

JODIEH OLIVEIRA SANTANA VAREJÃO

**SÍNTESE E ESTUDO DO MECANISMO DE INIBIÇÃO DO TRANSPORTE
DE ELÉTRONS FOTOSSINTÉTICO DE NOVOS ANÁLOGOS AOS
RUBROLÍDEOS E ESTUDOS SINTÉTICOS DIRIGIDOS PARA O
FURANOCEMBRANOLÍDEO
(-)-DEOXIPUKALÍDEO**

Tese apresentada à Universidade Federal
de Viçosa, como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Agroquímica, para obtenção do título de
Doctor Scientiae

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2015

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da
Universidade Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

V292s
2015
Varejão, Jodieh Oliveira Santana, 1982-
Síntese e estudo do mecanismo de inibição do
transporte de elétrons fotossintético de novos análogos aos
rubrolídeos e estudos sintéticos dirigidos para o
furanocembranolídeo (-)-deoxipukalídeo / Jodieh Oliveira
Santana Varejão. - Viçosa, MG, 2015.
xxxiii, 326f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Orientador : Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.
Inclui bibliografia.

1. Compostos orgânicos - Síntese. 2. Transporte de
elétrons. 3. Rubrolídeos. 4. Furanocembranolídeos.
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de
Química. Programa de Pós-graduação em Agroquímica.
II. Título.

CDD 22. ed. 547.6

JODIEH OLIVEIRA SANTANA VAREJÃO

**SÍNTESE E ESTUDO DO MECANISMO DE INIBIÇÃO DO TRANSPORTE
DE ELÉTRONS FOTOSSINTÉTICO DE NOVOS ANÁLOGOS AOS
RUBROLÍDEOS E ESTUDOS SINTÉTICOS DIRIGIDOS PARA O
FURANOCEMBRANOLÍDEO
(-)-DEOXIPUKALÍDEO**

Tese apresentada à Universidade Federal
de Viçosa, como parte das exigências do
Programa de Pós-Graduação em
Agroquímica, para obtenção do título de
Doctor Scientiae

APROVADA: 24 de fevereiro de 2015.

Sergio Pinheiro

Vitor Francisco Ferreira

Sergio Antonio Fernandes

Antônio Jacinto Demuner
(Coorientador)

Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química pela oportunidade.

À CAPES pelo suporte financeiro.

Ao professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa pela orientação e confiança.

Aos professores Antônio Jacinto Demuner e Célia Regina Álvares Maltha pela colaboração.

Ao Professor Blas Lotina Henssen, da Universidade Nacional Autónoma do México (UNAM), pelos ensaios biológicos.

Aos técnicos José Luiz, Cristiane e Márcio, pela aquisição dos espectros.

A todos os professores, funcionários, amigos e colegas que participaram da minha formação pessoal e profissional.

A todos os colegas do LASA pelo convívio, amizade e pelas contribuições.

A minha família pelo apoio e carinho.

Ao meu esposo Eduardo pelo amor, incentivo, paciência, compreensão e grande contribuição profissional.

A minha mãe pelo apoio, carinho e por tudo que sou.

A Deus por seu imenso amor.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE ESQUEMAS	xxi
LISTA DE TABELAS	xxviii
RESUMO	xxx
ABSTRACT	xxxii
INTRODUÇÃO GERAL	1
OBJETIVOS	4
CAPÍTULO 1: SÍNTESE DE COMPOSTOS ANÁLOGOS AOS RUBROLIDEOS	
1. Introdução	6
2. Justificativa	19
3. Materiais e métodos	20
3.1. Generalidades metodológicas	20
3.2. Desenvolvimento experimental	22
3.2.1. Síntese de (Z)-5-(3,4-diidroxibenzilideno)furan-2(5H)-ona (40)	22
3.2.2. Síntese de 3,4-bis(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)benzaldeído (43)	23

3.2.3. Síntese de 4-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)benzaldeído (44)	24
3.2.4. Síntese de 3,4-dimetoxibenzaldeído (45)	26
3.2.5. Síntese de 2,4-dimetoxibenzaldeído (46)	27
3.2.6. Síntese de 2,3-dimetoxibenzaldeído (47)	28
3.2.7. Síntese de 3,4-dibromofuran-2(5 <i>H</i>)-ona (49)	29
3.2.8. Síntese dos compostos 3-bromo-4-fenilfuran-2(5 <i>H</i>)-ona (53), 3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (55) e 3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (57)	30
3.2.9. Síntese dos compostos (Z)-3-bromo-5-(4-hidroxibenzilideno)-4-(2-metoxifenil)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (67) e (Z)-3-bromo-5-(4-hidroxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-metóxifenil)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (68)	36
3.2.10. Procedimento geral para síntese dos compostos análogos aos rubrolídeos (69-85)	39
3.2.11. Síntese dos compostos 93-102	61
3.2.12. Síntese dos compostos 103-106	73
3.2.13. Síntese de 4-(5-bromo-2-metoxifenil)-5-metoxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (113)	79
4. Resultados e Discussão	81
4.1. Síntese dos aldeídos 43-47	81
4.2. Síntese das lactonas 49, 53, 55 e 57	83
4.3. Síntese dos compostos análogos aos rubrolídeos 67-85	94
5. Considerações finais e conclusões	133

6. Referências bibliográficas	134
-------------------------------	-----

CAPÍTULO 2: NOVOS INIBIDORES DO TRANSPORTE DE ELÉTRONS NA FOTOSSÍNTESE ANÁLOGOS AOS RUBROLÍDEOS

1. Introdução	143
1.1. Inibidores da fotossíntese	145
1.1.1. Inibidores da fosforilação	146
2. Justificativa	152
3. Materiais e métodos	154
3.1. Estudo da interação dos compostos 40 , 67-84 , 93-101 , 104-106 e 107 com o sistema fotossintético em cloroplastos isolados de espinafre	154
3.1.1. Medidas da síntese de ATP	154
3.1.2. Medidas do fluxo de elétrons basal, fosforilante e desacoplado	155
3.1.3. Medidas do fluxo de elétrons no fotossistema I e II desacoplados	155
3.1.4. Medida da fluorescência da clorofila <i>a</i> no FSII	156
4. Resultados e Discussão	157
4.1. Efeitos dos 40 , 67-80 , 82-84 , 93-101 e 107 na síntese de ATP	157
4.2. Estudos da inibição dos compostos 67-70 , 79 , 80 , 82 , 83 , 94-97 , 99-101 e 105-106 no transporte de elétrons fotossintético	159

4.3. Localização da interação entre os compostos 68, 79, 82, 94-95, 99 e 105-106 e os fotossistemas I e II em tilacóides	163
4.4. Efeito dos compostos 68, 79, 82, 94-95, 99 e 104-106 nos transientes de fluorescência da clorofila <i>a</i> .	165
5. Considerações finais e conclusões	171
6. Referências bibliográficas	172
CAPÍTULO 3: ESTUDOS SINTÉTICOS DIRIGIDOS PARA O FURANOCEMBRANOLÍDEO (-)-DEOXIPUKALÍDEO	
1. Introdução	176
1.1. Síntese total de (-) e (+)-deoxipukalídeo	180
2. Justificativa	189
3. Materiais e métodos	191
3.1. Generalidades metodológicas	191
3.2. Desenvolvimento experimental	192
3.2.1. Síntese de (<i>R</i>)- <i>tert</i> -butildimetil(oxiran-2-ilmetoxi)silano (174)	192
3.2.2. Síntese de (<i>R</i>)-pent-4-ino-1,2-diol (176)	194
3.2.3. Síntese de (<i>R,Z</i>)-5-iodo-4-metilpent-4-eno-1,2-diol (153)	196
3.2.4. Síntese de (<i>R,Z</i>)-2-(3-iodo-2-metilalil)oxirano (195)	198
3.2.5. Oxidação de octan-1-ol na presença de octan-2-ol	199
3.2.6. Oxidação de propano-1,2-diol	200

3.2.7. Oxidação de (<i>R,S</i>)-5-iodo-4-metilpent-4-eno-1,2-diol (202)	201
3.2.8. Síntese de (<i>R,Z</i>)-6-iodo-5-metilexa-1,5-dien-3-ol (196)	202
3.2.9. Síntese de (<i>R,Z</i>)- <i>tert</i> -butil(6-iodo-5-metilexa-1,5- dien-3-iloxi)dimetilsilano (154)	205
3.2.10. Síntese de (<i>S</i>)-triisopropil((4-(prop-1-en-2- il)ciclohex-1-enil)metoxi)silano (239)	206
3.2.11. Síntese de (<i>S</i>)-6-oxo-3-(prop-1-en-2-il)-7- (triisopropilsililoxi) heptanal (240)	208
3.2.12. Síntese de (<i>S</i>)-3-hidroxi-2-metileno-8-oxo-5-(prop- 1-en-2-il)-9-(triisopropilsililoxi)nonanoato de metila (155)	210
3.2.13. Síntese dos compostos 250 e 251	212
3.2.14. Síntese de 3-hidroxi-2-metileno-4-fenilbutanoato de metila (257)	214
3.2.15. Síntese de 3-hidroxi-5-metil-2-metilenohexanoato de metila (258)	215
3.2.16. Síntese 2-(aliloxi)octano (277)	216
3.2.17. Síntese de (5 <i>S</i>)-3-(1-etoxialiloxi)-2-metileno-8-oxo- 5-(prop-1-en-2-il)-9-(triisopropilsililoxi)nonanoato de metila (156)	217
3.2.18. Síntese do composto 3-(1-etoxialiloxi)-2-metileno- 4-fenilbutanoato de metila (280)	218
3.2.19. 3-(1-etoxialiloxi)-5-metil-2-metilenohexanoato de metila (279)	218

3.2.20. Síntese de (S)-2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triisopropilsililoxi)hexil)furano-3-carboxilato de metila (157)	219
3.2.21. Síntese de 5-etoxi-2-((S)-5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triisopropilsililoxi)hexil)-2,5-diidrofurano-3-carboxilato de metila (273)	221
3.2.22. 5-etoxi-2-isobutil-2,5-diidrofurano-3-carboxilato de metila (286)	222
3.2.23. 2-isobutilfurano-3-carboxilato de metila (288)	223
3.2.24. Síntese 2-benzil-5-etoxi-2,5-diidrofurano-3-carboxilato de metila (287)	223
3.2.25. Síntese 2-benzilfurano-3-carboxilato de metila (289)	224
4. Resultados e Discussão	226
4.1. Síntese do intermediário (<i>R,Z</i>)- <i>tert</i> -butil(6-iodo-5-metilexa-1,5-dien-3-iloxi)dimetilsilano (154)	226
4.1.1. Síntese do composto (<i>R</i>)-5-(trimeilsilil)pent-4-ino-1,2-diol (176)	226
4.1.2. Síntese de (<i>R,Z</i>)-5-iodo-4-metilpent-4-eno-1,2-diol (153)	240
4.1.3. Síntese de (<i>R,Z</i>)- <i>tert</i> -butil(6-iodo-5-metilexa-1,5-dien-3-iloxi)dimetilsilano (154)	249
4.2. Síntese do intermediário (S)-2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triisopropilsililoxi)hexil)furano-3-carboxilato de metila (157)	275
4.2.1 Síntese de (S)-6-oxo-3-(prop-1-en-2-il)-7-(triisopropilsililoxi)heptanal (240)	275

4.2.2. Síntese de (S)-3-hidroxi-2-metileno-8-oxo-5-(prop-1-en-2-il)-9-(triisopropilsililoxi)nonanoato de metila (155)	284
4.2.3. Síntese de (S)-2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triisopropilsililoxi)hexil)furano-3-carboxilato de metila (157)	304
5. Considerações finais e conclusão	317
6. Referências bibliográficas	318

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etila
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrila)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillítio
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DIBAL-H	Hidreto de diisobutilalumínio
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMP	Periodinana de Dess-Martin
DMS	Dimetilsulfeto
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometria de massas
HMPA	Hexametilfosforamida

Hz	Hertz
IV	Infravermelho
LDA	<i>N,N</i> -diisopropilamideto de lítio
<i>m/z</i>	Massa/carga
μM	Micromolar
MHz	Megahertz
MNBA	Anidrido 2-metil-6-nitrobenzóico
NBS	<i>N</i> -bromossuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorossuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
PM	Peneira molecular
ppm	Partes por milhão
PPTS	<i>p</i> - Toluenossulfonato de piridínio
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
R _f	Fator de retenção
T _f	Temperatura de fusão
TBABr	Brometo de tetrabutilamônio
TBACl	Cloreto de tetrabutilamônio
TBAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
TBAHSO ₄	Hidrogenossulfato de tetrabutilamônio

TBHP	Hidroperóxido de <i>tert</i> -butila
TBDMSCI	Cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilila
TBDMSOTf	Trifluorometanossulfonato de <i>tert</i> -butildimetilsilila
TBDPSCI	Cloreto de <i>tert</i> -butildifenilsilila
TEMPO	<i>N</i> -Oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TFA	Ácido trifluoracético
TFAA	Anidrido trifluoracético
THF	Tetraidrofurano
Tricina	<i>N</i> -(tris(hidroximetil)metil)glicina)
TPSCI	Cloreto de triisopropilsilila
v/v	Volume/volume

Em RMN:

RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
COSY	Correlated spectroscopy
δ	Deslocamento químico
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization
d	Dupleto

da	Dupleto aparente
dd	Dupleto duplo
dl	Dupleto largo
ddd	Duplo dupleto duplo
HETCOR	Heteronuclear chemical shift correlation
<i>J</i>	Constante de acoplamiento escalar
m	Multipleteo
NOEdiff	Nuclear Overhauser Effect difference
NOESY	Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
q	Quarteto
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
t	Tripleteo
ta	Tripleteo aparente
td	Tripleteo duplo
dtd	Duplo tripleto duplo

LISTA DE FIGURAS

Página

INTRODUÇÃO GERAL

Figura 1- Estruturas gerais dos butenolídeos. 3

Figura 2 - Estrutura geral dos rubrolídeos e furanocembranolídeos. 4

CAPÍTULO 1: SÍNTESE DE COMPOSTOS ANÁLOGOS AOS RUBROLÍDEOS

Figura 1.1 - Estruturas dos rubrolídeos A-H. 6

Figura 1.2 - Estruturas dos rubrolídeos I-N e do rubrolídeo O. 7

Figura 1.3 - Estruturas dos rubrolídeos 3"-bromorrubrolídeo F, 3'-bromorrubrolídeo E, 3',3"-bromorrubrolídeo E e rubrolídeos P-S. 8

Figura 1.4 - Rubrolídeo M e análogos (BELLINA et al., 2002; 2003). 12

Figura 1.5- Estrutura geral de compostos análogos aos rubrolídeos (BARBOSA et al., 2010, BARBOSA et al., 2012, PEREIRA et al., 2014, PEREIRA et al., 2014II). 18

Figura 1.6 - Análise retrossintética para obtenção dos análogos aos rubrolídeos e estrutura geral do rubrolídeo N (BELLINA et al., 2001). 20

Figura 1.7 - Espectro no IV (sólido) do composto **55**. 88

Figura 1.8 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **55**. 89

Figura 1.9 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **55**. 90

Figura 1.10 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 55 .	91
Figura 1.11 - Mapa de contornos COSY (expandido) do composto 55 .	92
Figura 1.12 - Mapa de contornos HETCOR do composto 55 .	93
Figura 1.13 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto 72 .	102
Figura 1.14 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto 72 .	103
Figura 1.15- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 72 .	104
Figura 1.16 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 72 .	105
Figura 1.17 - Mapa de contornos COSY (expandido) do composto 72 .	106
Figura 1.18 - Mapa de contornos HETCOR do composto 72 .	107
Figura 1.19 - Espectro de ^1H NOE diferencial do composto 72 .	108
Figura 1.20 - Espectro no IV (sólido) da substância 106 .	110
Figura 1.21- Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) da substância 106 .	111
Figura 1.22 - Espectro de RMN de ^1H da substância 106 .	113
Figura 1.23 - Espectro de RMN de ^{13}C da substância 106 .	114
Figura 1.24 - Mapa de contornos COSY (expandido) da substância 106 .	115

Figura 1.25 - Mapa de contornos HETCOR da substância 106 .	116
Figura 1.26 - Mapa de contornos COLOQ da substância 106 .	117
Figura 1.27 - Espectro no IV (KBr) da substância 113 .	125
Figura 1.28- Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) da substância 113 .	126
Figura 1.29 - Espectro de RMN de ^1H da substância 113 .	127
Figura 1.30 - Espectro de RMN de ^{13}C da substância 113 .	128
Figura 1.31 - Mapa de contornos NOESY (expandido) da substância 113 .	129
Figura 1.32 - Mapa de contornos HETCOR (expandido) da substância 113 .	130

CAPÍTULO 2: NOVOS INIBIDORES DO TRANSPORTE DE ELÉTRONS NA FOTOSSÍNTESE ANÁLOGOS AOS RUBROLÍDEOS

Figura 2.1 - Aumento cronológico do número de espécies de plantas daninhas resistentes por mecanismo de ação herbicida (HEAP, 2014II).	144
Figura 2.2 - Diagrama simplificado da estrutura do cloroplasto.	145
Figura 2.3 - Diagrama simplificado da fotossíntese.	146
Figura 2.4 - Diagrama simplificado da fosforilação acíclica.	147
Figura 2.5 - Alguns doadores e aceptores de elétrons e seus sítios de ação.	148
Figura 2.6 - γ -Alquilidenobutenolídeos sintetizados no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA).	151

Figura 2.7 - Efeito do composto 105 no fluxo de elétrons sob condição basal (■), fosforilante (●) e desacoplada (▲). Valor do controle em 100% = 450, 880 e 1220 $\mu\text{equiv. e}^-/\text{mg.Chl.h}$, respectivamente.	160
Figura 2.8 - Efeito do composto 106 no fluxo de elétrons sob condição basal (■), fosforilante (●) e desacoplada (▲). Valor do controle em 100% = 450, 880 e 1220 $\mu\text{equiv. e}^-/\text{mg.Chl.h}$, respectivamente.	161
Figura 2.9 - Efeito dos compostos 82 (□), 94 (■), 95 (●) e 99 (▲) no transporte de elétrons desacoplado do FSII da água para DCBQ. Controle em 100% = 300 $\mu\text{equiv. e}^-/\text{mg Chl.h}$.	164
Figura 2.10 - Efeito dos compostos 68 (○) e 79 (△) no transporte de elétrons desacoplado do FS II da água para DCBQ. Controle em 100% = 300 $\mu\text{equiv. e}^-/\text{mg Chl.h}$.	164
Figura 2.11 - Efeito dos compostos 105 (■) e 106 (●) no transporte de elétrons desacoplado do FS II da água para DCBQ. Controle em 100% = 311 $\mu\text{equiv. e}^-/\text{mg Chl.h}$.	165
Figura 2.12 - Transientes de fluorescência da clorofila <i>a</i> para: controle (■), 95 (30 μM) (●), 79 (50 μM) (▲) e 99 (50 μM) (△).	166
Figura 2.13 - Transientes de fluorescência da clorofila <i>a</i> para: controle (■), 94 (30 μM) (○), 68 (100 μM) (□) e 82 (3 μM) (▽).	166
Figura 2.14 - Transientes de fluorescência da clorofila <i>a</i> para: controle (■), 105 (100 μM) (□), 106 (100 μM) (○).	167
Figura 2.15 - Aparecimento da banda J na fluorescência variável relativa normalizada da clorofila <i>a</i> infiltrada com 95 (30 μM) (■), 94 (30 μM) (○), 68 (100 μM) (△), 79 (50 μM) (□), 99 (20 μM) (▲) e 82 (6 μM) (●).	169

Figura 2.16 - Aparecimento da banda J na fluorescência variável relativa normalizada da clorofila <i>a</i> infiltrada com 105 : 25 μ M (○), 50 μ M (□), 100 μ M (△) e DCMU (50 μ M) (●).	169
Figura 2.17 - Aparecimento da banda J na fluorescência variável relativa normalizada da clorofila <i>a</i> infiltrada com 106 : 12,5 μ M (○), 25 μ M (□), 50 μ M (△) e DCMU (50 μ M) (●).	170
CAPÍTULO 3: ESTUDOS SINTÉTICOS DIRIGIDOS PARA O FURANOCEMBRANOLÍDEO (-)-DEOXIPUKALÍDEO	
Figura 3.1 - Estrutura geral dos furanocembranolídeos (ROETHLE & TRAUNER, 2008).	176
Figura 3.2 - Furanocembranolídeos 118-128 e furanocembranólides 129-135 .	177
Figura 3.3 - Compostos obtidos a partir da bipinnatina J (a: RODRIGUEZ et al., 1998, b: ROETHLE et al., 2006, c: LI et al., 2011-II).	178
Figura 3.4 - Compostos obtidos a partir do rubifolídeo (a: ROETHLE et al., 2006, b: LI et al., 2011-II, c: KIMBROUGH et al., 2010).	179
Figura 3.5 - Compostos obtidos a partir do deoxipukalídeo (YANG et al., 2010).	180
Figura 3.6 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto 174 .	228
Figura 3.7 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto 174 .	229
Figura 3.8 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 174 .	231
Figura 3.9 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do	232

composto **174**.

Figura 3.10 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto **176**. 235

Figura 3.11 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **176**. 236

Figura 3.12- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **176**. 238

Figura 3.13 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **176**. 239

Figura 3.14 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto **153**. 245

Figura 3.15 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **153**. 246

Figura 3.16 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **153**. 247

Figura 3.17 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **153**. 248

Figura 3.18 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto **217**. 257

Figura 3.19 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **217**. 259

Figura 3.20 - Mapa de contornos COSY do composto **217**. 260

Figura 3.21 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **217**. 261

Figura 3.22 - Mapa de contornos HETCOR do composto **217**. 262

Figura 3.23 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **217**. 264

Figura 3.24 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto 154 .	271
Figura 3.25 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto 154 .	272
Figura 3.26 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 154 .	273
Figura 3.27 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 154 .	274
Figura 3.28 - Espectro de IV (filme NaCl) do composto 240 .	280
Figura 3.29 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto 240 .	281
Figura 3.30 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 240 .	282
Figura 3.31 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 240 .	283
Figura 3.32 - Espectro de IV (filme NaCl) do composto 251 .	289
Figura 3.33 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto 251 .	290
Figura 3.34 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 251 .	292
Figura 3.35 - Mapa de contornos COSY do composto 251 .	293
Figura 3.36 - Espectro DEPT do composto 251 .	294
Figura 3.37-Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 251 .	295
Figura 3.38 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto 155 .	300

Figura 3.39 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto 155 .	301
Figura 3.40 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 155 .	302
Figura 3.41 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 155 .	303
Figura 3.42 - Espectro de IV (filme NaCl) do composto 157 .	312
Figura 3.43 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto 157 .	313
Figura 3.44 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 157 .	314
Figura 3.45 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 157 .	315

LISTA DE ESQUEMAS

Página

CAPÍTULO 1: SÍNTESE DE COMPOSTOS ANÁLOGOS AOS RUBROLÍDEOS

Esquema 1.1 - Síntese dos rubrolídeos A, C, D e E acetilados (NEGISHI & KOTORA, 1997).	9
Esquema 1.2 - Síntese das substâncias 13 e 14 (PRIM et al., 1999).	9
Esquema 1.3 - Síntese dos rubrolídeos C e E (BOUKOUVALAS et al., 1998).	10
Esquema 1.4 - Síntese do rubrolídeo N e análogos (BELLINA et al., 2001).	11
Esquema 1.5 - Síntese dos compostos 22 e 23 (WU et al., 2003).	12
Esquema 1.6 - Síntese do rubrolídeo E por Kar e Argade (2005).	13
Esquema 1.7 - Síntese do rubrolídeo E por Chavan et al. (2007).	14
Esquema 1.8 - Síntese do rubrolídeo E (CACCHI et al., 2009).	15
Esquema 1.9 - Síntese do rubrolídeo L (BOUKOUVALAS & MCCANN, 2010).	16
Esquema 1.10 - Síntese de análogos aos rubrolídeos (ZHANG et al., 2011).	17
Esquema 1.11 - Síntese dos rubrolídeos C e E (TALE et al.,	17

2012).

Esquema 1.12- Síntese da substância 40 .	81
Esquema 1.13 - Síntese dos aldeídos 43 e 44 (PETTIT et al., 2002).	82
Esquema 1.14 - Síntese da lactona dibromada 49 .	84
Esquema 1.15 - Síntese das furanonas 53 , 55 e 57 .	84
Esquema 1.16 - Ciclo catalítico proposto por Bellina et al. (2001).	86
Esquema 1.17 - Arilação regiosseletiva de 2,3-dibromo-1H-inden-1-ona (KHERA et al., 2012).	87
Esquema 1.18 - Reação do ânion furan-2-olato com eletrófilo (E^+).	94
Esquema 1.19 - Eliminação E1cb na síntese dos análogos aos rubrolídeos (BOUKOUVALAS et al., 1994).	98
Esquema 1.20 - Síntese do composto 83 utilizando condensação de Knoevenagel.	99
Esquema 1.21 - Síntese dos compostos análogos aos rubrolídeos 103 e 104 .	109
Esquema 1.22- Proposta para formação dos compostos 105 e 106 .	120
Esquema 1.23 - Reação de aquilidação para síntese de derivados de andrografolídeo (XU et al., 2007).	122
Esquema 1.24 - Reação de aquilidação para síntese de γ -alquilideno butenolídeos (LI et al., 2013).	123

Esquema 1.25 - Tentativa de síntese do composto 85 .	123
Esquema 1.26 - Proposta mecanística para obtenção do pico do íon molecular (m/z 210).	124
Esquema 1.27 - Proposta mecanística para formação de 113 .	131
Esquema 1.28 - Mecanismo proposto por Zhang et al.(2005) para obtenção de 116 .	132
CAPÍTULO 3: ESTUDOS SINTÉTICOS DIRIGIDOS PARA O FURANOCEMBRANOLÍDEO (-)-DEOXIPUKALÍDEO	
Esquema 3.1 - Síntese do intermediário 144 (MARSHALL & DEVENDER, 2001).	181
Esquema 3.2 - Síntese do intermediário 148 (MARSHALL & DEVENDER, 2001).	182
Esquema 3.3 - Síntese do composto (-)-deoxipukalídeo (MARSHALL & DEVENDER, 2001).	183
Esquema 3.4 - Síntese do intermediário 154 (DONOHOE et al., 2008).	184
Esquema 3.5 - Síntese do intermediário 158 (DONOHOE et al., 2008).	184
Esquema 3.6 - Síntese do composto (-)-deoxipukalídeo por Donohoe et al. (2008).	185
Esquema 3.7 - Síntese do intermediário 166 por Tang et al. (2010).	186
Esquema 3.8 - Síntese do intermediário 170 por Tang et al. (2010).	187

Esquema 3.9 - Síntese do produto natural (+)- deoxipukalídeo (TANG et al., 2010).	188
Esquema 3.10 - Síntese do intermediário 154 .	226
Esquema 3.11 - Síntese do composto 174	227
Esquema 3.12 - Principais fragmentações propostas para o composto 174 .	230
Esquema 3.13- Síntese do composto 176 .	233
Esquema 3.14 - Síntese do composto 179 por Heathcock et al. (2003).	233
Esquema 3.15 - Principais fragmentações propostas para o composto 176 .	237
Esquema 3.16 - Síntese do composto 183 (MA & NEGISHI, 1997).	240
Esquema 3.17 - Síntese do composto 184 por Tang et al. (2006) e Tang et al. (2009).	241
Esquema 3.18 - Reações de carbometalação para síntese do intermediário 193 (TIUS & TREHAN, 1986).	242
Esquema 3.19 - Principais fragmentações propostas para o composto 153 .	244
Esquema 3.20 - Síntese do álcool alílico 196 .	249
Esquema 3.21 - Síntese do epóxido 198 por Yadav et al. (2013).	250
Esquema 3.22 - Proposta alternativa para síntese de 154 .	251
Esquema 3.23 - Oxidação seletiva de álcool primário a	252

aldeído por Einhorn et al. (1996).

Esquema 3.24 - Oxidação regisseletiva de **209** por Evans et al. (1992). 252

Esquema 3.25 - Olefinação de Wittig para o dímero **211** (CRAIG & DANIELS, 1990). 253

Esquema 3.26 - Mecanismo proposto para síntese de **196**. 256

Esquema 3.27 - Mecanismos de fragmentação para os picos com maior abundância relativa para **217**. 263

Esquema 3.28 - Síntese dos compostos **220** e **221** por Bode e Carreira (2001). 265

Esquema 3.29 - Mecanismo proposto para formação de **217**. 266

Esquema 3.30 - Tentativa de síntese do composto **230** por Alcaraz et al. (2001). 267

Esquema 3.31 - Tentativa de síntese do composto **233** por Alcaraz et al. (2001). 267

Esquema 3.32 - Tentativa de síntese do composto **235** por Sheldrake et al. (2009). 268

Esquema 3.33 - Síntese do composto **237** por Pujari et al. (2011). 268

Esquema 3.34 - Síntese do composto **154**. 268

Esquema 3.35 - Principais fragmentações propostas para o composto **154**. 269

Esquema 3.36 - Síntese do intermediário **157**. 275

Esquema 3.37 - Síntese do composto 239 .	276
Esquema 3.38 - Síntese do composto 240 .	276
Esquema 3.39 - Síntese do composto 242 .	277
Esquema 3.40 - Prováveis intermediários oriundos da reação entre ozônio e piridina ou óxido de piridina (SLOMP & JOHNSON,1957).	277
Esquema 3.41 - Mecanismo proposto para formação do pico base em m/z 119.	279
Esquema 3.42 - Síntese de álcool alílico 155 .	284
Esquema 3.43 - Síntese do composto 249 por Li e Hou, 2014.	285
Esquema 3.44 - Reação de 248 com diferentes aldeídos e cetonas (TSUDA et al., 1988).	285
Esquema 3.45 - Síntese do hidroxialdeído 253 e do hemiacetal 254 por Pempo et al. (2000)	286
Esquema 3.46 - Mecanismo proposto para formação do pico base de 251 (m/z 121).	288
Esquema 3.47 - Vinilaluminação dos aldeídos 257 e 258 .	296
Esquema 3.48 - Vinilaluminação de p-clorobenzaldeído por Kumar et al. (2013).	297
Esquema 3.49 - Reações de adição de alquinilalananas ao benzaldeído por Felvrie et al. (2004).	297
Esquema 3.50 - Vinialuminação dos aldeídos 271 e 272 por Li e Hou, 2014.	298

Esquema 3.51 - Síntese de furanos substituídos por Donohoe et al. (2005, 2007, 2008-I).	304
Esquema 3.52 - Síntese do composto 157 .	305
Esquema 3.53 - Proposta alternativa para síntese de 157 .	306
Esquema 3.54 - Reação dos alcoóis 281 e 282 com acroleína dietil acetal (PANDA et al., 2001).	308
Esquema 3.55 - Mecanismo proposto para formação do pico base em m/z 139.	311
Esquema 3.56 - Síntese do intermediário 154 a partir do álcool (S)-glicidol (152).	316
Esquema 3.57 - Síntese do intermediário 157 a partir do álcool (S)-perílico (136).	316

LISTA DE TABELAS

Página

CAPÍTULO 1: SÍNTESE DE COMPOSTOS ANÁLOGOS AOS RUBROLÍDEOS

Tabela 1.1 - Condições utilizadas para síntese dos aldeídos **45-47**. 82

Tabela 1.2 - Síntese dos análogos aos rubrolídeos **67-85**. 97

Tabela 1.3 - Síntese dos análogos aos rubrolídeos **93-102**. 100

CAPÍTULO 2: NOVOS INIBIDORES DO TRANSPORTE DE ELÉTRONS NA FOTOSSÍNTESE ANÁLOGOS AOS RUBROLÍDEOS

Tabela 2.1 - Valores de I_{50} e LogP para inibição da síntese de ATP para os compostos **40, 67-80, 82-84 e 93-101**. 158

Tabela 2.2 - Valores de I_{50} para inibição do fluxo de elétrons basal, fosforilante e desacoplado para os compostos **67-70, 79, 80, 82, 83, 94-97 e 99-101**. 160

Tabela 2.3 - Valores médios experimentais $\pm$ desvio padrão dos parâmetros da fluorescência da clorofila *a* para os compostos **68, 79, 82, 95-95, 99 e 105-106** e controle e para o herbicida DCMU. 168

CAPÍTULO 3: ESTUDOS SINTÉTICOS DIRIGIDOS PARA O FURANOCEMBRANOLÍDEO (-)-DEOXIPUKALÍDEO

Tabela 3.1 - Síntese do álcool alílico **153**. 243

Tabela 3.2 - Tentativas de síntese de **196**. 251

Tabela 3.3 - Oxidação seletiva de alcoóis primários. 253

Tabela 3.4 - Tentativa de síntese do aldeído **200**. 254

Tabela 3.5 - Síntese do álcool 196 .	255
Tabela 3.6 - Modificações metodológicas para obtenção de 155 .	287
Tabela 3.7 - Deslocamentos químicos nos espectros de RMN- ¹ H e ¹³ C (em CDCl ₃) referentes a 250 e 251 .	291
Tabela 3.8 - Metodologias para O-alquilação dos alcoóis 276 e 258 .	307
Tabela 3.9 - Reações dos alcoóis 155 , 257 e 258 com acroleína dietil acetal.	308
Tabela 3.10 - RCM/aromatização a partir dos acetais 279 , 280 e 156 .	310

RESUMO

VAREJÃO, Jodieh Oliveira Santana, D.Sc, Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2015. **Síntese e estudo do mecanismo de inibição do transporte de elétrons fotossintético de novos análogos aos rubrolídeos e estudos sintéticos dirigidos para o furanocembranolídeo (-)-deoxipukalídeo.** Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Coorientadores: Célia Regina Álvares Maltha e Antônio Jacinto Demuner.

Os rubrolídeos e os furanocembranolídeos são butenolídeos naturais que apresentam variadas atividades biológicas. Neste trabalho, foram sintetizados compostos análogos aos rubrolídeos, suas atividades de inibição do transporte de elétrons fotossintético foram avaliadas e seus mecanismos de inibição na cadeia transportadora de elétrons foram elucidados. Além disso, as melhores condições reacionais para obtenção de dois importantes intermediários sintéticos do furanocembranolídeo deoxipukalídeo foram avaliadas ((*R,Z*)-*tert*-butil(6-iodo-5-metilexa-1,5-dien-3-iloxi)dimetilsilano e (*S*)-2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triisopropilsililoxi)hexil)furano-3-carboxilato de metila). Para a síntese dos compostos análogos aos rubrolídeos, o ácido mucobromico foi utilizado como material de partida. A reação de redução do mesmo com NaBH₄ e posterior acidificação gerou a lactona 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona. Para obtenção dos compostos 3,4-dibromo-5-(arilideno)furan-2(5*H*)-ona, 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona foi submetida a etapa de alquilidenação, utilizando DIPEA e TBDMSOTf para condensação aldólica e DBU, sob refluxo, para reação de eliminação. Para síntese dos compostos 3-bromo-4-aril-5-(arilideno)furan-2(5*H*)-ona, 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona foi submetida primeiramente a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura e posteriormente a reação de alquilidenação, sob as mesmas condições anteriores. Utilizando *m*-nitroaldeído na reação de alquilidenação, observou-se a formação de ciclopenteno-1,3-diona como produto majoritário. Os compostos hidroxilados foram obtidos após etapa de desproteção com BBr₃. De uma forma geral, os compostos que apresentaram as maiores atividades de inibição do transporte de elétrons fotossintético foram os que possuíam grupos retiradores de elétrons. Todos os compostos que inibiram a síntese de ATP

também inibiram o fluxo de elétrons sob as três condições avaliadas (basal, fosforilante e desacoplada) e foram considerados inibidores da reação de Hill. Os estudos de inibição do transporte de elétrons no FSI, FSII, reações parciais e estudos dos transientes de fluorescência da clorofila *a* revelaram que os compostos mais ativos agem em nível de Q_B no FSII, de forma similar ao herbicida comercial DCMU. Para síntese do fragmento (*R,Z*)-*tert*-butil(6-iodo-5-metilexa-1,5-dien-3-iloxi)dimetilsilano, o álcool (*S*)-glicidol foi utilizado com material de partida. As etapas subsequentes foram reação de proteção com TBDMSCl, abertura do epóxido com o ânion trimetilsililetin-1-ido/desproteção, *anti*-carbometalação/iodação, sulfonilação regioseletiva/formação do epóxido, formação do álcool alílico pela reação do epóxido com o ânion metilídeo de dimetilsufônio e proteção com TBDMSCl. Para síntese do fragmento (*S*)-2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triiisopropilsililoxi)hexil)furano-3-caboxilato de metila, o álcool (*S*)-perílico foi utilizado como material de partida. As etapas subsequentes foram reação de proteção com TIPSCl, reação de ozonólise, reação de vinilaluminação/adição ao aldeído, transacetalização, metátese de fechamento de anel e aromatização catalisada por ácido. Tanto a obtenção de (*R,Z*)-*tert*-butil(6-iodo-5-metilexa-1,5-dien-3-iloxi)dimetilsilano quanto de (*S*)-2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triiisopropilsililoxi)hexil)furano-3-caboxilato de metila só foram possíveis mediante modificações na metodologia proposta por Donohoe et al., 2008. Neste trabalho, também foram avaliadas rotas alternativas para síntese de ((*R,Z*)-*tert*-butil(6-iodo-5-metilexa-1,5-dien-3-iloxi)dimetilsilano e (*S*)-2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triiisopropilsililoxi)hexil)furano-3-caboxilato de metila a partir dos mesmos precursores, entretanto apresentaram ineficiência logo na primeira etapa.

ABSTRACT

VAREJÃO, Jodieh Oliveira Santana, D.Sc, Universidade Federal de Viçosa, February, 2015. **Synthesis and study of the mechanism of inhibition of the photosynthetic electron transport by new analogues to rubrolides and synthetic studies directed towards furanocembranolide (-)-deoxypukalide.** Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-advisers: Célia Regina Álvares Maltha and Antônio Jacinto Demuner.

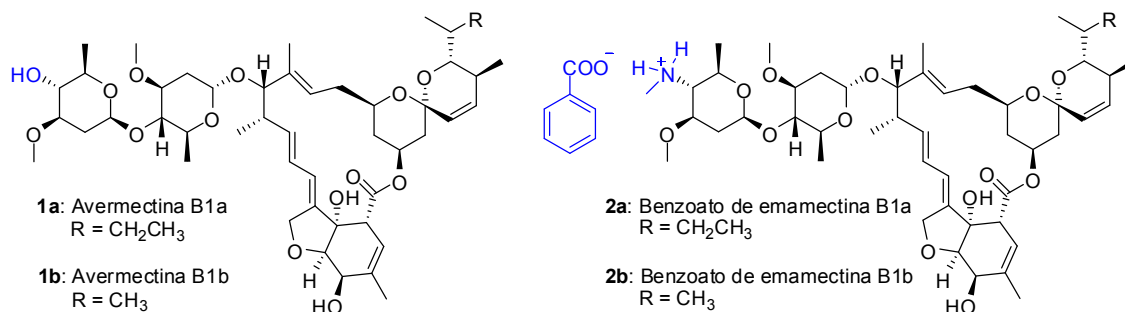
Rubrolides and furanocembranolides are natural butenolides that present various biological activities. In this study, analogues of rubrolídeos were synthesized, their inhibition activities of the photosynthetic electron transport were studied, and their mechanism of action in the electron transport chain were elucidated. Moreover, the best reaction conditions to obtain two important fragments of the furanocembranolide deoxypukalide were evaluated ((*R,Z*)-*tert*-butyl(6-iodo-5-methylhexa-1,5-dien-3-yloxy)dimethyl silane and (*S*)-methyl 2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-6-(triisopropylsilyloxy)hexyl)furan-3-carboxylate). Mucobromic acid was used as starting material for the synthesis of the analogues to rubrolides. After reduction with NaBH₄ and subsequent acidification, the compound 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-one was obtained. The lactone 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-one was subjected to alkylidenations steps using DIPEA, TBDMSOTf, and various aromatic aldehydes for aldol condensation, and DBU under reflux for elimination reaction, affording 3,4-dibromo-5-(arylidene)furan-2(5*H*)-one. For the synthesis of compounds 3-bromo-4-aryl-5-(arylidene)furan-2(5*H*)-one, 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-one was first subjected to cross-coupling reaction of Suzuki-Miyaura, followed by alkylidenations reactions under the same conditions described above. Interestingly cyclopentene-1,3-diones, instead of analogues of the rubrolides, were obtained as major products when *m*-nitroaldeído was used in the alkylidenations. The hydroxylated compounds were obtained after deprotection with BBr₃. In general, the compounds with the highest inhibitory activity of photosynthetic electron transport were those having electron withdrawing groups. All compounds that inhibited the synthesis of ATP also inhibited the electron flow measured under basal, phosphorylating and uncoupled conditions, thus being considered as Hill

reaction inhibitors. The electron transport inhibition studies in PSI, PSII, partial reactions, and studies of fluorescence transient of the chlorophyll *a*, revealed that the most active compounds act at the QB level of PSII, similarly to the commercial herbicide DCMU. To the synthesis of (*R,Z*)-*tert*-butyl(6-iodo-5-methylhexa-1,5-dien-3-yloxy)dimethylsilane and (*S*)-methyl 2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-6-(triisopropylsilyloxy)hexyl)furan-3-carboxylate), two fragments of the furanocembranolide deoxypukalide, the alcohols (*S*)-glycidol and (*S*)-perílico were used starting materials, respectively. (*S*)-glycidol were protected with TBDMSCl, followed by the opening of the epoxide ring with the anion trimethylsilyletin-1-ide/deprotection, *anti*-carbometalation/iodination, regioselective sulfonylation/formation of the epoxide, formation of the allyl alcohol by reaction with dimethylsulfonium methylide, and protection reaction with TBDMSCl. The alcohol (*S*)-perílico was was protected with TIPSCl, followed by ozonolysis, vinylalumination reaction/addition to the aldehyde, transacetalization, ring closing metathesis and aromatization catalysed by acid. The synthesis of (*R,Z*)-*tert*-butyl(6-iodo-5-methylhexa-1,5-dien-3-yloxy)dimethylsilane and (*S*)-methyl 2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-6-(triisopropylsilyloxy)hexyl)furan-3-carboxylate) were only possible with modifications in the methodology proposed by Donohoe et al. (2008). Also, alternative routes for the synthesis of (*R,Z*)-*tert*-butyl(6-iodo-5-methylhexa-1,5-dien-3-yloxy)dimethylsilane and (*S*)-methyl 2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-yl)-6-(triisopropylsilyloxy)hexyl)furan-3-carboxylate) were investigated, but without success at the first synthetic step.

INTRODUÇÃO GERAL

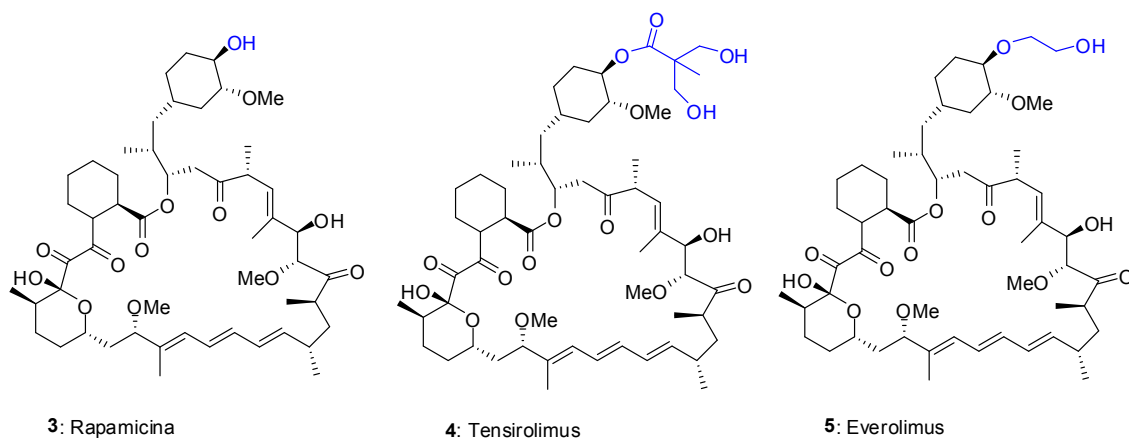
Ao longo do processo evolutivo, os seres vivos vêm desenvolvendo a habilidade de sintetizar metabólitos secundários com diversas atividades biológicas, capazes de oferecer vantagens competitivas nos processos de interação com outros organismos (BAKER et al., 2007; BREITLING et al., 2013). A relação estrutura-atividade destes compostos vem sendo otimizada ao longo do processo coevolutivo, de modo que muitas destas moléculas apresentam elevada atividade biológica em pequenas concentrações. Além disso, estudos indicam que muitas destas substâncias atuam por novos mecanismos de ação (DAYAN et al., 2009), com alta seletividade e atividades biológicas específicas (CRAGG & NEWMAN, 2013), o que desperta o interesse tanto da indústria farmacêutica quanto agroquímica.

Muitos destes produtos naturais têm sido utilizados como ponto de partida na busca por novos agroquímicos, de tal modo que mais da metade dos compostos atualmente disponíveis são moléculas naturais ou análogos sintéticos e semissintéticos (GERWICK & SPARKS, 2014). Por exemplo, o pesticida comercializado sob o nome abamectina constitui em uma mistura de avermectina B1a (**1a**) e B1b (**1b**), compostos estes produzidos pela bactéria *Streptomyces avermitilis* através de fermentação natural e que apresentam atividades inseticida, acaricida e nematicida (KHALIL, 2013). Seus derivados benzoato de emamectina B1a (**1a**) e benzoato de emamectina B1b (**2b**) também são inseticidas e possuem maior eficácia contra insetos lepidópteros que a abamectina (GERWICK & SPARKS, 2014).



Produtos naturais também têm considerável valor para a indústria farmacêutica, principalmente no que tange ao desenvolvimento de agentes

para tratamento de doenças infecciosas e neoplasias. No período de janeiro de 1981 a dezembro de 2010, o total de 1.073 novas drogas foram desenvolvidas nestas duas áreas da medicina, sendo que 69% das drogas anti-infecciosas (antibióticos, antifúngicos, antivirais e antiparasitas) e 75% das drogas antitumorais são produtos naturais ou derivados (CRAGG & NEWMAN, 2013). Como exemplo, o composto natural rapamicina **3**, isolado da bactéria *Streptomyces hygroscopicuse*, possui atividade antifúngica, antiproliferativa e é utilizado comercialmente como imunossupressor (RapamuneTM) para a prevenção de rejeição em transplantes de órgãos (BAUER & BRÖNSTRUP, 2014). Embora a baixa solubilidade não permita o uso clínico deste composto para o tratamento de câncer, os análogos tensiolimus **4** (ToriselTM) e everolimus **5** (AfinitorTM) foram desenvolvidos para suprir esta limitação (BAUER & BRÖNSTRUP, 2014).



Compostos que apresentam a subunidade furan-2(5*H*)-ona têm atraído a atenção de vários químicos orgânicos. Tal estrutura é amplamente encontrada em metabólitos naturais isolados de diversas fontes como esponjas, algas, animais, plantas e insetos e corresponde à estrutura chave para indução de uma vasta gama de atividades biológicas como antimicrobiana, anti-inflamatória, anticâncer e antiviral (MURTHY et al., 2009; Kumar et al., 2013). Tais compostos pertencem à classe dos butenolídeos, constituída por γ -lactonas que possuem as estruturas básicas representadas na Figura 1.

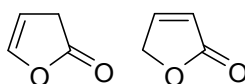
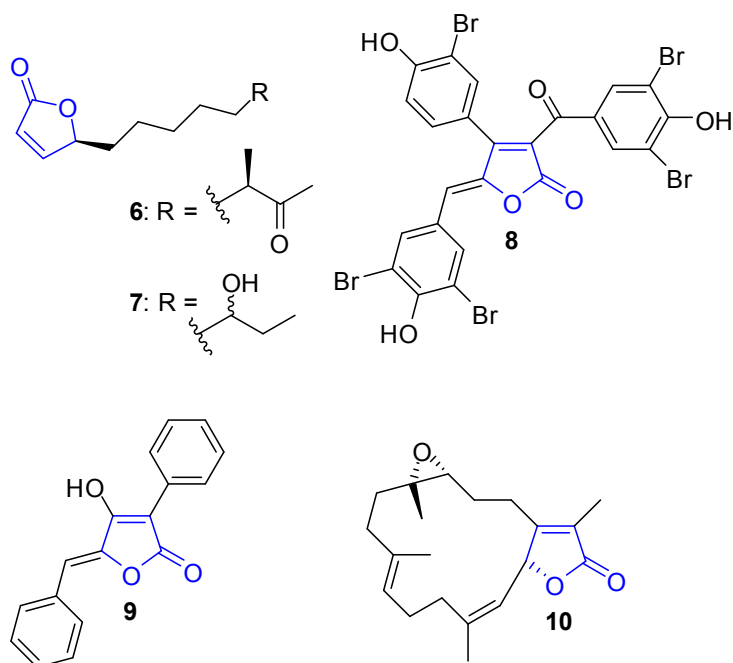


Figura 1- Estruturas gerais dos butenolídeos.

Os compostos **6-10** são exemplos de butenolídeos bioativos que possuem a subunidade furan-2(5*H*)-ona. Os compostos **6** e **7** foram isolados de bactérias do gênero *Streptromices* de origem marinha e da microbiota do solo, respectivamente (STRAND et al., 2014; WANG et al., 2014). O composto **6** apresenta atividade antiadenoviral (STRAND et al., 2014) e o composto **7** apresenta atividade antifúngica (WANG et al., 2014). O butenolídeo denominado cadiolídeo E (**8**), isolado de ascídias do gênero *Synoicum* (AHN et al., 2013) e da ascídia *Pseudodistoma antinboja* (WANG et al., 2012) possui atividade antifúngica (AHN et al., 2013) e antibacteriana (WANG et al., 2012). Isolado de diferentes fungos, o composto pulvinona (**9**) apresenta atividade antibacteriana (XU et al., 2013) e o composto **10**, isolado do coral macio *Sarcophyton glaucum*, possui atividade citotóxica contra células HepG2 (carcinoma humano hepatocelular) e MCF-7 (adenocarcinoma de mama em humanos) (AL-LIHAIBI et al., 2014).



OBJETIVOS

Os rubrolídeos e furanocembranolídeos constituem dois grupos de butenolídeos naturais isolados de diversos organismos marinhos. Estudos têm demonstrado que vários destes compostos apresentam diversas atividades biológicas, (ZHU et al., 2014; ROETHLE & TRAUNER, 2008), sendo, desta forma, considerados como modelos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos e agroquímicos. Sendo assim, o presente trabalho teve por objetivo:

- Sintetizar novos compostos análogos aos rubrolídeos utilizando reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura e alquilidação como etapas chaves.
- Avaliar a atividade de inibição dos compostos sintetizados no transporte de elétrons fotossintético.
- Sintetizar dois importantes intermediários do furanocembranolídeo deoxipukalídeo utilizando a reação de metátese por fechamento de anel como etapa chave e os alcoóis (S)-glicidol e (S)-perílico como materiais de partida.

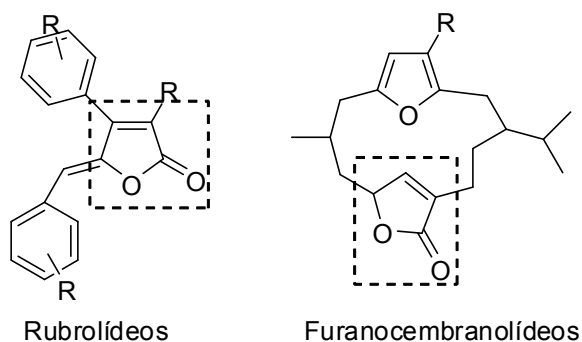


Figura 2 - Estrutura geral dos rubrolídeos e furanocembranolídeos.

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE COMPOSTOS ANÁLOGOS AOS RUBROLIDEOS

1. Introdução

Rubrolídeos são butenolídeos bioativos comumente isolados de ascídias marinhas. O nome rubrolídeo é uma referência à ascídia denominada *Ritterella rubra*, a partir da qual os pesquisadores Miao e Andersen (1991) isolaram pioneiramente compostos desta classe. Tais compostos, denominados rubrolídeos A-H, apresentam potentes atividades antimicrobianas *in vitro* e inibição moderada, mas seletiva das proteínas fosfatases. O composto rubrolídeo A (isômeros *Z* e *E* na proporção 3:1) também foi posteriormente isolado a partir de ascídias do gênero *Botryllus* (SMITH et al., 1998) e da espécie *Synoicum prunum* (CARROLL et al., 1999) (Figura 1.1).

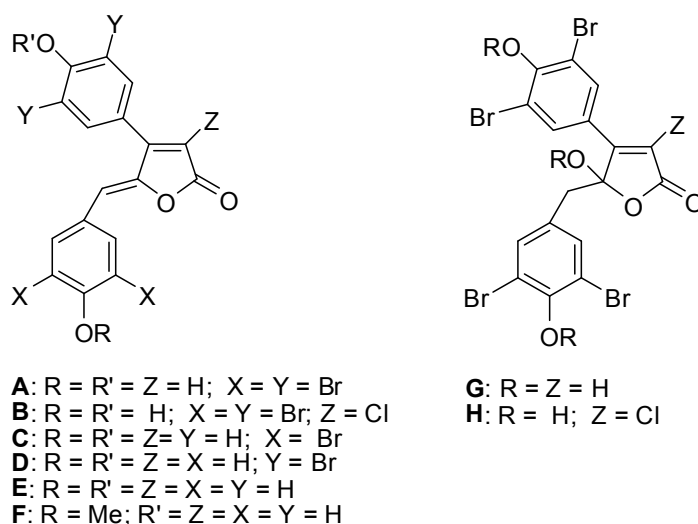


Figura 1.1 - Estruturas dos rubrolídeos A-H.

Os rubrolídeos I-N, juntamente com os rubrolídeos A-C, foram isolados da ascídia *Synoicum blochmanni* (Figura 1.2). Os rubrolídeos K, I, L e M apresentam atividades citotóxicas, tendo o rubrolídeo M apresentado a maior atividade ($ED_{50} = 1,2 \mu\text{g/mL}$) contra quatro linhagens de células tumorais (P-388, A-549, HT-29, MEL-28). O rubrolídeo K apresenta alta atividade contra carcinoma do cólon humano HT-29, tendo apresentado ED_{50} igual a $1,2 \mu\text{g/mL}$ (ORTEGA et al., 2000). Os rubrolídeos I e O (rubrolídeo O como isômeros *Z* e *E* na razão 9:1) foram isolados de ascídias do gênero

Synoicum, tendo o rubrolídeo O apresentado atividade anti-inflamatória (PEARCE et al., 2007).

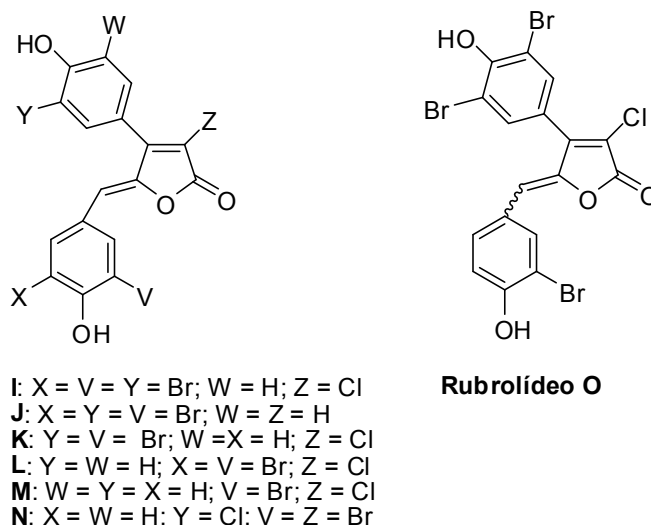


Figura 1.2 - Estruturas dos rubrolídeos I-N e do rubrolídeo O.

Estudos sobre a inibição da aldose redutase humana pelos rubrolídeos A-C e I-M mostram que o rubrolídeo L apresenta uma potente atividade inibitória, com IC_{50} de 0,8 μ M, valor menor que o controle positivo sorbinil (IC_{50} = 3,6 μ M) (MANZANARO et al., 2006). Estudos revelaram que o rubrolídeo N mostra boa energia de docking com a enzima diidrofolato redutase (Rubrolídeo N = -10,88 kcal mol⁻¹; fármaco proguanil = -6,59 kcal mol⁻¹), cuja inibição resulta no comprometimento do desenvolvimento dos protozoários *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum* causadores da malária (SENTHILRAJA et al., 2012).

Os rubrolídeos 3''-bromorubrolídeo F, 3'-bromorubrolídeo E, 3',3''-bromorubrolídeo E e os rubrolídeos P-S, foram recentemente isolados (Figura 1.3) (SIKORSKA et al., 2012; WANG et al., 2012; ZHU et al., 2014). Os rubrolídeos 3''-bromorubrolídeo F, 3'-bromorubrolídeo E, 3',3''-bromorubrolídeo E e rubrolídeo Q foram isolados da ascídia *Synoicum globosum*, juntamente com os rubrolídeos E e F. Os compostos 3'-bromorubrolídeo E, 3',3''-bromorubrolídeo E e rubrolídeo E exibem moderada atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* resistente a metilina e *S. epidermidis* (SIKORSKA et al., 2012). Os rubrolídeos Q e P

foram isolados da ascídia *Pseudodistoma antioja*, juntamente com os rubrolídeos A e J, sendo que P e Q apresentam fraca ou moderada atividade antibacteriana (WANG et al., 2012). Apresentando estruturas um pouco mais distintas dos demais, os rubrolídeos R e S foram isolados do fungo *Aspergillus terreus* e possuem promissoras atividades biológicas. O rubrolídeo R apresenta atividade antioxidante comparável ou superior às atividades do ácido ascórbico e do antioxidante Trolox, enquanto o rubrolídeo S apresenta atividade anti-influenza A (H1N1) comparável ou superior ao antiviral ribavirina (ZHU et al., 2014).

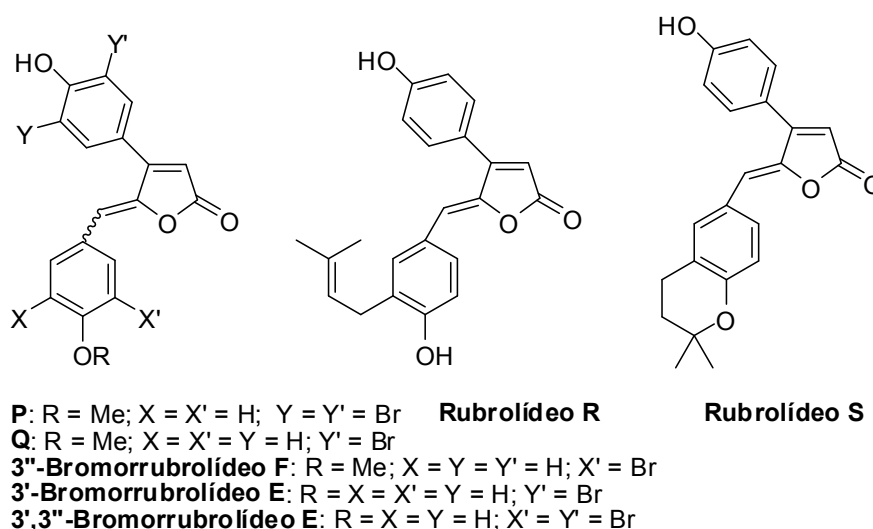
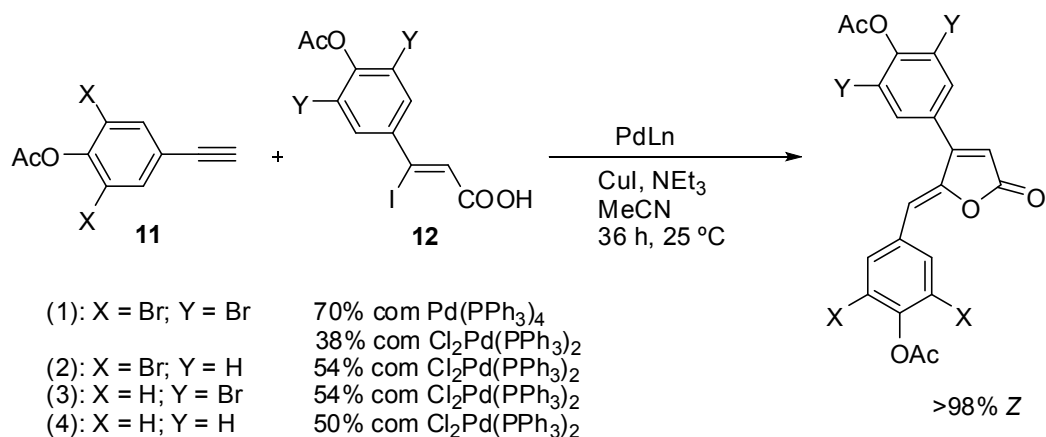


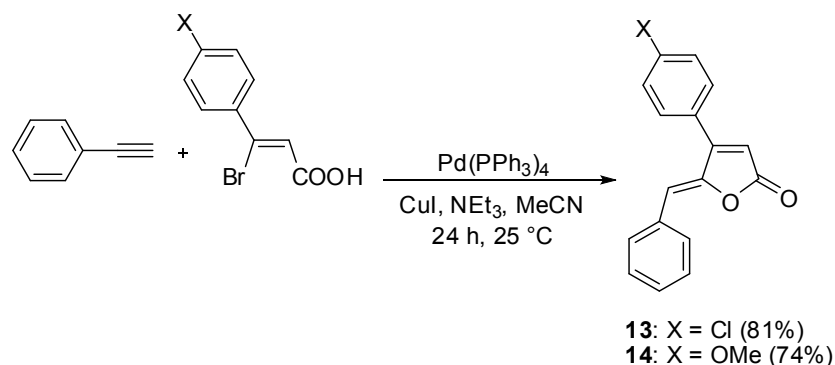
Figura 1.3 - Estruturas dos rubrolídeos 3''-bromorubrolídeo F, 3'-bromorubrolídeo E, 3',3''-bromorubrolídeo E e rubrolídeos P-S.

Desde a década de 1990, diferentes metodologias são utilizadas na síntese de rubrolídeos e compostos análogos. Uma delas envolve acoplamento cruzado catalisado por paládio, tipo Sonogashira, utilizando alquinos terminais e ácidos (Z)- β -haloacrílicos, *anti*-lactonização promovida por paládio e eliminação redutiva (LU et al., 1993). Negishi e Kitora (1997) reportaram a síntese de derivados acetilados dos rubrolídeos A, C, D e E utilizando esta metodologia, a partir da reação dos alquinos **11** com os ácidos **12** (Esquema 1.1). A reação foi estereosseletiva (> 98% do isômero Z) e os rendimentos variaram de 38% a 70%. Utilizando metodologia semelhante, Prim et al. (1999) sintetizaram os derivados dos rubrolídeos **13**

e **14** com 81% e 74% de rendimento, respectivamente, em uma única etapa (Esquema 1.2).

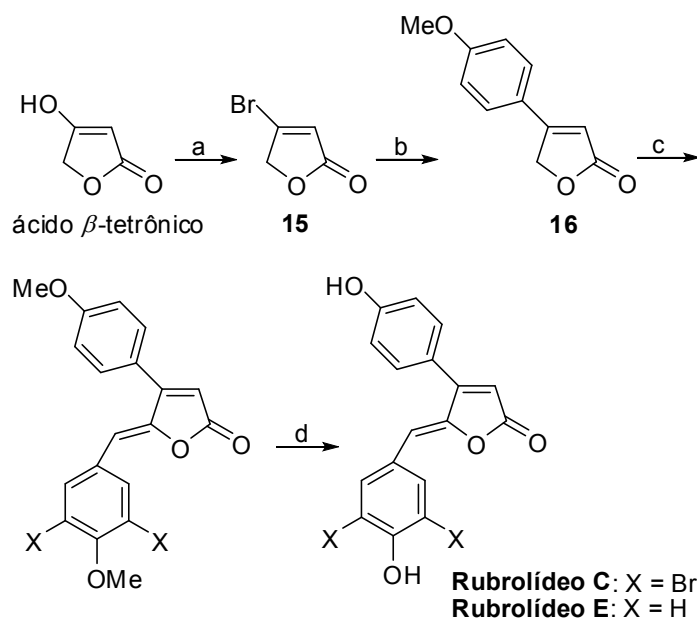


Esquema 1.1 - Síntese dos rubrolídeos A, C, D e E acetilados (NEGISHI & KOTORA, 1997).



Esquema 1.2 - Síntese das substâncias **13** e **14** (PRIM et al., 1999).

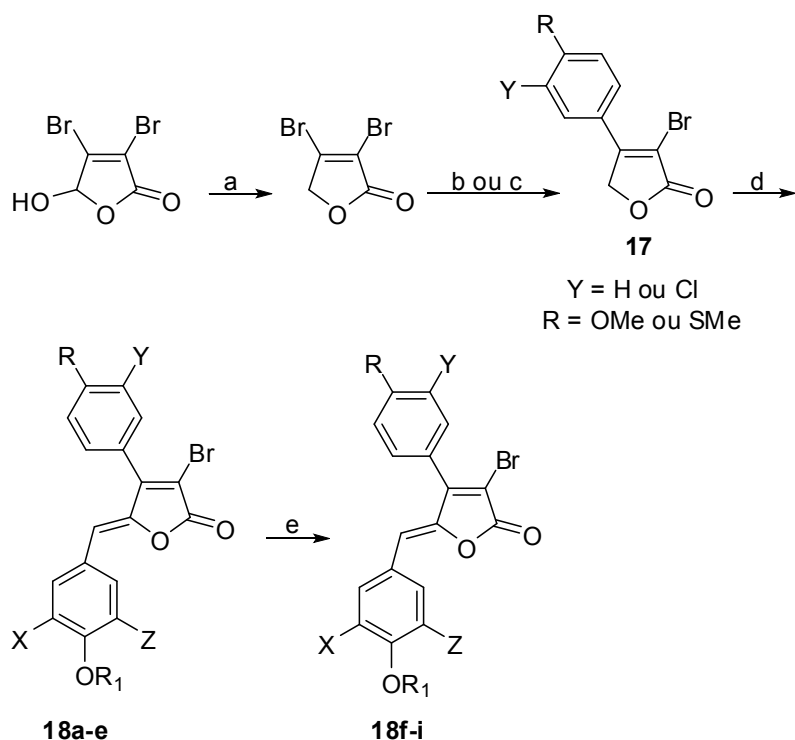
O ácido β -tetrônico foi utilizado como material de partida na síntese dos rubrolídeos C e E (Esquema 1.3). A reação de bromação de Vilsmeier do ácido β -tetrônico levou à formação do composto **15** com 86% de rendimento. A segunda etapa envolveu uma reação de acoplamento cruzado de Suzuki, com rendimento de 79%. Os rendimentos das últimas etapas (alquilidenação e desmetilação) foram excelentes, como mostra o Esquema 1.3. O rendimento global após as 4 etapas foi de 61% para o rubrolídeo C e de 56% para o rubrolídeo E (BOUKOUVALAS et al., 1998).



(a) Bromação de Vilsmeier (86%); (b) ácido 4-metoxifenil borônico, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Na_2CO_3 (aq), PhH/EtOH, 80 °C, 2,5 h; (c) TBDMSOTf, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, aldeído, CH_2Cl_2 , 25 °C, 1-2 h, depois DBU, 25 °C, 3 h (95% para 3,5-dibromo-4-metoxibenzaldeído e 84% para 4-metoxibenzaldeído); (d) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C à 25 °C, 24 h (95% rubrolídeo C e 98% rubrolídeo E).

Esquema 1.3 - Síntese dos rubrolídeos C e E (BOUKOUVALAS et al., 1998).

Bellina et al. (2001) sintetizaram o rubrolídeo N (**18f**) e oito análogos estruturais (**18a-e**; **18g-i**) utilizando o ácido mucobromônico como material de partida. A redução deste ácido com boridreto de sódio e posterior desidratação levou à formação da 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona com 75% de rendimento. Duas metodologias, utilizando as reações de acoplamento cruzado de Suzuki e Stille, foram avaliadas para síntese dos compostos 4-aryl-3-bromofuran-2(5H)-onas (**17**), tendo ambas as abordagens apresentado bons rendimentos (Esquema 1.4). Em seguida, as furanonas **17** foram submetidas à reação de alquilidenação, formando os análogos **18a-e**, com rendimentos que variaram de 24% a 99%. Após reação de desmetilação com BBr_3 , o rubrolídeo N foi obtido com 47% e os demais análogos (**18 g-h**) com rendimentos de 51% a 99%. O rubrolídeo N e **18h** apresentam alta atividade citotóxica na concentração de $1,0 \times 10^{-4}$ M contra 3 linhagens células cancerígenas (MCF7, NCI-H460 e SF-268).



18a: R = OMe; R₁ = Me; X = Br; Y = Cl; Z = H (87%)
18b: R = OMe; R₁ = Me; X = Z = H; Y = Cl; Z = H (95%)
18c: R = SMe; R₁ = Me; X = Br = H; Y = Z = H (86%)
18d: R = OMe; R₁ = Me; X = Y = Z = H (99%)
18e: R = OMe; R₁ = Me; X = Z = Br; Y = H (24%)
18f: Rubrolídeo N: R = OH; R₁ = H; X = Br; Y = Cl; Z = H (47%)
18g: R = OH; R₁ = Me; X = Br; Y = Cl; Z = H (51%)
18h: R = OH; R₁ = X = Z = H; Y = Cl (99%)
18i: R = OH; R₁ = X = Y = Z = H (99%)

(a) NaBH₄, MeOH, 0 °C, depois H₂SO₄ conc., 0 °C (75%); (b) Ar-B(OH)₂, PdCl₂(MeCN)₂, AsPH₃, Ag₂O, THF, 65 °C, 18-26 h (66%-79%);
 (c) Ar-SnR₃ (R: Bu, Me), AsPH₃, NMP, 20 °C, PdCl₂(PhCN)₂ ou Pd₂(dba)₃, 22-25 h (58%-79%); (d) TBDMSOTf, *i*-Pr₂NEt, aldeído, CH₂Cl₂, 20 °C, 2 h, depois DBU, 20 °C 4 h; (e) BBr₃, CH₂Cl₂, 20 °C, 15-48 h depois H₂O.

Esquema 1.4 - Síntese do rubrolídeo N e análogos (BELLINA et al., 2001).

O rubrolídeo M e análogos (Figura 1.4) também foram sintetizados utilizando metodologia semelhante à descrita por Bellina et al. (2001). Com exceção dos compostos **19c** e **20a**, os demais apresentam atividade citotóxica contra pelo menos uma linhagem de células MCF7, NCI-H460 ou SF-268. Os compostos **19a**, **19b**, **19d**, **20b**, **20f** e rubrolídeo M apresentam atividade citotóxica significativa na concentração $1,0 \times 10^{-4}$ M contra todas as linhagens de células testadas (BELLINA et al., 2002; 2003).

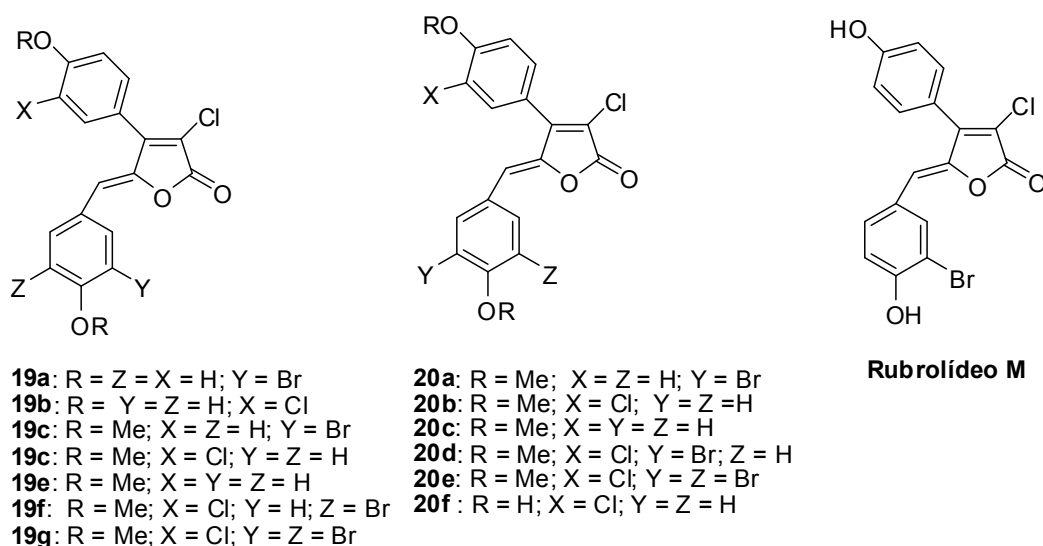
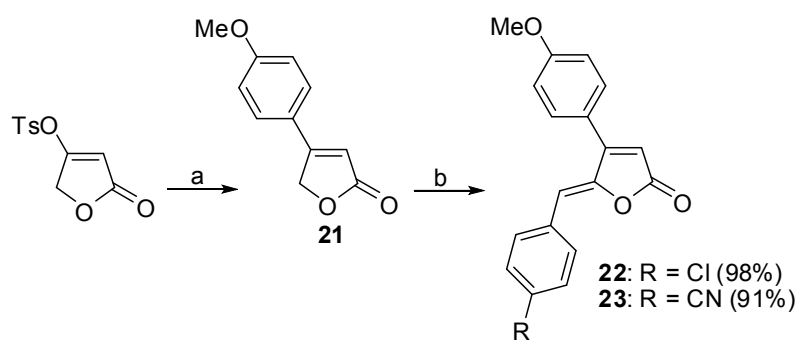


Figura 1.4 - Rubrolídeo M e análogos (BELLINA et al., 2002; 2003).

Compostos estruturalmente semelhantes aos rubrolídeos foram sintetizados por Wu et al. (2003). Estes autores reportaram a síntese de furan-2(5*H*)-onas β -substituídas através da reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio entre 4-tosilfuran-2(5*H*)-onas e diferentes ácidos borônicos. O composto **21** foi obtido com 93% de rendimento. Após etapa de alquilidenação, as substâncias **22** e **23** foram obtidas com rendimentos de 98% e 91%, respectivamente (Esquema 1.5).

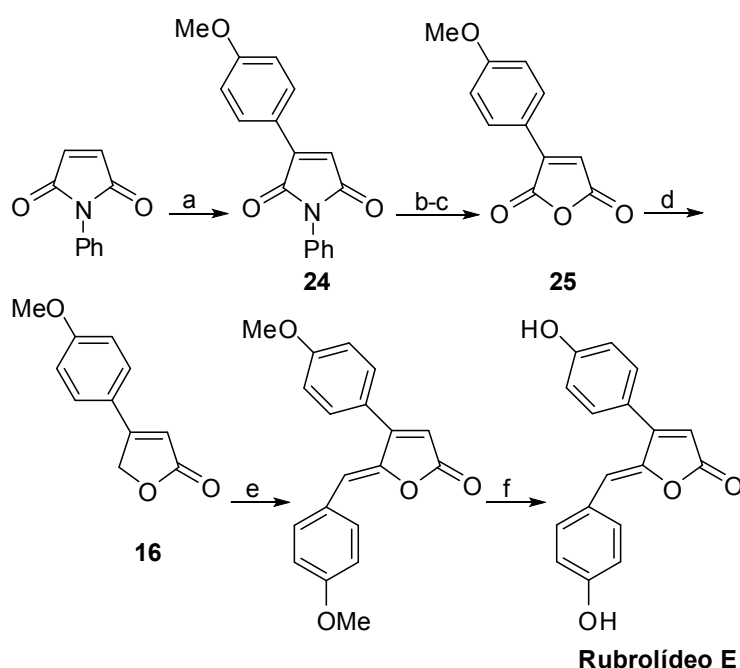


(a) Ácido 4-metoxifenilborônico, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, THF/KF (2,0 M em água), 60 °C (93%); (b) TBDMSOTf, *i*-Pr₂NEt, aldeído, CH_2Cl_2 , 2 h, depois DBU, t.a.

Esquema 1.5 - Síntese dos compostos **22** e **23** (WU et al., 2003).

Kar e Argade (2005) publicaram a síntese do rubrolídeo E tendo como material de partida o composto *N*-fenilmaleimida (Esquema 1.6). A reação do

mesmo com cloreto de *para*-anisildiazônio, *via* acoplamento de Meerwein, levou à formação do composto **24** com 65% de rendimento. A hidrólise básica de **24**, seguida da adição de anidrido acético para induzir o fechamento do anel, levou à formação de **25** com 99% de rendimento. Após a redução regiosseletiva de **25** com NaBH₄, **16** foi obtido com 62% de rendimento. A reação de alquilidenação ocorreu *via* condensação de Knoevenagel entre **16** e *para*-anisaldeído, com 78% de rendimento. O composto formado foi então submetido à reação de desmetilação com BBr₃ e o rubrolídeo E foi obtido com 95% de rendimento, tendo o rendimento global sido de 30%.

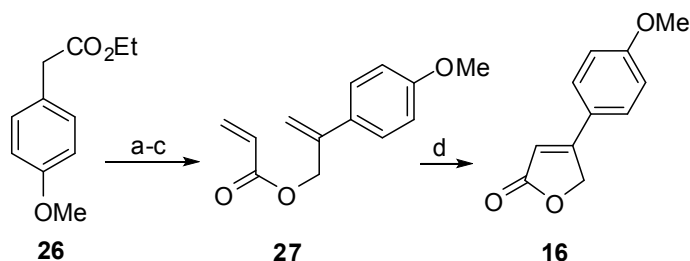


(a) 1-Cloro-2-(4-metoxifenil)diazônio, CuCl₂, pH = 3, acetona (aq), 0 °C a 35 °C, 24 h (65%); (b) 20% KOH (aq), MeOH, refluxo, 4 h; (c) Ac₂O, refluxo, 3 h (~100%, 2 etapas); (d) NaBH₄, THF, 0 °C, 2 h (62%); (e) 4-metoxibenzaldeído, piperidina, MeOH, 25 °C, 15 h (78%); (f) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C à 25 °C, 24 h (95%).

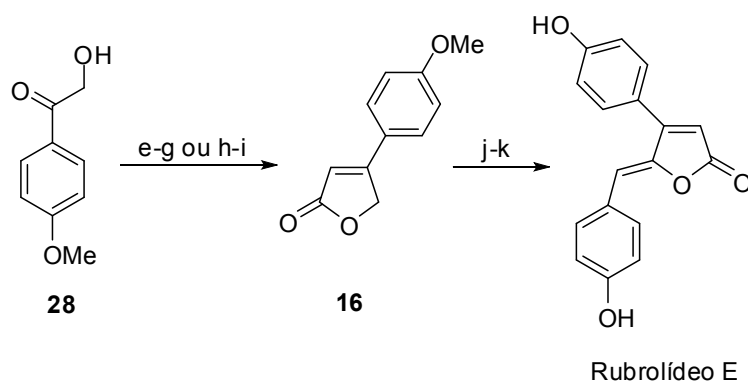
Esquema 1.6 - Síntese do rubrolídeo E por Kar e Argade (2005).

Chavan et al. (2007) sintetizaram o rubrolídeo E pela condensação de Knoevenagel entre a lactona **16** e 4-metoxibenzaldeído, seguida por desproteção com BBr₃ (Esquema 1.7). Para síntese de **16**, foram utilizadas três metodologias: a primeira iniciou-se com o éster **26**, cuja reação com *para*-formaldeído, seguida de redução com hidreto de diisobutilalumínio

(DIBAL-H) e reação com cloreto de acrilóila gerou o composto **27** com bom rendimento (Esquema 1.7). A reação de metátese de fechamento de anel do composto **27**, utilizando catalisador de Grubbs de segunda geração e o ácido de Lewis isopropóxido de titânio, levou à formação do butenolídeo **16** com 83% de rendimento. As duas outras metodologias utilizaram o composto **28** como material de partida. Uma delas envolveu a reação de **28** com 3-cloro-3-oxopropanoato de etila, seguida da condensação de Knoevenagel com hidreto de sódio e descarboxilação sob condições de Krapcho, com bons rendimentos (Esquema 1.7). A outra metodologia proposta utilizou a reação de Reformatsky entre **28** e bromoacetato de etila, seguida de reação catalítica com ácido *para*-toluenossulfônico (PTSA), gerando **16** com 87% de rendimento (2 etapas).



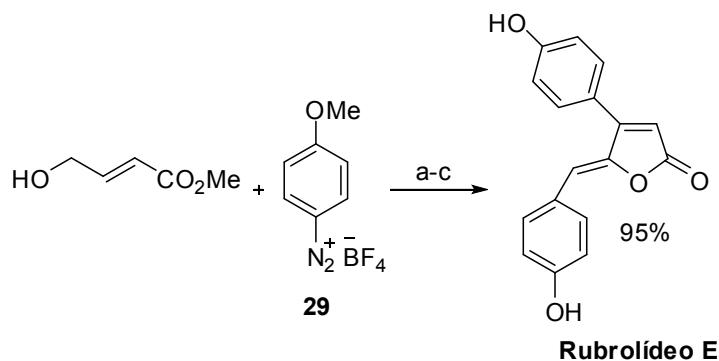
(a) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, K_2CO_3 , TBAHSO_4 , PhMe , 80°C , 6 h (89%); (b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 3 h (97%); (c) Et_3N , cloreto de acrilóila, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h (92%) (d) Grubbs II, $\text{Ti}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_4$, CH_2Cl_2 , refluxo, 12 h (83%).



(e) 3-cloro-3-oxopropanoato de etila, CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h (97%); (f) NaH , THF, 0°C , 1 h (95%); (g) NaCl , $\text{DMSO-H}_2\text{O}$ (3:1), $120-130^\circ\text{C}$, 6 h (91%); (h) Zn , bromoacetato de etila, $\text{PhH-Et}_2\text{O}$, refluxo, 6 h; (i) PTSA (cat.), C_6H_6 , refluxo, 3 h, 89% (2 etapas); (j) piperidina, *para*-anisaldeído, MeOH , 25°C , 15 h (81%); (k) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78°C à 25°C (95%).

Esquema 1.7 - Síntese do rubrolídeo E por Chavan et al. (2007).

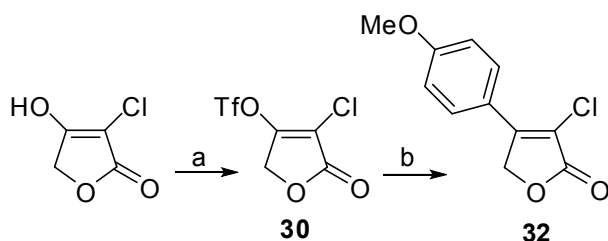
Cacchi et al. (2009) prepararam o rubrolídeo E em apenas 3 etapas (Esquema 1.8). A primeira constituiu no acoplamento cruzado catalisado por paládio entre 4-hidroxibut-2-enoato de metila e o sal de diazônio **29**, seguida da condensação de Knoevenagel e desmetilação com BBr₃.



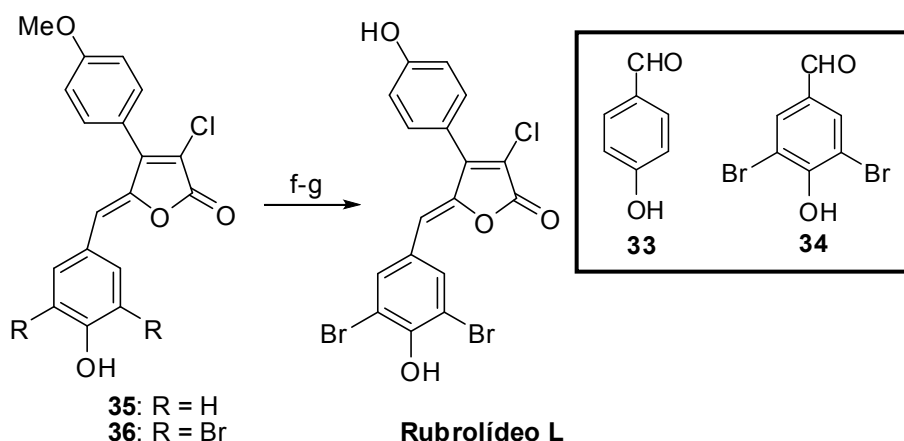
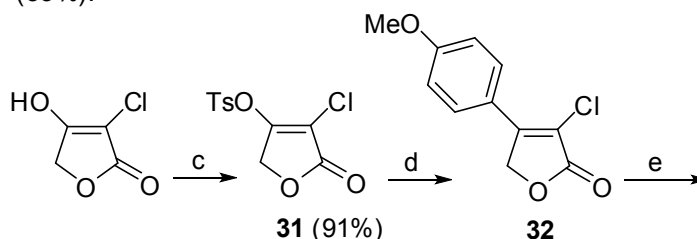
(a) Pd(OAc)₂, MeOH, 25 °C, 24 h; (b) piperidina, 4-metoxibenzaldeído, 70 °C, 8 h (55%, 2 etapas); (c) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C à 25 °C, 24 h (95%).

Esquema 1.8 - Síntese do rubrolídeo E (CACCHI et al., 2009).

Boukouvalas e McCann (2010) publicaram a primeira síntese do rubrolídeo L. O ácido 3-clorotetrônico foi utilizado como material de partida (Esquema 1.9). A conversão do mesmo em tosilato (**31**) e triflato (**30**) foi realizada com rendimentos de 91% e 73%, respectivamente. A reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura partindo de **30** gerou o intermediário **32** com 87% de rendimento. Também utilizando reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura, **32** foi obtido a partir de **31** com 55% de rendimento. As reações de condensação aldólica entre **32** e os aldeídos **33** e **34**, seguida de β -eliminação com DBU e tratamento com HCl (3 N), levou à formação dos butenolídeos **35** e **36** com 72% e 61% de rendimento, respectivamente. A reação de bromação de **35** com KBr₃, obtido *in situ*, gerou o composto **36** com 96% de rendimento. A reação de desmetilação de **36** com BBr₃ levou a formação do rubrolídeo L com 95% de rendimento.



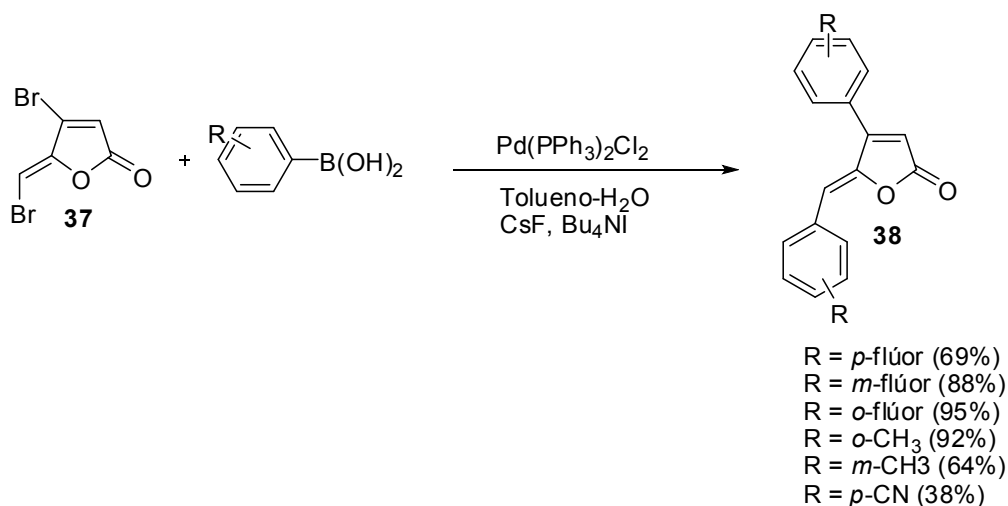
(a) Tf_2O / Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C à 25 °C, 2 h (73%); (b) ácido 4-metoxifenilborônico, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{Cy})_3$, $\text{BnEt}_3\text{N}^+ \text{Cl}^-$, $\text{NaHCO}_3/\text{MeOH}$, 60 °C à 24 °C, 12 h (55%).



(c) TsCl / Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C à 25 °C, 2 h (73%); (d) ácido 4-metoxifenilborônico, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{P}(\text{Cy})_3$, $\text{BnEt}_3\text{N}^+ \text{Cl}^-$, $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{PhMe-H}_2\text{O}$, 24 °C, 3 h (87%); (e) TBSOTf , **33** ou **34**, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 25 °C, depois DBU , 25 °C, 3 h, depois HCl (aq.) (3N) / THF (1:5), 25 °C, 12 h (72% a partir de **33** e 61% a partir de **34**); (f) Br_2 , KBr , $\text{Dioxano}/\text{H}_2\text{O}$ (8:1), 5 °C à 25 °C, 1 h (96%); (g) BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C à 25 °C, 16 h (95%).

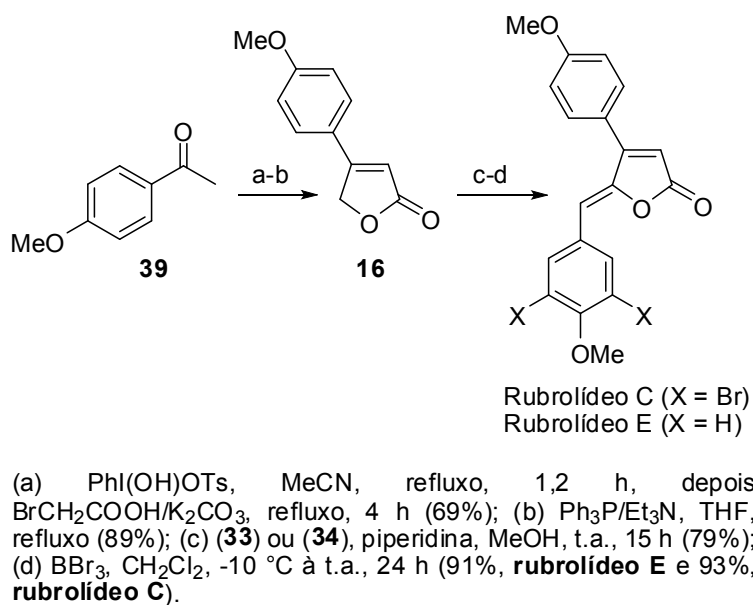
Esquema 1.9 - Síntese do rubrolídeo L (BOUKOUVALAS & MCCANN, 2010).

Zhang et al. (2011) publicaram a síntese de compostos estruturalmente semelhantes aos rubrolídeos (**38**) a partir do fimbrolídeo dibromado **37** utilizando o acoplamento de Suzuki-Miyaura, obtendo rendimentos de 38% a 92% (Esquema 1.10).



Esquema 1.10 - Síntese de análogos aos rubrolídeos (ZHANG et al., 2011).

Uma alternativa sintética para obtenção dos rubrolídeos foi reportada por Tale et al. (2012). Os rubrolídeos C e E foram sintetizados utilizando α -tosiloxilação do composto **39**, reação de Wittig intramolecular, condensação de Knoevenagel e desmetilação (Esquema 1.11). Os rendimentos globais obtidos foram de 46% para o rubrolídeo C e 45% para o rubrolídeo E (4 etapas).



Esquema 1.11 - Síntese dos rubrolídeos C e E (TALE et al., 2012).

Nosso grupo de pesquisa (Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos, LASA-UFV) reportou recentemente a síntese de 18 compostos análogos aos rubrolídeos (BARBOSA et al., 2012; PEREIRA et al., 2014; PEREIRA et al., 2014II) utilizando como base a metodologia proposta por Bellina et al. (2001) (Esquema 1.4). A estrutura geral para estes compostos é apresentada na Figura 1.5. Alguns destes compostos apresentam atividades de inibição da reação de Hill em cloroplastos isolados de espinafre (BARBOSA et al., 2012) e inibição da formação de biofilme pela bactéria *Enterococcus faecalis* (PEREIRA et al., 2014; PEREIRA et al., 2014II). O composto apresentando R = H e R' = 4-NO₂ e o composto em que R = 4-F e R' = 4-NO₂ apresentaram as maiores atividades inibitórias da reação de Hill, com valores de IC₅₀ = 1,3 ± 0,3 µM e IC₅₀ = 1,1 ± 0,2 µM, respectivamente. De acordo com um estudo de relação quantitativa estrutura-atividade (QSAR), a atividade destes compostos está relacionada à habilidade em aceitar elétrons e, portanto, interferir no transporte de elétrons através da cadeia fotossintética (BARBOSA et al., 2012). Dentre os compostos que inibiram a formação de biofilme de *Enterococcus faecalis* (PEREIRA et al., 2014II), a maior atividade foi apresentada pelo composto com R = CH₃ (posição 5 do anel aromático) e R' = 3-Cl, cujo valor de IC₅₀ foi de 1,51 ± 0,11 µg mL⁻¹. Além disto, foram sintetizadas cinco 3,4-dialo-5-benzilidenofuran-2(5H)-onas (Figura 1.5). O composto 3,4-dibromo-5-benzilidenofuran-2(5H)-ona apresentou atividade contra *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus* semelhante aos antibióticos estreptomicina e eritromicina (BARBOSA et al., 2010).

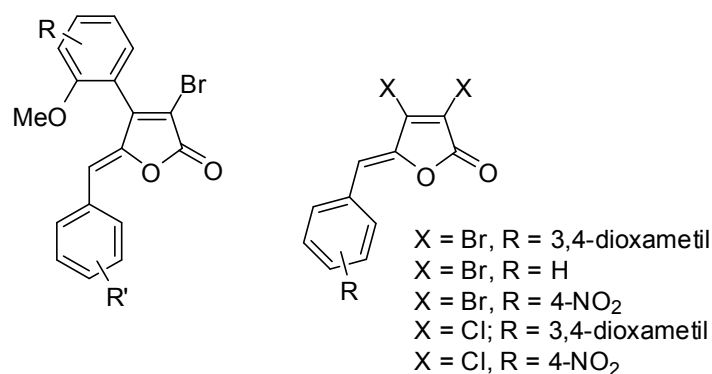
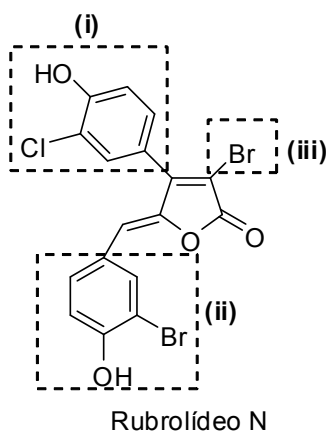


Figura 1.5 - Estrutura geral de compostos análogos aos rubrolídeos (LASA-UFV).

