

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

Raquel Geralda Isidorio

**Abordagens sintéticas para a obtenção dos alcaloides
tetra-hidroquinolínicos cuspareina e galipinina e
avaliação antibacteriana de alguns intermediários frente
a cepas de *Staphylococcus aureus***

BELO HORIZONTE

2015

UFMG/ICEx/DQ.1124
D.618^a

Raquel Geralda Isidorio

**Abordagens sintéticas para a obtenção dos alcaloides
tetra-hidroquinolínicos cuspareina e galipinina e
avaliação antibacteriana de alguns intermediários frente
a cepas de *Staphylococcus aureus***

Dissertação apresentada ao
Departamento de Química do Instituto
de Ciências Exatas da Universidade
Federal de Minas Gerais, como
requisito parcial para obtenção do
grau de Mestra em Química –
Química Orgânica

BELO HORIZONTE

2015

I81a Isidório, Raquel Geralda
2015 Abordagens sintéticas para a obtenção dos
D alcaloides tetra-hidroquinolínicos cuspareina e
galipinina e avaliação antibacteriana de alguns
intermediários frente a cepas de Staphylococcus aureus
/ Raquel Geralda Isidório. 2015.
[xx], 217 f. : il.

Orientador: Gaspar Diaz Muñoz.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses 2. Síntese - Teses 3. Estafilococos aureos - Teses 4. Rutaceae
- Teses 5. Alcaloides - Teses 6. Agentes antibacterianos - Teses I. Diaz Muñoz, Gaspar,
Orientador II. Título.

CDU 043

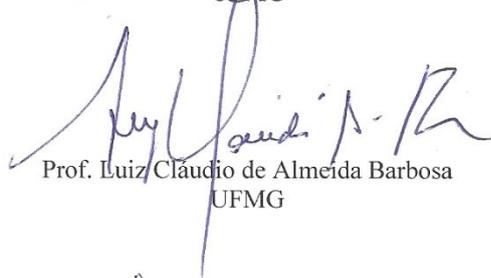
**"Abordagens Sintéticas para a Obtenção dos Alcaloides Tetra-hidroquinolínicos
Cuspareina e Galipinina e Avaliação Antibacteriana de Alguns Intermediários
frente a Cepas de *Staphylococcus aureus*"**

Raquel Geralda Isidório

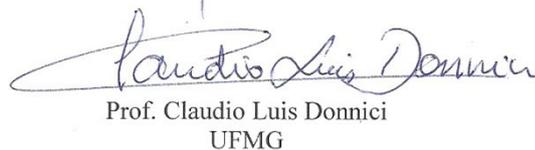
Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:



Prof. Gaspar Diaz Muñoz - Orientador
UFMG



Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
UFMG



Prof. Claudio Luis Donnici
UFMG

Belo Horizonte, 25 de novembro de 2015.



AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, aos meus familiares e amigos, pois vocês são meu alicerce e meu apoio, pois vocês fazem a diferença em todos os momentos. Obrigada pela ajuda tão necessária, obrigada pelas risadas, discussões, confissões, artigos, bebedeiras, etc. Agradeço aos colegas, funcionários do Departamento de Química e da Faculdade de Farmácia que fizeram a diferença durante essa caminhada.

Agradeço aos professores Fernão Castro Braga e Renata Oliveira Barbosa pela compreensão e apoio. Sem vocês permitirem horários especiais, saídas para reuniões à tarde, menor dedicação ao trabalho no momento de escrita, essa jornada não seria possível.

Agradeço ao meu amigo, tutor, co-orientador e apoio, o grande professor Ricardo Jose Alves.

Agradeço à professora Marisa Alves Nogueira Diaz responsável pela avaliação biológica, contribuindo bastante para o trabalho.

Agradeço ao professor Gaspar Diaz Muñoz pelo convite, por aceitar o desafio de orientar uma aluna que trabalha uma jornada de oito horas diária, pela ajuda, pela orientação e pela caminhada.

Agradeço aos professores Ângelo de Fátima, Cláudio Luis Donnici, Eduardo Nicolau dos Santos, Geraldo Magela de Lima, Heitor Avelino de Abreu, Rossimíriam Pereira de Freitas, Rosemeire Brondi Alves, Jarbas Magalhães Resende, Jose dias de Souza Filho, Rodrigo Maia de Padua, Geraldo Celio Brandão, por me ajudarem com reagentes, solventes, injeção no espectrofotômetro de massas, empréstimo de equipamentos ou vidrarias, conselhos, interpretações, etc. Agradeço aos alunos Tanires, Leonardo, Bruna Terra, Ana, Stephanya, Izabel, Jose Hugo, Juliana, Diego, Ste, Bruno, Lucas (peloto), Flaviano, Vítor, Saulo Braga, Marcela, Inácio, Dayara, Maralise, Alexandra, (espero não ter esquecido nenhum) pela ajuda inestimável. Muitos de vocês são mais que alunos da universidade, são meus amigos, minha segunda família.

“ ...

Teses sínteses

Antíteses

Vê bem onde pisa

Pode ser meu coração

”

Paulo Leminski

RESUMO

Alcaloides são frequentemente encontrados em plantas e apresentam grande variedade estrutural e química, sendo classificados conforme a estrutura ou o aminoácido que lhes deram origem. Alguns alcaloides são chamados de especiais e entre eles, encontram-se os tetra-hidroquinolínicos. Alcaloides tetra-hidroquinolínicos apresentam diversas atividades biológicas despertando interesse sintético. Cuspareina e galipinina são dois alcaloides isolados de uma Rutaceae, *Galipea officinalis* Hancock, uma planta típica do sul do continente americano. Várias rotas sintéticas já foram desenvolvidas para obtenção desses alcaloides não extinguindo, entretanto, novas possibilidades. Propôs-se sintetizar esses alcaloides a partir de um intermediário comum, o haleto **3** e um Grignard benzílico. A rota de síntese a partir do Grignard não foi bem-sucedida, pois houve formação de subprodutos de homoacoplamento, com polimerização do Grignard benzílico, em todas as metodologias empregadas. O subproduto foi isolado e caracterizado. Abandonou-se a rota proposta e procedeu-se à nova tentativa, a partir do aldeído tetra-hidroquinolínico e do sal de fosfônio. Existem indicativos de acoplamento com consequente formação do derivado **27**, mas não chegou-se aos alcaloides. Em relação aos testes biológicos, esse foi dividido em duas etapas, onde na primeira etapa realizou-se uma triagem pelo método de halo de inibição de crescimento bacteriano. Testaram-se onze derivados e seis apresentaram potencial de inibição através de formação de halo, que foi medido em milímetros. Os seis derivados foram submetidos à segunda etapa do teste biológico, determinação da concentração inibitória mínima. Testaram-se em ambas as etapas cepas 3008, 4125 e 4158 da bactéria *Staphylococcus aureus* isoladas de gado acometido por mastite bovina. Chama-se a atenção para o fato que a bactéria *S. aureus* isolada de mastite bovina já apresenta potencial de resistência aos tratamentos por antibióticos e quimioterápicos, uma vez que a mastite bovina é uma doença recorrente e de difícil combate. As toxinas liberadas por estes patógenos são responsáveis por necrose epidérmica tóxica (síndrome da pele escaldada) e síndrome do choque tóxico. Eles também são susceptíveis de causar infecções alimentares, broncopneumonia estafilocócica (geralmente idosos), bacteremia, meningite infecções ósseas, artrite séptica, infecções enxerto ósseo, etc. **Palavras-chave:** Síntese, Grignard, Cuspareina, Galipinina, *Staphylococcus aureus*.

Abstract

Synthetic approaches for obtaining alkaloids tetra-hydroquinolines cuspareina and galipinina and evaluation antibacterial of some intermediates against *Staphylococcus aureus*

Alkaloids are often found in plants and have great structural and chemical variety, they are classified from their structure or amino acid from which they originated. Some alkaloids are called special and among them, are the tetrahydroquinolines. The tetrahydroquinoline alkaloids have several biological activities so has aroused synthetic keen interest. Cuspareine and galipinine are two alkaloids isolated from a Rutaceae, *Galipea officinalis* Hancock, a typical plant of the South American continent. Several synthetic routes have been developed to obtain these alkaloids not extinguished, however, new possibilities. It was proposed like the synthetic route to these alkaloids, work with common intermediate, the benzylic halide, the derivative **3** and a reagent Grignard. Coupling the Grignard reagent with the intermediate **3**, would result in cuspareine or galipinine alkaloids, accord with the Grignard reagent synthesized. The synthesis route from the Grignard was not successful, because it was observed the formation of byproducts of polymerization Grignard benzyl in all methods adopted. The byproduct has been isolated and characterized. The proposed route was abandoned and proceeded to retry from the Wittig reaction of with aldehyde tetrahydroquinoline and phosphonium salt. There indicative coupling with consequent formation of the derivative **27**, but the alkaloids they were not synthesized. The biological tests was divided into two stages, where in the first stage was carried the screening of derivatives able of inhibiting bacterial growth. Eleven derivatives were tested and six showed halo formation, which was measured in millimeters, indicating inhibition of the growth of the bacteria *Staphylococcus aureus*. The six derivatives were submitted to the second stage of the biological testing, determination of minimum inhibitory concentration. In the two stages was tested the strains *S. aureus* bacteria 3008, 4125 and 4158 isolated from bovine affected by bovine mastitis. Attention is drawn to the fact that the *S. aureus* bacteria isolated from bovine mastitis already has resistance to treatment by antibiotics and chemotherapeutics. Bovine mastitis is a recurring and difficult to combat disease. The *S. aureus* bacteria it can also affect

the human triggering various diseases of hard combat. The toxins released by these pathogens are responsible for toxic epidermal necrosis (scalded skin syndrome) and toxic shock syndrome. They are also likely to cause foodborne infections, staphylococcal bronchopneumonia (usually elderly), bacteremia, meningitis, bone infections, septic arthritis, bone graft infections.

Keywords: Synthesis, Grignard, Cuspareine, Galipinine, *Staphylococcus aureus*.

LISTA DE FIGURAS E ESQUEMAS

Figura 1 – Algumas estruturas de alcalóides.....	24
Figura 2 – Principais aminoácidos responsáveis pela origem biossintética de alguns alcaloides.....	25
Figura 3 - Estruturas de alcaloides tetra-hidroquinolínicos.....	27
Esquema 1 – Síntese redutiva enantiosseletiva catalisada por ácido de Brønsted quiral das tetra-hidroquinolinas (+)-cuspareina e (+)-galipinina proposta por Rueping e colaboradores.....	30
Esquema 2 – Mecanismo proposto para a reação de redução desenvolvida por Rueping e colaboradores.....	31
Esquema 3 – Síntese da <i>ent</i> -angustureina via anelação de tetra-hidroquinolinas por (RCM).....	32
Esquema 4 – Mecanismo proposto para RCM.....	33
Esquema 5 – Acoplamento convergente para a síntese da <i>rac</i> -angustureina a partir da quinolina.....	34
Esquema 6 – Síntese de cuspareina e galipinina em duas etapas.....	34
Figura 4 – Análise retrossintética dos alcaloides tetra-hidroquinolínicos cuspareina (1) e galipinina (2).....	36
Esquema 7 – Preparação do haleto 3a , 3b e 3c	38
Esquema 8 – Preparação do organometálico 4	39

Esquema 9 – Preparação do organometálico 5	39
Esquema 10 – Preparação de 6 a partir da 2-metilquinolina.....	40
Esquema 11 – Proposta mecanística para a reação de tribromação.....	41
Figura 7 – Destaque na estrutura de 6 para os hidrogênios H-3 e H-4.....	40
Figura 8 – Acoplamento de spin do tipo AB para os hidrogênios H-4 e H-3 de 6	41
Figura 9 – Acoplamento do hidrogênio H-8 em <i>orto</i> com H-7 ($^3J_{8,7}$) e em <i>meta</i> com H-6 ($^4J_{8,6}$).....	41
Figura 10 – Desdobramento em duplete duplo do hidrogênio H-8 do derivado 6	42
Figura 11 – Desdobramento dos hidrogênios H-7 e H-6 em duplo duplete duplo.....	43
Figura 18 – Alguns picos referentes às fragmentações e abundâncias relativas do íon molecular do derivado 6	45
Esquema 12 – Preparação de 7	47
Esquema 13 – Proposta de mecanismo para a reação de formação de 7	47
Figura 25 - Alguns picos referentes às fragmentações e abundânciasrelativas do íon molecular do derivado 7	48
Esquema 14 – Preparação de 8	50
Esquema 15 – Proposta mecanística para a obtenção do derivado 8	50

Figura 31 – Alguns picos referentes às fragmentações e abundâncias relativas do íon molecular do derivado 8	51
Esquema 16 - Preparação de 9	52
Esquema 17 – Preparação de 10	55
Esquema 18 – Mecanismo reacional proposto para a obtenção do derivado 10	55
Esquema 19 – Preparação de 11	57
Esquema 20 – Proposta de mecanismo reacional para a obtenção do derivado 11	58
Esquema 21 – Mecanismo reacional proposto para a obtenção do derivado 3a	60
Esquema 22 – Preparação de 3b e 3c a partir de 3a	61
Esquema 23 – Preparação de 12	62
Esquema 24 – Preparação de 13	64
Esquema 25 – Proposta de mecanismo para a obtenção de 14	65
Esquema 26 – Preparação de 17	67
Esquema 27 – Tentativa de síntese de 1	69
Figura 64 – Possíveis produtos de homoacoplamento durante a preparação de Grignard 4	69
Figura 67 – Espectro de massas (ESI+) para o derivado 15	71

Esquema 28 – Substâncias de homo-acoplamento de Wurtz isoladas durante a sínteses de Grignard benzílico.....	73
Esquema 29 – Proposta de mecanismo para reação intermolecular entre Grignard benzílico.....	74
Esquema 30 – Acoplamento de Grignard 4 com haleto 3c , usando catalisador e cocatalisador.....	75
Esquema 31 – Reação de acoplamento entre derivado Grignard e benzaldeído.....	76
Esquema 32 – Mecanismo reacional de derivados de Grignard com aldeídos.....	76
Esquema 33 – Modelo de síntese entre organomagnésiano 5 e benzaldeído.....	78
Figura 80 – Estrutura proposta para o pico com tempo de retenção em 6,05 minutos.....	77
Figura 82 – Estrutura proposta para o derivado relativo ao pico com tempo de retenção em 7,12 minutos.....	78
Esquema 34 – Rota de síntese para obtenção da cuspareina, a partir da reação de acoplamento via Wittig.....	80
Esquema 35 – Preparação do sal de fosfônio 25	81
Esquema 36 – Formação e decomposição de DMSO ativado por cloreto de oxalila.....	83
Esquema 37 – Mecanismo de reação para formação do aldeído.....	83

Figura 91 – Fragmentação da substância de tempo de retenção em 4,7 minutos.....	83
Esquema 38 – Formação do ílideo de fósforo, a partir de 25	85
Esquema 39 – Formação dos alcenos <i>Z</i> - e <i>E</i> - 27	85
Esquema 40 – Formação de (<i>Z</i>)-alqueno pela menor interação 1,2 entre os substituintes durante a formação da oxifosfetana.....	86
Esquema 41 – Formação de (<i>E</i>)-alqueno pela maior interação 1,2 entre os substituintes durante a formação da oxifosfetana.....	86
Figura 99 – Halo de inibição dos compostos diante de cepa 3008 de <i>S. aureus</i>	89
Figura 100 - Halo de inibição dos compostos diante da cepa 4125 de <i>S. aureus</i>	89
Figura 101 – Halo de inibição dos compostos diante de cepa 4158 de <i>S. aureus</i>	89

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE

Figura 5. Espectro no Infravermelho de 6	136
Figura 6. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 6	137
Figura 12. Espectro de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 6	138
Figura 13. Espectro de DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) de 6	139
Figura 14. Mapa de contornos HMQC (400 MHz, CDCl_3) de 6	140
Figura 15. Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de 6	141
Figura 16. Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 6	142
Figura 17. Espectro de massas (IES+) de 6	143
Figura 19. Espectro no Infravermelho de 7	144
Figura 20. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) de 7	145
Figura 21. Espectro de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de 7	146
Figura 22. Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CD_3OD) de 7	147
Figura 23. Mapa de contornos COSY (200 MHz, CD_3OD) de 7	148
Figura 24. Espectro de massas (IES+) de 7	149
Figura 26. Espectro no Infravermelho de 8	150
Figura 27. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 8	151
Figura 28. Espectro de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 8	152
Figura 29. Espectro de DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) de 8	153
Figura 30. Espectro de massas (IES+) de 8	154
Figura 32. Espectro no Infravermelho de 9	155
Figura 33. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 9	156

Figura 34. Espectro de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 9	157
Figura 35. Espectro de DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) de 9	158
Figura 36. Espectro no Infravermelho de 10	159
Figura 37. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 10	160
Figura 38. Espectro de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 10	161
Figura 39. Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 10	162
Figura 40. Espectro no Infravermelho de 11	163
Figura 41. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 11	164
Figura 42. Espectro de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 11	165
Figura 43. Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 11	166
Figura 44. Espectro no Infravermelho de 3a	167
Figura 45. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 3a	168
Figura 46. Espectro de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 3a	169
Figura 47. Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 3a	170
Figura 48. Espectro no Infravermelho de 12	171
Figura 49. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 12	172
Figura 50. Espectro de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 12	173
Figura 51. Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 12	174
Figura 52. Espectro no Infravermelho de 13	175
Figura 53. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 13	176
Figura 54. Espectro de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 13	177
Figura 55. Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 13	178
Figura 56. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 14	179

Figura 57. Espectro de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 14	180
Figura 58. Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 14	181
Figura 59. Espectro no Infravermelho de 17	182
Figura 60. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 17	183
Figura 61. Espectro de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 17	184
Figura 62. Espectro de DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) de 17	185
Figura 63. Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 15	186
Figura 65. Espectro de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 15	187
Figura 66. Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 15	188
Figura 68. Cromatograma e espectro de massas de 15	189
Figura 69. Cromatograma de 18	190
Figura 70. Espectro de massas de 18 , fragmentação da substância com tempo de retenção 4,7 minutos.....	191
Figura 71. Espectro de massas de 18 , fragmentação da substância com tempo de retenção 5,4 minutos.....	192
Figura 72. Espectro de massas de 18 , fragmentação da substância com tempo de retenção 5,6 minutos.....	193
Figura 73. Espectro de massas de 18 , fragmentação da substância com tempo de retenção 6,1 minutos.....	194
Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 19	195
Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 20	196
Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 21	197

Figura 77. Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de 22	198
Figura 78. Cromatograma de 22	199
Figura 79. Cromatograma de 22 e fragmentação da substância de tempo de retenção 6,1 minutos.....	200
Figura 81. Cromatograma de 22 e fragmentação da substância de tempo de retenção 7,1 minutos.....	201
Figura 83. Fragmentação das substâncias de tempos de retenção de 2,4 e 4,8 minutos de 22	202
Figura 84. Cromatograma de 23	203
Figura 85. Espectro de massas das substâncias de tempo de retenção de 2,4; 5,0; 6,1 e 7,1 minutos de 23	204
Figura 86. Cromatograma de 24	205
Figura 87. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 25	206
Figura 88. Espectro de DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) de 25	207
Figura 89. Cromatograma de 26	208
Figura 90. Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 4,7 minutos de 26	209
Figura 91. Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 5,7 minutos de 26	210
Figura 92. Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 6,1 minutos de 26	211
Figura 93. Espectro de massas da substância de tempo de retenção 6,1	

minutos de 26	212
Figura 94. Cromatograma de 27	213
Figura 95. Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 5,2 minutos de 27	214
Figura 96. Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 5,3 minutos de 27	215
Figura 97. Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 5,5 minutos de 27	216
Figura 98. Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 7,9 minutos de 27	217

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Alguns exemplos de classificação química de alcaloides a partir do núcleo heterocíclico básico, segundo Kar.....	25
Tabela 2 – Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H , ^{13}C , HMBC e COSY observados para o derivado 6	45
Tabela 3 – Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 7	49
Tabela 4 – Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 8	51
Tabela 5 – Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 9	54
Tabela 6 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 10	57
Tabela 7 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 11	59
Tabela 8 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 3a	61
Tabela 9 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 12	63
Tabela 10 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 13	65

Tabela 11 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 14	67
Tabela 12 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 17	68
Tabela 13 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 15	71
Tabela 14 – Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado 25	82
Tabela 15 – Triagem de atividade antibacteriana frente a <i>S. aureus</i> dos derivados e de alguns precursores.....	88
Tabela 16 – Concentração inibitória mínima (mg/mL) dos compostos frente às cepas de <i>S. aureus</i>	91

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CCD – cromatografia de camada delgada

CIM – concentração inibitório mínima

COSY – *Correlation spectroscopy*

DEAD – azodiformato de dietila

DEPT135 – *Distortioneless enhancement by polarization transfer*

DMSO - dimetilsulfóxido

ee – excesso enantiomérico

HMBC - *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

Hz - hertz

IV - infravermelho

J – Constante de acoplamento escalar em Hertz

M - multiplicidade

m/z – relação massa carga

MTT – *Thiazolyl blue tetrazolium bromide*

pH – potencial hidrogeniônico

ppm – partes por milhão

RCM – (ring closing metathesis) metátese com fechamento de anel

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

sp. – qualquer espécie

THF - tetrahidrofurano

THQs – Tetra-hidroquinolínicos

UFC – unidade de formação de colônias

UPLC – ultra performance liquid chromatography

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	24
1.1. Alcaloides	24
1.2 Alcaloides Tetra-hidroquinolínicos	26
1.3 Mastite Bovina	28
1.4 Rotas de Síntese dos Alcaloides Cuspareina e Galipinina	29
2. OBJETIVOS	36
3. PROPOSTA INICIAL	37
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1 Primeira Abordagem Sintética via Reagentes de Grignard	40
4.1.1 <u>Preparação de 6</u>	40
4.1.2 <u>Preparação de 7</u>	47
4.1.3 <u>Preparação de 8</u>	50
4.1.4 <u>Preparação de 9</u>	52
4.1.5 <u>Preparação de 10</u>	54
4.1.6 <u>Preparação de 11</u>	57
4.1.7 <u>Preparação de 3a</u>	58
4.1.8 <u>Preparação de 12</u>	62
4.1.9 <u>Preparação de 13</u>	63
4.1.10 <u>Preparação de 14</u>	65
4.1.11 <u>Preparação de 17</u>	67
4.1.12 <u>Tentativa de síntese de 1</u>	69
4.2 Segunda Abordagem Sintética de (1) via Reagentes de Wittig	80
4.2.1 Análise retróssintética.....	80
4.2.2 <u>Preparação do sal de fosfônio 25</u>	81
4.2.3 <u>Preparação de 26</u>	82
4.2.4 <u>Tentativa de síntese de 27</u>	84
4.3 Estudo Biológico	87
4.3.1 Triagem.....	87
4.3.2 Concentração inibitória mínima.....	91
5. PARTE EXPERIMENTAL	93
5.1 Materiais e Métodos	93
5.2 Primeira Abordagem Sintética de (1) via Reagentes de Grignard	94
5.2.1 <u>Obtenção de 2-tribromometilquinolina 6</u>	94
5.2.2 <u>Obtenção de 2-carboxiquinolina 7</u>	95
5.2.3 <u>Obtenção de 2-metoxycarbonilquinolina 8</u>	96
5.2.4 <u>Obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolino-2-carboxilato de metila</u> <u>9</u>	97
5.2.5 <u>Obtenção de 1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolino-2-carboxilato de metila</u> <u>10</u>	99
5.2.6 <u>Obtenção de 1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolino-2-metanol 11</u>	100
5.2.7 <u>Obtenção de 1-metil-2-clorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 3a</u>	101

5.2.8	<u>Obtenção de 1-metil-2-bromometil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina 3b</u>	103
5.2.9	<u>Obtenção de 1-metil-2-iodometil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina 3c</u>	104
5.2.10	<u>Obtenção de 3,4-dimetoxibenzoato de metila 12</u>	104
5.2.11	<u>Obtenção de 3,4-dimetoxifenilmetanol 13</u>	106
5.2.12	<u>Obtenção de cloreto de 3,4-dimetoxibenzila 14</u>	107
5.2.13	<u>Obtenção de cloreto de 3,4-metilenodioxibenzila 17</u>	108
5.2.14	<u>Procedimentos de tentativa de síntese de 1</u>	109
5.3	Outras Tentativas de Preparação de (1) via Reagentes de Grignard	111
5.3.1	<u>Modelo 1</u>	111
5.3.2	<u>Modelo 2</u>	112
5.3.3	<u>Modelo 3</u>	113
5.3.4	<u>Modelo 4</u>	113
5.3.5	<u>Modelo 5</u>	114
5.4	Segunda Abordagem Sintética de (1) via Reagentes de Wittig	114
5.4.1	<u>Preparação de cloreto de 3,4-metilenodioxibenziltripenilfosfina 25</u>	114
5.4.2	<u>Obtenção de 26</u>	115
5.4.3	<u>Obtenção de 27</u>	165
5.5	Avaliação Biológica	117
5.5.1	<u>Triagem frente a <i>S. aureus</i></u>	117
5.5.2	<u>Avaliação da concentração inibitória mínima (CIM)</u>	117
6.	CONCLUSÕES	119
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121
	APÊNDICE	135

1. INTRODUÇÃO

1.1 Alcaloides

Os alcaloides constituem um grupo heterogêneo de substâncias nitrogenadas (Figura 1), frequentemente de origem vegetal, de caráter básico e apresentam diversa ação farmacológica¹. A definição do termo alcaloide não é simples porque palavras como: talvez, frequentemente, ligeiramente, altamente, aparecem denotando incerteza em sua definição¹. O termo alcaloide surgiu pela primeira vez, em 1819, por W. Meissner, após observar que esses compostos apresentavam caráter alcalino². Em termos gerais³, alcaloides são compostos de baixo peso molecular, contendo nitrogênio, encontrados principalmente em plantas, mas também em menor quantidade em microrganismos e animais.

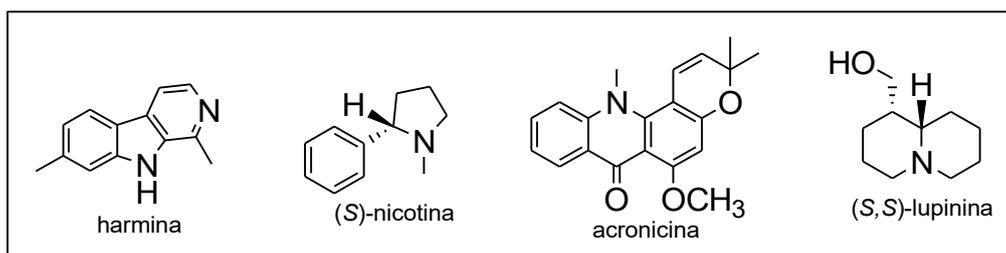


Figura 1 – Algumas estruturas de alcaloides¹.

Por conter um ou mais átomos de nitrogênio, os alcaloides apresentam caráter básico, entretanto, essa basicidade varia de acordo com a estrutura do alcaloide, ou seja, conforme o grau de substituição do nitrogênio e a presença de outros grupos funcionais. Existem várias formas de se classificar os alcaloides e uma delas considera o aminoácido que deu origem ao esqueleto que contém o nitrogênio. Desse modo, alguns autores⁴ defendem que uma forma racional de classificar os alcaloides é a partir de sua origem biossintética, onde a ornitina, lisina, ácido nicotínico, tirosina, triptofano, ácido antranílico e histidina (Figura 2), por exemplo, são os principais aminoácidos precursores. Um grande grupo de alcaloides, entretanto, adquire seus átomos de nitrogênio a partir de reações de transaminação, incorporando somente o nitrogênio de

um aminoácido e o restante da molécula pode ter sua origem derivada de vias do acetato, chiquimato, terpenos ou esteroides¹⁻³.

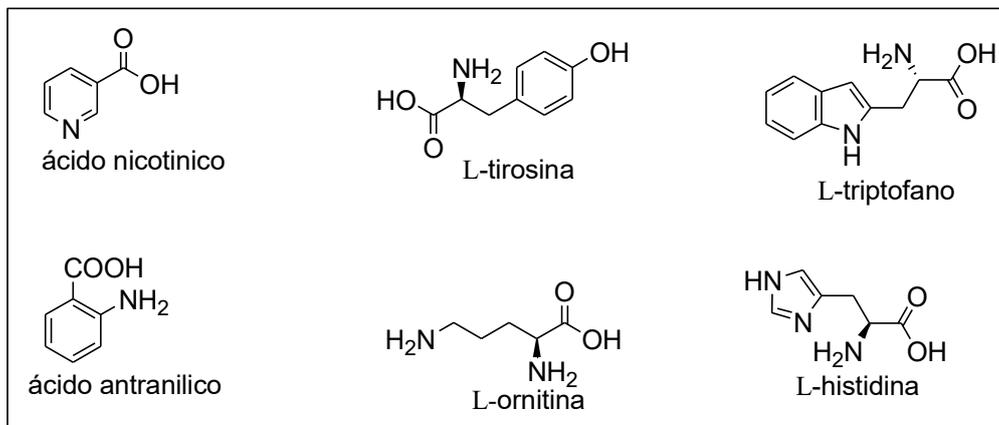
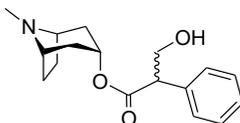
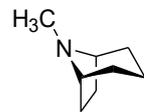
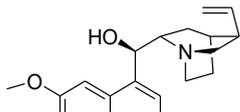
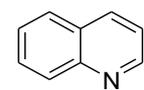


Figura 2 – Principais aminoácidos responsáveis pela origem biossintética de alguns alcaloides⁴.

Kar⁵ relata que entre as várias possibilidades de classificação, a química é provavelmente a forma mais comum e amplamente utilizada. Isso se reflete pelo fato de que nessa classificação, o principal critério é a presença do núcleo heterocíclico básico, isto é, a entidade química. Alguns exemplos de alcaloides classificados conforme a estrutura química é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Alguns exemplos de classificação química de alcaloides a partir do núcleo heterocíclico básico⁵.

Estrutura	Tipo (núcleo básico)
 atropina	 tropânico
 quinina	 quinolínico

papaverina	isoquinolínico
brucina	indólico
higrina	pirrolidínico
cafeina	purínico
rinderina	pirrolizidínico
coniina	piperidínico e piridínico
pilocarpina	imidazólico

Embora alguns grupos de alcaloides apresentem um elemento estrutural e uma origem biossintética comum, essas características não são comuns a todos os grupos⁶, dessa forma Cordell e Choi⁷ consideram a classificação de alcaloides em piperidina e piridina não apropriada, uma vez que heterocíclicos com esse núcleo podem ter diversas origens biossintéticas.

1.2 Alcaloides Tetra-hidroquinolínicos

Existem ainda alcaloides que não podem ser colocados dentro da classificação mais ampla e usual, a classificação química, por isso são chamados, nesse trabalho, de alcaloides especiais. Dentre os alcaloides especiais, encontram-se os tetra-hidroquinolínicos (THQs), comumente encontrados em uma grande variedade de produtos naturais⁸⁻¹¹. Alguns exemplos de alcaloides THQ's são registrados na Figura 3. Assim como os alcaloides quinolinicos¹²⁻¹⁵, os alcaloides tetra-hidroquinolínicos⁸⁻¹¹ apresentam uma grande variedade de atividades biológicas.

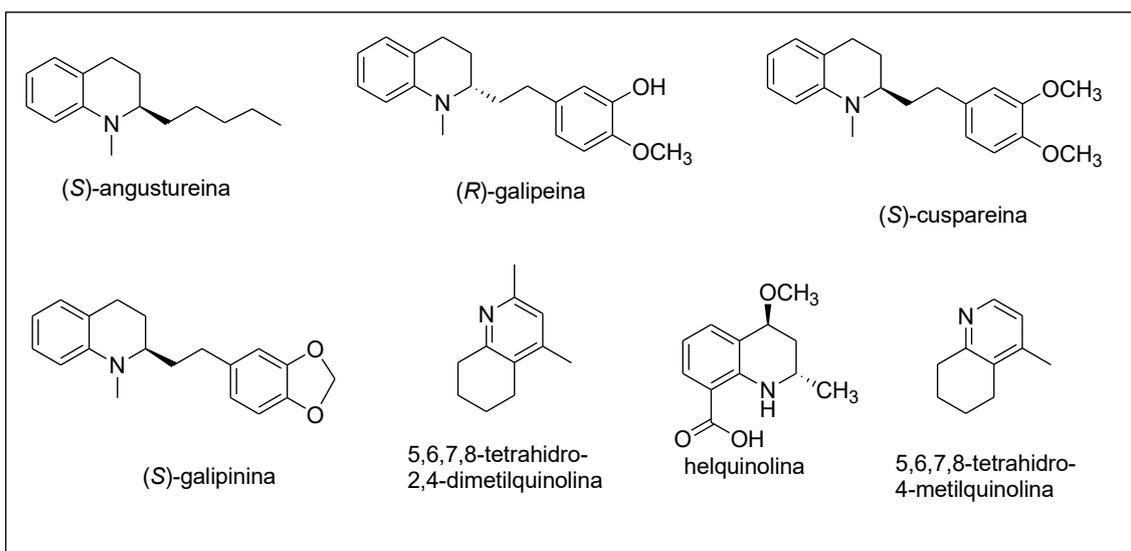


Figura 3 - Estruturas de alcaloides tetra-hidroquinolínicos⁸⁻¹¹.

Dois alcaloides pertencentes à classe dos THQs, cuspareina e galipinina, foram nosso objeto de síntese. A grande quantidade de abordagens sintéticas para esses alcaloides pode ser explicada devido às atividades biológicas relacionadas: anticolinérgica, antiviral, antiparasitária, antitumoral, antimalárica, antioxidante e antibacteriana^{8-11,14-15}. A atividade antibacteriana tem despertado grande interesse científico, uma vez que a frequência de resistência bacteriana tem aumentado de forma progressiva¹⁶, sendo transferida geneticamente¹⁷, dando origem a cepas bacterianas cada vez mais resistentes. Um dos microrganismos que apresenta grande variabilidade em termos de resistência é o *Staphylococcus aureus*, principal agente etiológico da mastite bovina¹⁸.

1.3 Mastite Bovina

A mastite caracteriza-se por uma inflamação da glândula mamária, responsável por alterações físicas, químicas e bacteriológicas no leite e ou alterações no tecido glandular¹⁹ e pode ser dividida em clínica e subclínica. Para cada caso clínico devem existir entre 15 a 40 casos subclínicos²⁰. Independente de sua causa, que pode ser traumática, tóxica, alérgica, metabólica e infecciosa, destaca-se a de origem bacteriana²¹. Os microrganismos envolvidos na gênese das infecções mamárias bovinas são classificados convencionalmente como contagiosos e ambientais. Os patógenos contagiosos responsáveis pela doença são *Staphylococcus aureus*²²⁻³³, *Streptococcus agalactiae*³⁴⁻³⁶, *Corynebacterium bovis*³⁴⁻³⁶ e *Mycoplasma bovis*³⁷⁻⁴⁶, destacando-se como um dos principais agentes patogênicos o *S. aureus*²⁷. Os patógenos secundários ou menores são *Staphylococcus sp. coagulase-negativos*³¹⁻³². Os patógenos incomuns são *Arcanobacterium bovis*³⁴⁻³⁵, *Bacillus cereus*³⁴⁻³⁵, *Serratia marcescens*³⁴⁻³⁵ algumas espécies de bactérias anaeróbicas, fungos e leveduras³⁴⁻³⁶. Nas mastites ambientais, os agentes infectantes se encontram normalmente no ambiente⁴⁴⁻⁴⁵, sendo os principais: *Escherichia coli*^{17,46}, *Streptococcus dysgalactiae*²⁵, *Streptococcus uberis*²⁴, *Streptococcus equinus*²⁵, *Klebsiella sp.*²⁵, *Citrobacter sp.*²⁵, *Enterobacter sp.*²⁵ e *Pseudomonas sp.*²⁵. A alga *Prototheca zopfii* destaca-se entre os agentes ambientais⁴⁷ da mastite bovina e apresenta elevada resistência antimicrobiana e potencial zoonótico⁴⁸⁻⁵², levando ao descarte dos animais infectados⁵³. Todos esses microrganismos são combatidos pelo uso de antibióticos pertencentes a diversas classes^{23-34, 41, 54-59}, porém tem-se observado que a eficiência desses medicamentos vem diminuindo ao longo do tempo, ou seja, os microrganismos têm-se tornado resistentes.

Além de causar a mastite bovina, a *S. aureus*²⁷, também faz parte da flora humana e é frequentemente encontrada na pele e nas fossas nasais, estando também presente na garganta e intestinos. O maior índice de colonização é localizado nas narinas⁶⁰. As toxinas liberadas por esse patógeno são responsáveis pela necrose epidérmica tóxica (síndrome da pele escaldada) e pela síndrome do choque tóxico⁶¹. Também são passíveis de causar infecções

alimentares, broncopneumonia estafilocócica (usualmente em idosos), pneumonia nosocomial⁶¹, bacteremia, meningite (segunda maior causa), infecções ósseas, artrites sépticas, infecções de próteses ósseas, etc.

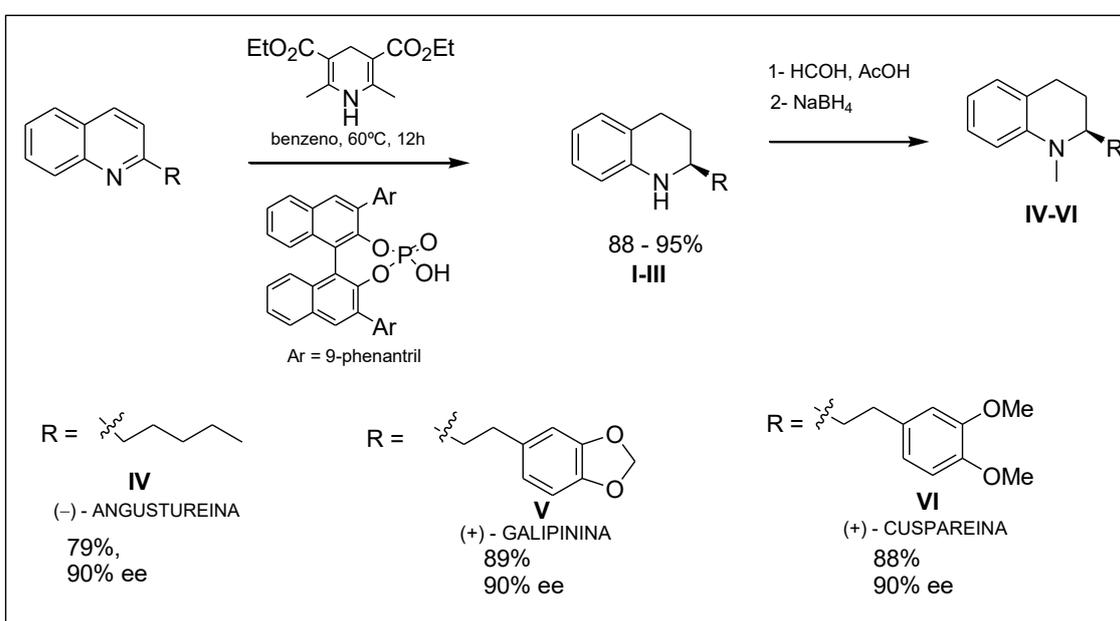
Estudos indicam que mutações nos genes da bactéria da mesma espécie ou com outras espécies²³ podem ser responsáveis pela resistência da *S. aureus* aos antibióticos²³. O combate às cepas de bactérias resistentes aos antibióticos e quimioterápicos é consideravelmente difícil e abrange diversos setores. Dessa forma, busca-se constantemente o desenvolvimento de novas substâncias de origem natural ou sintética capazes de inibir os processos vitais desses patógenos.

1.4 Rotas de Síntese dos Alcaloides Tetra-hidroquinolínicos Cuspareina e Galipinina

Cuspareina e galipinina juntamente com angustureina e galipeina foram isolados de uma Rutaceae, do gênero *Galipea*⁶², uma planta que apresenta cerca de quatorze espécies distribuídas geograficamente em Costa Rica, Panamá, Guatemala, Nicarágua, Brasil, Bolívia e Venezuela⁶³. Esses alcaloides foram isolados da planta *Galipea officinalis* Hancock⁶² também conhecida como angostura cujo tônico amargo era usado na medicina popular contra dispepsia, disenteria, diarreia crônica e para tratamento de febre⁶⁴. O extrato etanólico da casca apresentou atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*⁶⁵ e recentemente tem sido reportado também, que galipinina e cuspareina exibem atividades antimalárica e citotóxicas⁶⁶, sendo a galipinina a mais ativa⁶⁷.

Várias rotas para a síntese desses alcaloides já foram descritas, entre elas incluem-se hidrogenação enantioselectiva⁶⁸, metátese com fechamento de anel⁶⁹, hidroaminação de alquil-anilina⁷⁰, acoplamento tipo pentasis⁷¹, acoplamento de iodobenzeno catalizado por CuI com β -aminoésteres⁷², cicloadição via aza-xileno Diels-Alder⁷³, alquilação de α -aminonitrila⁷⁴, hidrogenação assimétrica⁷⁵, redução de quinolinas catalisada por ácido quiral

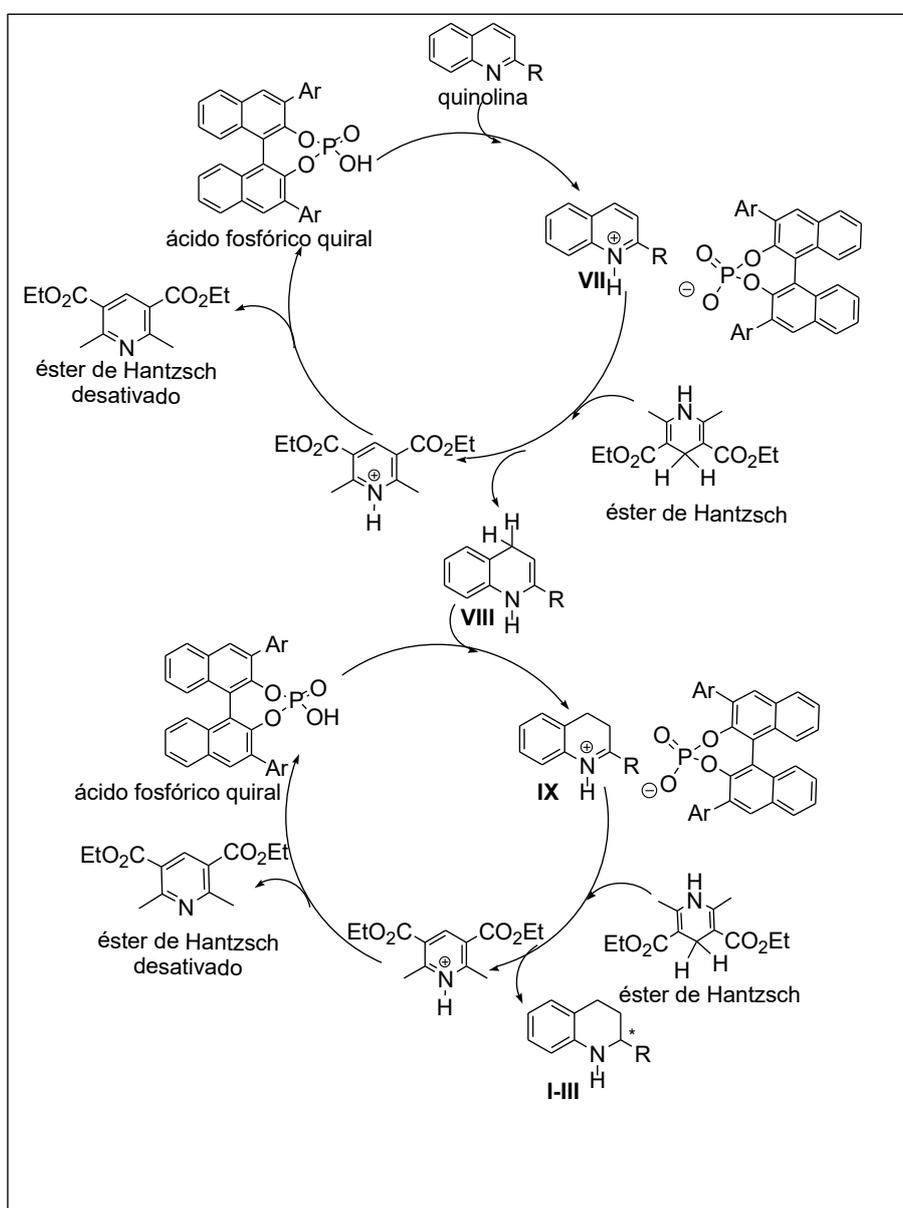
de Brønsted⁷⁶, hidroarilação de alquinos⁷⁷, alquilação de 2-ciano-tetra-hidroquinolinas⁷⁸, organocatálises⁷⁹, adição diastereoseletiva⁸⁰, entre outras⁸¹. A título de exemplos, serão mostradas algumas sínteses totais e algumas propostas mecanísticas para esses alcaloides, Esquemas 1 - 6. Será apresentado uma síntese de redução do anel quinolínico à tetrahydroquinolínico, no esquema 1. No esquema 3, será apresentado uma síntese de acoplamento por reação do tipo Mitsunobu, com posterior metátese. No esquema 5 e 6 será mostrado reação de acoplamento usando um nucleófilo forte, *n*-butilítio e um eletrófilo deficiente de elétrons, como heterociclos.



Esquema 1 – Síntese redutiva enantiosseletiva catalisada por ácido de Brønsted quiral das tetra-hidroquinolinas (+)-cuspareina e (+)-galipinina proposta por Rueping e colaboradores⁸¹.

Rueping⁸¹ e colaboradores expandiram o uso do catalisador quiral de Brønsted usado na redução assimétrica de iminas para a redução enantiosseletiva de 2-alquilquinolinas obtendo (-)-angustureina (**IV**, 79% rend., 90% ee), (+)-cuspareina (**V**, 88% rend., 90% ee) e (+)-galipinina (**VI**, 89% rend., 90% ee). Inicia-se a síntese com a redução assimétrica da quinolina, utilizando-se o éster de Hantzsch e um fosfato quiral obtendo-se as tetra-hidroquinolinas **I-III** com bons excessos enantioméricos. Finalmente, a *N*-metilação permite a obtenção da angustureina (**IV**), cuspareina (**V**) e galipinina (**VI**), como representado no Esquema 1. O éster de Hantzsch é utilizado em várias reduções⁸², mas somente em 2005, Rueping e colaboradores realizaram a

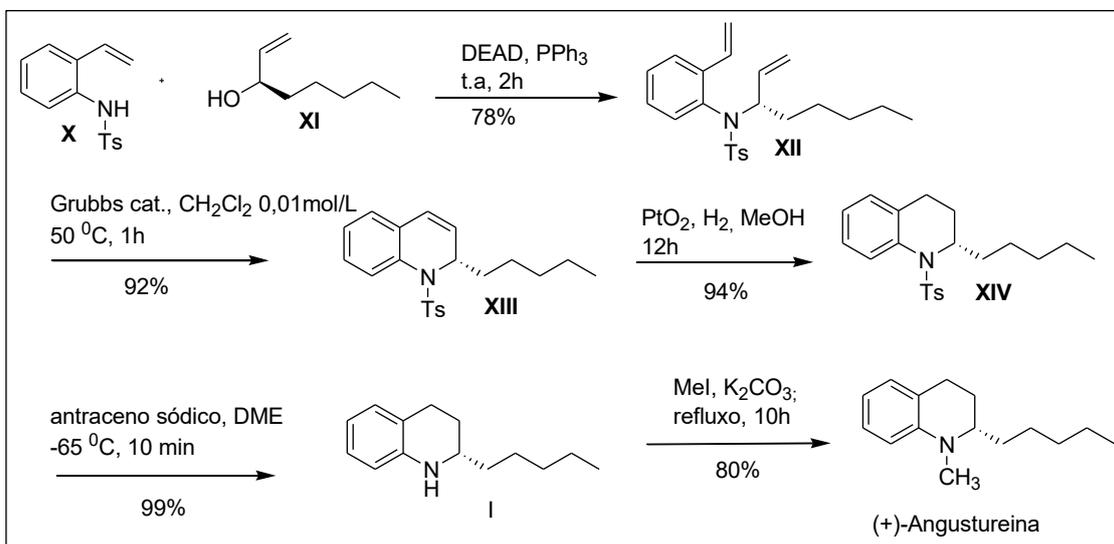
primeira redução enantiosseletiva de iminas utilizando um ácido fosfórico quiral, e um éster como fonte de hidreto⁸³. Essa metodologia se mostrou bastante geral tanto para metilalquilcetonas, metilarilcetonas, diferentes tipos de aminas aromáticas e heterocíclicas nitrogenadas como quinolinas⁸³. Rueping propôs como mecanismo da reação uma hidrogenação em cascata⁸¹, Esquema 2. No primeiro passo ocorre uma adição 1,4 de hidreto à quinolina ativada (**VII**) pelo ácido quiral, gerando uma enamina (**VIII**), que após a isomerização enamina-imina, produz o íon imínio (**IX**) *in situ*. A redução enantiosseletiva que ocorre na adição 1,2 de hidreto ao íon imínio (**IX**), promove a formação da tetrahydroquinolina quiral (**I-III**).



Esquema 2 – Mecanismo proposto para a reação de redução desenvolvida por Rueping e colaboradores⁸¹.

As condições brandas, a simplicidade operacional e os altos rendimentos tornam essa proposta altamente atrativa para a síntese de 2-alkiltetra-hidroquinolinas.

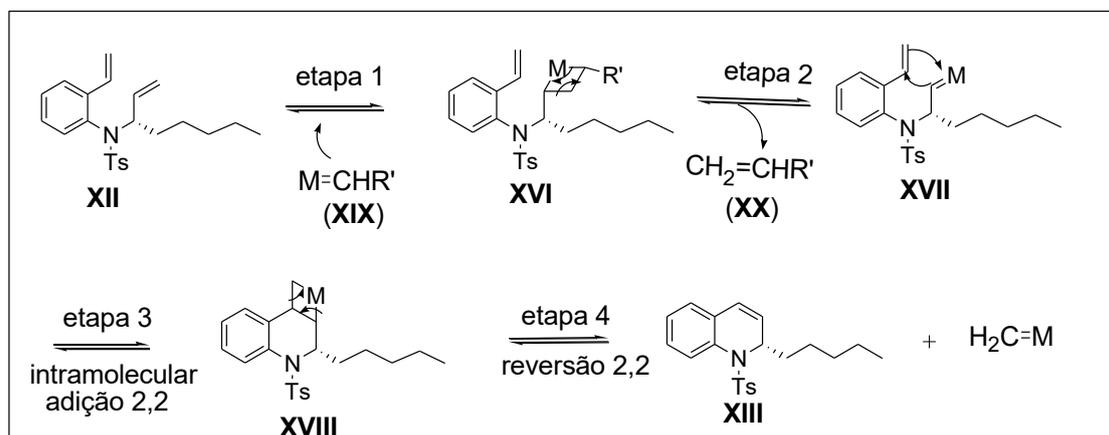
Nishida e colaboradores⁸⁴ acoplaram uma amina benzílica secundária (**X**) a um álcool quiral (**XI**) na presença de trifenilfosfina e azodicarboxilato de metila (DEAD). Reações empregando DEAD e trifenilfosfina são frequentemente descritas como “condições de Mitsunobu”. Uma característica muito importante desta reação é a inversão de centro estereogênico, se houver do carbono ligado à hidroxila. A reação proposta por Nishida e colaboradores ocorre por um processo de inversão de Mitsunobu⁸⁵ para produzir um intermediário com estereoquímica desejada (**XII**) que posteriormente, por reação de metátese, utilizando catalisador de Grubbs de segunda geração⁸⁶, promove a formação do anel, com formação do derivado **XIII**. A redução de **XIII** leva à obtenção do derivado **XIV**, *N*-protegido. A *N*-destosilação de **XIV** leva a obtenção de **I**, que após *N*-alquilação obtém-se a (+)-angustureina, como representado no Esquema 3.



Esquema 3 – Síntese da *ent*-angustureina via anelação de tetra-hidroquinolinas por (RCM)⁸⁴.

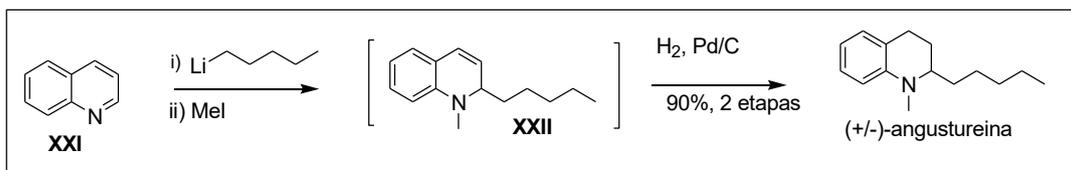
A reação de metátese é conhecida há mais de 50 anos, mas apenas na década de 90 ganhou destaque devido ao advento de novos catalisadores⁸⁷, principalmente de Schrock⁸⁸ e Grubbs⁸⁹. Em olefinas, ocorre uma redistribuição do esqueleto carbônico no qual ligações duplas carbono-carbono são

rearranjadas na presença de um complexo metal-carbeno⁸⁶. Se o rearranjo ocorre intramolecularmente entre duas ligações duplas na mesma molécula, a reação de metátese é conhecida como metátese com fechamento de anel⁸⁶ (RCM – *ring-closing metathesis*). Uma reação com fechamento de anel por metátese de dieno pode ser dividida em quatro etapas, como mostrada no Esquema 4. Na etapa 1 ocorre uma cicloadição (2+2) entre a olefina terminal menos substituída (**XII**) e o complexo metal-carbeno (**XIX**) para produzir um intermediário metalociclobutano (**XVI**). Na etapa 2 ocorre uma ciclo-reversão (2+2) fornecendo uma nova olefina (**XX**) e um novo complexo metal-carbeno (**XVII**). Na etapa 3 ocorre uma sequência de reações de cicloadição para produzir um intermediário metalociclobutano (**XVIII**). Na etapa 4 ocorre uma sequência de reações de reversão fornecendo o derivado (**XIII**).



Esquema 4 – Mecanismo proposto para RCM⁸¹.

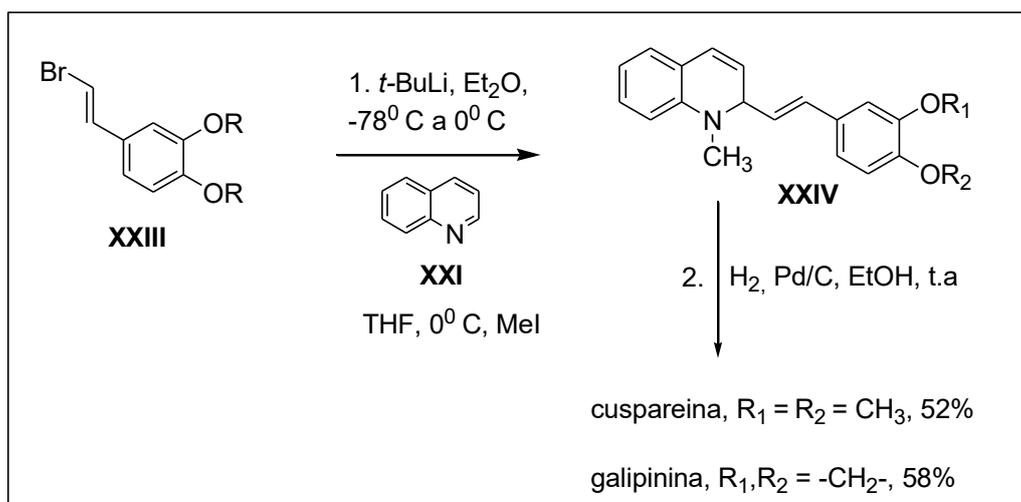
O'Byrne e Evans⁹⁰ desenvolveram uma síntese concisa de *rac*-angustureina baseado na habilidade de organometálicos serem bons nucleófilos adicionando-se facilmente a heterocíclicos deficientes de elétrons. Dessa forma, *n*-pentilitio foi adicionado à quinolina (**XXI**), com concomitante *N*-metilação pelo tratamento com iodeto de metila, em uma única etapa, como registrado no Esquema 5, página 34.



Esquema 5 – Acoplamento convergente para a síntese da (+/-)-angustureina a partir da quinolina⁹⁰.

A hidrogenação da ligação dupla endocíclica no intermediário **XXII** levou à angustureina racêmica com 90% de rendimento a partir da quinolina.

Seguindo a mesma abordagem anterior para a síntese da cuspareina e da galipinina, O'Byrne e Evans⁹⁰ acoplaram o derivado *trans*-bromoestireno (**XXIII**) com quinolina (**XXI**) via metalação dirigida. Após acoplamento, a ligação dupla endocíclica do anel 1,2-di-hidroquinoliníco e a dupla ligação exocíclica a ele, do derivado **XXIV**, foram reduzidas obtendo-se cuspareina e galipinina com rendimentos de 52% e 58%, respectivamente, como registrado no Esquema 6.



Esquema 6 – Síntese de cuspareina e galipinina em duas etapas⁹⁰.

Diversos compostos heterocíclicos aromáticos são susceptíveis a reações de metalação dirigida⁹¹, pois são favorecidas, principalmente, pelo efeito indutivo retirador de elétrons do heteroátomo, tornando o carbono adjacente a esse heteroátomo, passível de um ataque nucleofílico.

As abordagens sintéticas citadas nesse trabalho são alguns exemplos de diferentes abordagens para a síntese total dos alcaloides tetrahydroquinolínicos cuspareina e galipinina, não eximindo novas possibilidades.

2. OBJETIVOS

- Síntese dos alcaloides galipinina e cuspareina a partir de duas abordagens sintéticas via reagentes de Grignard e de Wittig.
- Avaliação de atividade antibacteriana de todos os intermediários e produtos finais contra cepas de *Staphylococcus aureus*, isoladas de animais (vacas) infectados por mastite bovina.

3. PROPOSTA INICIAL

3.1 Análise Retrossintética

Propôs-se acoplar dois intermediários benzílicos **3** com **4** e **5**, para obtenção dos alcaloides THQ's cuspareina e galipinina, respectivamente. A análise retrossintética esboçada na Figura 4 mostra a etapa chave da proposta que consiste no acoplamento entre o haleto **3** e o organometálico **4** ou **5** resultando nos alcaloides de interesse, cuspareina **1** e galipinina **2**, respectivamente. Como pode ser visualizado nessa figura, o intermediário **3** possui o esqueleto básico tetra-hidroquinolínico presente nos alcaloides **1** e **2** constituindo-se, por isso no intermediário chave da proposta.

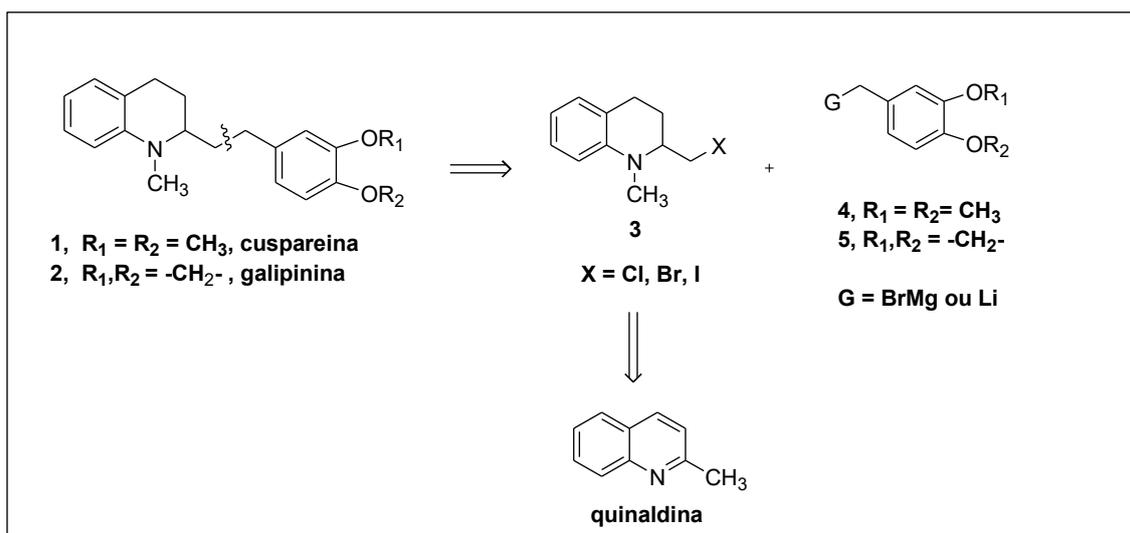
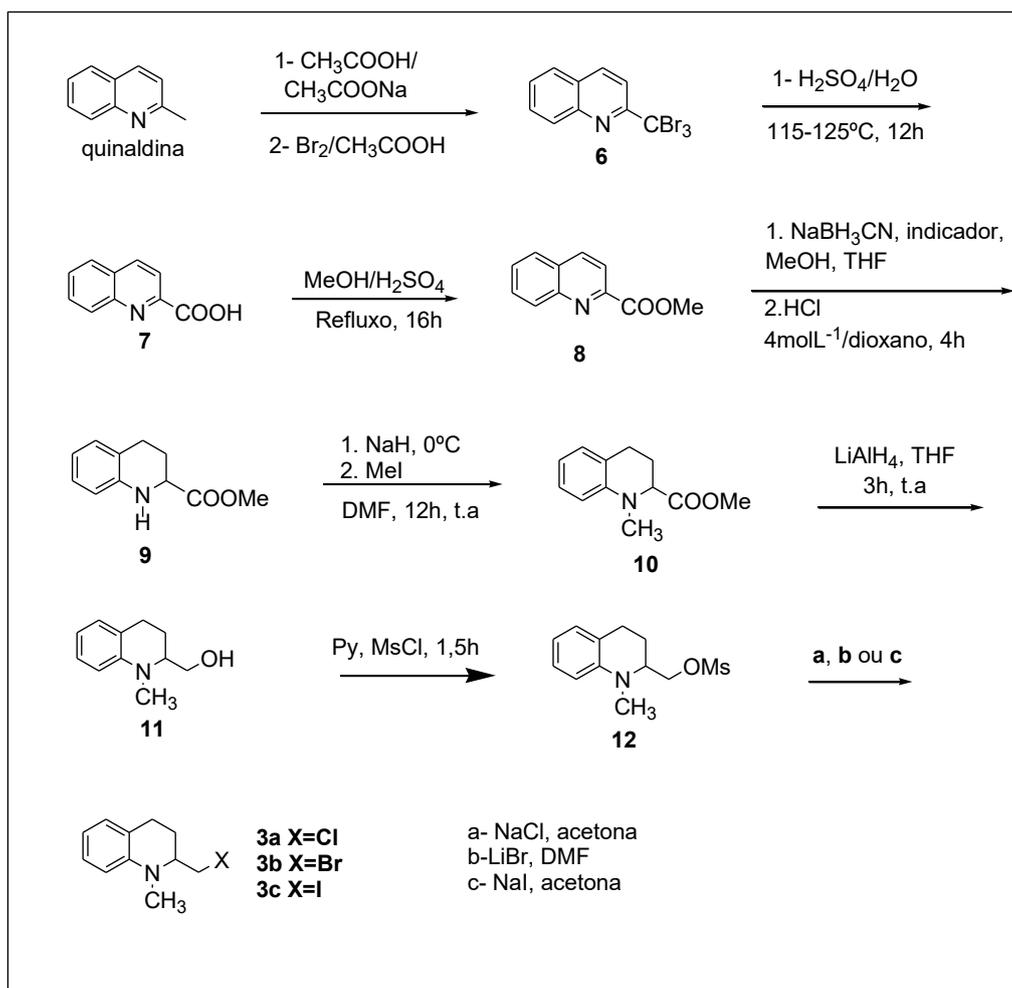


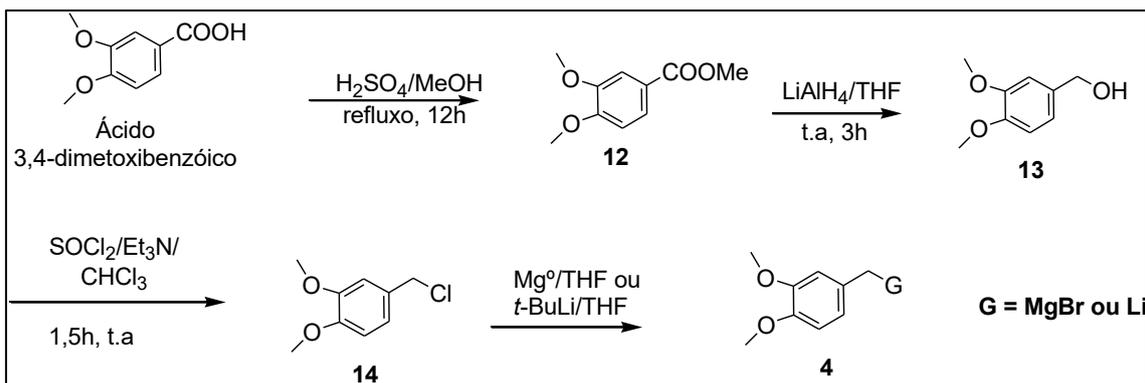
Figura 4 – Análise retrossintética dos alcaloides tetra-hidroquinolínicos cuspareina (**1**) e galipinina (**2**).

Propôs-se sintetizar **3** em oito etapas a partir da quinaldina, comercialmente disponível. No Esquema 7 é registrado a sequencia de reações onde tribromação, oxidação a ácido carboxílico e esterificação, permitiria obter o derivado **8**. A redução das duplas endocíclicas, *N*-metilação e redução da função éster, permitiriam obter o álcool **11**. A mesilação de **11** permitiria obter o derivado **12**, que após cloração, bromação ou iodinação permitiria a obtenção dos haletos **3a**, **3b** e **3c**.



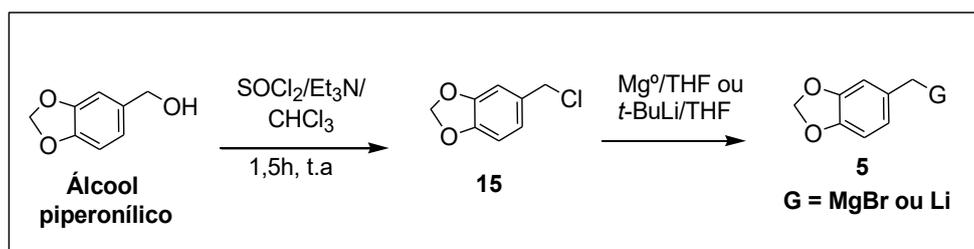
Esquema 7 – Preparação dos haletos **3a**, **3b** e **3c**.

Por sua vez, para a obtenção do outro fragmento, o organometálico **4**, procederia-se à reação de esterificação do ácido 3,4-dimetoxibenzóico, comercialmente disponível, a fim de obter **12**. A redução de **12** permitiria obter o derivado **13** que após cloração obteria-se o haleto **14**. Tratamento de **14** com Mg^0 ou $t\text{-BuLi}$ permitiria obter o organometálico respectivo, **4**, como registrado no Esquema 8.



Esquema 8 – Preparação do organometálico **4**.

Para a obtenção do organometálico **5**, o álcool piperonílico, comercialmente disponível seria clorado a **15** e tratado com Mg ou *t*-BuLi, como registrado no Esquema 9.



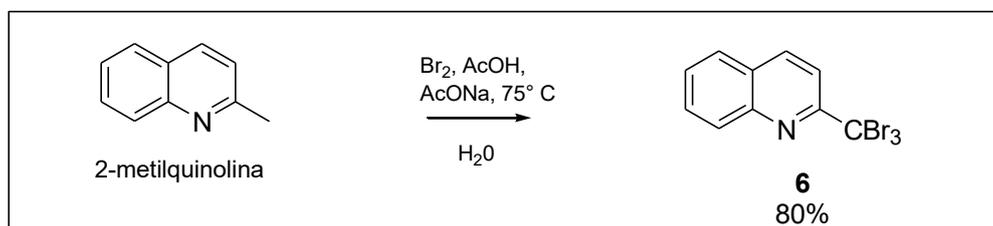
Esquema 9 – Preparação do organometálico **5**.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Primeira Abordagem Sintética via Reagentes de Grignard

4.1.1 Preparação de 6

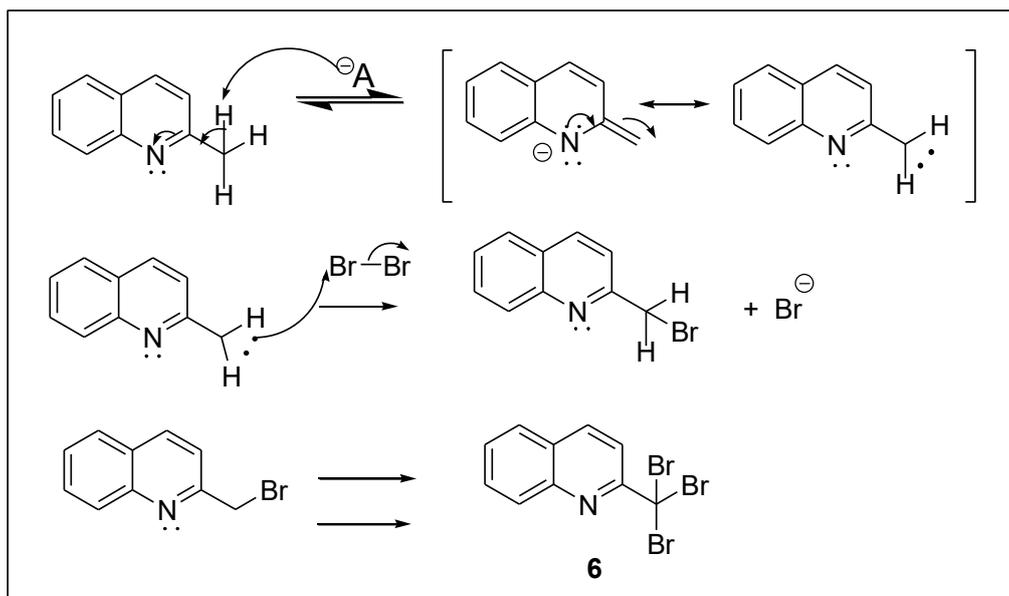
Para a obtenção de **6** a partir de 2-metilquinolina, utilizaram-se as condições experimentais descritas na literatura⁹², como registrado no Esquema 10.



Esquema 10 – Preparação de **6** a partir da 2-metilquinolina⁹².

Derivados organobromados são comumente sintetizados utilizando-se bromo como o reagente de halogenação e são importantes intermediários para síntese de outros derivados⁹³.

O mecanismo proposto para a reação de tribromação é registrado no Esquema 11. A adição do primeiro átomo de bromo ocorre lentamente, quando comparada à adição dos outros átomos de bromo, pois os α -H's estão sujeitos a um efeito retirador de elétrons do grupo $\text{C}=\text{N}$ e do átomo de bromo⁹⁴. Dessa forma, a abstração dos hidrogênios remanescentes ocorre mais rapidamente, ou seja, a reação tem caráter autocatalítico. Os produtos intermediários da bromação não podem ser isolados⁹⁴ e a metilquinolina é diretamente bromada para o derivado 2,2,2-tribromometilquinolina **6**.



No espectro no infravermelho de **6** (Figura 5, Apêndice pag. 136) são observadas bandas típicas de anéis aromáticos em 1587 cm^{-1} e 1561 cm^{-1} , referentes à deformação axial C=C de aromático e banda de deformação axial do grupo C-N de amina aromática em 1301 cm^{-1} .

No espectro de RMN ^1H de **6** (Figura 6, Apêndice pag. 137) podem ser observados os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, entre 7,61 e 8,27 ppm, compatíveis com o padrão de substituição do anel quinolínico. Observam-se dois dupletos em 8,24 e 8,25 ppm com sistema de acoplamento de spin do tipo AB⁹⁵⁻⁹⁷ referente aos hidrogênios H-4 e H-3, respectivamente, Figuras 7 e 8.

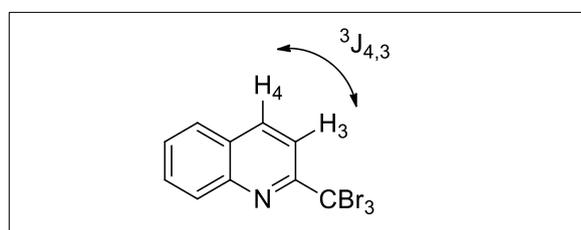


Figura 7 – Destaque na estrutura de **6** para os hidrogênios H-3 e H-4.

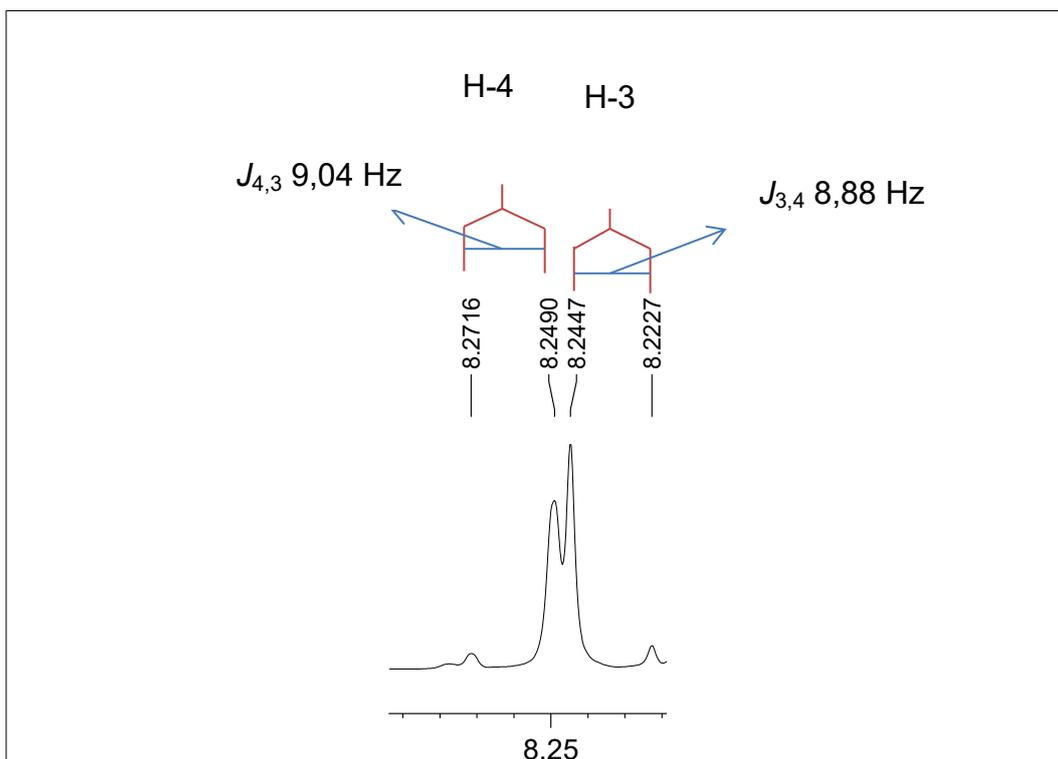


Figura 8 – Acoplamento de spin do tipo AB para os hidrogênios H-4 e H-3 de **6**.

Os sinais dos hidrogênios H-5 e H-8 apresentam-se como dupletos duplos, pois acoplam com os hidrogênios em *orto* e em *meta*, em relação a eles. O hidrogênio H-8 acopla em *orto* com o hidrogênio H-7, e em *meta* com o hidrogênio H-6, como registrado na Figura 9.

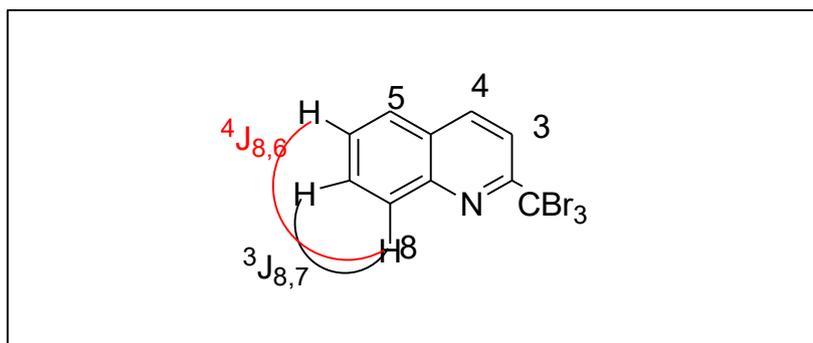


Figura 9 – Acoplamento do hidrogênio H-8 em *orto* com H-7 (${}^3J_{8,7}$) e em *meta* com H-6 (${}^4J_{8,6}$).

O *spin* do hidrogênio H-8 é ligeiramente afetado pelas orientações de H-7 e H-6, não equivalentes, o que faz com que o sinal apareça como duplete duplo, como registrado na Figura 10.

