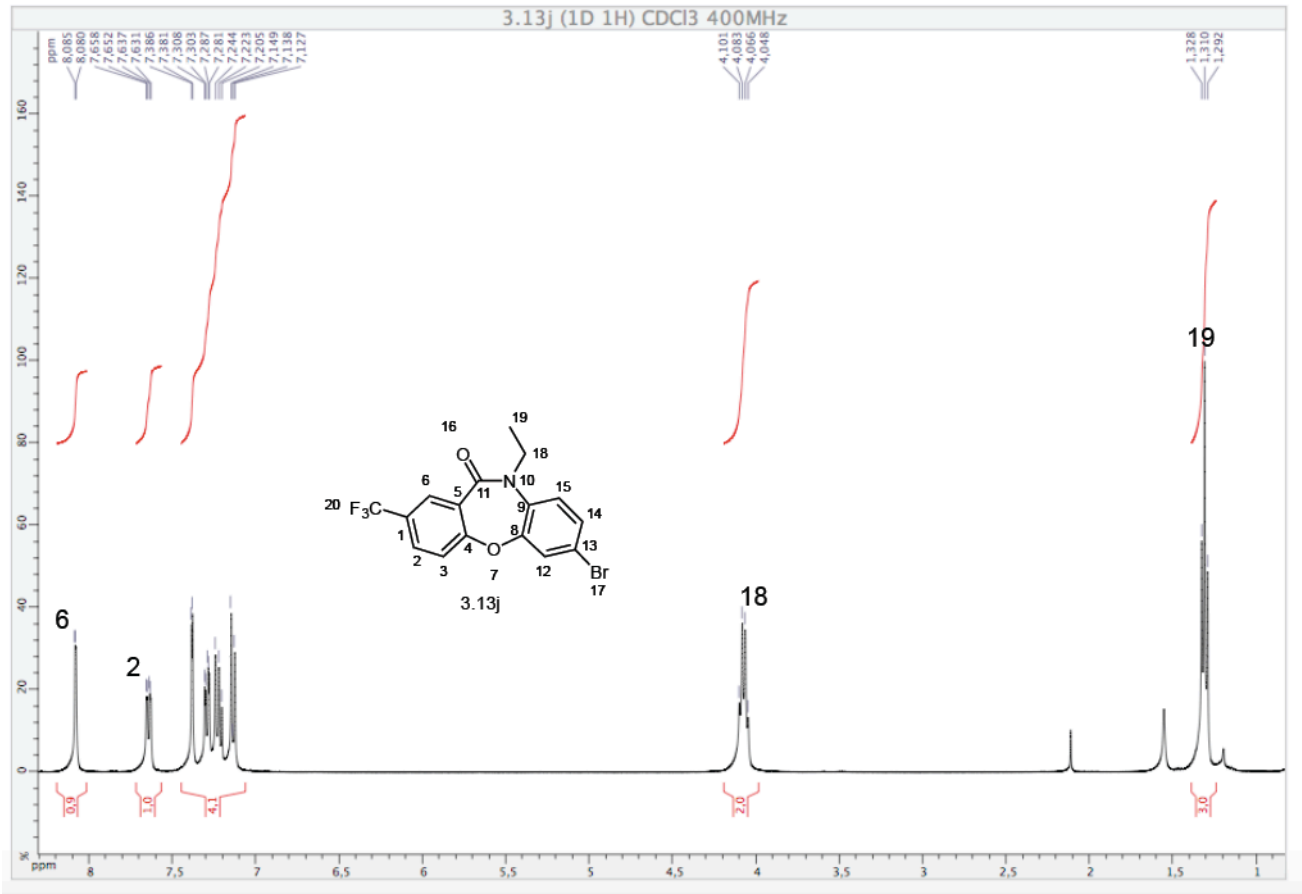


Figura AIII.67 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13j** ($CDCl_3$/400 MHz).

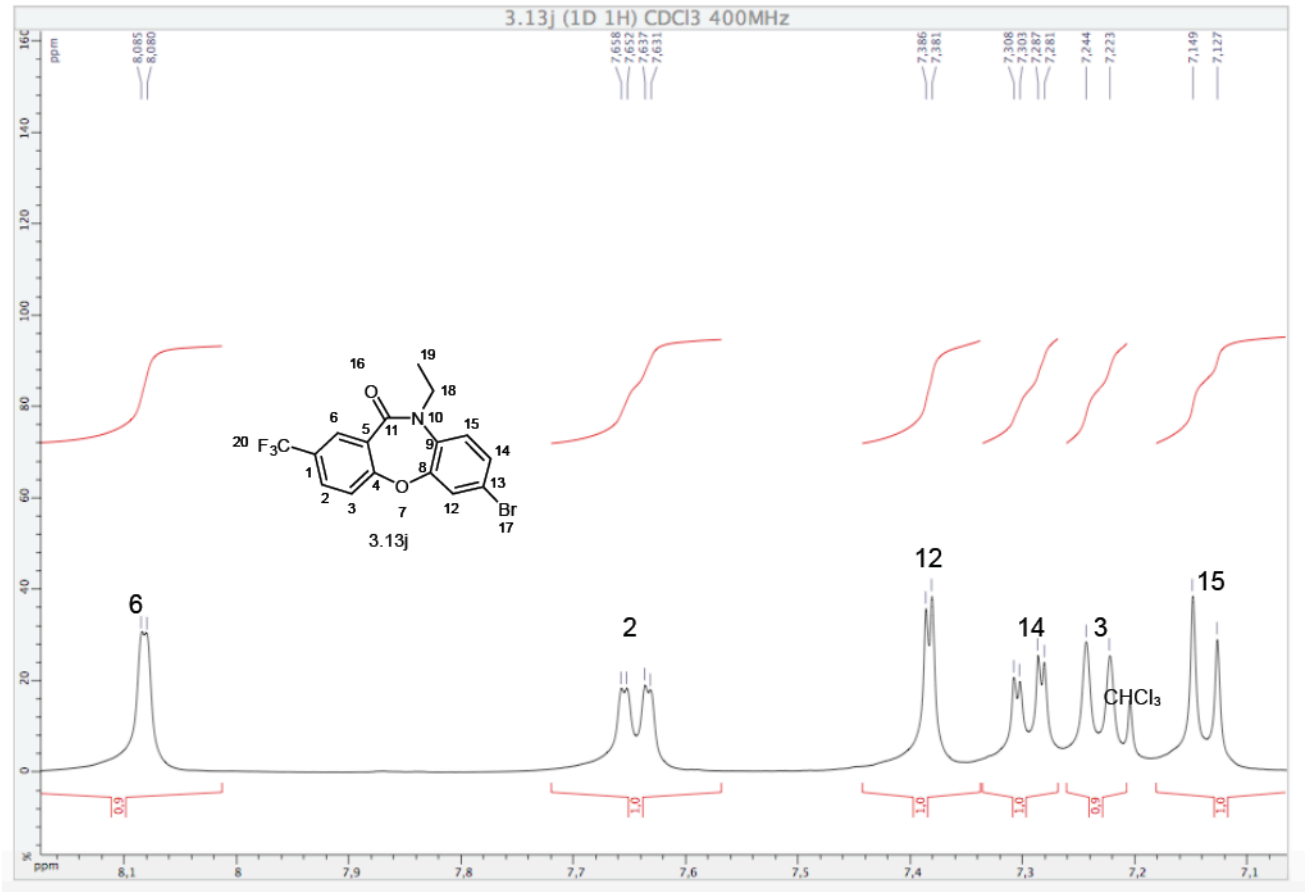


Figura AIII.68 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13j** ($CDCl_3$/400 MHz).

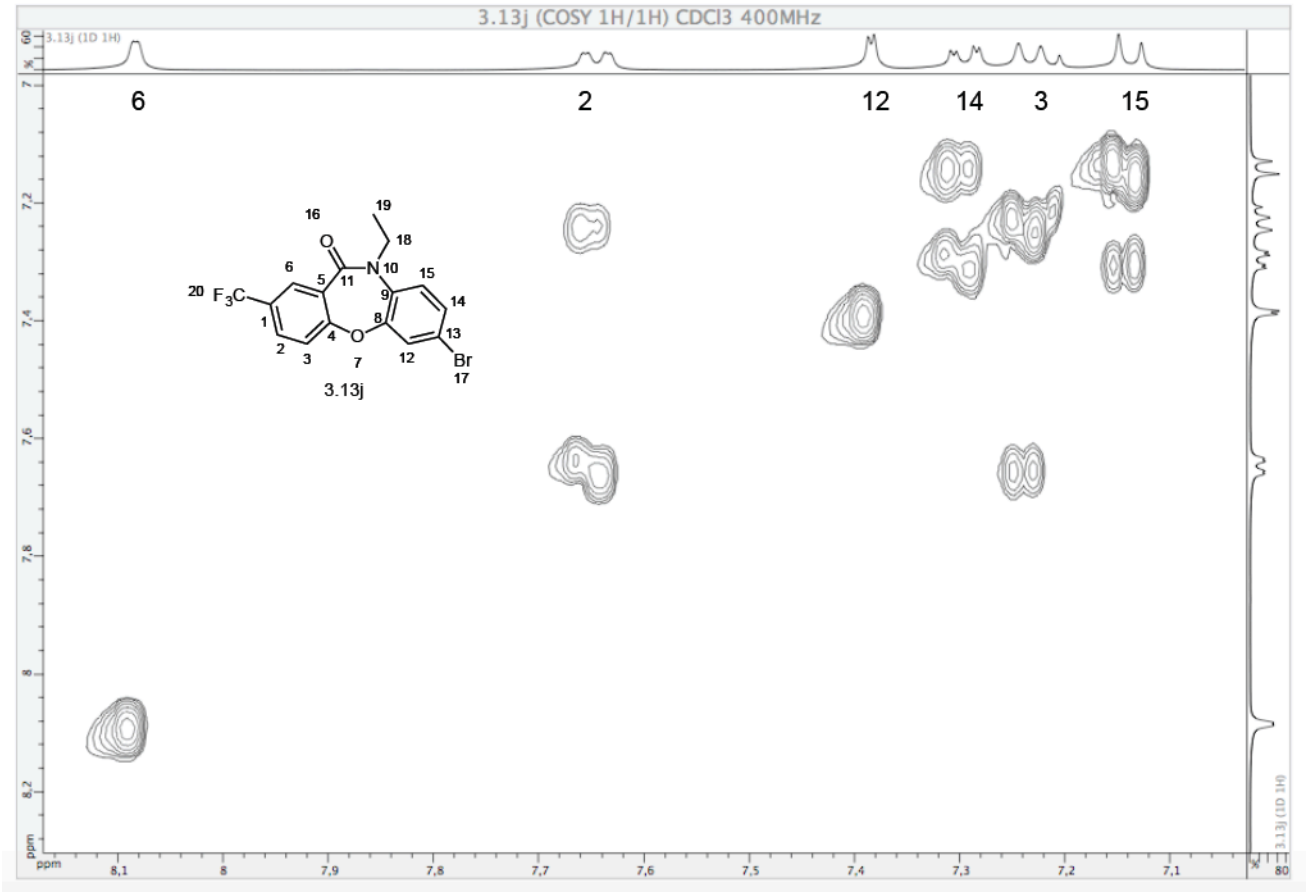


Figura AIII.69 – Mapa de contornos COSY do composto **3.13j** ($CDCl_3$/400 MHz).

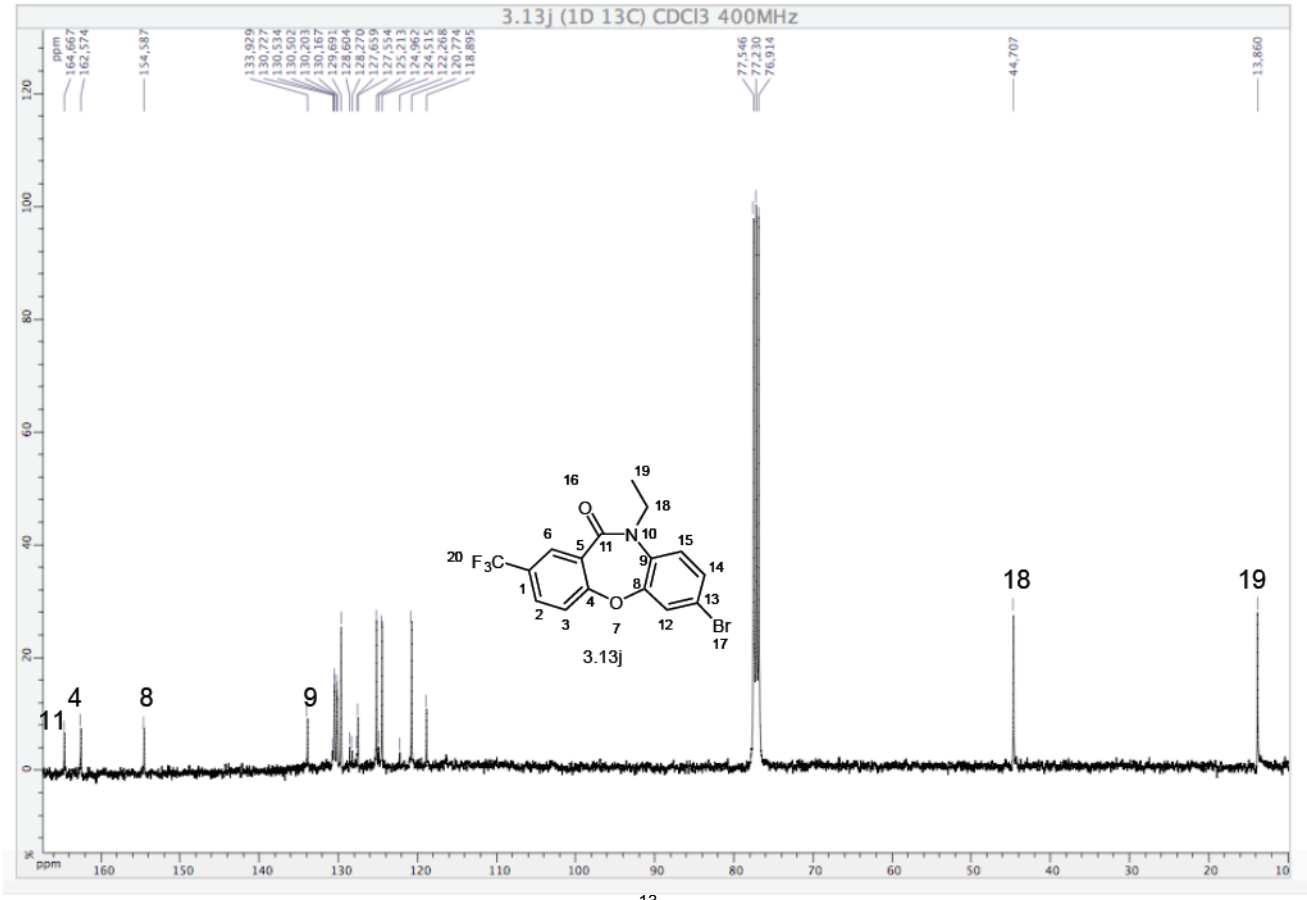


Figura AIII.70 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13j** ($CDCl_3$/100 MHz).

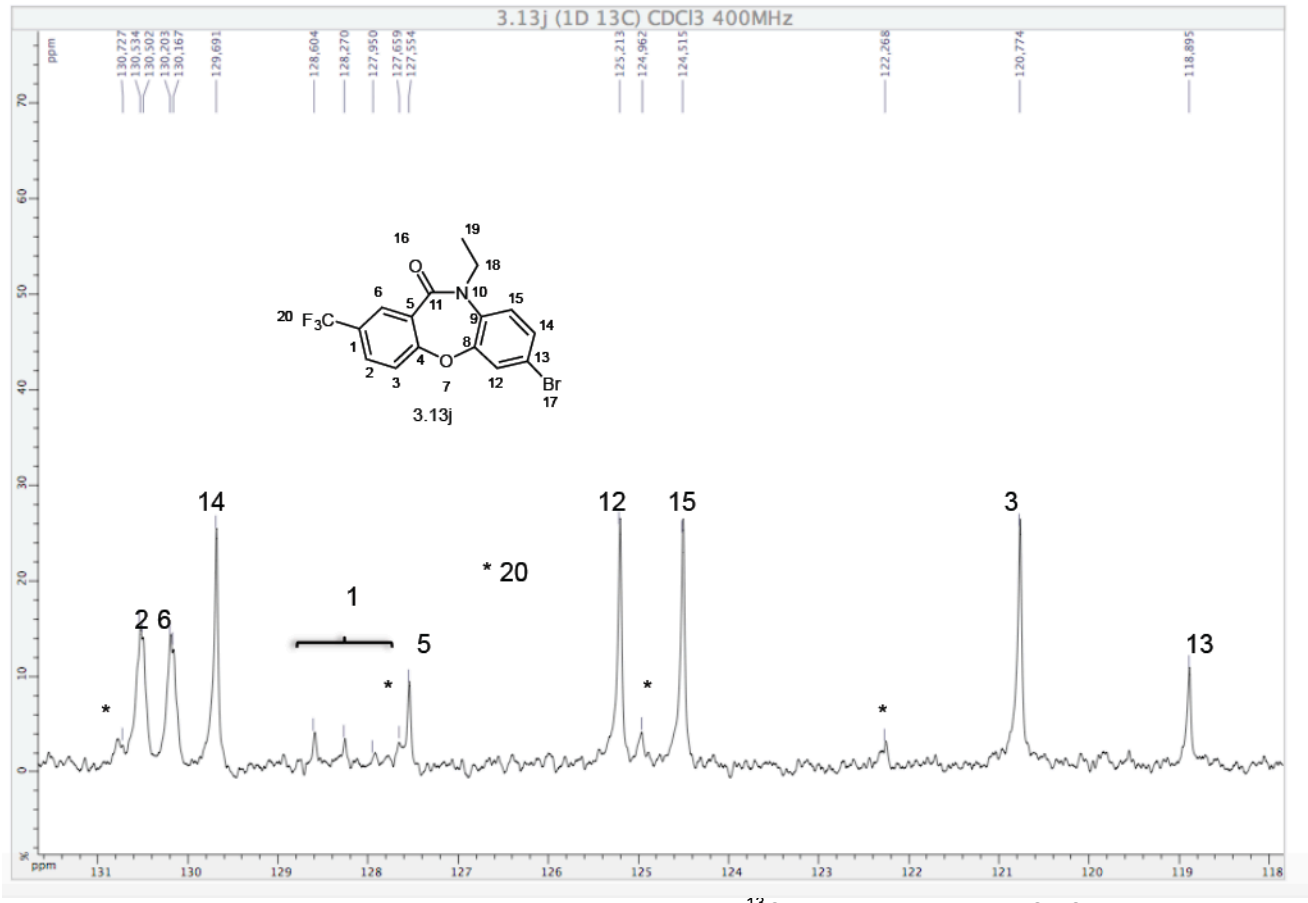


Figura AIII.71 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13j** ($CDCl_3$/100 MHz).

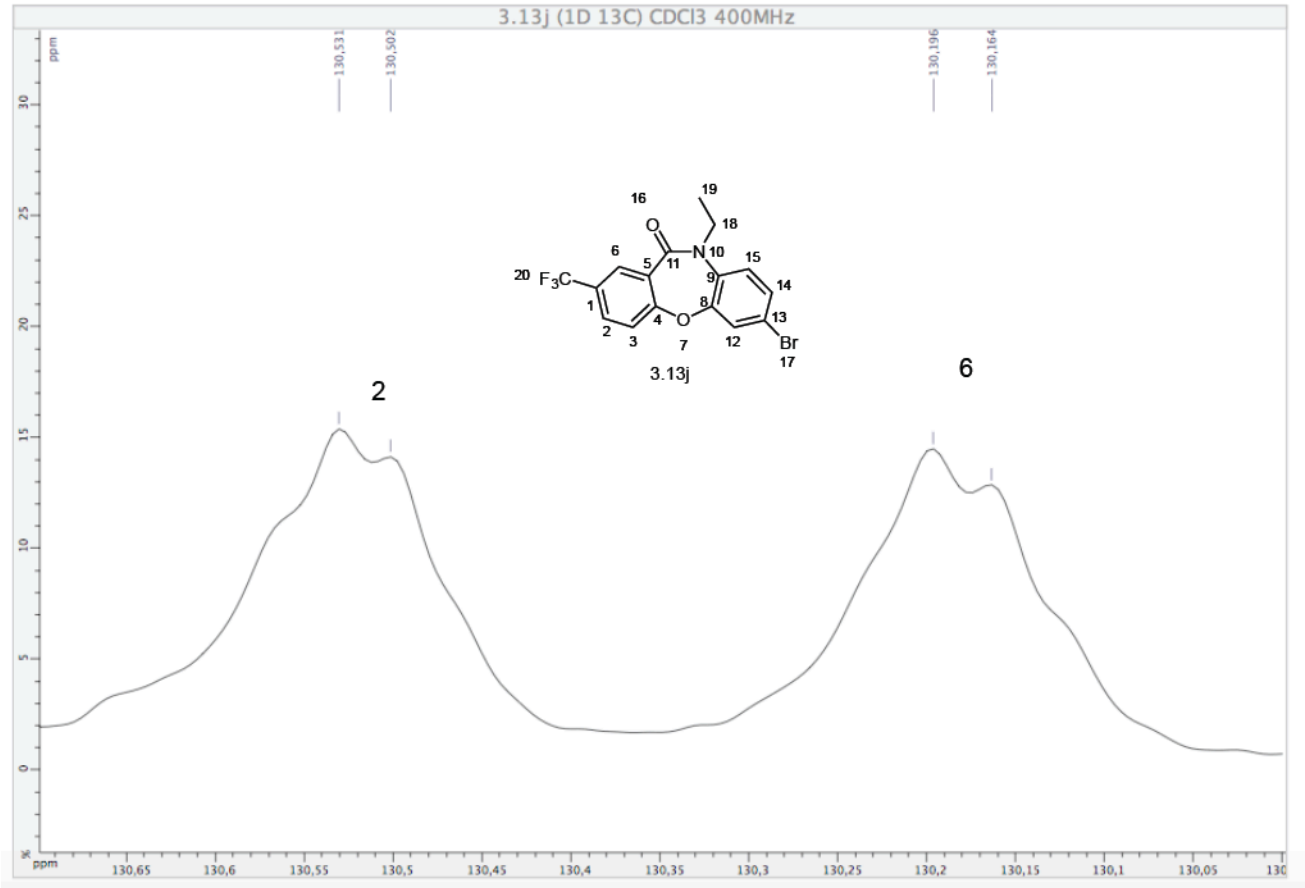


Figura AIII.72 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13j** ($CDCl_3$/100 MHz).

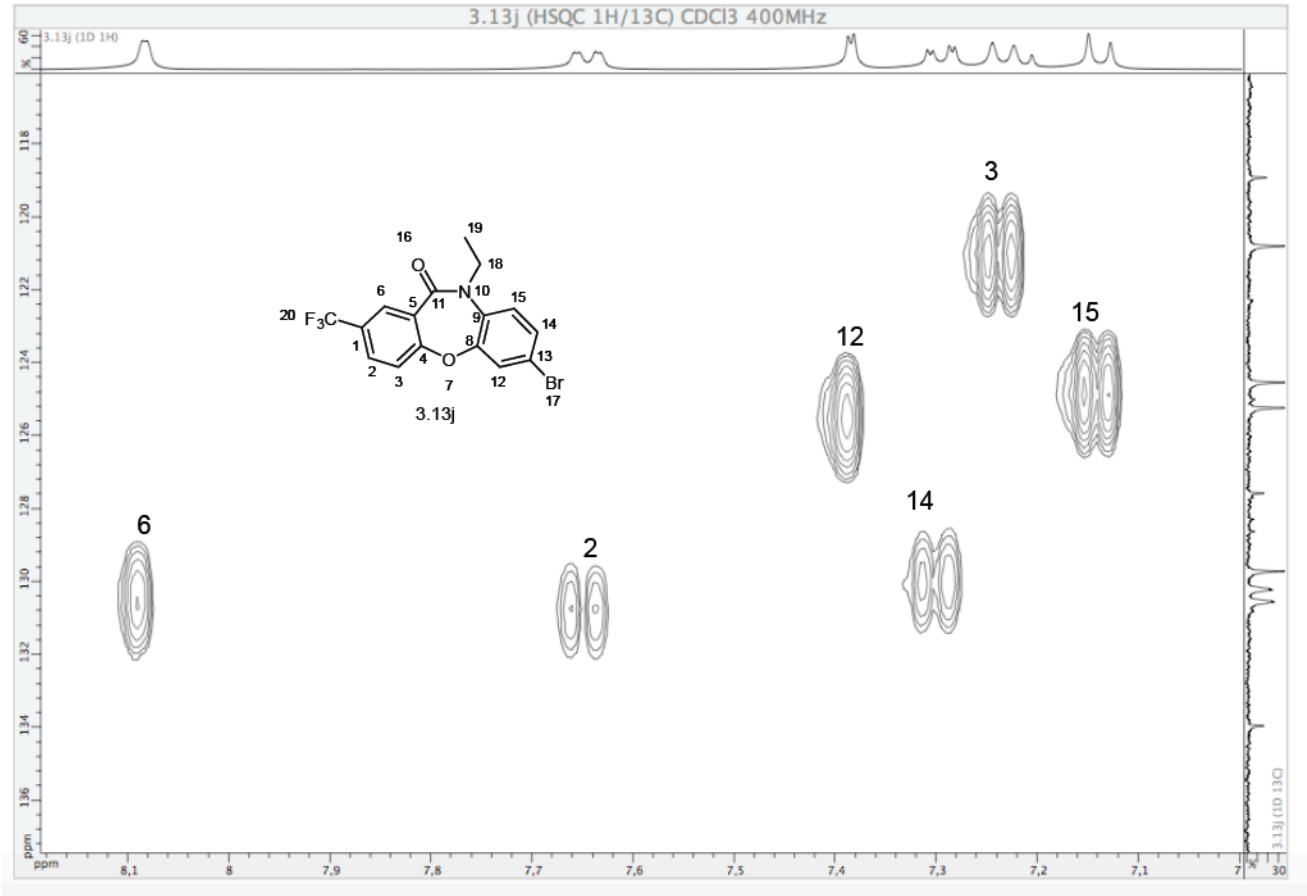


Figura AIII.73 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13j** ($CDCl_3$/400 MHz).

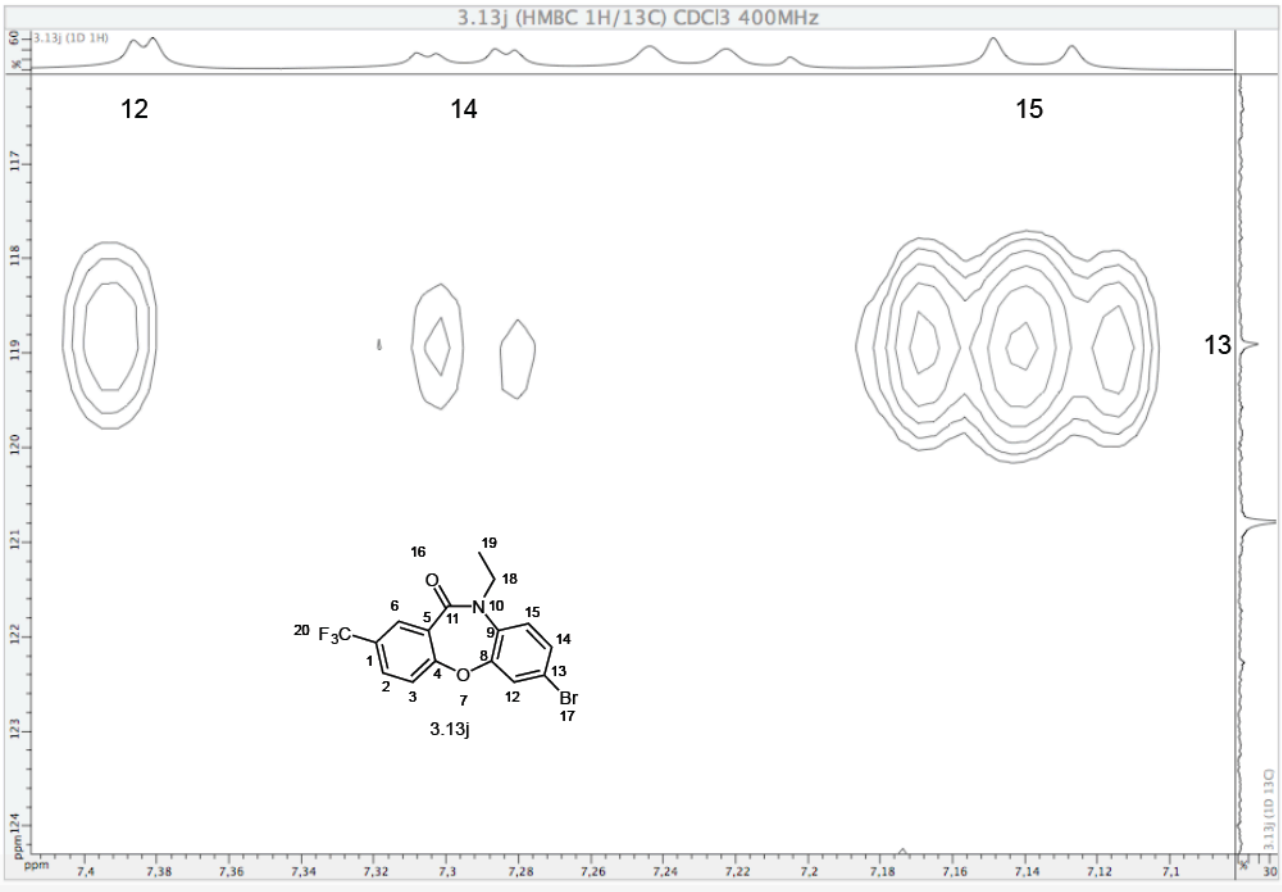


Figura AIII.74 – Mapa de contornos HMBC do composto **3.13j** ($CDCl_3$/400 MHz).