2. Justificativa

Diversos fármacos e agroquímicos têm sido desenvolvidos tendo a natureza como inspiração. Neste sentido, os rubrolídeos constituem moléculas promissoras a serem estudadas e modificadas. Estudos têm demonstrado que compostos desta classe apresentam variadas atividades biológicas, como citotóxica, antitumoral, anti-inflamatória, antibacteriana, antioxidante, inibidora da formação de biofilme, anti-influenza A, inibidora do transporte de elétrons fotossintético, inibidora da aldose redutase e de proteínas fosfatases. Apesar das várias estratégias de síntese desenvolvidas nos últimos anos, poucos análogos foram sintetizados com o intuito de investigar seu potencial biológico, principalmente no que tange à inibição do transporte de elétrons na fotossíntese. Sendo assim, nós propusemos a síntese de novos compostos análogos aos rubrolídeos, variando as posições i e ii, com o objetivo de investigar as atividades inibitórias do transporte de elétrons na cadeia fotossintética.



A metodologia escolhida foi baseada no trabalho de Bellina et al. (2001) por apresentar bons rendimentos e poucas etapas (Esquema 1.4). Nessa metodologia, o ácido mucobrômico é precursor da lactona 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**49**) (retrossíntese apresentada na Figura 1.6). Os compostos análogos aos rubrolídeos foram obtidos mediante acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (partindo de **49**) seguido por reações de alquilidenação.

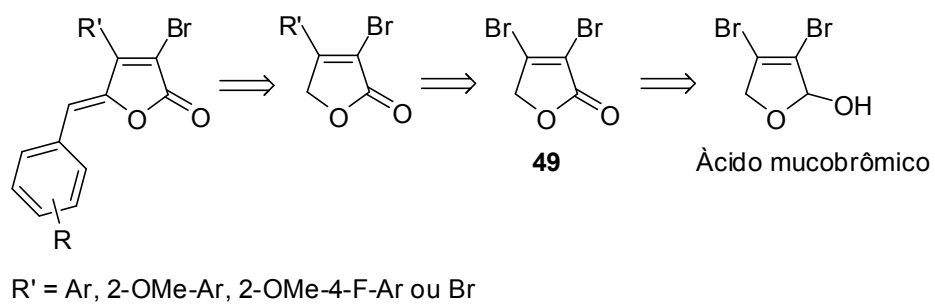


Figura 1.6 - Análise retrossintética para obtenção dos análogos aos rubrolídeos.

3. Materiais e métodos

3.1. Generalidades metodológicas

Os solventes utilizados foram de grau P.A. e os solventes anidros utilizados foram secos de acordo com Perrin e Armarego (1994).

Foram utilizadas placas para CCD analítica de sílica gel Polygram-UV254 0,20 mm Macharey-Nagel (20 x 20 cm). As placas de CCD foram reveladas com solução de permanganato de potássio, vanilina ou ácido fosfomolibdico, após visualização em câmara de luz ultravioleta.

As separações utilizando cromatografia em coluna foram feitas com fase estacionária de sílica gel 60 70-230 mesh ou 230 a 400 mesh. Também foram utilizadas placas preparativas de sílica gel 60, com 0,5 cm de espessura e indicador de fluorescência 254 nm.

A solução de BBr_3 1 mol L^{-1} foi preparada utilizando BBr_3 99,99% (Aldrich) e diclorometano anidro.

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-301.

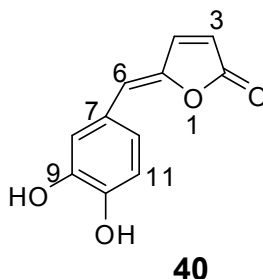
Os espectros no infravermelho foram obtidos por meio de pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto, como filme líquido ou solução de DCM em placa de NaCl, em espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 ou espectrômetro VARIAN 660-IR com acessório PIKE Gladi ATR (Departamento de Química - UFV).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz), de carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) e os experimentos NOEdiff, COSY, HETCOR e COLOQ foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 do Departamento de Química - UFV. Foram utilizados como solventes deuterados clorofórmio e acetona.

Os espectros de massas foram obtidos em equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV.

3.2. Desenvolvimento experimental

3.2.1. Síntese de (Z)-5-(3,4-diidroxibenzilideno)furan-2(5H)-ona



A um balão bitubulado de 50 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionaram-se furan-2(5H)-ona (0,20 g; 2,38 mmol), DCM anidro (3 mL), TBDMSOTf (0,63 mL; 3,57 mmol) e DIPEA (0,46 mL; 2,62 mmol). Agitou-se a mistura reacional em temperatura ambiente até que todo material de partida tivesse sido consumido (1 h e 30 min). Após este período adicionou-se 3,4-diidroxibenzaldeído (0,40 g; 2,86 mmol) em DCM anidro (3 mL) e TBDMSOTf (0,2 mL, 1,19 mmol). Após 1h e 15 min a mistura foi colocada sob refluxo e em seguida, adicionou-se DBU (1,44 mL; 9,5 mmol). Manteve-se a reação sob refluxo por 1 h e 10 min. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação empregando-se AcOEt (50 mL). A fase orgânica resultante foi lavada com solução de HCl 3,0 mol L⁻¹ (2 x 25 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 25 mL). Em seguida foi adicionado MgSO₄ a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um sólido que foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com AcOEt-hexano 2:1 (v/v). Após purificação por CCD preparativa, obteve-se o composto **40** com rendimento de 22% (0,10 g; 0,51 mmol).

Dados referentes ao composto 40:

Característica: sólido amorfo vermelho-alaranjado.

CCD: R_f = 0,34 (hexano-AcOEt 1:3 v/v).

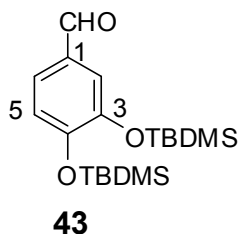
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3356, 3133, 3102, 3046, 2958, 2924, 1700, 1612, 1593, 1543, 1519, 1465, 1362, 1302, 1286, 1272, 1213, 1108, 944, 904, 872, 810, 690, 586.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 6,03 (sl, 1H, H-6), 6,08 (dd, 1H, $J_{3/4} = 5,4$; $J_{3/6} = 0,9$; H-3); 6,74 (d, 1H, $J_{11/12} = 8,2$; H-11), 6,88 (ddd, 1H, $J_{12/11} = 8,2$; $J_{12/8} = 2,1$; $J_{12/6} = 0,6$; H-12), 7,34 (d, 1H, $J_{8/12} = 2,1$; H-8), 7,65 (d, 1H; $J_{4/3} = 5,4$; H-4), 8,25 (sl, 2H, OH-9/11).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 114,3 (C-6), 115,8 (C-11), 116,3 (C-8), 117,1 (C-3), 124,4 (C-12), 125,8 (C-7), 145,5 (C-5), 146,3 (C-4), 146,4 (C-9), 147,3 (C-10), 170,2 (C-2).

EM, m/z (%): 204 (100) ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$) [M^+], 147 (33), 102 (24), 65 (17), 59 (17), 58 (26), 51 (18).

3.2.2. Síntese de 3,4-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído



A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionaram-se 3,4-diidroxibenzaldeído (0,2 g; 1,45 mmol) em THF anidro (3 mL) e DIPEA (0,51 mL; 2,90 mmol). A mistura foi agitada por 15 min. Após este período, adicionou-se TBDMSCl (0,50 g; 3,34 mmol) e a mistura foi agitada por 18 h. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação com DCM (50 mL) e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (2 x 25 mL). A fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 25 mL). Em seguida foi adicionado MgSO_4 a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna,

utilizando como mistura de solventes hexano/AcOEt 9:1 (v/v). Obteve-se o composto **43** com rendimento de 25% (0,13 g; 0,36 mmol).

Dados referentes ao composto **43**:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,40$ (hexano-AcOEt/9:1 v/v).

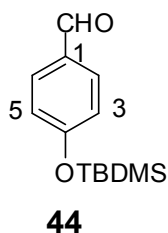
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2955, 2930, 2858, 2721, 1697, 1592, 1507, 1430, 1295, 1255, 1123, 902, 841, 783.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,28 (s, 12H, 2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,01 (s, 18H, 2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7,11 (d, 1H, $J_{5/6} = 8,1$; H-5), 7,43 (d, 1H, $J_{2/6} = 1,8$; H-2), 7,48 (dd, 1H, $J_{6/5} = 8,1$; $J_{6/2} = 1,8$; H-6), 9,85 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : -3,9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26,1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 120,8 (C-5), 121,0 (C-2), 125,5 (C-6), 130,9 (C-1), 147,9 (C-3), 153,6 (C-4), 191,1 (CHO).

EM, m/z (%): 366 (0,2) ($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}_2$) [M^+], 310 (10), 309 (38), 74 (9), 73 (100).

3.2.3. Síntese de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído



A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionaram-se 4-hidroxibenzaldeído (0,25 g; 2,0 mmol) em THF anidro (3 mL) e DIPEA (1,0 mL; 6,0 mmol). A mistura foi agitada por 15 min. Após este período adicionou-se TBDMSCI (0,60 g; 4 mmol) com 1 mL de THF e a mistura foi agitada por 1h e 30 min. A mistura reacional foi

transferida para um funil de separação com DCM (50 mL) e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (2 x 25 mL). A fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 25 mL). Em seguida foi adicionado MgSO_4 a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando como mistura de solventes hexano/ Et_2O 5:1 (v/v). Obteve-se o composto **44** com rendimento de 89% (0,43 g; 1,83 mmol).

Dados referentes ao composto **44**:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,54$ (hexano-AcOEt/5:1 v/v).

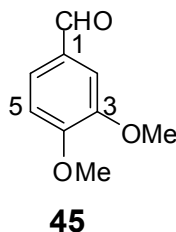
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2955, 2930, 2886, 2857, 2731, 1700, 1598, 1576, 1507, 1463, 1390, 1273, 1211, 1155, 1100, 1006, 909, 841, 799, 783, 704, 668, 514.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,25 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,00 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 6,95 (da, 2H, $J_{3/5/2/6} = 8,7$; H-3/5), 7,79 (da, 2H, $J_{2/6/3/5} = 8,7$; H-2/6), 9,89 (sl, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : -3,6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18,0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25,6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 120,5 (C-3/C-5), 130,6 (C-1), 131,9 (C-2/C-6), 160,2 (C-4), 190,9 (CHO).

EM, m/z (%): 236 (7) ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$) [M^+], 180 (10), 179 (45), 151 (23), 88 (10), 86 (58), 84 (100), 75 (10), 51 (62).

3.2.4. Síntese de 3,4-dimetoxibenzaldeído



A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionaram-se 3,4-diidroxibenzaldeído (0,10 g; 0,72 mmol), K_2CO_3 (0,40 g; 2,88 mmol), CH_3I (270 μ L; 4,32 mmol) e acetona anidra (3 mL). Esta mistura foi colocada sob refluxo por 3 h e 30 min. Após este período, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação com AcOEt (50 mL) e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (2 x 25 mL). A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2 x 25 mL). Em seguida foi adicionado $MgSO_4$ a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando como mistura de solventes hexano/AcOEt 3:2 (v/v). Obteve-se o composto **45** com rendimento de 98% (0,12 g; 0,72 mmol).

Dados referentes ao composto 45:

Característica: sólido branco.

T_f = 41,7 - 43,5 °C (lit. 40-43 °C).

CCD: R_f = 0,40 (hexano-AcOEt/1:1 v/v).

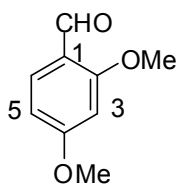
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3079, 3005, 2933, 2838, 2756, 2722, 1677, 1584, 1509, 1461, 1422, 1395, 1340, 1263, 1238, 1153, 1113, 1123, 1017, 865, 808, 781, 730, 700, 641, 589, 574, 428.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (J/Hz): 3,93 e 3,95 (2s, 6H, CH_3 -3, CH_3 -4), 6,95 (d, 1H, $J_{5/6}$ = 8,1; H-5), 7,39 (d, 1H, $J_{2/6}$ = 1,8; H-2), 7,42 (dd, 1H, $J_{6/5}$ = 8,1; $J_{6/2}$ = 1,8; H-6), 9,85 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 56,0 (CH_3 -3, CH_3 -4), 109,6 (C-5), 110,7 (C-2), 126,4 (C-6), 130,4 (C-1), 149,9 (C-3), 154,7 (C-4), 190,5 (CHO).

EM, m/z (%): 166 (100) ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$) [M^+], 165 (69), 151 (14), 95 (35), 86 (24), 84 (44), 79 (21), 77 (36), 65 (16), 52 (14), 51 (50), 50 (17).

3.2.5. Síntese de 2,4-dimetoxibenzaldeído



46

A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionaram-se 2,4-diidroxibenzaldeído (0,2 g; 1,45 mmol), K_2CO_3 (0,8 g; 5,8 mmol), CH_3I (0,53 mL; 8,7 mmol) e acetona anidra (3 mL). Esta mistura foi colocada sob refluxo por 3 h. Após este período, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação com AcOEt (50 mL) e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (2 x 25 mL). A fase aquosa extraída com AcOEt (2 x 25 mL). Em seguida foi adicionado MgSO_4 a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando como mistura de solventes hexano/AcOEt 2:1 (v/v). Obteve-se o composto **46** com rendimento de 98% (0,24 g; 1,44 mmol).

Dados referentes ao composto **46**:

Característica: sólido branco.

T_f = 68,1 - 69,3 °C (lit. 67- 69 °C).

CCD: R_f = 0,37 (hexano-AcOEt/2:1 v/v).

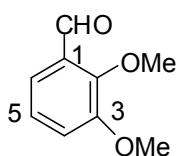
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3025, 2949, 2855, 2780, 1663, 1596, 1578, 1503, 1475, 1454, 1403, 1332, 1264, 1213, 1173, 1098, 1021, 939, 825, 804, 711, 670, 538, 459.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,87(s, 3H, CH_3 -4), 3,90 (s, 3H, CH_3 -2), 6,45 (d, 1H, $J_{3/5} = 2,3$; H-3), 6,56 (ddd, 1H, $J_{5/\text{CHO}} = 0,6$; $J_{5/3} = 2,3$; $J_{5/6} = 8,7$; H-5), 7,80 (d, 1H, $J_{6/5} = 8,7$; H-6), 10,3 (d, 1H, $J_{\text{CHO}/5} = 0,6$; CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,6 (CH_3 -2, CH_3 -4), 98,2 (C-3), 106,0 (C-5), 119,4 (C-1), 130,8 (C-6), 163,7 (C-2), 166,2 (C-4), 188,1 (CHO).

EM, m/z (%): 166 (100) ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$) [M^+], 165 (75), 149 (56), 148 (26), 135 (28), 122 (21), 121 (27), 120 (24), 107 (20), 106 (23), 86 (38), 84 (66), 79 (18), 77 (28), 63 (35), 51 (63), 50 (21).

3.2.6. Síntese de 2,3-dimetoxibenzaldeído



47

A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionaram-se 2,3-diidroxibenzaldeído (0,40 g; 2,9 mmol), K_2CO_3 (1,6 g; 11,6 mmol), CH_3I (1,11 mL; 17,4 mmol) e acetona anidra (3 mL). Esta mistura foi colocada sob refluxo por 2 h. Após este período, foram adicionados mais K_2CO_3 (1,6 g; 11,6 mmol) e CH_3I (2,40 mL; 11,6 mmol) e a mistura foi colocada sob refluxo por 2 h. A mistura reacional foi então transferida para um funil de separação com AcOEt (50 mL) e lavada com solução saturada de cloreto de amônio (2 x 25 mL). A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2 x 25 mL). Em seguida foi adicionado MgSO_4 a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado por

cromatografia em coluna, utilizando como mistura de solventes hexano/AcOEt 2:1 (v/v). Obteve-se o composto **47** com rendimento de 32% (0,15 g; 0,9 mmol).

Dados referentes ao composto **47**:

Característica: sólido branco.

T_f = 49,0 - 51,0 °C (lit. 48-52 °C).

CCD: R_f = 0,35 (hexano-AcOEt/2:1 v/v).

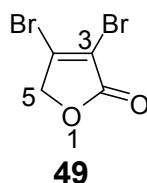
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3010, 2921, 2850, 1652, 1585, 1482, 1461, 1386, 1263, 1065, 997, 780, 732, 712, 541.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 3,91 (s, 3H, CH₃-3), 3,99 (s, 3H, CH₃-2), 7,08-7,15 (m, 2H, H-4, H-5), 7,42 (dd, 1H, J_{6/5} = 6,6; J_{6/4} = 3,0; H-6), 10,4 (sl, 1H, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 56,0 (CH₃-3), 62,3 (CH₃-2), 118,1 (C-4), 119,1 (C-3), 124,1 (C-6), 129,7 (C-1), 152,7 (C-3), 153,0 (C-2), 190,1 (CHO).

EM, m/z (%): 166 (1) (C₉H₁₀O₃) [M⁺], 138 (56), 137 (48), 120 (9), 109 (9), 92 (17), 88 (10), 86 (57), 84 (100), 81 (19), 64 (13), 63 (15), 55 (13), 53 (17), 51 (69), 50 (18).

3.2.7. Síntese de 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona



A um balão bitubulado de 100 mL adicionou-se ácido mucobromico (3,6 g; 17,8 mmol) e metanol anidro (15 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e adicionou-se NaBH₄ (0,79 g; 20,9 mmol), mantendo a mistura sob agitação por 15 min. Após este período, adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (0,8

mL) em metanol (7 mL), resfriado a 0 °C, e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 15 min. Adicionou-se éter dietílico (180 mL) e lavou-se com solução saturada de NaCl (4 x 25 mL). Em seguida foi adicionado MgSO₄ a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O sólido formado foi recristalizado com mistura de hexano e éter dietílico, levando a formação do composto **49** com rendimento de 87% (3,1 g; 12,9 mmol).

Dados referentes ao composto 49:

Característica: sólido branco.

T_f = 90,0 - 91,5 °C (lit. 90-94 °C).

CCD: R_f = 0,29 (hexano-DCM 1:1 v/v).

IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1748, 1604, 1428, 1336, 1215, 1095, 1020, 990, 977, 867, 747, 715, 470.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 4,87 (s, 2H, H-5).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 74,2 (C-5), 114,5 (C-3), 143,6 (C-4), 166,6 (C-2).

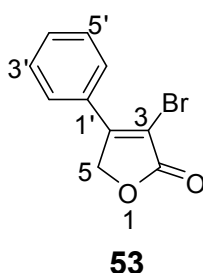
EM, *m/z* (%): 244 (9) [M⁺+4], 242 (21) [M⁺+2], 240 (7) (C₄H₂Br₂O₂) [M⁺], 163 (79), 161 (78), 133 (20), 131 (19), 119 (25), 117 (28), 107 (15), 105 (22), 81 (28), 79 (26), 53 (47), 52 (26), 38 (100), 37 (97), 36 (24).

3.2.8. Síntese dos compostos 3-bromo-4-fenilfuran-2(5*H*)-ona, 3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5*H*)-ona e 3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5*H*)-ona

A um balão bitubulado, acoplado a um condensador e sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona, THF anidro, Ag₂O (3,0 equiv.), AsPh₃ (0,2 equiv.), PdCl₂(CH₃CN)₂ (0,05 equiv.) e o ácido

borônico correspondente (1,1 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à 65 °C por 24 h. Após resfriamento até temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila e filtrada em celite. O solvente foi removido no evaporador rotatório e a mistura resultante foi fracionada em coluna de sílica gel. Estas reações também levaram à formação de bifenilas como subproduto.

3-bromo-4-fenilfuran-2(5H)-ona



Dados referentes ao composto 53:

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano-DCM 5:1; 3:1 e 1:2 v/v.

Rendimento: 66% (79%).

Característica: sólido branco.

$T_f = 103,4 - 105,2 \text{ } ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,29$ (DCM-hexano/2:1 v/v).

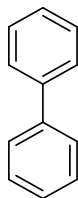
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2923, 2851, 1751, 1609, 1439, 1337, 1189, 1059, 983, 765, 691.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 5,19 (s, 2H, H-5), 7,49-7,56 (m, 3H, H-3', H-4' e H-5'), 7,82-7,86 (m, 2H, H-2').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 72,0 (C-5), 106,9 (C-3), 127,4 (C-2'/4'), 129,4 (C-1'), 129,4 (C-5'/3'), 132,0 (C-4'), 156,1 (C-4), 170,0 (C-2).

EM, m/z (%): 240 [$M^{+}+2$] (20), 238 ($C_{10}H_7BrO_2$) [M^{+}] (21), 211 (34), 209 (35), 105 (32), 102 (62), 86 (25), 84 (40), 75 (26), 57 (31), 51 (62), 50 (26), 49 (100), 44 (27).

Bifenila



54

Dados referentes ao composto 54:

Rendimento: 17%.

Característica: sólido branco.

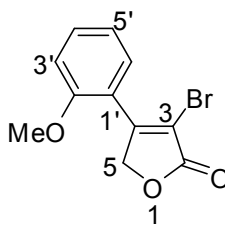
T_f = 68,5 - 70,6 °C.

CCD: R_f = 0,72 (DCM-hexano/2:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$) 3057, 2919, 2850, 1579, 1480, 1432, 1304, 1073, 1023, 733, 693, 470.

EM, m/z (%): 154 ($C_{12}H_{10}$) [M^{+}] (100), 153 (55), 152 (36), 76 (34).

3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona



55

Dados referentes ao composto 55:

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano-DCM 3:1; 2:1, 1:1 e 1:2 v/v.

Rendimento: 74% (81%).

Característica: sólido branco.

$T_f = 106,9 - 107,9\text{ }^{\circ}\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,37$ (hexano-DCM 1:2 v/v).

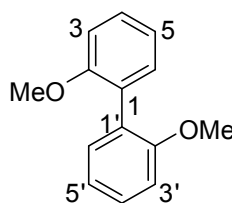
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3074, 2959, 2924, 2849, 1770, 1614, 1589, 1488, 1437, 1344, 1313, 1265, 1251, 1175, 1120, 1070, 1014, 980, 746, 722, 649, 567, 491.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,87 (s, 3H; $\text{CH}_3\text{-2'}$), 5,27 (s, 2H; H-5), 6,99 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,4$; H-3'), 7,06-7,11 (m, 1H, H-5'), 7,45-7,51 (m, 1H, H-4'), 7,81 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 7,8$; $J_{6',4'} = 1,5$; H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,8 ($\text{CH}_3\text{-2'}$), 73,8 (C-5), 108,2 (C-3), 111,6 (C-3'), 118,8 (C-1'), 121,1 (C-5'), 130,3 (C-6'), 132,9 (C-4'), 157,4 (C-4), 157,8 (C-2'), 170,1 (C-2).

EM, m/z (%): 270 (34) [$\text{M}^+ + 2$], 268 (34) ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}_3$) [M^+], 241 (30), 239 (32), 189 (100), 161 (17), 145 (23), 133 (36), 131 (51), 115 (22), 105 (75), 102 (33), 89 (38), 77 (46), 63 (30), 51 (44), 50 (27).

Dados referentes ao composto 2,2'-dimetoxibifenila



56

Dados referentes ao composto 56:

Rendimento: 19%.

Característica: sólido branco.

$T_f = 151,5 - 152,6\text{ }^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,29$ (hexano-DCM 3:1 v/v).

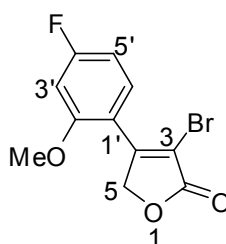
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3057, 3025, 2962, 2929, 2835, 1590, 1501, 1480, 1455, 1428, 1283, 1254, 1227, 1163, 1110, 1054, 1019, 999, 762, 745, 547.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,80 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-}2/2'$), 7,00 - 7,07 (m, 4H, H-3/H-3', H-5/H-5'), 7,28 (dd, 2H, $J_{6,5}$ ou $6'/5' = 7,5$; $J_{6,4}$ ou $6'/4' = 1,8$; H-6/6'), 7,37 (ddd, 2H, $J_{4,3}$ ou $4'/3' = 8,0$; $J_{4,5}$ ou $4'/5' = 7,5$; $J_{4,6}$ ou $4'/6' = 1,8$; H-4/4').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,6 ($\text{CH}_3\text{-}2/2'$), 111,0 (C-3/C-3'), 120,3 (C-5/C-5'), 127,7 (C-1/C-1'), 128,6 (C-4/C-4'), 131,4 (C-6/C-6'), 156,9 (C-2/C-2').

EM, m/z (%): 214 (100) ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$) [M^+], 199 (19), 184 (43), 181 (16), 168 (30), 139 (26), 128 (29), 127 (14), 115 (20), 163 (23), 51 (25), 39 (29), 32 (48).

3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona



57

Dados referentes ao composto 57:

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano-DCM 3:1; 2:1, 1:1 e 1:2 v/v.

Rendimento: 59% (70%).

Característica: sólido branco.

T_f = 150,0 - 151,0 °C.

CCD: R_f = 0,34 (hexano-DCM 1:2 v/v).

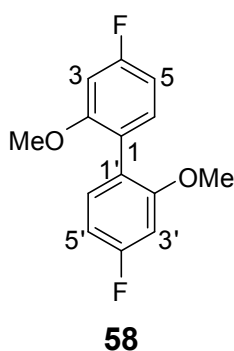
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3089, 3015, 2995, 2985, 2941, 1757, 1607, 1586, 1495, 1467, 1458, 1448, 1410, 1349, 1307, 1281, 1191, 1158, 1114, 1059, 1031, 987, 955, 835, 752, 730, 625, 583, 544, 455.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 3,87 (s, 3H; CH₃-2'), 5,24 (s, 2H; H-5), 6,71 (dd, 1H, $J_{3',F} = 10,8$; $J_{3',5'} = 2,4$; H-3'), 6,80 (ddd, 1H, $J_{5',6'} = 8,7$; $J_{5',F} = 10,2$; $J_{5',3'} = 2,4$; H-5'), 7,85 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,7$; $J_{6',F} = 6,6$; H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 55,9 (CH₃-2'), 73,4 (C-5), 99,9 (d, $J_{C,F} = 25,9$; C-3'), 107,9 (d, $J_{C,F} = 21,8$; C-5'), 114,7 (d, $J_{C,F} = 3,3$; C-1'), 131,5 (d, $J_{C,F} = 10,6$; C-6'), 156,6 (C-4), 158,9 (d, $J_{C,F} = 10,4$; C-2'), 165,2 (d, $J_{C,F} = 251$; C-4'), 169,9 (C-2).

EM, m/z (%): 288 (40) [M⁺+2], 286 (41) [M⁺] (C₁₁H₈BrFO₃), 259 (37), 257 (37), 244 (15), 242 (16), 207 (100), 179 (29), 163 (14), 149 (64), 123 (38), 107 (35), 101 (41), 84 (32), 75 (25), 74 (25), 57 (27), 51 (31), 50 (19).

Dados referentes ao composto 4,4'-difluoro-2,2'-dimetoxibifenila



Dados referentes ao composto 58:

Rendimento: 20%.

Característica: sólido branco.

T_f = 108,6 - 109,7 °C .

CCD: R_f = 0,35 (hexano-DCM 3:1 v/v).

IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3079, 3040, 3015, 2972, 2944, 2923, 2876, 2841, 1592, 1514, 1487, 1402, 1301, 1267, 1249, 1191, 1145, 1102, 1027, 1004, 939, 836, 805, 616, 514, 460.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 3,75 (s, 6H, CH₃-2/2'), 6,69-6,74 (m, 4H, H-3/3', H-5/5'), 7,13-7,18 (m, 2H, H-6/6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 55,7 (CH₃-2/2'), 99,2 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 25,5; C-3/ C-3'), 106,6 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 20,9; C-5/C-5'), 122,5 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 2,0; C-1/C-1'), 132,1 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 9,7; C-6/C-6'), 158,1 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 9,9; C-2/C-2'); 163,1 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 244,0; C-4/C-4').

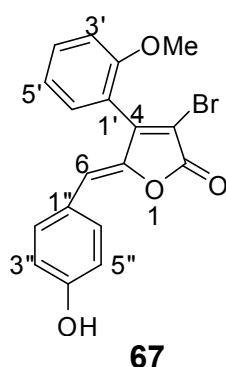
EM, m/z (%): 251 (14) [$\text{M}^+ + 1$], 250 (100) (C₁₄H₁₃FO₂) [M^+], 235 (17), 220 (52), 204 (49), 175 (16), 57 (19), 32 (76).

3.2.9. Síntese dos compostos (Z)-3-bromo-5-(4-hidroxibenzilideno)-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona e (Z)-3-bromo-5-(4-hidroxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-metóxfenil)furan-2(5H)-ona

A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionaram-se 3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona (0,10 g; 0,37 mmol) para síntese de **67** ou 3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona (0,10 g; 0,35 mmol) para síntese de **68**, 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído (1,2 equiv.) dissolvidos em DCM anidro (3 mL), TBDMSOTf (1,3 equiv.) e DIPEA (2,0 equiv.). Agitou-se a mistura reacional em temperatura ambiente por 1 h. Após este período a mistura foi colocada sob refluxo e em seguida adicionou-se DBU (2,0 equiv.). Manteve-se a reação sob refluxo por 3 h. O solvente foi removido no evaporador

rotatório e a mistura reacional foi transferida para um recipiente de plástico, onde foi adicionado solução de MeCN/HF 1:1 v/v (3 mL). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 3 h e posteriormente transferida para um funil de separação empregando-se AcOEt (80 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 25 mL) e a fase aquosa resultante com AcOEt (2 x 25 mL). Em seguida foi adicionado MgSO₄ a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um sólido que foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com AcOEt-hexano 1:2 (v/v). As substâncias **67** e **68** foram obtidas com rendimentos de 74% (0,096 g; 0,26 mmol) e 32% (0,046 g; 0,12 mmol), respectivamente.

(Z)-3-bromo-5-(4-hidroxibenzilideno)-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona



Dados referentes ao composto 67:

Característica: sólido alaranjado.

T_f = 204,2 - 205,8 °C.

CCD: R_f = 0, 20 (AcOEt-hexano/1:2 v/v).

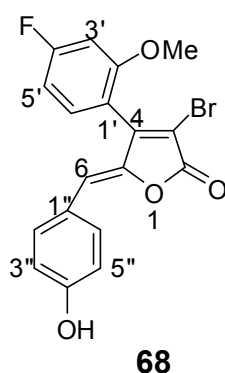
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3341, 2949, 1737, 1600, 1517, 1491, 1463, 1437, 1366, 1348, 1286, 1254, 1166, 1107, 1006, 952, 899, 860, 829, 719, 681, 627, 623, 512, 485.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 3,88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-2'}$), 6,03 (s, 1H, H-6), 6,91 (da, 2H, $J_{3''/5''/2''/6''} = 9,0$; H-3''/5''), 7,15 (td, 1H, $J_{3'/4'} = 7,5$; $J_{3'/5'} = 0,9$; H-5'), 7,24 (dd, 1H, $J_{5'/3'} = 0,9$; $J_{5'/4'} = 8,4$; H-3'), 7,38 (dd, 1H, $J_{6'/5'} = 7,5$; $J_{6'/4'} = 1,8$; H-6'), 7,58 (ddd, 1H, H-4', $J_{4'5'} = 8,4$; $J_{4'/3'} = 7,5$; $J_{4'/6'} = 1,8$), 7,70 (da, 2H, $J_{2''/6''/3''/5''} = 9,0$; H-2''/6''), 9,00 (s, 1H, OH-4').

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 56,1 ($\text{CH}_3\text{-2'}$), 109,1 (C-3), 112,8 (C-3'), 114,5 (C-6), 116,8 (C-3''/5''), 116,1 (C-1'); 118,8 (C-1''), 121,4 (C-5'), 131,2 (C-6'), 132,8 (C-4'), 133,6 (C-2''/6''), 146,7 (C-5), 153,8 (C-4), 157,6 (C-2'), 159,8 (C-4''), 165,5 (C-2).

EM, m/z (%): 374 (69) [$\text{M}^+ + 2$], 372 (71) ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_4$) [M^+], 293 (25), 265 (18), 237 (29), 211 (18), 209 (23), 175 (18), 134 (79), 133 (42), 131 (35), 121 (19), 115 (27), 107 (46), 106 (76), 105 (44), 88 (32), 78 (52), 77 (100), 52 (20), 51 (43).

(Z)-3-bromo-5-(4-hidroxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona



Dados referentes ao composto 68:

Característica: sólido alaranjado.

T_f = 194,9 - 196,4 °C.

CCD: R_f = 0, 20 (AcOEt-hexano/1:2 v/v).

IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3341, 3020, 2939, 2849, 1735, 1697, 1597, 1516, 1497, 1443, 1406, 1275, 1190, 1175, 1155, 1111, 995, 960, 856, 833, 744, 610, 519, 491.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 3,91 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-2'}$), 6,07 (s, 1H, H-6), 6,89-6,96 (m, 3H, H-3"/5", H-3'), 7,07 (dd, 1H, $J_{5'/3'} = 2,4$; $J_{5'/\text{F}} = 11,0$; H-5'), 7,42 (dd, 1H, $J_{6'/5'} = 8,4$; $J_{6'/\text{F}} = 6,6$; H-6'), 7,72 (da, 2H, $J_{2''/6''/3''/5''} = 8,7$; H-2"/6"), 9,85 (s, 1H, OH-4").

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 56,0 ($\text{CH}_3\text{-2'}$), 100,5 (d, $J_{3'/\text{F}} = 26,3$; C-3'), 107,5 (d, $J_{5'/\text{F}} = 22,4$; C-5'), 108,7 (C-3), 113,9 (C-6), 114,4 (d, $J_{1'/\text{F}} = 3,5$; C-1'), 116,0 (C-1"), 116,1 (C-3"/5"), 132,1 (d, $J_{6'/\text{F}} = 12,4$; C-6'), 133,0 (C-2"/6"), 145,9 (C-5), 152,3 (C-4), 158,7 (d, $J_{2'/\text{F}} = 10,7$; C-2'), 159,7 (C-4"), 164,9 (C-2), 165,1 (d, $J_{4'/\text{F}} = 265$; C-4').

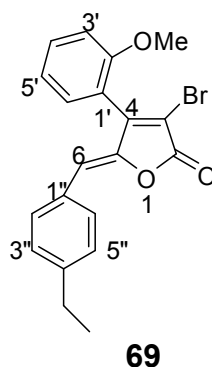
EM, m/z (%): 392 (69) [$\text{M}^+ + 2$], 390 (71) ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrFO}_4$) [M^+], 255 (36), 209 (19), 149 (21), 134 (100), 133 (41), 107 (40), 106 (92), 105 (42), 78 (43), 77 (42), 51 (28).

3.2.10. Procedimento geral para síntese dos compostos análogos aos rubrolídeos (69-85)

A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionaram-se 3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5*H*)-ona, 3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5*H*)-ona, 3-bromo-4-fenilfuran-2(5*H*)-ona, 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona ou 4-(5-bromo-2-metoxifenil)furan-2(5*H*)-ona (0,10-0,20 g), os aldeídos correspondentes (1,2 equiv.), DCM anidro (3-5 mL), TBDMSOTf (1,3 equiv.) e DIPEA (2,0 equiv.). Agitou-se a mistura reacional em temperatura ambiente por 1 h. Após este período, a mistura foi colocada sob refluxo e em seguida adicionou-se DBU (2,0 equiv.). Manteve-se a reação sob refluxo por períodos que variaram para cada composto. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação empregando-se DCM (50 mL). A fase orgânica resultante foi lavada com solução de HCl 3,0 mol L⁻¹ (2 x 25 mL) e solução saturada de

NaCl (2 x 25 mL). Em seguida foi adicionado MgSO_4 a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O sólido gerado foi submetido à purificação por cromatografia em coluna (CC) e após a purificação, foram recristalizados com DCM/hexano. Nas reações realizadas para obtenção dos compostos **81**, **82** e **84** também foram formados os compostos **86**, **87** e **88**, respectivamente, entretanto com baixos rendimentos (< 4%).

(Z)-3-bromo-5-(4-etilbenzilideno)-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona



Dados referentes ao composto 69:

Tempo sob refluxo: 1 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 3:2 v/v.

Rendimento: 80%.

Característica: sólido amarelo claro.

$T_f = 119,4 - 119,9\ ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,40$ (DCM-hexano/3:2 v/v).

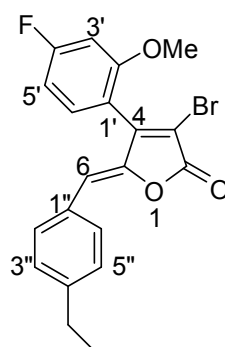
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3051, 3003, 2963, 2931, 2871, 1836, 1765, 1643, 1605, 1596, 1489, 1461, 1434, 1281, 1250, 1179, 1107, 1021, 980, 955, 871, 844, 825, 787, 752, 707, 653, 570, 487.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 1,23 (t, 3H, $J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 7,5$; CH_3), 2,65 (q, 2H, $J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7,5$; CH_2), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 5,90 (sl, 1H, H-6), 7,04-7,12 (m, 2H, H-3', H-5'), 7,19 (d, 2H, $J_{2''/6''/3''/5''} = 8,1$; H-3''/5''), 7,24-7,27 (m, 1H, H-4'), 7,50 (ddd, 1H, $J_{6'/5'} = 7,5$; $J_{6'/4'} = 1,8$; $J_{6'/3'} = 0,9$; H-6'), 7,66 (d, 2H, $J_{2''/6''/3''/5''} = 8,1$; H-2''/6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 15,1 (CH_3), 28,9 (CH_2), 55,7 (OCH_3), 110,2 (C-3), 111,8 (C-3'), 113,7 (C-6), 118,3 (C-1'), 120,7 (C-5'), 128,5 (C-3''/5''), 128,5 (C-1''), 130,4 (C-4'), 130,9 (C-2''/6''), 131,8 (C-6'), 146,2 (C-4''), 147,4 (C-5), 152,5 (C-4), 156,9 (C-2'), 165,2 (C-2).

EM, m/z (%): 386 (50) [$\text{M}^+ + 2$], 384 (51) ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$) [M^+], 305 (19), 277 (14), 221 (16), 146 (24), 131 (100), 119 (22), 117 (21), 115 (26), 103 (14), 91 (16), 77 (50).

(Z)-3-bromo-5-(4-etilbenzilideno)-4-(4-fluor-2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona



70

Dados referentes ao composto 70:

Tempo sob refluxo: 1,5 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 3:2 v/v.

Rendimento: 65%.

Característica: sólido amorfo amarelo.

CCD: $R_f = 0,37$ (DCM-hexano/2:1 v/v).

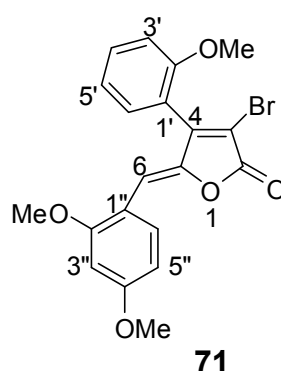
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2965, 2932, 2873, 1767, 1644, 1596, 1497, 1453, 1409, 1283, 1192, 1153, 1104, 1029, 981, 959, 872, 753, 734, 705, 688, 612, 577, 486.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 1,24 (t, 3H, $J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 7,6$; CH_3), 2,65 (q, 2H, $J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7,6$; CH_2), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 5,92 (sl, 1H, H-6), 6,78-6,86 (m, 2H, H-3', H-5'), 7,19-7,26 (m, 3H, H-6', H-3''/5''), 7,68 (da, 2H, $J_{2''/6''/3''/5''} = 8,4$; H-2''/6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 15,2 (CH_3), 28,8 (CH_2), 55,9 (OCH_3), 100,1 (d, $J_{3'/\text{F}} = 25,7$; C-3'), 105,0 (d, $J_{1'/\text{F}} = 3,6$; C-1'), 107,5 (d, $J_{5'/\text{F}} = 22,3$; C-5'), 110,2 (C-3), 113,8 (C-6), 128,4 (C-3''/5''), 130,1 (C-1''), 130,8 (C-2''/6''), 131,4 (d, $J_{6'/\text{F}} = 10,3$; C-6'), 146,2 (C-4''), 147,0 (C-5), 151,5 (C-4), 158,1 (d, $J_{2'/\text{F}} = 10,3$; C-2'), 165,0 (d, $J_{4'/\text{F}} = 249$; C-4'), 165,2 (C-2).

EM, m/z (%): 404 (53) [$\text{M}^+ + 2$], 402 (53) ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrFO}_2$) [M^+], 267 (18), 223 (20), 221 (18), 149 (15), 146 (31), 133 (15), 131 (100), 119 (17), 117 (24), 115 (19), 101 (27), 77 (27).

(Z)-3-bromo-5-(2,4-dimetoxibenzilideno)-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona



Dados referentes ao composto 71:

Tempo sob refluxo: 1,2 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 2:1 v/v.

Rendimento: 56%.

Característica: sólido amarelo claro.

$T_f = 149,0 - 150,2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,40$ (DCM-hexano/2:1 v/v).

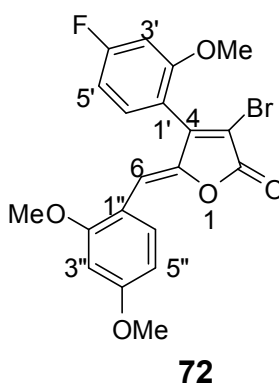
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3002, 2938, 2936, 1759, 1605, 1575, 1503, 1488, 1458, 1287, 1268, 1251, 1208, 1160, 1013, 963, 832, 749, 623.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,74 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-2'}$), 3,84 e 3,85 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{-2''/4''}$), 6,28 (d, 1H, $J_{3''/5''} = 2,4$; H-3''), 6,45 (sl, 1H, H-6), 6,56 (dd, 1H, $J_{5''/6''} = 9,0$; $J_{5''/3''} = 2,4$; H-5''), 7,05-7,13 (m, 2H, H-5', H-3'), 7,28 (ddd, 1H, $J_{6'/5'} = 7,5$; $J_{6'/4'} = 1,8$; $J_{6'/3'} = 0,3$; H-6'), 7,51 (ddd, 1H, $J_{4'/3'} = 7,5$; $J_{4'/5'} = 9,3$; $J_{4'/6'} = 1,8$; H-4'), 8,23 (d, 1H, $J_{6''/5''} = 9,0$; H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,8 ($\text{CH}_3\text{-4''/2''/2''}$), 98,1 (C-3''), 105,5 (C-5''), 108,0 (C-6), 108,6 (C-3), 111,6 (C-3'), 115,3 (C-1''), 118,3 (C-1'), 120,5 (C-5'), 130,5 (C-6'), 131,6 (C-4'), 132,9 (C-6''), 146,3 (C-5), 152,7 (C-4), 157,0 (C-2''), 162,2 (C-2'), 162,5 (C-4''), 165,8 (C-2).

EM, m/z (%): 419 (20) [$\text{M}^+ + 3$], 418 (100) [$\text{M}^+ + 2$], 417 (21) [$\text{M}^+ + 1$], 416 (99) ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrO}_5$) [M^+], 281 (50), 178 (46), 165 (25), 163 (58), 151 (42), 149 (45), 139 (18), 136 (20), 134 (29), 131 (25), 121 (43), 119 (25), 115 (27), 92 (20), 91 (43), 89 (19), 88 (32), 84 (26), 79 (23), 77 (95), 76 (23), 75 (18), 63 (20), 51 (48).

(Z)-3-bromo-5-(2,4-dimetoxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2 (5H)-ona



Dados referentes ao composto 72:

Tempo sob refluxo: 1,25 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: AcOEt/hexano 5:2.

Rendimento: 98%.

Característica: sólido amarelo.

$T_f = 117,4 - 118,1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,41$ (hexano-AcOEt/5:2 v/v).

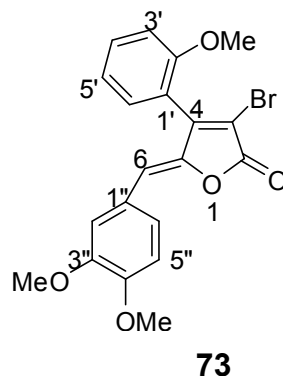
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3063, 3005, 2941, 2838, 1765, 1607, 1572, 1498, 1465, 1285, 1272, 1211, 1191, 1160, 1031, 989, 961, 835, 737.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,76 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-2'}$), 3,84 e 3,85 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{-2''/4''}$), 6,39 (d, 1H, $J_{3''/5''} = 2,4$; H-3''), 6,41 (sl, 1H, H-6), 6,56 (dd, 1H, $J_{5''/6''} = 9,0$; $J_{5''/3''} = 2,4$; H-5''), 6,76-6,58 (m, 2H, H-5', H-3'), 7,23-7,28 (m, 1H, H-6'), 8,22 (d, 1H, $J_{6''/5''} = 9,0$; H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 55,7 ($\text{CH}_3\text{-2'}$), 55,8 ($\text{CH}_3\text{-4''}$), 56,1 ($\text{CH}_3\text{-2''}$), 98,3 (C-3''), 100,3 (d, $J_{3'/F} = 26,0$; C-3'), 105,8 (C-5''), 108,0 (d, $J_{5'/F} = 20,0$; C-5'), 108,1 (C-6), 109,0 (C-3), 114,5 (d, $J_{1'/F} = 2,3$; C-1'), 115,1 (C-1''), 131,9 (d, $J_{6'/F} = 11,0$; C-6'), 133,1 (C-6''), 146,2 (C-5), 151,8 (C-4), 158,4 (d, $J_{2'/F} = 9,8$; C-2'), 162,6 (C-2''), 163,5 (C-4''), 165,2 (d, $J_{4'/F} = 246$; C-4'), 166,0 (C-2).

EM, m/z (%): 437 (21) [$\text{M}^+ + 3$], 436 (100) [$\text{M}^+ + 2$], 434 (98) ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrFO}_5$) [M^+], 299 (61), 178 (55), 163 (84), 151 (18), 149 (66), 136 (31), 135 (35), 133 (18), 121 (43), 108 (17), 106 (19), 101 (40), 92 (19), 91 (24), 79 (19), 77 (39).

(Z)-3-bromo-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona



Dados referentes ao composto 73:

Tempo sob refluxo: 1,5 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 3:1 v/v.

Rendimento: 87%.

Característica: sólido amarelo.

$T_f = 177,5 - 178,6 \text{ } ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,32$ (DCM-hexano/3:1 v/v).

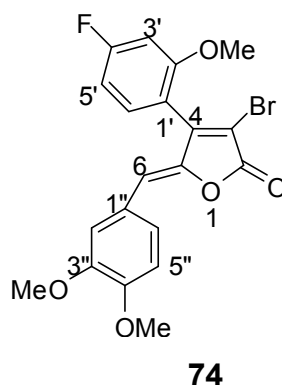
IV (filme, NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3001, 2933, 2837, 1762, 1643, 1597, 1514, 1490, 1463, 1268, 1142, 1023, 986, 847, 752.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,85 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-2}'$), 3,91 e 3,92 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{-2''/4''}$), 5,89 (sl, 1H, H-6), 6,84 (d, 1H, $J_{5''/6''} = 8,4$; H-5''), 7,06-7,14 (m, 2H, H-5', H-3'), 7,25-7,29 (m, 2H, H-6', H-6''), 7,39 (d, 1H, $J_{2''/6''} = 1,8$; H-2''), 7,52 (ddd, 1H, $J_{4'5'} = 8,4$; $J_{4'/3'} = 7,5$; $J_{4'/6'} = 1,8$; H-4').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,8 ($\text{CH}_3\text{-4''/2'/3''}$), 109,4 (C-3), 111,1 (C-5''), 111,6 (C-3'), 112,9 (C-2''), 113,8 (C-6), 118,0 (C-1'), 120,6 (C-5'), 125,0 (C-6''), 125,9 (C-1''), 130,3 (C-6'), 131,8 (C-4'), 146,4 (C-5), 149,1 (C-4''), 150,4 (C-3''), 152,4 (C-4), 156,7 (C-2'), 165,4 (C-2).

EM, m/z (%): 419 (20) [$M^+ + 3$], 418 (100) [$M^+ + 2$], 417 (23) [$M^+ + 1$], 416 (100) ($C_{20}H_{17}BrO_5$) [M^+], 178 (30), 163 (66), 151 (18), 135 (42), 131 (18), 107 (32), 92 (23), 89 (24), 79 (24), 77 (62).

(Z)-3-bromo-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2 (5H)-ona



Dados referentes ao composto 74:

Tempo sob refluxo: 1 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: AcOEt/hexano 3:5 v/v.

Rendimento: 87%.

Característica: sólido amarelo.

T_f = 155,3 - 156,3 °C.

CCD: R_f = 0,33 (hexano-AcOEt/3:5 v/v).

IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3003, 2937, 2838, 1763, 1613, 1597, 1515, 1498, 1285, 1269, 1148, 1025, 988, 930, 838, 735.

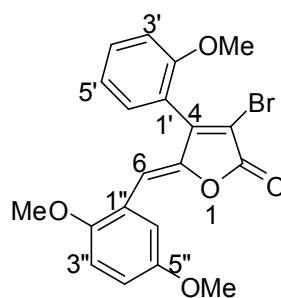
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,84 (s, 3H, CH_3 -2'), 3,91 e 3,93 (2s, 6H, CH_3 -3''/5''), 5,85 (sl, 1H, H-6), 6,77-6,88 (m, 3H, H-3', H-5', H-5''), 7,21-7,29 (m, 2H, H-6', H6''), 7,38 (d, 1H, $J_{2''/6''} = 2,1$; H-2'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 56,2 (CH_3 -2', CH_3 -3'', CH_3 -4''), 100,4 (d, $J_{3'/F} = 25,7$; C-3'), 107,8 (d, $J_{5'/F} = 21,8$; C-5'), 109,9 (C-3), 111,3 (C-6), 113,2 (C-

5"), 114,0 (C-2"), 114,2 (d, $J_{1'/F} = 3,5$; C-1'), 125,3 (C-6"), 126,0 (C-1"), 131,7 (d, $J_{6'/F} = 10,4$; C-6'), 146,6 (C-5), 149,4 (C-4"), 150,7 (C-3"), 151,7 (C-4), 158,5 (d, $J_{2'/F} = 10,3$; C-2'), 165,3 (d, $J_{4'/F} = 249$; C-4'), 165,5 (C-2).

EM, m/z (%): 437 (21) [$M^{+}+3$], 436 (99) [$M^{+}+2$], 435 (19) [$M^{+}+1$], 434 (100) ($C_{20}H_{16}BrFO_5$) [M^{+}], 299 (16), 178 (33), 163 (86), 149 (20), 135 (44), 107 (37), 106 (16), 105 (15), 101 (27), 92 (31), 79 (30), 77 (41), 63 (15).

(Z)-3-bromo-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona



75

Dados referentes ao composto 75:

Tempo sob refluxo: 1,2 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 2:1 v/v.

Rendimento: 98%.

Característica: sólido amarelo.

$T_f = 103,7 - 104,1$ °C.

CCD: $R_f = 0,28$ (DCM-hexano/2:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3065, 2999, 2925, 2850, 2835, 1769, 1606, 1578, 1490, 1463, 1284, 1253, 1231, 1047, 1023, 986, 832, 755.

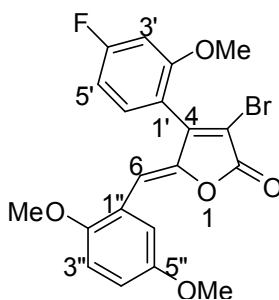
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,72 (s, 3H, CH_3 -2'), 3,83 e 3,83 (2s, 6H, CH_3 -2"/5"), 6,49 (sl, 1H, H-6), 6,77 (d, 1H, $J_{3''/4''} = 9,0$; H-3"), 6,88 (dd, 1H,

$J_{4''/3''} = 9,0$; $J_{4''/2''} = 3,0$; H-4''), 7,05-7,13 (m, 2H, H-3', H-5'), 7,29 (dd, 1H, $J_{6'/5'} = 7,5$; $J_{6'/4'} = 1,5$; H-6'), 7,49-7,54 (m, 1H, H-4'), 7,79 (d, 1H, $J_{2''/4''} = 3,0$; H-2'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,5 (CH_3 -2'), 55,9 (CH_3 -5''), 56,2 (CH_3 -2''), 107,7 (C-6), 110,2 (C-3), 111,6 (C-3'), 111,8 (C-5', C-4''), 115,7 (C-3''), 120,6 (C-5'), 118,3 (C-1'), 117,1 (C-6''), 122,3 (C-1''), 130,5 (C-6'), 131,7 (C-4'), 147,5 (C-5), 152,4 (C-5''), 152,5 (C-2''), 153,7 (C-4), 156,7 (C-2'), 165,3 (C-2).

EM, m/z (%): 419 (18) [$\text{M}^+ + 3$], 418 (91) [$\text{M}^+ + 2$], 417 (16) [$\text{M}^+ + 1$], 416 (90) ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrO}_5$) [M^+], 322 (18), 281 (16), 266 (26), 251 (25), 178 (20), 163 (100), 136 (70), 135 (45), 131 (27), 115 (21), 92 (29), 77 (87), 75 (18), 63 (17).

(Z)-3-bromo-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2 (5H)-ona



76

Dados referentes ao composto 76:

Tempo sob refluxo: 1,5 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: AcOEt/hexano 5:1 v/v.

Rendimento: 61%.

Característica: sólido amarelo.

$T_f = 143,3 - 143,8\text{ }^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,31$ (hexano-AcOEt/3:1 v/v).

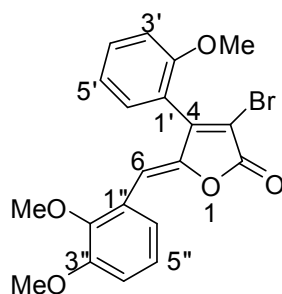
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3067, 3001, 2938, 2836, 1769, 1613, 1599, 1497, 1465, 1285, 1233, 1193, 1028, 987, 955, 870, 754.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,74 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-2'}$), 3,83 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-5''}$), 3,84 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-2''}$), 6,45 (s, 1H, H-6), 6,77- 6,91 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-3''), 7,24-7,29 (m, 1H, H-6'), 7,78 (d, 1H, $J_{6''/4''} = 3,0$; H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 55,9 ($\text{CH}_3\text{-2'}$), 55,9 ($\text{CH}_3\text{-5''}$), 56,1 ($\text{CH}_3\text{-3''}$), 100,2 (d, $J_{3'/\text{F}} = 25,2$; C-3'), 107,5 (d, $J_{5'/\text{F}} = 21,8$; C-5'), 107,6 (C-6), 110,4 (C-3), 111,7 (C-4''), 114,2 (d, $J_{1'/\text{F}} = 3,2$; C-1'), 116,0 (C-3''), 117,2 (C-6''), 122,1 (C-1''), 131,6 (d, $J_{6'/\text{F}} = 10,3$; C-6'), 147,4 (C-5), 151,6 (C-2''), 152,4 (C-5''), 153,7 (C-4), 158,5 (d, $J_{2'/\text{F}} = 10,9$; C-2'), 165,0 (d, $J_{4'/\text{F}} = 248$; C-4'), 165,2 (C-2).

EM, m/z (%): 437 (19) [$\text{M}^+ + 3$], 436 (85) [$\text{M}^+ + 2$], 435 (18) [$\text{M}^+ + 1$], 434 (86) ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrFO}_5$) [M^+], 340 (17), 284 (19), 269 (19), 163 (100), 149 (27), 136 (57), 135 (41), 101 (30), 92 (29), 77 (37).

(Z)-3-bromo-5-(2,3-dimetoxibenzilideno)-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona



77

Dados referentes ao composto 77:

Tempo sob refluxo: 1,25 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 2:1 v/v.

Rendimento: 82%.

Característica: sólido amarelo claro.

$T_f = 160,9 - 162,2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,25$ (DCM-hexano/2:1 v/v).

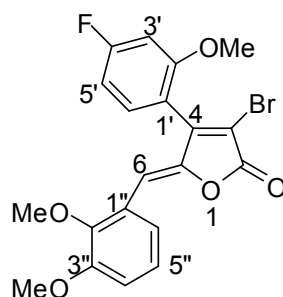
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3072, 3003, 2968, 2937, 1760, 1644, 1607, 1573, 1462, 1426, 1275, 1223, 1075, 980, 928, 868, 789, 741, 693, 642, 578, 495.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,72 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-2'}$), 3,86 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-2''/3''}$), 6,46 (sl, 1H, H-6), 6,92 (dd, 1H, $J_{4''/5''} = 8,1$; $J_{4''/6''} = 1,3$; H-4''), 7,06-7,14 (m, 3H, H-5', H-3', H-5''), 7,29 (ddd, 1H, $J_{6'/5'} = 7,5$; $J_{6'/4'} = 1,8$; $J_{6'/3'} = 0,3$; H-6'), 7,52 (ddd, 1H, $J_{4'/3'} = 7,5$; $J_{4'/5'} = 9,3$; $J_{4'/6'} = 1,8$; H-4'), 7,85 (ddd, 1H, $J_{6''/5''} = 8,1$; $J_{6''/4''} = 1,3$; $J_{6''/6} = 0,4$; H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,7 ($\text{CH}_3\text{-3''}$), 55,8 ($\text{CH}_3\text{-2'}$), 61,3 ($\text{CH}_3\text{-2''}$), 107,7 (C-6), 110,6 (C-3), 111,6 (C-3'), 113,6 (C-4''), 117,9 (C-1'), 120,6 (C-5'), 123,1 (C-6''), 124,5 (C-5''), 127,0 (C-1''), 130,4 (C-6'), 131,9 (C-4'), 152,6 (C-2''), 148,0 (C-5), 148,2 (C-3''), 152,6 (C-4), 156,6 (C-2'), 165,4 (C-2).

EM, m/z (%): 419 (18) [$\text{M}^+ + 3$], 418 (86) [$\text{M}^+ + 2$], 417 (20) [$\text{M}^+ + 1$], 416 (86) ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrO}_5$) [M^+], 337 (30), 266 (18), 178 (18), 163 (49), 159 (28), 145 (19), 136 (100), 135 (69), 131 (34), 115 (33), 108 (21), 107 (38), 105 (30), 103 (18), 92 (29), 91 (21), 89 (20), 88 (26), 82 (18), 79 (21), 77 (81), 76 (20), 64 (19), 63 (22).

(Z)-3-bromo-5-(2,3-dimetoxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2 (5H)-ona



78

Dados referentes ao composto 78:

Tempo sob refluxo: 1,3 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 2:1 v/v.

Rendimento: 80%.

Característica: sólido amarelo claro.

$T_f = 142,5 - 143,0\text{ }^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,30$ (DCM-hexano/2:1 v/v).

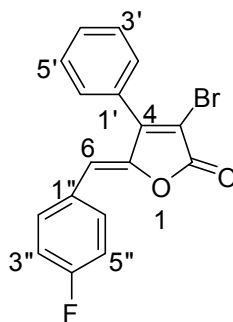
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3001, 2934, 2837, 1762, 1643, 1597, 1515, 1491, 1463, 1322, 1269, 1143, 1023, 986, 875, 753, 737.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,74 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-2}'$), 3,85 e 3,86 (2s, 6H, $\text{CH}_3\text{-2''/3''}$), 6,43 (s, 1H, H-6), 6,78-6,86 (m, 2H, H-5', H-3'), 6,92 (dd, 1H, $J_{4''/5''} = 8,1$; $J_{4''/6''} = 1,5$; H-4''), 7,11 (ta, 1H, $J_{5''/4''} = 8,1$; $J_{5''/6''} = 8,1$; H-5''), 7,27 (dd, 1H, $J_{6'/5} = 8,1$; $J_{6'/F} = 6,3$; H-6'), 7,84 (dd, 1H, $J_{6''/5''} = 8,1$; $J_{6''/4''} = 1,5$; H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 55,8 ($\text{CH}_3\text{-3''}$), 55,9 ($\text{CH}_3\text{-2}'$), 61,3 ($\text{CH}_3\text{-2''}$), 100,2 (d, $J_{3'/F} = 25,8$; C-3'), 107,6 (d, $J_{5'/F} = 21,0$; C-5', C-6), 110,8 (C-3), 113,7 (C-4''), 114,1 (d, $J_{1'/F} = 2,9$; C-1'), 123,0 (C-6''), 124,5 (C-5''), 126,8 (C-1''), 131,6 (d, $J_{6'/F} = 10,3$; C-6'), 148,0 (C-5), 148,1 (C-3''), 151,7 (C-2''), 152,6 (C-4), 159,2 (d, $J_{2'/F} = 10,9$; C-2'), 165,1 (d, $J_{4'/F} = 249$; C-4'), 165,2 (C-2).

EM, m/z (%): 437 (17) [$\text{M}^+ + 3$], 436 (75) [$\text{M}^+ + 2$], 435 (18) [$\text{M}^+ + 1$], 434 (76) ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrFO}_5$) [M^+], 284 (18), 177 (33), 163 (70), 149 (35), 136 (100), 135 (70), 133 (21), 120 (24), 108 (22), 107 (41), 106 (26), 101 (36), 92 (30), 79 (25), 77 (34), 64 (18).

(Z)-3-bromo-5-(4-fluorobenzilideno)-4-fenilfuran-2(5H)-ona



79

Dados referentes ao composto 79:

Tempo sob refluxo: 1,0 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 2:1 v/v.

Rendimento: 44%.

Característica: sólido amarelo.

$T_f = 138,8 - 139,3\text{ }^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,42$ (DCM-hexano/1:1 v/v).

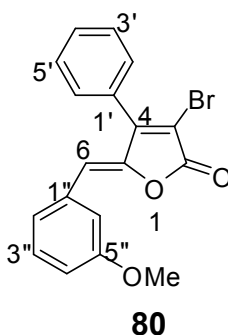
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3061, 1771, 1600, 1508, 1239, 1163, 955, 830, 748, 697.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 6,10 (s, 1H, H-6), 7,08 (ta, 2H, $J_{3''/5''/2''/6''} = 8,7$; H-3''/5''), 7,50-7,59 (m, 5H, H-2'/6', H-3'/5', H-4'), 7,78 (dd, 2H, $J_{2''/6''/F} = 5,4$; $J_{3''/5''/2''/6''} = 8,7$; H-2''/6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 108,5 (C-3), 113,3 (C-6), 116,1 (d, $J_{3/5/F} = 21,8$; C-3''/5''), 128,8 (C-1'), 128,8 (d, $J_{1/F} = 2,3$; C-1''), 128,9 (C-3'/6'), 130,0 (C-2'6'), 130,5 (C-4'), 132,8 (d, $J_{2/6/F} = 8,3$; C-2''/6''), 147,1 (C-5), 153,8 (C-4), 163,2 (d, $J_{4/F} = 255$; C-4''), 164,9 (C-2).

EM, m/z (%): 346 (35) [$\text{M}^+ + 2$], 344 (36) ($\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrFO}_2$) [M^+], 209 (100), 136 (39), 129 (40), 108 (66), 107 (31), 75 (23).

(Z)-3-bromo-5-(3-metoxibenzilideno)-4-fenilfuran-2(5H)-ona



Dados referentes ao composto 80:

Tempo sob refluxo: 1,0 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 1:1 v/v.

Rendimento: 70%.

Característica: sólido amarelo.

$T_f = 106,0 - 107,8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,46$ (DCM-hexano/1:1 v/v).

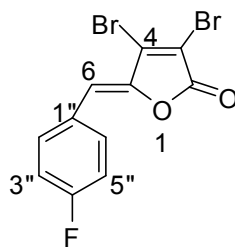
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3009, 2959, 2931, 3832, 1778, 1645, 1480, 1449, 1432, 1291, 1257, 1163, 1051, 985, 890, 747, 688.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,84 (s, 3H, OMe), 6,11 (s, 1H, H-6), 6,90-6,94 (m, 1H, H-4''), 7,26-7,36 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6''), 7,51-7,59 (m, 5H, H-2'/6', H-3'/5', H-4').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 55,4 (OMe), 108,8 (C-3), 114,5 (C-6), 115,4 (C-4''), 115,9 (C-2''), 123,6 (C-6''), 128,9 (C-1''), 129,0 (C-2'/6'), 129,1 (C-3'/5'), 129,8 (C-4'), 130,5 (C-5''), 133,7 (C-1'), 147,6 (C-5), 153,8 (C-4), 159,8 (C-3'), 164,8 (C-2).

EM, m/z (%): 358 (52) [$\text{M}^+ + 2$], 356 (52) ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$) [M^+], 277 (31), 249 (31), 221 (100), 178 (25), 148 (36), 129 (47), 125 (20), 91 (37), 89 (21), 77 (25), 75 (19), 51 (50) .

(Z)-3,4-dibromo-5-(4-fluorobenzilideno)furan-2(5H)-ona



81

Dados referentes ao composto 81:

Tempo sob refluxo: 1,0 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 1:2 v/v.

Rendimento: 14%.

Característica: sólido amarelo.

$T_f = 178,5 - 180,0\ ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,42$ (DCM-hexano/1:1 v/v).

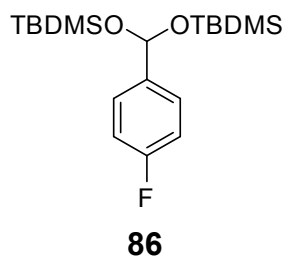
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3059, 1767, 1603, 1547, 1511, 1247, 1166, 992, 966, 826.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 6,41 (s, 1H, H-6), 7,11 (t, 2H, $J_{3''/5''/2''/6''} = 8,7$; H-3''/5''), 7,81 (dd, 2H, $J_{2''/6''/F} = 5,4$ Hz, $J_{2''/6''/3''/5''} = 8,7$; H-2''/6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 112,9 (C-6), 113,0 (C-3), 116,3 (d, $J_{3''/5''/F} = 21,8$; C-3''/5''), 128,1 (d, $J_{1''/F} = 3,8$; C-1''), 133,1 (d, $J_{2''/6''/F} = 8,3$; C-2''/6''), 137,4 (C-4), 145,2 (C-5) 163,3 (C-2), 163,5 (d, $J_{4''/F} = 252$; C-4'').

EM, m/z (%): 360 (36) [$\text{M}^+ + 4$], 348 (74) [$\text{M}^+ + 2$], 346 ($\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Br}_2\text{FO}_2$) (36) [M^+], 213 (47), 211 (48), 136 (54), 133 (22), 132 (22), 131 (35), 108 (100), 107 (74), 57 (26).

5-(4-fluorofenil)-2,2,3,3,7,7,8,8-octametil-4,6-dioxa-3,7-disilanonana

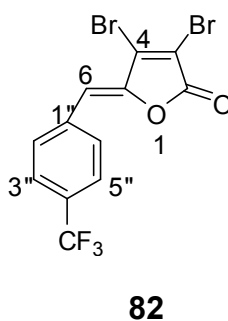


Dados referentes ao composto 86:

EM, m/z (%)*: 239 (67), 115 (100), 75 (43), 43 (35).

*O pico do íon molecular está ausente.

(Z)-3,4-dibromo-5-(4-(trifluorometil)benzilideno)furan-2(5H)-ona



Dados referentes ao composto 82:

Tempo sob refluxo: 1,0 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 1:2 e 2:1 v/v.

Rendimento: 31%.

Característica: sólido branco.

T_f = 137,0 - 137,8 °C.

CCD: R_f = 0,36 (DCM-hexano/1:1 v/v).

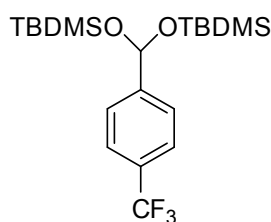
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3073, 1792, 1614, 1551, 1417, 1323, 1186, 1181, 1107, 1163, 980, 875.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 6,46 (s, 1H, H-6), 7,25 (d, 2H, $J = 8,4$; H-3"/5"), 7,73 (d, 2H, $J = 8,4$; H-2"/6").

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 112,0 (C-6), 114,5 (C-3), 125,9 (q, $J = 3,8$; C-3"/5"), 128,5 (q, $J = 267,8$; CF_3), 130,9 (C-2"/6"), 131,0 (q, $J = 32,3$; C-4"), 135,7 (C-1"), 137,4 (C-4), 146,9 (C-5), 162,8 (C-2).

EM, m/z (%): 400 (46) [$\text{M}^+ + 4$], 398 (100) [$\text{M}^+ + 2$], 396 ($\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Br}_2\text{F}_3\text{O}_2$) (48) [M^+], 263 (53), 261 (60), 186 (70), 158 (82), 133 (27), 131 (32), 89 (23), 86 (22), 84 (31), 63 (26), 51 (25).

2,2,3,3,7,7,8,8-octametil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,6-dioxa-3,7-disilanonana



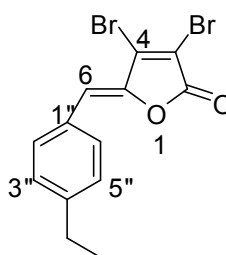
87

Dados referentes ao composto 87:

EM, m/z (%): 290 (24), 289 (81), 115 (100), 75 (44), 43 (28).

*O pico do íon molecular está ausente.

(Z)-3,4-dibromo-5-(4-etilbenzilideno)furan-2(5H)-ona



83

Dados referentes ao composto 83:

Tempo sob refluxo: 1,0 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 1:2 v/v.

Rendimento: 47%.

Característica: sólido amarelo.

$T_f = 104,7 - 105,8\text{ }^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,39$ (DCM-hexano/1:1 v/v).

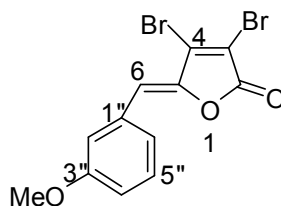
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3041, 2964, 2929, 2871, 1782, 1601, 1205, 846, 739, 621.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 1,26 (t, 2H, $J = 7,5$; CH_2CH_3), 2,68 (q, 3H, $J = 7,5$; CH_2CH_3), 6,43 (s, 1H, H-6), 7,25 (d, 2H, $J_{3''/5''/2''/6''} = 8,4$; H-3''/5''), 7,80 (d, 2H, $J_{2''/6''/3''/5''} = 8,4$; H-2''/6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 15,2 (CH_2CH_3), 28,9 (CH_2CH_3), 112,4 (C-3), 114,5 (C-6), 128,6 (C-3''/5''), 129,3 (C-1''), 131,1 (C-2''/6''), 137,4 (C-4), 145,0 (C-4''), 147,1 (C-5), 163,5 (C-2).

EM, m/z (%): 360 (19) [$\text{M}^+ + 4$], 358 (39) [$\text{M}^+ + 2$], 356 ($\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$) (19) [M^+], 345 (20), 343 (35), 341 (23), 131 (100), 117 (21), 115 (29), 77 (41), 63 (26), 51 (24), 39 (30).

(Z)-3,4-dibromo-5-(3-metoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona



84

Dados referentes ao composto 84:

Tempo sob refluxo: 2,0 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 1:2 e 2:1 v/v.

Rendimento: 67%.

Característica: sólido amarelo.

$T_f = 151,0 - 151,6\text{ }^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,38$ (DCM-hexano/2:1 v/v).

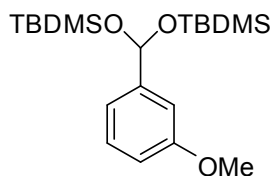
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3063, 3044, 3015, 2967, 2941, 2839, 1765, 1649, 1596, 1549, 1307, 1237, 1191, 1040, 979, 880, 789, 684, 637.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,85 (s, 3H, OCH_3), 6,41 (s, 1H, H-6), 6,96 (ddd, 3H, $J_{4''/5''} = 7,8$, $J_{4''/6''} = 2,7$, $J_{4''/2''} = 1,5$; H-4''), 6,97-7,39 (m, 3H, H-2'', H-5'', H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 55,4 (OMe), 113,2 (C-3), 114,1 (C-6), 115,6 (C-4''), 116,4 (C-2''), 123,8 (C-6''), 130,1 (C-5''), 133,0 (C-1''), 137,5 (C-4), 145,7 (C-5), 159,8 (C-3''), 163,2 (C-2).

EM, m/z (%): 364 (47) [$\text{M}^+ + 4$], 360 (100) [$\text{M}^+ + 2$], 358 ($\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_2$) (50) [M^+], 281 (37), 279 (45), 225 (53), 223 (56), 167 (24), 149 (80), 148 (57), 91 (46), 86 (31), 84 (51), 77 (38), 71 (38), 63 (23), 57 (69), 55 (39), 51 (90), 50 (30).

5-(3-metoxifenil)-2,2,3,3,7,7,8,8-octametil-4,6-dioxa-3,7-disilanonana



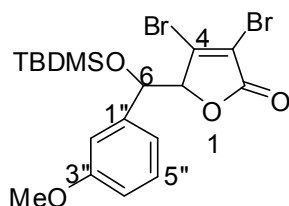
88

Dados referentes ao composto 88:

EM, m/z (%)*: 251 (47), 115 (100), 75 (38), 43 (30).

*O pico do íon molecular está ausente.

3,4-dibromo-5-((tert-butildimetilsililoxi)(3-metoxifenil)metil)furan-2(5H)-ona



89

Dados referentes ao composto 89:

Rendimento: 10%.

Característica: sólido branco.

T_f = 142,5 - 143,8 °C.

CCD: R_f = 0,32 (DCM-hexano/1:1 v/v).

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3068, 3044, 3010, 2949, 2925, 2889, 2853, 1773, 1615, 1601, 1493, 1469, 1360, 1261, 1111, 1042, 1004, 926, 884, 835, 785, 708.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): -0,20 (s, 3H, $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$), 0,04 (s, 3H, $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$), 0,84 (s, 9H, $\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$), 3,81 (s, 3H, OMe), 4,93 (d, 1H, $J_{6/5} = 1,5$ Hz; H-6), 5,03 (d, 1H, $J_{5/6} = 1,5$ Hz; H-5), 6,86 (ddd, 1H, $J_{4''/5''} = 8,1$ Hz, $J_{4''/6''} = 2,4$ Hz, $J_{4''/2''} = 1,0$ Hz; H-4''), 6,96-6,98 (m, 2H, H-5'', H-2''), 7,21-7,29 (m, 1H, H-6'').

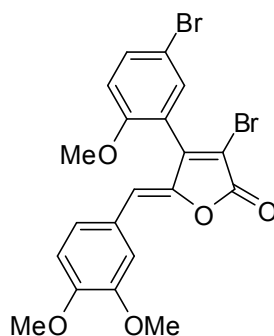
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): -5,3 ($\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$), -4,5 ($\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$), 17,9 ($\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$), 25,5 ($\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$),

55,3 (OMe), 72,5 (C-6), 88,0 (C-5), 112,5 (C-4"), 114,3 (C-2"), 116,1 (C-3), 119,2 (C-6"), 129,4 (C-5"), 140,3 (C-4), 144,7 (C-1"), 159,6 (C-3"), 166,1 (C-2).

EM, m/z (%)*: 337 (30), 335 (62), 333 (28), 271 (28), 252 (24), 251 (100), 163 (18), 139 (22), 137 (24), 135 (93), 75 (20), 73 (99).

*O pico do íon molecular está ausente.

(Z)-3-bromo-4-(5-bromo-2-metoxifenil)-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona



85

Dados referentes ao composto 85:

Tempo sob refluxo: 1,0 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano/AcOEt 5:3 v/v.

Rendimento: 75% (Z:E = 93:7).

Característica: sólido amorfo amarelo.

CCD: R_f = 0, 33 (hexano/AcOEt 5:3 v/v).

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3005, 2942, 2928, 2831, 1764, 1646, 1595, 1577, 1515, 1482, 1461, 1274, 1256, 1167, 1151, 1026, 886, 970, 811.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,83 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-2'}$), 3,91 (2 x simpleto, 6H, $\text{CH}_3\text{-3''/4''}$), 5,86 (sl, 1H, H-6), 6,86 (d, 1H, $J_{5''/6''} = 8,4$; H-5''), 6,95 (d, 1H, $J_{3'/4'} = 9,0$; H-3'), 7,29 (dd, 1H, $J_{6''/5''} = 8,4$ $J_{6''/2''} = 2,1$ H-6''), 7,36-7,38 (m, 2H, H-2'', H-6'), 7,61 (dd, 1H, $J_{4'/3'} = 9,0$; $J_{4'/6'} = 2,4$; H-4').

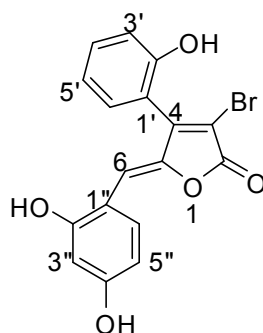
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55,9 ($\text{CH}_3\text{-4''/2'/3''}$), 109,9 (C-3), 111,1 (C-5''), 112,6 (C-5'), 113,0 (C-2''), 113,3 (C-3'), 114,0 (C-6), 118,0 (C-1'), 124,4 (C-6''), 125,6 (C-1''), 132,5 (C-6'), 134,4 (C-4'), 145,9 (C-5), 149,0 (C-4''), 150,5 (C-3''), 150,7 (C-2'), 155,7 (C-4), 165,0 (C-2).

EM, m/z (%): 498 (52) [$\text{M}^+ + 2$], 497 (22) [$\text{M}^+ + 1$], 496 (100) ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_5$) [M^+], 494 (53), 178 (24), 163 (47), 135 (31), 107 (20), 92 (19), 79 (19), 77 (28).

3.2.11. Síntese dos compostos 93-102

A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se o composto metilado e DCM anidro (3 mL). A solução foi resfriada a -78°C e então adicionou-se BBr_3 (2 mol L^{-1} ; 6,0 equiv.). Deixou-se a mistura chegar à temperatura ambiente e a mesma permaneceu sob agitação por tempos que variaram 17-20 h. Adicionou-se 10 mL de água e extraiu-se com acetato de etila (4 x 25 mL). Lavou-se o extrato orgânico com solução saturada de NaCl (15 mL) e após secagem com MgSO_4 , concentrou-se sob pressão reduzida. O sólido gerado foi submetido à purificação por cromatografia em coluna (CC) e após a purificação, foram recristalizados com DCM/hexano.

(Z)-3-bromo-5-(2,4-diidroxibenzilideno)-4-(2-hidroxifenil)furan-2(5H)-ona



Dados referentes ao composto 93:

Tempo total de reação: 21 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: AcOEt/hexano 3:2 v/v.

Rendimento: 89%.

Característica: sólido alaranjado.

$T_f = 162,0 - 163,5\ ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,15$ (hexano-AcOEt/3:2 v/v).

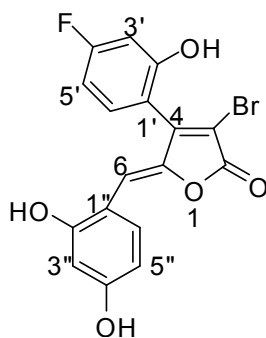
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3265, 3059, 1714, 1608, 1592, 1557, 1514, 1464, 1448, 1345, 1282, 1206, 1176, 1104, 1016, 977, 951, 842, 744, 634, 459.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 6,43 (d, 1H, $J_{3''/5''} = 2,4$; H-3''), 6,50-6,54 (m, 2H, H-6, H-5''), 7,02-7,10 (m, 2H, H-3', H-5'), 7,32 (dd, 1H, $J_{6'/5'} = 7,5$; $J_{6'/4'} = 1,6$; H-6'), 7,41 (ddd, 1H, $J_{4'/3'} = 7,5$; $J_{4'/5'} = 8,4$; $J_{4'/6'} = 1,6$; H-4'), 8,94 (sl, 3H, OH-2', OH-2'', OH-4').

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ : 102,4 (C-3''), 104,5 (C-3), 108,3 (C-6), 108,7 (C-5''), 112,7 (C-1''), 116,6 (C-5'), 116,8 (C-1'), 119,8 (C-3'), 130,6 (C-6'), 131,8 (C-4'), 132,5 (C-6''), 145,4 (C-5), 153,4 (C-4), 154,8 (C-2''), 158,3 (C-2'), 160,7 (C-4''), 165,2 (C-2).

EM, m/z (%): 376 (20) [$M^+ + 2$], 374 (31) ($C_{17}H_{11}BrO_5$) [M^+], 277 (19), 239 (20), 149 (25), 123 (100), 122 (17), 94 (20), 89 (44), 66 (29), 65 (28), 63 (28), 39 (42).

(Z)-3-bromo-5-(2,4-diidroxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)furan-2-(5H)-ona



94

Dados referentes ao composto 94:

Tempo total de reação: 18 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: AcOEt/hexano 2:1 v/v.

Rendimento: 65%.

Característica: sólido alaranjado.

$T_f = 171,2 - 172,3$ °C.

CCD: $R_f = 0,15$ (DCM-AcOEt/2:3 v/v).

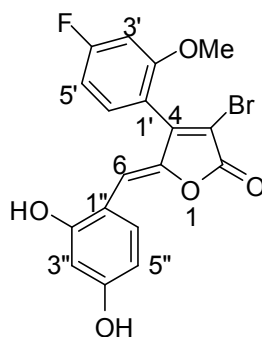
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3313, 3059, 2976, 2904, 1725, 1607, 1590, 1493, 1465, 1357, 1294, 1222, 1143, 1099, 1011, 984, 944, 848, 833, 797, 642, 594, 515.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 6,50 (d, 1H, $J_{3''/5''} = 2,4$; H-3''), 6,50-6,54 (m, 2H, H-5'', H-6), 6,829-6,89 (m, 2H, H-3', H-5'), 7,38 (m, 1H, H-6'), 8,02 (d, 1H, $J_{6''/5''} = 9,0$; H-6''), 8,90 (OH-4''), 8,96 (OH-2''), 9,36 (OH-2').

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 102,5 (C-3''), 103,8 (d, $J_{3'/\text{F}} = 24,0$; C-3'), 107,0 (d, $J_{5'/\text{F}} = 22,5$; C-5'), 107,9 (C-3), 108,2 (C-6), 108,8 (C-5''), 112,6 (C-1''), 113,4 (d, $J_{1'/\text{F}} = 2,3$; C-1'), 132,2 (d, $J_{6'/\text{F}} = 10,5$; C-6'), 132,5 (C-6''), 145,4 (C-5), 147,2 (C-2''), 152,4 (C-4), 158,3 (d, $J_{2'/\text{F}} = 4,0$; C-2'), 160,4 (C-4''), 164,7 (d, $J_{4'/\text{F}} = 246$; C-4'), 165,1 (C-2).

EM, m/z (%): 394 (31) [$\text{M}^+ + 2$], 392 (32) ($\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrFO}_5$) [M^+], 295 (20), 257 (26), 163 (16), 149 (38), 123 (100), 122 (26), 121 (16), 107 (50), 94 (26), 69 (21), 66 (36), 65 (35), 57 (21).

(Z)-3-bromo-5-(2,4-diidroxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2 (5H)-ona



95

Dados referentes ao composto 95:

Tempo total de reação: 18 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: AcOEt/hexano 2:1 v/v.

Rendimento: 33%.

Característica: sólido amarelo.

$T_f = 194,0 - 195,1$ °C.

CCD: $R_f = 0,28$ (DCM-AcOEt/2:3 v/v).

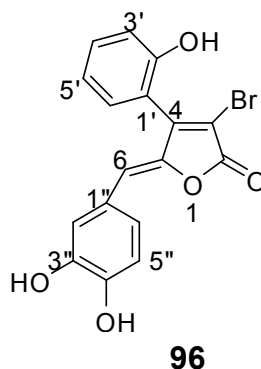
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3310, 3079, 1729, 1611, 1591, 1497, 1465, 1353, 1284, 1199, 1159, 1103, 1008, 960, 849, 817, 744, 614, 586, 518, 479.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 3,90 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-2''}$), 6,43 (d, 1H, $J_{3''/5''} = 2,4$; H-3''), 6,45 (s, 1H, H-6), 6,52 (dd, 1H, $J_{5''/6''} = 8,7$; $J_{5''/3''} = 2,4$; H-5''), 6,93 (td, 1H, $J_{5'/6'} = 8,4$; $J_{5'/3'} = 2,4$; H-3'), 7,09 (dd, 1H, $J_{3'/F} = 11,4$; $J_{3'/5'} = 2,4$; H-5'), 7,41 (ta, 1H, $J_{5'/6'} = 8,4$; H-6'), 8,00 (d, 1H, $J_{6''/5''} = 8,7$; H-6''), 8,90 (OH-4''), 8,98 (OH-2'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 56,0 ($\text{CH}_3\text{-2'}$), 102,5 (C-3''), 103,8 (d, $J_{3'/F} = 24,0$; C-3'), 107,0 (d, $J_{5'/F} = 22,5$; C-5'), 107,9 (C-3), 108,2 (C-6), 108,8 (C-5''), 112,6 (C-1''), 113,4 (d, $J_{1'/F} = 2,3$; C-1'), 132,2 (d, $J_{6'/F} = 10,5$; C-6'), 132,5 (C-6''), 145,4 (C-5), 147,2 (C-2''), 152,4 (C-4), 158,3 (d, $J_{2'/F} = 4,0$; C-2'), 160,8 (C-4''), 164,7 (d, $J_{4'/F} = 246$; C-4'), 165,0 (C-2).

EM, m/z (%): 408 (75) [$\text{M}^+ + 2$], 406 (75) ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrFO}_5$) [M^+], 327 (51), 271 (32), 268 (64), 255 (48), 177 (44), 150 (36), 149 (100), 147 (43), 123 (21), 122 (53), 121 (32), 106 (27), 101(46), 94 (46), 93 (19), 69 (23), 66 (58), 65 (51), 53 (21), 51 (23), 44 (21), 39 (39).

(Z)-3-bromo-5-(3,4-diidroxibenzilideno)-4-(2-hidroxifenil)furan-2(5H)-ona



Dados referentes ao composto 96:

Tempo total de reação: 20 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano/AcOEt 2:3 v/v.

Rendimento: 72%.

Característica: sólido alaranjado.

$T_f = 162,0 - 163,5\text{ }^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,36$ (hexano-AcOEt/2:3 v/v).

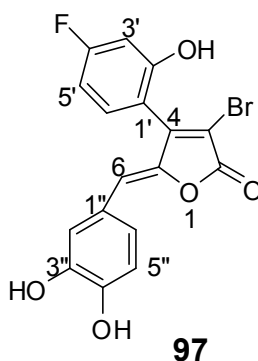
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3302, 3194, 3047, 1735, 1600, 1519, 1445, 1358, 1291, 1263, 1219, 1170, 1119, 1016, 940, 889, 813, 744, 579.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 6,00 (sl, 1H, H-6), 6,86 (d, 1H, $J_{5''/6''} = 8,1$; H-5''), 7,03 (dd, 1H, $J_{3'/4'} = 7,5$; $J_{3'/5'} = 1,2$; H-3'), 7,07-7,11 (m, 2H, H-5'', H-5'), 7,31 (dd, 1H, $J_{6'/5'} = 7,5$; $J_{6'/4'} = 1,6$; H-6'), 7,42 (ddd, 1H, $J_{4'/5'} = 7,5$; $J_{4'/5'} = 8,1$; $J_{4'/5'} = 1,5$; H-4'), 7,50 (d, 1H, $J_{2''/6''} = 2,1$; H-2''), 8,44 (sl, 2H, OH-4'', OH-2''), 8,81 (sl, 1H, OH-2').

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ : 108,4 (C-3), 114,2 (C-6), 115,8 (C-5''), 116,5 (C-1''), 116,7 (C-5'), 117,0 (C-2''), 119,9 (C-3'), 124,8 (C-6''), 125,4 (C-1'), 130,5 (C-6'), 131,8 (C-4'), 131,8 (C-4') 145,5 (C-3''), 146,0 (C-5), 150,3 (C-4''), 153,2 (C-4), 154,7 (C-2'), 165,3 (C-2).

EM, m/z (%): 376 (22) [$\text{M}^+ + 2$], 374 (33) ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrO}_5$) [M^+], 165 (17), 150 (24), 123 (100), 89 (43), 82 (20), 76 (23), 66 (24), 65 (22), 63 (29).

(Z)-3-bromo-5-(3,4-diidroxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)furan-2 (5H)-ona



Dados referentes ao composto 97:

Tempo total de reação: 18 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano/AcOEt 5:3 v/v.

Rendimiento: 98%.

Característica: sólido alaranjado.

$T_f = 184,3 - 185,2\text{ }^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,38$ (hexano-AcOEt/2:3 v/v).

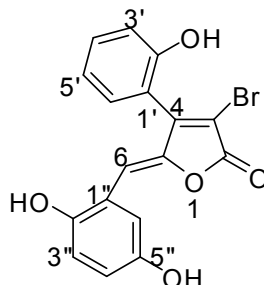
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3607, 3523, 3302, 1725, 1606, 1590, 1523, 1307, 1280, 1214, 1211, 1132, 1115, 1017, 976, 930, 896.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 6,02 (sl, 1H, H-6), 6,82-6,88 (m, 3H, H-3', H-5', H-5''), 7,10 (dd, 1H, $J_{6''/5''} = 8,1$; $J_{6''/2''} = 2,1$; H-6''), 7,34-7,39 (m, 1H, H-6'), 7,50 (d, 1H, $J_{2''/6''} = 2,1$; H-2''), 8,41 (sl, 1H, OH-4''), 8,44 (sl, 1H, OH-2''), 9,39 (sl, 1H, OH-2').

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 103,9 (d, $J_{3'/F} = 24,0$; C-5'), 106,1 (d, $J_{5'/F} = 22,5$; C-3'), 108,8 (C-3), 113,1 (d, $J_{1'/F} = 3,0$; C-1') 114,3 (C-6), 115,8 (C-5''), 117,0 (C-2''), 124,8 (C-6''), 125,4 (C-1''), 132,2, $J_{6'/F} = 10,5$; C-6'), 145,6 (C-5), 145,9 (C-3''), 147,7 (C-4''), 152,3 (C-4), 156,5 (d, $J_{2'/F} = 12,0$; C-2'), 164,8 (d, $J_{4'/F} = 246$; C-4'), 164,9 (C-2).

EM, m/z (%): 394 (32) [$\text{M}^+ + 2$], 392 (33) ($\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrFO}_5$) [M^+], 267 (19), 257 (23), 183 (18), 163 (19), 150 (36), 123 (100), 122 (46), 121 (21), 107 (54), 94 (24), 76 (29), 66 (33), 65 (31), 57 (24), (15), 50 (18), 43 (42), 39 (44).

(Z)-3-bromo-5-(2,5-diidroxibenzilideno)-4-(2-hidroxifenil)furan-2(5H)-ona



98

Dados referentes ao composto 98:

Tempo total de reação: 18 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano/AcOEt 2:3 v/v.

Rendimento: 82%.

Característica: sólido alaranjado.

$T_f = 222,3 - 223,8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,39$ (AcOEt-hexano/3:2 v/v).

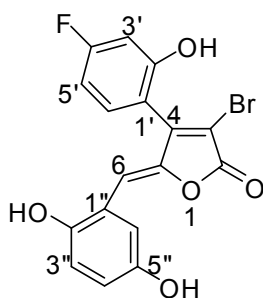
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3406, 3164, 1747, 1644, 1516, 1376, 1345, 1291, 1203, 1101, 1015, 940, 887, 813, 750, 714, 687, 575, 466.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 6,58 (sl, 1H, H-6), 6,72-6,79 (m, 2H, H-3'', H-4''), 7,04 (dd, 1H, $J_{3'/4'} = 7,3$; $J_{3'/5'} = 1,2$; H-3'), 7,08-7,11 (m, 1H, H-5'), 7,34 (ddd, 1H, $J_{6'/5'} = 7,5$; $J_{6'/4'} = 1,5$; $J_{6'/3'} = 0,3$; H-6'), 7,42 (ddd, 1H, $J_{4'/3'} = 7,3$, $J_{4'/5'} = 9,0$; $J_{4'/6'} = 1,5$; H-4'), 7,65 (ddd, 1H, $J_{6''/4''} = 2,4$; $J_{6''/6} = 0,9$; $J_{6''/3''} = 0,3$; H-6''), 8,12 (sl, OH-5''), 8,38 (sl, OH-2''), 8,88 (sl, OH-2').

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 108,0 (C-6), 109,4 (C-3), 116,1 (C-1'), 116,2 (C-5'), 116,6 (C-4''), 116,7 (C-6''), 118,8 (C-3''), 119,9 (C-3'), 120,6 (C-1''), 130,5 (C-6'), 131,9 (C-4'), 147,5 (C-5), 149,9 (C-2''), 150,8 (C-5''), 153,5 (C-4), 154,8 (C-2'), 165,0 (C-2).

EM, m/z (%): 376 (30) [$\text{M}^+ + 2$], 374 (41) ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrO}_5$) [M^+], 295 (64), 277 (49), 239 (32), 237 (25), 221 (24), 177 (20), 149 (57), 145 (42), 123 (100), 122 (38), 121 (23), 101 (26), 94 (50), 89 (100), 82 (27), 66 (38), 65 (63), 63 (61), 62 (22), 58 (21), 55 (41), 53 (22), 51 (23).

**(Z)-3-bromo-5-(2,5-diidroxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)furan-2
(5H)-ona**



99

Dados referentes ao composto 99:

Tempo total de reação: 19 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano/AcOEt 2:3 v/v.

Rendimento: 98%.

Característica: sólido alaranjado claro.

$T_f = 203,5 - 206,0\ ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,40$ (hexano-AcOEt/2:3 v/v).

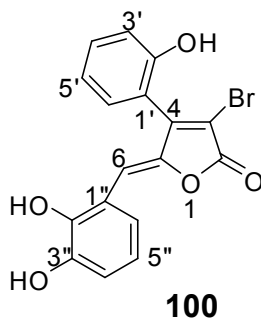
IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3275, 1738, 1604, 1507, 1427, 1348, 1200, 1152, 1093, 1010, 845, 810.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 6,52 (s, 1H, H-6), 6,72- 6,86 (m, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-4''), 7,34-7,39 (m, 1H, H-6'), 7,60 (d, 1H, $J_{6''/4''} = 2,4$; H-6''), 8,09 (OH-5''), 8,40 (OH-2''), 9,40 (OH-2').

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 103,9 (d, $J_{3'/F} = 24,0$; C-3'), 107,1 (d, $J_{5'/F} = 21,8$; C-5'), 107,9 (C-6), 109,7 (C-3), 113,1 (d, $J_{1'/F} = 2,3$; C-1'), 116,1 (C-6''), 116,6 (C-4''), 118,9 (C-3''), 120,5 (C-1''), 132,2 (d, $J_{6'/F} = 10,5$; C-6'), 147,2 (C-5), 149,9 (C-2''), 150,9 (C-5''), 152,5 (C-4), 156,6 (d, $J_{2'/F} = 10,9$; C-2'), 164,8 (d, C-4'; $J_{4'/F} = 246$), 164,9 (C-2).

EM, m/z (%): 394 (24) [$M^{+}+2$], 392 (25) ($C_{17}H_{10}BrFO_5$) [M^{+}], 313 (30), 295 (27), 257 (24), 255 (17), 163 (30), 149 (45), 123 (59), 122 (27), 119 (21), 107 (66), 94 (37), 66 (26), 65 (45), 57 (31), 55 (29), 53 (18), 44 (100), 43 (21).