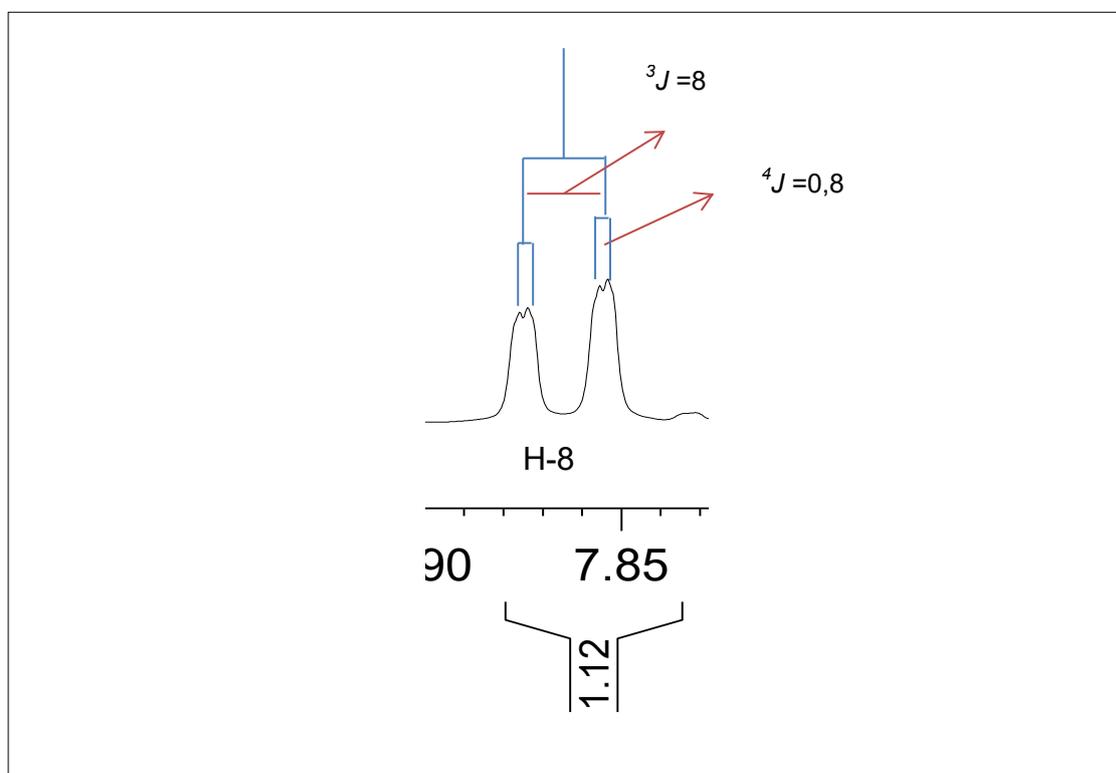


Figura 10 – Desdobramento em duplete duplo do sinal de hidrogênio H-8 do derivado **6**.

O mesmo raciocínio é aplicado para explicar o desdobramento de H-5 em duplete duplo.

Os sinais de hidrogênios H-7 e H-6 apresentam-se, cada um, como duplo duplete duplo. H-7 está acoplado em *orto*, com dois hidrogênios não equivalentes, (H-8 e H-6), e em *meta* com o hidrogênio H-5, de constantes ${}^3J_{7,8} = 8,5$, ${}^3J_{7,6} = 6,9$ e ${}^4J_{7,5} = 1,4$, respectivamente, como registrado na Figura 11. A aproximação dos deslocamentos dos hidrogênios fornece ao espectro a aparência de tripleto. O mesmo raciocínio pode ser aplicado ao desdobramento observado para o hidrogênio H-6.

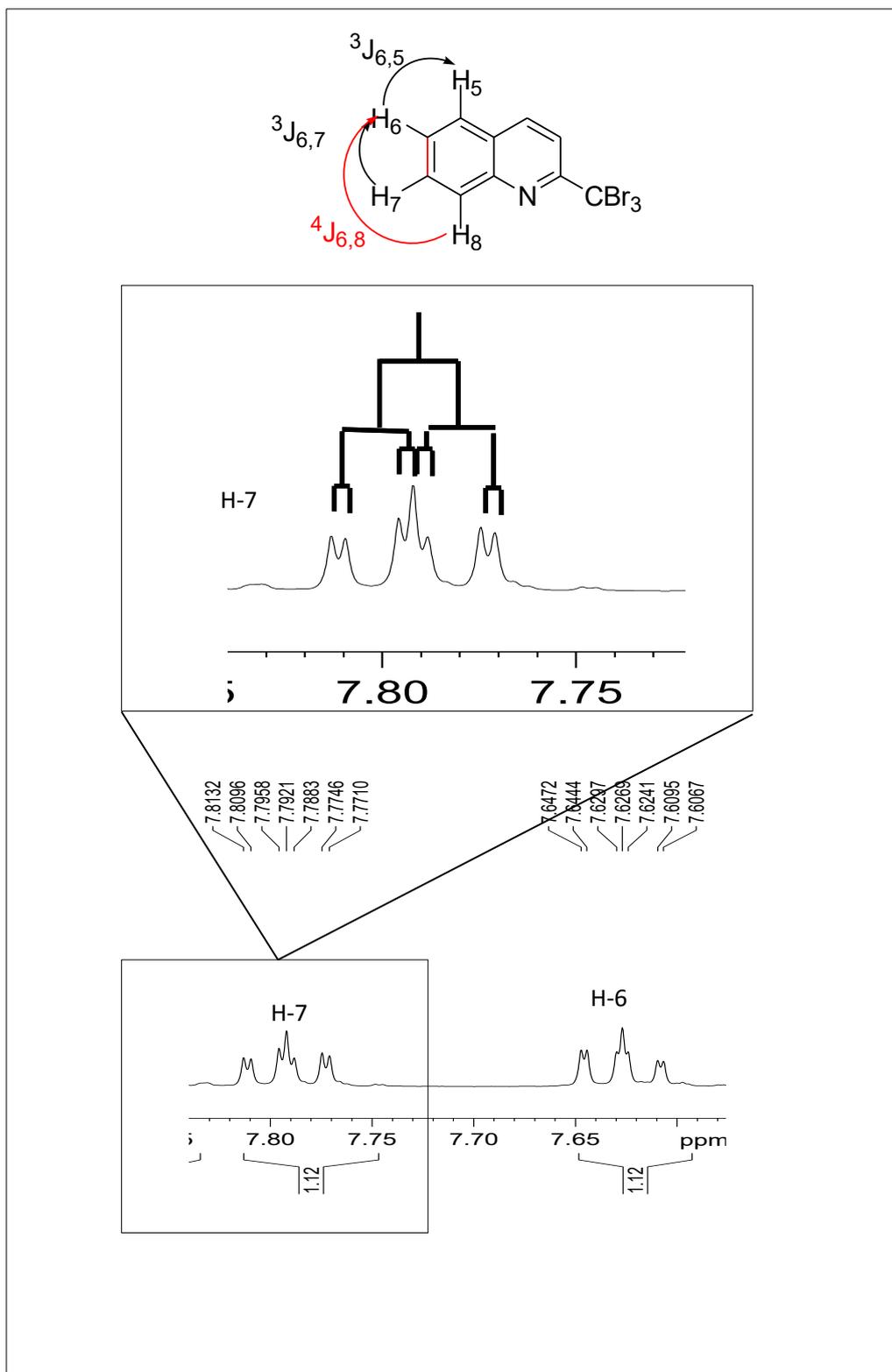
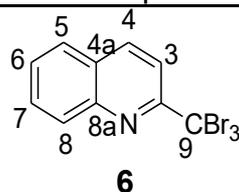


Figura 11 – Desdobramento dos sinais dos hidrogênios H-7 e H-6 em duplo duplo duplo.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 12, Apêndice pag. 138) podem ser observados além dos sinais de carbonos aromáticos, um sinal de carbono saturado em 41 ppm, referente ao carbono C9. A ausência de sinal de hidrogênio na região não aromática no espectro de RMN ^1H , sugere que o carbono C9 é tetra-substituído. A análise do subespectro DEPT 135 (Figura 13, Apêndice pag. 139) indica que os carbonos C2, C4a, C8a e C9 são carbonos não hidrogenados, corroborando a análise anterior. As atribuições inequívocas dos sinais de hidrogênios e carbonos de **6** foi realizada pela análise dos mapas de contornos HMQC, HMBC e COSY registrados nas Figuras 14,15 e 16, Apêndice pag. 140,141 e 142, respectivamente.

Na Tabela 2 são registrados os valores dos deslocamentos químicos obtidos para os hidrogênios e carbonos, com auxílio das técnicas HMBC e COSY de **6**.

Tabela 2 – Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H , ^{13}C , HMBC e COSY observados para o derivado **6***.



^1H				^{13}C		HMBC	COSY
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)	$^1\text{H}-^{13}\text{C}$	$^1\text{H}-^1\text{H}$
				2	158,7	-	-
3	8,24	d	8,8	3	137,8	H3-C4a H3-C9	-
4	8,25	d	9,0	4	117,8	H4-C8a; H4-C2; H4-C5	-
4 ^a	-	-	-	4 ^a	145,3	-	-
5	8,20	dd	8,3; 0,44	5	130,4	H5-C8a H5-C7 H5-C4	H5-H6
6	7,79	ddd	8,5; 6,98; 1,44	6	130,7	H6-C8 H6-C4a	H6-H5 H6-H7
7	7,62	ddd	8,1; 6,98; 1,12	7	128,5	H7-C8a H7-C5	H7-H6 H7-H8
8	7,86	dd	8,0; 0,8	8	127,3	H8-C4a H8-C6	H8-H7
8 ^a				8 ^a	127,7		-
9				9	41,6		-

* Para a numeração do esqueleto carbônico de **6** adotou-se o sistema IUPAC de anéis benzo-piridínicos condensados.

A tribromação também foi confirmada pela análise do espectro de massas, (Figura 17, Apêndice pag. 143), usando a técnica de eletrospray em modo positivo. Em geral, o número de átomos de bromo em uma molécula pode ser determinado pelo número de picos alternados que surgem acima do pico do íon molecular⁹⁶.

O átomo de bromo apresenta dois isótopos ^{79}Br e ^{81}Br com abundância relativa de 50,69 % e 49,31 %, respectivamente⁹⁸, por isso apresentam pico M+2 com intensidade aproximadamente igual à do pico do íon molecular⁹⁶.

Assim, moléculas com três átomos de bromo terão picos M+2, M+4 e M+6, com abundância relativa dos picos de 1:3:3:1 (íon molecular, M+2, M+4 e M+6), segundo Beynon e colaboradores⁹⁶. Os fragmentos que contêm os isótopos de bromo formam séries distintas de multipletos⁹⁶. Na Figura 18 é apresentado a expansão do espectro de massas de **6** onde podem ser observados os picos de m/z 378, 380, 382 e 384.

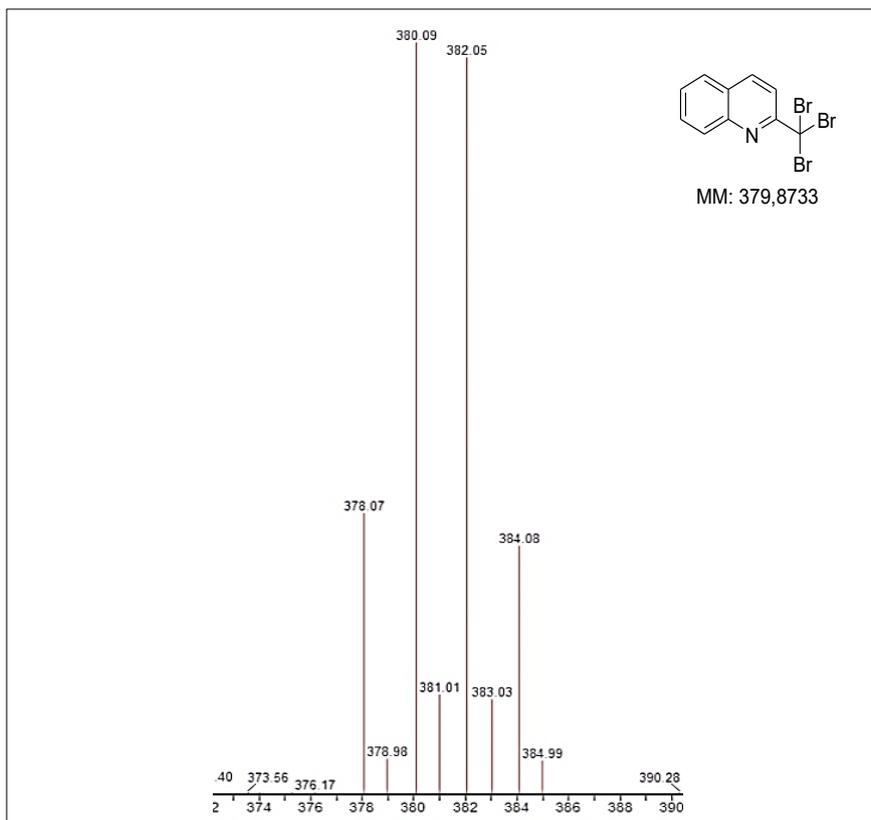
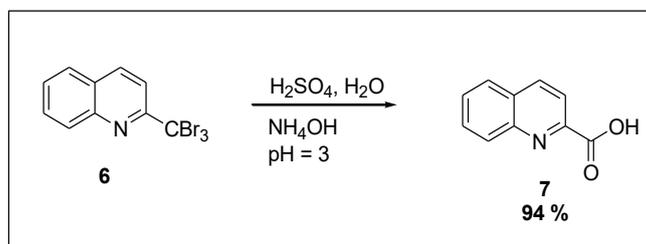


Figura 18 – Alguns picos referentes às fragmentações e abundâncias relativas do íon molecular do derivado **6**.

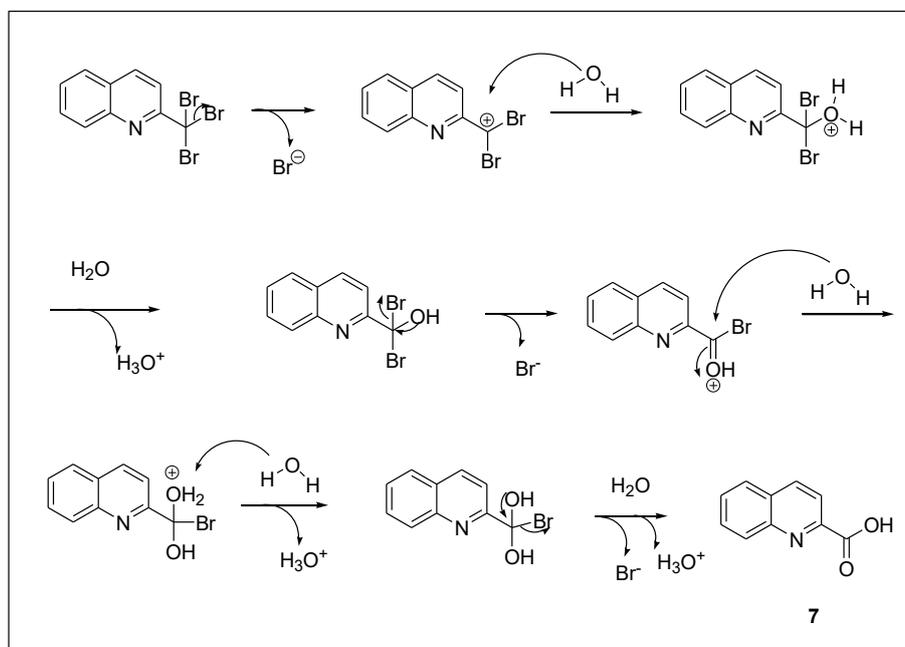
4.1.2 Preparação de 7

O derivado tribromado **6** foi convertido no ácido carboxílico **7** por hidrólise em presença de ácido sulfúrico⁹², com 93% de rendimento, como registrado no Esquema 12.



Esquema 12 – Preparação de **7**.

O ácido sulfúrico atua como catalisador da reação⁹⁹ favorecendo a formação do carbocátion terciário, intermediário para uma reação nucleofílica S_N1. A saída do bromo, na forma de brometo, é auxiliada pelo ataque sucessivo da água⁹⁴, nos centros deficientes de elétrons produzindo o ácido carboxílico, segundo a proposta mecanística mostrada no Esquema 13. A proposta mecanística apresentada foi inspirada no trabalho publicado por Sanjeev e colaboradores⁹⁴.



Esquema 13 – Proposta de mecanismo para a reação de formação de **7**⁹⁴.

No espectro no infravermelho de **7** (Figura 19, Apêndice pag. 144) podem ser observadas bandas de deformação axial de O-H em 2933 cm^{-1} , deformação axial de C=O em 1691 cm^{-1} , deformação axial de C-N em 1312 cm^{-1} e deformação angular de OH em 1371 cm^{-1} indicando presença de ácido carboxílico.

No espectro de RMN de ^1H de **7** (Figura 20, Apêndice pag. 145) podem ser observados apenas os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos na região entre 8,5 – 7,4 ppm. H-3 acopla com H-4, desdobrando-se em um duplete centrado em 8,26 ppm com constante de acoplamento $J = 8,48\text{ Hz}$. Observa-se em 7,97 ppm um sinal de triplete aparente, de integral 2, referente aos hidrogênios H-4 e H-8. A aparência de triplete se deve à aproximação dos deslocamentos químicos desses dois hidrogênios, que apresentam constantes de acoplamento de $J_{9,8} = 7,4\text{ Hz}$ e $J_{3,4} = 8,0\text{ Hz}$. Em 7,76 ppm um sinal de duplete, de integral 1, referente ao hidrogênio H-5 de constante $J = 8,0\text{ Hz}$ proveniente do acoplamento em *orto* com H-6. Em 7,61 ppm um sinal de triplete aparente, de integral 1, referente ao acoplamento do hidrogênio H-7 com os hidrogênios H-6 e H-8, de constantes $J = 8,0\text{ Hz}$ e $J = 7,0\text{ Hz}$.

No espectro de RMN ^{13}C de **7** (Figura 21, Apêndice pag. 146), pode ser observado um sinal em 167 ppm, característico de carbono carbonílico, com desaparecimento do sinal de carbono em 41 ppm, presente na estrutura de **6**, confirmando a formação do ácido carboxílico, que esta em concordância com a análise do espectro de DEPT135 (Figura 22, Apêndice pag. 147).

No espectro de mapa de contornos COSY (Figura 23, Apêndice pag. 148) pode ser observado os acoplamentos dos hidrogênios H-4 com H-3, H-6 com H-7, H-7 com H-6, H-7 com H-8 e H-8 com H-9. Na Tabela 3, são apresentados os valores dos deslocamentos químicos observados para os hidrogênios e carbonos de **7**.

Tabela 3 – Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado **7**.

7

H	RMN ^1H			C	RMN ^{13}C	
	δ (ppm)	M	J (Hz)		δ (ppm)	
-	-			2	149,4	
3	8,26	d	8,5	3	121,8	
4	7,97	ta	7,5; 8,0	4	139,7	
-				4a	130,8	
5	7,76	d	8,0;	5	129,0	
6	7,61	ta	7,7; 7,2	6	129,9	
7	7,47	ta	7,0; 7,9	7	130,1	
8	7,97	ta	7,4; 8,0	8	131,9	
-				8a	147,8	
-				9	167,5	

A formação de **7** também foi confirmada pela análise do espectro de massas, (Figura 24, Apêndice pag. 149), usando a técnica de eletrospray em modo positivo, encontrando-se os valores de m/z e área relativa de: 174 (100%) referente ao íon $[\text{M}+\text{H}]^+$, Figura 25.

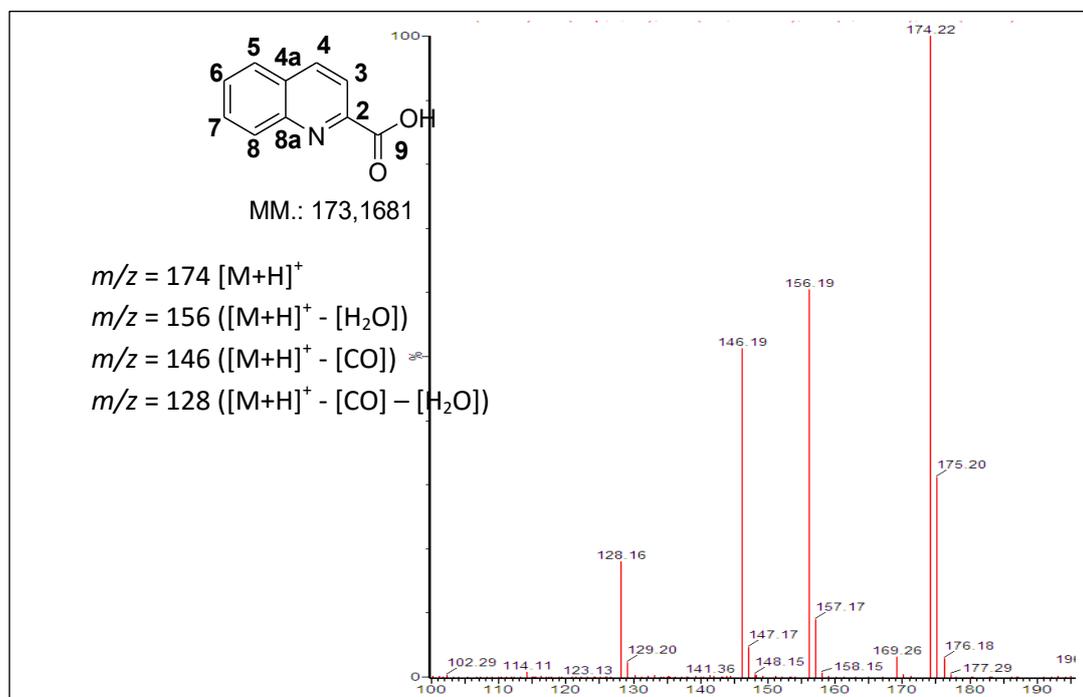
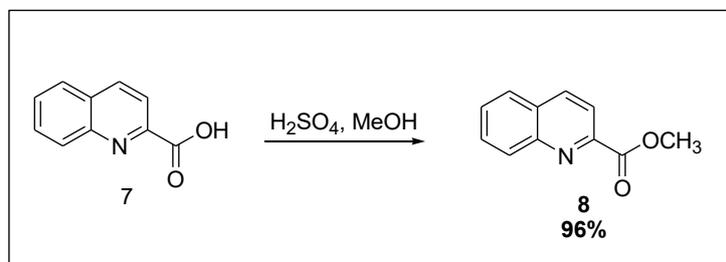


Figura 25 – Alguns picos referentes às fragmentações e abundâncias relativas do íon molecular do derivado **7**.

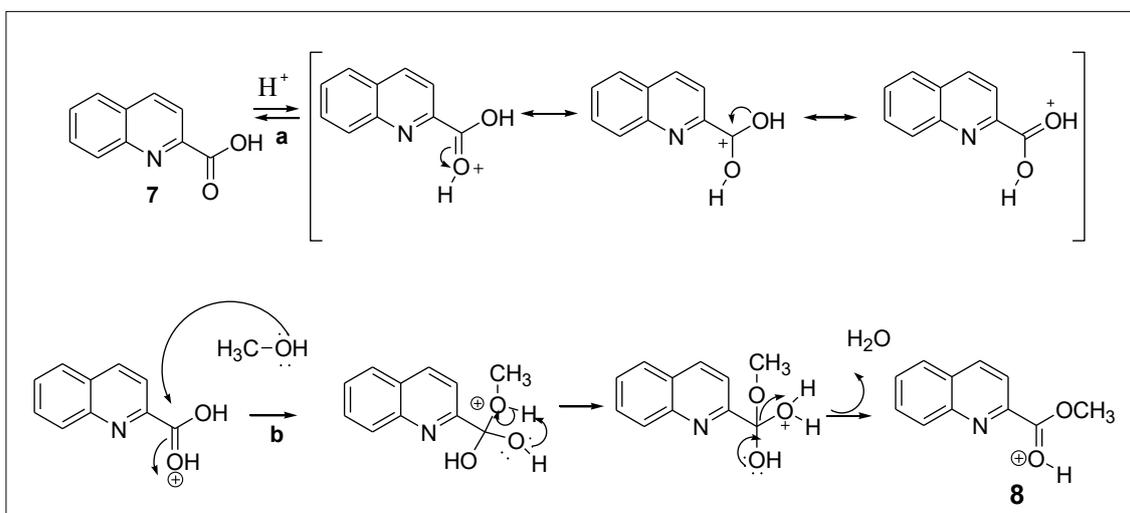
4.1.3 Preparação de 8

O derivado **7** foi esterificado com metanol¹⁰⁰, usando ácido sulfúrico como catalisador, obtendo-se o éster **8** com 96% de rendimento, como registrado no Esquema 14.



Esquema 14 – Preparação de **8**.

Essa reação de esterificação é também chamada de esterificação de Fischer-Speier e é facilitada pelo aumento da temperatura do meio reacional na presença de um catalisador, geralmente um ácido de Brønsted-Lowry⁹⁹. Em condições normais de temperatura e pressão, essa reação ocorre lentamente, devido a sua reversibilidade⁹⁹. Para deslocar o equilíbrio a favor da formação do produto desejado, adiciona-se excesso do álcool. É registrado no Esquema 15 uma proposta de mecanismo⁹⁹ para obtenção de **8**. Em **a** é mostrado estruturas de ressonância do derivado **7**. Em **b** é mostrado a reação de esterificação do derivado **7** com metanol usando-se ácido sulfúrico como catalisador.



Esquema 15 – Proposta mecânica para a obtenção do derivado **8**.

No espectro no infravermelho de **8** (Figura 26, Apêndice pag. 150) pode ser observada banda de estiramento C=O de carbonila em 1715 cm⁻¹ indicando que houve formação de éster, além de presença de banda de deformação axial assimétrica em 2950 cm⁻¹ e uma banda de deformação axial simétrica em 2840 cm⁻¹ do grupo metila. A banda de estiramento de O-H em torno de 3000 cm⁻¹ observada no ácido carboxílico **7** não é observada no espectro de infravermelho de **8**, indicando que o grupo hidroxila está ausente.

No espectro de RMN de ¹H de **8** (Figura 27, Apêndice pag. 151) podem ser observados além dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos na região entre 8,5–7,4 ppm, um simpleto em 4,09 ppm, com integral para três átomos de hidrogênio, referente ao átomo de hidrogênio H-10.

No espectro de ¹³C de **8** (Figura 28, Apêndice pag. 152), pode ser observado um sinal centrado em 53.4 ppm característico de carbono de grupo metoxila. O subspectro de DEPT 135 é registrado na Figura 29, Apêndice pag.153 Na Tabela 4 são apresentados os valores dos deslocamentos químicos obtidos para os hidrogênios e carbonos de **8**.

Tabela 4 – Dados de deslocamentos químicos de RMN de ¹H e de ¹³C observados para o derivado **8**.

RMN ¹ H				RMN ¹³ C	
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)
-	-	-	-	2	148,1
3	8,21	d	8,4	3	137,6
4	8,32	d	8,4	4	121,2
-	-	-	-	4 ^a	129,6
5	7,89	d	8,0	5	127,8
6	7,80	t	7,7; 7,2	6	130,5
7	7,66	t	8,0; 7,2	7	130,9
8	8,32	d	8,4	8	128,9
-	-	-	-	8a	147,8
-	-	-	-	9	166,2
10	4,09	s	-	10	53,4

A formação de **8** também foi confirmada pela análise do espectro de massas (Figura 30, Apêndice pag. 154), usando a técnica de eletrospray em modo positivo, encontrando-se os valores de m/z e área relativa de 188 (100%) referente ao íon molecular $[M+H]^+$, como registrado na Figura 31.

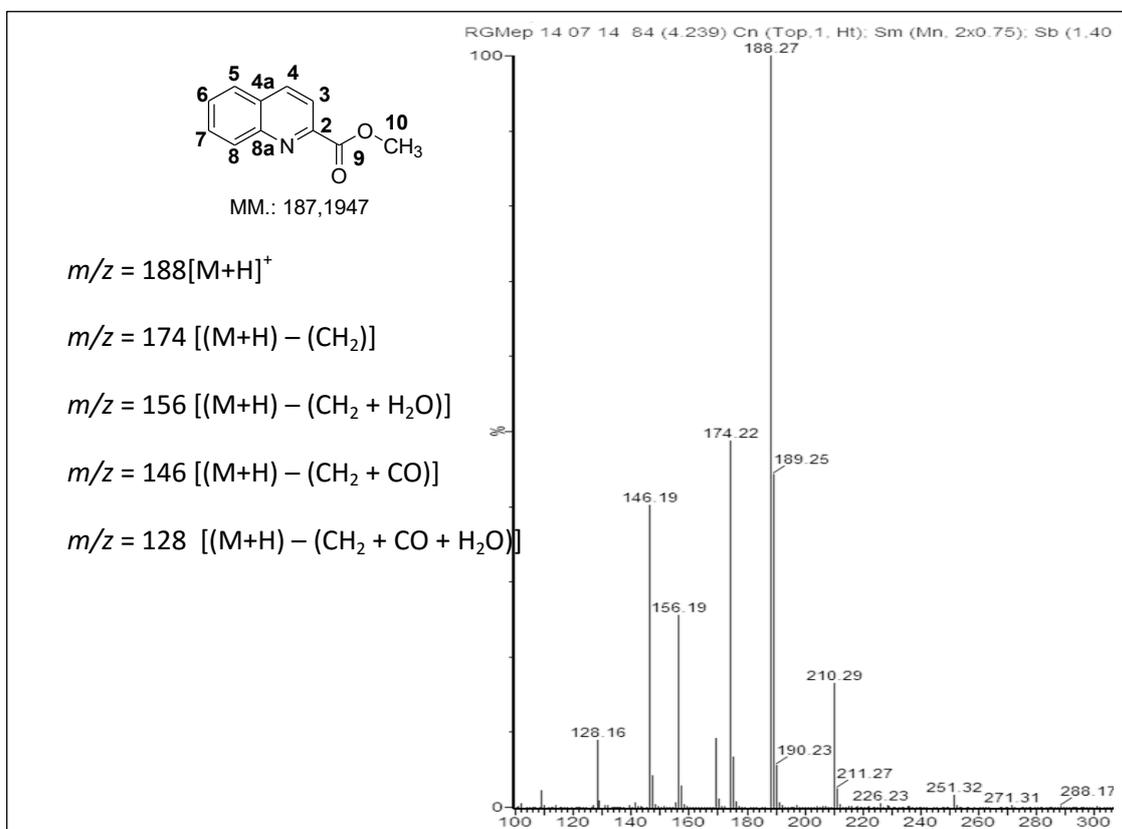
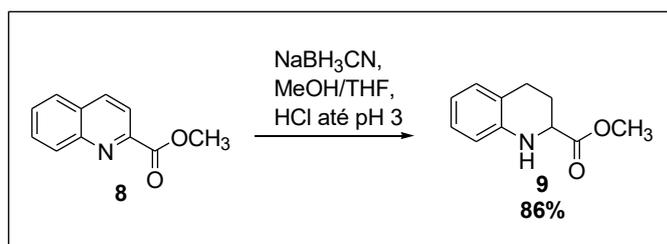


Figura 31 – Alguns picos referentes às fragmentações e abundâncias relativas do íon molecular do derivado **8**.

4.1.4 Preparação de 9

As duplas ligações do anel piridínico de **8** foram reduzidos quimiosseletivamente com cianoboroidreto de sódio¹⁰⁰, obtendo-se **9** com 86% de rendimento, e é representado no Esquema 16.



Esquema 16 – Preparação de **9**.

O cianoboroidreto de sódio apresenta reatividade mais branda e maior seletividade que boroidreto de sódio^{99, 101}, sendo estável em meio ácido e em meio aquoso e alcoólico. A formação do íon imínio só é possível com uso do ácido forte, devido à diminuição da basicidade por causa da conjugação da enamina com o éster carboxílico¹⁰². A manutenção do pH 3 na redução da imina tornou-se necessária, segundo estudo publicado em 1971 por Borch e colaboradores¹⁰¹ e foi acompanhada visualmente pelo uso de indicador verde de bromocresol. Dessa forma, à medida que a mistura reacional sofria alteração da cor de amarela para verde-amarelada, adicionava-se mais ácido à mistura reacional. Usou-se como indicador o verde de bromocresol, mais eficiente que o alaranjado de metila¹⁰¹, para verificação visual da manutenção do pH em torno de 3.

No espectro no infravermelho de **9** (Figura 32, Apêndice pag. 155) é observada banda de estiramento axial de N-H em 3391 cm^{-1} , indicando que a ligação C=N do derivado **8** foi reduzida.

No espectro de RMN de ^1H de **9** (Figura 33, Apêndice pag. 156) são observados sinais de apenas quatro hidrogênios aromáticos entre 6,5–7,0 ppm. Em 6,91 ppm é observado um tripleto aparente, de integral 1, relativo ao acoplamento do hidrogênio H-7 com os hidrogênios H-8 ($J_{7,8}=8$) e H-6 ($J_{7,6}=7,5$ Hz). Em 6,86 ppm é observado um duplete, de integral 1, relativo ao acoplamento do hidrogênio H-5 com o hidrogênio H-6, de constante $J_{5,6}=7,5$ Hz. Em 6,56 ppm observa-se um duplete triplo, de integral 1, relativo ao acoplamento do hidrogênio H-6 com os hidrogênios H-7 e H-8 de constantes $J_{6,7}=J_{6,8}=7,4$ Hz. Em 6,49 ppm observa-se um duplete, de integral 1, relativo ao acoplamento do hidrogênio H-8 com H-7 de constante $J_{8,7}=8,0$ Hz.

Na região de hidrogênios alifáticos observa-se um duplete duplo centrado em 3.90 ppm, de integral 1, atribuído ao hidrogênio H-2, compatível com o esperado já que os hidrogênios H-3 e H-3' são diastereotópicos. Entre 2,70 – 2,63 ppm pode ser observado um multiplete de integral 2, relativo aos hidrogênios H-4. Em 2.14 ppm observa-se um duplo duplete duplo, de integral 1, relativo ao hidrogênio H-3. Entre 1,95 – 1,90 ppm pode ser observado um multiplete, de integral 1, relativo ao hidrogênio H-3'.

No espectro de RMN ^{13}C de **9** (Figura 34, Apêndice pag. 157), pode ser observado 4 sinais de carbonos alifáticos entre 55 e 20 ppm, além de 6 sinais de carbonos aromáticos entre 150-110 ppm e 1 sinal em 173,9 ppm referente ao carbono carbonílico, C-9.

Pelo subespectro de DEPT 135 (Figura 35, Apêndice pag. 158), pode ser observado que 2 carbonos alifáticos, entre 20-30 ppm apresentam inversão de sinal, característico carbono metilênico. Também pode ser observado o desaparecimento de 2 sinais de carbonos aromáticos e do sinal de carbono em 173,9 ppm, característicos, de carbonos não hidrogenados.

Na Tabela 5 são apresentados os valores dos deslocamentos químicos observados para os hidrogênios e carbonos de **9**.

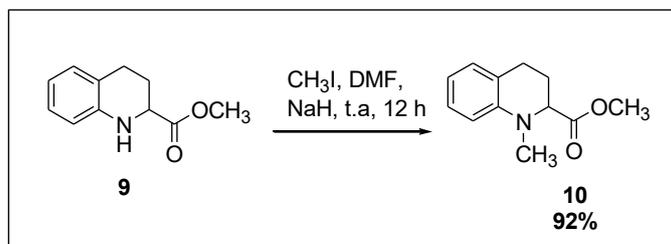
Tabela 5 – Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado **9**.

9

RMN ^1H				RMN ^{13}C	
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)
2	3,90	dd	8,4; 3,9	2	52,5
3	2,14	ddd	1,6; 6,0; 13,1	3	26,0
3'	1,95 – 1,90	m			
4	2,70 – 2,63	m	-	4	24,9
4'	2,70 – 2,63	m			
-	-	-	-	4a	120,7
5	6,86	d	7,5	5	127,2
6	6,56	td	7,4	6	114,8
7	6,91	ta	8,0; 7,5	7	117,8
8	6,49	d	8,0	8	129,3
-	-	-	-	8a	143,1
-	-	-	-	9	173,9
10	3,64	s	-	10	54,1

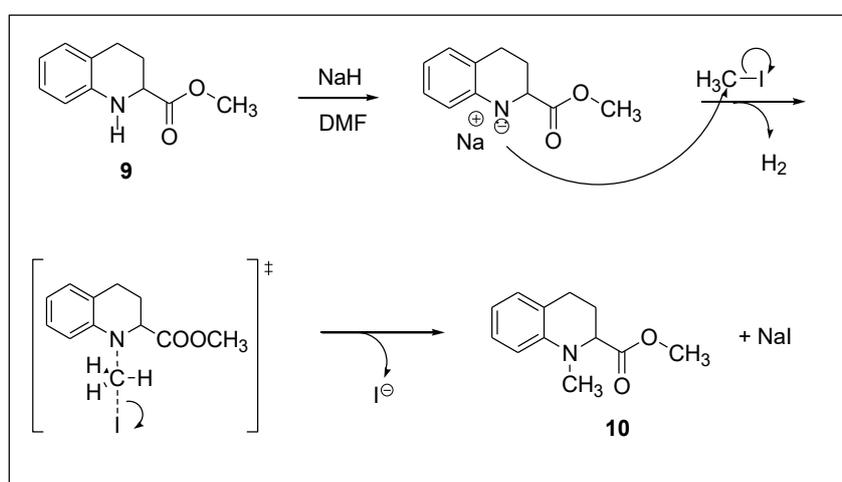
4.1.5 Preparação de 10

O derivado **9** foi convertido ao derivado **10** por *N*-metilação, com 92% de rendimento¹⁰³, como registrado esquematicamente no Esquema 17.



Esquema 17 – Preparação de **10**.

A reação de alquilação do nitrogênio do derivado **9** é registrado no Esquema 18.



Esquema 18 – Mecanismo reacional proposto para a obtenção do derivado **10**¹⁰⁴.

O hidreto de sódio é um reagente comumente usado como base para potencializar uma reação de substituição nucleofílica¹⁰⁴. Geralmente, o hidreto de sódio e os reagentes são misturados em solventes apróticos polares como DMSO, DMF ou acetonitrila. A formação do amideto, um nucleófilo forte, ataca o carbono eletrofílico do iodometano, liberando íon iodeto em um mecanismo S_N2 ¹⁰⁴.

No espectro no infravermelho de **10** (Figura 36, Apêndice pag. 159) não se observa banda de estiramento axial de N-H em 3391 cm^{-1} , presente no derivado **9**.

No espectro de RMN de ^1H de **10** (Figura 37, Apêndice pag. 160) podem ser observados os sinais relativos a quatro hidrogênios aromáticos entre 6,4-7,5 ppm e os sinais relativos a 11 hidrogênios alifáticos na região entre 2,0 e 4,0 ppm. Em 7,05 ppm observa-se um tripleto aparente de integral 1, relativo ao hidrogênio H-7, com constantes de acoplamento $J_{7,6}=8,0$ Hz e $J_{7,8}=7,5$ Hz. Em 6,88 ppm observa-se um duplete, de integral 1, relativo ao hidrogênio H-8, com constante de acoplamento $J_{8,7}=7,2$ Hz. Em 6,58 ppm observa-se um tripleto aparente, de integral 2, relativo aos hidrogênios H-6 e H-5. Na região alifática, pode ser observado em 3,97 ppm um duplete duplo, de integral 1, referente ao hidrogênio H-2. Em 3,62 ppm pode ser observado um sinal simpleto, de integral 3, relativo ao hidrogênio H-10. Em 2,89 ppm pode ser observado outro simpleto, de integral 3, relativo aos hidrogênios H-11, ligados diretamente ao nitrogênio, confirmando a *N*-metilação. Entre 2,64-2,62 ppm pode ser observado um multiplete, de integral 2, relativo aos hidrogênios H-4 e H-4'. Entre 2,27-2,20 ppm e 2,10-2,01 ppm observam-se dois multipletos, cada um com integral 1, referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-3 e H-3', respectivamente.

No espectro de RMN ^{13}C de **10** (Figura 38, Apêndice pag. 161) podem ser observados seis sinais de carbonos aromáticos e cinco sinais de carbonos alifáticos, com destaque para o sinal em 38,5 ppm, relativo ao carbono C-13, ligado diretamente ao átomo de nitrogênio. Pode ser observado também o sinal em 173,7 ppm referente ao carbono carbonílico.

No subespectro de DEPT135 de **10** (Figura 39, Apêndice pag. 162), pode ser observado que os sinais em 62,2 ppm, 52,0 ppm e 38,5 ppm não invertem o sinal, indicando que são carbonos com número ímpar de hidrogênios. Pode ser observado que dois sinais aromáticos bem como o sinal em 173,7 ppm não aparecem, indicando que são carbonos não hidrogenados. Pode ser observado ainda inversão no sinal dos carbonos em 24,9 e 24,8 ppm, em relação ao espectro de RMN ^{13}C , indicando que são carbonos metilênicos.

Na Tabela 6 são apresentados os valores dos deslocamentos químicos observados para os hidrogênios e carbonos do éster **10**.

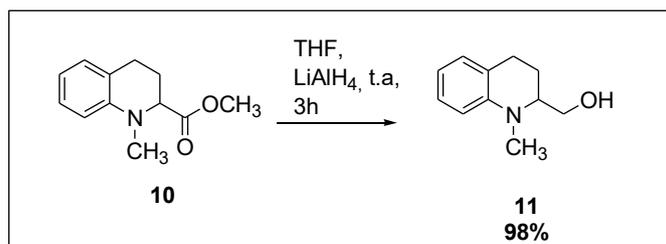
Tabela 6 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado **10**.

10

RMN ^1H				RMN ^{13}C	
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)
2	3,97	dd	4,2	2	62,2
3	2,27-2,21	m		3	24,9
3'	2,10-2,01	m			
4,4'	2,66-2,62	m	-	4	24,8
-	-	-	-	4a	121,7
5	6,88	d	7,2	5	127,4
6	6,59	ta	8,0; 7,5	6	110,6
7	7,05	ta	8,0; 7,4	7	116,6
8	6,59	ta	8,0; 7,5	8	128,5
-	-	-	-	8a	144,8
-	-	-	-	9	173,7
10	3,62	s	-	10	52,0
11	2,89	s	-	11	38,5

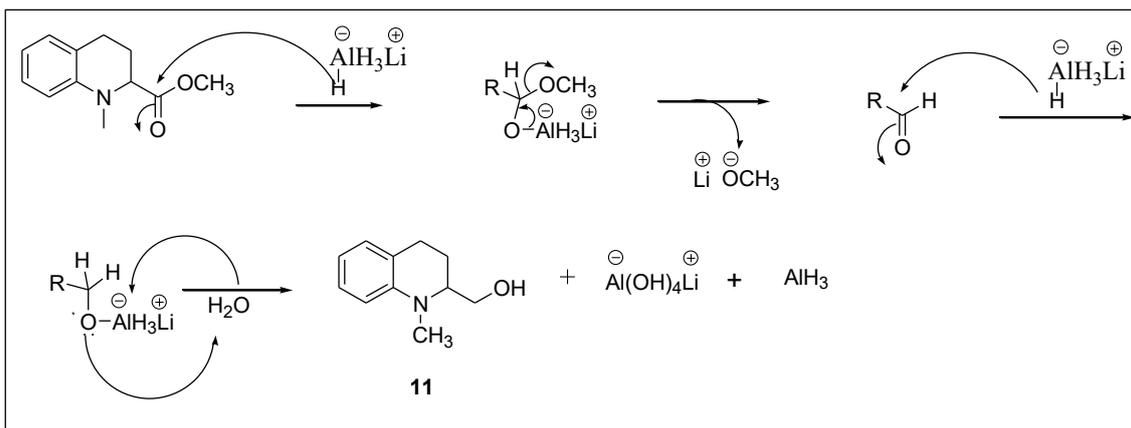
4.1.6 Preparação de 11

O éster **10** foi convertido ao álcool **11**¹⁰⁵, por redução com hidreto de lítio e alumínio, com 87% de rendimento, como registrado no Esquema 19.



Esquema 19 – Preparação de **11**¹⁰⁵.

A reação de redução de compostos carbonilados com hidreto de lítio e alumínio é um processo muito comum em síntese orgânica, pois esse reagente pode reduzir cetonas, aldeídos, ésteres, amidas, entre outros compostos.⁹⁹ Uma proposta de mecanismo reacional para a redução do grupo éster ao álcool primário correspondente é mostrada no Esquema 20.



Esquema 20 – Proposta de mecanismo reacional para a obtenção do derivado **11**⁹⁹.

No espectro no infravermelho de **11** (Figura 40, Apêndice pag. 163) pode ser observada uma banda de estiramento axial de O-H em 3347 cm^{-1} , não sendo observada banda relativa ao estiramento C=O em 1728 cm^{-1} , presente no derivado **10**, indicando redução da carbonila do éster.

No espectro de RMN ^1H de **11** (Figura 41, Apêndice pag. 164) pode ser observado que o sinal em 3,62 ppm, relativo aos hidrogênios do grupo metoxila, presente no espectro de RMN ^1H do derivado **10**, está ausente, o que reforça a análise do espectro no infravermelho. Destaca-se a presença de dois sinais de duplo duplete duplo, parcialmente sobrepostos centrado em 3,49 ppm, referente aos hidrogênios diastereotópicos H-9 e H-9'.

No espectro de RMN ^{13}C de **11** (Figura 42, Apêndice pag. 165), podem ser observados seis carbonos aromáticos entre 110-150 ppm e cinco carbonos alifáticos entre 20-65 ppm. Pode ser observado que o sinal em 173,7 ppm, assim como o sinal em 52 ppm, presentes no derivado **10**, não aparecem no espectro de **11**. Pode ser observado ainda um sinal em 63,1 ppm, típico de carbono ligado diretamente a oxigênio. Tais observações reforçam a interpretação de conversão do derivado **10** ao derivado **11**.

Em relação ao espectro de RMN ^{13}C , o subespectro DEPT 135 de **11** (Figura 43, Apêndice pag. 166), mostra o desaparecimento de dois sinais de carbonos aromáticos, indicando que se trata de carbonos não hidrogenados. Pode ser observado na região de alifáticos, inversão dos sinais em 63,1 ppm, 24,1 ppm e

22,9 ppm, em relação ao espectro de RMN ^{13}C de **11**, indicando que se tratam de carbonos metilênicos.

Na Tabela 7 são apresentados os valores dos deslocamentos químicos observados para os hidrogênios e carbonos do derivado **11**.

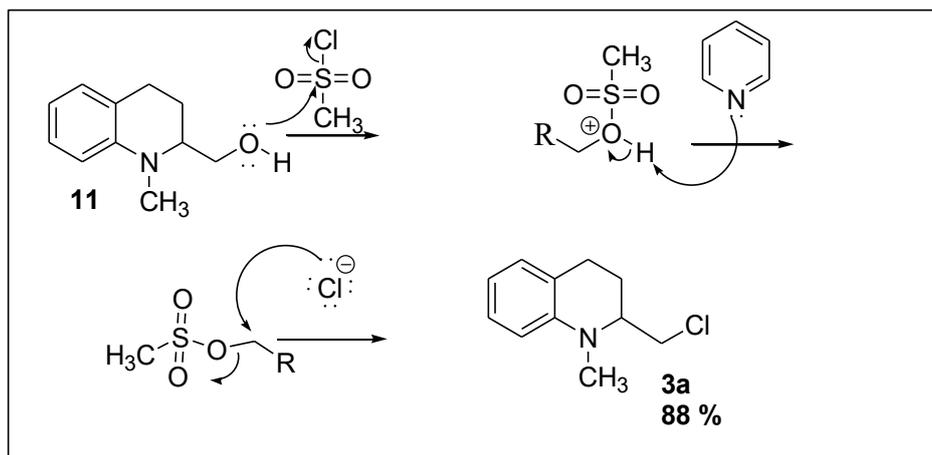
Tabela 7 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado **11**.

11

RMN ^1H				RMN ^{13}C	
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)
2	3,26 – 3,15	m		2	60,0
3	1,99 – 1,86	m		3	24,1
3'	1,81 – 1,69	m			
4,4'	2,65 – 2,50	m	-	4	22,8
-	-	-	-	4a	122,4
5	6,86	d	7,1	5	127,3
6	6,55 – 6,46	m		6	111,1
7	7,01	dd	7,7; 7,5	7	116,1
8	6,55 – 6,46	m		8	128,7
				8a	145,4
9	3,45	ddd	5,5; 10,7	9	63,1
9'	3,50	ddd	6,5; 10,7		
10	2,70	s		10	38,6

4.1.7 Preparação de 3a

O derivado **11** foi convertido no derivado **3a**⁷³, com 88% de rendimento. Inicialmente, pretendia-se preparar um intermediário mesilado que seria utilizado nas obtenções dos haletos **3(a-c)**. A partir da análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , propõe-se a reação como registrado no Esquema 21.



Esquema 21 – Mecanismo reacional proposto para a obtenção do derivado **3a**.

No espectro no infravermelho de **3a** (Figura 44, Apêndice pag. 167) pode ser observado que a banda de estiramento de hidroxila presente no derivado **11** desapareceu, indicando que esse grupo funcional foi convertido em outro grupo.

No espectro de RMN ^1H de **3a** (Figura 45, Apêndice pag. 168) pode ser observado entre 4,55 – 4,52 ppm um multipeto, de integral 1, referente ao hidrogênio H-2. Centrado em 3,72 ppm pode ser observado um sinal de duplete duplo, de integral 1, referente ao hidrogênio diastereotópico H-9. O mesmo desdobramento em duplete duplo pode ser observado no sinal centrado em 3,48 ppm, de integral 1, referente ao outro hidrogênio diastereotópico H-9'. O simpleto observado em 2,88 ppm, de integral 3, pode ser atribuído aos hidrogênios H-10. Os outros sinais observados são referentes aos hidrogênios H-4 entre 2,88 – 2,66 ppm, H-3 entre 2,48 – 2,32 ppm e H-3' entre 1,97 – 1,80 ppm.

No espectro de ^{13}C de **3a** (Figura 46, Apêndice pag. 169) podem ser observados seis sinais de carbono aromáticos entre 110-145 ppm e cinco sinais de carbonos alifáticos entre 22-61 ppm. O sinal que indica a substituição do grupo hidroxila pelo átomo de cloro, conseqüentemente a obtenção do composto **3a**, foi observado em 43,1 ppm. Esse sinal aparece invertido (em relação ao espectro de RMN ^{13}C) no subespectro DEPT 135 (Figura 47, apêndice pag. 170), indicando se tratar de carbono metilênico.

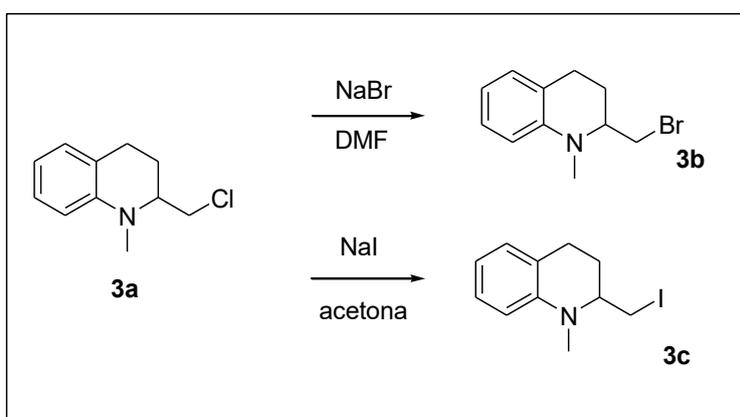
Na Tabela 8 são apresentados dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C observados para o derivado **3a**⁷³.

Tabela 8 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado **3a**.

3a

RMN ^1H				RMN ^{13}C	
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)
2	4,55 – 4,52	m		2	60,2
3	2,48 – 2,32	m		3	23,0
3'	1,97 – 1,80	m			
4,4'	2,68 – 2,66	m	-	4	22,2
-	-	-	-	4a	121,8
5	7,26 – 7,14	m		5	127,5
6	7,26 – 7,14	m		6	110,7
7	7,26 – 7,14	m		7	116,4
8	7,59	d	7,8	8	128,9
-	-	-	-	8a	144,3
9	3,72	dd	5,6, 10,9	9	43,1
9'	3,48	dd	7,8, 10,9		
10	2,88	s		10	38,2

O derivado **3a** foi convertido nos derivados **3b** e **3c**⁷³, conforme registrado no Esquema 22.

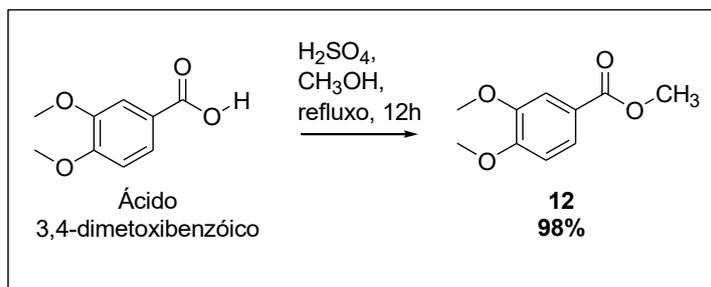


Esquema 22 – Preparação de **3b** e **3c** a partir de **3a**.

Os derivados **3b** e **3c** foram utilizados após a preparação, sem qualquer purificação.

4.1.8 Preparação de 12

Sintetizou-se o derivado **12** a partir do ácido 3,4-dimetoxibenzóico (Esquema 23), disponível comercialmente, com rendimento de 98%, empregando-se a esterificação de Fisher⁹⁸ já discutida na obtenção de **8**.



Esquema 23 – Preparação de **12**.

No espectro no infravermelho de **12** (Figura 48, Apêndice pag. 171) pode ser observada banda de estiramento C=O característico de carbonila de éster aromático em 1715 cm^{-1} e ausência de banda de estiramento de hidroxila entre 2500-3300 cm^{-1} característico de ácidos carboxílicos, indicando que a conversão do ácido carboxílico ao éster foi bem-sucedida.

No espectro de RMN de ^1H de **12** (Figura 49, Apêndice pag. 172) pode ser observado em 7,68 ppm um duplete duplo, de integral 1, referente ao hidrogênio H-6. A multiplicidade apresentada relaciona-se aos acoplamentos dos hidrogênios H-6 x H-5 em *orto* ($J_{6,5}=8,4$ Hz) e H-6 x H-2 em *meta* ($J_{6,2}=1,76$ Hz). Em 7,55 ppm pode ser observado um simpleto largo, de integral 1, referente ao hidrogênio H-2. O sinal do hidrogênio H-5 pode ser observado centrado em 6,89 ppm, como duplete devido seu acoplamento em *orto* com H-6 ($J_{5,6}=8,4$ Hz). Na região de alifáticos pode ser observado em 3,93 ppm um simpleto de integral 6 relativo aos hidrogênios H-7 e H-8 e um simpleto em 3,90 ppm, de integral 3, relativo aos hidrogênios H-10, confirmando assim a esterificação do ácido.

No espectro de RMN de ^{13}C de **12** (Figura 50, Apêndice pag. 173) podem ser observados nove sinais, um referente ao grupo carbonila em 167 ppm, seis

referentes aos carbonos aromáticos entre 110-155 ppm e dois referentes aos carbonos alifáticos entre 50-60 ppm. No subespectro de DEPT 135 de **12** (Figura 51, Apêndice pag. 174) podem ser observados apenas três sinais relativos aos hidrogênios aromáticos, compatível com o grau de substituição de **12**. Pode ser observado também que nos sinais de carbonos alifáticos não ocorre inversão, quando se compara ao espectro de RMN ^{13}C .

Na Tabela 9 são apresentados os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C observados para o derivado **12**.

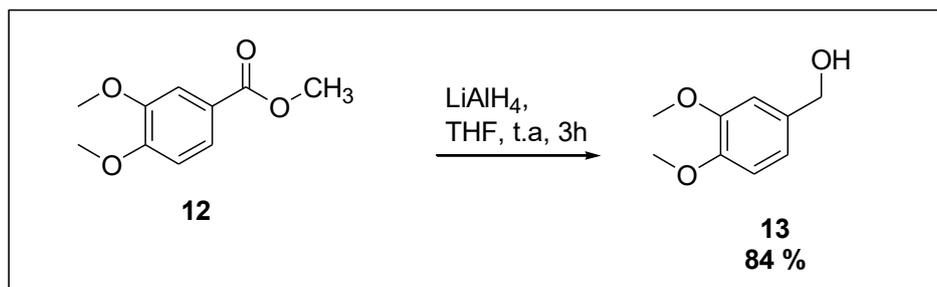
Tabela 9 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado **12**.

12

RMN ^1H				RMN ^{13}C	
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)
				1	122,1
2	7,55	s		2	112,1
				3	153,9
				4	148,7
5	6,89	d	8,4	5	110,4
6	7,68	dd	8,4; 1,76	6	123,7
7	3,93	s		7	56,1
8	3,93	s		8	56,1
				9	167,0
10	3,90	s		10	52,1

4.1.9 Preparação de 13

O éster **12** foi convertido ao álcool **13** por redução com hidreto de lítio e alumínio em THF, com 84% de rendimento (Esquema 24), usando-se mesma metodologia¹⁰⁵ empregada na preparação do álcool **11**.



Esquema 24 – Preparação de **13**¹⁰⁵.

No espectro no infravermelho de **13** (Figura 52, Apêndice pag. 175) pode ser observado banda de estiramento de hidroxila em 3371 cm^{-1} , e ausência da banda de estiramento em 1715 cm^{-1} referente a carbonila de éster, indicando que houve a redução a álcool.

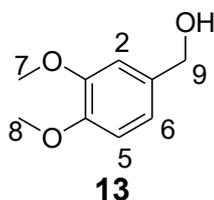
No espectro de RMN de ^1H de **13** (Figura 53, Apêndice pag. 176) pode ser observado um multiplete entre $6,89 - 6,83\text{ ppm}$, referente a três hidrogênios aromáticos, H-5, H-6 e H-2. Em $4,58\text{ ppm}$ pode ser observado um simpleto de integral 2, referente aos hidrogênios H-9. Em $3,86\text{ ppm}$ pode ser observado um simpleto de integral 6, referente aos hidrogênios H-7 e H-8. Em $2,88\text{ ppm}$ pode ser observado um sinal alargado, de integral 1, referente ao hidrogênio da hidroxila.

No espectro de RMN de ^{13}C de **13** (Figura 54, Apêndice pag. 177) podem ser observados nove sinais de carbonos, onde seis são aromáticos e três alifáticos. Pode ser observado que o sinal em 167 ppm presente no espectro de **12** não aparece no espectro de **13**, reforçando a interpretação de conversão do derivado **12** ao **13**.

No subespectro de DEPT 135 (Figura 55, Apêndice pag. 178), pode ser observado apenas três sinais aromáticos, indicando que os outros três sinais que desapareceram são referentes a carbonos não hidrogenados. Pode ser observado que o sinal em $64,9\text{ ppm}$ sofre inversão de sinal, em relação ao sinal do espectro de RMN ^{13}C , indicando que se trata de carbono metilênico.

Na Tabela 10 (página 64) são apresentados os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C observados para o derivado **13**.

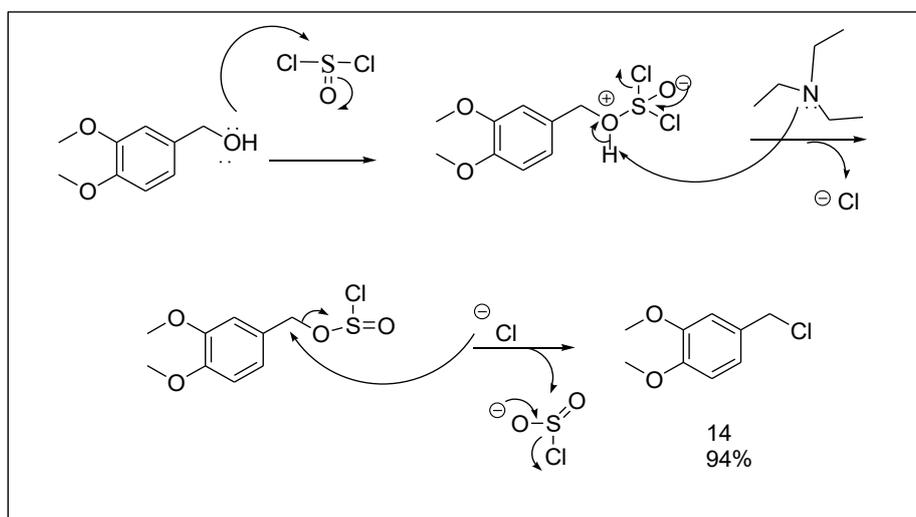
Tabela 10 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado **13**.



RMN ^1H				RMN ^{13}C	
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)
				1	133,5
2	6,89 – 6,83	m		2	110,9
				3	148,9
				4	148,3
5	6,89 – 6,83	m		5	110,3
6	6,89 – 6,83	m		6	119,2
7	3,86	s		7	55,8
8	3,86	s		8	55,7
9	4,58	s		9	64,9
H-O	2,88	s			

4.1.10 Preparação de 14

O derivado **13** foi convertido em **14**⁷³ com 96% de rendimento. O cloreto de tionila é comumente usado para converter alcoóis primários e secundários a cloreto de alquila. Normalmente uma amina terciária é adicionada à mistura para promover a reação, reagindo com o HCl formado. O mecanismo reacional proposto é registrado no Esquema 25.



Esquema 25 – Proposta de mecanismo para a obtenção de **14**.

No espectro de RMN de ^1H de **14** (Figura 56, Apêndice pag. 179) pode ser observado um duplete centrado em 6,93 ppm referente aos hidrogênios H-5, parcialmente sobreposto ao sinal de H-2. Em 6,82 ppm pode ser observado um duplete referente ao hidrogênio H-6. Em 4,56 ppm pode ser observado um simpleto, de integral 2, referente aos hidrogênios H-9 e H-9'. Em 3,89 ppm pode ser observado um simpleto de integral 3 referente aos hidrogênios H-7. Em 3,87 ppm pode ser observado outro simpleto de integral 3 referente aos hidrogênios H-8.

No espectro no RMN de ^{13}C de **14** (Figura 57, Apêndice pag. 180) podem ser observados nove sinais, onde seis são aromáticos, entre 110-150 ppm e três alifáticos entre 45-56 ppm. Chama-se atenção para o sinal de carbono de deslocamento de 46,6 ppm, referente ao carbono C9. Quando se compara os espectros de RMN de ^{13}C de **13** e RMN de ^{13}C de **14**, observa-se que o sinal do carbono C-9 deslocou-se de 64,9 ppm (em **13**), para 46,6 ppm (em **14**). Esse deslocamento indica que houve substituição da função hidroxila pelo átomo de cloro, blindando mais o carbono C-9.

No subespectro de DEPT 135 de **14** (Figura 58, Apêndice pag. 181) são observados apenas três carbonos aromáticos indicando que os outros três são de carbonos não hidrogenados. Em 46,6 ppm pode ser observado inversão de sinal, em relação ao sinal do espectro de RMN ^{13}C , indicando que se trata de carbono metilênico.

Na Tabela 11 (página 67) são apresentados dos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C observados para o derivado **14**.

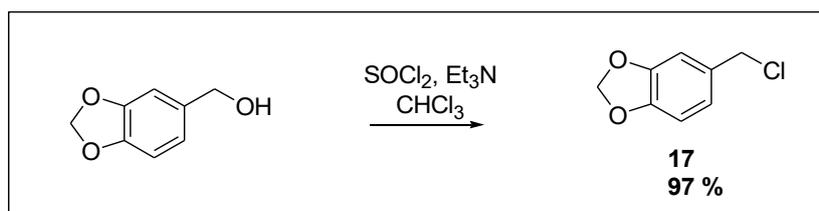
Tabela 11 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado **14**.

14

RMN ^1H				RMN ^{13}C	
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)
2	6,91	s		1	129,9
				2	111,6
				3	149,1
				4	149,0
5	6,93	d	8,4	5	110,9
6	6,82	d	8,5	6	121,0
7	3,89	s		7	55,8
8	3,87	s		8	55,8
9	4,56	s		9	46,6

4.1.11 Preparação de 17

O derivado **17** foi obtido a partir do álcool piperonílico, com rendimento de 97%, usando a mesma metodologia⁷³ empregada na preparação de **14**, como registrado no Esquema 26.



Esquema 26 – Preparação de **17**.

No espectro no infravermelho de **17** (Figura 59, Apêndice pag. 182) não se observa a banda de estiramento de hidroxila presente no material de partida, indicando que o álcool foi convertido ao cloreto.

No espectro no RMN de ^1H de **17** (Figura 60, Apêndice pag. 183) pode ser observado um multiplete entre 6,76 - 6,62 ppm, de integral três, referentes aos

três hidrogênios aromáticos. Em 5,84 ppm pode ser observado um simpleto de integral dois, referente aos hidrogênios H-7. Em 4,41 ppm pode ser observado um simpleto de integral dois, referente aos hidrogênios H-8.

No espectro de RMN de ^{13}C de **17** (Figura 61, Apêndice pag. 184) podem ser observados oito sinais de carbonos, onde sete estão na região entre 100 – 150 ppm e um em 46,7 ppm.

No subespectro de DEPT 135 de **17** (Figura 62, Apêndice pag. 185) podem ser observados apenas três sinais de carbonos aromáticos, indicando que o derivado apresenta três carbonos aromáticos não hidrogenados, compatível com a estrutura de **17**. Pode ser observado ainda, que os sinais em 101,4 ppm e 46,7 ppm, aparecem invertidos, em relação ao sinal do espectro de RMN ^{13}C , indicando que trata-se de carbonos metilênicos. Na Tabela 12 são apresentados os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C observados para o derivado **17**.

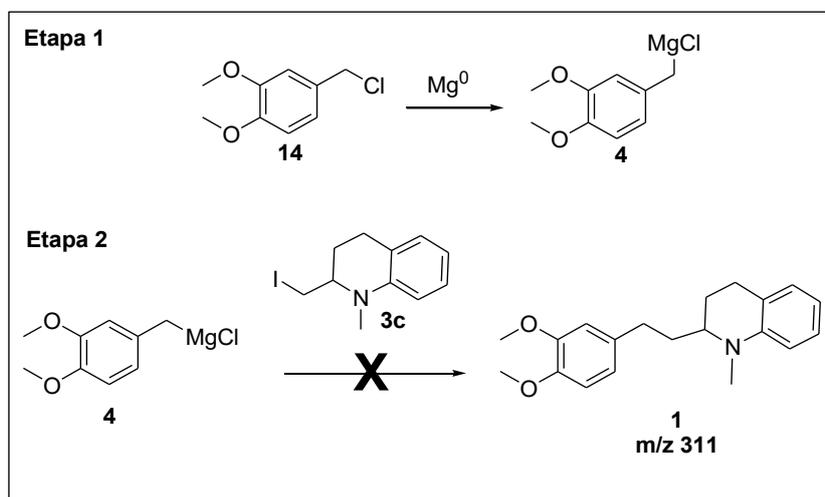
Tabela 12 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado **17**.

17

RMN ^1H				RMN ^{13}C	
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)
				1	131,4
2	6,76 – 6,62	m		2	109,2
				3	148,0
				4	147,9
5	6,76 – 6,62	m		5	108,3
6	6,76 – 6,62	m	8,52	6	122,4
7	5,84	s		7	101,4
8	4,41	s		8	46,7

4.1.12 Tentativa de síntese de 1

De posse dos derivados **3c** e **14**, e de acordo com a proposta inicial, segundo a análise retrossintética (pag. 36), procedeu-se à tentativa de síntese de **1**, em duas etapas, conforme registrado no Esquema 27.



Esquema 27 – Tentativa de síntese de **1**.

Na primeira etapa seria preparado o Grignard a partir do cloreto **14** e na segunda etapa seria obtido o alcaloide tetra-hidroquinolínico, cuspareina.

Reagiu-se o derivado **14** com magnésio, conforme metodologia ¹⁰⁷, isolando-se um sólido cristalino amarelado (**15**), com rendimento de 67%. O derivado **15** foi identificado após análise dos espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C, DEPT 135 e massas por eletrospray, no modo positivo.

No espectro de RMN ¹H (Figura 63, Apêndice pag. 186) pode ser observado um simpleto em 6,83 ppm, um duplete centrado em 4,77 ppm com constante de acoplamento $J=13,7$ Hz, um simpleto em 3,84 ppm e um duplete centrado em 3,55 ppm com constante de acoplamento $J=13,7$ Hz. Analisando-se o espectro de RMN ¹H (Figura 63, Apêndice pag. 186), percebe-se que os sinais de hidrogênio estão na proporção 2:1:6:1. Essa mesma proporção foi observada por Robinson¹⁰⁸ e Erdtman¹⁰⁹, que relataram os compostos registrados na Figura 64, pag. 69, como produtos de condensação (**XXV**, **XXVI** e **XXVII**) a partir do núcleo comum 3,4-dimetoxibenzila.

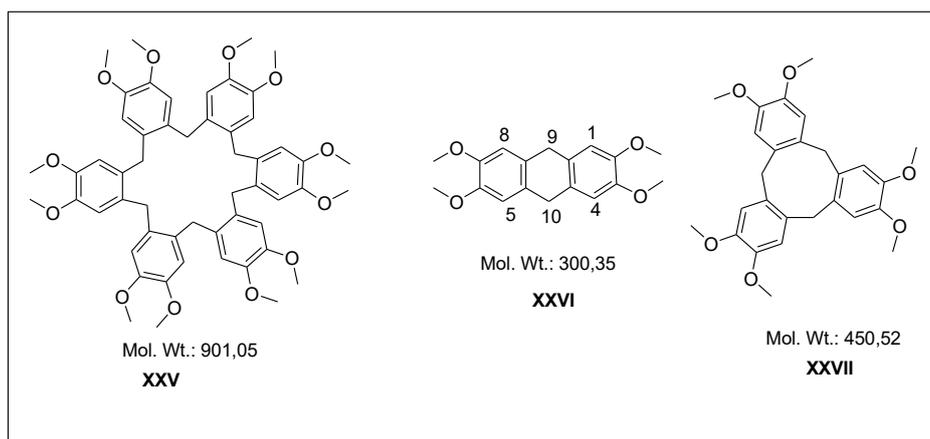


Figura 64 – Possíveis produtos de homoacoplamento obtidos durante a preparação do Grignard **4**^{108, 109}.

Rabideau¹¹⁰ e Loughrey¹¹¹ relataram que os hidrogênios metilênicos (9, 9', 10, 10') do composto **XXVI**, apresentam equivalência química, devido à rápida interconversão das posições axial e equatorial, por não apresentar conformação de barco rígida. Essa observação indica que o derivado **15** não é o dímero (**XXVI**). Encontrou-se na literatura^{112,113} trabalhos de síntese de **XXVII**, com observação de deslocamentos químicos de 6,83 ppm referente a um simpleto, 4,78 ppm duplete com $J=13,7$ Hz, 3,84 ppm referente a simpleto, 3,56 ppm um duplete de constante $J=13,7$ Hz, de proporção 2:1:6:1. Esses valores são muito próximos dos encontrados para o derivado **15**, indicando que esse pode ser o trímero (**XXVII**), ciclotriveratrilenos.

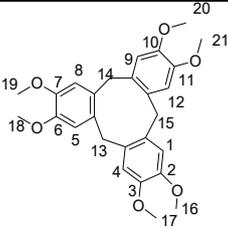
Embora a análise de RMN de ^1H para o derivado **15**, indique tratar-se de molécula simétrica, existe uma menor liberdade conformacional, o que leva a uma menor velocidade de interconversão entre suas conformações, permitindo a detecção dos hidrogênios metilênicos ($\text{CH}_2\text{-Ha}$ e $\text{CH}_2\text{-Hb}$) em ambientes químicos diferentes (hidrogênios diastereotópicos). Desta forma estes hidrogênios apresentam deslocamentos químicos diferentes. Os sinais apresentam-se como duplete devido ao acoplamento geminal ($J=13,7$ Hz) entre os hidrogênios Ha e Hb.

No espectro de RMN ^{13}C de **15** (Figura 65, Apêndice pag. 187) podem ser observados cinco sinais de carbono, sendo três referentes a carbono aromático, na região de 110 – 150 ppm e dois referentes a carbonos alifáticos na região entre 30 – 60 ppm.

No subespectro de DEPT 135 de **15** (Figura 66, Apêndice pag. 188) podem ser observados apenas um sinal de carbono aromático indicando que os outros dois carbonos são quaternários. Na região de alifáticos, observa-se dois sinais. O sinal em 36,5 ppm sofre inversão, em relação ao espectro de RMN ^{13}C , indicando que trata-se de um sinal de carbono metilênico.

Na Tabela 13 são apresentados os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C observados para o derivado **15**.

Tabela 13 - Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado **15**.



15

RMN ^1H				RMN ^{13}C	
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)
1,4,5,8,9,12	6,83	s		1,4,5,8,9,12	113,1
				2,3,6,7,10,11	147,7
				1a, 4a, 5a, 8a, 9a, 12a,	131,8
13 – 15	4,77	d	13,8	13 - 15	36,5
13' - 15'	3,55	d	13,8		
16 – 20	3,84	s		16 - 20	56,0

Na Figura 67(página 62) é registrado o espectro de massas por eletrospray, em modo positivo (IES+), obtido para o derivado **15**, onde pode ser observado o pico base em 299. Erdtman¹⁰⁸ e Warshawsky¹¹³ relatam em seus trabalhos presença de picos intensos de m/z 450, 299 e 151 como característicos de **15**.

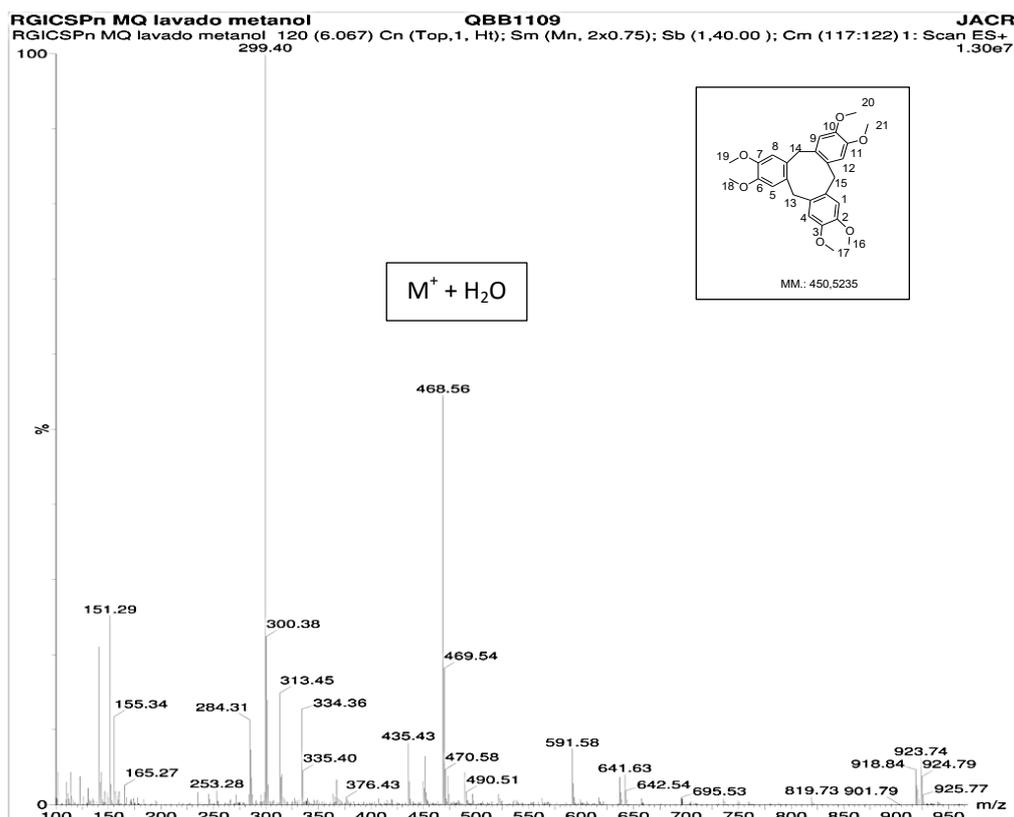
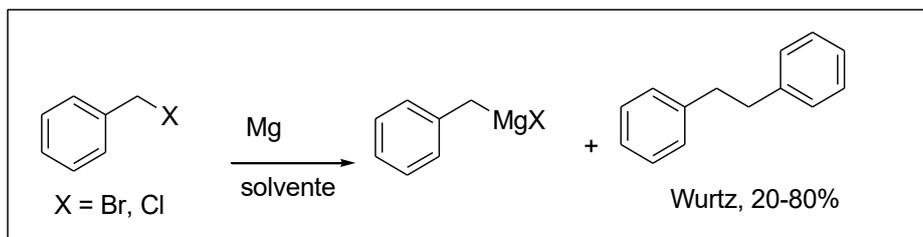


Figura 67 – Espectro de massas (IES+) para o derivado 15.