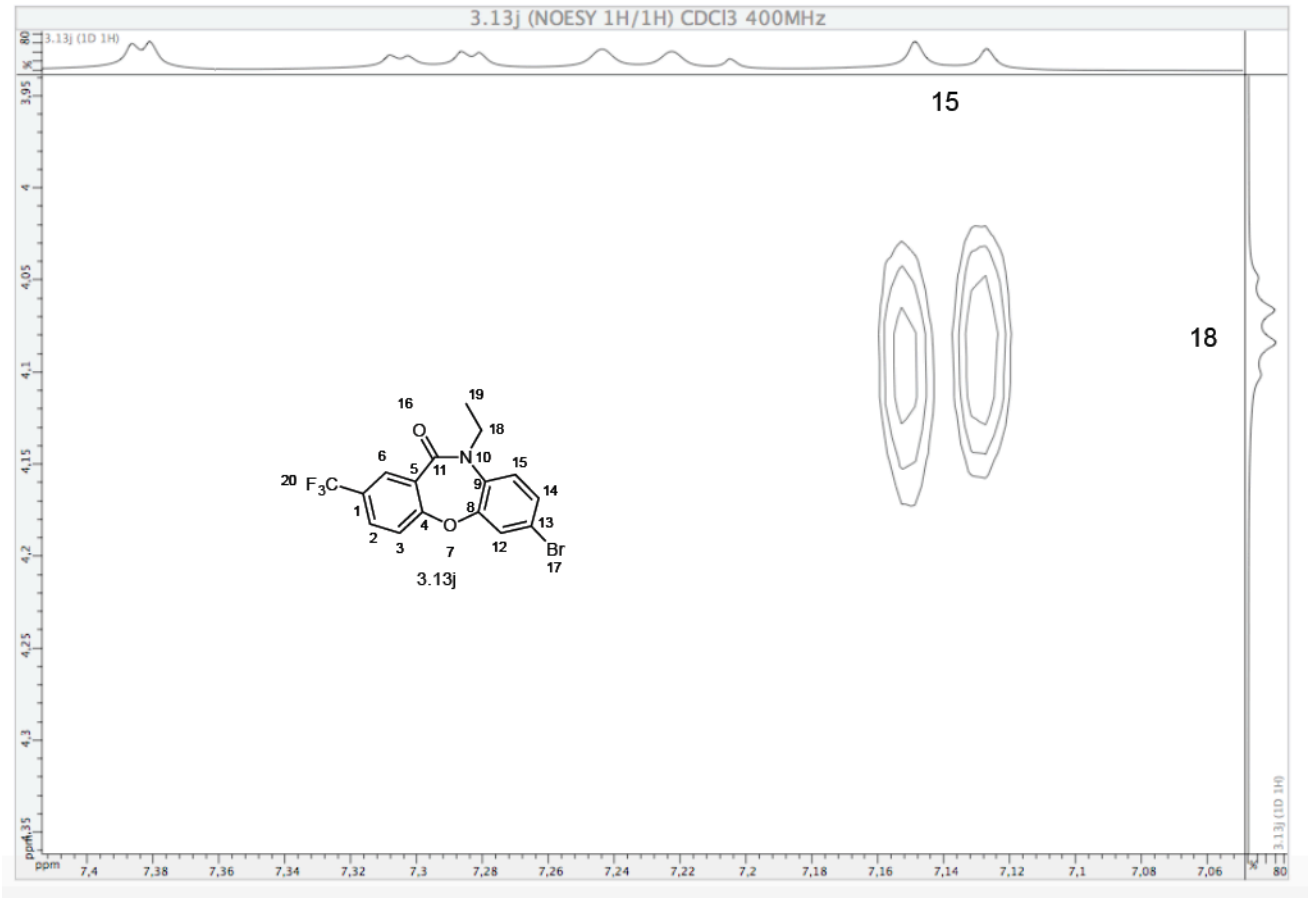


Figura AIII.75 – Mapa de contornos NOESY do composto **3.13j** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 3.13k

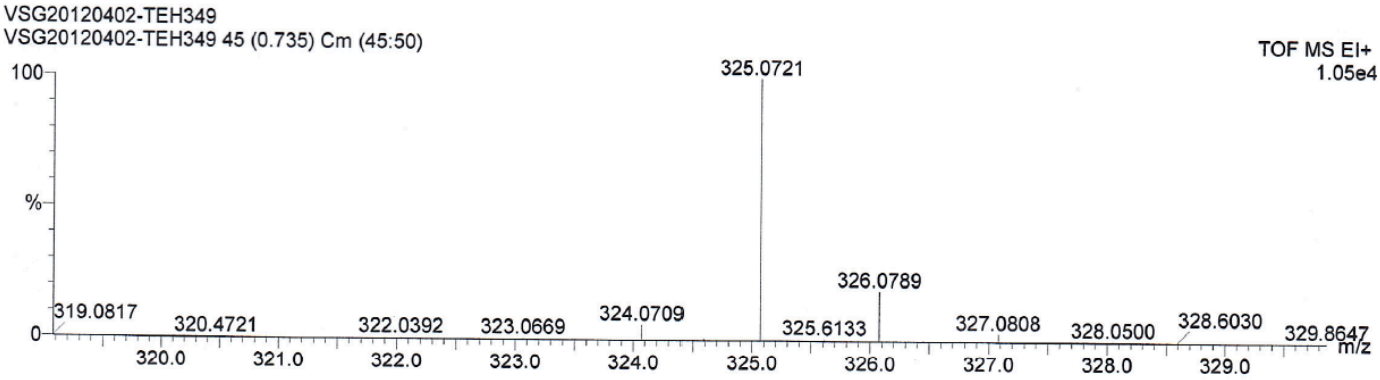


Figura AIII.76 – Espectro de massas do composto **3.13k** (EI).

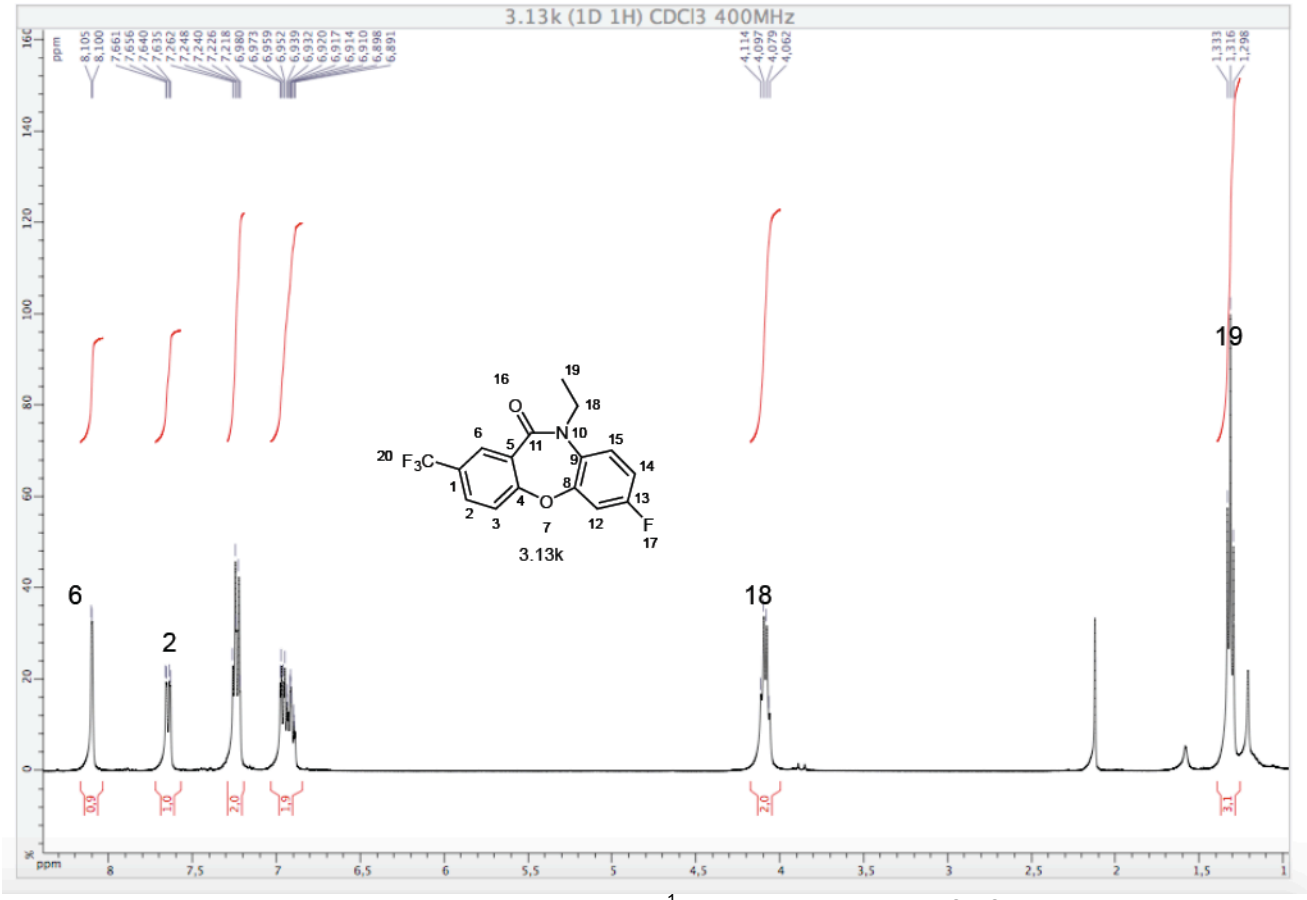


Figura AIII.77 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13k** ($CDCl_3$/400 MHz).

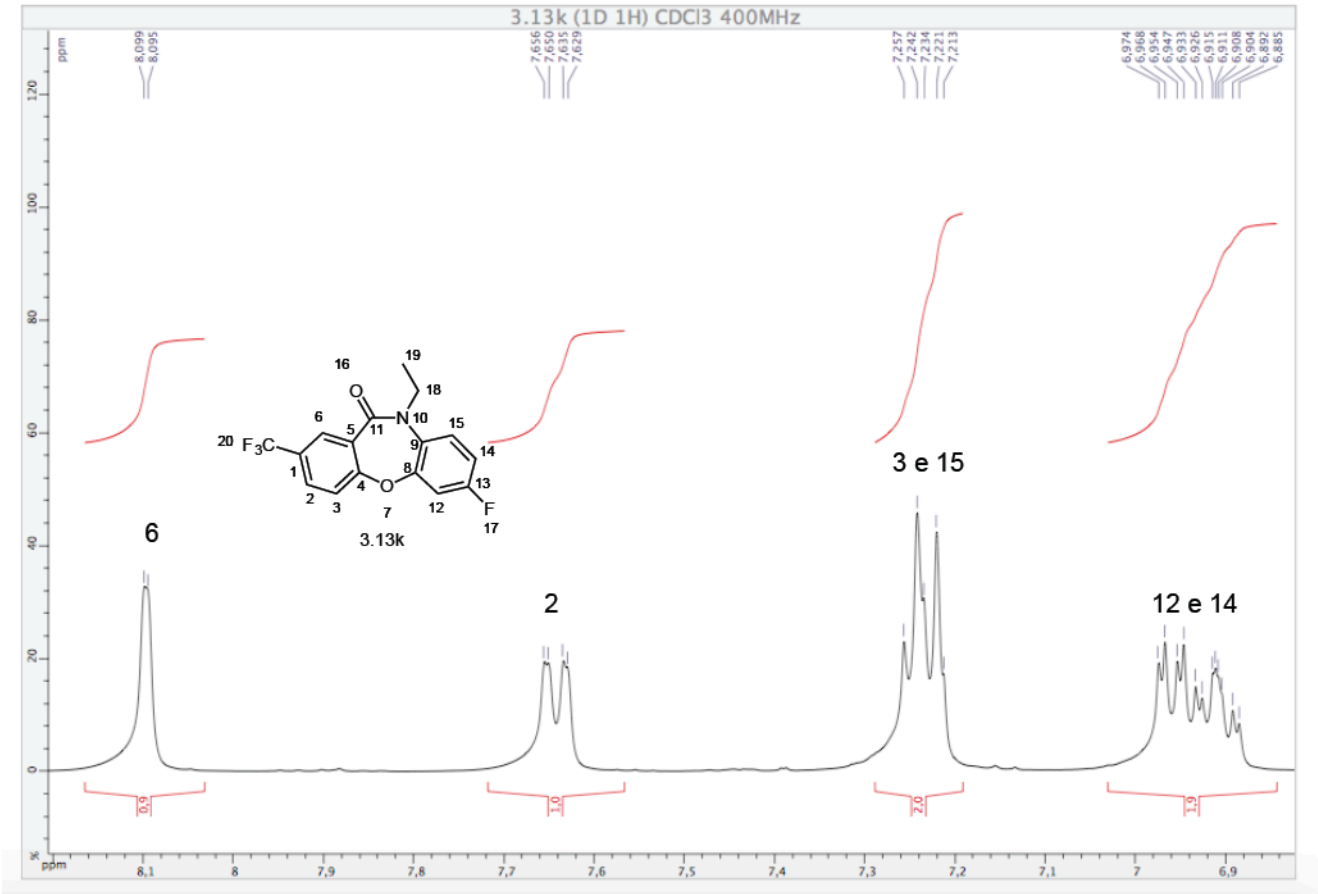


Figura AIII.78 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13k** ($CDCl_3$/400 MHz).

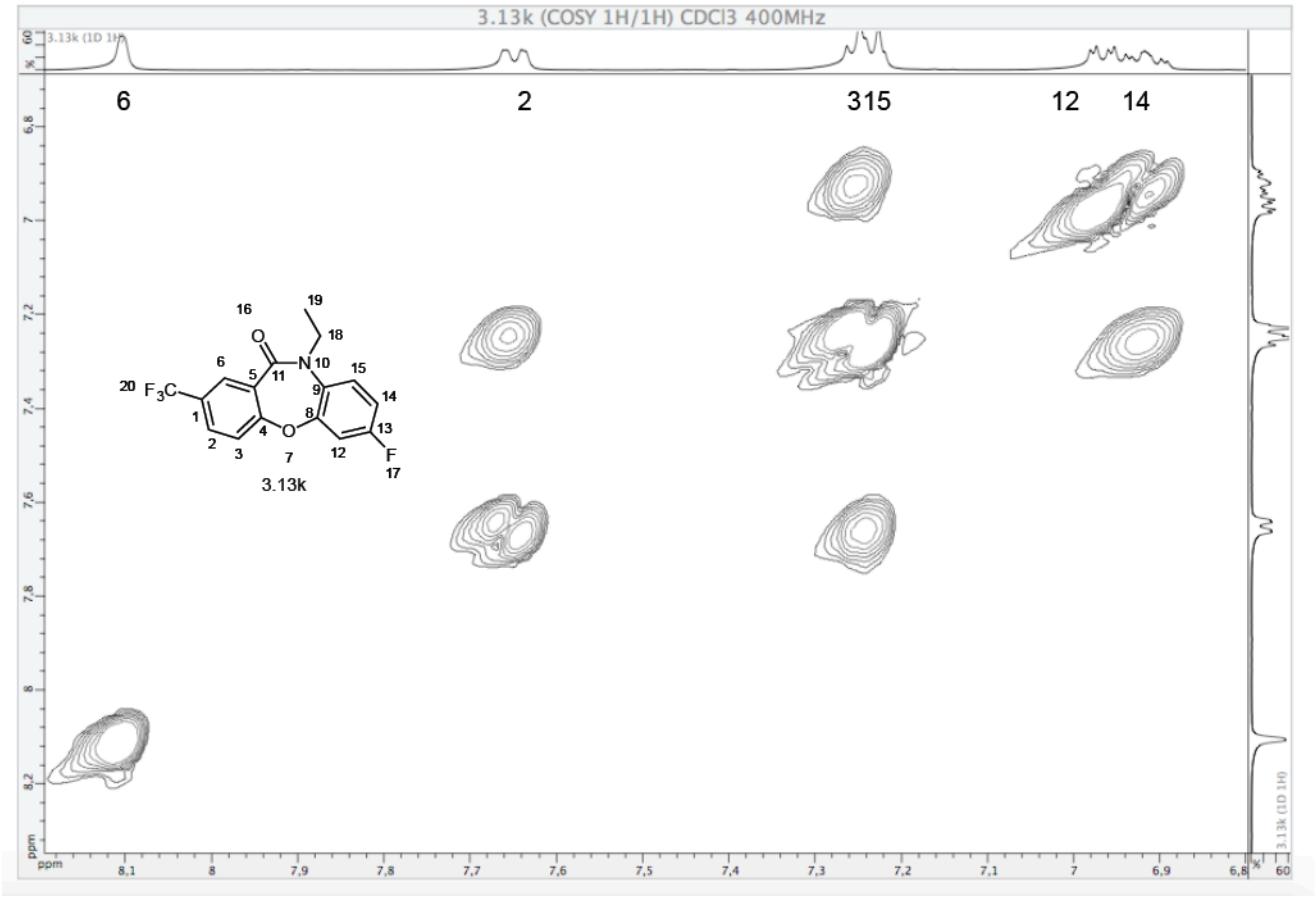


Figura AIII.79 – Mapa de contornos COSY do composto **3.13k** ($CDCl_3$/400 MHz).

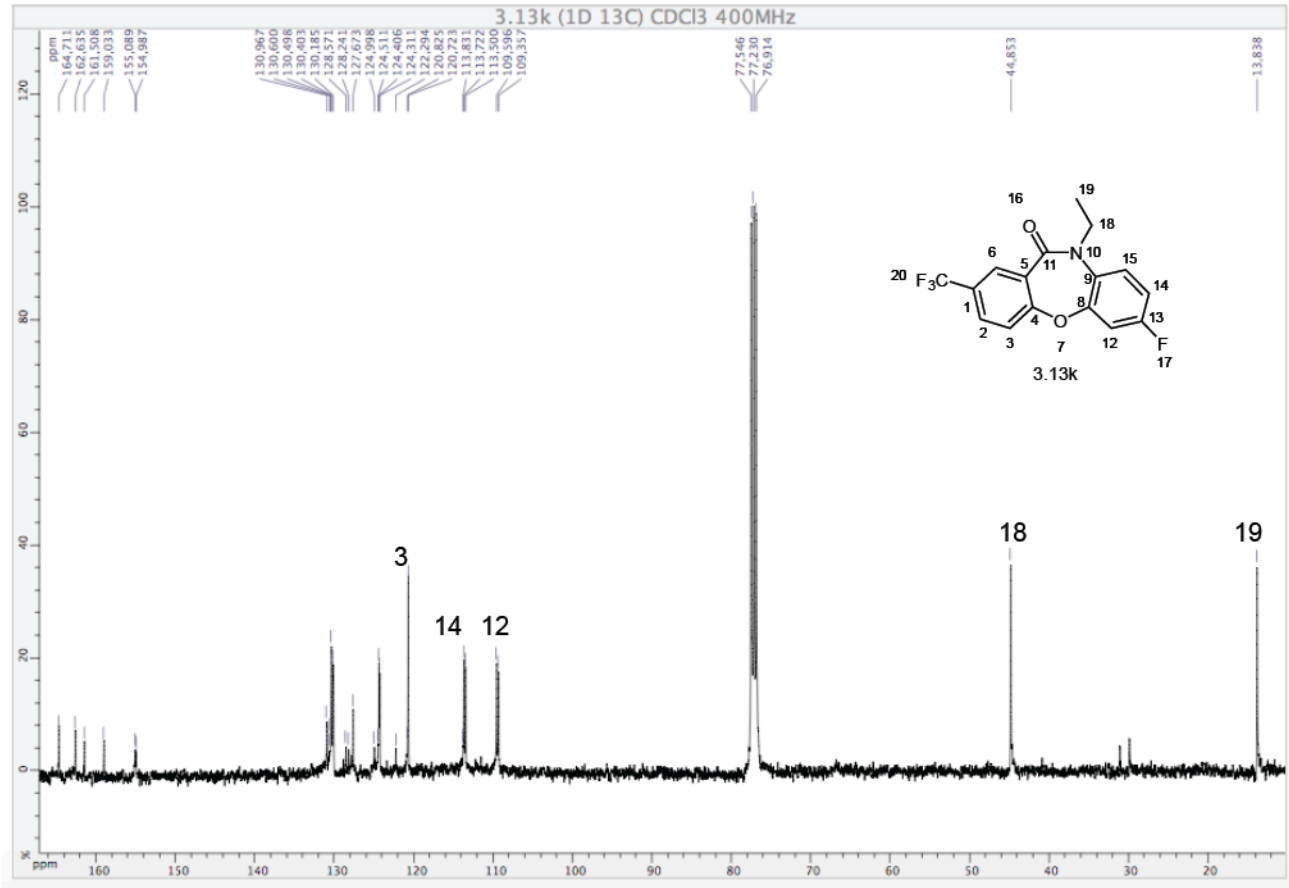


Figura AIII.80 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13k** ($CDCl_3$/100 MHz).

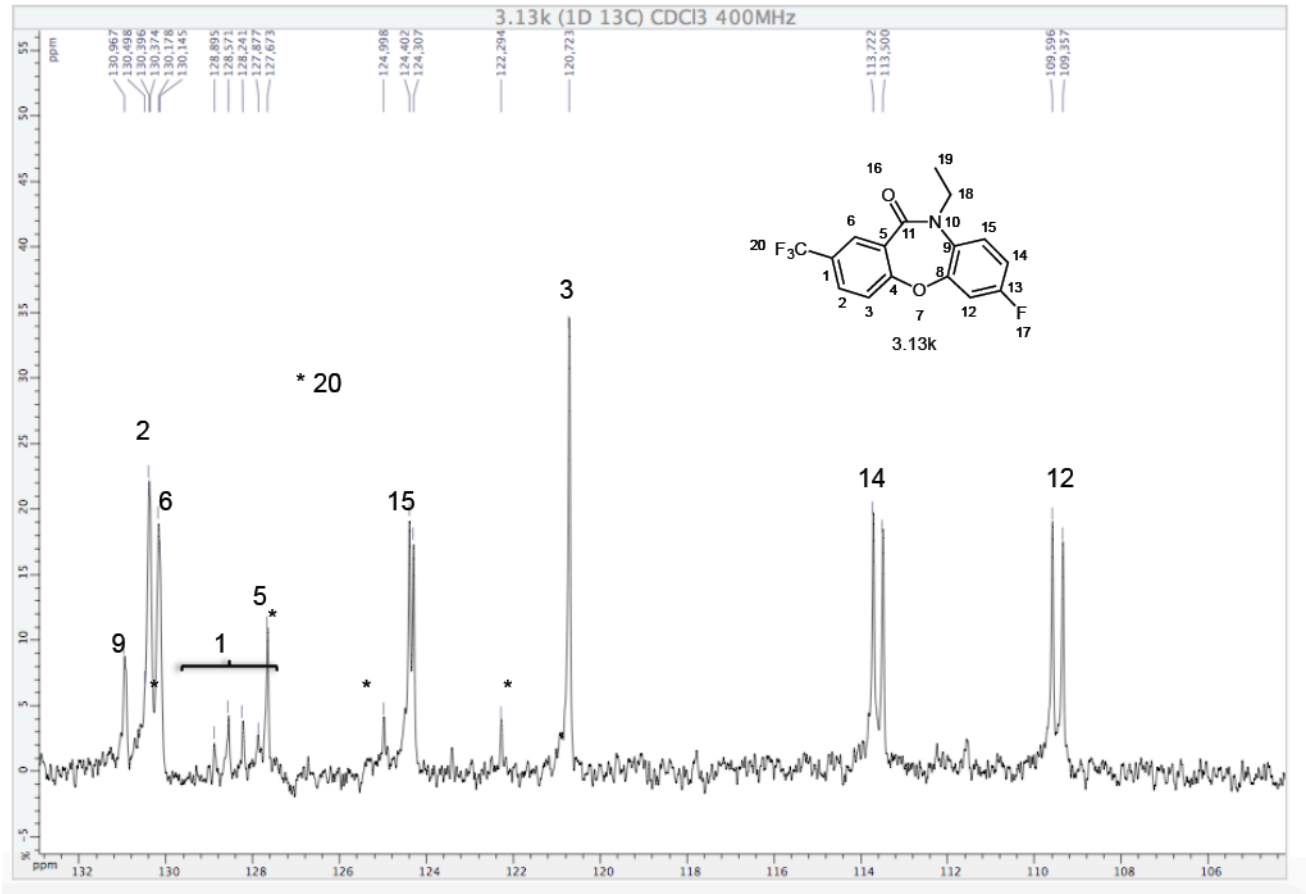


Figura AIII.81 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13k** ($CDCl_3$/100 MHz).

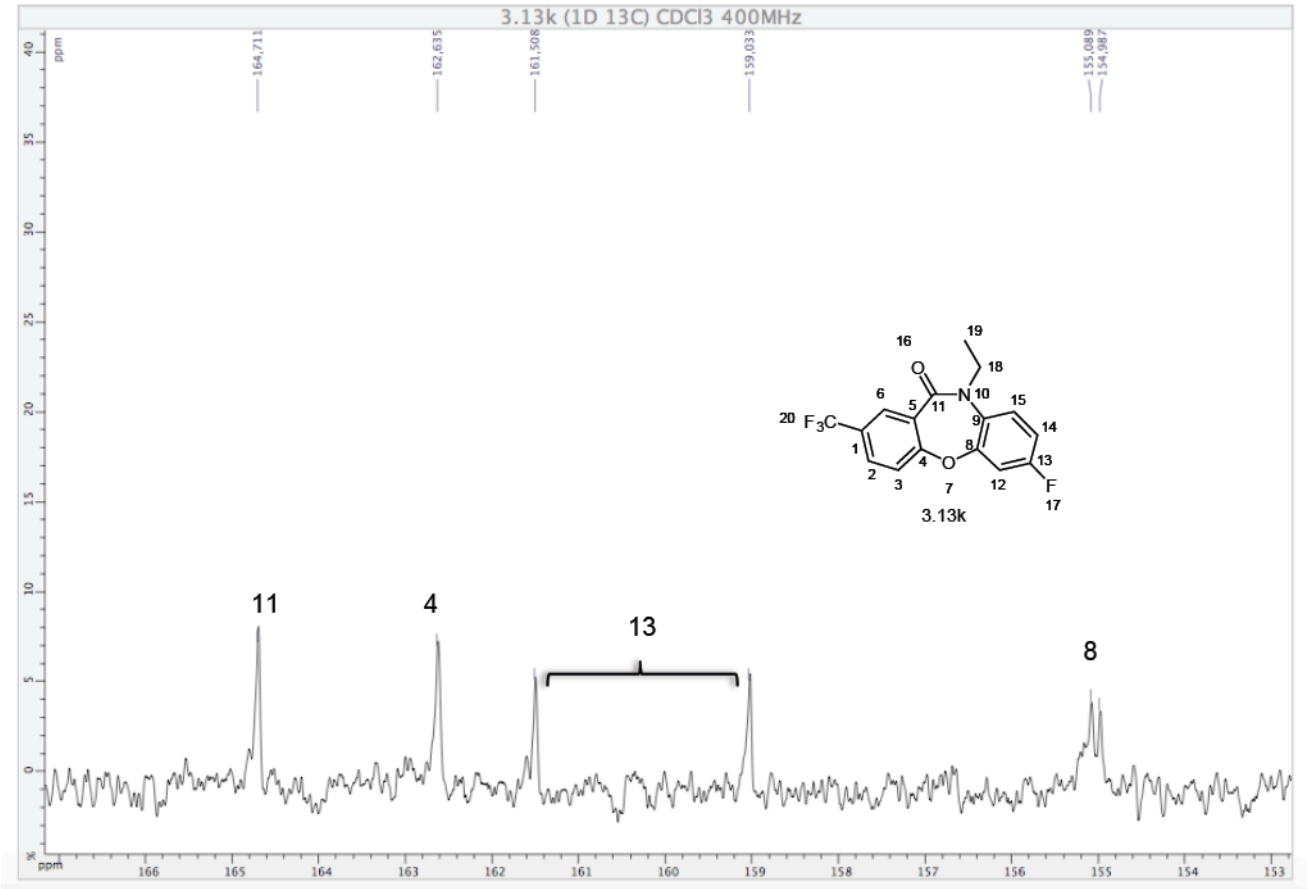


Figura AIII.82 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13k** ($CDCl_3$/100 MHz).