(Z)-3-bromo-5-(2,3-diidroxibenzilideno)-4-(2-hidroxifenil)furan-2(5H)-ona



Dados referentes ao composto 100:

Tempo total de reação: 18 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano/AcOEt 2:3 v/v.

Rendimento: 96%.

Característica: sólido amarelo escuro.

$T_f = 215,8 - 216,6$ °C.

CCD: $R_f = 0,31$ (AcOEt-hexano/3:2 v/v).

IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3458, 3385, 3063, 1750, 1642, 1617, 1574, 1476, 1351, 1276, 1256, 1166, 985, 934, 879, 749, 685, 411.

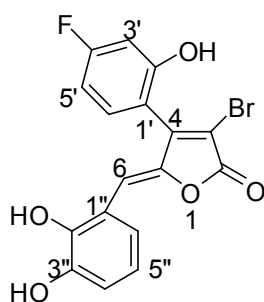
RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 6,63 (sl, 1H, H-6), 6,79 (td, 1H, $J_{3'/4'} = 8,5$; $J_{3'/5'} = 0,4$; H-3'), 6,89 (dd, 1H, $J_{4''/5''} = 7,8$; $J_{4''/6''} = 1,5$; H-4''), 7,04-7,12 (m, 2H, H-5', H-5''), 7,36 (ddd, 1H, $J_{6'/5'} = 7,5$; $J_{6'/4'} = 1,6$; $J_{6'/3'} = 0,4$; H-6'), 7,43 (ddd, 1H, $J_{4'/5'} = 7,5$; $J_{4'/3'} = 8,5$; $J_{4'/6'} = 1,6$; H-4'), 7,66 (ddd, 1H, $J_{6''/5''} = 8,1$; $J_{6''/4''} = 1,5$; $J_{6''/6''} = 0,3$; H-6''), 8,74 (sl, OH-2', OH-2'', OH-3'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ : 107,7 (C-6), 109,6 (C-3), 116,3 (C-4''), 116,6 (C-1'), 116,7 (C-5'), 119,9 (C-3'/5''), 120,5 (C-1''), 121,9 (C-6''), 130,5 (C-6'), 131,9

(C-4'), 144,9 (C-2''), 145,3 (C-3''), 147,4 (C-5), 153,4 (C-4), 154,9 (C-2'), 165,0 (C-2).

EM, m/z (%): 376 (24) [$M^+ + 2$], 374 (31) ($C_{17}H_{11}BrO_5$) [M^+], 296 (20), 295 (100), 277 (41), 249 (19), 239 (25), 221 (24), 177 (36), 165 (30), 145 (29), 123 (88), 122 (40), 111 (18), 94 (29), 93 (24), 89 (85), 82 (39), 76 (23), 66 (44), 65 (55), 63 (56), 62 (20), 51 (22), 50 (18).

(Z)-3-bromo-5-(2,3-diidroxibenzilideno)-4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)furan-2 (5H)-ona



101

Dados referentes ao composto 101:

Tempo total de reação: 19 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano/AcOEt 2:3 v/v.

Rendimento: 98%.

Característica: sólido amarelo escuro.

T_f = 134,5 - 136,0 °C.

CCD: R_f = 0,26 (AcOEt-hexano/3:2 v/v).

IV (sólido, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3461, 3417, 3326, 3166, 1755, 1620, 1592, 1492, 1477, 1370, 1286, 1250, 1214, 1119, 1019, 999, 980, 817, 725, 526.

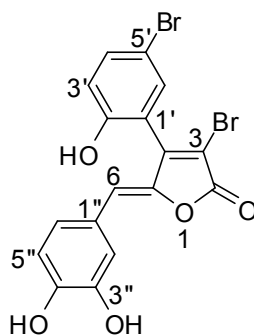
RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 6,60 (sl, 1H, H-6), 6,79 (ta, 1H, $J_{4''/5''}$ = 7,9; H-5''), 6,84-6,91 (m, 3H, H-5', H-3', H-4''), 7,42 (m, 1H, H-6'), 7,64

(ddd, 1H, $J_{6''/5''} = 7,8$; $J_{6''/F} = 1,5$; $J_{6''/3''} = 0,3$; H-6''), 7,90 (sl, OH-3''), 8,77 (sl, OH-2'), 9,46 (sl, OH-2'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 103,9 (d, $J_{3'/F} = 24,0$; C-3'), 107,1 (d, $J_{5'/F} = 21,8$; C-5'), 107,7 (C-6), 109,9 (C-3), 113,1 (d, $J_{1'/F} = 3,0$; C-1'), 116,4 (C-4''), 119,9 (C-5''), 120,4 (C-1''), 121,9 (C-6''), 132,2 (d, $J_{6'/F} = 10,5$; C-6'), 144,9 (C-2''), 145,3 (C-3''), 147,4 (C-5), 152,5 (C-4), 156,5 (d, $J_{2'/F} = 12,0$; C-2'), 164,8 (d, $J_{4'/F} = 247$; C-4'), 164,9 (C-2).

EM, m/z (%): 394 (29) [$\text{M}^+ + 2$], 392 (32) ($\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrFO}_5$) [M^+], 314 (20), 313 (94), 312 (19), 295 (45), 267 (19), 257 (34), 255 (21), 239 (24), 183 (27), 177 (47), 163 (37), 123 (86), 122 (57), 119 (32), 107 (100), 106 (19), 94 (42), 93 (32), 91 (23), 81 (21), 76 (22), 66 (59), 65 (71), 63 (28), 50 (18).

(Z)-3-bromo-4-(5-bromo-2-hidroxifenil)-5-(3,4-diidroxibenzilideno)furan-2(5H)-ona



102

Dados referentes ao composto 102:

Tempo total de reação: 22 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano/AcOEt 2:3 v/v.

Rendimento: 90%.

Característica: sólido amorfo alaranjado.

CCD: $R_f = 0,35$ (CHCl_3 -AcOEt/3:2 v/v).

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3327, 2922, 2851, 1732, 1604, 1523, 1473, 1370, 1283, 1217, 1181, 1118, 1018, 895, 818, 698.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ (J/Hz): 6,05 (s, 1H, H-6), 6,86 (d, 1H, $J_{5''/6''} = 8,4$; H-5''), 7,06 (d, 1H, $J_{3'/4'} = 8,7$; H-3'), 7,12 (dd, 1H, $J_{6''/5''} = 8,4$, $J_{6''/2''} = 2,1$, H-6''), 7,48 (d, 1H, $J_{6'/4'} = 2,7$; H-6'), 7,49 (d, 1H, $J_{2''/6''} = 2,1$; H-2''), 7,55 (dd, 1H, $J_{4'/5'} = 8,7$, $J_{4'/6'} = 2,7$; H-4').

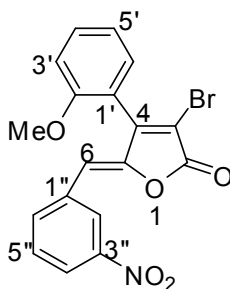
RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) δ : 108,5 (C-3), 110,4 (C-5'), 114,9 (C-6), 116,4 (C-5''), 117,4 (C-1'), 118,5 (C-2''), 119,0 (C-3'), 124,4 (C-6''), 125,9 (C-1''), 132,6 (C-6'), 134,6 (C-4'), 145,0 (C-3''), 146,0 (C-5), 152,0 (C-4), 154,5 (C-2'), 165,4 (C-2).

EM, m/z (%): 256 (25) [$\text{M}^+ + 2$], 454 (55) ($\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_5$) [M^+], 452 (27), 376 (50), 375 (24), 374 (87), 266 (21), 163 (28), 150 (34), 123 (87), 122 (33), 121 (29), 89 (28), 82 (100), 81 (32), 80 (79), 79 (36), 76 (26), 63 (27), 44 (54).

3.2.12. Síntese dos compostos 103-106

Os compostos **103-106** foram sintetizados com a mesma metodologia utilizada para síntese de **67-85**.

(Z)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-(3-nitrobenzilideno)furan-2(5H)-ona



103

Dados referentes ao composto 103:

Tempo sob refluxo: 1 h.

Mistura de solventes para purificação por CC: DCM/hexano 1:3, 1:1, 2:1 v/v.

Rendimento: 30%.

Característica: sólido amorfo amarelo.

CCD: $R_f = 0,38$ (AcOEt-hexano/1:2 v/v).

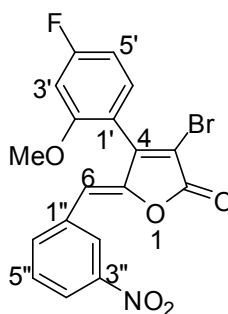
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3068, 2923, 2847, 1771, 1606, 1531, 1491, 1281, 988, 750.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,86 (s, 3H, OMe), 5,98 (s, 1H, H-6), 7,08-7,16 (m, 2H, H-4', H-5'), 7,27 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz; $J = 1,5$ Hz; H-3'), 7,52-7,60 (m, 2H, H-4'', H-5''), 8,14-8,17 (m, 1H, H-6''), 8,22 (dl, 1H, $J_{6''/5''} = 8,1$; H-6''), 8,39-8,40 (m, 1H, H-2'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 55,6 (OMe), 110,3 (C-6), 111,7 (C-5'), 113,7 (C-3), 117,1 (C-1'), 120,8 (C-4'), 123,4 (C-2''), 125,0 (C-6''), 129,9 (C-5''), 130,2 (C-3'), 132,3 (C-6'), 134,3 (C-1''), 135,7 (C-4''), 148,4 (C-3''), 149,4 (C-5), 152,2 (C-4), 156,5 (C-2'), 164,5 (C-2).

EM, m/z (%): 403 (98) [$\text{M}^+ + 2$], 401 (100) ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrNO}_5$) [M^+], 322 (46), 294 (50), 281 (20), 279 (21), 277 (20), 219 (25), 205 (20), 189 (21), 176 (26), 163 (58), 131 (65), 119 (36), 115 (36), 103 (48), 102 (26), 95 (36), 91 (21), 89 (64), 88 (64), 77 (70), 63 (36), 51 (25), 39 (48).

(Z)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(3-nitrobenzilideno)furan-2(5H)-ona



104

Dados referentes ao composto 104:

Tempo sob refluxo: 1,0 h

Mistura de solventes para purificação por CC: hexano/AcOEt 3:1, 1:1, 2:1 v/v

Rendimento: 35%

Característica: sólido amarelo.

$T_f = 156,1-158,6\text{ }^{\circ}\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,44$ (hexano/AcOEt 2:1 v/v).

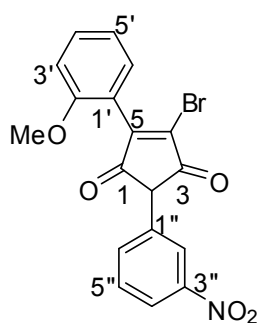
IV (KBr $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3033, 2997, 2967, 2935, 1769, 1617, 1597, 1527, 1499, 1347, 1281, 987, 839.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,86 (s, 3H, OCH_3), 5,96 (s, 1H, H-6), 6,80-6,89 (m, 2H, H-3', H-5'), 7,23-7,28 (m, 1H, H-6'), 7,58 (dd, 1H, $J_{5''/2''} = 6,6$, $J_{5''/4''} = 8,1$; H-4''), 8,15-8,19 (t, 1H; $J_{4''/5''} = 8,1$; H-4''), 8,22 (d, 1H, $J_{6''/5''} = 8,1$; H-6''), 8,39-8,40 (m, 1H, H-2'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 56,0 (OCH_3), 100,3 (d, $J_{3'/F} = 25,9$; C-3'), 107,8 (d, $J_{5'/F} = 22,0$; C-5'), 110,3 (C-6), 112,6 (C-3), 113,1 (d, $J_{1'/F} = 3,3$; C-1'), 123,6 (C-2''), 125,1 (C-6''), 129,9 (C-5''), 131,4 (d, $J_{6'/F} = 10,6$; C-6'), 134,2 (C-1''), 135,8 (C-4''), 148,4 (C-3''), 149,3 (C-5), 151,2 (C-4), 158,1 (d, $J_{2'/F} = 10,4$; C-2'), 164,3 (C-2), 165,2 (d, $J_{4'/F} = 249,9$; C-4').

EM, m/z (%): 421 (99) [$\text{M}^+ + 2$], 419 (99) ($\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrFNO}_5$) [M^+], 340 (30), 312 (30), 238 (25), 237 (36), 230 (23), 228 (23), 223 (23), 181 (65), 177 (27), 153 (27), 149 (100), 137 (28), 133 (37), 118 (20), 106 (43), 101 (93), 89 (56), 39 (38).

4-bromo-5-(2-metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)ciclopent-4-eno-1,3-diona



105

Dados referentes ao composto 105:

Rendimento: 42%.

Característica: sólido amorfo amarelo claro.

CCD: $R_f = 0,33$ (DCM-hexano/1:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3080, 2955, 2923, 2852, 1750, 1709, 1604, 1529, 1486, 1463, 1347, 1265, 1144, 1021, 735, 732, 691.

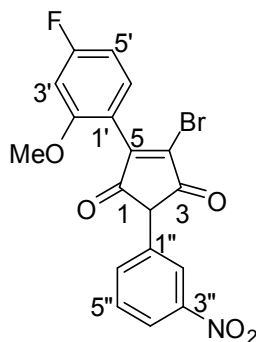
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,89 (s, 3H, OCH_3), 4,38 (s, 1H, H-2), 7,05-7,14 (m, 2H, H-4'; H-5'), 7,37 (dd, 1H, $J_{3'/4'} = 7,8$; $J_{3'/5'} = 1,8$; H-3'), 7,50-7,58 (m, 1H, H-5''), 7,60 (dl, 1H, $J_{6'/5'} = 7,8$; H-6'), 7,67 (dl, 1H, $J_{4''/5''} = 7,8$; H-4''), 8,16-8,17 (m, 1H, H-2''), 8,22 (td, 1H, $J_{6''/5''} = 8,1$; $J_{6''/4''\text{ou } 2''} = 1,5$; H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 55,8 (OCH_3), 56,1 (C-2), 105,0 (C-4), 111,6 (C-5'), 117,2 (C-1'), 120,7 (C-4'), 123,3 (C-2''), 123,4 (C-6''), 130,0 (C-3'; C-6'), 132,8 (C-5''), 133,7 (C-1''), 135,1 (C-4''), 145,1 (C-3''), 148,5 (C-5), 156,9 (C-2'), 191,8 (C-1), 194,1 (C-3).

EM, m/z (%): 403 (38) [$\text{M}^+ + 2$], 401 (38) ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrNO}_5$) [M^+], 322 (28), 294 (28), 219 (22), 163 (41), 159 (19), 150 (41), 149 (20), 135 (21), 131 (84), 124 (31), 119 (36), 115 (34), 109 (23), 103 (39), 102 (19), 97 (23), 95 (27), 94

(24), 91 (21), 89 (61), 88 (79), 86 (58), 84 (87), 77 (100), 76 (26), 75 (31), 71 (20), 63 (49), 61 (28), 57 (34), 51 (81), 50 (24).

4-bromo-5-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)ciclopent-4-eno-1,3-diona



106

Dados referentes ao composto 106:

Rendimento: 49%

Característica: sólido amarelo claro.

$T_f = 152,1-153,4\text{ }^{\circ}\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,36$ (DCM-hexano/2:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3095, 2977, 2945, 2895, 1752, 1708, 1608, 1526, 1492, 1348, 1279, 1193, 1104, 1028, 952, 842, 808, 725, 670, 595, 488, 447.

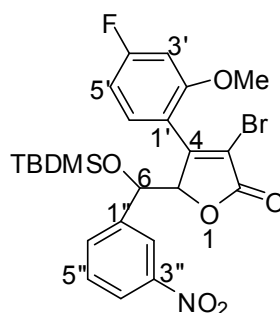
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,88 (s, 3H, OCH_3), 4,37 (s, 1H, H-2), 6,77-6,86 (m, 2H, H-5'; H-3'), 7,36 (dd, 1H, $J_{6'/5'} = 8,4$, $J_{6'/F} = 6,3$; H-6'), 7,57-7,62 (m, 1H, H-5''), 7,64-7,68 (m, 1H, H-4''), 8,14-8,15 (m, 1H, H-2''), 8,22 (ddd, 1H, $J_{6''/5''} = 8,1$; $J_{6''/4''\text{ou } 2''} = 2,4$; $J_{6''/4''\text{ou } 2''} = 1,5$; H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 56,0 (OCH_3 ; C-2), 100,2 (d, $J_{3'/F} = 26,2$; C-3'), 107,7 (C-4), 107,9 (d, $J_{5'/F} = 22,5$; C-5'), 113,1 (d, $J_{1'/F} = 3,1$; C-1'), 123,3 (C-2''/6''), 130,0 (C-5''), 131,5 (d, $J_{6'/F} = 10,5$; C-6'), 133,6 (C-1''), 135,1 (C-4''), 145,2

(C-3''), 148,5 (C-5), 158,6 (d, $J_{2'/F} = 11,3$; C-2'), 165,7 (d, $J_{4'/F} = 251$; C-4'), 191,6 (C-1), 194,0 (C-3).

EM, m/z (%): 421 (40) [$M^+ + 2$], 419 (40) ($C_{18}H_{11}BrFNO_5$) [M^+], 237 (19), 153 (20), 149 (78), 137 (18), 133 (42), 118 (22), 101 (76), 89 (100), 75 (23), 63 (90), 62 (31), 51 (28), 50 (24), 39 (64), 30 (69).

3-bromo-5-((*tert*-butildimetilsililoxi)(3-nitrofenil)metil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5*H*)-ona



107

Dados referentes ao composto 107:

Rendimento: 80%

Característica: sólido branco.

$T_f = 161,2-162,8^\circ C$.

CCD: $R_f = 0,47$ (hexano/AcOEt 2:1 v/v).

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/cm^{-1}$): 2957, 2929, 2856, 2855, 1763, 1609, 1528, 1500, 1469, 1353, 1286, 1127, 1020, 837, 781.

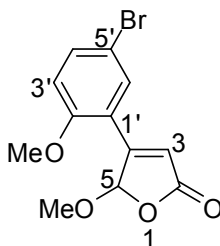
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (J/Hz): -0,38 (s, 3H, $Si((CH_3)_2(C(CH_3)_3))$), -0,28 (s, 3H, $Si((CH_3)_2(C(CH_3)_3))$), 0,78 (s, 9H, $Si((CH_3)_2(C(CH_3)_3))$), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 4,84 (d, 1H, $J_{6/5} = 2,4$; H-6), 5,83 (d, 1H, $J_{5/6} = 2,4$; H-5), 6,72 (dd, 1H, $J = 10,5$, $J = 2,4$; H-3'), 6,80-6,86 (m, 1H, H-5'), 7,50-7,54 (t, 1H, $J_{6'/5'} = 7,8$; H-6'), 7,66-7,74 (m, 2H, H-4'', H-5''), 8,03-8,05 (m, 1H, H-2''), 8,14 (dl, 1H, $J_{6''/5''} = 8,1$; H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): -5,7 ($\text{Si}((\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$), -4,6 ($\text{Si}((\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3))$), 17,8 ($\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3))$), 25,4 ($\text{Si}((\text{CH}_3)_2(\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3))$), 55,9 (OCH_3), 73,0 (C-6), 86,1 (C-5), 100,0 (d, $J_{3'/\text{F}} = 26,0$; C-3'), 108,0 (d, $J_{5'/\text{F}} = 21,7$; C-5'), 110,3 (C-3), 114,7 (d, $J_{1'/\text{F}} = 3,3$; C-1'), 121,5 (C-2''), 123,3 (C-6''), 129,3 (C-5''), 132,3 (d, $J_{6'/\text{F}} = 10,4$; C-6'), 133,4 (C-4''), 141,9 (C-1''), 147,8 (C-3''), 156,1 (C-4), 158,3 (d, $J_{2'/\text{F}} = 10,3$; C-2'), 165,2 (d, $J_{4'/\text{F}} = 251,9$; C-4'), 168,2 (C-2).

EM, m/z (%): 496 (22), 494 (21), 415 (15), 345 (13), 343 (13), 342 (13), 267 (10), 266 (48), 264 (15), 150 (12), 115 (20), 75(20), 73 (100), 59 (10), 45 (11).

*O pico do íon molecular está ausente.

3.2.13. Síntese de 4-(5-bromo-2-metoxifenil)-5-metoxifuran-2(5H)-ona



113

A um balão bitubulado, contendo uma barra de agitação magnética, adicionou-se 4-(5-bromo-2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona (0,05 g, 0,15 mmol), 3,4-dimetoxibenzaldeído (0,044 g, 0,29 mmol), Na_2CO_3 (0,0046 g, 0,044 mmol) e MeOH anidro (3 mL). A mistura reacional foi por 20 h, à temperatura ambiente. Após este período, o metanol foi removido no evaporador rotatório e adicionou-se CHCl_3 (5 mL) e água (5 mL). A fase orgânica foi separada e o composto extraído da fase aquosa com CHCl_3 (2 x 5 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos com MgSO_4 e concentrados sob pressão reduzida. Após recristalização com diclorometano e hexano, obteve-se o composto **113** com rendimento de 70% (0,030 g; 0,10 mmol).

Dados referentes ao composto 113:

Característica: sólido amarelo claro.

T_f = 101,0 - 103,5 °C.

CCD: R_f = 0,19 (hexano/DCM 1:4 v/v).

IV (KBr, $\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3115, 3093, 3005, 2965, 2949, 2908, 2831, 1754, 1612, 1561, 1492, 1389, 1363, 1287, 1267, 1163, 1145, 1021, 993, 974, 829.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 3,56 (s, 3H, OMe-5), 3,92 (s, 3H, OMe-2'), 6,23 (d, 1H, $J_{5/3}$ = 0,9, H-3), 6,71 (d, 1H, $J_{3/5}$ = 0,9, H-5), 6,89 (d, 1H, $J_{3'/4'}$ = 9,0; H-3'), 7,53 (dd, 1H, $J_{4'/3'}$ = 9,0; $J_{4'/6'}$ = 2,4; H-4'), 7,60 (d, 1H, $J_{6'/4'}$ = 2,4; H-6').

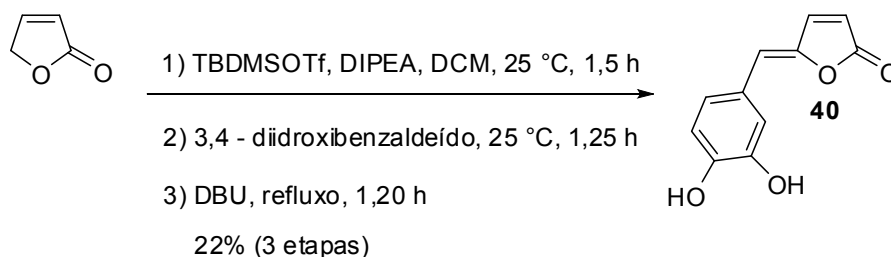
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 55,7 (OMe-5), 55,9 (OMe-2'), 103,5 (C-3), 113,0 (C-5'), 113,5 (C-3'), 120,1 (C-5), 120,2 (C-1'), 132,0 (C-6'), 135,1 (C-4'), 155,7 (C-2'), 158,0 (C-4), 171,0 (C-2).

EM, m/z (%): 300 (15) [M⁺+2], 298 (15) (C₁₂H₁₁BrO₄) [M⁺·], 212 (100), 211 (38), 210 (100), 209 (29), 132 (45), 131 (71), 63 (23), 62 (28), 51 (24), 50 (23).

4. Resultados e Discussão

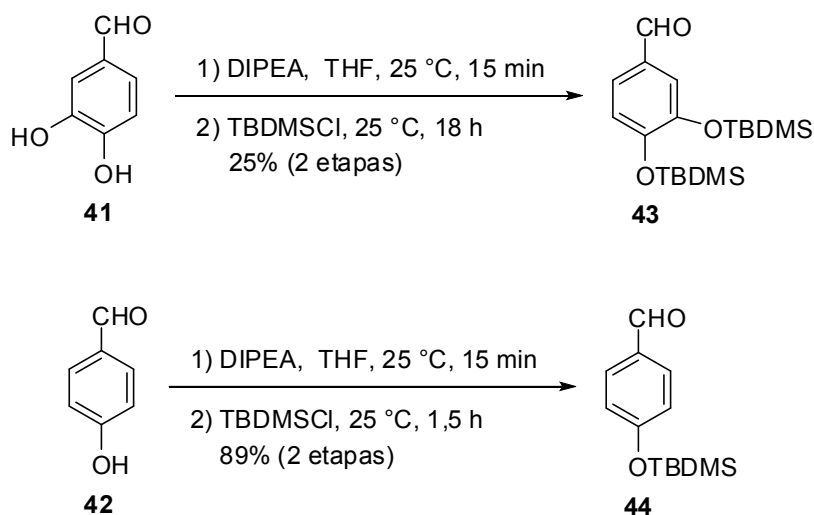
4.1. Síntese dos aldeídos 43-47

No presente trabalho optou-se por sintetizar vários compostos com o grupo hidroxila, principalmente devido à presença do mesmo nas estruturas dos rubrolídeos naturais. A primeira etapa do trabalho constituiu-se em averiguar se as hidroxilas livres presentes em alguns aldeídos iriam influenciar a reação de alquilidenação, que constitui a etapa final para síntese dos análogos ao rubrolídeo N. O material de partida utilizado foi a lactona furan-2(5*H*)-ona, devido à maior disponibilidade deste composto em nosso laboratório (Esquema 1.12). O composto **40** foi obtido com apenas 22% de rendimento utilizando a metodologia proposta por Boukouvalas et al. (1994). Devido ao baixo rendimento obtido na síntese de **40**, os aldeídos hidroxilados foram submetidos a reações de proteção.



Esquema 1.12 - Síntese da substância **40**.

Para síntese dos aldeídos **43** e **44** utilizou-se a metodologia proposta por Pettit et al. (2002) (Esquema 1.13). Os aldeídos **41** e **42** foram tratados com *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) e cloreto de *tert*-butildimetilsilila (TBDMSCl) em tetraidrofurano (THF) gerando os compostos **43** e **44** com 25% e 89% de rendimento, respectivamente.



Esquema 1.13 - Síntese dos aldeídos **43** e **44** (PETTIT et al., 2002).

Devido ao baixo rendimento obtido na reação de proteção dos grupos hidroxilas de **43** utilizando TBDMSCl, optou-se por proteger os mesmos com o grupo metil. O primeiro passo foi otimizar as condições para proteção das hidroxilas com iodeto de metila. Para isso, utilizou-se o aldeído **41** (Tabela 1.1, entradas 1 e 2).

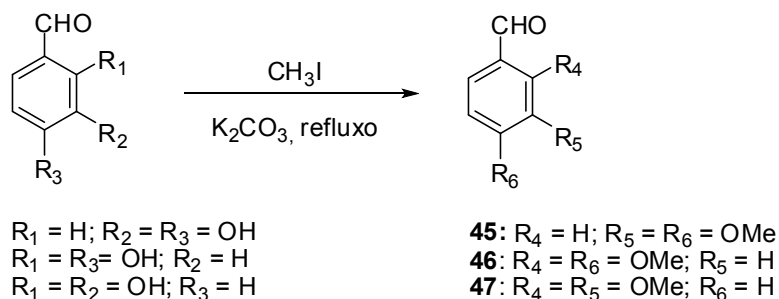


Tabela 1.1 - Condições utilizadas para síntese dos aldeídos **45-47**.

Entrada	Solvente	CH ₃ I (eq)	K ₂ CO ₃ (eq)	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
1	THF	6	4	22	45	93
2	Acetona	6	4	3,5	45	98
3	Acetona	6	4	3	46	98
4	Acetona	10	8	4	47	32

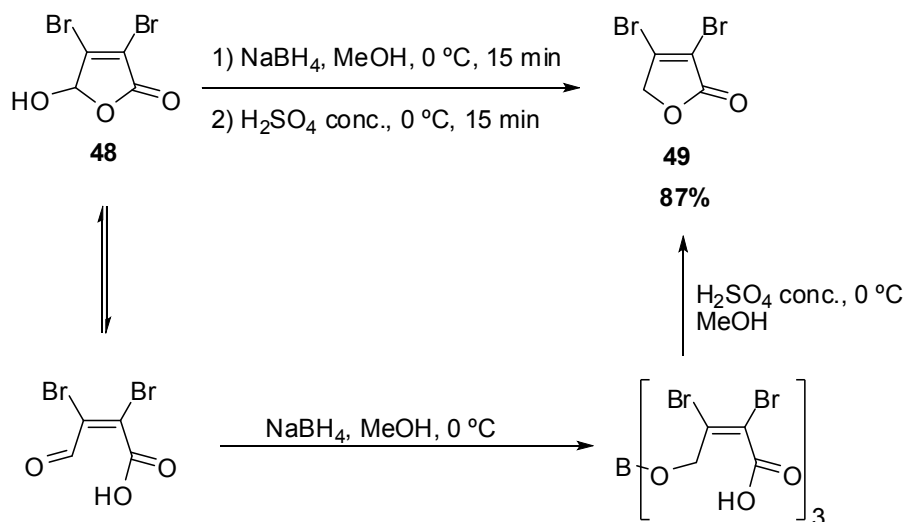
Conforme apresentado na Tabela 1.1 o uso de 6 equivalentes de iodeto de metila em acetona por três horas (entrada 2) permitiu a obtenção do produto com 98% de rendimento, tendo sido, portanto, as condições adotadas para proteção dos demais aldeídos.

Os aldeídos **46** e **47** foram sintetizados com rendimentos de 99% e 32%, respectivamente. Embora um levantamento bibliográfico tenha sido realizado na tentativa de explicar o baixo rendimento observado na síntese da substância **47**, nenhuma explicação satisfatória foi encontrada. A reação para obtenção de **47** foi repetida por mais duas vezes, variando-se as quantidades dos reagentes e o solvente (acetona ou THF), mas os rendimentos não ultrapassaram os 32%.

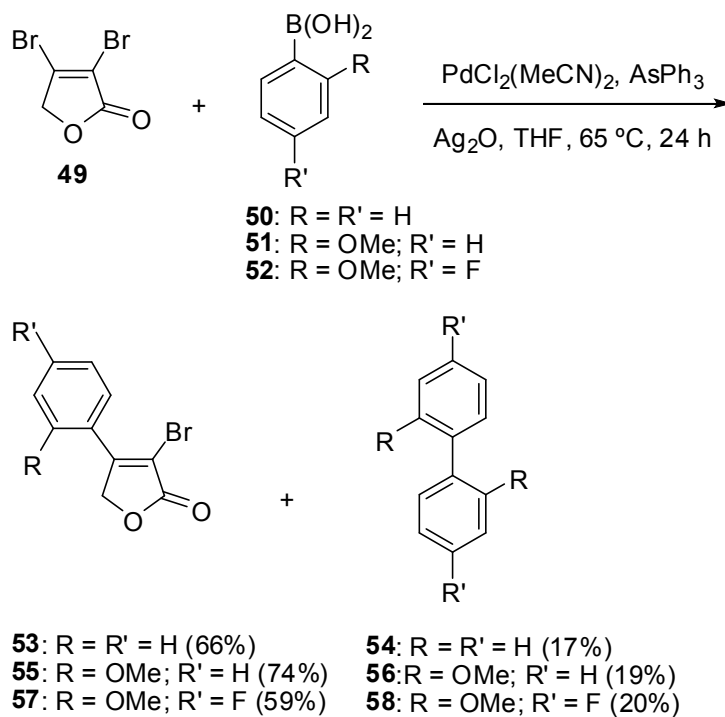
4.2. Síntese das lactonas **49, **53**, **55** e **57****

A primeira etapa para a síntese de **53**, **55** e **57** constituiu na redução do ácido mucobrômico **48** com boroidreto de sódio e posterior acidificação, para gerar a lactona dibromada **49** com 87% de rendimento. A formação de **49** pode ser melhor entendida considerando-se a forma acíclica de **48** (Esquema 1.14) (CUNHA et al., 2011). Os dados espectroscópicos e espectrométricos referentes a **49** estão de acordo com a literatura (BELLINA et al., 2001).

A substância **49** foi submetida à reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura utilizando-se as condições descritas por Bellina et al. (2001) (Esquema 1.15). Além de aplicações acadêmicas, esta estratégia para construção de ligações C-C tem sido utilizada nas indústrias de fármacos e agroquímicos (TORBOG & BELLER, 2009). Isto se deve principalmente à tolerância de vários grupos funcionais às condições reacionais empregadas. Além disso, os reagentes de boro possuem uma natureza relativamente estável, além de rápida transmetalração com complexos de paládio (II), possibilitando a utilização em grande escala (LENNOX & LLOYD-JONES, 2014).



Esquema 1.14 - Síntese da lactona dibromada **49**.

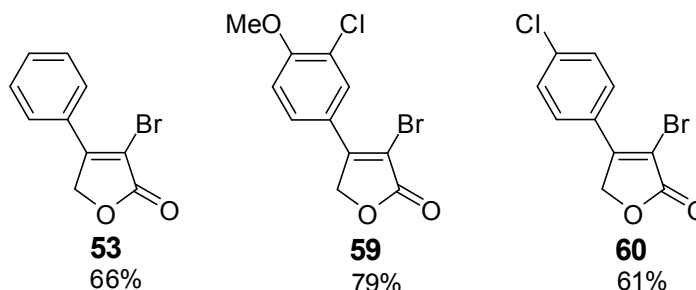


Esquema 1.15 - Síntese das furanonas **53**, **55** e **57**.

No presente trabalho, foram utilizados os ácidos borônicos **50**, **51** e **52**, levando à obtenção das furanonas **53**, **55** e **57** com 66%, 74% e 59% de rendimento, respectivamente (Esquema 1.15). Para todas as reações, o

material de partida não foi totalmente consumido, e os rendimentos foram de 79% (**53**), 81% (**55**) e 70% (**57**), considerando a recuperação.

Bellina et al. (2001) sintetizaram as furanonas **53**, **59** e **60**, utilizando a mesma metodologia do Esquema 1.15, com rendimentos de 66%, 79% e 61%, respectivamente, valores próximos aos obtidos no presente trabalho. Em ambos os trabalhos, os maiores rendimentos foram observados para os ácidos borônicos contendo o grupo metoxila (compostos **55** e **59**). Apesar de grupos doadores de elétrons diminuir a acidez de Lewis, diminuindo a associação boro-base ou boro-base-Pd, eles podem acelerar a transferência do grupo Ar para o paládio, devido a um aumento da nucleofilicidade (LENNOX & LLOYD-JONES, 2013).

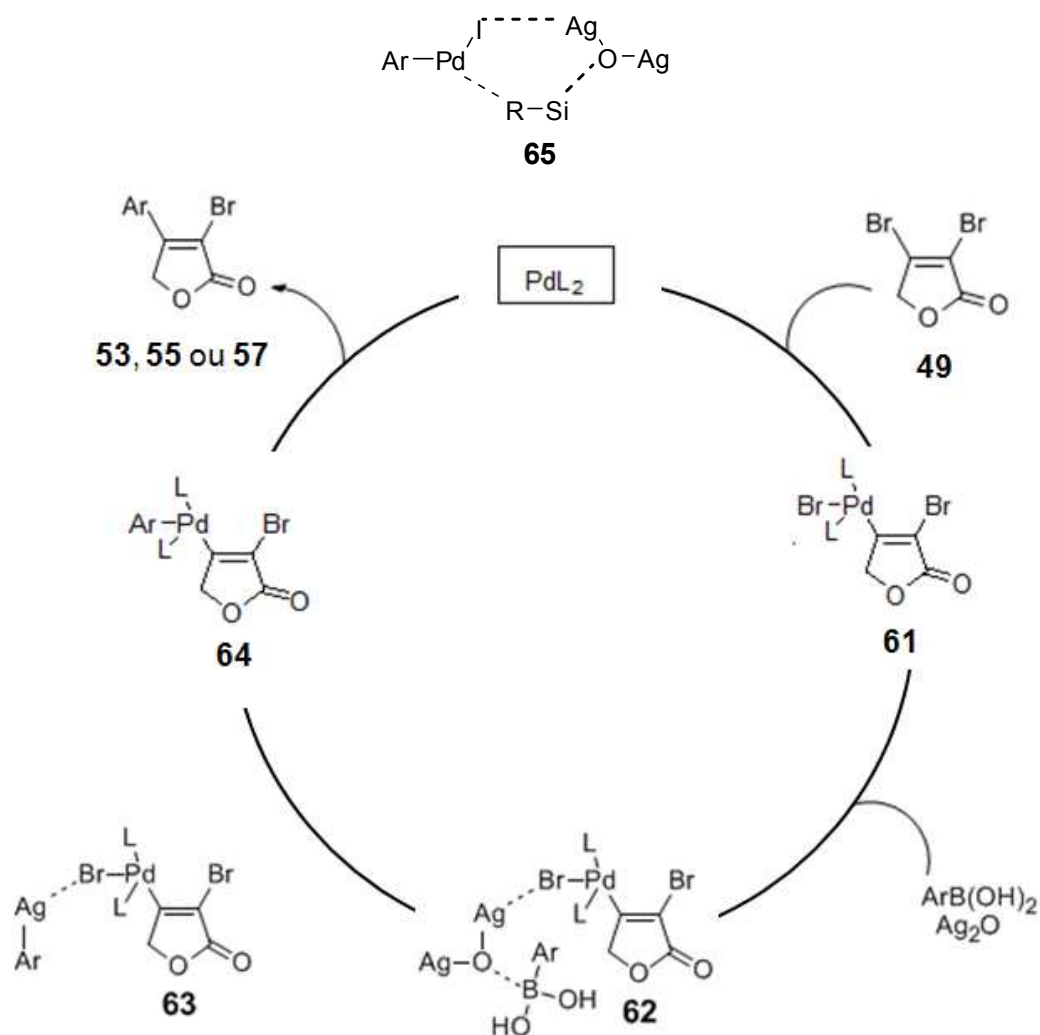


Também, foram formadas as biarilas **54**, **56** e **58** (Esquema 1.15), com rendimentos de 17%, 19% e 20%, respectivamente, resultantes do homoacoplamento dos ácidos borônicos. De acordo com a literatura, o produto de homoacoplamento pode ser obtido a partir de duas condições: a primeira envolve a ativação redutiva do pré-catalisador (Pd (II)) e a segunda ocorre devido à presença de oxigênio no meio reacional, quando não há a completa desgaseificação do sistema (LENNOX & LLOYD-JONES, 2014).

Bellina et al. (2001) reportaram uma proposta para o ciclo catalítico da reação de acoplamento entre **49** e os ácidos borônicos (Esquema 1.16). Segundo estes autores, a primeira etapa consiste na adição oxidativa do complexo de paládio (0) (em que o ligante é AsPh_3) no carbono 4 da lactona **49**, levando à formação do complexo de paládio (II) **61**. O intermediário **62** é então obtido pela interação entre **61**, ácido borônico e óxido de prata. A transmetalração do boro para o paládio gera o complexo **64**. Outra proposta seria a transmetalração do boro para a prata formando o complexo **61** e da

prata para o paládio, gerando **64**. Finalmente, a eliminação redutiva leva à formação de **53**, **55** ou **57** (Esquema 1.16).

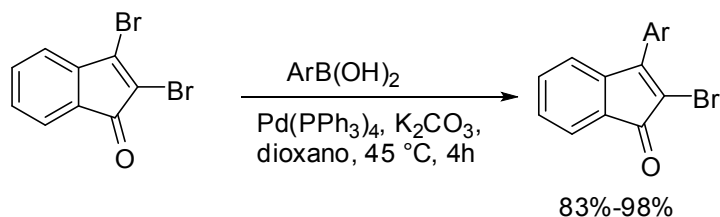
Como apresentado no ciclo catalítico (Esquema 1.16), o óxido de prata tem importante participação na etapa de transmetalção, pois interage simultaneamente com os átomos de bromo e boro. Interação semelhante foi discutida no trabalho de Hirabayachi et al. (2000) (**65**) para os átomos de iodo e silício.



Esquema 1.16 - Ciclo catalítico proposto por Bellina et al. (2001).

A reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura foi altamente regiosseletiva ao carbono 4. Isto se deve principalmente à maior deficiência de elétrons nesta posição, favorecendo o ataque inicial do catalisador de Pd(0). Semelhante seletividade foi reportada por Khera et al. (2012), com

rendimentos que variaram de 83% a 98%, partindo da substância 2,3-dibromo-1*H*-inden-1-ona (Esquema 1.17).



Esquema 1.17 - Arilação regiosseletiva de 2,3-dibromo-1*H*-inden-1-ona (KHERA et al., 2012).

As lactonas **53**, **55**, **57** foram caracterizadas por espectroscopia no IV, RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas. Para a lactona **55**, também foram feitos os experimentos bidimensionais COSY e HETCOR. No espectro no infravermelho do composto **55**, observa-se uma banda intensa em 1770 cm^{-1} correspondente ao grupo carbonila (Figura 1.7). No espectro de massas foram observados os picos $M+1$ e $M+2$ em m/z 268 e m/z 270, respectivamente, e o pico base $M-\text{Br}$ em m/z 189 (Figura 1.8).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 1.9), foram observados dois multipletos em $\delta = 7,45\text{--}7,51$ e $\delta = 7,06\text{--}7,11$ referentes aos hidrogênios H-4' e H-5', respectivamente. Em $\delta = 7,81$ foi observado um duplete duplo, com acoplamento *orto* de 7,8 Hz e *meta* de 1,5 Hz, referente ao H-6'. O hidrogênio H-3' foi observado como um duplete largo com $J_{\text{orto}} = 8,4$ Hz. Os hidrogênios da metoxila e H-5 foram observados em $\delta = 3,87$ e $\delta = 5,27$, respectivamente. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1.10), o sinal correspondente ao carbono da carbonila foi observado em $\delta = 170,1$. As atribuições dos demais carbonos são apresentadas na Figura 1.10. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram atribuídos com auxílio das técnicas bidimensionais COSY (Figura 1.11) e HETCOR (Figura 1.12), respectivamente. No mapa de contornos COSY (Figura 1.12) foram observadas correlações entre os hidrogênios H-3' e H-4', H-4' e H-5' e entre os hidrogênios H-5' e H-6'. Correlações entre todos os carbonos ligados a hidrogênios puderam ser visualizadas no mapa de contornos HETCOR (Figura 1.12).

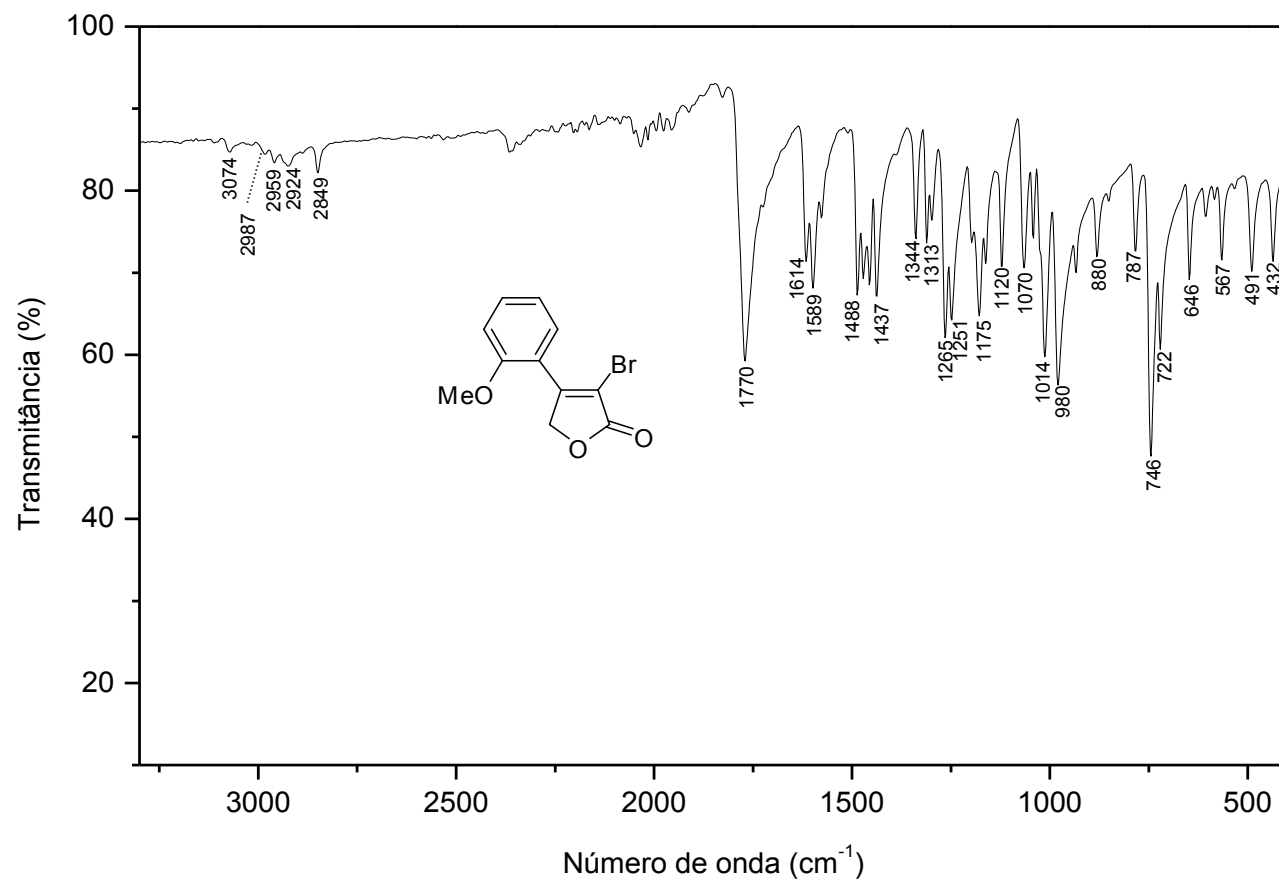


Figura 1.7 - Espectro no IV (sólido) do composto **55**.

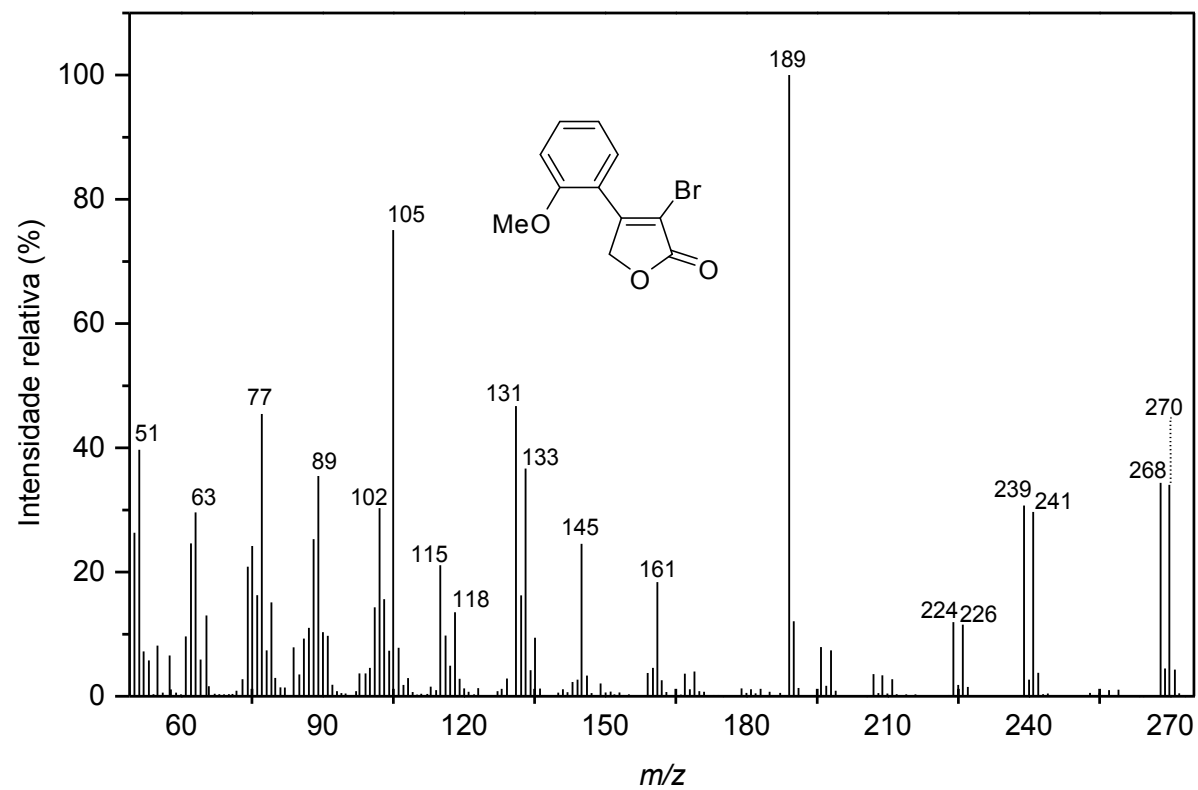


Figura 1.8 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **55**.

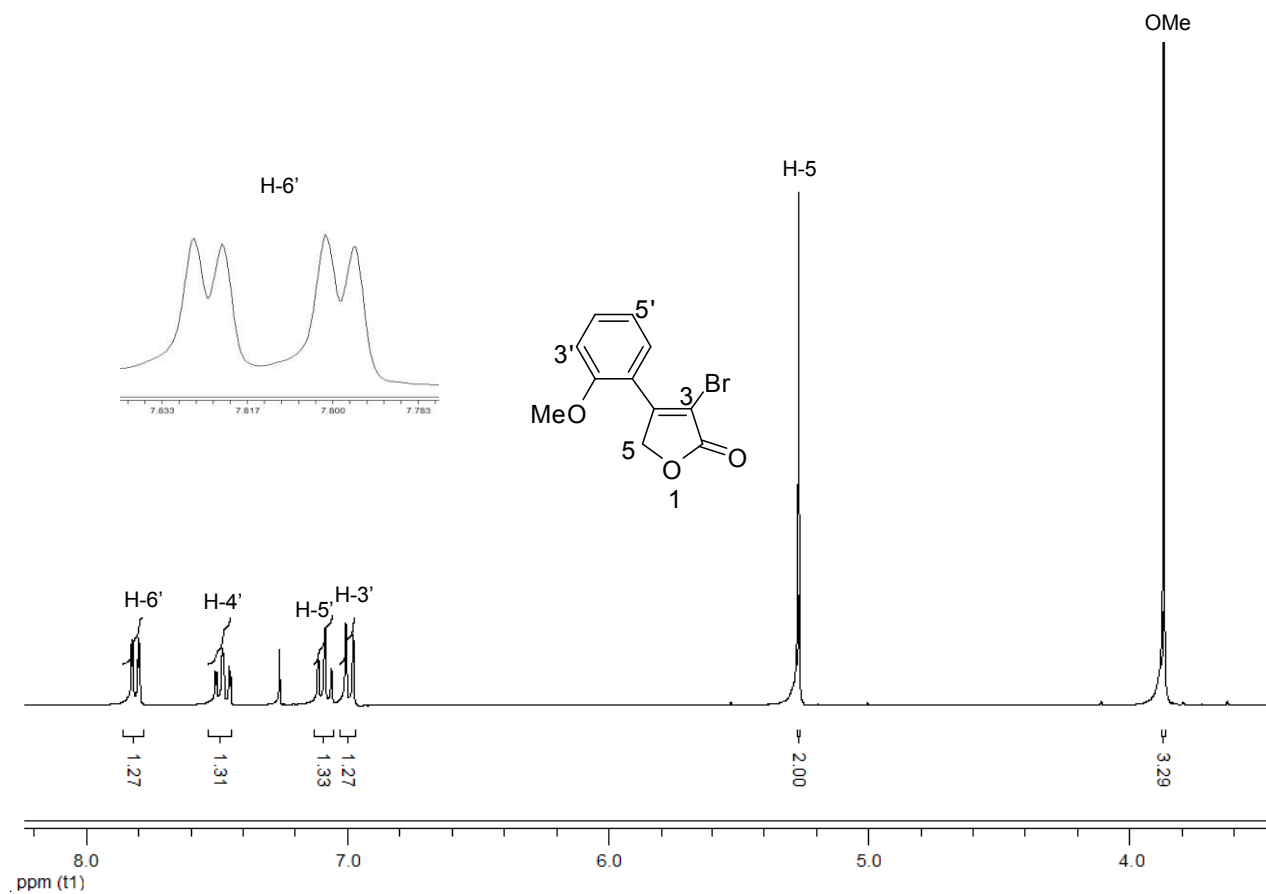


Figura 1.9 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$) do composto **55**.

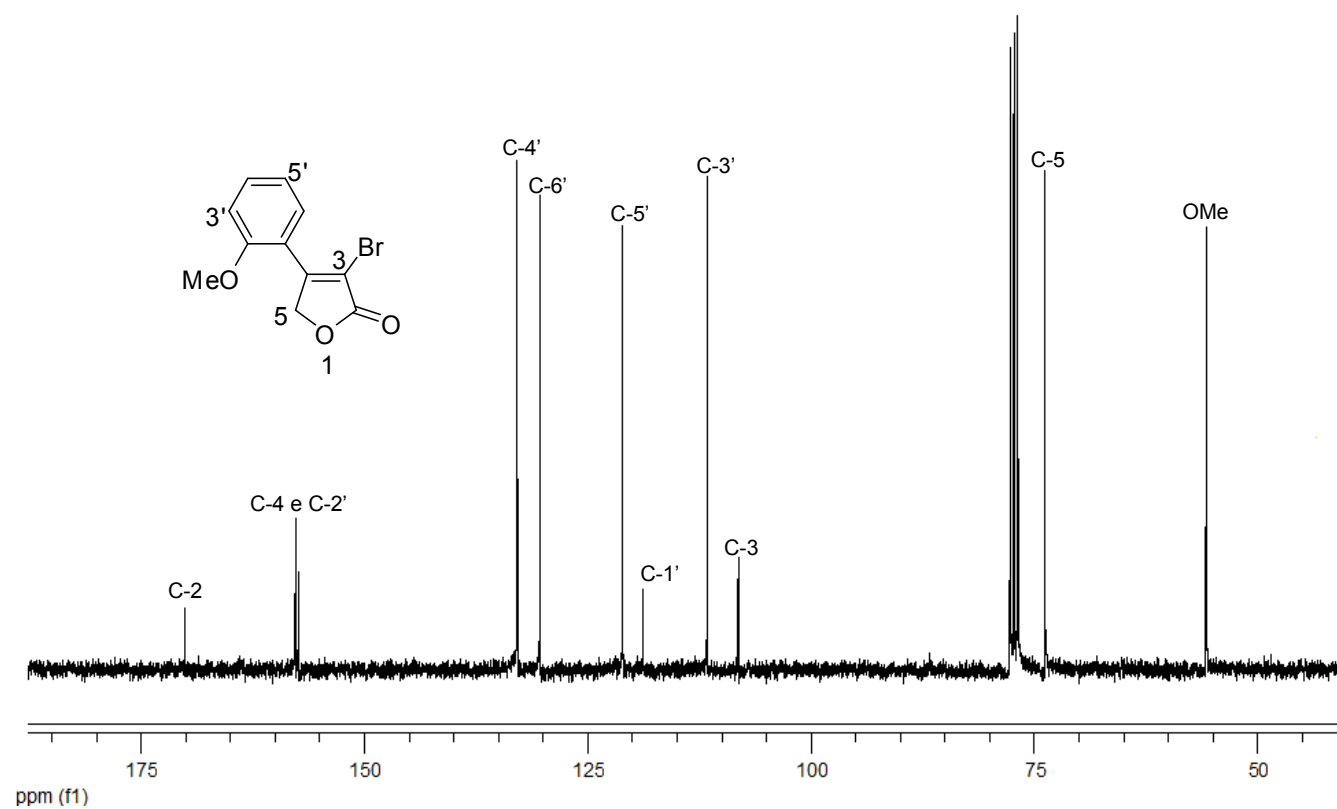


Figura 1.10 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 77,0$) do composto **55**.

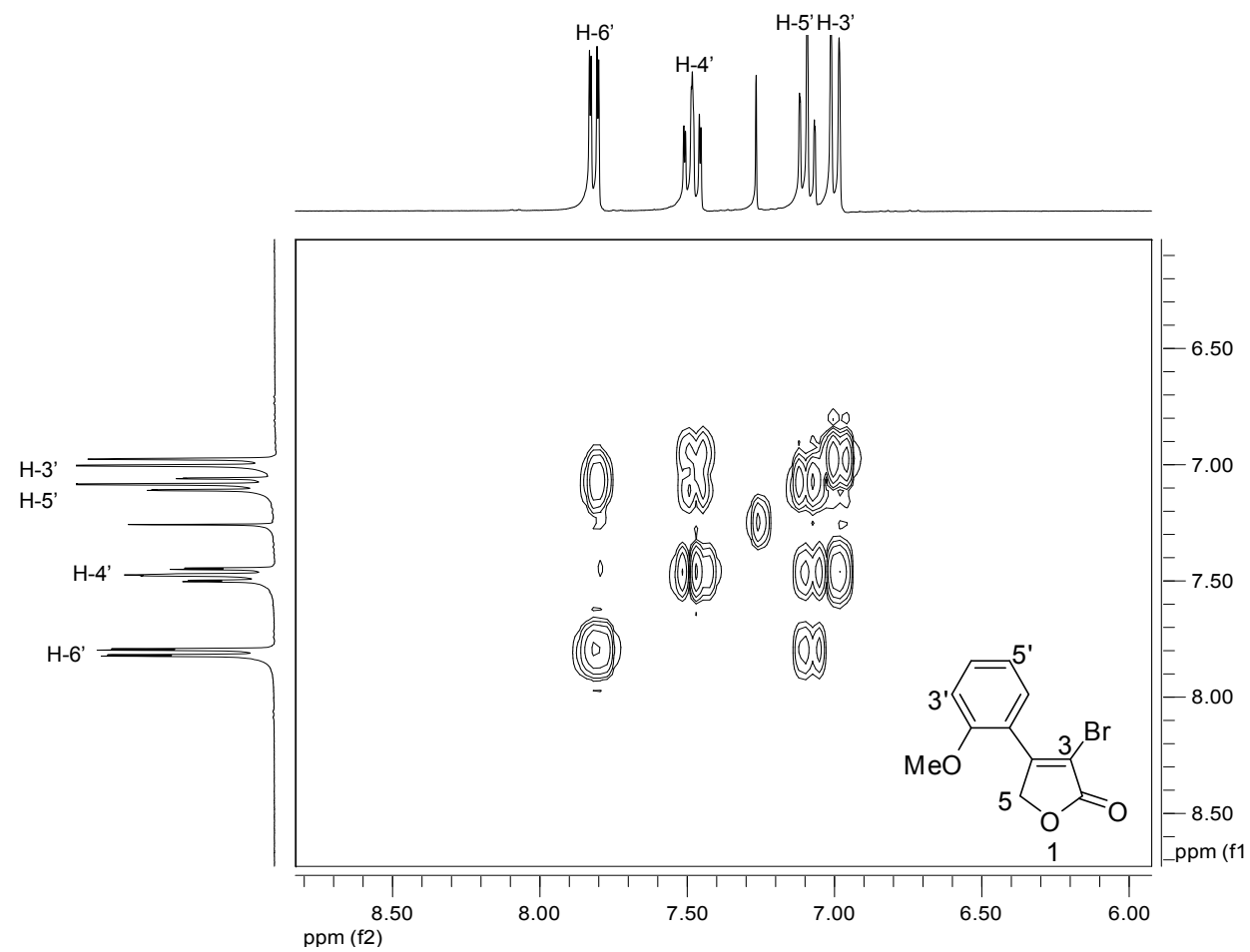


Figura 1.11 - Mapa de contornos COSY (expandido) do composto **55**.

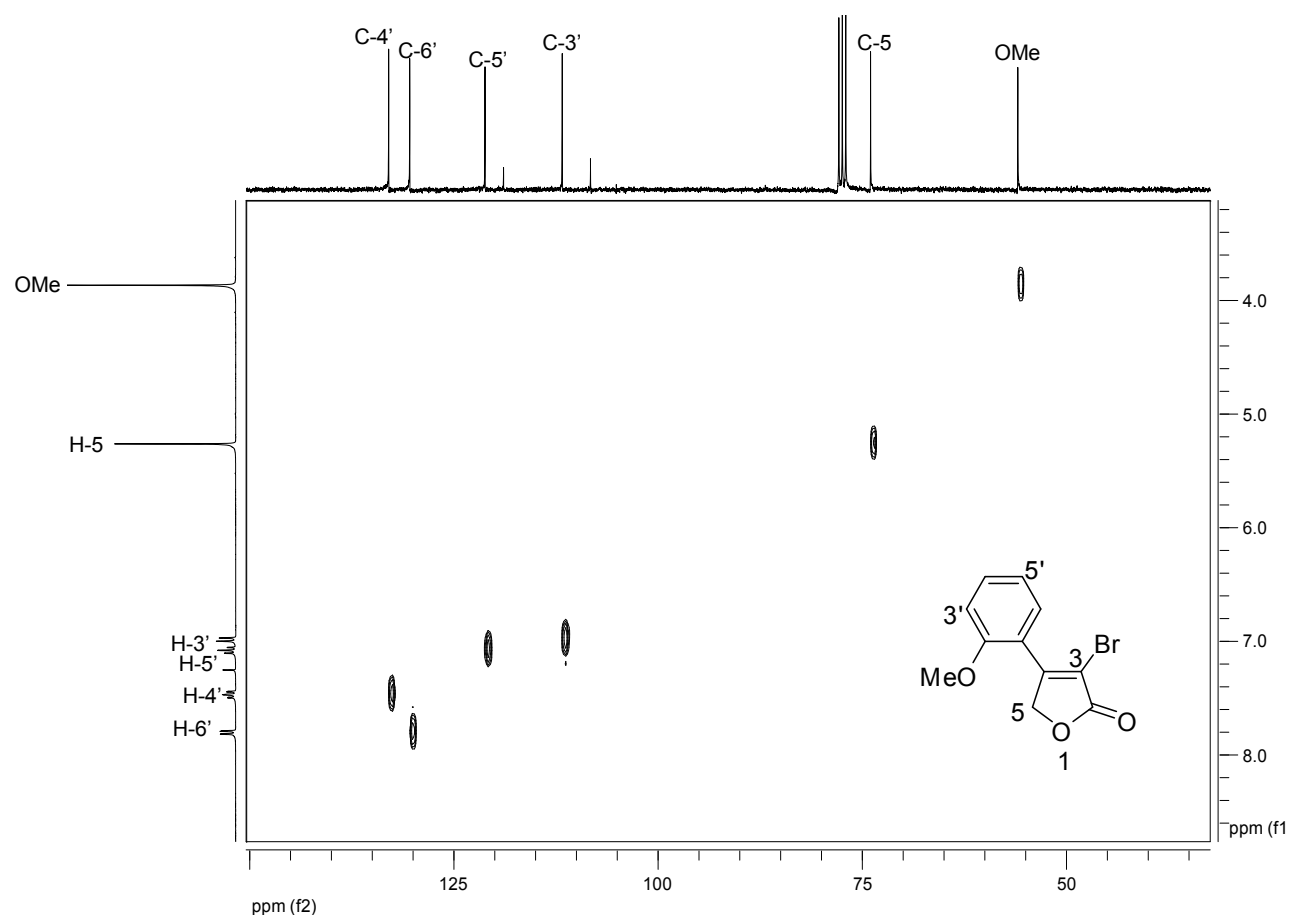
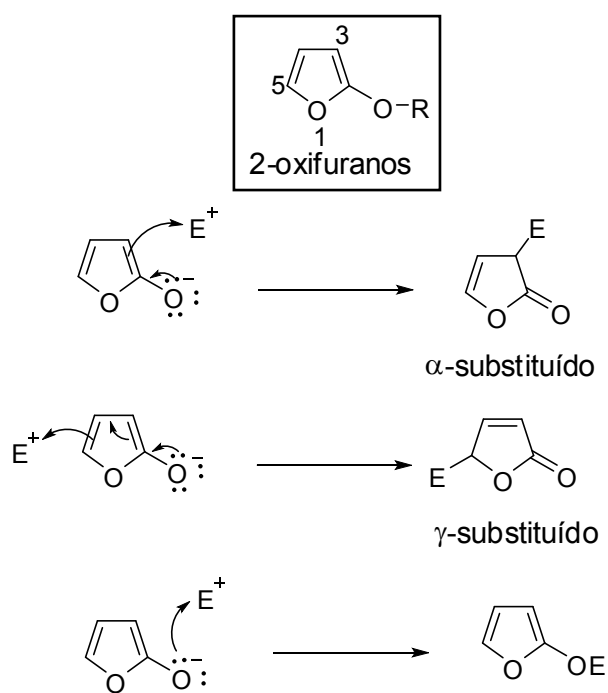


Figura 1.12 - Mapa de contornos HETCOR do composto **55**.

4.3. Síntese dos compostos análogos aos rubrolídeos 67-85

Existem várias estratégias reportadas para a síntese de γ -alquilidenobutenolídeos (BARBOSA et al., 2010; BRÜCKNER et al., 2001; BRÜCKNER et al., 2001; NEGISHI & KOTORA, 1997), classe a que pertencem os rubrolídeos. Dentre elas, destaca-se a utilização de 2-oxifuranos, que possuem em suas estruturas três centros nucleofílicos, capazes de reagir com diferentes eletrófilos (E^+). O Esquema 1.18 mostra exemplos gerais para essas três possibilidades de reação a partir do ânion furan-2-olato. Quando o eletrófilo é um aldeído, geralmente obtêm-se o aduto γ -substituído e a subsequente reação de eliminação leva a formação do γ -alquilidenobutenolídeo.

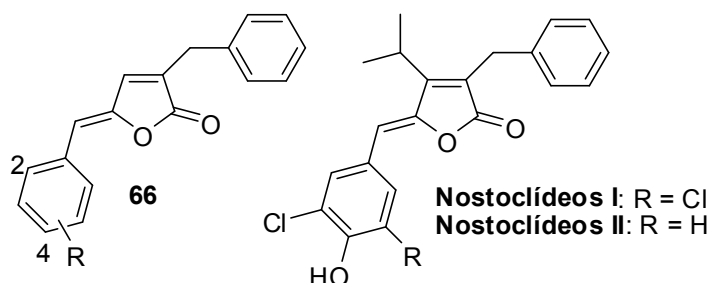


Esquema 1.18 - Reação do ânion furan-2-olato com eletrófilo (E^+).

De acordo com a literatura, duas diferentes estratégias utilizam 2-oxifuranos (gerado *in situ*) ou o ânion correspondente (gerado *in situ*) na síntese de rubrolídeos e análogos: a primeira envolve a metodologia

proposta por Boukouvalas et al. (1998), que utiliza aldeído, TBDMSOTf, DIPEA e DBU em diclorometano (Esquemas 1.3-1.5 e 1.9); a segunda envolve a condensação de Knoevenagel, que utiliza aldeído e piperidina em metanol (Esquemas 1.6-1.8 e 1.11).

A metodologia proposta por Boukouvalas et al. (1994; 1998) já vem sendo utilizada por nosso grupo de pesquisa para síntese de γ -alquilidenobutenolídeos análogos aos nostoclídeos (**66**) e têm sido alcançados bons rendimentos (TEIXEIRA et al., 2008; BARBOSA et al., 2010; BARBOSA et al., 2012; BARBOSA et al., 2012). Sendo assim, esta metodologia foi escolhida para a síntese dos compostos análogos aos rubrolídeos.



As lactonas **49**, **53**, **55** e **57** foram submetidas à reação de adição aldólica com diferentes aldeídos benzílicos. As mesmas foram tratadas com DIPEA, TBDMSOTf e os respectivos aldeídos, formando o intermediário sililado, que não foi isolado (Tabela 1.2). Em seguida adicionou-se DBU (base de Lewis) sob condições de refluxo, ocorrendo a reação de β -eliminação, resultando na formação dos compostos **67-85** com rendimentos de 14% a 98% (Tabela 1.2). Todos os compostos foram sintetizados duas vezes e os rendimentos obtidos foram similares.

A síntese dos compostos **67-85** foi altamente estereosseletiva, levando à formação apenas do isômero *Z*. Para outros γ -alquilidenobutenolídeos contendo o grupo benzilideno, como os compostos análogos aos notoclídeos (**66**), além do isômero *Z* ser termodinamicamente mais estável, a presença de ligações de hidrogênio não clássica entre os hidrogênios 2 ou 6 do anel aromático e o oxigênio da lactona aumentam a estabilidade da configuração *Z* em relação à *E* (TEIXEIRA et al., 2009; TEIXEIRA et al., 2014). Outros

fatores também podem influenciar a formação preferencial do isômero Z, como por exemplo, a presença de um grupo volumoso na posição β do anel lactônico (ex: nostoclídeos I e II) (BOUKOUVALAS et al., 1994; BOUKOUVALAS et al., 2007).

Na síntese do composto dibromado **84**, além do produto desejado, também foi isolado o intermediário sililado (**89**), com 10% de rendimento.

As reações empregadas para obtenção dos compostos **81**, **82** e **84** também resultaram na formação das substâncias **86**, **87** e **88**, respectivamente. Em todos os casos, foram observados fragmentos característicos como $M^+ - 131$, m/z 115, m/z 75 e m/z 43. Os rendimentos obtidos para estes compostos não ultrapassaram 4%, o que sugere que a formação dos mesmos não explica os baixos rendimentos obtidos para as substâncias **81** e **82**. Uma possível explicação para os baixos rendimentos obtidos para **81** e **82** pode ser uma maior susceptibilidade destes compostos à degradação, principalmente em meio básico, em função da maior eletrofilicidade conferida pela presença de outros grupos retiradores de elétrons além do átomo de bromo na posição 4.

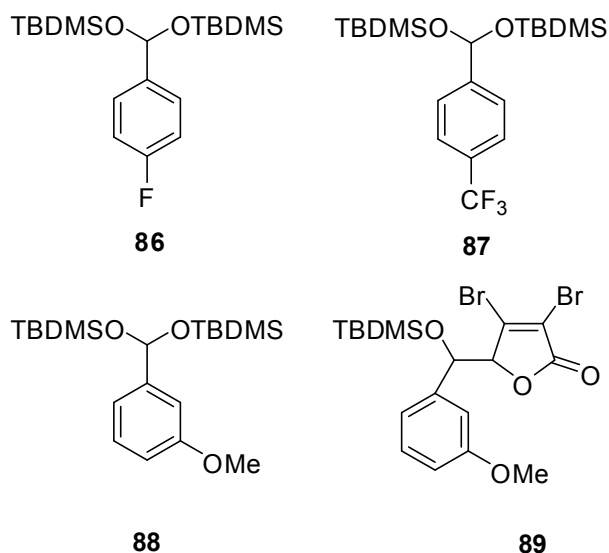
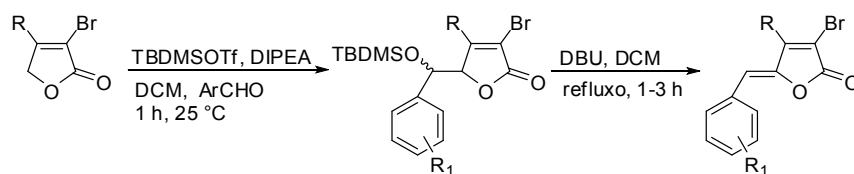


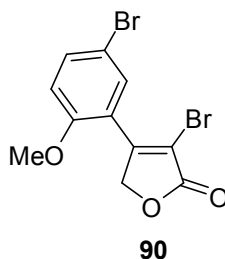
Tabela 1.2 - Síntese dos análogos aos rubrolídeos 67-85.



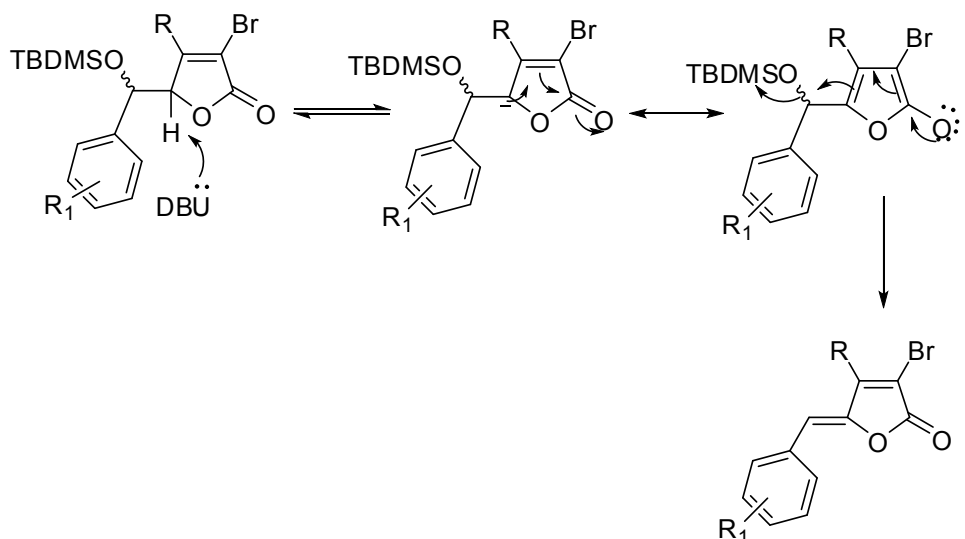
Composto	R	R ₁	Rendimento
67		<i>p</i> -OH	74%*
68		<i>p</i> -OH	32%*
69		<i>p</i> -CH ₂ CH ₃	80%
70		<i>p</i> -CH ₂ CH ₃	65%
71		2,4-OMe	56%
72		2,4-OMe	98%
73		3,4-OMe	87%
74		3,4-OMe	87%
75		2,5-OMe	98%
76		2,5-OMe	61%
77		2,3-OMe	82%
78		2,3-OMe	80%
79		<i>p</i> -F	44%
80		<i>m</i> -OMe	70%
81	Br	<i>p</i> -F	14%
82	Br	<i>p</i> -CF ₃	31%
83	Br	<i>p</i> -CH ₂ CH ₃	47%
84	Br	<i>m</i> -OMe	67%
85		3,4-OMe	75%

*rendimento obtido após etapas de alquilidação e desproteção (HF/MeCN 1:1).

Para a síntese dos compostos **67** e **68**, utilizou-se o aldeído protegido com TBDMS (**44**) e, após a reação de eliminação, os compostos formados foram submetidos à etapa de desproteção com HF/MeCN 1:1 (sem purificação prévia) (TEIXEIRA et al., 2008). Os rendimentos foram de 74% e 32%, respectivamente. Não foi possível encontrar uma explicação plausível para o menor rendimento de **68**. A lactona **90** também foi submetida à etapa de alquilidenação, formando **85** com 75% de rendimento.

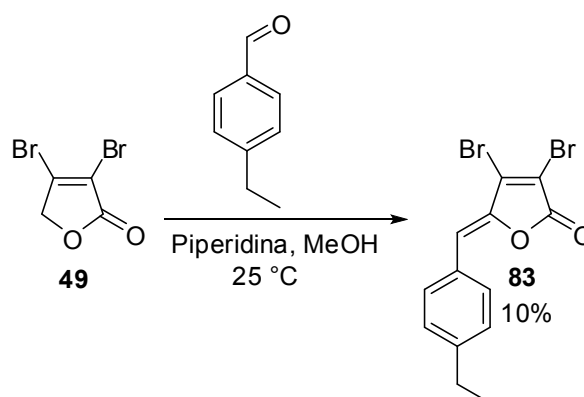


De acordo com Boukouvalas et al. (1994), a reação de eliminação do grupo *tert*-butildimetilsililoxi ocorre através do mecanismo E1Cb, eliminação unimolecular *via* base conjugada ($A_ND_E+D_N$) (Esquema 1.19). Neste mecanismo, ocorre a formação de um ânion que é estabilizado por deslocalização de elétrons e, só então, o grupo abandonador é liberado (CLAYDEN et al., 2007).



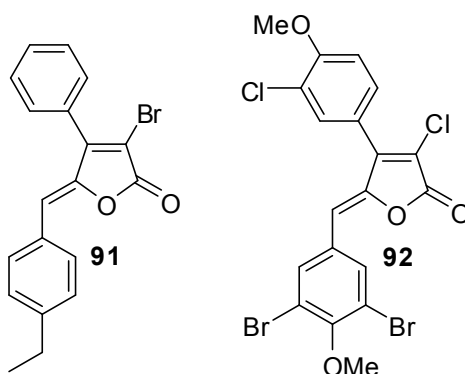
Esquema 1.19 - Eliminação E1cb na síntese dos análogos aos rubrolídeos (BOUKOUVALAS et al., 1994).

O composto **83** também foi sintetizado utilizando a reação de condensação de Knoevenagel, com piperidina em metanol anidro (Esquema 1.20) (KAR et al., 2005). Embora o material de partida tenha sido totalmente consumido em apenas 1 hora, o rendimento foi de apenas 10%. Utilizando a metodologia proposta por Boukouvalas et al. (1998), obteve-se melhores rendimentos (47% de rendimento, Tabela 1.2).



Esquema 1.20 - Síntese do composto **83** utilizando condensação de Knoevenagel.

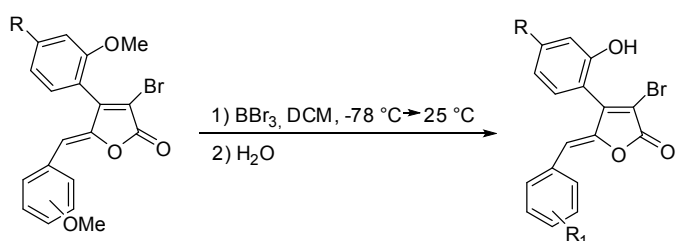
Foram realizadas várias tentativas para síntese do composto **91**, utilizando a metodologia proposta por Boukouvalas et al. (1998) e condensação de Knoevenagel. Entretanto, não foi possível isolar o produto desejado. No trabalho de Bellina et al. (2002), não foi possível sintetizar o composto **92** e, assim como em nosso trabalho, não foi possível encontrar uma justificativa plausível.



Todos os rubrolídeos naturais possuem pelo menos uma hidroxila em sua estrutura, e a presença dessas hidroxilas constitui importante fator para

a atividade citotóxica desta classe de compostos (BELLINA et al., 2001; 2002; 2003). Portanto, com vistas à obtenção de análogos potencialmente bioativos, os compostos análogos ao rubrolídeo **71-78** e **85** foram submetidos à reação de desmetilação utilizando BBr_3 (2 mol L^{-1} em DCM anidro) (Tabela 1.3). Na reação de desmetilação de **72**, houve a formação de dois produtos, **94** e **95**, com 33% e 65% de rendimento, respectivamente. Nas demais reações houve a formação de um único produto, com rendimentos que variaram de 72% a 98% (Tabela 1.3).

Tabela 1.3 - Síntese dos análogos aos rubrolídeos **93-102**.



Composto	R	R ₁	Rendimento
93		2,4-OH	89%
94		2,4-OH	65%
95		2,4-OH	33%
96		3,4-OH	72%
97		3,4-OH	98%
98		2,5-OH	82%
99		2,5-OH	98%
100		2,3-OH	96%
101		2,3-OH	98%
102		3,4-OH	90%

Todos os compostos foram caracterizados por espectroscopia no IV e de RMN e espectrometria de massas. No espectro no IV da substância **72** (Figura 1.13), a banda de estiramento do grupo carbonila é observada em 1765 cm^{-1} . As demais bandas estão de acordo com a estrutura proposta. No espectro de massas (Figura 1.14), os picos em m/z 434 e m/z 436 correspondem ao pico do íon molecular e ao pico M+2, respectivamente.

Os sinais de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C (Figuras 1.15 e 1.16) foram atribuídos com o auxílio das técnicas bidimensionais COSY e HETCOR (Figuras 1.17 e 1.18). No espectro de RMN de ^1H do composto **72** (Figura 1.15), os sinais dos hidrogênios próximos ao átomo de flúor em C-4' apresentam-se como multipletos, não sendo possível a determinação da constante de acoplamento H-F para este composto. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1.16), pode-se observar os dupletos referentes aos acoplamentos C-F. Os valores de J para os acoplamentos C-3'/F, C-5'/F, C-1'/F, C-6'/F, C-2' e C-4'/F foram de 25,5 Hz; 20,3 Hz; 2,3 Hz; 10,5 Hz; 9,8 Hz e 246 Hz, respectivamente, e estão de acordo com a literatura (PRETSCH et al., 1989). O duplete em $\delta = 8,22$ (Figura 1.15) corresponde ao hidrogênio H-6'', que está acoplado com o H-5'', com $J_{\text{orto}} = 9,0\text{ Hz}$. O hidrogênio H-3'' (duplete) apresenta acoplamento em *meta* com H-5'', com $J_{\text{meta}} = 2,4\text{ Hz}$. O hidrogênio H-5'' é observado como um duplete duplo devido aos acoplamentos em *orto* e em *meta* com H-6'' e H-3'', respectivamente.

No mapa de contornos COSY da substância **72** (Figura 1.17), pode-se observar correlação entre os hidrogênios H-6'' e H-5'', bem como correlação entre os hidrogênios H-6' e H-5'. Correlações entre todos os carbonos ligados a hidrogênios puderam ser visualizadas no mapa de contornos HETCOR (Figura 1.18). A estereoquímica da dupla ligação exocíclica pôde ser determinada através de experimento NOE diferencial (Figura 1.19). O hidrogênio H-6 foi irradiado e observou-se um incremento de sinal de H-6' (5%), confirmando a configuração *Z* do composto **72**.

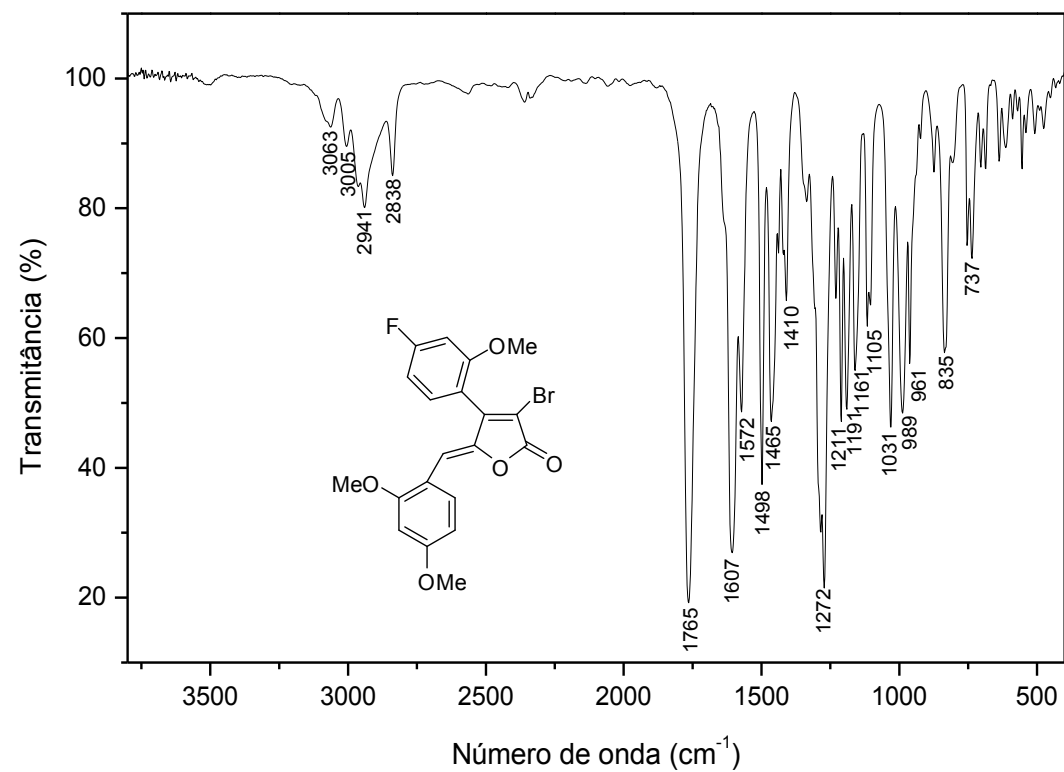


Figura 1.13 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto **72**.

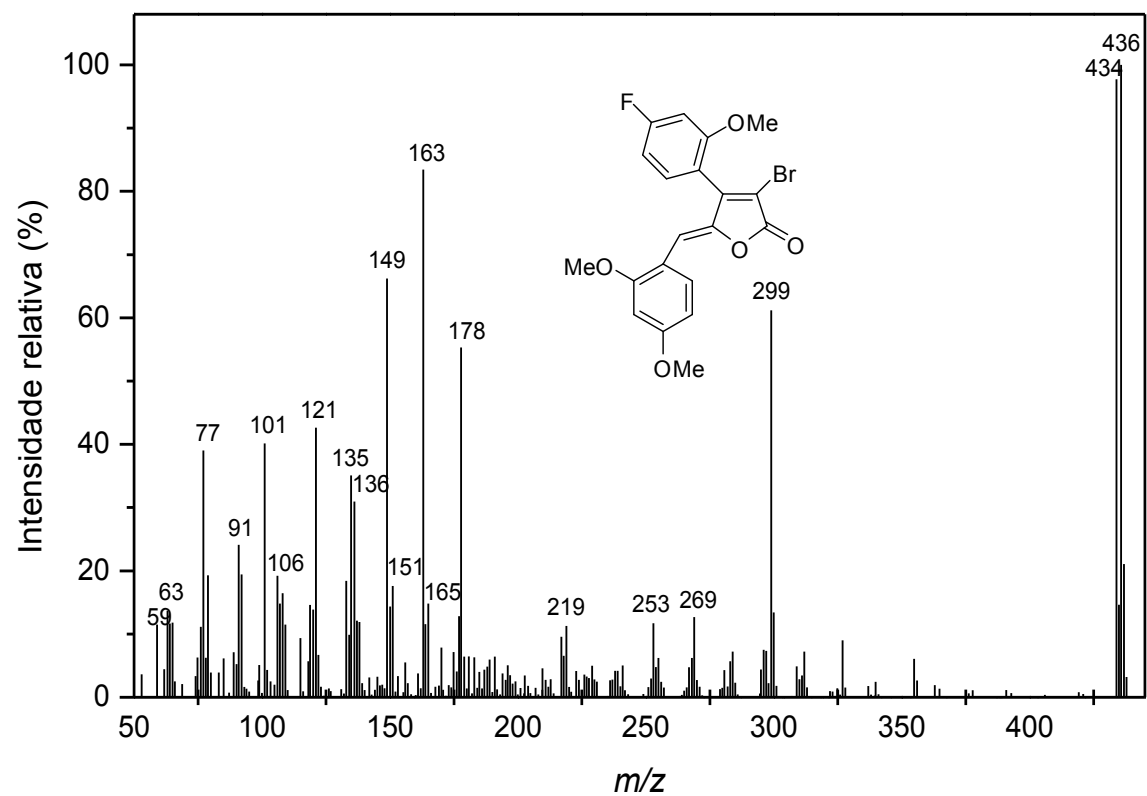


Figura 1.14 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **72**.

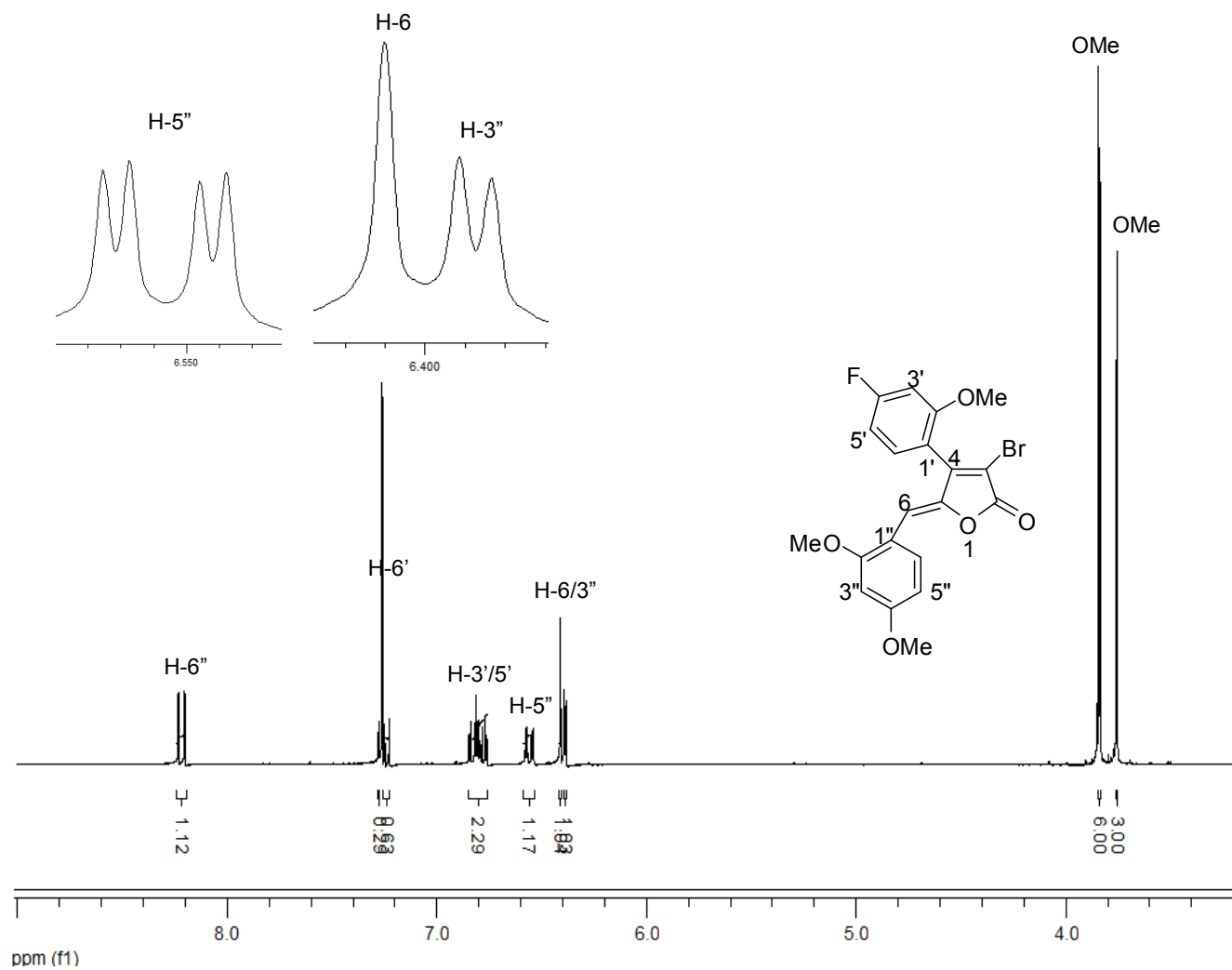


Figura 1.15 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$) do composto **72**.

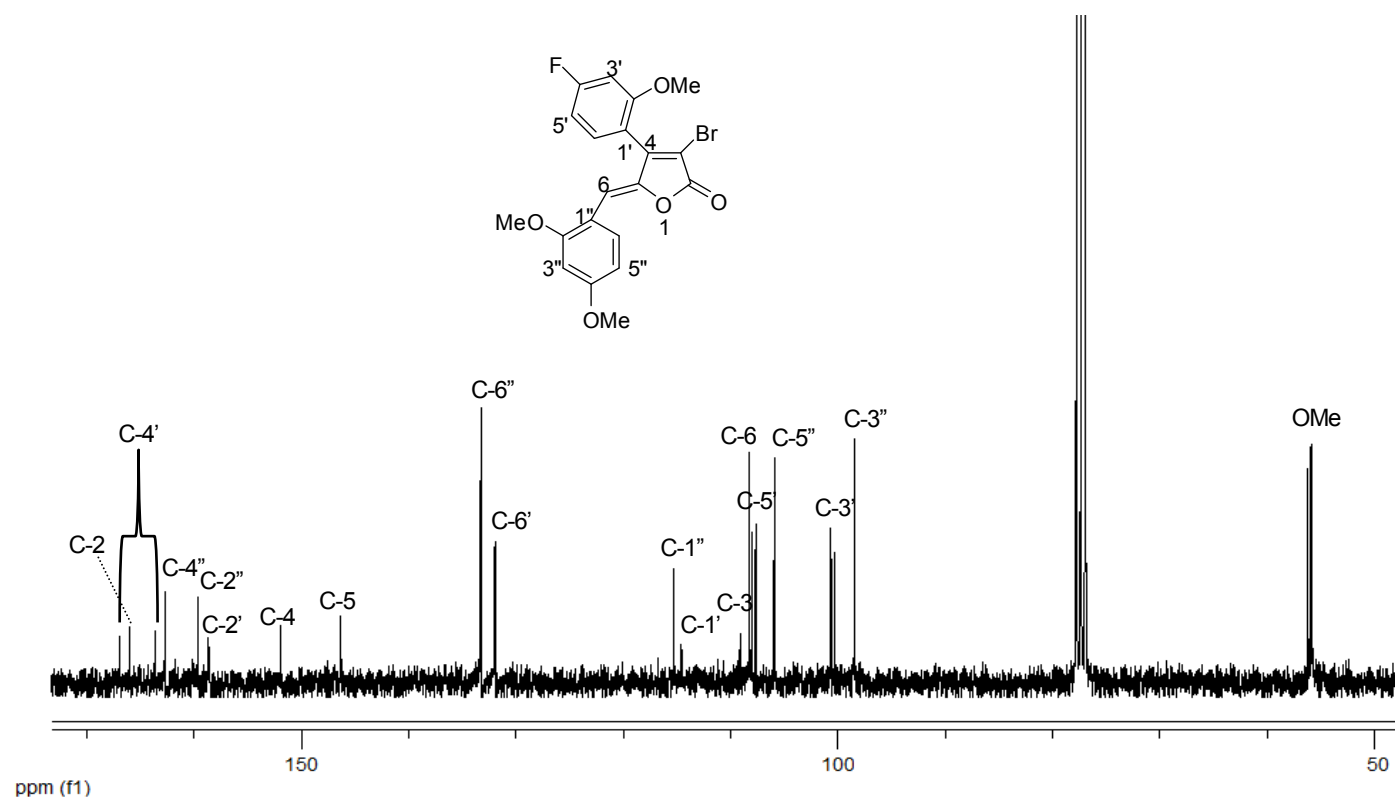


Figura 1.16 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 77,0$) do composto **72**.