No entanto, no espectro apresentado na Figura 68, Apêndice pag. 189, pode ser observado três picos mais intensos, referente à m/z 468, 299, e 151. Durante a ionização por eletrospray, podem ser gerados: íons moleculares, moléculas protonadas/desprotonadas (íons *quasi*-moleculares) e moléculas cationizadas ou anionizadas¹¹⁴. Já foi relatado que a formação de adutos via transferência de carga do fragmento carregado para outro fragmento neutro, proveniente da molécula ou da matriz, é um dos grandes problemas observados nos espectros de dissociação¹¹⁴. Dessa forma, acredita-se que o íon molecular de m/z 468 é proveniente da formação de aduto entre o derivado 15 e uma molécula de água.

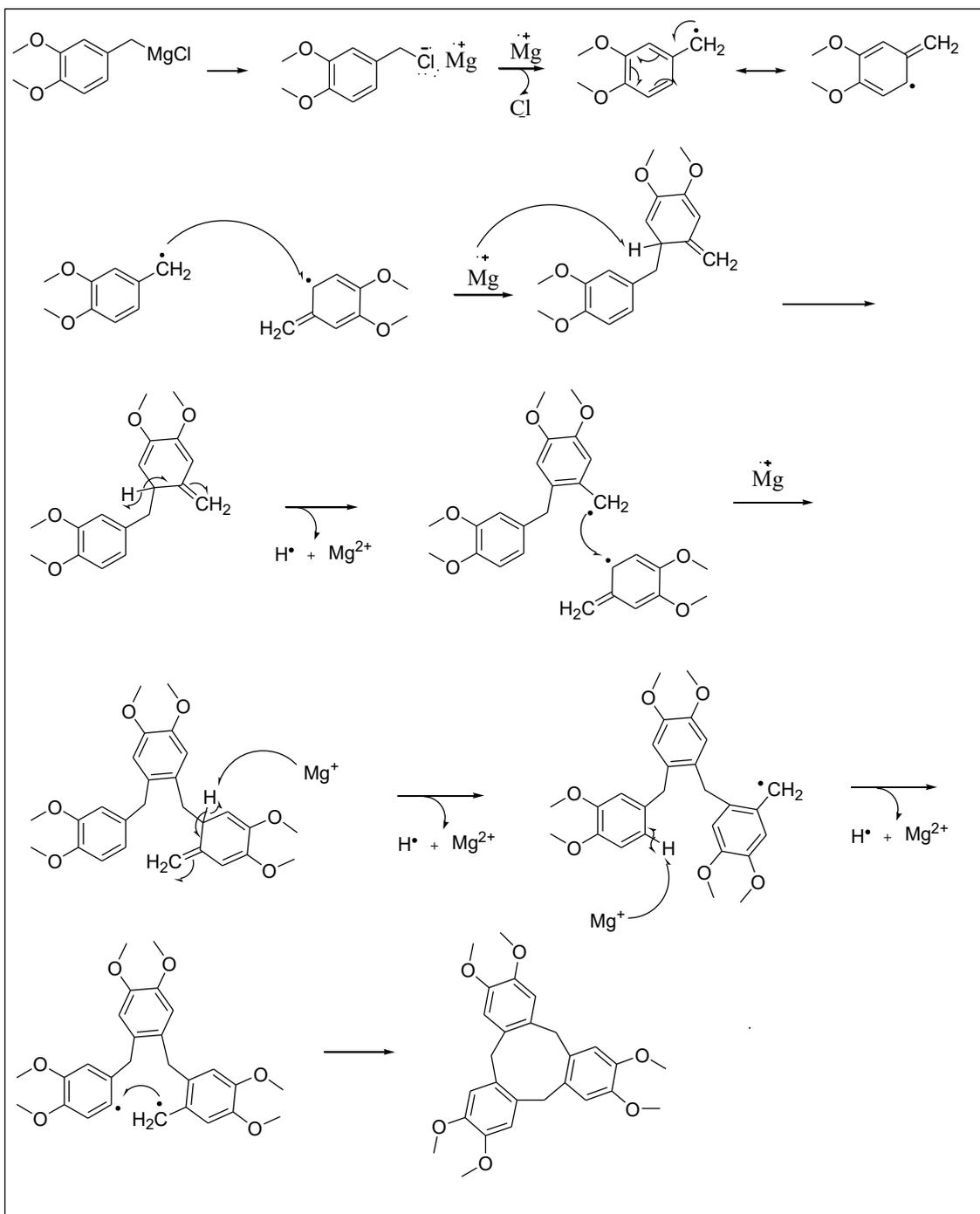
Vários subprodutos^{107,108,113-118} tais como acoplamento de Wurtz¹¹⁵, podem surgir durante a Reação de Grignard benzílico. No Esquema 28 é registrado o acoplamento observado por Kadam¹¹⁵ e colaboradores, chamado de acoplamento de Wurtz.



Esquema 28 – Substâncias de homo-acoplamento de Wurtz
Relatados durante sínteses de Grignard benzílico^{109,115}.

A formação de subprodutos (produtos de Wurtz) é dependente do solvente, do controle de temperatura, da condição anidra e da manutenção de ambiente não oxigenado¹¹⁵. Para minimizar a formação de subprodutos, trabalhou-se com solvente recentemente destilado tratado com sódio metálico, vidraria seca em estufa a 120 °C e fluxo de nitrogênio.

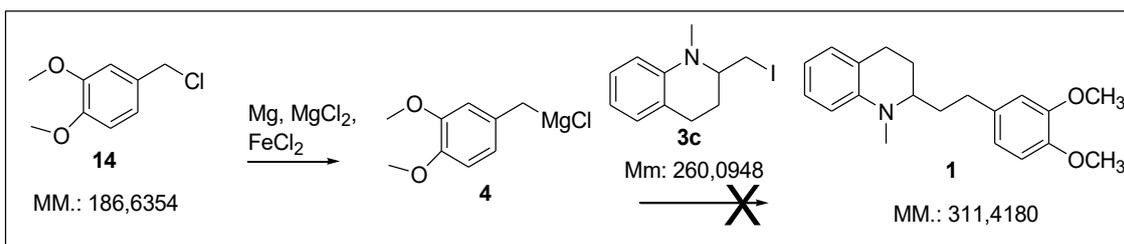
No esquema 29 é proposto um mecanismo para a formação do ciclotriveralaldeído, via reação radicalar. Essa proposta também pode explicar a formação de dímeros, tetrâmeros, hexâmeros, etc.



Esquema 29 – Proposta de mecanismo para a reação intermolecular entre o Grignard benzílico.

Adotaram-se outras metodologias descritas para formação de Grignard a fim de verificar se a formação desse intermediário esta relacionada ao método empregado ou à natureza do Grignard formado.

Vários haletos orgânicos reagem lentamente com magnésio metálico em pó ou em aparas¹¹⁹ dessa forma, Grignard inorgânicos tem sido estudados e transformam cloretos orgânicos inativos ao seu Grignard correspondente^{119, 120}. Seguindo a metodologia proposta por Bogdanović, reagiu-se magnésio metálico, cloreto ferroso e cloreto de magnésio com **14** e após 2 horas adicionou-se o **3c** (iodeto tetrahydroquinolínico), obtendo material oleoso **18** que foi injetado em UPLC acoplado a massas sem purificação. No Esquema 30 é registrado a reação de acoplamento esperada.



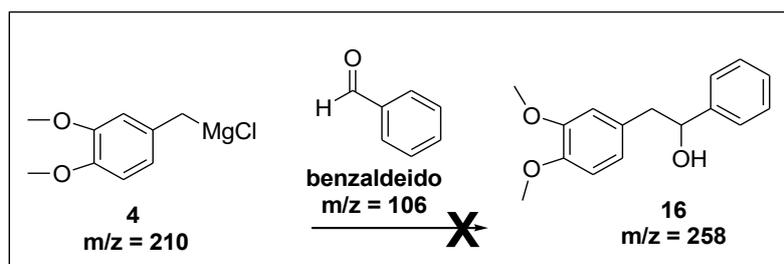
Esquema 30 – Acoplamento de Grignard **4** com o haleto **3c**, usando catalisador e cocatalisador¹¹⁹.

No cromatograma no UPLC (Figura 69, Apêndice pag. 190) acoplado a massas modo positivo (Figuras 70 – 73, Apêndice págs. 188 - 190) podem ser observados três picos majoritários, de relação massa/carga (m/z) x tempo de retenção 167,30 em 4,71 minutos, 505 em 5,41 minutos, 183 em 5,66 minutos e 299 em 6,01 minutos.

Acredita-se que houve coeluição de substâncias em todos os picos, sabendo-se que vários compostos podem ter mesmo tempo de retenção¹²¹. Pode ser observado no espectro de massas (Figura 71, Apêndice pag. 192), referente à substância de tempo de retenção de 5,41 minutos, dois picos principais de m/z 505 (100%) e m/z 301 (98%). Apesar do pico de m/z 301 ser compatível ao dímero **XXVI**, não se observa fragmento de m/z 151, relativo ao monômero. No espectro de massas da substância de tempo de retenção 5,66 minutos (Figura 72, Apêndice pag. 193) podem ser observados picos de m/z 478, 377 e 301, além dos picos principais de m/z 183 (100%) e 105 (82%). No espectro de massas da substância de tempo de retenção 6,1 minutos (Figura 73, Apêndice pag. 194) pode ser observado pico principal m/z 299 (100 %), além dos picos

m/z 468, 284 e 151 observados também no espectro de massas do derivado **15**, indicando que essa substância pode ser o trímero.

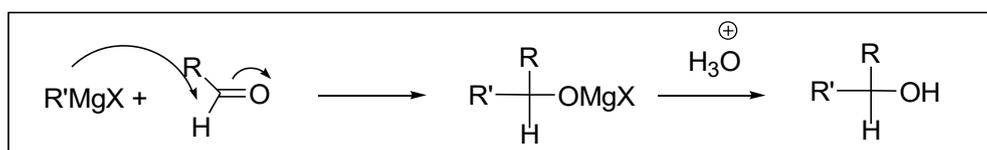
A ausência do pico m/z 312 indica que o acoplamento não ocorreu, dessa forma decidiu-se por não purificar o resíduo dessa reação e estudar modelos, onde o Grignard formado seria acoplado a benzaldeído, como registrado no Esquema 31.



Esquema 31 – Reação de acoplamento entre derivado Grignard e benzaldeído.

No estudo de modelos o Grignard benzílico **4** seria acoplado a benzaldeído, um reagente comercialmente disponível, para se obter o álcool **16**.

Reagentes de Grignard são bases muito fortes e reagem com qualquer composto que tenha um átomo de hidrogênio ligado a um elemento eletronegativo¹²², tais como oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Os reagentes de Grignard também são nucleófilos e atacam carbonos, especialmente de um grupo carbonila¹²², como registrado no Esquema 32.



Esquema 32 – Mecanismo reacional de derivados de Grignard com aldeídos.

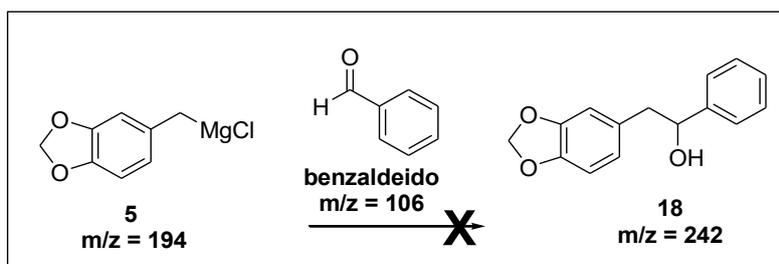
O haleto **14** foi convertido ao Grignard correspondente¹²³, seguido da adição de benzaldeído, conforme o Esquema 31. Após elaboração do produto bruto da reação, obteve-se um óleo amarelado com forte odor de benzaldeído. Deixou-se em capela de exaustão por 12 horas e observou-se formação de precipitado

que foi purificado por cristalização com etanol a quente. O produto sólido obtido (**19**, 39,3 mg, 69%) foi analisado por RMN de ^{13}C (Figura 74, Apêndice pag. 195) onde podem ser observados três sinais de carbonos aromáticos entre 110-150 ppm e dois sinais de carbonos alifáticos entre 30-60 ppm, compatíveis com as estruturas dos produtos de polimerização do Grignard benzílico **XXV**, **XXVI** ou **XXVII**. Esse material não foi injetado em UPLC acoplado a massas, uma vez que não houve indicativo de formação do produto de acoplamento.

Usou-se irradiação ultrassônica como agente ativante do Mg e adicionou-se o derivado **14** em três etapas, a fim de diluir ainda mais o Grignard formado e reduzir a formação do derivado **15**. Dessa forma, empregou-se a metodologia proposta por Baker¹²³, alterando-se a forma de agitação da mistura reacional, obtendo-se material oleoso, que foi deixado em capela e depois cristalizado com etanol a quente. O produto sólido obtido de massa 71 mg (**20**, 44% de rendimento) foi analisado por RMN de ^{13}C (Figura 75, Apêndice pag. 196). No espectro de RMN ^{13}C podem ser observados três sinais de carbonos aromáticos e dois sinais de carbonos alifáticos, compatíveis com as estruturas dos produtos de reação intermolecular **XXV**, **XXVI** e **XXVII**. Esse material também não foi injetado em UPLC acoplado a massas.

No modelo 3, testou-se a formação do derivado organolítio a partir de **14** para isso, reagiu-se **14** com *tert*-butilítio e adicionou-se excesso de benzaldeído. No espectro de RMN ^{13}C do material bruto **21** (Figura 76, Apêndice pag. 197) podem ser observados três sinais de carbonos aromáticos e dois sinais de carbonos alifáticos, compatíveis com as estruturas dos produtos de polimerização **XXV**, **XXVI** e **XXVII**. Esse material também não foi injetado em UPLC acoplado a massas ou purificado.

O derivado **3a-c** é obtido a partir de várias etapas, por isso optou-se por trabalhar com modelos utilizando o derivado **17**. No Esquema 33 é registrado a reação esperada entre o derivado **5**, obtido a partir de **17**, e benzaldeído na formação do derivado **18**.



Esquema 33 – Modelo de síntese entre organomagnésiano **5** e benzaldeído.

O cloreto **17** foi convertido ao Grignard **5**, usando-se iodo como agente ativante do Mg¹²⁵. Obteve-se 84 mg de material oleoso **22** que foi analisado em RMN ¹³C e DEPT 135 (Figura 77, Apêndice pag. 198). No espectro de RMN ¹³C de **22** podem ser observados sinais de carbono alifático em 71,5 ppm, indicando que se trata de carbono ligado a grupo hidroxila. No espectro de DEPT 135 pode ser observado que o sinal em 71 ppm sofre inversão em relação ao RMN de ¹³C, indicando que se trata de carbono metilênico. Embora fosse esperado um carbono metínico, decidiu-se injetar essa amostra em UPLC acoplado a massas para análise. No cromatograma (Figura 78, Apêndice pag.199) podem ser observadas presença de vários picos referentes a diversas substâncias. No entanto, as substâncias de tempo de retenção em 6,05 minutos e 7,12 minutos, parecem ser majoritários. No espectro de massas registrados na Figura 79, Apêndice pag. 200, pode ser observado um pico principal de *m/z* 135 referente a substância de tempo de retenção em 6,1 minutos. Propõe-se para esse fragmento, a estrutura do íon tropílico relacionada ao haleto **17**, mostrada na Figura 80. Ao ser injetado no espectrômetro de massas, **17** perde o íon cloreto, formando o íon molecular de *m/z* 135. Essa proposição pode ser confirmada pela ausência de pico M+2 de intensidade 1/3 do pico M+1, referente ao isótopo do cloro.

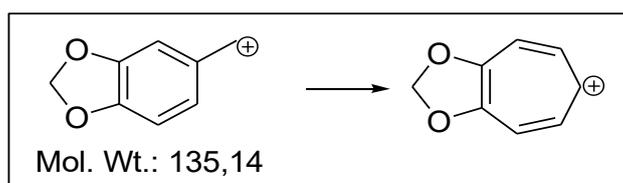


Figura 80 – Estrutura proposta para o pico com tempo de retenção em 6,05 minutos.

Para a substância com tempo de retenção em 7,12 minutos (Figura 81, Apêndice pag. 201) propõe-se a estrutura do íon relacionado ao homoacoplamento, mostrado na Figura 82.

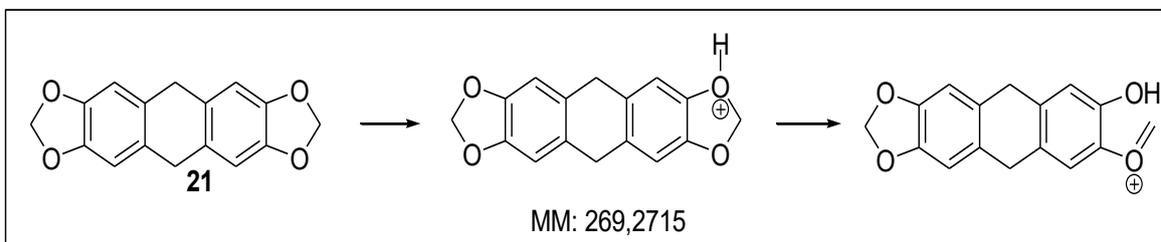


Figura 82 – Estrutura proposta para o íon relativo ao pico com tempo de retenção em 7,12 minutos.

O pico referente a substância de tempo de retenção em 2,4 minutos apresenta como pico principal m/z de 135, assim como a substância de tempo de retenção em 4,8 minutos (Figura 83, Apêndice pag. 202). Outros picos não foram investigados.

Em outro modelo, o cloreto **17** foi convertido ao Grignard **5** conforme metodologia desenvolvida por Grovenstein e colaboradores¹²⁶. Adicionou-se o benzaldeído e após 12 horas o material reacional foi elaborado e observou-se separação de duas fases (fase aquosa e fase oleosa) que foram separadas e analisadas. A fase oleosa (**23**) foi injetada em UPLC acoplado a massas e o cromatograma foi registrado na Figura 84, Apêndice pag. 203. Na Figura 85, Apêndice pag. 204 podem ser observados os espectros de massas para as substâncias de tempo de retenção 2,4, 5,0, 6,1 e 7,1 minutos. Não foi observado nenhum pico de m/z 242 referente ao acoplamento, indicando esse que não ocorreu. Acredita-se que houve formação do Grignard **5**, pela observação de picos com m/z 269 nas substâncias de tempo de retenção 5,0, 6,1 e 7,1 minutos.

A fase aquosa, foi extraída com diclorometano e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se 32,5 mg de um produto oleoso amarelado (**24**) que foi injetado em UPLC acoplado a espectrômetro de massas. No cromatograma (Figura 86, Apêndice pag. 205) podem ser observados picos de substâncias com tempos de retenção iguais aos observados na fração da fase oleosa. Pode

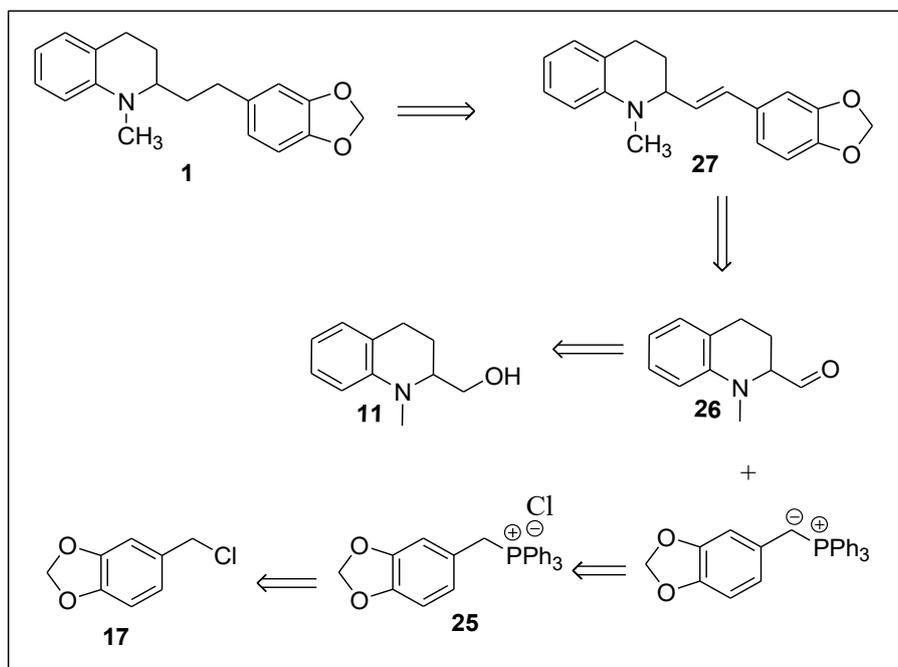
ser observado no cromatograma, que a substância de tempo de retenção em 7,1 minutos ocorreu em pequena proporção em relação aos picos principais e que a substância de tempo de retenção 2,35 e 2,75 minutos estão enriquecidas nessa fração.

Diante da obtenção de subprodutos de homoacoplamento e ausência de resultados para o acoplamento desejado, decidiu-se trabalhar em nova rota sintética, abordando o acoplamento entre reagente de Wittig e o aldeído THQ.

4.2 Segunda Abordagem Sintética de (1) via Reagente de Wittig

4.2.1 Análise retrossintética

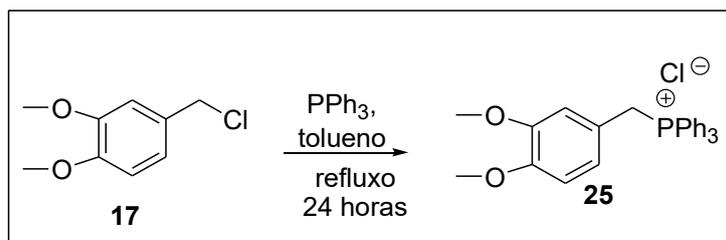
A cuspareina pode ser obtida a partir do derivado **27**, resultado do acoplamento entre o aldeído THQ **26** e o ílide de fósforo. O ílide pode ser obtido a partir do sal de fosfônio **25**, produto da reação entre o haleto **17** e trifenilfosfina. O aldeído THQ **26** pode ser obtido a partir do álcool **11**.



Esquema 34 – Análise retrossintética para obtenção da cuspareina, a partir da reação de olefinação de Wittig.

4.2.2 Preparação do sal de fosfônio 25

O derivado **25** foi obtido a partir do derivado **17**, com rendimento de 82%, conforme metodologia descrita por Taylor e colaboradores¹²⁷. O sal de fosfônio é preparado a partir da reação de substituição nucleofílica bimolecular entre fosfinas e haletos primários ou secundários. No Esquema 35 é registrado o mecanismo reacional para a formação do sal de fosfônio **25**.



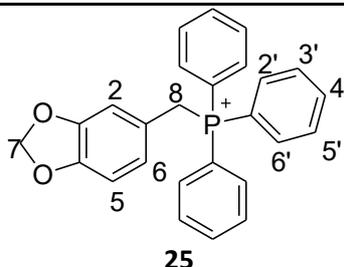
Esquema 35 – Preparação do sal de fosfônio **25**.

No espectro no RMN ¹H de **25** (Figura 87, Apêndice pag. 206) pode ser observado um duplete duplo centrado em 7,75 ppm, de integral nove, referente aos hidrogênios aromáticos 3', 4', 5' do grupo trifenilfosfina. Em 7,63 ppm pode ser observado um duplo duplete duplo, de integral seis, referentes aos hidrogênios aromáticos 2' e 6' do grupo trifenilfosfina. Entre 6,59 – 6,52 ppm pode ser observado um multiplete de integral três, referente aos hidrogênios H-6, H-2 e H-5. Em 5,86 ppm pode ser observado um simpleto de integral dois, referente ao hidrogênio H-7. Em 5,38 ppm pode ser observado um duplete de integral dois, referente aos hidrogênios H-8, H-8' de ²J=14 Hz. O sinal dos hidrogênios H-8 e H-8' se desdobra devido ao acoplamento geminal entre os hidrogênios diastereotópicos H-8xH-8'.

No espectro de DEPT 135, Figura 88, Apêndice pag. 207 podem ser observados os sinais de carbonos aromáticos entre 105 e 135 ppm. Observa-se que o derivado **25** contém tolueno como impureza, que pode ser deduzida a partir dos sinais em 129,01 ppm, 128,19 ppm, 128,19 ppm, 125,5 ppm e 21,43 ppm. Devido ao acoplamento entre os átomos de carbono e fósforo, podem ser observados desdobramentos dos sinais dos carbonos C-2', C-3', C-4', C-2, C-5, C-6 em dupletos. Em 101 ppm pode ser observado inversão do sinal, indicando que trata-se de carbono metilênico. Na região de carbonos alifáticos pode ser observado sinal de duplete referente ao carbono metilênico C-8. Os

deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento encontram-se descritas na Tabela 14.

Tabela 14 – Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C observados para o derivado **25**.

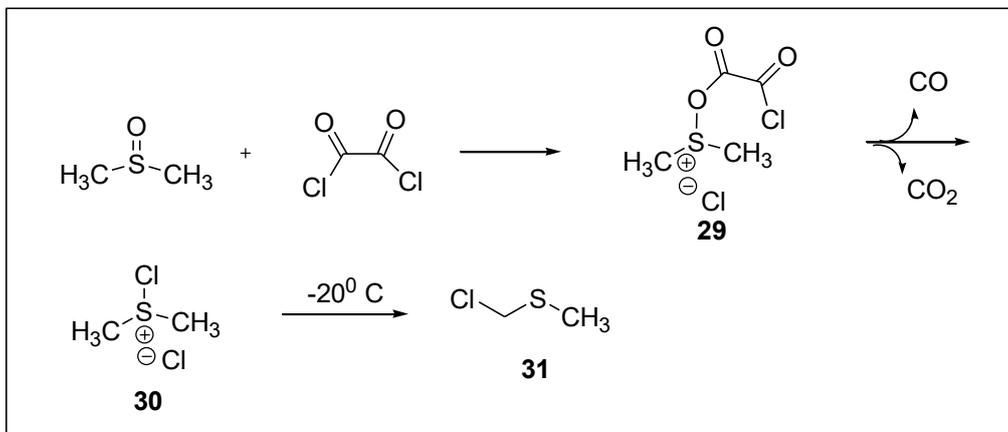


RMN ^1H				DEPT 135			
H	δ (ppm)	M	J (Hz)	C	δ (ppm)	M	J (Hz)
1				1			
2	6,59 – 6,52	m		2	111,4	d	5
3				3			
4				4			
5	6,59 – 6,52	m		5	108,5	d	3
6	6,59 – 6,52	m		6	125,4	d	20
7	5,86	s		7	101,2	s	
8	5,38	d	14,0	8	30,4	d	46
1'				1'			
2'	7,75	dd	7,8; 13	2'	134,4	d	9
3'	7,63	ddd	3,6; 7,7; 7,7;	3'	130,1	d	12
4'	7,75	dd	7,8; 13	4'	134,9	d	3
5'	7,63	ddd	3,6; 7,7; 7,7;	5'	130,1	d	12
6'	7,75	dd	7,8; 13	6'	134,4	d	9

4.2.3 Preparação de 26

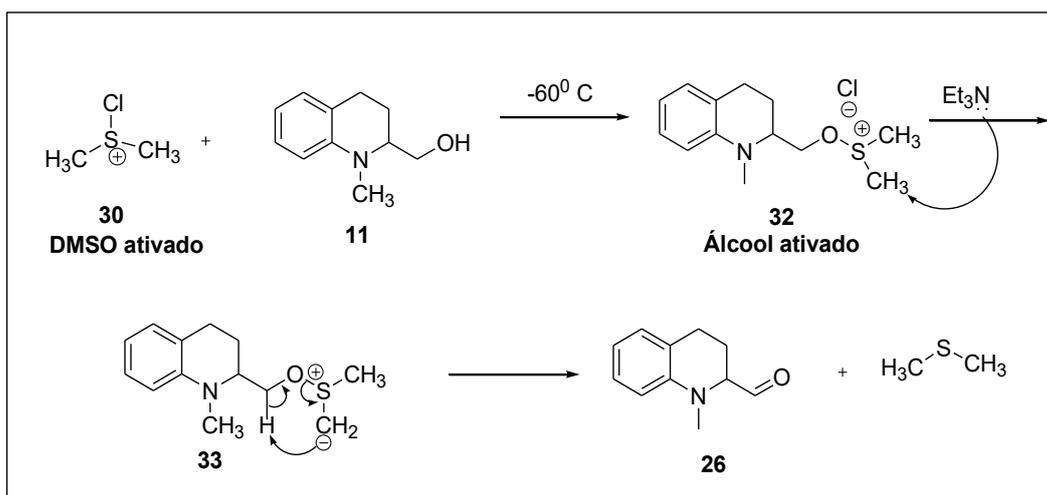
O álcool **11** foi oxidado via reação de Swern ao aldeído **26**¹²⁷. O cloreto de oxalila é provavelmente o melhor ativador do DMSO levando melhores rendimentos na oxidação de álcool primário a aldeído¹²⁸. Por apresentar alto poder ativante, o DMSO ativado por cloreto de oxalila apresenta alta reatividade e tendência a se decompor, como registrado no Esquema 36. DMSO reage com cloreto de oxalila para gerar o cloreto de clorodimetilsulfônio **30**. O produto primário (**29**) da reação entre DMSO e cloreto de oxalila decompõe muito rapidamente¹²⁸ a **30**, à temperatura $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$. Entretanto, o DMSO ativo é estável à temperatura abaixo de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, decompondo-se em

temperaturas maiores que essa em clorometilsulfeto de metila **31**, via espécie reativa $\text{CH}_2=\text{S}^+(\text{Cl})-\text{Me}$.



Esquema 36 – Formação e decomposição de DMSO ativado por cloreto de oxalila¹²⁸.

Durante a oxidação de Swern, após a formação do DMSO ativado (**30**), o álcool THQ **11** é adicionado à temperatura de -78°C . O álcool reage muito rapidamente com o DMSO ativado resultando na formação do cloreto de alcoxidimetilsulfeto¹²⁸ **32**. A trietilamina captura o próton mais ácido do intermediário **32**, formando o intermediário **33** que após rearranjo, forma o aldeído **26**, como registrado no Esquema 37.



Esquema 37 – Mecanismo de reação para formação do aldeído¹²⁸ **26**.

O derivado **26** não foi purificado e uma alíquota foi injetada em UPLC acoplado a massas (Figura 89, Apêndice pag. 208). No cromatograma podem ser

observados três picos principais referentes às substâncias de tempo de retenção 4,7 minutos, 5,7 minutos e 6,3 minutos. No espectro de massas, Figura 90, Apêndice pag. 209 pode ser observado a fragmentação da substância em 4,7 minutos que apresenta pico base $m/z = 176$ $[M + H]$. Parte da fragmentação é apresentada na Figura 91.

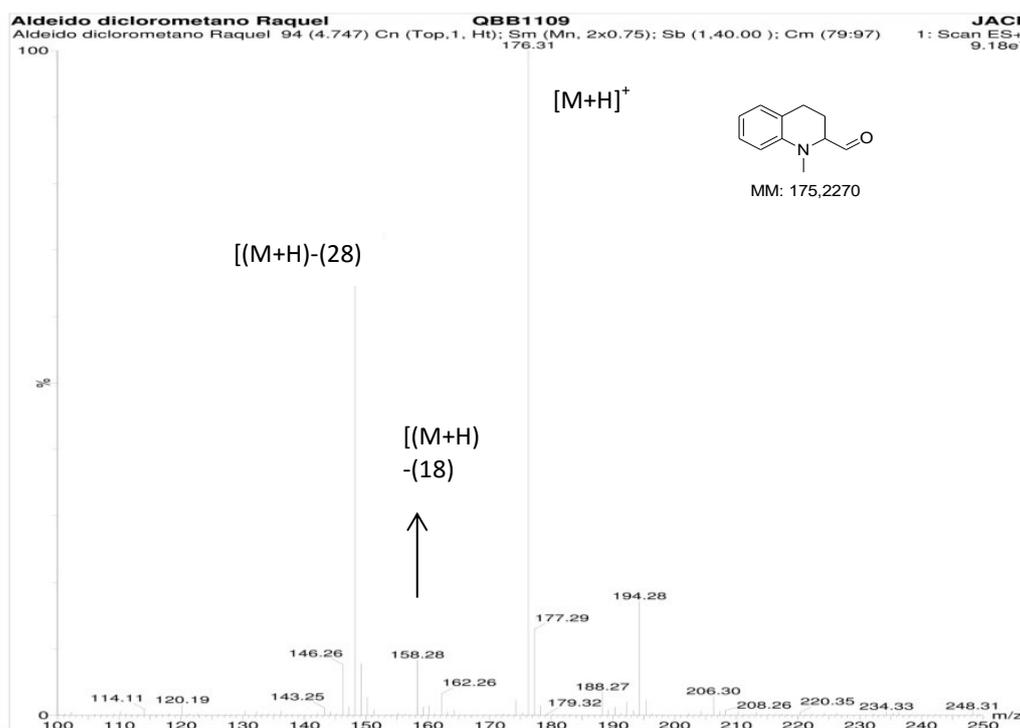


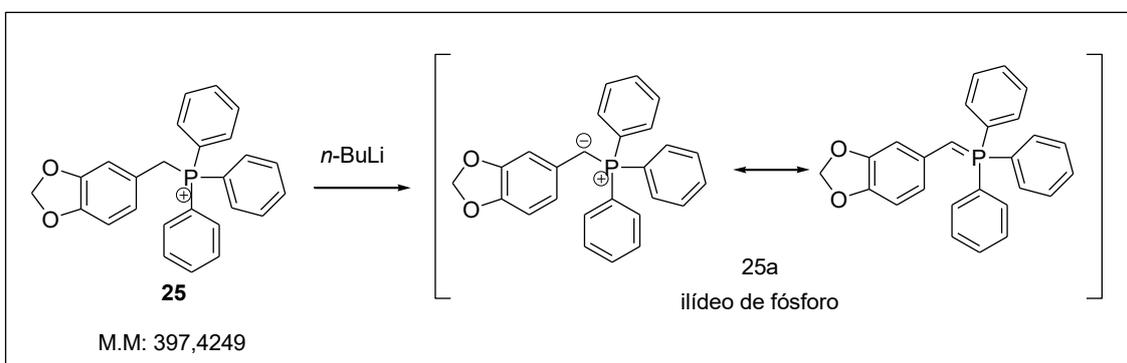
Figura 91 – Fragmentação da substância de tempo de retenção em 4,7 minutos.

Os espectros dos subprodutos formados durante a preparação de **26** são apresentados nas Figuras 90-93, Apêndice pags. 209 a 212.

4.2.4 Tentativa de síntese de 27

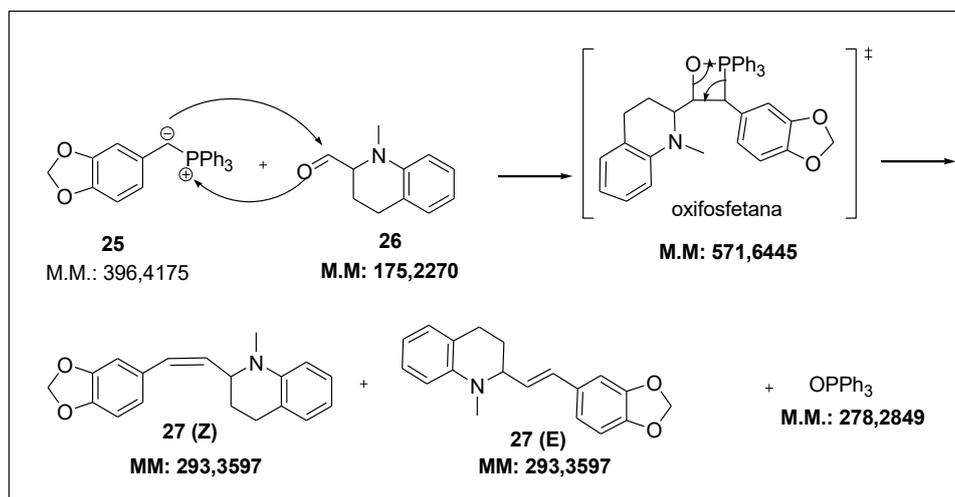
O sal de Wittig **25** foi convertido a ilídeo de fósforo **25a** e adicionado ao produto da reação de preparação de **26** para formar o derivado **27**¹²⁷. Ilídeos de fósforo são, geralmente, preparados pela desprotonação do sal de fosfônio, em uma

reação ácido-base¹²⁹. Uma base forte remove um próton do carbono metilênico α ao átomo de fósforo, para gerar o íldeo como registrado no Esquema 38.



Esquema 38 – Formação do íldeo de fósforo **25a**, a partir de **25**¹²⁹.

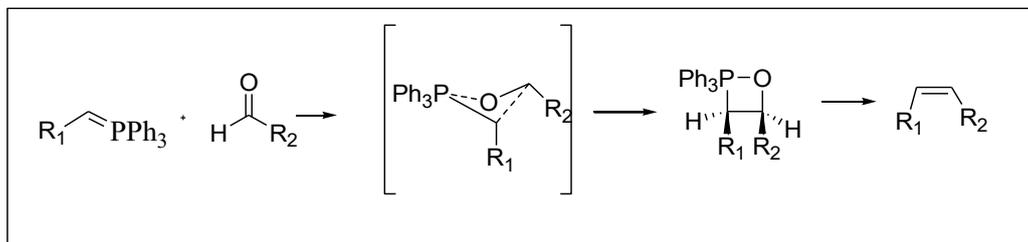
Íldeos de fósforo são representados como um híbrido de duas estruturas de ressonância. A contribuição do híbrido na forma zwitteriônica explica a reação do íldeo com aldeído e cetona. O íldeo age como um nucleófilo atacando o carbono da carbonila para gerar o intermediário oxifosfetano. Esse intermediário decompõe através de um processo de ciclo-reversão, produzindo os alquenos (*Z* e *E*) e óxido de trifenilfosfina¹³⁰⁻¹³⁰, como registrado no Esquema 39.



Esquema 39 – Formação dos alquenos *Z*- e *E*-**27**¹³⁰.

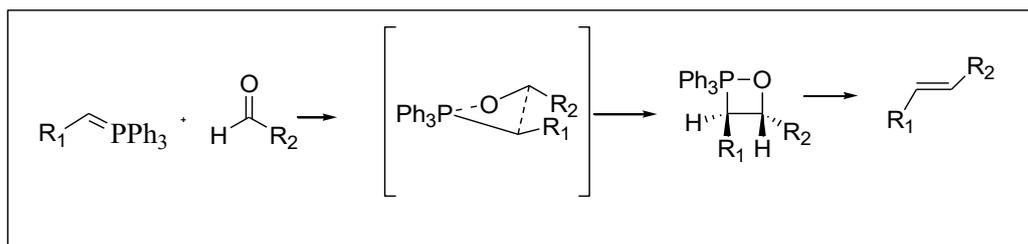
Em reações em que o íldeo de fósforo não é estabilizado (íldeos de alquila, por exemplo), a formação do (*Z*)-alqueno é favorecida¹³¹, pois o produto de

transição, (Z) é cineticamente favorecido devido à mínima interação 1,2 entre R₁ e R₂, durante a formação da ligação carbono-carbono, como registrado no Esquema 40.



Esquema 40 – Formação de (Z)-alqueno pela menor interação 1,2 entre os substituintes durante a formação da oxifosfetana¹³¹.

Em íldeos de arila, a formação de (E)-alquenos é favorecida¹³¹ como mostrada no Esquema 41.



Esquema 41 – Formação de (E)-alqueno pela maior interação 1,2 entre os substituintes durante a formação da oxifosfetana.

A evolução da reação de Wittig foi acompanhada por cromatografia de camada delgada e após a elaboração, obteve-se um composto oleoso marrom que foi injetado em UPLC acoplado a massas para análise.

Podem ser observados no cromatograma (Figura 94, Apêndice pag. 213) seis picos referentes às substâncias de diversos tempos de retenção. O produto de acoplamento, **27** apresenta massa molar de 293 g/mol por isso, era esperado encontrar um pico de massa 294 no espectro de IES+ ou 292 em IES-. Essas relações massa carga não foram encontradas em nenhum espectro analisado (Figuras 95-98, Apêndice pags 211-214).

No espectro de massas referente à substância de tempo de retenção 5,2 minutos (Figura 95, Apêndice pag. 214), pode ser observado o pico base de

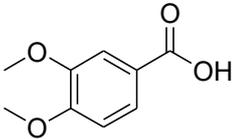
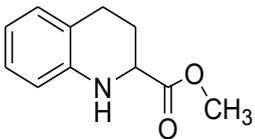
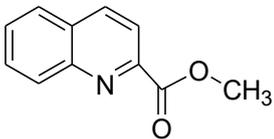
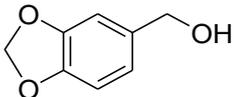
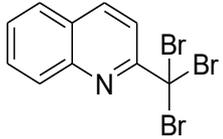
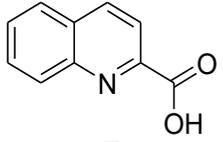
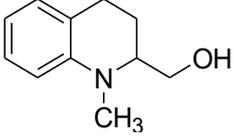
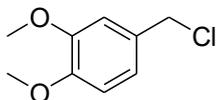
m/z 212,31 (100%) e o pico de m/z 397,41 (45%). Acredita-se que o pico de m/z 397 corresponda ao sal de fosfônio (derivado **25**), excedente da transformação ao ilídeo. No espectro de massas referente à substância de tempo de retenção 5,3 minutos (Figura 96, Apêndice pag. 215) pode ser observado o pico base de m/z 337 (100%). No espectro de massas referente à substância de tempo de retenção 5,5 minutos (Figura 97, Apêndice pag. 216) pode ser observado pico base de m/z 279,28 referente ao óxido de trifenilfosfina. Os picos de m/z 557,41 (45%), 579,43 (25%) podem estar relacionados a um aduto do oxido de trifenilfosfina [$557-279 = 278$]. No espectro de massas referente à substância de tempo de retenção 7,9 minutos (Figura 98, Apêndice pag. 217) pode ser observado pico base m/z 328 e um pico 330 [M+2] cerca de 1/3 do pico base, indicando que trata-se de substância clorada. Suspeita-se que houve formação de cloridrato do derivado **27**, indicando que o acoplamento ocorreu.

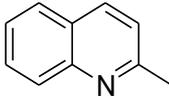
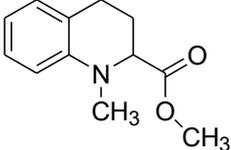
4.3 Estudo Biológico

4.3.1 Triagem

Inicialmente realizou-se uma triagem dos compostos ácido 3,4-dimetoxibenzílico, quinaldina e álcool piperonílico, além dos derivados **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11** e **14** com finalidade de verificar a ação antibacteriana frente a três cepas de *Staphylococcus aureus* isolados de gado acometidos por mastite bovina. O método consiste em avaliar o diâmetro do halo de inibição, em milímetros, induzido pela substância analisada. Como controle positivo geralmente usa-se um antibiótico e compara-se o halo de inibição do antibiótico e dos derivados. Como controle negativo, usa-se o solvente em que os derivados foram solubilizados a fim de comprovar que a ação antibacteriana não é proveniente deste. Onze derivados foram testados e seis destes apresentaram alguma atividade, como registrado na Tabela 15 (página 88).

Tabela 15 – Triagem de atividade antibacteriana frente a *S. aureus* dos derivados e de alguns precursores.

Derivado	Bactérias		
	Zona de inibição (halo, mm)		
	<i>S. aureus</i> 3008	<i>S. aureus</i> 4125	<i>S. aureus</i> 4185
 Ácido 3,4-dimetoxibenzílico	-	-	-
 9	-	-	-
 8	10	10	10
 Álcool piperonílico	-	-	-
 6	5	5	5
 7	10	10	10
 11	7	7	8
 14	-	-	-

Derivado	<i>S. aureus</i> 3008	<i>S. aureus</i> 4125	<i>S. aureus</i> 4185
 Quinaldina	4	4	6
 10	5	6	5
Controle positivo ciclopirox olamina	19	19	19

Pode ser observado que a concentração em mmol.L^{-1} do intermediário tribromado **6**, é cerca de 50% menor que a concentração do controle positivo e, apresenta halo de inibição cerca de 25% menor em relação ao controle positivo e, cerca de 50% menor em relação aos outros derivados. O derivado **10** possui concentração mmol.L^{-1} cerca de 145% maior que o do controle positivo, mas apresenta halo de inibição cerca de 25% menor que o do controle e 50% menor que os demais derivados. O ácido 3,4-dimetoxibenzílico, álcool piperonílico, quinaldina e os compostos **7**, **8**, **9**, **10**, **11** e **14** apresentam concentração mmol.L^{-1} muito próximas à concentração do controle positivo, mas o halo inibição é cerca de 50% menor que o do controle. A fim de analisar a capacidade de inibição relativa à concentração, procedeu-se ao teste de concentração inibitória mínima. Nas Figuras 99 - 101 podem ser observados as placas de petri onde foram verificados a atividade dos compostos frente as cepas 3008, 4125 e 4158 de *S. aureus*. O halo de inibição do controle positivo é intenso enquanto que o do controle negativo não apresenta halo de inibição.

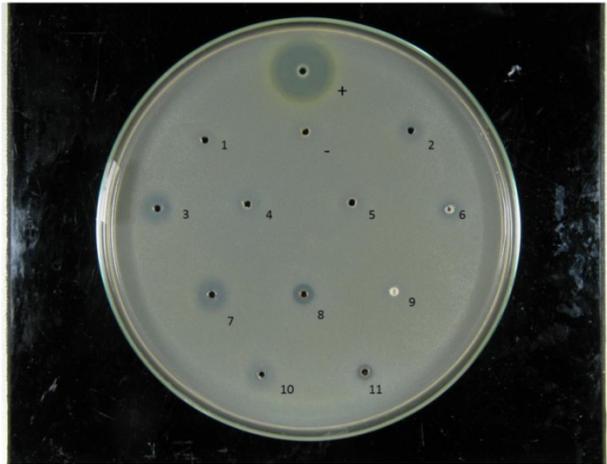


Figura 99 – Halo de inibição dos compostos frente a cepa 3008 de *S. aureus*.



Figura 100 – Halo de inibição dos compostos frente a cepa 4125 de *S. aureus*.

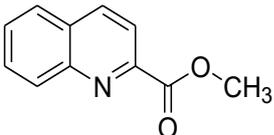
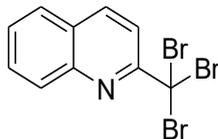
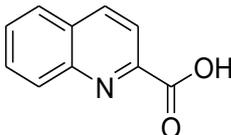
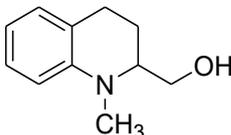
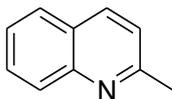
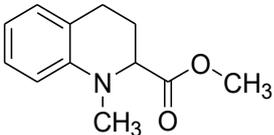


Figura 101 – Halo de inibição dos compostos frente a cepa 4158 de *S. aureus*.

4.3.2 Concentração inibitória mínima

Após a triagem da atividade antibacteriana pelo método do halo de inibição, foram selecionados os seis intermediários que apresentaram atividade positiva para o teste de concentração inibitória mínima. Usou-se como controle negativo o solvente DMSO, mesmo solvente usado na solubilização dos compostos. Como controle positivo, usou-se ciclopirox olamina, mesmo controle usado durante a triagem. Usou-se as cepas 3008, 4125 e 4158 da bactéria *S. aureus*, mesmas cepas usadas durante a triagem. O resultado obtido é apresentado na Tabela 16.

Tabela 16 – Concentração inibitória mínima (mg/mL) dos compostos frente às cepas de *S. aureus*.

Estrutura	Código	Cepas		
		3008	4125	4158
	8	2,50	-	2,50
	6	2,50	-	2,50
	7	0,63	1,25	0,31
	11	0,16	0,16	0,16
	quinaldina	2,50	2,50	1,25
	11	0,63	0,63	0,31

Para avaliação da concentração inibitória mínima, faz-se uma diluição seriada na razão 2. Dessa forma, a concentração do poço 1 (5,00 mg/mL) é o dobro da concentração do poço 2 (2,50 mg/mL), o quádruplo da concentração do poço 3 (1,25 mg/mL) e assim por diante, obtendo-se para o poço 4 (0,63 mg/mL), poço 5 (0,31 mg/mL), poço 6 (0,16 mg/mL), poço 7 (0,08 mg/mL) e poço 8 (0,04 mg/mL). Para quantificação reage-se o corante de bactérias MTT (thiazonyl blue tetrazolium bromide). O reagente MTT, um sal tetrazólico é reduzido por meio da respiração celular formando o azul de formazan¹³⁵. O azul de formazan produz a cor que é medida durante o ensaio, uma vez que a intensidade da cor é proporcional à concentração de células viáveis. Dessa forma, poços em que não apresentam crescimento bacteriano permanecem amarelo enquanto que poços que apresentam crescimento bacteriano, sofrem alteração de cor para violeta.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e Métodos

Os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos das empresas Sigma Aldrich ou Merck. Os solventes utilizados neste trabalho foram obtidos comercialmente das empresas F. Maia, Synth, Neon, Tedia Brazil e Merck. Todos os solventes foram previamente destilados e tratados segundo procedimentos descritos na literatura¹³⁶⁻¹³⁷.

Os materiais sintetizados neste trabalho foram caracterizados pelas seguintes técnicas: faixa de fusão, espectrometria de RMN, espectroscopia na região do infravermelho, para atribuição estrutural e de suas propriedades físico-químicas.

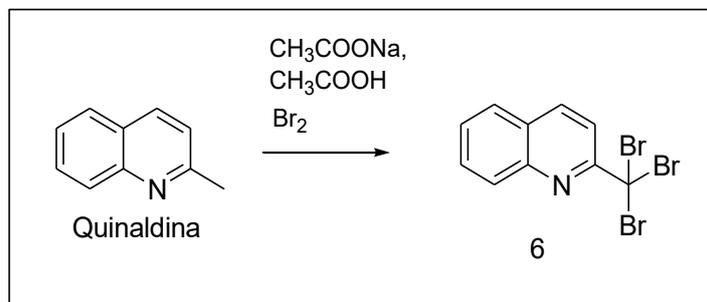
As faixas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF 301 (Laboratório de Química Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, UFMG) e não foram corrigidas.

Os espectros no infravermelho foram obtidos em aparelho Spectrum One, Perkin-Elmer com sistema ATR (Laboratório de Química Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, UFMG).

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram registrados em aparelhos Bruker Avance DPX-200 e Bruker Avance DRX-400 do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução – LAREMAR, do Departamento de Química, ICEX, UFMG. Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do respectivo solvente. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Para processar os espectros utilizaram-se os programas BRUKER TOPSPIN 2.1 e 3.1.

5.2 Primeira Abordagem Sintética de (1) via Reagentes de Grignard

5.2.1 Obtenção de 2-tribromometilquinolina (6)



Em balão de 500 mL foram adicionados ácido acético glacial (76 mL, 1,33mol), acetato de sódio anidro (30 g, 0,366 mol) e quinaldina (8,8 mL, 9,3 g, 65 mmol). O balão foi acoplado a condensador de refluxo e aquecido a 90 °C até completa solubilização da mistura (cerca de 1 hora). A esta solução adicionou-se lentamente, uma mistura contendo ácido acético glacial (8 mL, 0,14 mol) e bromo (10 mL, 0,19 mol, 3 equivalentes), mantendo-se a mistura reagente a 90 °C por 2 horas. Transcorrido esse período, deixou-se o balão resfriar até temperatura ambiente, obtendo-se um sólido amarelado que foi deixado em repouso por 12 horas. Após repouso, adicionou-se 250 mL de água destilada gelada e filtrou-se obtendo **6** com 85% de rendimento.

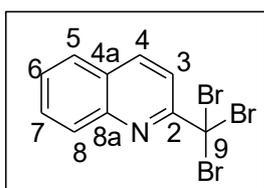
5.2.1.1 Dados de caracterização de 6

Sólido amarelado [21 g (55 mmol , 85%) a partir de 9,3 g (65 mmol) de 2-metilquinolina (quinaldina)].

F.M.: C₁₀H₆Br₃N

M.M.: 379,87 g.mol⁻¹

P.F.: 118,8 – 120,9 °C [literatura: 125 - 128 °C (HASEGAWA, 1951¹³²)].



IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1587, 1561, 1496, 1422 (C=C, C=N), 1301 (C-N), 909, 830, 775, 759, (C-H), 724, 711 (C-Br).

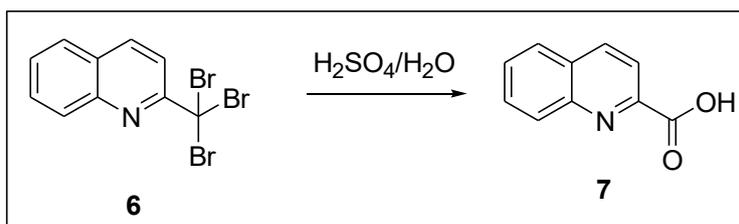
RMN de ^1H (δ ppm, J /Hz, CDCl_3 , 400 MHz): 8,25 (d, 1H, $J=9$, H-4), 8,24 (d, 1H, $J=8,8$, H-3), 8,20 (dd, 1H, $J=8,3$, 0,44, H-5), 7,86 (dd, 1H, $J=8,0$, 0,8, H-8), 7,79 (ddd, 1H, $J=8,47,6,98$, 1,44, H-6), 7,62 (ddd, 1H, $J=8,1$, 6,98, 1,12, H-7).

RMN de ^{13}C (δ ppm, CDCl_3 , 100 MHz): 158,7 (C-2), 145,3 (C-4a), 137,8 (C-3), 130,7 (C-6), 130,4 (C-5), 128,5 (C-7), 127,7 (C-8a), 127,3 (C-8), 117,8 (C-4), 41,6 (C-9).

Espectro de massas (IES+, m/z): 378 (34%), 380 (100%) e 382 (97%).

Os espectros no IV, de RMN de ^1H , de ^{13}C , subespectro DEPT135, mapa de contornos COSY, HMQC e HMBC e massas de **6** são apresentados nas Figuras 5, 6, 12-17 (Apêndice, págs. 133-140), respectivamente.

5.2.2 Obtenção de 2-carboxiquinolina (7)



Em balão de 125 mL foi adicionada uma solução aquosa 10 % de ácido sulfúrico (27 mL, 4,968 g, 50,65 mmol) e **6** (3 g, 8 mmol). O balão foi acoplado a condensador de refluxo e a mistura foi submetida a agitação magnética com aquecimento a 115 °C, em banho de óleo, por 12 horas. Ao fim da reação, ajustou-se o pH com hidróxido de amônio concentrado até pH = 3,0. Extraíu-se a mistura com diclorometano (6 x 30 mL). A fase orgânica foi reunida, secada com sulfato de sódio anidro e evaporada em evaporador rotatório obtendo **7** com 94% de rendimento.

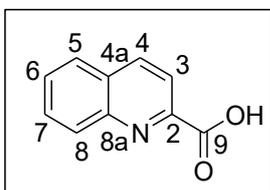
5.2.2.1 Dados de caracterização de **7**

Sólido branco [1,3 g (7,51 mmol, 94%) a partir de 3 g (8 mmol) de **6**].

F.M.: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$

M.M.: 173 g.mol⁻¹

P.F.: 155-156 [literatura: 153 – 155 °C (CAMPBELL, 1946⁹²)].



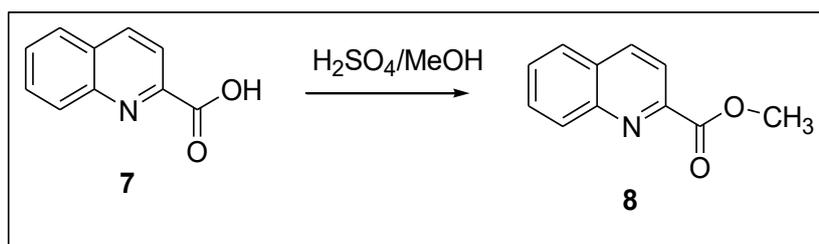
IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3030, 2933, 2520 (OH ácido),
1691 (C=O ácido), 1145 (C-O).

RMN de ¹H (δ/ppm , J/Hz , CD₃OD, 200 MHz): 8,26 (d, 1H, $J=8,6$, H-3), 7,97 (ta, 2H, $J=7,4$, 8,0, H-4, H-8), 7,76 (d, 1H, $J=8,0$, H-5), 7,61 (ta, 1H, $J=8,0$, 7,0; H-7), 7,47 (ta, 1H, $J=7,7$, 7,2; H-6).

RMN de ¹³C (δ/ppm , CD₃OD, 50 MHz): 167,5 (C-9), 149,4 (C-2), 147,8 (C-10), 139,7 (C-3), 131,9 (C-8), 130,8 (C-4a), 130,1 (C-7), 129,9 (C-6), 129,0 (C-5), 121,8 (C-4).

Os espectros no IV, de RMN de ¹H, RMN de ¹³C, subespectro DEPT135, mapas de contornos COSY e espectro de massas de **7** são apresentados nas figuras 19-24, Apêndice págs. 141-146.

5.2.3 Obtenção de 2-metoxicarbonilquinolina (8)



Em balão de 50 mL foi adicionado **7** (1,0 g, 5,78 mmol), metanol grau HPLC (10 mL) e ácido sulfúrico (0,3 mL, 0,55 g, 5,63 mmol). O balão foi acoplado a condensador de refluxo e a mistura foi submetida à agitação magnética com aquecimento, a 65 °C em banho de óleo, por 12 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD e ao fim desta, deixou-se resfriar até temperatura ambiente. Adicionou-se hidróxido de amônio concentrado até pH = 3,0. Extraiu-se a mistura com diclorometano (6 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida,

secada com sulfato de sódio anidro e evaporada em evaporador rotatório obtendo-se **8** com 96 % de rendimento.

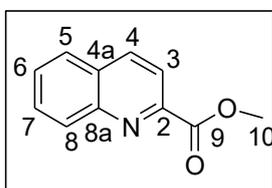
5.2.3.1 Dados de caracterização de **8**

Sólido branco [1,04 g (5,56 mmol, 94%) a partir de 1 g (5,78 mmol) de **7**].

F.M.: C₁₁H₉NO₂

M.M.: 187 g.mol⁻¹

P.F.: 86,4-87,2 °C [literatura: 87 – 89 °C (ALATORRE-SANTAMARIA, 2010¹⁰⁰)].



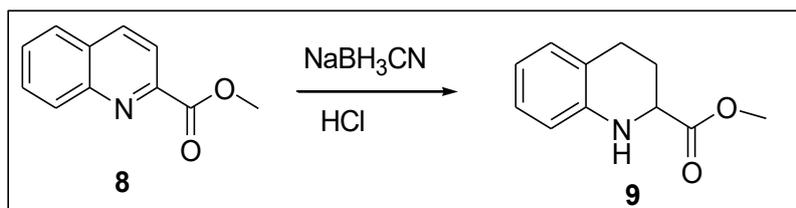
IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1710 (C=O éster).

RMN de ¹H (δ/ppm , J/Hz , CDCl₃, 400 MHz): 8,32 (d, 2H, $J=8,4$, H-4, H-8), 8,21 (d, 1H, $J=8,4$, H-3), 7,89 (d, 1H, $J=8,0$, H-5), 7,80 (t, 1H, $J=8,0$, 7,2 H-7), 7,66 (t, 1H, $J=7,7$, 7,2, H-6), 4,09 (s, H-10).

RMN de ¹³C (δ/ppm , CDCl₃, 100 MHz): 166,2 (C-9), 148,1 (C-2), 147,7 (C-8a), 137,6 (C-3), 130,9 (C-7), 130,5 (C-6), 129,6 (C-4a), 128,9 (C-8), 127,8 (C-5), 121,2 (C-4).

Os espectros no IV, de RMN de ¹H, de ¹³C e subespectro DEPT 135 de **8** são apresentados nas figuras 26-30, Apêndice pág. 147-151.

5.2.4 Obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolino-2-carboxilato de metila (9)



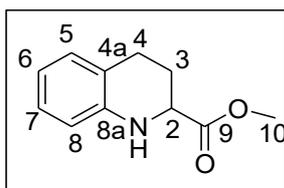
Em balão de 125 mL, foi adicionado **8** (500 mg, 2,67 mmol), metanol grau HPLC (12 mL), tetrahidrofurano grau HPLC anidro (24 mL), cianoborohidreto de sódio (425 mg, 11,23 mmol, 4,2 equivalentes) e verde de bromocresol (1 mg), obtendo-se uma mistura azulada. A mistura foi submetida a agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se uma solução de ácido clorídrico em 1,4-dioxano (4 mol/L) até persistência de cor amarela. A mistura foi deixada sob atmosfera de nitrogênio e agitação, à temperatura ambiente, por 16 horas, e acompanhada por CCD. Ao término da reação, sob banho de gelo, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio até que a mistura permanecesse ligeiramente azulada. Extraiu-se com acetato de etila (6 x 20 mL), reunindo a fase orgânica. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se com sulfato de magnésio anidro e concentrou-se em evaporador rotatório obtendo-se um óleo castanho. O material bruto foi purificado em coluna de sílica gel usando como eluente hexano:acetato de etila 95:5, obtendo-se **9** com 86% de rendimento.

5.2.4.1 Dados de caracterização de **9**

Óleo amarelo [440 mg (2,3 mmol, 86%) a partir de 500 mg (2,67 mmol) de **8**].

F.M.: C₁₁H₁₃NO₂

M.M.: 191 g.mol⁻¹



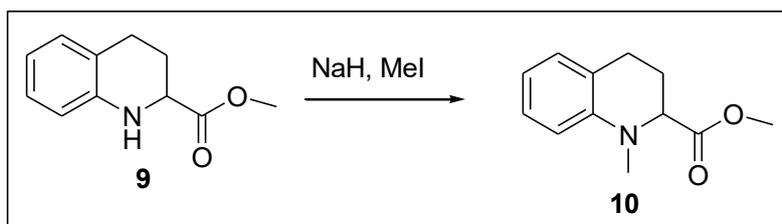
IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3391 (N-H), 3017, 2951, 2845 (C-H sp³), 1720 (C=O éster).

RMN de ¹H (δ ppm, *J*/Hz, CDCl₃, 400 MHz): 6,91 (ta, 1H, *J*=8,0,7,5; H-7), 6,86 (d, 1H, *J*=7,5 H-5), 6,56 (td, 1H, *J*= 7,4, H-6), 6,49 (d, 1H, *J*=8,0, H-8), 3,90 (dd, 1H, *J*=3,9, 8,4 H-2), 3,64 (s, 3H, H-10), 2,70-2,63 (2H, m, H-4, H-4'), 2,14 (ddd, 1H, *J*=1,6, 5,96, 13,08, H-3), 1,90–1,95 (1H, m, H-3').

RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 100 MHz): 173,9 (C-9), 143,1 (C-8a), 129,3 (C-8), 127,2 (C-5), 120,7 (C-4a), 117,8 (C-7), 114,7 (C-6), 54,1 (C-10), 52,5 (C-2), 24,9 (C-4), 26,0 (C-3).

Os espectros no IV, de RMN de ^1H , de ^{13}C , subespectro DEPT-135 de **9** são apresentados nas figuras 32-35, Apêndice págs. 152-155.

5.2.5 Obtenção de 1-metil-1,2,3,4-tetraidroquinolino-2-carboxilato de metila (10)



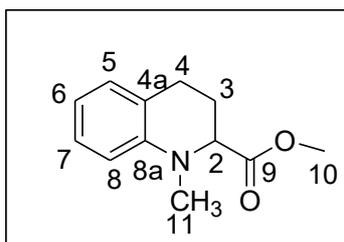
Em balão de 125 mL, foi adicionado **9** (300 mg, 1,60 mmol), dimetilformamida (7 mL) e hidreto de sódio (116 mg, 2,89 mmol, 1,8 equivalentes) deixando-se a mistura sob agitação e banho de gelo por 30 minutos. Adicionou-se iodeto de metila (300 μL , 4,81 mmol, 3 equivalentes) e a mistura foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, por 12 horas. Após consumo do material de partida, a mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila (4 x 20 mL). A fase orgânica foi combinada, lavada com água e seca com sulfato de sódio anidro. Após concentrar em evaporador rotatório, obteve-se um óleo marrom que foi purificado em coluna de sílica usando como eluente hexano:acetato de etila 9:1. Obteve-se **10** com 92% de rendimento.

5.2.5.1 Dados de caracterização de **10**

Óleo amarelo [304,76 mg (1,487 mmol, 92%) a partir de 300 mg (1,60 mmol) de **9**].

F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

M.M.: $205 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$



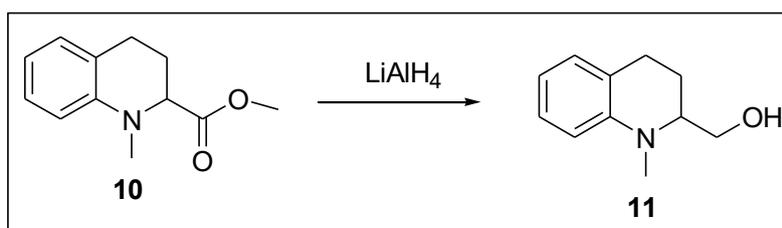
IV ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2921, 2852 (C-H), 1728 (C=O éster).

RMN de ^1H (δ /ppm, J /Hz, CDCl_3 , 400 MHz): 7,05 (ta, 1H, $J=8,0$, 7,5; H-7), 6,88 (d, 1H, $J=7,2$, H-5), 6,59 (ta, 2H, $J=8,0$, 7,5, H-6, H-8), 3,97 (dd, 1H, $J=4,2$, H-2), 3,62 (s, 3H, H-10), 2,89 (s, 3H, H-11), 2,66-2,62 (m, 2H, H-4, H-4'), 2,27-2,21 (m, 1H, H-3), 2,10-2,01 (m, 1H, H-3').

RMN de ^{13}C (δ /ppm, CDCl_3 , 100 MHz): 173,7 (C-9), 144,8 (C-8A), 128,5 (C-8), 127,4 (C-5), 121,7 (C-4a), 116,6 (C-7), 110,6 (C-6), 62,2 (C-2), 52,0 (C-10), 38,5 (C-11), 24,9 (C-3), 24,8 (C-4).

Os espectros no IV, de RMN de ^1H , de ^{13}C e subespectro DEPT135 de **10** são apresentados nas figuras 36-39, Apêndice págs. 156-159.

5.2.6 Obtenção de 1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolino-2-metanol (11)



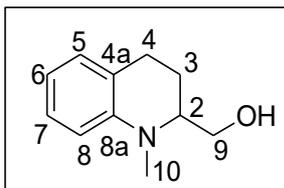
Em balão de 50 mL adicionou-se **10** (300 mg, 1,69 mmol) e THF recentemente destilado sob sódio metálico (25 mL). O balão foi colocado em banho de gelo e aos poucos, em pequenas porções, sob agitação magnética, adicionou-se hidreto de lítio e alumínio (258 mg, 6,8 mmol, 4 equivalentes). A mistura foi deixada a temperatura ambiente por 3 horas e sua evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após consumo do material de partida, adicionou-se, sob banho de gelo, lentamente, água gelada até destruição do excesso de hidreto de lítio e alumínio. Filtrou-se em celite e o filtrado foi extraído com acetato de etila (6 x 25 mL), obtendo-se **11** com 98% de rendimento.

5.2.6.1 Dados de caracterização de **11**

Óleo marrom [293,18 mg (1,65 mmol, 98%) a partir de 300 mg (1,69 mmol) de **10**].

F.M.: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$

M.M.: 177 g.mol⁻¹



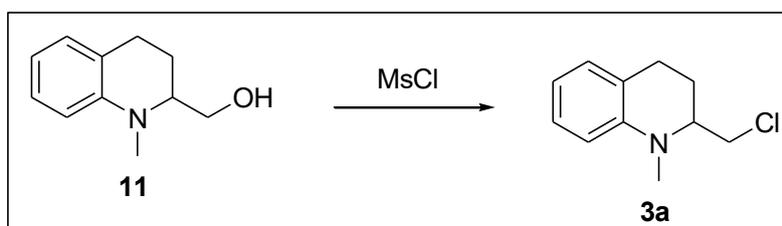
IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3347 (O-H de álcool), 1036 (C-O).

RMN de ¹H (δ /ppm, *J*/Hz, CDCl₃, 200 MHz): 7,01 (dd, 1H, *J*=7,7, 7,5, H-7), 6,86 (d, 1H, *J*=7,1, H-5), 6,55-6,46 (m, 2H, H-6, H-8), 3,50 (ddd, 1H, *J*= 6.5, 10,7, H-9'), 3,45 (ddd, 1H, *J*=5,5, 10,7, H-9), 3,26-3,15 (1H, m, H-2), 2,70 (s, 3H, H-10), 2,65-2,50 (m, 2H, H-4, H-4'), 1,99-1,86 (1H, m, H-3), 1,81-1,69 (1H, m, H-3').

RMN de ¹³C (δ /ppm, CDCl₃, 50 MHz): 145,4 (C-8a), 128,7 (C-9), 127,3 (C-5), 122,4 (C-4a), 116,1 (C-7). 111,1 (C-6), 63,1 (C-9), 60,0 (C-2), 38,6 (C-10), 24,1 (C-3), 22,8 (C-4).

Os espectros no IV, de RMN de ¹H, de ¹³C e subespectro DEPT 135 de **11** são apresentados nas figuras 40-43, Apêndice págs. 160-163.

5.2.7 Obtenção de 1-metil-2-clorometil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (3a)



a) Em balão de 25 mL, sob-banho de gelo, adicionou-se **11** (257 mg 1,32 mmol), clorofórmio anidro (2,2 mL), trietilamina (220 μ L, 159,7 mg, 1,58 mmol, 1,2 equivalentes) e cloreto de mesila (160 μ L, 236,8 mg, 2,07 mmol, 1,5 equivalentes). A mistura reacional foi deixada em agitação magnética por 1,5 horas, à temperatura ambiente, e a evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após consumo do material de partida, a mistura foi diluída em diclorometano (10 mL) e bicarbonato de sódio saturado (25 mL), separando-se a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (4 x 20 mL), reunindo-se a fase orgânica. Secou a fase orgânica com sulfato de sódio anidro

e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se **3a** com 45% de rendimento.

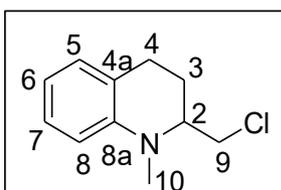
b) Em balão de 25 mL, sob-banho de gelo, adicionou-se **11** (114 mg 0,64 mmol), piridina anidra (3,0 mL) e cloreto de mesila (150 µL, 222 mg, 1,94 mmol, 3 equivalentes). A mistura foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente e a evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após consumo do material de partida (12 horas), a mistura foi seca em ar comprimido. À mistura seca adicionou-se diclorometano (10 mL) e o precipitado foi separado por filtração. O filtrado foi lavado com água (3 x 5 mL), seco com sulfato de sódio anidro e concentrado em evaporador rotatório. Obteve-se **3a** com 88% de rendimento.

5.2.7.1 Dados de caracterização de **3a**

Óleo esverdeado [110,4mg (0,57 mmol, 88 %) a partir de 114 mg (0,64 mmol) de **11**].

F.M.: C₁₁H₁₄ClN

M.M.: 195 g.mol⁻¹



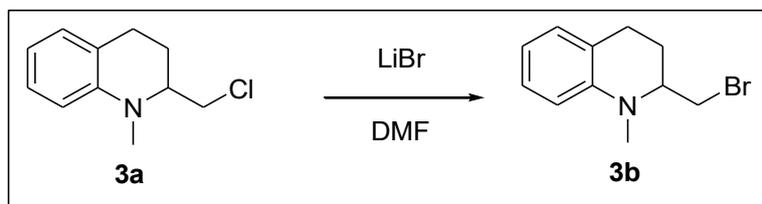
IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 733 (C-Cl).

RMN de ¹H (δ /ppm, *J*/Hz, CDCl₃, 200 MHz): 7,59 (1H, d, *J*=7,8, H-8), 7,26-7,14 (3H, m, H-5, H-6, H-7), 4,55-4,52 (1H, m, H-2), 3,72 (1H, dd, *J*= 5,6, 10,9, H-9), 3,48 (1H, dd, *J*=7,8, 10,9, H-9'), 2,88 (3H, s, H-10), 2,68-2,66 (2H, m, H-4, H-4'), 2,48-2,32 (1H, m, H-3), 1,97-1,80 (1H, m, H-3').

RMN de ¹³C (δ /ppm, CDCl₃, 50 MHz): 144,3 (C-8a), 128,9 (C-8), 127,5 (C-5), 121,8 (C-4a), 116,4 (C-7), 110,7 (C-6), 60,2 (C-2), 43,1 (C-9), 38,2 (C-10), 23,0 (C-3), 22,2 (C-4).

Os espectros no IV, de RMN de ^1H , de ^{13}C , subespectro DEPT 135 de **3a** são apresentados nas figuras 44-47, Apêndice págs. 164-167.

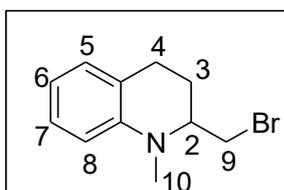
5.2.8 Obtenção de 1-metil-2-bromometil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (**3b**)



Em balão de 25 mL, sob banho de gelo, foram adicionados **3a** (150,7 mg, 0,77 mmol) e uma solução 7,4 % de brometo de lítio em DMF (296 mg, 3,4 mmol, 4 equivalentes de LiBr em 4 mL de DMF). A mistura foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, e a evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após consumo do material de partida (4 horas), adicionou-se diclorometano (30 mL). A mistura foi lavada com água (10 x 10 mL), seguida de solução saturada de cloreto de sódio (10 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se em evaporador rotatório. Obteve-se **3b** com 70% de rendimento.

5.2.8.1 Dados de caracterização de **3b**

Óleo marrom [129,5 mg (0,54 mmol, 70 %) a partir de 150,7 mg (0,77 mmol) de **3a**].

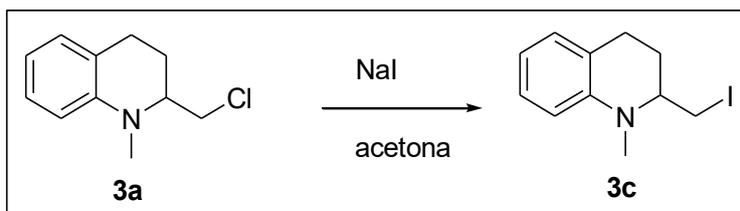


F.M.: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}$

M.M.: $240 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Esse material foi usado logo após sua obtenção.

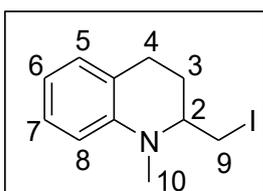
5.2.9 Obtenção de 1-metil-2-iodometil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (**3c**)



Em balão de 25 mL sob banho de gelo, foi adicionado **3a** (196 mg, 1 mmol) solução de iodeto de sódio em acetona anidra (230 mg, 1,54 mmol, 1,5 equivalentes de iodeto de sódio em 10 mL de acetona). A mistura de reação foi deixada sob refluxo por 4 horas. Após consumo do material de partida o sistema foi resfriado até temperatura ambiente e filtrado. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório, obtendo-se **3c** com 60% de rendimento.

5.2.9.1 Dados de caracterização de **3c**

Óleo marrom [172 mg (0,6 mmol, 60%) a partir de 196 mg (1 mmol) de **3a**].

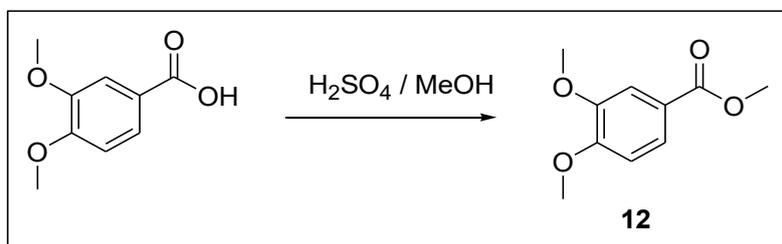


F.M.: C₁₁H₁₄I_N

M.M.: 287 g.mol⁻¹

Esse produto foi usado em seguida após sua preparação não sendo caracterizado.

5.2.10 Obtenção de 3,4-dimetoxibenzoato de metila (12)



Em balão de 50 mL foi adicionado ácido 3,4-dimetoxibenzoico (2,0 g, 10,98 mmol), metanol grau HPLC (10 mL) e ácido sulfúrico (0,5 mL, 0,92 g, 9,4 mmol). O balão foi acoplado a condensador de refluxo e a mistura foi submetida a agitação magnética com aquecimento a 65 °C, em banho de óleo.