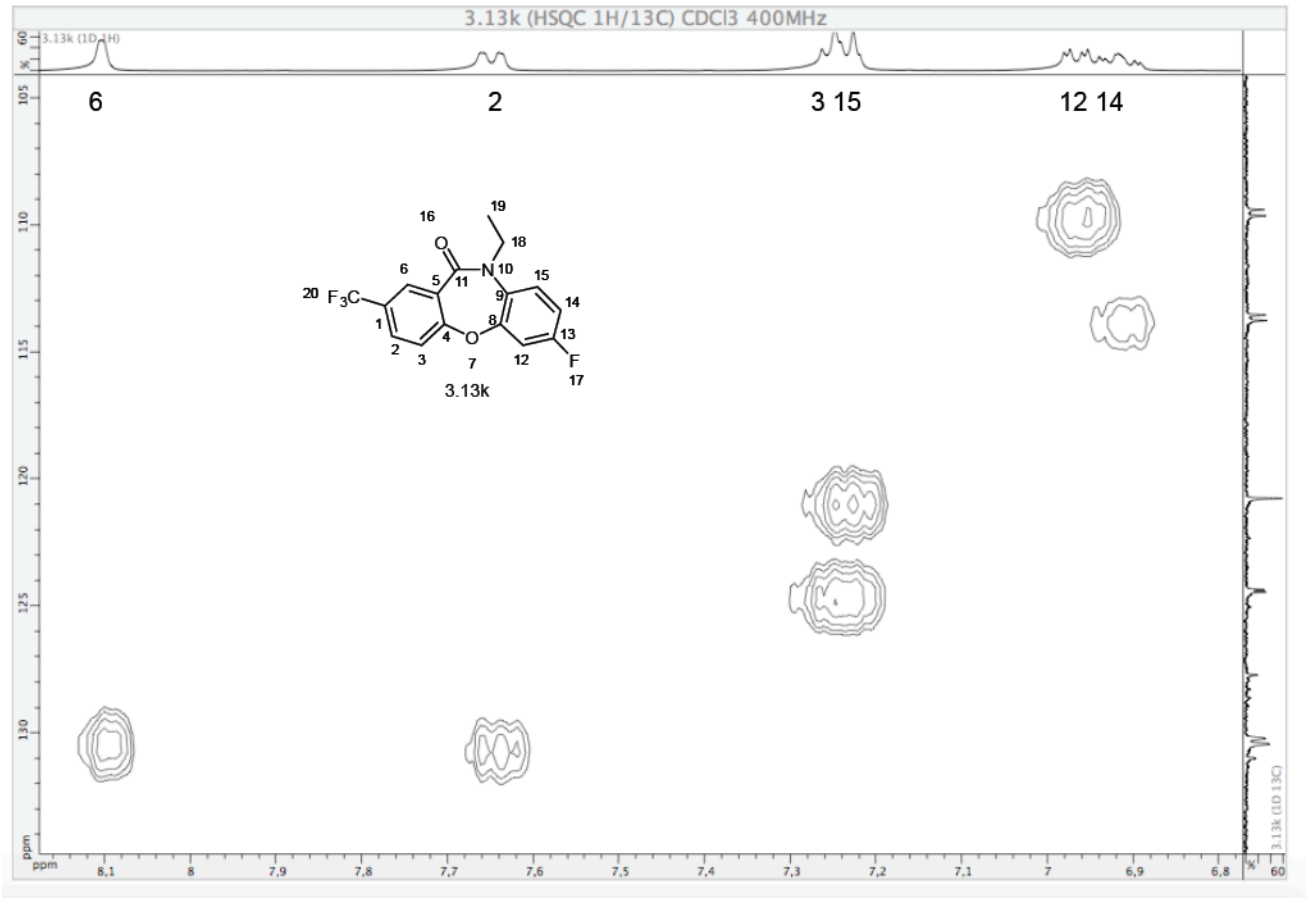


Figura AIII.83 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13k** ($CDCl_3$/400 MHz).

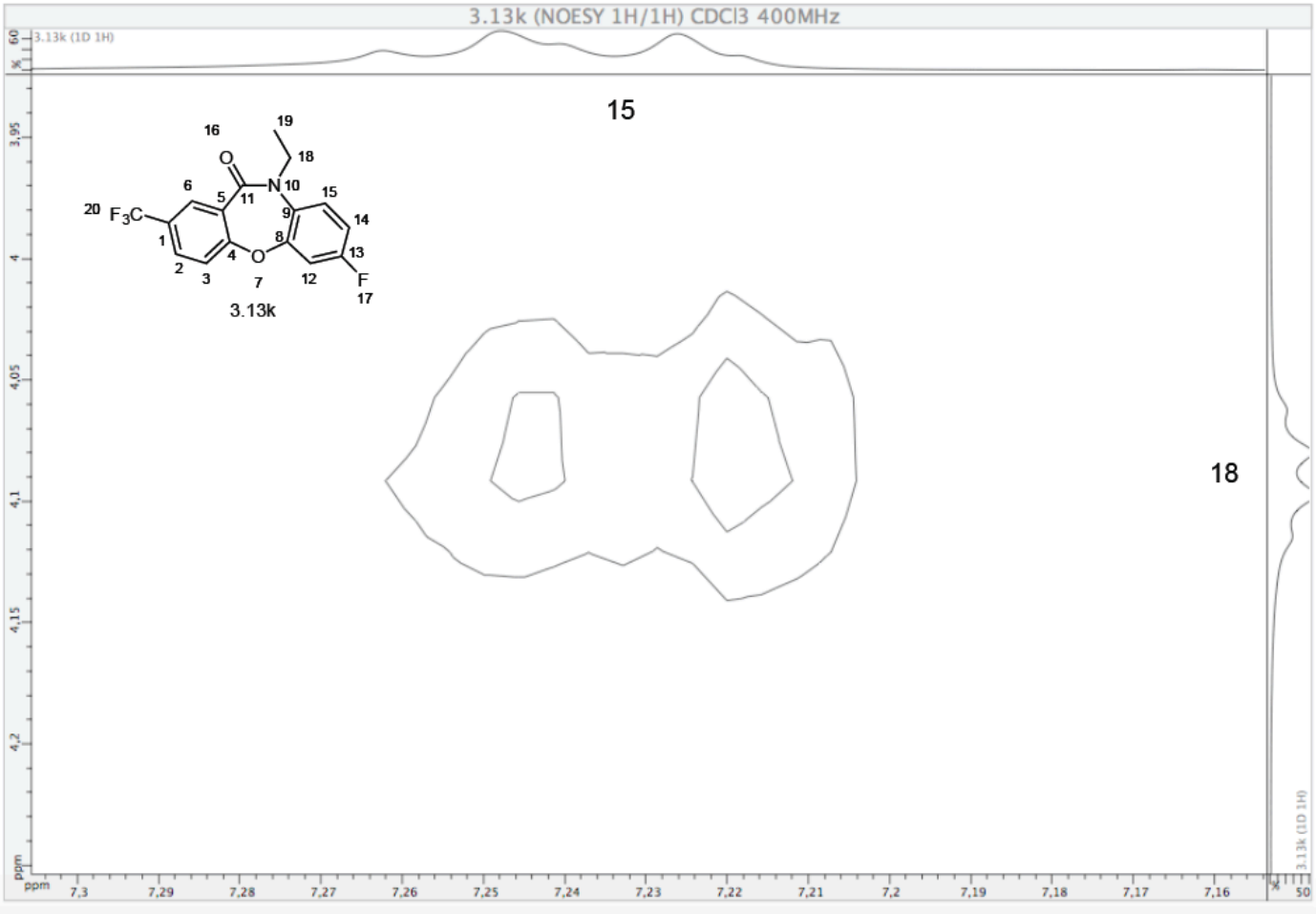


Figura AIII.84 – Mapa de contornos NOESY do composto **3.13k** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 3.13l

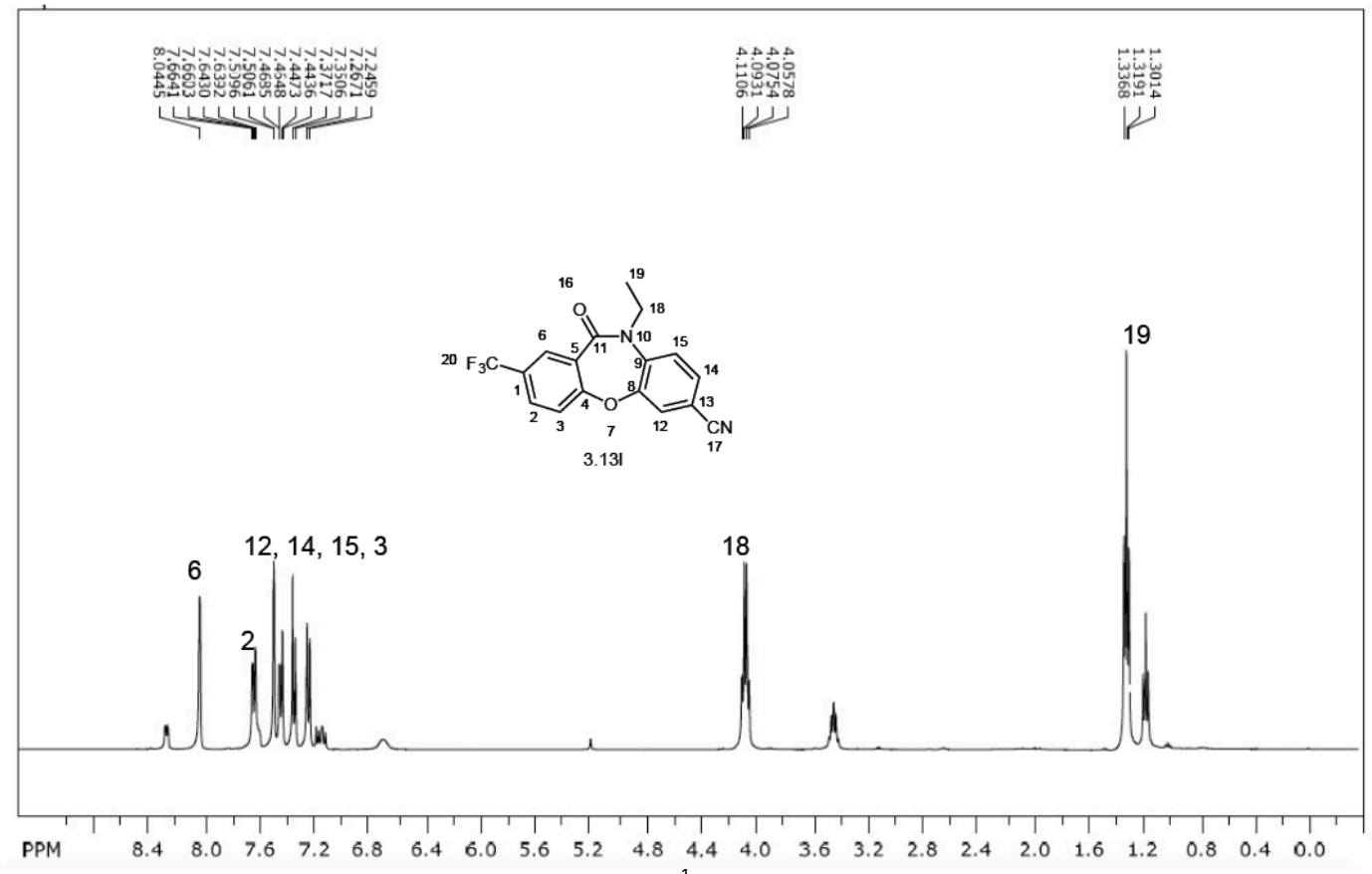


Figura AIII.85 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13l** ($CDCl_3$/400 MHz).

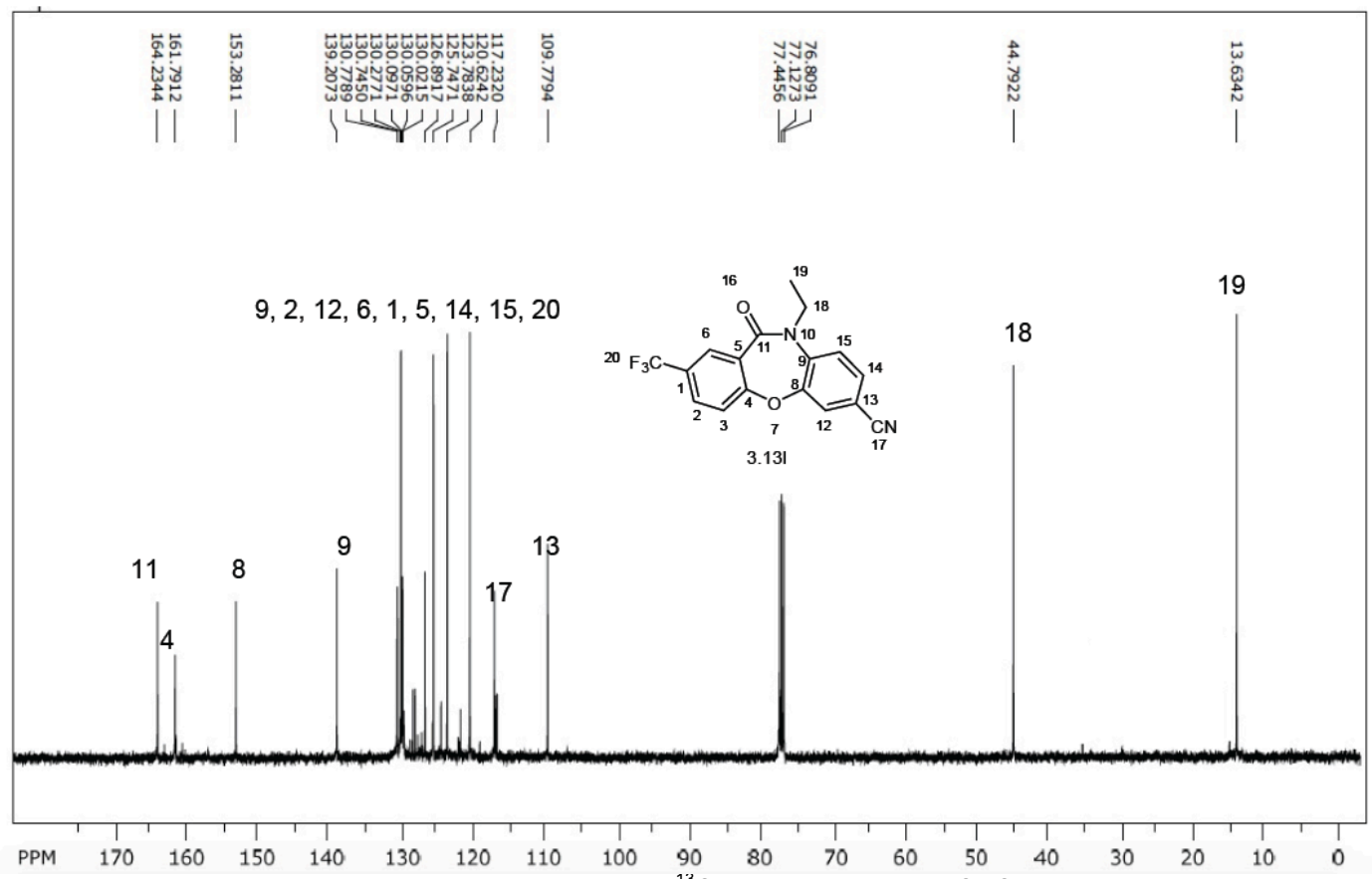


Figura AIII.86 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13l** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 3.13m

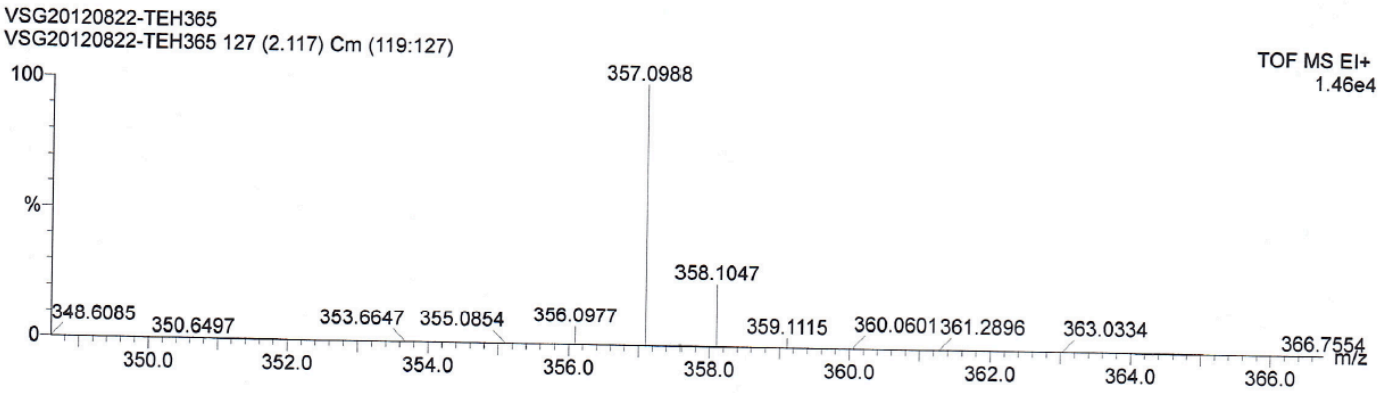


Figura AIII.87 – Espectro de massas do composto **3.13m** (EI).

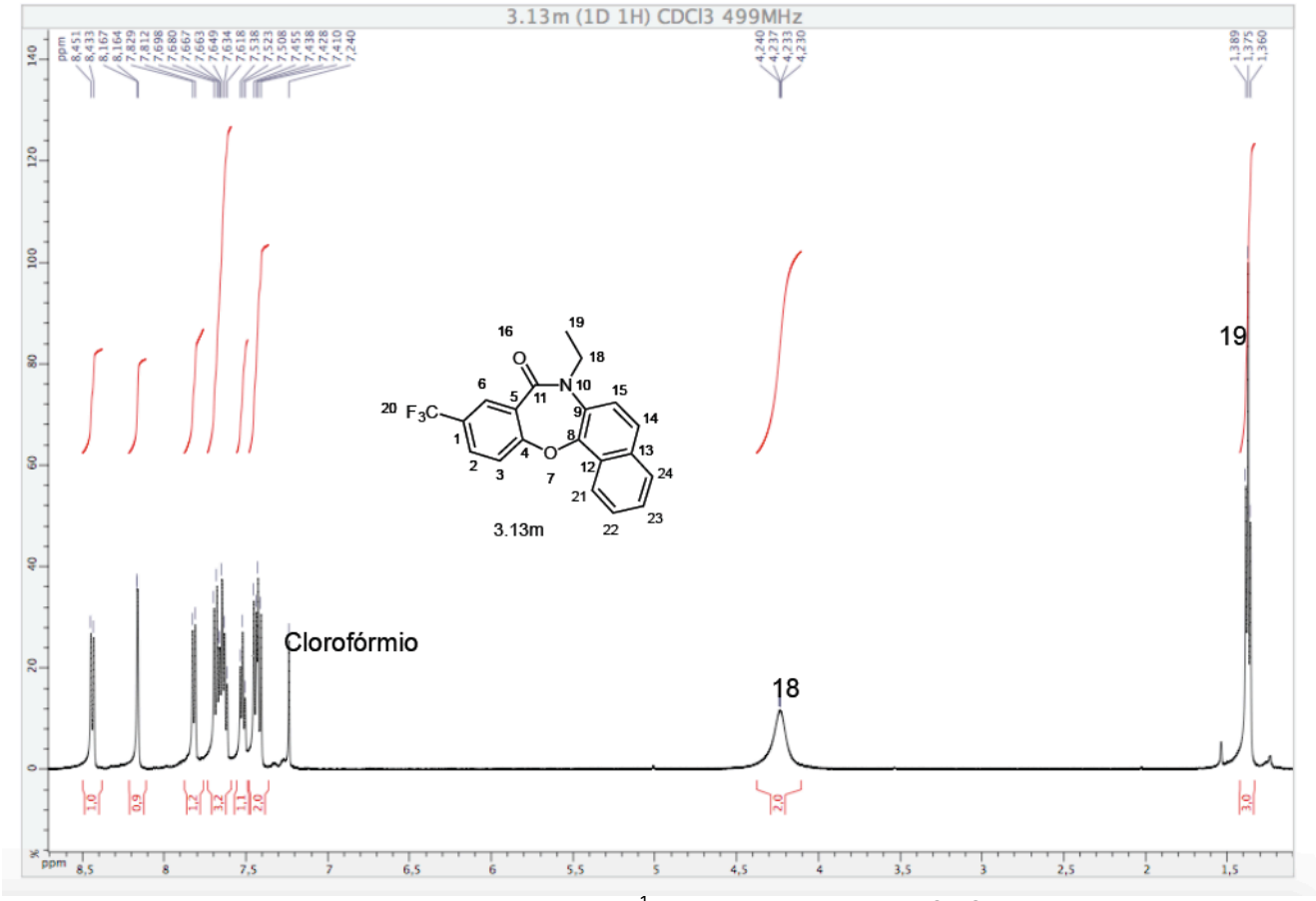


Figura AIII.88 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13m** ($CDCl_3$/500 MHz).

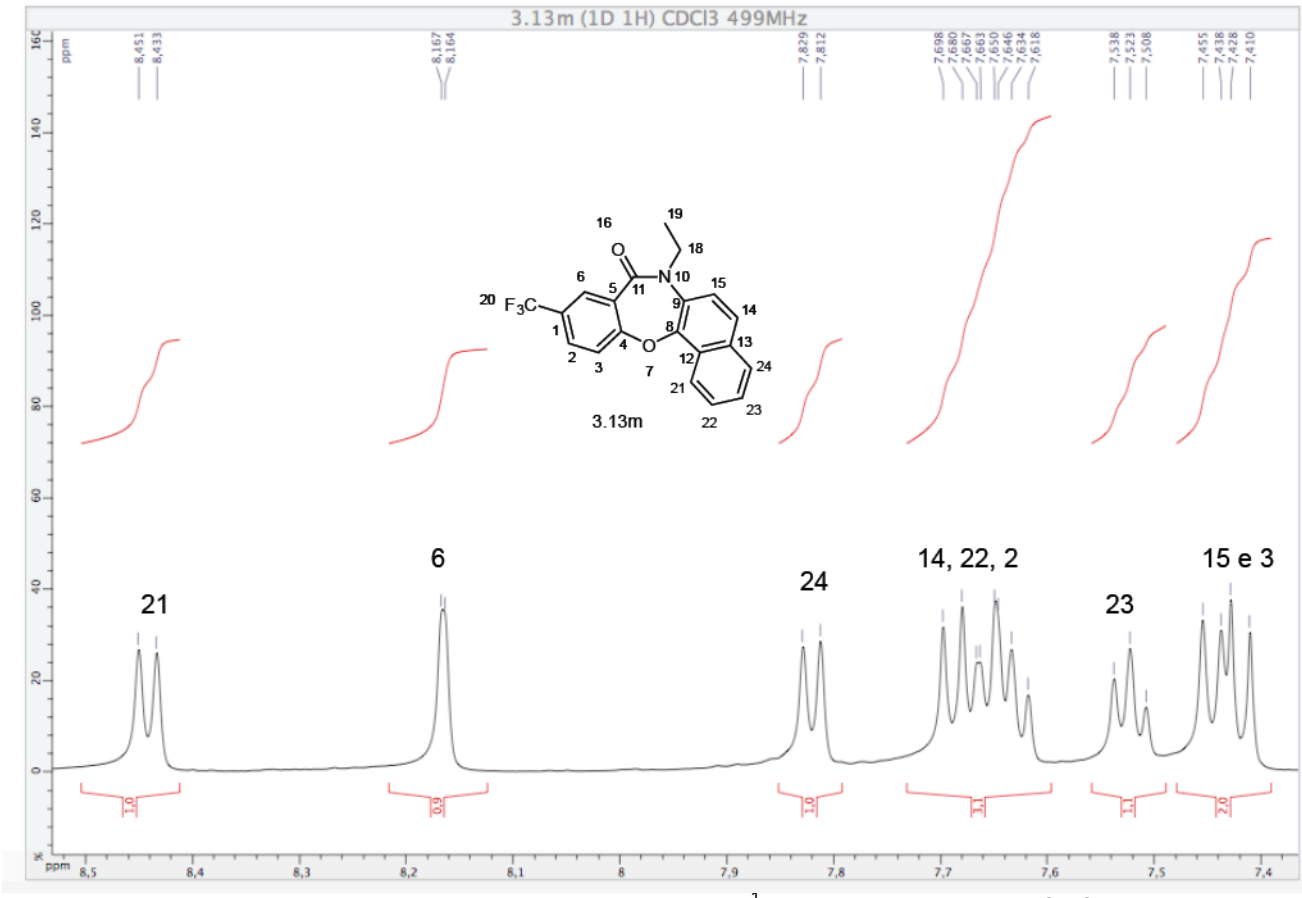


Figura AIII.89 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13m** ($CDCl_3$/500 MHz).

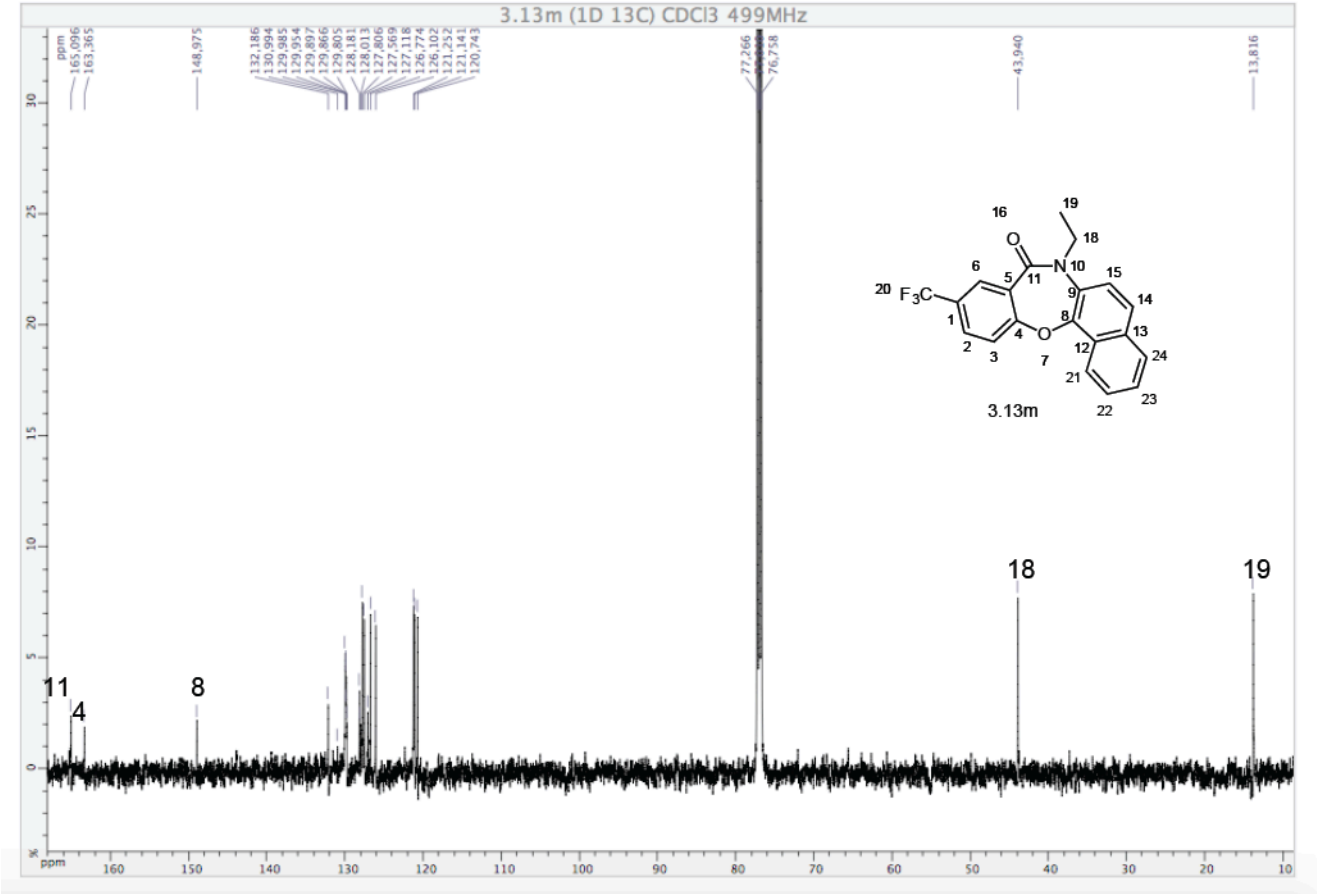


Figura AIII.90 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13m** ($CDCl_3$/125 MHz).

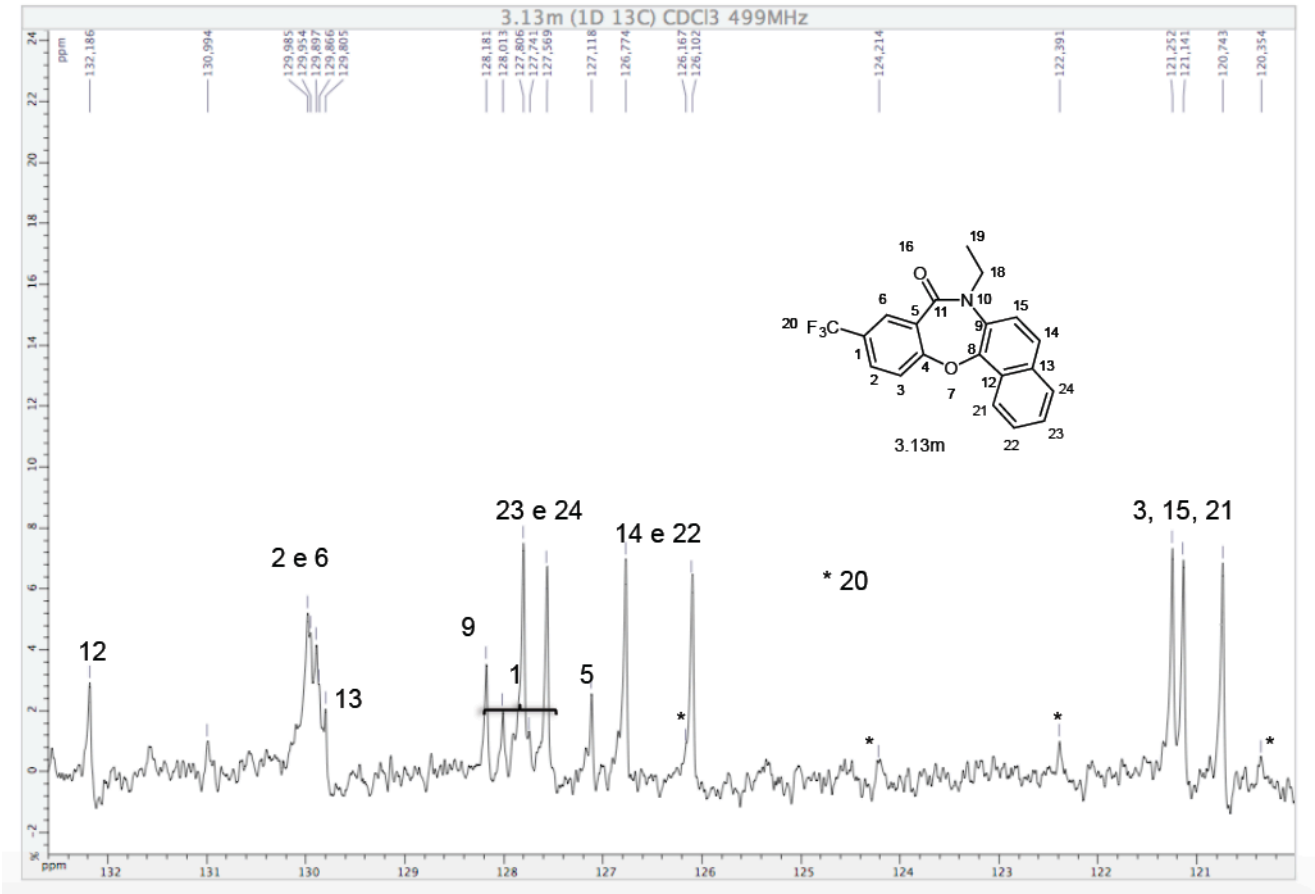


Figura AIII.91 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13m** ($CDCl_3$/125 MHz).