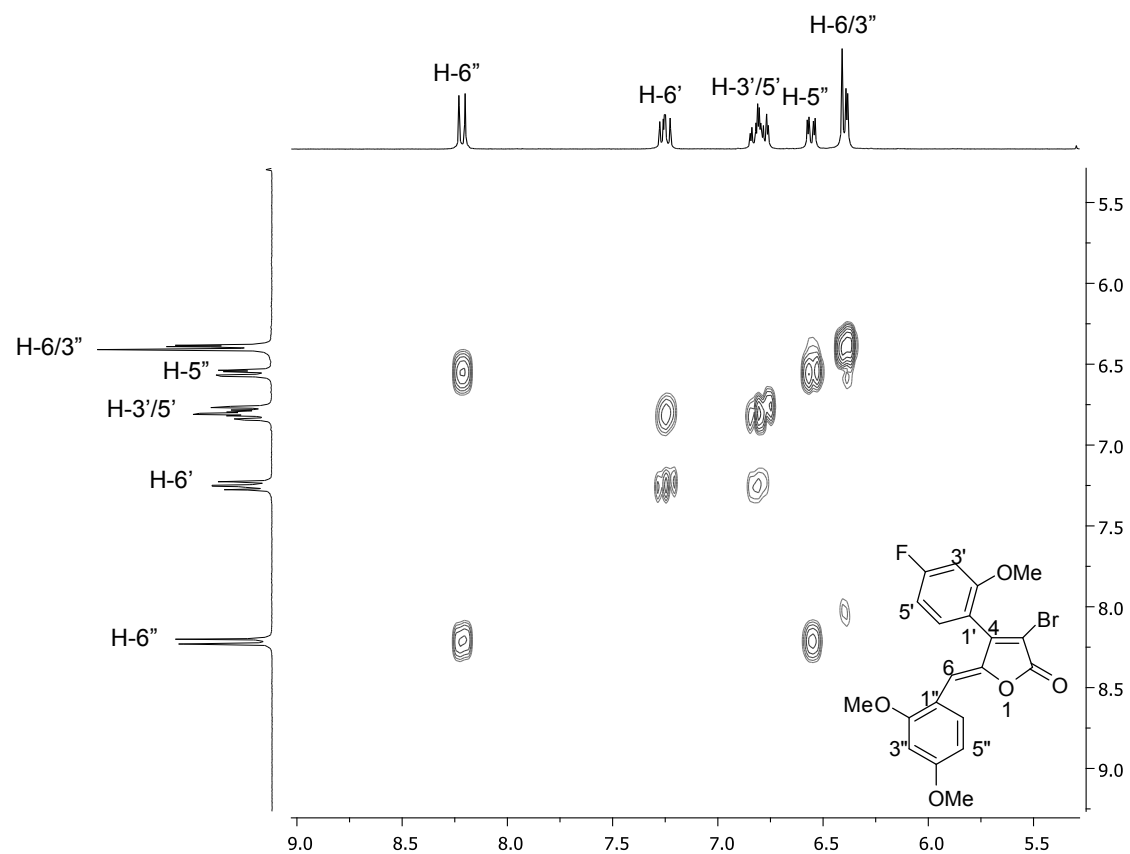


Figura 1.17 - Mapa de contornos COSY (expandido) do composto **72**.

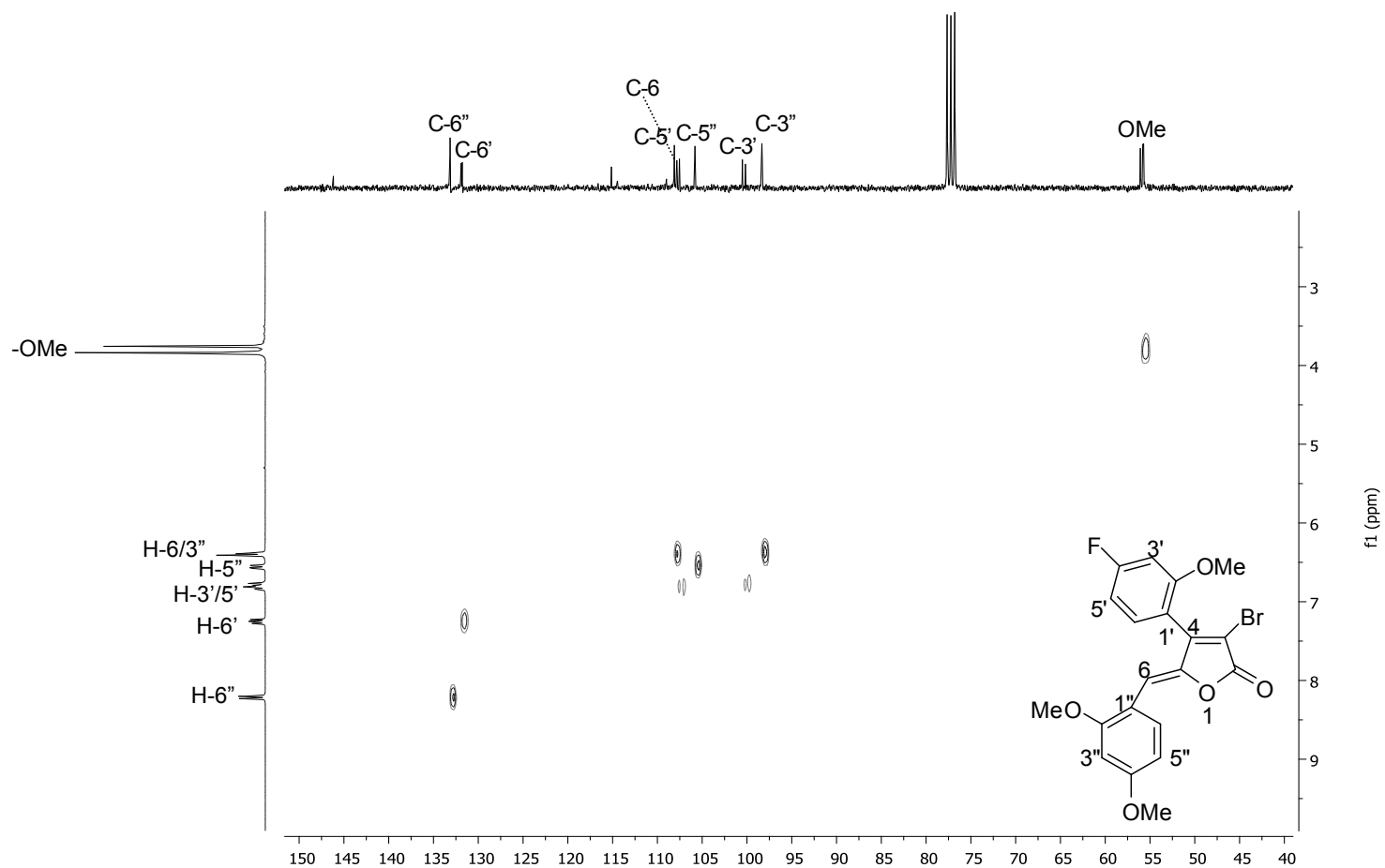


Figura 1.18 - Mapa de contornos HETCOR do composto **72**.

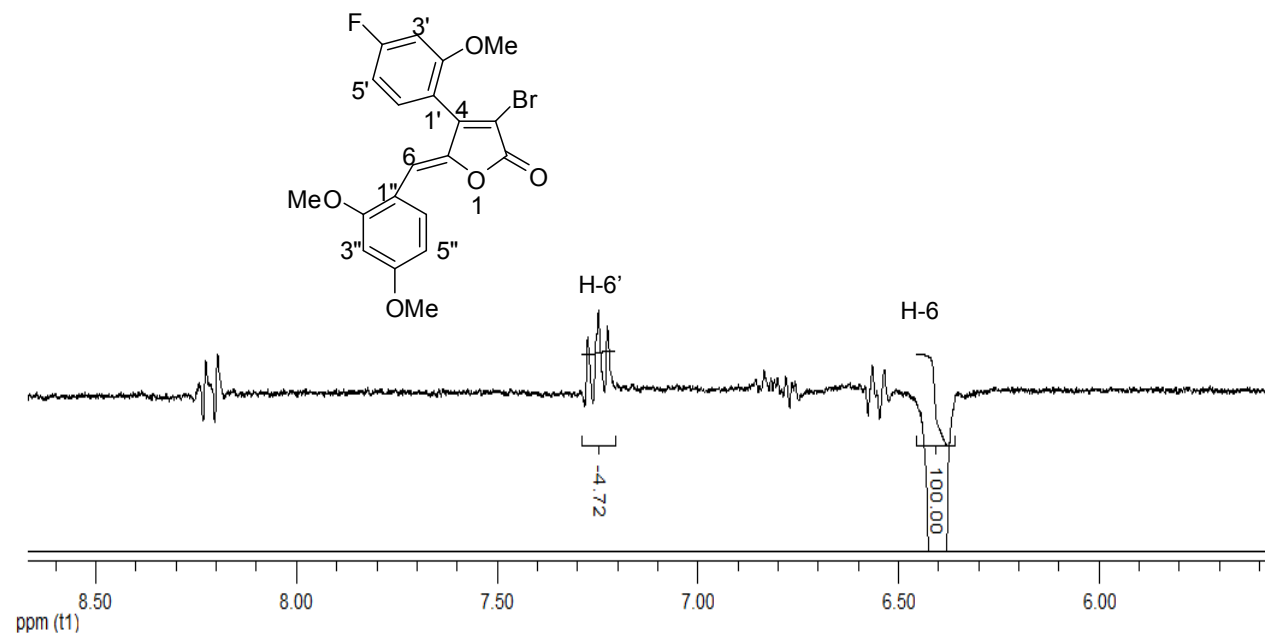
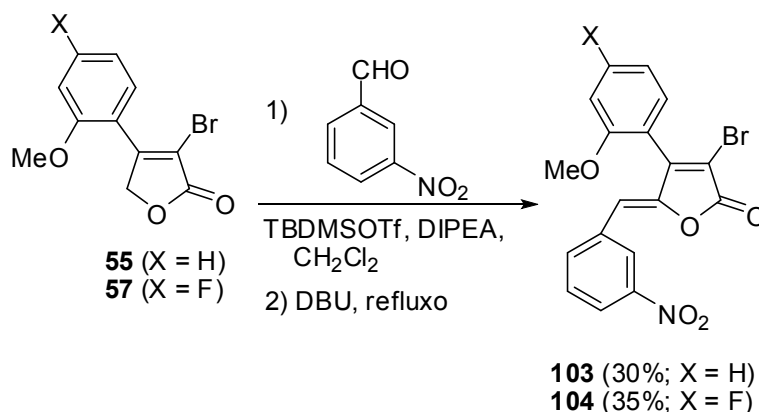


Figura 1.19 - Espectro de ^1H NOE diferencial do composto **72**.

As reações de alquilidenação partindo das lactonas **55** e **57**, *m*-nitrobenzaldeído e as mesmas condições anteriormente utilizadas (Esquema 1.21), resultaram na formação dos compostos **103** e **104**, com rendimentos de 30% e 35%, respectivamente. Embora análises por CG-EM tenham atestado a pureza do composto **103**, o espectro de RMN de ^1H apresentou sinais de impurezas, o que sugere que este composto possa ser instável em CDCl_3 (provavelmente devido a presença de traços de ácido no clorofórmio).



Esquema 1.21 - Síntese dos compostos análogos aos rubrolídeos **103** e **104**.

Além dos compostos **103** e **104**, foram isolados dois compostos de coloração amarela, com menores valores de R_f que os respectivos **103** e **104**. Estes compostos foram submetidos às análises por espectrometria de massas, espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear para elucidação estrutural. Para o composto obtido a partir de **57**, os espectros são apresentados nas Figuras 1.20-1.25. No espectro de massas (Figura 1.21), o pico do íon molecular em m/z 419 e o pico $\text{M}^+ + 2$ mostra que este composto é isômero de **104**. No espectro no IV (Figura 1.20), observa-se a presença de duas carbonilas, com bandas de estiramento em 1708 cm^{-1} e 1752 cm^{-1} .

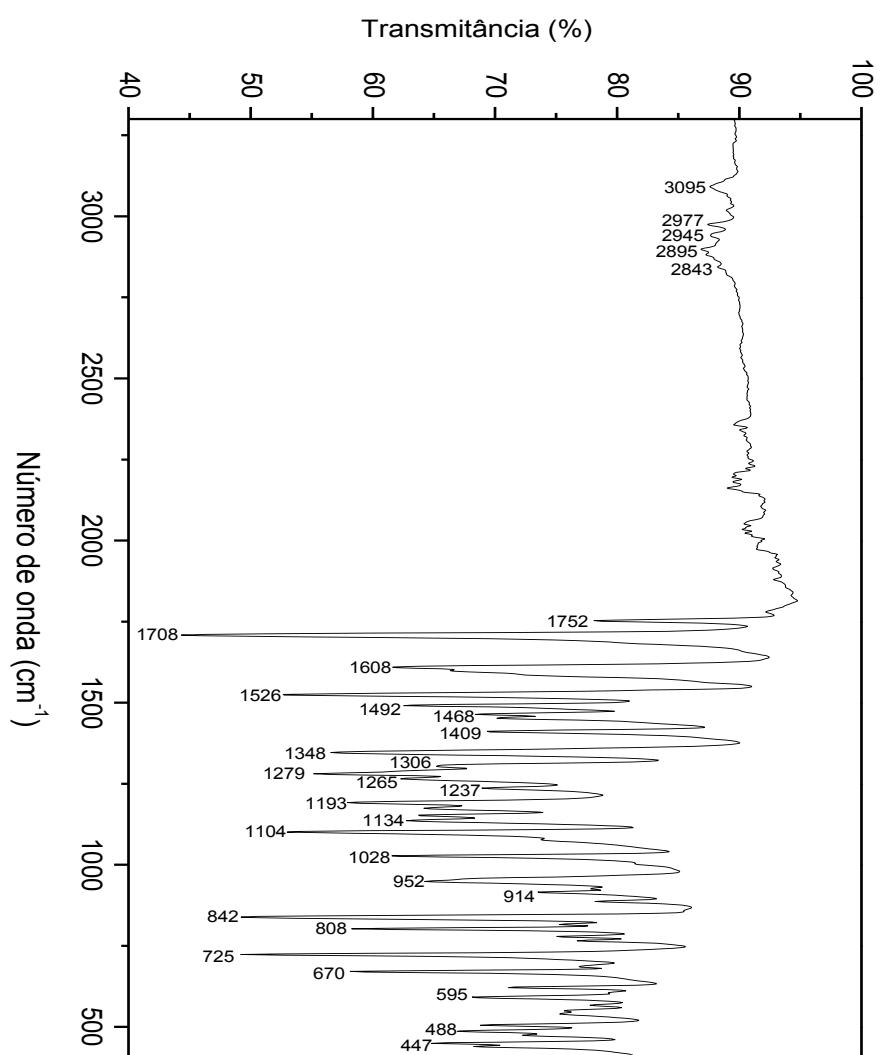


Figura 1.20 - Espectro no IV (sólido) da substância **106**.

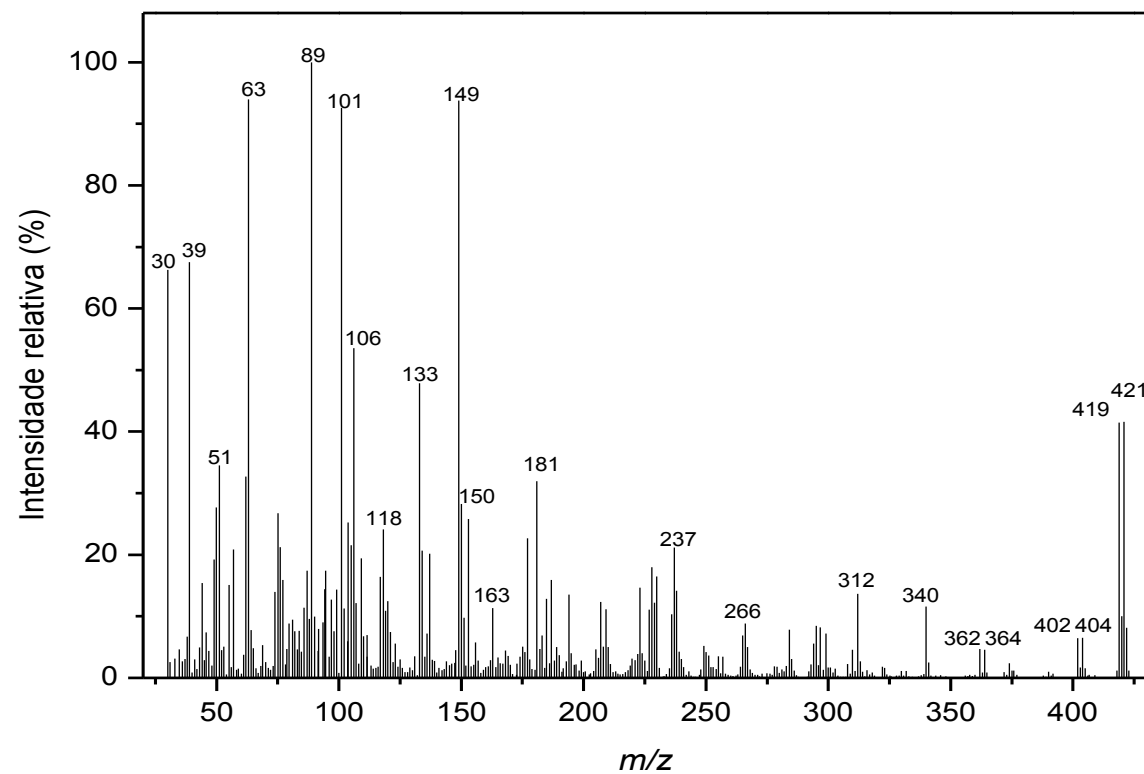


Figura 1.21 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) da substância **106**.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram atribuídos com auxílio das técnicas bidimensionais COSY (Figura 1.24) e HETCOR (Figura 1.25). No espectro de RMN de ^1H (Figura 1.22), os sinais mostram que existem dois anéis aromáticos semelhantes a **104**. Os multipletos em $\delta = 8,14$ - $8,15$, $\delta = 7,64$ - $7,68$ e $\delta = 7,57$ - $7,62$ correspondem aos hidrogênios H-2'', H-4'' e H-5'', respectivamente. O multiplo em $\delta = 6,77$ - $6,86$ corresponde aos hidrogênios H-3' e H-5'. O duplo duplo duplo em $\delta = 8,22$ corresponde ao H-6'', apresentando acoplamento *orto* com H-5'' ($J = 8,1$ Hz) e acoplamento *meta* com os hidrogênios H-2'' e H-4'' ($J = 1,5$ Hz e $2,4$ Hz). O duplo duplo em $\delta = 7,36$ corresponde ao H-6' e apresenta $J_{\text{orto}} = 8,4$ Hz com H-5' e $J_{\text{meta}} = 6,3$ Hz com o flúor. Entretanto, o sinal referente a dupla exocíclica (em $\delta = 5,96$ para **104**) está ausente. Além disso, um novo sinal em $\delta = 4,37$ (s, 1H) está presente.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1.23), ambos os sinais das carbonilas em $\delta = 191,6$ e $\delta = 194,1$ são condizentes com grupamento cetona. Os dupletos referentes aos acoplamentos C-F também foram observados. Os valores de J para os acoplamentos C-3'/F, C-5'/F, C-1'/F, C-6'/F, C-2' e C-4'/F foram de $26,5$ Hz; $22,53$ Hz; $3,13$ Hz; $10,5$ Hz; $11,3$ Hz e 251 Hz, respectivamente, e estão de acordo com a literatura (PRETSCH et al., 1989).

Finalmente, no mapa de contorno COLOQ (Figura 1.26), observa-se acoplamento J^2 entre os carbonos das duas carbonilas e o hidrogênio em $\delta = 4,37$ e acoplamento J^2 entre este mesmo hidrogênio e o carbono C-1''.

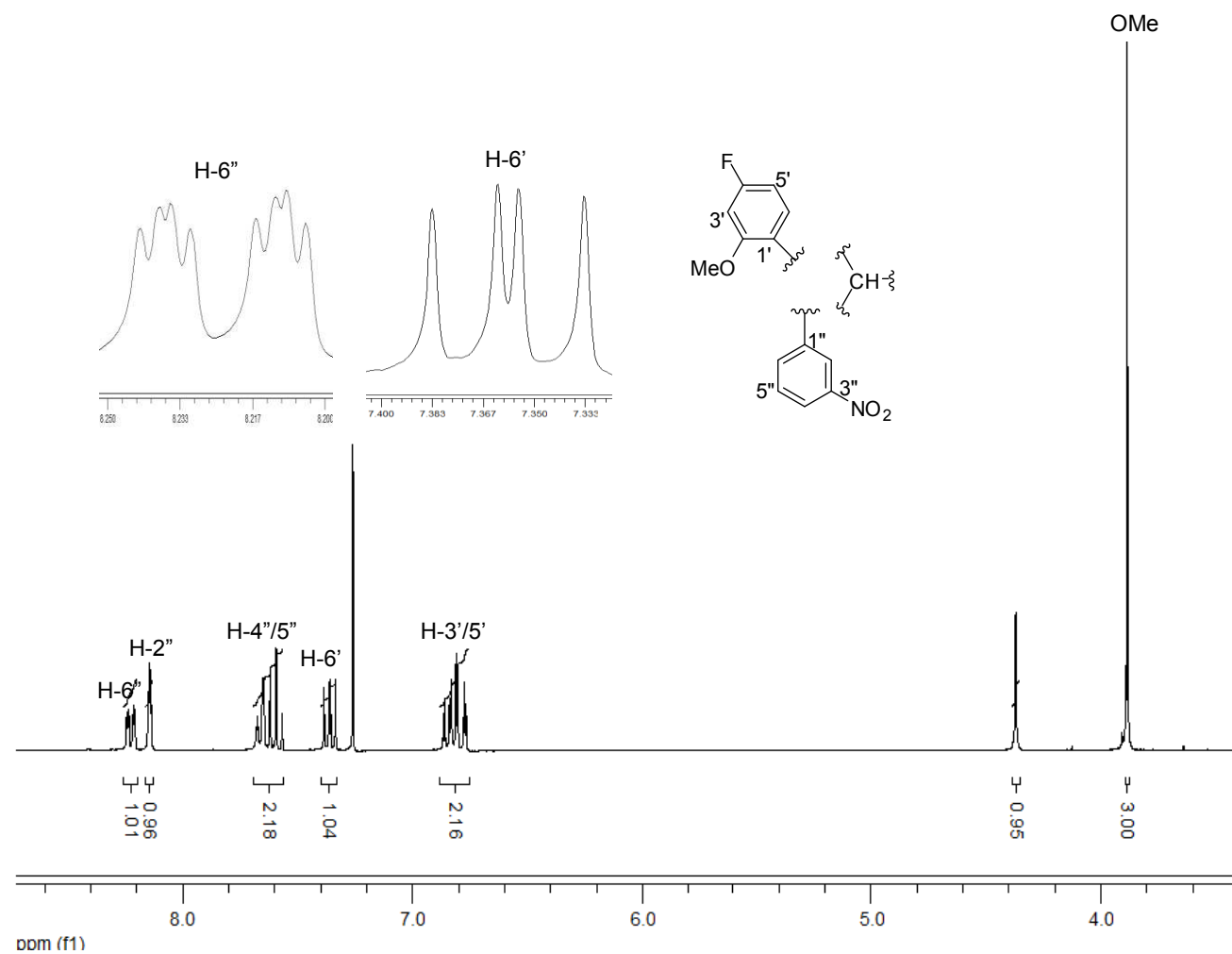


Figura 1.22 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$) da substância **106**.

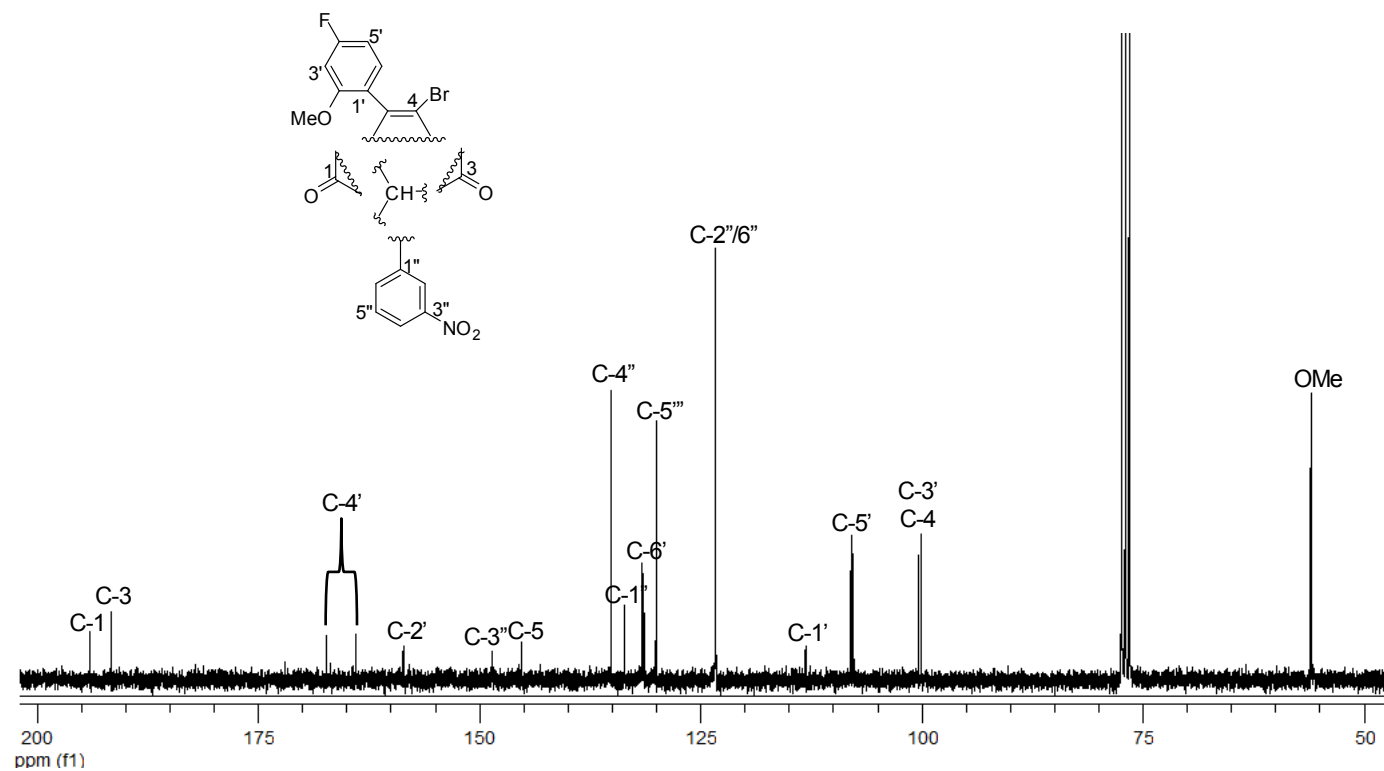


Figura 1.23 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 77,0$) da substância **106**.

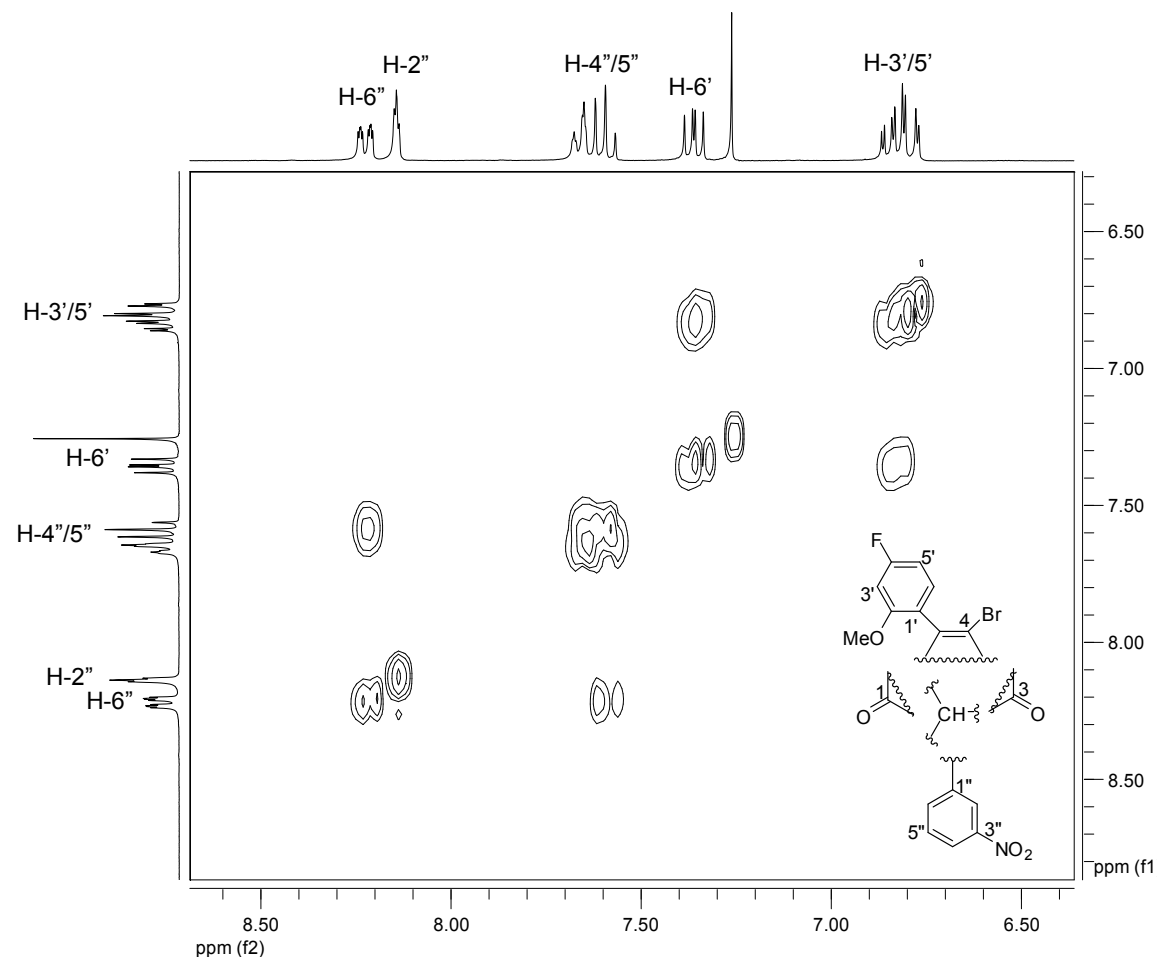


Figura 1.24 - Mapa de contornos COSY (expandido) da substância **106**.

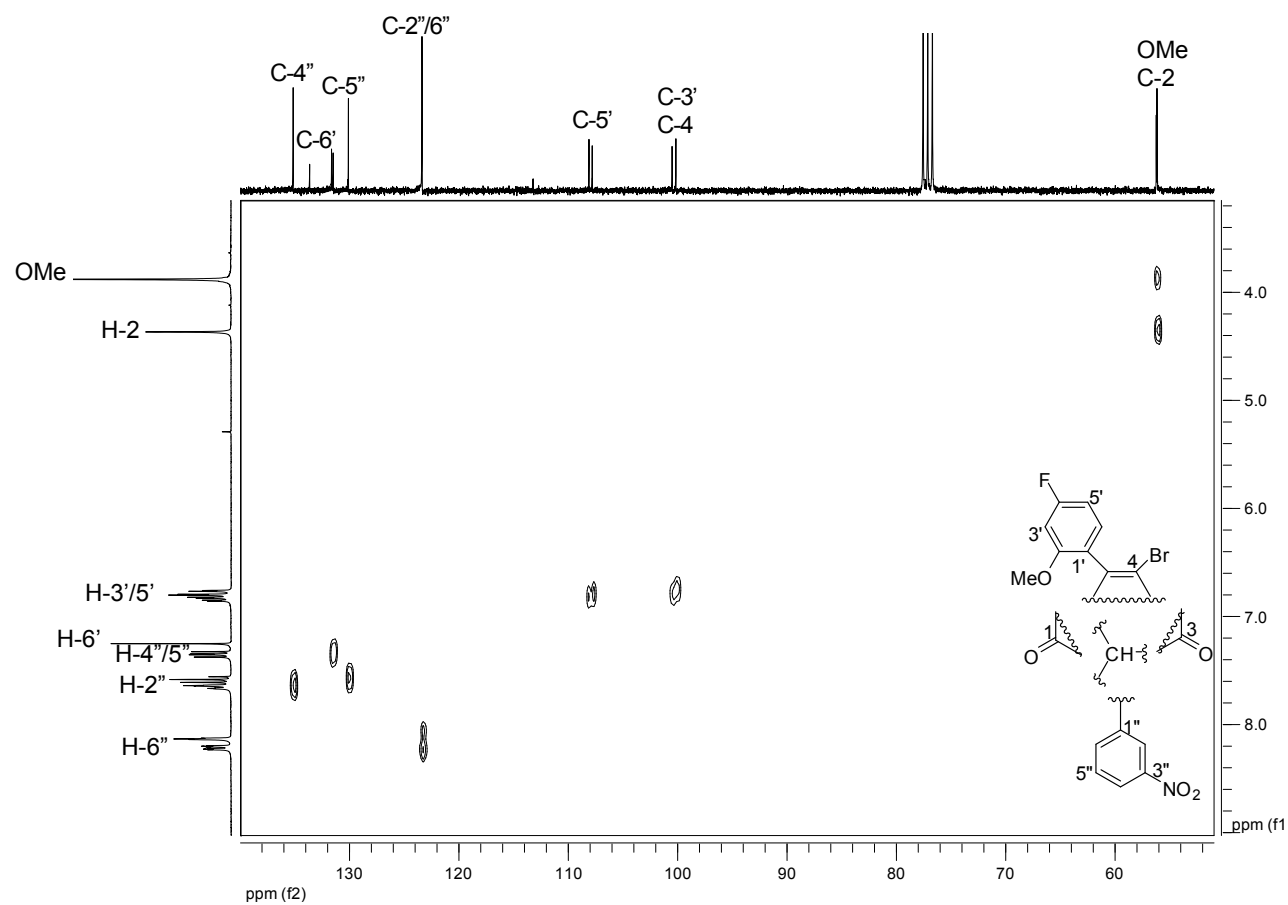


Figura 1.25 - Mapa de contornos HETCOR da substância **106**.

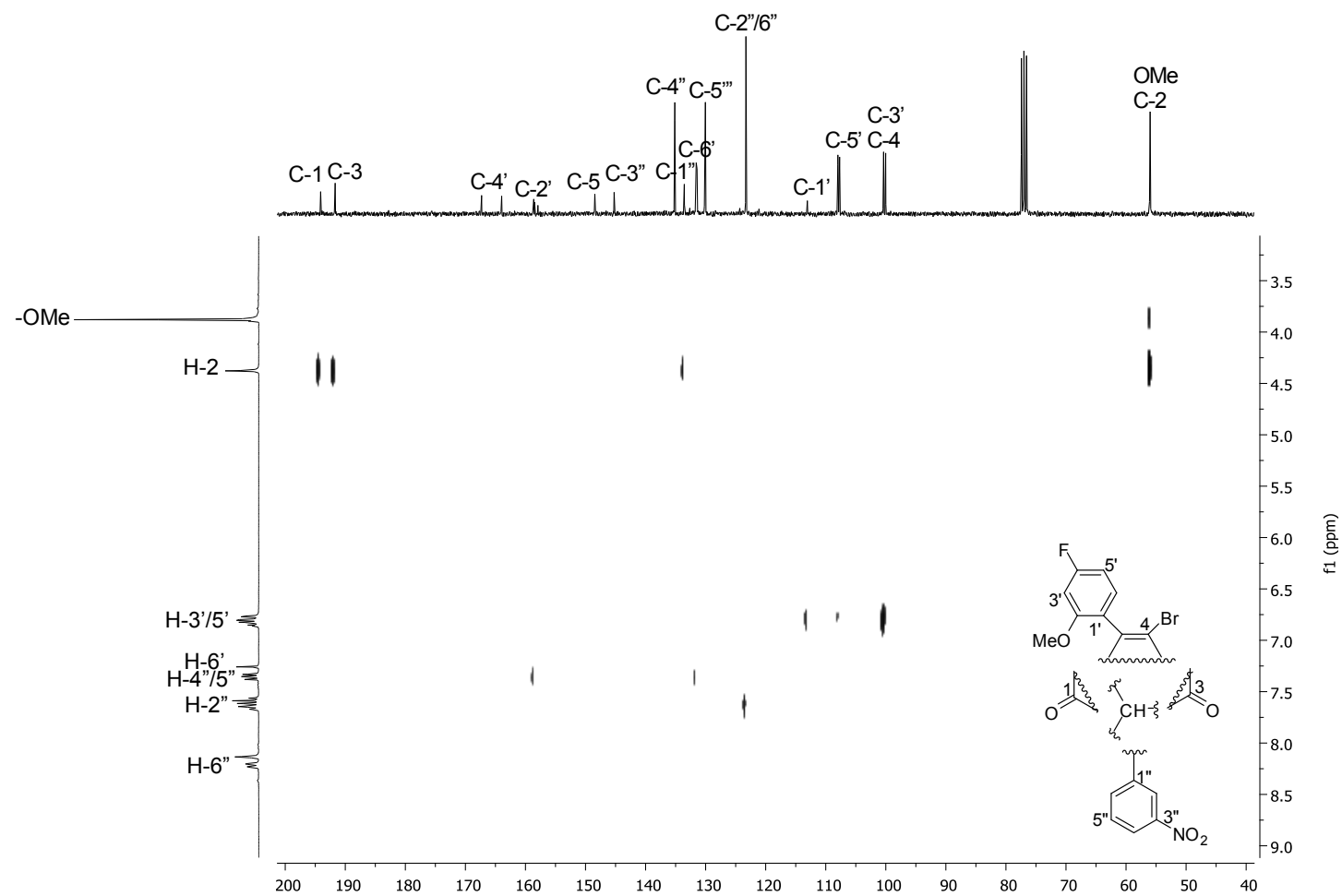
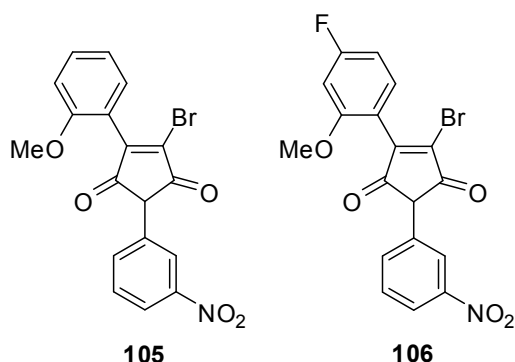
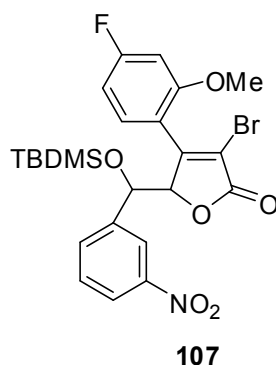


Figura 1.26 - Mapa de contornos COLOC da substância **106**.

De posse de todos os dados descritos acima, a estrutura do composto **106** pôde ser elucidada e a mesma corresponde a uma ciclopentenodiona. Análise semelhante foi feita para elucidação de **105**.



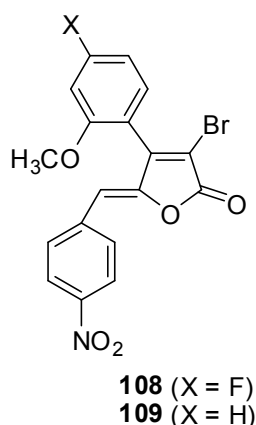
Os compostos **105** e **106** foram obtidos com 42% e 49% de rendimento, respectivamente. As reações para a síntese de **103-106** foram repetidas três vezes e os rendimentos foram similares. Em uma das repetições, o intermediário **107** foi isolado com 80% de rendimento, após a etapa 1 (Esquema 1.23), com o objetivo de confirmar sua formação.



Ciclopentenodionas podem ser obtidas por rearranjos de γ -alquilidenobutenolídeos em meio básico (ŠEVČIKOVÁ et al., 2014). Em primeira instância, como as reações empregando derivados do benzaldeído desprovidos de grupo nitro não resultaram na formação de ciclopentenodionas, cogitamos a possibilidade do efeito retirador de elétrons do grupo nitro favorecer a abertura do anel lactônico e o consequente rearranjo. Entretanto, em trabalho anterior, BARBOSA et al. (2012) sintetizaram os análogos aos rubrolídeos **108** e **109**, ambos apresentando grupo nitro em posição *para*, utilizando a mesma metodologia empregada no

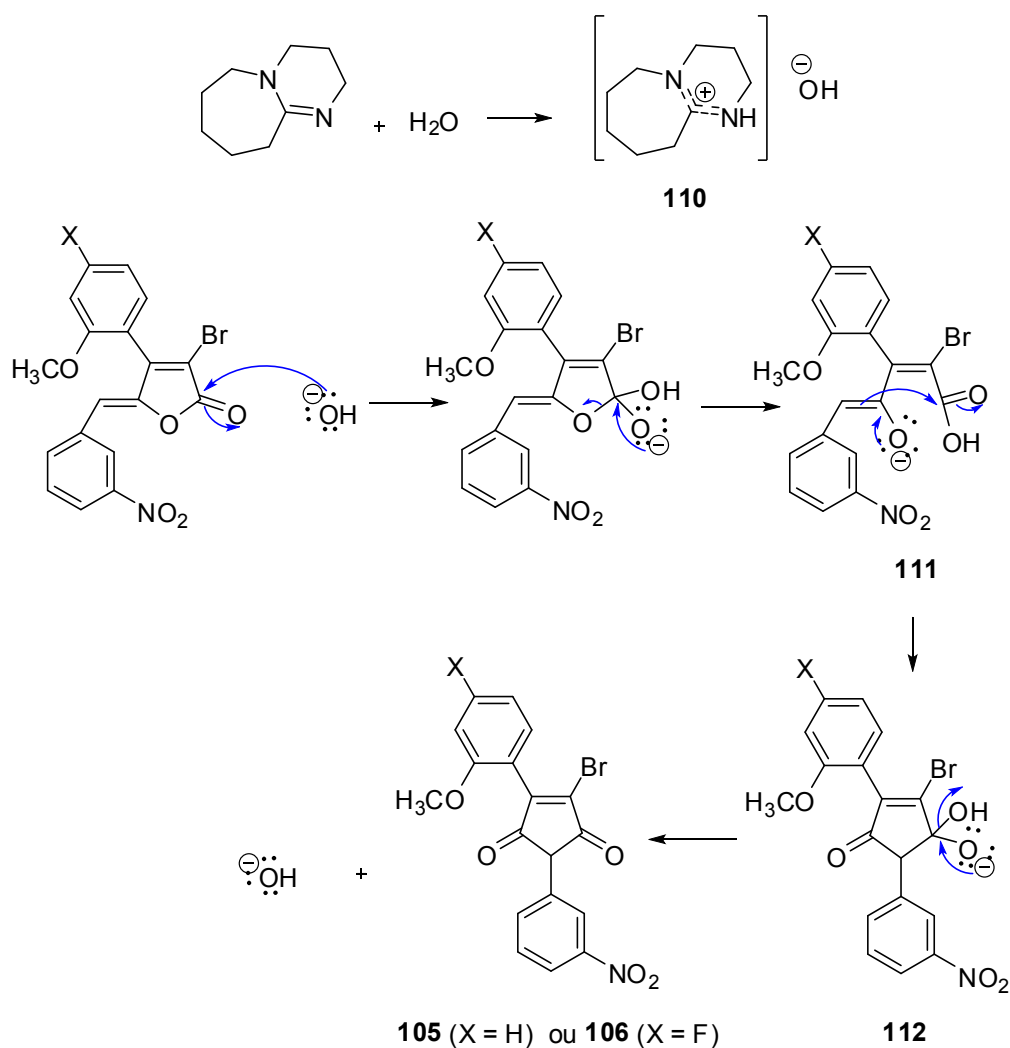
presente trabalho. Naquele trabalho, ambos os rubrolídeos foram obtidos com 16% de rendimento e não se observou a formação das ciclopentenodionas correspondentes. Além disso, embora o DBU seja uma base forte, seu grande volume dificulta que ele atue como bom nucleófilo, sendo, portanto, incapaz de promover a abertura do anel butenolídeo (TAN et al., 2011).

Por outro lado, o DBU pode reagir com moléculas de água formando um sistema DBU-H₂O (**110**, Esquema 1.22), onde íons hidróxidos resultantes podem agir como catalisadores (COTA et al., 2008). Desta forma, passamos a considerar a possibilidade de que, em nosso trabalho, a formação das ciclopentenodionas por rearranjo dos rubrolídeos tenha ocorrido em função da presença de traços de água no DBU, o que foi então confirmado ao submetermos o reagente a análise por espectroscopia no infravermelho.



Para confirmar nossa suposição de que a formação das ciclopentenodionas possa ter ocorrido em função da presença de água no meio reacional, e para avaliar se **108** e **109** também podem ser convertidas em ciclopentenodionas sob as mesmas condições, os rubrolídeos **104** e **108** foram tratados com o mesmo DBU cuja contaminação por água foi detectada por espectroscopia no IV, sob as mesmas condições reacionais (Esquema 1.21). A ciclopentenodiona **106** foi então obtida com 50% de rendimento e 50% de **104** foi recuperado. Porém, para o composto **108**, observou-se degradação sob as condições utilizadas (observação feita utilizando CCD), o que talvez justifique o baixo rendimento obtido (16%) e o não isolamento da

ciclopentenodiona correspondente. O mecanismo proposto para esta reação se baseia na formação do sistema DBU-H₂O e encontra-se no Esquema 1.22. A presença de um grupo retirador de elétrons (NO₂) torna a molécula mais susceptível ao ataque do nucleófilo (OH⁻). Após adição da hidroxila no carbono da carbonila ocorre a abertura do anel da lactona, levando à formação do intermediário **111**, que não foi isolado. A reação de ciclização de **111**, seguida da eliminação do grupo hidroxila em **112**, leva à formação dos compostos **105** ou **106** (Esquema 1.22).



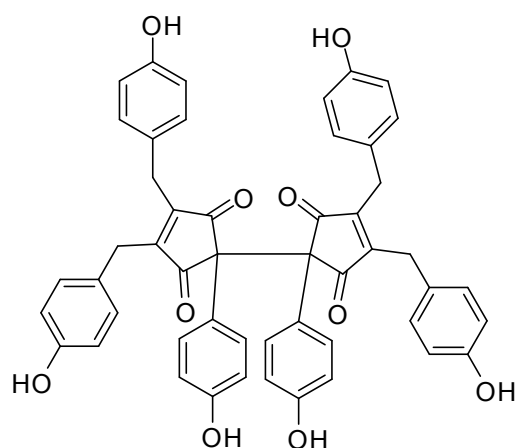
Esquema 1.22 - Proposta para formação dos compostos **105** e **106**.

O esqueleto ciclopent-4-en-1,3-diona está presente em muitos metabólitos produzidos por fungos, bactérias, plantas, algas e cianobactérias (ŠEVČIKOVÁ et al., 2014). Estes compostos, bem como seus análogos

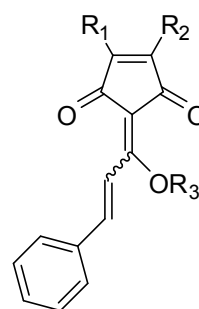
sintéticos, possuem uma ampla variedade de atividades biológicas de interesse farmacêutico. O composto denominado nostotrebina 6 foi isolado da cianobactéria *Nostoc sp.* e apresenta atividade inibitória da acetilcolinesterase e butilcolinesterase comparável à dos medicamentos tacrina e galantamina, ambos utilizados na terapia contra doença de Alzheimer (ZELÍK et al., 2010).

Os compostos coruscanona A e B foram isolados da planta *Piper coruscans* (LI et al., 2004). Coruscanona A apresenta atividade contra *Candida albicans* comparável às atividades da anfotericina B e do fluconazol, inclusive contra biótipos de *Candida albicans* resistentes (LI et al., 2004). Coruscanona B, também isolada da espécie *Piper carniconnectivum* nativa da Amazônia brasileira (FACUNDO et al., 2004), apresenta atividade leishmanicida (PAES-GONÇALVES et al., 2012). Babu et al. (2006) reportaram a síntese de vários análogos dos compostos coruscanona A e B, e alguns deles também apresentaram potente atividade antifúngica. Segundo esses autores, a atividade pode estar relacionada com o anel ciclopentenodiona, que age como aceptor de Michael reagindo com sítios nucleofílicos das enzimas.

Isoladas de diferentes espécies do gênero *Lindera*, as ciclopentenodionas lucidona, metil lucidona, linderona e metil linderona apresentam várias atividades biológicas. Por exemplo, elas inibem a proteína farnesil transferase (relacionada com a atividade oncogênica) e o crescimento de várias linhagens de células cancerígenas (OH et al., 2005). Lucidona possui potente atividade anti-inflamatória, inclusive *in vivo* (WANG et al., 2008), além de possuir propriedades antioxidantes (KUMAR et al., 2013). Metil lucidona inibe a neurodegeneração causada por ativação neurotóxica microglial, sendo considerado um bom candidato a neuroprotetor para uso clínico (CUI et al., 2012). Metil linderona e o derivado **117** inibem a quimase humana, enzima associada a doenças inflamatórias crônicas e cardiovasculares (AOYAMA et al., 2001).



Nostotrebina 6



Coruscanona A: $R_1 = H; R_2 = R_3 = Me$

Coruscanona B: $R_1 = R_3 = H; R_2 = Me$

Lucidona: $R_1 = OMe; R_2 = R_3 = H$

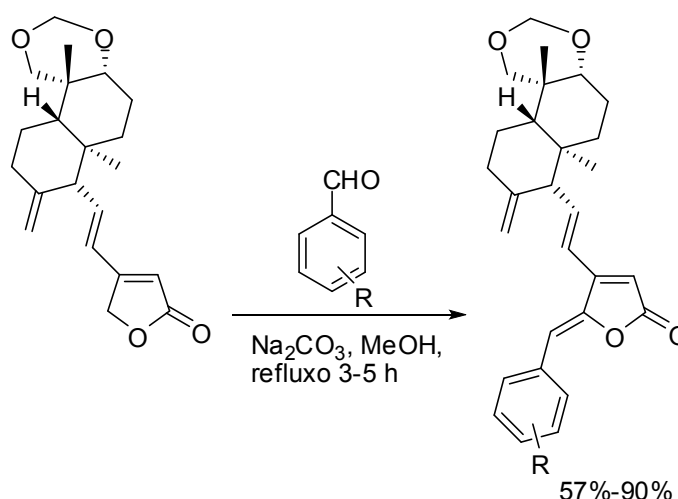
Metil lucidona: $R_1 = OMe; R_2 = H; R_3 = Me$

Linderona: $R_1 = R_2 = OMe; R_3 = H$

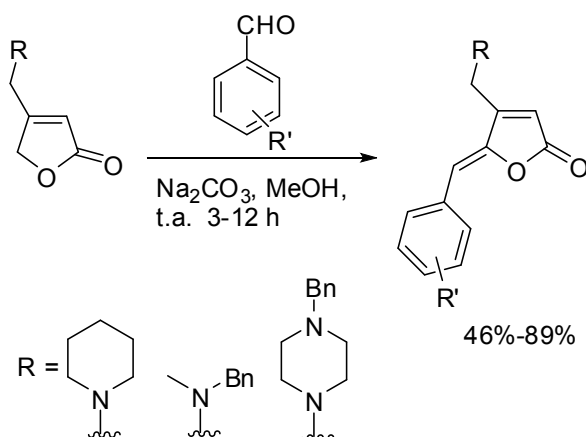
Metil linderona: $R_1 = R_2 = OMe; R_3 = Me$

117: $R_1 = R_2 = H; R_3 = OMe$

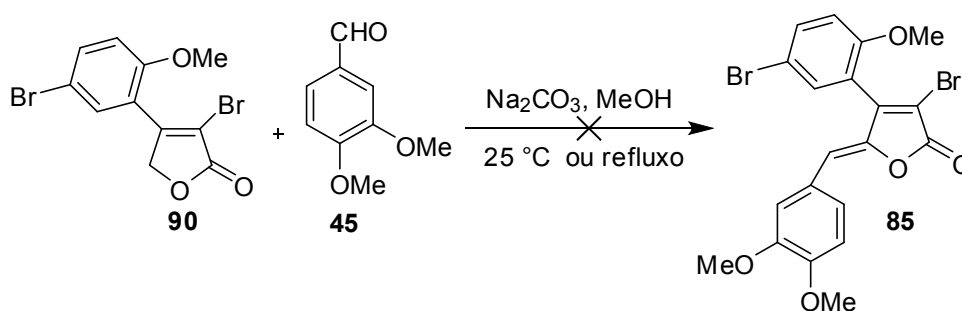
Reações de alquilidenação para síntese de γ -alquilidenobutenolídeos utilizando Na_2CO_3 e MeOH têm sido reportadas (XU et al., 2007; XU et al., 2007, LIU et al., 2013). Por exemplo, no Esquema 1.23, esta metodologia foi aplicada na síntese de derivados do andrografolídeo, com bons rendimentos (57%-97%). Recentemente, o mesmo grupo de pesquisa reportou a síntese de vários γ -alquilidenobutenolídeos utilizando Na_2CO_3 e MeOH, à temperatura ambiente, apresentando igualmente bons resultados (Esquema 1.24) (LIU et al., 2013). Devido aos bons resultados, facilidade e baixo custo desta metodologia, nós optamos por empregá-la na síntese do composto **85** (Esquema 1.25).



Esquema 1.23 - Reação de alquilidenação para síntese de derivados de andrografolídeo (XU et al., 2007).



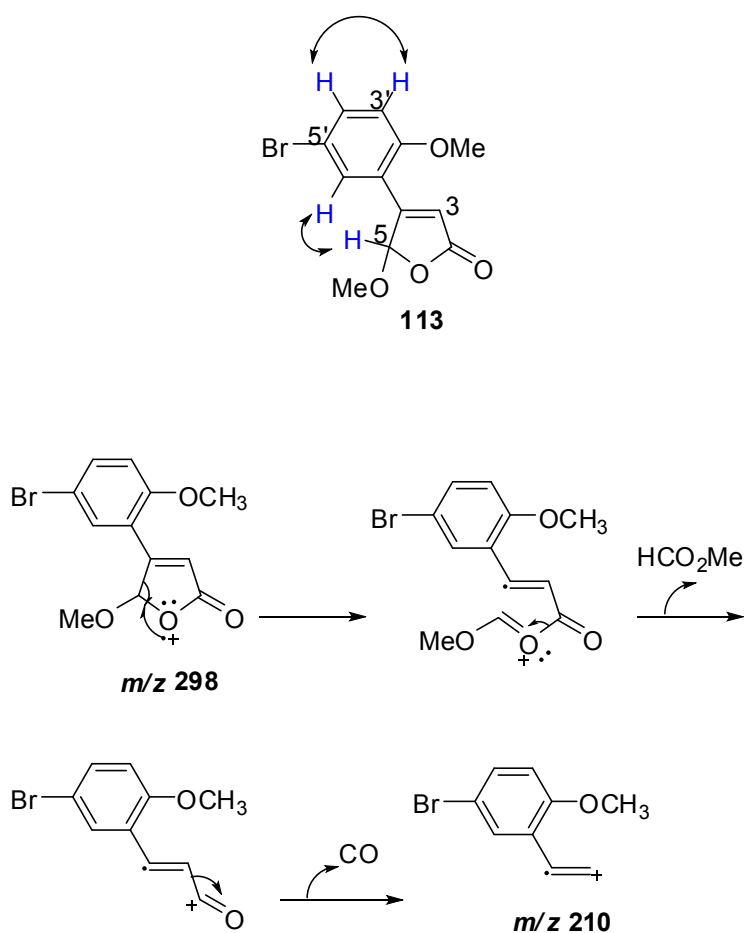
Esquema 1.24 - Reação de aquilidenação para síntese de γ -alquilideno butenolídeos (LI et al., 2013).



Esquema 1.25 - Tentativa de síntese do composto **85**.

A reação de **90** com o aldeído **45**, utilizando Na_2CO_3 e MeOH , sob condições de refluxo ou à temperatura ambiente, levou a formação de um sólido amarelo com R_f diferente do composto **85** (Esquema 1.25). Também, os dados espectroscópicos e espectrométricos (Figuras 1.27-1.31) obtidos para o composto em questão não condizem com as estruturas de **85**, **90** ou **45**. No espectro de massas (Figura 1.28), observa-se a presença de apenas um átomo de bromo ($M^{+\cdot} = 298$ e $M^{+\cdot}+2 = 300$). No espectro de RMN de ^1H (Figura 1.29), os sinais em $\delta = 6,89$ (d, $J = 9,0$ Hz), $\delta = 7,53$ (dd, $J = 9,0$ Hz; $J = 2,4$ Hz) e $\delta = 7,60$ (d, $J = 2,4$ Hz), estão de acordo com os hidrogênios do grupo β -aril. No espectro de RMN de ^{13}C observa-se um sinal referente ao grupo carbonila em $\delta = 171,0$ (Figura 1.30), característico da lactona sem conjugação na posição γ ($\delta < 166,0$ para todos os outros compostos γ -substituídos do presente trabalho) e no espectro no IV, o sinal referente ao

estiramento da carbonila foi observado em 1754 cm^{-1} (Figura 1.27). Estes dados, aliados aos dois sinais de hidrogênio no espectro de RMN de ^1H (Figura 1.29) em $\delta = 6,71$ e $\delta = 6,23$ (com constante de acoplamento de 0,9 Hz), bem como a presença de duas metoxilas, levaram-nos a propor a estrutura de **113**. No mapa de contornos NOESY (Figura 1.31) pôde-se observar correlação entre os hidrogênios H-3' e H-4' e entre os hidrogênios H-6' e H-5, corroborando a estrutura **113**. No mapa de contornos HETCOR (Figura 1.32) foi possível observar todas as correlações carbono-hidrogênio de **113**. Finalmente, um mecanismo de fragmentação para obtenção do pico base (m/z 210) no espectro de massas de **113** foi proposto (Esquema 1.26).



Esquema 1.26 - Proposta mecanística para obtenção do pico do íon molecular (m/z 210).

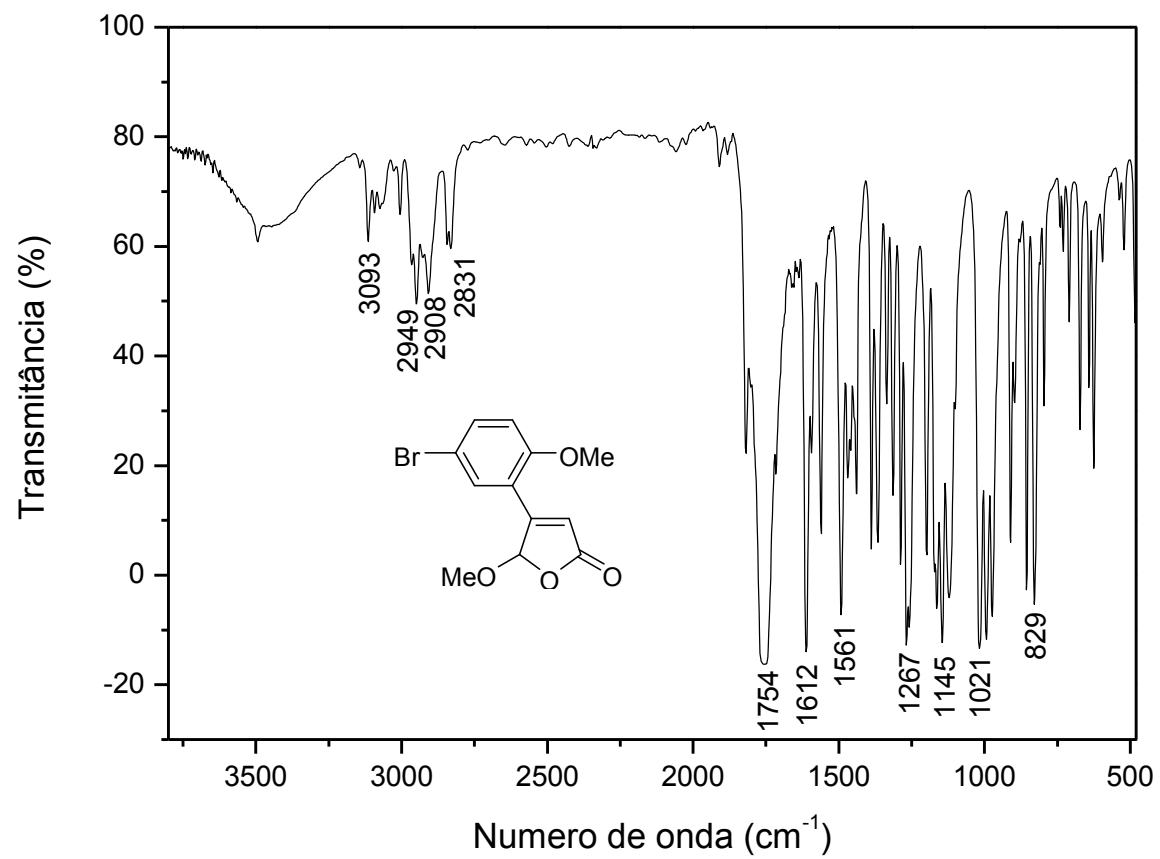


Figura 1.27 - Espectro no IV (KBr) da substância **113**.

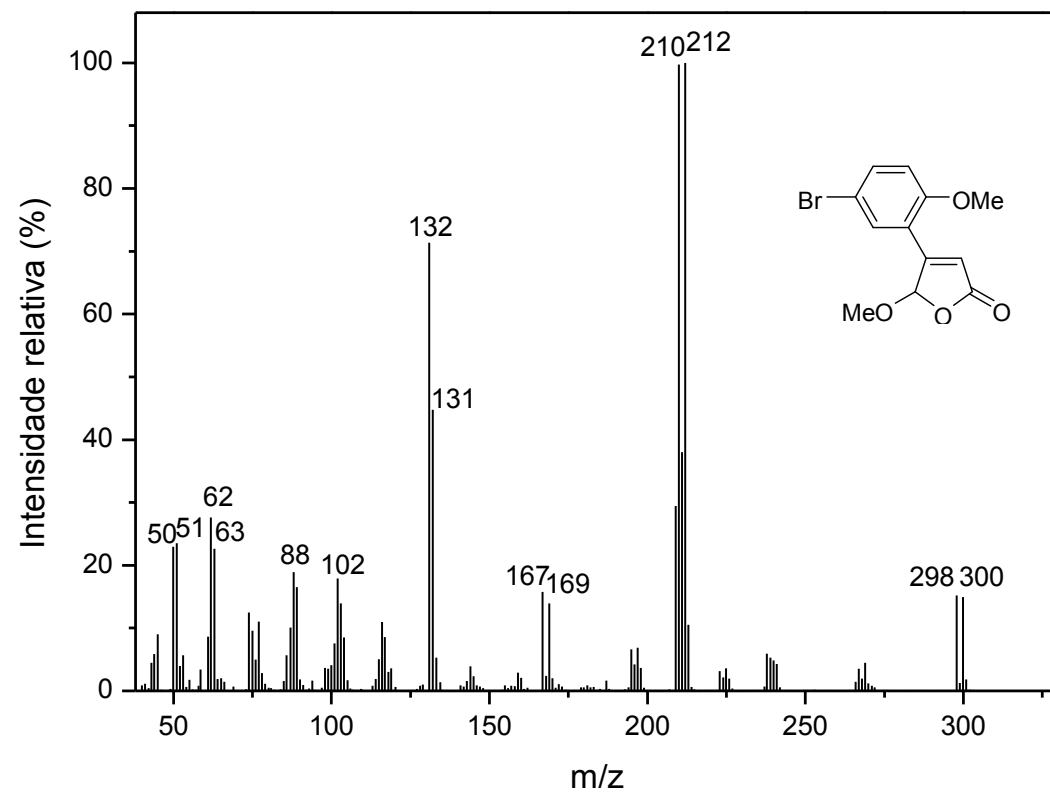


Figura 1.28 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) da substância **113**.

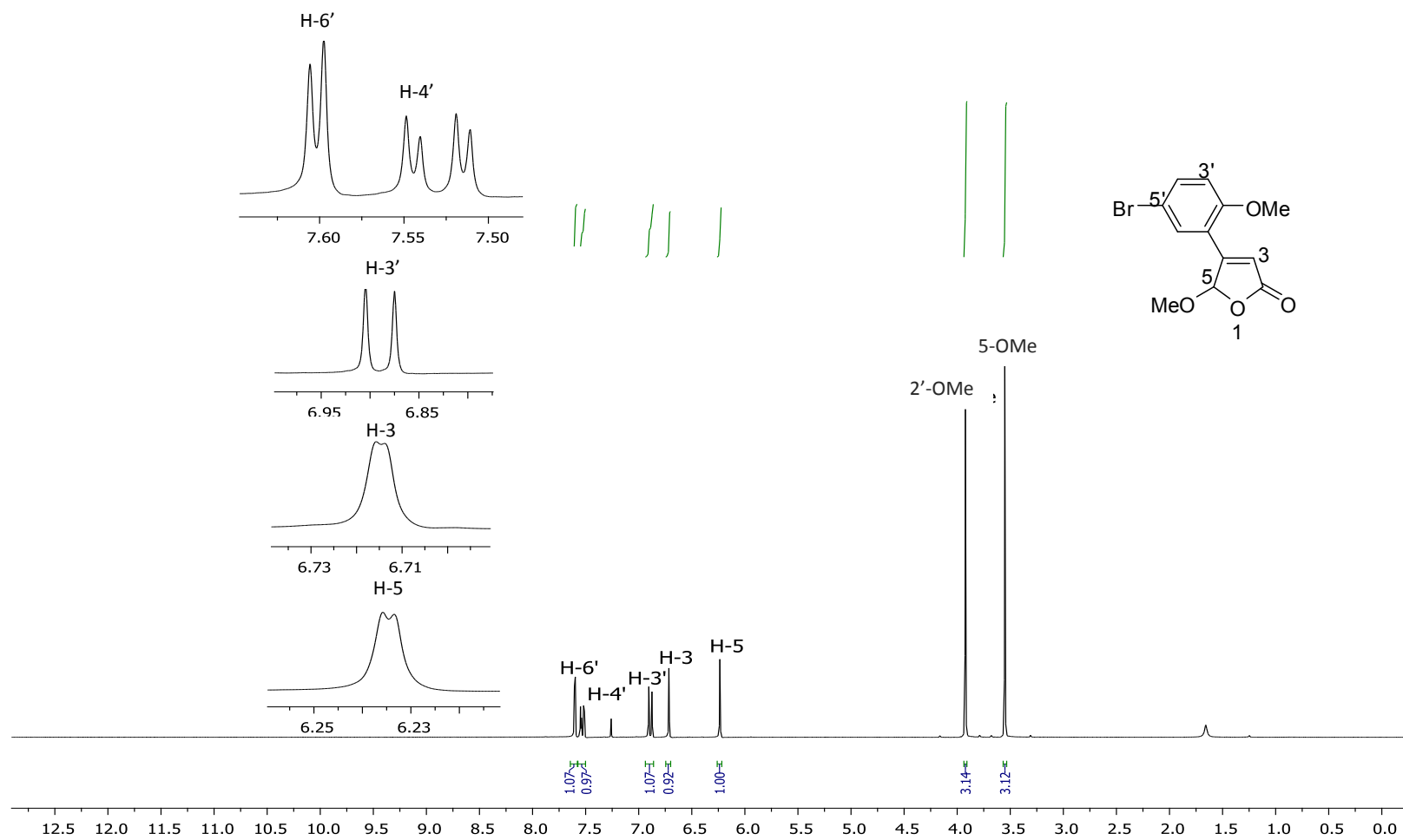


Figura 1.29 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7,27$) da substância **113**.

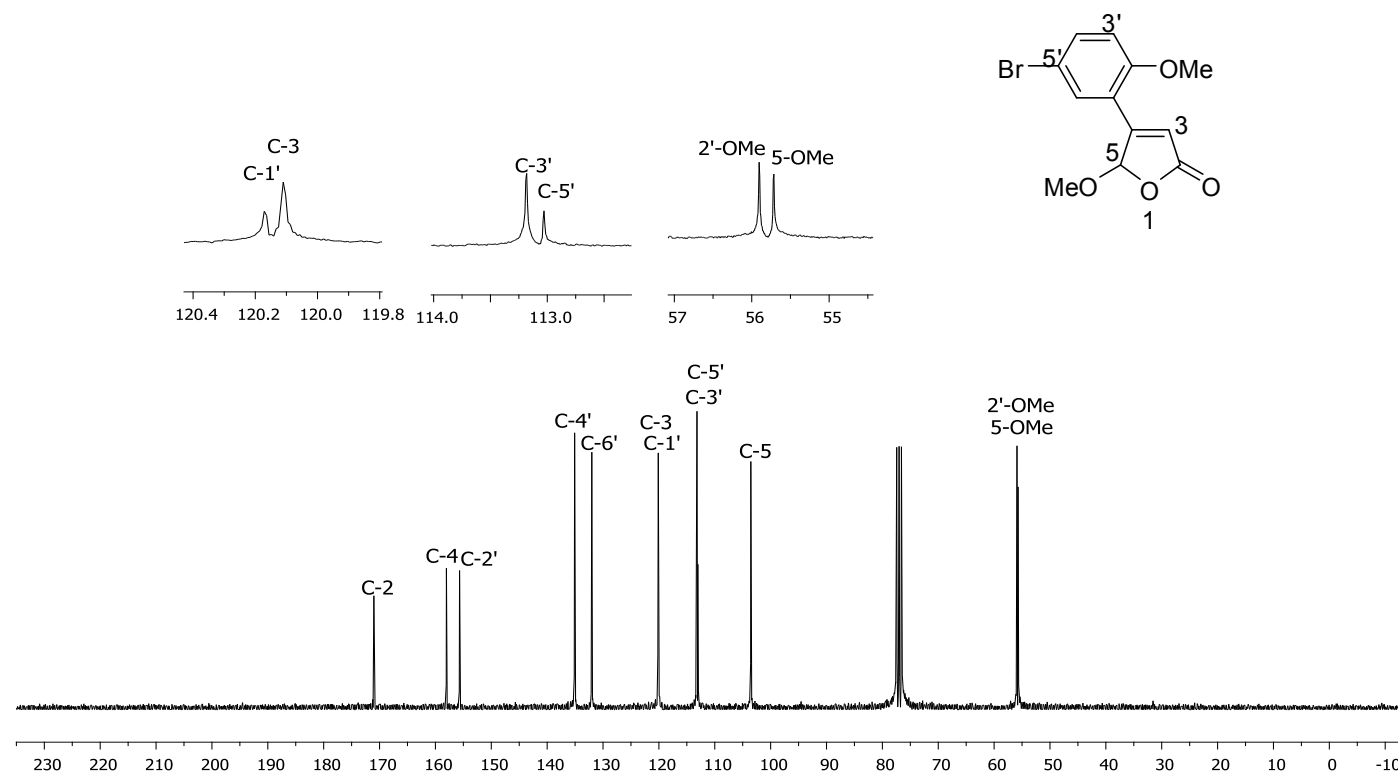


Figura 1.30 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 77,0$) da substância **113**.

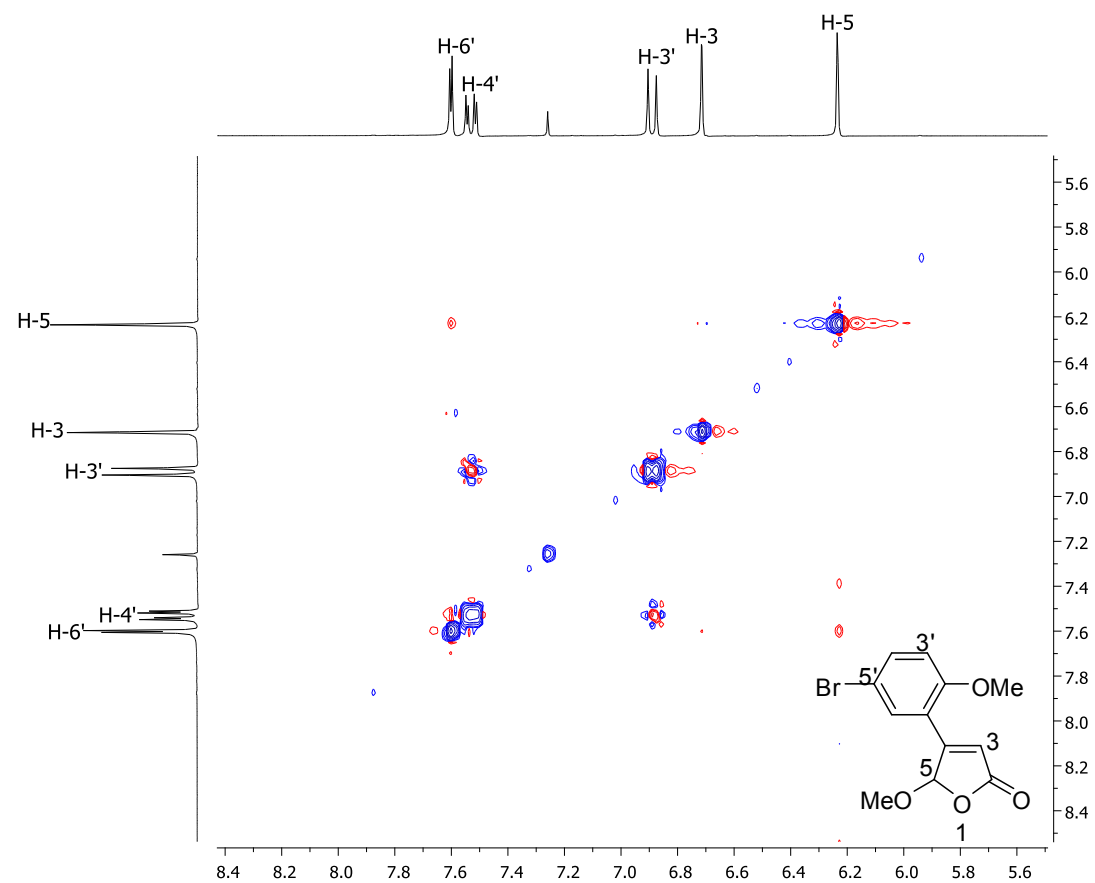


Figura 1.31 - Mapa de contornos NOESY (expandido) da substância **113**.

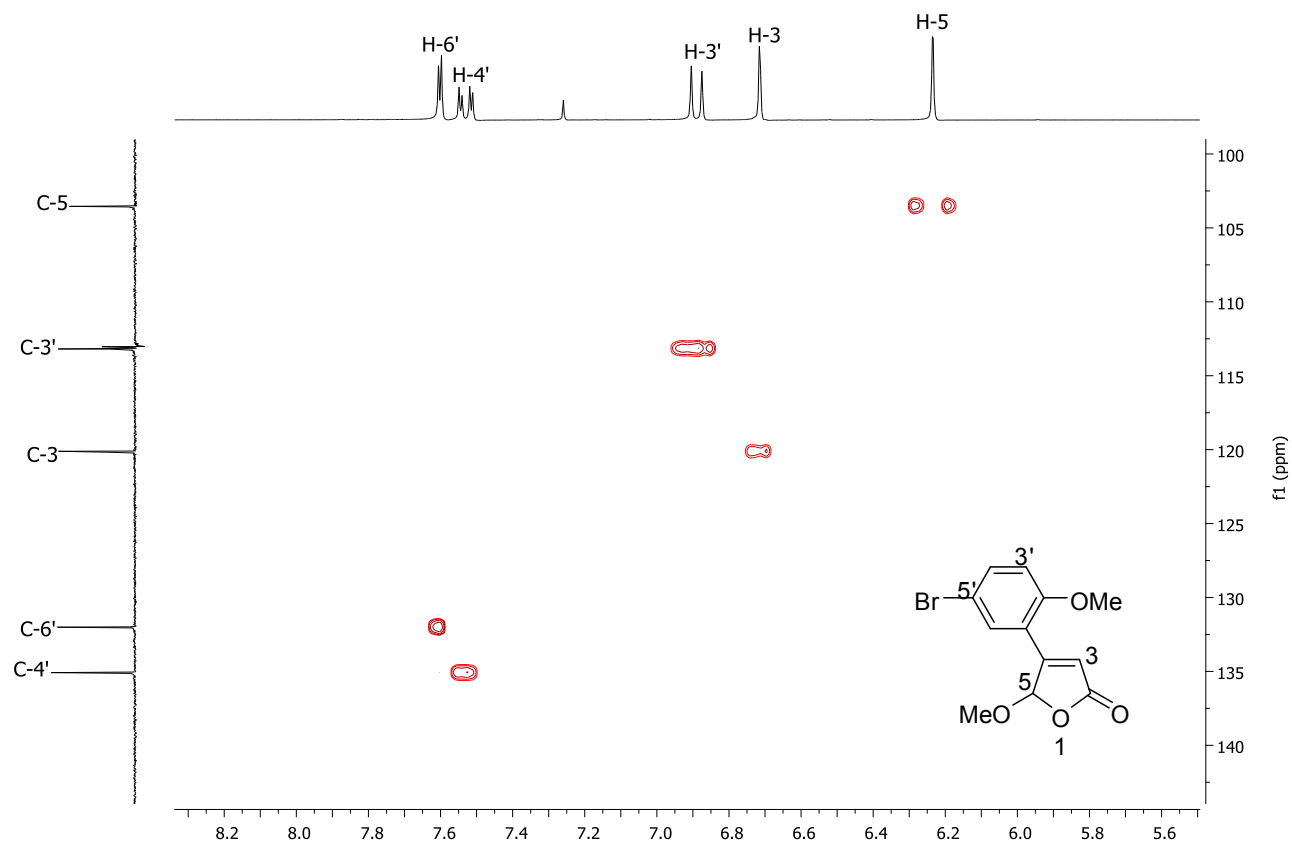
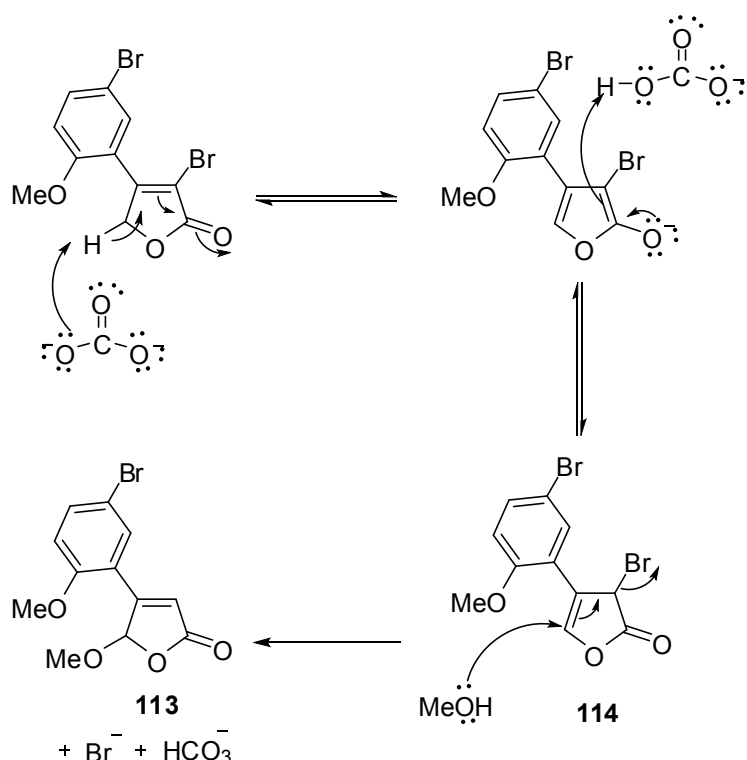


Figura 1.32 - Mapa de contornos HETCOR (expandido) da substância **113**.

Uma proposta mecanística para formação de **113** é apresentada no Esquema 1.27, em que o furan-2-olato gerado *in situ* abstrai um hidrogênio do ânion bicarbonato, formando o composto **114** (não isolado), que então reage com MeOH, em uma reação de substituição, para gerar **113**. Os rendimentos obtidos foram de 61% sob refluxo e 70% utilizando temperatura ambiente.

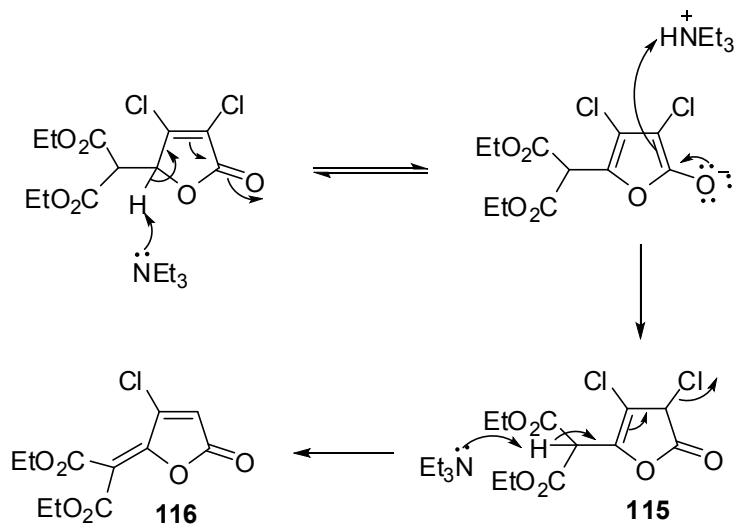


Esquema 1.27 - Proposta mecanística para formação de **113**.

Uma diferença interessante entre os trabalhos de Liu et al. (2013) e Xu et al. (2007) e o presente trabalho (Esquemas 1.23, 1.24 e 1.25), é o fato da lactona de partida não possuir grupo substituinte na posição 3. O bromo é um bom grupo abandonador e a eliminação do mesmo resulta no deslocamento do equilíbrio no sentido de formar **114**, impedindo que o ânion furan-2-olato reaja com o aldeído presente no meio reacional (caso a proposta mecanística apresentada no Esquema 1.26 ocorra de fato).

Zhang et al. (2005) também obtiveram produtos de eliminação a partir de lactonas dicloradas, utilizando DABCO em MTBE com 10% a 20% de THF ou Et_3N em THF. A etapa final, no entanto, envolve uma reação de

eliminação (Esquema 1.28). Neste caso, o hidrogênio removido é consideravelmente ácido, o meio não contém bons nucleófilos para a substituição e há um maior impedimento espacial no carbono eletrofílico de **115** (em relação a **114**), favorecendo, portanto, a formação de **116**.



Esquema 1.28 - Mecanismo proposto por Zhang et al.(2005) para obtenção de **116**.

5. Considerações finais

Este capítulo tratou da síntese de trinta e um novos arilidenobutenolídeos. Destaca-se que as reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura foram altamente regiosseletivas e as reações de alquilidenação foram estereosseletivas, resultando na formação preferencial do isômero Z. Nas reações de alquilidenação com 4-nitrobenzaldeído, o produto majoritário foi a ciclopentenodiona que, como apresentado, foi formada a partir do rubrolídeo correspondente. A utilização dos reagentes Na_2CO_3 e MeOH na etapa de alquilidenação não gerou o rubrolídeo desejado, mas sim o composto **113**, como resultado da adição de metanol à lactona **90** e eliminação do íon brometo.

6. Referências bibliográficas

1. AHN, C-H.; WON, T-H.; KIM, H.; SHIN, J.; OH, K-B. Inhibition of *Candida albicans* isocitrate lyase activity by cadiolides and synoilides from the ascidian *Synoicum* sp. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 23, p. 4099-4101, 2013.
2. AL-LIHAIBI, S. S.; ALARIF, W. M.; ABDEL-LATEFF, A.; N. AYYAD, S-E. N.; ABDEL-NAIM, A. B.; EL-SENDUNY, F. F.; BADRIA, F. A. Three new cembranoid-type diterpenes from Red Sea soft coral *Sarcophyton glaucum*: Isolation and antiproliferative activity against HepG2 cells. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 81, p. 314-322, 2014.
3. AOYAMA, Y.; KONOIKE, T.; KANDA, A.; NAYAC, N.; NAKAJIMAC, M. Total Synthesis of human chymase inhibitor methylinderone and structure-activity relationships of its derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 11, p. 1695-1697, 2001.
4. BABU, K. S.; LI, X-C.; JACOB, M. R.; ZHANG, Q.; KHAN, S. I.; FERREIRA, D.; CLARK, A. M.; Synthesis, antifungal activity, and structure-activity relationships of coruscanone A analogues. Journal of Medicinal Chemistry, v. 49, p. 7877-7886, 2006.
5. BAKER, D. D.; CHU, M.; OZA, U.; RAJGARHIA, V. The value of natural products to future pharmaceutical discovery. Natural Product Reports, v. 24; p. 1225-1244, 2007.
6. BARBOSA, L. C. A.; ROCHA, M. E.; TEIXEIRA, R. R.; MALTHA, C. R. A.; FORLANI, G. Synthesis of 3-(4-Bromobenzyl)-5-(arylmethylene)-5H-furanones and their activity as inhibitors of the photosynthetic electron transport chain. Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 55, p. 8562-8569, 2007.
7. BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J.; PINHEIRO, P. F.; VAREJÃO. J. O. S.; MONTANARI, R. M. Síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de furanonas halogenadas e de compostos análogos aos nostoclídeos. Química Nova, v. 33, p. 2020-2026, 2010.
8. BARBOSA, L. C. A.; TEIXEIRA, R. T.; PINHEIRO, P. F.; MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J. Estratégias para a síntese de γ -alquilidenobutenolídeos. Química Nova, v. 33, p. 1163-1174, 2010.
9. BARBOSA, L. C. A.; VAREJÃO. J. O. S.; PETROLLINO, D.; PINHEIRO, P. F.; DEMUNER, A. J.; MALTHA, C. R. A.; FORLANI, G. Tailoring nostoclíde structure to target the chloroplastic electron transport chain. ARKIVOC, v.5, p. 15-35, 2012.
10. BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; LAGE, M. R.; BARCELOS, R. C.; DONÀ, A.; CARNEIRO, J. W. M.; FORLANI, G. Synthesis of

- rubrolide analogues as new inhibitors of the photosynthetic electron transport chain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 60, p. 10555–10563, 2012.
11. BAUER, A.; BRÖNSTRUP, M. Industrial natural product chemistry for drug discovery and development. *Natural Product Reports*, v. 31, p. 35-60, 2014.
 12. BELLINA, F.; ANSELMi, C.; MARTINA, F.; ROSSI, R. MUcoCHoRIC ACID: A useful synthon for the selective synthesis of 4-aryl-3-chloro-2(5*H*)-furanones, (Z)-4-aryl-5-[1-(aryl)methylidene-3-chloro-2(5*H*)-furanones and 3,4-diaryl-2(5*H*)-furanones. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 2290-2302, 2003.
 13. BELLINA, F.; ANSELMi, C.; ROSSI, R. Total synthesis of rubrolide M and some of its unnatural congeners. *Tetrahedron Letters*, v. 43, p. 2023-2027, 2002.
 14. BELLINA, F.; ANSELMi, C.; STÉPHANE, V.; MANNINA, L.; ROSSI, R. Selective synthesis of (Z)-4-aryl-5-[1-(aryl)methylidene]-3-bromo-2-(5*H*)-furanones. *Tetrahedron*, v. 57, p. 9997-10007, 2001.
 15. BOUKOUVALAS, J.; MALTAIS, F.; LANCHANCE, N. Furanolate-based strategy for sequential 2, 3, 4 - trisubstitution of butenolide: total synthesis of nostoclide I and II. *Tetrahedron Letters*, v. 35, p. 7897-7900, 1994.
 16. BOUKOUVALAS, J.; LANCHANCE, N.; OUELLET, M.; TRUDEAU, M. Facile access to 4-aryl-2(5*H*)-furanones by Suzuki cross coupling: efficient synthesis of rubrolides C and E. *Tetrahedron Letters*, v.39, p.7665-7668, 1998.
 17. BOUKOUVALAS, J.; BELTRÁN, P. P.; LANCHANCE, N.; CÔTÉ, S.; MALTAIS, F.; POULIOT, M. A new, highly stereoselective synthesis of β -unsubstituted (Z)- γ -alkylidenebutenolides using bromine as a removable stereocontrol element. *Synlett*, p. 0219-0222, 2007.
 18. BOUKOUVALAS, J.; MCCANN, L. C. Synthesis of the human aldose reductase inhibitor rubrolide L. *Tetrahedron Letters*, v. 51, p. 4636-4639, 2010.
 19. BREITLING, R.; CENICEROS, A.; JANKEVICS, A.; TAKANO, E. Metabolomics for secondary metabolite research. *Metabolites*, v.3, p. 1076-1083, 2013.
 20. BRÜCKNER, R. The synthesis of γ -alkylidenebutenolides. *Current Organic Chemistry*, v.5, p. 679-718, 2001.
 21. BRÜCKNER, R. The β -elimination route to stereodefines γ -alkylidene butenolides. *Chemical Communications*, p. 141-152, 2001.

22. CARROLL, A. R.; HEALY, P. C.; QUINN, R. J.; TRANTER, C. J. Prunolides A, B, and C: novel tetraphenolic bis-spiroketal from the Australian ascidian *Synoicum prunum*. *Journal of Organic Chemistry*, v. 64, p. 2680-2682, 1999.
23. CACCHI, S.; FABRIZI, G.; GOGGIAMANI, A.; STERRAZZA, A. Palladium-catalyzed reaction of arenediazonium tetrafluoroborates with methyl 4-hydroxy-2-butenate: an approach to 4-aryl butenolides and an expeditious synthesis of rubrolide E. *Synlett*, v.8, p.1277-1280, 2009.
24. CHAVAN, S. P.; PATHAK, A. B.; PANDEY, A.; KALKOTE, U. R. Short and efficient synthesis of rubrolide E. *Synthetic Communications*, v. 37, p. 4253-4263, 2007.
25. CLAYDEN, J.; GREEVS, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. *Organic chemistry*, 1st ed, New York: Oxford University Press. 2001. 1512p.
26. COTA, J.; CHIMENTAO, R.; SUEIRAS, J.; MEDINA, F. The DBU-H₂O complex as a new catalyst for aldol condensation reactions. *Catalysis Communications*, v.9, p. 2090-2094, 2008.
27. CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1830, p. 3670-3695, 2013.
28. CRIMMINS, M. T.; BROWN, B. H.; PLAKE, H. R. An intramolecular Diels-Alder approach to the eunicellins: enantioselective total syntheses of ophirin B and astrogorgin. *Journal of the American Chemical Society*, v.128, p.1371-1378, 2006.
29. CUNHA, S. OLIVEIRA, C. C. Aplicações sintéticas do ácido mucobromico e da 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona. *Química Nova*, v. 34, p. 1425-1438, 2011.
30. CUI, Y.; WU, J.; JUNG, S.-C.; KIM, G.-O.; KO, R. K.; LEE, H.-J.; YOO, E.-S.; KANG, H.-K.; SUK, K.; EUN, S.-Y. Neuroprotective effect of methyl lucidone against microglia-mediated neurotoxicity. *European Journal of Pharmacology*, v. 690, p. 4-12, 2012.
31. DAYAN F. E.; CANTRELL, C. L.; DUKE, S. O. Natural products in crop protection. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 17, p. 4022-4034, 2009.
32. FACUNDO, V. A.; SÁ, A. L.; SILVA, S. A. F.; MORAIS, S. M.; MATOS, C. R. R.; BRAZ-FILHO, R. Three new natural cyclopentenone derivatives from *Piper carniconnectivum*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 15, p. 140-145, 2004.

33. GERWICK, B. C.; SPARKS, T. C. Natural products for pest control: an analysis of their role, value and future. *Pest Management Science*, v. 70, p. 1169-1185, 2014.
34. HIRABAYASHI, K.; MORI, A.; KAWASHIMA, J.; SUGURO, M.; NISHIHARA, Y.; HIYAMA, T. Palladium-catalyzed cross-coupling of silanols, silanediols, and silanetriols promoted by silver(I) oxide. *The Journal of Organic Chemistry*, 65, p. 5342-5349, 2000.
35. KAR, A.; ARGADE, N. P. A. Facile synthesis of rubrolide E. *Synthesis*, v. 14, p. 2284-2286, 2005.
36. KHALIL, M. S. Abamectin and azadirachtin as eco-friendly promising biorational tools in integrated nematodes management programs. *Journal of Plant Pathology & Microbiology*, v. 4, p. 2-7, 2013.
37. KHERA, A. R.; HUSSAIN, M.; HUNG, N. T.; ELEYA, N.; FEISTA, H.; VILLINGER, A.; LANGER, P. Regioselective arylation and alkynylation of 2,3-dibromo-1*H*-inden-1-one by Suzuki-Miyaura and Sonogashira cross-coupling reactions. *Helvetica Chimica Acta*, v. 95, p. 469-482, 2012.
38. KUMAR, K. J. S.; YANG, H-L.; TSAI, Y-C.; HUNG, P-C.; CHANG, S-H.; LO, H-W.; SHEN, P-C.; CHEN, S-C.; WANG, H-M.; WANG, S-Y.; CHOU, C. W.; HSEU, Y-C. Lucidone protects human skin keratinocytes against free radical-induced oxidative damage and inflammation through the up-regulation of HO-1/Nrf2 antioxidant genes and down-regulation of NF- κ B signaling pathway. *Food and Chemical Toxicology*, v. 59, p. 55-66, 2013.
39. KUMAR, S.; GARG, R.; KABRA, A. Review on butenolides. *WJPRT*, v. 1, p. 131-142, 2013.
40. LENNOX, A. J. J.; LLOYD-JONES, G. C. Transmetalation in the Suzuki-Miyaura coupling: the fork in the trail. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 52, p. 7362-7370, 2013.
41. LENNOX, A. L. L.; LLOYDE-JONES, G. C. Selection of boron reagents for Suzuki-Miyaura coupling. *Chemical Society Reviews*, v. 43, p. 412-443, 2014.
42. LI, X-C.; FERREIRA, D.; JACOB, M. R.; ZHANG, Q.; KHAN, S. I.; ELISOHLY, H. N.; NAGLE, D. G.; SMILLIE, T. J.; KHAN, I. A.; WALKER, L. A.; CLARK, A. M. Antifungal cyclopentenones from *Piper coruscans*. *Journal of the American Chemical Society*, v. 126, p. 6872-6873, 2004.
43. LIPTON, M. F.; SORENSEN, C. M.; SADLER, A. C.; SHAPIRO, R. H. A convenient method for the accurate estimation of concentrations of

- alkyllithium reagentes. Journal of Organometallic Chemistry, v. 186, p. 155-158, 1980.
44. LIU, G-Z.; GUAN, Y-B.; WU, Y.; LIU, H-M. Synthesis and biological evaluation of novel γ -alkylidene butenolides. Journal of Chemistry, p. 1-8, 2013.
 45. LU, X.; HUANG, X.; MA, S. A convenient synthesis of γ -(Z)-alkylidene butenolides. Tetrahedron Letters, v. 34, p. 5993-5966, 1993.
 46. MANZANARO, S.; SALVÁ, J.; DE LA FLUENTE, J. A.; Phenolic marine natural products as aldose reductase inhibitors. Journal of Natural Product, v. 69, p.1485-1487, 2006.
 47. MIAO, S.; ANDERSEN, R. J. Rubrolides A-H, metabolites of the colonial tunicate *Ritterella rubra*. Journal of Organic Chemistry, v. 56, p. 6275-6280, 1991.
 48. MURTHY, S. N.; MADHAV, B.; KUMAR, V.; RAO, R.; NAGESWAR, Y. V. D. Facile and efficient synthesis of 3,4,5-substituted furan-2(5H)-ones by using β -cyclodextrin as reusable catalyst. Tetrahedron, v. 65, p. 5251-5256, 2009.
 49. NEGISHI, E.; KOTORA, M. Regio- and stereoselective synthesis of γ -alkylidenebutenolides and related compounds. Tetrahedron, v. 53, p. 6707-6738, 1997.
 50. OH, H-M.; CHOI, S-K.; LEE, J. M.; LEE, S-K.; KIM, H-Y.; HAN, D. C.; KIM, H-M.; SONA, K-H.; KWONA, B-M. Cyclopentenediones, inhibitors of farnesyl protein transferase and anti-tumor compounds, isolated from the fruit of *Lindera erythrocarpa* Makino. Bioorganic & Medicinal Chemistry, v. 13, p. 6182-6187, 2005.
 51. ORTEGA, M. J.; ZUBÍA, E.; OCAÑA, J. M.; NARANJO, S.; SALVÁ, J. New rubrolides from the ascidian *Synoicum blochmanni*. Tetrahedron, v. 56, p. 3963-3967, 2000.
 52. PAES-GONÇALVES, H.; FACUNDO, V. A.; SANTOS, D. M. F.; SILVA, A. G. C.; BALLICO, L. J.; LIMA, D. K. S.; STÁBELI, R. G.; SILVA-JARDIM, I. The leishmanicidal activity of a cyclopentenedione derivative isolated from the roots of a native Amazonian pepper (*Piper carniconnectivum*). Revista Brasileira de Farmacognosia, v.22, p. 1018-1023, 2012.
 53. PEARCE, A. N.; CHIA, E. W.; BERRIDGE, M. V.; MAAS, E. W.; PAGE, M. J.; WEBB, V. L.; HARPER, J. L.; COPP, B. R. *E/Z*-Rubrolide O, an anti-inflammatory halogenated furanone from the New Zealand ascidian *Synoicum* n. sp. Journal of Natural Products, v. 70, p. 111-113, 2007.