A evolução da reação foi acompanhada por CCD e após consumo do material de partida (12 horas), deixou-se resfriar até temperatura ambiente. Após resfriamento do sistema, adicionou-se, sob banho de gelo, solução 8,5% de bicarbonato de sódio até início de formação de precipitado (pH 3,0). A mistura foi transferida para funil de separação e extraída com diclorometano (5 x 30 mL) e lavada com água destilada (2x20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se **12** com 98% de rendimento.

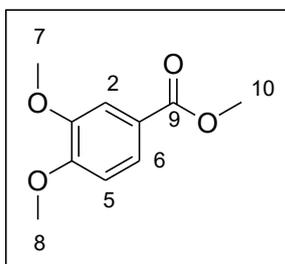
5.2.10.1 Dados de caracterização de **12**

Sólido branco [2,125 g (10,85 mmol, 98%), a partir de 2,0 g (10,98 mmol) de ácido 3,4-dimetoxibenzóico].

F.M.: C₁₀H₁₂O₄

M.M.: 196 g.mol⁻¹

P.F.: 59,6-60,4 °C [literatura: 58 – 60 °C (TOMITA, 1955¹³³)].



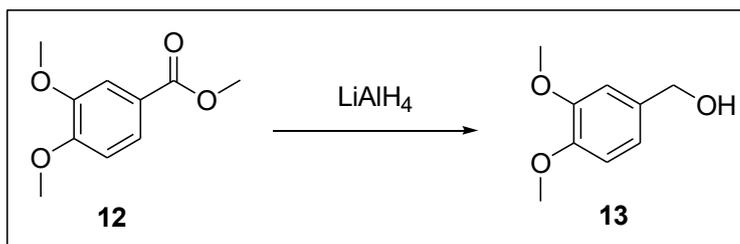
IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1715 (C=O).

RMN de ¹H (δ ppm, J/Hz, CDCl₃, 200 MHz): 7,68 (1H, dd, J=1,76, 8,4, H-6), 7,55 (1H, s, H-2), 6,89 (1H, d, J=8,4, H-5), 3,93 (6H, s, H-7, H-8), 3,90 (3H, s, H-10).

RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 50MHz): 167,0 (C-9), 153,9 (C-3), 148,7 (C-4), 123,7 (C-6), 122,1 (C-1), 112,1 (C-2), 110,4 (C-5), 56,1 (C-7, C-8), 52,1 (C-10).

Os espectros no IV, de RMN de ¹H, de ¹³C e subespectro DEPT 135 de **12** são apresentados nas figuras 48-51, Apêndice págs.168-171.

5.2.11 Obtenção de 3,4-dimetoxifenilmetanol (13)



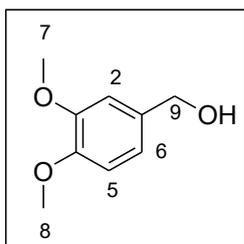
Em balão de 125 mL adicionou-se **12** (2,1 g, 10,71 mmol) e THF recentemente destilado sob sódio metálico (75 mL) e benzofenona. O balão foi colocado em banho de gelo e aos poucos, em pequenas porções, sob agitação magnética, adicionou-se hidreto de lítio e alumínio (811,7 mg, 22,4 mmol, 2,1 equivalentes). A mistura foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente e a evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após consumo do material de partida (3 horas), adicionou-se sob banho de gelo, lentamente, água gelada até destruição do excesso de hidreto de lítio e alumínio. Filtrou-se em celite e o filtrado foi extraído com acetato de etila (6 x 25 mL), lavado com solução 1 mol/L de NaOH (2 x 20 mL) e lavado com água destilada, (2 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio anidro e concentrado em evaporador rotatório, obtendo-se **13** com 84% de rendimento.

5.2.11.1 Dados de caracterização de 13

Óleo amarelado [2,125 g (9,22 mmol, 84%) a partir de 2,1 g (10,71 mmol) de **12**].

F.M.: C₉H₁₂O₃

M.M.: 168 g.mol⁻¹



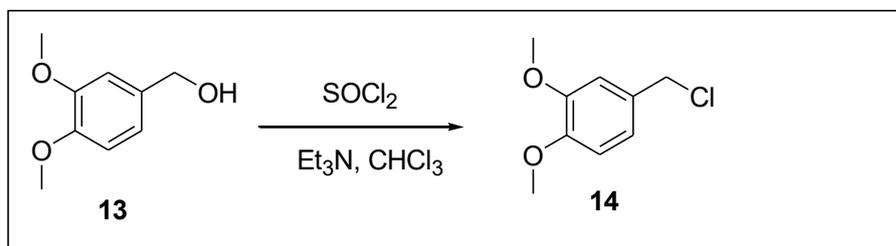
IV ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3371 (OH de álcool).

RMN de ^1H (δ /ppm, J /Hz, CDCl_3 , 200 MHz): 6,89-6,83 (3H, m, H-2, H-5, H-6), 4,58 (2H, s, H-9), 3,86 (6H, s, H-7, H-8), 2,88 (1H, s, OH).

RMN de ^{13}C (δ /ppm, CDCl_3 , 50 MHz): 148,9 (C-3), 148,3 (C-4), 133,5 (C-1), 119,2 (C-6), 110,9 (C-2), 110,3 (C-5), 64,9 (C-9), 55,8 (C-7), 55,7 (C-8).

Os espectros no IV, de RMN de ^1H , de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **13** são apresentados nas figuras 52-55, Apêndice págs. 172-175.

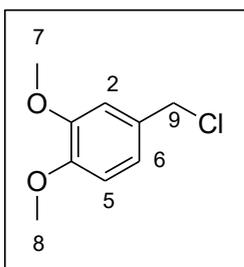
5.2.12 Obtenção de cloreto de 3,4-dimetoxibenzila (14)



Em balão de 50 mL, sob banho de gelo, adicionou-se **13** (1 g 5,90 mmol), clorofórmio anidro (10 mL), trietilamina (1 mL, 726 mg, 7,19 mmol, 1,2 equivalentes) e cloreto de tionila (650 μL , 1064,7 mg, 8,9 mmol, 1,5 equivalentes). A mistura foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente e a evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após consumo do material de partida, foi adicionado à mistura solução 0,2 mol/L de hidróxido de sódio até formação de precipitado. Em seguida, adicionou-se gotas de HCl concentrado até pH 1. Neutralizou-se com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraiu-se com diclorometano (5 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 20 mL), reunida, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se **14** com 94% de rendimento.

5.2.12.1 Dados de caracterização de 14

Óleo amarelado [1,04 g (5,59 mmol, 94%) a partir de 1 g (5,9 mmol) de **13**].



F.M.: C₉H₁₁ClO₂

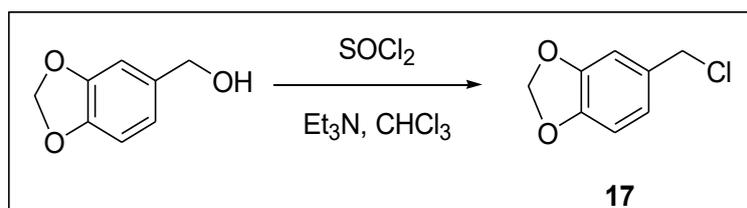
M.M.: 186 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (δ ppm, J/Hz, CDCl₃, 200 MHz): 6,93 (d, 2H, J= 7,1, H-2, H-5), 6,82 (d, 1H, J=8,52, H-6), 4,56 (s, 2H, H-9), 3,89 (s, 3H, H-7), 3,87 (s, 3H, H-8).

RMN de ¹³C (δ ppm, CDCl₃, 50 MHz): 149,1 (C-3), 149,0 (C-4), 129,9 (C-1), 121,0 (C-6), 111,6 (C-2), 110,9 (C-5), 55,8 (C-7), 55,8 (C-8), 46,6 (C-9).

Os espectros de RMN de ¹H, RMN ¹³C e subespectro DEPT 135 de **14** são apresentados nas figuras 56-58, Apêndice págs. 176-178.

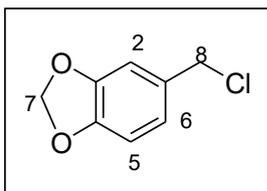
5.2.13 Obtenção de cloreto de 3,4-metilenodioxibenzila (17)



Em balão de 25 mL, sob banho de gelo, adicionou-se 3,4 metilenodioxifenilmetanol (500 mg 3,28 mmol), clorofórmio anidro (5 mL), trietilamina (0,5 mL, 363 mg, 3,6 mmol, 1,2 equivalentes) e cloreto de tionila (400 μ L, 655 mg, 5,5 mmol, 1,6 equivalentes). A mistura de reação foi deixada em agitação magnética, à temperatura ambiente e a evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após consumo do material de partida, adicionou-se à mistura, diclorometano (30 mL) e transferiu-se para funil de extração. Lavou-se com solução de bicarbonato de sódio (3 x 10 mL) e reuniu-se a fase orgânica. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se **17** com 97% de rendimento.

5.2.13.1 Dados de caracterização de 17

Óleo marrom [541 mg (3,18 mmol, 97%) a partir de 500 mg (328 mmol) de 3,4 metilenodioxifenilmetanol.



F.M.: C₈H₇ClO₂; **M.M.:** 170 g.mol⁻¹

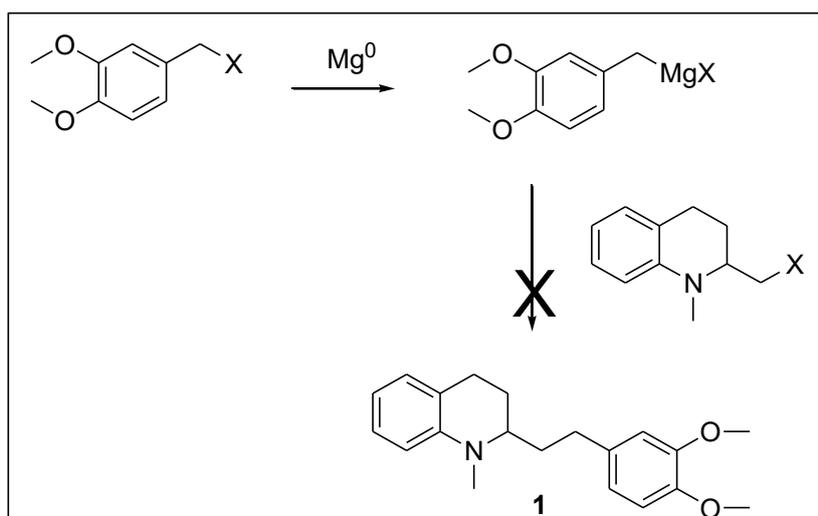
IV (ν_{max}/cm⁻¹): ausência da banda de OH do material de partida.

RMN de ¹H (δ/ppm, J/Hz, CDCl₃, 400 MHz): 6,76-6,62 (m, 3H, H-6, H-2, H-5), 5,84 (s, 2H, H-7), 4,41 (s, 2H, H-8).

RMN de ¹³C (δ/ppm, CDCl₃, 100 MHz): 148,0 (C-3), 147,9 (C-4), 131,4 (C-1), 122,4 (C-6), 109,2 (C-2), 108,3 (C-5), 101,4 (C-7), 46,7 (C-8).

Os espectros no IV, de RMN de ¹H, RMN ¹³C e subespectro DEPT 135 de **17** são apresentados nas figuras 59-62, Apêndice págs. 179-182.

5.2.14 Procedimentos de tentativa de síntese de **1**



5.2.14.1 Método 1

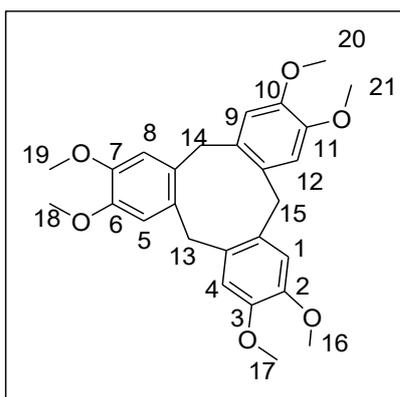
Lavou-se 200 mg de magnésio metálico com benzeno (3x 5 mL) e com acetona (3x 5 mL) colocando-o em estufa por 12 horas (120 °C). Em balão de 125 mL, seco em estufa a 120 °C por 12 horas, adicionou-se o magnésio (60 mg, 2,5 mmol), éter etílico recentemente destilado (30 mL), deixando a mistura em agitação vigorosa por 1 hora, sob atmosfera de nitrogênio. Após esse período, adicionou-se gota a gota uma solução 1,65% de **14** em THF anidro (33 mg, 0,176 mmol de **14** em 2 mL de THF), sob atmosfera de nitrogênio, em agitação vigorosa por 2 horas. Transcorrido esse período, adicionou-se gota a gota, uma

solução 1,25% de **3c** em THF seco (25,26 mg, 0,088 mmol de **3c** em 2 mL de THF), mantendo-se agitação vigorosa e atmosfera de nitrogênio por 2 horas. O consumo dos materiais de partida foi acompanhado por CCD. Ao término da reação, adicionou-se à mistura, solução saturada de cloreto de amônio (2 mL). A mistura foi transferida para funil de extração e lavada com água (4 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. Obteve-se 71,3 mg de bruto que foi purificado em coluna de sílica, usando como eluente hexano:diclorometano 7:3. Obteve-se **15** com 67% de rendimento.

5.2.14.1.1 Dados de caracterização de **15**

Sólido amarelado [35,3 mg (0,117 mmol, 67%) a partir de 32,90 mg (0,177 mmol) de **14**].

P.F.: 227,4 – 227,6 °C [literatura: 226-227 °C (WARSHAWSKU, 1988)].



F.M.: C₁₈H₂₀O₄

M.M.: 450 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (δ /ppm, *J*/Hz, CDCl₃, 200 MHz): 6,83 (s, 6H, H-1, H-4, H-5, H-8, H-9, H-12), 4,77 (d, 3H, *J*=13,8, H-13, H-14, H-15), 3,84 (s, 18H, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21), 3,55 (d, 3H, *J*=13,8, H-13', H-14', H-15').

RMN de ¹³C (δ /ppm, CDCl₃, 50 MHz): 147,7 (C-2, C-3, C-6, C-7, C-10, C-11), 131,8 (C-1a, C-4a, C-5a, C-8a, C-9a, C-12a), 113,1 (C-1, C-4, C-5, C-8, C-9, C-12), 56,0 (C-16, C-17, C-18, C-19, C-20), 36,5 (C-13, C-14, C-15).

Os espectros de RMN de ¹H, RMN de ¹³C, subespectro de DEPT135 e massas de **15** são apresentados nas figuras 63, 65, 66 e 68, Apêndice págs. 183-186.

5.2.14.2 Método 2

Secou-se em estufa a 120 °C por 12 horas magnésio, cloreto ferroso, cloreto de magnésio, balão de 125 mL e pérola de vidro. Colocou-se no balão seco pérola de vidro (1,5 g), magnésio (80 mg, 3,30 mmol) e THF seco (30 mL). Deixou-se em agitação vigorosa e fluxo de nitrogênio, por 1 hora. Após esse período, adicionou-se gota a gota, uma solução de 0,5% de cloreto ferroso em THF (10,8 mg, 0,085 mmol em 2 mL de THF), uma solução de 1% de cloreto de magnésio em THF (20 mg, 0,21 mmol em 2 mL de THF) e uma solução 1,65% de **14** em THF anidro (32,4 mg, 0,17 mmol de **14** em 2 mL de THF). Deixou-se em agitação vigorosa, fluxo de nitrogênio e aquecimento a 45 °C por 2 horas. Adicionou-se à mistura, gota a gota, uma solução 1,25% de **3c** em THF seco (25 mg, 0,085 mmol de **3c** em 2 mL de THF), mantendo-se agitação vigorosa, atmosfera de nitrogênio e aquecimento, a 45 °C, por 2 horas. O consumo dos materiais de partida foi acompanhado por CCD. Ao término da reação, adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio (2 mL). A mistura foi transferida para funil de extração e lavada com água (4 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. Obteve-se 97,4 mg de material bruto (**18**) que não foi purificado, foi injetado no espectro de massas e analisado em modo positivo. O cromatograma e os espectros de massas para os picos majoritários são apresentados nas Figuras 69-73, Apêndice pags. 188-191.

5.3 Outras Tentativas de Preparação de (1) via Reagentes de Grignard

5.3.1 Modelo 1

Deixou-se em estufa a 120 °C por 12 horas magnésio, balão de 25 mL e magneto. Colocou-se no balão, magnésio (18,25 mg, 0,75 mmol) e THF anidro (3 mL). Deixou-se sob agitação vigorosa, em fluxo de nitrogênio, por 1 hora. Adicionou-se gota a gota, uma solução 1,5% de **14** em THF anidro (30 mg, 0,16 mmol de **14** em 2 mL de THF), mantendo-se agitação vigorosa e fluxo de

nitrogênio por 2 horas. Adicionou-se à mistura, gota a gota, benzaldeído (29 µL, 29,88, mg, 0,281 mmol), mantendo-se agitação vigorosa e atmosfera de nitrogênio por 2 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD e após consumo do material de partida, adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio (3 mL). A mistura foi transferida para funil de extração e lavada com água (4 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. Obteve-se óleo amarelado com forte odor de benzaldeído, que foi purificado por cristalização com etanol a quente. Após cristalização, obteve-se 39,3 mg de **19**. O espectro de RMN ¹³C é registrado na Figura 74, Apêndice pág. 192.

5.3.2 Modelo 2

Deixou-se em estufa a 120 °C por 12 horas magnésio, balão de 25 mL e magneto. Colocou-se no balão magnésio (60 mg, 2,5 mmol), e THF anidro (3 mL). A mistura foi sonicada, em atmosfera de nitrogênio por 2 horas. Após esse período, transferiu-se o balão para chapa de agitação magnética e deixou-se em agitação vigorosa e atmosfera de nitrogênio por 30 minutos. Transcorrido esse período, adicionou-se gota a gota, 1mL de uma solução 3,3% de **14** em THF anidro (100 mg, 0,54 mmol de **14** em 3 mL de THF) por 30 minutos. A mistura foi mantida sob agitação vigorosa e atmosfera de nitrogênio por 1,5 horas. Após esse período, adicionou-se mais 1 mL da solução 3,3% de **14** lentamente, por 30 minutos. Após 30 minutos adicionou-se 1 mL restante da solução que foi deixada em agitação vigorosa, em atmosfera de nitrogênio, por mais 1 hora. Adicionou-se à mistura, gota a gota, benzaldeído (92 µL, 96,88 mg, 0,91 mmol), mantendo-se agitação vigorosa e atmosfera de nitrogênio por 12 horas à temperatura ambiente. O consumo dos materiais de partida foi confirmado por CCD e então adicionou-se à mistura, solução saturada de cloreto de amônio (3 mL). A mistura foi transferida para funil de extração e lavada com água (4 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. Obteve-se 71 mg de **20** que foi analisado por RMN de ¹³C com rendimento de 44% em relação a **14**.

O espectro de RMN ¹³C do material bruto (**20**) pode ser visualizado na Figura 75, Apêndice pág. 193.

5.3.3 Modelo 3

Deixou-se em estufa a 120 °C por 12 horas balão de 25 mL e magneto. Colocou-se no balão seco THF seco (3 mL) e, em agitação vigorosa, a -15 °C, em atmosfera de nitrogênio, adicionou-se gota a gota uma solução 1,7% de **14** em THF anidro, destilado em sódio em benzofenona (34,6 mg, 0,185 mmol de **14** em 2 mL de THF), seguida de *tert*-butil-lítio (14,43 mg, 0,225 mmol, 13 µL, 2,2 equivalentes). A mistura foi mantida a -15 °C sob agitação vigorosa por 3 horas. Adicionou-se à mistura, lentamente, 300 µL de benzaldeído, mantendo-se agitação vigorosa, atmosfera de nitrogênio e resfriamento, a -15 °C, por 2 horas. Após esse período, adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio (2 mL). A mistura foi transferida para funil de extração, diluída com diclorometano (25 mL) e lavada com água (4 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se **21**. O espectro de RMN ¹³C pode ser visualizado na Figura 76, Apêndice pág. 194.

5.3.4 Modelo 4

Deixou-se em estufa a 120 °C por 12 horas magnésio, balão bitubulado de 50 mL e magneto. Colocou-se no balão o magnésio (57 mg, 2,4 mmol) e iodo (50 mg). O balão foi acoplado a condensador de refluxo em atmosfera de nitrogênio e agitado vigorosamente por 15 minutos. Transcorrido esse período, adicionou-se THF seco (15 mL) e aqueceu-se o balão a 60 °C, por 1 hora, em atmosfera de nitrogênio. Após esse período, adicionou-se uma solução 1% de **17** em THF seco (100mg, 0,6 mmol de **17** em 10 mL de THF) e deixou-se sob refluxo por 40 horas e adicionou-se gota a gota, benzaldeído (88 µL, 85,25 mg, 0,88 mmol), mantendo-se agitação vigorosa e atmosfera de nitrogênio e aquecimento a 60 °C por 2 horas. Transcorrido esse período, após resfriamento da mistura, transferiu-se o sobrenadante para béquer, seguida da adição de água (30 mL). Extraiu-se com diclorometano (6 x 20 mL) e lavou-se a fase orgânica com solução 15% de tiosulfato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrou-se em evaporador rotatório, obtendo-se 84 mg de material oleoso, **22**. Os espectros de RMN ¹³C e subespectro de DEPT 135 podem ser visualizados na Figura 77, Apêndice pág.

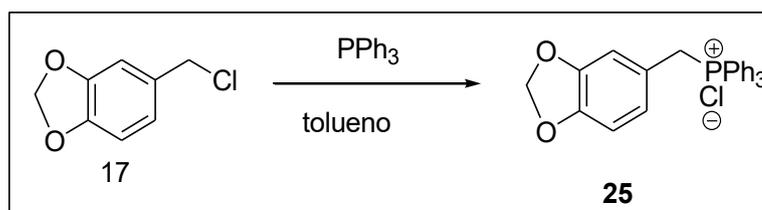
195. O cromatograma e os espectros de fragmentação podem ser observados nas Figuras 78, 79, 81 e 83, Apêndice págs. 196-199.

5.3.5 Modelo 5

Deixou-se em estufa a 120 °C por 12 horas, magnésio, balão de 50 mL e magneto. Em todo o tempo reacional, deixou-se a mistura em agitação vigorosa, atmosfera de nitrogênio e temperatura ambiente. Colocou-se ao balão, magnésio (67 mg, 2,8 mmol) e iodeto de metila (1 mL). Após 1 hora, retirou-se todo o solvente do balão, lavando-o com THF anidro (2x3 mL). A seguir, adicionou-se gota a gota uma solução 5,4% de **17** em THF (108 mg, 0,6 mmol de **17** em 2 mL de THF seco). Após 3 horas, adicionou-se à mistura, 50 uL de iodeto de metila. Transcorrido 2 horas, adicionou-se gota a gota, benzaldeído (200 µL, 210 mg, 1,98 mmol). Transcorridas 12 horas, o material foi transferido para béquer tomando cuidado para não deixar passar o magnésio. Lavou-se com THF (3 x 10 mL) o balão contendo magnésio e transferindo o solvente para o béquer. Adicionou-se água (30 mL), observando separação de uma fase oleosa que foi separada e após secura sob vácuo por 24 horas obteve-se 75,1 mg de **23**. A fase orgânica foi transferida para funil de extração. Extraiu-se com diclorometano (6 x 20 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se em evaporador rotatório obtendo-se 32,5 mg de **24** como um óleo amarelado. O cromatograma e os espectros de massas dos intermediários isolados da fase orgânica e aquosa podem ser visualizados nas Figuras 84 – 86, Apêndice págs. 200-202.

5.4 Segunda Abordagem Sintética de (1) via Reagentes de Wittig

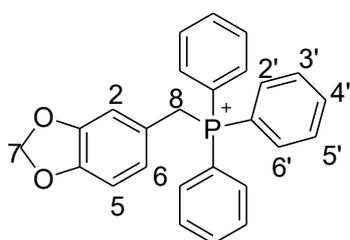
5.4.1 Obtenção de cloreto de 3,4-metilenodioxibenziltrifenilfosfina (25)



Em balão de 50 mL, adicionou-se 3,4-metilenodioxibenziltrifenilfosfina (1,1066 g 6,48 mmol), tolueno anidro (17 mL) e triifenilfosfina (1,870 g, 7,14 mmol, 1,1 equivalente). A mistura de reação foi deixada em agitação magnética, sob refluxo e a evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após consumo do material de partida, desligou-se o aquecimento. Quando a mistura de reação alcançou a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e o sólido branco foi colocado em dessecador. Obteve-se 2,1235 g de **25**, com 82% de rendimento.

5.4.1.1 Dados de caracterização de **25**

Sólido branco [2,1235 g (5,35 mmol, 82%) a partir de 1,1066 g (6,48 mmol) de cloreto de 3,4 metilenodioxibenziltrifenilfosfina].



F.M.: $C_{26}H_{22}O_2P^+Cl^-$

M.M.: $432,10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de 1H (δ ppm, J /Hz, $CDCl_3$, 400 MHz): 7,75 (dd, $J=7,8, 13$, H-2', H-4', H-6'); 7,63 (ddd, 2H, $J=3,6, 7,7$ e $7,7$, H-3', H-5'); 6,59-6,52 (m, 3H, H-6, H-2, H-5), 5,86 (s, 2H, H-7), 5,38 (d, 1H, $J=14$, H-8).

DEPT 135 (δ ppm, J /Hz, $CDCl_3$, 100 MHz): 134,9 (d, $J=3$; C4'); 134,4 (d, $J=9$, C-6' e C-2'), 130,1 (d; $J=12$; C-3', C-5'); 125,4 (d; $J=20$; C-6); 111,4 (d, $J=5$; C-2); 108,5 (d; $J=3$; C-5); 101,2 (s; C-7); 30,4 (d; $J=46$; C-8).

Os espectros de RMN de 1H e subespectro DEPT 135 de **25** são apresentados nas Figuras 87 – 88, Apêndice págs. 203-204.

5.4.2 Obtenção de 26

Deixou-se balão de 25 mL, agulha, seringa de vidro e magneto em estufa a 120 °C por 24 horas. Após resfriamento das vidrarias em dessecador sob vácuo, montou-se um sistema de resfriamento usando gelo seco e acetato de etila, balão de 25 mL e agitador magnético. Passou-se fluxo de nitrogênio no balão por 5 minutos e após, retirou-se o escape, deixando o ambiente com nitrogênio. Acrescentou-se a -78 °C, diclorometano anidro (4 mL) e cloreto de oxalila, recentemente destilado (0,15 mL, 1,7 mmol). Adicionou-se, lentamente, DMSO anidro (0,25 mL, 3,4 mmol, 2 equivalentes). Deixou-se a mistura de reação sob agitação por uma hora, mantendo-se atmosfera de nitrogênio e temperatura a -78 °C. Após esse período, adicionou-se **11** (100 mg, 0,56 mmol) em 3 mL de diclorometano anidro), gota a gota, deixando-se a mistura sob agitação e temperatura controla por uma hora. Após esse período, deixou-se o sistema aquecer lentamente, durante quinze minutos e adicionou-se trietilamina (0,95 mL, 6,72 mmol). Após cinco minutos, removeu-se o banho de gelo seco e deixou-se a mistura da reação aquecer lentamente até a temperatura ambiente. Após dez minutos, à mistura de reação foi adicionado diclorometano (10 mL). A fase orgânica foi transferida para funil e extração e lavada com ácido clorídrico 1 mol/L (2x10 mL), seguida de água (2x 10 mL). A fase orgânica foi reunida, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador, obtendo-se óleo marrom. Retirou-se 10 µL para análise em UPLC acoplado a massas. O restante usou-se imediatamente para a obtenção de **27**. O cromatograma e os espectros de massas podem ser visualizados nas Figuras 89 – 93, Apêndice págs. 205-209.

5.4.3 Obtenção de 27

A balão de 50 mL contendo magneto, adicionou-se 280 mg de **25** e 15 mL de tolueno recentemente destilado em sódio e benzofenona. O balão foi tampado e passou-se fluxo de nitrogênio por 5 minutos. Após esse período, retirou-se o escape, mantendo a mistura de reação sob atmosfera de nitrogênio. Colocou-se o balão em banho de gelo e adicionou-se lentamente, gota a gota, 0,6 mL de *n*-butilítio. Deixou-se o sistema sob agitação a 0 °C por duas horas. Durante esse período, observou-se que a mistura de reação mudou de cor de branco para alaranjado. O tom laranja desapareceu após um período. Após duas horas, adicionou-se à mistura de reação, **26** solubilizado em 2 mL de tolueno

recentemente destilado em sódio e benzofenona. Deixou-se a mistura reacional aquecer lentamente até temperatura ambiente. Acompanhou-se a evolução da reação em CCD e após duas horas, sob banho de gelo, adicionou-se 3 mL de acetato de etila e 2 mL de água destilada. Transferiu-se a mistura de reação para funil de extração, adicionando-se mais 10 mL de água. Extraíu-se com acetato de etila (4x15 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio anidro e concentrado em evaporador rotatório, obtendo-se 145,4 mg de óleo marrom. Retirou-se 1 mg e injetou-se em UPLC acoplado a massas. O cromatograma e o espectro da mistura reacional podem ser visualizados nas Figuras 94-98, Apêndice págs. 210-214.

5.5 Avaliação Biológica

5.5.1 Triagem frente a *S. aureus*

Foram avaliados os derivados **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11**, **14**, os reagentes quinaldina, ácido 3,4-dimetoxibenzóico e 1-metanol-3,4-metilenodioxibenzeno.

A atividade antibacteriana foi investigada pela técnica de difusão em ágar, segundo o método de pour-plate. As bactérias utilizadas no teste foram *S. aureus* isolados de vacas com manifestação de mastite. Para isso, 134 µL de uma suspensão bacteriana contendo 10⁸ UFC/mL foram espalhadas em placas contendo ágar e meio de cultura Mueller Hinton. Furos de aproximadamente 5 mm de diâmetro e 3 mm de altura foram feitos no ágar e preenchidos com 10 µL (500 µg) dos derivados na concentração de 50 mg/mL. Controles negativo e positivo foram realizados com 10 µL (50 µg) de DMSO e ciclopirox olamina (Uci-Farma®) com concentração de 5 mg/mL, respectivamente. As placas foram incubadas a 37°C por 24h e os halos de inibição foram medidos em milímetros.

5.5.2 Avaliação da concentração inibitória mínima (CIM)

Os testes de concentração inibitória mínima (CIM) foram realizados pela metodologia padronizada de microdiluição em caldo, em microplacas de 96 cavidades⁹², com modificações. Primeiramente realizou-se uma diluição seriada dos intermediários, onde 100 µL de meio de cultura Muller Hinton foram adicionados a 100 µL de amostra na concentração de 10 mg/mL. Dessa solução, retirou-se 100 µL e homogeneizou-se com 100 µL de meio na cavidade seguinte, e assim sucessivamente na razão 2 (2,50 mg/mL na segunda cavidade; 1,25 mg/mL na terceira cavidade, e assim sucessivamente). A esta gama de concentrações de intermediários, adicionou-se 100 µL de suspensão bacteriana com concentração final de 10⁶ UFC/mL. Utilizou-se DMSO como controle negativo, e ciclopirox olamina (10 µL) como controle positivo, com concentração de 5 mg/mL, respectivamente. Manteve-se a microplaca em estufa de crescimento a 37 °C por 24 h. Após esse período, adicionou-se MTT (brometo de metiltiazolildifeniltetrazólio), (20 µL, 3 mg/mL), em seguida, incubou-se as microplacas por mais 30 minutos. Os testes foram realizados em triplicata, usando-se cepas 3008, 4125 e 4158 de *S. aureus* isoladas de vacas acometidas por mastite.

6. CONCLUSÕES

A abordagem sintética inicial que consistia no acoplamento entre um reagente de Grignard benzílico e um haleto tetrahydroquinolínico não foi alcançada, pois houve formação de subproduto de homoacoplamento. Os rendimentos para o subproduto variaram conforme método empregado, indicando que o homoacoplamento pode estar intrinsecamente relacionado à natureza do reagente, por isso decidiu-se investir em nova rota sintética.

O subproduto formado durante a reação de Grignard despertou interesse pois não foi encontrado na literatura relato de obtenção desse derivado utilizando-se esse método. Acredita-se que vários produtos de reação intermolecular podem ter sido formados, como produtos de dimerização (m/z 269, 299 e 301), trimerização (m/z 468), tetramerização (m/z 601) e hexamerização (m/z 901). No entanto, a formação dessas unidades é discutível já que é possível a formação de adutos com o uso da técnica de eletrospray. A medida do ponto de fusão aliado ao espectro de RMN ^1H podem ser usados como reforço à teoria de formação do trímero, ciclotriveratrilenos, derivado **15**.

Verificou-se por análise de UPLC acoplado a massas e CCD que a oxidação do álcool a partir de cloreto de oxalila (reação de Swern) pode ter ocorrido, embora a análise dos espectros de massas não seja conclusiva para afirmar o sucesso da reação. Observou-se, pela análise do espectro de massas do produto bruto da reação, que houve formação de diversos sub-produtos.

A substância de tempo de retenção de 4,7 minutos apresenta m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]$, compatível à massa molar do aldeído. Acredita-se que substâncias de tempos de retenção 5,7 e 6,3 minutos e m/z 220 e 238, respectivamente são derivados contendo enxofre.

A formação do ilídeo não pode ser comprovada a não ser pelo sucesso do acoplamento, uma vez que esse derivado não é isolado. Acredita-se que o acoplamento via Witting ocorreu, pois pode ser observado no espectro de

massas uma substância de tempo de retenção de 7,9 minutos, *m/z* 328, compatível ao cloridrato do produto de acoplamento.

Foram avaliados onze intermediários diante de três cepas de bactéria de *S. aureus* isoladas de gados acometidos por mastite bovina. Desses derivados, seis deles foram eficientes na inibição do crescimento celular dessas bactérias. A medida dos halos desenvolvidos por esses derivados foi inferior, cerca de 25% a 50% menor que do controle utilizado, ciclopirox olamina.

Realizou-se o teste de concentração inibitória mínima (CIM) dos seis derivados e de acordo com os resultados observados na Tabela 16 pode-se observar que os intermediários **7**, **8** e **11** apresentaram um resultado bastante promissor quanto à atividade antibacteriana, sendo que o intermediário **8**, apresentou o melhor resultado, pois é capaz de inibir o crescimento bacteriano na concentração de 0,16 mg/mL para as cepas 3008, 4125 e 4158 de *S. aureus*.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EVANS, W.C., Alkaloids, *in*: Pharmacopoeical and Related Drugs of Biological Origin, **Elsevier**, pp.353-415, 2009.
2. CLAYDEN, J. GREEVES, N., WARREN, S. AND WOTHERS, P. Organic Chemistry. Oxford, New York, **Oxford University Press**, 2001.
3. DEWICK, P.M.; A biosynthetic approach, **Medicinal Natural Products**, 3 edition, 2009.
4. ANISZEWSKI, T. P. Alkaloids – secrets of life. Alkaloid chemistry, biological significance, applications and ecological role. **Elsevier**, p. 2, 2007.
5. KAR, A., Pharmacognosy and pharmacobiotechnology. **New age international (P) limited**, publishers, New Delhi, p.22.
6. SAXENA, P.B.; **Chemistry of alkaloids**, p. 11, 2007.
7. CORDELL, G.A.; CHOI, T.; Alkaloids and their biosynthesis, Photochemistry and Pharmacognosy, *in* www.eolss.net/sample-chapters/c06/e6-151-04.pdf.
8. HAMANN, L. G., HIGUCHI, R. I., ZHI, L., EDWARDS, J. P., X.-N.Wang, K. B. Marschke, J. W. Kong, L. J. Farmer, T. K. Jones, **J. Med. Chem.** v. 41, p. 623–639; 1998.
9. FABIO R. D., ALVARO G., BERTANI B., DONATI D., PIZZI D. M., GENTILE G., PENTASSUGLIA G., GIACOBBE S., SPADA S., RATTI E., CORSI M., QUARTAROLI M., BARNABY R. J., VITULLI G.; **Bioorg. Med. Chem. Lett.**; v. 17, p. 1176–1180, 2007.
10. PRAKESCH M., DENISOV A. Y.; NAIM M., GEHRING K., ARYA P; **Bioorg. Med. Chem.**, v.16, p.7443–7449, 2008.
11. KUO G.-H., RANO T., PELTON P., DEMAREST K. T., GIBBS A. C; MURRAY W. V., DAMIANO B. P., CONNELLY M. A.; **J. Med. Chem.**; v. 52, p. 1768–1772, 2009.
12. MERCHÁN-ARENAS, D.; KOUZNETSOV, V.V.; **Actual Biol.**; v.34, n.96, p. 113-132, 2012.
13. CHEN, Y.L.; ZHAO, Y.L.; LU, C.M.; TZENG, C.C.; WANG, J.P.; Synthesis, cytotoxicity and anti-inflammatory evaluation of 2(furan-2-yl)-4-(phenoxy)quinoline derivatives; **Bioorg. Med. Chem.**; v. 14, n.4, p. 4373-4378, 2006.

14. DOREY, G.; LOCKHART, B.; LESTAGE, P.; CASARA, P.; New quinolinic derivatives as centrally active antioxidants; **Bioorg. Med. Chem. Lett**, v.10, p. 935-939.
15. VANGAPANDU, S.; JAIN, M.; KAUR, S.; SINGH, P.P.; Ring-substituted quinolines as potential anti-tuberculosis agentes; **Bioorg. Med. Chem.**; v. 12, p. 2501-2508, 2004.
16. COSTA, E. O. Importância da mastite na produção leiteira do país; **Rev. Educ. Cont. CRMV-SP**, v.1, p.3-9, 1998.
17. SILVEIRA, G.P.; NOME, F.; GESSER, J.C.; SÁ, M.M.; Estratégias utilizadas no combate à resistência bacteriana, **Quim. Nova**, vol.29, n.4, p.844-855, 2006.
18. RADOSTITS O.M., GAY C.C., BLOOD D.C. & HINCHCLIFF K.W.; **Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos**; 9ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p. 1737, 2002.
19. RUBHUN, 2000; *in*: TOZZENTI, D.S.; BATAIER, M.N.; ALMEIDA, L.R.DE; Prevenção, controle e tratamento das mastites bovina – Revisão de Literatura, **Rev. Bras. Med. Vet.**; n.10, 2008.
20. BRITO, M.A.V.P.; BRITO, J.R.F.; RIBEIRO, M.T.; VEIGA, V.M.O.; Padrão de infecção intramamária em rebanhos leiteiros: exame de todos os quartos mamários das vacas em lactação, **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**; v. 51, n. 2, 1999.
21. QUINN, P.J.; MARKEY, B.K., CARTER, M.E. ET AL.; **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, p. 512, 2005.
22. MATSUNAGA, T., KAMATA, S., KIDIICHI, N. ET AL.; Characteristics of *Staphylococcus aureus* isolated from peracute, acute and chronic bovine mastitis. **J. Med. Sci.**; v.55, p.297-300, 1993.
23. FONTANA V.L.D.S., GIANNINI M.J.S.M., LEITE, C.Q.F., MIRANDA E.T., ALMEIDA A.M.F., FONTANA C.A.P., SOUZA C.M. & STELLA A.E. Etiologia da mastite bovina subclínica, sensibilidade dos agentes às drogas antimicrobianas e detecção do gene da β - lactamase em *Staphylococcus aureus*; **Rev. Vet. Zoot.**; v. 17 n.4, p. 552-559, 2010.
24. SAEKI, E.K.; PEIXOTO, E.C.T.DE M.; MATSUMOTO, L.S.; MARCUSSO, P.F.; MONTEIRO, R.M.; Mastite bovina por *Staphylococcus aureus*:

- sensibilidade às drogas antimicrobianas e ao extrato alcoólico de própolis, **Acta Vet. Brasilica**, v.5, n.3, p. 284-290, 2011.
25. ANDRADE, M.M.; FILHO, F. DE C.D.; MESQUITA, A.J. DE M.; ROCHA, P.T.; Sensibilidade in vitro de *Staphylococcus aureus* isolados de amostras de leite de vacas com mastite subclínica; **Ci. Anim. Bras.**, v.1, n.1, p. 53-57, 2000.
 26. FERRERO, L. Susceptibility patterns of bovine milk strains of *Staphylococcus aureus* originated from herds in USA (CA) and Brazil (R.G.). **Arq. Esc. Vet. UFMG**, Belo Horizonte, v. 32, n. 3, p. 393-406, 1980. In ANDRADE, M.A.; Sensibilidade In vitro de *S.aureus* isolados de amostras de leite de vacas com mastite subclínica; **Ci. Anim. Bras.**; v.1, n.1, p.53-57, 2000.
 27. NADER, F.A.; SCHOCHEN-ITURINO, R.P.; ROSSI, J.O.D.; AMARAL, L.A.; Sensibilidade dos *Staphylococcus aureus*, isolados em casos de mastite bovina a ação de antibióticos e quimioterápicos; **Pesq. Vet. Bras.**; v.5, n.2, p.53-56, 1985.
 28. GENTILINI, E.; DENAMIEL, G.; BENTACOR, A.; Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative *Staphylococcus* isolated from bovine mastitis in Argentina, **J. Dairy Sci.**; v.85, p. 1913-1917, 2002.
 29. LILEBAUM, W.; VERAS, M.; BLUM, E. ET AL. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus* isolated from otitis externa in dogs. **Lett. Appl. Micol.**; v.31, p.42-45, 2000.
 30. TAHNKIWALE, S.S. ET AL.; Methicillin resistance among isolates of *Staphylococcus aureus*: antibiotic sensitivity; **Pattern & phage typing. Arch.-Intern. Med.**; v.56, n.7, p.330, 2002.
 31. SOARES, L. DE C.; PEREIRA, I.A.; COELHO, S.DE M. DE O.; CUNHA, C.M.M.DA; OLIVEIRA, D.F.B.DE; MIRANDA, A.N.; SOUZA, M.M.S.DE; Caracterização fenotípica da resistência a antimicrobianos e detecção do gene *mecA* em *Staphylococcus sp. coagulase-negativos* isolados de amostras animais e humanas, **Ciênc. Rural**, v.38, n.5, 2008.
 32. DOMARACKI B. E., EVANS A., PRESTON K. E., FRAIMOW H., VENEZIA R. A.; Increased oxacillin activity associated with glycopeptides in *coagulase-negative staphylococcus*; **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**; v.17, p.143–150, 1998.

33. FREITAS, M.F.L.DE; JÚNIOR, J.W.P.; STAMFORD, T.L.M.; RABELO, S.S.DE A.; SILVA, D.R.DA; SILVEIRA FILHO, V.M.DA; SANTOS, F.G.B.; SENA, M.J.DE; MOTA, R.A.; Perfil de sensibilidade antimicrobiana *In vitro* de *Staphylococcus coagulase positivos* isolados de leite de vacas com mastite no agreste do estado de Pernambuco; **Arq. Inst. Biol.**, v.72, n.2, p.171-177, 2005.
34. COSTA, R.R.; CARVALHO, F.F.D.; ANDRADE, M.A.; Mastite bovina: sensibilidade de agentes etiológicos a antibióticos e quimioterápicos; **Anais da Esc. Agron. Vet.**; n.1, p. 79-85, 1986.
35. LANGONI, H.; DOMINGUES, P.F.; PINTO, M.P.; LISTONI, F.J.P.; Etiologia e sensibilidade bacteriana da mastite bovina subclínica; **Arq. Bras. Med. Zoot.**; v. 43, n. 6, p. 507-515, 1991.
36. VARGAS, A.C.; LAZZARI, A.; DUTRA, V.; WEISS, L.H.N.; FERREIRA, G.L.; FLORES, L.A.S.; Agentes infecciosos mais prevalentes em mastite bovina na região de Santa Maria, RS-perfil de sensibilidade in vitro; **Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária**, 24, 1996.
37. BOUGHTON E.; MYCOPLASMA BOVIS MASTITIS. **Vet. Bull.**; v. 49, p. 377-389, 1979.
38. BUSHNELL R.B.; Mycoplasma mastites; **Vet. Clin. North Am.**; v. 6, p. 301-312, 1984.
39. PRETO, L.G.; MULLER, E.E.; FREITAS, J.C.; METTIFOGO, E.; BUZINHANI, M.; YAMAGUTI, M.; SALVADOR, R.; Mastite bovina por mycoplasma bovis em rebanhos leiteiros, **Pesq. Vet. Bras.**; v. 21, n. 4, p. 143-145, 2001.
40. JASPER D.E.; Bovine mycoplasmal mastites; **Adv. Vet. Sci. Comp. Med.**, v. 25, p. 121-152, 1981.
41. COOPER A.C., FULLER J.R., FULLER M.K., WHITTLESTONE P. & WISE D.R.. *In vitro* activity of danofloxacin, tylosin and oxytetracycline against mycoplasmas of veterinary importance, **Res. Vet. Sci.**; v. 54, p. 329-334, 1993.
42. GUNNING R.F. & SHEPHERD P.A.; Outbreak of bovine Mycoplasma bovis mastites; **Vet. Rec.**; v. 139, v. 23-24, 1996.

43. METTIFOGO E., NASCIMENTO E.R., MÜLLER E.E., NASCIMENTO M.G.F. & FREITAS J.C.; Mastite bovina por *Mycoplasma bovis*. **Rev. Bras. Med. Vet.**; v.18, p. 22-25, 1996.
44. SANTOS, M.V.; FONSECA, L.F.L. **Estratégias para controle de mastite e melhoria da qualidade do leite**; São Paulo, editora Manole, p.314, 2007.
45. MULLER, E.E; Qualidade do leite, células somáticas e prevenção da mastite, **Anais do II Sul-Leite**: Simpósio sobre sustentabilidade da Pecuária Leiteira na Região Sul do Brasil, p. 206-217, 2002.
46. RIBEIRO, M.G.; COSTA, E.O.; LEITE, D.S.; FERREIRA, A.J.P.; SILVA, A.S.; DELLA COLLETA H.H.M.; Fator necrosante citotóxico em *Escherichia Coli* isolada de mastite clínica bovina, **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**; v.54, n.6, 2002; GYLES, C.L.; *Escherichia Coli* cytotoxins and enterotoxins, **Can. J. Microbiol.**, v.38, p.734-746, 1992.
47. BUENO, V. F. F.; MESQUITA, A.J. DE; FILHO, F.DE C.D.; *Prototheca Zopfii*: importante patógeno na etiologia da mastite bovina no Brasil, **Ci. Anim. Bras.**; v.7, n.3, p.273-283, 2006.
48. PORE, R. S.; BARNETT, E. A.; BARNES JR, W. C.; WALKER, J. D. *Prototheca* ecology. *Mycopathologia*; **Den Haag**, v. 81, p. 49-62, 1983.
49. JÁNOSI, S.; SZIGETI, G.; RATZ, F.; LAUKO, T.; KERENYI, J.; TENK, M.; KATONA, F.; HUSZENICZA, A.; KULCSÁR, M.; HUSZENICZA, G. *Prototheca zopfii* mastitis in dairy herds under continental climatic conditions; **Vet. Quart.**; The Hague, v. 23, n. 2, p. 80-83, 2001.
50. PORE, R.S. *Prototheca* taxonomy. *Mycopathologia*, **Den Haag**, v. 90, p. 129-139, 1985.
51. ROESLER, U.; HOLGER, S.; HENSEL, A. Emended phenotypic characterization of *Prototheca zopfii*: a proposal for three biotypes and standards for their identification; **Int. J. Syst. Evol. Microbiol., Reading**, v. 53, n. 4, p. 1195-1199, 2003.
52. MELVILLE, P.A. *Prototheca zopfii*. Importância como agente de mastite e para saúde pública. *In*: Encontro de Pesquisadores em mastites, 3, 1999, Botucatu. **Anais Botucatu**: p. 43-45, 1999.
53. BUENO, V. F. F.; MESQUITA, A. J.; NEVES, R. B. S.; MANSUR, J. R. G.; SOUZA, M. A.; RIBEIRO, A. R. Mastite bovina por *Prototheca zopfii* no

- Estado de Goiás. *In*: CONGRESSO BRASILEIRO DE MICROBIOLOGIA, **Anais eletrônicos Florianópolis**, 22, 2003.
54. DOMINGUES, P.F.; PADOVANI, C.R.; DOMINGUES, L.R.; Estudo da eficácia in vitro dos antibióticos e quimioterápicos usados no tratamento da mastite bovina por *S. aureus*; **Hora Vet.**, n.82, p. 27-29, 1994.
55. OLIVEIRA, C.M.C.; SOUSA, M.G.S.; SILVA, N.S.; MENDONÇA, C.L.; SILVEIRA, J.A.S.; OAIGEN, R.P.; ANDRADE, S.J.T.; BARBOSA, J.D. Prevalência e etiologia da mastite bovina na bacia leiteira de Rondon do Pará, estado do Pará; **Pesqui. Vet. Bras.**; v.31, n.2, p.104-110, 2011.
56. COHN, L. A., GARY, A. T., FALES, W. H. & MADSEN, R. WTRENDS in fluorquinolone resistance of bacteria isolated from canine urinary tracts. **J. Vet. Diagn. Invest.**; v. 15, p. 338-343, 2003.
57. LANGONI, H.; ARAÚJO, W.N.DE; SILVA, A.V.DA; SOUZA, L.C.DE; Tratamento da mastite bovina com amoxicilina e enrofloxacin bem como com a sua associação. **Arq. Inst. Biol.**, v. 67, n. 2, p. 177-180, 2000.
58. FERNANDES, M.C.; RIBEIRO, M.G.; SIQUEIRA, A.K. SALERNO, T. LARA, G.H.B. LISTONI, F.J.P.; Surto de mastite bovina causada por linhagens de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes aos antimicrobianos, **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**; v. 61, n. 3, p. 745-748, 2009.
59. SCHUCH, L.F.D.; WIEST, J.M.; COIMBRA, H.S.; PRESTES, L.S.; TONI, DE L.; LEMOS, J. DOS S.; Cinética da atividade antibacteriana in vitro de extratos naturais frente a microrganismos relacionados à mastite bovina, **Ci. Anim. Bras.**; v. 9, n. 1, p. 161-169, 2008.
60. SANTOS, A.L.DOS; SANTOS, D.O.; FREITAS, C.C. DE; FERREIRA, B.L.A.; AFONSO, I.F.; RODRIGUES, C.R.; CASTRO, H.C.; *Staphylococcus aureus*: visiting a strain of clinical importance; **J. Bras. Patol. Med. Lab.**; v. 43, n. 6, p.413-423, 2007.
61. JONES, R.N.; Resistance patterns among nosocomial pathogens. **Chest**, n.119, p.397-404, 2001.
62. JACQUEMOND-COLLET, I.; HANNEDOUCHE, S.; FABRE, N.; FOURASTÉ, I.; MOULIS, C.; Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*, **Phytochemistry**, v. 51, p.1167-1169, 1999.

63. PIRANI JR.; Three new species of *Galipea* (*Rutaceae*, *Galipeinae*) from Brazil; **Bot. J. Linnean Soc.**; v. 144, p. 365– 373, 2004.
64. MESTER, I. **Fitoterapia**, v. 44, p. 123-152, 1973.
65. HOUGHTON, P.J.; WOLDEMARIAM, T.Z.; WATANABE, T.; YATES, M. **Planta Med.**; v. 65, p. 250-254, 1999.
66. JACQUEMOND-COLLET, I.; BENOIT-VICAL, F.; MUSTOFA; VALENTIN, A.; STANISLAS, E.; MALLIÉ, M.; **Planta Med.**; v. 68, p. 68-69, 2002.
67. OLIVEIRA, A.B.; DOLABELA, M.F. DO; BRAGA, F.C.; JÁCOME, R.L.P.; VAROTTI, F.P.; PÓVOA, M.M; antimalarical agentes: new leads and eficiente phytomedicines. Part I. Alkaloids, An. **Acad. Bras. Cienc.**; v. 81 p. 715-740, 2009.
68. WANG, W-B; LU, S. M.; YANG, P.Y.; HAN, X.W.; ZHOU, Y.G.; **J. Am. Chem. Soc.**; v. 125, p. 10536-10537, 2003; RUEPING, M.; ANTONCHICK, A.P.; THEISSMANN, T.; **Angew. Chem. Int.** v. 45, p. 3683-3686, 2006; LU, S.M.; WANG, Y.Q.; HAN, X.W.; ZHOU, Y.G.; **Angew. Chem. Int.**; v. 45, p. 2260-2263, 2006; TANG, W.J.; ZHU, S.F.; XU, L.J.; ZHOU, Q.L.; FAN, Q.H.; ZHOU, H.F.; LAM, K. CHAN, A.S.C.; **Chem. Comum.**; p. 613-615, 2007.
69. THEERALADANON, C.; ARISAWA, M.; NAKAGAWA, M.; NISHIDA, A.; **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, p. 827-831, 2005.
70. PATIL, N.T.; WU, H.; YAMAMOTO, Y.; A Route to 2-Substituted Tetrahydroquinolines via Palladium-Catalyzed Intramolecular Hydroamination of Anilino-alkynes; **J. Org. Chem.**; v. 72, p. 6577-6579, 2007.
71. YAMAOKA, Y.; MIYABE, H.; TAKEMOTO, Y.; Catalytic Enantioselective Petasis-Type Reaction of Quinolines Catalyzed by a Newly Designed Thiourea Catalyst; **J. Am. Chem. Soc.**; v. 129, p. 6686-6687, 2007.
72. LIN, X.F.; LI, Y.; MA, D.W.; CHIN. Total synthesis of tetrahydroquinoline alkaloid (+)-Angustureine; **Chin. J. Chem.**; v. 22, p. 932-934, 2004.
73. AVEMARIA, F. VANDERHEIDEN, S. BRÄSE, S., The aza-xylylene Diels-Alder approach for the synthesis of naturally occurring 2-alkyl tetrahydroquinolines; **Tetrahedron**, v. 59, p. 6785-6796, 2003.
74. SHAHANE, S.; LOUAFI, F.; MOREAU, J.; HURVOIS, J-P.; RENAUD, J-L.; WEGHE, P.V.DE; ROISNEL, T.; Synthesis of Alkaloids of *Galipea officinalis*

- by Alkylation of an α -Amino Nitrile; **Eur. J. Org. Chem.**; p. 4622-4631, 2008.
75. TAYLOR, L.L.; GOLDBERG, F.W.; HIL, K.K.; Asymmetric synthesis of 2-alkyl-substituted tetrahydroquinolines by an enantioselective aza-Michael reaction; **Org. Biomol. Chem.**, v. 10, p. 4424, 2012.
76. RUEPING, M.; AZAP, C.; SIONO, E. THEISSMANN, T.; **Synlett**, p. 2367, 2005; RUEPING, M.; SUGIONO, E.; AZAP, C.; THEISSMANN, T.; BOLTE, M.; **Org. Lett.**, v. 7, p. 3781, 2005; HOFMANN, S.A.; SEAYAD, M. LIST, B.; **Angew. Chem.**, v. 117, p. 7590, 2005 HOFMANN, S.A.; SEAYAD, M. LIST, B.; **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 44, p. 7424, 2005; STORER, R.I.; CARRERA, D.E.; NI, Y.; MACMILLAN, D.W.C.; **J. Am. Chem. Soc.**, v. 128, p. 84, 2006
77. GALL, L.E.; HURVOIS, J.-P.; RENAUD, T.; MOINET, C.; TALLEC, A.; URIAC, P.; SINBANDHIT, S.; TOUPET, L.; **Liebigs Ann./Recueil**, 2089, 1997; b) HANDY, S.T.; ZHANG, Y.; BREGMAN, H.; **J. Org. Chem.**, v. 69, p. 2362, 2004; c) BAILEY, P.D.; MORGAN, K.M.; SMITH, D.I.; VERNON, J.M.; **Tetrahedron**, v. 59, p. 3369, 2003.
78. FUSTERO, S.; MOSARDÓ, J.; JIMÉNEZ, D.; CARRIÓN-PÉREZ, M.D.; ROSELLÓ-SÁNCHEZ, M.; POZO, C.D.; **Chem.-Eur. J.**, v. 14, p. 9868, 2008; b) WANG, Z.-J.; ZHOU, H.-F.; WANG, T.-L.; HE, Y.-M.; FAN, Q.-H.; **Green Chem.**; v. 11, p. 767, 2009; c) KOTHANDARAMAN, P.; JIA, S.; CHAN, P.W.H.; **J. Org. Chem.**, v. 74, p. 5947, 2009; d) YE, K.-Y.; HE, H.; LIU, W.-B.; DAI, L.-X.; HELMCHEN, G.; YOU, S.-L.; **J. Am. Chem. Soc.** v. 133, p. 19006, 2011.
79. ELLMAN, J.A.; OWENS, T.D.; TANG, T.P.; **Acc. Chem. Res.**, n.35, p. 984, 2002; b) G.-Q. LIN, M.-H. XU, Y.- W. ZHONG, AND X.-W. SUN; **Acc. Chem. Res.**, n. 41, p. 831, 2008; c) F. FERREIRA, C. BOTUHA, F. CHEMLA, AND A. PEREZ-LUNA; **Chem. Soc. Ver.**; n.38, p. 1162, 2009; d) D. MORTON AND R. A. STOCKMAN, **Tetrahedron**, v. 62, p. 8869, 2006, DAVIS, F.A.; ZHOU, P.; CHEN, B.C.; **Chem. Soc. Ver.**, n. 27, v. 13, 1998; e) CHEN, B.-L.; WANG, B.; LIN, G.-Q.; **J. Org. Chem.**, v. 75, p. 941, 2010 f) FANG, Z.; SONG, Y.; SARKAR, T.; HAMEL, E.; FOGLER, W.E.; AGOSTON, G.E; FANWICK, P.E.; CUSHMAN, M.; **J. Org. Chem.**, n. 73, p. 4241, 2008.

80. WANG, T.-L.; ZHUO, L.-G.; LI, Z.; CHEN, F.; DING, Z.; HE, Y.; FAN, Q.-H.; XIANG, J.; YU, Z.-X.; CHAN, A.S.C.; **J. Am. Chem. Soc.**, v. 133, p. 9878, 2011; b) SHU, C.; LEITNER, A.; HARTWIG, J.F.; **Angew. Chem.**, v. 116, p. 4901, 2004; c) SATYRANAYANA, G.; PFLÄSTERER, D.; HELMCHEN, G.; **Eur. J. Org. Chem.**, p. 6877, 2011; d) MIYAURA, N.; SUZUKI, A.; **Chem. Rev.**, v. 95, p. 2457, 1995; e) Katayama, S.; Ae, N.; Nagata, R.; **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 9, p. 4295, 1998; f) Nagata, R.; Tanno, N.; Kodo, T.; Ae, N.; Yamaguchi, H.; Nishimura, T.; Antoku, F.; Tatsuno, T.; Kato, T.; Yanaka, Y.; Nakamura, M.; **J. Med. Chem.**, v. 37, p. 3956, 1994 g) Muñoz, G.D.; Diaz, M.A.N.; Reis, M.A.; **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 24, p. 1497, 2013; h) Sirvent, J.A.; Foubelo, F.; Yus, M.; **Heterocycles**, v. 88, p. 1163, 2014.
81. Rueping, M.; Antonchick, A.P.; Theissmann, T.; A highly enantioselective Bronsted acid catalyzed cascade reaction: organocatalytic transfer hydrogenation of quinolines and their application in the synthesis of alkaloids; **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 45, p. 3683-3686, 2006.
82. Ouellet, S. G.; Waiji, A.M.; Macmillan, D.W.C.; Enantioselective organocatalytic transfer hydrogenation reactions using Hantzsch esters. **Acc. Chem. Res.**; v. 40, p. 1327-1339, 2007.
83. Rueping, M.; Sugiono, E.; Shoepke, F.R.; Thieme chemistry journal awardees – where are they now? Asymmetric Bronsted acid catalyzed transfer hydrogenations; **Synlett**, v. 6, p. 0852-0865, 2010.
84. NISHIDA, A.; THEERALADANON, C; ARISAWA, M.; NAKAGAWA, M. Total synthesis of (+)-(S)-angustureine and the determination of the absolute configuration of the natural product angustureine; **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, p. 827, 2005.
85. MITSUNOBU, O.; YAMADA, M.; Preparation of esters of carboxylic and phosphoric acid via quaternary phosphonium salts; **Bull. Chem. Soc. Jpn.**; v. 40, p. 2380-2382, 1967.
86. MORI, M.; Recent progress on enyne metathesis: its application to syntheses of natural products and related compounds; **Materials**, v. 3, p. 2087-2140, 2010.

87. DO, J-L.; MOTTILLO, C.; TAN, D.; STRUKIL, V.; FRISCIC, T.; Mechanochemical Ruthenium-catalyzed olefin metathesis; **J. Am. Chem. Soc.**; v. 137, p. 2476-2479, 2015.
88. SCHROCK, R.; Olefin metathesis by molybdenum imido alkylidene catalysts; **Tetrahedron**, v. 55, p. 8141-8153, 1999.
89. GRUBBS, R.H.; CHANG, S.; Recent advances in olefin metathesis and its application in organic synthesis; **Tetrahedron**, v. 54, p. 4413-4450, 1998.
90. O'BYRNE, A.; EVANS, P.; Rapid synthesis of the tetrahydroquinoline alkaloids: angustureine, cuspareine and galipinine. **Tetrahedron**, v. 64, p. 8067-807, 2008.
91. SOUZA, M.V.N. DE, ALMEIDA, M.V.; Reações de ortometalação em piridinas. **Quim. Nova**, v. 25, n. 1, p. 89-98, 2002.
92. CAMPBELL, K.N.; HELBING, C.H.; KERWIN, J.F.; Studies in the quinoline series. V. The preparation of some α -dialkylaminomethyl-2-quinolinemethanols; **Contribution from the Department of Chemistry, University of Notre Dame**, v. 68, p. 1840-1843, 1946.
93. LI, Z.; SUN, X.; W. LUE, LI, Y.; MA, Y.; Silica-supported quinolinium tribromide: a recoverable solid brominating reagent for regioselective monobromination of aromatic amines; **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 21, p. 496-501, 2010.
94. SANJEEV, R.; JAGANNADHAM, V.; Substituent effects on the spontaneous cleavage of benzyl-gem-dibromides in aqueous solution; **Indian J. Chem.**; v. 41, p. 1841-1844, 2002.
95. ISENMANN, A.; Principios de síntese orgânica p. 425.
96. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F.X; **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**, sexta edição, State University of New York, college of environmental Science and forestry, p. 148 – 153, 2000.
97. GIL, V.M.; Constantes de acoplamento de spins nucleares e estrutura molecular; **Ver. Port. Quim.**; v. 10, p. 161-168, 1968.
98. OLIVEIRA, R.DA S.; AFONSO, J.C.; Bromo, **Quim. Nova Esc.**, v. 35, n.1, p. 66-67, 2013.
99. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P.; **Organic Chemistry**, Estados Unidos: Oxford University Press, 2007.

100. ALATORRE-SANTAMARÍA, S.; GOTOR-FERNÁNDEZ, V.; GOTOR, V.; Stereoselective synthesis of optically active cyclic α - and β -amino esters through lipase-catalyzed transesterification or interesterification processes; **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, p. 2307-2313, 2010.
101. BORCH, R.F.; BERNSTEIN, M.D.; DURST, H.D.; The cyanohydrinborate anion as selective reducing agent; **J. Am. Chem. Soc.**; v.93, n. 12, p. 2897- 2904, 1971.
102. LANE, C.F. *in*: Kenig, B. Reduction reactions, Reduction of carboxylic acid derivatives and related functionality. Institut für organische chemie, Uni Regensburg; **Synthesis**, p. 135-146, 1975.
103. KIM, H.; GIM, H.; YANG, M.; RYU, J-H.; JEON, R.; Design, synthesis, and evaluation of tetrahydroquinoline-linked thiazolidinedione derivatives as PPAR γ selective activators; **Heterocycles**, v.71, n. 10, p. 2131- 2153, 2007.
104. HESEK, D.; Complications from dual roles of sodium hydride as a base and as a reducing agent; **J. Org. Chem.**, v. 74 n. 6, p. 2567-2570, 2009.
105. DIAZ, G.; DIAZ, M.A.N.; REIS, M.A.; Enantioselective synthesis of both (-)-*R* and (+)-*S*-Angustureine controlled by enzymatic resolution; **J. Braz. Chem. Soc.**; v. 24, n. 9, p.1497-1503, 2013.
106. MUKHOPADHYAY, S.; ZERELLA, M.; BELL, A.T.; SRINIVAS, R.V.; SMITH, G.S.; Synthesis of methanesulfonyl chloride (MSC) from methane and sulfuric acid; **Chem. Commun.**, p. 472-473, 2004.
107. JONES, A.L.; KIRBY, M. K.; CAMPBELL, G.L.; The reaction of phenylmagnesium bromide with diethyl ether during Grignard preparation. **J. Organomet. Chem.**; v. 284, p. 159-169, 1985.
108. ROBINSON, G.M.; **J. Chem. Soc.**; v. 107, p.267, 1915.
109. ERDTMAN, H.; HAGLID, F.; RYHAGE, R.; **Acta Chem. Scand.**; v. 18, p. 1249-1254, 1964.
110. RABIDEAU, P. W.; The question of ring inversion in 2,3,6,7-tetramethoxy-9,10-dihydroanthracene; **J. Org. Chem.**, v. 36, n. 18, p. 2723-2724, 1971.
111. LOUGHREY, J. J., Metal complexes of bis- and tris-dioxolenes and related ligands; **Tesis of Doctor of Philosophy in the University of Leeds School of Chemistry**, 2013.

112. VARGAS-RODRIGUEZ, Y.M.; VARGAS, M.; MIRANDA, R.; FRANCISCO, B.; NOGUEZ, O.; MORALES-SERNA, J. A.; SALMÓN, M.; Synthesis of benzyl chlorides and cyclohexatrylene macrocycles using benzylic alcohols under homogeneous catalysis by HCl/dioxane; **Org. Commun.**; v. 5, n. 2, p. 58-63, 2012.
113. WARSHAWSY, A.; SHOEF, N.; A facile synthesis of cyclotrimeratrylene, **J. Incl. Phenom.**; v. 6, p. 647, 651, 1988.
114. CROTTI, A.E. M.; VESSECCHI, R.; LOPES, J.L.C; LOPES, N.P.; Espectrometria de massas com ionização por electrospray: processos químicos envolvidos na formação de íons de substâncias orgânicas de baixo peso molecular; **Quim. Nova**, v. 29, n. 2, p. 287-292, 2006.
115. KADAM, A.; NGUYEN, M.; KOPACH, M.; RICHARDSON, P.; GALLOU, F.; WAN, Z-K.; ZHANG, W.; Comparative performance evaluation and systematic screening of solvents in a range of Grignard reactions; **Green Chem.**; v.7, n. 15, p. 1880-1888, 2013.
116. JONES, L.A.; KIRBY, S.; KEAN, D.M.; CAMPBELL, G.; The reaction of phenylmagnesium bromide with diethyl ether during Grignard preparation; **J. Organomet. Chem.**; v. 284, p. 159-169, 1985.
117. GILMAN, H.; ZOELLNER, E.A.; DICKEY, J.B.; The yields of some Grignard reagents. Alternating properties of normal alkyl bromides; **J. Am. Chem. Soc.**, v. 51, n. 5, p. 1576-1583, 1929.
118. OPPOLZER, W.; KUNDIG, E.P.; BISHOP, P.M.; PERRET, C.; Efficient preparation of allylic Grignard reagentes using slurries of precondensed magnesium; **Tetrahedron Lett.**; v. 23, n.38, p. 3901-3904, 1982.
119. BOGDANOVIĆ, B.; SCHWICKARDI, M.; Transition metal catalyzed preparation of Grignard compounds; **Angew. Chem. Int.**; v. 39, n. 24, p. 4610-4612, 2009.
120. XU, X.; CHENG, D.; PEI, W.; Iron-catalyzed homocoupling of bromide compounds; **J. Org. Chem.**, v. 71, p. 6637-6639, 2006.
121. LANÇAS, F.M.; A cromatografia líquida moderna e a espectrometria de massas: finalmente “compatíveis”? **Scientia chromatographics**, v. 1, n. 2, p. 35-61, 2009.
122. SOLOMONS & FRYHLE, **Química orgânica**, volume 1, oitava edição, p. 525, 535.

123. BAKER, K.V.; BROWN, J.M.; HUGHES, N.; SKARNULIS, A.J.; SEXTON, A.; Mechanical activation of magnesium turnings for the preparation of reactive Grignard reagentes; **J. Org. Chem.**, v. 56, p. 698-703, 1991.
124. PADWA, A.; BRODNEY, M.A.; LIU, B.; SATAKE, K.; WU, T.; A cycloaddition approach toward the synthesis of substituted indolines and tetrahydroquinolines; **J. Org. Chem.**, v. 64, p. 3595-3607, 1999.
125. SUTER, C.M.; GERHART, H.L.; The reaction of alkyl sulfates and *p*-toluenesulfonate with the Grignard reagent and the preparation of dialkyl magnesium compounds; **J. Am. Chem. Soc.**; v. 57, p. 107-109, 1935.
126. GROVENSTEIN, E.JR.; COTTINGHAM, A.B.; GELBAUM, L.T.; Phenyl migration during preparation of Grignard reagents; **J. Org. Chem.**; v. 43, n. 17, p. 3332-3334, 1978.
127. TAYLOR, L.L.; GOLDBERG, F.W.; HIL, K.K.; Asymetric synthesis of 2-alkyl-substituted tetrahydroquinolines by an enantioselective aza-Michael reaction; **Org. Biomol. Chem.**; v. 10, p. 4424, 2012.
128. TOJO, G.; FERNANDEZ, M.I.; Oxidation of alcohols to aldehydes and ketones. A guide to current commom practive, **Springer**, v.20, 2006.
129. EDMONDS, M.; ABEELL, A., **Modern carbonyl olefination**. Editora Takeshi Takeda, 2004.
130. SOLOMONS, T.W.G.; **Fundamentals of organic chemistry**, second edition, p.622 – 623.
131. MYERS, Stereoselective olefination reactions: The Wittig reaction, Chem 115, *in*: http://faculty.chemistry.harvard.edu/files/myers/files/19-stereoselective_olefination_reactions.pdf?m=139320089.
132. HASEGAWA, M. YAKUGAKU, Z.; Bromination of quinolines with N-bromosuccinimide; **J. Pharm. Soc. Jpn.**; v.71, p. 256-259, 1951.
133. TOMITA, M.; YAKUGAKU, Z.; A synthetic approach to methoxydepsidan. II. Syntheses of 2,3-dimetoxy-2'-(hydroxymethyldiphenyl)ether and 2-amino-3-methoxy-2'-(hydroxymethyl)diphenyl ether; **J. Pharm. Soc. Jpn.**; 1955.
134. NCCLS 2003. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Diluition Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically: Approved Standard - **NCCLS document M7-A6 6th**. Wayne.

135. Alves, E.A; Guimarães, A.C.R.; Cultivo Celular, Conceitos e métodos para formação de profissionais em Laboratórios de Saúde, **capítulo 5, Fiocruz**, p. 236.
136. WILLIAMS, D. B. G., LAWTON, M.; **J. Org. Chem.**, v.75, p.8351, 2010.
137. FERREIRA, V. F., **Quim. Nova**, v.15, p.348, 1992.

APÊNDICE

FIGURA 5 - Espectro de Infravermelho ($4000 - 650 \text{ cm}^{-1}$) de **6**.

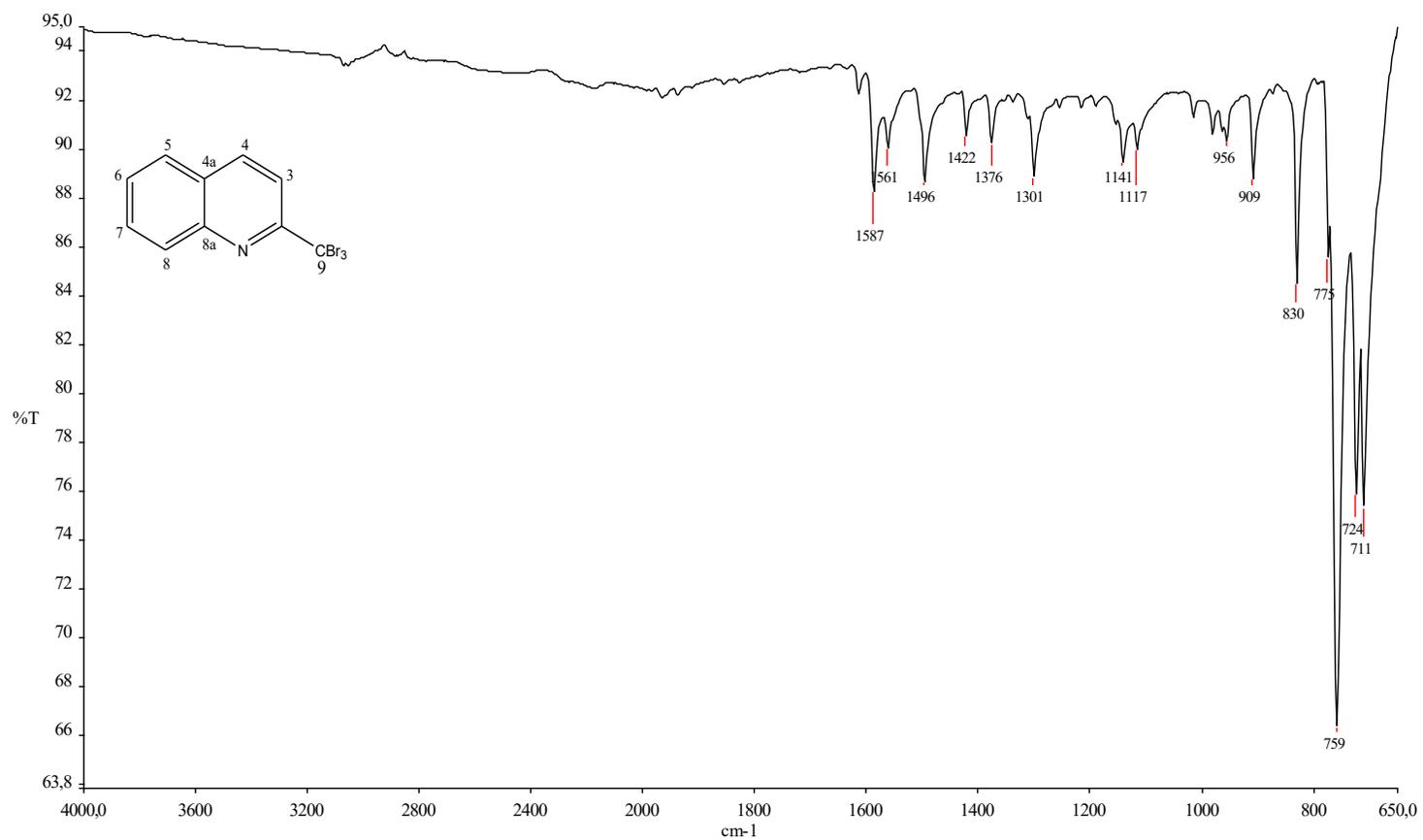


FIGURA 6 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) de 6.