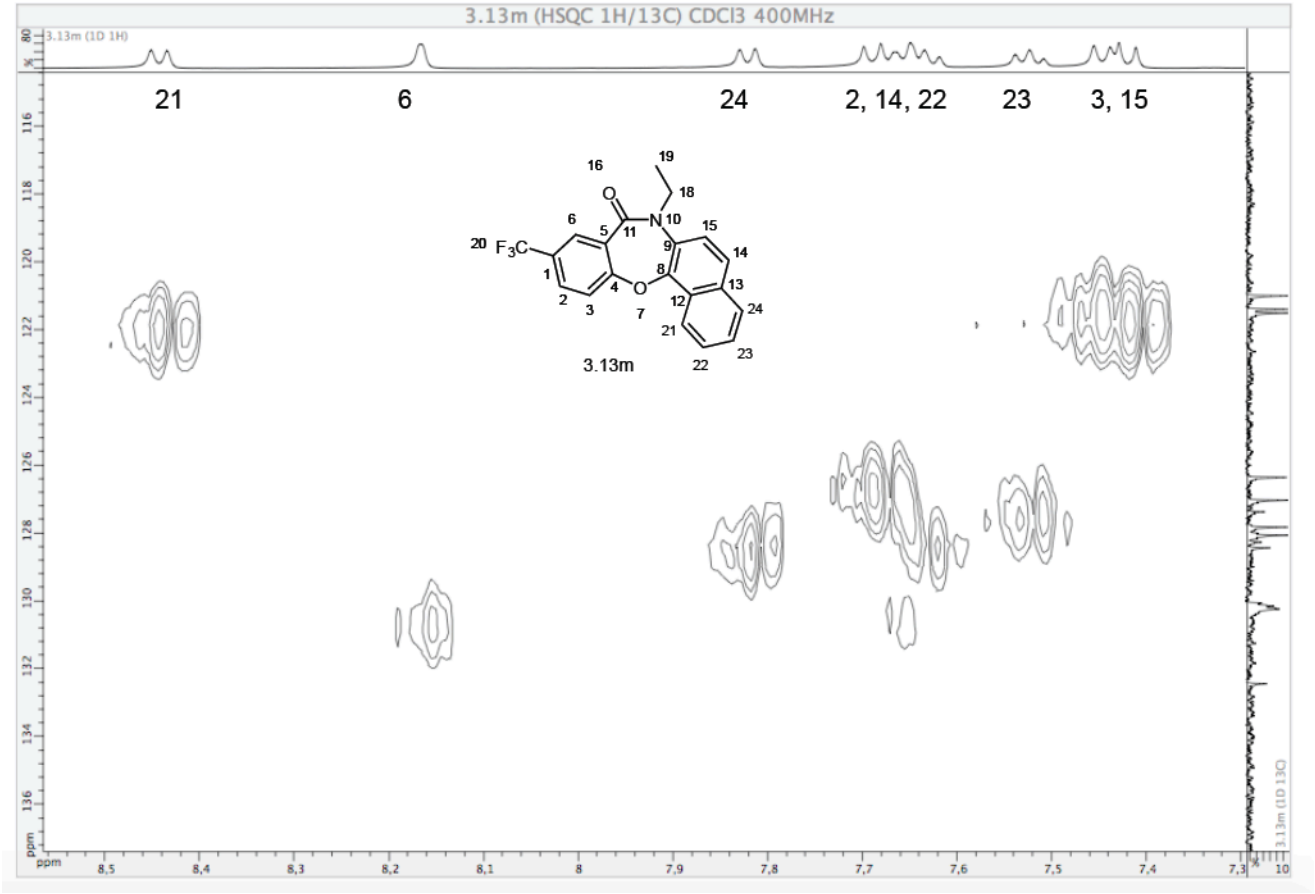


Figura AIII.92 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13m** ($CDCl_3$/500 MHz).

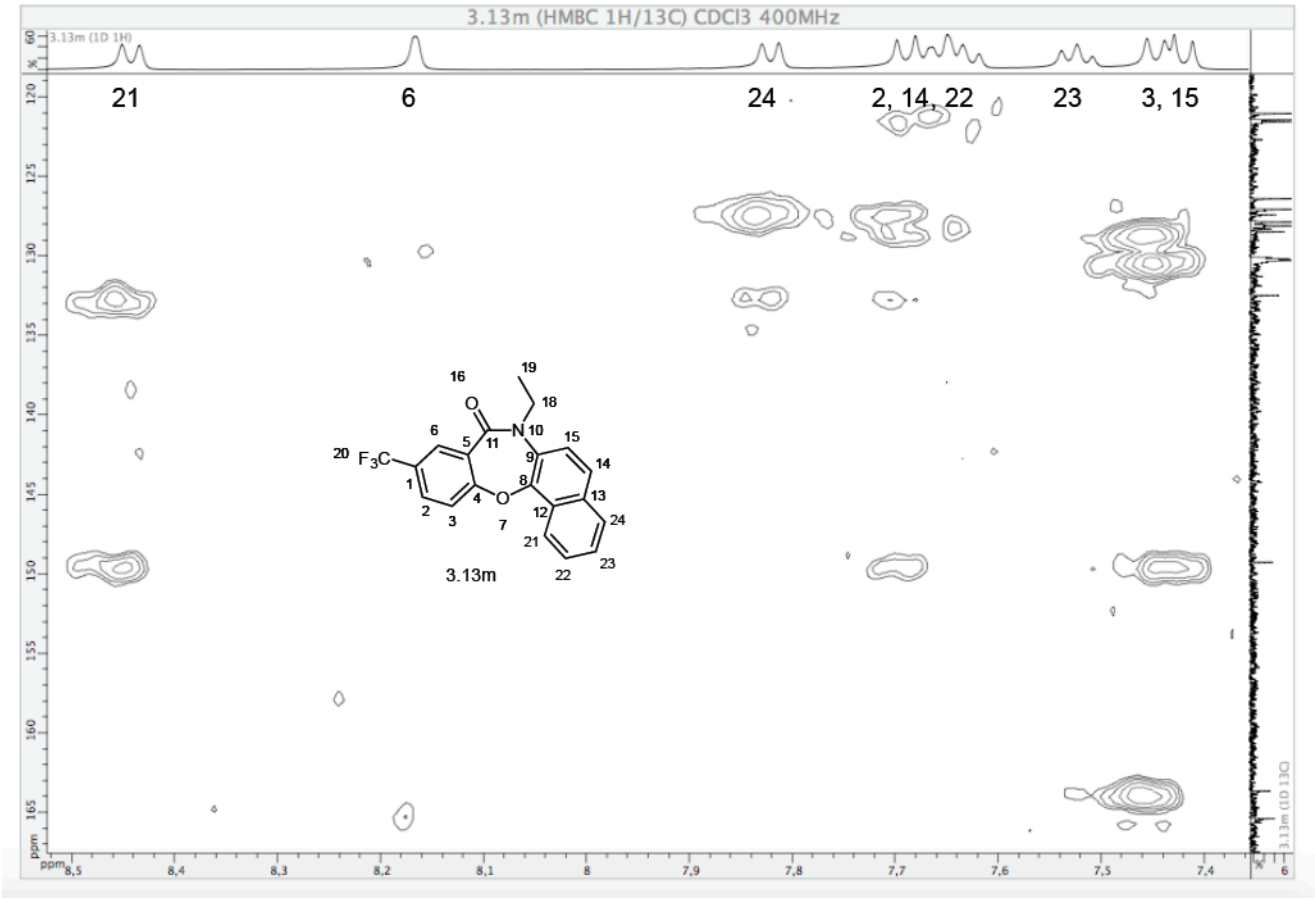


Figura AIII.93 – Mapa de contornos HMBC do composto **3.13m** ($CDCl_3$/500 MHz).

Composto 3.13n

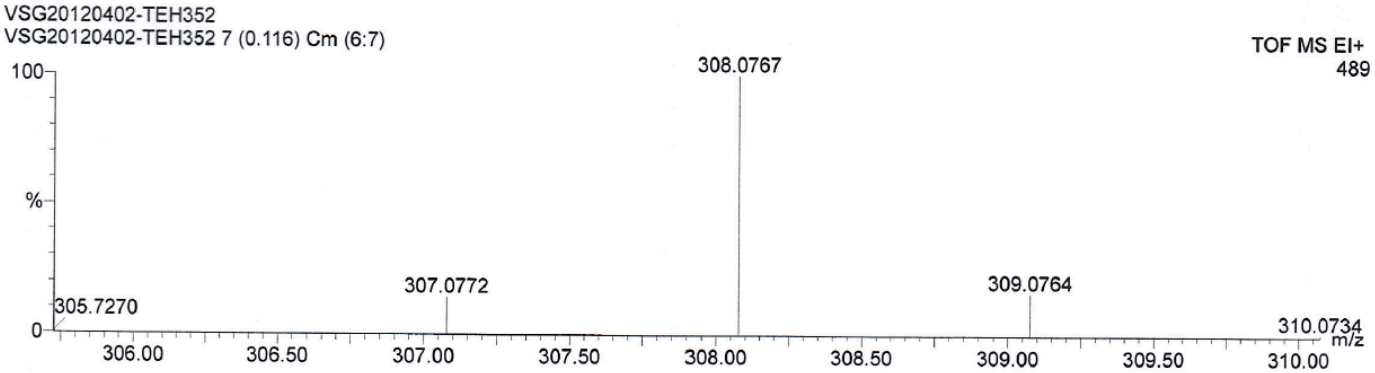


Figura AIII.94 – Espectro de massas do composto **3.13n** (EI).

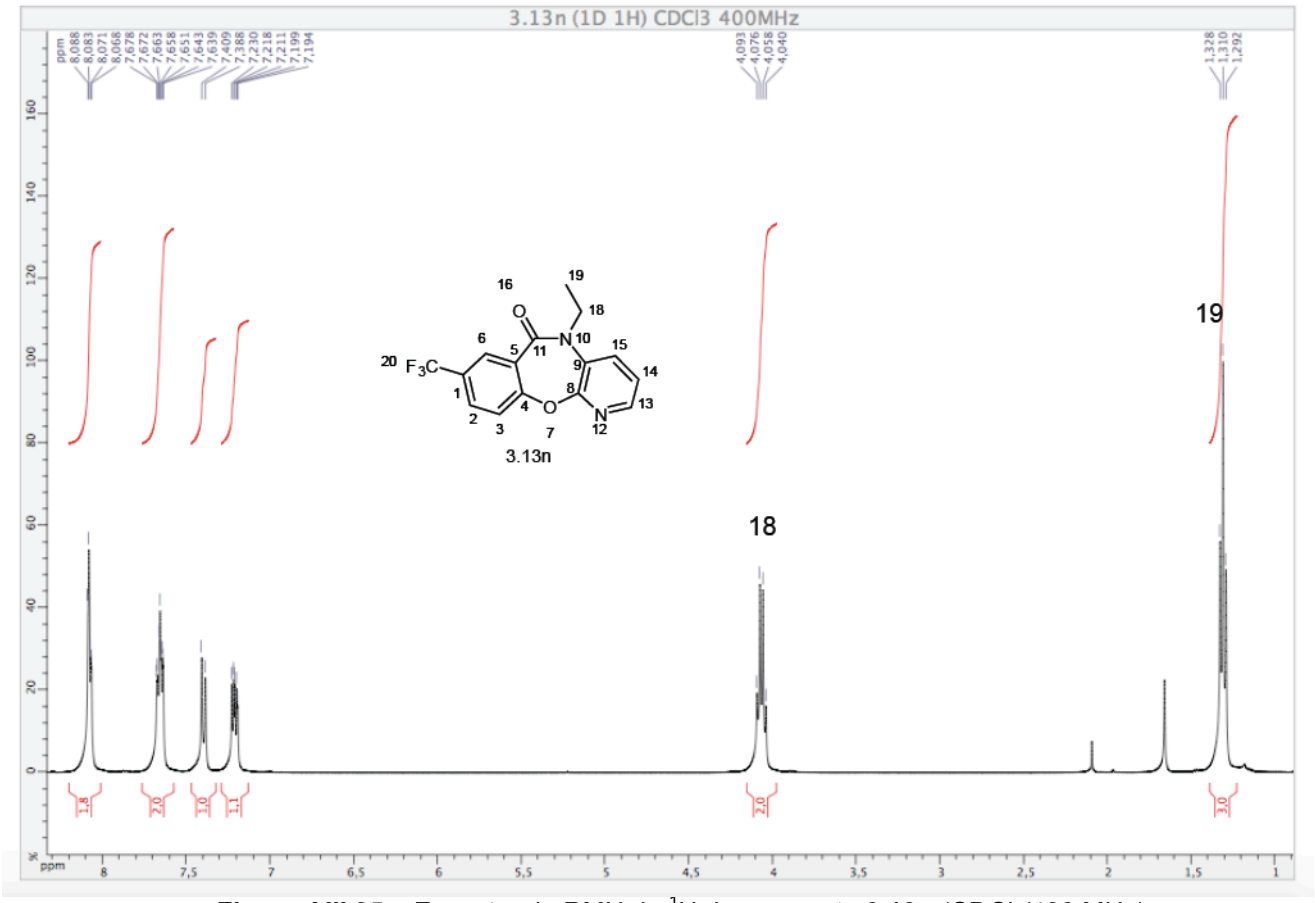


Figura AIII.95 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13n** ($CDCl_3$/400 MHz).

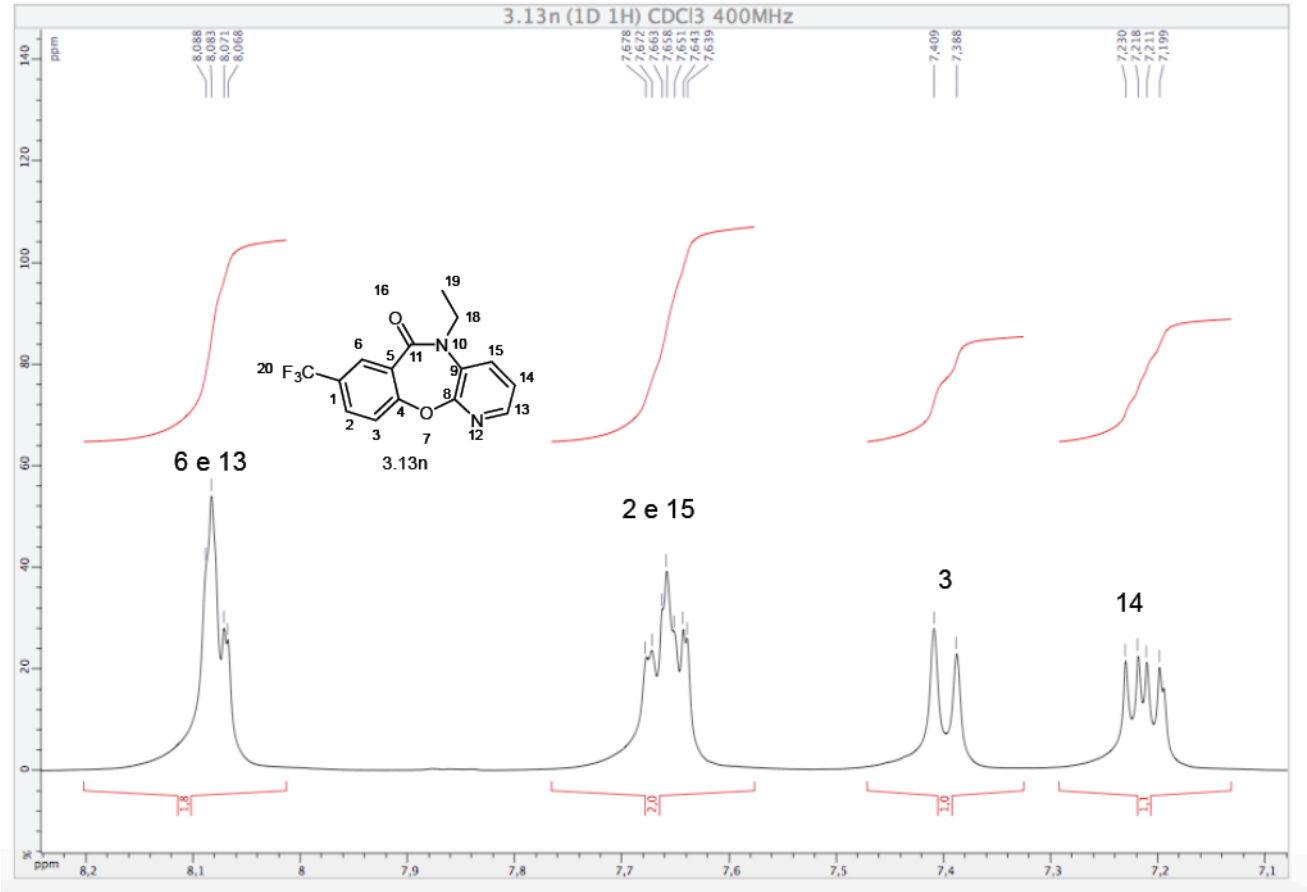


Figura AIII.96 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13n** ($CDCl_3$/400 MHz).

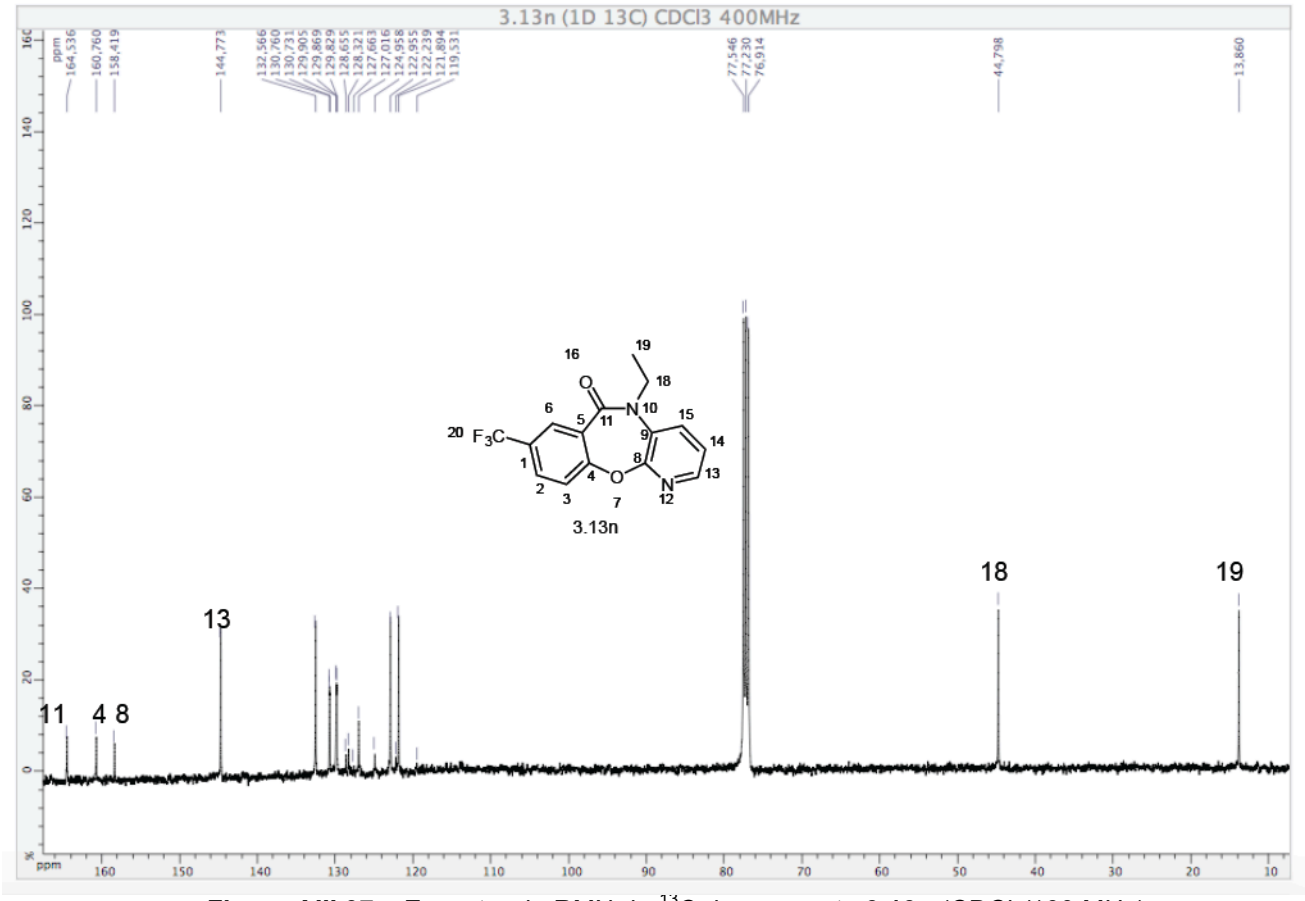


Figura AIII.97 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13n** ($CDCl_3$/100 MHz).

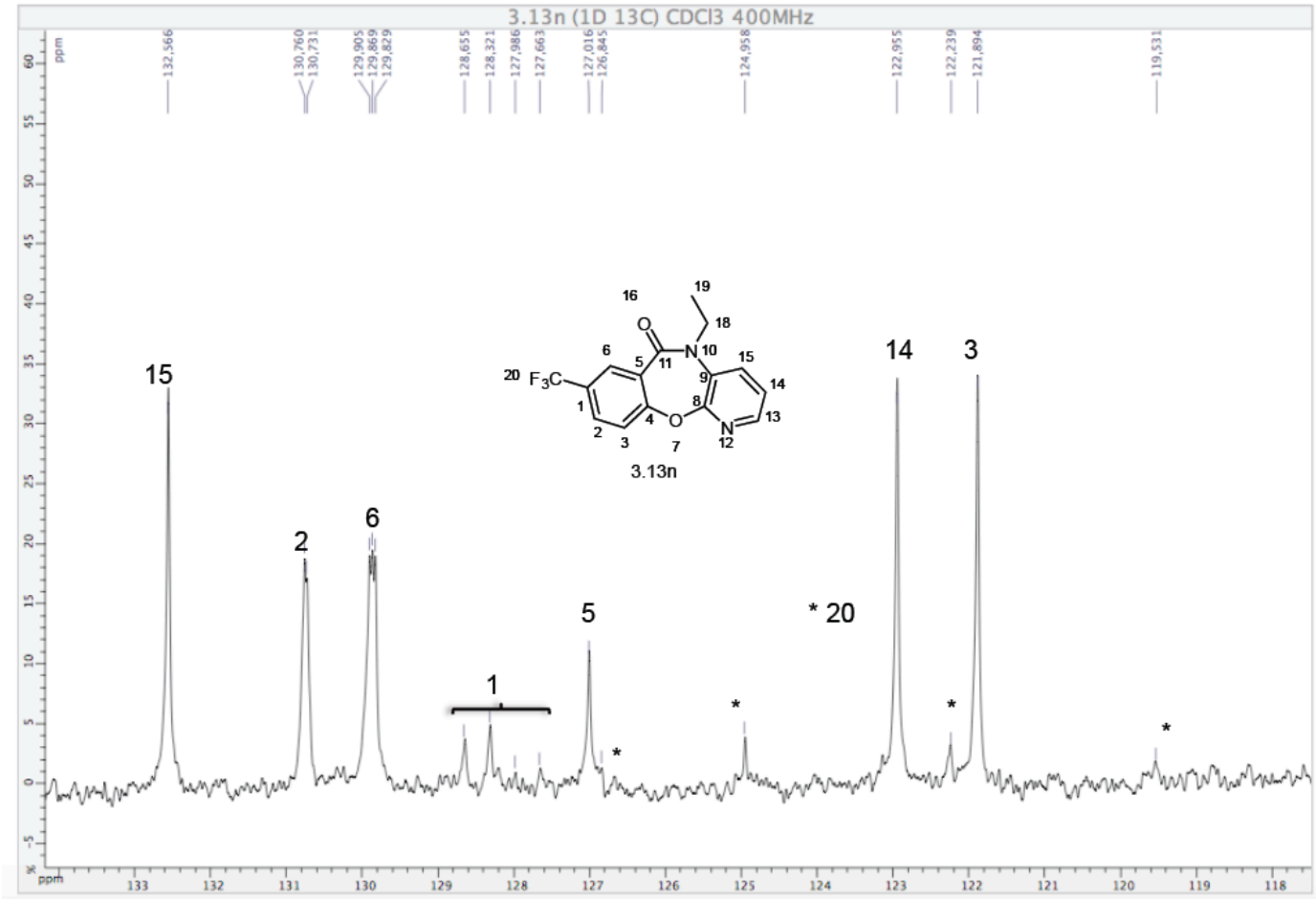


Figura AIII.98 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13n** ($CDCl_3$/100 MHz).

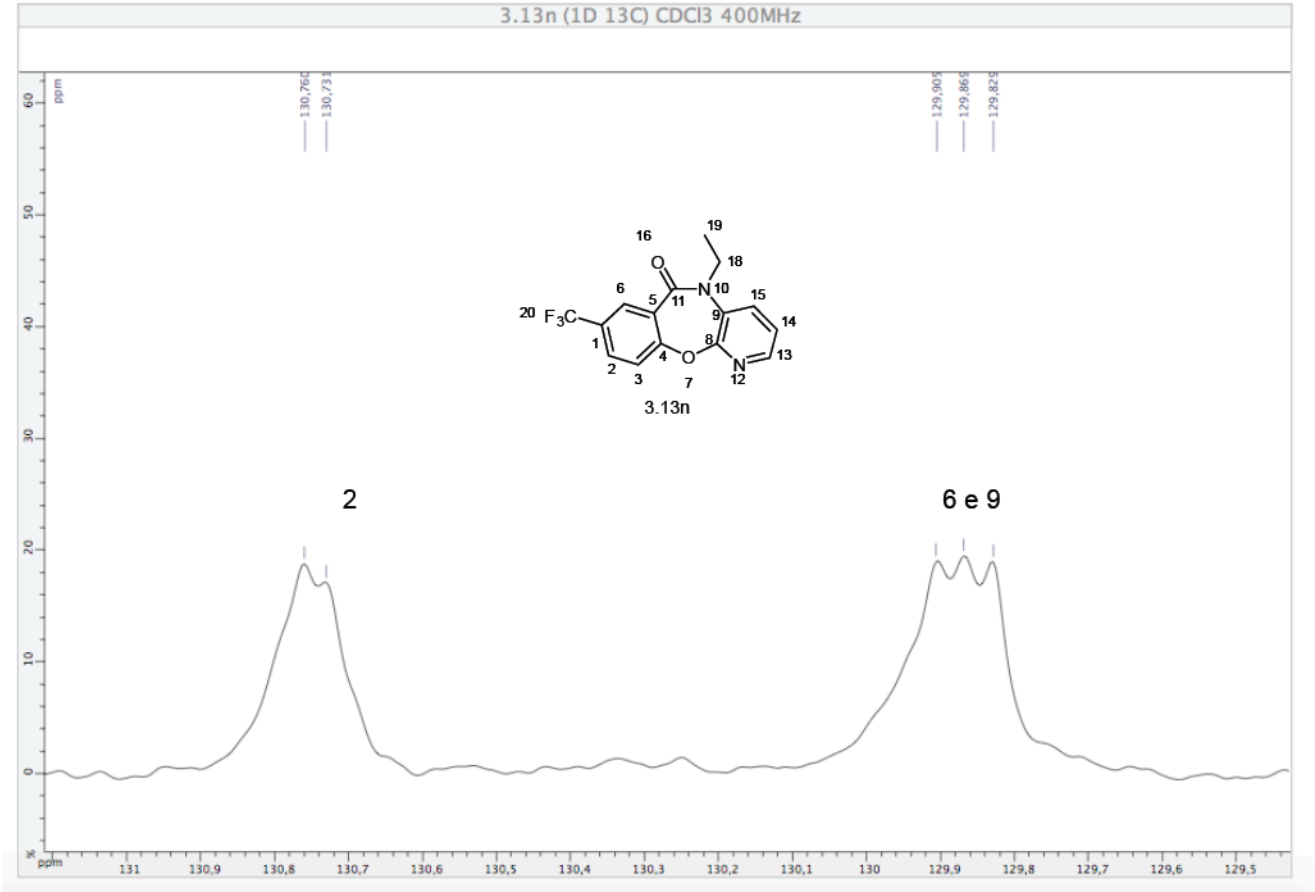


Figura AIII.99 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13n** ($CDCl_3$/100 MHz).