54. PEREIRA, U. A.; BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J.; MASOOD, M. A.; PIMENTA, A. L. γ -Alkylidene- γ -lactones and isobutylpyrrol-2(5*H*)-ones analogues to rubrolides as inhibitors of biofilm formation by Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, p. 1052–1056, 2014.
55. PEREIRA, U. A.; BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J.; MASOOD, M. A.; PIMENTA, A. L. Inhibition of *Enterococcus faecalis* biofilm formation by highly active lactones and lactams analogues of rubrolides. *European of Medicinal Chemistry*, v. 82, p. 127–138, 2014.
56. PETTIT, G. R.; GREALISH, M. P.; JUNG, K.; HARMEL, E.; PETTIT, R. K.; CHAPUT, J. C.; SCHMIDT, J. M. Antineoplastic agents. 465. Structural modification of resveratrol: Sodium reverastatin phosphate. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 45, p. 2534-2542, 2002.
57. PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. Purification of laboratory chemicals. 3rd ed., Londres: Butterworth-Heinemann Ltd., 1994. 340p.
58. PRIM, D.; FUSS, A.; KIRSCH, G.; SILVA, A. M. S. Synthesis and stereochemistry of β -aryl- β -haloacroleins: useful intermediates for the preparation of (*Z*) and (*E*)-2-en-4-ynecarbaldehydes and for the synthesis of rubrolides. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, p. 1175-1180, 1999.
59. PRETSCH, E.; SIMON, W.; SEIBL, J.; CLERC, T. Tables of spectral data for structure determination of organic compounds, 2nd ed., Berlin: Springer-Verlag. 1989.
60. RICHARDSON, A. D.; IRELAND, C. M. A profile of the in vitro antitumor activity of lissoclinolide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v.195, p. 55-61, 2004.
61. SENTHILRAJA, P.; SUNIL K. S.; KATHIRESAN K. Potential of mangrove derived compounds against dihydrofolate reductase: An *in-silico* docking study. *Journal of Computational Biology and Bioinformatics Research*, v. 4, p. 3-27, 2012.
62. ŠEVČIKOVA, Z.; POUR, M.; NOVAK, D.; ULRICHOVA, J.; VACEK, J. Chemical properties and biological activities of cyclopentenones: a review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 14, p. 322-331, 2014.
63. SIKORSKA, J.; PARKER-NANCE, S.; DAVIES-COLEMAN, M. T.; VINING, O. B.; SIKORA, A. E.; MCPHAIL, K. L. Antimicrobial rubrolides from a south african species of *Synoicum* tunicate. *Journal of Natural Products*, v. 75, p. 1824–1827, 2012.

64. SMITH, C. J.; HETTICH, R. L.; JOMPA, J.; TAHIR, A.; BUCHANAN, M. V.; IRELAND, C. M. Cadiolides A and B, new metabolites from an ascidian of the genus *Botryllus*. *Journal of Organic Chemistry*, v. 63, p. 4147-4150, 1998.
65. STRAND, M.; CARLSSON, M.; UVELL, H.; ISLAM, K.; EDLUND, K.; CULLMAN, I.; ALTERMARK, B.; MEI, Y.; ELOFSSON, M.; WILLASSEN, N.; WADELL, G.; ALMQVIST, F. Isolation and characterization of anti-Adenoviral secondary metabolites from marine actinobacteria. *Marine Drugs*, v.12, p. 799-821, 2014.
66. TALE, N. P.; SHELKE, A. V.; TIWARI, G. B.; THORAT, P. B.; KARADE, N. N. New concise and efficient synthesis of rubrolides C and E via intramolecular Wittig reaction. *Helvetica Chimica Acta*, v. 95, p. 852-857, 2012.
67. TAN, H.; ZHENG, C.; LIU, Z.; WANG, D. Z. Biomimetic total synthesis of linderaspiron A and Bi-linderaspiro and revisions of their biosynthetic pathways. *Organic Letters*, v. 13, p. 2192-2195, 2011.
68. TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; ROCHA, M. E.; BEZERRA, D. P.; COSTA-LOTUFO, L. V.; PESSOA, C.; MORAES, M. O. Synthesis and cytotoxic activity of some 3-benzyl-5-arylidenefuran-2(5*H*)-ones. *Molecules*, v. 12, p. 1101-1116, 2007.
69. TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A.; FORLANI, G.; PILÓ-VELOSO, D.; CARNEIRO, J. W. M. Synthesis of photosynthesis-inhibiting nostoclides analogues. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 56, p. 2321-2329, 2008.
70. TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A.; CARNEIRO, J. W. DE M.; CORRÊA, R. S.; ELLENA, J.; DORIGUETTO, A. C. Synthesis, structural characterization and conformational aspects of nostoclides analogues. *Journal of Molecular Structure*, v. 917, p. 1-9, 2009.
71. TEIXEIRA, R. R.; PINHEIRO, P. F.; BARBOSA, L. C. A.; CARNEIRO, J. W. M.; FORLANI, G. QSAR modeling of photosynthesis-inhibiting nostoclides derivatives. *Pest Management Science*, v. 66, p.196-202, 2010.
72. TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A.; KABESHOV, M. A.; MALTHA, C. R. A.; CORRÊA, R. S.; DORIGUETTO, A. C. NMR and X-ray structural characterization and conformational aspects of fluorinated (5*Z*)-3-benzyl-5-arylidenefuran-2(5*H*)-ones. *Journal of Molecular Structure*, v. 1075, p. 53-62, 2014.
73. TORBOG, C.; BELLER, M. Recent applications of palladium-catalyzed coupling reactions in the pharmaceutical, agrochemical, and fine chemical industries. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v. 351, p. 3027-3043, 2009.

74. WANG, S-Y.; LAN, X-Y.; XIAO, J-H.; YANG, J-C.; KAO, Y-T.; CHANG, S-T. Antiinflammatory activity of *Lindera erythrocarpa* fruits. *Phytotherapy Research*, v. 22, p. 213–216, 2008.
75. WANG, W.; KIM, H.; NAM, S-J.; RHO, B. J.; KANG H. Antibacterial butenolides from the korean tunicate *Pseudodistoma antinboja*. *Journal of Natural Products*, v. 75, p. 2049–2054, 2012.
76. WANG, T.; JIANG, Y.; MA, K-X.; LI, Y-Q.; HUANG, R.; XIE, X-S.; WU, S-H. Two new butenolides produced by an actinomycete *Streptomyces* sp. *Chemistry & Biodiversity*, v. 11, p. 929- 933, 2014.
77. WU, J.; ZHU, Q.; WANG, L.; FATHI, R.; YANG, Z. Palladium-catalyzed Cross-Coupling reactions of 4-tosyl-2(5*H*)-furanone with boronic Acids: a facile and efficient route to generate 4-substituted 2(5*H*)-furanones. *Journal of Organic Chemistry*, v. 68, p. 670-673, 2003.
78. XU, H-W.; LIU, G-Z.; DAI, G-F.; WU, C-L.; LIU, H-M. Modification 15-alkylidene andrographolide derivatives as alpha-glucosidase inhibitor. *Drug Discoveries & Therapeutics*, v. 1, p. 73-77, 2007.
79. XU, H-W.; WANG, J-F.; LIU, G-Z., HONG, G-F.; LIU, H-M. Facile synthesis of γ -alkylidenebutenolides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 5, p. 1247-1250, 2007.
80. XU, H-W.; XU, C.; FAN, Z-Q.; ZHAO, L-J.; LIU, H-M. A facile synthesis, antibacterial activity of pulvinone and its derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 23, 737–739, 2013.
81. ZHANG, J.; DAS SARMA, K.; CURRAN, T. T. Efficient formation of novel and versatile building blocks from mucohalic acids: new substitute for tetronic acid and γ -alkylidenebutenolide. *Tetrahedron Letters*, v. 46, p. 6433-6436, 2005.
82. ZHANG, R.; ISKANDER, G.; SILVA, P.; CHAN, D.; VIGNEVICH, V.; NGUYEN, V.; BHADBHADE, M.; BLACK, D. S.; KUMAR, N. Synthesis of new aryl substituted furan-2(5*H*)-ones using the Suzuki-Miyaura reaction. *Tetrahedron*, v.67, p. 3010-3016, 2011.
83. ZELÍK, P.; LUKEŠOVÁ, A.; ČEJKA, J.; BUDĚŠÍNSKÝ, M.; HAVLÍČEK, V.; ČEGAN, A.; KOPECKÝ, J. Nostotrebin 6, a bis(cyclopentenedione) with cholinesterase inhibitory activity isolated from *Nostoc* sp. str. Lukešová 27/97. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 25, p. 414–420, 2010.
84. ZHU, T.; CHEN, Z.; LIU, P.; WANG, Y.; XIN, Z.; ZHU, W. New rubrolides from the marine-derived fungus *Aspergillus terreus* OUCMDZ-1925. *The Journal of Antibiotics*, v. 67, p. 315–318, 2014.

CAPÍTULO 2

NOVOS INIBIDORES DO TRANSPORTE DE ELÉTRONS NA FOTOSSÍNTESE ANÁLOGOS AOS RUBROLÍDEOS

1. Introdução

O aumento contínuo da população mundial traz consigo a demanda pelo aumento na produtividade agrícola. Mesmo para um país como o Brasil, que dispõe de grandes extensões de terras agricultáveis, o aumento na produtividade agrícola tem causado pressão pela expansão das fronteiras agrícolas, comprometendo áreas de ecossistemas naturais e, por consequência, a biodiversidade. Para aumentar a produção agrícola sem expandir as áreas de plantio, o controle de pragas e doenças pelo uso de agroquímicos assume um papel ainda mais importante. Neste contexto, o desenvolvimento de novos compostos químicos, que sejam capazes de exercerem seus efeitos em pequenas concentrações, de atuar por mecanismos de ação ainda não explorados e apresentar comportamento ecotoxicológico benigno, assume um papel de fundamental importância (HÜTER, 2011).

As plantas daninhas figuram entre as principais pragas causadoras de prejuízos agrícolas. O controle químico pelo uso de herbicidas tem sido o principal método de manejo destas plantas. Como reflexo da importância do controle de plantas daninhas para assegurar o rendimento agrícola, o uso de herbicidas vem aumentando em todo o mundo, tendo crescido 39%, em termos do mercado, no período de 2002 a 2011 (GIANESSI, 2013). No que se refere ao mercado brasileiro a venda de herbicidas correspondeu a 32% do total de vendas de defensivos agrícolas em 2012, correspondendo a US\$ 3,135 bilhões (SINDIVEG, 2013).

As perdas causadas por plantas daninhas têm sido agravadas pelo surgimento de biótipos resistentes aos herbicidas disponíveis no mercado (Figura 2.1). Já foram registrados casos de resistência a 21 dos 25 modos de ação conhecidos (HEAP, 2014). Atualmente, há 404 casos registrados de biótipos resistentes a um único mecanismo de ação herbicida (Figura 2.1), sendo que 133 casos são de resistência aos inibidores da acetolactato sintase (ALS). Em termos de resistência múltipla (a mais de um sítio de ação), foram registradas 220 espécies de plantas (HEAP, 2014). Diante

deste panorama, a busca por novos herbicidas constitui uma necessidade cada vez mais urgente.

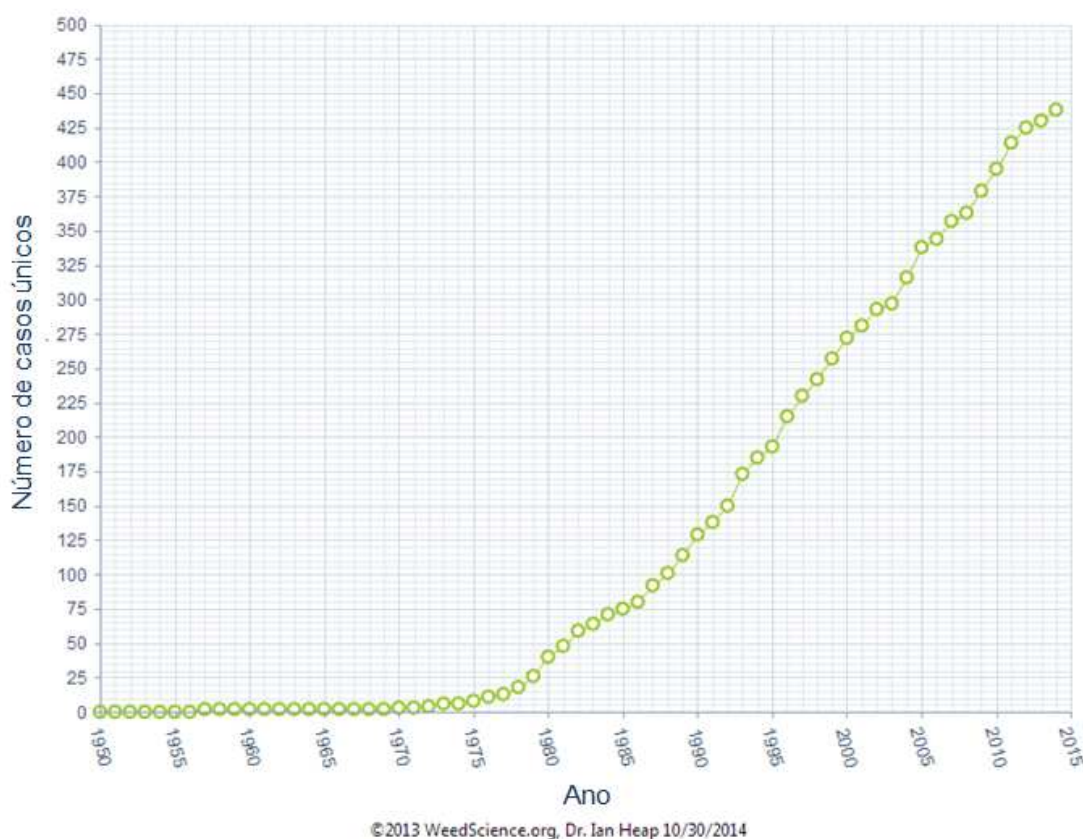


Figura 2.1 - Aumento cronológico do número de espécies de plantas daninhas resistentes por mecanismo de ação herbicida (HEAP, 2014II).

Inibidores da fotossíntese constituem uma das principais classes de herbicidas, destacando-se pela importância no cenário agrícola nacional e mundial (SAMPAIO et al., 2012, DAYAN et al., 2010). Sendo assim, os estudos dos mecanismos de ação que resultam na inibição da fotossíntese são importantes na busca por novos herbicidas (HALL & RAO, 1995).

1.1. Inibidores da fotossíntese

A fotossíntese é um processo sequencial altamente organizado, que envolve a biossíntese de moléculas orgânicas a partir de compostos inorgânicos dirigido pela luz, sendo realizado por algas, plantas superiores e certos tipos de bactérias (PARMAR et al., 2013). Os pigmentos responsáveis por captar a energia luminosa são as clorofilas, pigmentos localizados em organelas denominadas cloroplastos (Figura 2.2) (HALL & RAO, 1995). Os cloroplastos possuem um sistema de membranas internas denominadas tilacóides, que dispõem de forma empilhada em uma estrutura chamada *grana*. Esta estrutura é envolta por uma matriz chamada *estroma*, onde os cloroplastos estão envoltos por uma dupla membrana (envelope). Cada *grana* está conectada por *lamelas do estroma*. As reações do fotossistema II (FSII) ocorrem predominantemente no *grana* e do fotossistema I (FSI) nas *lamelas do estroma*. O espaço entre a dupla membrana dos tilacóides é conhecido como *lúmen* e durante o transporte de elétrons fotossintético, prótons do estroma são transferidos para este espaço e são usados na síntese de ATP (Figura 2.2) (HALL & RAO, 1995).

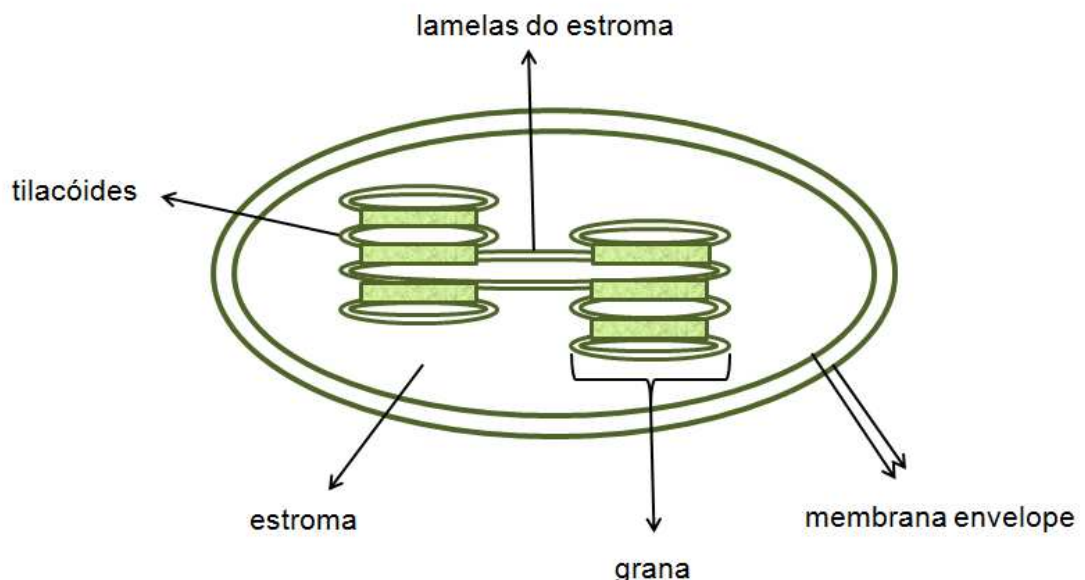


Figura 2.2 - Diagrama simplificado da estrutura do cloroplasto.

A Figura 2.3 apresenta um diagrama simplificado, mostrando os produtos majoritários da fotossíntese. A fase luminosa da fotossíntese envolve a produção de NADPH_2 , O_2 e formação de ATP, que é acoplada ao fluxo de elétrons da água para NADP. A fase escura envolve a conversão de CO_2 em carboidratos, utilizando ATP e NADPH_2 produzidos na fase luminosa (HALL & RAO, 1995).

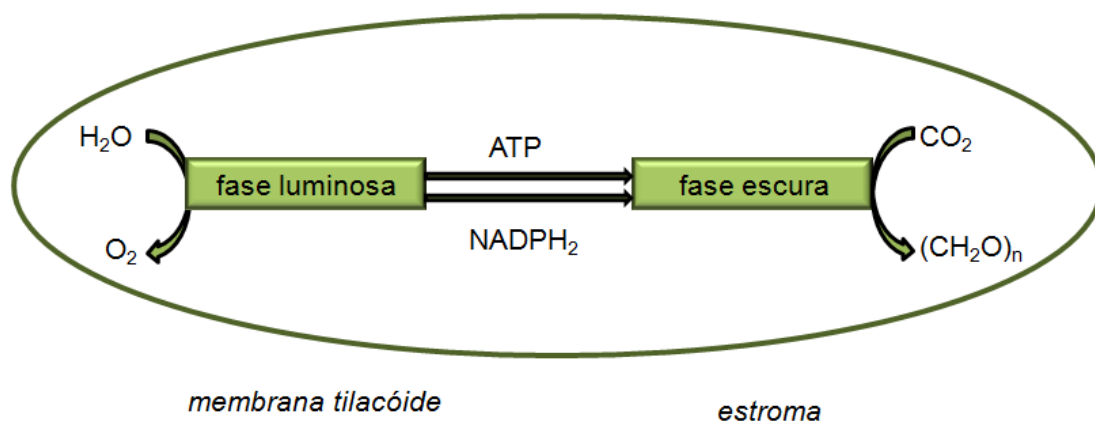


Figura 2.3 - Diagrama simplificado da fotossíntese.

Os herbicidas comerciais inibidores da fotossíntese atuam ou no fotossistema I (Ex. Paraquat) ou no fotossistema II (Ex. Atrazina, diuron e ioxinil) (MALLORY-SMITH & JR RETZINGER, 2003). Todos estes herbicidas inibem a síntese de ATP.

1.1.1. Inibidores da fosforilação

A produção de ATP em cloroplastos é denominada fosforilação e pode ocorrer via processo cíclico e acíclico. No primeiro, a síntese de ATP envolve transferência de elétrons com evolução de O_2 a partir da água e formação de NADPH_2 a partir de NADP. O segundo envolve um ciclo de elétrons, transportados por carreadores, e somente ATP é formado. A síntese de ATP

a partir de ADP e P_i é catalisada pelo complexo de proteínas denominado ATP sintase ou fator de acoplamento (CF) (Figura 2.4) (ARNON et al., 1961).

Alguns dos transportadores de elétrons envolvidos na fosforilação são: clorofila *a*; feofitina; quinonas (Q); citocromos *b* e *f*, centros Fe-S; plastocianinas; ferridoxina; flavoproteína FNR. Eles estão organizados em três complexos nas membranas dos cloroplastos: fotossistema II, complexo citocromo *b₆/f* (Cit *b₆f*) e fotossistema I. Plastoquinonas, plastocianinas (PC) e ferridoxina são transportadores móveis (HALL & RAO, 1995).

No fotossistema II ocorre a formação de oxigênio a partir da oxidação da água com redução da plastoquinona (PQ) (Figura 2.4). Durante este processo, prótons são transferidos para o sítio lumenal e utilizados na síntese de ATP. O fotossistema I catalisa a transferência de elétrons da plastocianina reduzida para ferridoxina (Fd), reduzindo $NADP^+$ a NADPH (Figura 2.4) (HALL & RAO, 1995).

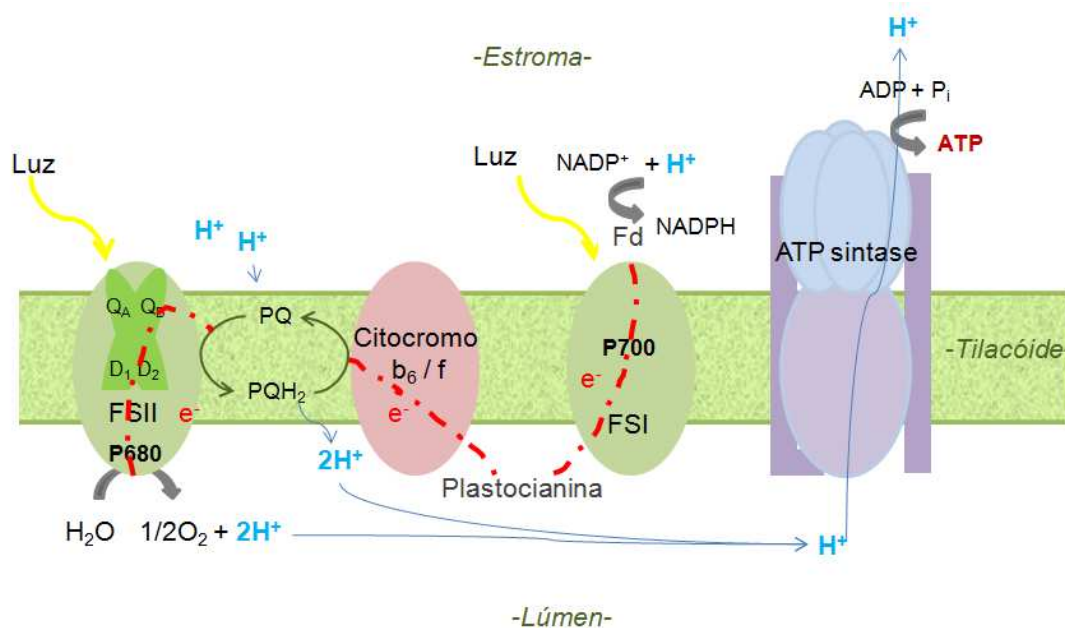
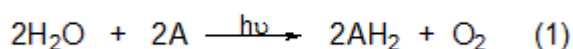


Figura 2.4 - Diagrama simplificado da fosforilação acíclica.

Em 1937, o pesquisador Robert Hill, da Universidade de Cambridge (UK), observou pela primeira vez a evolução de oxigênio fotossintético em cloroplastos livres, quando os mesmos foram iluminados na presença de aceptores artificiais de elétrons (A) como ferricianeto de potássio (equação 1). Este fenômeno ficou conhecido como reação de Hill e, mais tarde

(década de 1970), observou-se que, com um acceptor de elétrons adequado, o fotossistema II estaria associado com esta reação e diretamente acoplado a formação de ATP (TREBST, 2007).



Vários estudos subsequentes levaram ao descobrimento de doadores e aceptores artificiais de elétrons, permitindo que o sistema fotossintético pudesse ser devidamente estudado. A Figura 2.5 mostra exemplos de doadores e aceptores de elétrons artificiais e seus respectivos sítios de inibição (TREBST, 2007).

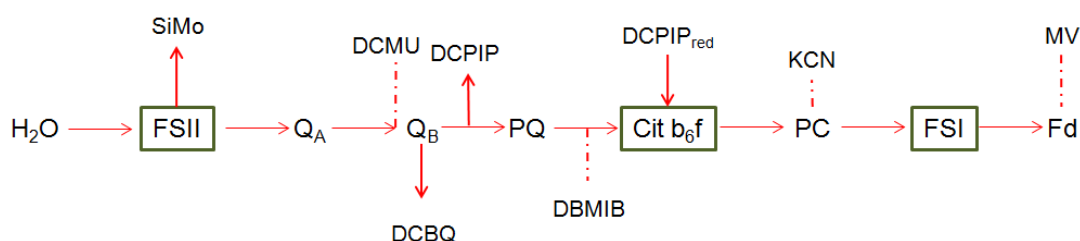


Figura 2.5 - Alguns doadores e aceptores de elétrons e seus sítios de ação (SiMo (silicomolibdato), DCMU (3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetiluréia), DCBQ (2,5-dicloro-*p*-benzoquinona), DCPIP (diclorofenolindofenol), MV (metilviologênio (dicloreto de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridínio))).

Na busca por novos herbicidas, o Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (Departamento de Química - UFV) têm realizado estudos sobre o efeito inibitório de produtos naturais e análogos sintéticos no transporte de elétrons na fotossíntese (Figura 2.6). Entre estes compostos destacam-se os γ -alquilidenobutenolídeos análogos aos nostoclídeos (estruturas **I-V**) (BARBOSA et al., 2006; BARBOSA et al., 2007; TEIXEIRA et al., 2008, BARBOSA et al., 2009; BARBOSA et al., 2010, BARBOSA et al., 2012), e os análogos aos rubrolídeos (estruturas **V** e **VII**).

Barbosa et al. (2006) sintetizaram seis compostos com a estrutura geral **II** (R = NMe₂, 2,4,6-OMe, 2,5-OMe, H, 3,4-OMe e 3-Br) (Figura 2.6, página 154) e avaliaram a ação inibitória destes compostos sobre síntese de ATP e sobre a cadeia transportadora de elétrons. Todos os compostos

inibiram a síntese de ATP. Os compostos mais ativos inibiram a cadeia transportadora de elétrons da água para metilviologêneo (inibidores da reação de Hill), apresentando valores de I_{50} de 85 μM (R = 3,4-OMe) e 155 μM (R = H). Ainda, foi demonstrado que o composto R = H inibe a cadeia transportadora em nível do complexo b_6f e o composto com R = 3,4-OMe age como desacoplador (interfere no gradiente de prótons).

Teixeira et al. (2008) reportaram a síntese de mais 29 análogos com a estrutura **II** (Figura 2.6, página 154) e foram investigadas suas atividades sobre o fluxo de elétrons da água para o ferricianeto. Destes compostos, apenas aqueles com R = 1,3-dioxaleno, 3-CN, 4- CN, 2-OH, 4-Ph, 4-Br e 3-OH-4-OMe foram inativos. Os compostos mais ativos, concentração de 5 μM , foram R = 4-NO₂, 4-etil e 4-CF₃ com inibição de 50%, 41% e 35%, respectivamente. Estudos da correlação estrutura-atividade (QSAR) mostraram que esta atividade está relacionada com a polaridade dos compostos (BARBOSA et al., 2009).

De uma forma geral, os efeitos exercidos pelos compostos com estrutura **III** (Figura 2.6, página 154) sobre a reação de Hill foram similares aos dos compostos com estrutura **II**, indicando a influência do grupo benzilideno sobre a atividade biológica. Entretanto, os compostos sem o átomo de bromo (estrutura **II**), mais solúveis em água que os compostos com estrutura **III**, foram ainda mais ativos. Este resultado sugere uma relação entre hidrossolubilidade e atividade inibitória da fotossíntese (os compostos com estrutura **III** foram pouco solúveis) (TEIXEIRA et al., 2008; BARBOSA et al., 2007). Para os compostos com a estrutura **III**, os mais ativos foram **III-b** e **III-f** (inibição de 28% e 46%, respectivamente, na concentração de 5 μM), cujos mecanismos de ação envolvem interação com complexo ATP sintase (BARBOSA et al., 2007).

Além destes trabalhos, Barbosa et al. (2010) sintetizaram outros compostos com estruturas do tipo **I**, **IV**, **V** e **VII** (Figura 2.6, página 154), que também foram avaliados quanto aos seus efeitos sobre a reação de Hill. Neste estudo, foi observado que o aumento da conjugação da molécula (estruturas **IV** e **V**) reduziu a atividade inibitória na reação de Hill. A adição de grupo isopropil (**I**) afetou pouco a atividade biológica. De forma

semelhante aos compostos **II**, os compostos **V-b** e **V-c** ($R = 3,4$ -dioxolano) foram pouco ativos e o composto **V-a** ($R = 4\text{-NO}_2$) foi menos ativo que **I-a** e **II**, todos apresentando o mesmo substituinte (I_{50} de 6,2 μM , 1,7 μM e 2,9 μM , respectivamente). Neste mesmo trabalho, também se avaliou o mecanismo de ação para os compostos **I**, **II** e **VII** contendo o grupo $R = 4\text{-NO}_2$. Os resultados mostraram que o composto **II** ($R = 4\text{-NO}_2$) inibe a fotossíntese por meio da interação com a ATP-sintase e através da interferência sobre a cadeia transportadora de elétrons, enquanto os compostos **I-a** e **VII-a** interferem somente na cadeia transportadora de elétrons.

Finalmente, em trabalho subsequente, Barbosa et al. (2012) sintetizaram 11 compostos análogos aos rubrolídeos (estruturas **V**) (Figura 2.6, página 154). A investigação dos efeitos destes compostos sobre a reação de Hill permitiu um estudo sobre a correlação estrutura-atividade. Todos os compostos atuaram como inibidores da reação de Hill, tendo o composto **V-I** sido o menos ativo ($I_{50} > 100 \mu\text{M}$). Os demais apresentaram boas atividades, com valores de I_{50} variando entre 1,1 μM e 39,5 μM , semelhantes aos nostoclídeos. Os compostos mais ativos foram **VI-b** e **VI-g**, ambos apresentando grupo $R = 4\text{-NO}_2$. Estes compostos apresentaram valores de I_{50} (1,1 μM e 1,3 μM , respectivamente) apenas uma ordem de magnitude maior que o herbicida DCMU ($I_{50} = 0,27 \mu\text{M}$). O estudo de QSAR mostrou correlação entre a atividade inibitória da reação de Hill e descritores moleculares relacionados à habilidade dos compostos em receber elétrons, seja por um processo de redução ou por mecanismo de reação eletrofílica.

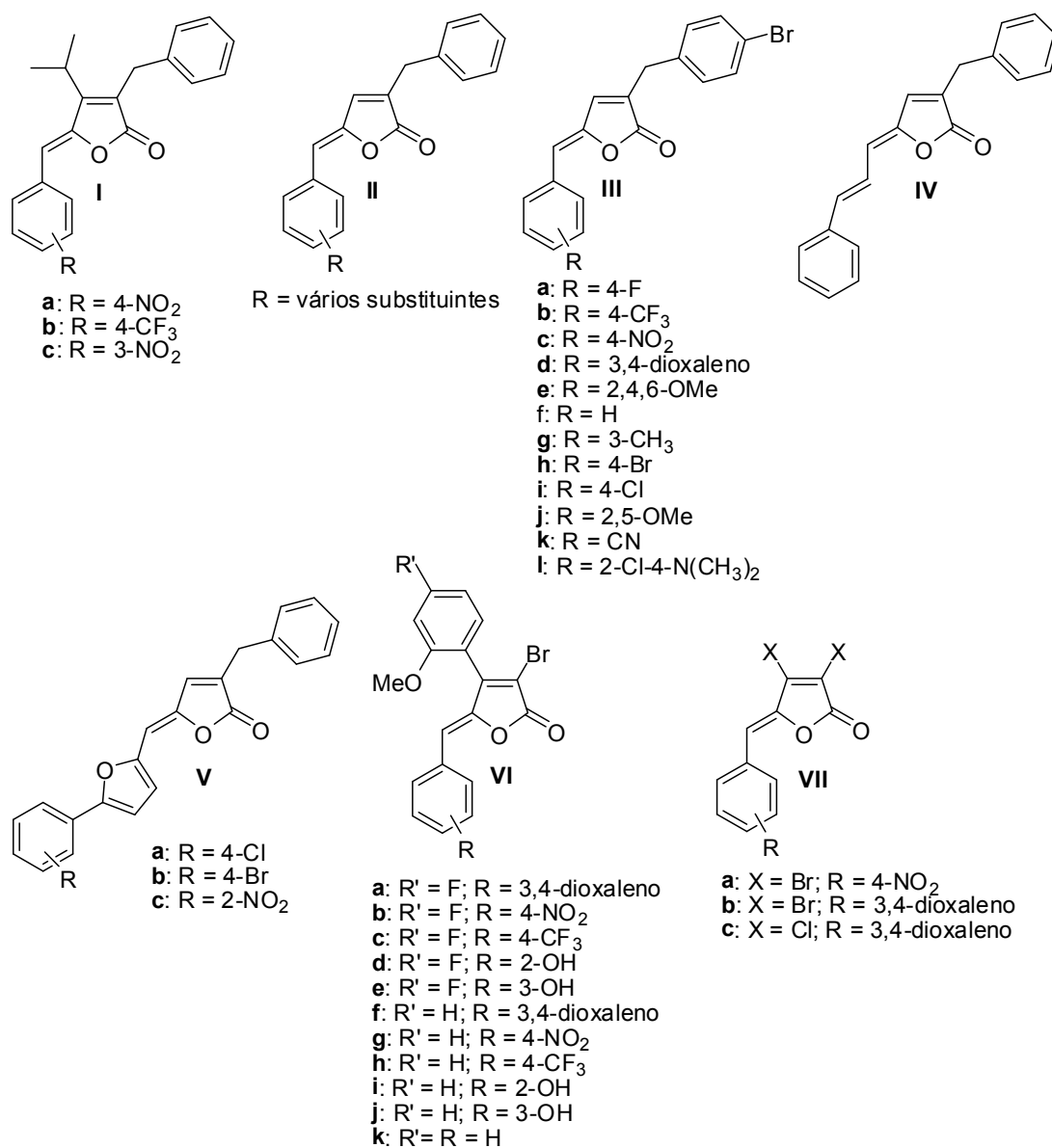


Figura 2.6 - γ -Alquilidenobutenolídeos sintetizados no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA).

2. Justificativa

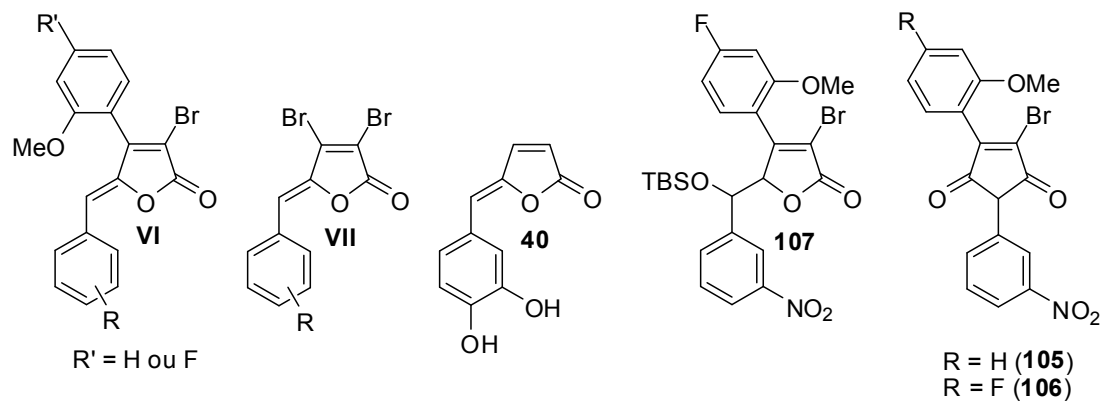
Suprir a crescente demanda por alimentos, decorrente do aumento contínuo da população mundial, requer a manutenção de elevados rendimentos agrícolas. Uma parcela considerável das perdas anuais na produção agrícola resulta de infestações das lavouras por plantas daninhas, o que tem se agravado pelo surgimento de biótipos de várias espécies daninhas resistentes a herbicidas. Desta forma, as possibilidades de escolha de herbicidas para o combate a essas plantas vêm se tornando cada vez mais limitadas, comprometendo o sucesso no manejo destas plantas (HÜTER, 2011; HEAP, 2014).

O uso de compostos naturais como modelo para o desenvolvimento de novas moléculas tem se mostrado promissor na busca por novos herbicidas. Até o momento, mais de cinquenta moléculas análogas aos nostoclídeos foram estudadas quanto à inibição da fotossíntese, muitas delas tendo apresentado atividades promissoras. Entretanto, a baixa solubilidade destes compostos já estudados tem se mostrado como um fator limitante à ação herbicida (BARBOSA et al., 2007, TEIXEIRA et al., 2008, BARBOSA et al., 2010).

Os análogos aos rubrolídeos também apresentaram bons resultados no que se refere à inibição do transporte de elétrons fotossintético (BARBOSA et al., 2012), entretanto, nenhum estudo sobre os mecanismos de ação destas moléculas foi realizado até o momento. Além disso, variar os grupos substituintes no anel benzilideno desses compostos pode oferecer maiores informações a respeito da relação entre a estrutura e a atividade herbicida. Devemos destacar, ainda, que apenas dois compostos com bromo nas posições α e β (**VII-a** e **VII-b**) foram avaliados quanto às suas atividades inibitórias da cadeia transportadora de elétrons.

Tendo em vista que poucos análogos aos rubrolídeos foram avaliados como inibidores da reação de Hill, que nenhum mecanismo de ação foi proposto para estes compostos e que apenas dois compostos do tipo **VII** foram estudados, o presente trabalho teve por objetivo avaliar o efeito de 32

novos compostos, sendo 28 com as estruturas gerais **VI** e **VII**, um γ -alquilidenobutenolídeo sem substituintes nas posições α e β da lactona (**40**), um intermediário sililado (**107**) e duas ciclopentenodionas (**105** e **106**).



3. Materiais e métodos

3.1. Estudo da interação dos compostos 40, 67-84, 93-101, 104-106 e 107 com o sistema fotossintético em cloroplastos isolados de espinafre

As folhas de espinafre (*Spinacea oleracea* L.) foram obtidas em supermercados locais, e após remoção da nervura central e das extremidades basal e apical, foram trituradas em liquidificador. Para extração dos cloroplastos, foi utilizado o seguinte meio: sacarose (400 mmol L⁻¹), MgCl₂ (5 mmol L⁻¹), KCl (10 mmol L⁻¹) e tricina-KOH (30 mmol L⁻¹, pH = 8). Para isso, 50 µL da solução de cloroplastos foram adicionados em um tubo de centrifuga contendo 3 mL de acetona. A amostra foi mantida no escuro por 5 min e então centrifugada (4000 rpm). Os valores de absorvâncias do sobrenadante foram obtidos nos comprimentos de onda de 645 nm e 663 nm e a concentração da clorofila foi obtida pela equação (1) (BERGER et al., 2012; VEIGA et al., 2013).

$$\text{Clorofila } (\mu\text{g ml}^{-1}) = 20,2 (A_{645}) + 8,02 (A_{663}) \quad (1)$$

Todos os experimentos a seguir apresentados foram realizados em triplicata (itens 3.1.1.-3.1.4.).

3.1.1. Medidas da síntese de ATP

A síntese de ATP foi determinada utilizando um microeletrodo tipo Clarck, conectado a um potenciômetro Corning. Cloroplastos (20 µg/L de clorofila) foram quebrados por ruptura osmótica em um meio contendo sorbitol (100 mM), KCl (10 mM), MgCl₂ (5 mM), KCN (0,5 mM), acceptor de elétrons metilviologênio (MV) (50 µM), Na⁺-tricina (*N*-tris(hidroximetil) metilglicina) (1 mM; pH = 8), ADP (1 mM; pH = 6,7) e K₂HPO₄ (3 mM). O pH foi ajustado para 8,0 com KOH (50 mM) e a mistura iluminada por 1 min. A

síntese de ATP foi calculada como μmol de ATP por miligrama de clorofila por hora (VEIGA et al., 2013).

3.1.2. Medidas do fluxo de elétrons basal, fosforilante e desacoplado

O fluxo de elétrons (basal, fosforilante e desacoplado) foi monitorado da água para o aceptor de elétrons MV ($50 \mu\text{M}$), utilizando eletrodo de Clark YSI (Yellow Springs Instrument), modelo 5300, conectado a um potenciômetro Corning.

Para medir o fluxo de elétrons basal, os cloroplastos foram lisados, antes de cada experimento, por incubação com sorbitol (100 mM), KCl (10 mM), MgCl_2 (5 mM), KCN ($0,5 \text{ mM}$), e tricina ($\text{pH} = 8$, ajustada com KOH). Este meio, cuja concentração de clorofila é de $20 \mu\text{g mL}^{-1}$, foi iluminado por 2 min (lâmpada Gaf 2669) e o fluxo de elétrons medidos por polarografia (VEIGA et al., 2013).

O fluxo de elétrons fosforilante foi medido conforme descrito para o basal, entretanto foram adicionados ao meio ADP (1 mM) e KH_2PO_4 (3 mM). Da mesma maneira, o fluxo de elétrons desacoplado foi medido, adicionando ao meio NH_4Cl (6 mM) como agente desacoplador.

3.1.3. Medidas do fluxo de elétrons no fotossistema I e II desacoplados

O fluxo de elétrons foi medido de maneira similar ao fluxo de elétrons desacoplado (3.1.2) (VEIGA et al., 2013).

Para o fotossistema II (FSII), MV foi omitido e foram adicionados ao meio 2,5-dicloro-*p*-benzoquinona (DCBQ) ($100 \mu\text{M}$) e NH_4Cl (6 mM).

Para medir o fluxo de elétrons parcial do FSII, MV foi omitido e foram adicionados o aceptor de elétrons silicomolibdato de sódio (SiMo Na^+) ($50 \mu\text{M}$) e DCMU ($10 \mu\text{M}$).

O transporte de elétrons no fotossistema I foi determinado adicionando ao meio 3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetiluréia (DCMU) (10 μ M), para inibir o fotossistema II em nível de QB e diclorofenolindofenol (DCPIP) (100 μ M), reduzido com ascobarto (300 μ M) e desacoplado com NH_4Cl (6 mM).

3.1.4. Medida da fluorescência da clorofila *a* no FSII

Os transientes de fluorescência da clorofila *a* no FSII foram medidos utilizando Handy-PEA (Plant Efficiency Analyzer) como previamente descrito (VEIGA et al., 2013). O meio de reação utilizado foi o mesmo para o transporte de elétrons basal sem MV (3.1.2). O rendimento máximo de fluorescência foi gerado por iluminação em um período de 2 min com luz contínua (650 nm), gerada por três diodos. Para monitorar os transientes de fluorescência da clorofila, alíquotas de tilacóides (adaptados ao escuro por 5 min) contendo clorofila (60 μ g) foram transferidas para um filtro de papel por gravidade para uma distribuição homogênea e reprodutível dos tilacóides. O filtro de papel foi adicionado imediatamente em 3 mL de um meio com diferentes concentrações dos compostos testados. O controle foi feito com a mesma quantidade de dimetilsulfóxido (DMSO) utilizada para dissolver os compostos. DCMU (50 μ M) foi usado como controle positivo.

Os compostos foram mantidos no escuro por 5 min e em seguida, a sequência OJIP de transientes foi analisada de acordo com o teste JIP e os seguintes parâmetros foram medidos: nível de intensidade da fluorescência quando a plastoquinona a nível “pool” (Q_A) é totalmente oxidada (F_0) e o nível de fluorescência quando Q_A é totalmente reduzida (F_M), níveis de intensidade a 0,05 ms (F_1), 0,1 ms (F_2), 0,3 ms (F_3), 2 ms (F_4 ou F_J), 30 ms (F_5) e área sobre a curva entre F_0 e F_M (relacionada com o número de conjuntos de receptores de transporte de elétrons do PSII) (VEIGA et al., 2013).

4. Resultados e Discussão

4.1. Efeito dos 40, 67-80, 82-84, 93-101 e 107 na síntese de ATP

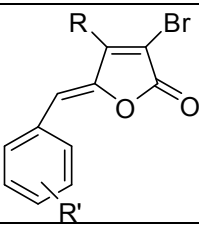
A primeira parte do trabalho consistiu em analisar quais compostos são capazes de interagir com o sistema fotossintético. Para isso, foram avaliados o efeito inibitório dos mesmos na síntese de ATP em cloroplastos isolados de espinafre (Tabela 2.1).

Os compostos **79-83**, **94-97**, **99-100** inibiram a síntese de ATP, sendo que os compostos **82**, **94-95** e **99** foram os mais ativos (I_{50} de 15,2 μ M, 3,9 μ M, 12,2 μ M e 15,4 μ M, respectivamente) (Tabela 2.1). Embora os compostos **67-70** e **101** tenham apresentado atividade, não foi possível calcular seus valores de I_{50} . Os compostos **81** e **104-106** foram submetidos diretamente aos ensaios de estudos do mecanismo de ação.

Além dos compostos **40**, **84**, **93**, **98** e **107**, todos os análogos aos rubrolídeos apresentando 3 metoxilas em suas estruturas foram inativos (**71-77**, Tabela 2.1). Uma análise entre pares de compostos com similaridade estrutural mais estreita (**94/72**, **96/73**, **97/74**, **99/76** e **100/77**), que diferem entre si apenas pela presença de metoxila em lugar de hidroxila, mostra que os compostos com hidroxila foram ativos, enquanto que com metoxilas foram inativos. Este comportamento pode estar relacionado à maior hidrossolubilidade dos compostos que contêm os grupos hidroxila ($\log p = 3,753$ a $3,893$ com OH e $\log p = 4,239$ a $4,773$ com OMe, Tabela 2.1).

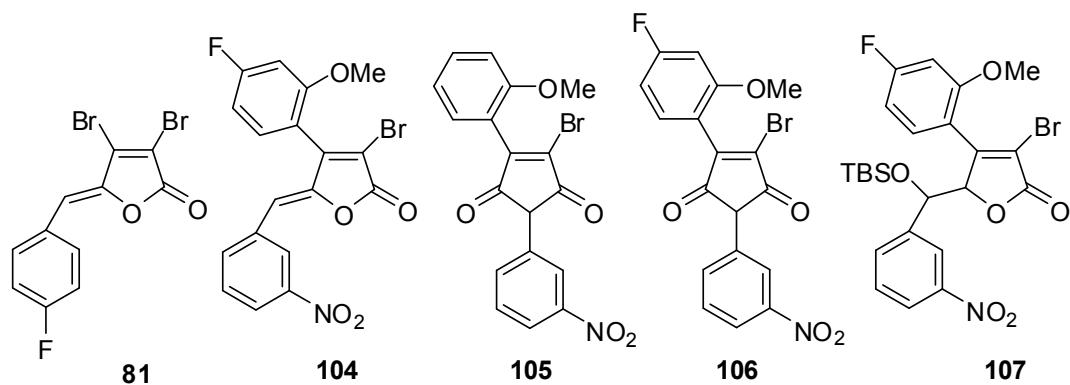
Para que os compostos possam atravessar a membrana dos cloroplastos, é necessário que haja um certo grau de lipofilicidade. Entretanto, a hidrofiliabilidade é importante para que o composto atinja o sítio alvo (TEIXEIRA et al., 2008). Como mencionado anteriormente, o parâmetro solubilidade também mostrou-se importante para inibição da cadeia transportadora de elétrons exercida por compostos análogos aos nostoclídeos, que também pertencem à classe dos γ -alquilidenobutenolídeos (TEIXEIRA et al., 2008).

Tabela 2.1 - Valores de I_{50}^a e Logp para inibição da síntese de ATP para os compostos **40**, **67-80**, **82-84** e **93-101**.



Composto	R	R'	I_{50} (μM)	Log p ^b
40	H	3,4-OH	NI ^c	1,154
67	2-metoxifenil	4-OH	- ^d	4,113
68	4-flúor-2-metoxifenil	4-OH	-	4,252
69	2-metoxifenil	4-Et	-	5,506
70	4-flúor-2-metoxifenil	4-Et	-	5,646
71	2-metoxifenil	2,4-OMe	NI	4,633
72	4-flúor-2-metoxifenil	2,4-OMe	NI	4,773
73	2-metoxifenil	3,4-OMe	NI	4,239
74	4-flúor-2-metoxifenil	3,4-OMe	NI	4,378
75	2-metoxifenil	2,5-OMe	NI	4,633
76	4-flúor-2-metoxifenil	2,5-OMe	NI	4,773
77	2-metoxifenil	2,3-OMe	NI	4,412
78	4-flúor-2-metoxifenil	2,3-OMe	NI	4,552
79	fenil	4-F	103,6	4,747
80	fenil	3-OMe	118	4,616
82	Br	4-CF ₃	15,2	4,493
83	Br	4-Et	66,3	4,512
84	Br	3-OMe	NI	3,630
93	2-hidroxifenil	2,4-OH	NI	3,753
94	4-flúor-2-hidroxifenil	2,4-OH	3,9	3,893
95	4-flúor-2-metoxifenil	2,4-OH	12,2	4,169
96	2-hidroxifenil	3,4-OH	81,4	3,553
97	4-flúor-2-hidroxifenil	3,4-OH	-	3,692
98	2-hidroxifenil	2,5-OH	NI	3,753
99	4-flúor-2-hidroxifenil	2,5-OH	15,4	3,893
100	2-hidroxifenil	2,3-OH	43	3,348
101	4-flúor-2-hidroxifenil	2,3-OH	40,8	3,487

^a I_{50} para DCMU = 5 μM . ^bCalculado utilizando o software Molinspiration Cheminformatics (www.molinspiration.com). ^cNI: não inibiram. ^dAtividade desacoplada.



4.2. Estudos da inibição dos compostos 67-70, 79-83, 94-97, 99-101 e 105-106 no transporte de elétrons fotossintético

A síntese de ATP pode ser inibida em qualquer etapa da cadeia transportadora de elétrons, seja por desacopladores (diminuem o gradiente de prótons sem afetar o fluxo de elétrons), por inibidores de transferência de energia (interage com complexo H^+ -ATP-sintase), ou por inibidores do transporte de elétrons (inibidores da reação de Hill) (BURGER et al., 2012; BARBOSA et al., 2006; TERADA, 1990).

Para estudar o mecanismo de ação, os efeitos dos compostos que inibiram a síntese de ATP (Tabela 2.1) e dos compostos **81**, **105-106** foram avaliados sob o fluxo de elétrons em condição basal, fosforilante (com ADP e P_i) e desacoplado (com desacoplador NH_4Cl), da água para metilviologênio (MV) (Tabela 2.2, Figuras 2.7 e 2.8). O composto **104** não apresentou atividade nos transientes de fluorescência da clorofila *a* (item 3.4) e portanto, sua atividade não foi avaliada neste experimento e nos estudos subsequentes (item 3.3).

Os compostos **67-70**, **79-83**, **94-97**, **99-101** e **105-106** inibiram o transporte de elétrons em todas as condições estudadas (Tabela 2.2, Figuras 2.7 e 2.8). Este comportamento permite concluir que tais compostos atuam como inibidores da reação de Hill (MACÍAS-RUBALCAVA et al., 2014). Os compostos mais ativos foram **82**, **95**, **79** e **94**, com valores de I_{50} para o fluxo de elétrons basal de 0,133 μM , 2,0 μM , 2,5 μM e 4,5 μM , respectivamente (Tabela 2.2). Vale ressaltar que o herbicida DCMU inibe a evolução do oxigênio e a síntese de ATP na concentração de 5 μM (GIAQUINTA et al., 1964) e seu valor de IC_{50} na redução do ferricianeto para o fluxo basal é de 0,27 μM (VICENTINI et al., 2004; BARBOSA et al., 2012). Os compostos **105** e **106** apresentaram I_{50} de 9,5 μM e 8,4 μM , respectivamente, para o fluxo de elétrons desacoplado (Figuras 2.7 e 2.8).

Tabela 2.2 - Valores de I_{50} para inibição do fluxo de elétrons basal, fosforilante e desacoplado para os compostos **67-70, 79, 80, 82, 83, 94-97 e 99-101**.

Composto	Basal I_{50} (μM)	Fosforilante I_{50} (μM)	Desacoplado I_{50} (μM)
67	40	34	79
68	33	58	23
69	131	129	ND*
70	125	96	233
79	4,5	4,0	3,3
80	65	95	43
81	35	63	17
82	0,133	0,339	0,536
83	22	21	26
94	2,5	4,3	9,7
95	2,0	6,2	1,8
96	181	70	99
97	91	56	63
99	17	14	14
100	48	78	63
101	175	50	69

*ND: Não determinada.

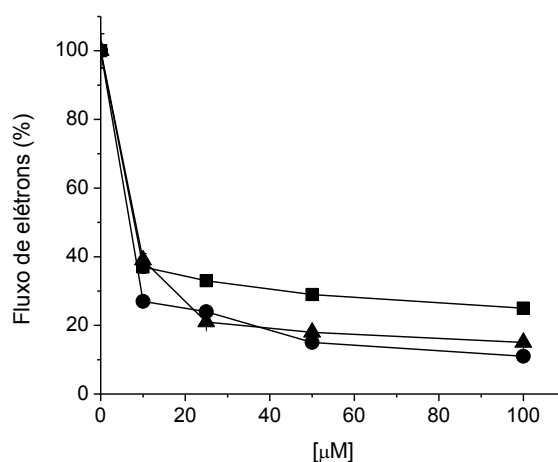


Figura 2.7 - Efeito do composto **105** no fluxo de elétrons sob condição basal (■), fosforilante (●) e desacoplada (▲). Valor do controle em 100% = 450, 880 e 1220 $\mu\text{equiv. e}^-/\text{mg.Chl.h}$, respectivamente.

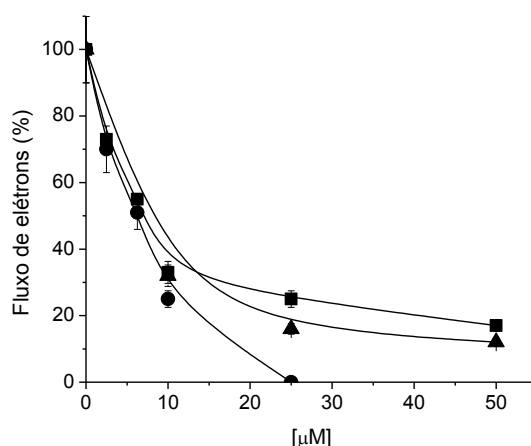
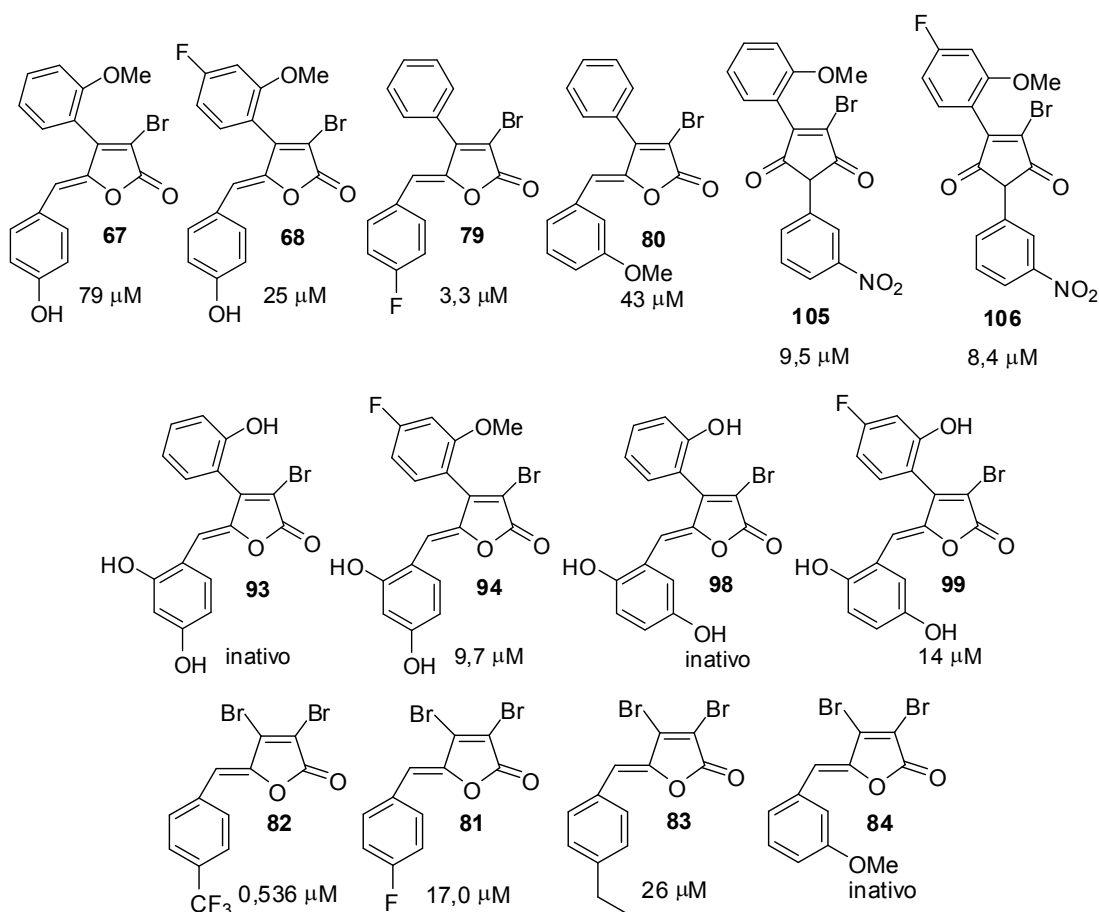


Figura 2.8 - Efeito do composto **106** no fluxo de elétrons sob condição basal (■), fosforilante (●) e desacoplada (▲). Valor do controle em 100% = 450, 880 e 1220 $\mu\text{equiv. e}^-/\text{mg.Chl.h}$, respectivamente.

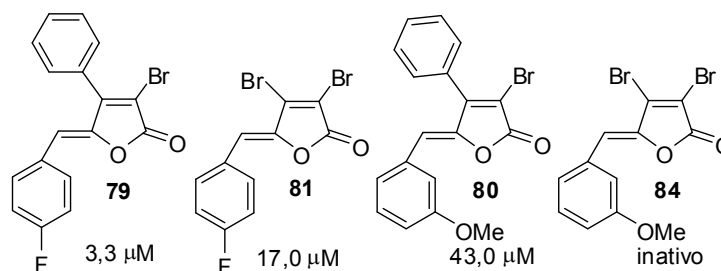
Inibidores por transferência de energia inibem o fluxo de elétrons somente em condições em que a fosforilação ativa possa ocorrer e o fluxo de elétrons basal ou desacoplado não é afetado ou é pouco inibido, com poucas exceções em que o fluxo basal pode ser inibido (MENEZES-DE-OLIVEIRA et al., 2011). Como mostrado na Tabela 2.2, o composto **70** inibiu o fluxo de elétrons fosforilante em concentração menor do que aquelas em que inibiu os demais fluxos de elétrons, ainda que com alto valor de I_{50} . Este pode ser um indicativo de que **70** também possa agir como inibidor de transferência de energia (MACÍAS-RUBALCAVA et al., 2014).

Nas Tabela 2.1 e 2.2, pode se observar que o composto **94** inibiu a síntese de ATP com menor valor de I_{50} que para o fluxo de elétrons desacoplado, o que pode ser um indicativo da existência de mais de um mecanismo de ação (AGUILAR et al., 2008; KING-DÍAZ et al., 2010). Esse comportamento também foi observado para os compostos **96**, **100** e **101**. Além disso, o alto valor de I_{50} de **96** e **101** para o fluxo basal, em comparação com os demais, e o fato de o fluxo de elétrons em condições fosforilantes ser o mais inibido, pode indicar interação com o complexo ATP-sintase (MACÍAS-RUBALCAVA et al., 2014).

Com exceção dos compostos **100** e **101**, que provavelmente possuem mais de um mecanismo de ação (mas ainda assim a diferença de I_{50} é pequena: 63 e 69 μM , respectivamente), os demais pares com maior similaridade estrutural (**67/68**, **79/80**, **93/94**, **98/99** e **105/106**) que possuem grupos retiradores de elétrons adicionais (átomo de flúor), apresentaram maior atividade sobre o fluxo de elétrons basal. Esta tendência também ficou evidente para os compostos dibromados **82** ($I_{50} = 0,536 \mu\text{M}$), **81** ($I_{50} = 17 \mu\text{M}$), **83** ($I_{50} = 26 \mu\text{M}$) e **84** (inativo). Estes dados confirmam os resultados encontrados no trabalho de Barbosa et al. (2012), em que se observou a correlação entre maior atividade de inibição da reação de Hill e o aumento da capacidade de aceitar elétrons.



Os pares de compostos **79/81** e **80/84** diferem entre si pelo tipo de grupo substituinte na posição β da lactona (**79** e **80**: Ph; **81** e **84**: Br). Esta diferença estrutural refletiu-se na atividade biológica dos mesmos, tendo os compostos com o grupo fenil sido comparativamente mais ativos.



4.3. Localização da interação entre os compostos **68**, **79**, **82**, **94-95**, **99** e **105-106** e os fotossistemas I e II em tilacóides

Os compostos mais ativos (**79**, **82**, **95** e **99**), as ciclopentenodionas **105-106** e o composto **68** foram investigados quanto aos sítios de ação na cadeia transportadora de elétrons dos tilacóides. Para isso, o efeito dos mesmos sobre as reações parciais do transporte de elétrons nos fotossistemas I (FS I) e II (FS II) foram avaliadas, utilizando doadores, aceptores e inibidores artificiais do fluxo de elétrons.

Para avaliar o efeito dos compostos no fotossistema I, o fluxo de elétrons de DCPIP (diclorofenolindofenol) reduzido para MV foi monitorado polarograficamente. Os resultados mostraram que as atividades dos compostos avaliados não diferiram da atividade do controle, permitindo concluir que os mesmos não interagem com o transporte de elétrons no FSI.

O fluxo de elétrons da água para DCBQ (2,5-dicloro-*p*-benzoquinona) (aceptor de elétrons da proteína D1), que se relaciona com o transporte de elétrons desacoplado do FSII, também foi monitorado. As Figuras 2.9-2.11 mostram que os compostos inibiram em 100% o fluxo de elétrons com os seguintes valores de I_{50} : 3,7 µM (**68**); 14,7 µM (**79**); 0,65 µM (**82**); 8,3 µM (**94**); 3,1 µM (**95**); 2,4 µM (**99**); 50 µM (**105**); 44 µM (**106**).

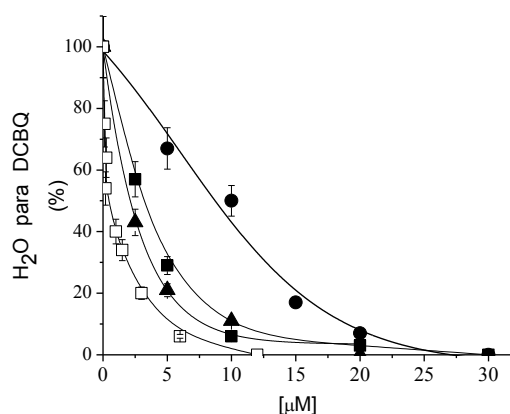


Figura 2.9 - Efeito dos compostos **82** (□), **94** (■), **95** (●) e **99** (▲) no transporte de elétrons desacoplado do FSII da água para DCBQ. Controle em 100% = 300 μ equiv. e^- /mg Chl.h.

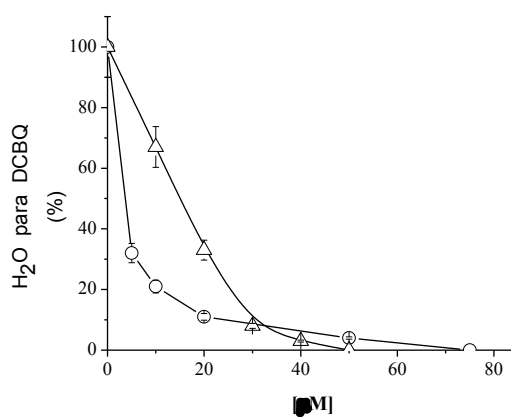


Figura 2.10 - Efeito dos compostos **68** (○) e **79** (△) no transporte de elétrons desacoplado do FS II da água para DCBQ. Controle em 100% = 300 μ equiv. e^- /mg Chl.h.

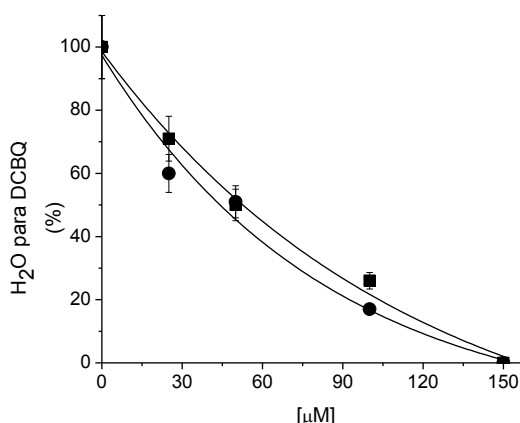


Figura 2.11 - Efeito dos compostos **105** (■) e **106** (●) no transporte de elétrons desacoplado do FS II da água para DCBQ. Controle em 100% = 311 μ equiv. e^- /mg Chl.h.

Para localizar os sítios de inibição dos compostos **68**, **79**, **82**, **94**, **95**, **99**, **105** e **106** no transporte de elétrons do fotossistema II, foram realizadas medidas do fluxo de elétrons da água para SiMo Na^+ (silicomolibdato de sódio) (receptor de elétrons provenientes da feofitina). Os compostos avaliados e o controle produziram respostas semelhantes, indicando que tais compostos não afetam as reações parciais e que suas atividades inibitórias na cadeia transportadora de elétrons encontram-se além do sítio da feofitina (VEIGA et al., 2013).

De posse dos resultados acima, pode-se sugerir que os compostos avaliados inibem o transporte de elétrons ao nível de Q_B na proteína D_1 . Este mecanismo é similar ao do herbicida DCMU.

4.4. Efeito dos compostos **68**, **79**, **82**, **94-95**, **99** e **104-106** nos transientes de fluorescência da clorofila *a*

Medidas de fluorescência da clorofila *a* podem levar a importantes informações sobre o sistema fotossintético. Ao incidir luz de alta intensidade sobre a clorofila *a*, observa-se um aumento polifásico na fluorescência da

mesma, chamado de transientes O-J-I-P, que estão relacionados às diferentes etapas da cadeia transportadora de elétrons (STRASSER, 1997).

Para a investigação dos efeitos sobre a fluorescência da clorofila *a*, os compostos **68**, **79**, **82**, **94-95**, **99** e **104-106** foram avaliados nas mesmas concentrações em que inibiram em 100% o fluxo de elétrons da água para DCBQ no fotossistema II (item 3.2). Os compostos **104-106** foram inicialmente avaliados a 100 μM . As Figuras 2.12-2.14 mostram os efeitos dos compostos **68**, **79**, **82**, **94-95**, **99** e **105-106** na curva de indução de fluorescência da clorofila *a*. O composto **104** não mostrou qualquer modificação (dado não apresentado).

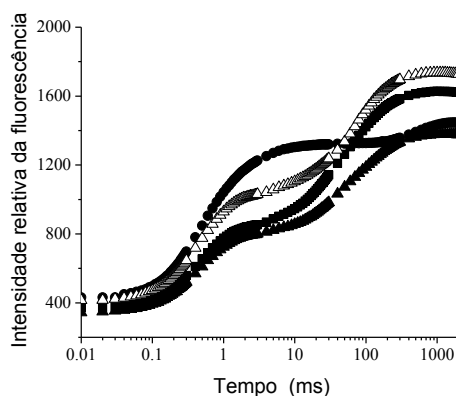


Figura 2.12 - Transientes de fluorescência da clorofila *a* para: controle (■), **95** (30 μM) (●), **79** (50 μM) (▲) e **99** (50 μM) (△).

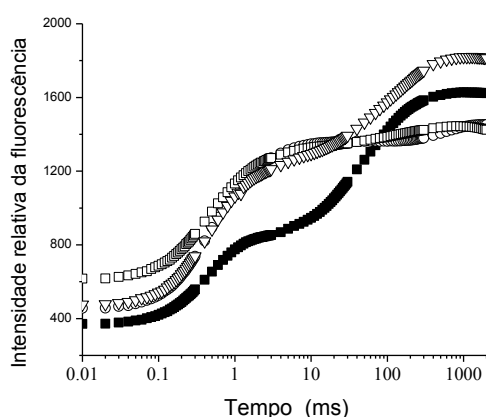


Figura 2.13 - Transientes de fluorescência da clorofila *a* para: controle (■), **94** (30 μM) (○), **68** (100 μM) (□) e **82** (3 μM) (▽).

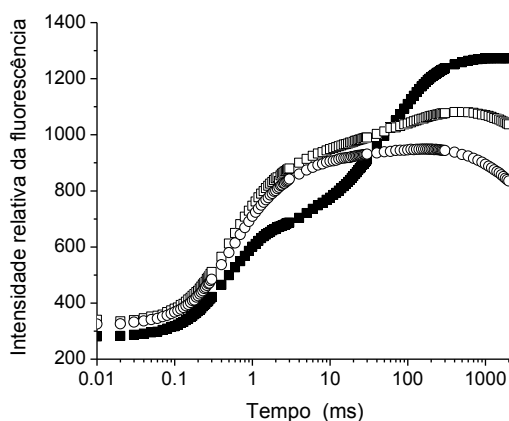


Figura 2.14 - Transientes de fluorescência da clorofila *a* para: controle (■), **105** (100 μ M) (□), **106** (100 μ M) (○).

Os transientes OJIP foram analisados de acordo com o teste JIP e as medidas dos parâmetros são apresentadas na Tabela 2.3. Os dados OJIP foram normalizados usando a equação $V_t = (F_t - F_0)/(F_M - F_0)$ e são apresentados como variáveis cinéticas relativas da fluorescência entre F_0 e F_M (VEIGA et al., 2013).

Os cloroplastos tratados com os compostos **68**, **79**, **82**, **94-95**, **99** e **105-106** e a amostra controle apresentaram diferença ao nível F_M (Tabela 2.3). O nível F_M para os cloroplastos tratados com **68**, **79**, **94**, **95**, **105** e **106** diminuíram quando comparados com o controle. Já o nível F_0 foi aumentado para **68**, **82**, **94**, **95** e **106**. Para os demais, F_0 permaneceu praticamente constante (Tabela 2.3). Estes fatores indicam um bloqueio na transferência de elétrons para o sítio da quinona.

Para os compostos **68**, **94** e **95**, a banda J (entre 2 e 4 ms) foi observada com maior intensidade (Figura 2.15). O aumento da fluorescência para a banda J fornece informações sobre as reações primárias da fotoquímica, principalmente sobre a redução de Q_A . Isto reflete a acumulação de espécies Q_A^- , indicando que o transporte de elétrons além de Q_A é bloqueado ao nível de Q_B , ação semelhante ao herbicida comercial DCMU (VEIGA et al., 2013). Sendo assim, tanto a técnica polarográfica quanto a de fluorescência da clorofila *a* indicam que os compostos **68**, **79**, **82**, **94-95**, **99** e **105-106** interagem e inibem ao nível de Q_B .

Tabela 2.3 - Valores médios experimentais $\pm$ desvio padrão dos parâmetros da fluorescência da clorofila *a* para os compostos **68, 79, 82, 95-95, 99 e 105-106** e controle e para o herbicida DCMU.

Composto/ μM	F_0	F_M	F_1	F_2	F_3	F_4	F_5	Area*
Controle	354 $\pm$ 24	1627 $\pm$ 80	389 $\pm$ 24	420 $\pm$ 30	558 $\pm$ 38	838 $\pm$ 46	1142 $\pm$ 64	63214 $\pm$ 3500
68 / 100	598 $\pm$ 45	1444 $\pm$ 47	642 $\pm$ 47	686 $\pm$ 52	859 $\pm$ 79	1236 $\pm$ 86	1351 $\pm$ 98	17702 $\pm$ 1859
79 / 50	332 $\pm$ 33	1379 $\pm$ 37	363 $\pm$ 45	394 $\pm$ 57	520 $\pm$ 59	787 $\pm$ 12	982 $\pm$ 20	58489 $\pm$ 370
82 / 3	454 $\pm$ 33	1820 $\pm$ 34	500 $\pm$ 66	542 $\pm$ 50	739 $\pm$ 60	1175 $\pm$ 70	1393 $\pm$ 90	73633 $\pm$ 3517
94 / 30	430 $\pm$ 19	1452 $\pm$ 22	481 $\pm$ 26	526 $\pm$ 40	738 $\pm$ 60	1222 $\pm$ 67	1360 $\pm$ 69	50405 $\pm$ 3746
95 /30	410 $\pm$ 15	1446 $\pm$ 15	456 $\pm$ 17	496 $\pm$ 27	698 $\pm$ 29	1175 $\pm$ 30	1320 $\pm$ 18	60974 $\pm$ 5898
99 /20	394 $\pm$ 46	1736 $\pm$ 51	436 $\pm$ 56	472 $\pm$ 81	646 $\pm$ 108	1010 $\pm$ 103	1237 $\pm$ 146	63528 $\pm$ 7270
Controle	149 $\pm$ 4,0	159 $\pm$ 2,5	167 $\pm$ 5,7	208 $\pm$ 6,1	368 $\pm$ 14,5	385 $\pm$ 14,1	741 $\pm$ 15,3	29234 $\pm$ 503
105/25	153 $\pm$ 7,6	158 $\pm$ 7,8	168 $\pm$ 8,1	224 $\pm$ 13,2	423 $\pm$ 21,0	525 $\pm$ 18,2	694 $\pm$ 34,2	59683 $\pm$ 12230
105/50	132 $\pm$ 7,8	142 $\pm$ 8,9	154 $\pm$ 4,8	209 $\pm$ 5,5	403 $\pm$ 17,3	481 $\pm$ 16,4	584 $\pm$ 11,3	16000 $\pm$ 529
106/12,5	149 $\pm$ 4,7	161 $\pm$ 4,7	170 $\pm$ 4,6	226 $\pm$ 6,6	418 $\pm$ 8,4	518 $\pm$ 12,2	694 $\pm$ 8,5	32000 $\pm$ 1616
106/50	185 $\pm$ 4 ,2	199 $\pm$ 4,2	213 $\pm$ 11,3	277 $\pm$ 12,0	505 $\pm$ 24,0	592 $\pm$ 24,0	661 $\pm$ 15,6	7600 $\pm$ 848
DCMU/50	205 $\pm$ 5	224 $\pm$ 3,0	247 $\pm$ 6,1	346 $\pm$ 11,5	616 $\pm$ 18,0	716 $\pm$ 22,5	723 $\pm$ 22	1333 $\pm$ 115

F_0 = nível de fluorescência da clorofila *a* quando a quinona aceptora de elétrons (Q_A) é totalmente oxidada; F_M = nível de fluorescência quando a mesma é totalmente reduzida (Q_B). F_1 , F_2 , F_3 , F_4 (ou F_J) e F_5 = intensidade da fluorescência a 0,05 ms, 0,1 ms, 0,3 ms, 2 ms e 30 ms, respectivamente. * Área sobre a curva entre F_0 e F_M , relacionada ao tamanho do “pool” dos aceptores de elétrons no FS II (MACÍAS-RUBALCAVA et al., 2014).

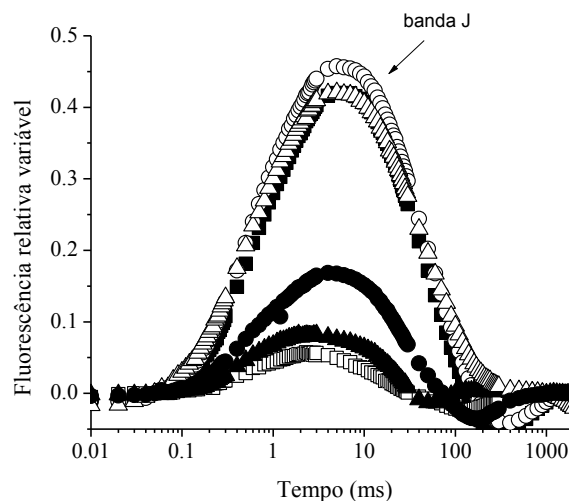


Figura 2.15 - Aparecimento da banda J na fluorescência variável relativa normalizada da clorofila *a* infiltrada com **95** (30 μM) (■), **94** (30 μM) (○), **68** (100 μM) (Δ), **79** (50 μM) ($\square$), **99** (20 μM) ($\blacktriangle$) e **82** (6 μM) (●).

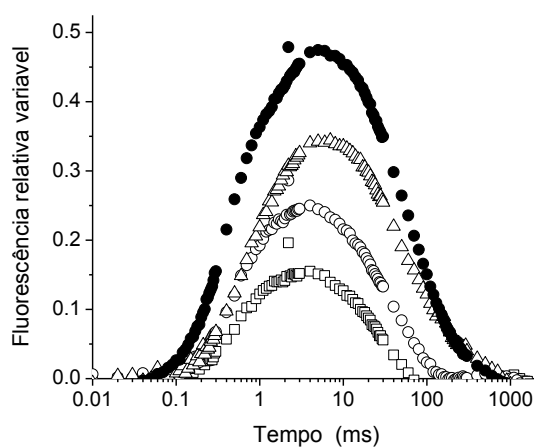


Figura 2.16 - Aparecimento da banda J na fluorescência variável relativa normalizada da clorofila *a* infiltrada com **105**: 25 μM (○), 50 μM ($\square$), 100 μM (Δ) e DCMU (50 μM) (●).

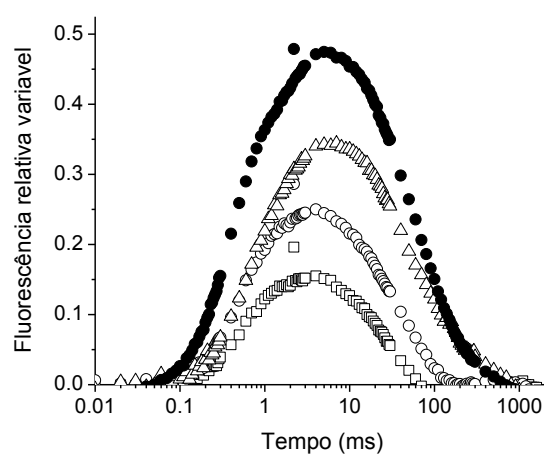


Figura 2.17 - Aparecimento da banda J na fluorescência variável relativa normalizada da clorofila *a* infiltrada com **106**: 12,5 μM ($\circ$), 25 μM ($\square$), 50 μM ($\triangle$) e DCMU (50 μM) ($\bullet$).

5. Considerações finais

Trinta moléculas pertencentes à classe dos butenolídeos e duas ciclopentenodionas foram avaliadas quanto à inibição da cadeia transportadora de elétrons na fotossíntese. De uma forma geral, os compostos mais ativos foram os que possuem átomos de flúor em suas estruturas. Estudos do mecanismo de ação mostraram que os compostos avaliados agem como inibidores da reação de Hill e interagem ao nível de Q_B no fotossistema II. Vale destacar que o composto **82** apresentou valores de I_{50} próximos ao do herbicida comercial DCMU. Este foi o primeiro estudo reportando a atividade de ciclopentenodionas como inibidores da fotossíntese.

6. Referências bibliográficas

1. AGUILAR, M. I.; ROMERO, M. G.; CHÁVEZ, M. I.; KING-DÍAZ, B.; LOTINA-HENNSSEN, B. Biflavonoids isolated from *Selaginella lepidophylla* inhibit photosynthesis in spinach chloroplasts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 56, p. 6994-7000, 2008.
2. ARNON, D. I.; LOSADA, M.; WHATLEY, F. R.; TSUJIMOTO, H. Y. HALL, D. O.; FORTON, A. A. Photosynthetic phosphorylation and molecular oxygen. *Biochemie*, v. 47, p. 1314-1334, 1961.
3. BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; ALVARENGA, E. S.; OLIVEIRA, A.; KING-DIAZ, B.; LOTINA-HENNSSEN, B. Phytogrowth - and photosynthesis - inhibiting properties of nostoclides analogues. *Pest Management Science*, v. 62, p. 214-222, 2006.
4. BARBOSA, L. C. A.; ROCHA, M. E.; TEIXEIRA, R. R.; MALTHA, C. R. A.; FORLANI, G. Synthesis of 3-(4-Bromobenzyl)-5-(arylmethylene)-5H-furanones and their activity as inhibitors of the photosynthetic electron transport chain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 55, p. 8562-8569, 2007.
5. BARBOSA, L. C. A.; VAREJÃO, J. O. S.; PETROLLINO, D.; PINHEIRO, P. F.; DEMUNER, A. J.; MALTHA, C. R. A.; FORLANI, G. Tailoring nostoclides structure to target the chloroplast electron transport chain. *ARKIVOC*, v.5, p. 15-35, 2012.
6. BURGER, M. C. M.; OLIVEIRA, G. S.; MENEZES, A. C.; VIEIRA, P. C.; SILVA, M. F. G. F.; VEIGA, T. A. M. Ácido myrsinoico A e derivado: Inibidores da fotossíntese *in vitro*. *Química Nova*, v. 35, p. 1395-1400, 2012.
7. DAYAN, F. E.; OWENS, D. K.; DUKE, S. O. Rationale for a natural products approach to herbicide Discovery. *Pest Management Science*, v. 68, p. 519-528, 2012.
8. KING-DÍAZ, B.; CASTELO-BRANCO, P. A.; SANTOS, F. J. L.; RUBINGER, M. M. M.; FERREIRA-ALVES, D. L.; PILÓ-VELOSO, D.; LOTINA-HENNSSEN, B. Furanoditerpene ester and thiocarbonyldioxy derivatives inhibit photosynthesis. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, v. 96, p. 119-126, 2010.
9. GIANESSI, L. P. The increasing importance of herbicides in worldwide crop production. *Pest Management Science*, v. 69, p. 1099-1105, 2013.
10. GIAQUINTA, R. T.; DILLEY, R. A.; CRANE, F. L.; BARR, R. Photophosphorylation not coupled to DCMU-insensitive photosystem

II oxygen evolution. Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 59, p. 985–991, 1974.

11. HAO, D. O.; RAO, K. K. Photosynthesis. 5nd. ed., Cambrigde: Cambridge University Press. 1995. 211p.
12. HEAP, I. Global perspective of herbicide-resistant. Pest Management Science, v. 70, p. 1306-1315, 2014.
13. HEAP, I. The international survey of herbicide resistant weeds. Online. Internet. 31/10/2014II. Disponível: <http://www.weedscience.org>.
14. HÜTER, O. F. Use of natural products in the crop protection industry. Phytochemistry Reviews, v. 10, p. 185-194, 2011.
15. MACÍAS-RUBALCAVA, M. L.; SOBRINO, M. E. R-V.; MELÉNDEZ-GONZÁLEZ, C.; KING-DÍAZ, B.; LOTINA-HENNSSEN, B. Selected phytotoxins and organic extracts from endophytic fungus *Edenia gomezpompae* as light reaction of photosynthesis inhibitors. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, v. 138, p. 17-26, 2014.
16. MALLORY-SMITH, C. A.; JR RETZINGER, E. J. Revised classification of herbicides by site of action for weed resistance management strategies. Weed Technology, v. 17, p. 605-619, 2003.
17. PARMAR, P., KUMARI, N.; SHARMA, C. Structural and functional alterations in photosynthetic apparatus of plants under cadmium stress. Botanical Studies, v. 54, p.45-50, 2013.
18. SAMPAIO, O. M.; SILVA, M. F. G.; VEIGA, T. A. M.; KING-DÍAZ, B.; LOTINA-HENNSSEN, B. Avaliação de furanocumarinas como inibidores da fotossíntese através de ensaios de fluorescência da clorofila a. Química. Nova, v. 35, p. 2115-2118, 2012.
19. SINDIVEG - Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal, 2013. Online. Internet. 31/10/2014. Disponível: <http://www.sindiveg.org.br>.
20. STRASSER, B. J. Donor side capacity of photosystem II probed by chlorophyll a fluorescence transients. Photosynthesis Research, v. 52, p. 147-155, 1997.
21. TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A.; FORLANI, G.; PILÓ-VELOSO, D.; CARNEIRO, J. W. DE M. Synthesis of photosynthesis-inhibiting nostoclide analogues. Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 56, p. 2321-2329, 2008.

22. TEIXEIRA, R. R.; PINHEIRO, P. F.; BARBOSA, L. C. A.; CARNEIRO, J. W. M.; FORLANI, G. QSAR modeling of photosynthesis-inhibiting nostoclide derivatives. *Pest Management Science*, v. 66, p.196-202, 2010.
23. TICE, C. M. Selecting the right compounds for screening: does Lipinski's Rule of 5 for pharmaceuticals apply to agrochemicals? *Pest Management Science*, 57, p. 3-16, 2001.
24. TERADA, H. Uncouplers of oxidative phosphorylation. *Environmental Health Perspectives*, v. 87, p. 213-218, 1990.
25. TREBST, A. Inhibitors in the functional dissection of the photosynthetic electron transport system. *Photosynthesis Research*, v. 92, p. 217-224, 2007.
26. VEIGA, T. A. M.; KING-DÍAZ, B.; MARQUES, A. S. F.; SAMPAIO, O. M.; VIEIRA, P. C.; SILVA, M. F. G. F.; LOTINA-HENNSEN, B. Furoquinoline alkaloids isolated from *Balfourodendron riedelianum* as photosynthetic inhibitors in spinach chloroplasts. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 120, p. 36-43, 2013.
27. VICENTINI, C. B.; MARES, D.; TARTARI, A.; MANFRINI, M.; FORLANI, G. Synthesis of pyrazole derivatives and their evaluation as photosynthetic electron transport inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 52, p.1898-1906, 2004.

CAPÍTULO 3

ESTUDOS SINTÉTICOS DIRIGIDOS PARA O FURANOCEMBRANOLÍDEO (-)-DEOXIPUKALÍDEO

1. Introdução

Os furanocembranolídeos são produtos naturais isolados de fontes exclusivamente marinhas que apresentam em suas estruturas um anel carbocíclico de 14 membros e as unidades furano e butenolídeo (Figura 3.1). Entretanto, a dupla ligação do anel butenolídeo muitas vezes sofre epoxidação *in vivo* e vários outros graus de oxidação também são observados (ROETHLE & TRAUNER, 2008; LI et al., 2011) (Figura 3.2). O composto rubifolídeo (**118**) (Figura 3.2, página 181), isolado do coral *Gersemia rubiformis*, é o furanocembranolídeo com o menor grau de oxidação (WILLIAMS et al., 1987).

O grau de oxidação na posição 18 dos furanocembranolídeos (Figura 3.1) varia com o gênero do organismo marinho. O gênero *Pseudopterogorgia* é rico em metabólitos com os grupos $-CH_3$ e $-COOH$, o gênero *Leptogorgia* produz, predominantemente, compostos com os grupos $-CHO$ e $-CO_2Me$ e para os gêneros *Alcyonium* e *Gersemia*, somente compostos com o grupo $-CH_3$ têm sido isolados (DORTA et al., 2007; DÍAZ-MARRERO et al., 2009).

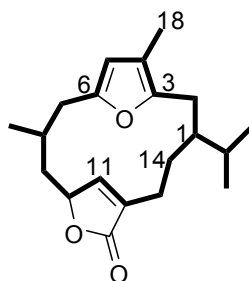


Figura 3.1 - Estrutura geral dos furanocembranolídeos (ROETHLE & TRAUNER, 2008).

O primeiro furanocembranolídeo reportado na literatura foi o pukalídeo (**123**) (Figura 3.2) e foi inicialmente isolado do coral *Sinularia abrupta* (MISSAKIAN et al., 1975). Desde então, muitos furanocembranolídeos e derivados vêm sendo isolados de várias espécies de corais. As estruturas de alguns desses compostos são apresentadas na Figura 3.2 (ROETHLE & TRAUNER, 2008; LI et al., 2011). Vale mencionar que o composto **133**

(Figura 3.2) foi isolado da espécie de coral *Phyllogorgia dilatata* da costa brasileira (EPIFANIO et al., 1999).

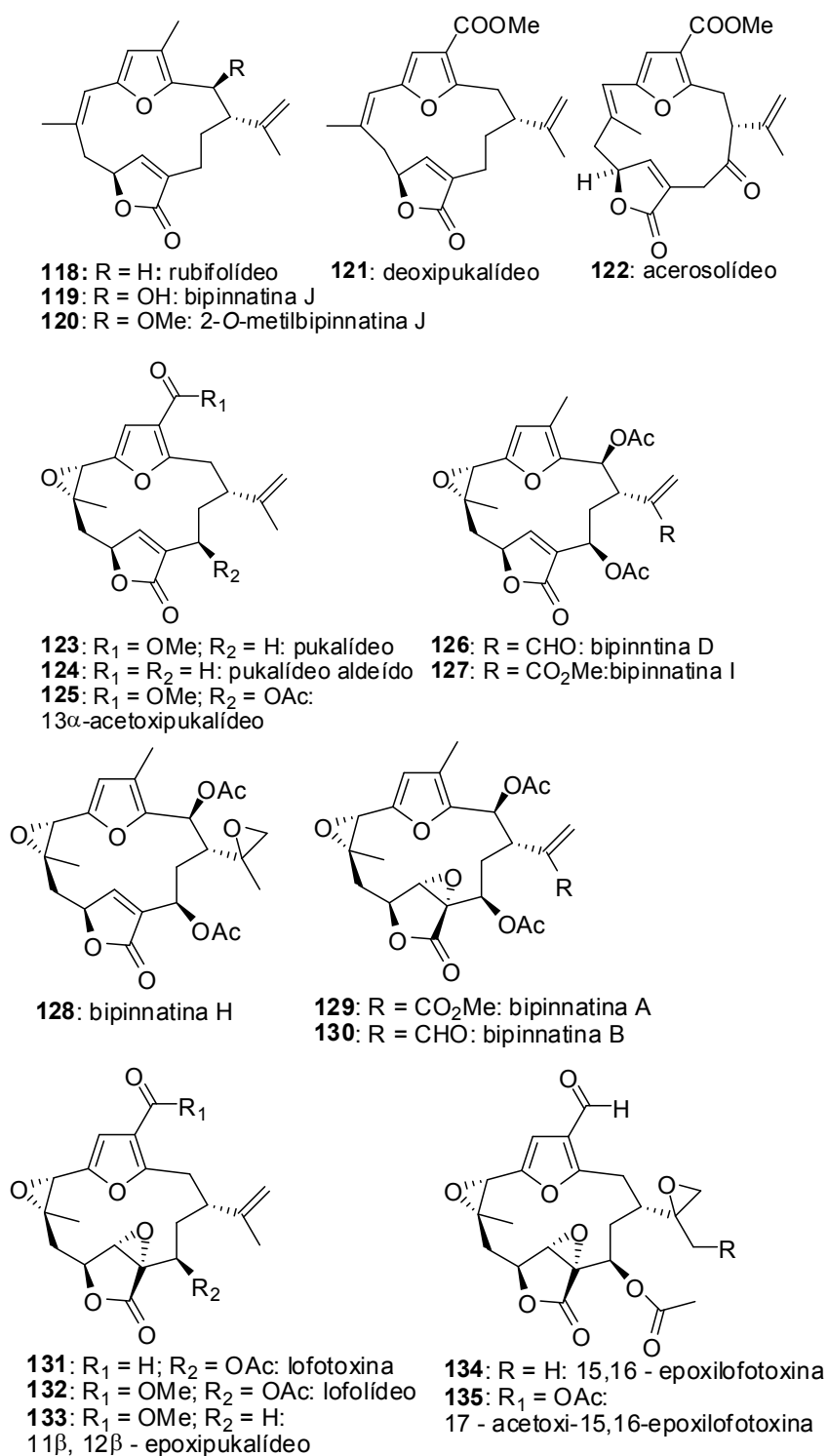


Figura 3.2 - Furanocembranolídeos 118-128 e furanocembranóides 129-135.