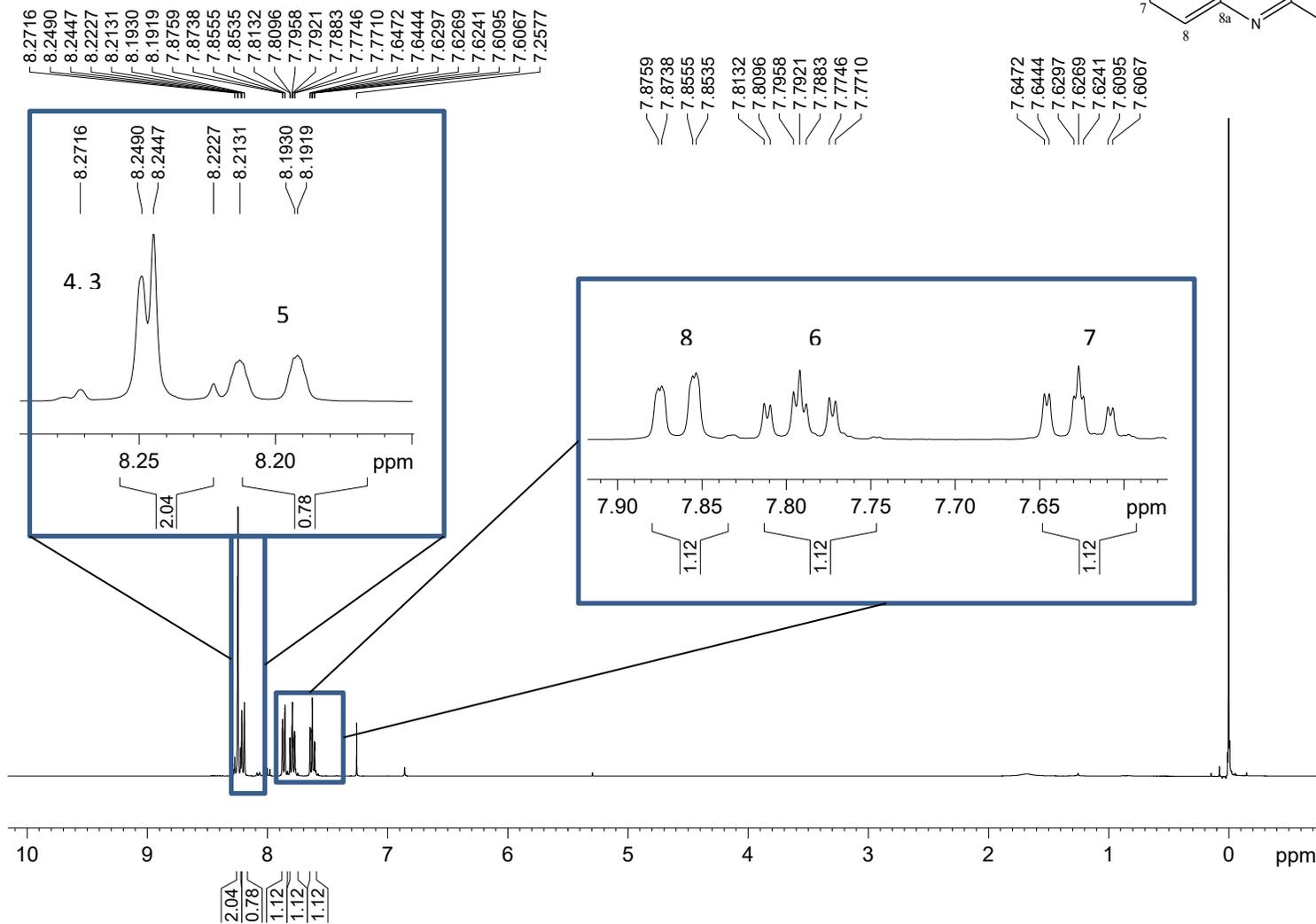
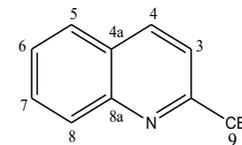


FIGURA 12 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **6**.

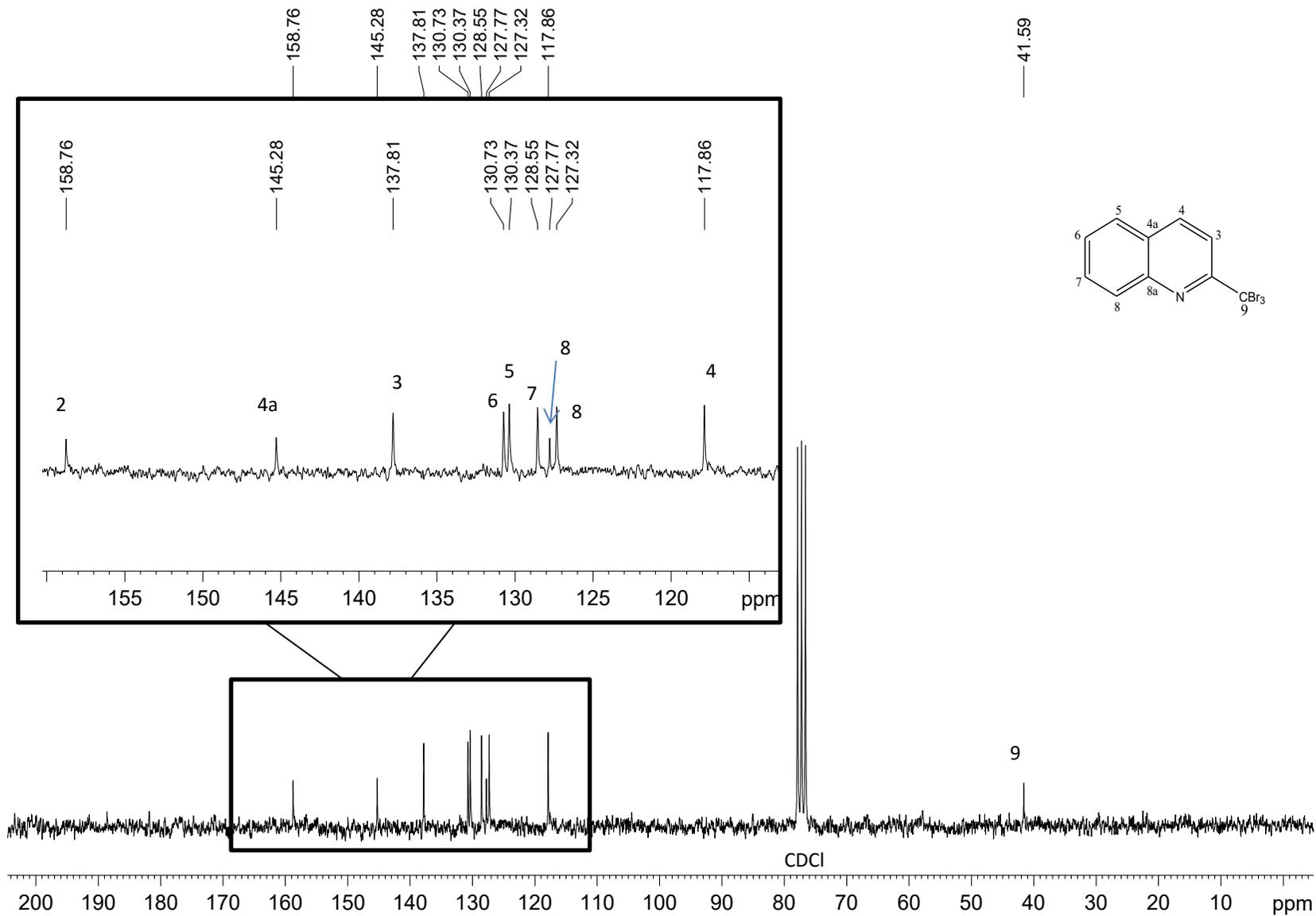


FIGURA 13 - Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **6**.

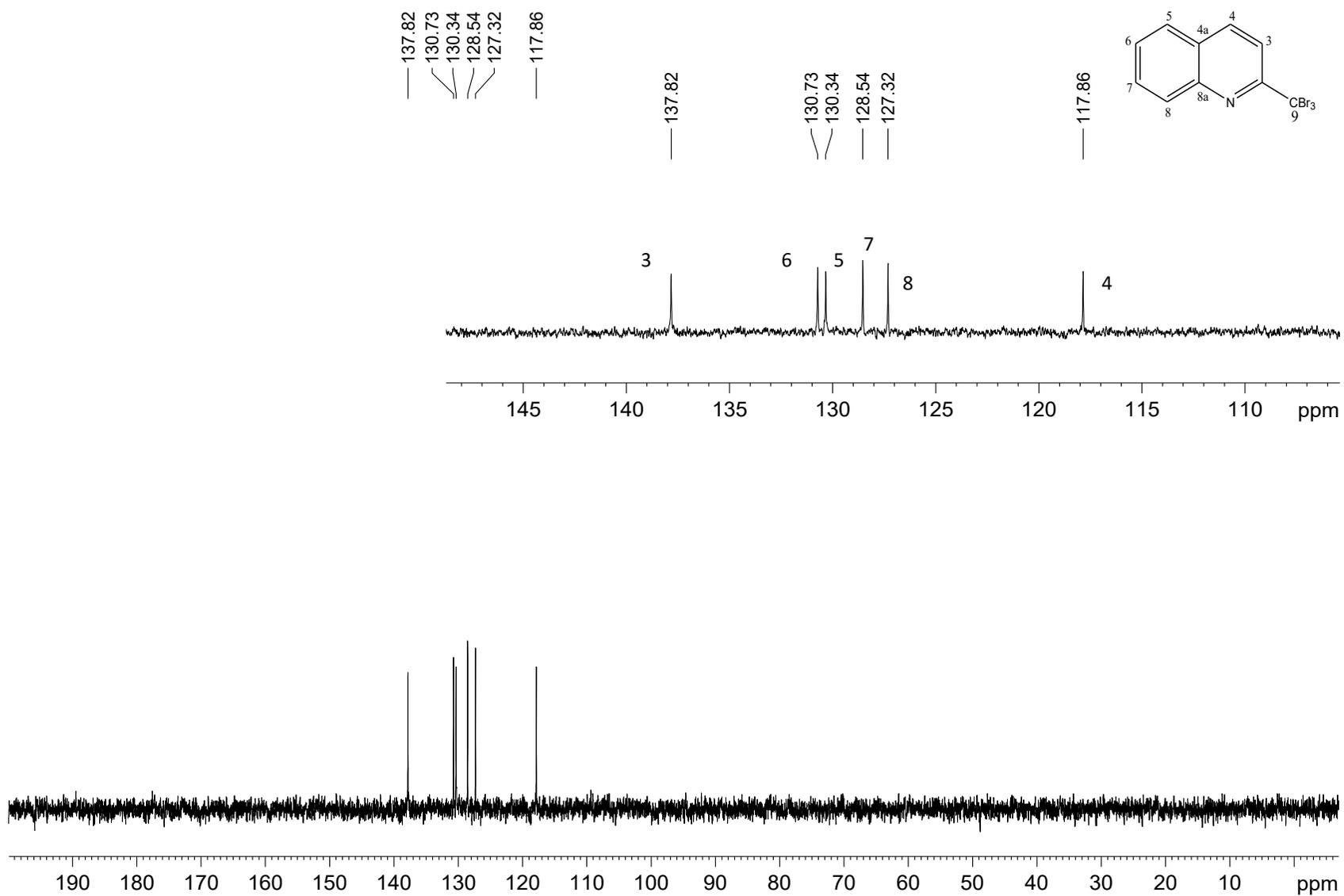


FIGURA 14 - Mapa de contorno HMQC (400 MHz, CDCl_3 , δ) de **6**.

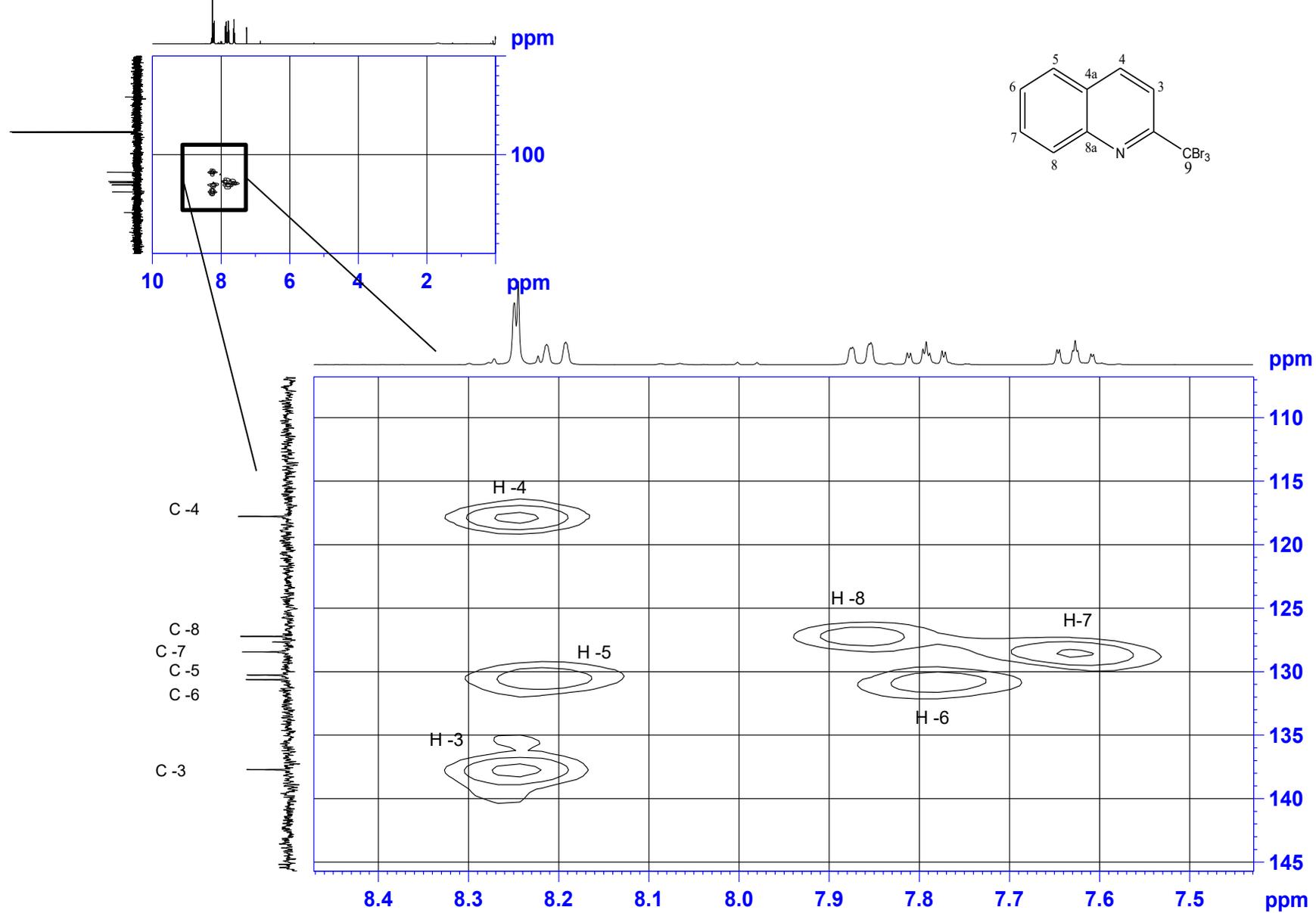


FIGURA 15 – Mapa de contorno HMBC (400 MHz, CDCl_3 , δ) de **6**.

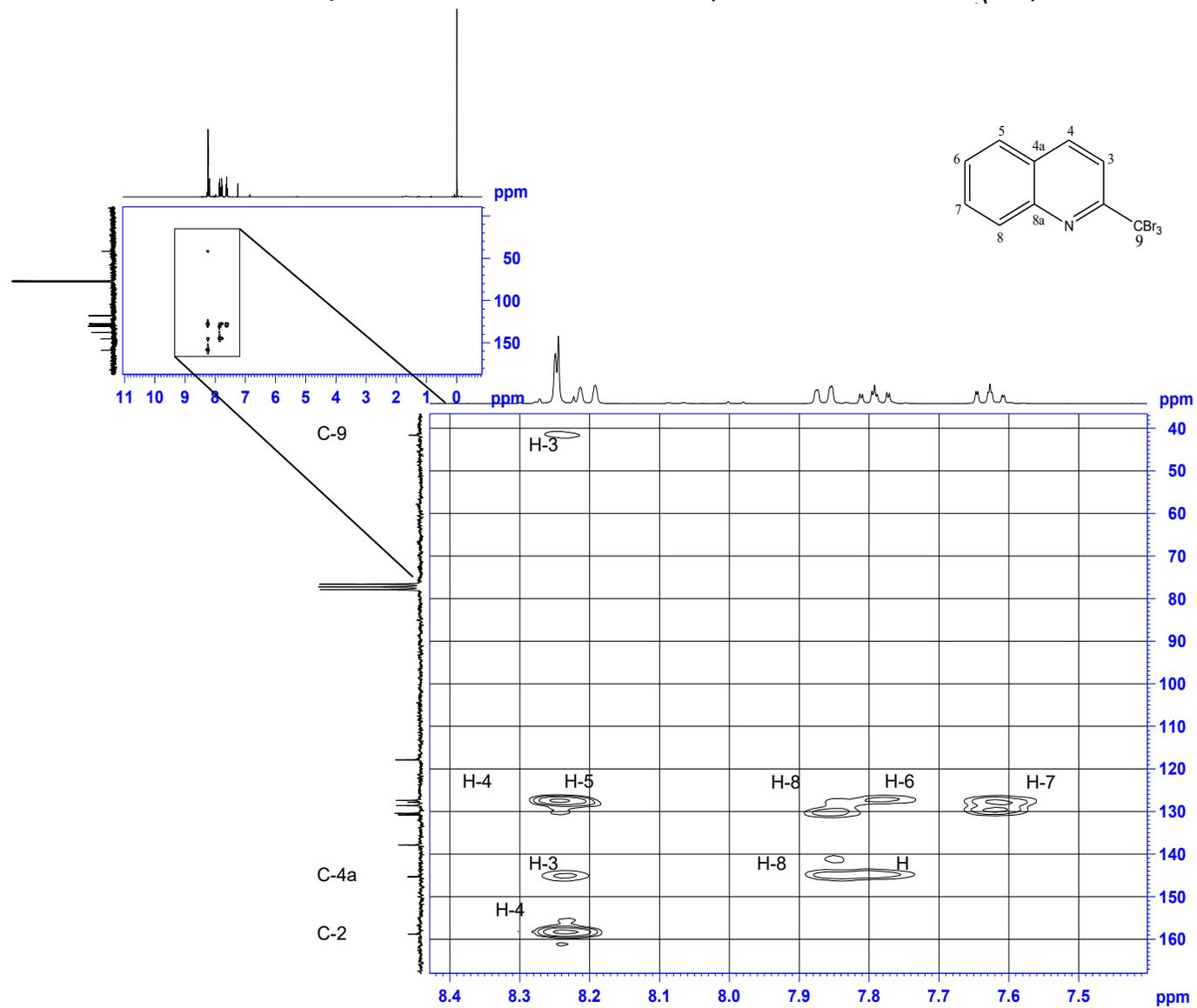


FIGURA 16 – Mapa de contorno COSY (400 MHz, CDCl_3 , δ) de **6**.

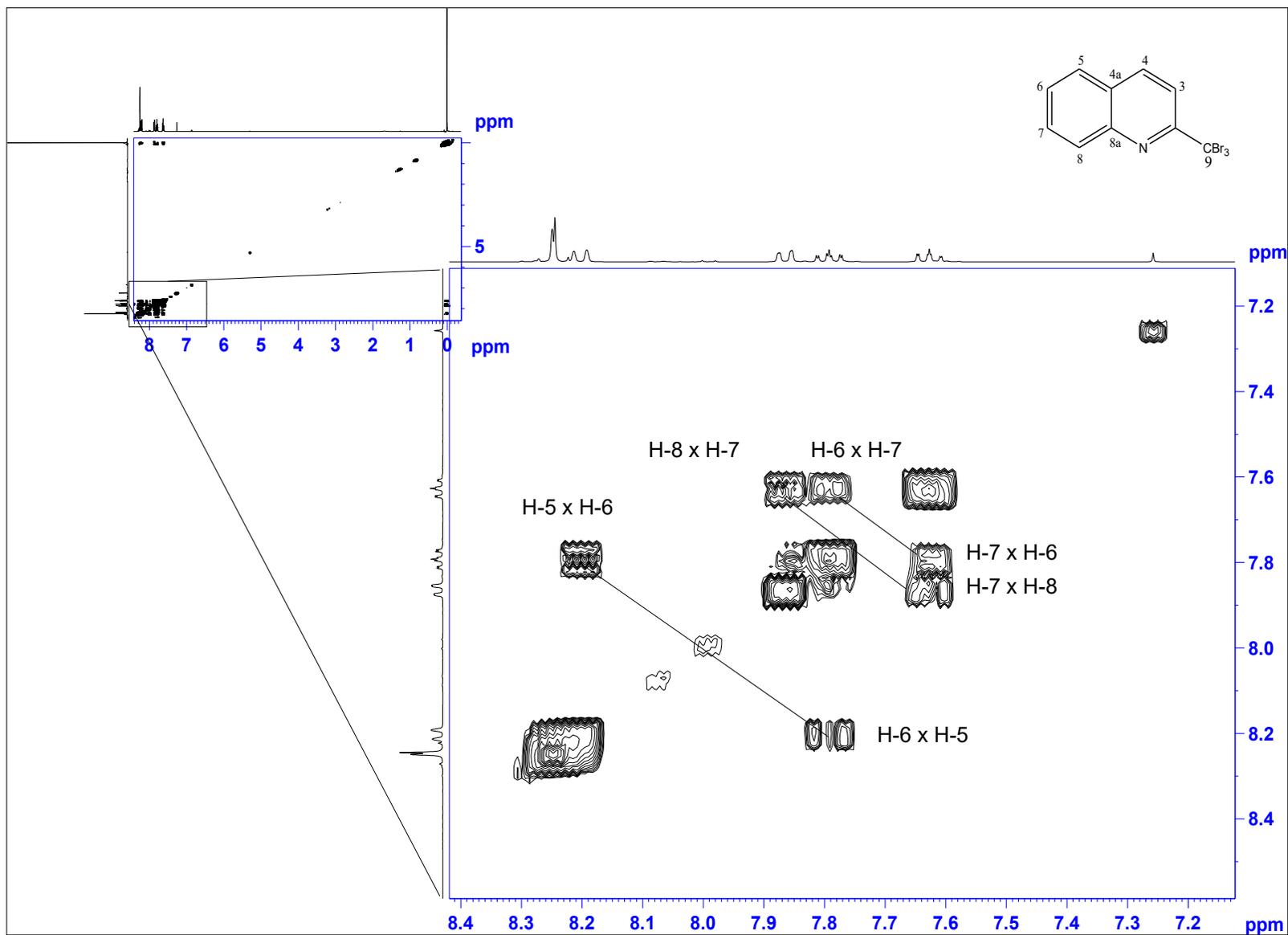


FIGURA 17 – Espectro de massas (IES+, m/z) de 6.

RGBE 14 07 14 138 (6.980) Cn (Top,1, Ht); Sm (Mn, 2x0.75); Sb (1,40.00); Cm (137:142)

1: Scan ES+
6.78e7

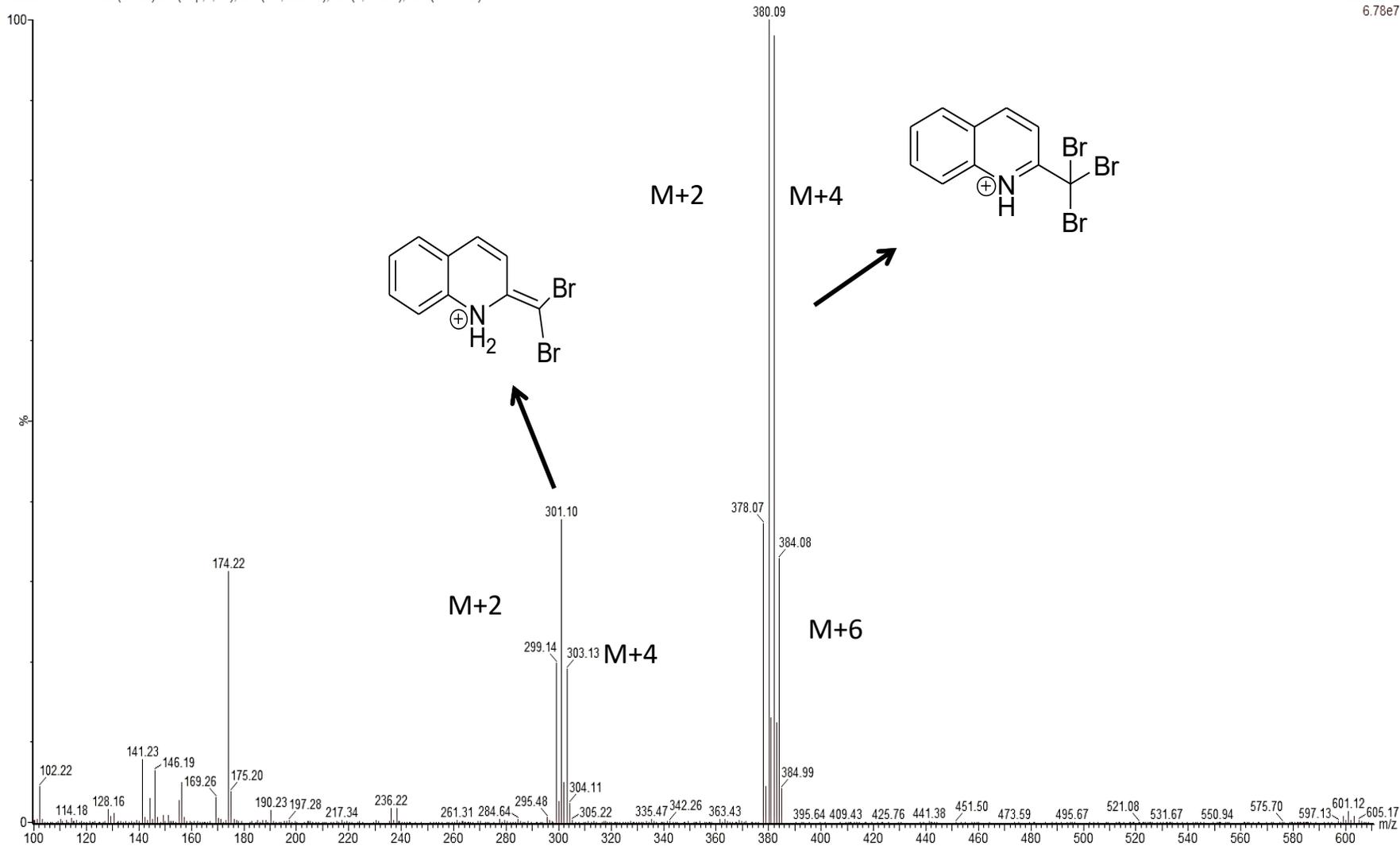


FIGURA 19 - Espectro no Infravermelho ($4000 - 650 \text{ cm}^{-1}$) de **7**.

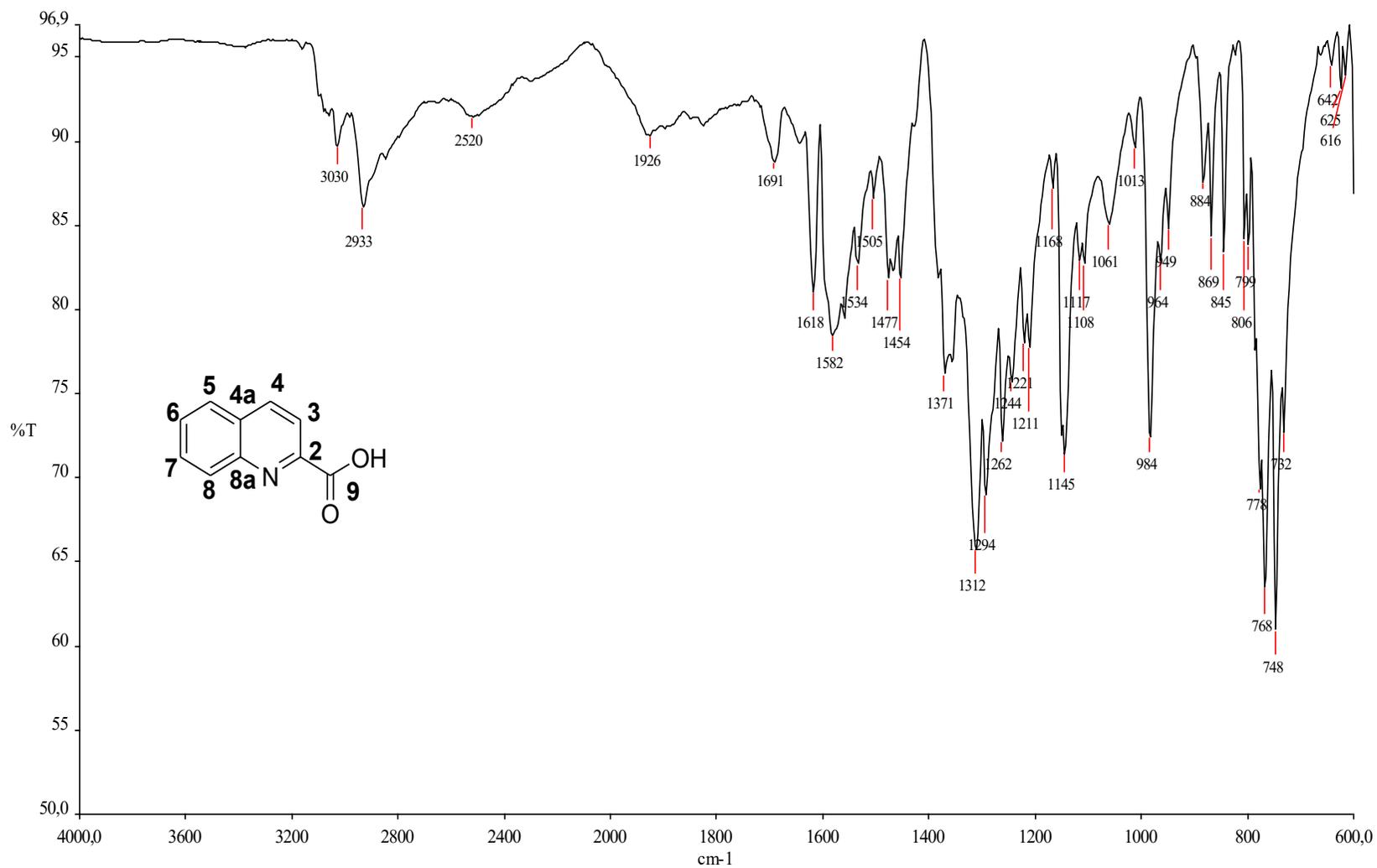


FIGURA 20 - Espectro de RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD, δ) de **7**.

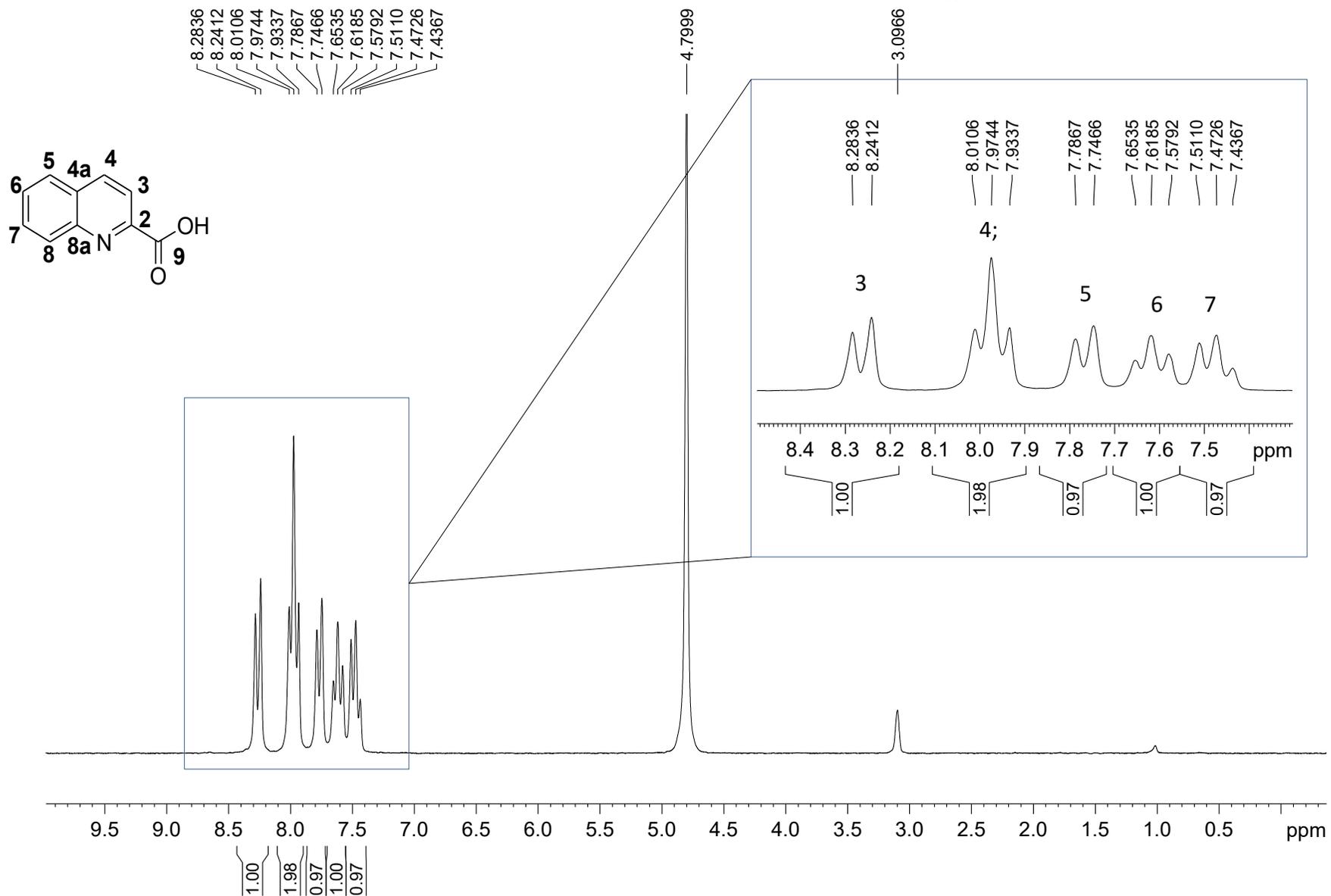


FIGURA 21 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD , δ) de 7.

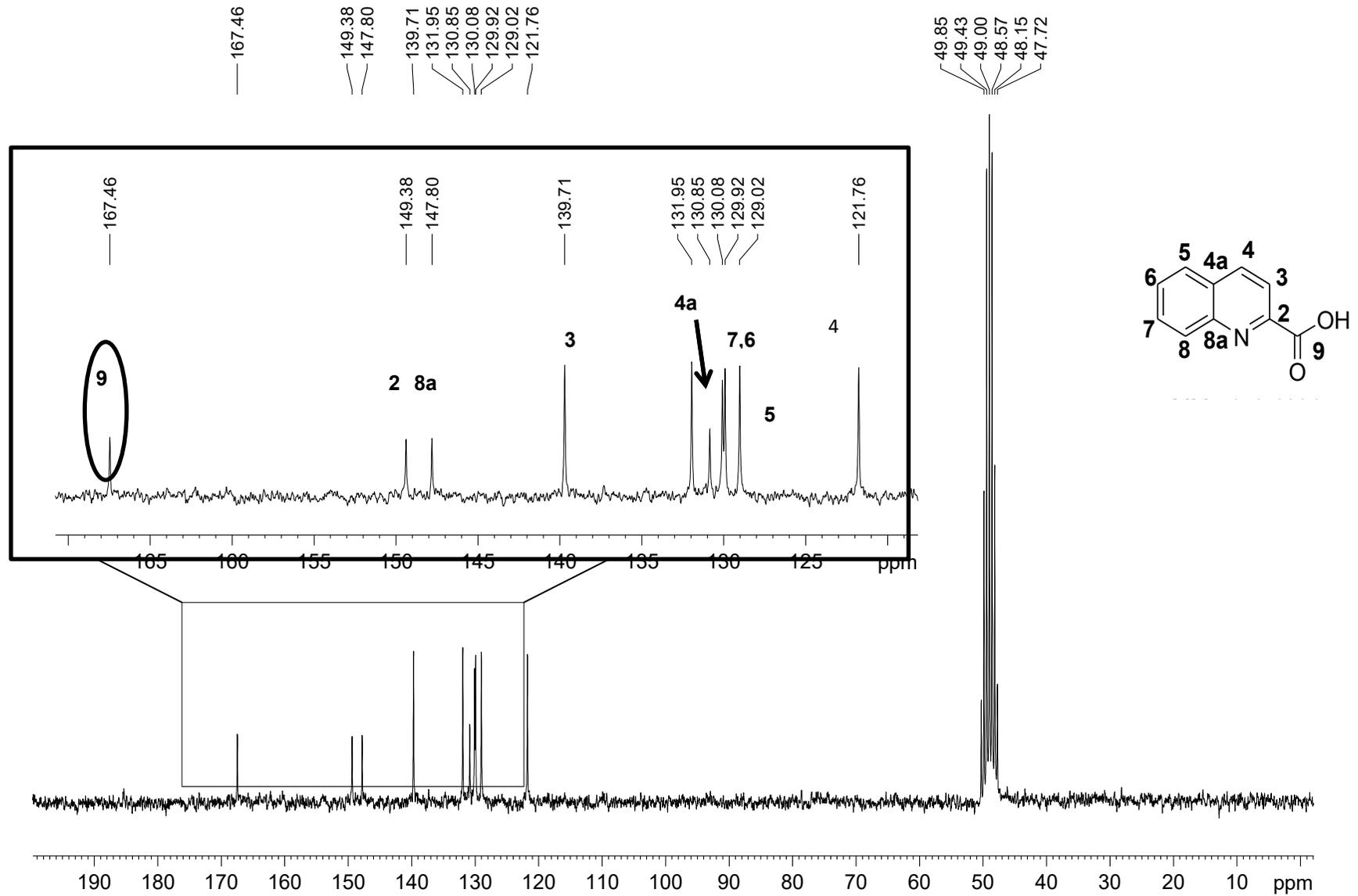


FIGURA 22 - Espectro de RMN DEPT 135 (50 MHz, CD₃OD, δ) de **7**.

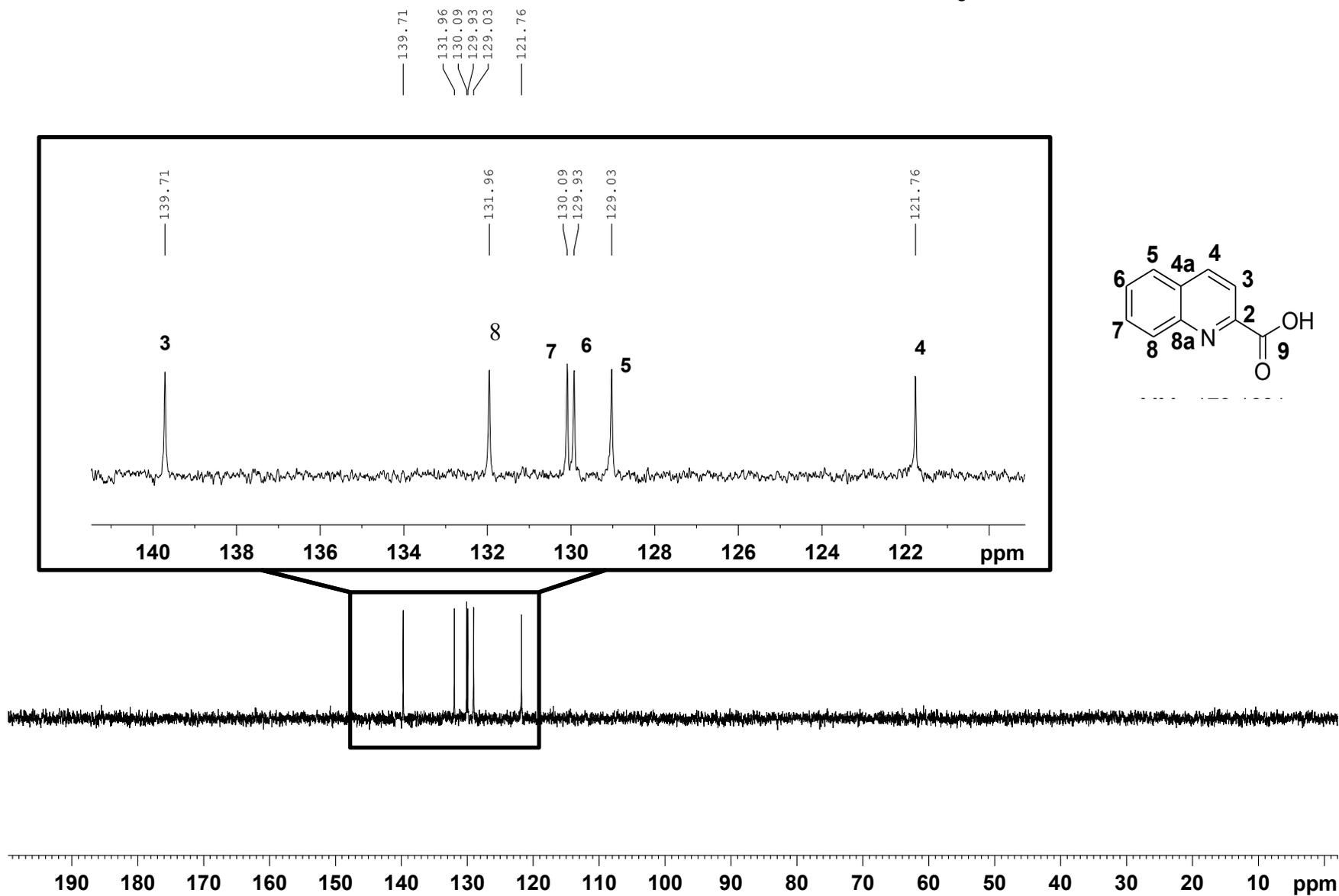


FIGURA 23 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CD₃OD, δ) de **7**.

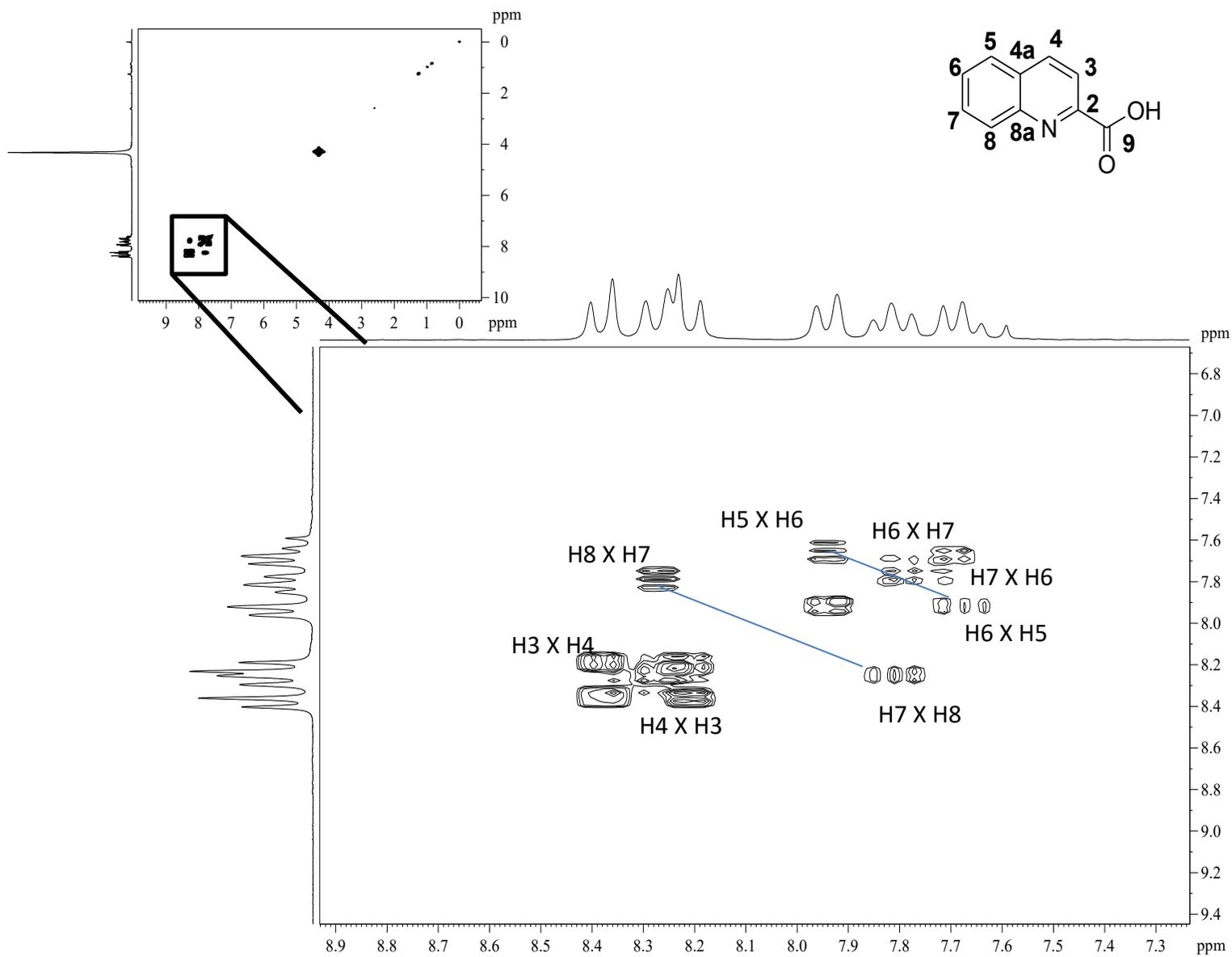


FIGURA 24 – Espectro de massas (IES+, m/z) de 7.

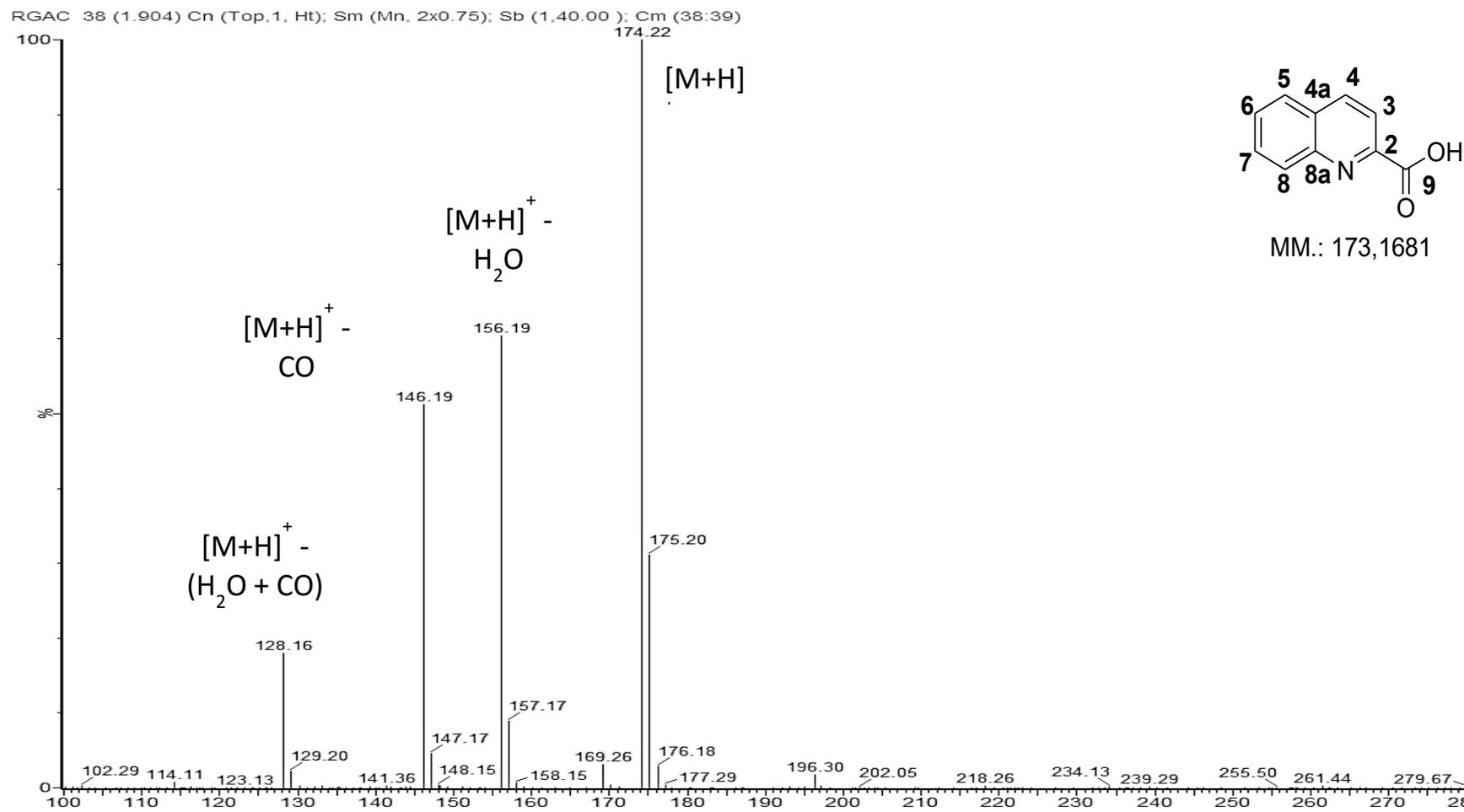


FIGURA 26 - Espectro no Infravermelho ($4000 - 650 \text{ cm}^{-1}$) de **8**.

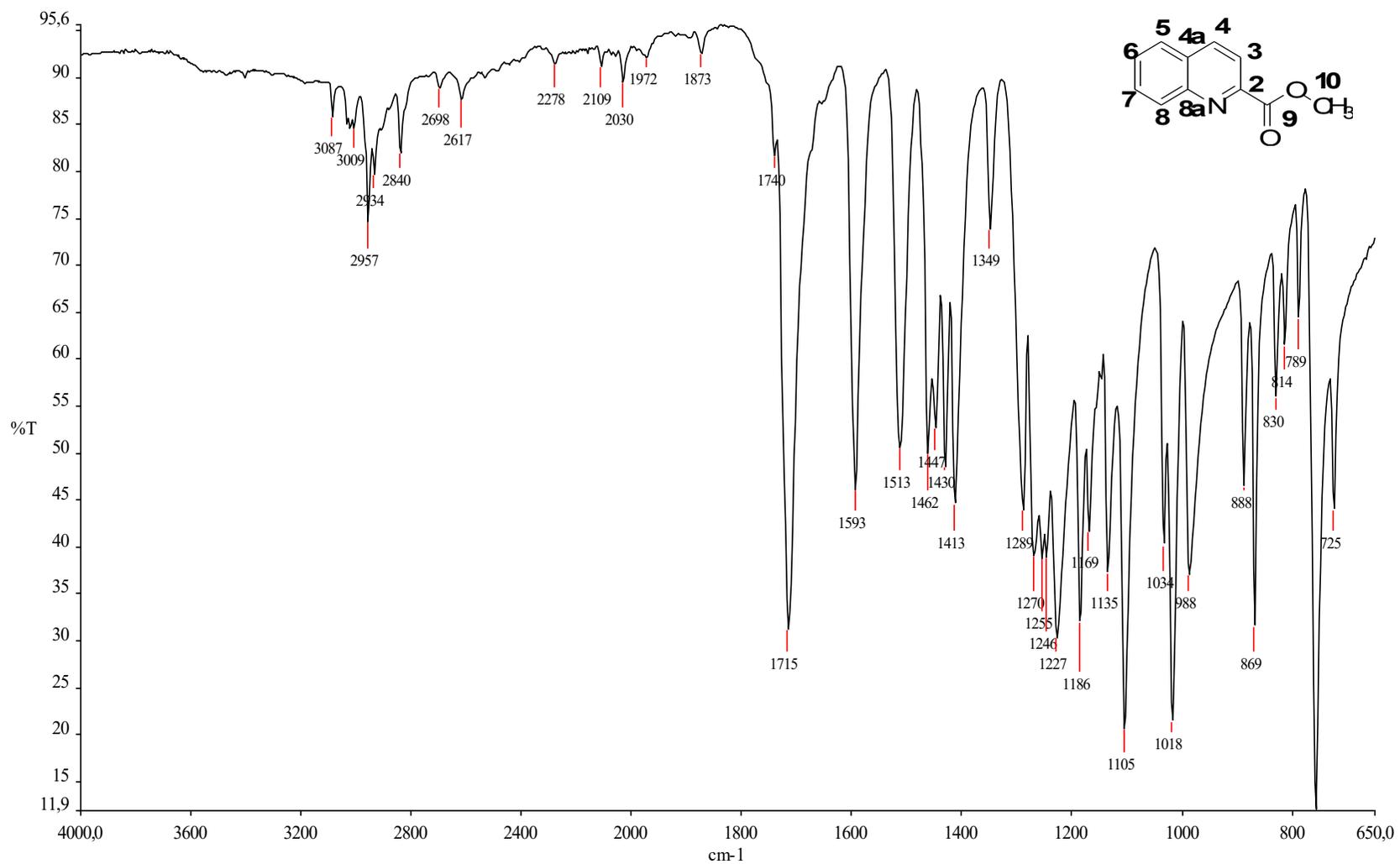


FIGURA 27 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) de **8**.

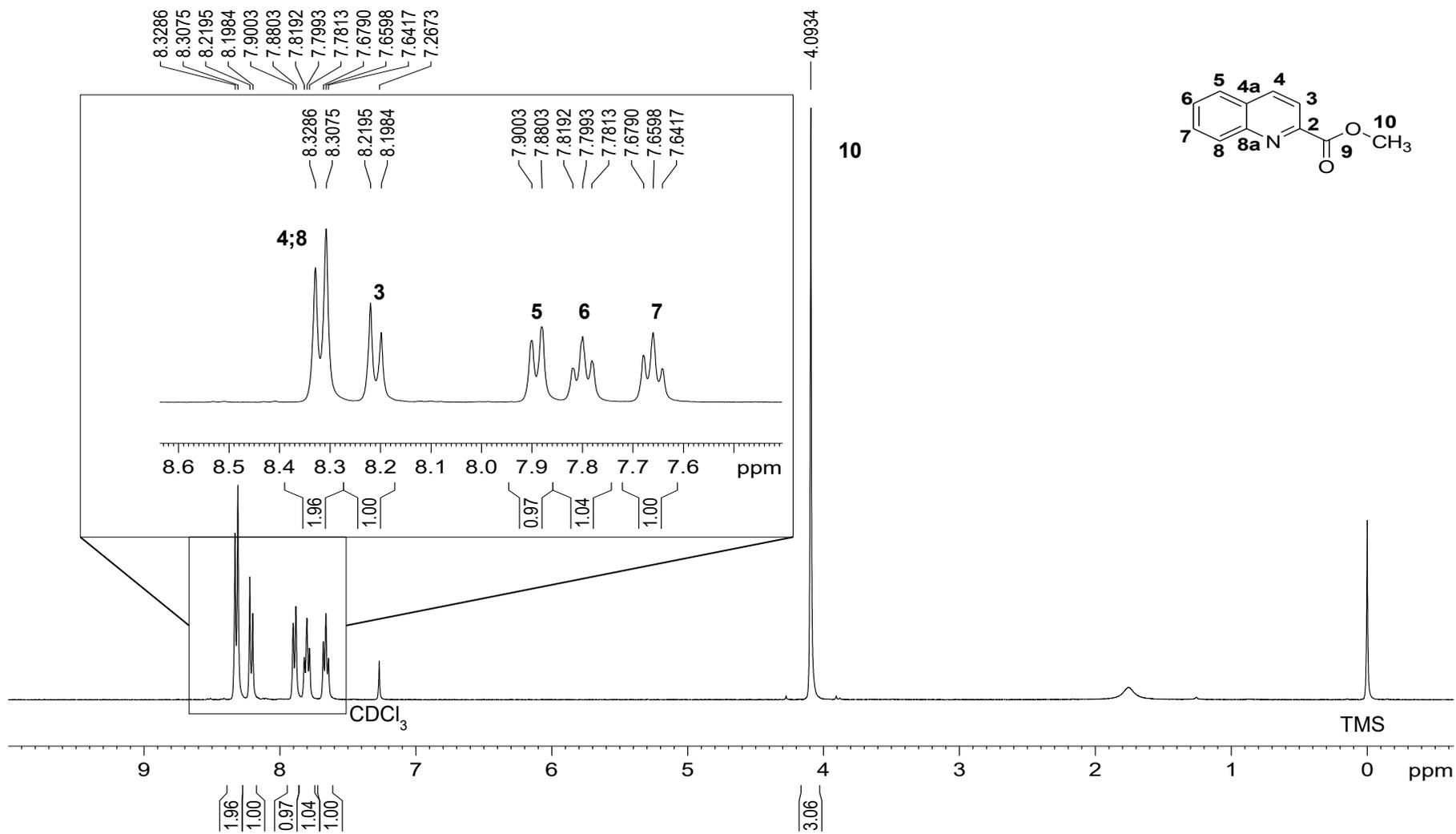


FIGURA 28 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **8**.

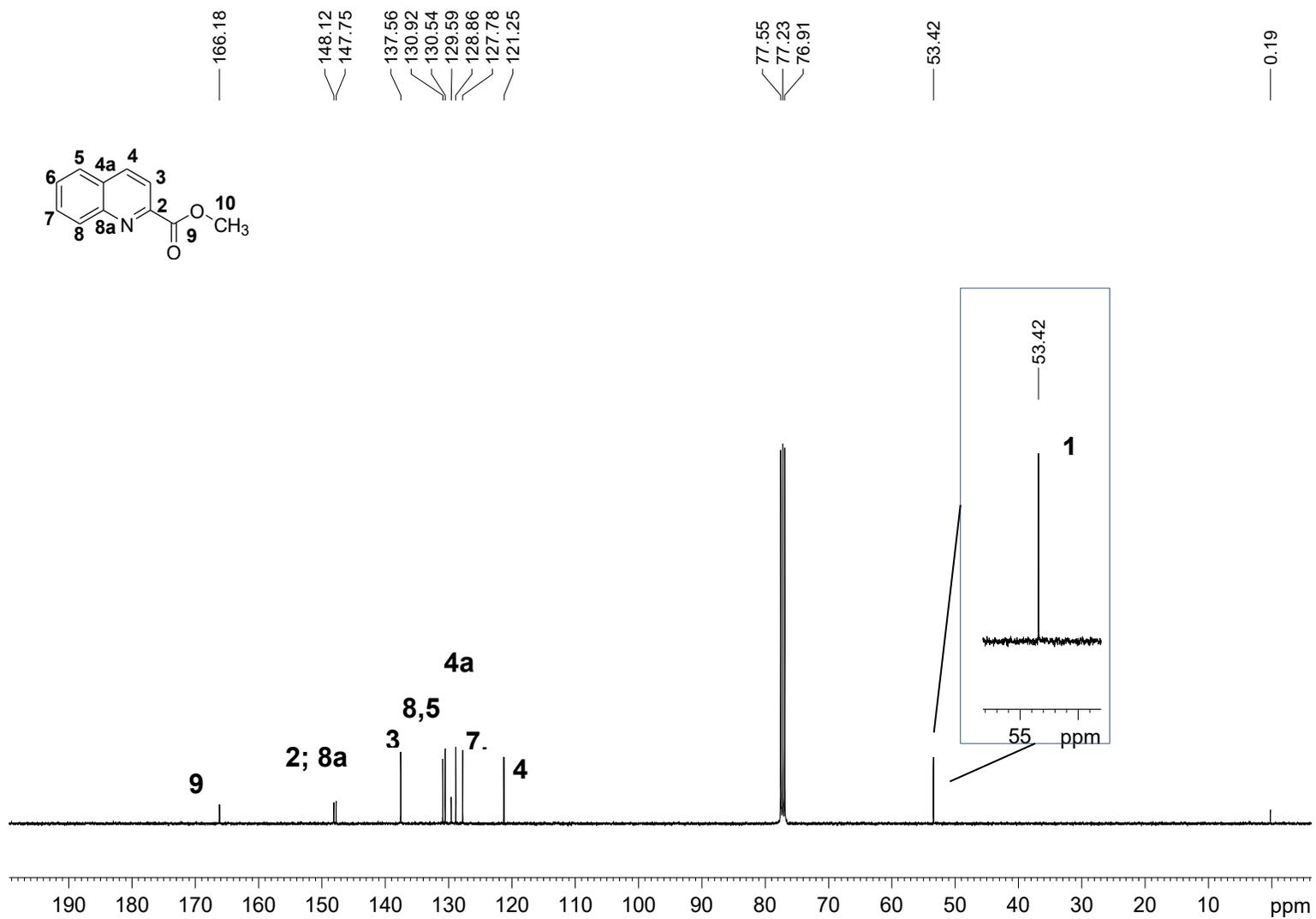


FIGURA 29 - Espectro de DEPT 135(100 MHz, CDCl₃, δ) de **8**.

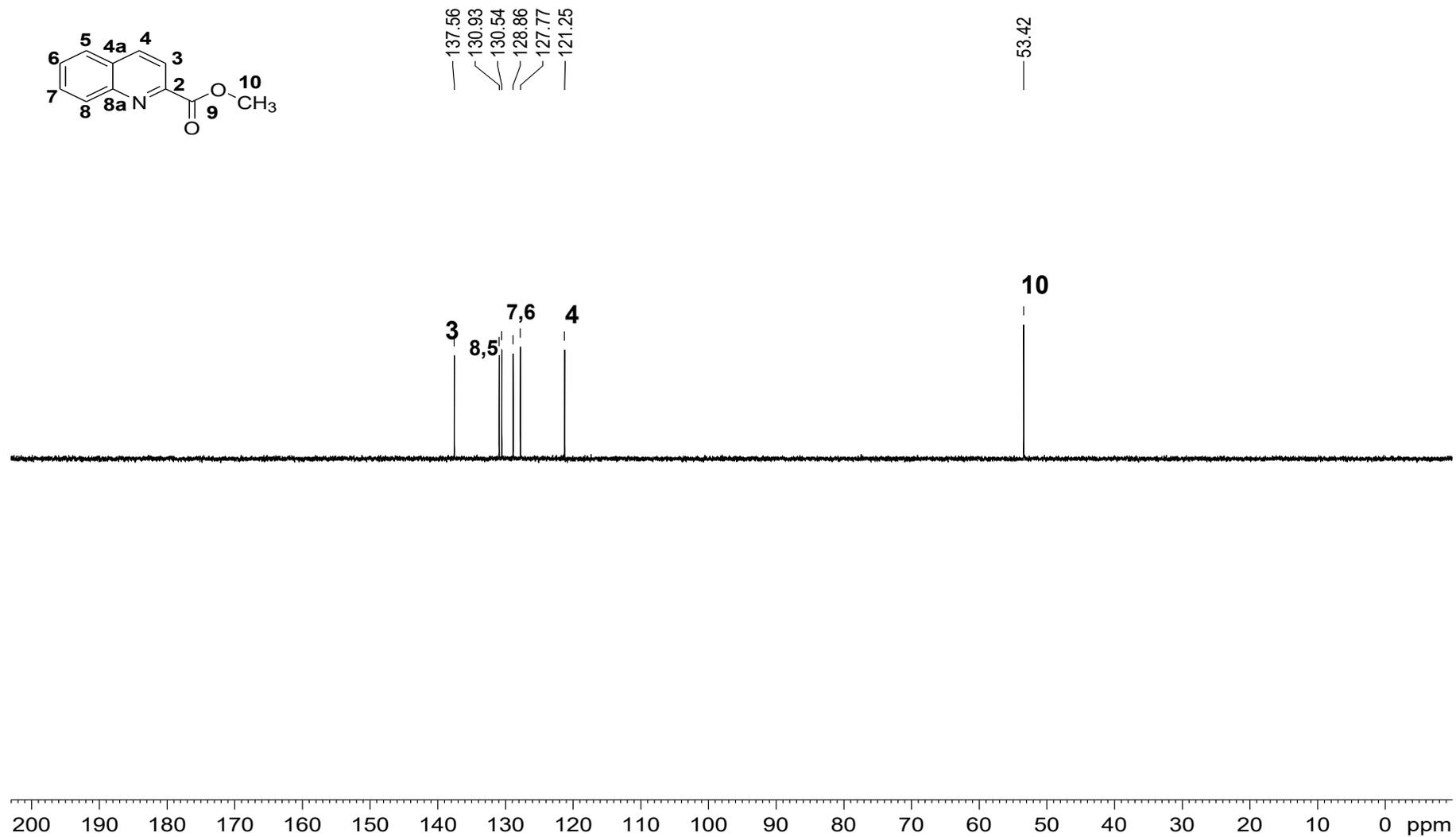


FIGURA 30 - Espectro de massas (IES+, m/z) de **8**.

RGMeP 14 07 14

QBB1109

JACR

RGMeP 14 07 14 84 (4.239) Cn (Top, 1, Ht); Sm (Mn, 2x0.75); Sb (1,40.00); Cm (83:90)

1: Scan ES+
1.33e8

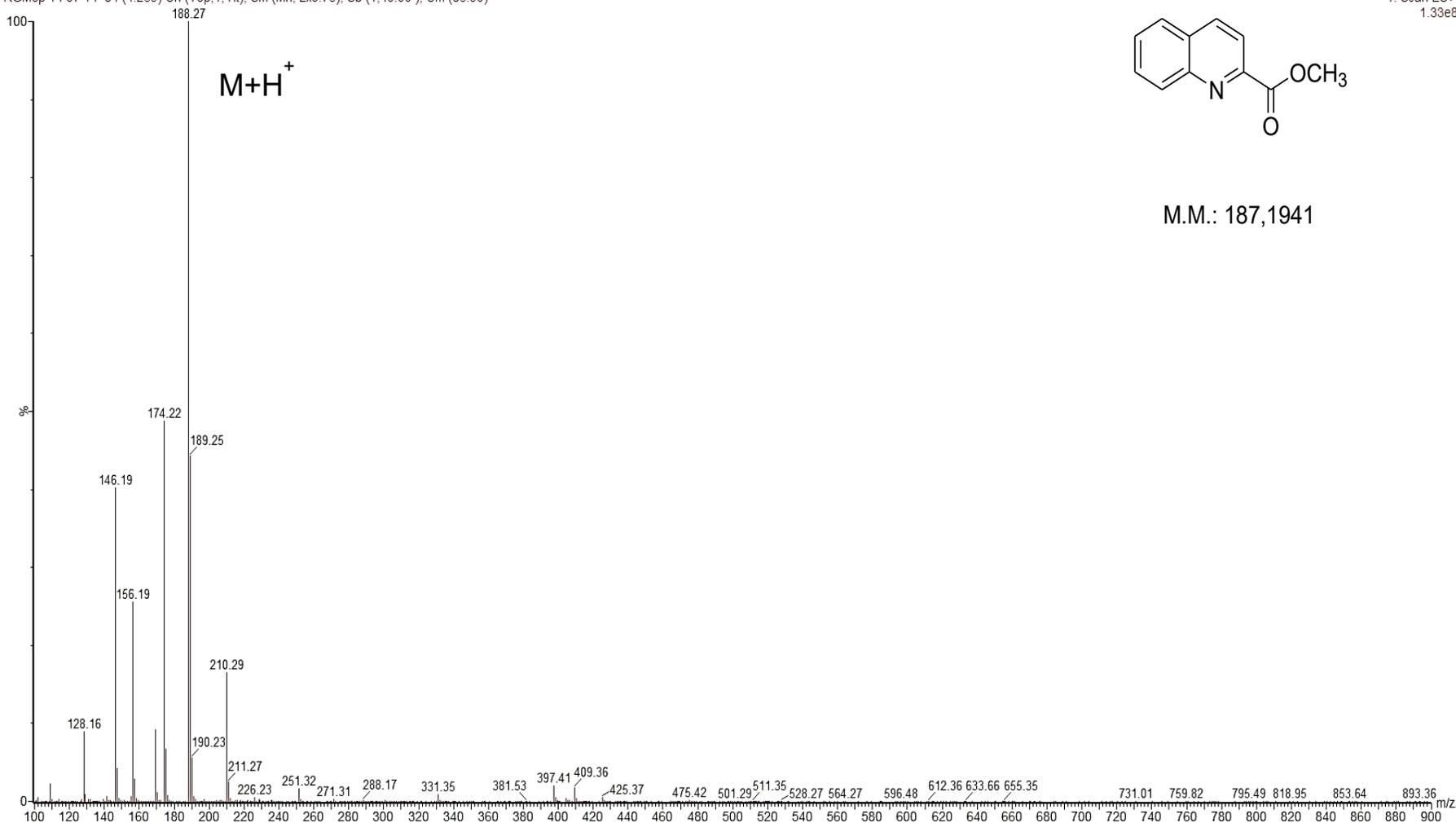


FIGURA 32- Espectro no Infravermelho (4000 – 650 cm^{-1}) de **9**.

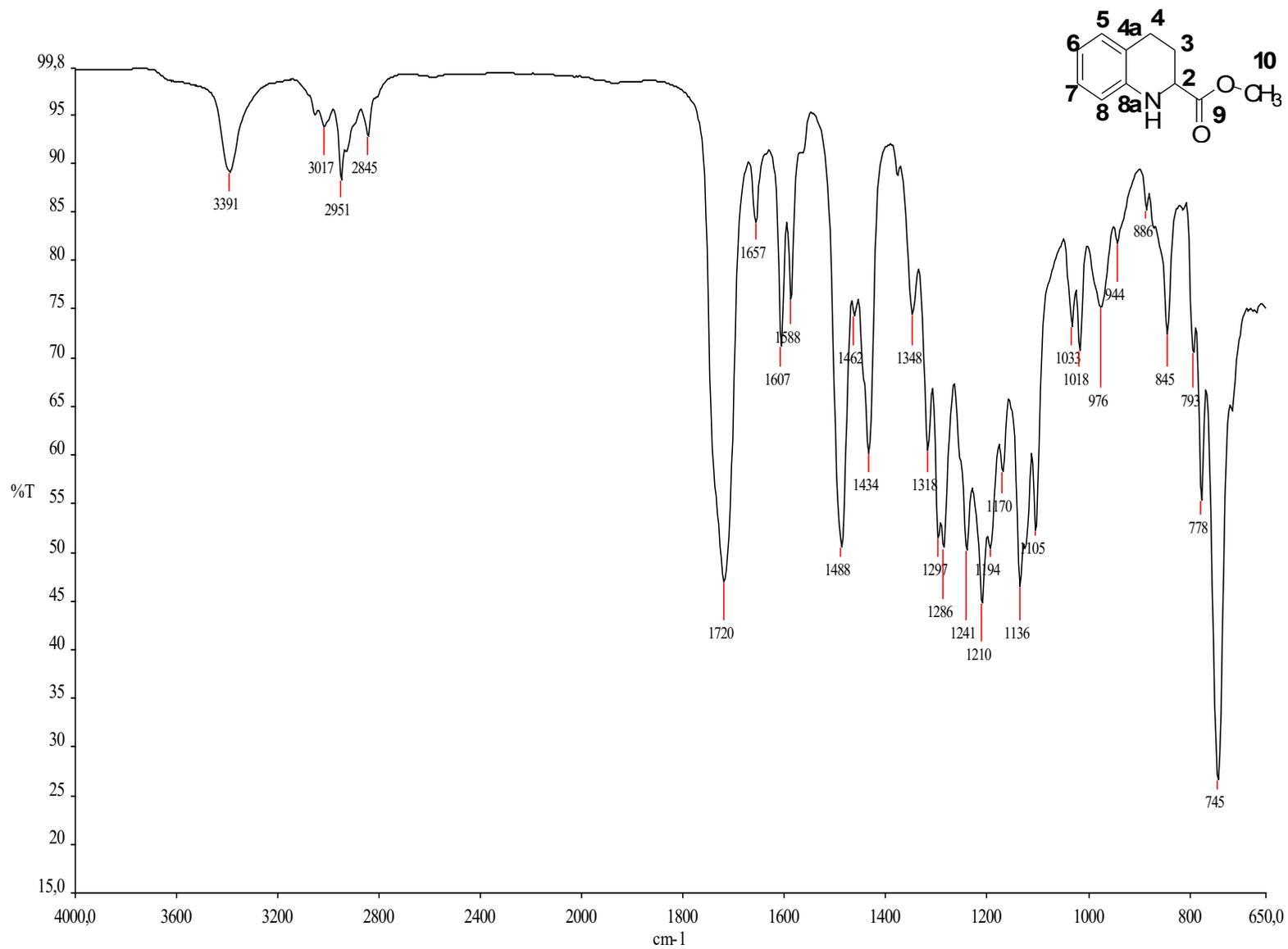


FIGURA 33 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) de **9**.

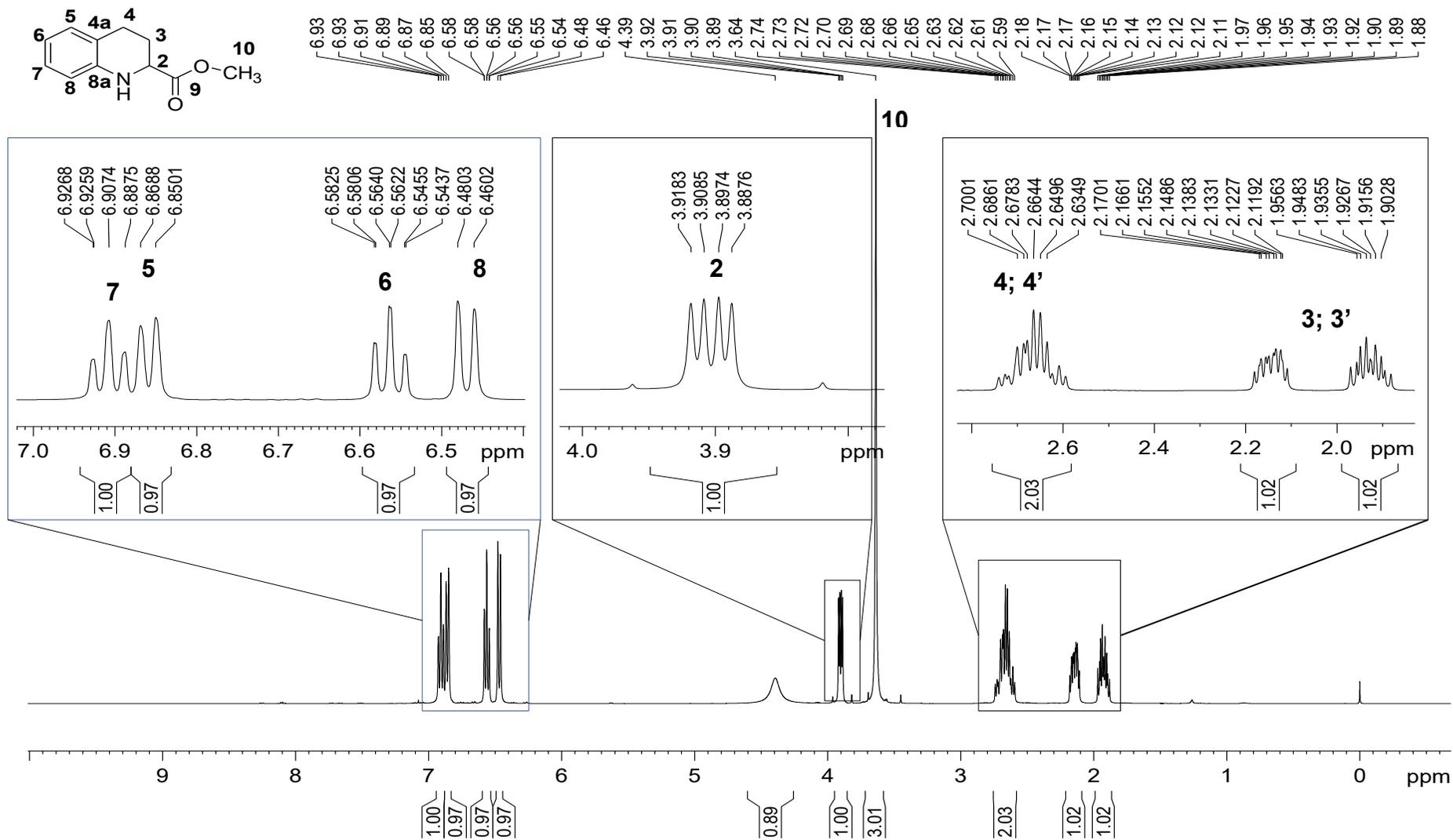


FIGURA 34 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **9**.