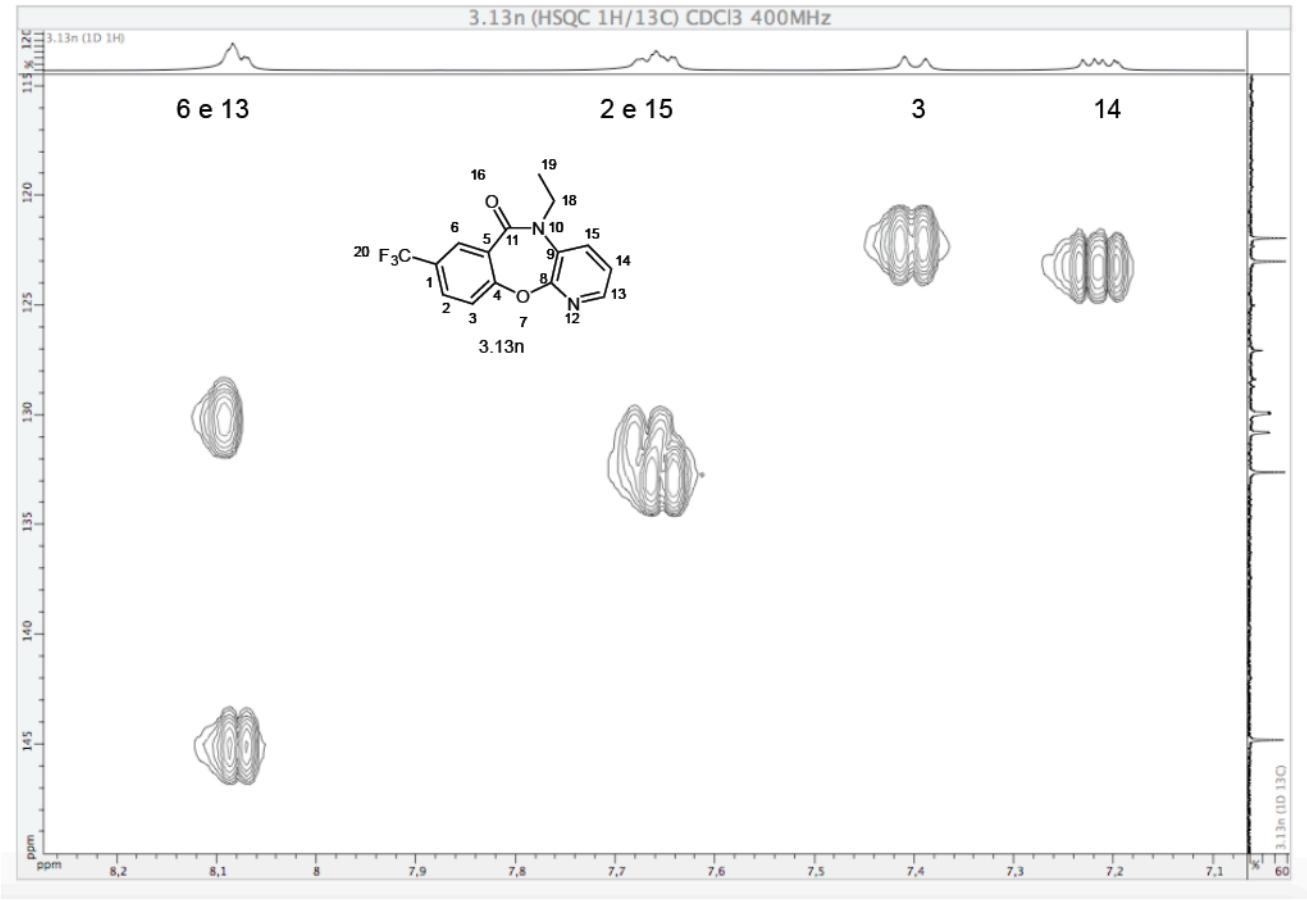


Figura AIII.100 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13n** ($CDCl_3$/400 MHz).

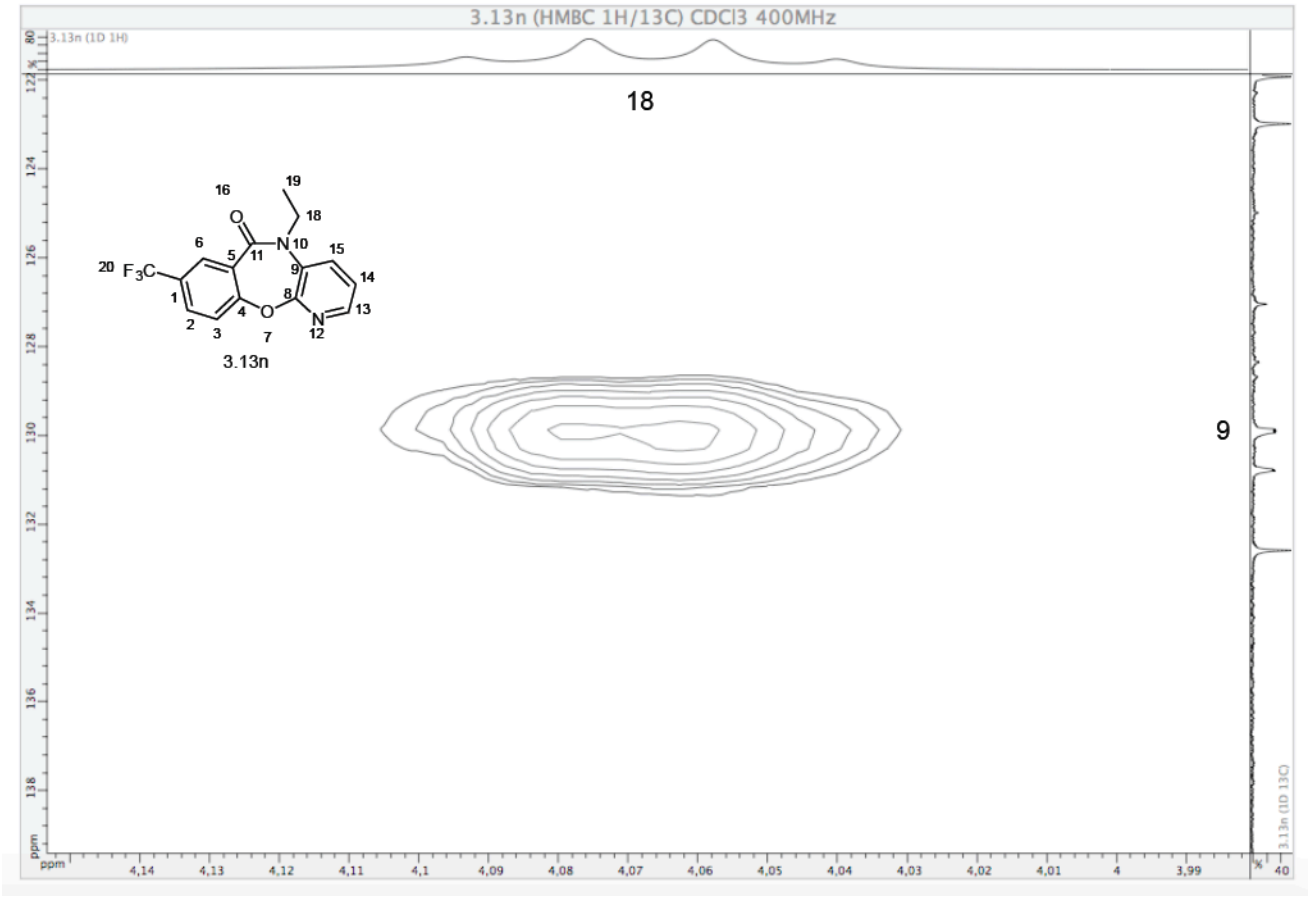


Figura AIII.101 – Mapa de contornos HMBC do composto **3.13n** ($CDCl_3$/400 MHz).

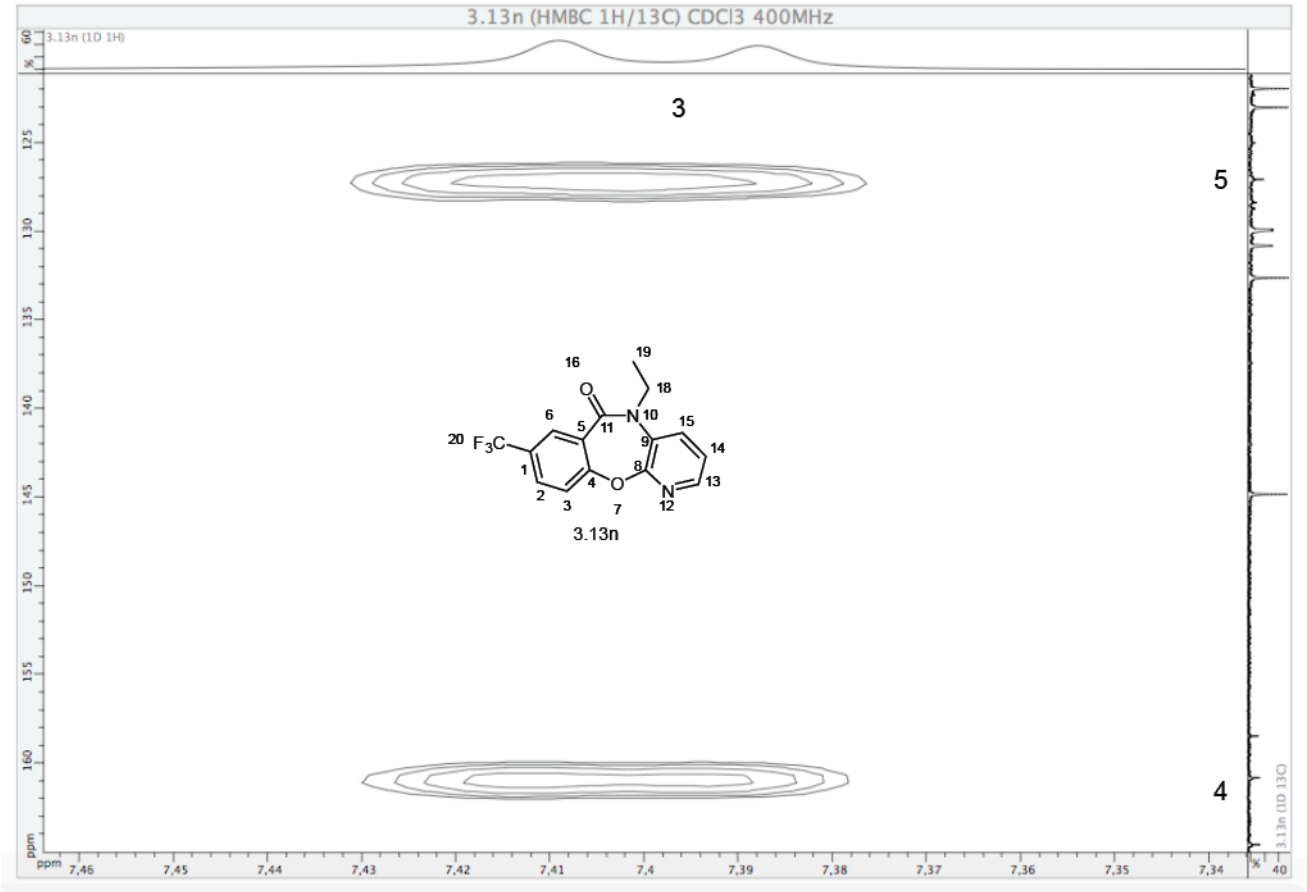


Figura AIII.102 – Mapa de contornos HMBC do composto **3.13n** ($CDCl_3$/400 MHz).

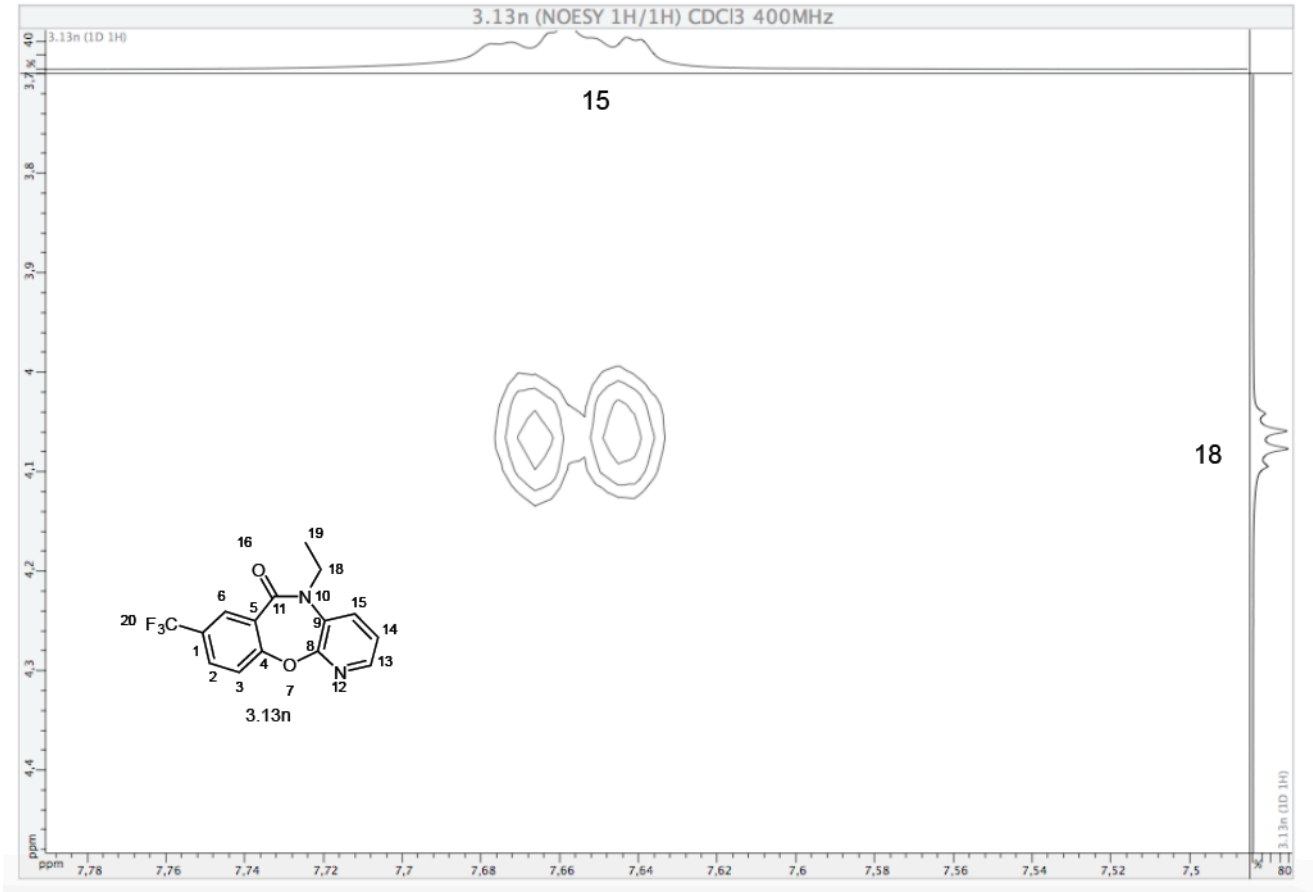


Figura AIII.103 – Mapa de contornos NOESY do composto **3.13n** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 3.13o

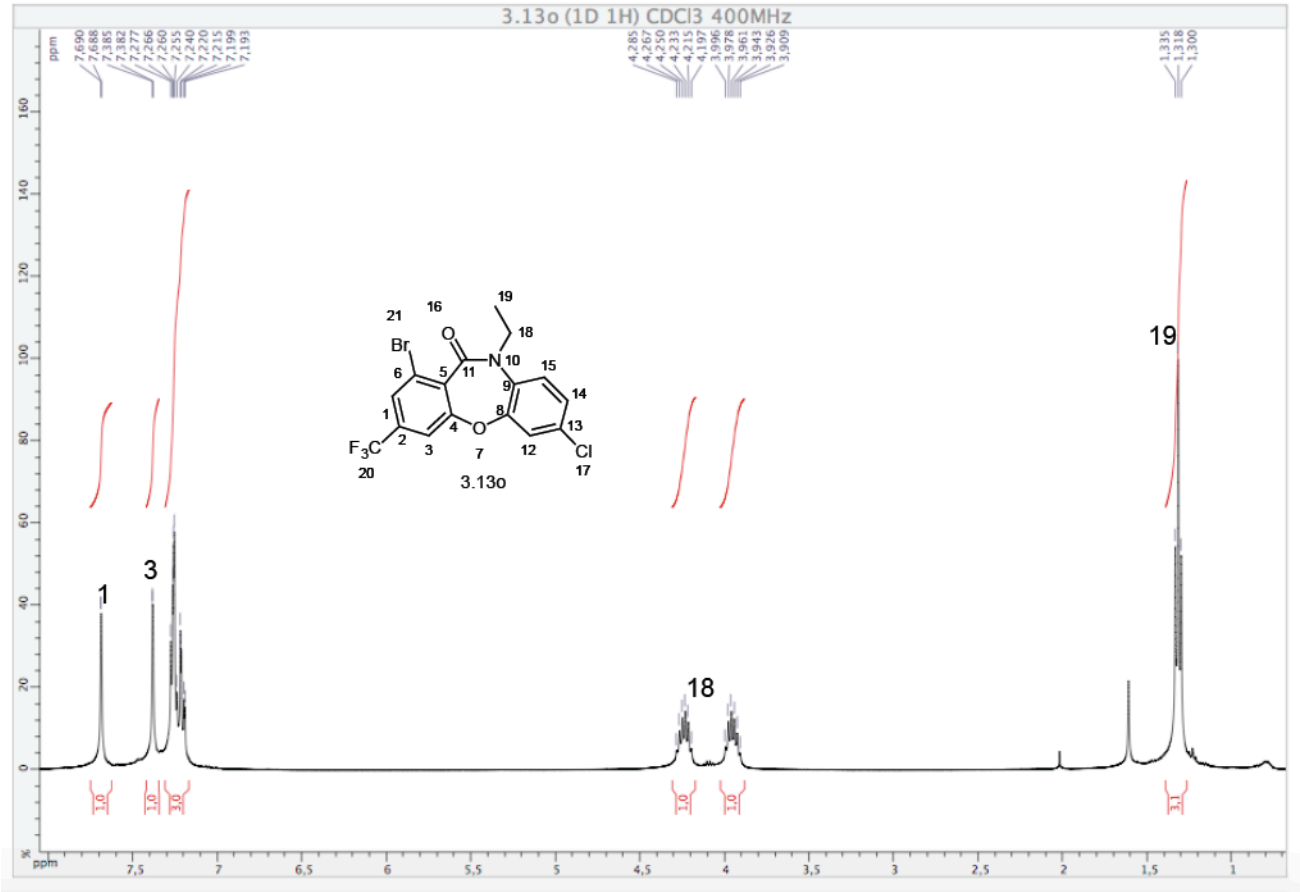


Figura AIII.104 – Espectro de RMN de ^1H do composto **3.13o** ($CDCl_3$/400 MHz).

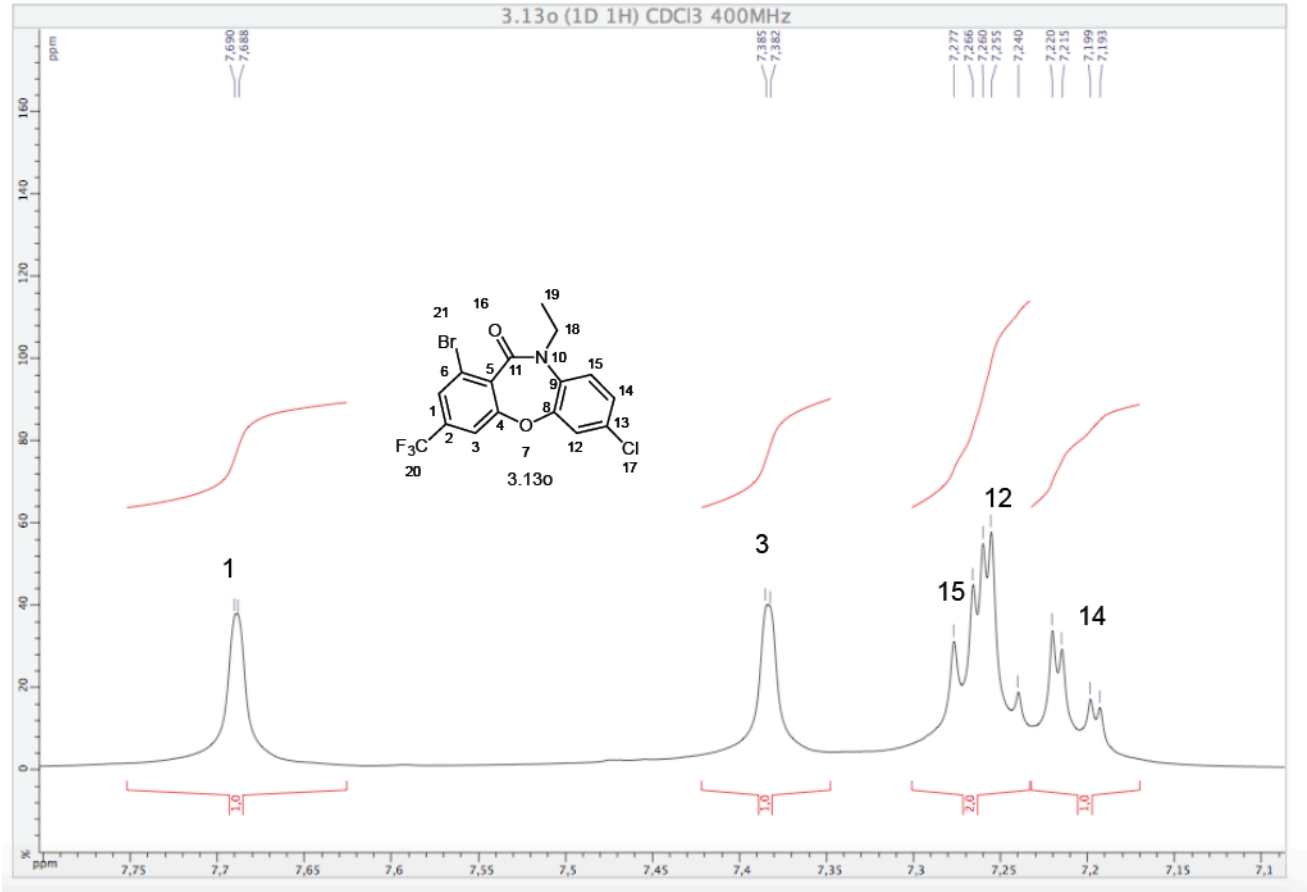


Figura AIII.105 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13o** ($CDCl_3$/400 MHz).

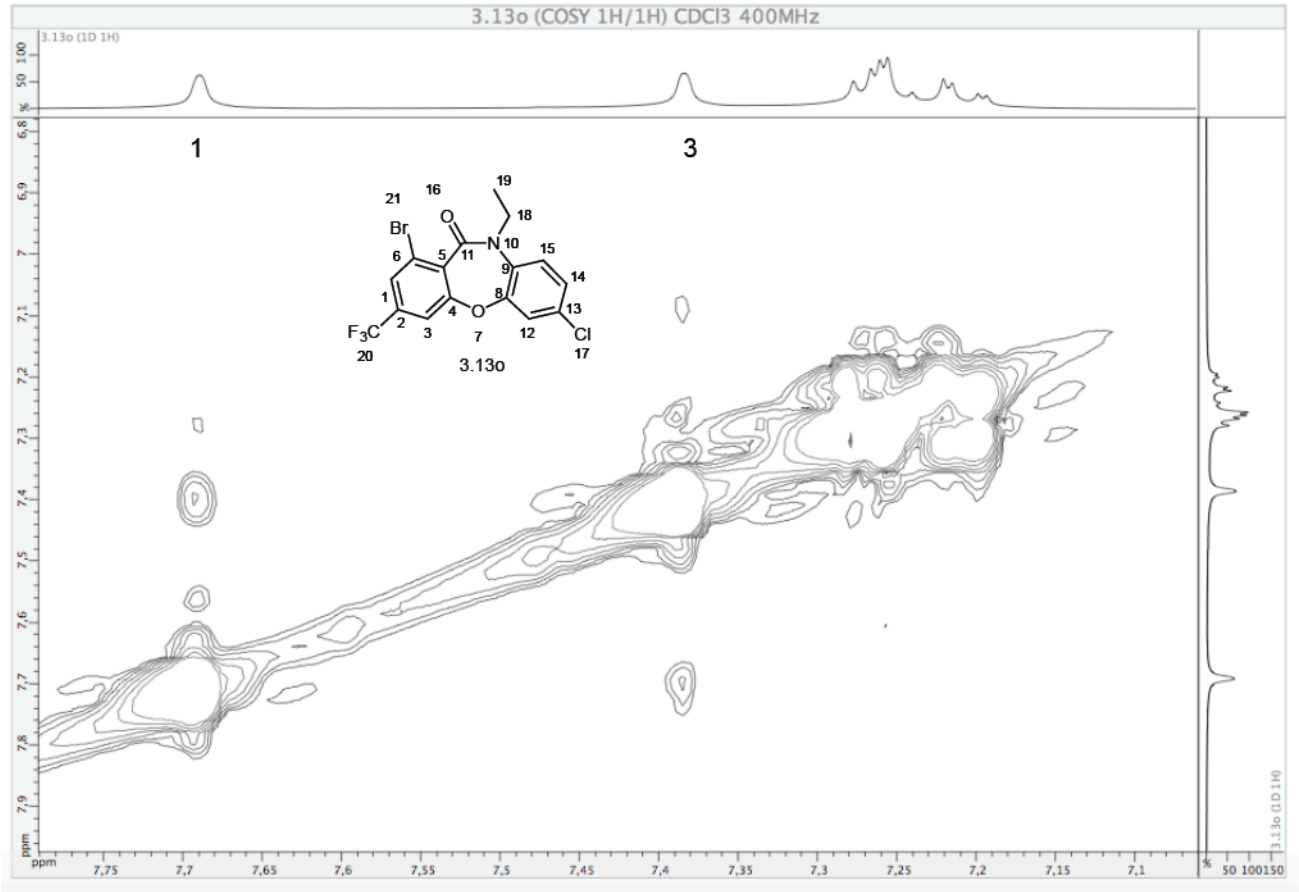


Figura AIII.106 – Mapa de contornos COSY do composto **3.13o** ($CDCl_3$/400 MHz).

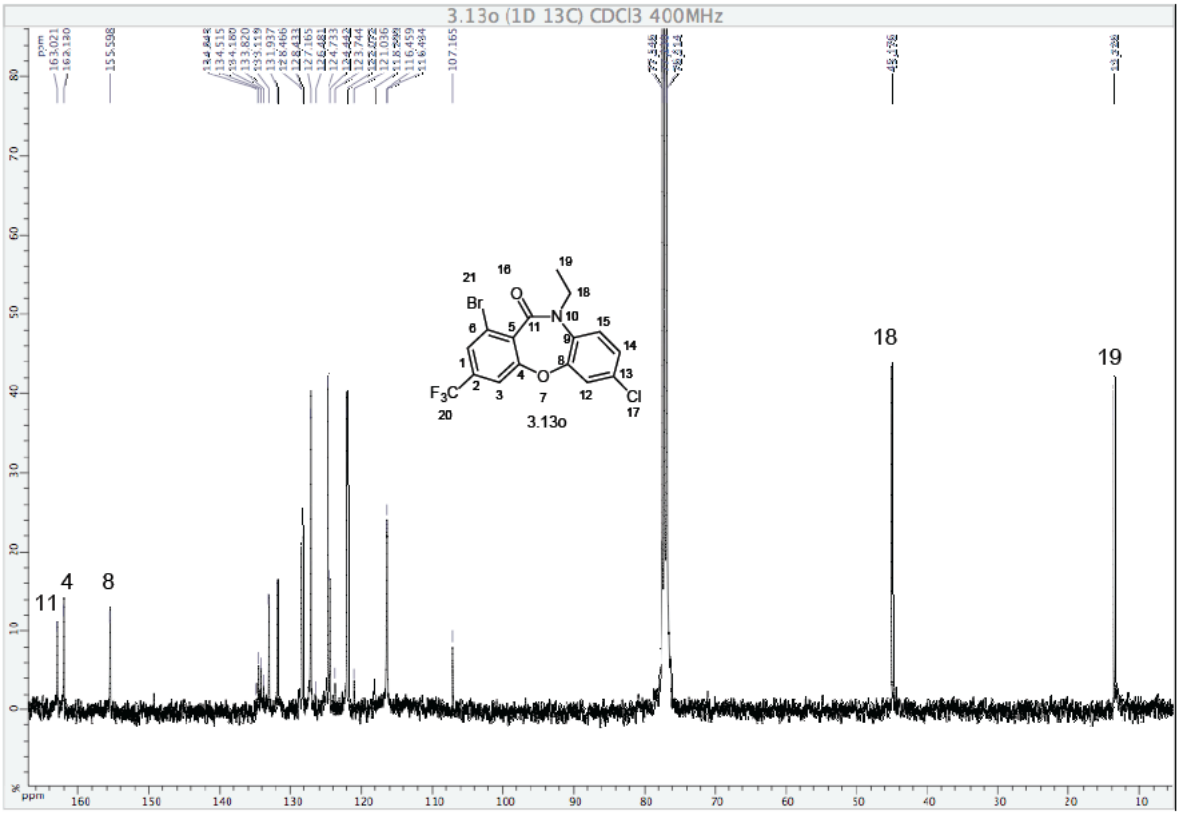


Figura AIII.107 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13o** ($CDCl_3$/100 MHz).