Alguns furanocembranolídeos e derivados se destacam por suas propriedades biológicas. Por exemplo, os compostos **126-130** e **134-135** (Figura 3.2) mostram forte atividade citotóxica contra várias linhagens de células tumorais e cancerígenas (WRIGHT et al., 1989; RODRÍGUEZ et al., 1999; SÁNCHEZ et al., 2006) e os compostos **123 - 124** e **131 - 132** possuem moderada atividade antimalárica contra uma linhagem de *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina (Figura 3.2) (GUTIERREZ et al., 2005). Já o composto **133** apresenta propriedade deterrente contra peixes (EPIFANIO et al., 1999).

Especulações biossintéticas relacionam a formação de vários metabólitos marinhos com os compostos potencialmente precursores bipinnatina J (**119**), rubifolídeo (**118**) e deoxipukalídeo (**121**) (LI et al., 2011) e alguns pesquisadores têm reportado a síntese de outros metabólitos a partir dessas substâncias (Figuras 3.3-3.5).

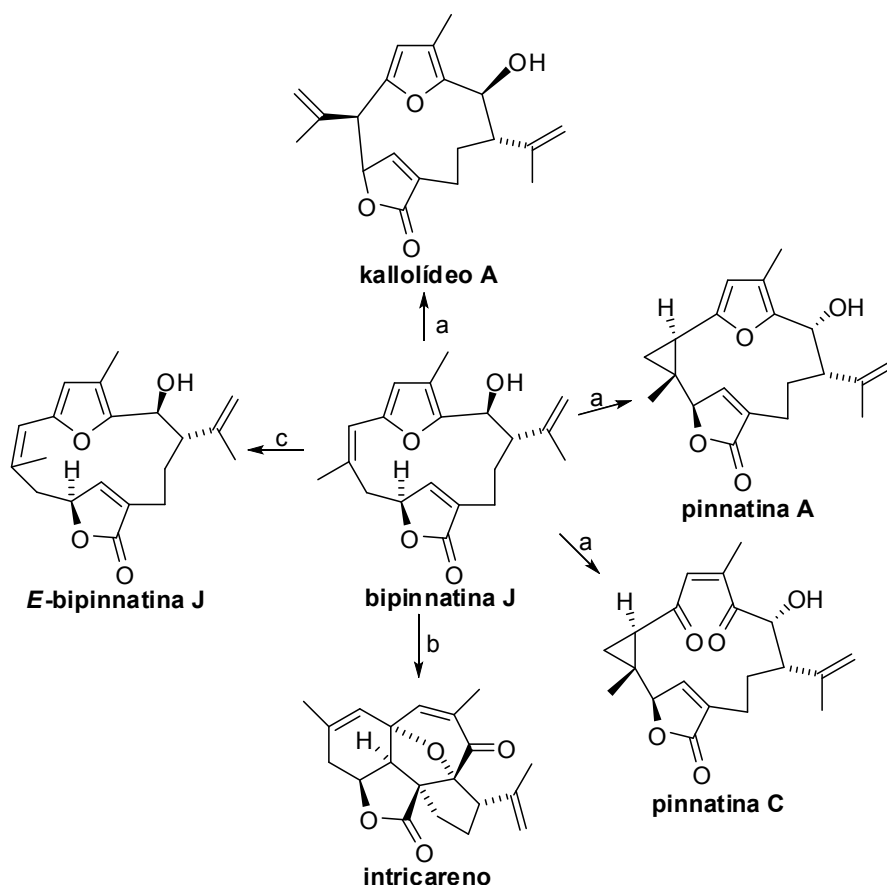


Figura 3.3 - Compostos obtidos a partir da bipinnatina J (a: RODRIGUEZ et al., 1998, b: ROETHLE et al., 2006, c: LI et al., 2011-II).

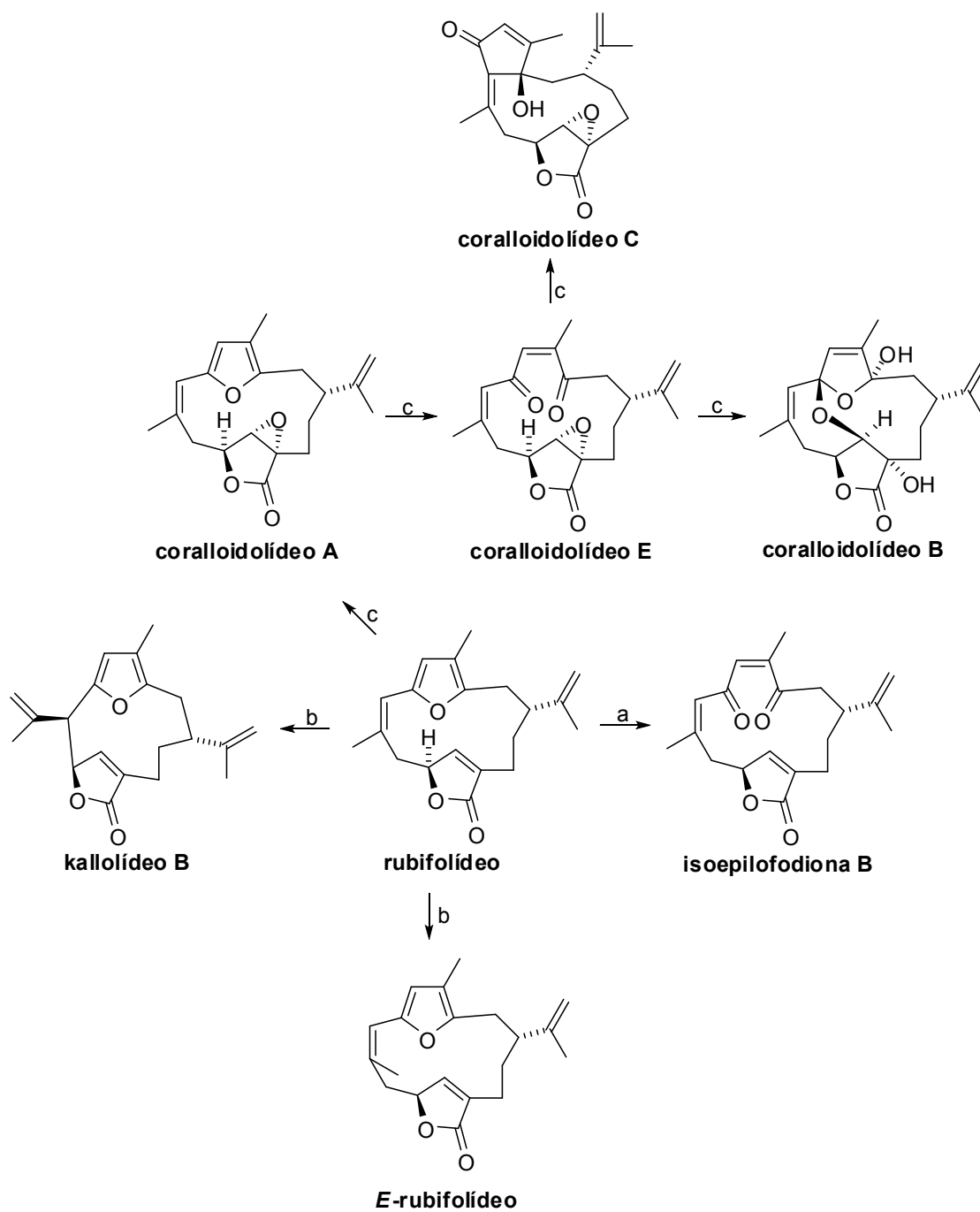


Figura 3.4 - Compostos obtidos a partir do rubifolideo (a: ROETHLE et al., 2006, b: LI et al., 2011-II, c: KIMBROUGH et al., 2010).

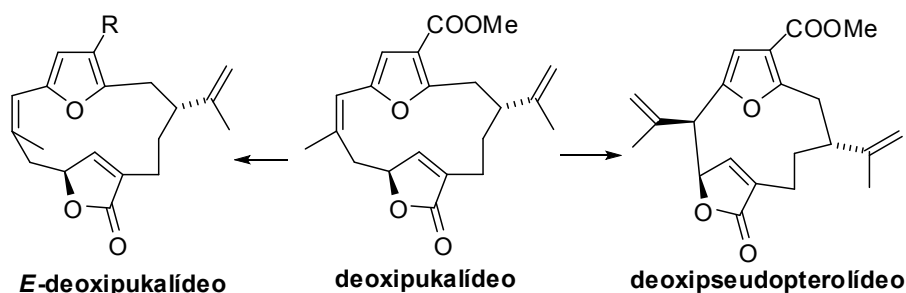
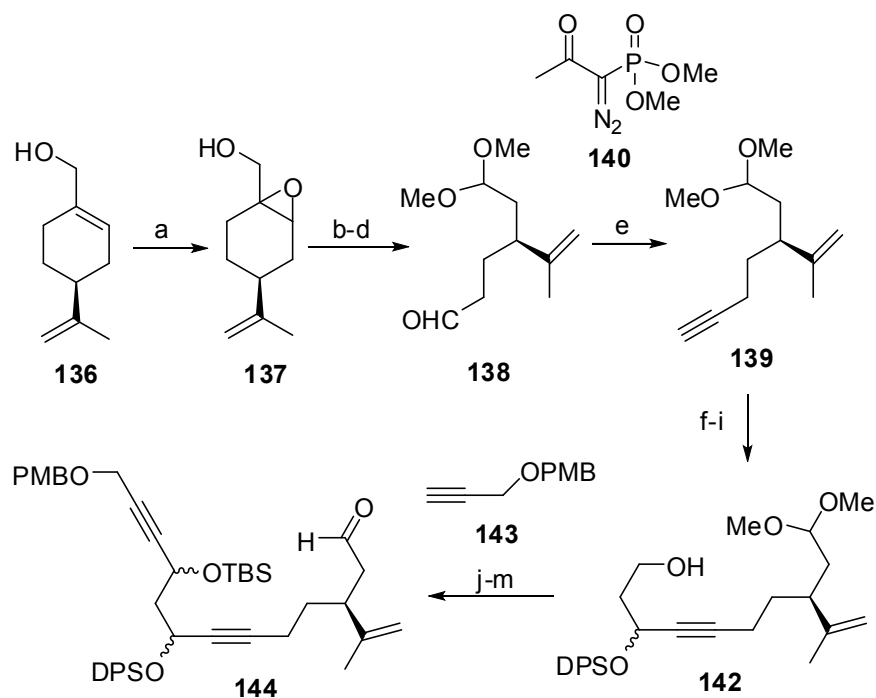


Figura 3.5 - Compostos obtidos a partir do deoxipukalídeo (YANG et al., 2010).

1.1. Síntese total de (-) e (+)-deoxipukalídeo

Apesar de o primeiro furanocembranolídeo ter sido isolado em 1975, somente a partir da década de 1980 começaram os primeiros estudos sintéticos (TIUS & TREHAN, 1986; LEONARD & RYAN, 1987; KONDO *et al.*, 1987; PATERSON & GARDNER, 1989; MARSHALL & ROBINSON, 1990, etc.).

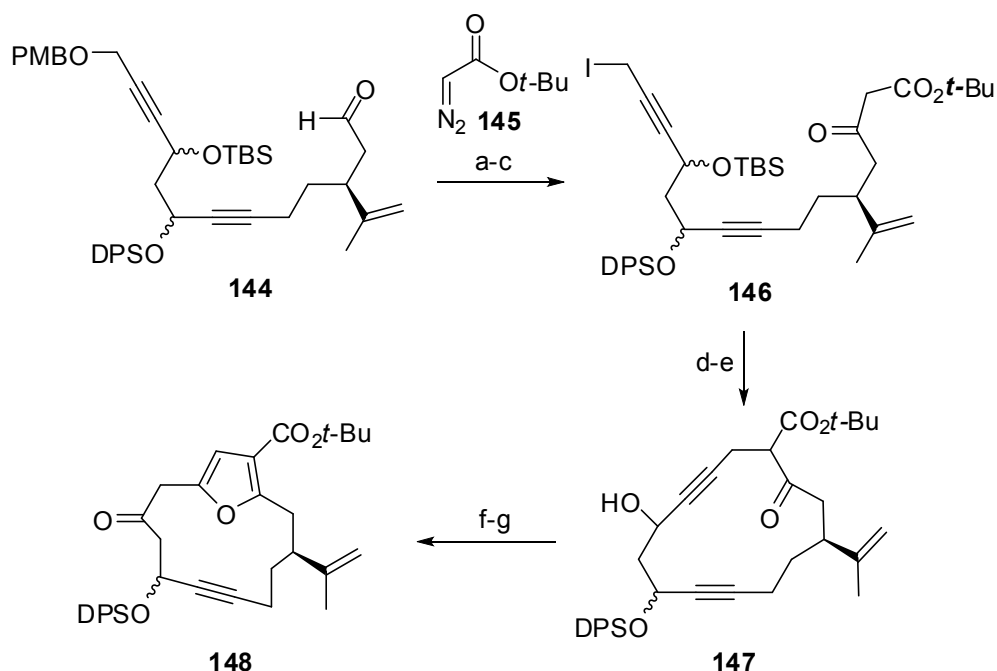
Marshall e Devender (2001) reportaram a primeira síntese do composto (-)-deoxipukalídeo (isômero do produto natural **121**) partindo do álcool (S)-perílico (**136**) (Esquemas 3.1- 3.3). Segundo esses autores, a escolha deste isômero deve-se a questões econômicas. A reação de epoxidação de **136**, seguida de clivagem com periodato, esterificação do ácido formado concomitante à formação do acetal e redução com DIBAL-H, levou à formação do intermediário **138**. As etapas posteriores para formação do intermediário **142** consistiram na alquilação de **138**, formação do alquil lítio, adição ao aldeído **141**, proteção do álcool formado com DPSCI e remoção do grupo TBS com PPTS. Após oxidação de Dess-Martin de **142**, adição do derivado de lítio do éter propargílico **143**, hidrólise do acetal com *p*-TSOH e proteção do álcool secundário formado, o intermediário **144** pôde ser obtido como uma mistura de diastereoisômeros.



(a) VO(acac)₂, TBHP (98%); (b) H₅IO₆; (c) MeOH, H⁺, CH(OMe)₃ (75%); (d) DIBAL-H (97%); (e) **140**, K₂CO₃, MeOH (85%); (f) *n*-BuLi, LiBr, THF; (g) TBSO(CH₂)₂CHO (**141**) (84%); (h) DPSCl, Imidazol (97%); (i) PPTS, MeOH (96%); (j) Oxidação de Dess-Martin (100%); (k) **143**, *n*-BuLi, LiBr, THF (88%); (l) *p*-TsOH, acetona/H₂O; (m) TBDSCl, Imidazol (91%, 2 etapas).

Esquema 3.1 - Síntese do intermediário **144** (MARSHALL & DEVENDER, 2001).

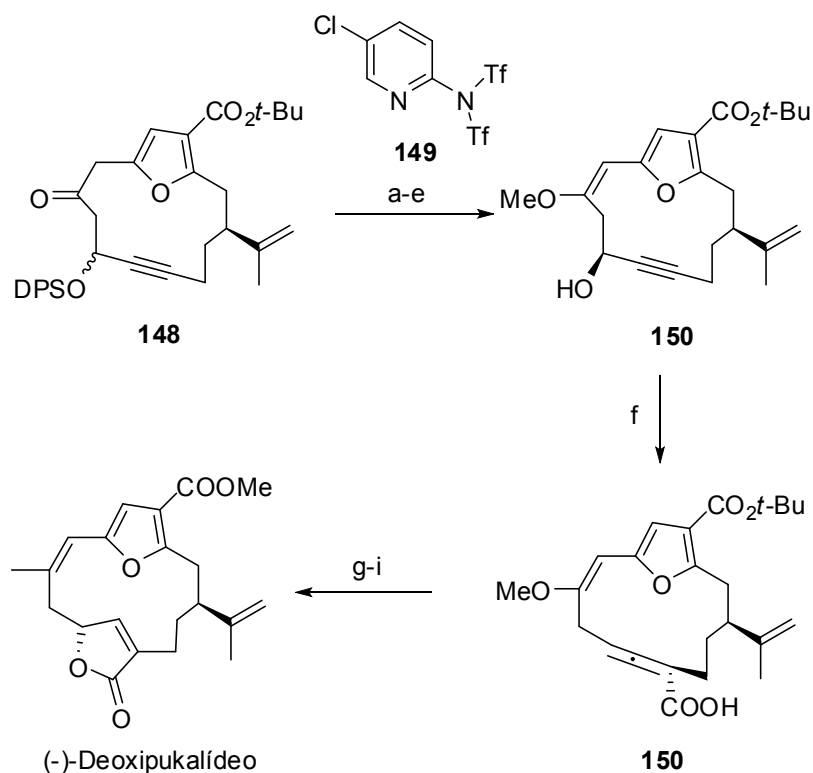
O β-cetoéster **146** foi preparado mediante reação de **144** com diazoacetato de *tert*-butil (**145**), promovida por SnCl₂, seguida de remoção do grupo PMB com DDQ e reação de iodação. A reação de macrociclicização foi realizada pelo tratamento de **146** com *t*-BuOK, em alta diluição (0,005 M). Embora muito lenta, a reação de remoção do grupo TBS utilizando PPTS (10 dias) foi seletiva, e **147** pôde ser obtido. Após oxidação de **147** com periodinana de Dess-Martin, a cetona formada foi tratada com sílica gel em hexano, formando o anel furânico (**148**).



(a) **145**, SnCl_2 (85%); (b) DDQ (85%) (c) I_2 , Imid., PPh_3 ; (d) $t\text{-BuOK}$, THF, -78°C (83%); (e) PPTS, EtOH (80%); (f) Oxidação de Dess-Martin; (g) Sílica gel, hexano (96%, 2 etapas).

Esquema 3.2 - Síntese do intermediário **148** (MARSHALL & DEVENDER, 2001).

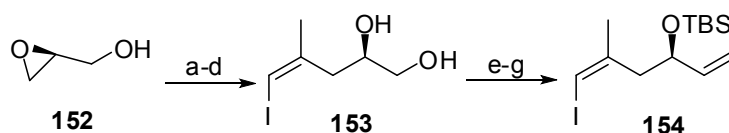
O composto **148** foi tratado com reagente de Comins (**149**), formando um enol triflato que foi metilado pelo acoplamento catalisado por paládio com Me_2Zn . Após remoção do grupo DPS com TBAF, oxidação de Dess-Martin e redução com *K*-selectride (*tri*-sec-butilboroidreto de potássio), **150** foi obtido como um único estereoisômero. O álcool **150** foi convertido a trifluoracetato e, *in situ*, submetido à reação de carboidroxilação catalisada por paládio para gerar **151** que sem purificação prévia, foi agitado com AgNO_3 (10%), sílica gel e hexano, formando o anel butenolídeo. Finalmente, a reação de pirólise (formando ácido carboxílico) seguida do tratamento com TMSCHN_2 levou à formação do composto (-)-deoxipukalídeo.



(a) **149**, Li N(TMS)₂ (75%); (b) Me₂Zn, Pd(PPh₃)₄ (91%); (c) TBAF (85%); (d) Oxidação de Dess-Martin; (e) K-Selectride THF, -78 °C; (f) Pd(PPh₃)₄, CO, 2,6-luditina, TFAA, 0 °C, THF, H₂O; (g) 10% AgNO₃/sílica gel, hexano (58%, 3 etapas); (h) 210 °C (i) TMSCHN₂, MeOH (92%, 2 etapas).

Esquema 3.3 - Síntese do composto (-)-deoxipukalídeo (MARSHALL & DEVENDER, 2001).

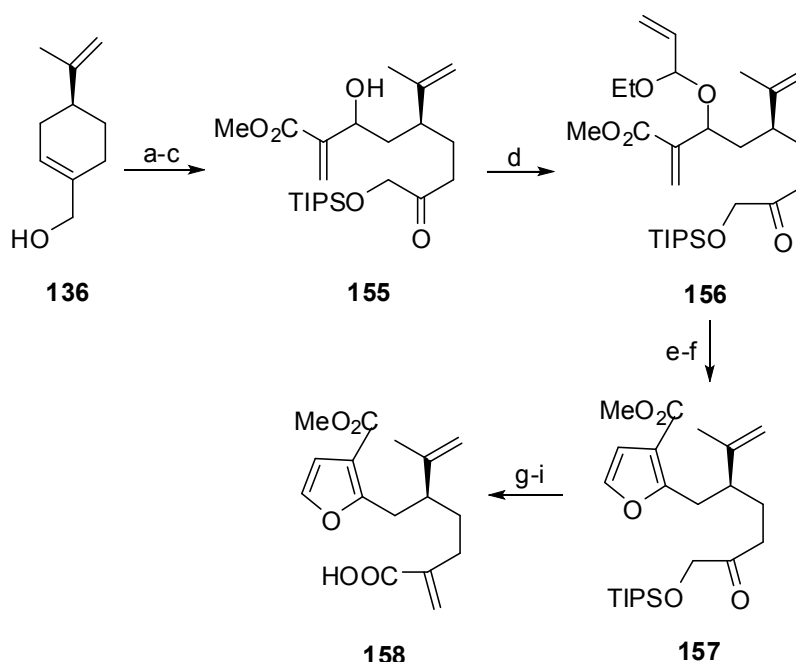
Donohoe et al. (2008) sintetizaram o enantiômero do produto natural deoxipukalídeo (**121**) a partir dos álcoois (S)-glicidol (**152**) e (S)-perílico (**136**), tendo como etapa chave a reação de metátese por fechamento de anel (RCM) (Esquemas 3.4- 3.6). Primeiramente, foram sintetizados os intermediários **154** e **158** (Esquemas 3.4 e 3.5, respectivamente). Para síntese do intermediário **154**, o álcool (S)-glicidol (**152**) foi submetido à reação de proteção, abertura do epóxido com o ânion trimetilsililetin-1-ido e reação de desproteção, gerando o composto **153**. Após reação de *anti*-carbometalação de **153** seguida de adição de iodo, sulfonilação regioseletiva do álcool gerado, formação do epóxido *in situ*, seguida de olefinação com iodeto de trimetissulfônio e *n*-BuLi e, finalmente, reação de proteção com TBSCl, pôde-se obter o composto **154** (Esquema 3.4).



(a) TBSCl, imidazol (99%); (b) *n*-BuLi, TMS—≡, BF₃·OEt₂; (c) MeOH, AcCl, depois K₂CO₃ (98%, 2 etapas); (d) Me₃Al, DCE, [ZrCp₂Cl₂], Δ, depois I₂, THF, -20 °C, (56%); (e) Trisilimida, NaH; (f) Me₃Si, *n*-BuLi (85%, 2 etapas); (g) TBSCl, imidazol (97%).

Esquema 3.4 - Síntese do intermediário **154** (DONOHOE et al., 2008).

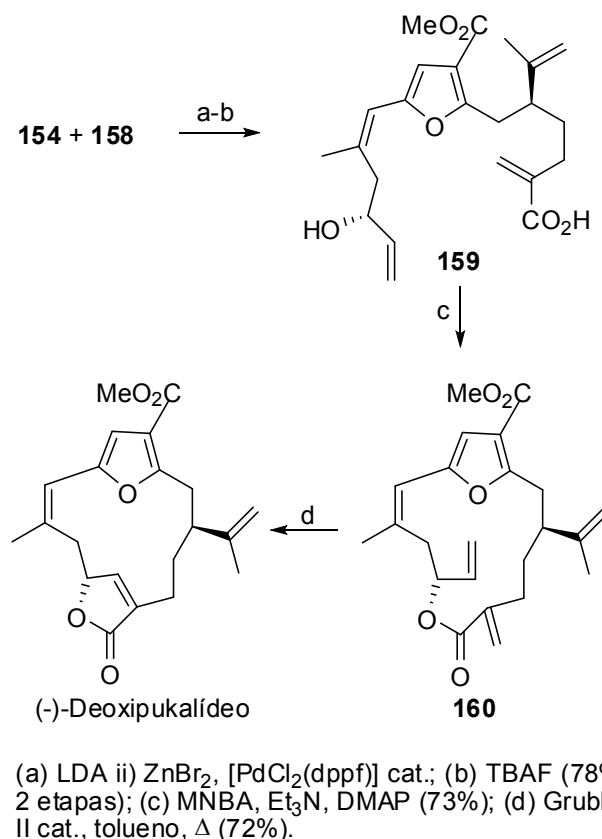
Para síntese do intermediário **158** (Esquema 3.5), o álcool alílico **155** foi primeiramente sintetizado a partir do álcool (*S*)-perílico (**136**), após proteção com TBDMSCl, ozonólise e reação com vinilalano (gerado *in situ* pela reação de DIBAL-H com propionato de metila). A reação de **155** com acroleína dietil acetal e PPTS, seguida de metátese por fechamento de anel (RCM) utilizando catalisador de Grubbs de segunda geração e aromatização com PPTS, levou à formação de **157**. As etapas seguintes de olefinação de **157**, desproteção e oxidação, levaram à formação do intermediário **158**.



(a) TIPSCl, imidazol; (b) O₃, Piridina, isopreno; (c) DIBAL-H, HMPA, propionato de metila (48%, 3 etapas); (d) acroleína dietil acetal, PPTS; (e) Grubbs II cat., CH₂Cl₂, Δ; (f) PPTS (85%, 3 etapas); (g) MePPh₃Br, *n*-BuLi; (h) TBAF; (i) TEMPO, NaClO₂, NaOCl (90%, 3 etapas).

Esquema 3.5 - Síntese do intermediário **158** (DONOHOE et al., 2008).

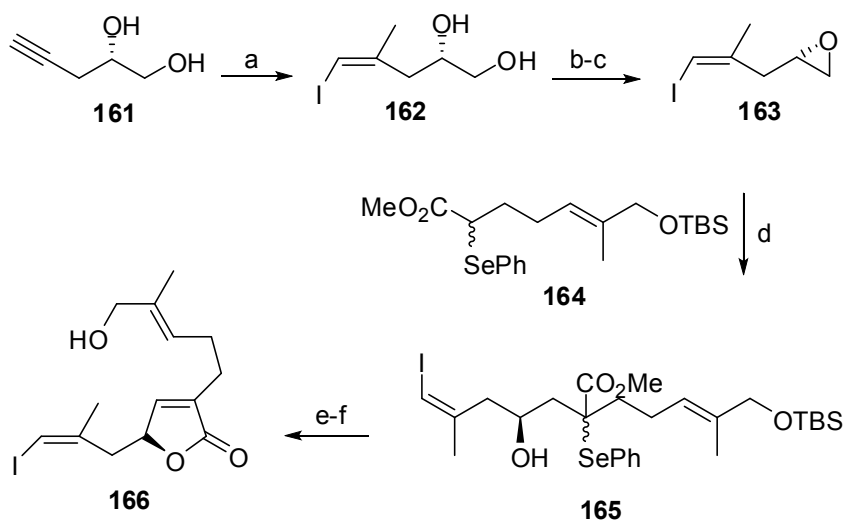
Os intermediários **154** e **158** foram submetidos à reação de acoplamento cruzado de Negishi, seguido de reação de desproteção com TBAF, para gerar **159**. A etapa de macrolactonização de **159** gerou **160** que foi então submetido à RCM, levando a formação do composto (-)-deoxipukalídeo.



Esquema 3.6 - Síntese do composto (-)-deoxipukalídeo por Donohoe et al. (2008).

Tang et al. (2010) sintetizaram o produto natural (+)-deoxipukalídeo (**121**) utilizando reações de acoplamento de Stille e Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) como etapas chave (Esquemas 3.7 e 3.8). O composto **162** foi sintetizado a partir do álcool **161** por reação de *anti*-carbometação seguida de iodação. Os autores não apresentam os rendimentos obtidos nestas reações isoladamente, entretanto, em trabalhos prévios do mesmo grupo (TANG et al., 2006; TANG et al., 2009), o rendimento das reações de *anti*-carbometação/iodação seguida de proteção do álcool primário com TsCl foi de 48%. O epóxido **163** foi então gerado através da eliminação do grupo

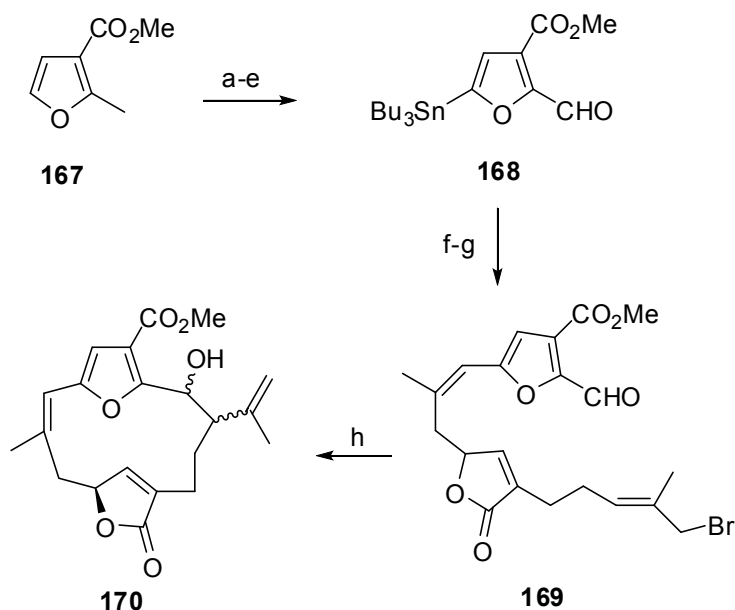
OTs utilizando K_2CO_3 como base. O intermediário **165** foi obtido após reação entre o epóxido **163** e o ânion formado a partir de **164**. O composto **166** pôde ser obtido a partir de **165** após etapas de oxidação, eliminação do ácido fenil selenínico e lactonização catalisada por ácido.



(a) Me_3Al , Cp_2ZrCl_2 , DCE, 25 °C, Δ depois -30 °C, THF, I_2 ; (b) $TsCl$, piridina, 4 °C; (c) K_2CO_3 , MeOH, t.a. (73%); (d) **164**, $NaHMDS$, THF, -78 °C depois **163**, $BF_3 \cdot Et_2O$, -78 °C à t.a. (72%); (e) H_2O_2 , TH, 0 °C à t.a.; (f) PPTS, DCM/MeOH (1:1), t.a. (62%, 3 etapas).

Esquema 3.7 - Síntese do intermediário **166** por Tang et al. (2010).

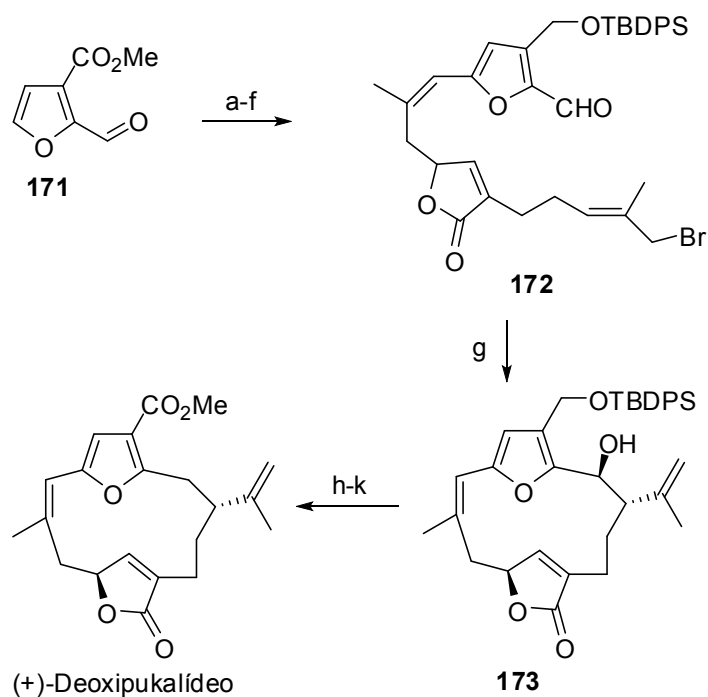
Tang et al. (2010) sintetizaram o intermediário **170** utilizando a sequência apresentada no Esquema 3.8. Entretanto, a etapa de macrociclização sob condições de NHK, partindo de **169**, resultou na formação de uma complexa mistura de diastereoisômeros, com rendimento menor que 5%. Este fato foi atribuído à presença do grupo éster adjacente ao aldeído, que desativa o substrato em questão (**169**). Sendo assim, os autores optaram pela síntese do composto **172** (com o grupo -OTBDMS ao invés de -CHO), para então efetuar a reação de acoplamento de NHK (Esquema 3.9).



(a) NBS, DMF, 25-50 °C (91%); (b) NBS, AIBN, CCl₄ (98%); (c) K₂CO₃, DMF, THF, H₂O, 50 °C (38%); (d) MnO₂, DCM, 25 °C (96%); (e) Pd₂(dba)₃, Ph₃As, NMP, Bu₆Sn₂ (21%); (f) **166**, Pd(PPh₃)₄, CuI, CsF, DMF (60%-69%); (g) NBS-PPh₃ (67%); (h) CrCl₂, PM 4 Å (<5%).

Esquema 3.8 - Síntese do intermediário **170** por Tang et al. (2010).

Para síntese de **172**, os autores partiram do furanoaldeído **171**. Após etapa de proteção de **171** com etilenoglicol, redução do grupo éster com LiAlH₄, proteção do álcool formado com TBDPSCI, desprotonação com *n*-BuLi seguido de reação com Me₃SnCl, acoplamento cruzado de Stille com **166** e conversão do álcool em brometo, obteve-se o composto **172**. A etapa de macrociclicização de **172** (NHK) ocorreu com bom rendimento (63%). Finalmente, após reações de redução com TFA-Et₃SiH, remoção de TBDPS com TBAF, oxidação do álcool formado à aldeído e conversão do aldeído em metoxycarbonil, obteve-se o composto (-)-(Z)-deoxipukalídeo (Esquema 3.9).



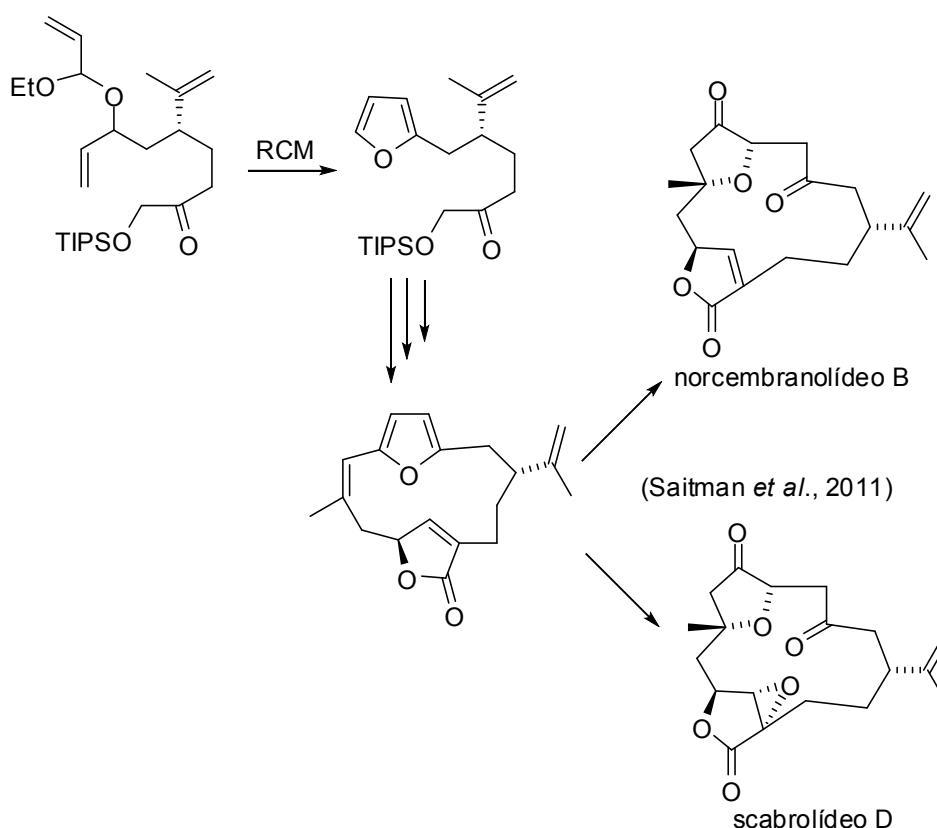
(a) Ácido L-tartárico, MgSO_4 , etilideno glicol, benzeno, refluxo (97%); (b) LiAlH_4 , Et_2O , (89%); (c) TBDPSCl, imidazol, DMF (74%); (d) $n\text{-BuLi}$, THF, depois Me_3SnCl (86%); (e) **183**, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , Et_3N , DMF (90%); (f) Ph_3P , NBS, -78°C (67%); (g) CrCl_2 , PM 4A, THF (63%); (h) TFA, Et_3SiH , CH_2Cl_2 , 0°C (82%); (i) TBAF, THF, 0°C (51%); (j) MnO_2 , CH_2Cl_2 (97%); (k) HOAc, MeOH, NaCN, depois MnO_2 (65%).

Esquema 3.9 - Síntese do produto natural (+)-deoxipukalídeo (TANG et al., 2010).

2. Justificativa

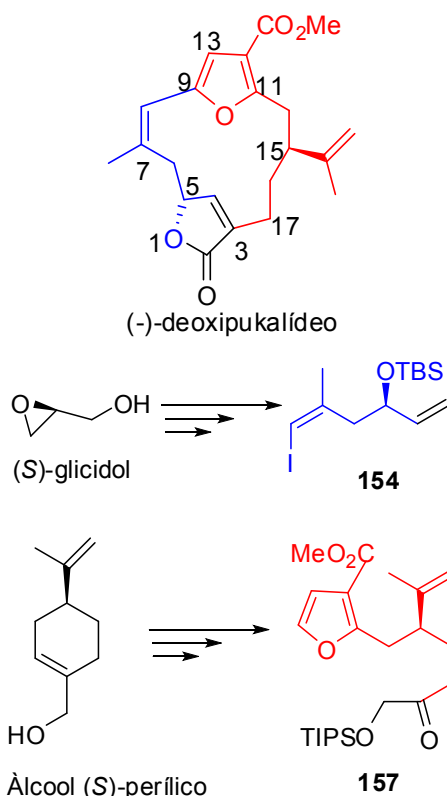
Vários furanocembranolídeos e furanocembranóides isolados de espécies marinhas possuem atividades biológicas de grande interesse farmacêutico, como atividade antimalárica e citotóxica contra várias linhagens de células tumorais. Sendo assim, estudos sintéticos que visam à obtenção destes compostos são importantes. Dentro desta classe, os compostos rubifolídeo (**118**), bipinnatina J (**119**) e deoxipukalídeo (**121**) são precursores chave de vários furanocembranolídeos oxigenados e outros derivados mais complexos (Figuras 3.3-3.5) (LI et al., 2011).

Donohoe et al. (2008) reportaram uma nova estratégia para síntese do anel furânico do furanocembranolídeo deoxipukalídeo, baseada na reação de metátese de fechamento de anel (RCM) (Esquema 3.5). Fazendo algumas modificações, vislumbramos que esta estratégia também possa ser aplicada na síntese de outros furanocembranóides, por exemplo, na síntese dos metabólitos norcembranolídeo B e scabrolídeo D:



Tendo em vista que nenhum outro trabalho aplicando esta estratégia foi reportado até o momento, mesmo para a síntese de outros furanocembranolídeos, o presente trabalho teve por objetivo sintetizar o intermediário **157** a partir do álcool (*S*)-perílico utilizando RCM como etapa-chave, além de avaliar outras estratégias para obtenção do mesmo. De forma semelhante a Marshall et al. (2001), a escolha do álcool (*S*)-perílico foi direcionada por questões econômicas.

Outro intermediário importante na obtenção do deoxipukalídeo é o composto **154**, sendo que o mesmo já apresenta a estereoquímica das posições 5 e 7 definidas. Sendo assim, também objetivamos sintetizar este intermediário partindo do álcool (*S*)-glicidol. Outras estratégias também foram avaliadas para obtenção de **154**.



3. Materiais e métodos

3.1. Generalidades metodológicas

Os solventes utilizados foram de grau P.A. e os solventes anidros utilizados foram secos de acordo com Perrin e Armarego (1994).

Foram utilizadas placas para CCD analítica de sílica gel Polygram-UV254 0,20 mm Macharey-Nagel (20 x 20 cm). As placas de CCD foram reveladas com solução de permanganato de potássio, vanilina ou ácido fosfomolibdico, após visualização em câmara de luz ultravioleta.

As separações utilizando cromatografia em coluna foram feitas com fase estacionária de sílica gel 60 70-230 mesh ou 230 a 400 mesh. Também foram utilizadas placas preparativas de sílica gel 60, com 0,5 cm de espessura e indicador de fluorescência 254 nm.

n-Butillítio em hexano foi previamente titulado com 1,3-difenilcetona *p*-tosilidrazona (LIPTON et al., 1980) e o iodeto de trimetissulfônio foi lavado com THF anidro, destilado com tolueno (utilizando Dean-Stark) (CRIMMINS et al., 2006) e seco sob pressão reduzida por 3 h.

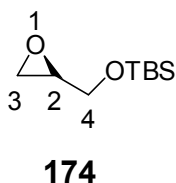
Os espectros no infravermelho foram obtidos por meio de pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto, como filme líquido ou solução de DCM em placa de NaCl, em espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 ou espectrômetro VARIAN 660-IR com acessório PIKE Gladi ATR (Departamento de Química - UFV).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz), de carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) e os experimentos NOEdiff, COSY, HETCOR e COLOQ foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 do Departamento de Química - UFV. Foram utilizados como solventes deuterados clorofórmio e acetona.

Os espectros de massas foram obtidos em equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV.

3.2. Desenvolvimento experimental

3.2.1. Síntese de (*R*)-*tert*-butildimetil(oxiran-2-ilmetoxi)silano



A um balão bitubulado, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se cloreto de *tert*-butildimetilsilila (7,9 g; 52,7 mmol), imidazol (4,4 g; 64,8 mmol) e dimetilformamida anidra (24 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C e então adicionou-se (*S*)-glicidol (3,0 g; 40,5 mmol). Manteve-se a temperatura à 0 °C por 30 min. Neste período, formou-se um precipitado branco. A mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente, deixando sob agitação por 2 h. Solução saturada de NaCl (60 mL) foi adicionada e a mistura agitada por 20 min. Foi feita a extração do produto com éter dietílico (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com água (2 x 75 mL) e solução saturada de NaCl (60 mL). Em seguida foi adicionado MgSO₄ a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi feita por cromatografia em coluna com sílica gel, utilizando a mistura de solventes hexano e acetato de etila 10:1. Obteve-se a substância **174** com 92% de rendimento (7,0 g; 37,2 mmol). Foram recuperados 4% (0,12 g; 1,6 mmol) de material de partida.

Dados referentes ao composto 174:

Característica: óleo incolor.

CCD: R_f = 0,43 (hexano-AcOEt 7:3 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2954, 2929, 2886, 2857, 1472, 1254, 1097, 917, 837, 778.

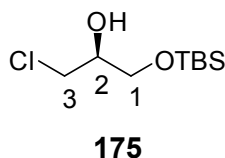
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,06 (s, 3H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0,07 (s, 3H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0,89 (s, 9H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 2,62 (dd, 1 H, $J_{3a,3b} = 5,1$; $J_{3a,2} = 2,7$; H-3a), 2,76 (dd, 1 H, $J_{3b,3a} = 5,1$; $J_{3b,2} = 4,2$; H-3b), 3,05-3,10 (m, 1H, H-2), 3,65 (dd, 1H, $J_{4a,4b} = 12$; $J_{4a,2} = 4,8$; H-4a), 3,84 (dd, 1H, $J_{4b,4a} = 12$; $J_{4b,2} = 3,3$; H-4b).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): -5,3 ($-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18,3 ($-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 25,8 ($-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 44,4 (C-3), 52,5 (C-2), 63,7 (C-4).

EM, m/z (%)*: 131 (32), 102 (20), 101 (100), 75 (57), 73 (27), 61 (12), 60 (11), 59 (93), 57 (17), 47 (18), 45 (34), 43 (14), 41 (22), 31 (11).

*O pico do íon molecular está ausente.

(S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-cloropropan-2-ol



O composto **175** foi obtido como subproduto da reação para obtenção de **174** com 21% de rendimento. A metodologia foi semelhante a 3.2.1, porém, como o material de partida ainda não havia sido consumido, adicionou-se mais 0,5 equiv. de cloreto de *tert*-butildimetilsilila e 5 mL de DMF. Nesta reação, **174** foi obtido com 70% de rendimento.

Dados referentes ao composto 175:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,30$ (hexano-AcOEt 7:3 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2954, 2930, 2858, 1463, 1254, 1118, 1045, 937, 834, 775, 666.

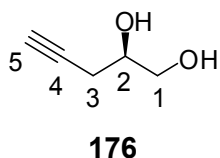
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,087 (s, 6H, $-\text{OSi}(\underline{\text{CH}}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0,90 (s, 9H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3)$), 2,55 (d, 1H, OH), 3,59 (dd, 2 H, H-3), 3,54-3,87 (m, 5H, H-1, H-2, H-3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): -5,5 ($-\text{OSi}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18,2 ($-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$), 25,8 ($-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3)$), 45,3 (C-1), 63,4 (C-3), 71,4 (C-2).

EM, m/z (%)*: 167 (13), 131 (19), 89 (15), 77 (10), 75 (100), 73 (40), 59 (22), 58 (15), 57 (21), 47 (15), 45 (22), 43 (17), 41 (15).

*O pico do íon molecular está ausente.

3.2.2. Síntese de (*R*)-pent-4-ino-1,2-diol



A um balão bitubulado, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se trimetilsililacetileno (3,6 mL; 25,8 mmol) e THF anidro (38 mL). A mistura foi resfriada à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e então adicionou-se *n*-BuLi (21 mL; 25,8 mmol) gota-a-gota. A reação foi mantida a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 40 min e em seguida, adicionou-se uma solução de (*R*)-*tert*-butildimetil(oxiran-2-ilmetoxi)silano (3,8 g; 21,5 mmol) em THF (6 mL), seguido da adição de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (3,2 mL; 25,8 mmol). A mistura reacional foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1 h e posteriormente aquecida para temperatura ambiente e mantida sob agitação por 5 h. Uma solução saturada de NH_4Cl (35 mL) foi adicionada e a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (5 x 35 mL). Em seguida foi adicionado MgSO_4 a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Em um balão de 250 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se à mistura reacional resultante, metanol anidro (80 mL) e cloreto de acetila (0,2

mL; 2,88 mmol). A reação foi mantida sob agitação por 12 h. Adicionou-se então, K₂CO₃ (5 g; 30 mmol), seco previamente em estufa à 200 °C por 2 h. A mistura reacional foi agitada por 6 h. Posteriormente, filtrou-se em celite e adicionou-se solução saturada de NaCl (10 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (10 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos com sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. A mistura obtida foi submetida à purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com AcOEt/hexano 3:1 v/v. Obteve-se o composto **176** com rendimento de 82% (1,61 g; 16,1 mmol).

Dados referentes ao composto **176**:

Característica: óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,28 (hexano-AcOEt 1:3 v/v).

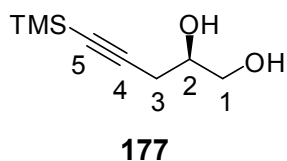
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3289, 2934, 2881, 1422, 1348, 1193, 1082, 1030, 945, 897, 631.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 2,06 (ta, 1H, J_{5,3} = 2,7; H-5), 2,41 (dd, 2H, J_{3,2} = 6,6; J_{3,5} = 2,7; H-3), 2,70 (sl, 1H, OH-2), 3,03 (sl, 1H, OH-1), 3,58 (dd, 1 H, J_{1a,2} = 6,6; J_{1a,1b} = 11,4; H-1a), 3,74 (dd, 1H, J_{1b,1a} = 11,4; J_{1b,2} = 3,3; H-1b), 3,84-3,92 (m, 1H, H-2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 23,5 (C-3), 65,6 (C-1), 70,4 (C-2), 71,11 (C-5), 80,4 (C-4).

EM, m/z (%): 100 (0,2) (C₅H₈O₂) [M⁺], 69 (33), 61 (73), 44 (16), 43 (73), 42 (21), 41 (77), 40 (39), 39 (100), 38 (18), 32 (28), 31(51).

Síntese de (*R*)-5-(trimetilsilil)pent-4-ino-1,2-diol



A metodologia 3.2.2 também foi efetuada isolando-se o intermediário **177**, para posteriormente ser efetuada a etapa de desproteção. Para purificação da primeira etapa, utilizou-se cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com acetato de etila e éter de petróleo 1:1, 3:2 e 2:1 v/v. Obteve-se o composto **177** com 63% de rendimento. A etapa de desproteção levou a formação de **176** com 98% de rendimento (após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com AcOEt/hexano 3:1 v/v).

Dados referentes ao composto **177**:

Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,40$ (éter de petróleo-AcOEt 1:2 v/v).

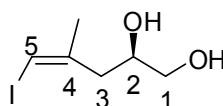
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3375, 2958, 2902, 2176, 1420, 1249, 1092, 1033, 836, 758, 696.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,14 (sl, 9H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 2,44-2,47 (m, 2 H, H-3a, H-3b), 2,80 (sl, 1H, OH-1), 3,07 (sl, 1 H, OH-2), 3,57 (dd, 1 H, $J_{1a,1b} = 11,4$; $J_{1a,2} = 6,6$; H-1a), 3,74 (dd, 1H, $J_{1b,1a} = 11,4$; $J_{1b,2} = 3,3$; H-1b), 3,84-3,87 (m, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): -0,03 ($-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 24,8 (C-3), 65,4 (C-1), 70,2 (C-2), 87,6 (C-4), 102,4 (C-5).

EM, m/z (%): 172 (0,01) ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Si}$) [M^+], 117 (13), 112 (22), 97 (10), 75 (58), 73 (100), 61 (15), 45 (27), 43 (34), 31 (13).

3.2.3. Síntese de (*R,Z*)-5-iodo-4-metilpent-4-eno-1,2-diol



153

A um tubo selado, contendo uma barra de agitação magnética, adicionou-se dicloreto de bis(ciclopentadienil)zircônio (0,88 g; 3,0 mmol) e 1,2-dicloroetano (7,5 mL). Resfriou-se para 0 °C e adicionou-se gota-gota solução de trimetilalumínio em tolueno (6,0 mL; 12,0 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C por 30 min e então adicionou-se o álcool **176** (0,40 g; 4,0 mmol), dissolvido em 1,2-dicloroetano (2 mL), gota-gota. A reação foi agitada a 0 °C por 30 min, à temperatura ambiente por 12 h e posteriormente refluxada por 3 dias. A mistura reacional foi resfriada a -10 °C e transferida para um balão bitubulado, contendo solução de iodo (3,6 g; 14,0 mmol) em THF (6,0 mL) à -10 °C. A mistura resultante foi aquecida a 0 °C e agitada por 30 min. Adicionou-se, gota-gota, solução saturada de tartarato de sódio e potássio (20 mL) a 0 °C. A mistura bifásica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (10 x 60 mL). Em seguida foi adicionado MgSO₄ a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna com sílica gel utilizando como fase móvel a mistura de solventes hexano/acetato de etila 1:1. Obteve-se 0,38 g do composto **153** com 40% de rendimento (2 etapas).

Dados referentes ao composto 153:

Característica: óleo amarelo.

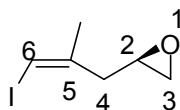
CCD: R_f = 0,33 (hexano-AcOEt 1:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3378, 3059, 2931, 2870, 1647, 1438, 1376, 1278, 1194, 1090, 1039, 899, 861, 764, 680, 589.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,77 (sl, 1H, OH-2), 1,97 (d, 3H, J_{CH3/5} = 1,0 Hz; CH₃), 2,26 (sl, 1H, OH-1), 2,36 (dd, 1 H, J_{3a,3b} = 13,5; J_{3a,2} = 5,4; H-3a), 2,49 (dd, 1 H, J_{3b,3a} = 13,5; J_{3b,2} = 8,1; H-3b), 3,53 (dd, 1 H, J_{1a,1b} = 12,0; J_{1a,2} = 9,0; H-1a), 3,74 (dd, 1H, J_{1b,1a} = 12,0; J_{1b,2} = 3,0; H-1b), 3,92-4,00 (m, 1H, H-2), 6,03 (d, 1H, J_{5/CH3} = 1,0; H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 24,4 (CH_3), 42,1 (C-3), 66,3 (C-1), 70,4 (C-2), 77,1 (C-5), 144,2 (C-4). **EM, m/z (%):** 242 (0,8) ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{IO}_2$) [M^+], 182 (29), 115 (13), 61 (40), 55 (100), 53 (17), 43 (31), 41 (12), 39 (27), 31 (21).

3.2.4. Síntese de (*R,Z*)-2-(3-iodo-2-metilalil)oxirano



195

A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se NaH 60% em óleo mineral (0,051 g, 1,24 mmol) e THF anidro (3 mL). Resfriou-se a mistura à 0 °C e então adicionou-se gota-gota (*R,Z*)-5-iodo-4-metilpent-4-eno-1,2-diol (**153**) (0,10 g, 0,41 mmol) em THF anidro (2,0 mL). A mistura reacional foi agitada a 0 °C por 5 min e então aquecida à temperatura ambiente e agitada por 40 min. Resfriou-se à 0 °C e adicionou-se, gota-gota, 1-(2,3,4-triisopropilbenzenosulfonil)imidazol (0,17 g, 0,50 em mmol) em THF anidro (1 mL). A mistura reacional foi agitada à 0 °C por 5 min e então aquecida a temperatura ambiente e agitada por 1 h (neste período formou-se um precipitado bege). Após este período, adicionou-se água (5 mL) e a mistura bifásica foi separada. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico (3 x 5 mL). Em seguida foi adicionado MgSO_4 a fase orgânica para remoção da água residual. Após filtração em sílica gel e remoção do solvente cuidadosamente em evaporador rotatório (composto volátil), a mistura obtida foi submetida a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com hexano e hexano/éter dietílico 10:1 v/v. O composto **195** foi obtido com 89% de rendimento.

Dados referentes ao composto 195:

Característica: óleo incolor volátil.

CCD: $R_f = 0,70$ (hexano-éter dietílico 20:1 v/v).

IV (filme de NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3050, 2955, 2920, 2852, 1437, 1255, 1133, 849, 825, 772, 678.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 1,98 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3/6} = 1,2$; CH_3), 2,44 (dd, 1H, $J_{4a,4b} = 13,8$; $J_{4a,2} = 6,0$; H-4a), 2,55 (dd, 1 H, $J_{4b,4a} = 13,8$; $J_{4b,2} = 4,8$; H-4b), 2,58 (t, 1 H, $J_{3a,3b} = 4,8$; H-3a), 2,79 (t, 1 H, $J_{3b,3a} = 4,8$; H-3b), 3,00-3,06 (m, 1H, H-2), 6,02 (d, 1H, $J_{6/\text{CH}_3} = 1,2$; H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 24,5 (CH_3), 41,4 (C-4), 46,6 (C-2), 50,3 (C-3), 76,6 (C-6), 143,9 (C-5).

EM, m/z (%): 224 (2,5) ($\text{C}_6\text{H}_9\text{IO}$) [M^+], 97 (32), 79 (11), 69 (27), 67 (17), 65 (14), 55 (11), 54 (18), 53 (34), 43 (33), 41 (100), 39 (53), 31 (14).

3.2.5. Oxidação de octan-1-ol na presença de octan-2-ol

Método A

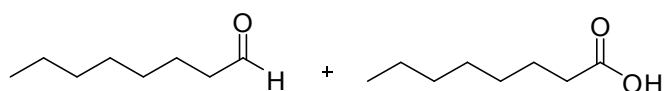
A um balão de 25 mL adicionaram-se os álcoois octan-1-ol e octan-2-ol (0,065 g; 0,5 mmol), TEMPO (0,0078 g; 0,005 mmol), TBABr (0,016 g; 0,005 mmol), diclorometano (7 mL), solução aquosa de NaHCO_3 (3 mL) e K_2CO_3 (3 mL). A mistura reacional foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente. Adicionou-se em seguida NBS (0,18 g; 1 mmol) e agitou-se por 1 h. Adicionou-se diclorometano (10 mL) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 10 mL). A fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Em seguida foi adicionado MgSO_4 a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura resultante foi submetida à purificação por cromatografia em coluna de sílica gel com hexano e AcOEt 8:1, 5:1 e 3:1 v/v. Recuperou-se 63% (0,041 g; 0,30 mmol)

do álcool octan-2-ol e formaram-se 0,010 g de uma mistura do aldeído octanal e do ácido octanóico.

Método B

A um balão de 25 mL adicionaram-se os álcoois octan-1-ol e octan-2-ol (0,065 g; 0,5 mmol), diclorometano (2 mL) e piridina (0,4 mL; 5,0 mmol). Periodinana de Dess Martin (1,8 mL; 0,55 mmol) foi então adicionada e a mistura reacional agitada por 1 h. Adicionaram-se solução aquosa de Na_2SO_3 (1,5 mol L^{-1} ; 10 mL) e solução saturada de NaHCO_3 (10 mL). A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). Em seguida foi adicionado MgSO_4 a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura resultante foi submetida à purificação por cromatografia em coluna de sílica gel com hexano e AcOEt 8:1, 5:1 e 3:1 v/v. Recuperou-se 87% (0,041 g; 0,30 mmol) do álcool octan-2-ol e formaram-se 0,025 g de uma mistura do aldeído octanal e do ácido octanóico.

Mistura de octanal e ácido octanóico



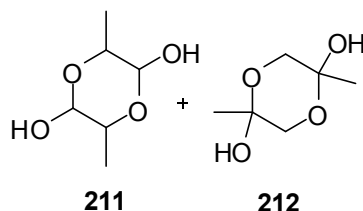
IV (filme de NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2967, 2932, 2873, 2824, 2732, 1775, 1709, 1605, 1574, 1304, 1213, 1168, 843, 828, 747.

3.2.6. Oxidação de propano-1,2-diol

O procedimento utilizado para oxidação do álcool propano-1,2-diol foi realizado conforme descrito no método A do item 3.2.5. A mistura reacional resultante não foi submetida às etapas de purificação e foi analisada por CG-EM. Nesta análise, pôde-se observar a formação dos dímeros **211** e **212**

(proporção de aproximadamente 37:7, respectivamente, com relação à área total).

Mistura de 3,6-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diol (211) e 2,5-dimetil-1,4-dioxano-2,5-diol (212)



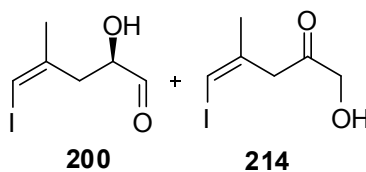
EM, *m/z* (%): 87 (20), 58 (6), 43 (100).

EM, *m/z* (%): 74 (17), 58 (10), 45 (19), 43 (100).

3.2.7. Oxidação de (*R,Z*)-5-iodo-4-metilpent-4-eno-1,2-diol

Os procedimentos utilizados para oxidação do álcool (*R,Z*)-5-iodo-4-metilpent-4-eno-1,2-diol (**153**) foram realizados conforme descrito no item 3.2.5. A tentativa de purificação foi feita utilizando cromatografia em coluna de sílica gel com hexano e AcOEt 3:1, 5:1 e 1:2 v/v, entretanto, não foi possível isolar os produtos desejados (os mesmos degradaram na etapa de purificação). Os compostos **200** e **214** foram identificados através de análise por CG-EM (proporção de aproximadamente 43:16, respectivamente, em relação à área total).

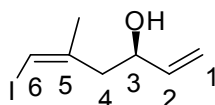
Mistura de (*R,Z*)-2-hidroxi-5-iodo-4-metilpent-4-enal (200) e (*Z*)-1-hidroxi-5-iodo-4-metilpent-4-en-2-ona (214)



EM, m/z (%): 240 (2,3) $C_6H_9IO_2$ [M^+], 183 (12), 181 (14), 113 (19), 83 (20), 55 (100), 54 (25), 53 (33), 43 (12), 41(13).

EM, m/z (%): 240 (2,0) $C_6H_9IO_2$ [M^+], 209 (10), 182 (11), 181 (68), 113 (51), 83 (92), 55 (66), 54 (86), 53 (100), 43 (12), 42(16), 41 (14).

3.2.8. Síntese de (*R,Z*)-6-iodo-5-metilexa-1,5-dien-3-ol



196

A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se NaH 60% em óleo mineral (0,051 g, 1,24 mmol) e THF anidro (3 mL). Resfriou-se a mistura à 0 °C e então adicionou-se gota-gota (*R,Z*)-5-iodo-4-metilpent-4-eno-1,2-diol (0,10 g, 0,41 mmol) em THF anidro (2,0 mL). A mistura reacional foi agitada a 0 °C por 5 min e então aquecida à temperatura ambiente e agitada por 40 min. Resfriou-se à 0 °C e adicionou-se, gota-gota, 1-(2,3,4-triisopropilbenzenosulfonil)imidazol (0,17 g, 0,50 em mmol) em THF anidro (1 mL). A mistura reacional foi agitada à 0 °C por 5 min e então aquecida a temperatura ambiente e agitada por 1 h (neste período formou-se um precipitado bege). Após este período, adicionou-se água (5 mL) e a mistura bifásica foi separada. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, submetidos a remoção da água residual com MgSO₄, filtrados em sílica gel e cuidadosamente concentrados em evaporador rotatório (composto volátil). A um balão bitubulado, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se iodeto de trimetilsulfônio (0,28 g, 1,36 mmol) e THF anidro (8 mL). Essa suspensão foi resfriada a -20 °C e então foi adicionada solução de *n*-butilitio em hexano (1,0 mL, 1,30 mmol). Agitou-se a mistura à -20 °C

por 30 min e então, adicionou-se a mistura reacional contendo (*R,Z*)-2-(3-iodo-2-metilalil)oxirano em THF anidro (2 mL), gota-gota (adição bem lenta, cerca de 7 minutos). A reação foi agitada à -20 °C por 2 h. Adicionou-se solução aquosa saturada de NH₄Cl (5 mL) previamente resfriada a -20 °C. Esperou-se a temperatura aumentar (até temperatura ambiente) e então, a mistura bifásica foi separada. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico (3 x 5 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos com sulfato de magnésio e concentrados cuidadosamente (composto volátil) em evaporador rotatório. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano/éter dietílico 8:1, 8:3 v/v. Obteve-se o composto **196** com rendimento de 54% (0,054 g; 0,22 mmol). Também foram isolados os compostos **217** e **218** com rendimentos de 14% (0,010 g; 0,058 mmol) e 1% (0,0015 g; 0,005 mmol), respectivamente.

Dados referentes ao composto 196:

Característica: óleo incolor volátil.

CCD: R_f = 0,32 (hexano-éter dietílico 8:3 v/v).

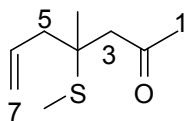
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3380, 3077, 2954, 2915, 2857, 1644, 1600, 1435, 1375, 1277, 1196, 1134, 1050, 990, 924, 854, 765, 684, 592.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,67 (sl, 1H, OH), 1,96 (d, 3H, $J_{CH3/6}$ = 1,5 Hz; CH₃), 2,42 (dd, 1H, $J_{4a,4b}$ = 13,5; $J_{4a,3}$ = 5,4; H-4a), 2,54 (dd, 1H, $J_{4b,4a}$ = 13,5; $J_{4b,3}$ = 8,1; H-4b), 5,14 (td, 1H, $J_{1a,2}$ = 10,5; $J_{1a,1b}$ = 1,5; H-1a), 5,28 (td, 1H, $J_{1b,2}$ = 16,5; $J_{1b,1a}$ = 1,5; H-1b), 4,33-4,40 (m, 1H, H-3), 5,94 (ddd, 1H, $J_{2,1b}$ = 16,5; $J_{2,1a}$ = 10,5; $J_{2,3}$ = 6,0; H-2), 6,02 (q, 1H, $J_{6/CH3}$ = 1,5 Hz; H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 24,5 (CH₃), 45,8 (C-4), 71,4 (C-3), 77,0 (C-6), 115,0 (C-1), 140,2 (C-2), 144,3 (C-5).

EM, *m/z* (%): 238 (3) (C₇H₁₁IO) [M⁺], 182 (72), 57 (100), 55 (77), 54 (28), 53 (45), 43 (16), 41 (11).

4-metil-4-(metiltio)hept-6-en-2-ona



217

Dados referentes ao composto 217:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,40$ (hexano-éter dietílico 8:3 v/v).

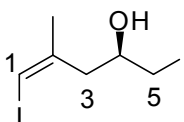
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3076, 2975, 2918, 1706, 1639, 1436, 1354, 1127, 995, 919.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 1,22 (s, 1H, $-\text{CH}_3$), 2,10 (s, 1H, $-\text{SCH}_3$), 2,22 (s, 1H, $-\text{COCH}_3$), 2,27 (dtd, 1H, $J_{5b/5a} = 15,0$; $J_{5b/6} = 7,5$; $J_{5b/7} = 0,9$; H-5b), 2,40 (dtd, 1H, $J_{5a/5b} = 15,0$; $J_{5a/6} = 7,5$; $J_{5a/7} = 0,9$; H-5a), 2,64 (d, 1H, $J_{3b/3a} = 12,6$; H-3b), 2,77 (d, 1H, $J_{3a/3b} = 12,6$; H-3a), 5,04-5,06 (m, 1H, H7b), 5,08-5,11 (m, 1H, H-7b), 5,57-5,71 (m, 1H, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 17,7 ($-\text{SCH}_3$), 21,2 ($-\text{CH}_3$), 26,3 ($-\text{COCH}_3$), 41,9 (C-5), 42,6 (C-3), 52,3 (C-4), 118,7 (C-7), 133,0 (C-6), 211,8 (C-2).

EM, m/z (%): 172 (9) ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{OS}$) [M^+], 129 (37), 125 (54), 111 (31), 88 (42), 82 (27), 81 (44), 79 (21), 67 (43), 61 (84), 55 (21), 53 (24), 45 (20), 43 (100), 41 (60).

(R,Z)-1,5-diiodo-4-metilpent-4-en-2-ol



218

Dados referentes ao composto 218:

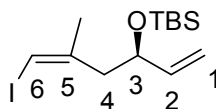
Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,20$ (hexano-éter dietílico 8:3 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3417, 3053, 2957, 2922, 2869, 2851, 1599, 1435, 1375, 1345, 1288, 1178, 1076, 805.

EM, m/z (%): 352 (7) ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{I}_2\text{O}$) [M^+], 182 (100), 181 (25), 171 (30), 55 (61), 54 (51), 53 (61), 44 (24), 43 (25).

3.2.9. Síntese de (*R,Z*)-*tert*-butil(6-iodo-5-metilexa-1,5-dien-3-iloxi)dimetil silano



154

A um balão bitubulado, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o álcool **196** (0,060 g, 0,25 mmol), imidazol (0,102 g, 1,5 mmol) e dimetilformamida (0,5 mL). Adicionou-se cloreto de *tert*-butildimetilsilila e a mistura foi agitada por 2 h. Após esse período, adicionou-se solução saturada de NaCl e agitou-se por 20 minutos. Extraíu-se o produto com éter dietílico (3 x 2 mL) e a fase orgânica foi lavada com água (3 x 38 mL) e solução saturada de NaCl (4 mL). Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando hexano como eluente. Obteve-se **154** com rendimento de 72% (0,064 g; 0,18 mmol).

Dados referentes ao composto 154:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,52$ (hexano).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3010, 2954, 2928, 2856, 1644, 1471, 1462, 1360, 1254, 1079, 1025, 924, 836, 776, 686.

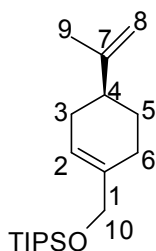
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,04 (s, 3H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0,05 (s, 3H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 0,90 (s, 9H, $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 1,93 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3/6} = 1,5$; CH_3), 2,34 (dd, 1 H, $J_{4a,4b} = 19,2$; $J_{4a,3} = 5,7$; H-4a), 2,46 (dd, 1 H, $J_{4b,4a} = 19,2$; $J_{4b,3} = 7,5$; H-4b), 4,34-4,42 (m, 1H, H-3), 5,05 (td, 1H, $J_{1a,2} = 12,2$; $J_{1a,1b} = 1,5$; H-1a), 5,19 (td, 1H, $J_{1b,2} = 17,1$; $J_{1b,1a} = 1,5$; H-1b), 5,85 (ddd, 1H, $J_{2,1b} = 17,1$; $J_{2,1a} = 12,2$; $J_{2,3} = 6,0$; H-2), 5,94 (dl 1H, $J_{6,\text{CH}_3} = 1,5$; H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): -4,8 ($-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), -4,4 ($-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 18,1 ($-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 26,6 (CH_3), 25,7 ($-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 46,8 (C-4), 72,3 (C-3), 76,1 (C-6), 114,0 (C-1), 140,9 (C-2), 145,0 (C-5).

EM, m/z (%)*: 295 (55), 239 (18), 161 (61), 115 (41), 111 (83), 99 (23), 93 (22), 75 (52), 72 (100), 59 (20), 53 (18), 41 (32).

*O pico do íon molecular está ausente.

3.2.10. Síntese de (S)-triiisopropil((4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)metoxi)silano



239

A um balão bitubulado, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se cloreto de triisopropilsilila (5,6 g, 28,9 mmol), imidazol (2,3 g, 34,2 mmol) e dimetilformamida anidra (30 mL). Em seguida, adicionou-se álcool (S)-perílico (4,0 g, 26,2 mmol). A mistura reacional foi agitada por 3 h e então

adicionou-se solução saturada de NaCl (100 mL), agitando-se por mais 20 minutos. O produto foi extraído com éter dietílico (3 x 40 mL) e a fase orgânica lavada com água (2 x 100 mL) e solução saturada de NaCl (100 mL). Em seguida foi adicionado MgSO₄ a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Após cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano e acetato de etila 30:1 v/v, obteve-se o composto **239** com rendimento de 73% (5,9 g; 19,1 mmol). Foram recuperados 26% (1,05 g; 6,9 mmol) de material de partida.

Dados referentes ao composto 239:

Característica: óleo incolor.

CCD: R_f = 0,69 (hexano/AcOEt 20:1 v/v).

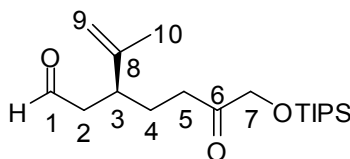
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3081, 2890, 2864, 1643, 1381, 1249, 1156, 1089, 1065, 1012, 833, 683.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,04-1,13 (m, 21H, -OSi(CH(CH₃)₂)₃), 1,41-1,54 (m, 1H, H-4), 1,74 (m, 3H, C-9), 1,79-2,18 (m, 6H, H-3, H-5, H-6), 4,09 (sl, 2H, H-10), 4,70-4,72 (m, 2H, H-8), 5,68-5,74 (m, 1H, H-2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 12,0 (-OSi(CH(CH₃)₃)), 18,0 (-OSi(CH(CH₃)₃)), 20,8 (C-9), 25,9 (C-5), 27,5 (C-6), 30,4 (C-3), 67,1 (C-10), 108,4 (C-8), 120,2 (C-2), 137,0 (C-1), 150,2 (C-7).

EM, m/z (%): 308 (2,5) (C₁₉H₃₆OSi) [M⁺], 265 (61), 223 (27), 131 (100), 103 (43), 75 (65), 61 (37), 41 (25).

3.2.11. Síntese de (S)-6-oxo-3-(prop-1-en-2-il)-7-(triisopropilsililoxi) heptanal



240

Piridina (1,3 mL, 16,2 mmol) e isopreno (16,0 mL, 162,0 mmol) foram adicionados a uma solução de **239** (5,0 g, 16,2 mmol) em metanol anidro (140 mL) e diclorometano anidro (40 mL), utilizando um balão de 250 mL. A mistura reacional foi resfriada a -78 °C e então ozônio foi borbulhado até que o material de partida fosse consumido (fluxo de 1,2 mL/min; 2,5 h). O excesso de ozônio foi removido borbulhando nitrogênio por 10 min. Dimetilsulfeto (24,0 mL, 324 mmol) foi adicionado e a mistura reacional agitada à temperatura ambiente por 24 h. O solvente foi removido no evaporador rotatório e a mistura reacional redissolvida com éter dietílico (70 mL) e lavada com água (3 x 140 mL) e solução saturada de NaCl (140 mL). Em seguida foi adicionado MgSO₄ a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação utilizando cromatografia em coluna de sílica gel e eluída com éter dietílico/hexano 1:4, 1:2, 1:1, 2:1 (v/v), obteve-se o composto **240** com rendimento de 70% (3,86 g; 11,4 mmol).

Dados referentes ao composto **240**:

Característica: óleo incolor.

CCD: R_f = 0,36 (hexano-éter dietílico 2:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3073, 2942, 2892, 2865, 2719, 1724, 1645, 1463, 1382, 1249, 1160, 1111, 1069, 1013, 883, 799, 684, 661.

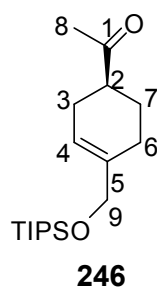
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,04-1,06 (m, 21H, (SiCH(CH₃)₂)₃), 1,62-1,64 (m, 3H, H-10), 1,65-1,79 (m, 2H, H-4), 2,42-2,47 (m, 2H, H-2),

2,53-2,58 (m, 2H, H-5), 2,65-2,75 (m, 1H, H-3), 4,20 (s, 2H, H-7), 4,75-4,77 (m, 1H, H-9a), 4,80-4,83 (m, 1H, H-9b), 9,66 (t, 1H, $J_{\text{CHO}/6} = 2,4$; CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 11,8 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 17,9 ($(\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 18,3 (C-10), 25,8 (C-4), 35,8 (C-5), 40,9 (C-3), 47,4 (C-2), 69,7 (C-7), 113,3 (C-9), 144,9 (C-8), 201,9 (C-1), 211,4 (C-6).

EM, m/z (%): 340 (0,01) ($\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}$) [M^+], 279 (24), 253 (19), 199 (81), 149 (46), 131 (77), 129 (16), 127 (22), 121 (31), 119 (86), 115 (96), 113 (11), 107 (38), 105 (94), 103 (64), 101 (24), 99 (33), 93 (48), 91 (25), 87 (27), 85 (15), 81 (21), 79 (30), 77 (25), 75 (78), 73 (31), 69 (26), 67 (17), 61 (55), 59 (100), 55 (46), 53 (18), 45 (43), 43 (60), 41 (88), 39 (20).

Síntese de (S)-1-(4-((triisopropilsililoxi)metil)cicloexenil)etanona



O composto **246** foi isolado com 7% de rendimento em uma das reações utilizadas para síntese de **240** (item 3.2.11). Nesta reação, recuperou-se 11% do material de partida e **240** foi formado com 62% de rendimento.

Dados referentes ao composto 246:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,46$ (hexano-éter dietílico 2:1 v/v).

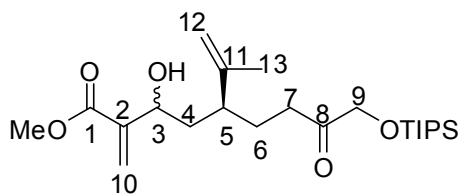
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2941, 2891, 2865, 1713, 1463, 1376, 1353, 1248, 1162, 1089, 1067, 883, 683.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 1,05-1,06 (m, 21H, $(\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1,51-1,66 (m, 1H, H-3a), 1,98-2,22 (m, 8H, H-3b, H-7, H-6, H-8), 2,52-2,51 (m, 1H, H-2), 4,08 (s, 1H, H-9), 5,70 (sl, 1H, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 12,0 ($-\text{OSi}(\text{CH}(\text{CH}_3)_3)$), 18,0 ($-\text{OSi}(\text{CH}(\text{CH}_3)_3)$), 24,6 (C-7), 25,9 (C-6), 26,6 (C-8), 28,0 (C-3), 47,6 (C-9), 66,9 (C-2), 188,9 (C-4), 137,1 (C-5), 211,7 (C-1).

EM, m/z (%): 310 (0,2) ($\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$) [M^+], 265 (67), 223 (31), 131 (100), 103 (51), 75 (67), 61 (45), 59 (21), 45 (23), 43 (18), 41 (32).

3.2.12. Síntese de (S)-3-hidroxi-2-metileno-8-oxo-5-(prop-1-en-2-il)-9-(triisopropilsililo)nonanoato de metila



155

A um balão bitubulado, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se HMPA anidro (0,51 mL, 2,94 mmol) e THF anidro (0,7 mL). A solução incolor foi resfriada a 0 °C e agitada por 5 minutos e então, uma solução de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno (1,0 mL, 1,0 mmol) foi adicionada gota-gota. A solução amarela resultante foi agitada a 0 °C por 1,5 h e então uma solução de propiolato de metila (0,10 mL, 1,2 mmol) em THF (0,2 mL) foi adicionado gota-gota (usar luvas apropriadas, vapor tóxico). A mistura reacional foi agitada a 0 °C por 1,5 h. Adicionou-se uma solução do aldeído **240** (0,10 g, 0,29 mmol) em THF (0,5 mL), gota-gota (por 7 min). A reação foi agitada a 0 °C por 25 min, aquecida a 45 °C por 6 h e agitada à temperatura ambiente por 13 h. A mistura reacional, alaranjada, foi resfriada a 0 °C por 5 min e solução saturada de tartarato de potássio (2 mL) a 0 °C foi adicionada. A mistura bifásica foi separada e a fase aquosa

extraída com acetato de etila (4 x 2 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, submetidos à remoção da água residual com MgSO_4 e concentrados sob pressão reduzida. Obteve-se o composto **155** com rendimento de 46% (0,059 g; 0,14 mmol) após 2 etapas de purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como mistura de solventes hexano/éter dietílico 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 e 1:1 v/v.

Dados referentes ao composto **155**:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,34$ (hexano-éter dietílico 1:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3409, 3073, 2943, 2893, 2866, 1720, 1643, 1462, 1382, 1253, 1109, 1068, 1014, 883, 807, 684.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 1,04-1,06 (m, 21H, $(\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1,43-1,77 (m, 7H, H-4/4', H-6/6', H-13/13'), 2,12-2,55 (m, 3H, H-5/5', H-7/7'), 3,76 e 3,78 (2s, 3H, OMe), 4,19 e 4,20 (2s, 2H, H-9/9'), 4,34-4,45 (m, 1H, H-3/3'), 4,70-4,86 (m, 2H, H-12/12'), 5,80, 5,85 e 6,22 (3 sl, 2H, H-10/10').

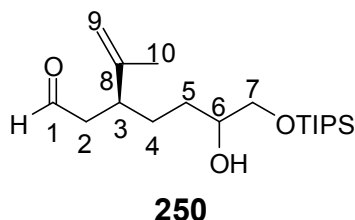
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 11,8 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 17,2 (C-13), 17,9 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 25,3 e 26,4 (C-6/6'), 36,1 e 36,4 (C-7/7'), 40,0 e 40,1 (C-4/4'), 43,4 e 43,8 (C-5/5'), 51,8 e 51,9 (OMe, OMe'), 68,9 e 70,6 (C-3/3'), 69,9 (C-9/9'), 113,0 e 113,8 (C-12/12'), 124,6 e 125,3 (C-10/10'), 141,6 e 143,0 (C-2/2'), 145,7 e 146,8 (C-11/11'), 166,8 e 167,0 (C-1/1'), 211,7 e 211,8 (C-8/8').

EM, m/z (%): 426 (0,02) ($\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$) [M^+], 203 (23), 199 (44), 185 (27), 157 (30), 131 (26), 121 (28), 119 (30), 115 (100), 105 (35), 103 (22), 83 (26), 75 (33), 73 (18), 61 (25), 59 (54), 55 (23), 43 (23), 41 (24).

3.2.13. Síntese dos compostos 250 e 251

Os compostos **250** e **251** foram isolados com 25% e 18% de rendimento, respectivamente, em uma das reações utilizadas para síntese de **155**. Nesta reação, utilizou-se a metodologia descrita no item 3.2.12 (também partindo de 0,10 g de **240**), entretanto, com adição de DIBAL-H e propiolato de metila gota-a-gota, 0 °C por 15 minutos após adição de **240** e em seguida, a mistura reacional foi aquecida à 45 °C por 16 h. Com este procedimento, **155** também foi isolado (26% de rendimento).

(3S)-6-hidroxi-3-(prop-1-en-2-il)-7-(triisopropilsililoxy)heptanal



Dados referentes ao composto 250:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,34$ (hexano-AcOEt 5:1 v/v).

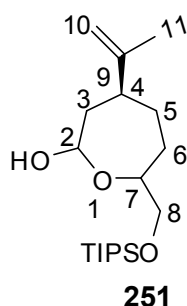
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3369, 3073, 2942, 2865, 2724, 1717, 1643, 1462, 1382, 1249, 1094, 883, 807, 682.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 1,05-1,06 (m, 21H, $(\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1,50-2,10 (m, 9H, H-2, H-4, H-5, H-10), 2,60-2,94 (m, 2H, H-3, OH), 3,23-3,33 (m, 1H, H-6), 3,70 (s, 2H, H-7), 4,74 (sl, 2H, H-9), 9,76 (sl, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 11,9 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 17,9 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 20,4 (C-10), 28,8 (C-4), 36,6 (C-5), 46,9 (C-3), 60,7 (C-2), 69,4 (C-7), 84,6 (C-6), 110,6 (C-9), 145,5 (C-8), 204,0 (C-1).

EM, m/z (%): 342 (0,02) ($C_{19}H_{38}O_3Si$) [M^+], 281 (31), 151 (38), 133 (100), 131 (45), 119 (36), 107 (27), 105 (46), 103 (33), 93 (31), 91 (35), 81 (22), 77 (22), 75 (49), 61 (33), 59 (30), 55 (26), 45 (20), 43 (35), 41 (39).

(4S)-4-(prop-1-en-2-il)-7-((triisopropilsililoxi)metil)oxepan-2-ol



Dados referentes ao composto 251:

Característica: óleo incolor.

CCD: R_f = 0,47 (hexano-AcOEt 5:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3369, 3073, 2942, 2865, 2724, 1717, 1643, 1462, 1382, 1249, 1094, 883, 807, 682.

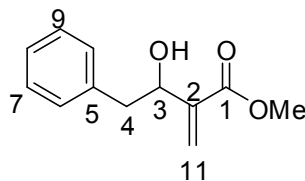
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (J/Hz): 1,07-1,11 (m, 21H, ($SiCH(CH_3)_2$)₃), 1,37-1,47 (m, 1H, H-5b), 1,65-1,72 (m, 6H, H-3, H-5a, H-11), 1,83-1,94 (m, 2H, H-6), 2,61-2,76 (m, 1H, H-4), 2,95 (sl, 1H, OH), 3,26-3,30 (m, 1H, H-7), 3,61-3,68 (m, 3H, H-2, H-8), 4,75-4,76 (m, 2H, H-10).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (J/Hz): 11,8 ($SiCH(CH_3)_2$)₃, 17,9 ($SiCH(CH_3)_2$)₃, 19,3 (C-11), 28,4 (C-5), 36,9 (C-6), 47,9 (C-4), 50,8 (C-7), 60,9 (C-3), 70,1 (C-8), 82,5 (C-2), 110,9 (C-10), 146,3 (C-9).

EM, m/z (%): 279 (48), 199 (18), 149 (42), 131 (79), 121 (100), 119 (33), 115 (22), 107 (23), 105 (30), 103 (51), 93 (60), 91 (19), 79 (28), 77 (27), 75 (77), 61 (50), 59 (36), 55 (18), 45 (29), 43 (46), 41 (46).

*O pico do íon molecular está ausente.

3.2.14. Síntese de 3-hidroxi-2-metileno-4-fenilbutanoato de metila



257

A metodologia utilizada para síntese do álcool **257** foi semelhante à descrita no item 3.2.12. O mesmo foi obtido com 92% de rendimento partindo de 0,10 g (0,83 mmol) do aldeído 2-fenilacetaldeído. Para purificação, utilizou-se cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/AcOEt 2:1 v/v.

Dados referentes ao composto 257:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,31$ (hexano-AcOEt 2:1 v/v).

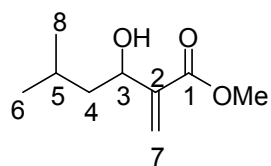
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3482, 3027, 2950, 1716, 1629, 1495, 1438, 1311, 1267, 1196, 1145, 1079, 1060, 700.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 2,34 (sl, 1H, OH), 2,81 (dd, 1H, $J_{4a/3} = 8,1$, $J_{4a/4b} = 13,5$; H-4a), 3,07 (dd, 1H, $J_{4b/3} = 4,8$, $J_{4b/4a} = 13,5$; H-4b), 3,79 (s, 3H, OMe), 4,67 (dd, 1H, $J_{3/4b} = 4,8$, $J_{3/4a} = 13,5$; H-3), 5,79 (s, 1H, H-11a), 6,25 (s, 1H, H-11b), 7,21-7,34 (m, 5H, H-5, H-6/H-10, H-7/H-9, H-8).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 43,2 (C-4), 51,9 (OMe), 72,3 (C-3), 125,5 (C-11), 126,5 (C-8), 128,4 (C-6/C-10), 129,4 (C-7/C-9), 137,9 (C-5), 141,6 (C-2), 166,7 (C-1).

EM, m/z (%): 206 (0,22) ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$) [M^+], 129 (18), 115 (93), 92 (61), 91 (97), 83 (100), 65 (26).

3.2.15. Síntese de 3-hidroxi-5-metil-2-metilenohexanoato de metila



258

A metodologia utilizada para síntese do álcool **257** foi semelhante à descrita no item 3.2.12. O mesmo foi obtido com 90% de rendimento partindo de 0,10 g (1,2 mmol) do aldeído 3-metilbutanal. Para purificação, utilizou-se cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/AcOEt 4:1 v/v.

Dados referentes ao composto **258**:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,32$ (hexano-AcOEt 4:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3469, 2955, 2930, 2871, 1714, 1630, 1438, 1250, 1194, 1160, 1124, 1064, 993, 952, 820.

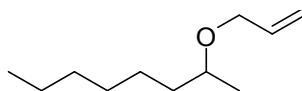
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,92 (d, 3H, $J_{6,5} = 3,6$; H-6), 0,94 (d, 3H, $J_{8,5} = 3,6$; H-8), 1,37-1,45 (m, 1H, H-4a), 1,51-1,60 (m, 1H, H-4b), 1,72-1,85 (m, 1H, H-5), 2,33 (sl, 1H, OH), 4,46 (dd, 1H, $J_{3,4a} = 4,5$, $J_{3,4b} = 9,0$; H-3), 5,79 (s, 1H, H-7a), 6,20 (s, 1H, H-7b).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 21,8 (C-6), 23,2 (C-8), 24,7 (C-5), 45,4 (C-4), 51,8 (OMe), 69,9 (C-3), 124,6 (C-7), 142,9 (C-2), 167,0 (C-1).

EM, m/z (%)*: 115 (100), 87 (20), 84 (22), 83 (96), 57 (22), 56 (26), 55 (51), 43 (35), 41 (61), 39 (25).

*O pico do íon molecular está ausente.

3.2.16. Síntese 2-(aliloxi)octano



277

A um balão de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se NaH (60% em óleo mineral, 0,52 g, 13 mmol) e DMF (2 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C e então adicionou-se gota-gota octan-2-ol (0,200 mL, 1,3 mmol) em DMF (1 mL). Agitou-se a mistura por 30 min à 0 °C e mais 30 min à temperatura ambiente. Após esse período, adicionou-se brometo de alila (0,35 mL, 3,9 mmol) e a mistura foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. Aqueceu-se a reação à 50 °C e agitou-se por 16 h. Como ainda havia material de partida, resfriou-se novamente a reação à 0 °C e adicionou-se NaH (0,13 g, 3,3 mmol) e DMF (1 mL). Agitou-se por 15 min e então adicionou-se brometo de alila (0,2 mL, 2,2 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 min, aquecida a 50 °C e agitada por 4 h. O composto **277** foi obtido com rendimento de 91% (0,194 g; 1,14 mmol). Recuperou-se 8% do material de partida (0,015 g; 0,12 mmol).

Dados referentes ao composto **277**:

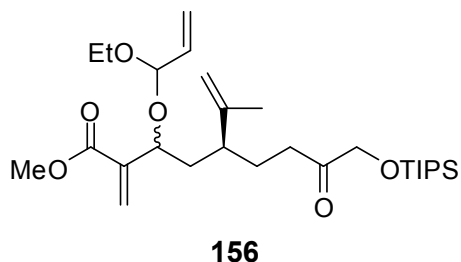
Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,50$ (hexano-AcOEt 20:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3084, 2956, 2923, 2853, 1645, 1463, 1378, 1340, 1142, 1086, 998, 922, 726.

EM, m/z (%): 170 (0,2) ($\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}$) [M^+], 85 (74), 57 (33), 55 (21), 43 (94), 42 (20), 41 (100), 39 (24).

3.2.17. Síntese de (5S)-3-(1-etoxialiloxi)-2-metileno-8-oxo-5-(prop-1-en-2-il)-9-(triisopropilsililoxi)nonanoato de metila



A uma solução de álcool **155** (0,25 g, 0,59 mmol) e acroleína dietil acetal (0,36 mL, 2,38 mmol), adicionou-se *p*-toluenossulfonato de piridínio (0,0075 g, 0,003 mmol). A mistura resultante foi agitada por 24 h à temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se benzeno (2 mL) e levou-se ao evaporador rotatório por 1 h. Após este período, adicionou-se mais acroleína dietil acetal (0,36 mL, 2,38 mmol), agitando-se por mais 3 h e novamente 2 mL de benzeno foram adicionados e a mistura azeotrópica etanol/benzeno removida no evaporador rotatório (1 h). Solução saturada de NaHCO₃ (5 mL) foi adicionada e extraiu-se com éter dietílico (3 x 5 mL). Após putificação por cromatografia em coluna de sílica gel com hexano/éter dietílico 3:1 + 0,5% Et₃N, obteve-se **156** com rendimento de 55% (0,169 g; 0,33 mmol) e 16% (0,04 g; 0,094 mmol) do material de partida foi recuperado.

Dados referentes ao composto **156**:

Característica: óleo incolor.

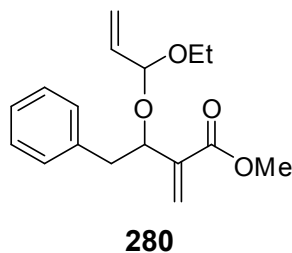
CCD: R_f = 0,26 (hexano-AcOEt 10:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2963, 2946, 2888, 2866, 2847, 1719, 1258, 1142, 1114, 1066, 1030, 1014, 883, 805, 684.

EM, m/z (%): 199 (25), 157 (19), 131 (26), 119 (30), 115 (100), 105 (22), 83 (27), 75 (19), 59 (35), 55 (34), 45 (24), 43 (52), 41 (55).

*O pico do íon molecular está ausente.

3.2.18. Síntese do composto 3-(1-etoxialiloxi)-2-metileno-4-fenilbutanoato de metila



O composto **280** foi sintetizado com a mesma metodologia utilizada para síntese de **156** (item 3.2.17) e foi obtido com 82% de rendimento partindo de 0,20 g (0,97 mmol) de **257**.

Dados referentes ao composto **280**:

Característica: óleo incolor.

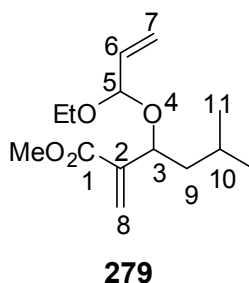
CCD: $R_f = 0,43$ (hexano-AcOEt 4:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3063, 3028, 2976, 2927, 2884, 1719, 1629, 1438, 1302, 1265, 1142, 1059, 989, 699.

EM, m/z (%)*: 189 (10), 157 (13), 129 (19), 91 (17), 85 (100), 57 (64).

*O pico do íon molecular está ausente.

3.2.19. 3-(1-etoxialiloxi)-5-metil-2-metilenooxanoato de metila



O composto **279** foi sintetizado com a mesma metodologia descrita no item 3.2.17. O mesmo foi obtido com rendimento de 81% partindo de 0,20 g (1,2 mmol) do álcool **258**. Nesta reação, 17% de **258** foram recuperados.

Dados referentes ao composto **279**:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,48$ (hexano-AcOEt 4:1 v/v).

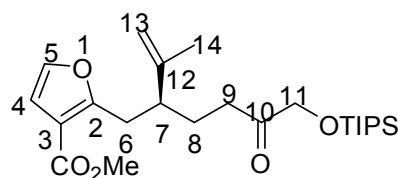
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2955, 2927, 2854, 1729, 1468, 1364, 1272, 1234, 1127, 1076, 1004, 746.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 21,7 (OCH_2CH_3), 23,2 (C-11), 24,7 (C-10), 45,4 (C-9), 51,8 (OCH_3), 58,1 (OCH_2CH_3), 69,8 (C-3), 124,7 (C-5), 128,5 (C-7), 137,7 (C-8), 138,4 (C-6), 142,9 (C-2), 167,0 (C-1).

EM, m/z (%)*: 123 (18), 115 (17), 103 (100), 101 (50), 95 (15), 87 (17), 85 (78), 75 (31), 73 (22), 59 (29), 58 (32), 57 (55), 55 (21), 47 (61), 45 (35), 43 (21), 41 (22), 31 (15).

*O pico do íon molecular está ausente.

3.2.20. Síntese de (S)-2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triisopropilsililoxy)hexil)furano-3-carboxilato de metila



157

A um tubo selado, adicionou-se **156** (0,070 g, 0,14 mmol), catalisador de Grubbs 2ª geração (0,0036 g; 0,0042 mmol) e diclorometano anidro (17 mL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 10 minutos (volume de

DCM reduzido para ~14 mL) e refluxada por 7 h. Após este período, adicionou-se mais catalisador de Grubbs 2ª geração (0,0024 g; 0,0028 mmol) e agitou-se por 12 h, sob refluxo. Adicionou-se mais catalisador de Grubbs 2ª geração (0,0024 g; 0,0028 mmol) e agitou-se por mais 7 h. Após este período, adicionou-se PPTS (0,036 g, 0,14 mmol) com DCM (2 mL) e agitou-se por 2 h (ainda sob refluxo). Adicionou-se 2 mL de solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se com éter dietílico (4 x 5 mL). O solvente foi removido no evaporador rotatório e adicionou-se 0,1 mL de H_2O_2 (30% v/v), mantendo sob agitação por 1,5 h. Adicionou-se 5 mL de água destilada e extraiu-se com éter dietílico (3 x 10 mL). Em seguida foi adicionado MgSO_4 a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura obtida foi submetida à purificação por cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila 5:1 + 0,5% de Et_3N . O composto **157** foi obtido com rendimento de 55% (0,033 g; 0,08 mmol).

Dados referentes ao composto **157**:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,31$ (hexano-AcOEt 5:1 v/v).