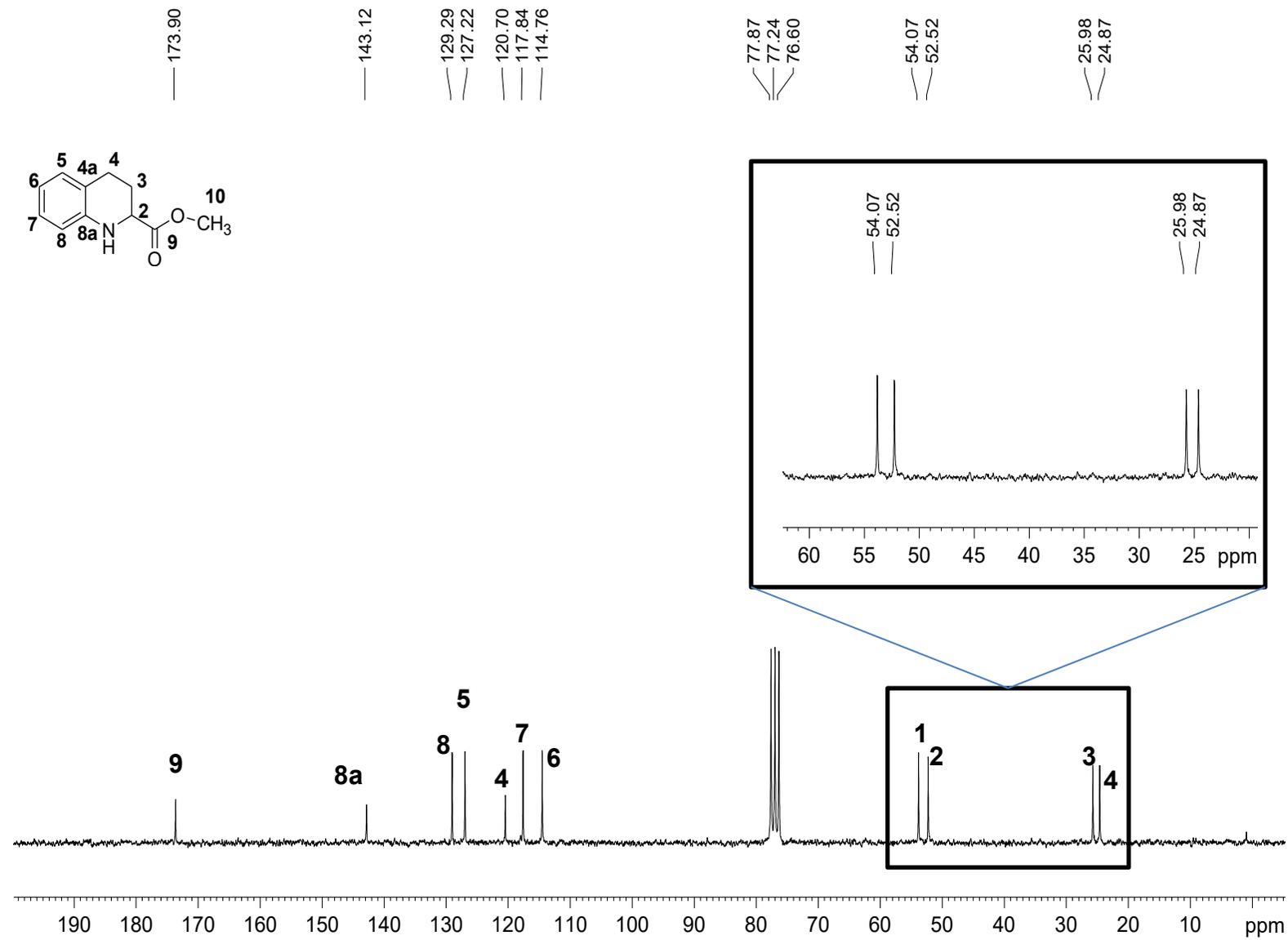


FIGURA 35 - Espectro de DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **9**.

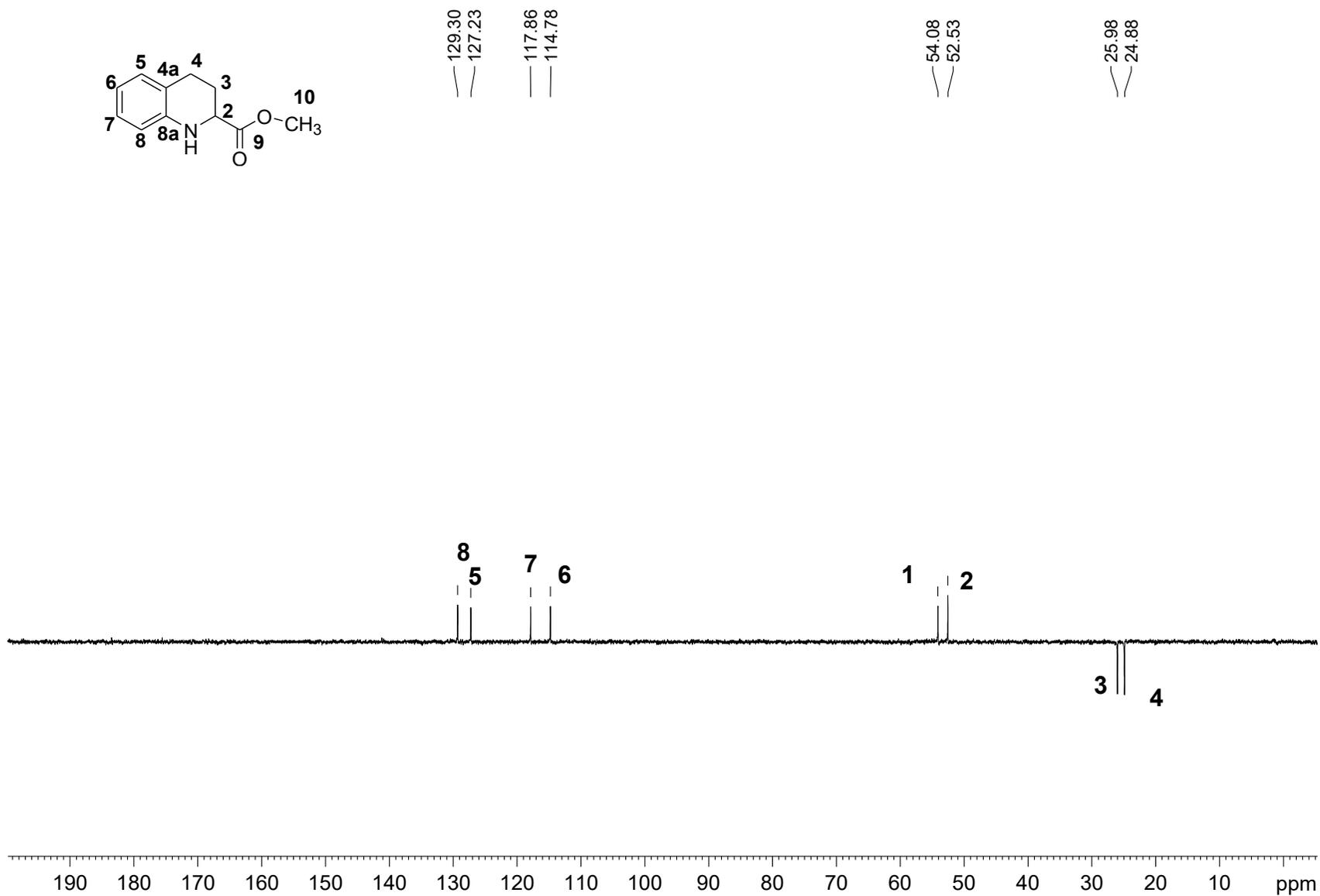


FIGURA 36 - Espectro no Infravermelho (4000 – 650 cm^{-1}) de **10**.

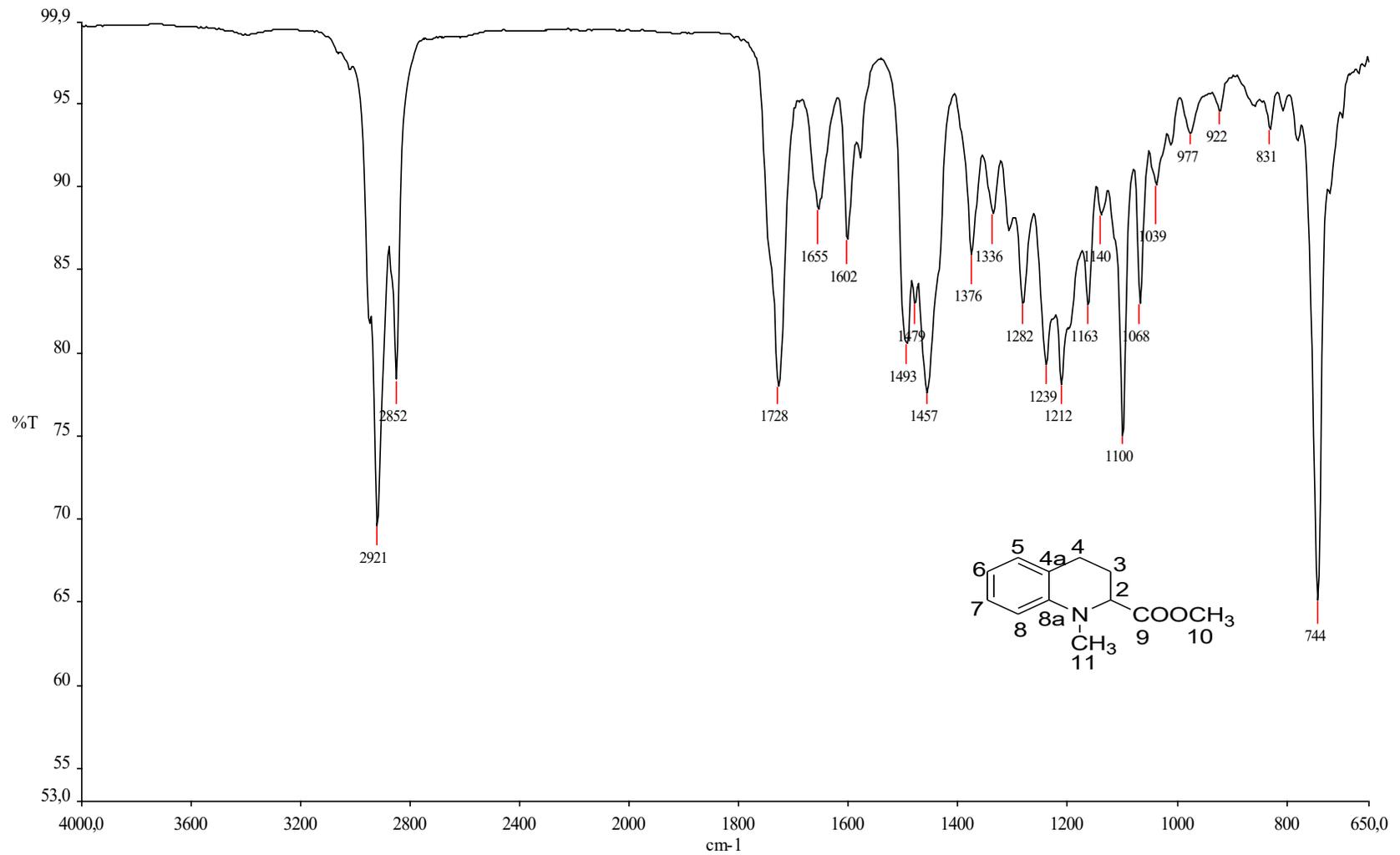


FIGURA 37 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) de 10.

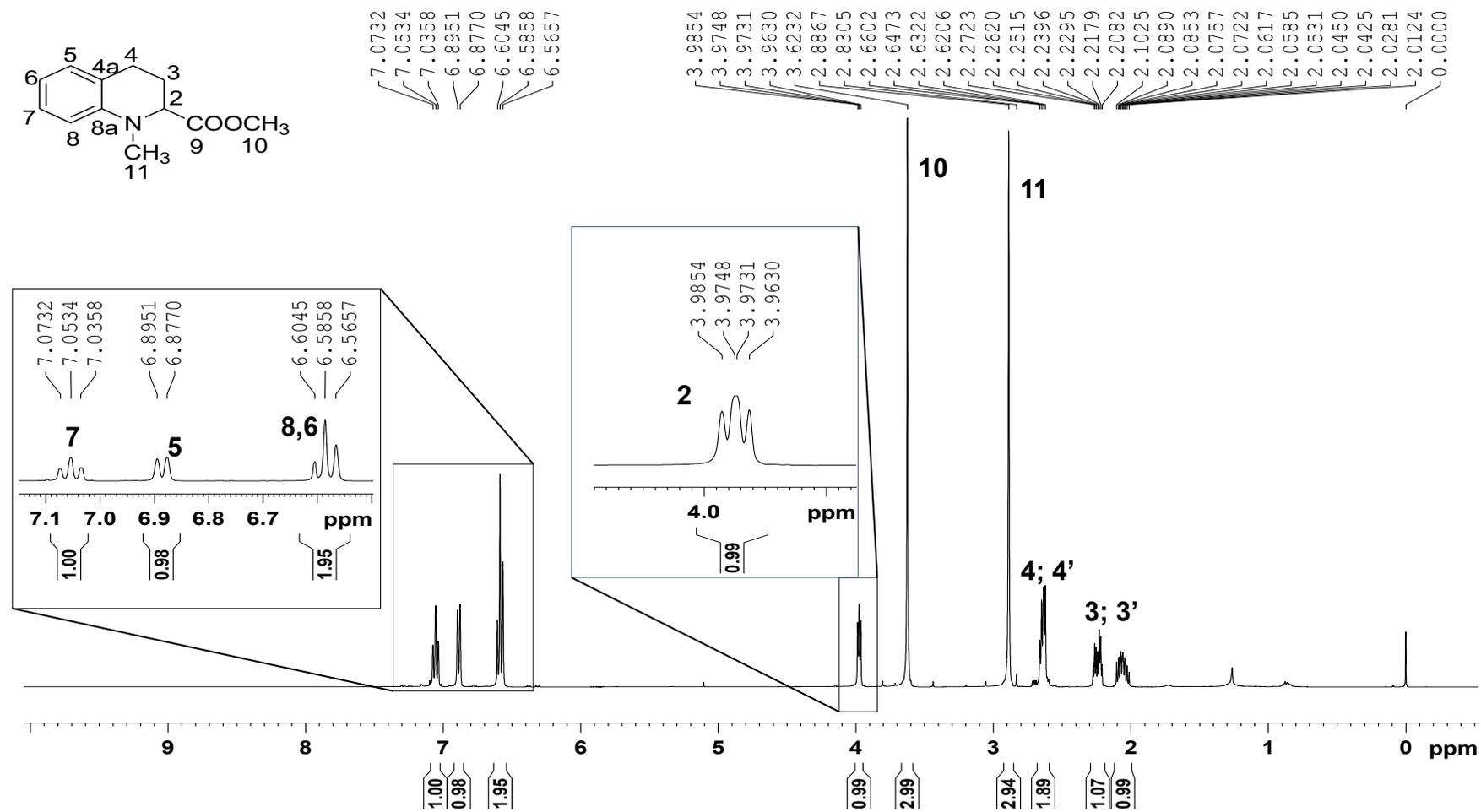


FIGURA 38 - Espectro de RMN ^1H (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **10**.

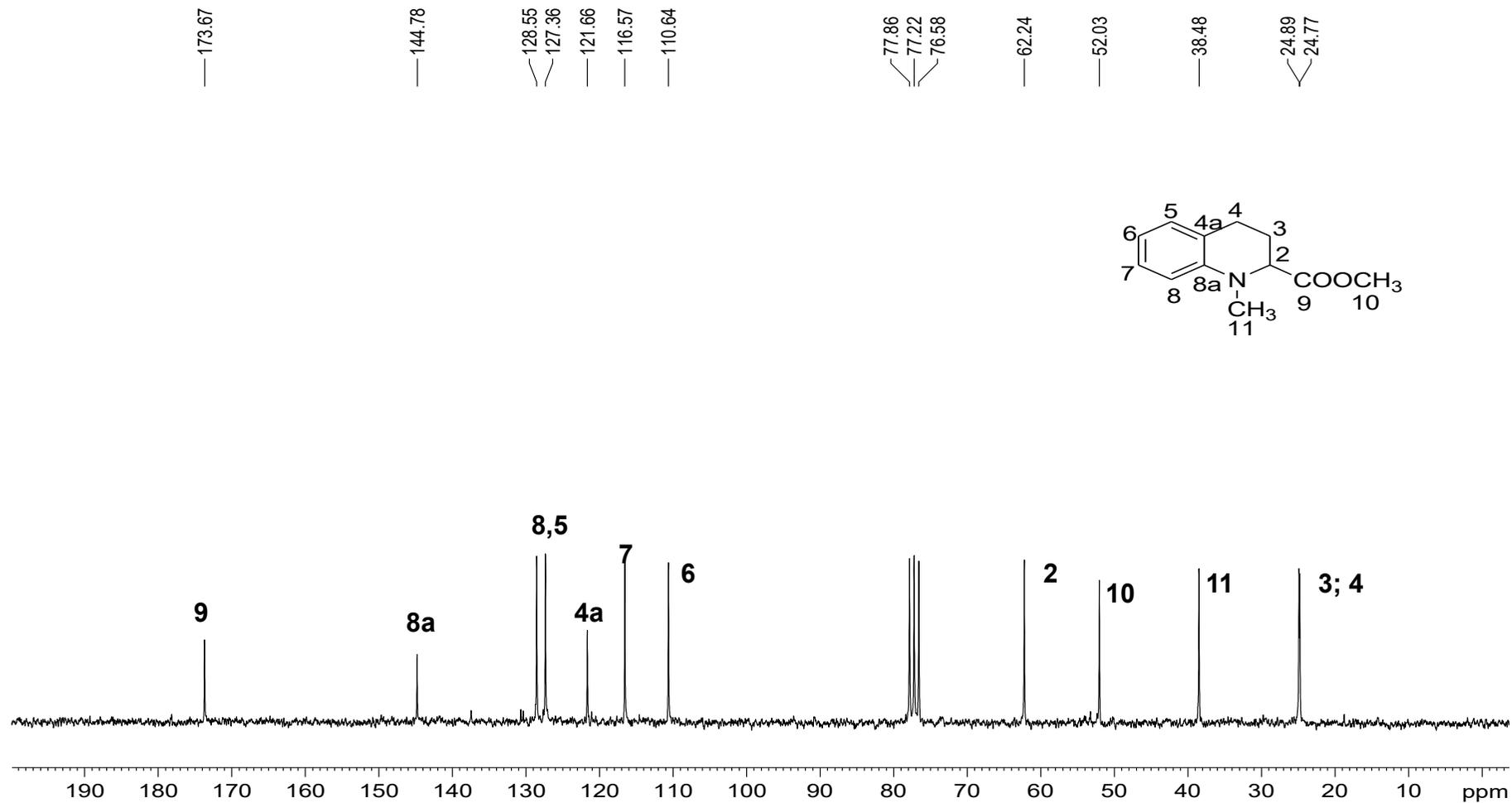


FIGURA 39 - Espectro de DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **10**.

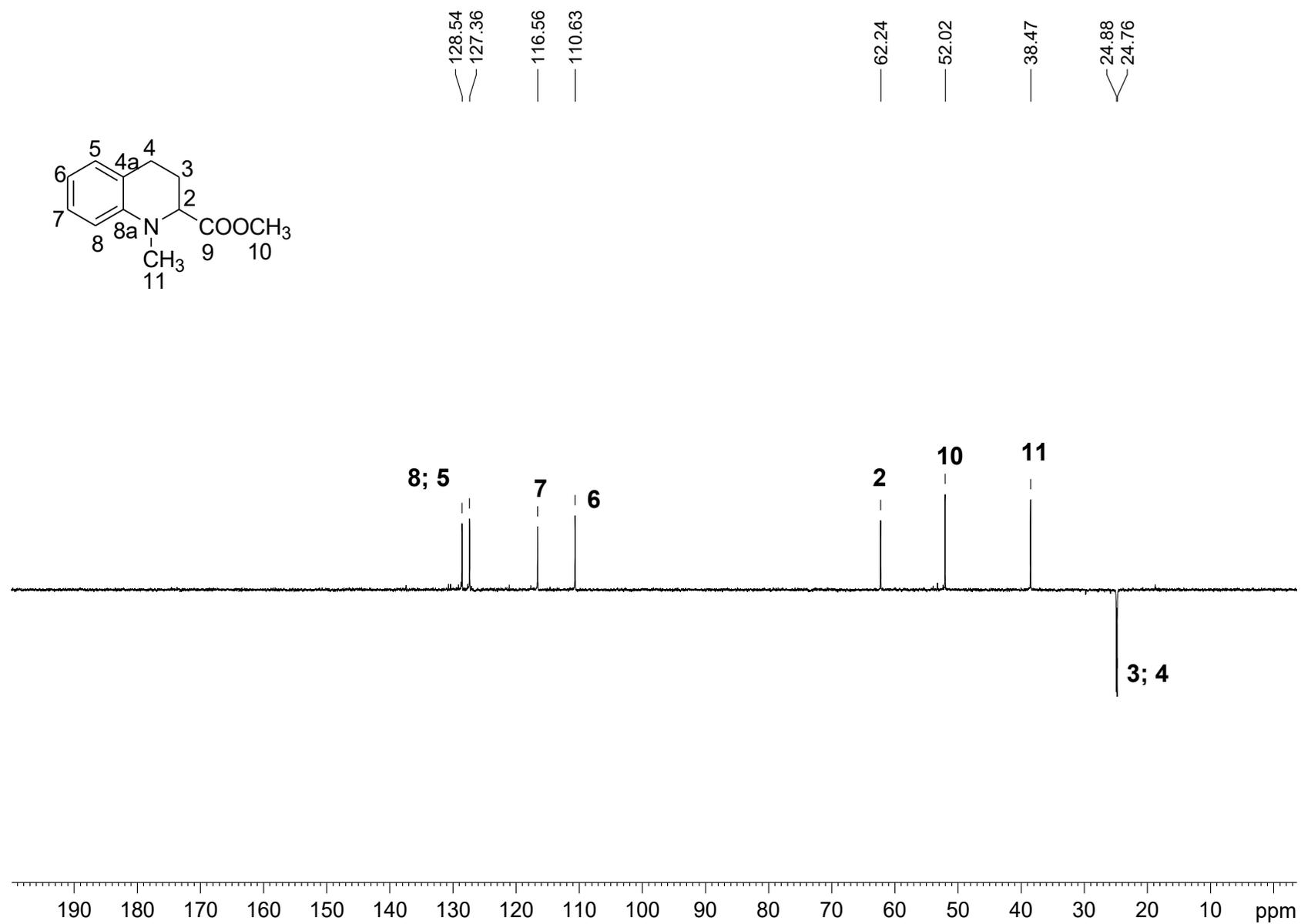


FIGURA 40 - Espectro no Infravermelho (4000 – 650 cm^{-1}) de **11**.

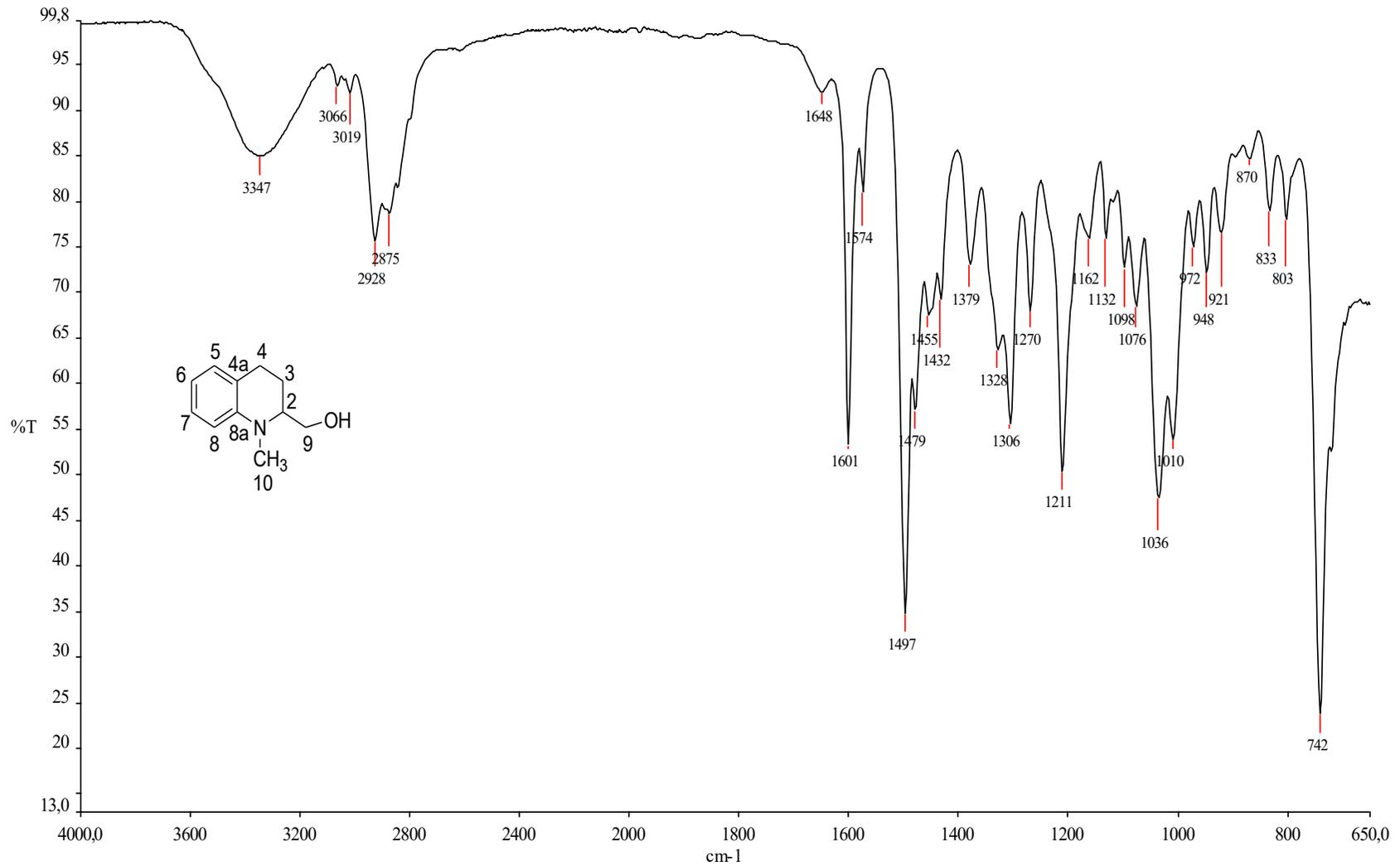


FIGURA 41 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ) de **11**.

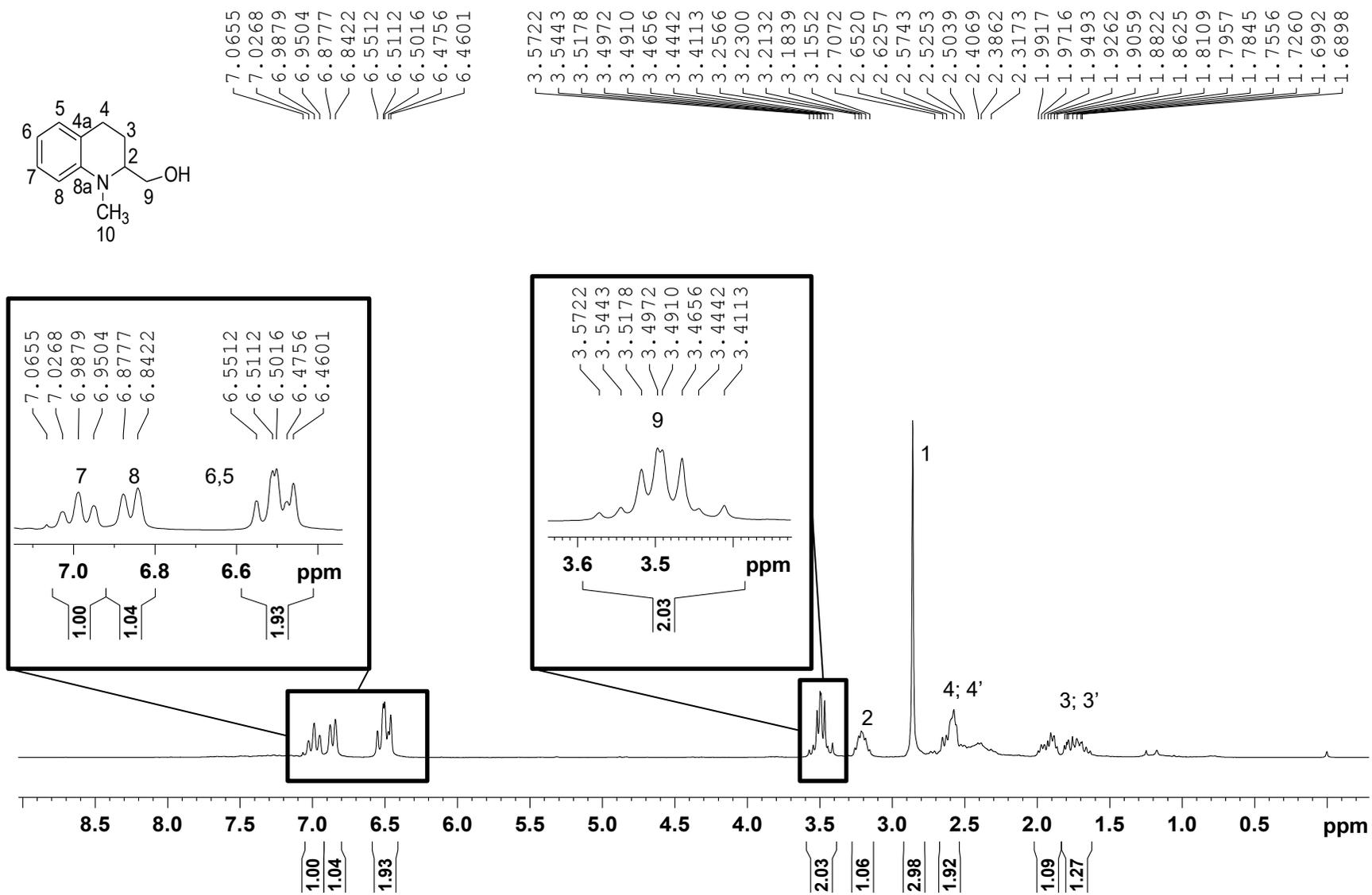


FIGURA 42 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **11**.

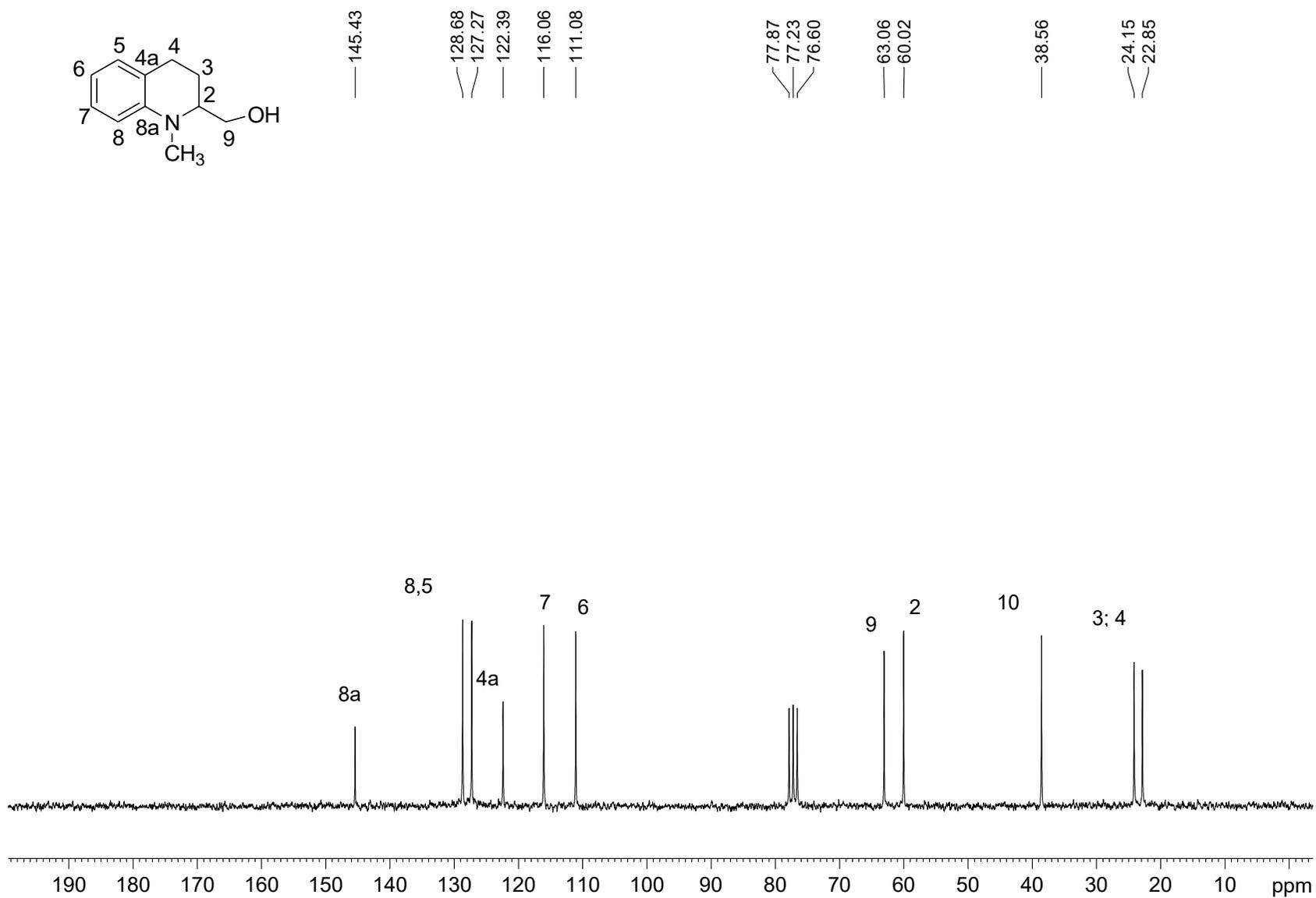


FIGURA 43 - Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **11**.

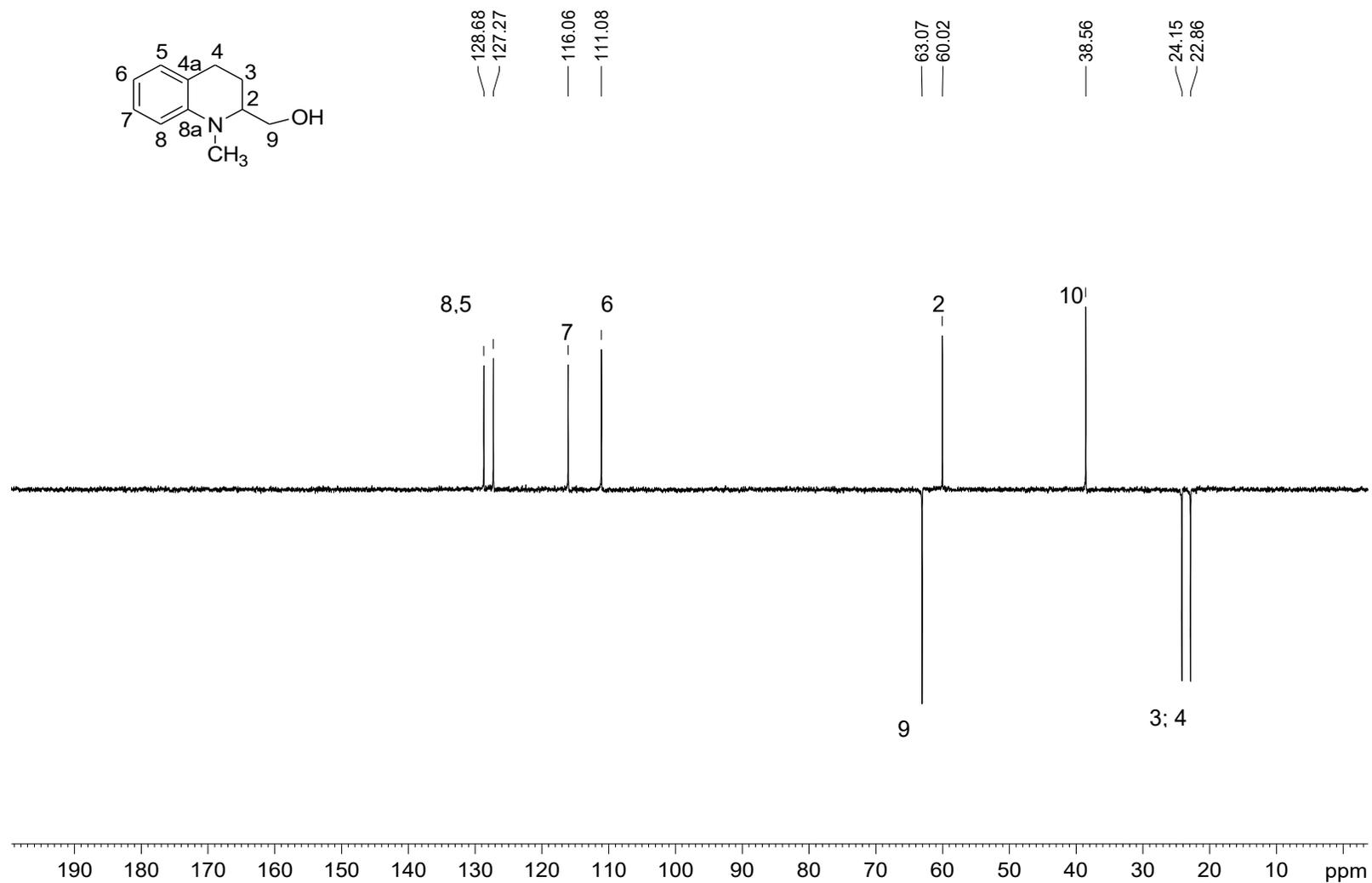


FIGURA 44 - Espectro no Infravermelho ($4000 - 650 \text{ cm}^{-1}$) de **3a**.

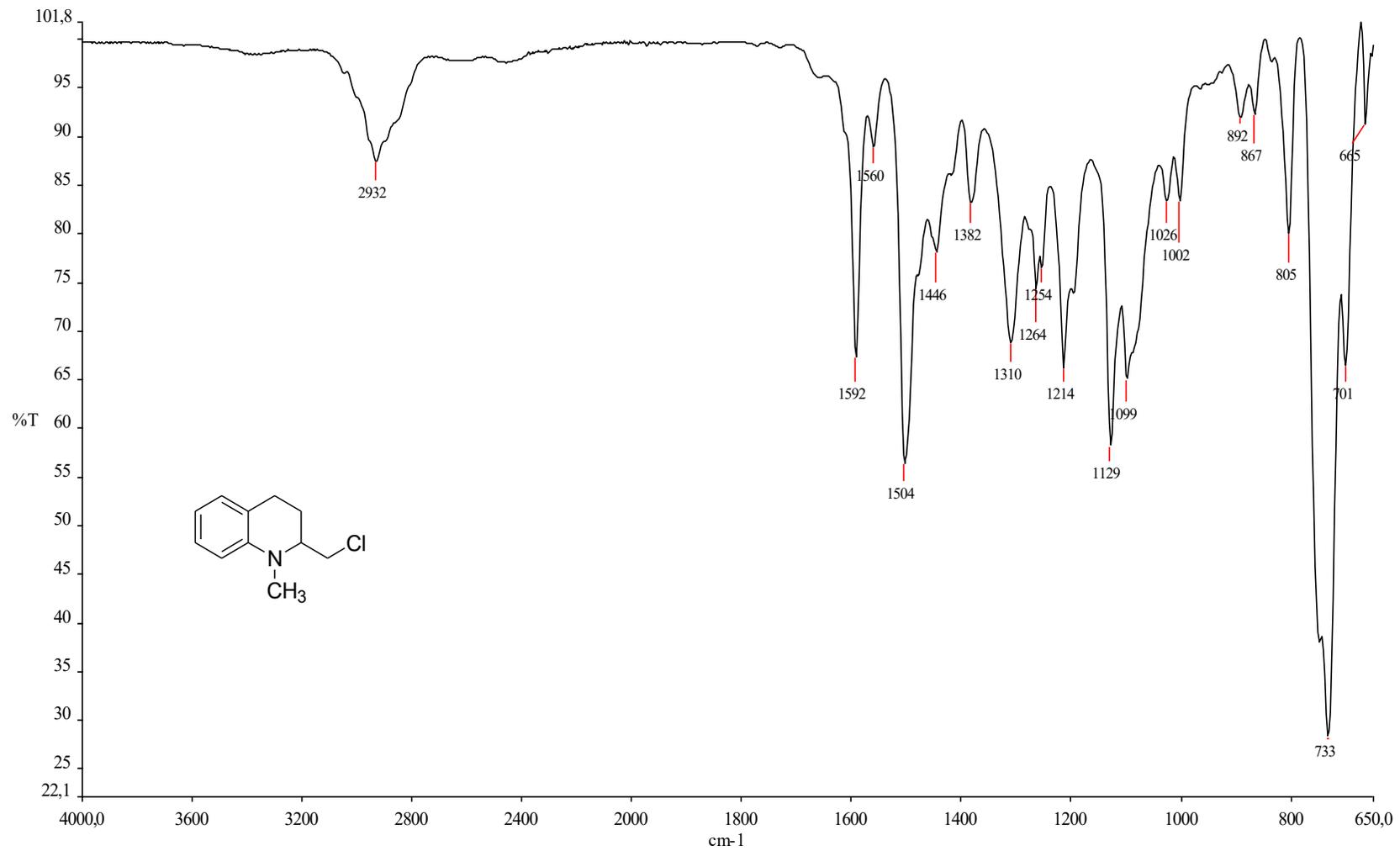


FIGURA 45 - Espectro de RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ) de 3a.

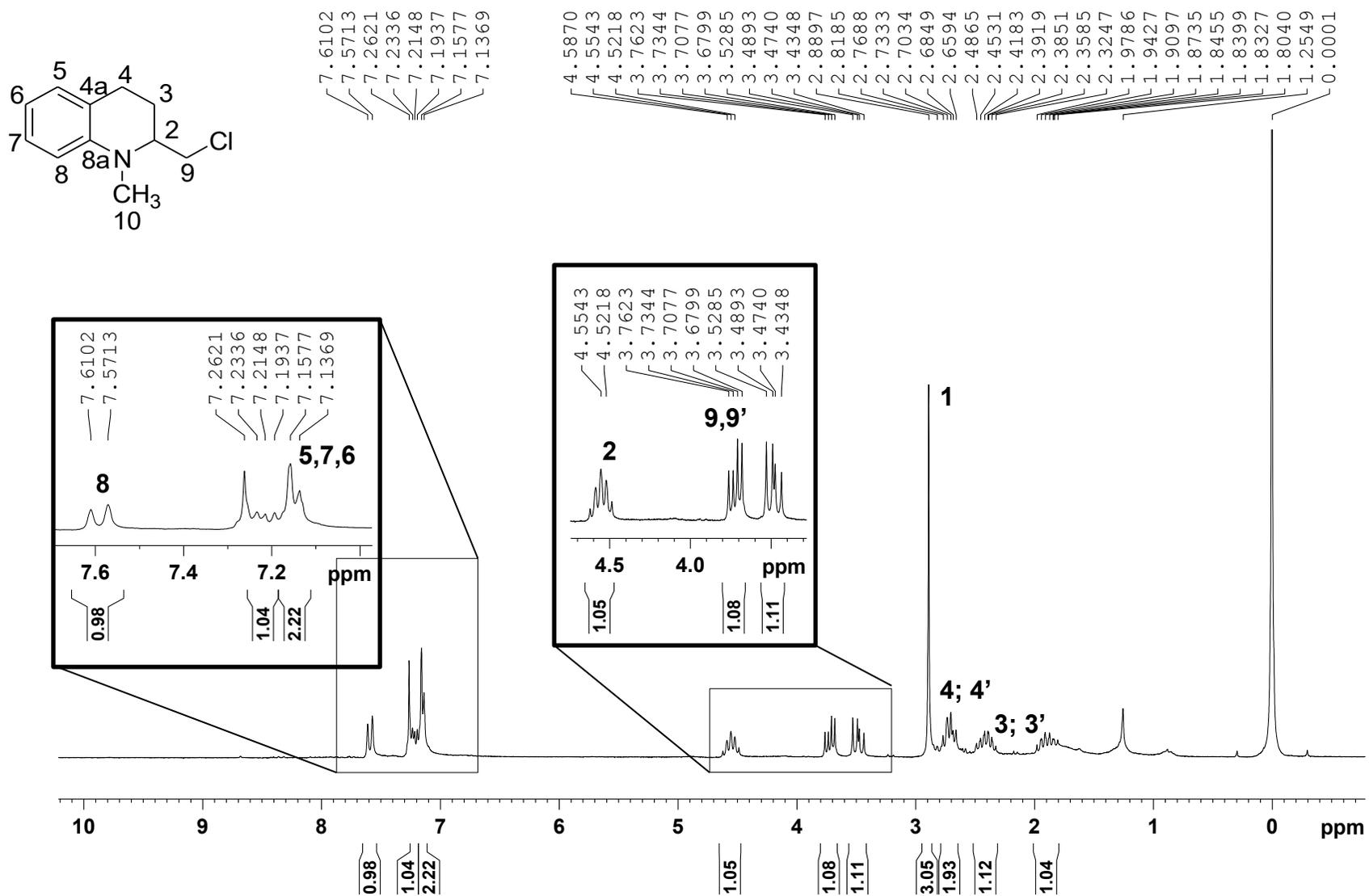


FIGURA 46 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **3a**.

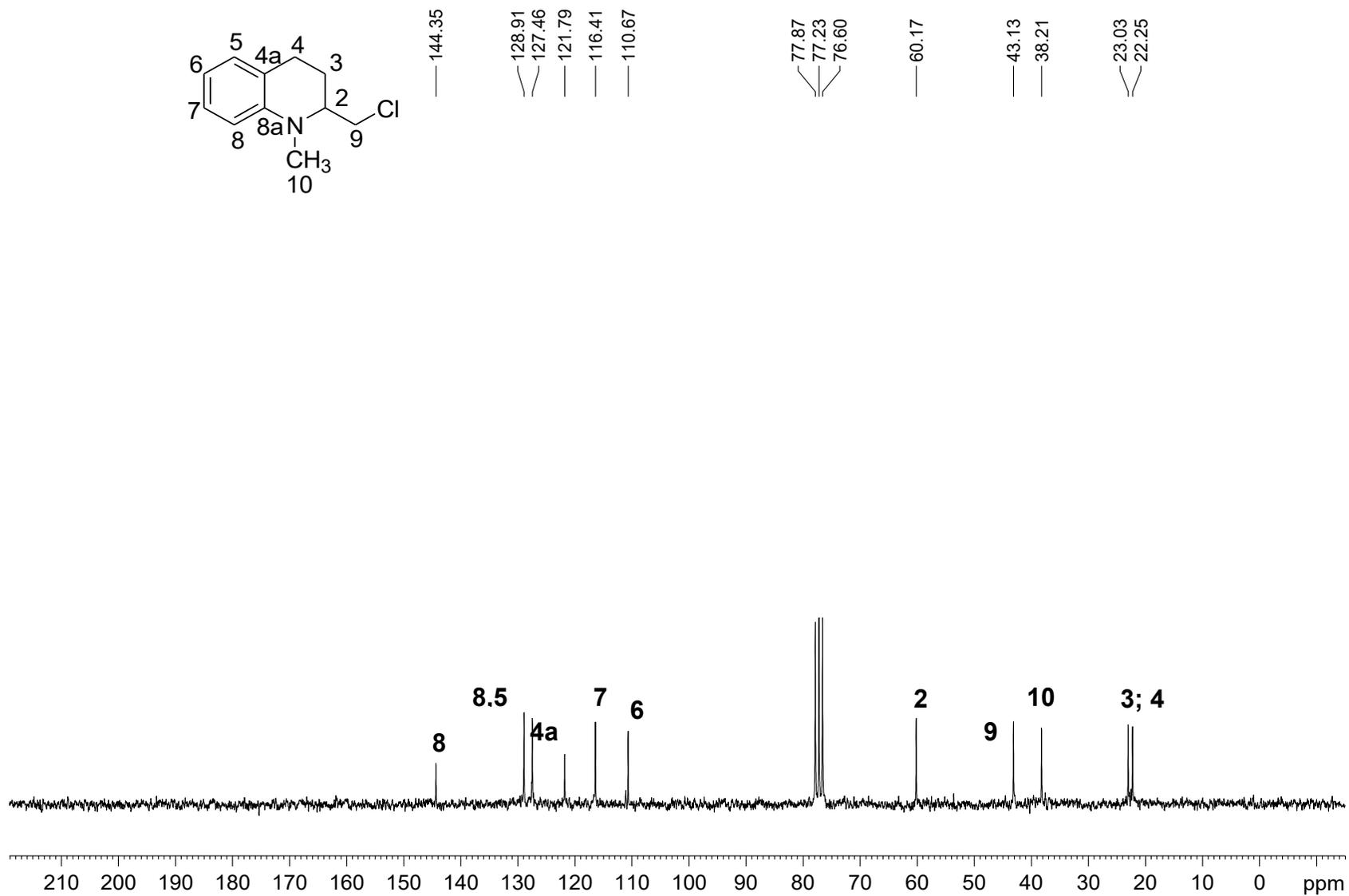


FIGURA 47 - Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **3a**.

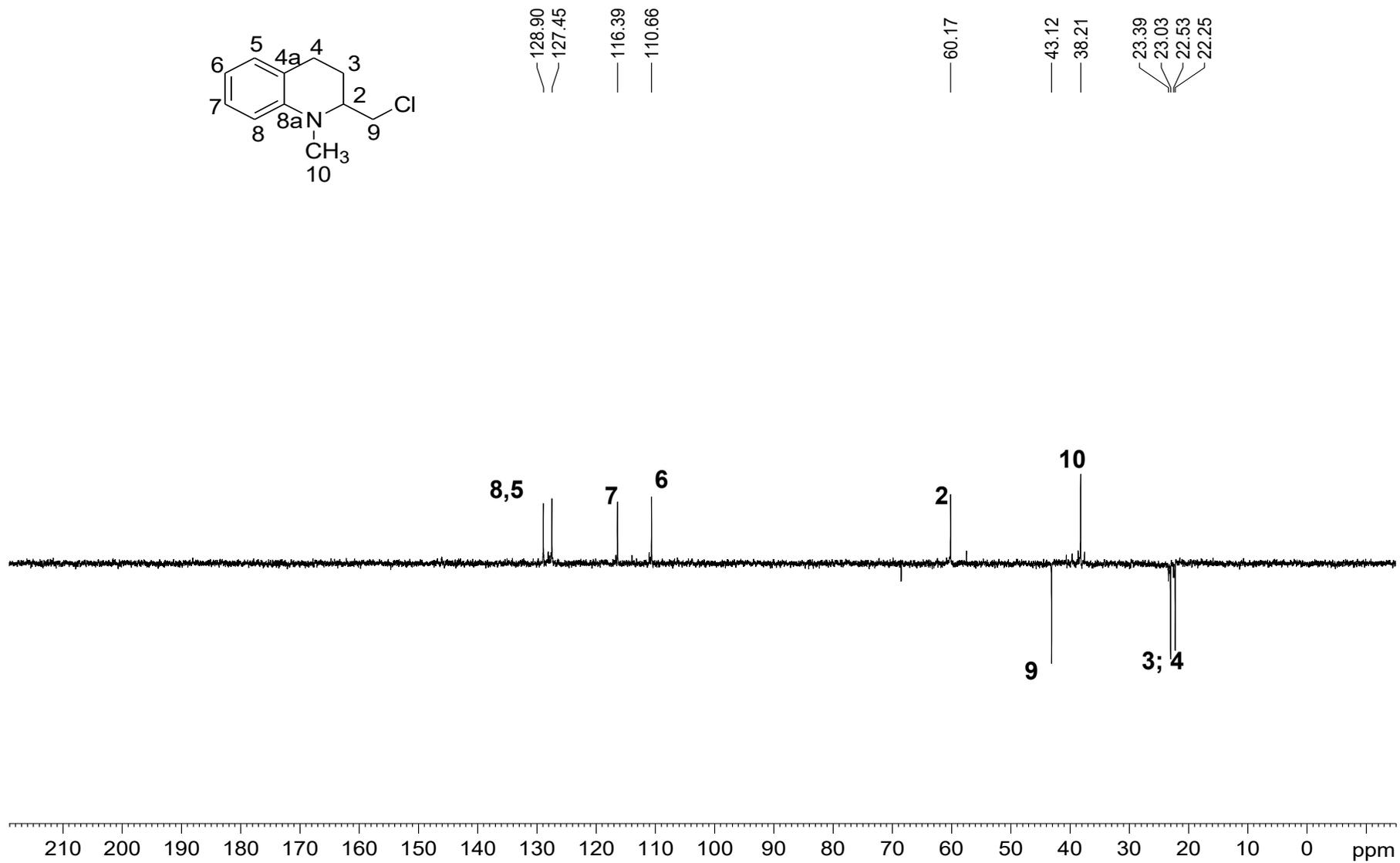


FIGURA 48 - Espectro no Infravermelho ($4000 - 650 \text{ cm}^{-1}$) de **12**.

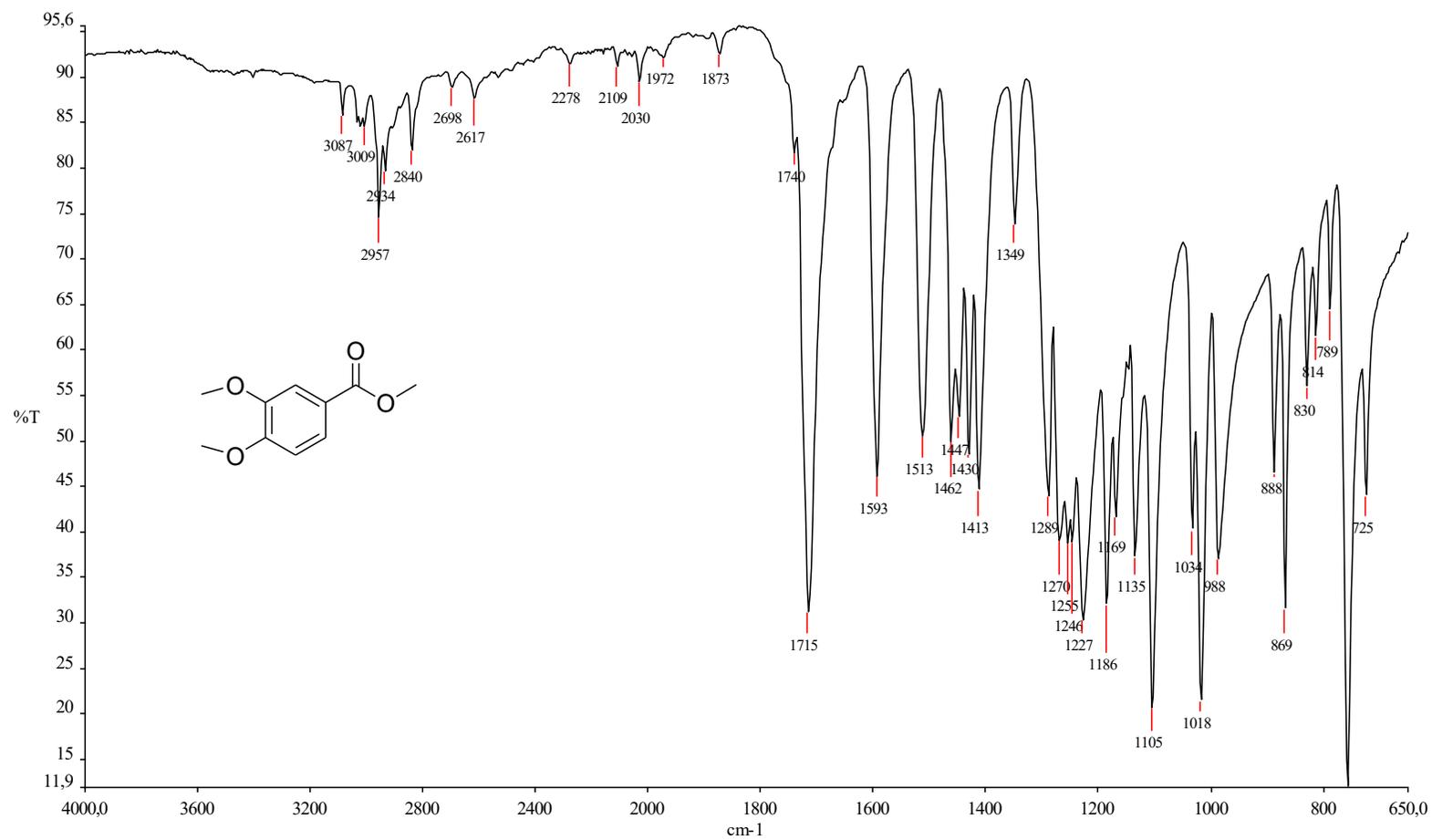


FIGURA 49 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ) de **12**.

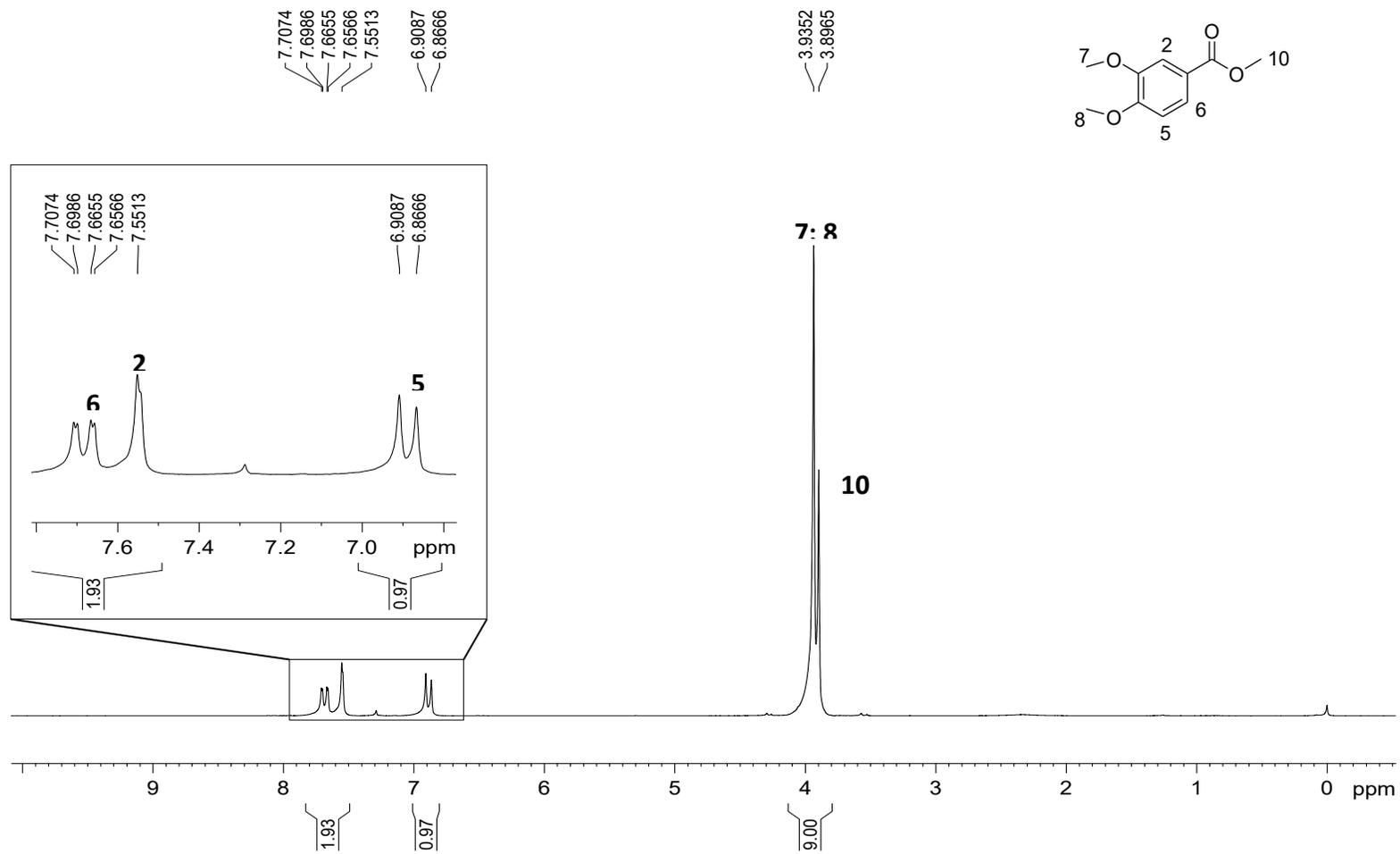


FIGURA 50 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **12**.

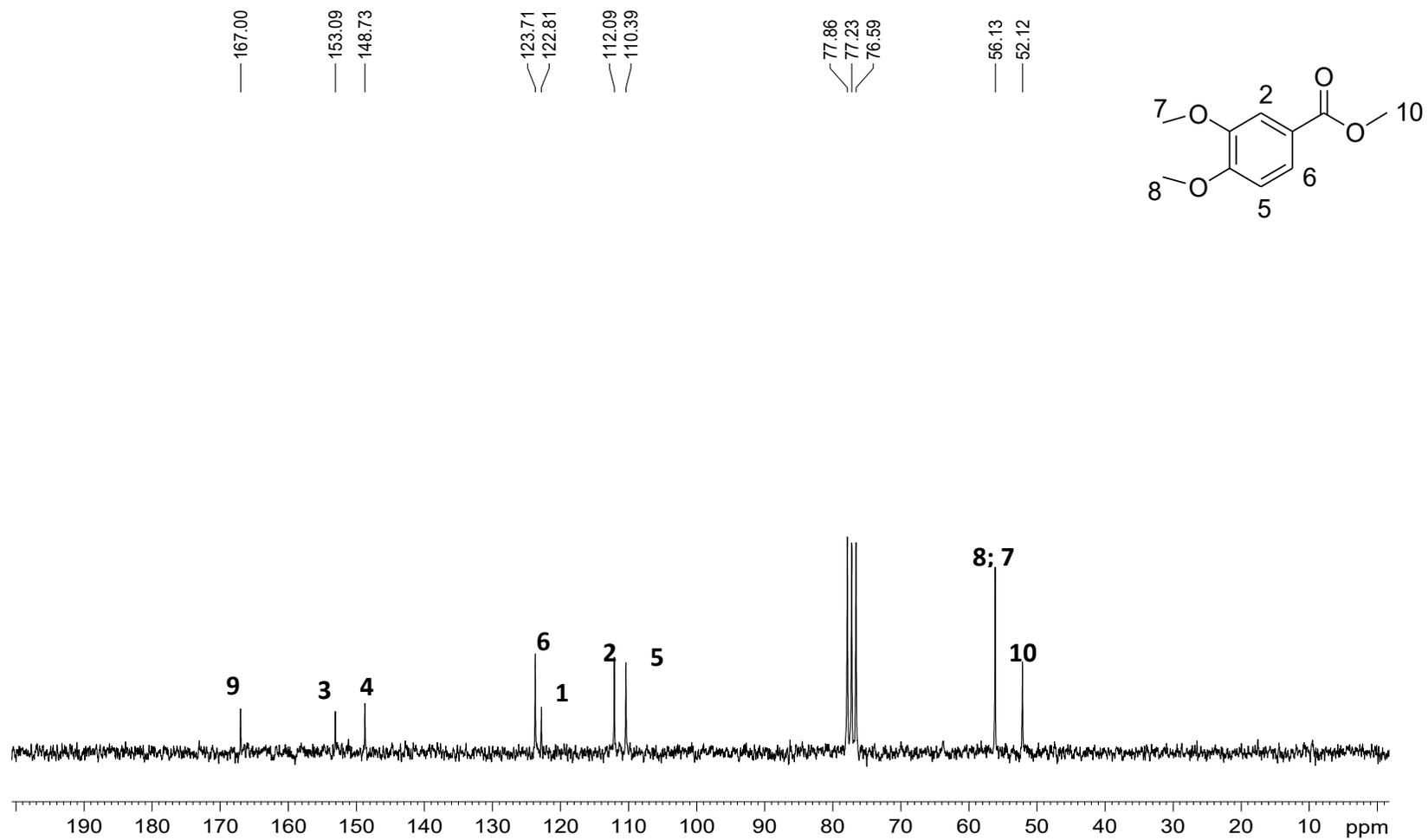


FIGURA 51 - Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **12**.

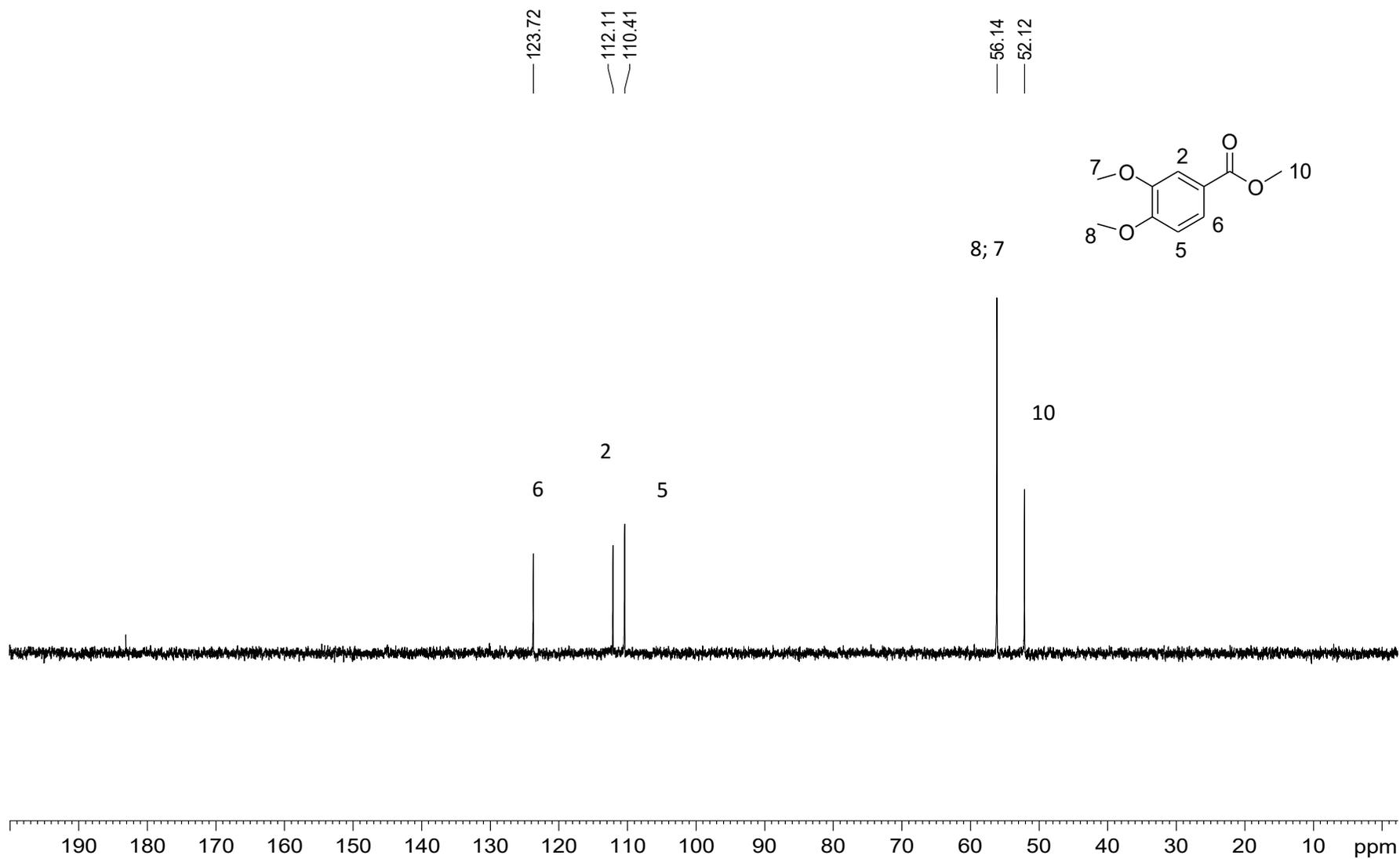


FIGURA 52 - Espectro no Infravermelho ($4000 - 650 \text{ cm}^{-1}$) de **13**.

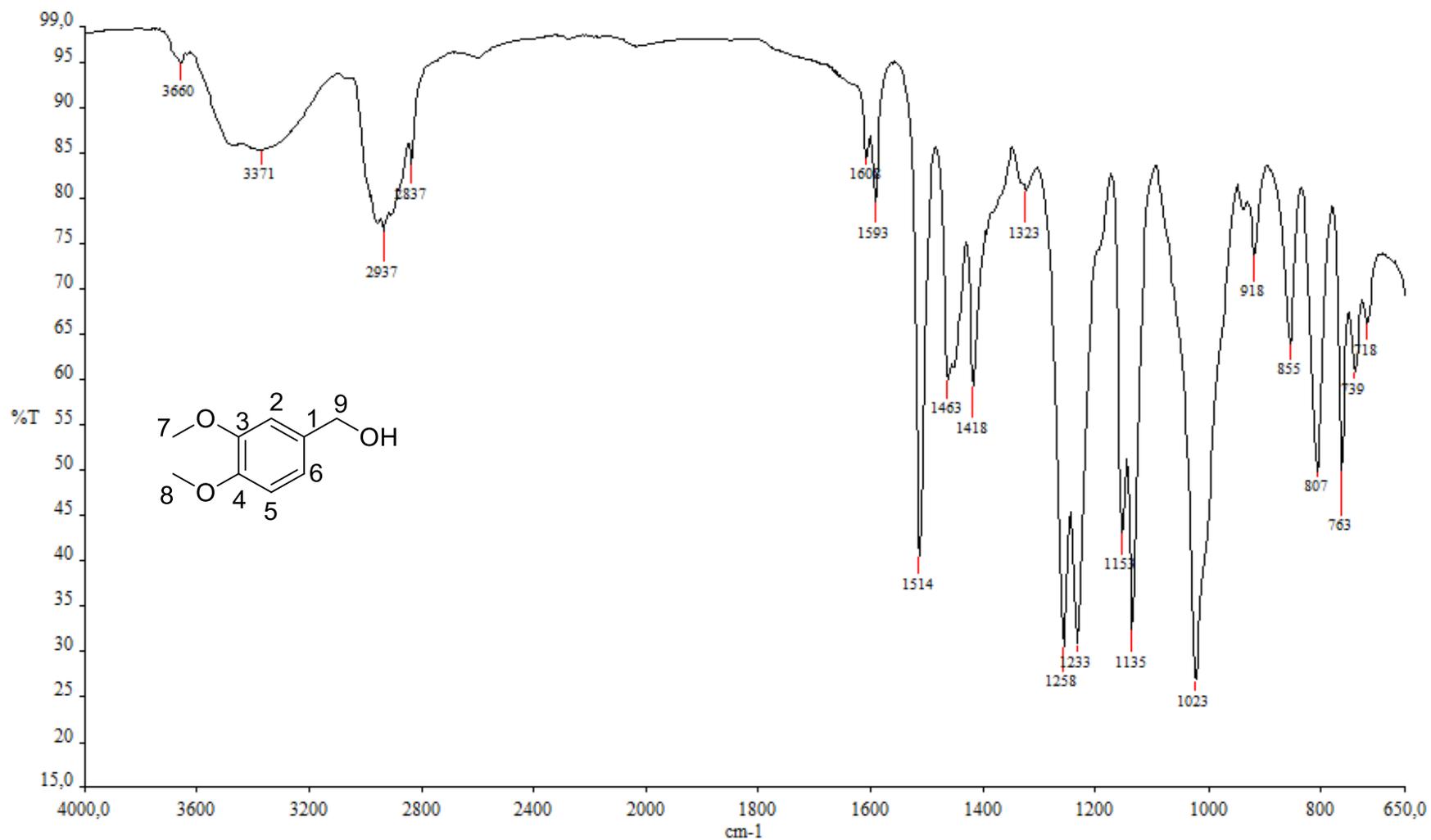


FIGURA 53 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ) de **13**.

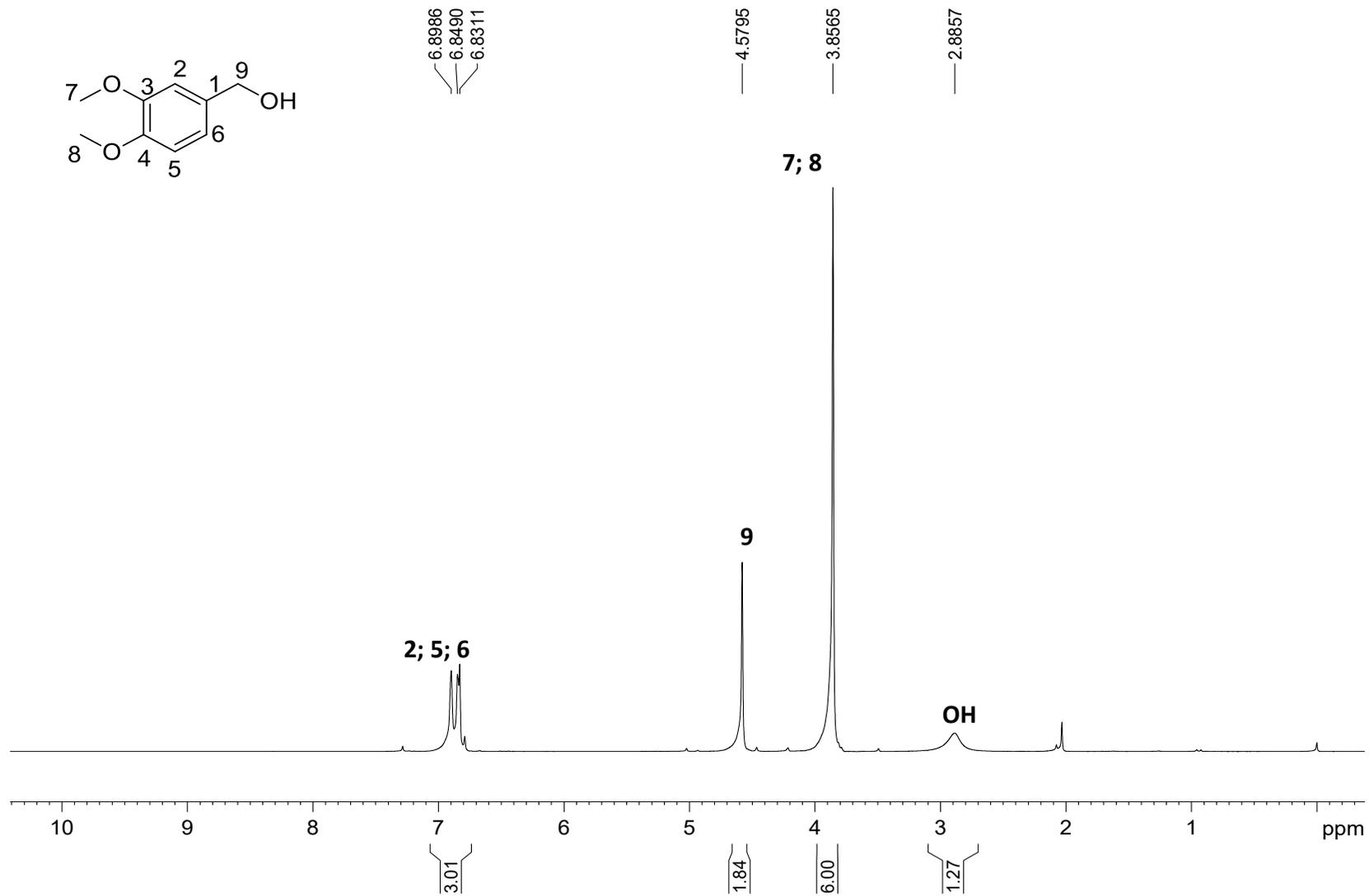


FIGURA 54 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ) de **13**.

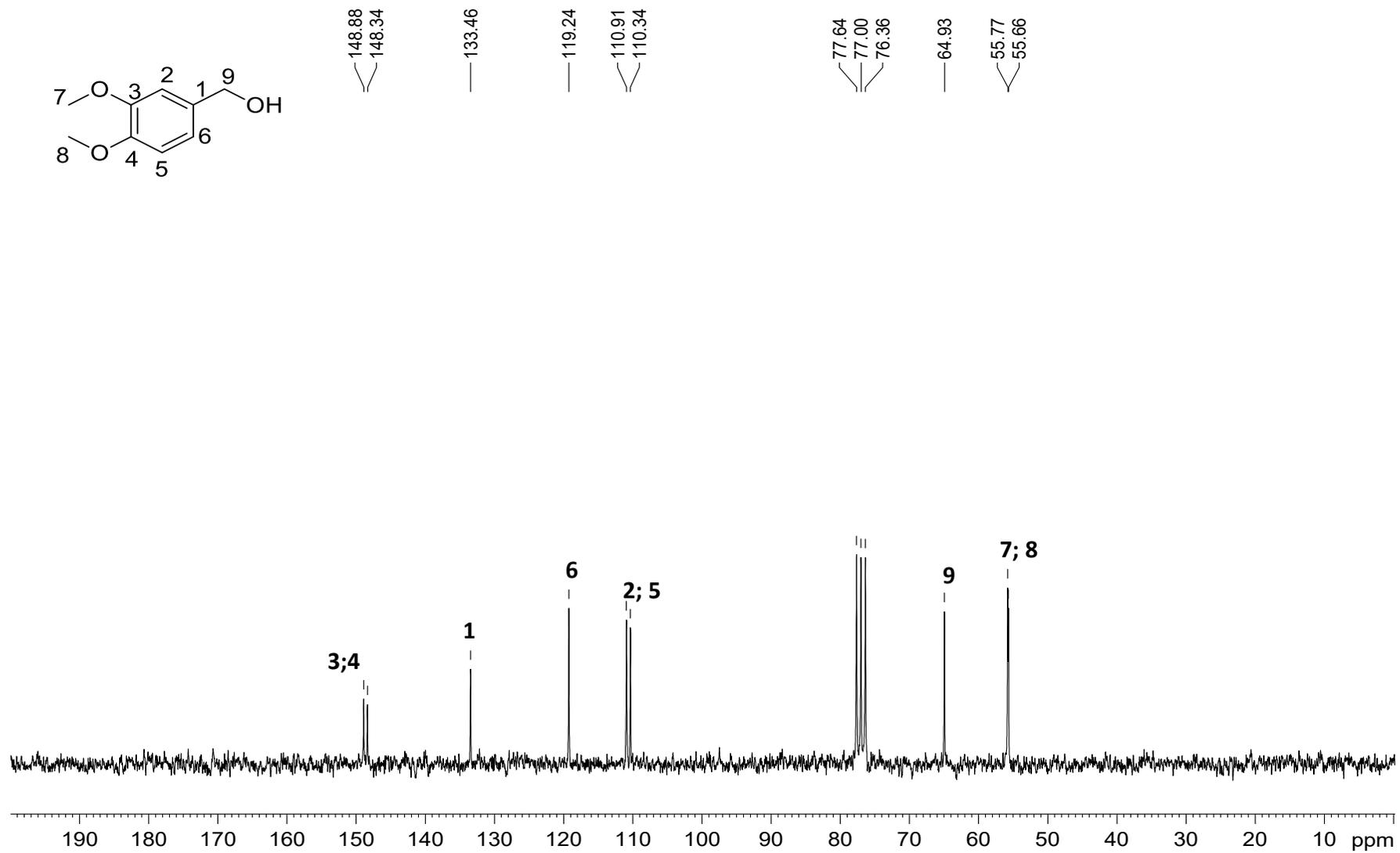


FIGURA 55 - Espectro de DEPT 135 (100 MHz, CDCl₃, δ) de **13**.