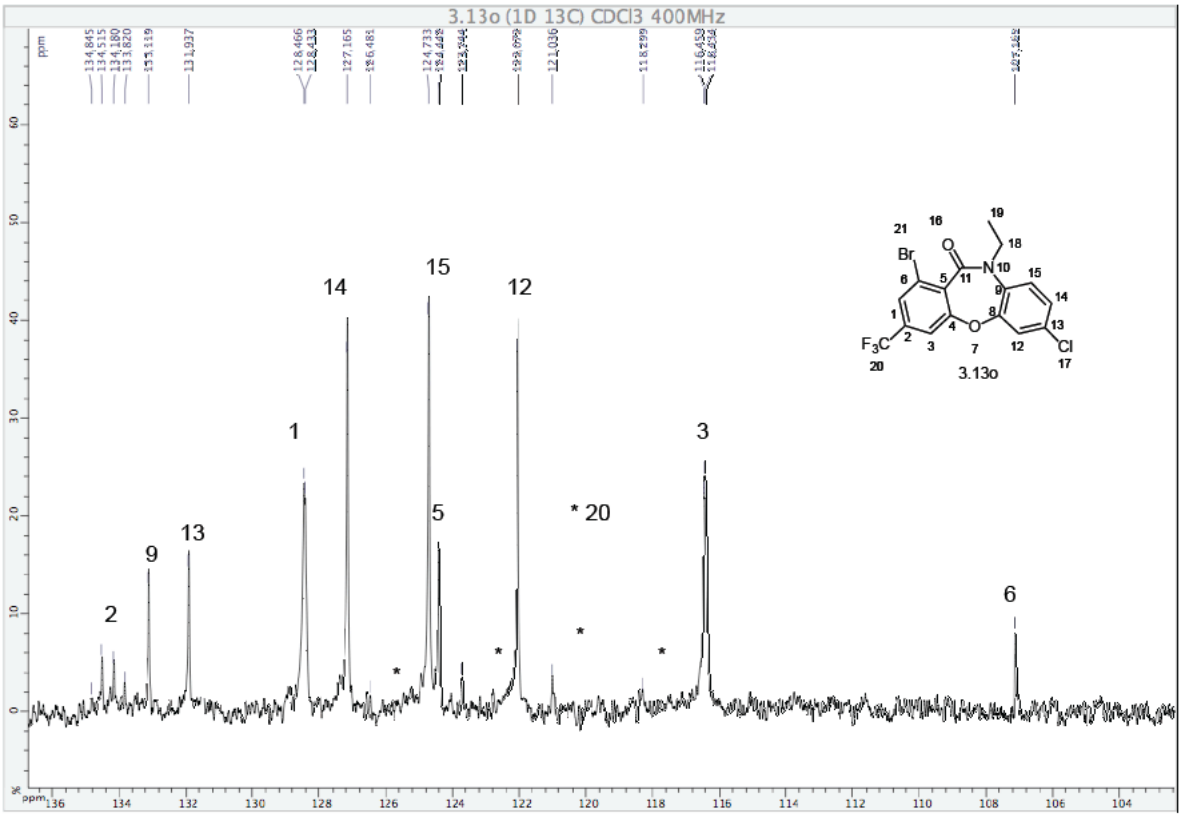


Figura AIII.108 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13o** ($CDCl_3$/100 MHz).

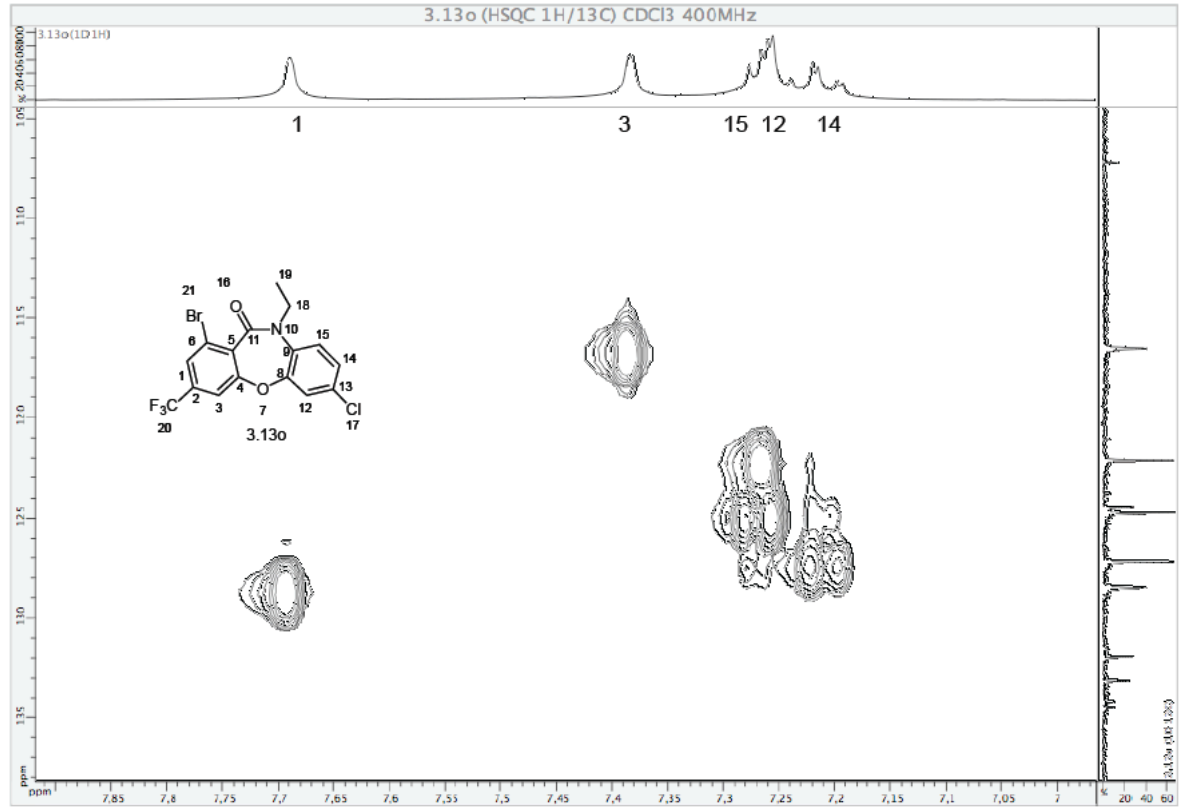


Figura AIII.109 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13o** ($CDCl_3$/400 MHz).

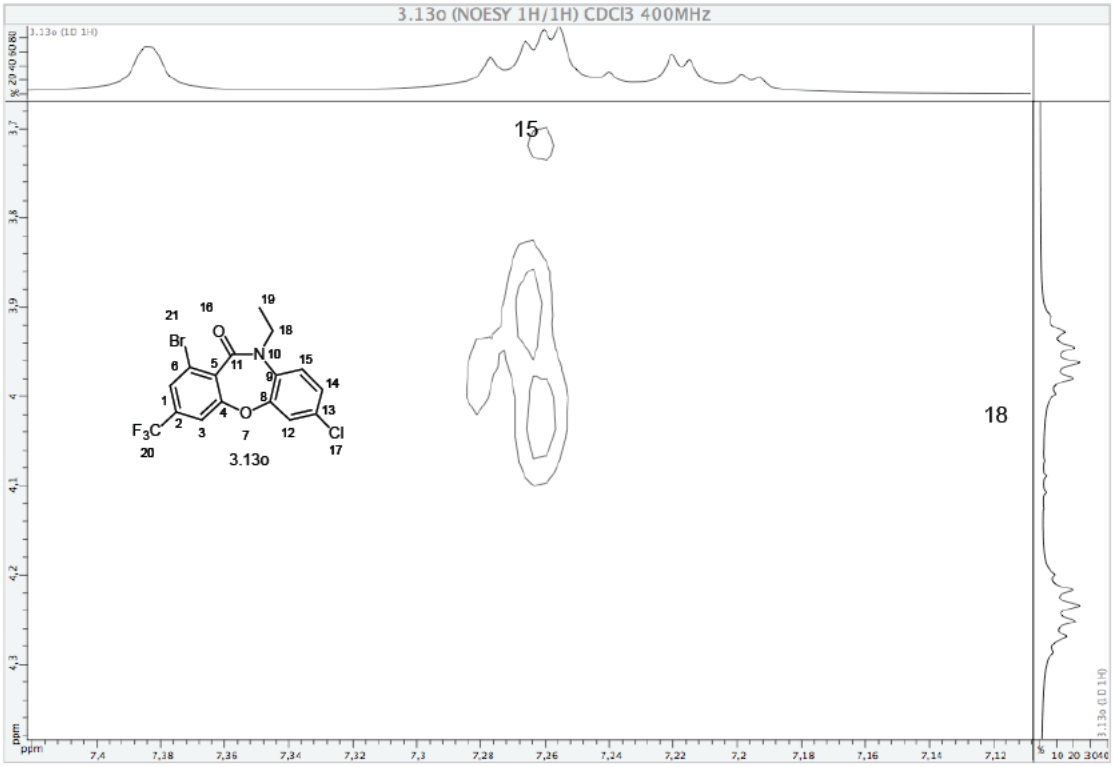


Figura AIII.110 – Mapa de contornos NOESY do composto **3.13o** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 3.13p

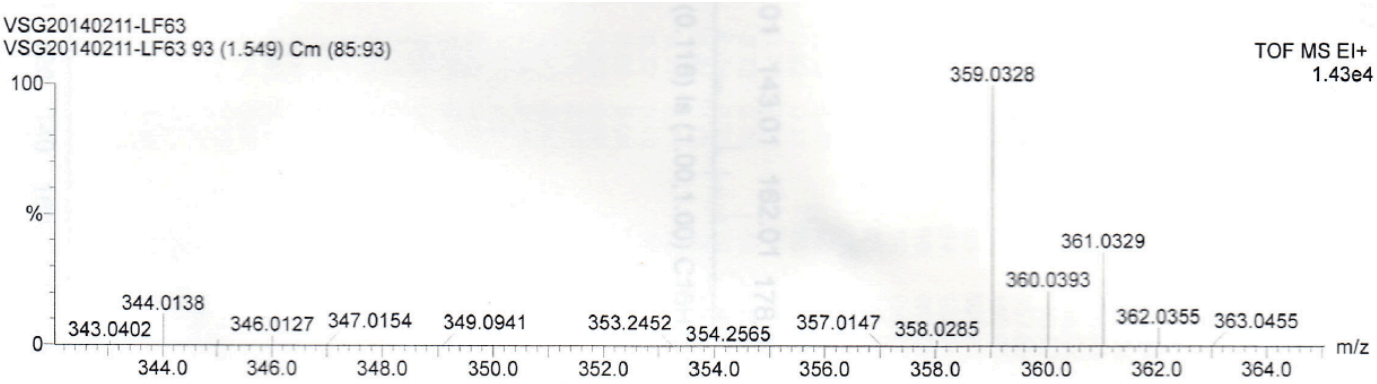


Figura AIII.111 – Espectro de massas do composto **3.13p** (EI).

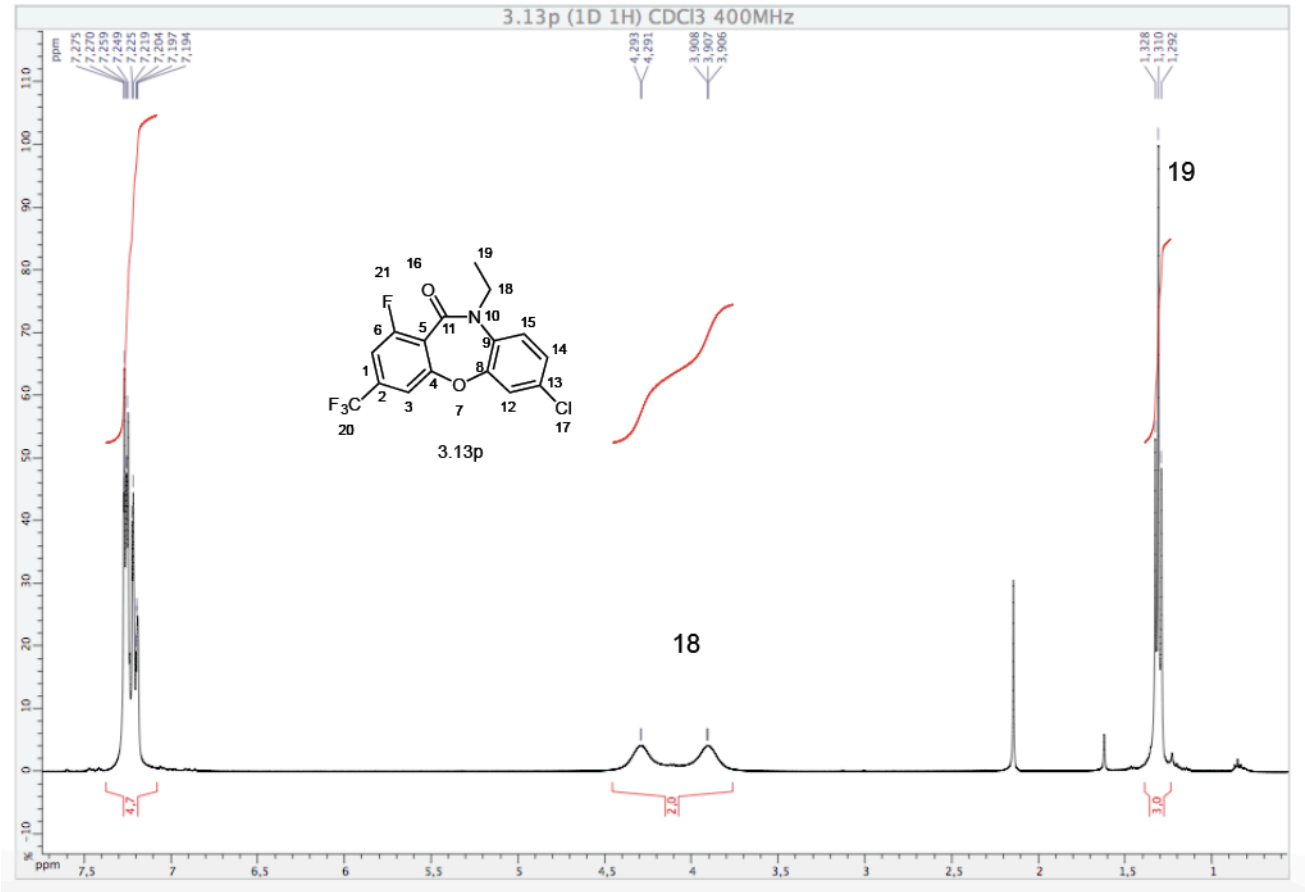


Figura AIII.112 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13p** ($CDCl_3$/400 MHz).

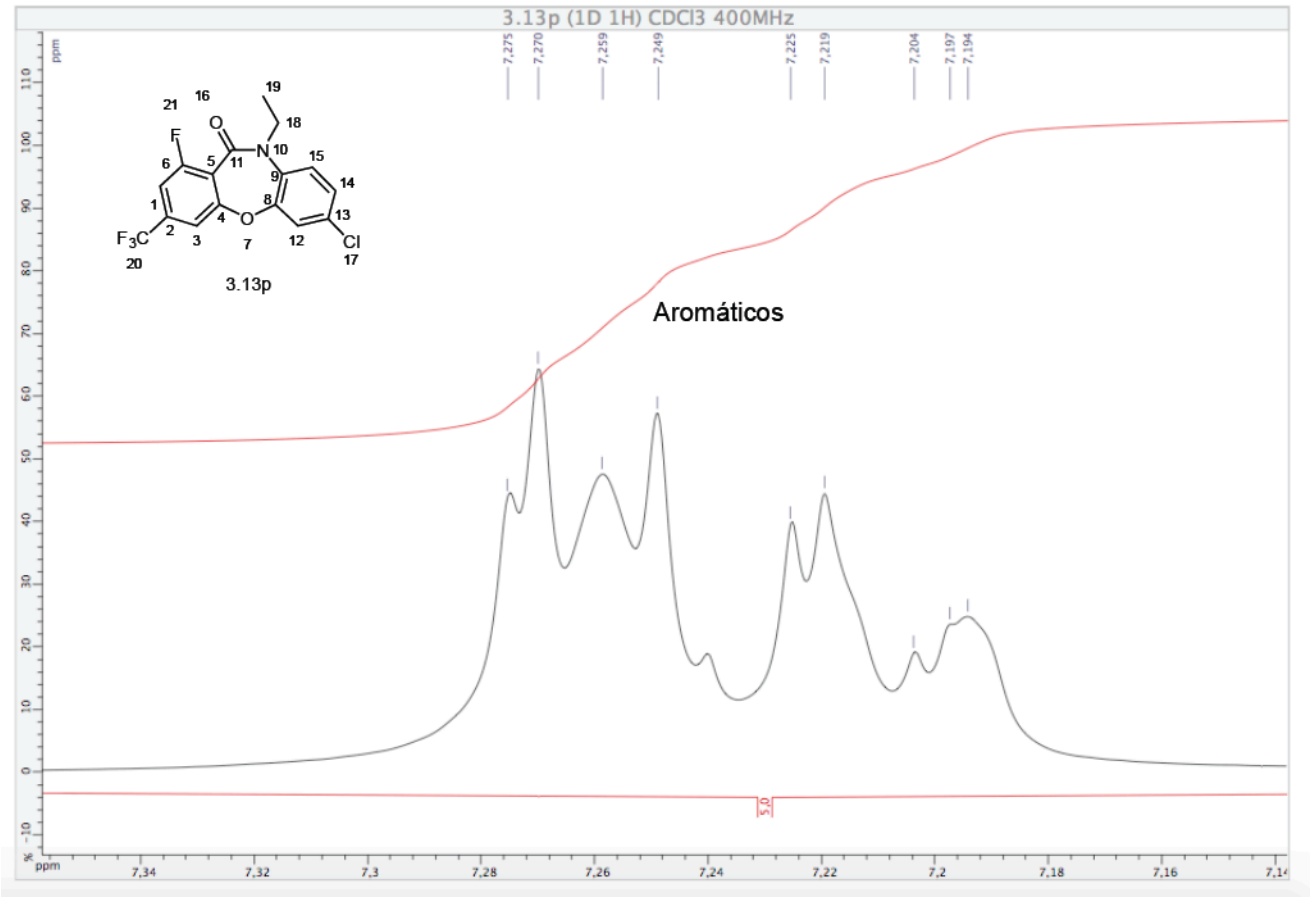


Figura AIII.113 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13p** ($CDCl_3$/400 MHz).

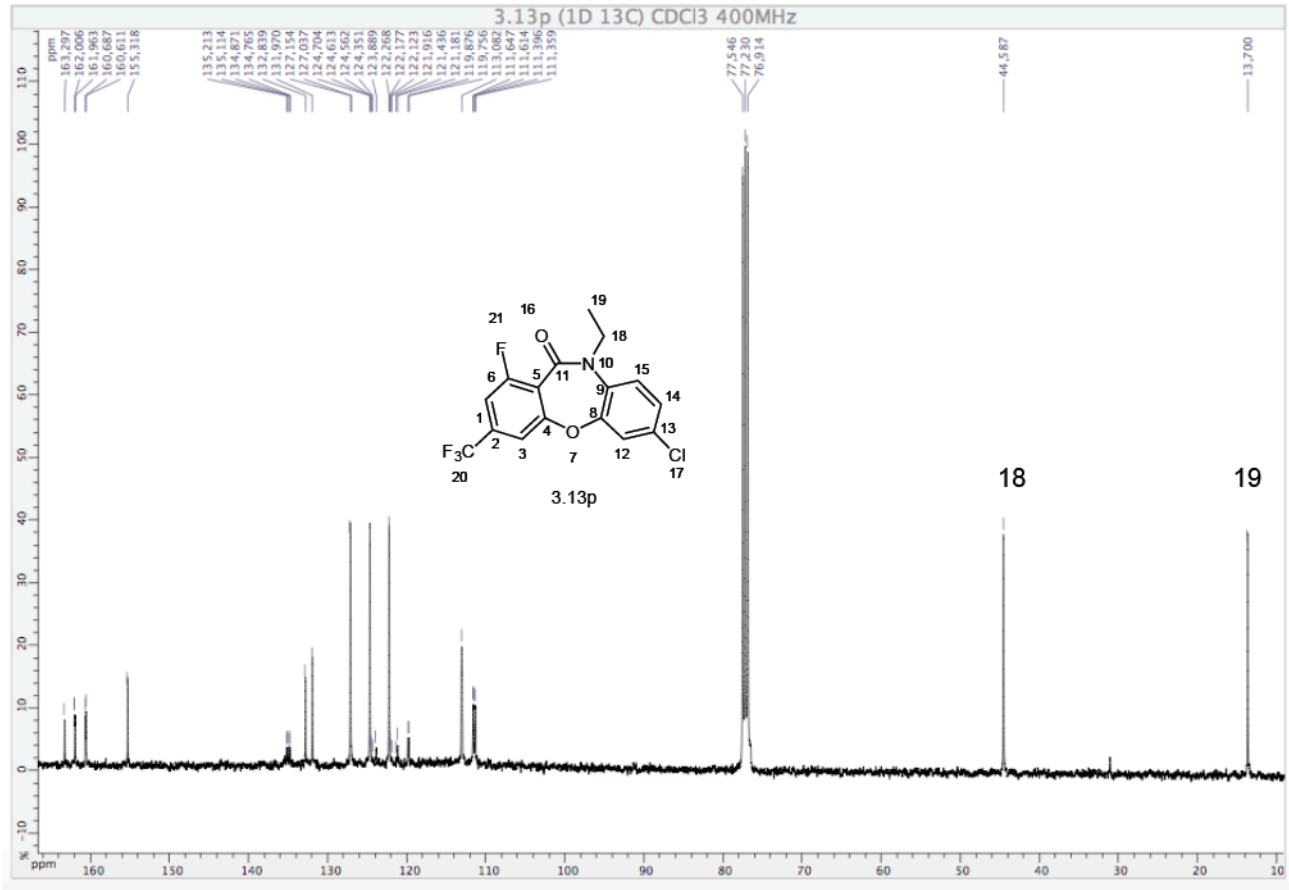


Figura AIII.114 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13p** ($CDCl_3$/100 MHz).

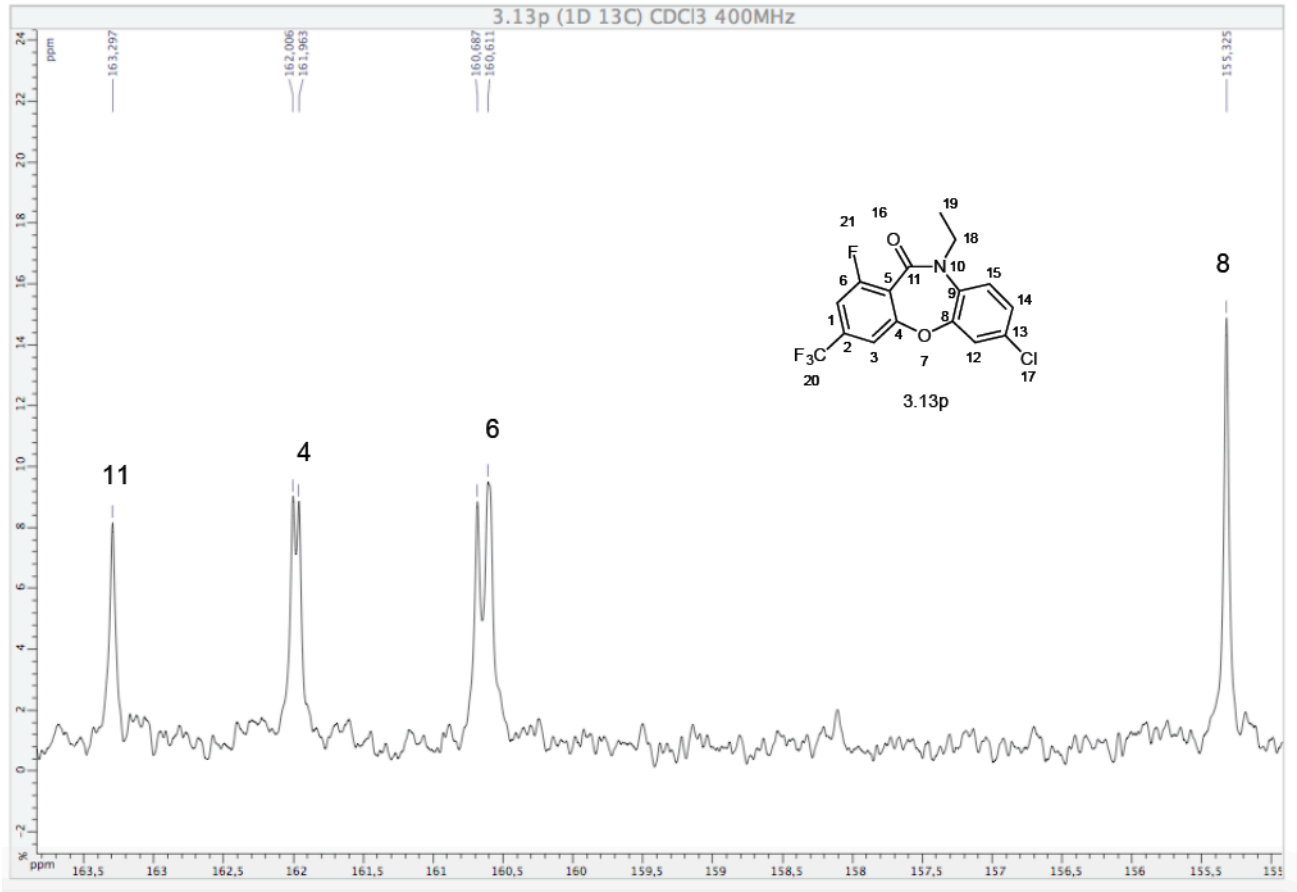


Figura AIII.115 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13p** ($CDCl_3$/100 MHz).

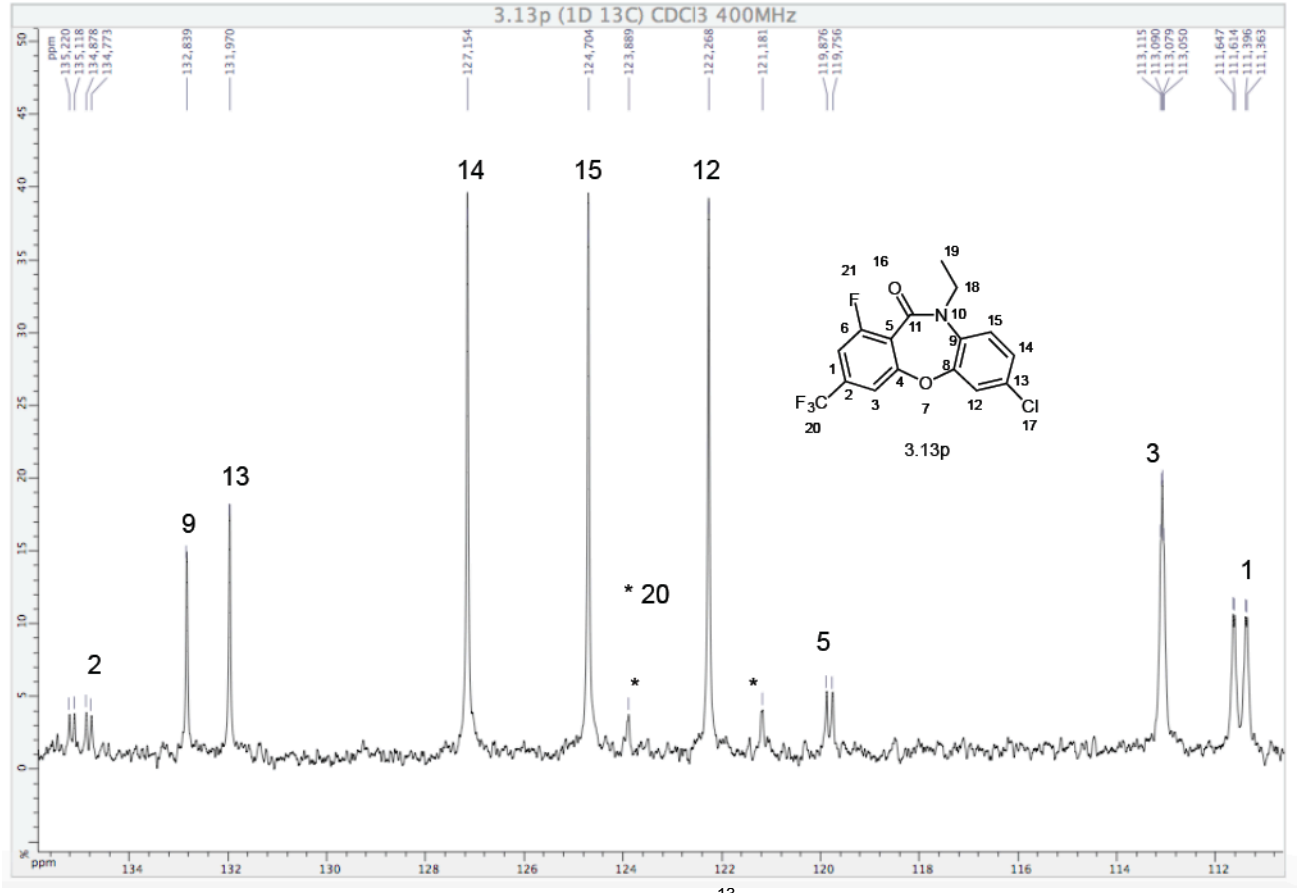


Figura AIII.116 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13p** ($CDCl_3$/100 MHz).