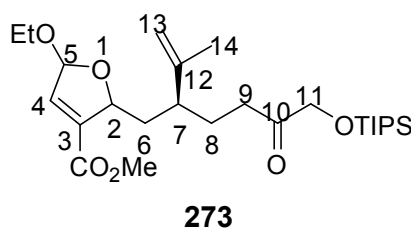
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2942, 2865, 1721, 1601, 1445, 1303, 1199, 1109, 883, 685.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 1,04-1,06 (m, 21H, $(\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2)_3$), 1,64-1,76 (m, 5H, H-8, H-14), 2,42-2,63 (m, 3H, H-7, H-9), 3,03 (dd, 1H, $J_{6a,7} = 6,9$, $J_{6a,6b} = 14,4$; H-6a), 3,12 (dd, 1H, $J_{6b,7} = 8,4$, $J_{6b,6a} = 14,4$; H-6a), 3,81 (s, 3H, OMe), 4,19 (s, 2H, H-11), 4,63 (sl, 1H, H-13a), 4,69 (sl, 1H, H-13b), 6,61 (d, 1H, $J_{4,5} = 2,1$; H-4), 7,23 (d, 1H, $J_{5,4} = 2,1$; H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 11,8 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 17,9 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 25,5 (C-8), 31,9 (C-6), 36,2 (C-9), 45,9 (C-7), 51,3 (OMe), 69,7 (C-11), 110,5 (C-4), 112,8 (C-13), 113,7 (C-3), 140,6 (C-5), 145,7 (C-12), 161,4 (C-2), 164,3 (CO_2Me), 211,5 (C-10).

EM, *m/z* (%): 436 (0,35) (C₂₄H₄₀O₅Si) [M⁺], 245 (22), 213 (76), 199 (49), 185 (24), 143 (19), 139 (100), 131 (21), 119 (28), 115 (80), 109 (36), 105 (33), 103 (20), 75 (20), 59 (45), 45 (23), 43 (31), 41 (23).

3.2.21. Síntese de 5-etoxi-2-((S)-5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triisopropilsililoxi)hexil)-2,5-diidrofurano-3-carboxilato de metila



A um tubo selado, adicionou-se **156** (0,10 g, 0,20 mmol), catalisador de Grubbs 2^a geração (0,005 g, 0,006 mmol) e diclorometano anidro (23 mL). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 12 minutos (volume de DCM reduzido para ~20 mL) e refluxada por 7 h. Após este período, adicionou-se mais catalisador de Grubbs 2^a geração (0,003 g, 0,004 mmol) e agitou-se por 13 h, sob refluxo. Adicionou-se mais catalisador de Grubbs 2^a geração (0,003 g, 0,004 mmol) e agitou-se por mais 7 h. Resfriou-se a mistura até a temperatura ambiente, adicionou-se 0,1 mL de H₂O₂ (30%) e agitou-se por 1,5 h. Adicionou-se 5 mL de água destilada e extraiu-se com éter dietílico (3 x 10 mL). Em seguida foi adicionado MgSO₄ a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura obtida foi submetida à purificação por cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila 5:1 + 0,5% de Et₃N (foram feitas 3 colunas cromatográficas). O composto **273** foi obtido com rendimento de 57% (0,054 g; 0,11 mmol).

Dados referentes ao composto 273:

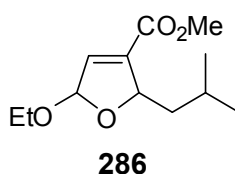
Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,21$ (hexano-AcOEt 5:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2943, 2866, 1725, 1644, 1463, 1439, 1370, 1261, 1108, 1010, 883, 684.

EM, m/z (%): 482 (0,1) ($\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}$) [M^+], 267 (63), 213 (36), 199 (55), 185 (24), 143 (69), 139 (49), 131 (21), 119 (100), 115 (66), 105 (28), 103 (21), 75 (23), 59 (40). 45 (24), 43 (28), 41 (27).

3.2.22. 5-etoxi-2-isobutil-2,5-diidrofurano-3-carboxilato de metila



O composto **286** foi obtido com 41% de rendimento partindo de 0,027 g de **279** (0,11 mmol) e utilizando metodologia semelhante à descrita no item 3.2.21, entretanto, adicionando o catalisador de Grubbs de 2ª geração em uma única etapa.

Dados referentes ao composto **286**:

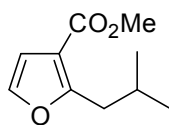
Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,43$ (hexano-AcOEt 4:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2955, 2932, 2871, 1729, 1643, 1468, 1440, 1368, 1344, 1279, 1262, 1234, 1093, 1069, 1007, 994, 908, 798, 770, 740.

EM, m/z (%): 228 (1) ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$) (M^+), 183 (70), 182 (39), 171 (32), 143 (100), 140 (60), 139 (37), 125 (23), 111 (46), 109 (82), 108 (54), 95 (27), 83 (30), 59 (41), 57 (22), 55 (48), 53 (43), 52 (22), 51 (29), 45 (37), 43 (85), 39 (40), 31 (51).

3.2.23. 2-isobutylfuran-3-carboxilato de metila



288

Uma mistura contendo o composto **286** e **288** (0,006 g) foi obtida utilizando metodologia semelhante à descrita no item 3.2.20, entretanto, adicionando-se 5 mol% do catalisador de Grubbs de 2^a geração em uma única etapa e partindo de 0,040 g (0,16 mmol; 0,1 M) de **279**.

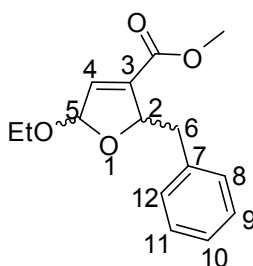
Dados referentes ao composto 288:

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,43$ (hexano-AcOEt 4:1 v/v).

EM, m/z (%): 182 (45) ($C_{10}H_{10}O_3$) (M^+), 140 (67), 139 (45), 125 (22), 109 (100), 108 (68), 53 (23), 52 (22), 51 (31), 43 (44), 41 (32), 39 (20), 32 (45).

3.2.24. Síntese 2-benzil-5-etoxi-2,5-diidrofurano-3-carboxilato de metila



287

O composto **287** foi obtido com 85% de rendimento partindo de 0,060 g de **280** (0,21 mmol) e utilizando metodologia semelhante à descrita no item 3.2.21.

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,43$ (hexano-DCM 1:2 v/v).

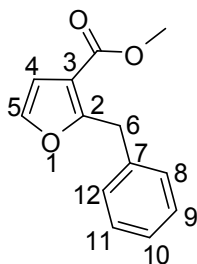
IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3086, 3061, 3028, 2975, 2951, 2926, 2879, 1725, 1644, 1495, 1437, 1342, 1258, 1233, 1097, 1057, 1008, 700.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (J/Hz): 1,14-1,25 (m, 3,5 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2,80 (dd, 0,70H, $J_{6a,2} = 9,0$, $J_{6a,6b} = 14,0$; H-6a), 2,91 (dd, 0,40, $J_{6a'/2'} = 5$, $J_{6a',6b'} = 14,0$; H-6a'), 3,23-3,33 (m, 1,14H, H-6b/H-6b'), 3,45-3,72 (m, 5,32 H, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5,04 (d, 0,59H, $J_{2,6a} = 9,0$; H-2), 5,33 (sl, 0,55 H, H-5', CDHCl_2), 5,71 (dl, 0,29 H, $J_{2',6a'} = 5,0$; H-2'), 5,75 (sl, 0,59 H, H-5), 6,46 (sl, 0,27 H, H-4'), 6,62 (sl, 0,57 H, H-4), 7,18-7,34 (m, 5H, H-8/12, H-9/11, H-10).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (J/Hz): 15,3 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 40,9 (C-6'), 42,5 (C-6), 52,1 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 62,9 ($-\text{OCH}_3$ '), 64,0 ($-\text{OCH}_3$), 84,8 (C-2'), 85,3 (C-2), 107,0 (C-5'), 107,1 (C-5), 126,4 (C-10), 126,5 (C-10'), 128,2 (C-8'/12'), 128,3 (C-8/12), 129,7 (C-9/11), 129,9 (C-9'/11'), 136,3 (C-4), 136,8 (C-4'), 137,8 (C-3'), 138,9 (C-3), 139,3 (C-7'); 139,6 (C-7). 163,2 ($\text{CO}_2\text{Me}'$), 163,3 (CO_2Me).

EM, m/z (%): 262 (4) ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$) [M^+], 171 (37), 143 (100), 115 (12), 111 (25), 91 (86), 83 (31), 65 (17), 55 (10).

3.2.25. Síntese 2-benzilfurano-3-carboxilato de metila



289

A um balão bitubulado, adicionou-se **287** (0,020 g, 0,0076 mmol), PPTS (0,025 g, 0,0099 mmol) e DCM (3 mL). A mistura foi refluxada por 16 h. Adicionou-se mais 3 mL de solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se

com éter dietílico (3 x 3 mL). Em seguida foi adicionado MgSO_4 a fase orgânica para remoção da água residual e a mesma foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura obtida foi submetida à purificação por cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila 5:1. O composto **289** foi obtido com rendimento de 97% (0,0155 g; 0,07 mmol).

Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,40$ (hexano-AcOEt 5:1 v/v).

IV (filme NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3129, 3063, 3029, 2950, 2919, 2849, 1719, 1599, 1518, 1439, 1311, 1245, 1201, 1149, 1132, 1079, 1054, 1032, 740, 716.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3.85 (s, 3H, OMe), 4.36 (s, 2H, H-6), 6.66 (d, 1H, $J_{4/5} = 2,1$; H-4), 7.22-7.30 (m, 3H, H-5, H-8/12, H-9/11, H-10).

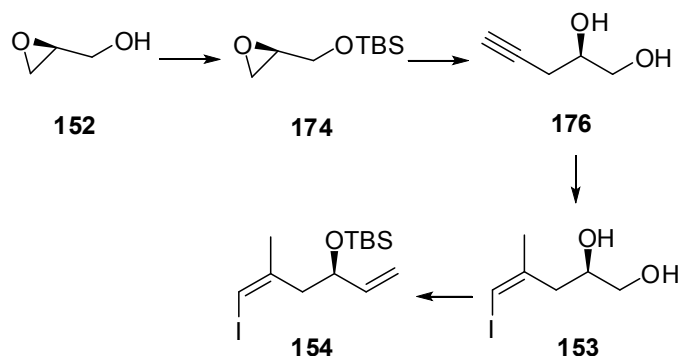
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 33,5 (C-6), 51,4 (OMe), 110,6 (C-4), 113,5 (C-3), 126,6 (C-10), 128,5 (C-9/11), 128,7 (C-8/12), 137,3 (C-7), 141,1 (C-5), 160,5 (C-2), 164,3 (CO_2Me).

EM, m/z (%): 216 (39) ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$) [M^+], 201 (37), 185 (35), 184 (100), 156 (21), 155 (19), 129 (19), 128 (48), 127 (26), 77 (23), 51 (20).

4. Resultados e Discussão

4.1. Síntese do intermediário (*R,Z*)-*tert*-butil(6-iodo-5-metilexa-1,5-dien-3-iloxi)dimetilsilano (**154**)

O intermediário **154** foi sintetizado utilizando o álcool (*S*)-glicidol (**152**) como material de partida, mediante sequência apresentada no Esquema 3.10. A síntese de cada intermediário será detalhada nos itens subsequentes.



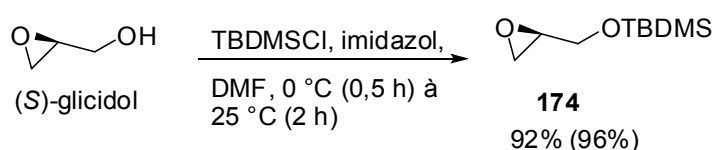
Esquema 3.10 - Síntese do intermediário **154**.

4.1.1. Síntese do composto (*R*)-5-(trimetilsilil)pent-4-ino-1,2-diol (**176**)

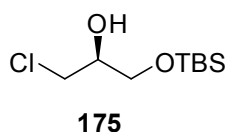
A estratégia de utilizar um epóxido quiral como material de partida vem sendo empregada na síntese de furanocembranolídeos e derivados, bem como de intermediários relacionados (CASES et al., 2005; TANG et al., 2006, TANG et al., 2009, TOELLE et al., 2014 e WHITE & JANA, 2014). No presente trabalho, o epóxido (*S*)-glicidol foi utilizado como material de partida para síntese de **154**.

A primeira etapa constituiu na reação de proteção do álcool (*S*)-glicidol (Esquema 3.11). Esta reação foi realizada três vezes: na primeira reação,

como o material de partida ainda não havia sido consumido, deixou-se agitar a 25 °C por mais 17 h. O composto **174** foi obtido com 86% de rendimento. Na segunda reação, adicionaram-se mais 0,5 equiv. de TBDMSCI e 5 mL de DMF, e o rendimento obtido foi ainda menor (70% de rendimento) devido, principalmente, à formação de subproduto decorrente da abertura do anel epóxido pelo íon cloreto (**175**, obtido com 21% de rendimento). A melhor alternativa constituiu em finalizar a reação com 2 horas, mesmo ainda restando material de partida (92% de rendimento e 4% de material de partida foram recuperados) (Esquema 3.11).



Esquema 3.11 - Síntese do composto **174**.



Os compostos **174** e **175** foram caracterizados por espectroscopia no IV, de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e por espectrometria de massas. No espectro no IV de **174** (Figura 3.6), observam-se bandas intensas de estiramento $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ entre 2857 cm^{-1} e 2954 cm^{-1} . Bandas de deformação angular simétrica e assimétrica de CH_3 e de estiramento Si-C foram observadas em 1254 cm^{-1} , 837 cm^{-1} e 778 cm^{-1} , respectivamente. A banda intensa em 1097 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento assimétrico de Si-O-C (BARBOSA, 2007).

No espectro de massas (Figura 3.7), não foi possível observar o pico do íon molecular, entretanto, o mecanismo de fragmentação para os principais picos m/z 131, m/z 101, m/z 75, m/z 59 e m/z 45 puderam ser propostos e encontram-se no Esquema 3.12.

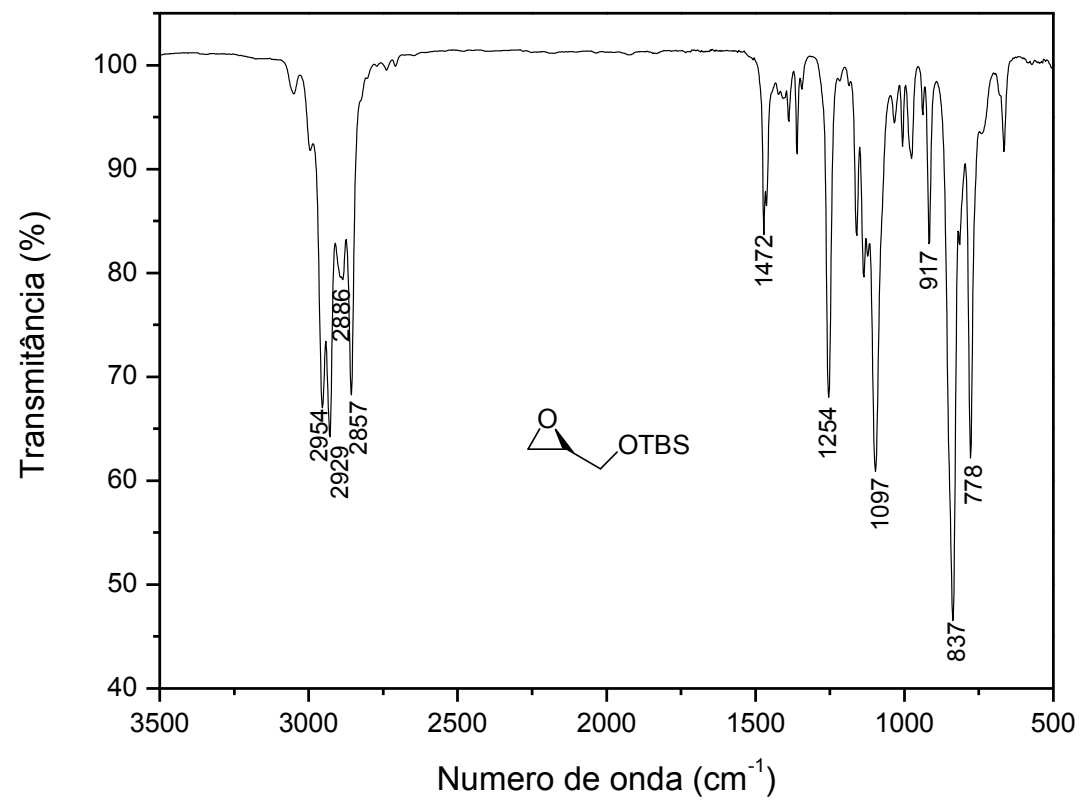


Figura 3.6 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto **174**.

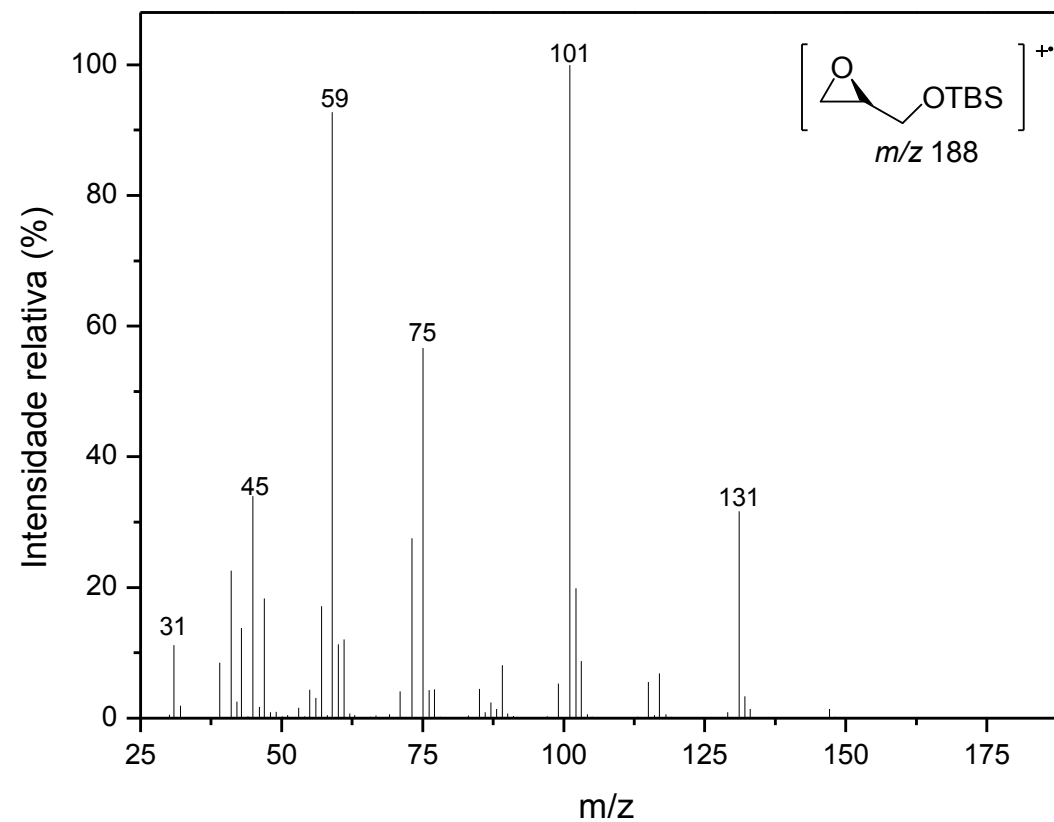
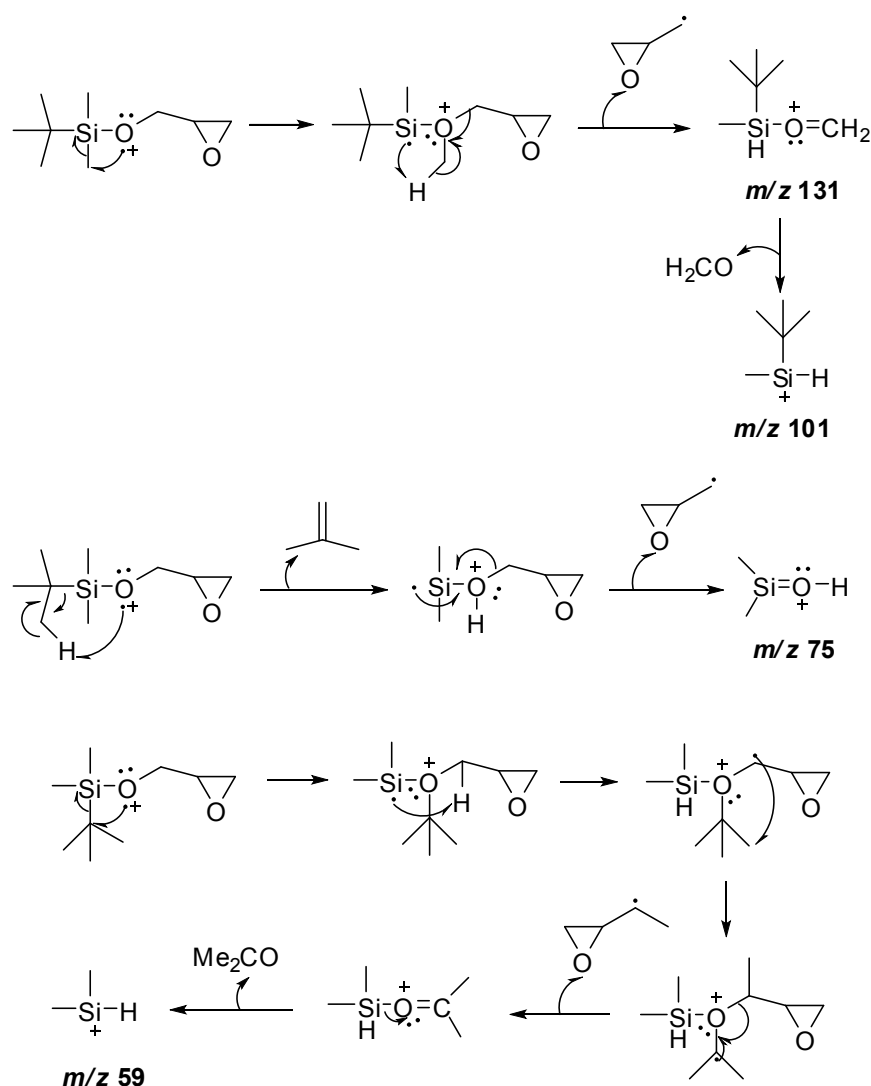


Figura 3.7 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **174**.



Esquema 3.12 - Principais fragmentações propostas para o composto **174**.

No espectro de RMN de 1H (Figura 3.8), os hidrogênios diastereotópicos H-3a e H-3b foram observados como dupletos duplos em $\delta = 2,62$ e $\delta = 2,76$, apresentando acoplamento entre si de 5,1 Hz e com o hidrogênio H-2 de 2,7 Hz e 4,2 Hz, respectivamente. O multipletto $\delta = 3,05$ -3,10 foi atribuído a H-2 e os hidrogênios diastereotópicos H-4a e H-4b foram observados como dupletos duplos em $\delta = 3,65$ e $\delta = 3,84$, com $J = 12$ Hz para o acoplamento geminal e $J = 4,8$ Hz e 3,3 Hz, respectivamente, para o acoplamento com H-2. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.9), todos os sinais foram atribuídos e estão de acordo com a literatura (DONOHOE et al., 2008).

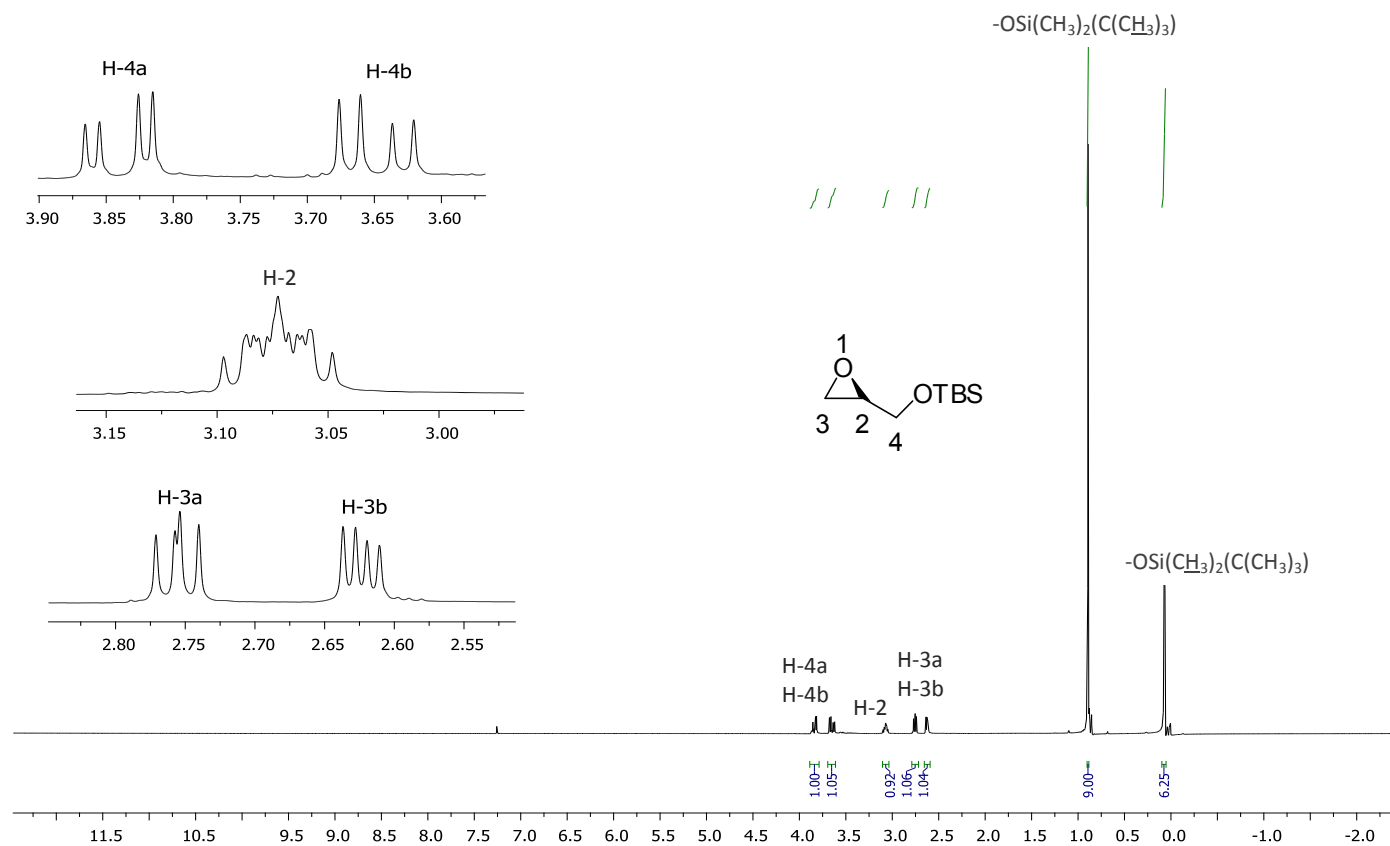


Figura 3.8 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δCHCl₃ = 7,27) do composto **174**.

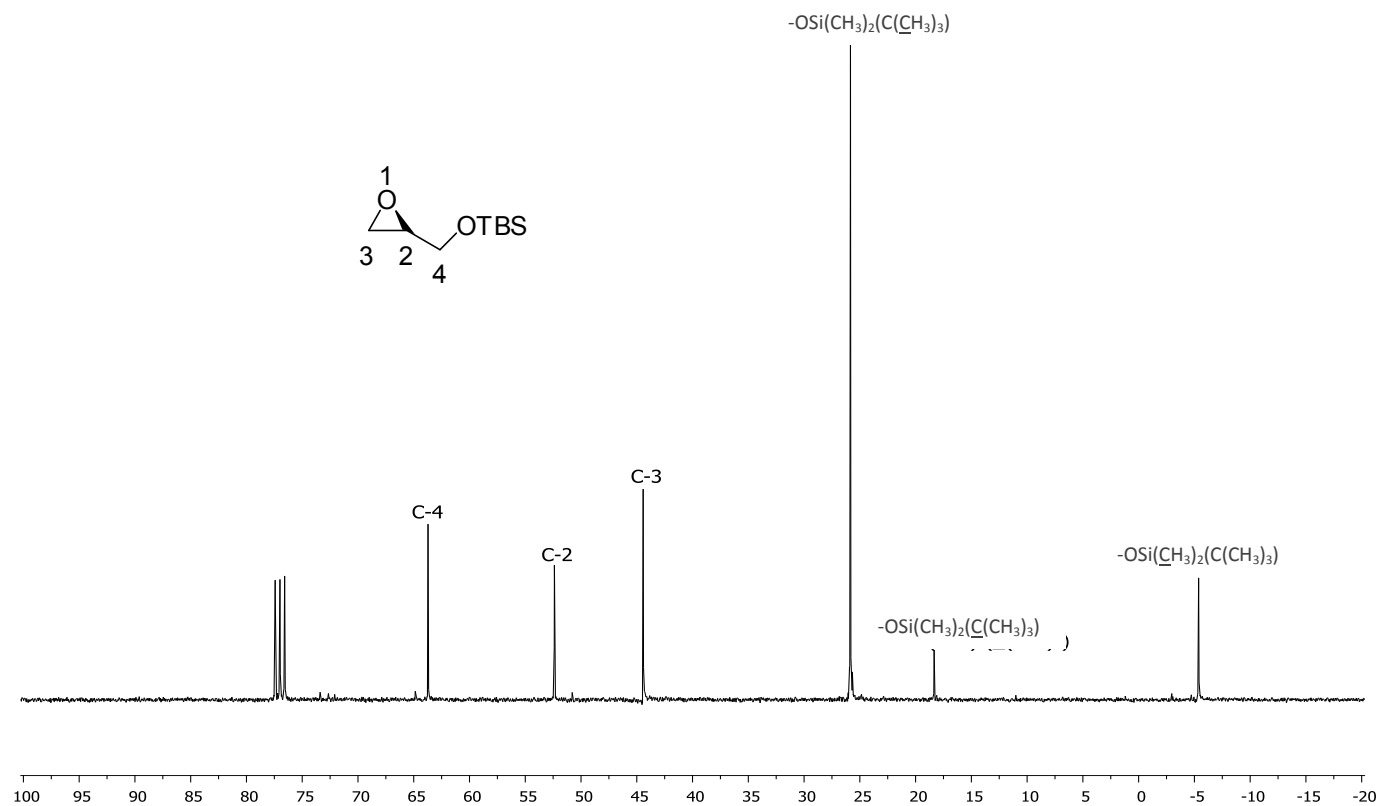
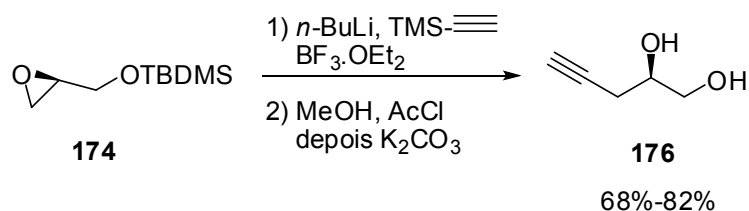


Figura 3.9 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CHCl}_3} = 77,0$) do composto **174**.

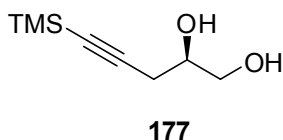
Para formação de **176**, o epóxido **174** foi submetido à reação de adição do ânion trimetilsililetin-1-ido, na presença do ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Este ânion foi formado *in situ* pela reação entre trimetilsililacetileno e *n*-BuLi (Esquema 3.13). O diol **176** pôde então ser obtido após etapa de desproteção. Esta reação foi realizada quatro vezes.



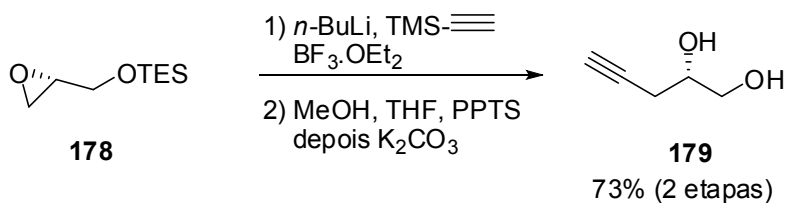
Esquema 3.13 - Síntese do composto **176**.

Na primeira síntese, **176** foi obtido com 68% de rendimento e **177** foi isolado com 2% de rendimento (após as 2 etapas, Esquema 3.13).

Na segunda síntese, optou-se por isolar o intermediário **177** para, em seguida, efetuar a etapa de desproteção do grupo TMS. O Composto **177** foi obtido com 63% de rendimento. Após etapa de desproteção com K_2CO_3 em metanol, **176** foi obtido com 98% de rendimento.



A partir da terceira reação, *n*-BuLi foi adicionado gota-a-gota, conforme metodologia proposta por Heathcock et al. (2003). Estes autores sintetizaram o enantiômero de **176**, a partir do epóxido **178**, com 73% de rendimento (Esquema 3.14).



Esquema 3.14 - Síntese do composto **179** por Heathcock et al. (2003).

Na terceira e quarta reação, o intermediário **177** não foi isolado e **176** foi obtido com 80% e 82%, respectivamente.

Os compostos **176** e **177** foram caracterizados por espectroscopia no IV, de RMN e por espectrometria de massas. No espectro no IV de **176** (Figura 3.10), destacam-se as bandas de estiramento OH sobrepostas à banda de estiramento C_{sp}-H (em 3289 cm⁻¹). Observa-se também, uma banda intensa referente à deformação angular C_{sp}-H em 632 cm⁻¹ e bandas referentes ao estiramento C-O em 1030 cm⁻¹ e 1082 cm⁻¹ (Barbosa, 2007).

No espectro de massas (Figura 3.11), a abundância relativa do pico do íon molecular foi muito pequena (0,2%). Entretanto, mecanismos de fragmentação para os principais fragmentos foram propostos e encontram-se no Esquema 3.15.

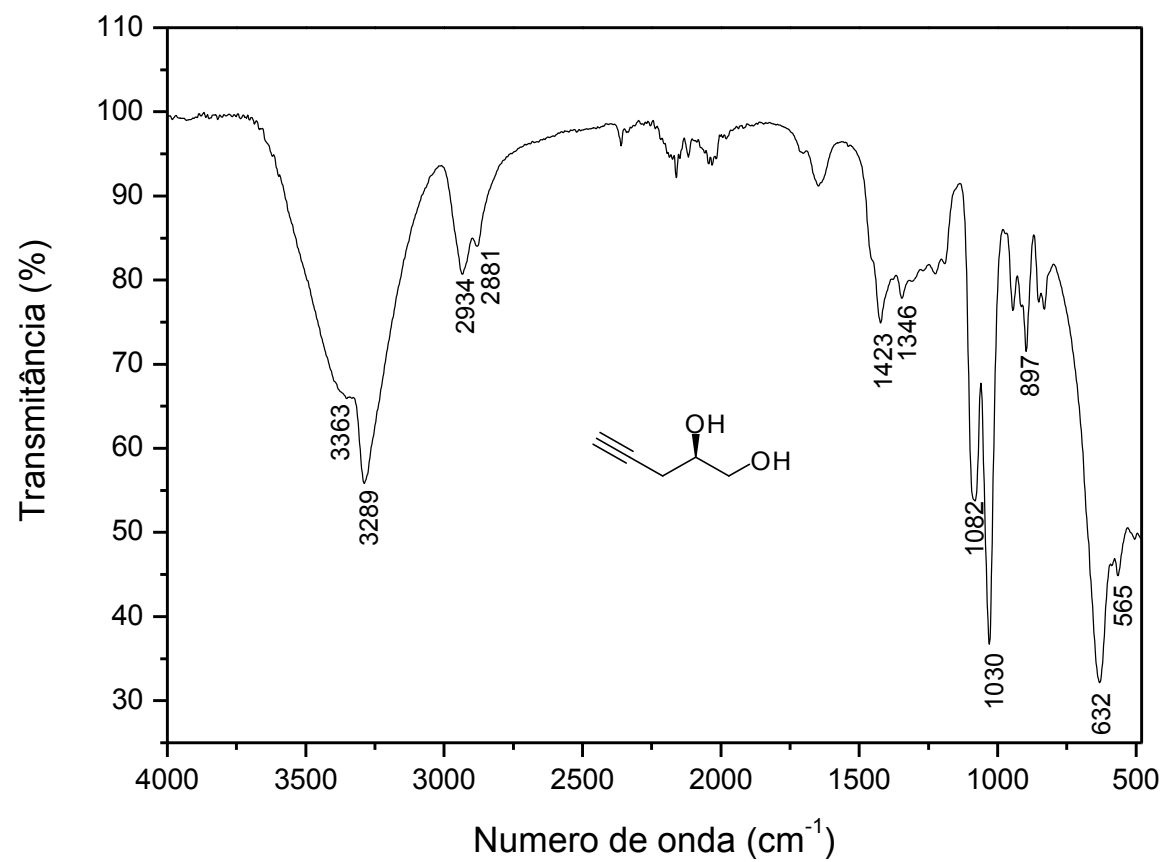


Figura 3.10 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto **176**.

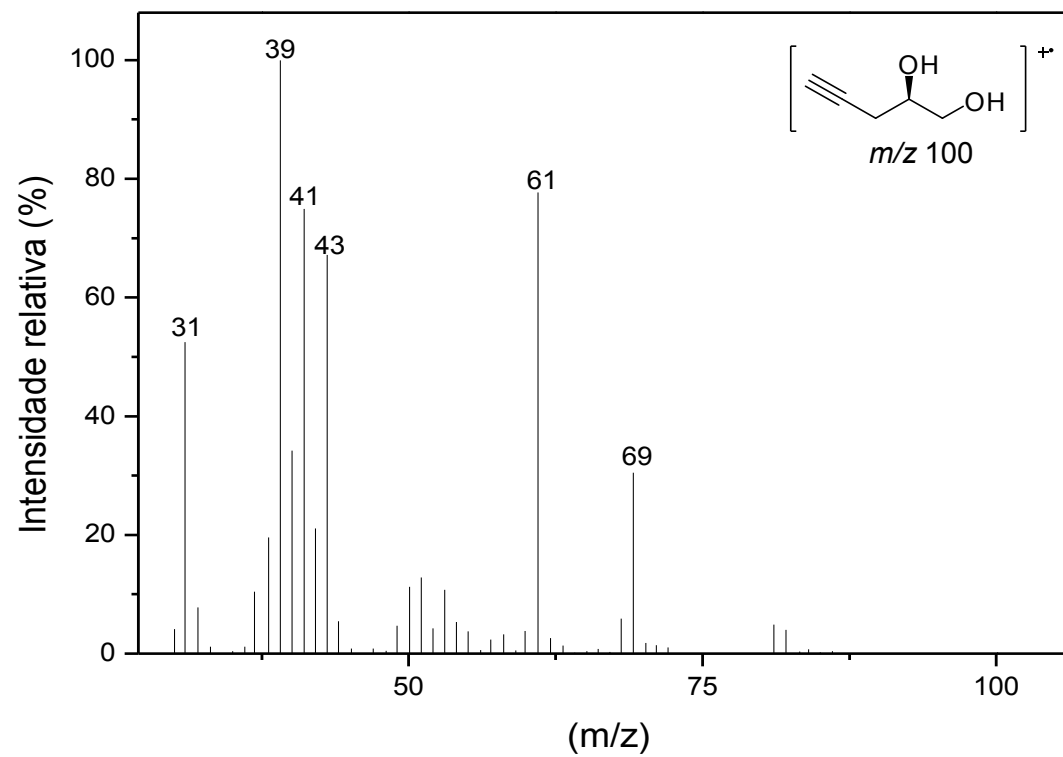
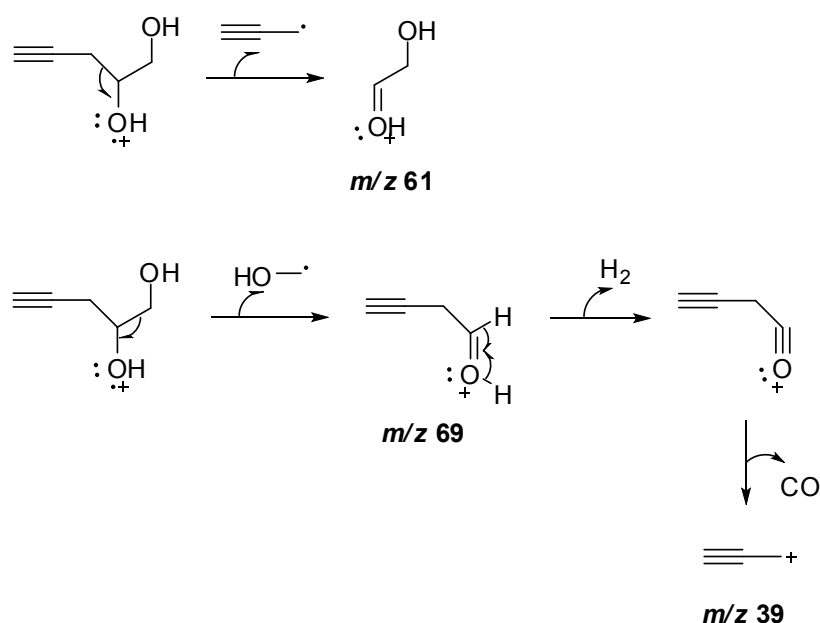


Figura 3.11 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **176**.



Esquema 3.15 - Principais fragmentações propostas para o composto **176**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 3.12), os simpletos largos em $\delta = 2,70$ e $\delta = 3,03$ foram atribuídos aos hidrogênios das hidroxilas. O tripleto aparente em $\delta = 2,06$ corresponde ao H-5, cujo acoplamento com H-3 foi de 2,7 Hz. O hidrogênio H-2 foi observado como multipeto ($\delta = 3,84\text{-}3,92$) e os hidrogênios diastereotópicos H-3 foram observados como um único dupeto duplo ($\delta = 2,41$), cujos valores de J foram de 2,7 Hz e 6,6 Hz. Já os hidrogênios diastereotópicos H-1a e H-1b foram observados com deslocamentos químicos distintos ($\delta = 3,58$ e $\delta = 3,74$), com $J_{1a,1b} = 11,4$ Hz, $J_{1a,2} = 6,6$ Hz e $J_{1b,2} = 3,3$ Hz. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.13), todos os sinais foram atribuídos e estão de acordo com a literatura (DONOHUE et al., 2008).

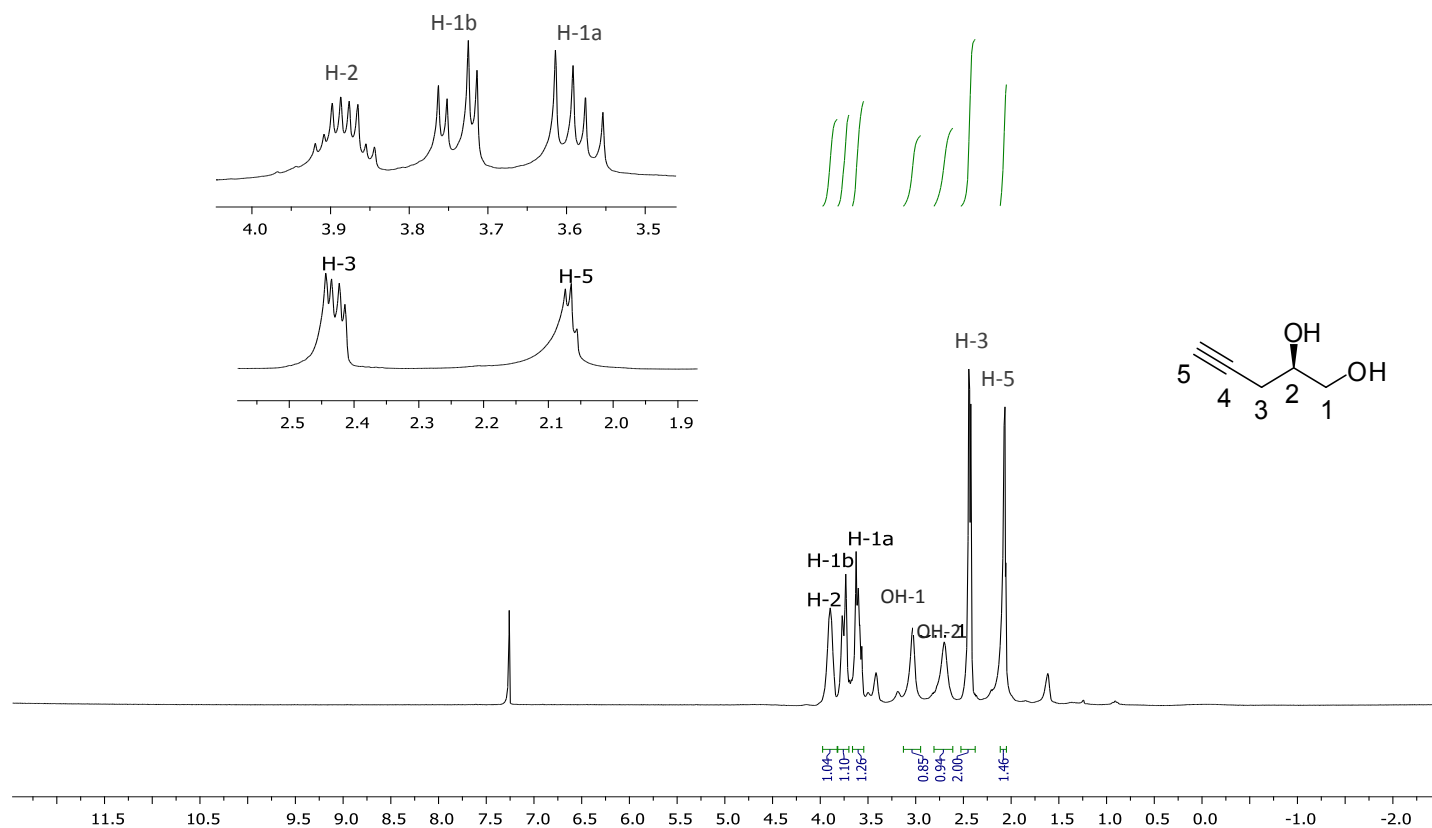


Figura 3.12 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$) do composto **176**.

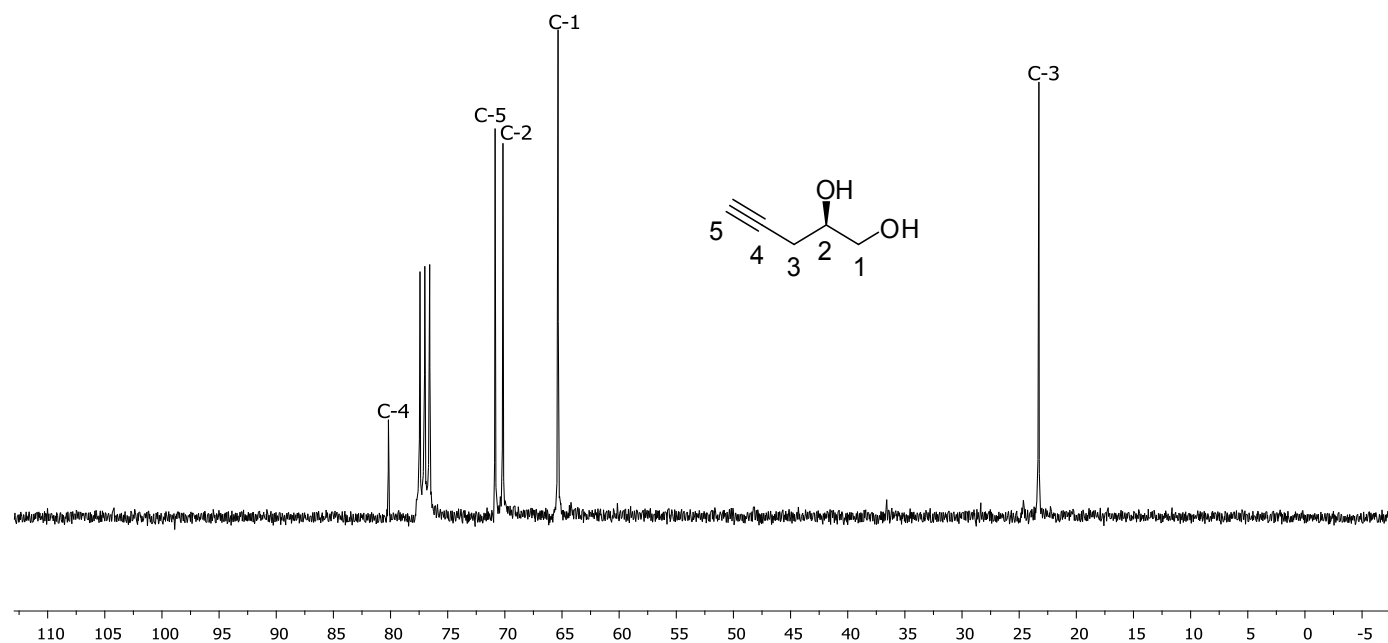
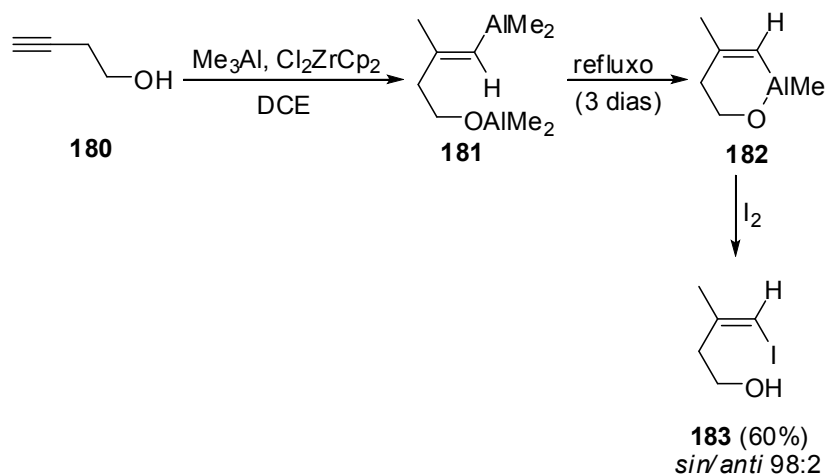


Figura 3.13 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CHCl}_3} = 77,0$) do composto **176**.

4.1.2. Síntese de (*R,Z*)-5-iodo-4-metilpent-4-eno-1,2-diol (**153**)

Para síntese do álcool alílico **153**, o composto **176** foi submetido à reação de *anti*-carboaluminação catalisada por zircônio, empregando metodologia proposta por Ma e Negishi (1997) (Tabela 3.1).

A reação de carboaluminação de compostos insaturados catalisada por zircônio tem se apresentado altamente seletiva e pode ser realizada em condições brandas (PANKRATYEV et al., 2012). Na década de 1980, o grupo de pesquisa de Negishi desenvolveu uma metodologia para reações de carbometalação empregando o sistema alquino- $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2\text{-AlMe}_3$ (Ex. VAN HORN & NEGISHI, 1978; NEGISHI, 1981; NEGISHI et al., 1985) e, em 1997, reportou a reação de *anti*-carbometalação de álcoois homopropargílicos utilizando o mesmo sistema, seguido de isomerização controlada por quelação (Esquema 3.16). Nesse trabalho, o complexo formado pela adição *sin* à ligação tripa (**181**) é transformado em **182**, sob condições de refluxo e, posteriormente, reagido com iodo gerando **183** com 60% de rendimento.



Esquema 3.16 - Síntese do composto **183** (MA & NEGISHI, 1997).

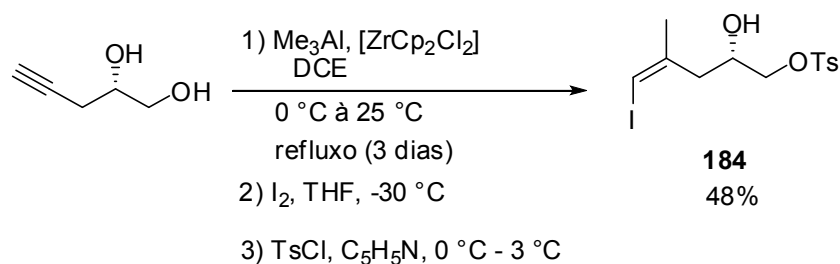
A reação de *anti*-carboaluminação/iodação partindo de **153** foi realizada sete vezes (Tabela 3.1). Para a primeira reação, utilizou-se balão bitubulado e condições propostas por Donohoe et al. (2008). Esta reação forneceu o produto desejado em apenas 10% de rendimento. As demais

foram realizadas em tubo selado. A segunda reação, sob as mesmas condições da primeira, gerou **153** com 21% de rendimento.

Tang et al. (2009) utilizaram temperatura ambiente por 19 h antes de aquecer a mistura reacional ao refluxo (Esquema 3.17). Sendo assim, essa condição foi aplicada na terceira reação, formando **153** com 35% de rendimento. Na quarta e quinta reação, os rendimentos foram de 36% com 12 h à temperatura ambiente e de 30% com 5 h à temperatura ambiente, respectivamente (utilizando 100 mg de **176**).

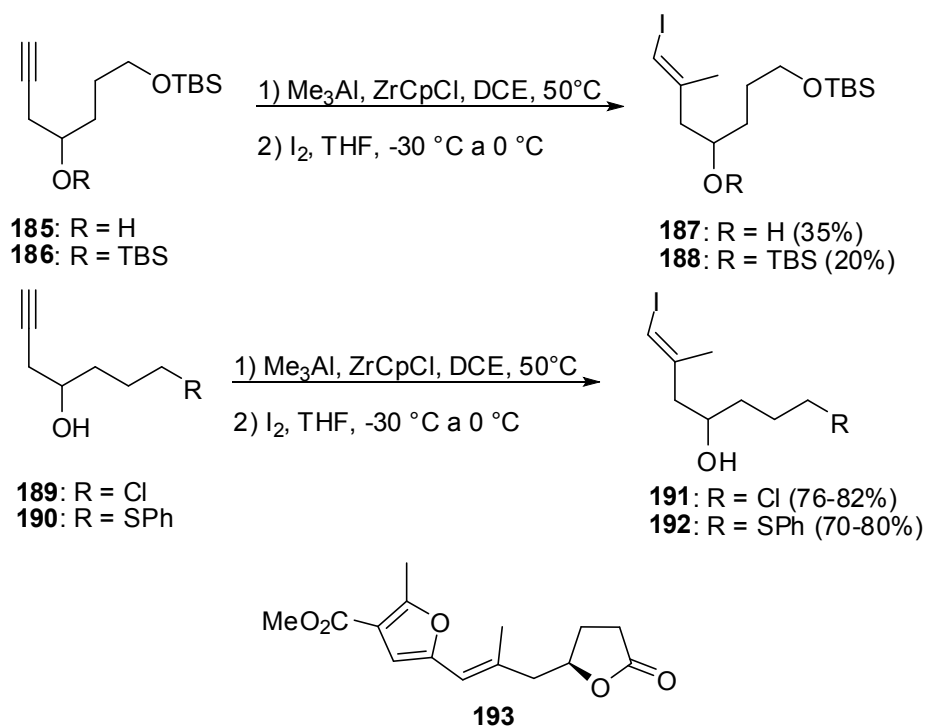
As duas últimas reações foram feitas em tubo selado, partindo de 400 mg de **176** e agitadas por 12 h à 25 °C antes de submeter ao refluxo. Em uma delas, utilizou-se temperatura de -10 °C para iodação e na outra, -20 °C. Em ambas, **153** foi obtido com 40% de rendimento. Infelizmente, em todas as reações, nenhum subproduto majoritário foi formado, dificultando melhores esclarecimentos sobre as razões para os baixos rendimentos obtidos.

Há várias décadas, a reação de carbometalação e *anti*-carbometalação vem sendo utilizada em trabalhos envolvendo a síntese furanocembranóides ou de intermediários dos mesmos (Ex. TIUS et al., 1986; TANG et al., 2006; TANG et al., 2009; TANG et al., 2010; WHITE et al., 2014). Tang et al. (2006; 2009) sintetizaram o composto **184** com a mesma metodologia do presente trabalho (Esquema 3.17), obtendo 48% de rendimento após etapa adicional de proteção com TsCl.



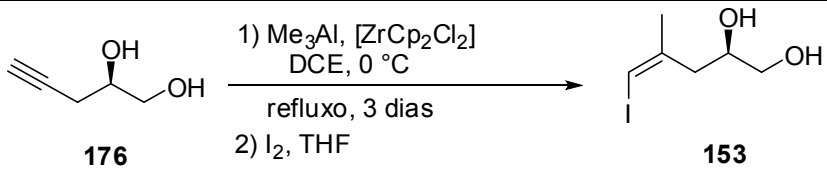
Esquema 3.17 - Síntese do composto **184** por Tang et al. (2006) e Tang et al. (2009).

Tius e Trehan (1986) sintetizaram o composto **193**, intermediário do furanocembranolídeo lofotoxina (**131**), utilizando a reação de carbometalação como etapa chave (Esquema 3.18). A reação de carbometalação foi inicialmente realizada com os compostos **185** e **186** e os rendimentos obtidos para os produtos **187** e **188** foram de 35% e 20%, respectivamente. Entretanto, utilizando os alcoóis **189** e **190**, os rendimentos obtidos para os produtos **191** e **192** foram superiores (70-80%). De posse destes resultados, os autores sugeriram que o baixo rendimento partindo de **185** e **186** se deve à quelação bidentada com alumínio através dos átomos de oxigênio, o que poderia ser uma explicação para os baixos rendimentos obtidos em nosso trabalho (Tabela 3.1). Da mesma forma como em nosso trabalho, nenhum material de partida foi recuperado nas reações realizadas por Tius e Trehan (1986).



Esquema 3.18 - Reações de carbometalação para síntese do intermediário **193** (TIUS E TREHAN, 1986).

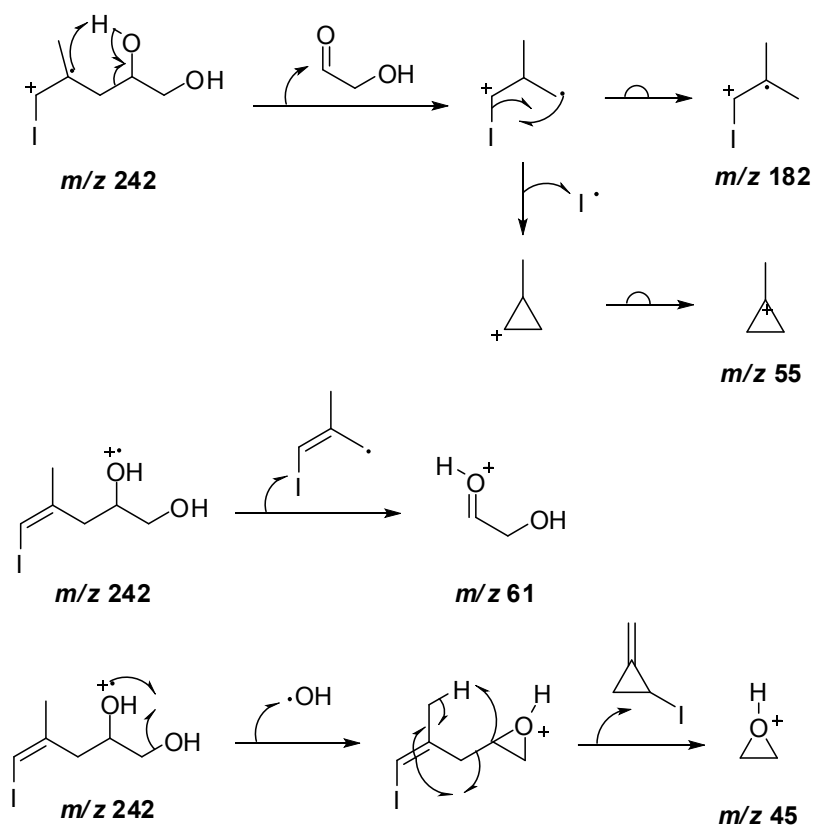
Tabela 3.1 - Síntese do álcool alílico **153.**

		
1	90 mg de 176 , balão bitubulado 1) 0 °C, aquecida à refluxo 2) -20 °C à 0 °C	10%
2	100 mg de 176 , tubo selado 1) 0 °C, aquecida à refluxo 2) -20 °C à 0 °C	21%
3	100 mg de 176 , tubo selado 1) 0 °C, 25 °C (19 h), refluxo 2) -20 °C à 0 °C	35%
4	100 mg de 176 , tubo selado 1) 0 °C, 25 °C (12 h), refluxo 2) -20 °C à 0 °C	36%
5	100 mg de 176 , tubo selado 1) 0 °C, 25 °C (5 h), refluxo 2) -20 °C à 0 °C	30%
6	400 mg de 176 , tubo selado 1) 0 °C, 25 °C (12 h), refluxo 2) -20 °C à 0 °C	40%
7	400 mg de 176 , tubo selado 1) 0 °C, 25 °C (12 h), refluxo 2) -10 °C à 0 °C	40%

No espectro no IV da substância **153** (Figura 3.14), observa-se uma banda intensa em 3378 cm⁻¹, referente ao estiramento O-H. Também, destacam-se as bandas de estiramento C_{sp3}-H simétrico e assimétrico em 2931 cm⁻¹ e 2870 cm⁻¹, respectivamente, e as bandas de estiramento C-O em 1090 cm⁻¹ e 1039 cm⁻¹. No espectro de massas (Figura 3.15), observou-se o pico do íon molecular em *m/z* 242, porém pouco intenso. Entretanto, as

principais fragmentações para **153** foram propostas e encontram-se no Esquema 3.19.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 3.16), os sinais correspondentes às duas hidroxilas foram observados como simpletos largos em $\delta = 1,77$ e $\delta = 2,26$. Os hidrogênios diastereotópicos H-3a ($\delta = 2,36$; $J_{3a,3b} = 13,5$ Hz; $J_{3a,2} = 5,4$ Hz) e H-3b ($\delta = 2,49$; $J_{3b,2} = 8,1$ Hz), H-1a ($\delta = 3,53$; $J_{1a,1b} = 12,0$ Hz; $J_{1a,2} = 9,0$ Hz) e H-1b ($\delta = 3,74$; $J_{1b,2} = 3,0$ Hz) foram observados como dupletos duplos. Os hidrogênios H-3 e H-5 foram observados como dupletos em $\delta = 1,97$ e $\delta = 6,03$, respectivamente, e acoplam entre si com $J = 1,0$ Hz. O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.17) está de acordo com a literatura (DONOHOE et al., 2008).



Esquema 3.19 - Principais fragmentações propostas para o composto **153**.

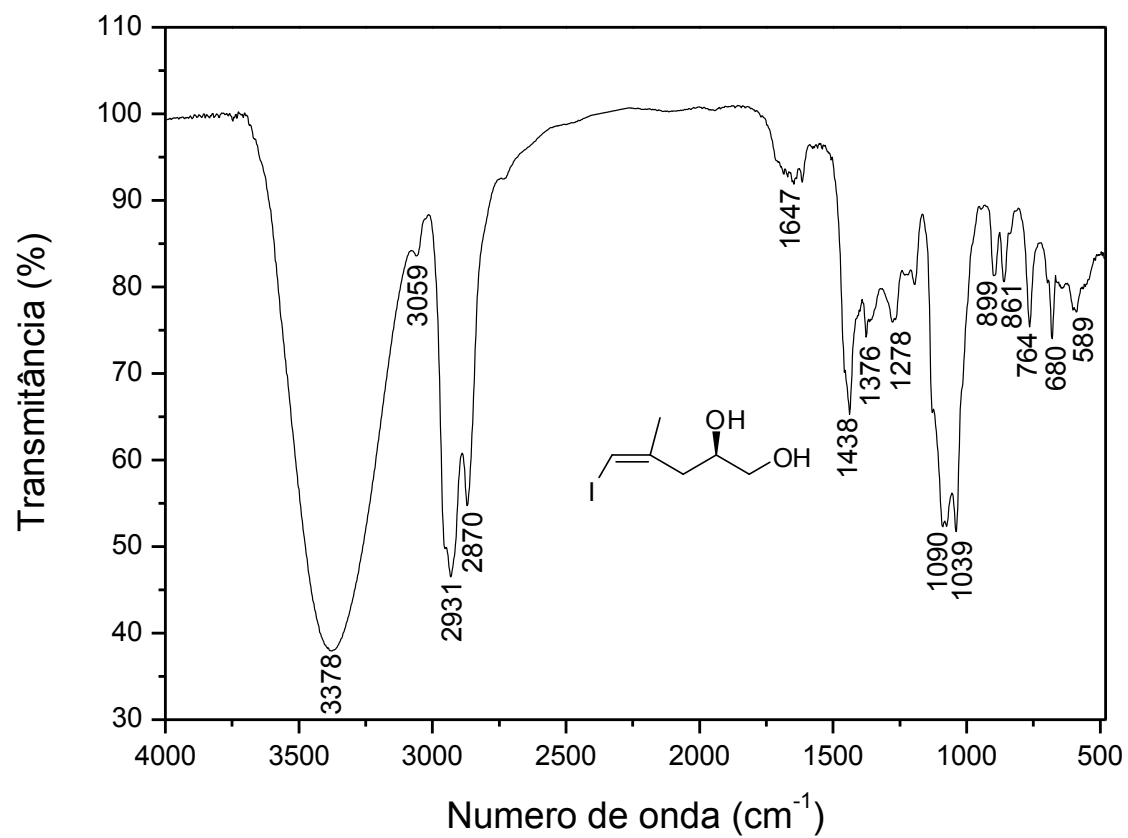


Figura 3.14 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto **153**.

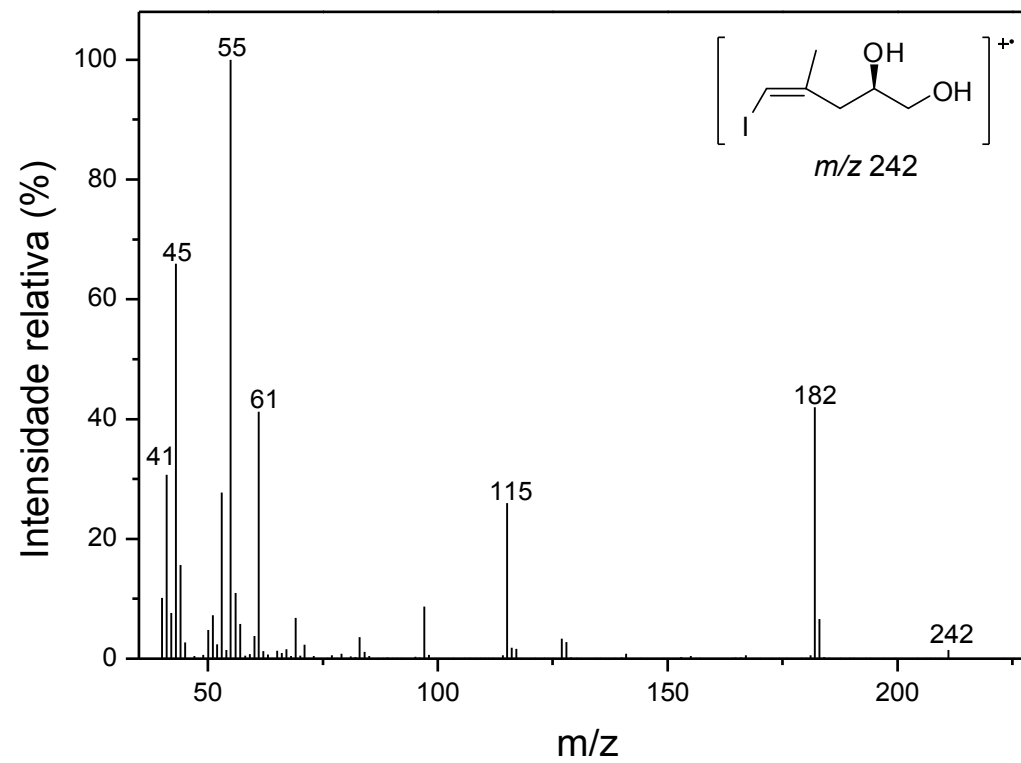


Figura 3.15 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **153**.

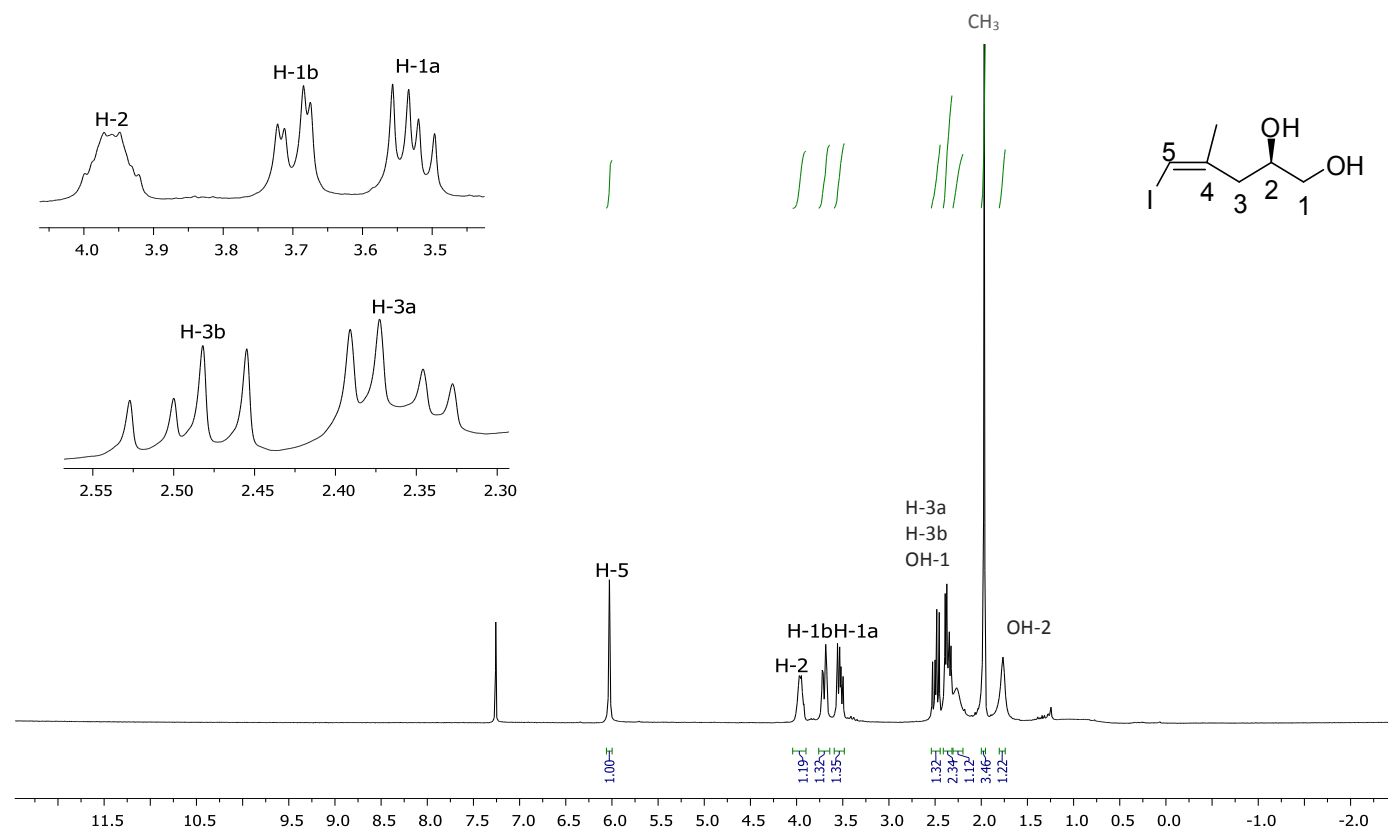


Figura 3.16 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$) do composto **153**.

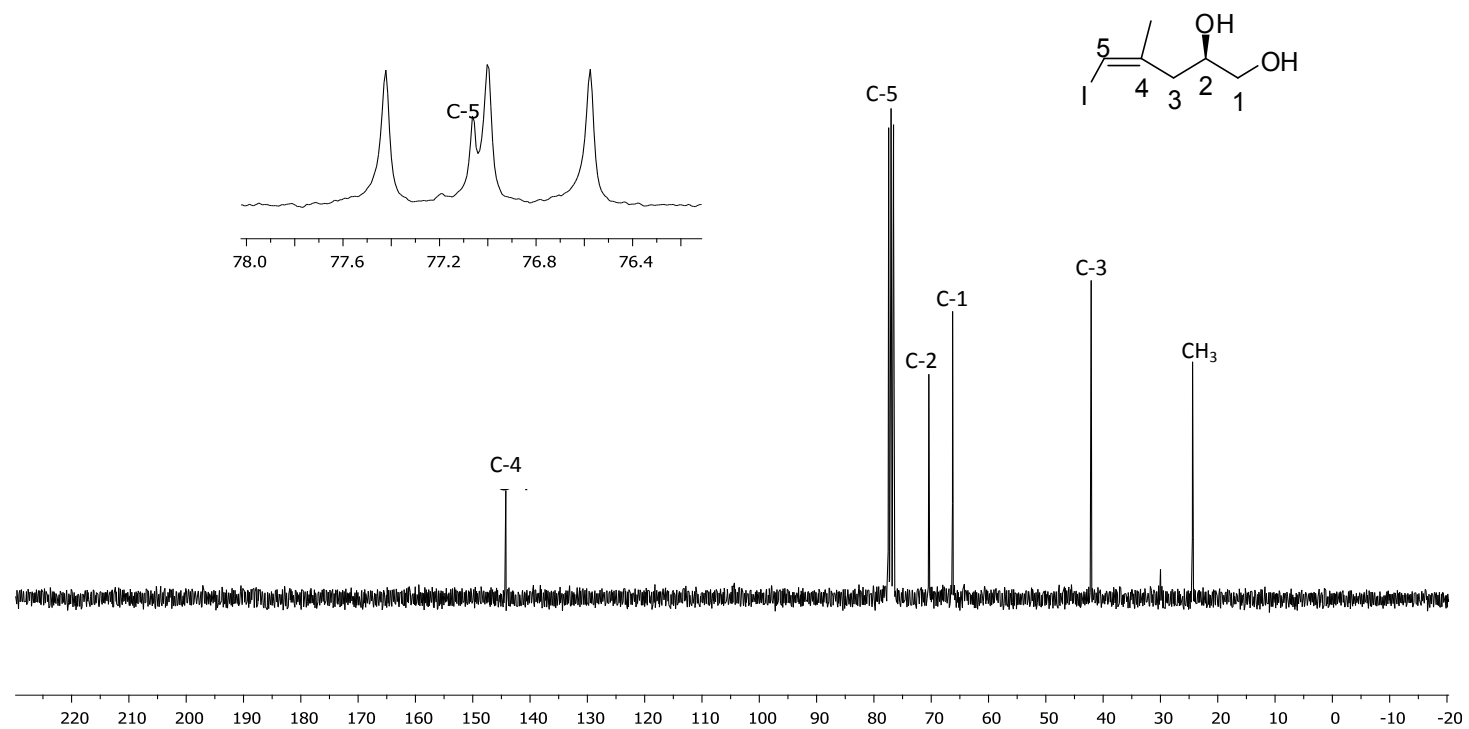
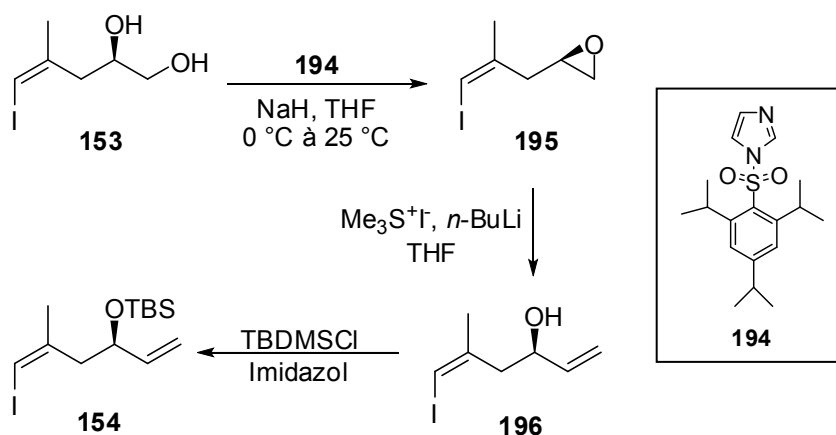


Figura 3.17 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 77,0$) do composto **153**.

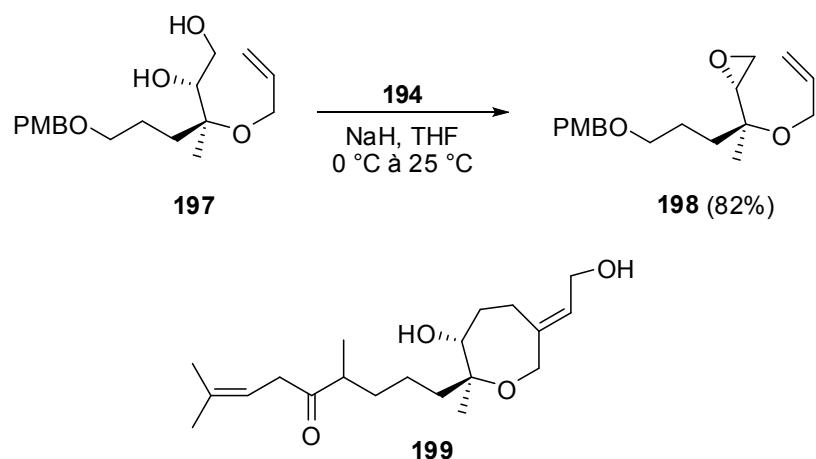
4.1.3. Síntese de (*R,Z*)-*tert*-butil(6-iodo-5-metilexa-1,5-dien-3-iloxi)dimetilsilano (**154**)

A síntese do composto **154** envolve, primeiramente, a obtenção do epóxido **195**. Esse composto pode ser obtido através da reação de sulfonilação regiosseletiva de **153** utilizando o reagente volumoso **194**, seguida de eliminação (Esquema 3.20). Esta metodologia tem sido utilizada com bons rendimentos na síntese de produtos naturais (SMITH, III & KIM, 2005; SMITH, III et al., 2011; TROST et al., 2011; YADAV et al., 2013). Como exemplo, em estudos sintéticos para obtenção do produto natural zoapatanol (**199**), Yadav et al. (2013) utilizaram as mesmas condições do Esquema 3.19, partindo do diol **197** e gerando o epóxido **198** com 82% de rendimento (Esquema 3.21).

Para a conversão do epóxido **195** no álcool alílico **196** há a metodologia proposta por Alcaraz et al. (1994), que utiliza os reagentes $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ e *n*-BuLi (Esquema 3.20). Esta metodologia vem sendo empregada com sucesso na síntese de diversas substâncias (131 citações, Scopus® Elsevier, janeiro de 2015) (algumas exceções são apresentadas nos Esquemas 3.27, 3.28-3.30). Finalmente, **154** pode ser obtido por reação com TBDMSCl na presença de imidazol.



Esquema 3.20 - Síntese do álcool alílico **196**.

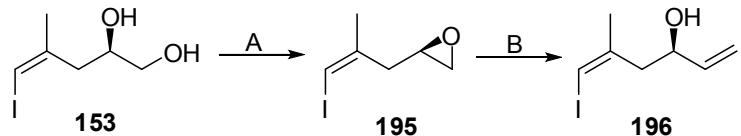


Esquema 3.21 - Síntese do epóxido **198** por Yadav et al. (2013).

No presente trabalho, foram feitas várias tentativas de síntese do composto **196**. Alguns detalhes dessas reações são apresentados na Tabela 3.2. A reação apresentada na entrada 1 da Tabela 3.2 foi feita utilizando metodologia proposta por Donohoe et al. (2008). Entretanto, o epóxido **195** não reagiu na segunda etapa (etapa B; observação feita por CCD) e o mesmo pôde ser isolado com 93% de rendimento, confirmando a efetividade da etapa A. O epóxido **195** também pôde ser recuperado com 89% de rendimento após acrescentar um período de 3 h à 0 °C na etapa B (entrada 3, Tabela 3.2).

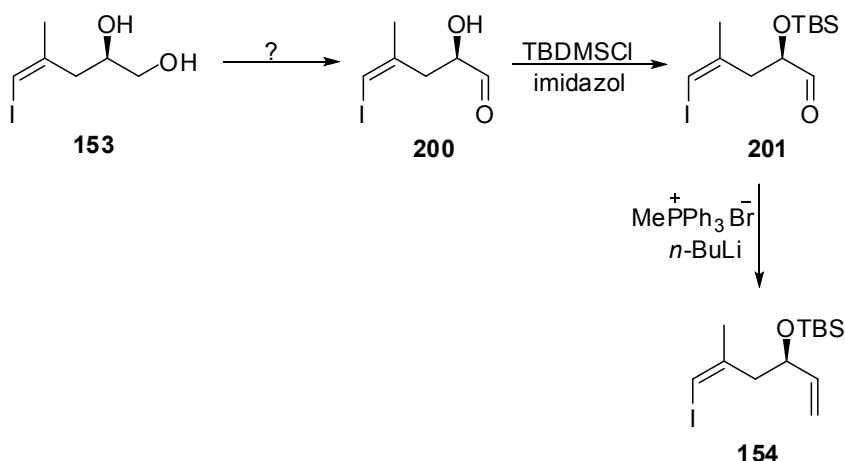
Na etapa B, o aumento na temperatura da reação (Ex. ALCARAZ et al., 1994; FÜSTENER et al., 2006; MOHAPATRA et al., 2011) resultou na degradação de **195** (visualizada por CCD) e **196** não foi formado (entrada 2). Também, a utilização de um excesso ainda maior dos reagentes $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ e $n\text{-BuLi}$ (SHOW et al., 2011 e JIANG et al., 2011) não resultou na formação do produto desejado **196** (entrada 4).

Tabela 3.2 - Tentativas de síntese de **196**.

		Rendimento
1	AB ^a : Me ₃ S ⁺ I ⁻ (3,2 equiv.; vácuo por 8 h), <i>n</i> -BuLi (3,3 equiv.), -10 °C por 3 h após adição de 196 , adição de NH ₄ Cl _{sat.} (-10 °C).	93% (A) ^b
2	B ^c : idem 1, exceto: -10 °C por 3 h após adição de 196 e 1 h à 25 °C.	0% (B)
3	AB: idem 1, exceto: -10 °C por 3 h após adição de 196 e 3 h à 0 °C, adição de NH ₄ Cl _(sat.) (-10 °C).	89% (A)
4	AB: idem 1, exceto: Me ₃ S ⁺ I ⁻ (5,0 equiv.; vácuo por 8 h), <i>n</i> -BuLi (5,0 equiv.).	0% (AB)

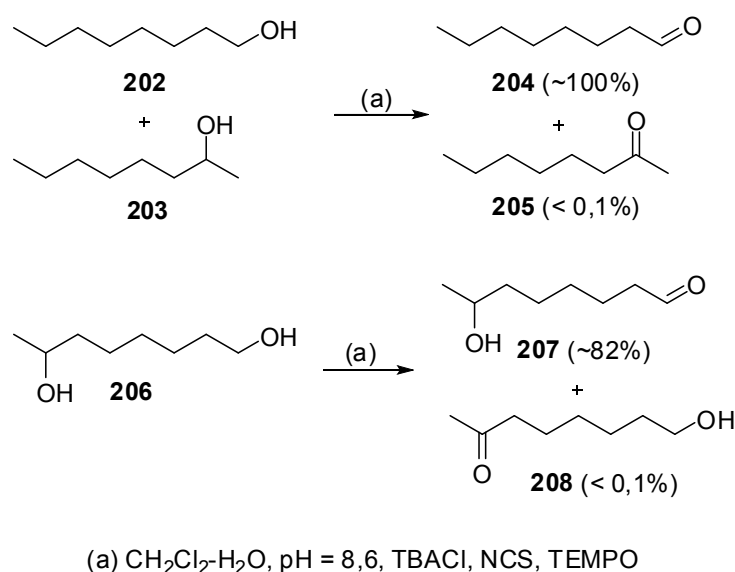
a: etapas A e B, sem isolar A; b: **195** isolado após as 2 etapas; c: só etapa B foi realizada.

Devido aos insucessos iniciais na síntese de **196** (entrada 1-4), resolveu-se avaliar um caminho alternativo para síntese de **154** a partir de **153** (Esquema 3.22). Esta proposta também seria constituída de 3 etapas e a etapa chave seria a reação de oxidação seletiva do álcool primário. As demais etapas seriam a reação de proteção com TBDMSCl e a reação de Wittig (não necessariamente nesta ordem).

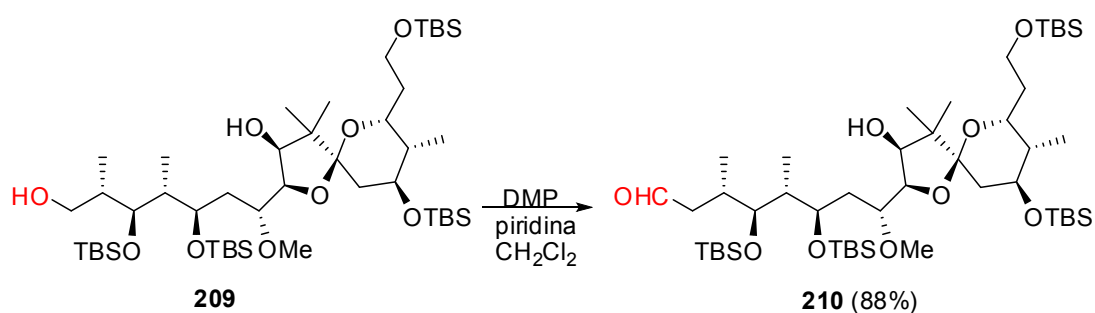


Esquema 3.22 - Proposta alternativa para síntese de **154**.

Einhorn et al. (1996) reportaram uma metodologia de oxidação seletiva de alcoóis primários à aldeído utilizando as condições do Esquema 3.23. Como mostra este esquema, ótimos rendimentos e seletividade foram obtidos partindo dos alcoóis octan-1-ol, octan-2-ol e o diol **206**. Entretanto, devido à ausência dos reagentes em nosso laboratório, optou-se por avaliar os reagentes com bromo ao invés de cloro (Tabela 3.3). Também, avaliou-se a oxidação de Dess-Martin utilizando metodologia proposta por Evans et al. (1991) (Esquema 3.24; Tabela 3.3).



Esquema 3.23 - Oxidação seletiva de álcool primário a aldeído por Einhorn et al. (1996).



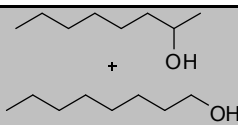
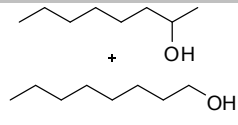
Esquema 3.24 - Oxidação regisseletiva de **209** por Evans et al. (1992).

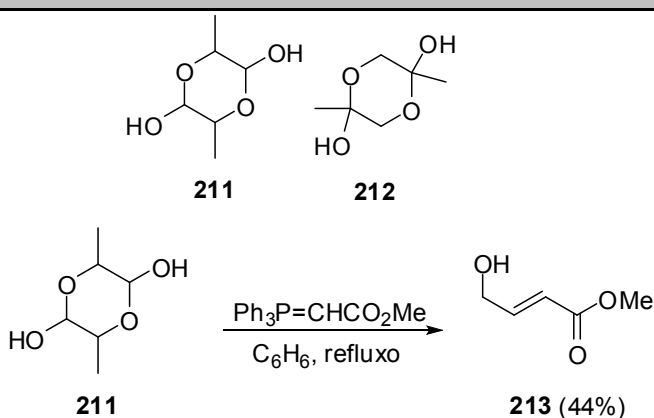
Em nosso trabalho, os alcoóis utilizados inicialmente como material de partida foram o octan-1-ol e octan-2-ol, na proporção de 1:1 (Entradas 1 e 2, Tabela 3.3). Observa-se que em ambas as reações, foi possível recuperar o

álcool secundário (63% e 87%, respectivamente) e todo álcool primário foi consumido, resultando em uma mistura de aldeído e ácido carboxílico (apresentaram bandas características por espectroscopia no IV; não foi possível isolá-los). Em seguida, utilizou-se as mesmas condições da entrada 2 mas partindo-se do propano-1,2-diol. A formação dos dímeros (**211** e **212**) das espécies oxidadas foi observada por CG-EM e, apesar de não ter sido utilizado padrão (o que nos daria a proporção dos mesmos), observamos que há certa seletividade (~37:7).

A formação de **211** já era esperada ao se utilizar o álcool propano-1,2-diol como material de partida, devido à dimerização na presença de piridina (ZIOUDROU et al., 1980). Entretanto, a etapa de olefinação ainda poderia ser realizada, conforme reporta Craig e Daniels (1990) (Esquema 3.25).

Tabela 3.3 - Oxidação seletiva de alcoóis primários.

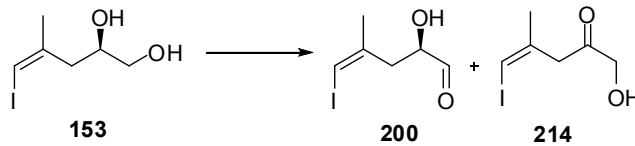
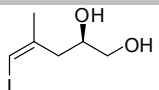
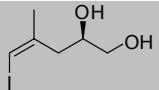
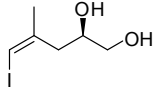
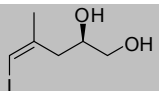
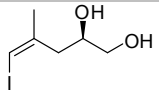
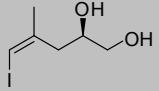
	Compostos	Condições	Resultados
1		TEMPO, NBS, TBABr, DCM-H ₂ O, pH = 8,6, 1 h.	63% de recuperação álcool 2°/mistura de aldeído e ácido carboxílico.
2		DMP, piridina, DCM.	87% de recuperação do álcool 2°/mistura de aldeído e ácido carboxílico.
3		DMP, piridina, DCM.	Formação dos dímeros 211 e 212 (~37:7) (CG-EM).



Esquema 3.25 - Olefinação de Wittig para o dímero **211** (CRAIG & DANIELS, 1990).

Devido aos resultados apresentados na Tabela 3.3, o álcool **153** foi submetido às reações de oxidação (Tabela 3.4). Utilizando a oxidação de Dess-Martin, não se observou a formação do produto desejado e **153** foi recuperado com 70% de rendimento (entrada 1). Substituindo o solvente por THF, houve degradação de **153** (entrada 2). A utilização das condições da entrada 3 levou à formação dos isômeros **200** e **214** com certa seletividade (área% de aproximadamente 43% e 16%, respectivamente; análise feita por CG-EM). Sendo assim, algumas condições como temperatura (entrada 4) e solvente (entrada 5) foram modificadas, levando, entretanto, a piores resultados. Ainda, a reação sob as condições da entrada 3 foi repetida com maior quantidade de **153** (60 mg), entretanto, os compostos degradaram no processo de purificação e não foi possível isolá-los (entrada 6).

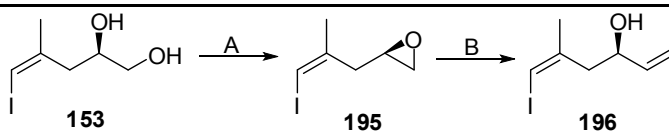
Tabela 3.4 - Tentativa de síntese do aldeído **200**.

		
Compostos	Condições	Resultados
1 	DMP, piridina, 2 h, DCM, 0,010 g (193).	Recuperação do material de partida (70%).
2 	DMP, piridina, 1 h, THF, 0,010 g (193).	Degradação
3 	TEMPO, NBS, TBABr, DCM-H ₂ O, pH = 8,6, 1 h, 25 °C, 0,010 g (193).	Formação dos isômeros (CG-EM) (~43:16)*
4 	TEMPO, NBS, TBABr, DCM-H ₂ O, pH = 8,6, 1 h, 0 °C, 0,010 g (193).	Formação dos isômeros (CG-EM) (~32:28)*
5 	TEMPO, NBS, TBABr, Et ₂ O-H ₂ O, pH = 8,6, 6 h, 0 °C, 0,010 g (193).	Recuperação do material de partida (90%)
6 	TEMPO, NBS, TBABr, DCM-H ₂ O, pH = 8,6, 1 h, 25 °C, 0,060 g (193).	Não foi possível isolar o produto (muitos picos)

*Não foi utilizado padrão. A proporção foi estimada com relação à área total para efeito comparativo.

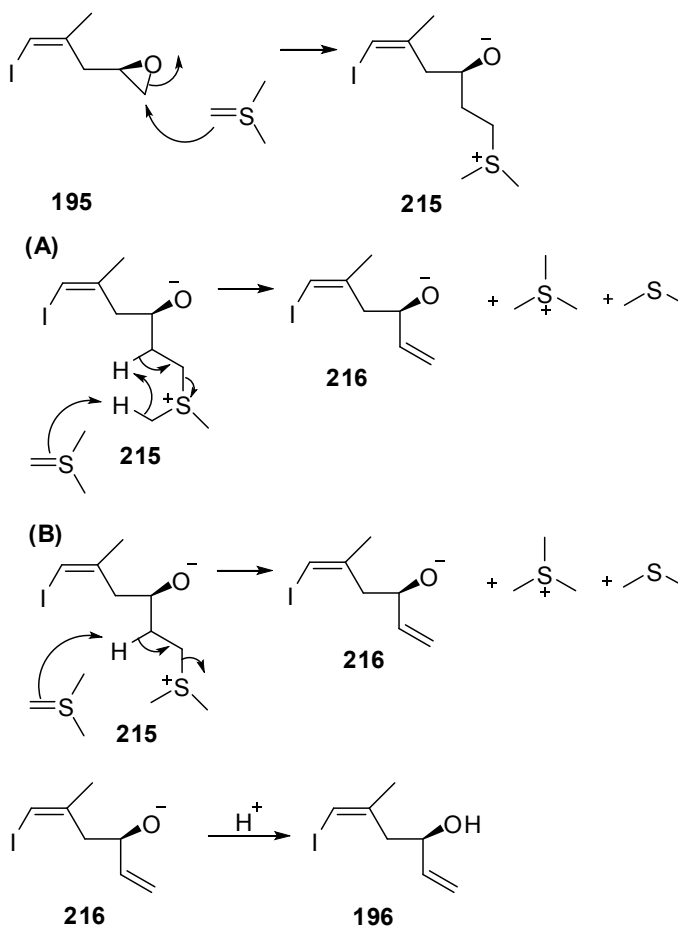
Tendo em vista que não foi possível isolar o aldeído **200**, optou-se por voltar a atenção à rota do Esquema 3.21 (Tabela 3.5). Os primeiros resultados positivos surgiram quando o reagente $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ foi submetido à remoção de água através da destilação com tolueno (mistura azeotrópica água-tolueno) e o reagente *n*-BuLi foi adicionado gota-gota (CRIMMINS et al., 2006) (Tabela 3.5). Entretanto, o produto **196** foi isolado somente após as modificações da entrada 2, com 19% de rendimento (2 etapas). Na tentativa de melhorar o rendimento obtido, foram avaliadas as temperaturas de -20 °C e -30 °C na etapa B (entradas 3 e 4) (SHOW et al., 2011; TSUBONE et al., 2011). Como podemos observar na entrada 3, houve um aumento no rendimento (54% após etapas A e B) quando a reação foi realizada a -20 °C em comparação à reação realizada a -10 °C (19% após etapas A e B). Entretanto, a -30 °C e tempo de reação de 5 horas, o epóxido não reagiu e foi recuperado com 95% de rendimento (entrada 4). Finalmente, a etapa B foi repetida utilizando as melhores condições (entrada 3), levando a **196** com 60% de rendimento (entrada 5).