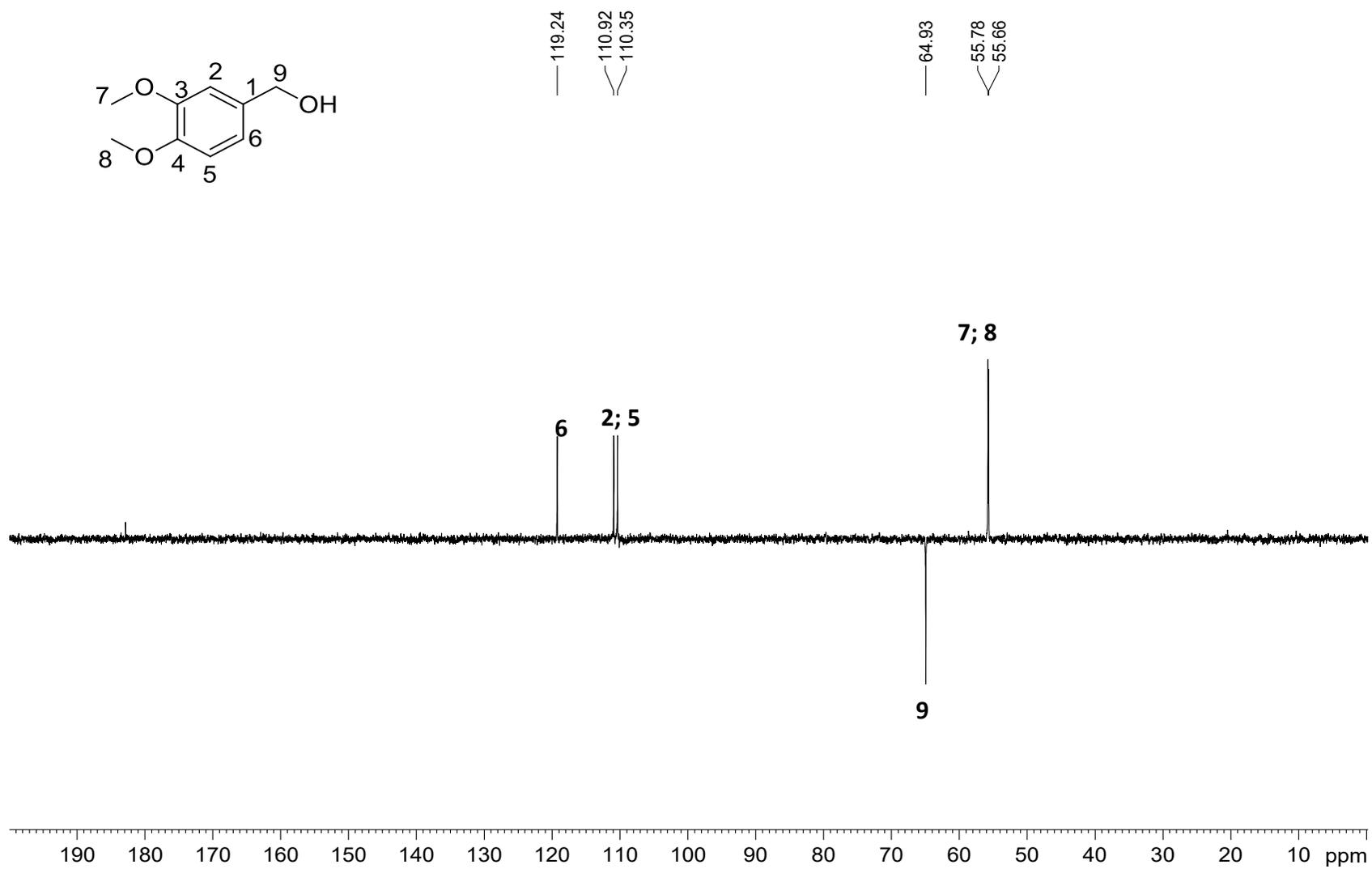


FIGURA 56 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ) de **14**.

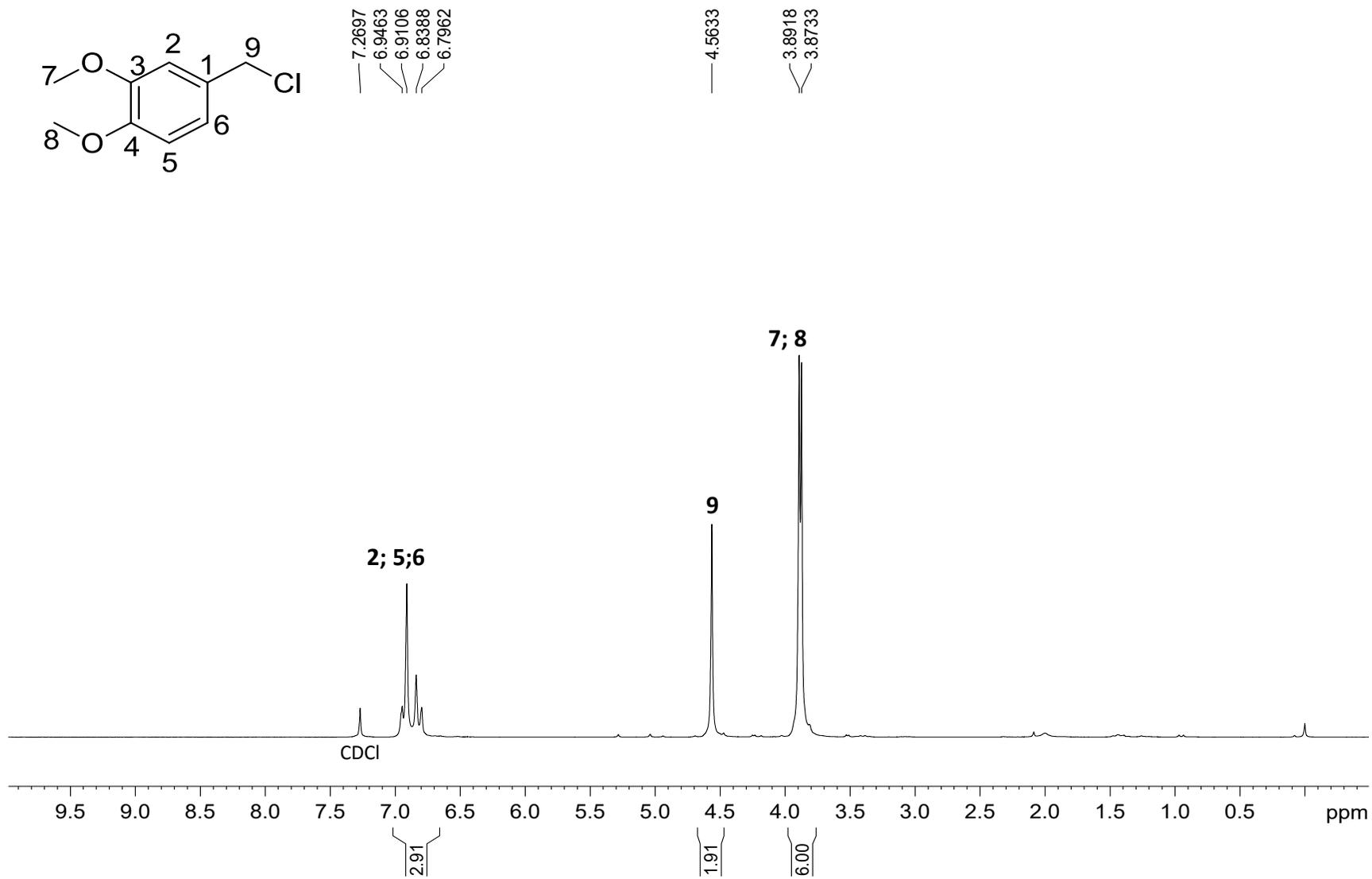


FIGURA 57 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **14**.

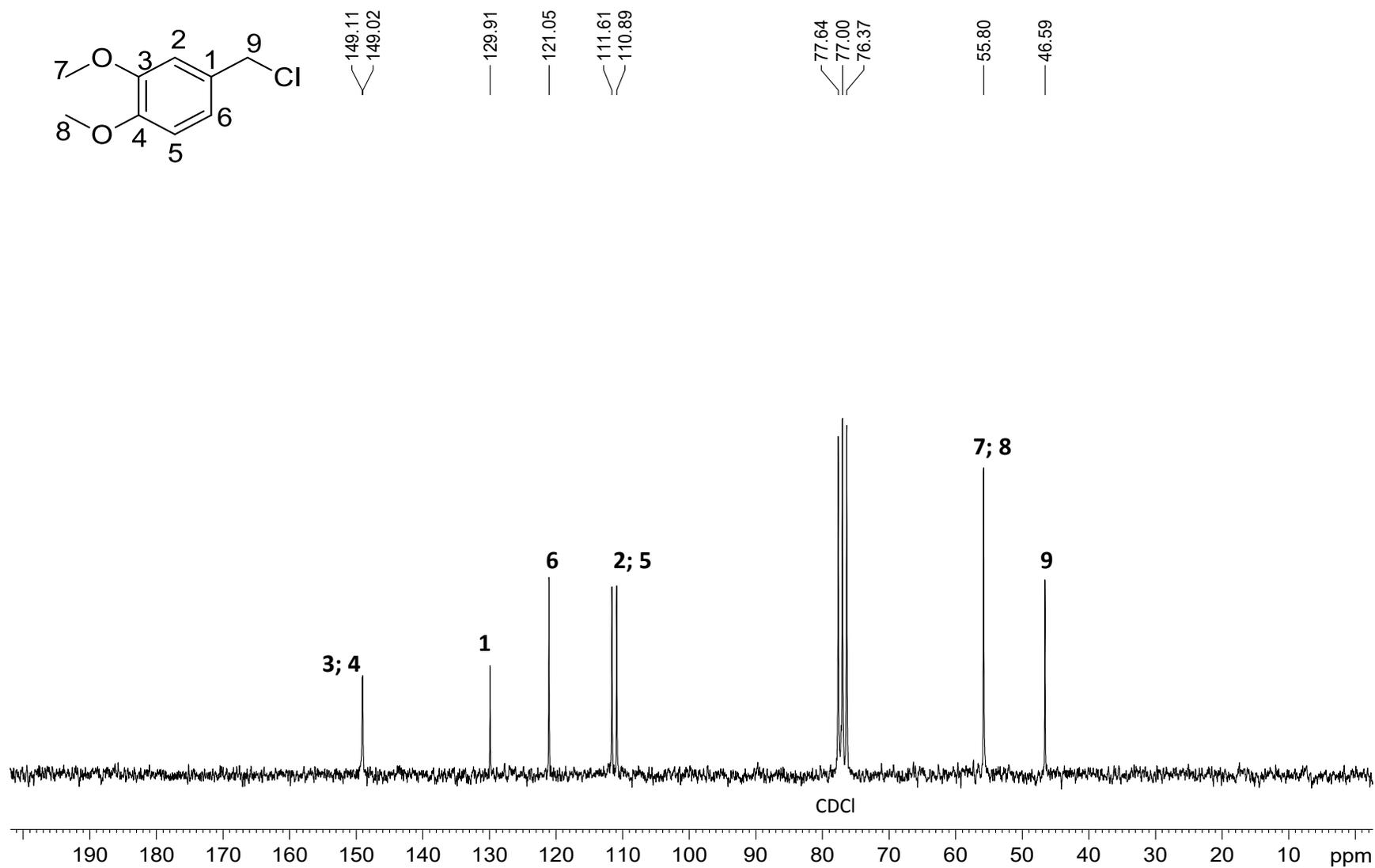


FIGURA 58 - Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **14**.

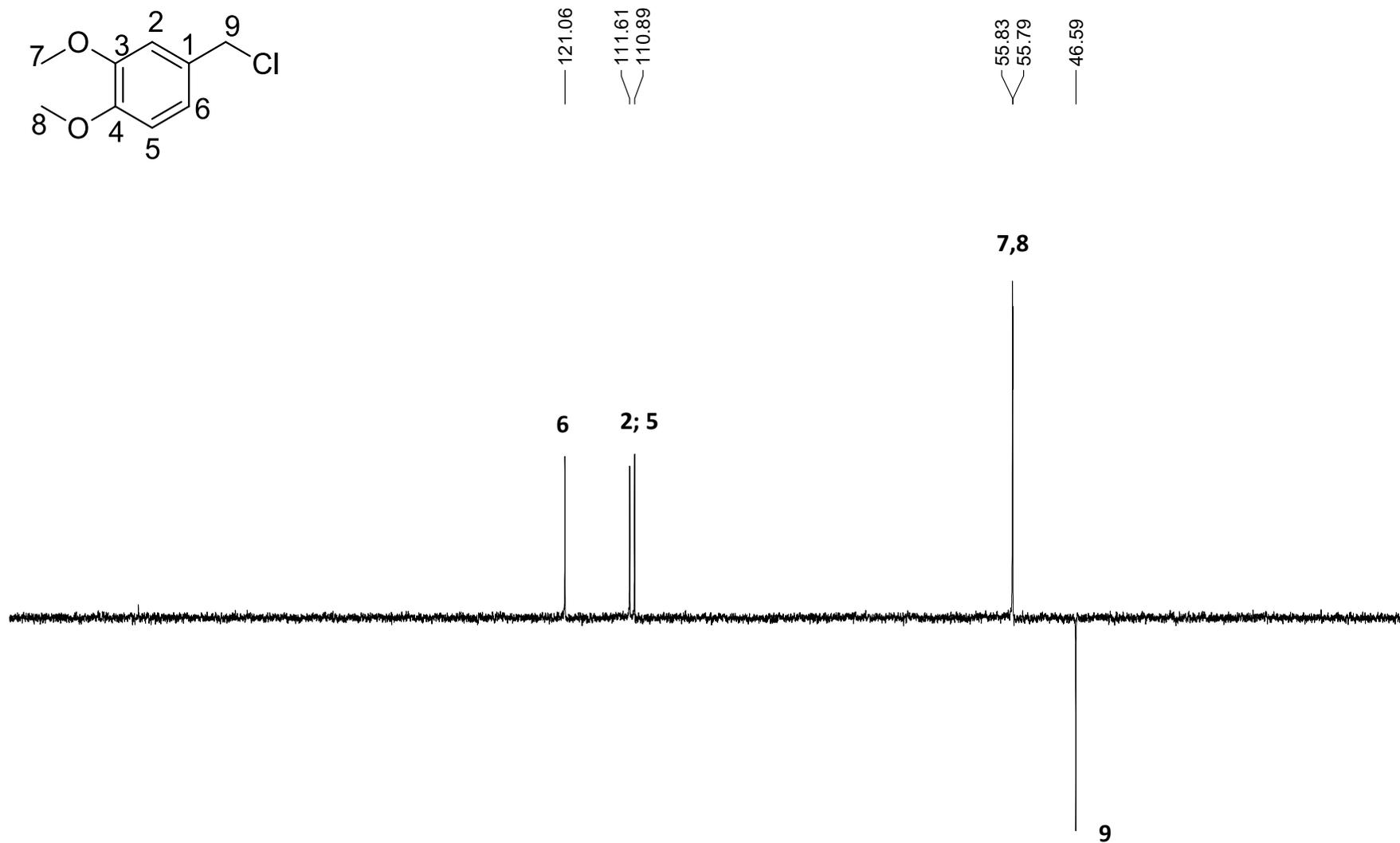


FIGURA 59 - Espectro no Infravermelho ($4000 - 650 \text{ cm}^{-1}$) de **17**.

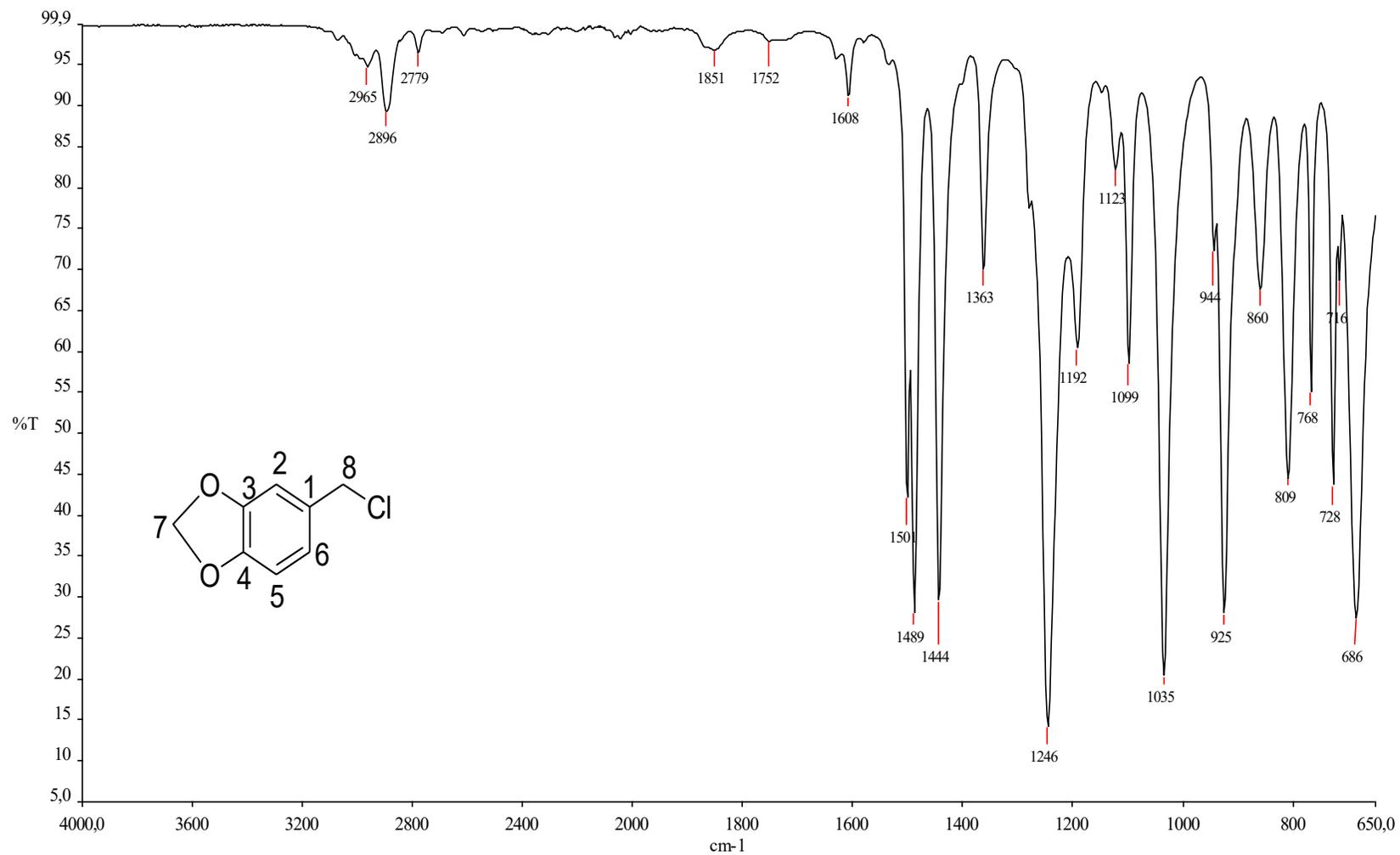


FIGURA 60 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ) de **17**.

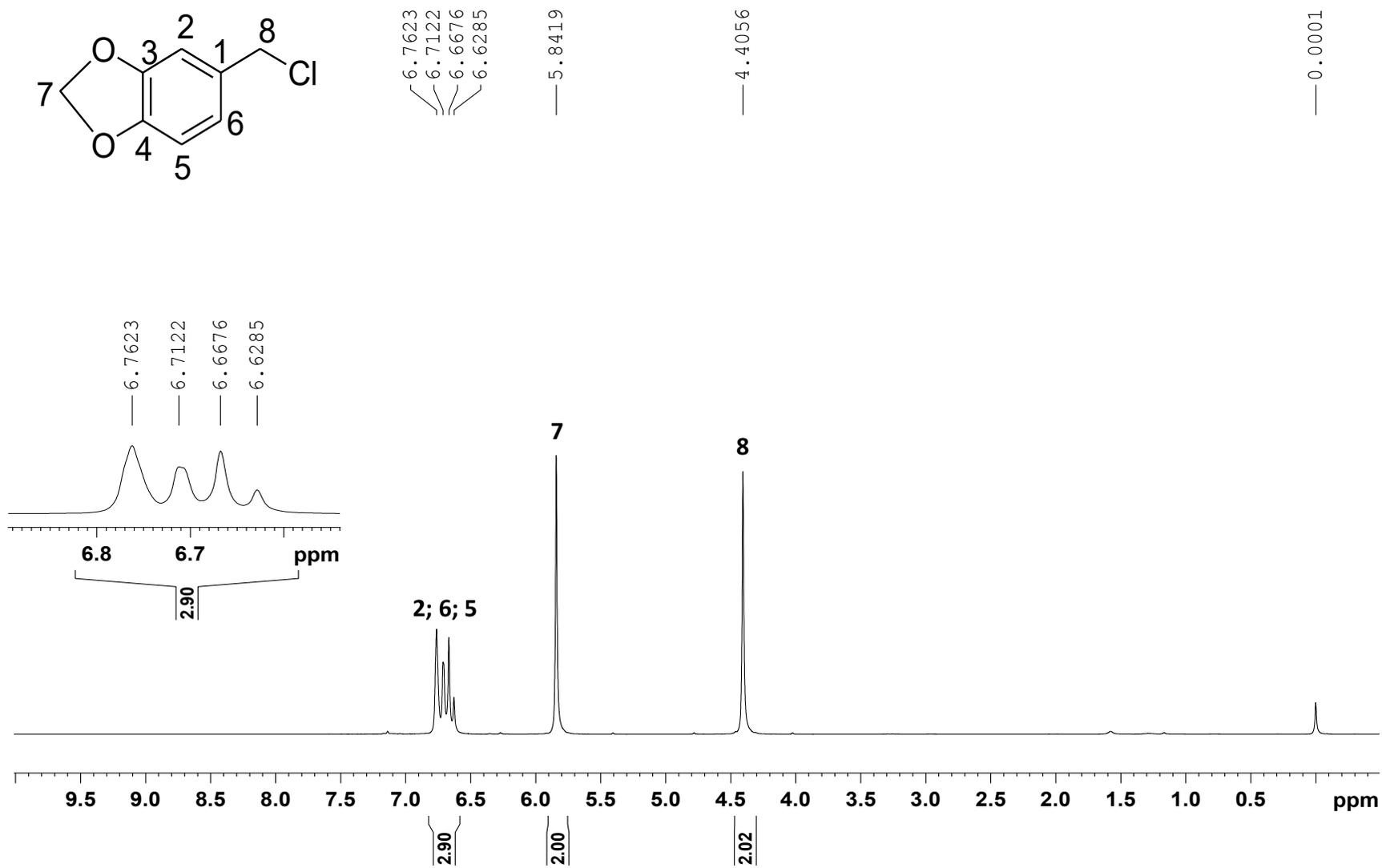


FIGURA 61 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **17**.

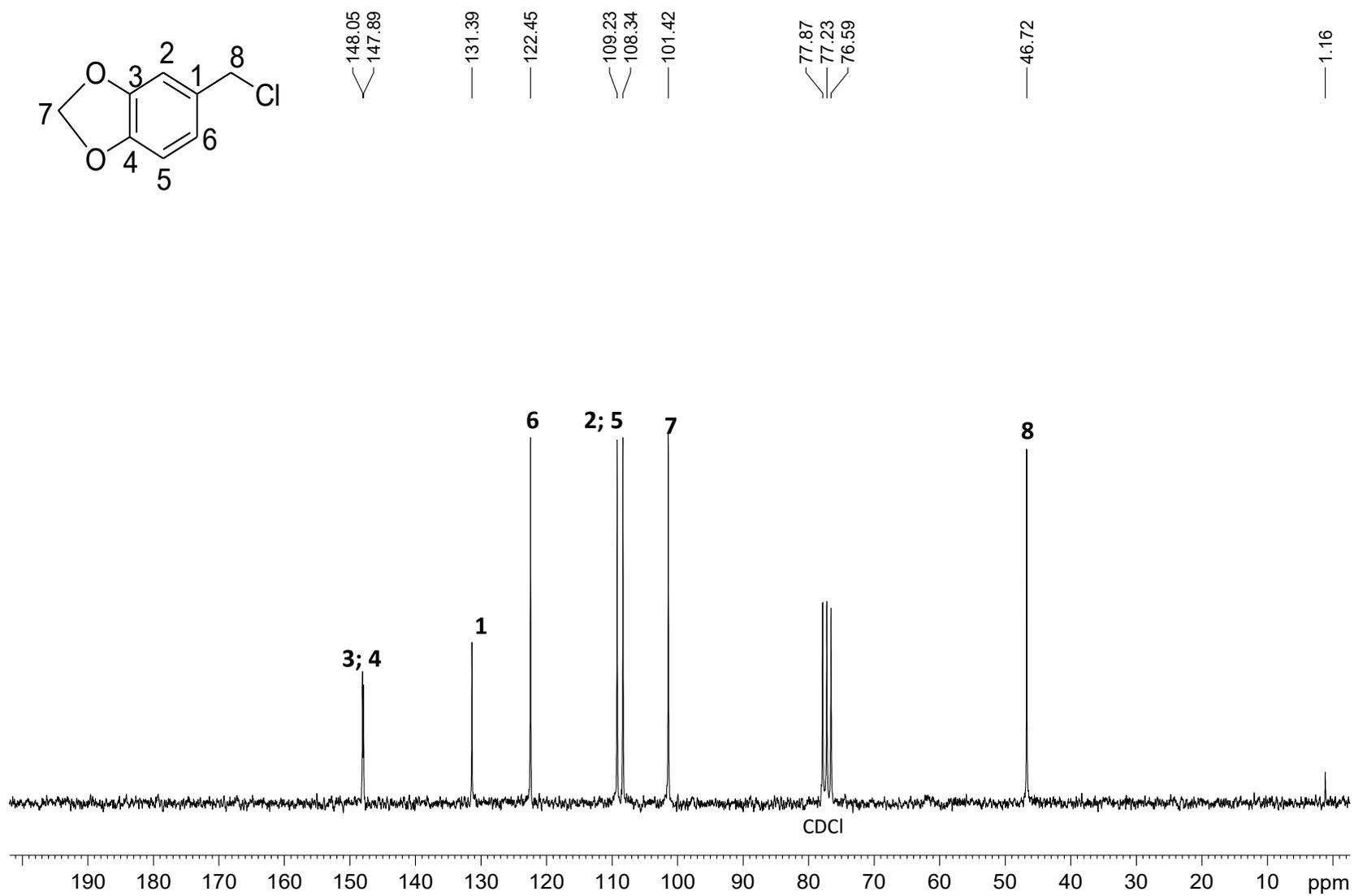


FIGURA 62 - Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **17**.

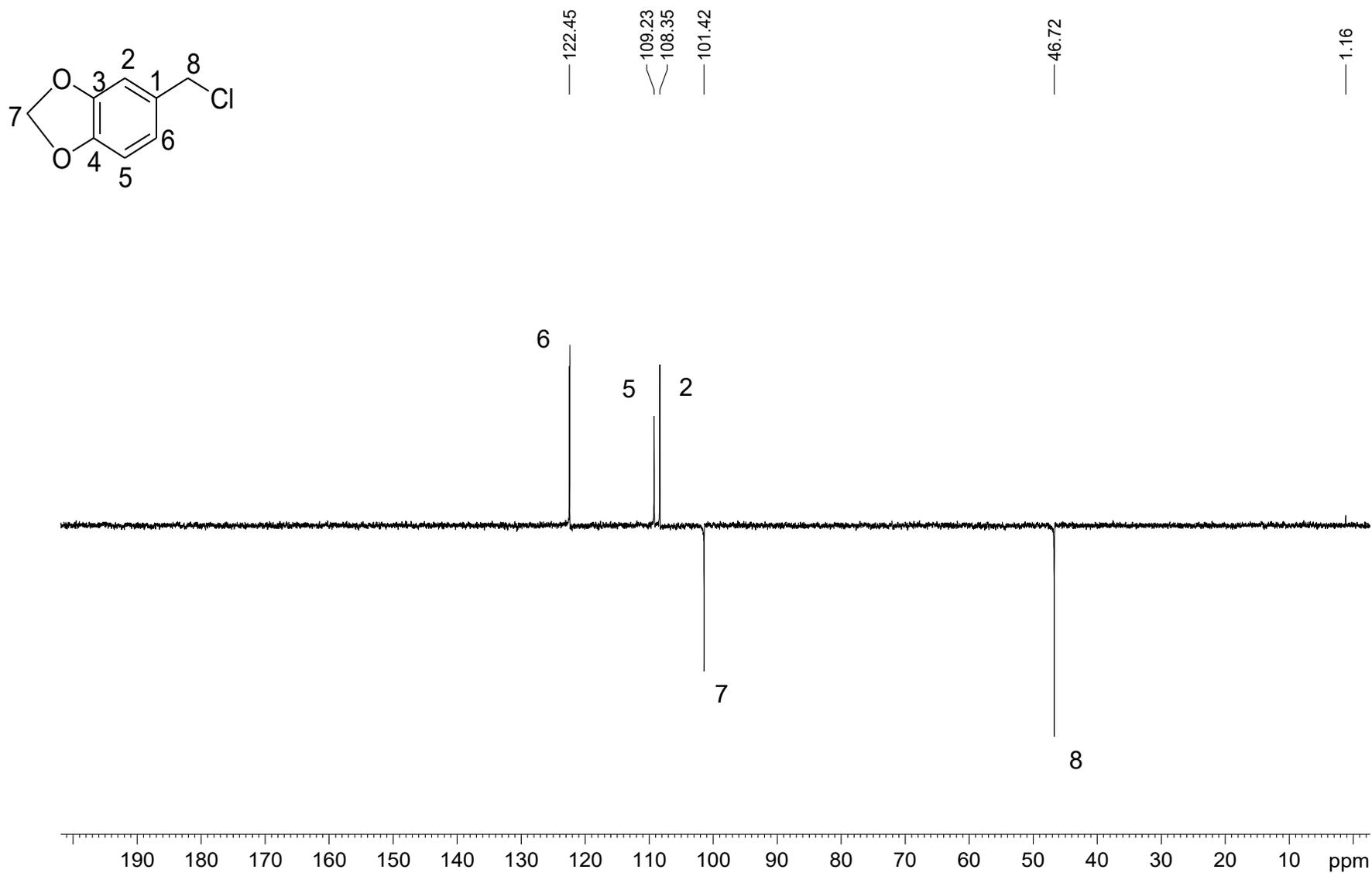


FIGURA 63 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ) de **15**.

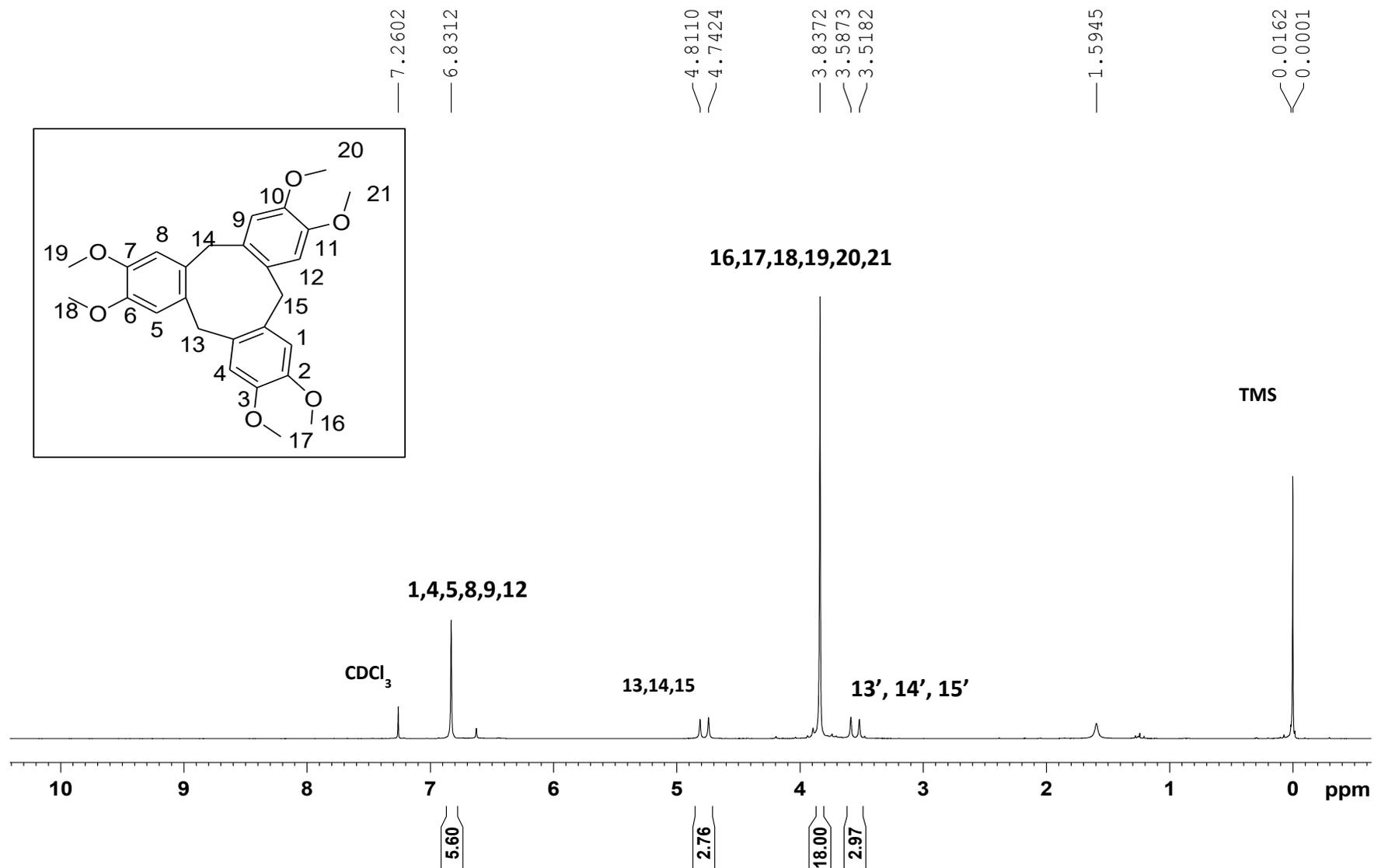


FIGURA 65 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ) de **15**.

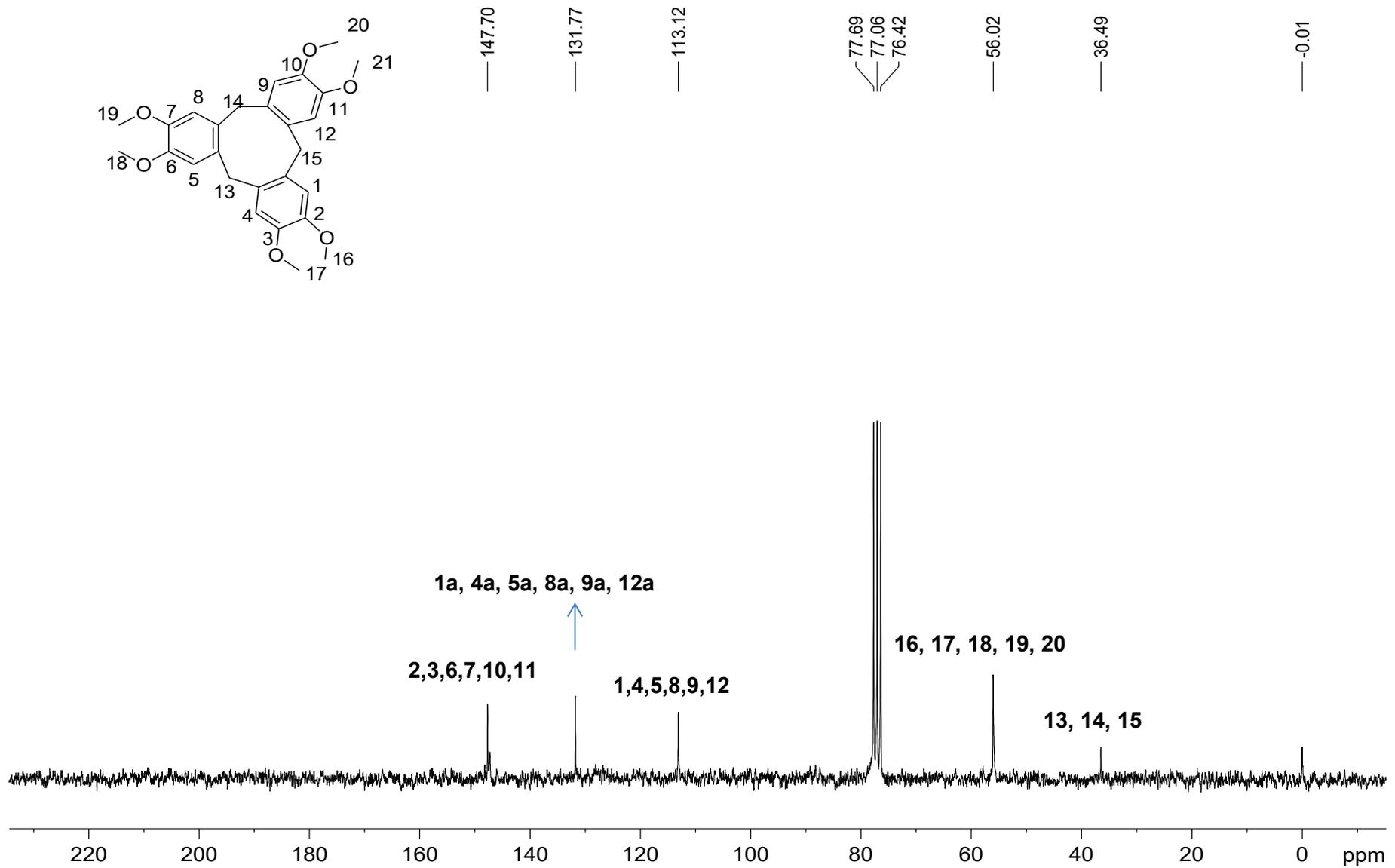


FIGURA 66 - Espectro de DEPT 135 (50 MHz, CDCl₃, δ) de **15**.

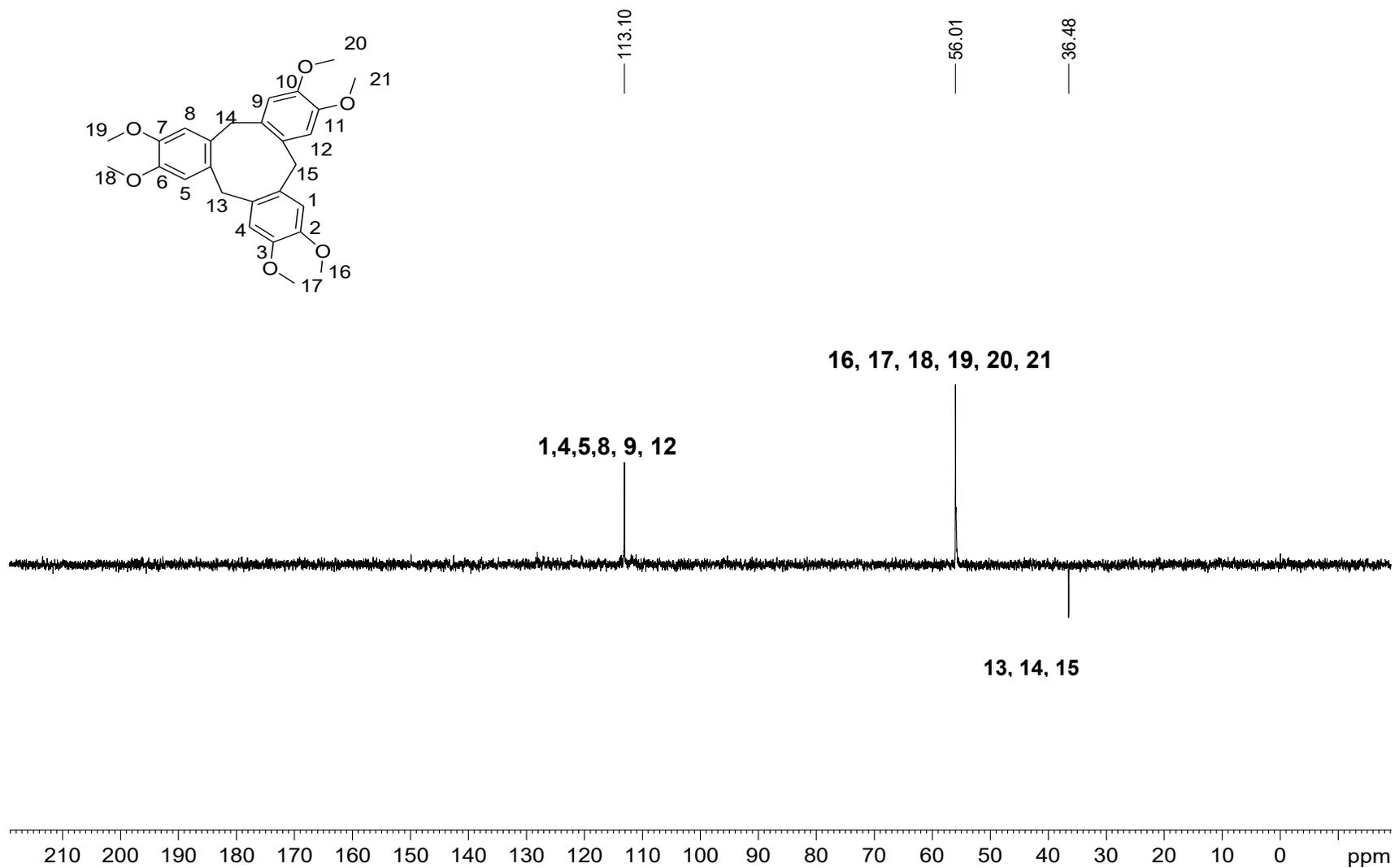


FIGURA 68 - Espectro de massas (ESI+, m/z) de 15.

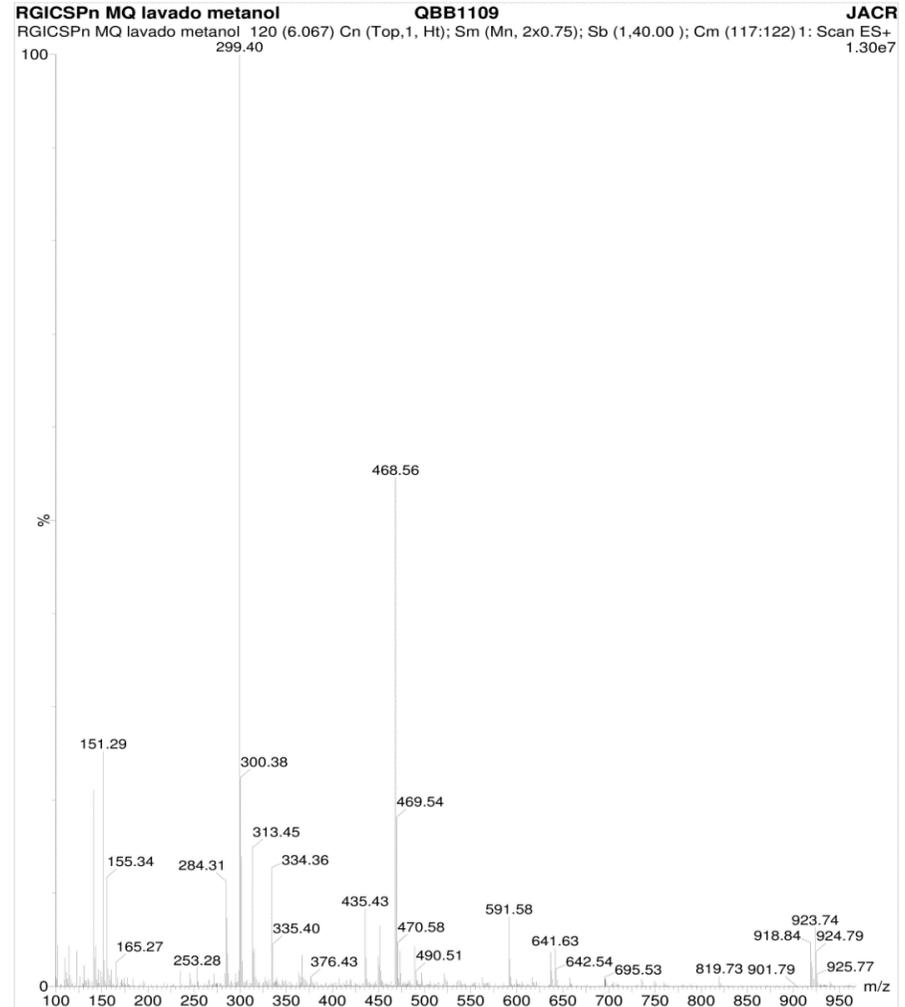
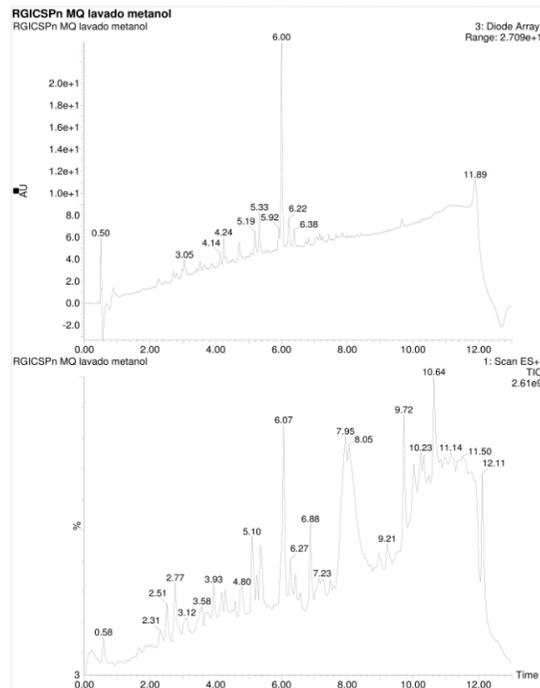
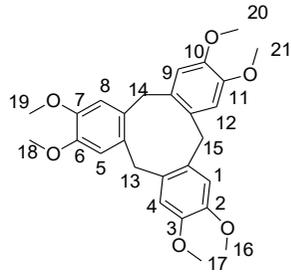


FIGURA 69 – Cromatogramas de 18.

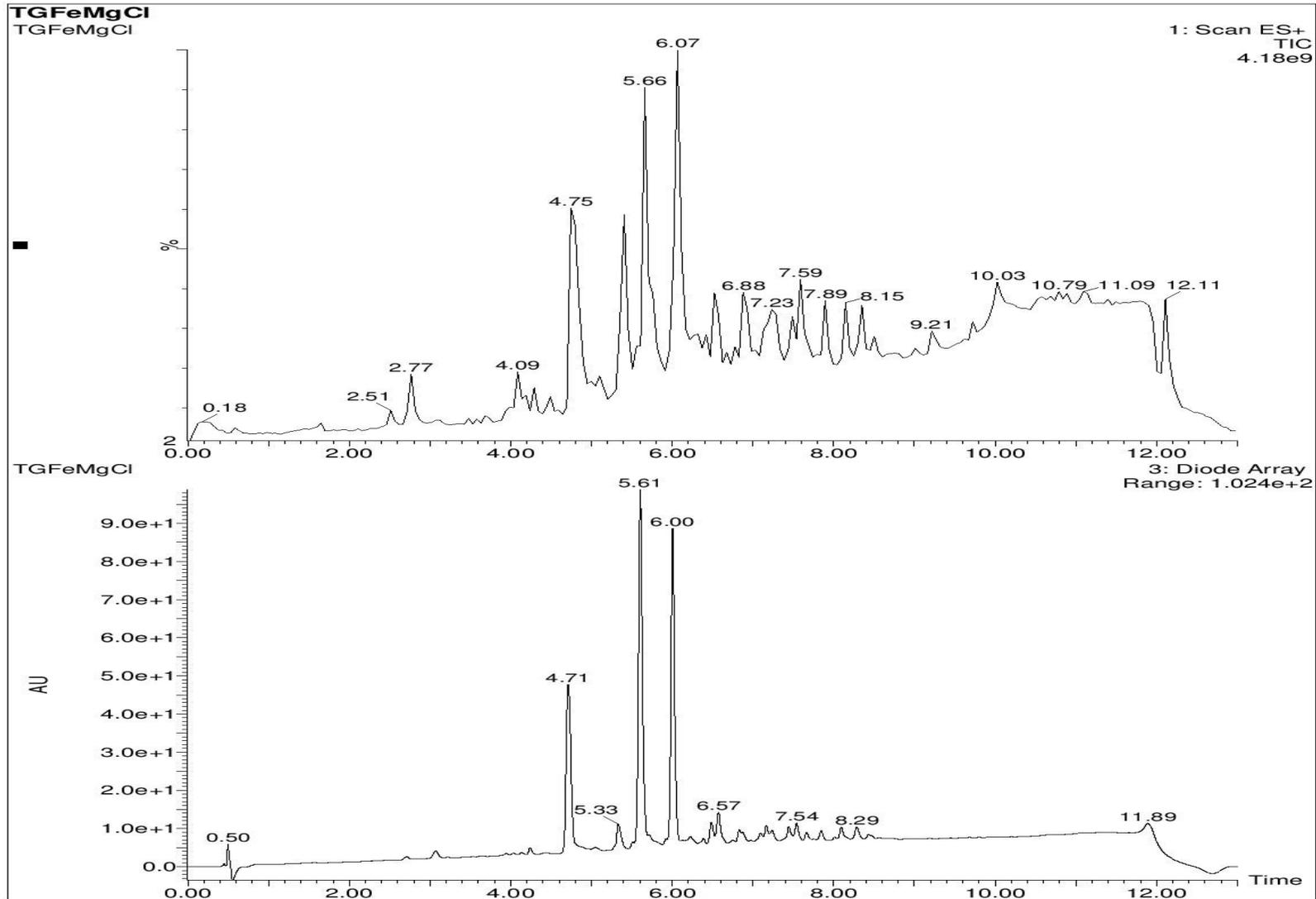


FIGURA 70 – Fragmentação da substância referente ao pico em 4,7 min de 18.

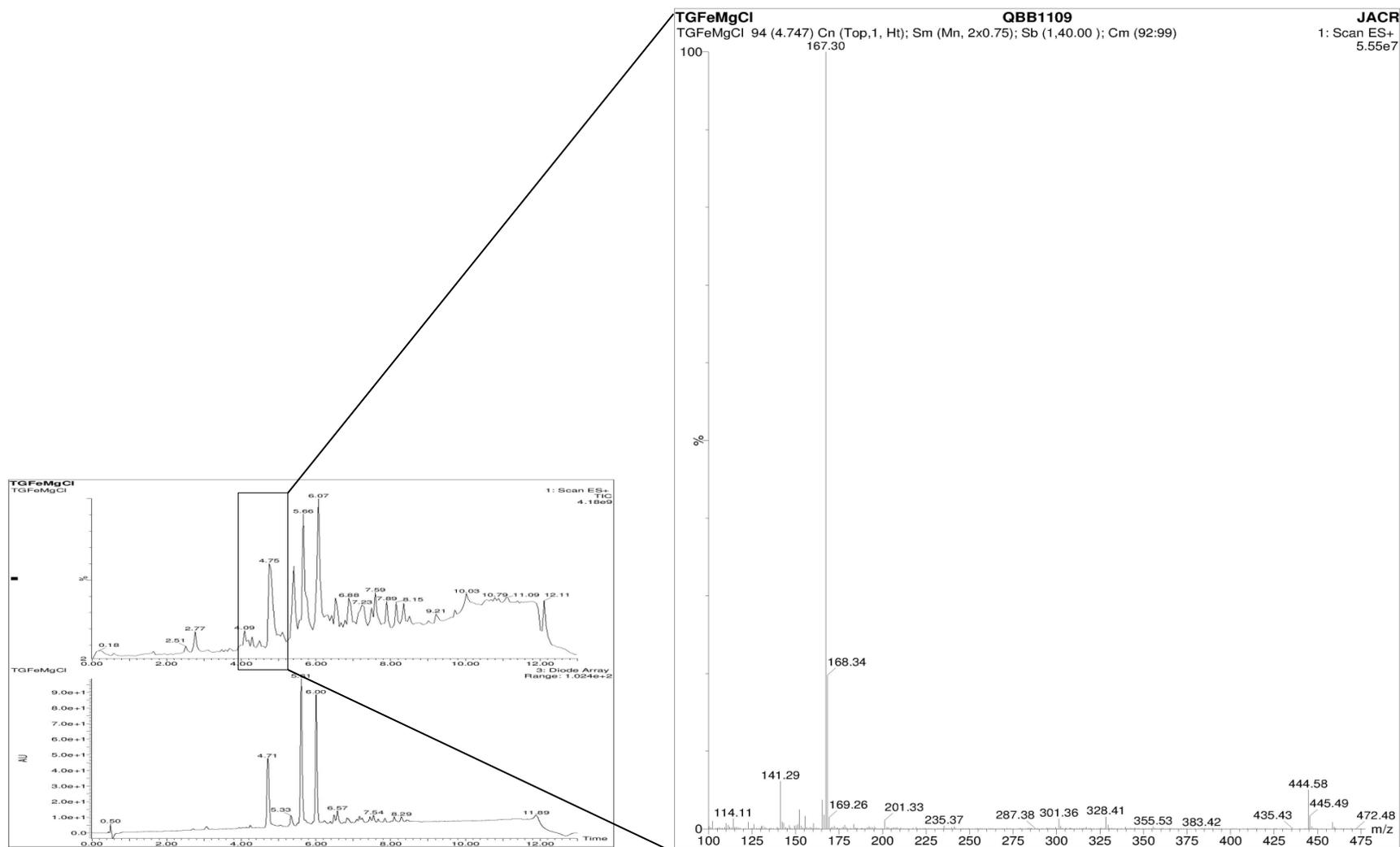


FIGURA 71 – Fragmentação da substância referente ao pico em 5,4 min de 18.

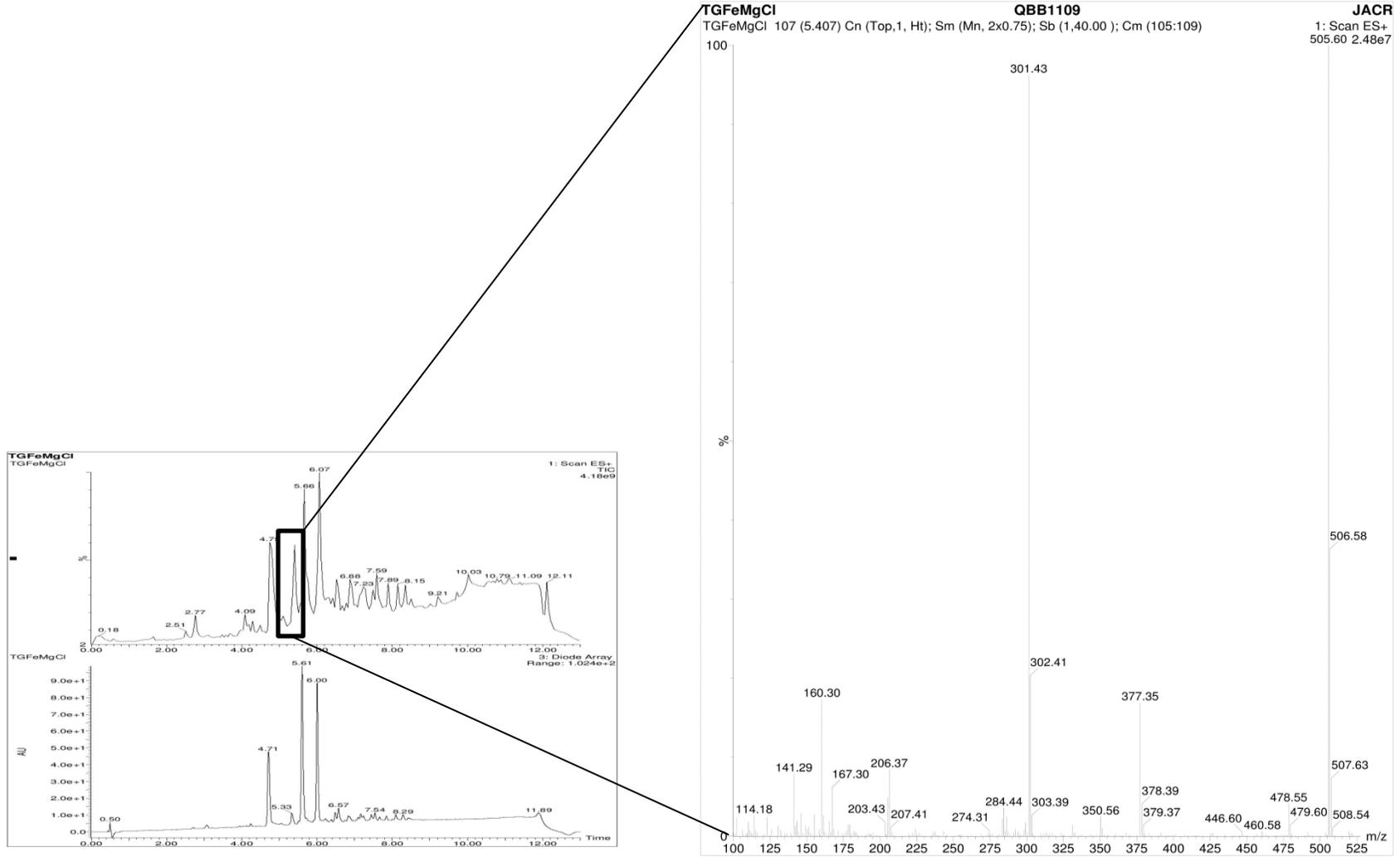


FIGURA 72 – Fragmentação da substância referente ao pico em 5,6 min de 18.

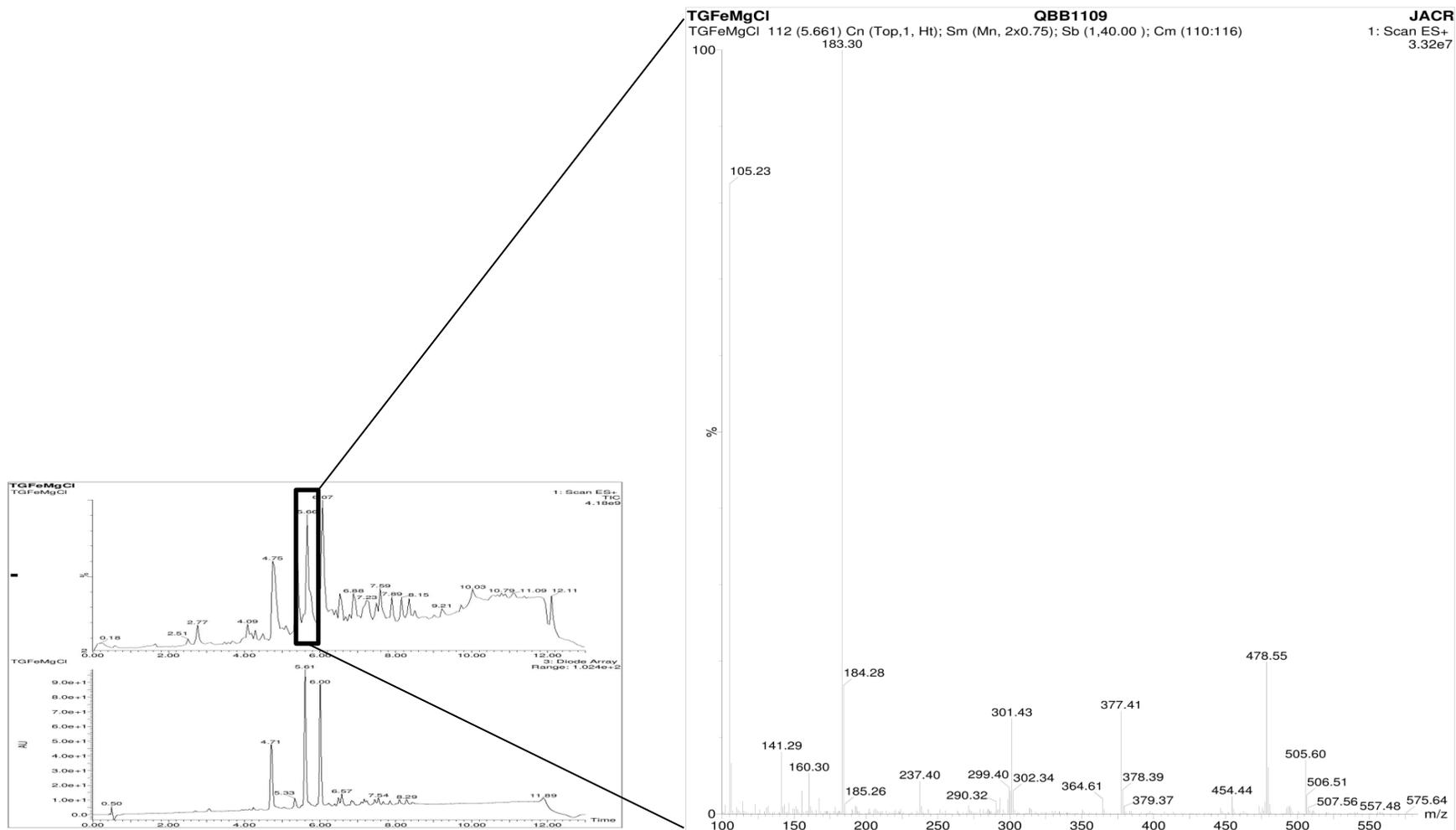


Figura 73 - Fragmentação da substância referente ao pico em 6,1 minutos de 18.

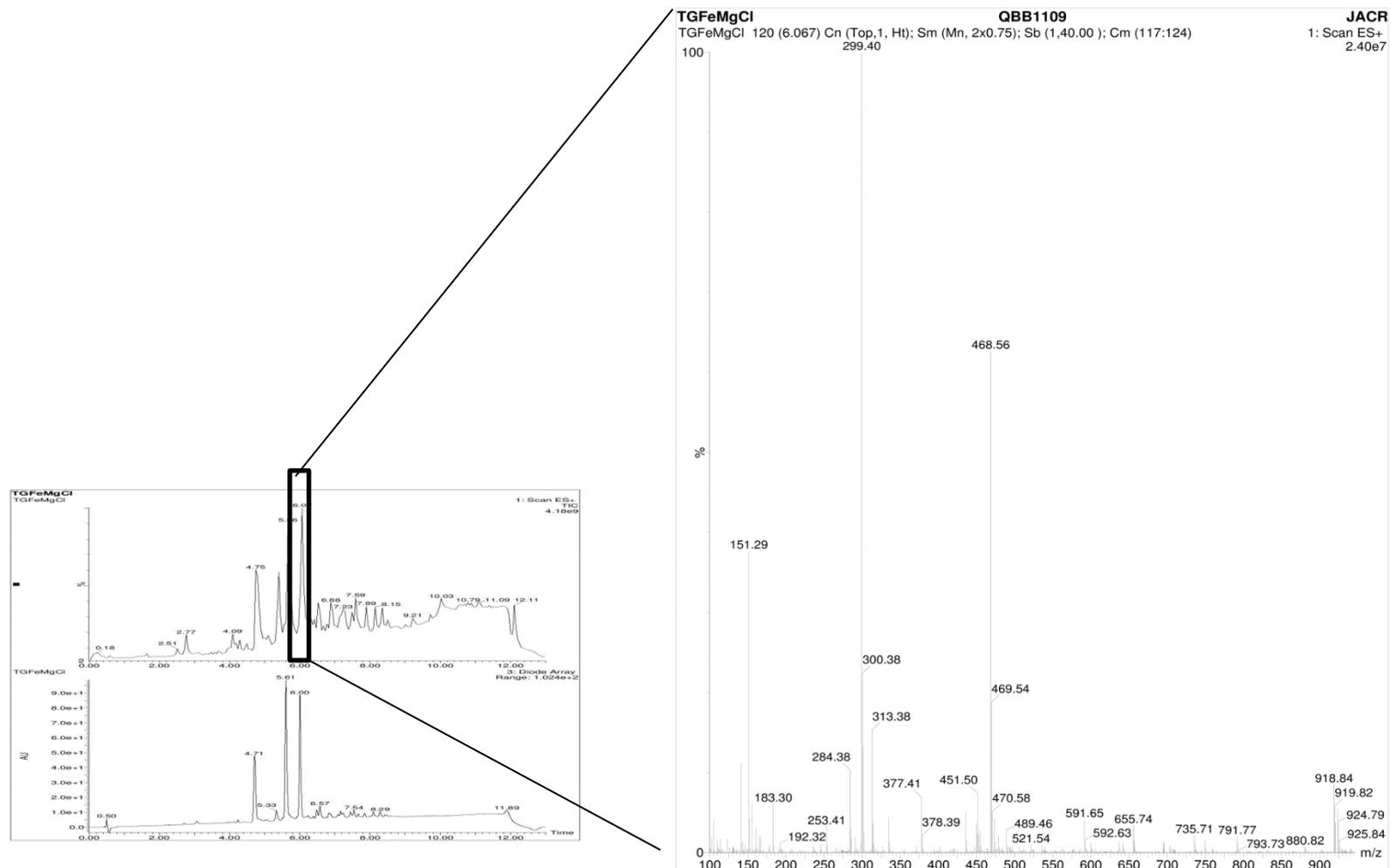


Figura 74 - Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de **19**.

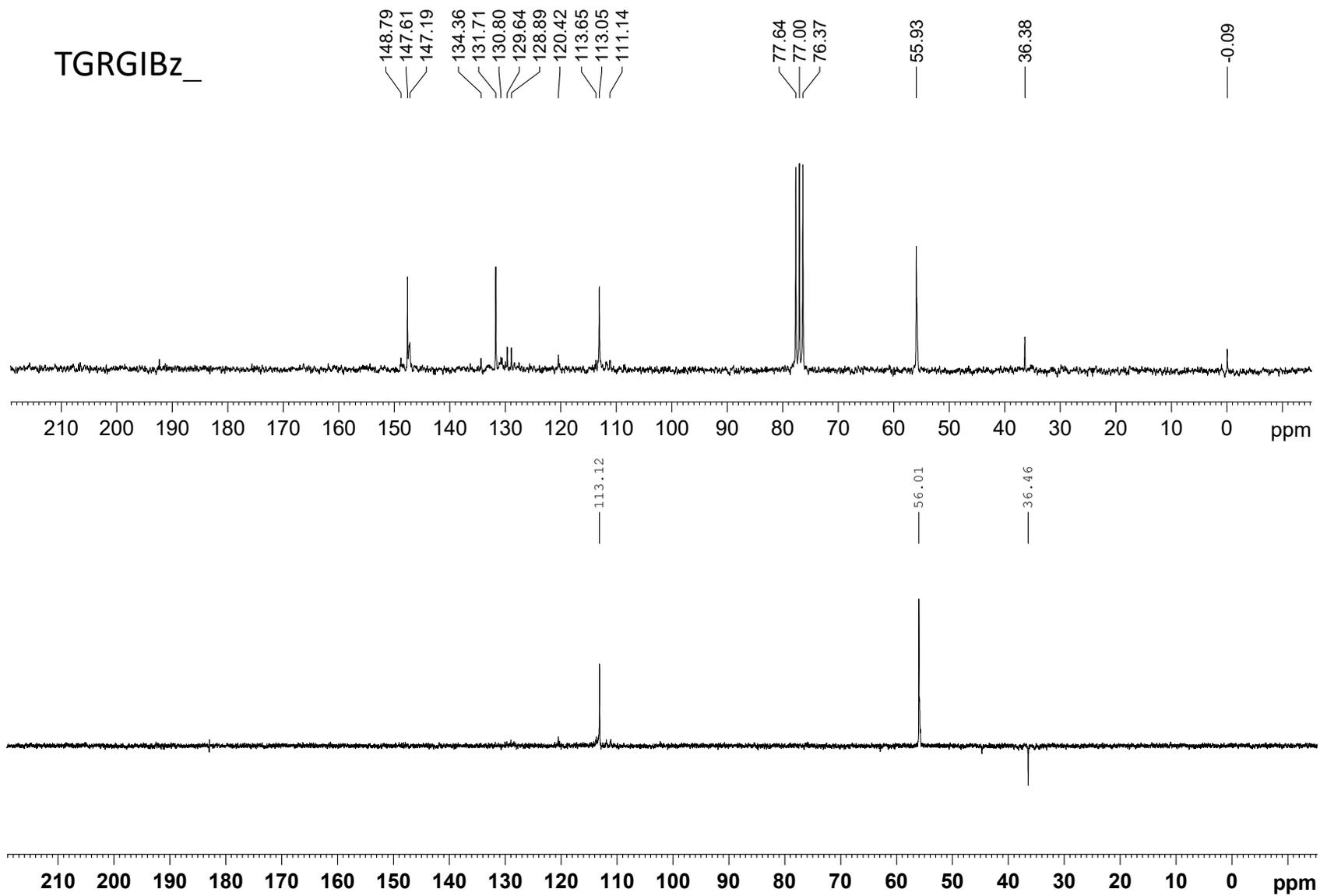


Figura 75 - Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de **20**.

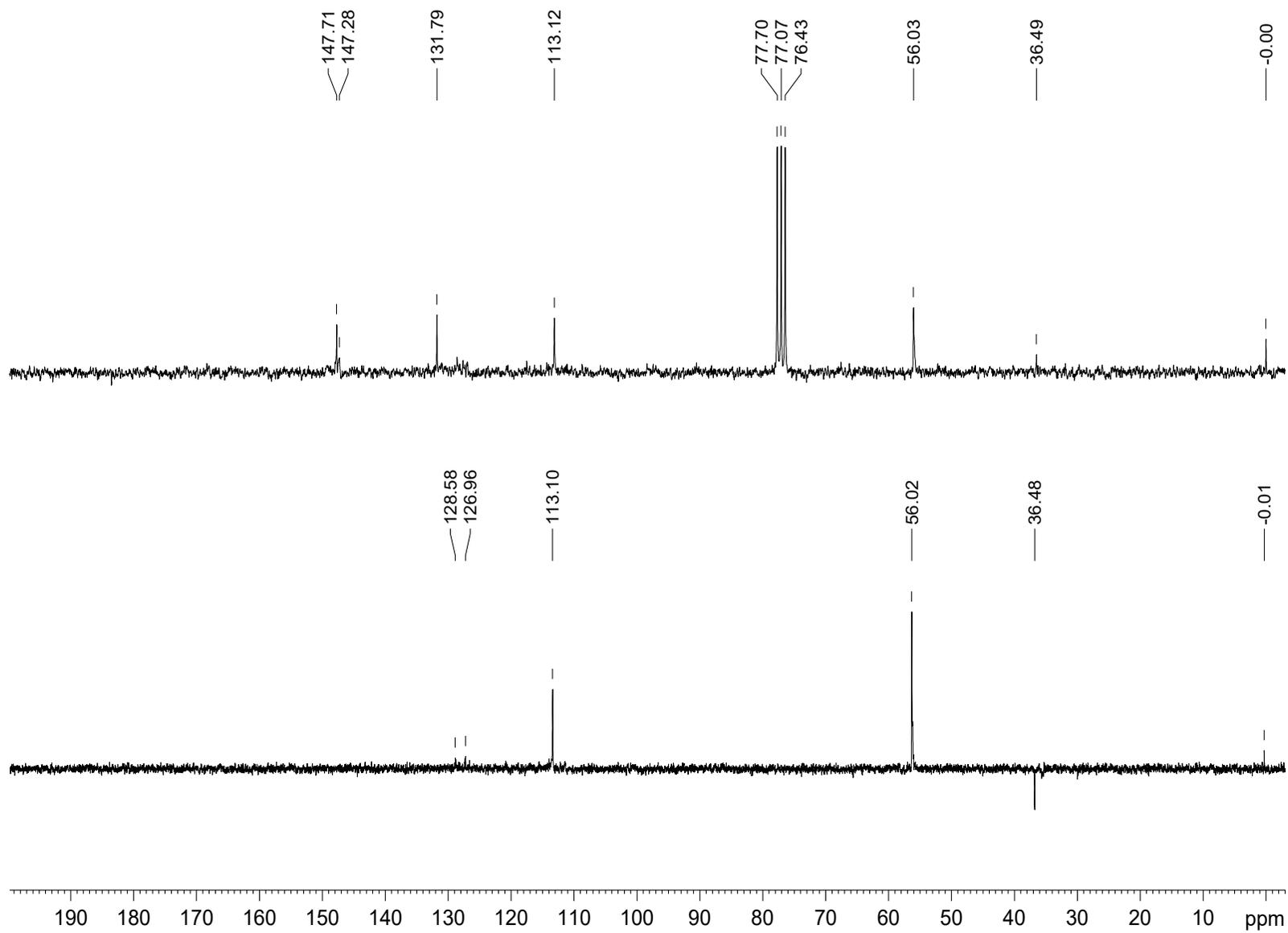


Figura 76 - Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de **21**.

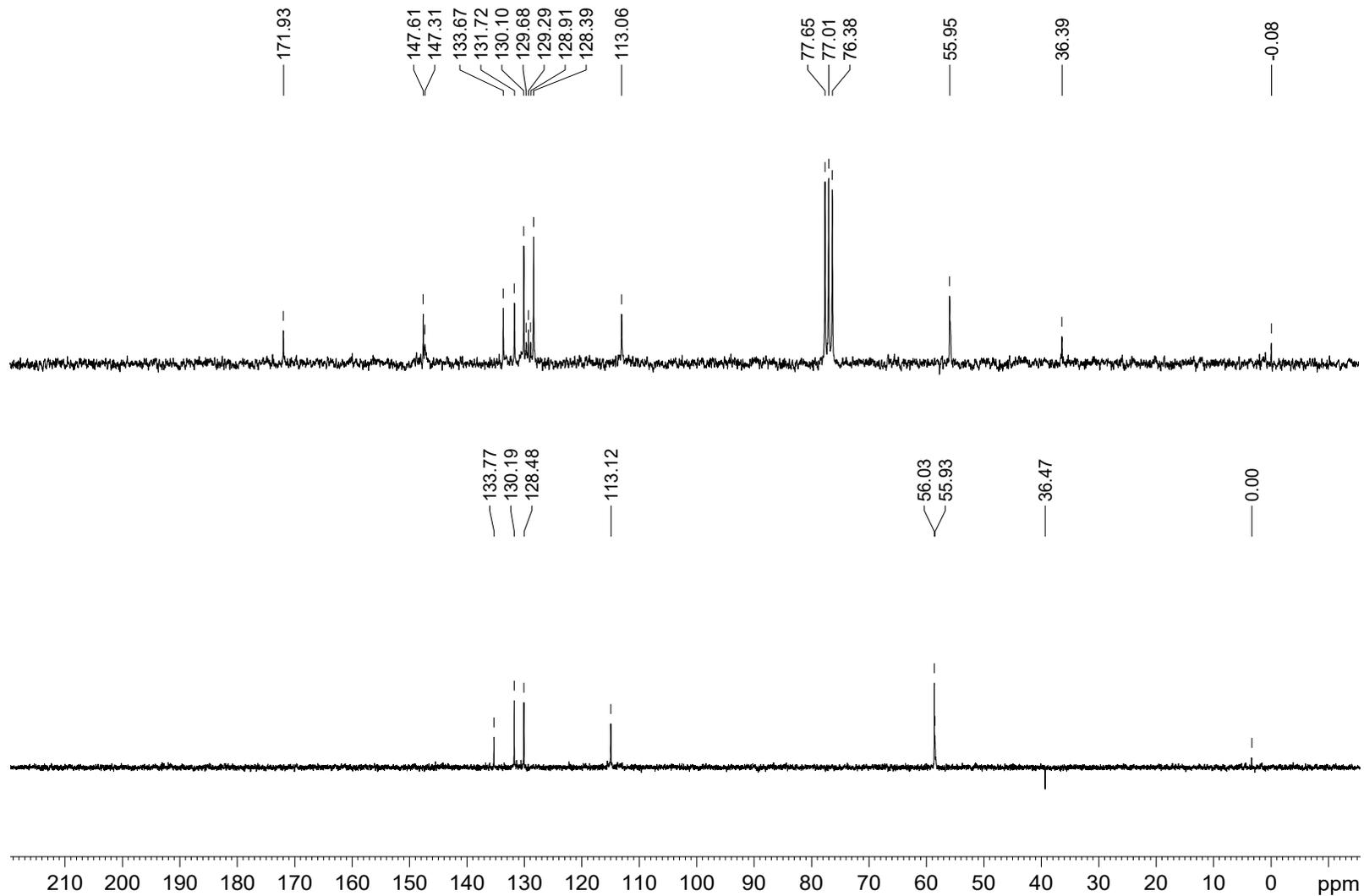


Figura 77 - Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) de **22**.