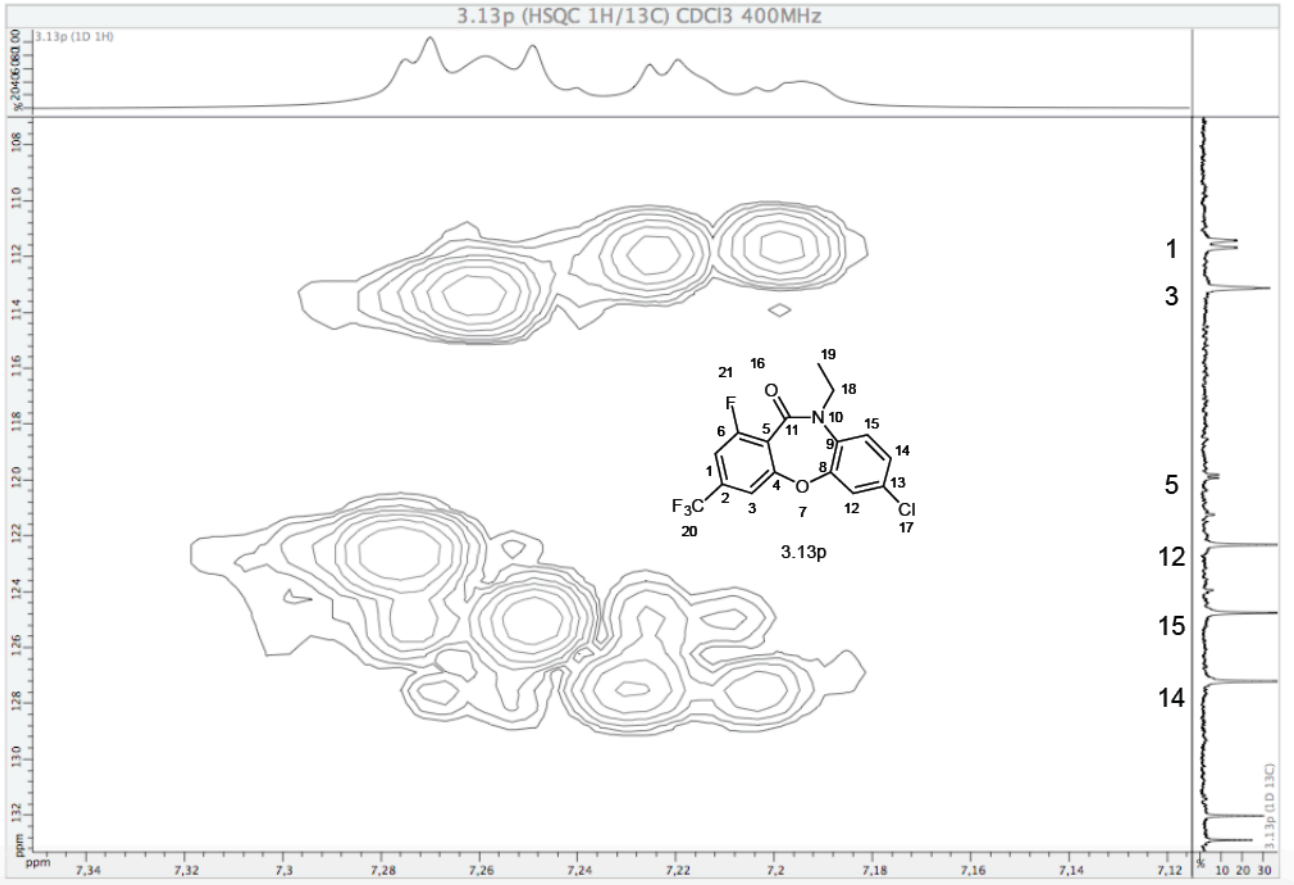


Figura AIII.117 – Mapa de contornos HSQC do composto **3.13p** ($CDCl_3$/400 MHz).

Composto 3.13q

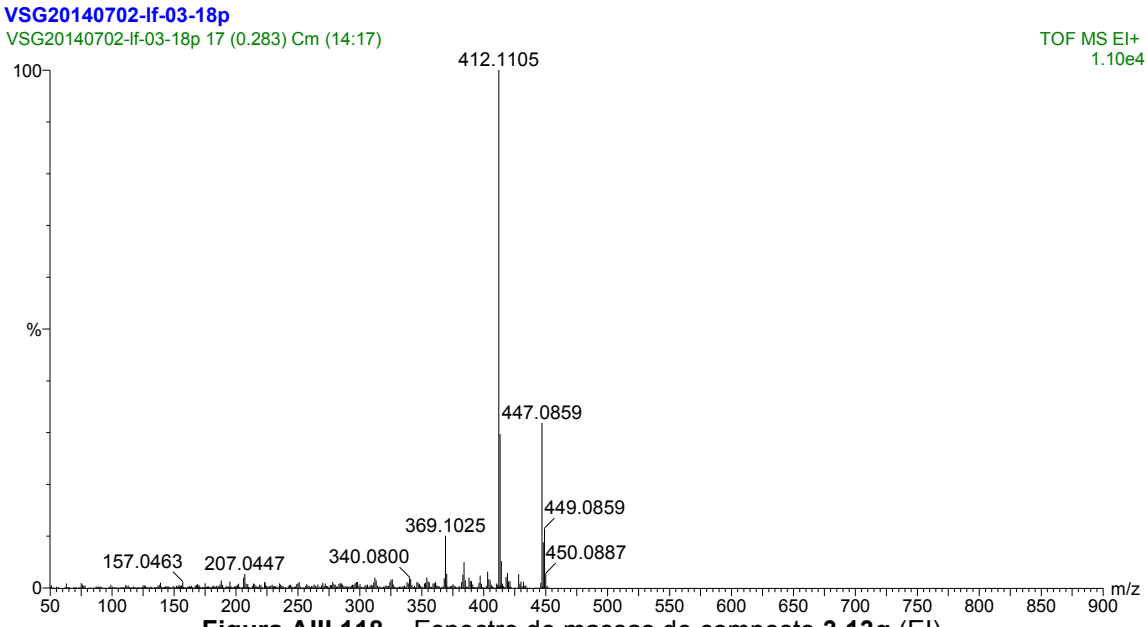


Figura AIII.118 – Espectro de massas do composto **3.13q** (EI).

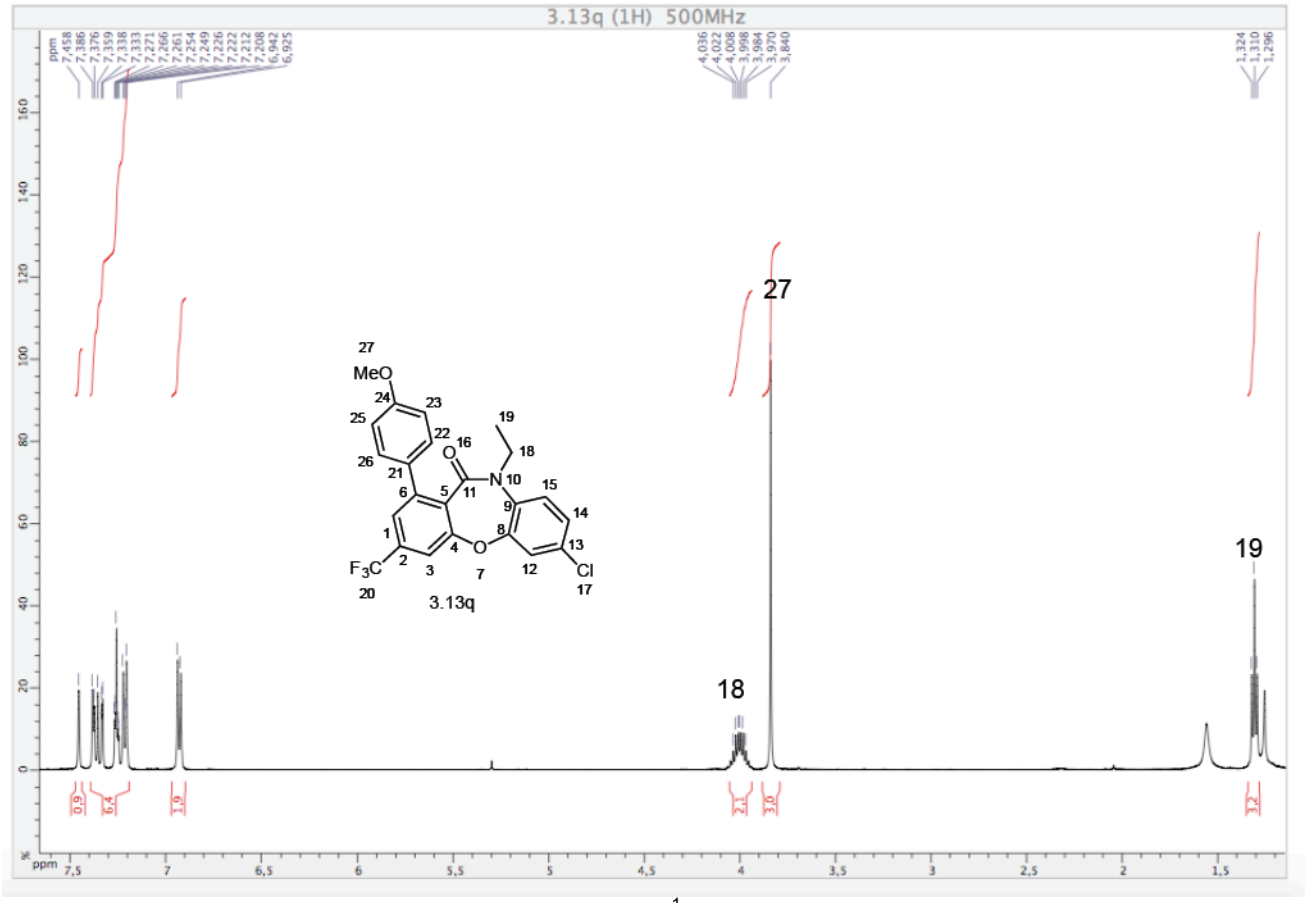


Figura AIII.119 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13q** ($CDCl_3$/500 MHz).

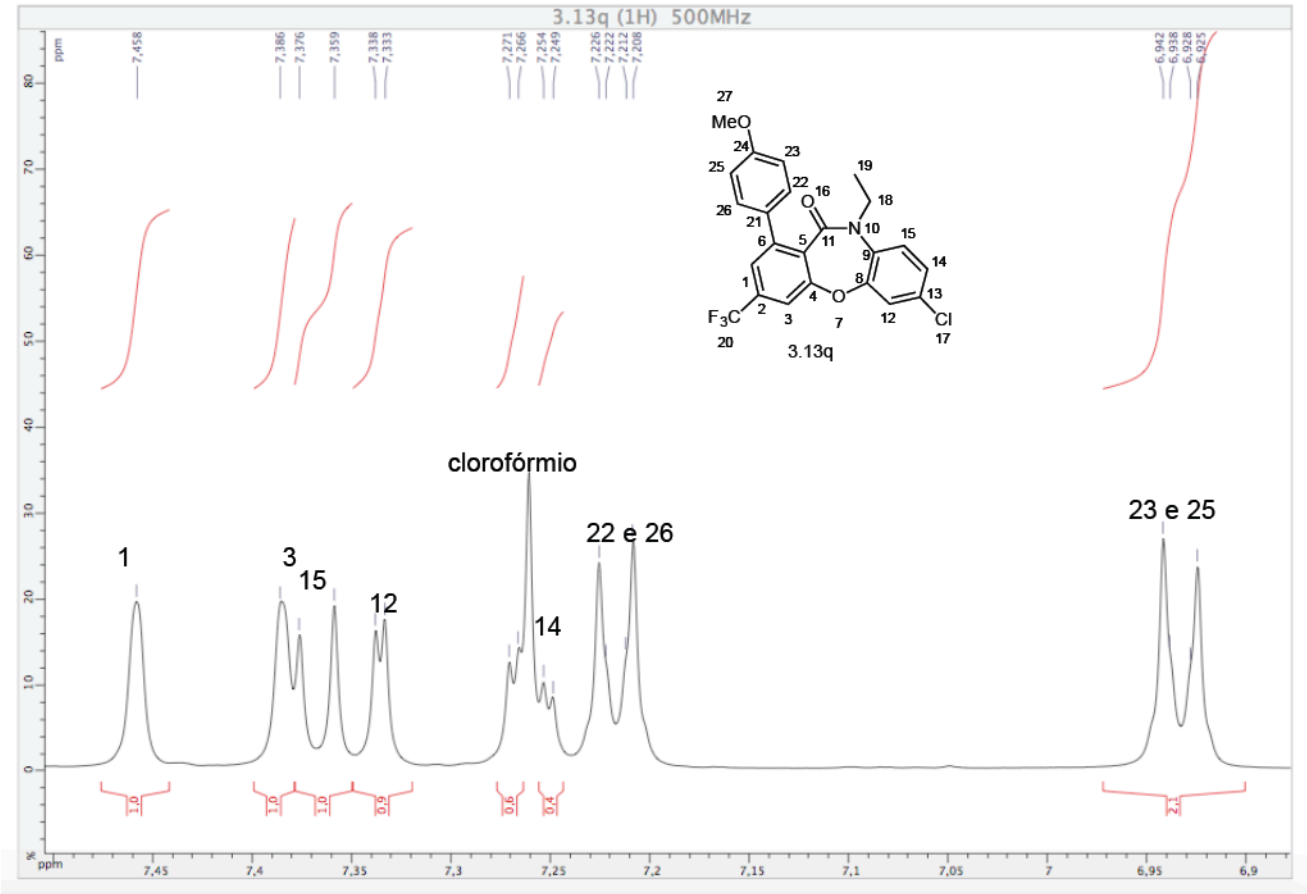


Figura AIII.120 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13q** ($CDCl_3$/500 MHz).

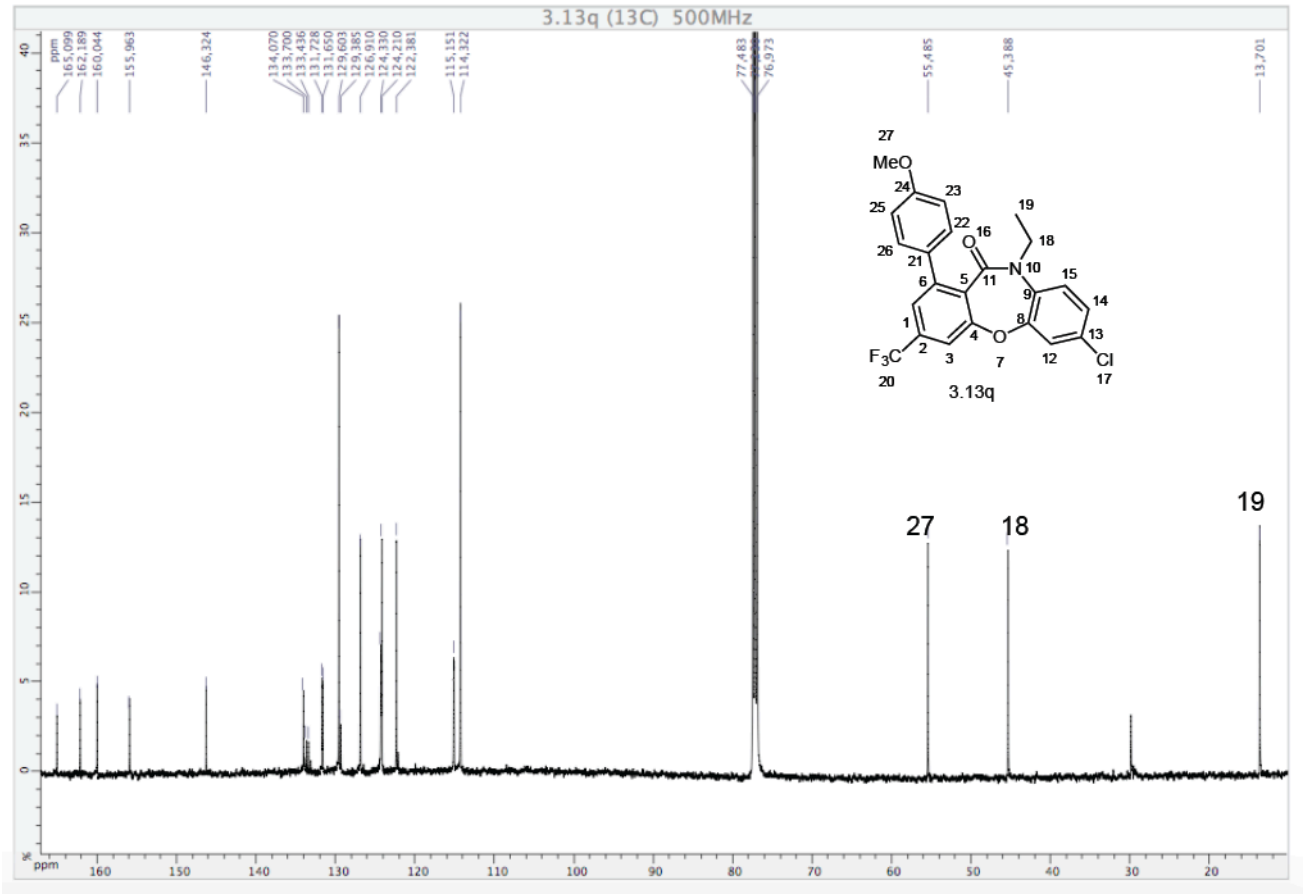


Figura AIII.121 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13q** ($CDCl_3$/125 MHz).

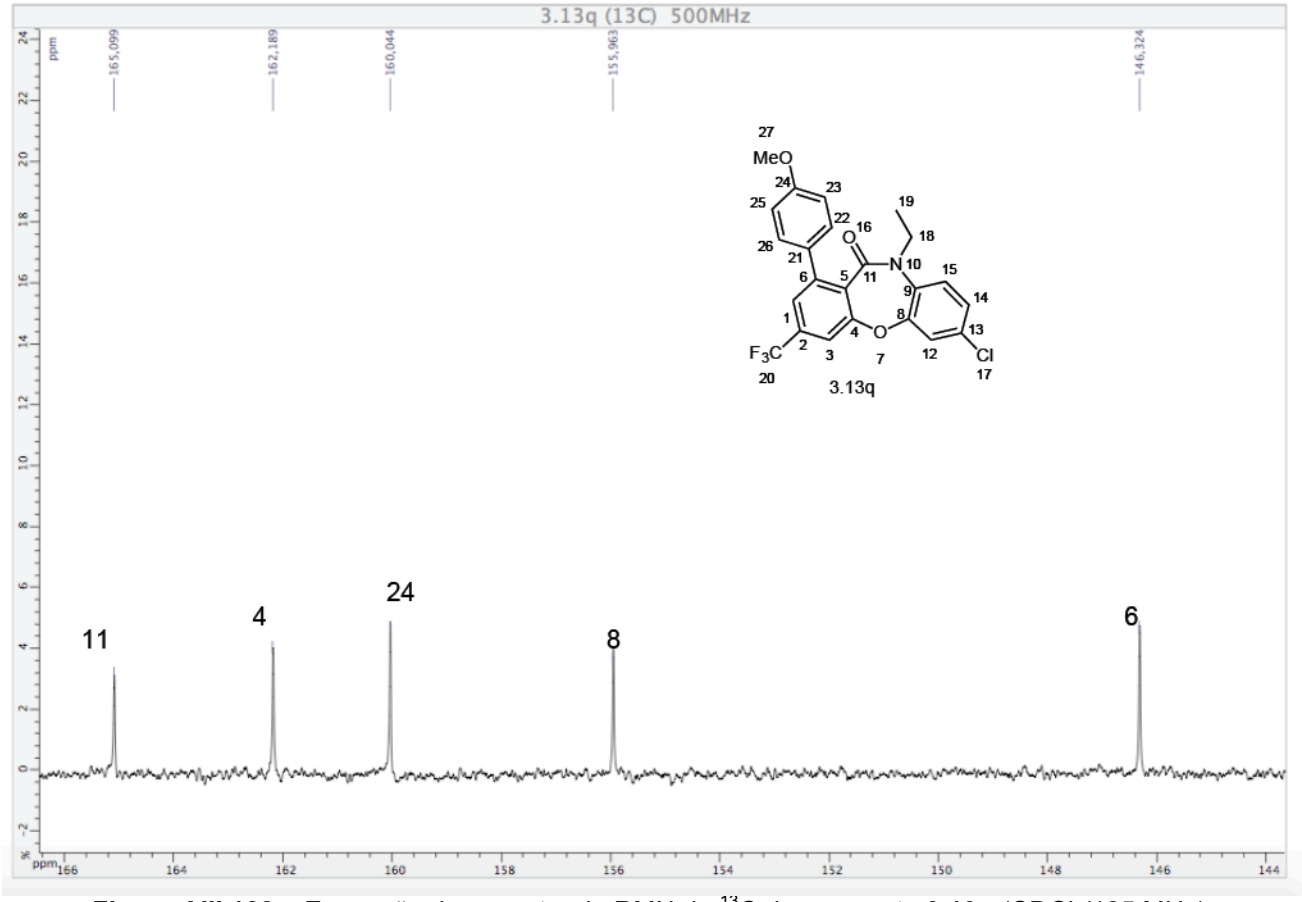


Figura AIII.122 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13q** ($CDCl_3$/125 MHz).

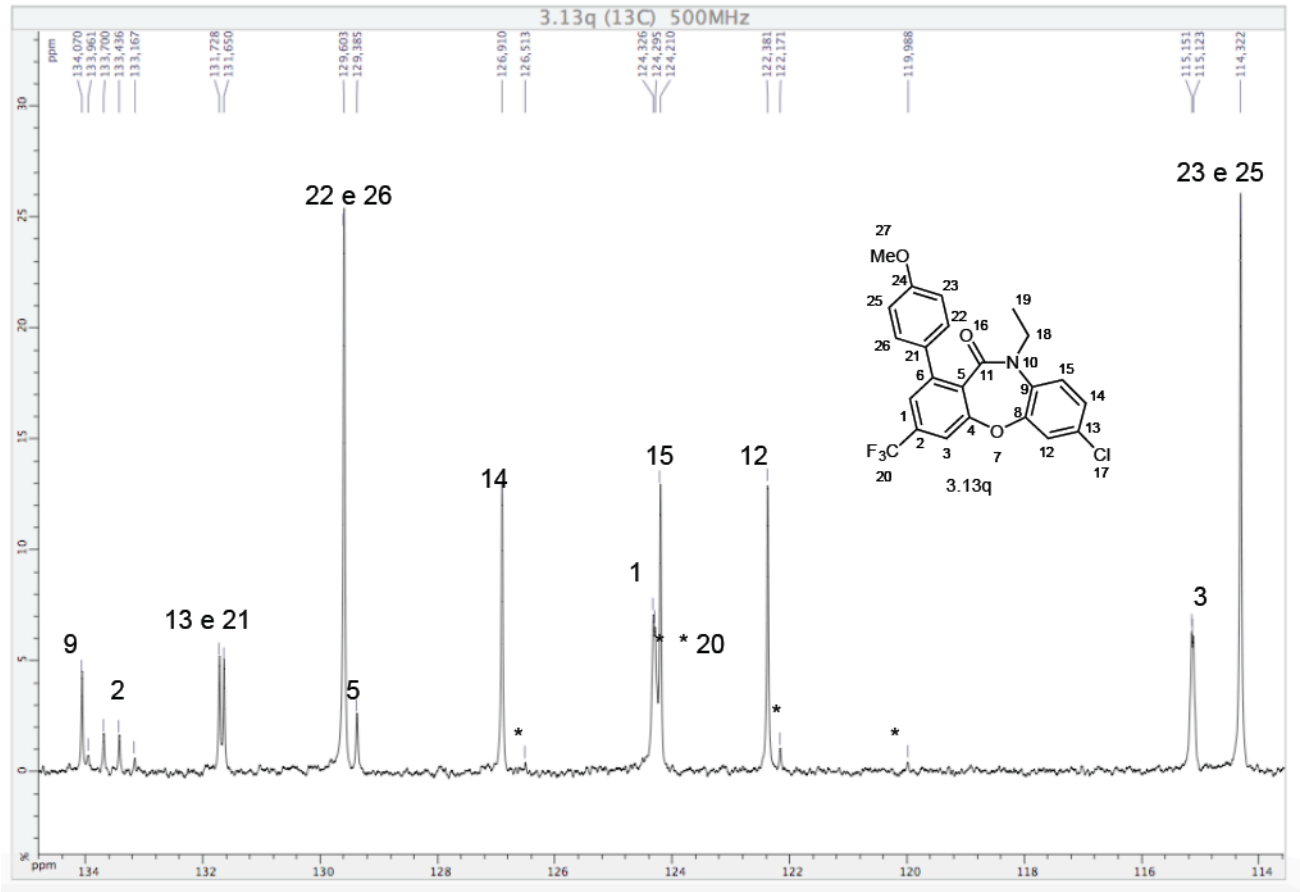


Figura AIII.123 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13q** ($CDCl_3$/125 MHz).

Composto 3.13r

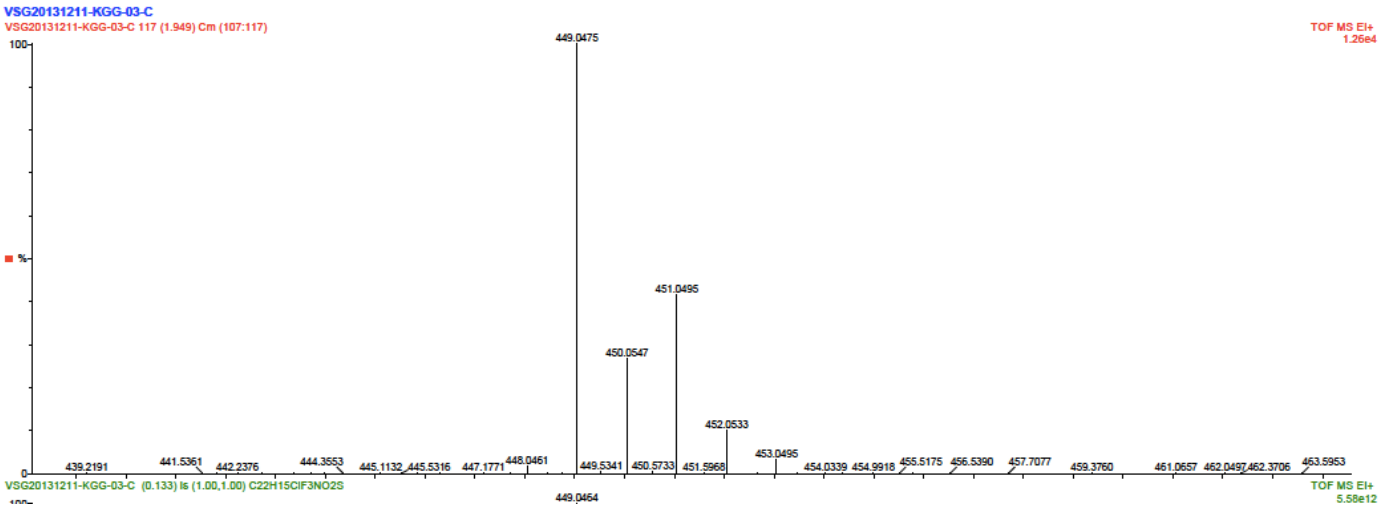


Figura AIII.124 – Espectro de massas do composto **3.13r** (EI).

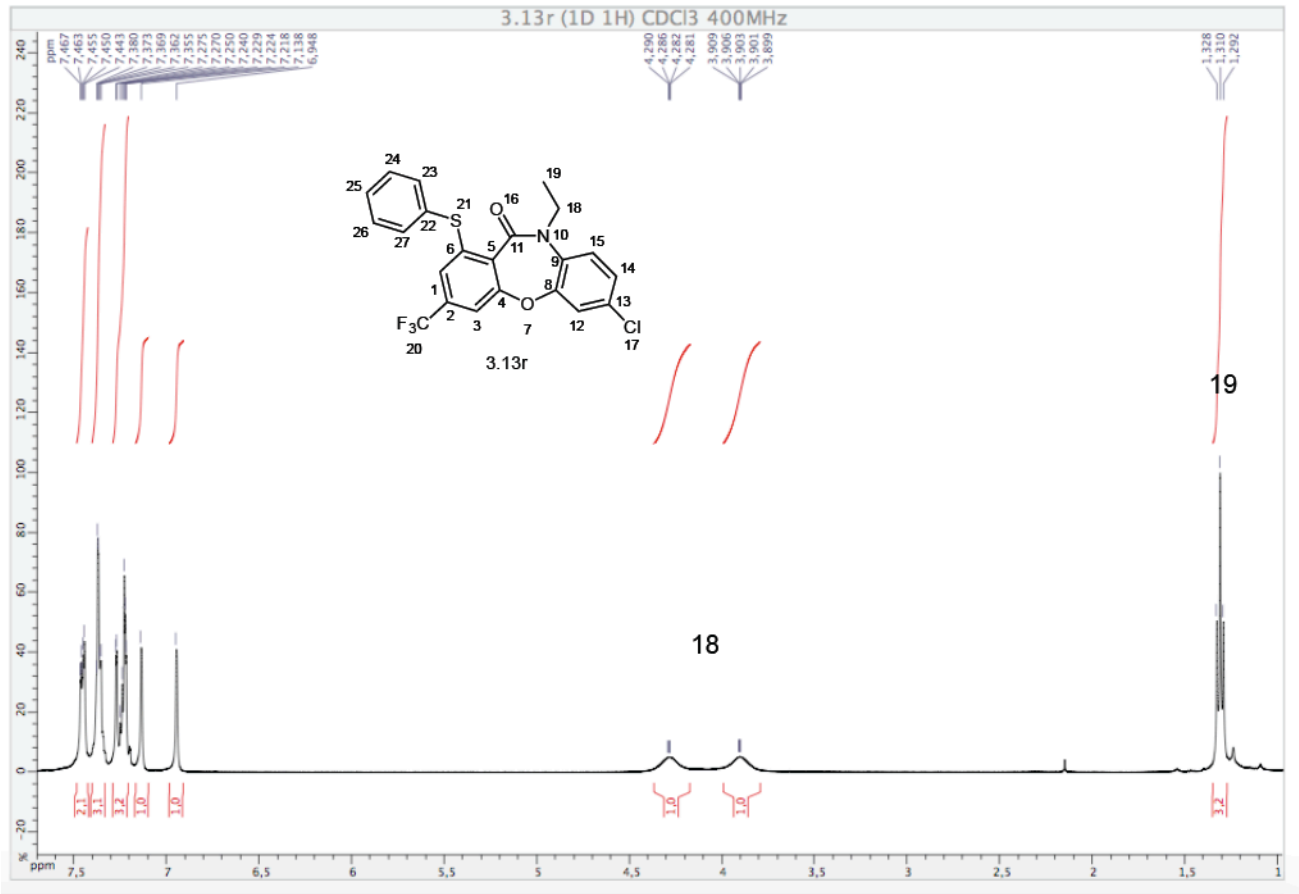


Figura AIII.125 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13r** ($CDCl_3$/400 MHz).

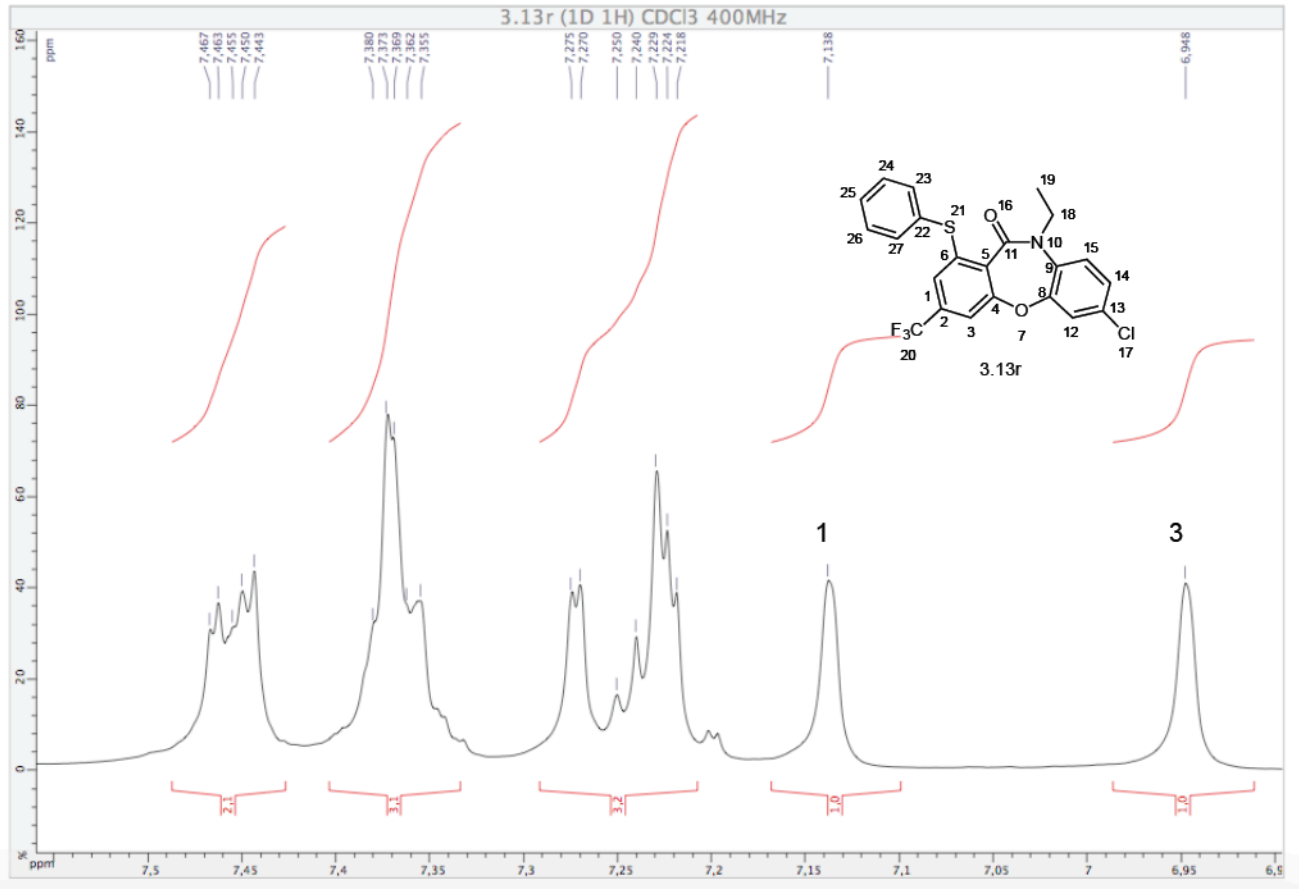


Figura AIII.126 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13r** ($CDCl_3$/400 MHz).

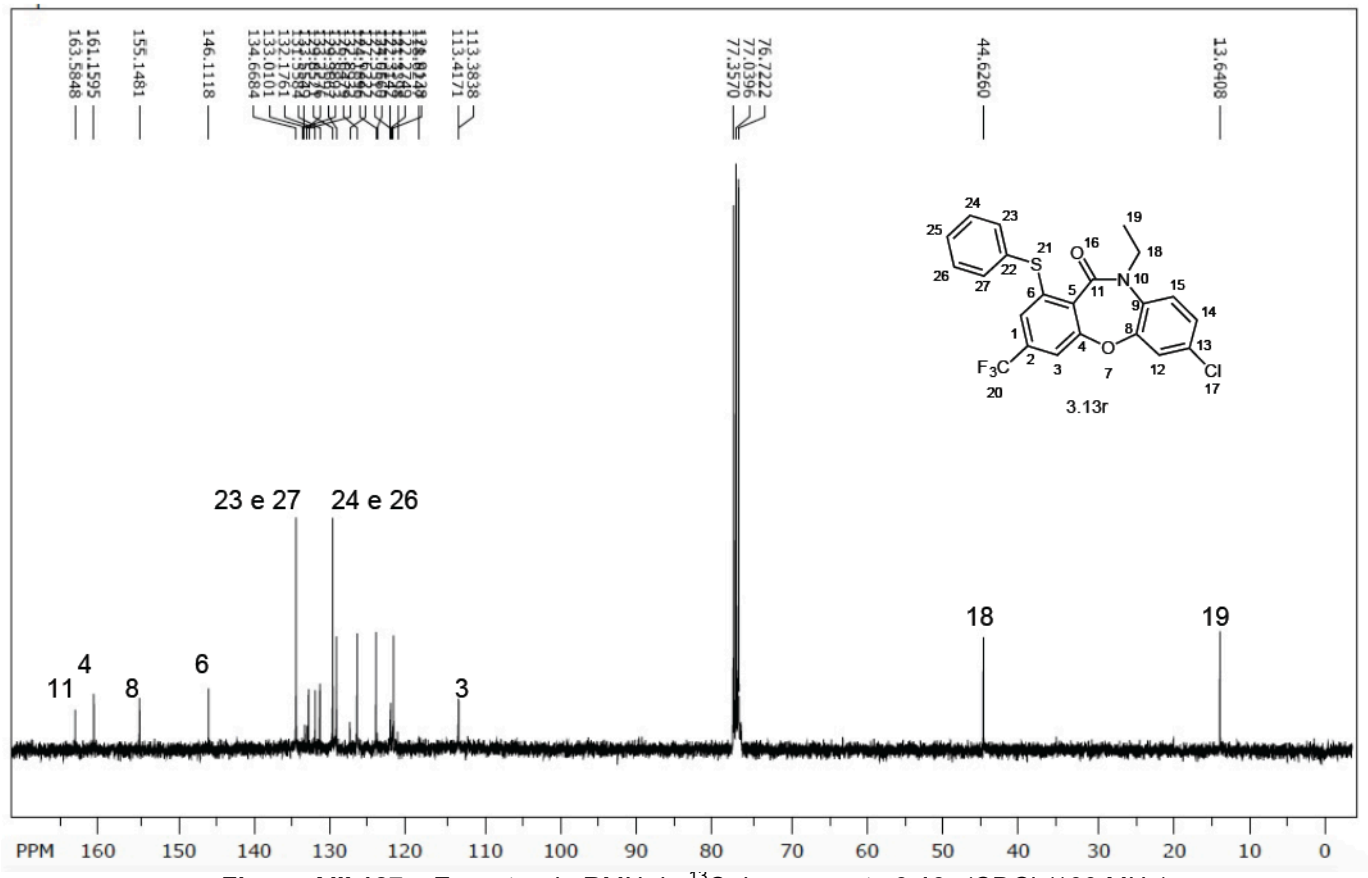


Figura AIII.127 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13r** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 3.13s

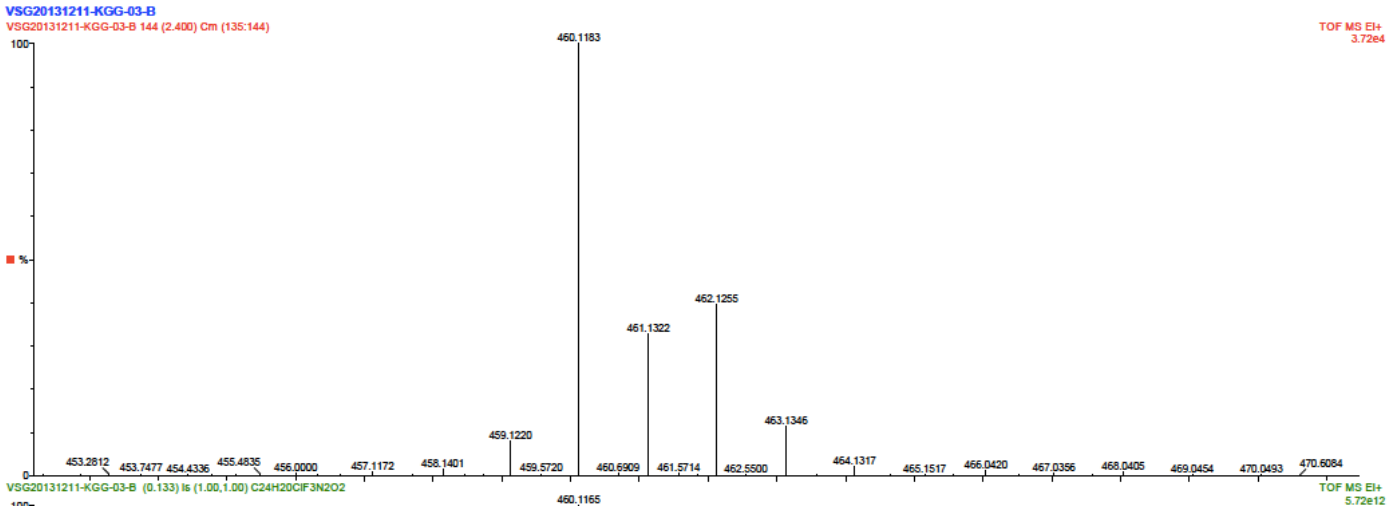


Figura AIII.128 – Espectro de massas do composto **3.13s** (EI).

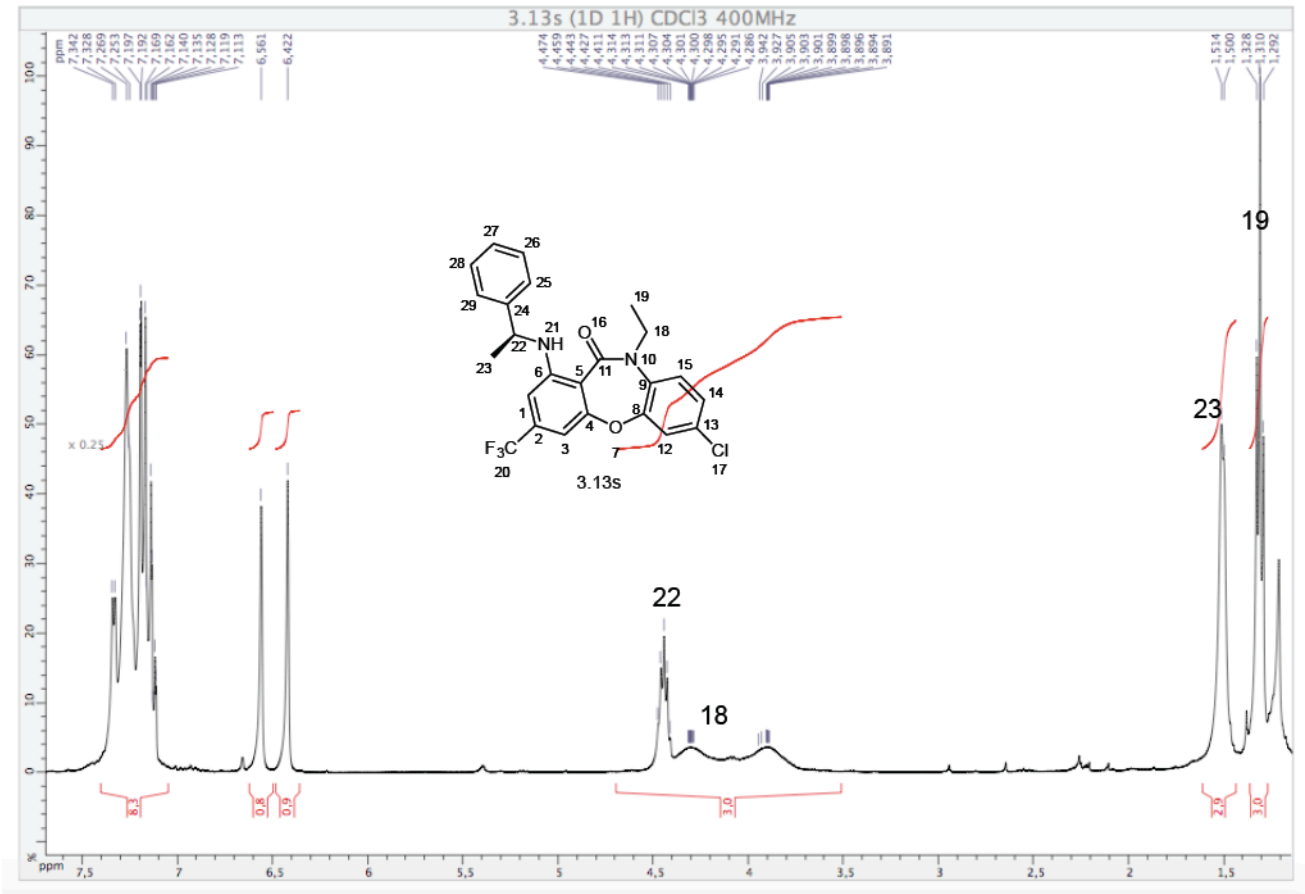


Figura AIII.129 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13s** ($CDCl_3$/400 MHz).

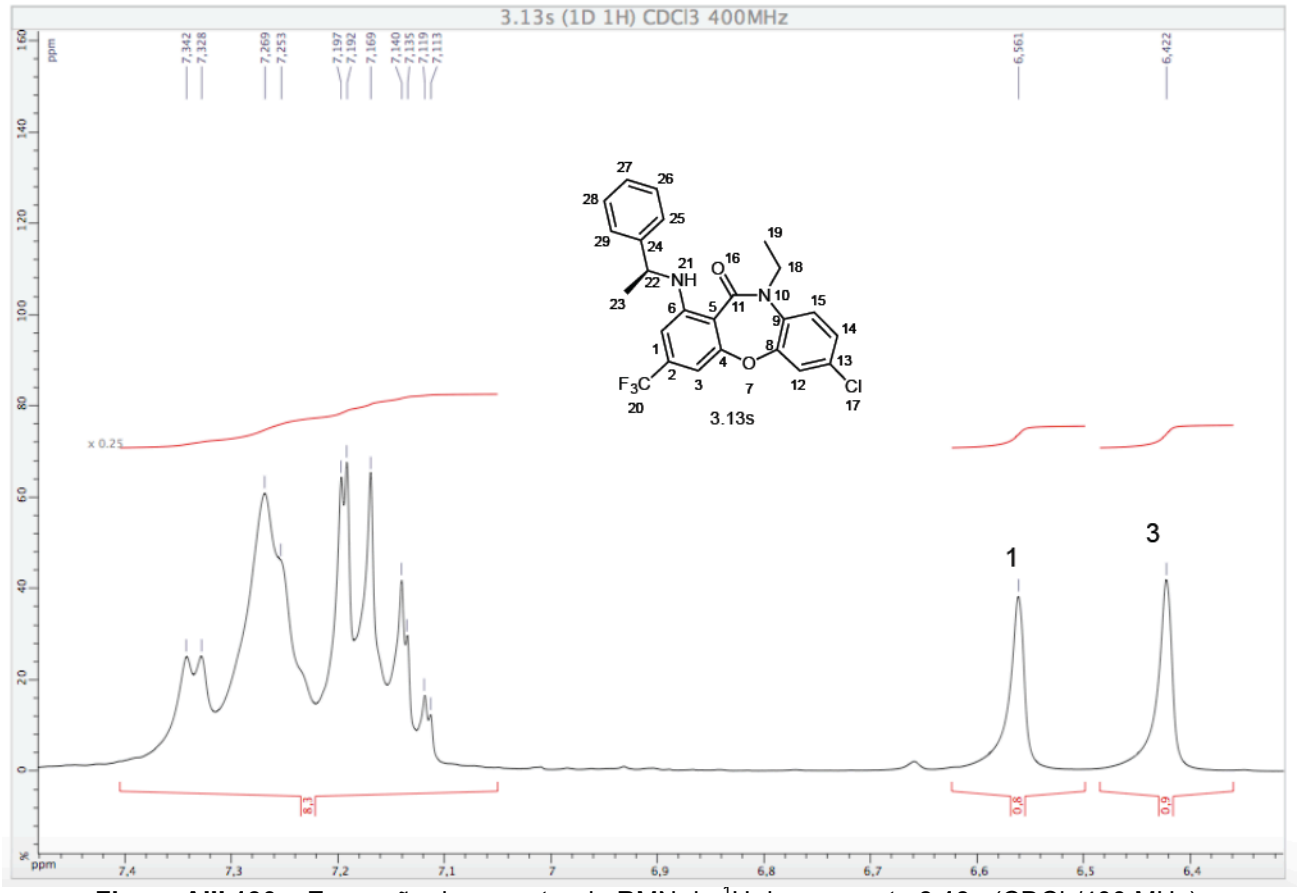


Figura AIII.130 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13s** ($CDCl_3$/400 MHz).

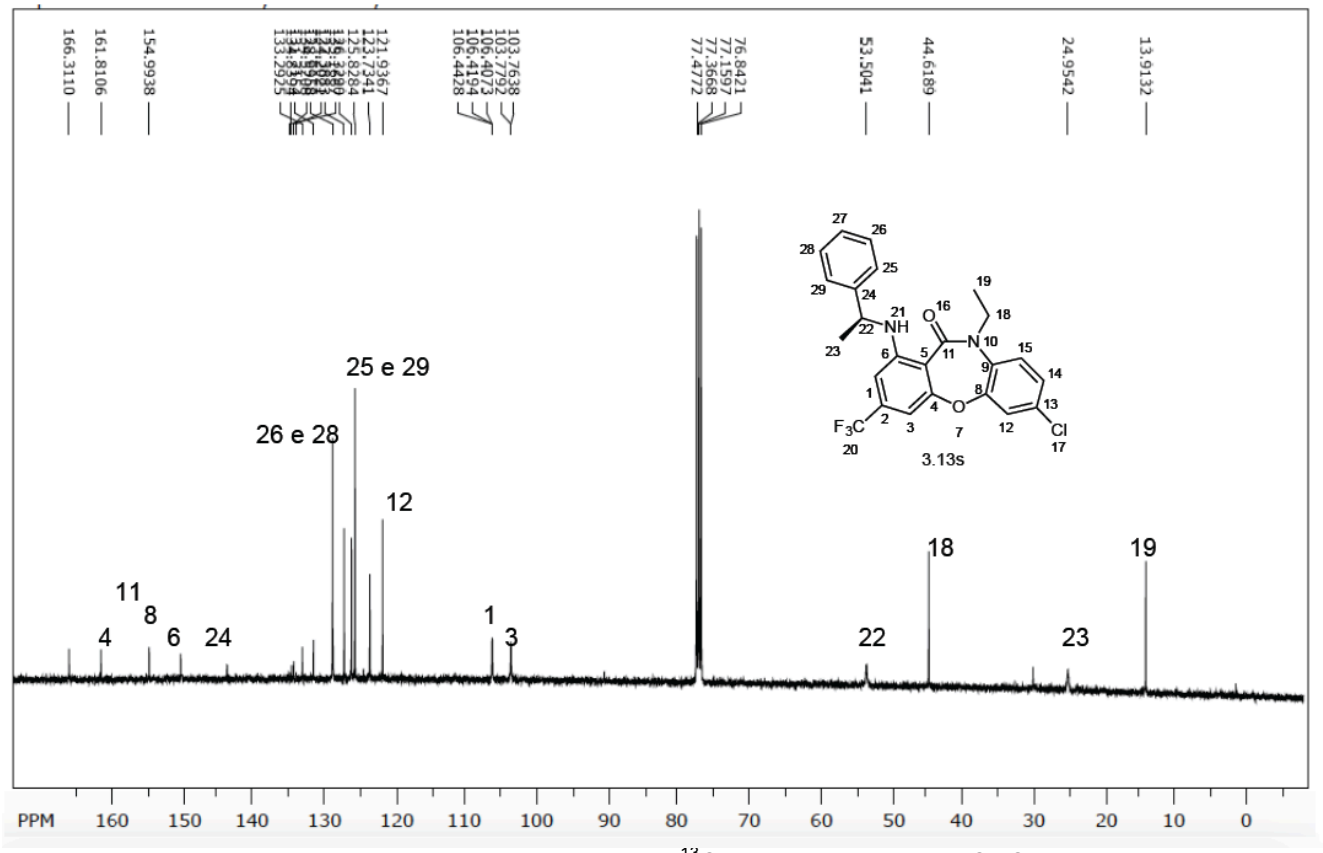


Figura AIII.131 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13s** ($CDCl_3$/100 MHz).

Composto 3.13t

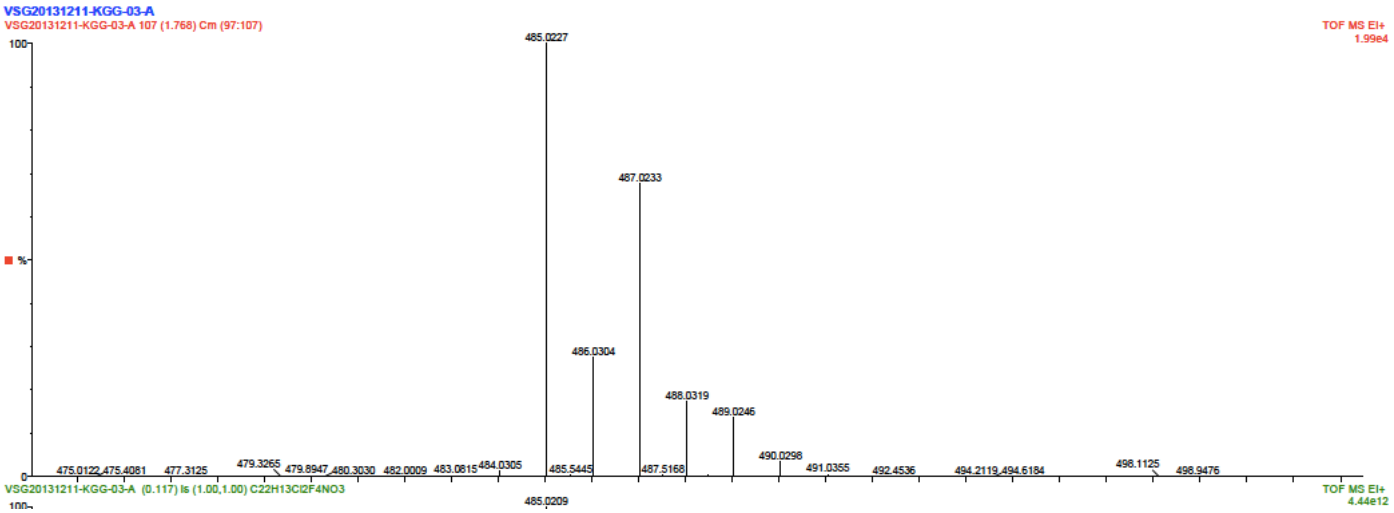


Figura AIII.132 – Espectro de massas do composto **3.13t** (EI).

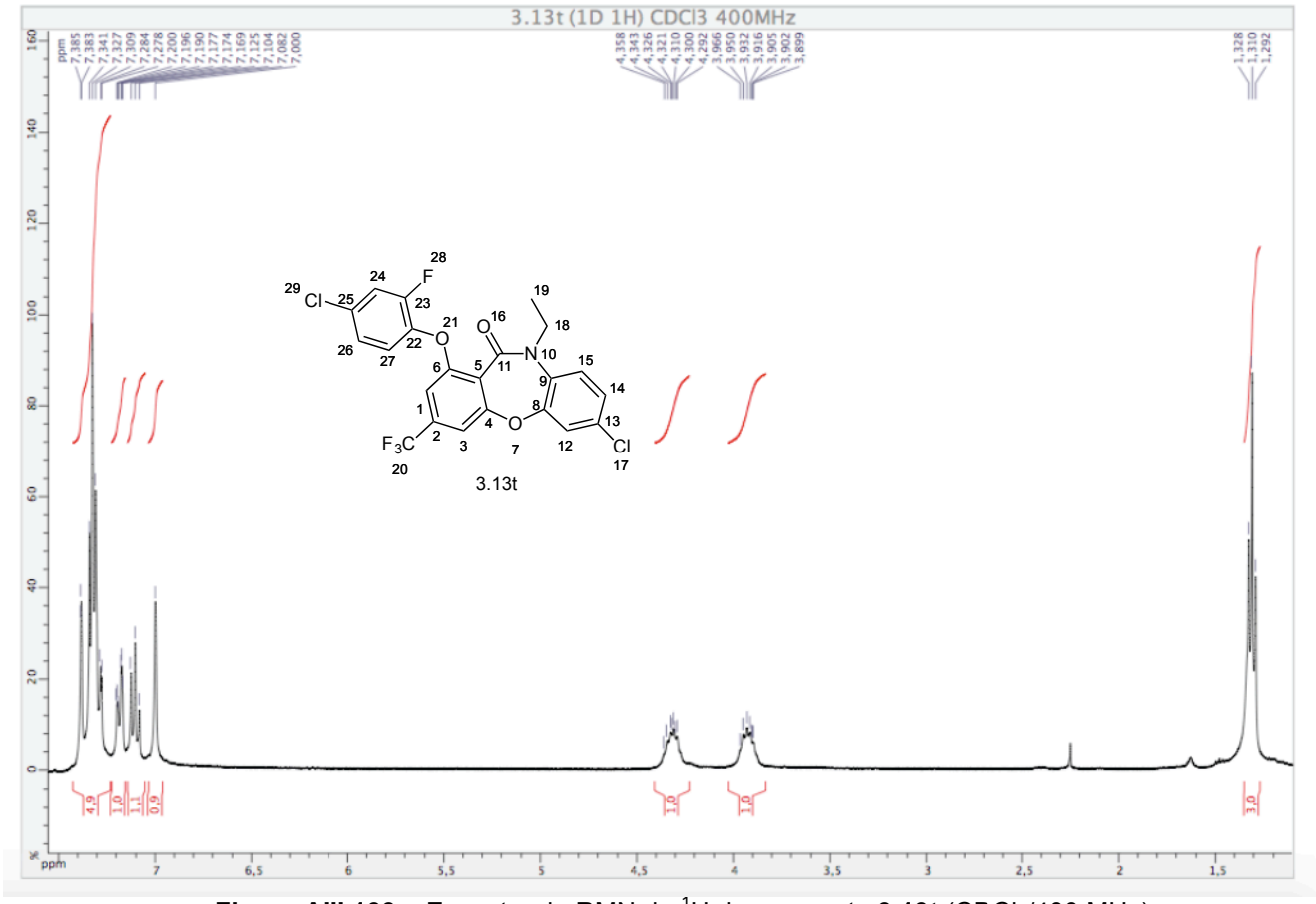


Figura AIII.133 – Espectro de RMN de ^{1}H do composto **3.13t** ($CDCl_3$/400 MHz).

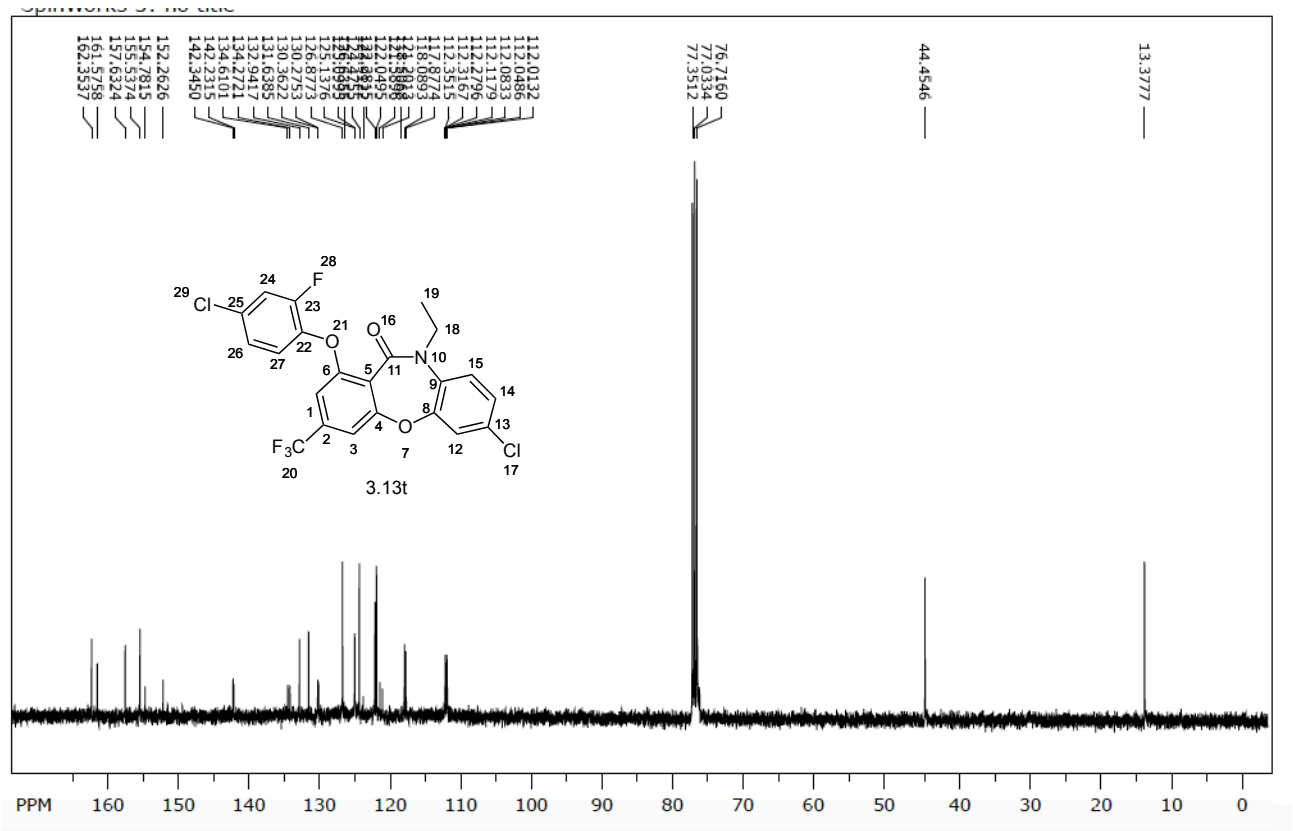


Figura AIII.134 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **3.13t** ($CDCl_3$/100 MHz).