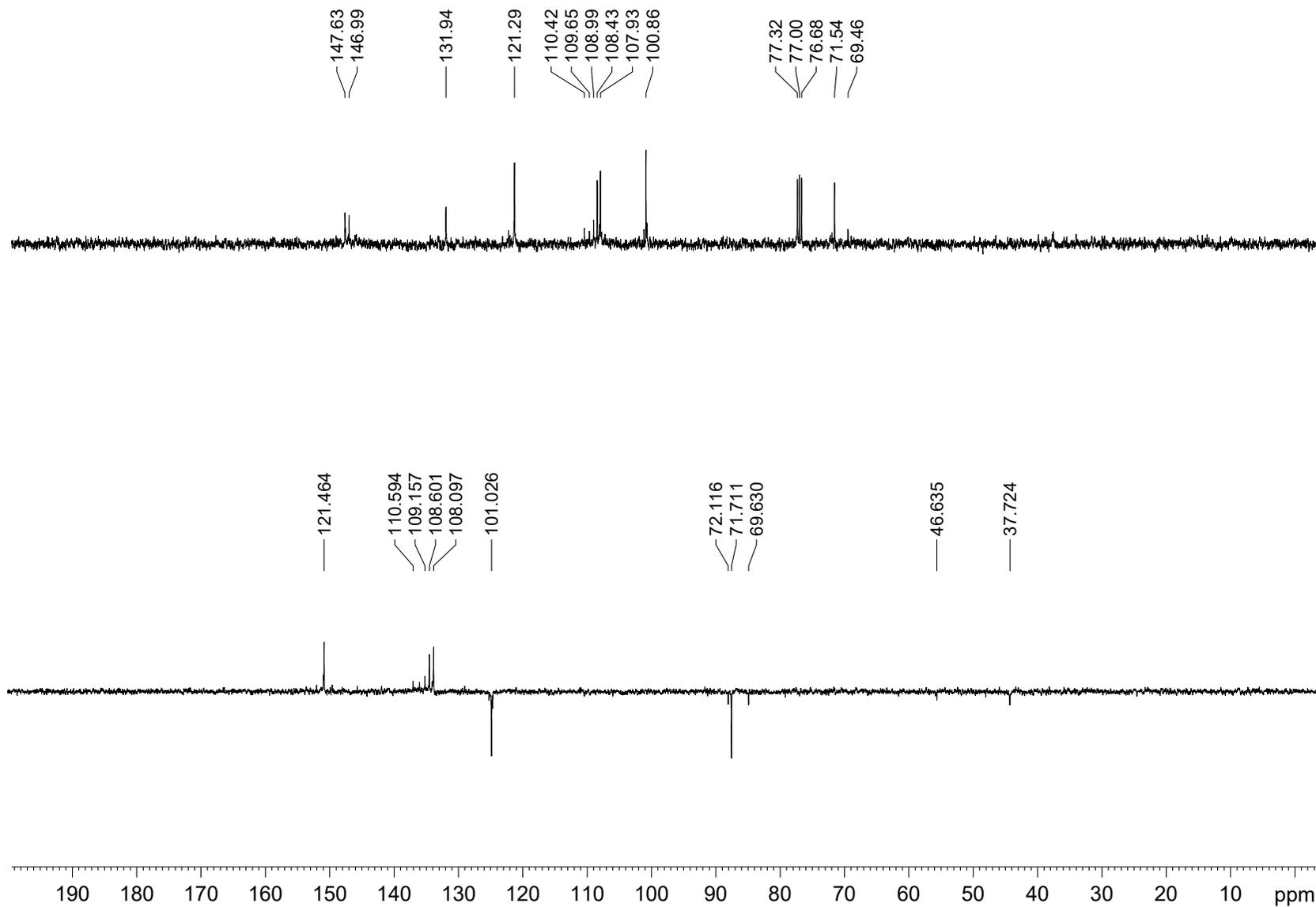


Figura 78 - Cromatograma de 22.

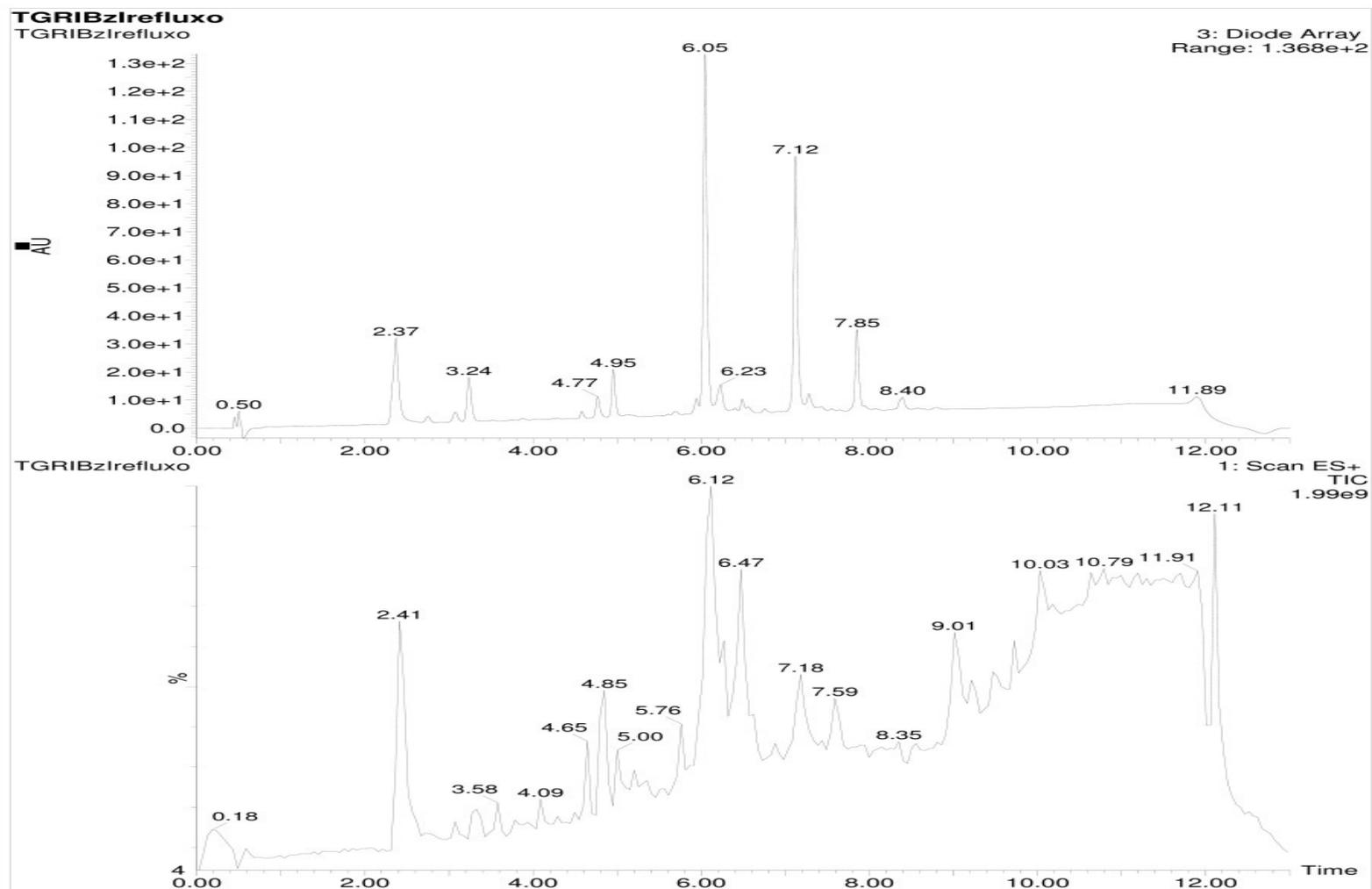


Figura 79 - Cromatograma de 22 e fragmentação da substância de tempo de retenção de 6,1 minutos.

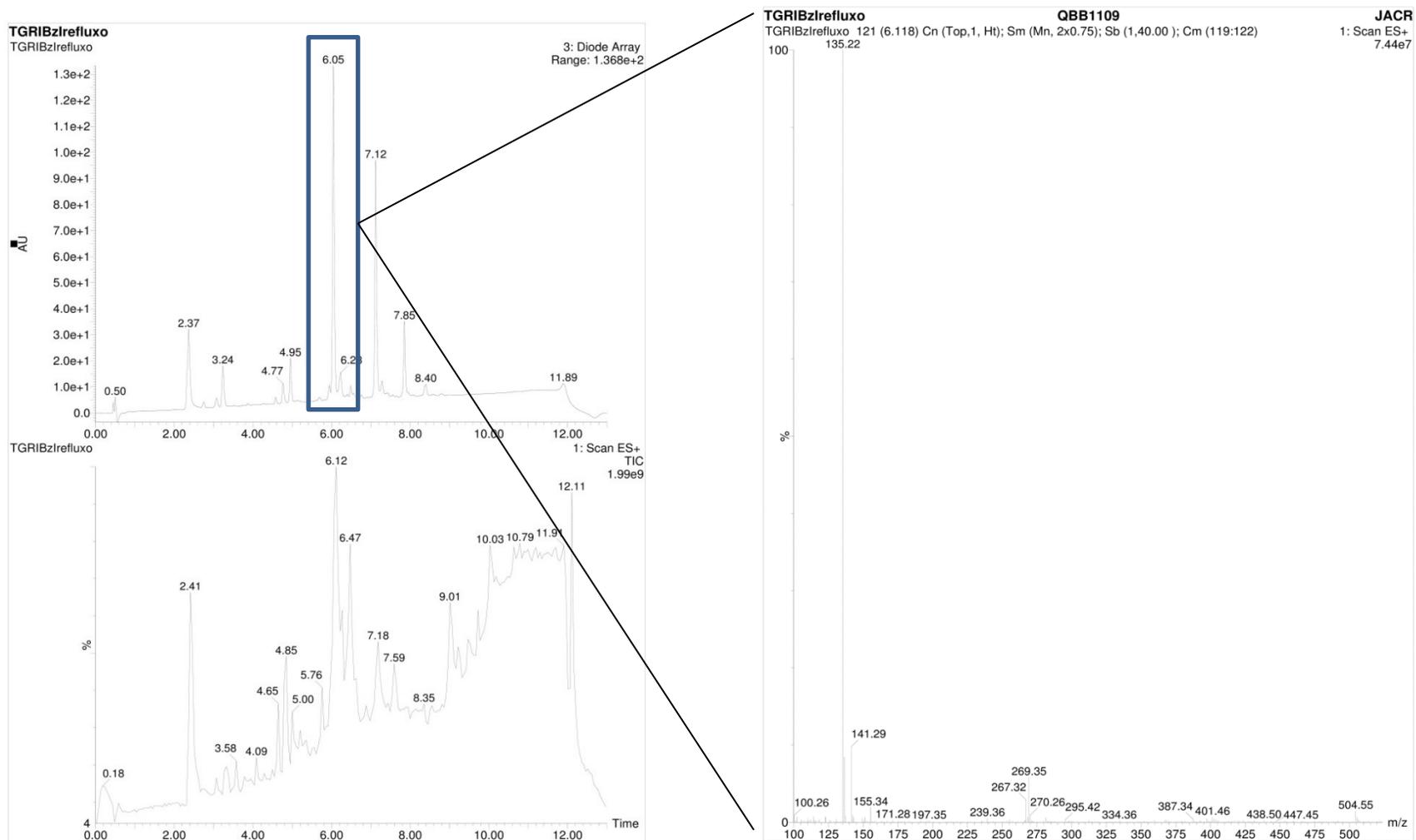


Figura 81 - Cromatograma de 22 e fragmentação da substância de tempo de retenção de 7,1 minutos

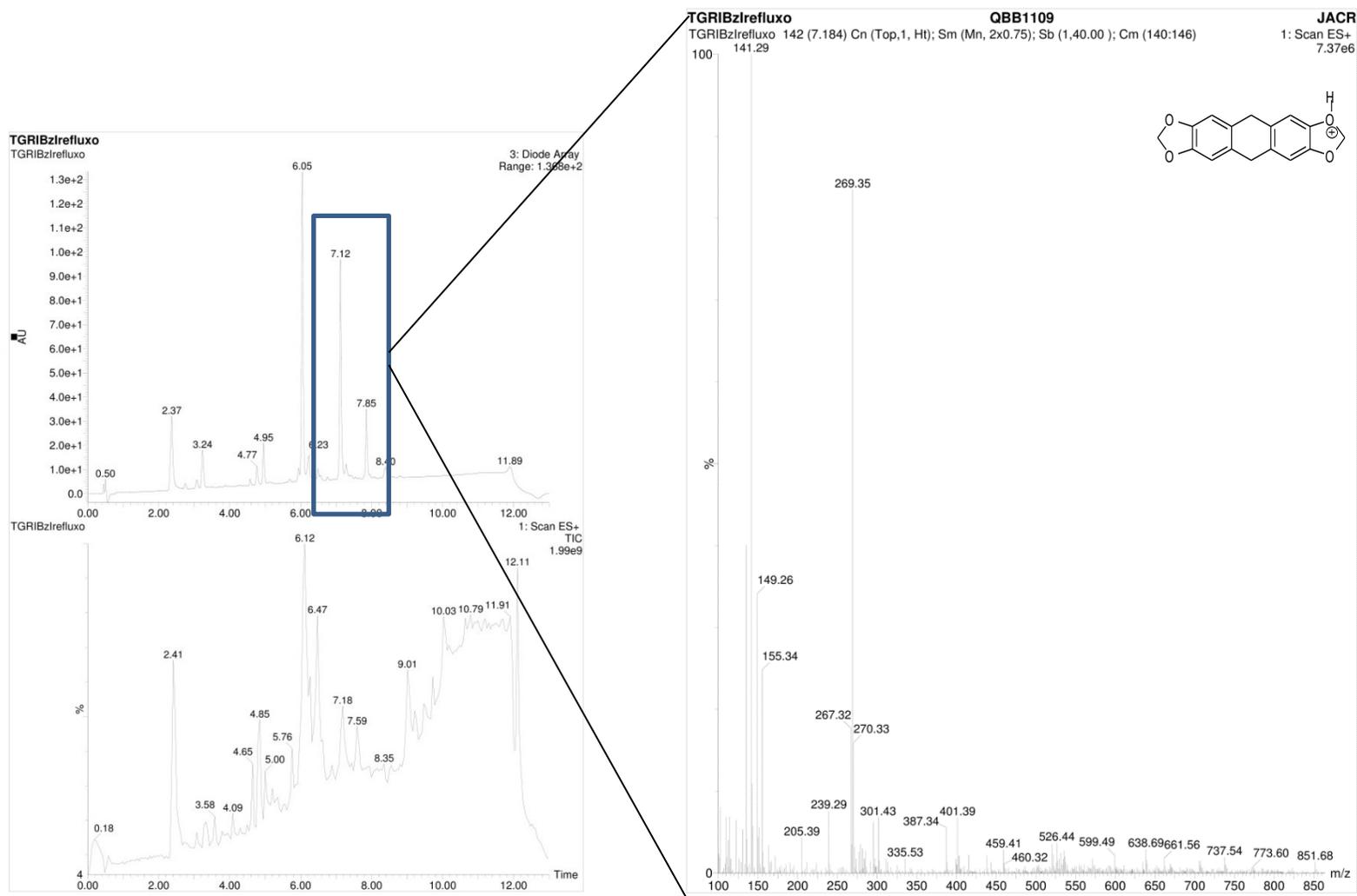


Figura 83 - Fragmentação das substâncias de tempos de retenção de 2,4 e 4,8 minutos de **22**.

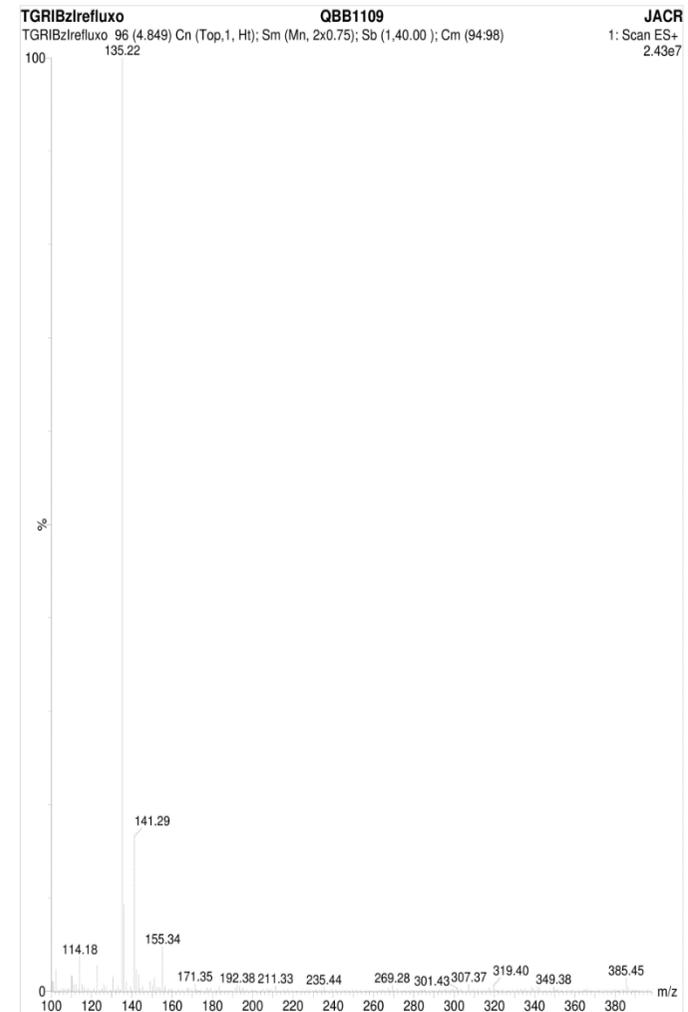
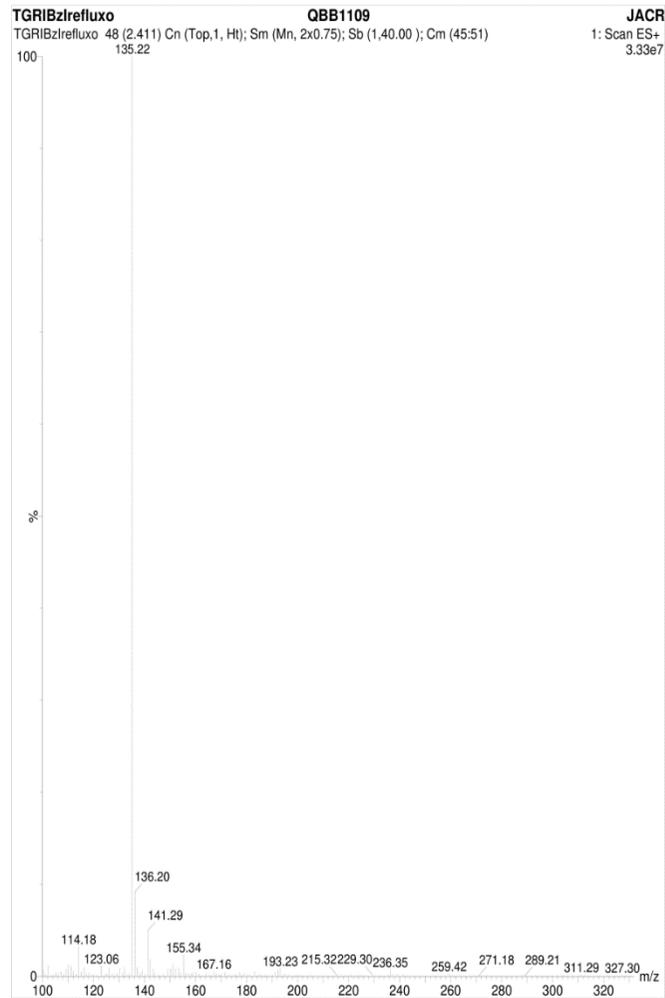


Figura 84 - Cromatograma de 23.

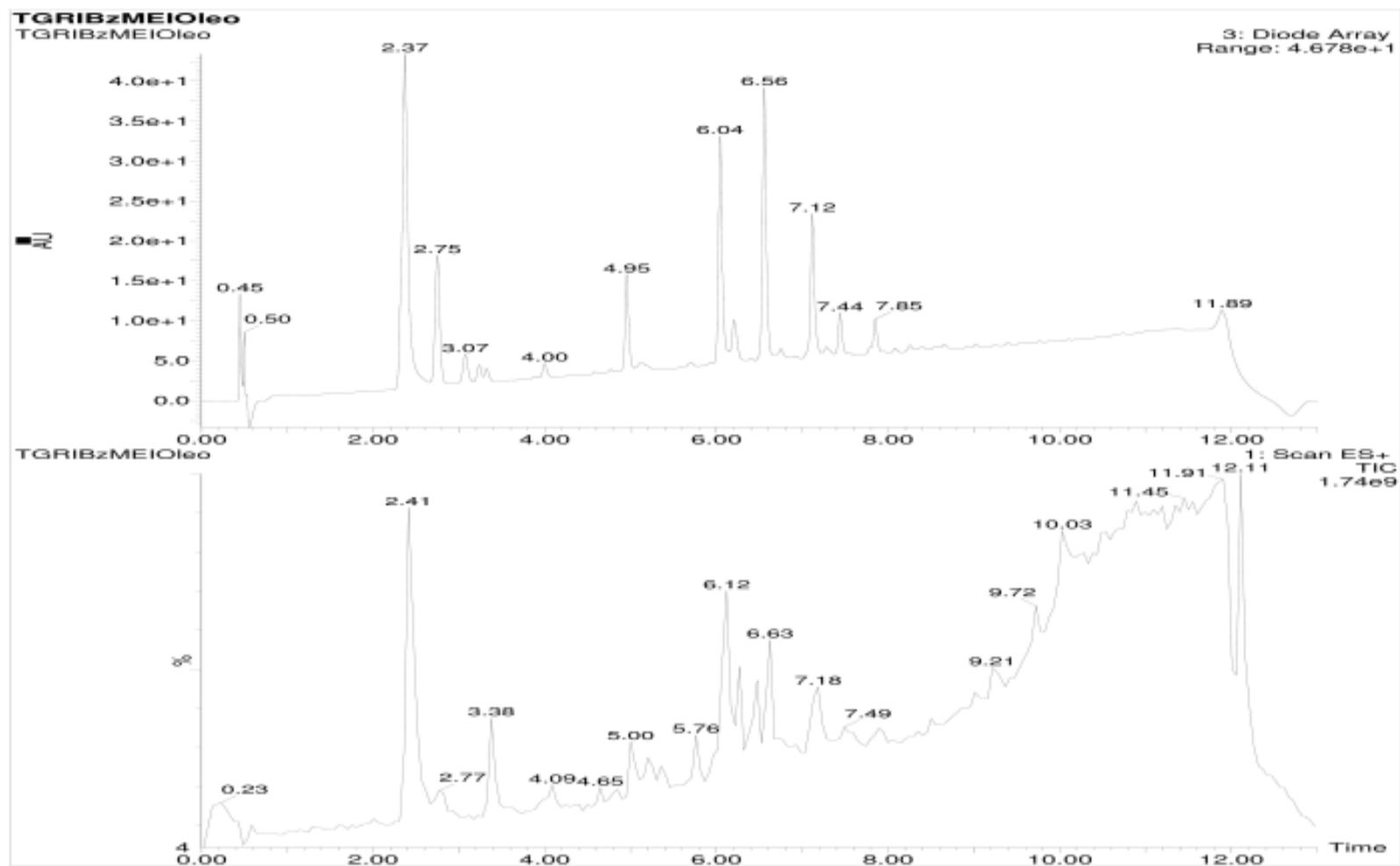


Figura 85 - Espectro de massas das substâncias de tempo de retenção de 2,4; 5,0; 6,1 e 7,1 minutos de 23.

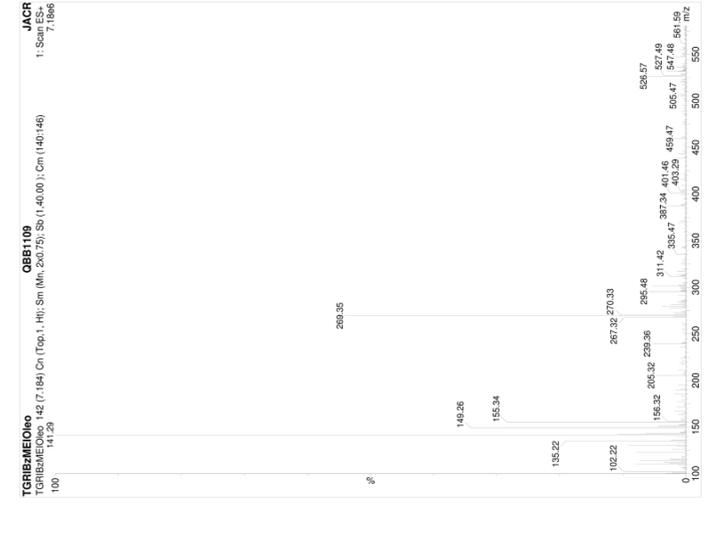
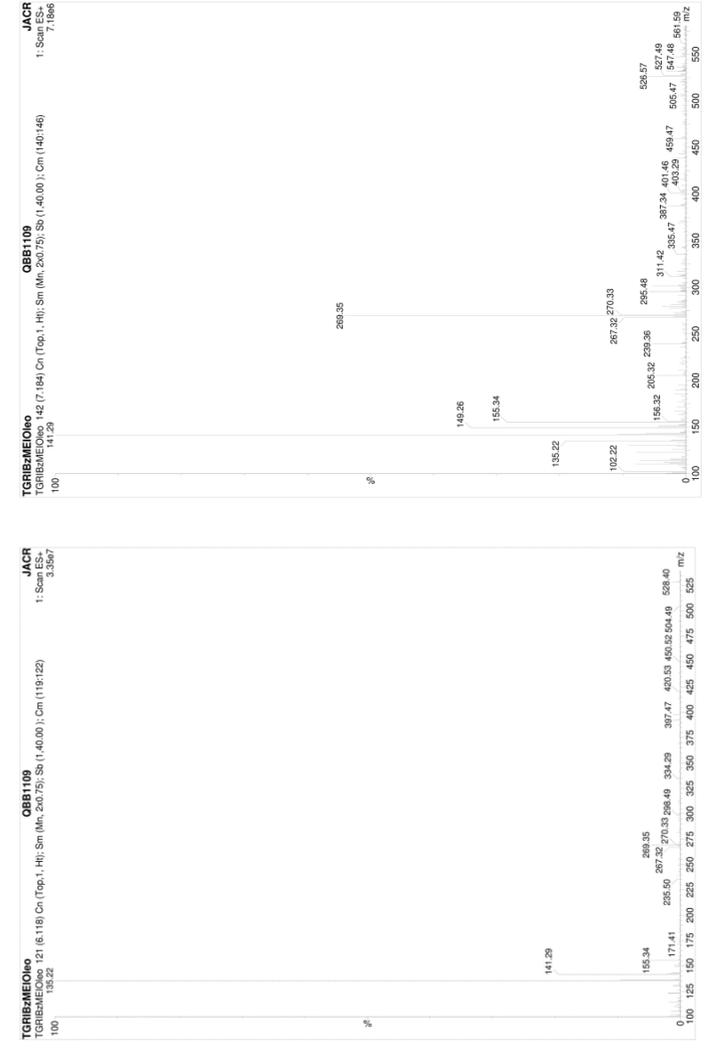
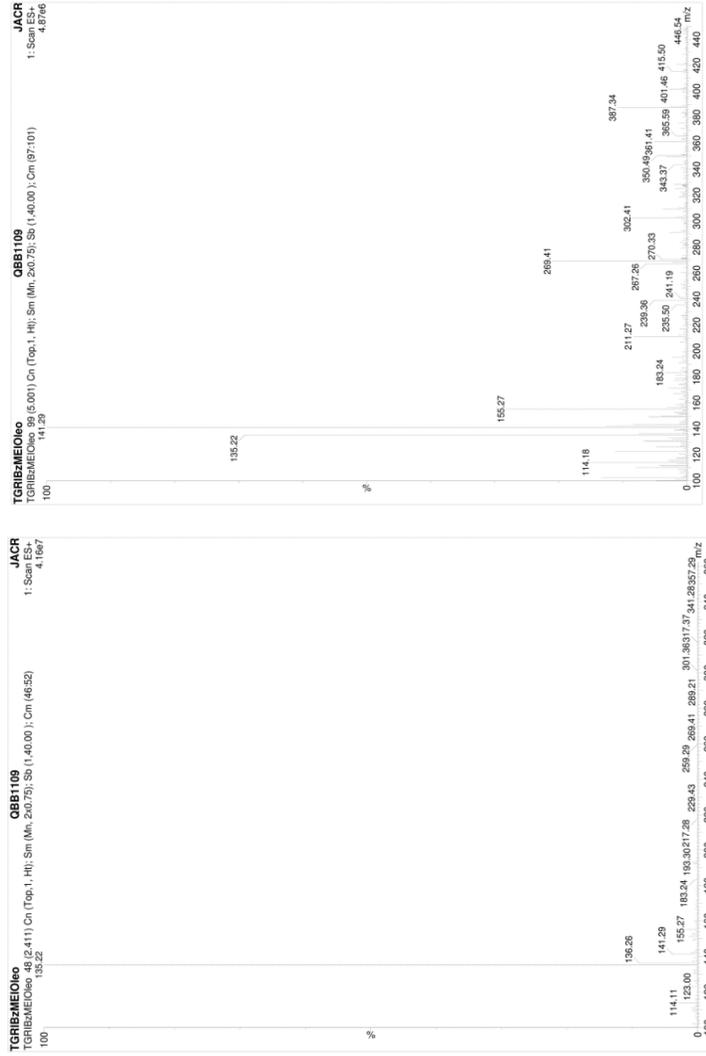


Figura 86 - Cromatograma de 24.

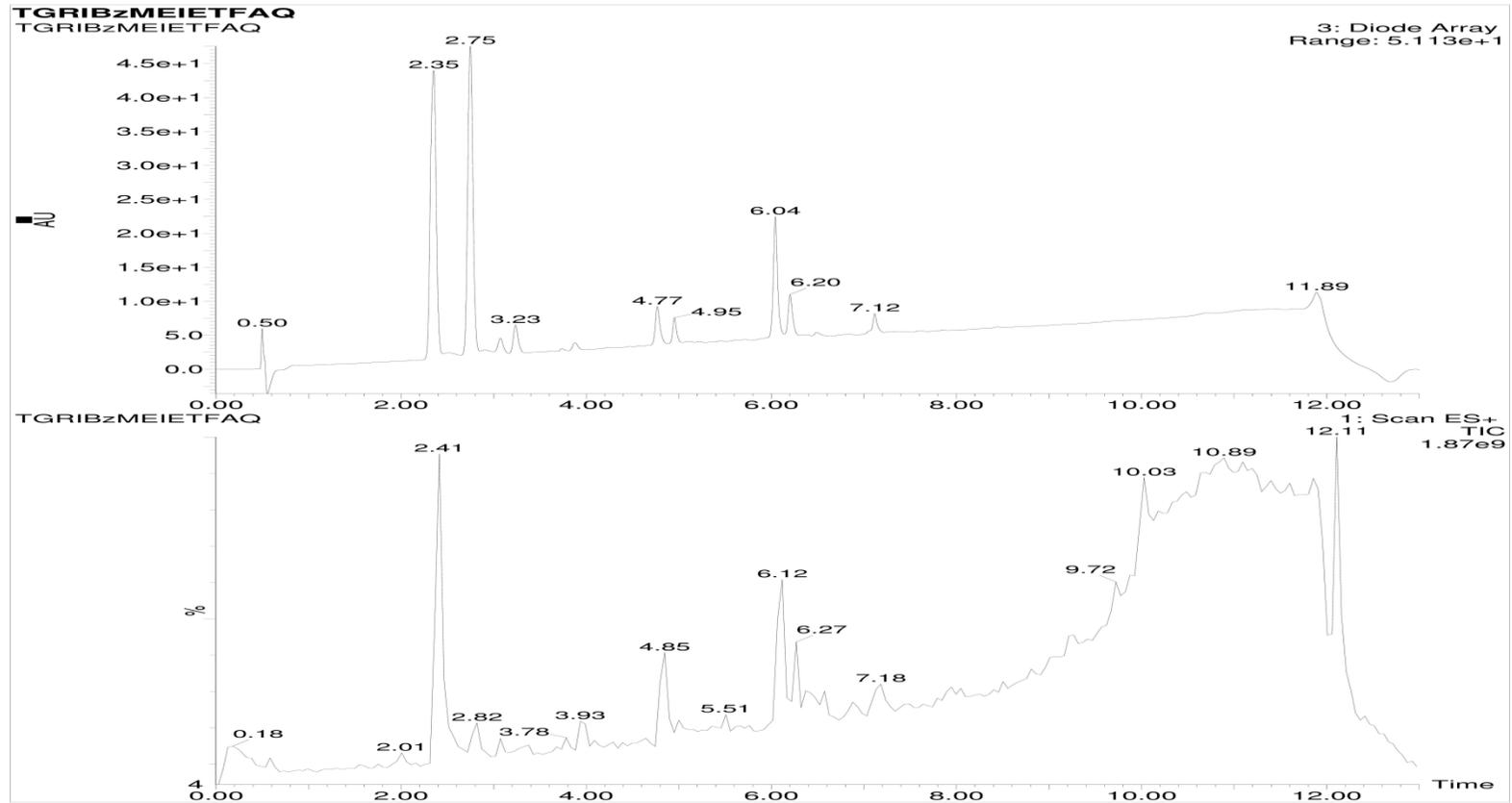


Figura 87 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 25.

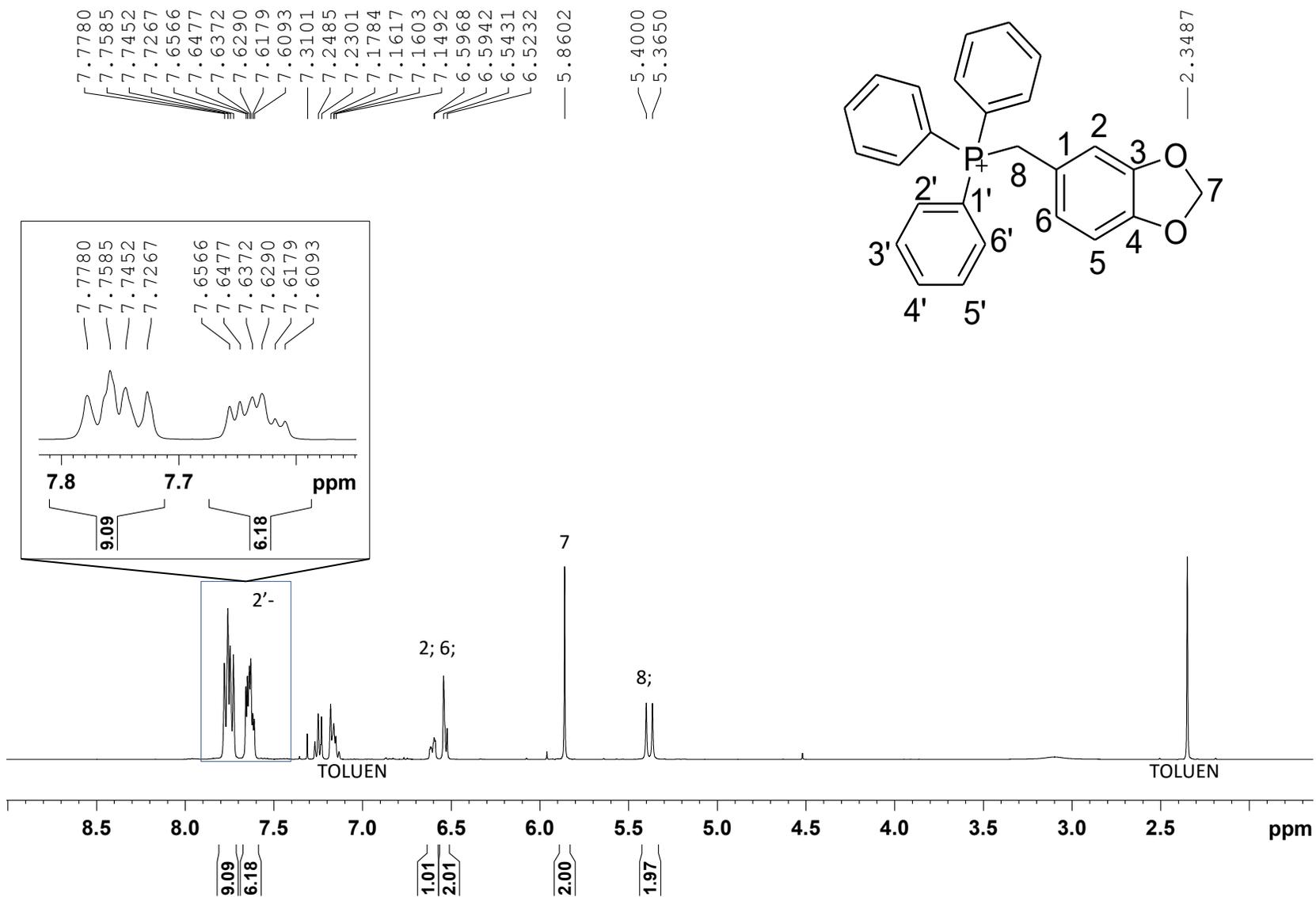


Figura 88 - Espectro de DEPT 135 (100 MHz, CDCl₃) de 25.

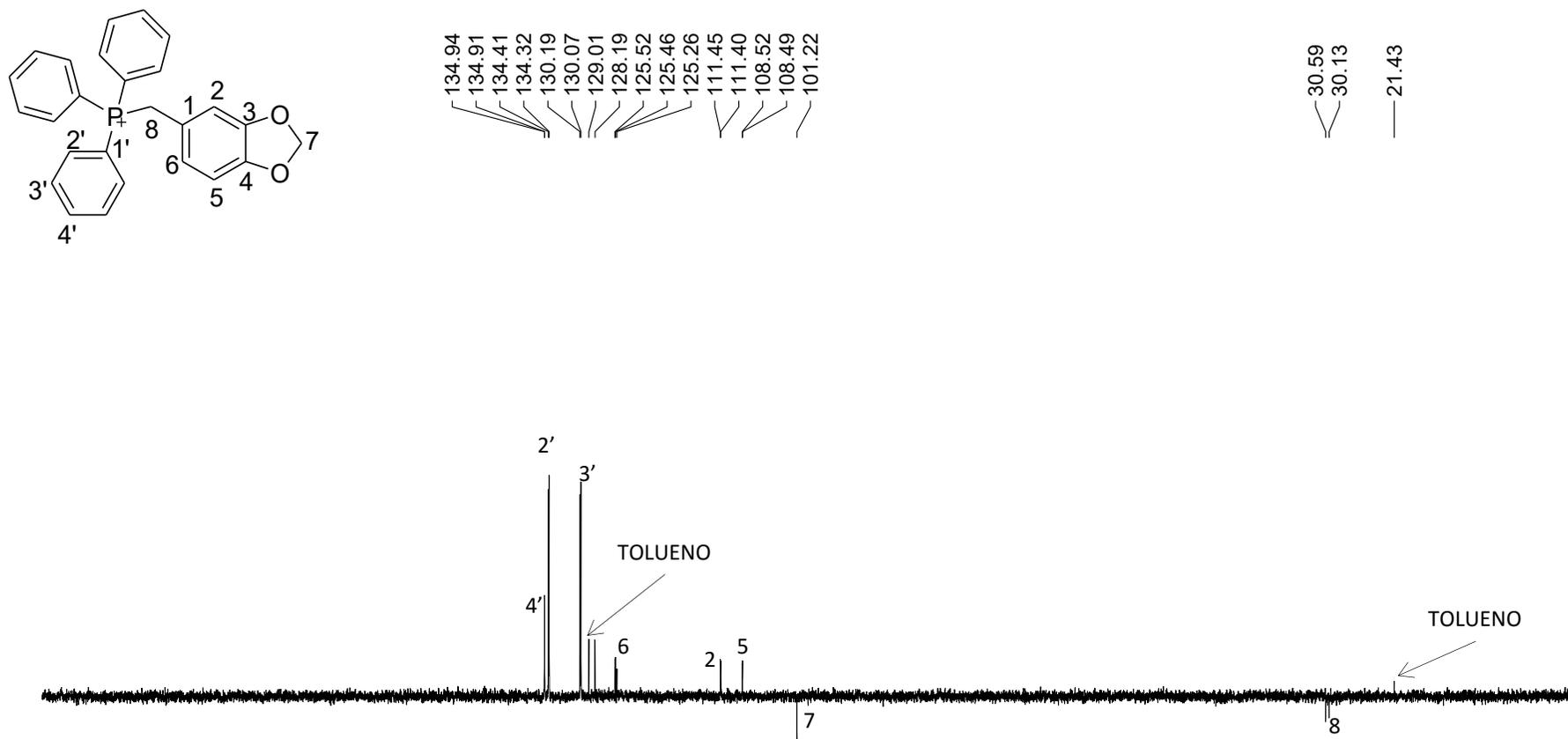


Figura 89 - Cromatograma de 26.

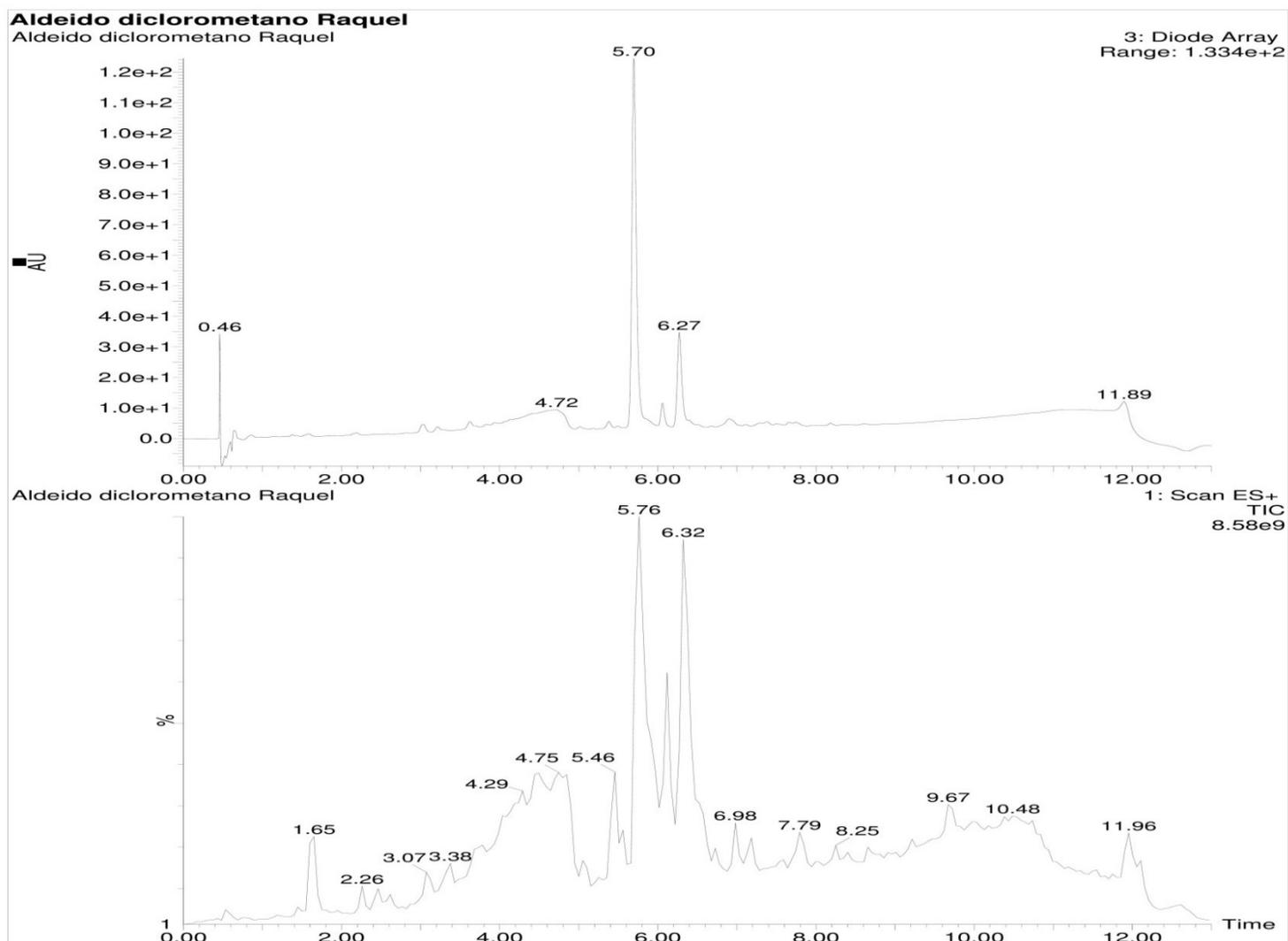


Figura 90 - Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 4,7 minutos de **26**.

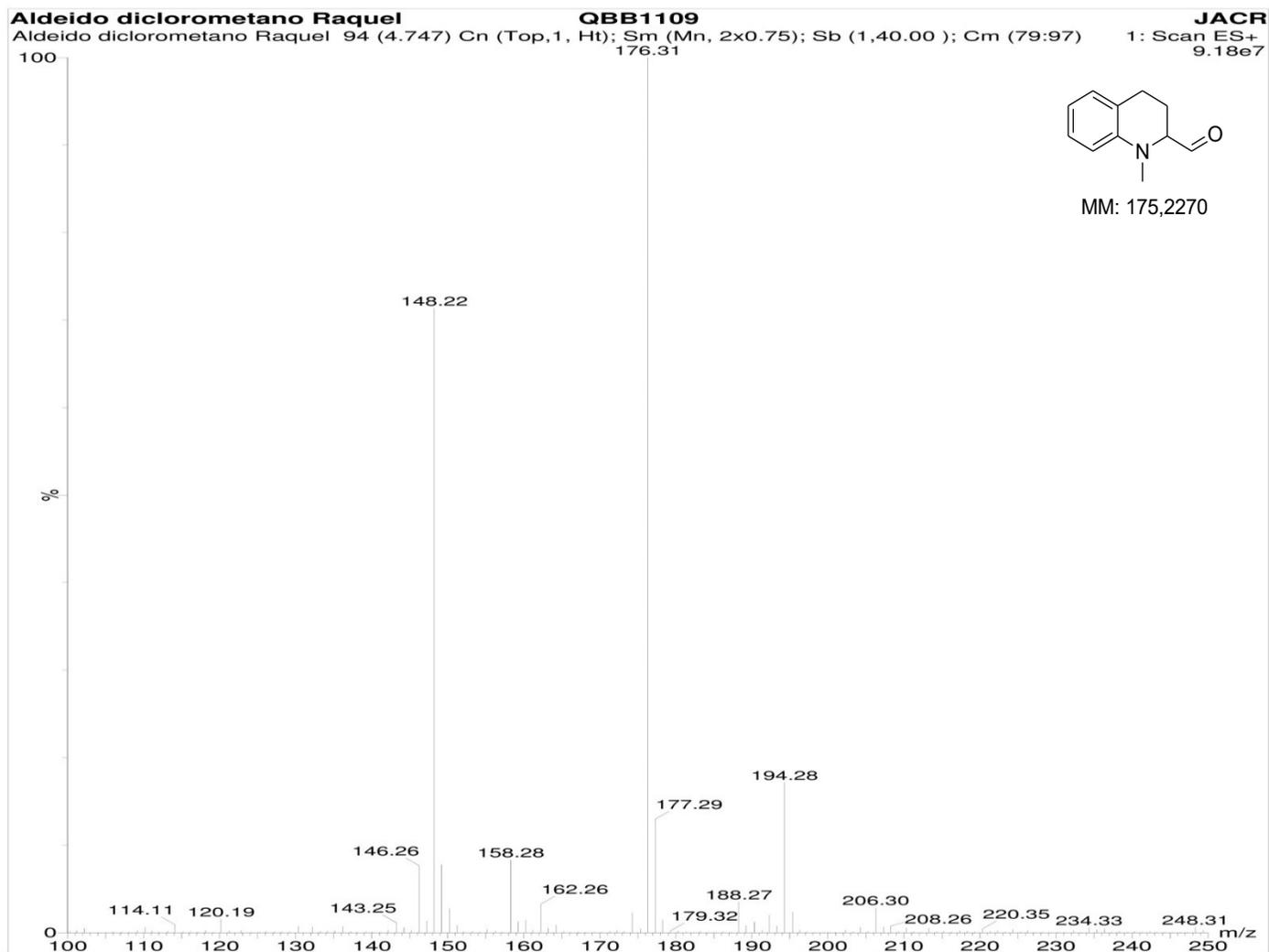


Figura 91 - Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 5,7 minutos de **26**.

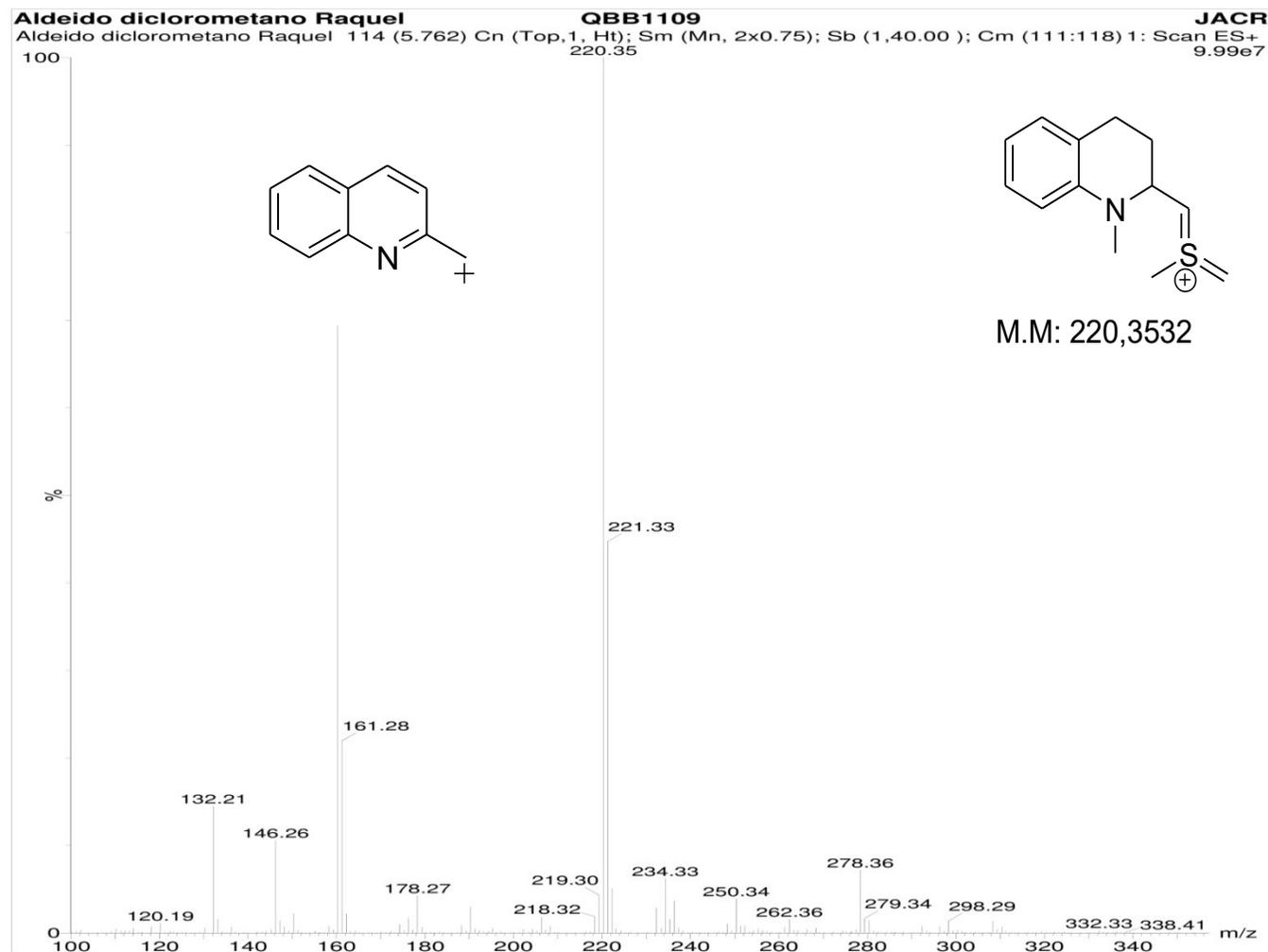


Figura 92 - Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 6,1 minutos de **26**.

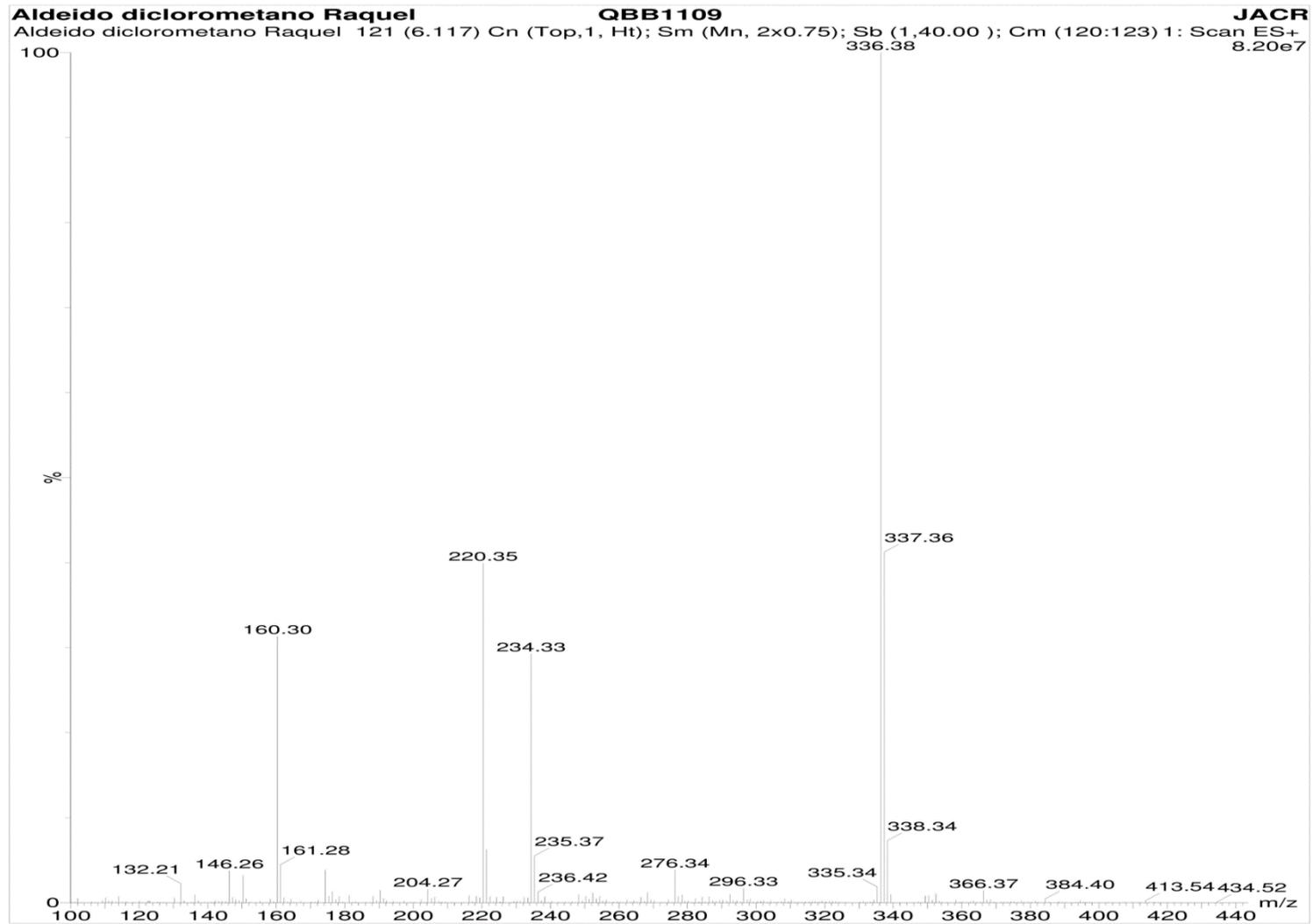


Figura 93 - Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 6,3 minutos de **26**.

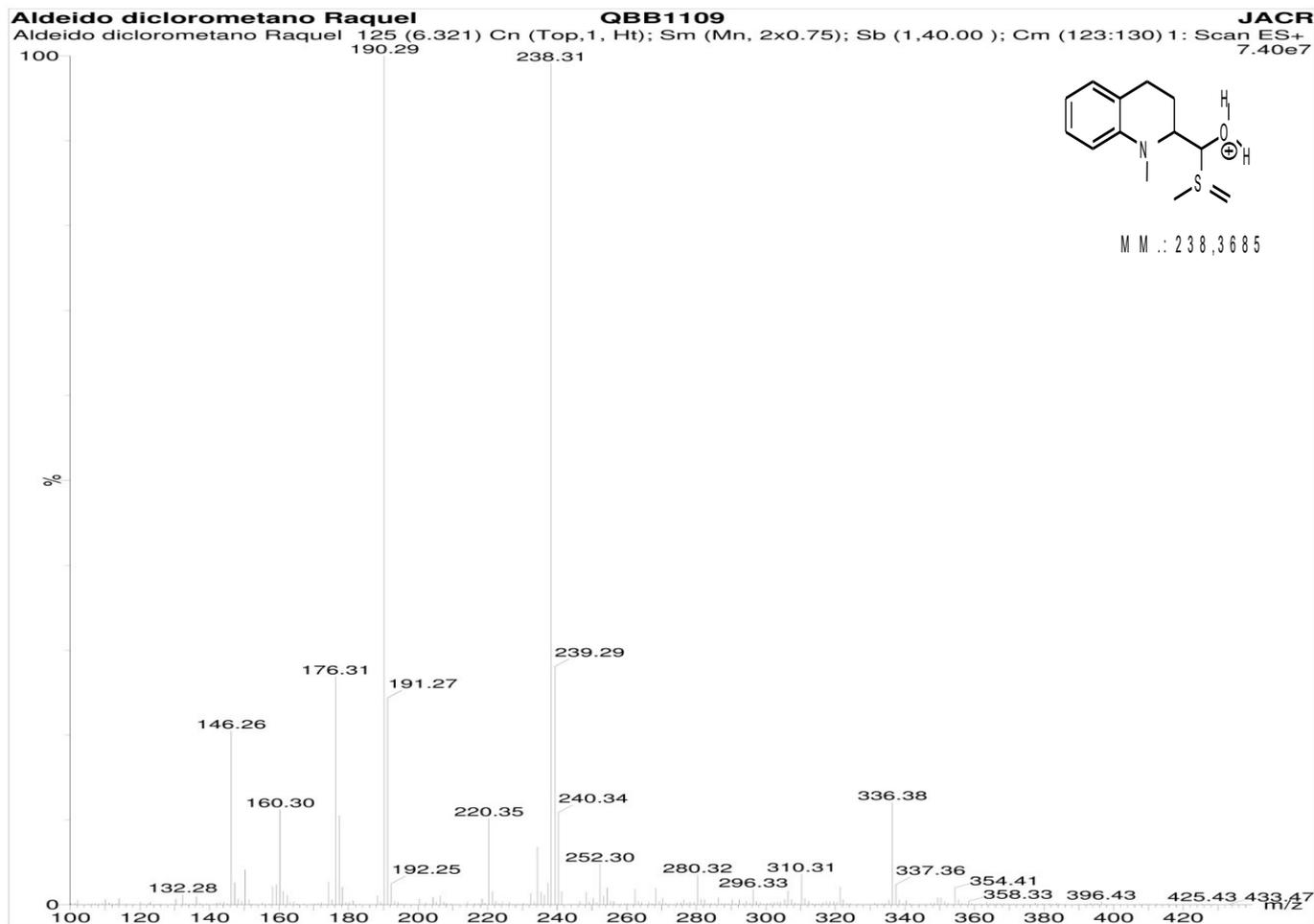


Figura 94 - Cromatograma de 27.

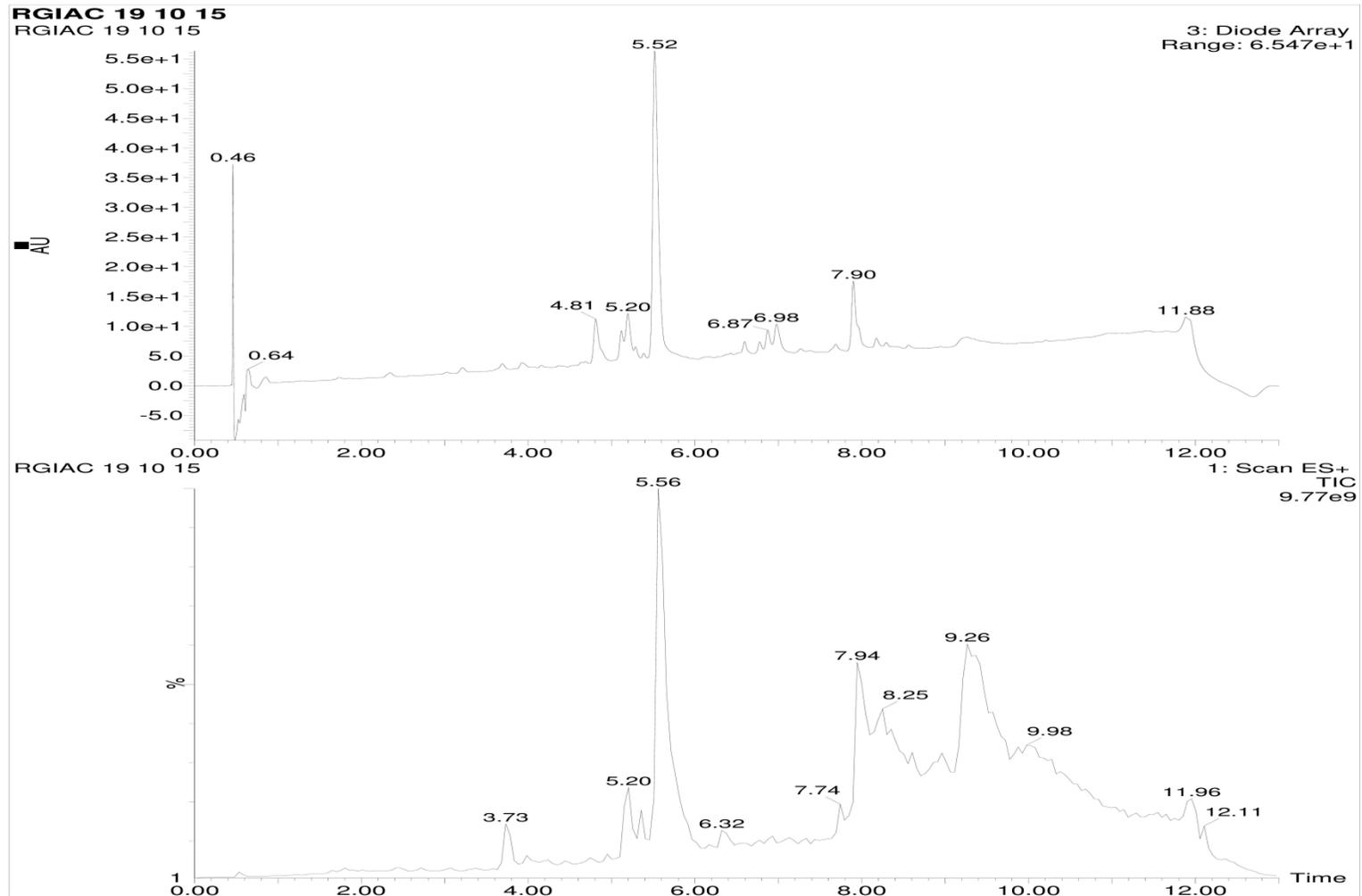


Figura 95 - Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 5,2 minutos de **27**.

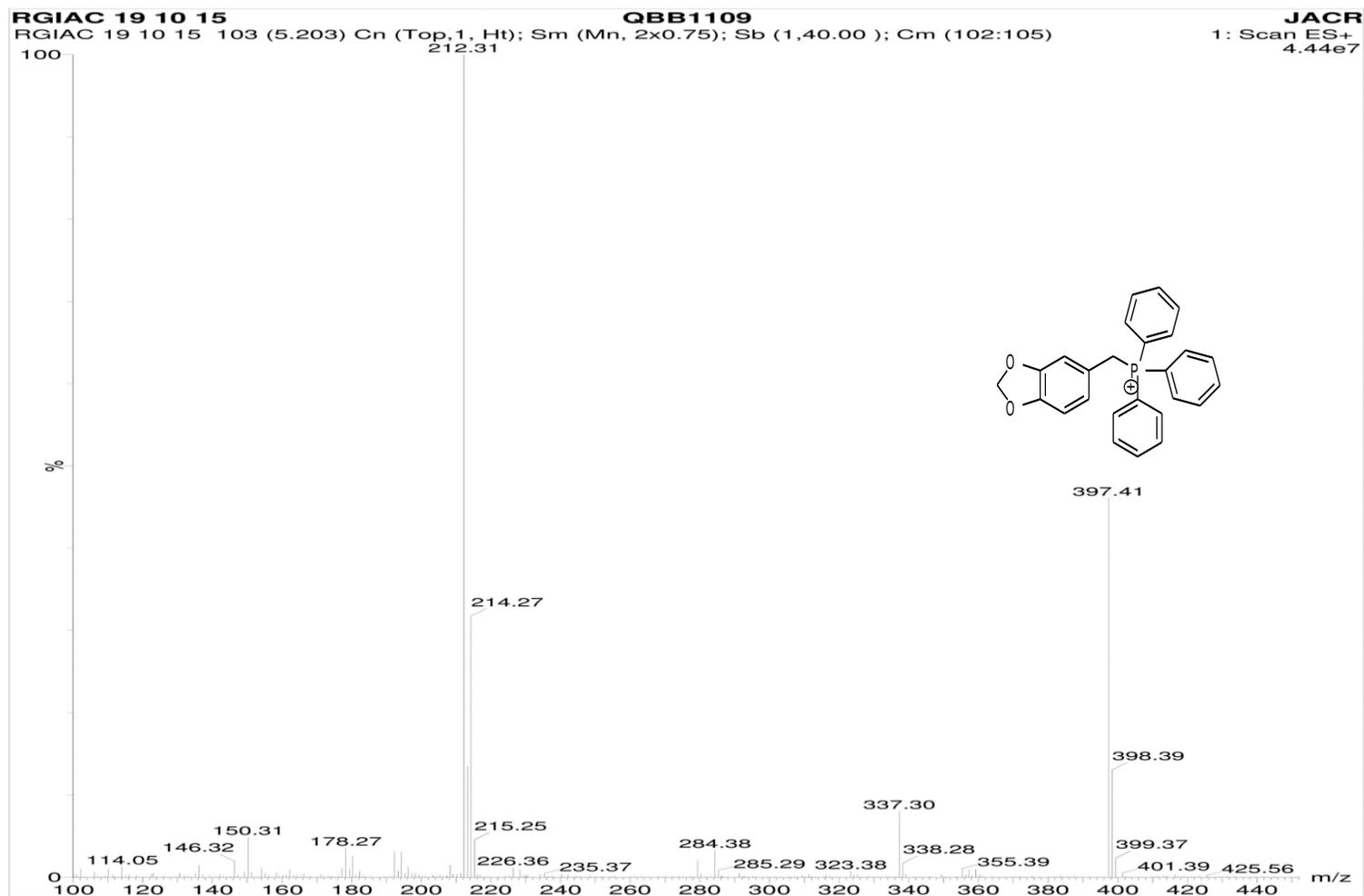


Figura 96 - Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 5,3 minutos de **27**.

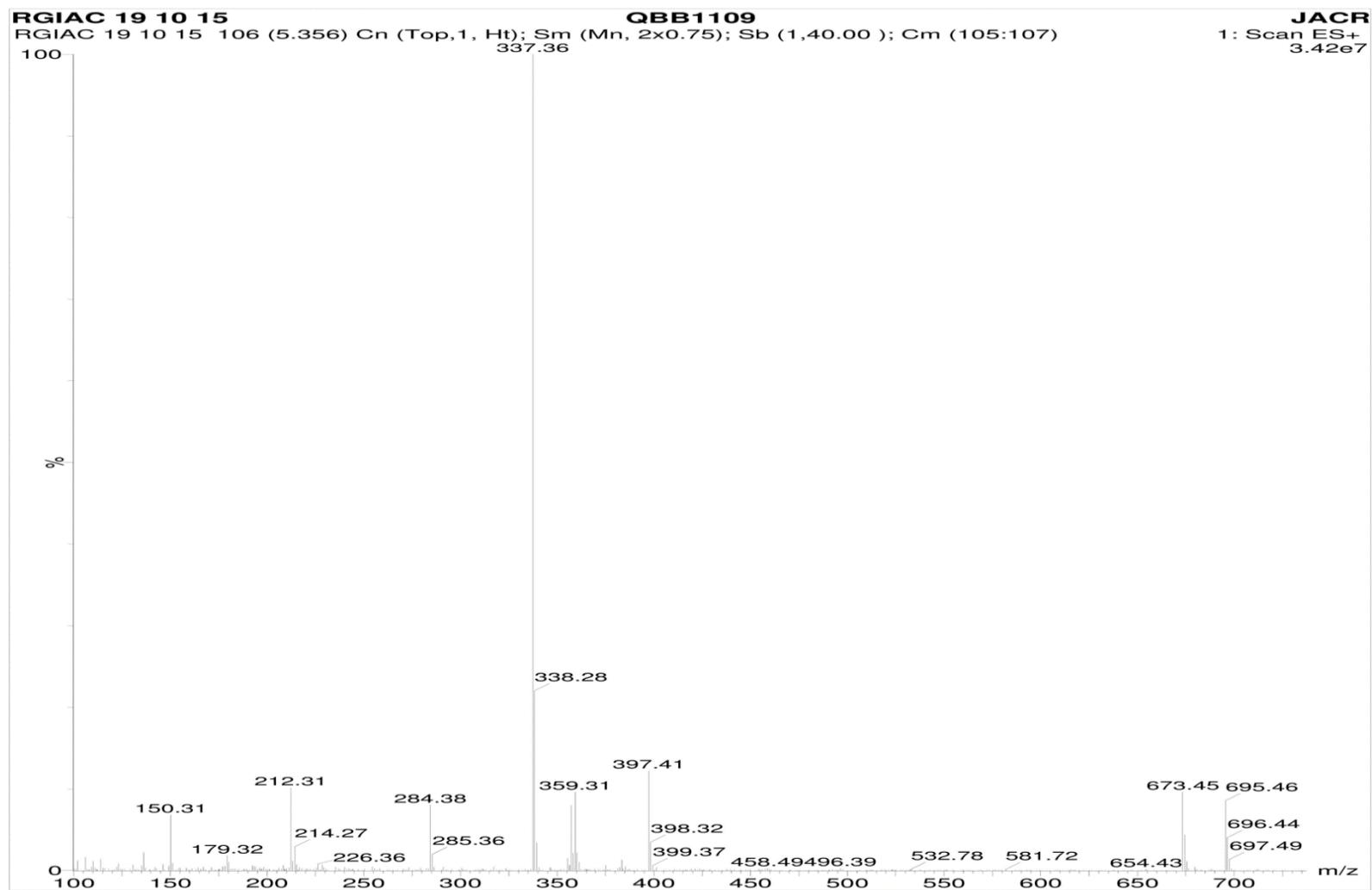


Figura 97 - Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 5,5 minutos de **27**.

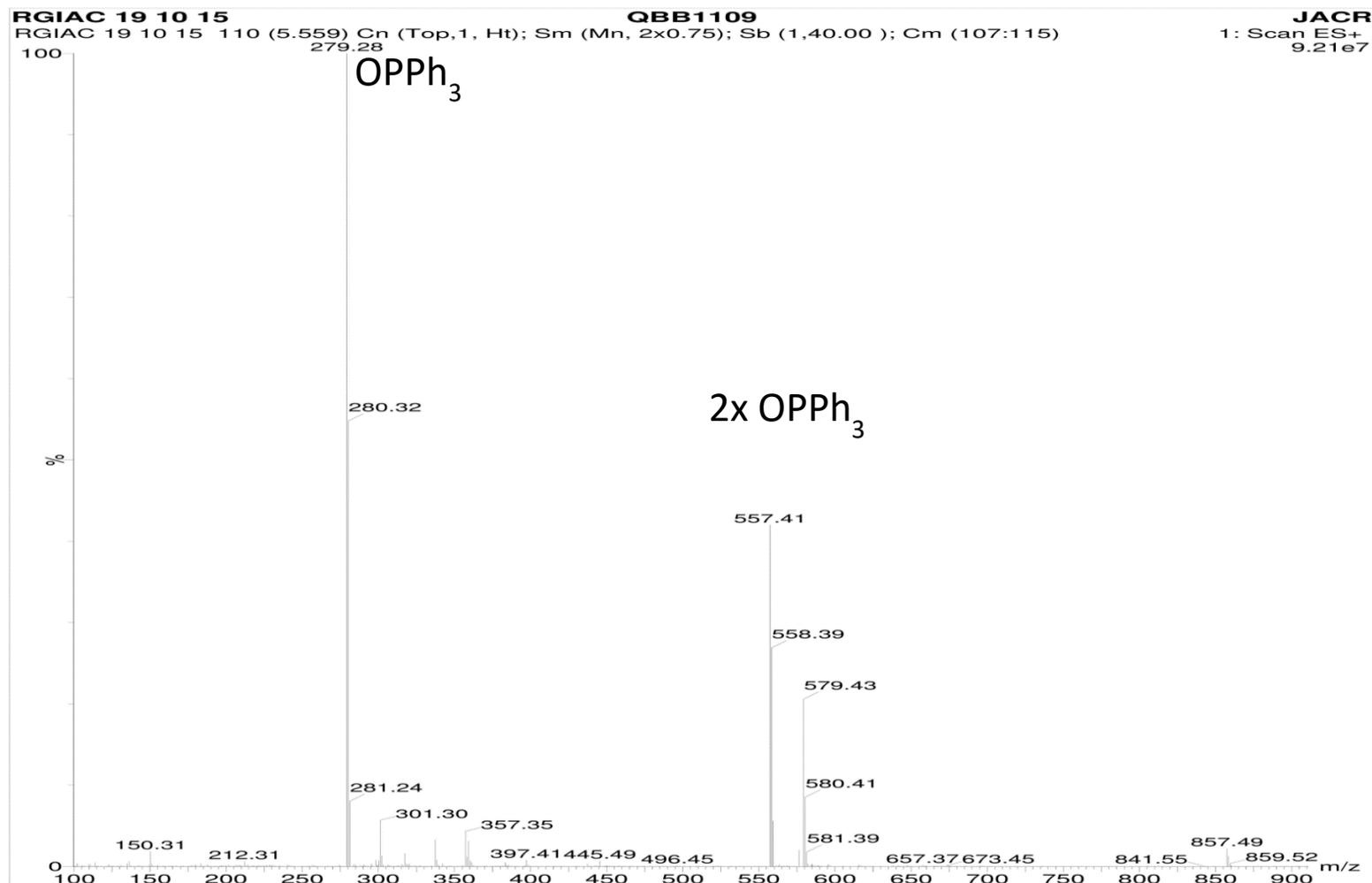


Figura 98 - Espectro de massas da substância de tempo de retenção de 7,9 minutos de **27**.