Tabela 3.5 - Síntese do álcool **196**.

		Rendimento
1	AB ^a : $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ (3,2 equiv.; seco com tolueno anidro), <i>n</i> -BuLi (3,3 equiv., adição gota-gota), -10 °C por 3 h após adição de 196 , adição de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat.}}$ (-10 °C).	196 observado no CG-EM ^b
2	AB: idem a 1, exceto: 196 resfriado a -10 °C antes de ser adicionado, adição bem lenta do epóxido (cerca de 15 min), adição de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat.}}$ (-10 °C) na reação e deixou-se alcançar 25 °C antes da extração.	19% (196)
3	AB: idem 2, exceto: -20 °C por 3 h após adição de 196 ; 196 resfriado a -20 °C antes de ser adicionado.	54% (196)
4	AB: idem a 2, exceto: -30 °C por 5 h após adição de 196 ; 196 resfriado a -30 °C antes de ser adicionado.	95% (195) ^c
5	B ^d : idem a 3.	60% (196)

a: etapas A e B, sem isolar A; b: o composto **196** não foi isolado, mas pôde ser visualizado por CG-EM; c: **195** isolado após as 2 etapas; d: só etapa B foi realizada.

A proposta mecanística para formação de **196** a partir de **153** é apresentada no Esquema 3.26 e foi baseada no trabalho de Alcaraz et al. (2001). A primeira etapa consiste na abertura do epóxido pela adição nucleofílica do ânion metilídeo de dimetilssulfônio, formando o intermediário **215**. Na etapa seguinte, a β -eliminação pode ocorrer por um processo intramolecular (A) ou intermolecular (B) gerando o alcóxido **216**, que é então convertido no álcool alílico **196**.



Esquema 3.26 - Mecanismo proposto para síntese de **196**.

Além do álcool alílico **196**, as reações das entradas 2, 3 e 5 (Tabela 3.5) levaram à formação de um óleo incolor (**217**), com valor de R_f maior que o de **196**. No espectro no IV (Figura 3.18), observa-se a presença de uma banda $\nu\text{C}=\text{O}$ em 1706 cm^{-1} , que conjuntamente com a ausência de bandas de $\nu\text{O}-\text{H}$ e $\nu\text{CO}-\text{H}$, condiz com uma cetona. Além disso, destaca-se a presença de ligação dupla ($\nu\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{H} = 3076\text{ cm}^{-1}$ e $\nu\text{C}=\text{C} = 1639\text{ cm}^{-1}$).

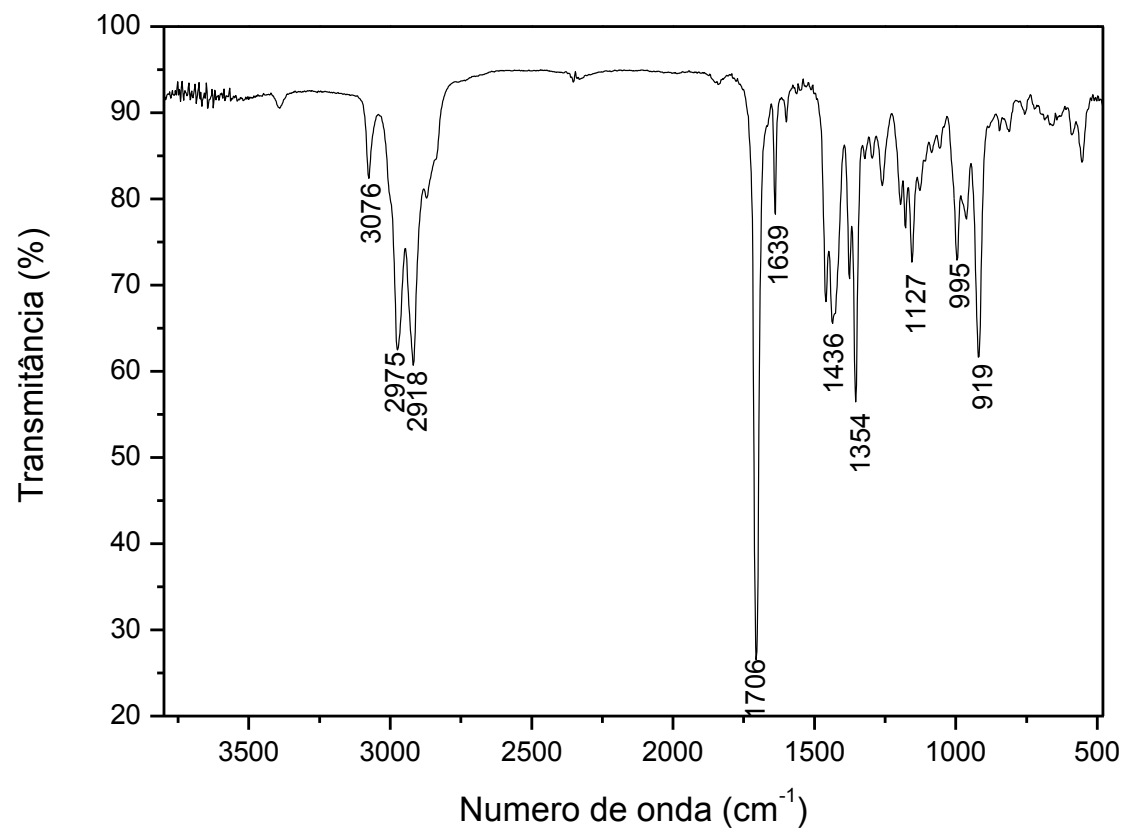


Figura 3.18 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto **217**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 3.19), observam-se sinais referentes a 3 grupos metil (s, 3H) em $\delta = 1,22$, $\delta = 2,10$ e $\delta = 2,16$. Os três multipletos em $\delta = 5,04\text{-}5,06$ (1H), $\delta = 5,08\text{-}5,11$ (1H) e $\delta = 5,57\text{-}5,71$ (1H) acoplam entre si (Figura 3.20) e são consistentes com o fragmento $-\text{CH}=\text{CH}_2$ da molécula. A Figura 3.20 mostra que há acoplamento entre os hidrogênios de $-\text{CH}=\text{CH}_2$ e os hidrogênios em $\delta = 2,27$ (ddt, 1H) e $\delta = 2,40$ (ddt, 1H). Os valores de J para ambos os sinais foram de 15,0 Hz, 7,5 Hz e 0,9 Hz. Esses dois hidrogênios estão ligados a um único carbono em $\delta = 41,9$ Hz (Figura 3.22). Como foram obtidos dois sinais distintos no RMN de ^1H , conclui-se que o mesmo é vizinho de um centro de quiralidade (que não possui hidrogênio diretamente ligado) (Figura 3.19). Ainda no espectro de RMN de ^1H , observa-se que há dois dupletos em $\delta = 2,64$ e $\delta = 2,77$ com mesmo valor de J e ligados ao carbono em $\delta = 42,6$ (Figura 3.22). Estes sinais acoplam-se entre si com $J = 12,6$ Hz e também são vizinhos do centro de quiralidade. Então, têm-se o fragmento $-\text{CH}_2\text{-RC}^*\text{R}'\text{-CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, além do grupo $\text{C}=\text{O}$ e 3 grupos CH_3 .

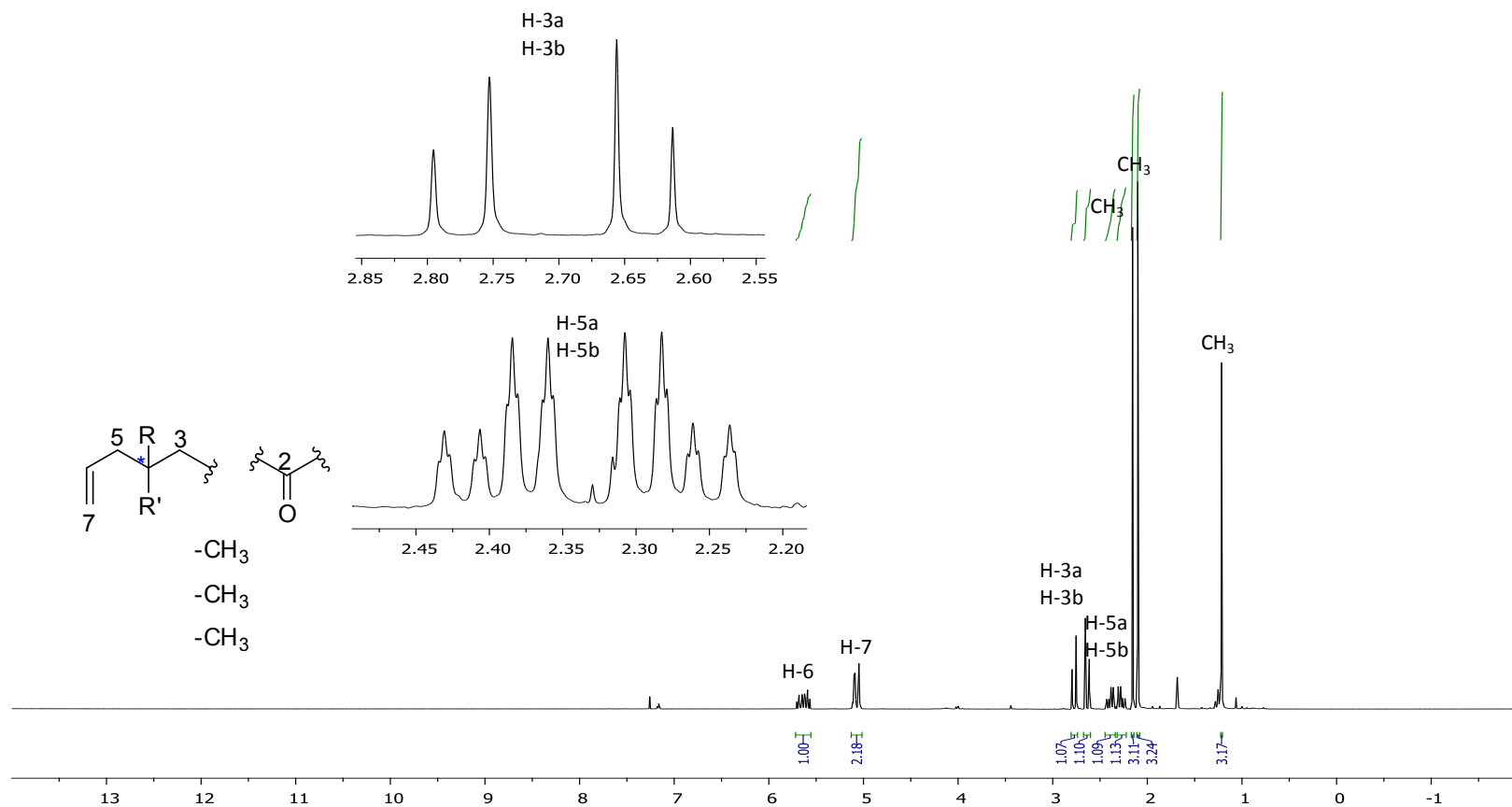


Figura 3.19 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$) do composto **217**.

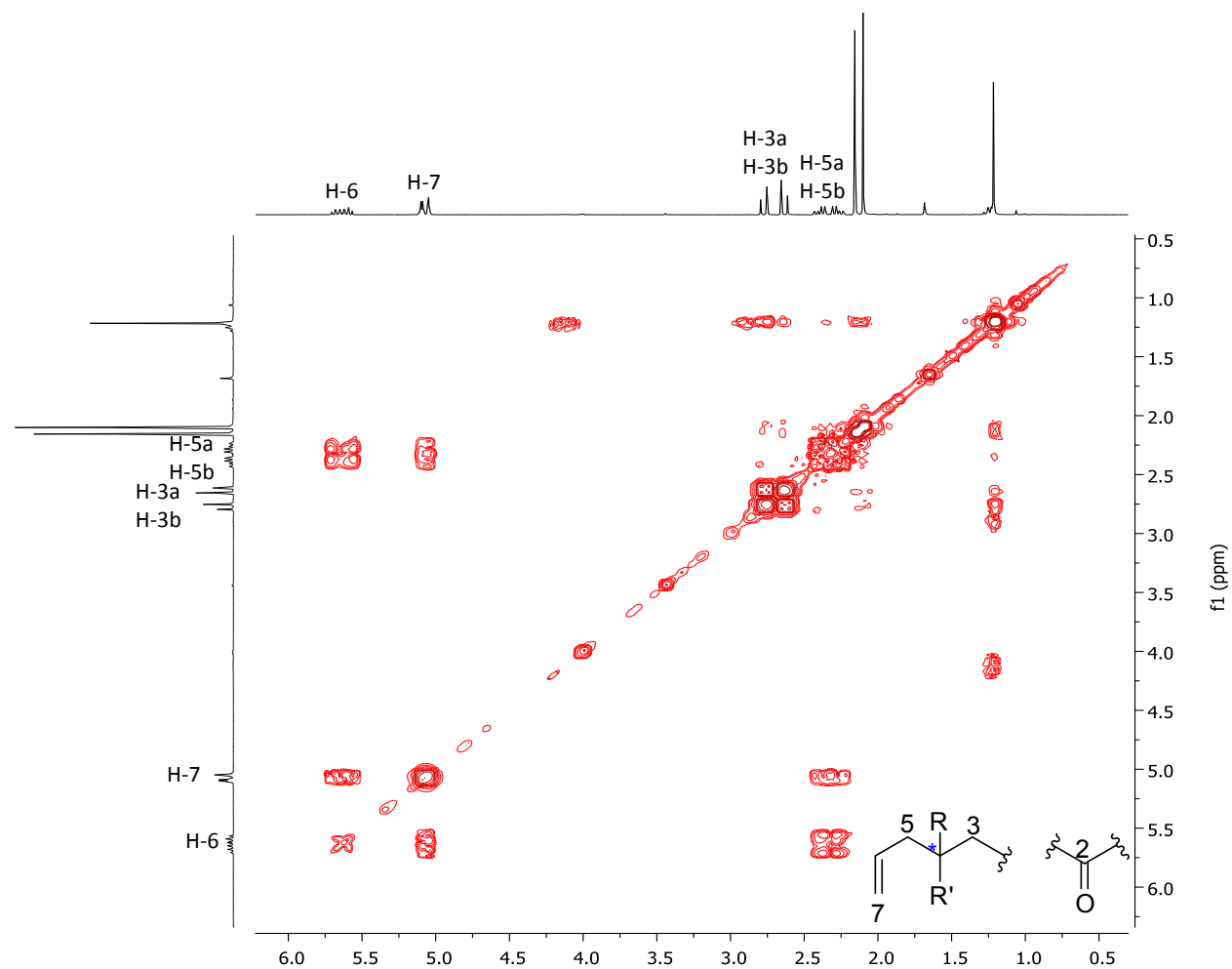


Figura 3.20 - Mapa de contornos COSY do composto **217**.

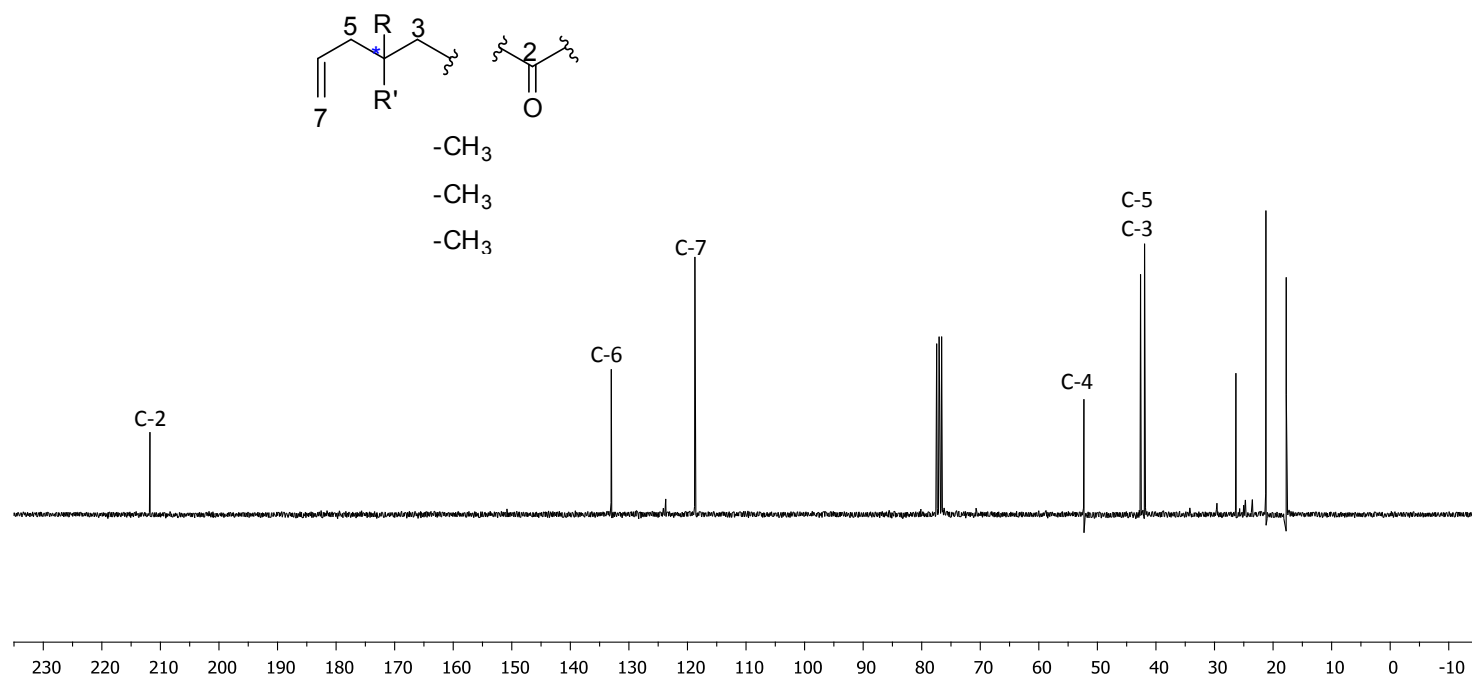


Figura 3.21 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 77,0$) do composto **217**.

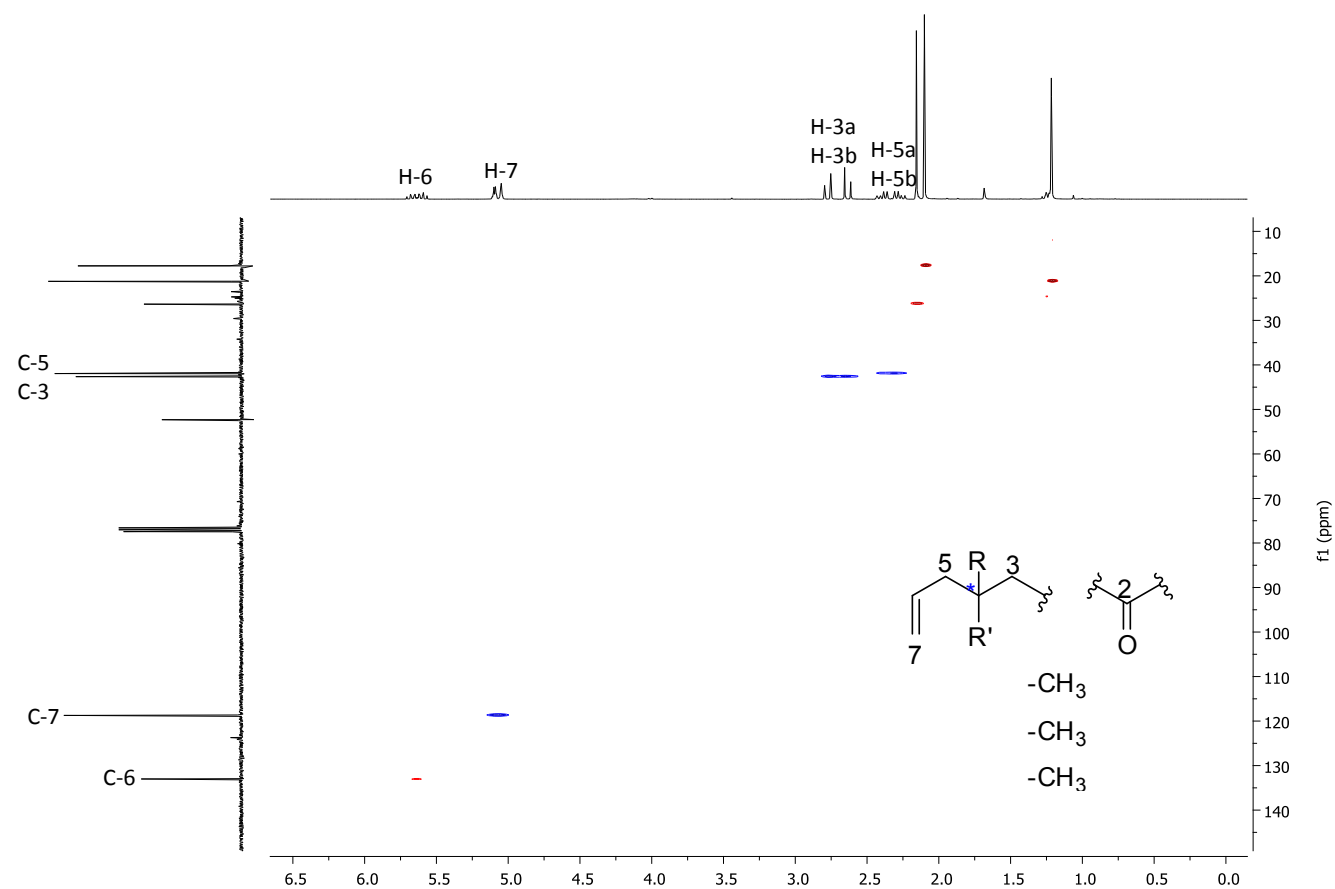
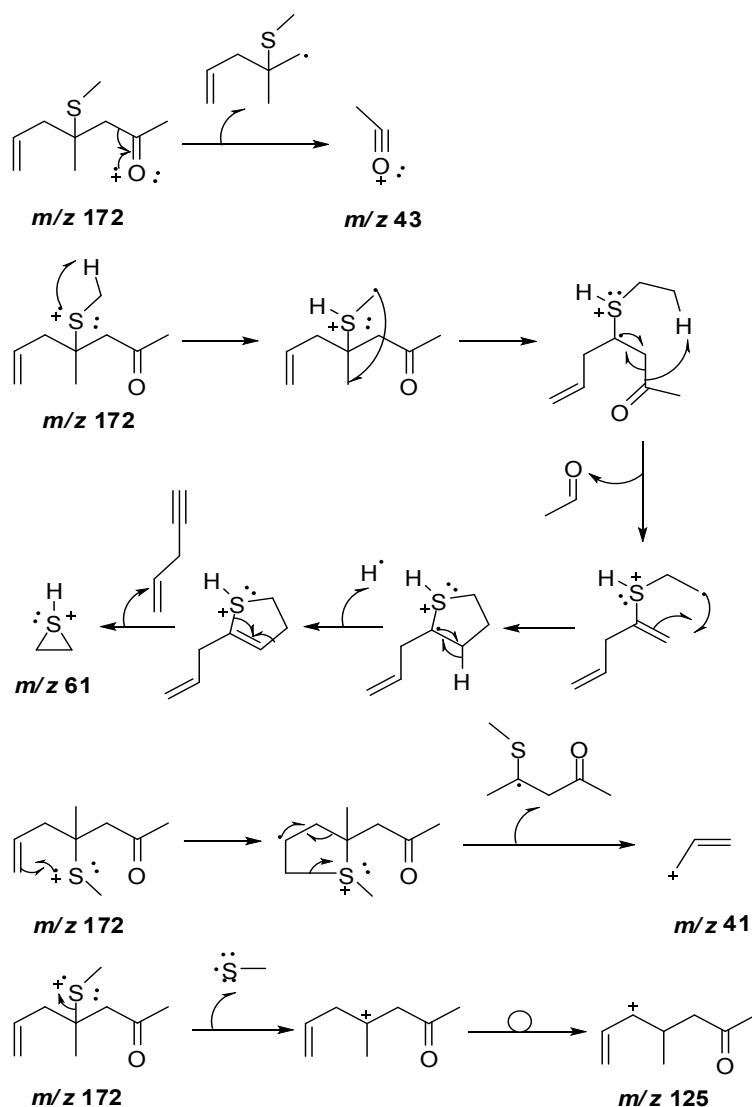


Figura 3.22 - Mapa de contornos HETCOR do composto **217**.

Os fragmentos $-\text{CH}_2-\text{RC}^*\text{R}'-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}=\text{O}$ e os 3 grupos CH_3 somam 140 g/mol. De acordo com o espectro de massas (Figura 3.23), o pico do íon molecular é m/z 172, faltando apenas 32 g/mol para completar a massa molar. Sendo assim, a presença de um átomo de S completa a fórmula molecular para o composto: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{OS}$. Além disso, o pico em m/z 125 é consistente com a perda do radical $\cdot\text{S}-\text{CH}_3$. O pico base em m/z 43 condiz com a presença de um grupo CH_3 ligado à carbonila. De posse de todas estas informações, a estrutura de **217** pôde ser proposta. Os mecanismos de formação dos principais fragmentos são apresentados no Esquema 3.27.



Esquema 3.27 - Mecanismos de fragmentação para os picos com maior abundância relativa para **217**.

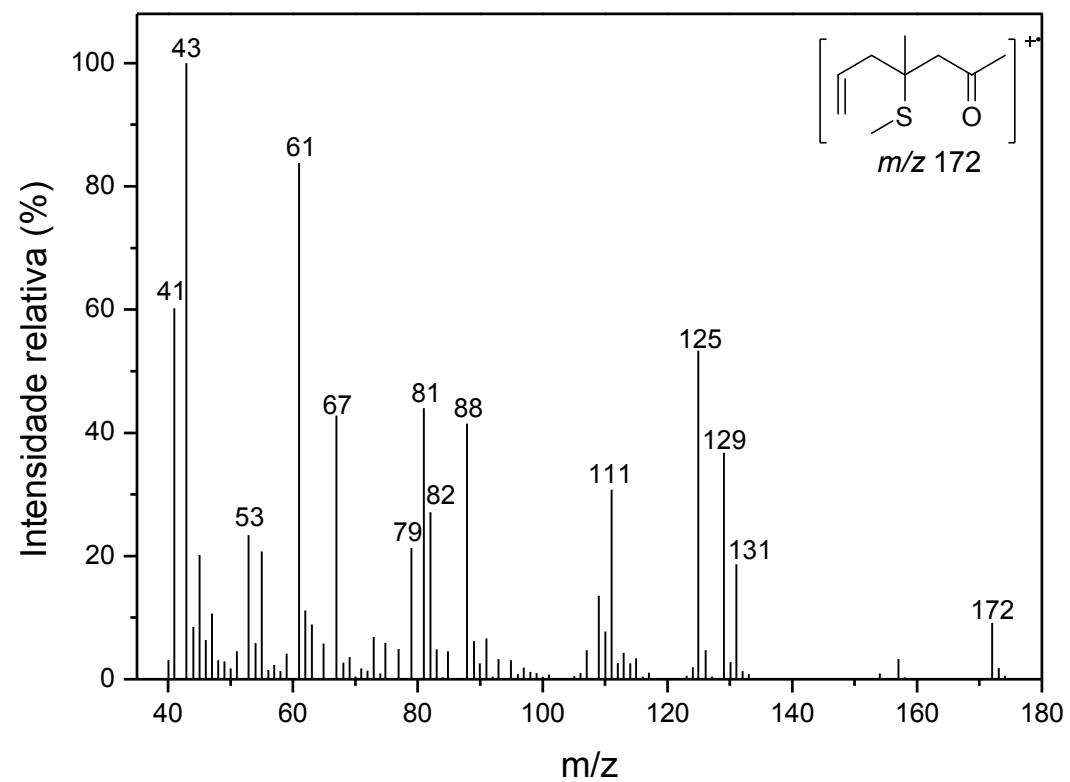
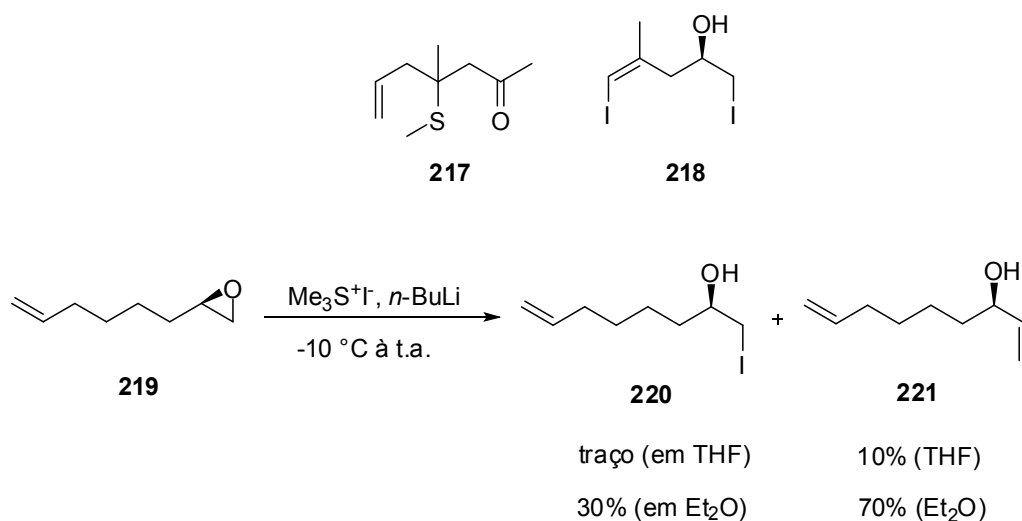


Figura 3.23 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **217**.

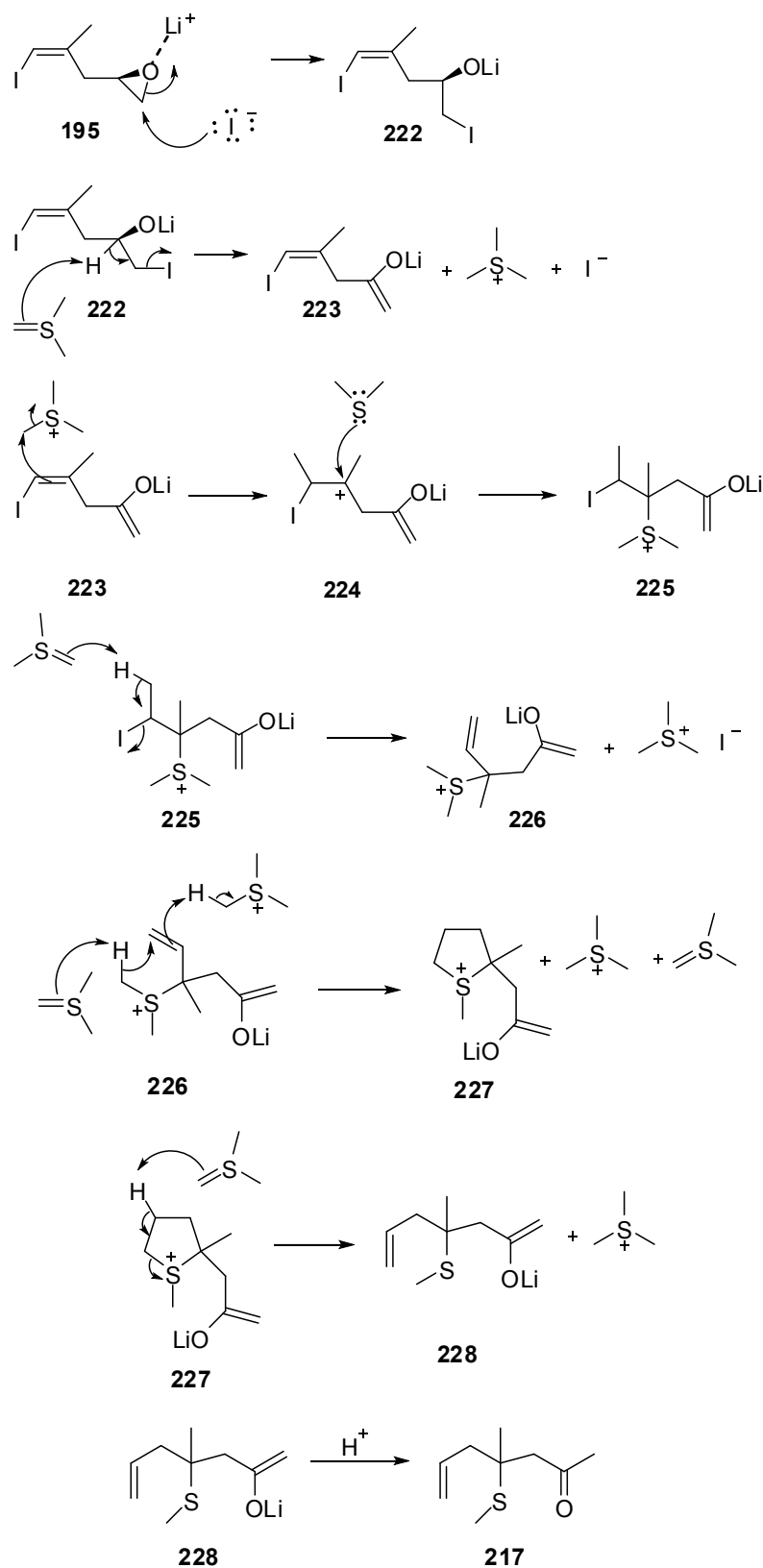
O composto **217** foi obtido com rendimentos de 29%, 14% e 12% (entradas 2, 3 e 5 da Tabela 3.5, respectivamente). Nas duas primeiras reações, também foi observada a formação do composto **218** (resultante da abertura do epóxido **195** com iodeto), porém, em baixo rendimento (2%, 1%, respectivamente). Bode e Carreira (2001) observaram a formação de produto semelhante (**220**, Esquema 3.28), partindo do epóxido **219**. Neste trabalho, utilizando Et₂O, o rendimento aumentou tanto para o álcool alílico **221**, quanto para o álcool **220**.



Esquema 3.28 - Síntese dos compostos **220** e **221** por Bode e Carreira (2001).

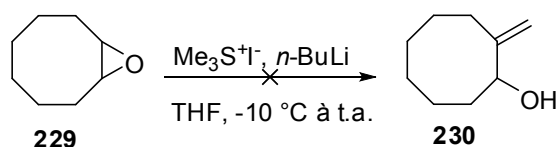
Uma proposta mecanística para formação de **217** é apresentada no Esquema 3.29. Nesta proposta, a abertura do epóxido pela adição de iodeto leva à formação do intermediário **222** (lembrando que a formação do álcool resultante da protonação de **222** foi observada). A reação de eliminação a partir de **222** gera o alcóxido **223**. Na etapa seguinte, ocorre transferência de um grupo metil proveniente do cátion trimetilsulfônio para a dupla ligação, havendo formação do carbocátion **224**. De fato, estudos teóricos utilizando método DFT mostram que, para alquenos desprovidos de simetria, a transferência de metil a partir de trimetilsulfônio ocorre *via* formação de carbocátion (XIANG, 2013). Dimetilsulfeto é então adicionado a **224** gerando **225**. A reação de eliminação a partir de **225** leva à formação de **226**, cuja

ciclização resulta no intermediário **227**. Finalmente, a abertura do anel de **227** gera o intermediário **228** que é então protonado para formar **217**.

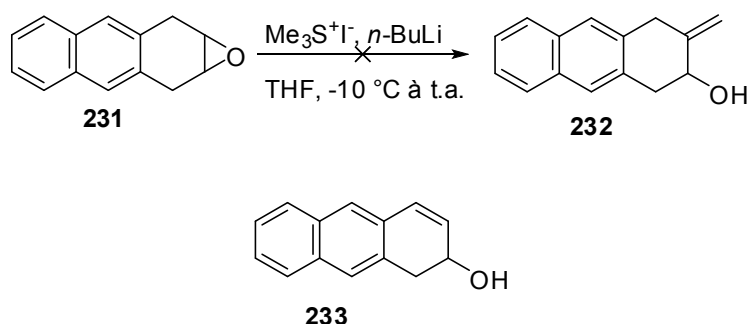


Esquema 3.29 - Mecanismo proposto para formação de **217**.

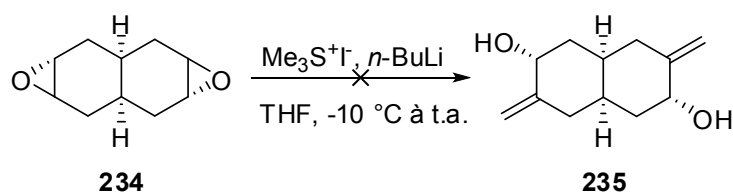
Na literatura também foram reportados alguns outros casos de insucesso ou limitação desta reação proposta por Alcaraz et al. (1994). Este mesmo grupo de pesquisa utilizou estratégia similar às descritas na entrada 1 (Tabela 3.4), porém a partir de epóxidos 1,2-substituídos (ALCARAZ et al., 2001). Apesar de ser efetiva para vários epóxidos, não foi possível sintetizar o composto **230** (o epóxido **229** foi recuperado) (Esquema 3.30). Neste mesmo trabalho, partindo do composto **231**, o produto obtido foi o resultante da β -eliminação **232**, ao invés de **233**, mostrando que esta reação é limitada para substratos sensíveis ao meio básico (Esquema 3.31). Outro exemplo foi descrito por Sheldrake et al. (2009). Neste trabalho, o composto **235** não pôde ser obtido utilizando a metodologia em questão (Esquema 3.32). Para Pujari et al. (2011), a utilização de THF como solvente não resultou na formação do produto esperado (**237**, Esquema 3.33) e a utilização de éter dietílico como solvente levou a formação da mistura de **237** e **238**, com 58% e 29% de rendimento, respectivamente.



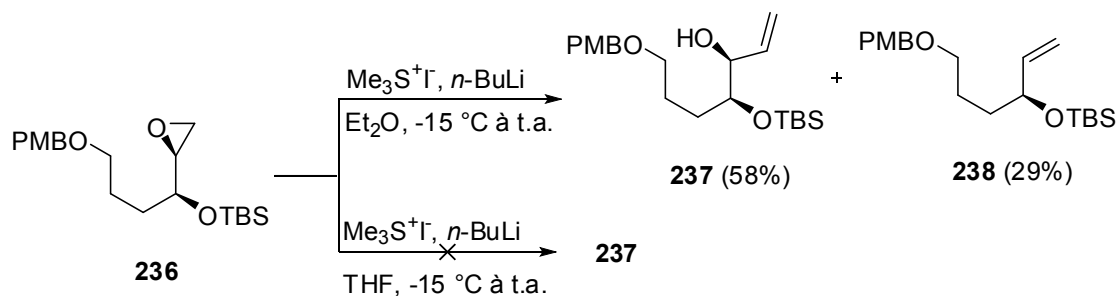
Esquema 3.30 - Tentativa de síntese do composto **230** por Alcaraz et al. (2001).



Esquema 3.31 - Tentativa de síntese do composto **233** por Alcaraz et al. (2001).

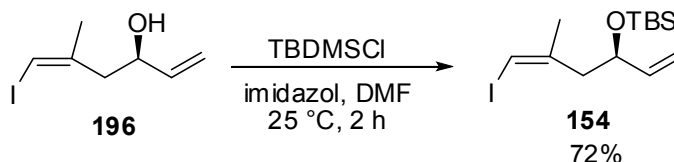


Esquema 3.32 - Tentativa de síntese do composto **235** por Sheldrake et al. (2009).



Esquema 3.33 - Síntese do composto **237** por Pujari et al. (2011).

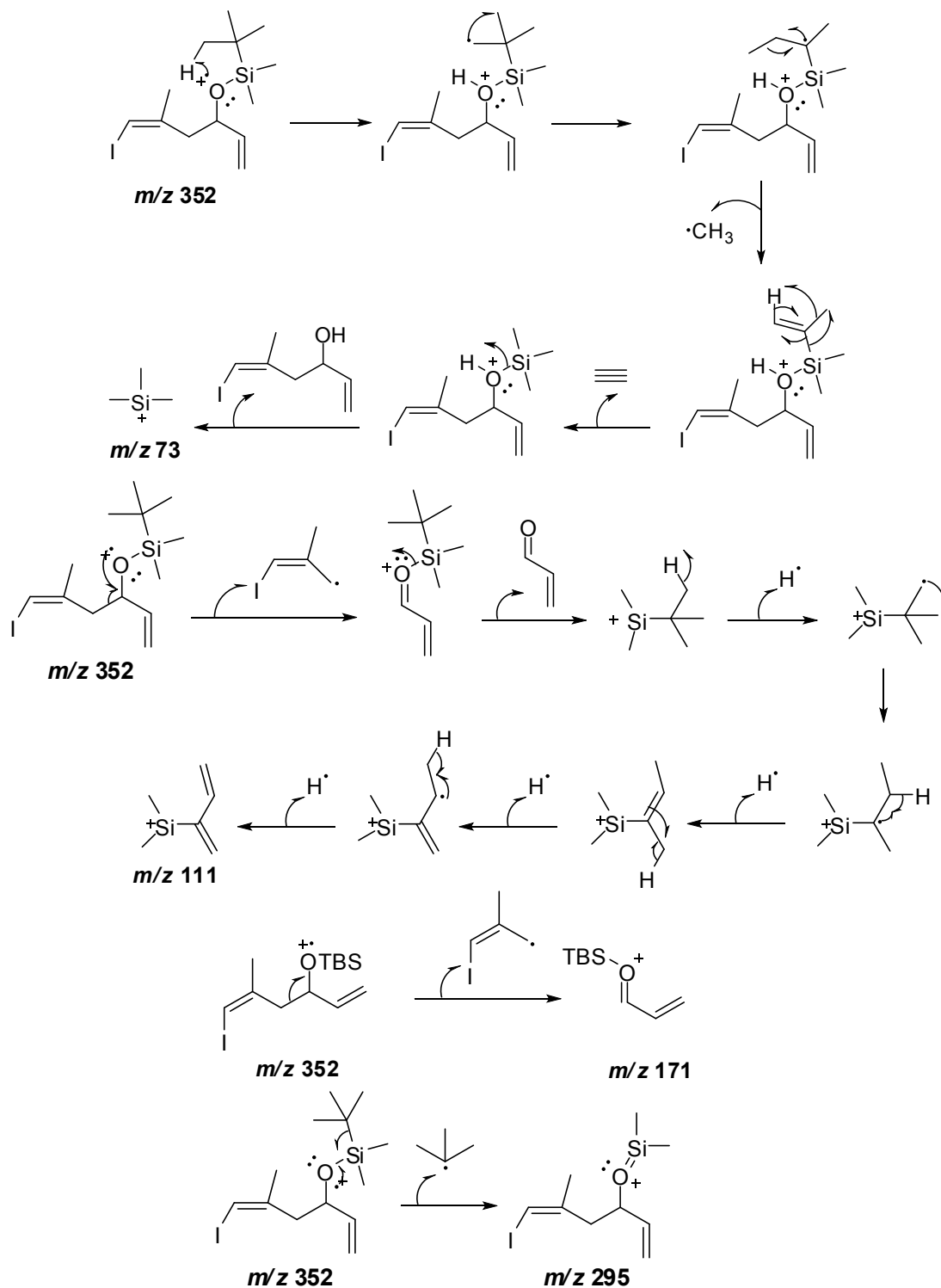
Finalmente, o composto **154** pôde ser obtido após reação do álcool alílico **219** com TBDMSCl e imidazol, com 72% de rendimento (Esquema 3.34).



Esquema 3.34 - Síntese do composto **154**.

Os compostos **196** e **154** foram caracterizados por espectroscopia no IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e por espectrometria de massas. Para o composto **218**, devido à pouca quantidade formada, apenas análises por espectroscopia no IV e espectrometria de massas foram feitas. No espectro no IV do composto **154** (Figura 3.24), observam-se as bandas de $\nu_{\text{Csp}^2\text{-H}}$ em 3010 cm^{-1} e $\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$ em 2954 cm^{-1} , 2928 cm^{-1} e 2856 cm^{-1} . Bandas fortes entre 1254 cm^{-1} e 776 cm^{-1} também foram observadas e são decorrentes de

$\delta\text{Si-CH}_3$, $\nu\text{C-O}$, δCH_3 , $\nu\text{Si-O-C}$ e $\rho\text{Si-CH}_3$ (Barbosa, 2007). No espectro de massas de **154** (Figura 3.25), o pico do íon molecular não foi observado. Entretanto, as estruturas dos principais fragmentos foram propostas (Esquema 3.35).



Esquema 3.35 - Principais fragmentações propostas para o composto **154**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 3.26), os sinais referentes as metilas do grupo *tert*-butildimetilsilil foram observados em $\delta = 0,04$ (3H), $\delta = 0,05$ (3H) e $\delta = 0,90$ (9H). O sinal referente a metila ligada a C-5 foi observado em $\delta = 1,93$. Os hidrogênios diastereotópicos 4a e 4b foram obtidos como dupletos duplos em $\delta = 2,34$ ($J_{4a,3} = 5,7$ Hz; $J_{4a,4b} = 19,2$) e $\delta = 2,46$ ($J_{4b,3} = 7,5$ Hz), respectivamente. O hidrogênio H-3 foi observado como multipeto ($\delta = 4,34$ - $4,42$) e os hidrogênios diastereotópicos H-1a ($J_{1a,1b} = 1,5$ Hz; $J_{1a,2} = 12,2$ Hz) e H-1b ($J_{1b,1a} = 1,5$ Hz; $J_{1b,2} = 17,1$ Hz) como tripletos duplos. Os hidrogênios H-2 e H-6 foram observados em $\delta = 5,85$ (ddd, $J_{2,1B} = 17,1$; $J_{2,1a} = 12,2$; $J_{2,3} = 6,0$) e $5,94$ (dl 1H, H-6; $J_{6,\text{CH}_3} = 1,5$ Hz), respectivamente. Os dados obtidos no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.27) estão de acordo com Donohoe et al. (2008).

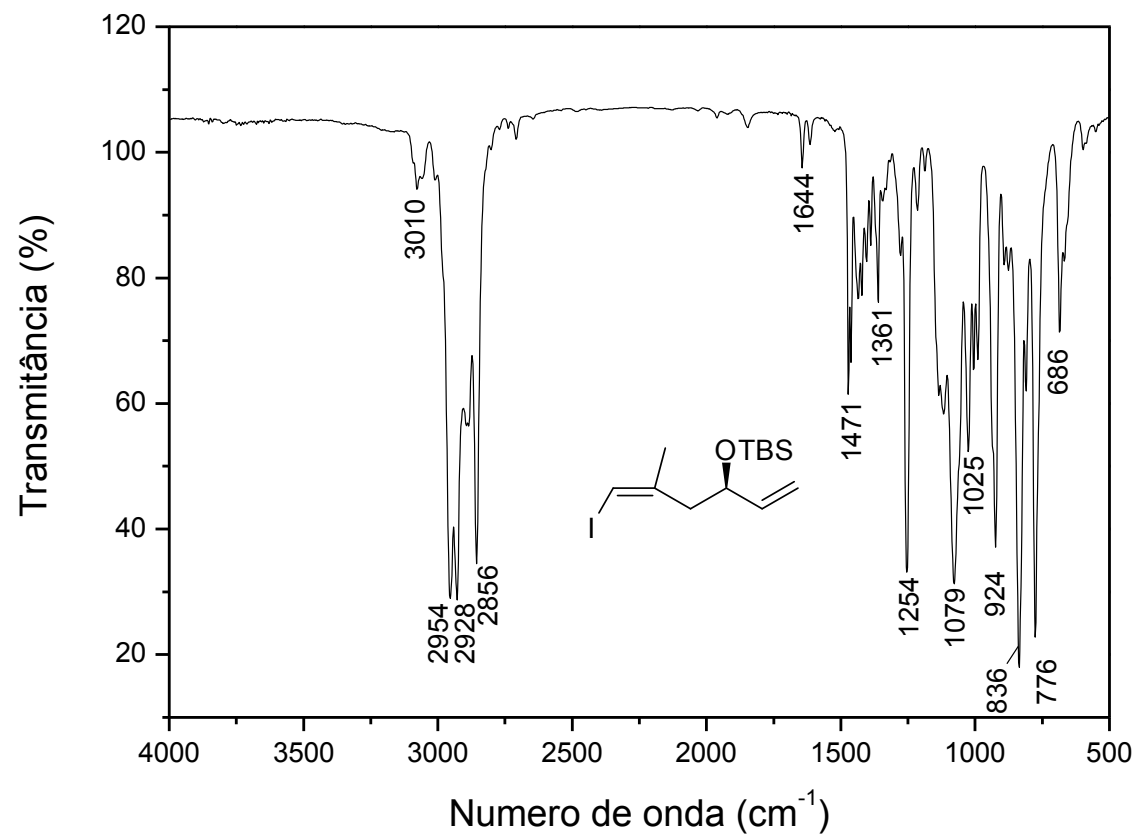


Figura 3.24 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto **154**.

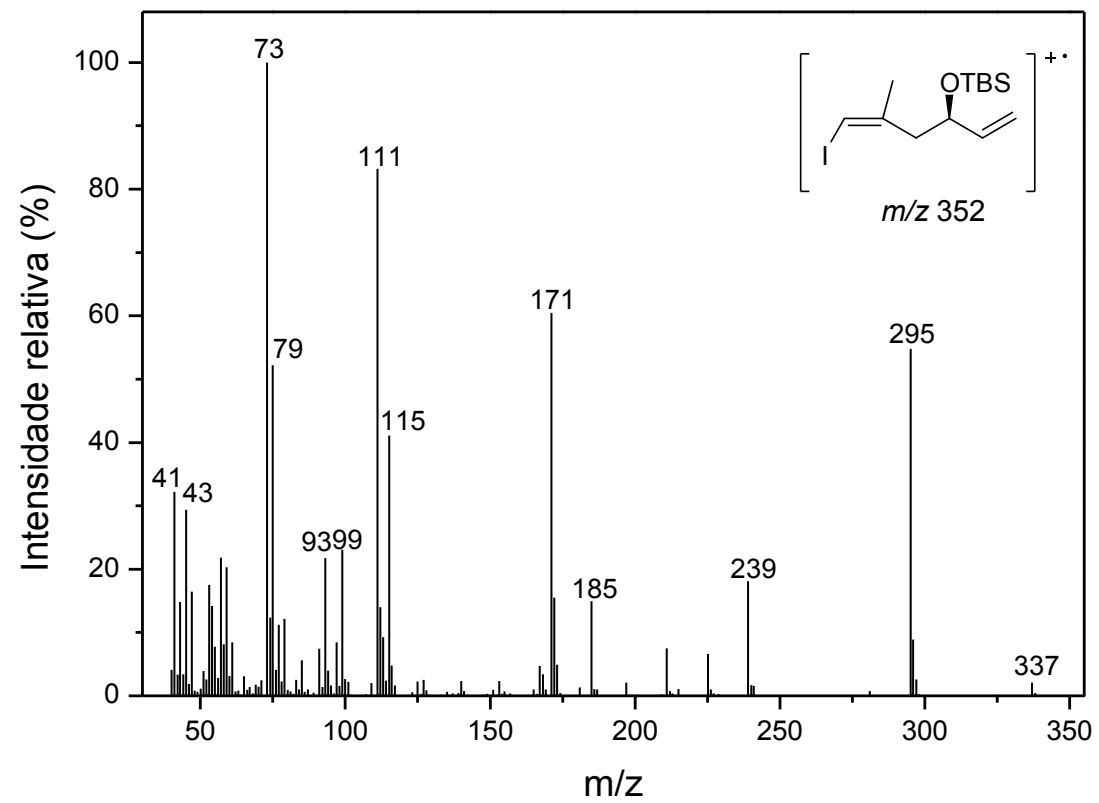


Figura 3.25 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **154**.

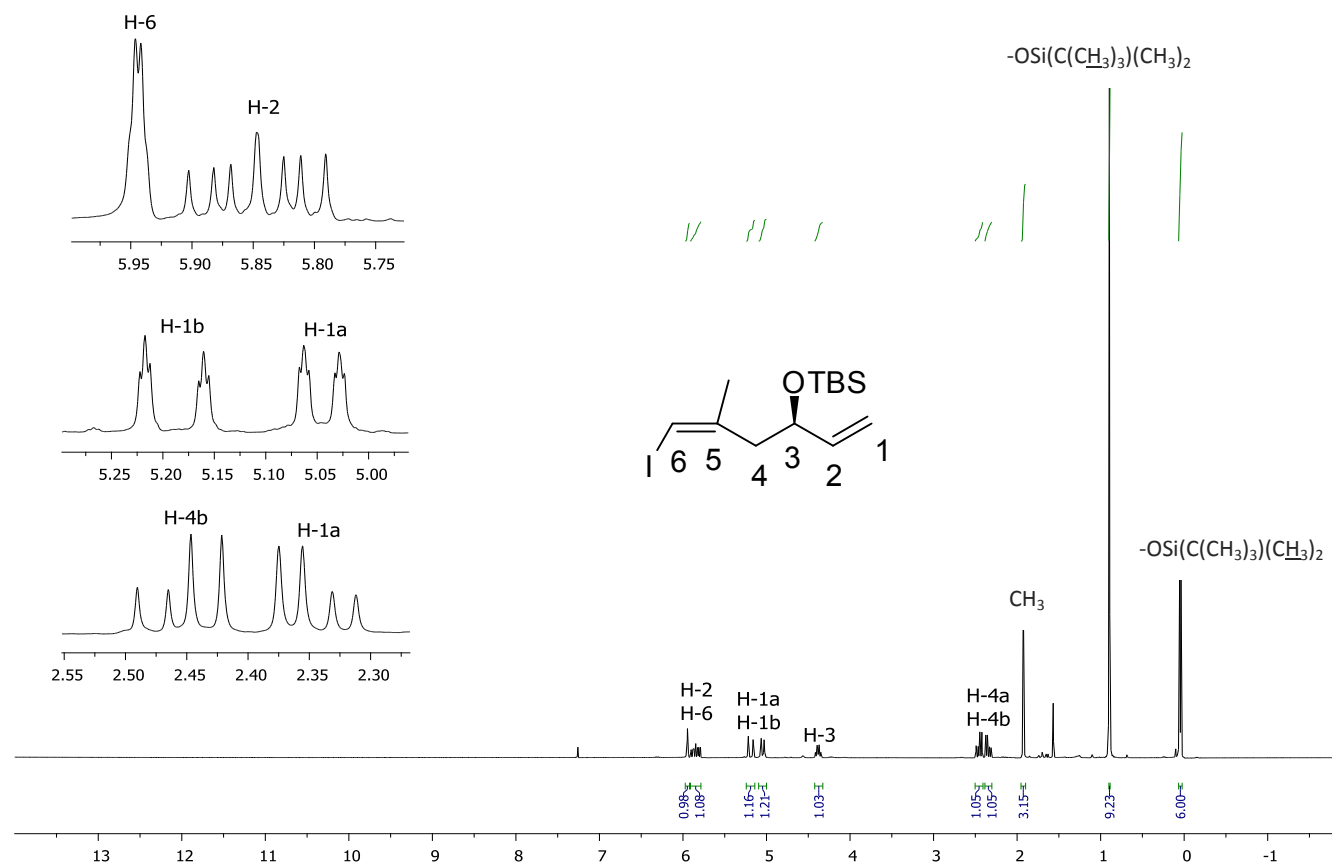
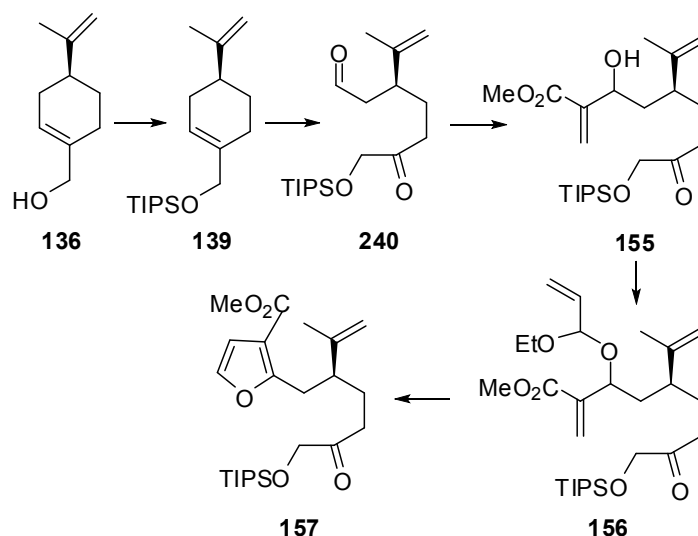


Figura 3.26 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$) do composto **154**.

4.2. Síntese do intermediário (S)-2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triisopropilsililoxi)hexil)furano-3-carboxilato de metila (157)

O intermediário **157** foi sintetizado utilizando o álcool (S)-perílico (**136**) como material de partida, mediante sequência apresentada no Esquema 3.36. A síntese de cada intermediário será detalhada nos itens subsequentes.



Esquema 3.36 - Síntese do intermediário **157**.

4.2.1 Síntese de (S)-6-oxo-3-(prop-1-en-2-il)-7-(triisopropilsililoxi)heptanal (**240**)

A primeira etapa para síntese de **240** constituiu na reação de proteção do álcool (S)-perílico (Esquema 3.37). Esta reação foi realizada duas vezes. Na primeira reação, como o material de partida ainda não havia sido consumido mesmo após 6 h de reação, adicionou-se mais 0,25 equivalentes de TBDMSCl e imidazol e obteve-se **239** com 80% de rendimento. Entretanto, a melhor opção constituiu em finalizar a reação com 3 h, mesmo



 Àlcool (S)-perílico TIPSCl, imidazol → TIPSO **239**

DMF, 25 °C, 3 h

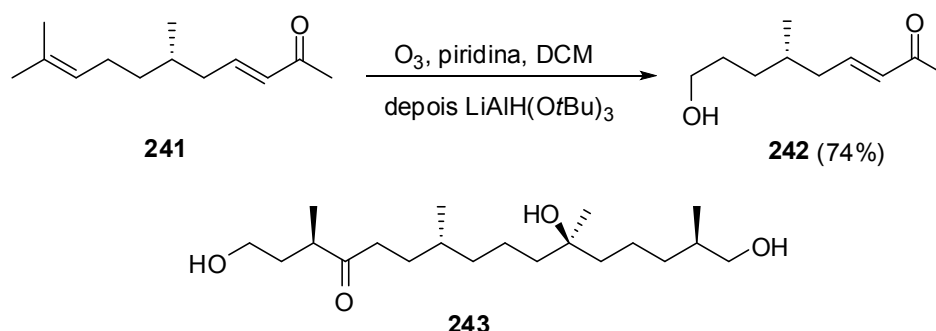
73% (99%)

O composto **239** foi submetido à reação de ozonólise utilizando isopreno (em excesso) e piridina (Esquema 3.38). Pelos nossos conhecimentos, apenas o trabalho de Donohoe et al. (2008) (Esquema 35) utiliza isopreno para atenuar a oxidação de um alqueno menos substituído, e o rendimento para esta etapa, isoladamente, não foi reportado.



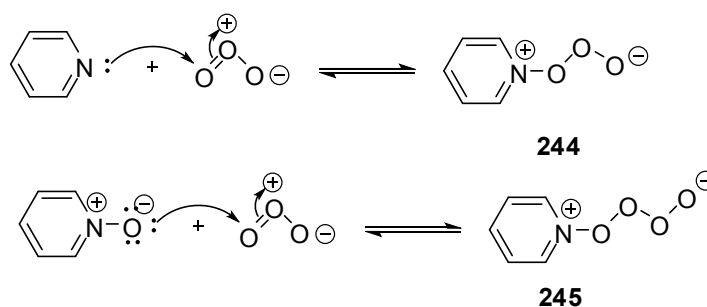
276

de ozonólise e redução do aldeído formado, **242** foi obtido com 74% de rendimento (Esquema 3.39).



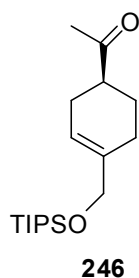
Esquema 3.39 - Síntese do composto **242** (PULIS et al., 2014).

De acordo com Slomp e Johnson (1957), agentes nucleofílicos como a piridina e o óxido de piridina podem reagir com o ozônio formando intermediários como **244** e **245** (Esquema 3.40), que se espera possuir menor eletrofilicidade em comparação com o ozônio. Sendo assim, a reação de ozonólise se processa mais lentamente e a diferença de eletronegatividade entre ligações duplas torna-se importante.

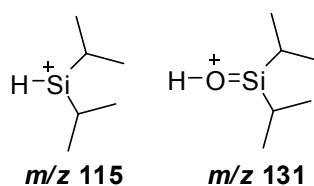


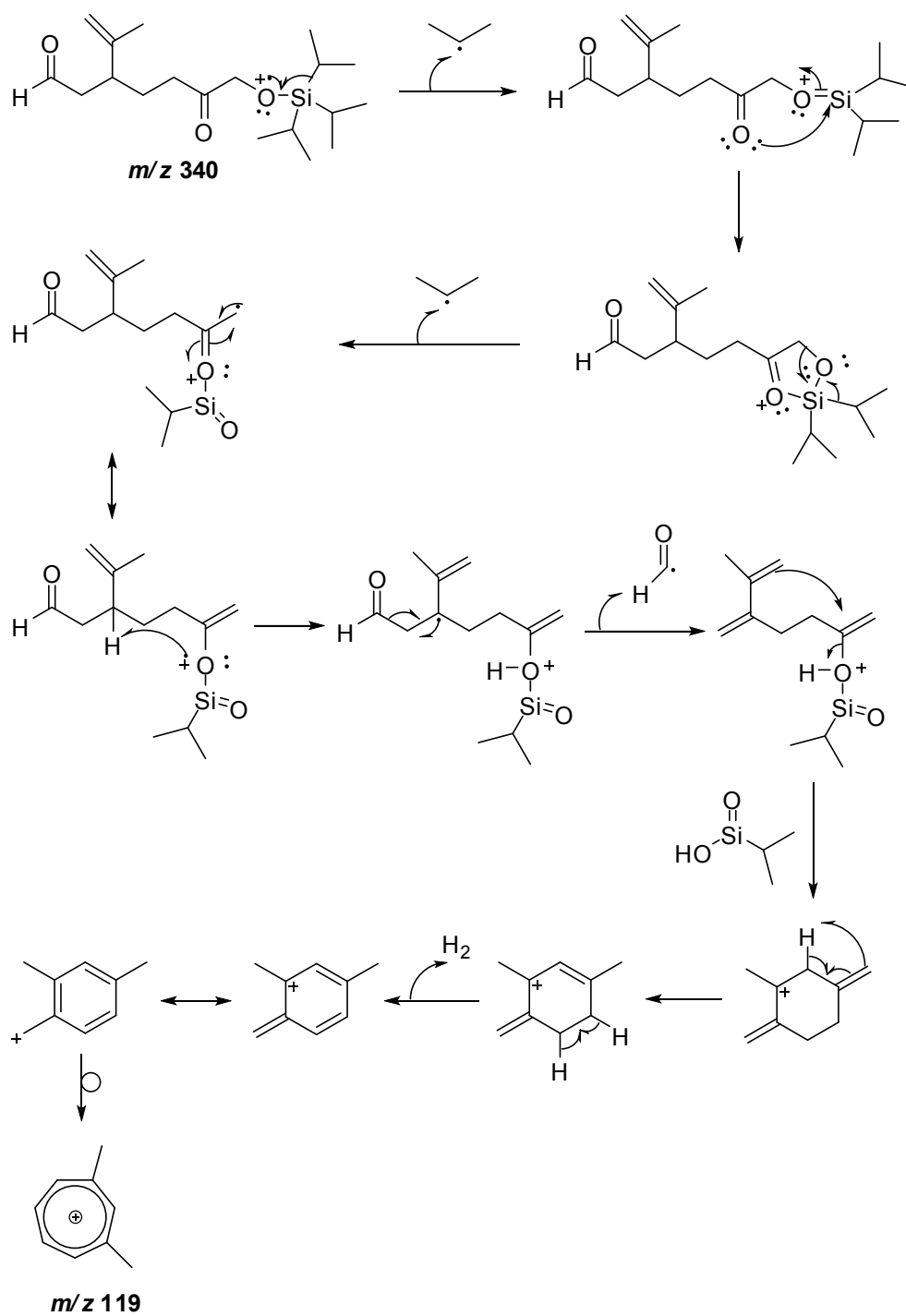
Esquema 3.40 - Prováveis intermediários oriundos da reação entre ozônio e piridina ou óxido de piridina (SLOMP & JOHNSON, 1957).

A reação de ozonólise de **239** (Esquema 3.38) foi altamente seletiva ao alqueno trissubstituído e foi realizada 3 vezes, com 61%, 66% e 70% de rendimento. Apenas na primeira reação, foi observada a formação do composto **246** com 7% de rendimento, resultante da oxidação do alqueno 1,1-dissubstituído.



Os compostos **239**, **240** e **246** foram caracterizados por espectrometria de massas, espectroscopia no IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . No espectro no IV de **240** (Figura 3.28), as bandas de carbonila referentes aos grupos aldeído e cetona estão sobrepostas em 1724 cm^{-1} . Entretanto, a presença das duas carbonilas pôde ser confirmada pelos sinais em $\delta = 201,9$ e $\delta = 211,4$ no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3.31). A formação do aldeído também pode ser confirmada pela banda de estiramento C-H do grupamento aldeído em 2719 cm^{-1} no espectro no IV (Figura 3.28) e pelo sinal em $\delta = 9,66$ no espectro de RMN de ^1H (Figura 3.30). No espectro de massas (Figura 29), o pico do íon molecular em m/z 340 foi observado com baixa intensidade. Uma proposta para formação do pico base em m/z 119 encontra-se no Esquema 3.41. Os picos em m/z 131 e m/z 115 envolvem o grupo silil éter e as estruturas propostas são apresentadas abaixo:





Esquema 3.41 - Mecanismo proposto para formação do pico base em m/z 119.

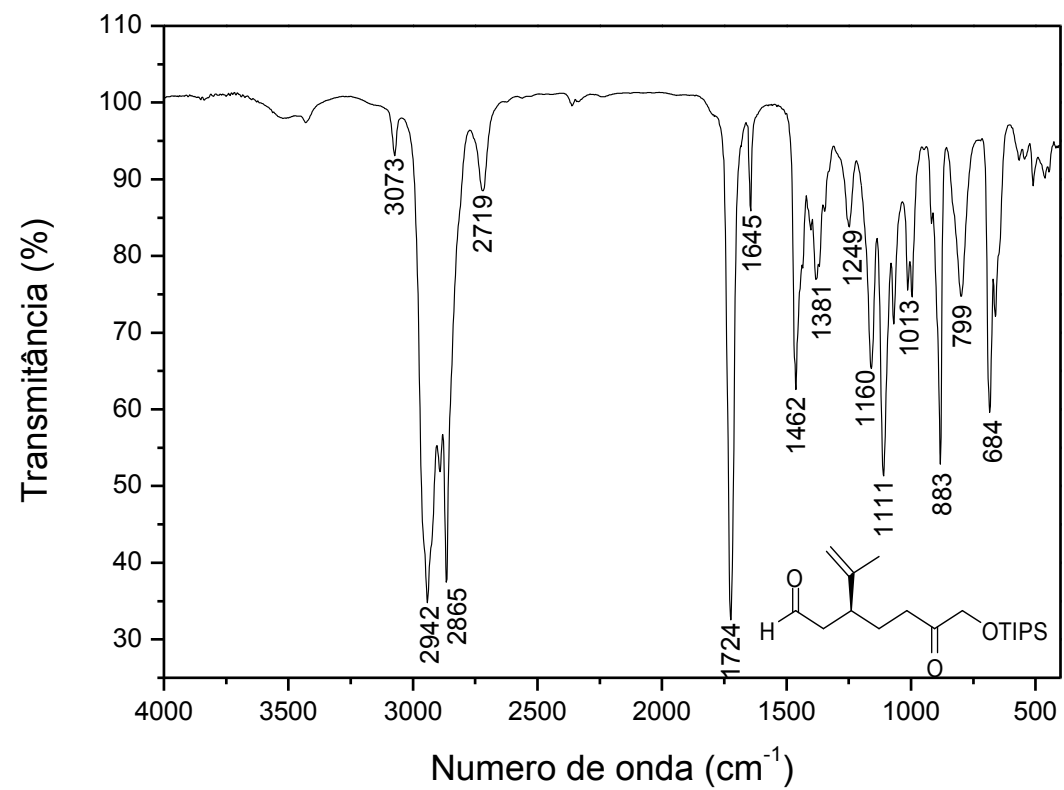


Figura 3.28 - Espectro de IV (filme NaCl) do composto **240**.

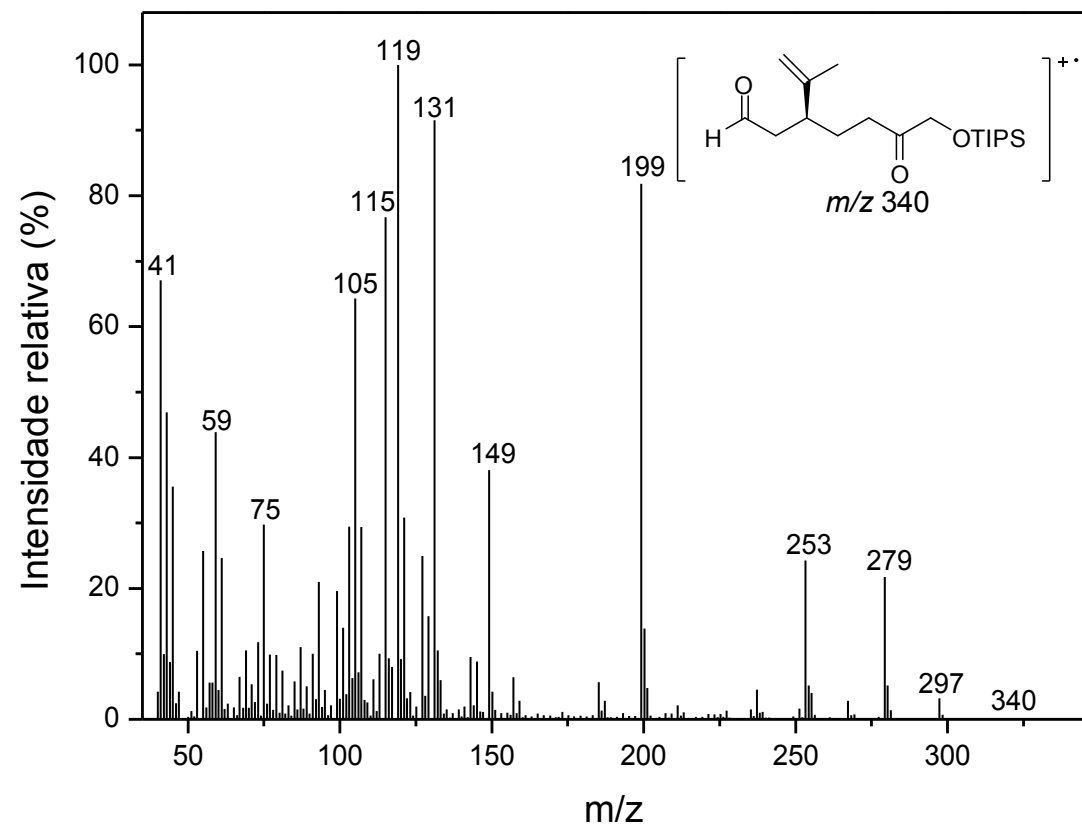


Figura 3.29 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **240**.

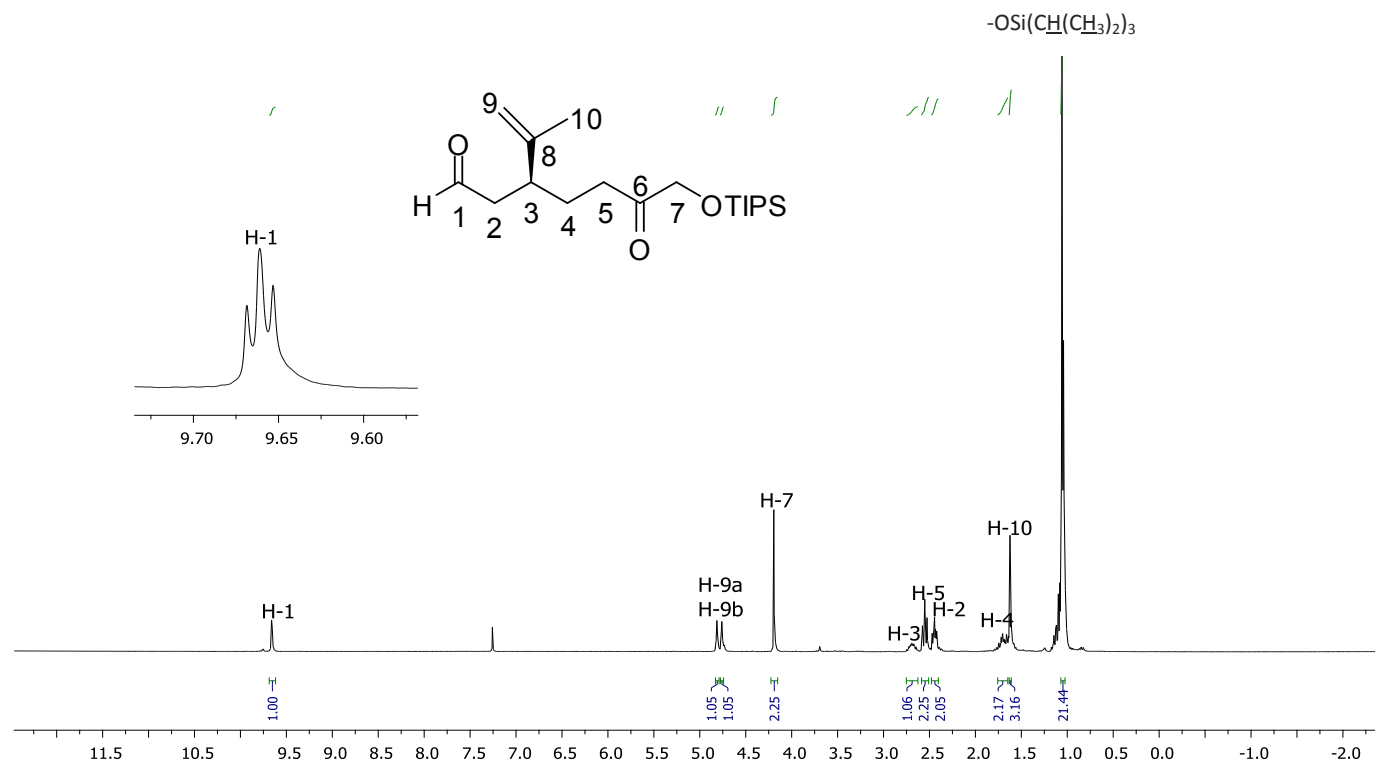
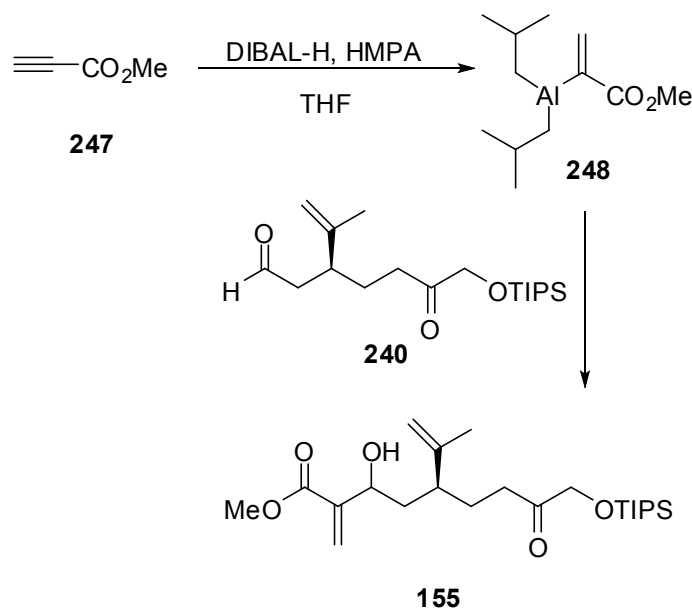


Figura 3.30 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$) do composto **240**.

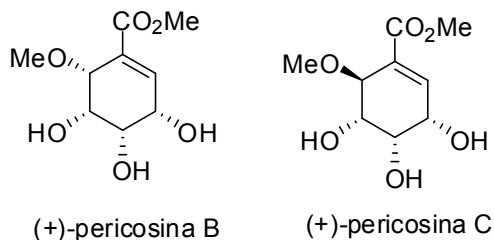
4.2.2. Síntese de (S)-3-hidroxi-2-metileno-8-oxo-5-(prop-1-en-2-il)-9-(triisopropilsililoxi)nonanoato de metila (155)

Para a síntese do álcool alílico **155**, Donohoe et al. (2008) propuseram a reação de vinilaluminação apresentada no Esquema 3.42. De acordo com estes pesquisadores, o aldeído **240** não reage sob condições de Baylis-Hillman.

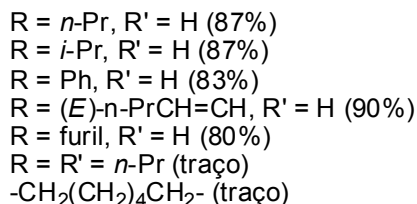


Esquema 3.42 - Síntese de álcool alílico **155**.

A reação de vinilaluminação possibilita a obtenção do aduto Baylis-Hillman e vêm sendo utilizada com bons resultados (RAMACHANDRAN et al., 2003; KOBAYAKAWA et al., 2012; KUMAR et al., 2013; LI & HOU, 2014). Como exemplo, na síntese dos metabólitos citotóxicos (+)-pericosina B e C (isolados do fungo *Pericornia byssoides*), Li e Hou (2014) utilizaram a reação de vinilaluminação para obtenção do intermediário **249**, com 60% de rendimento (Esquema 3.43).



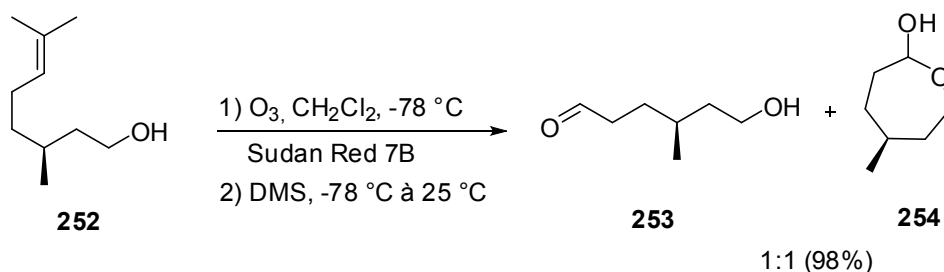
Conforme apresentado no Esquema 3.42, o composto **155** pode ser obtido após reação entre o vinilaluminínio **248**, gerado *in situ*, e o aldeído **240**. Esta metodologia para obtenção de reagentes vinilaluminínio, utilizando DIBAL-H e HMPA, foi proposta por Tsuda et al. (1987). Em trabalho posterior, este mesmo grupo sintetizou diferentes alcoóis vinílicos reagindo **248** com aldeídos e cetonas (TSUDA et al., 1988). Nessas condições, as reações de **248** com cetonas só ocorrem em bons rendimentos na presença de ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Ainda, as reações com diferentes aldeídos se processam com ótimos rendimentos (80%-90%; Esquema 3.44). Sendo assim, esperavam-se bons rendimentos na reação apresentada no Esquema 3.42.



285

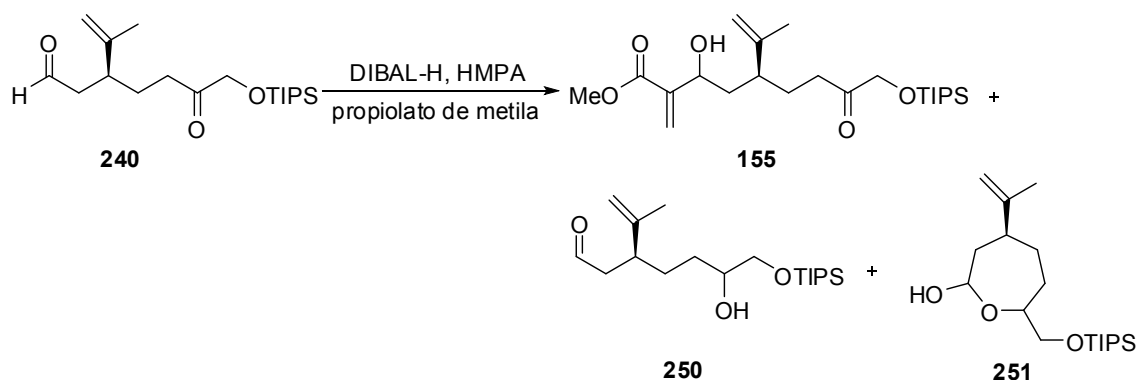
A Tabela 3.6 traz um resumo das reações realizadas no presente trabalho para síntese de **155**. Como pode se observar, a etapa crítica da reação ocorre durante e após a adição do aldeído. Para que haja a formação do produto, uma adição muito lenta da solução aldeído/THF faz-se necessária (entradas 3-9). Além disso, o rendimento da reação foi maior quando a mistura reacional foi aquecida e depois resfriada à temperatura ambiente (entradas 6-9). Quando todo o processo foi realizado em temperatura ambiente, a reação tornou-se muito lenta (entrada 10).

De acordo com a Tabela 3.6 (entradas 1-9), foi observada a formação do composto **250**, resultante da redução do grupo carbonila da cetona. Também, observou-se a formação do hemiacetal **251**, obtido pela ciclização do aldeído **250**. A formação de um hemiacetal de sete membros, juntamente com o hidroxialdeído, também foi observada por Pempo et al. (2000) (Esquema 3.45). Nesse trabalho, após a reação de ozonólise de **252** e tratamento com dimetilsulfeto, o hidroxialdeído **253** e o hemiacetal correspondente (**254**) foram obtidos com 98% de rendimento, na proporção de 1:1.



Esquema 3.45 - Síntese do hidroxialdeído **253** e do hemiacetal **254** por Pempo et al. (2000).

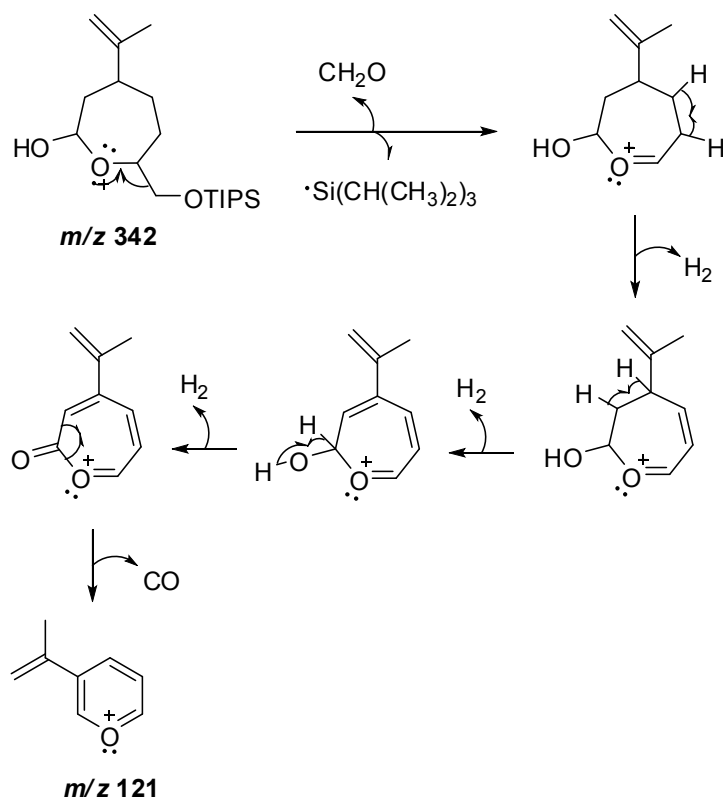
Tabela 3.6 - Modificações metodológicas para obtenção de **155**.



Condições		250	251	155
1	DIBAL-H (g-g), propiolato de metila (g-g), aldeído, 0 °C (15 min) depois 45 °C (16 h).	NI*	NI	0%
2	DIBAL-H (6 min), propiolato de metila (5 min), aldeído, 0 °C (15 min) depois 45 °C (16 h).	40%	12%	0%
3	DIBAL-H (g-g), propiolato de metila (g-g) e aldeído (5 min), 0 °C (15 min) depois 45 °C (16 h).	22%	NI	24%
4	DIBAL-H (g-g), propiolato de metila (g-g) e aldeído (7 min), 0 °C (15 min) depois 45 °C (16 h).	25%	18%	26%
5	DIBAL-H (g-g), propiolato de metila (g-g) e aldeído (9 min), 0 °C (15 min) depois 45 °C (16 h).	NI	NI	26%
6	DIBAL-H (g-g), propiolato de metila (g-g) e aldeído (7 min), 0 °C (25 min) depois 45 °C (8 h) → 25 °C (12 h).	NI	NI	43%
7	DIBAL-H (6 min), propiolato de metila (5 min) e aldeído (7 min), 0 °C (25 min) depois 45 °C (6 h) → 25 °C (13 h).	NI	NI	46%
8	DIBAL-H (6 min), propiolato de metila (5 min) e aldeído (7 min), 0 °C (25 min), 45 °C (4 h) → 25 °C (15 h).	NI	NI	40%
9	DIBAL-H (6 min), propiolato de metila (5 min) e aldeído (7 min), 0 °C (35 min) depois 45 °C (6 h) → 25 °C (13 h).	NI	NI	43%
10	DIBAL-H (6 min), propiolato de metila (5 min) e aldeído (7 min), 0 °C (25 min) → 25 °C (24 h).	-	-	<2% ^o

*NI: não isolado (observado por CG-EM).^o80% do material de partida foram recuperados.

Os compostos **250** e **251** foram caracterizados por espectroscopia no IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , espectrometria de massas e por experimentos DEPT e COSY. Os espectros no IV para ambos os compostos foram semelhantes, variando apenas a intensidade das bandas. No espectro no IV de **251** (Figura 3.32), destaca-se a banda de estiramento OH em 3369 cm^{-1} . No espectro de massas (Figura 3.33), não foi possível visualizar o pico do íon molecular, mas um mecanismo para formação do pico base foi proposto (Esquema 3.46).



Esquema 3.46 - Mecanismo proposto para formação do pico base de **251** (m/z 121).

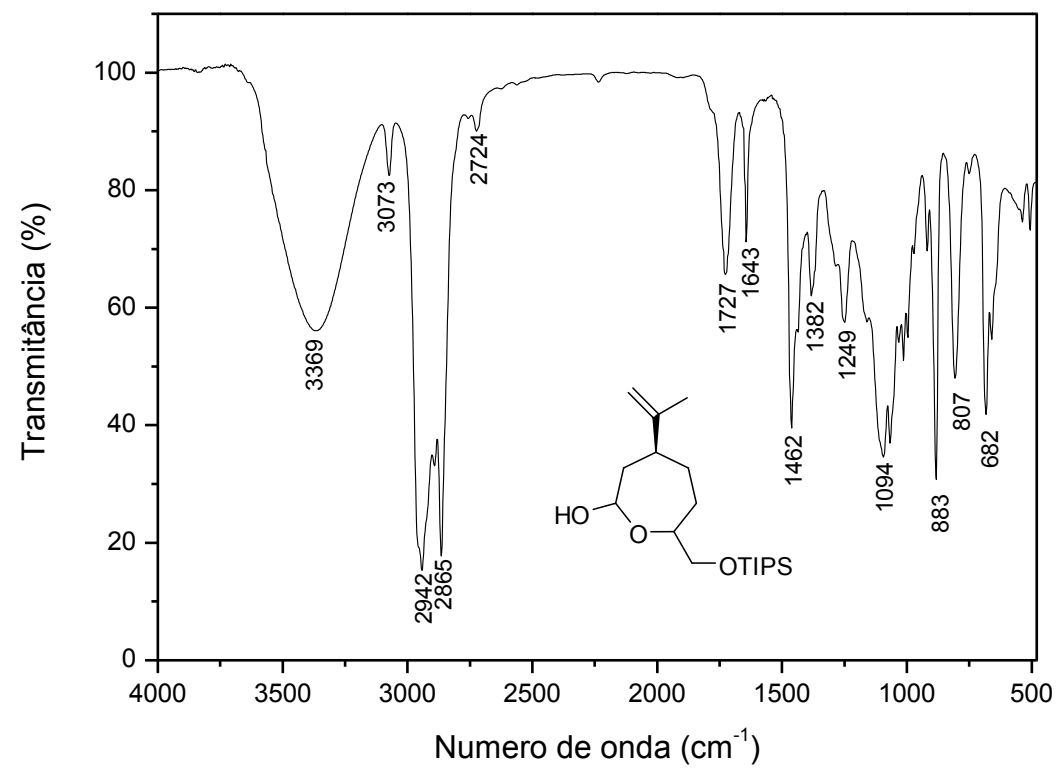


Figura 3.32 - Espectro de IV (filme NaCl) do composto **251**.

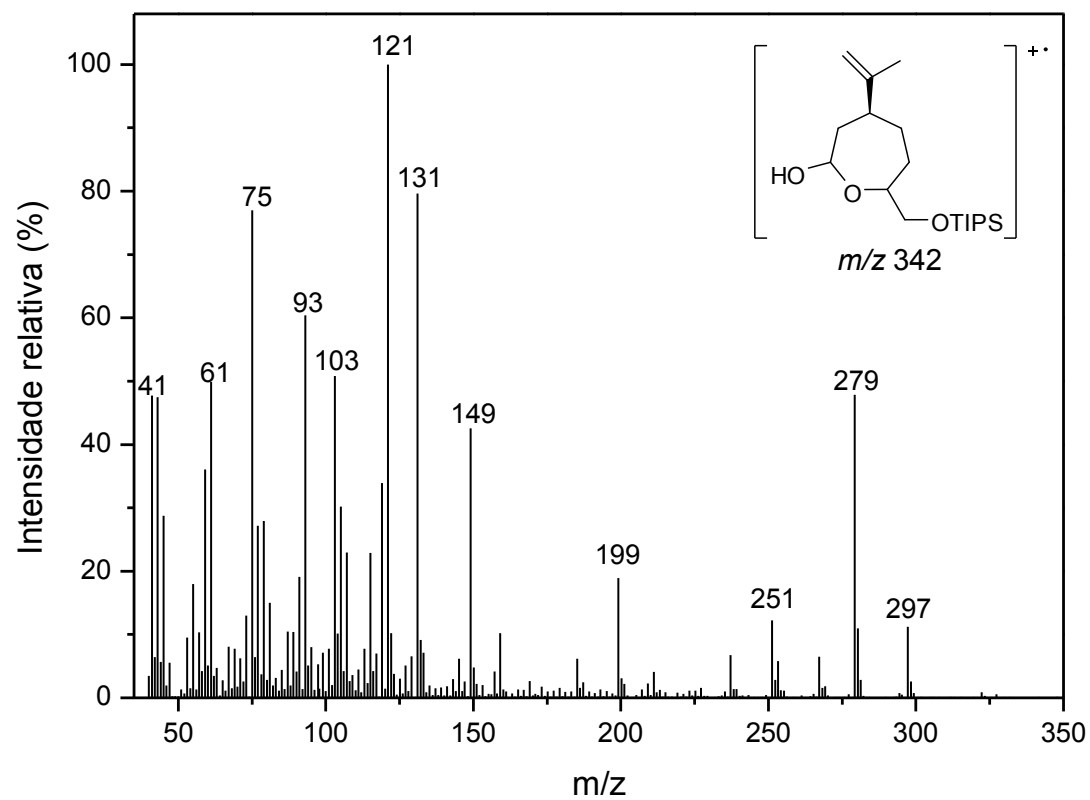
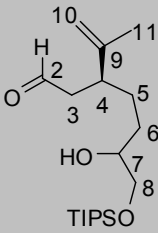
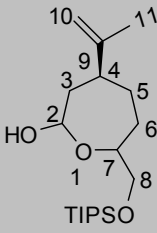
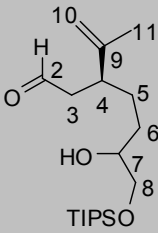
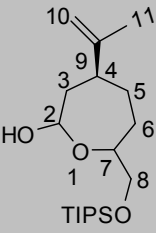


Figura 3.33 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **251**.

Os valores de deslocamento químico para os átomos de hidrogênio e carbono para **250** e **251** são apresentados na Tabela 3.7. Nas Figuras 3.34-3.37 são apresentados os espectros de RMN de ^1H , mapa de contorno COSY, DEPT e RMN de ^{13}C para o composto **251**.

Na Tabela 3.7, observa-se que a maior variação entre os deslocamentos químicos de **250** e **251** foram obtidas para o carbono C-2 e para o hidrogênio H-2, o que reforça a ocorrência da ciclização. Também, nota-se que o carbono C-7 de **251** está mais blindado quando comparado com **250**, o que pode estar relacionado com a maior rigidez da molécula **251** e, conseqüentemente, maior efeito do grupo volumoso TIPS sobre o mesmo.

Tabela 3.7 - Deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (em CDCl_3) referentes a **250** e **251**.

	RMN- ^{13}C (δ)		RMN- ^1H (δ)	
				
2	204,0	82,5	9,76	3,68-3,61
3	60,7	60,9	1,50-2,10	1,65-1,75
4	46,9	47,9	2,60-2,94	2,61-2,70
5	28,4	28,4	1,50-2,10	1,65-1,75 e 1,37-1,47
6	36,6	36,9	1,50-2,10	1,83-1,94
7	84,6	50,8	3,23-3,33	3,26-3,30
8	69,4	70,1	3,70	3,68-3,61
9	145,5	146,3	-	-
10	110,6	110,9	4,74	4,75-4,76
11	20,4	19,3	1,50-2,10	1,65-1,75
OTIPS	11,9 e 17,9	11,8 e 17,9	1,05-1,06	1,07-1,13

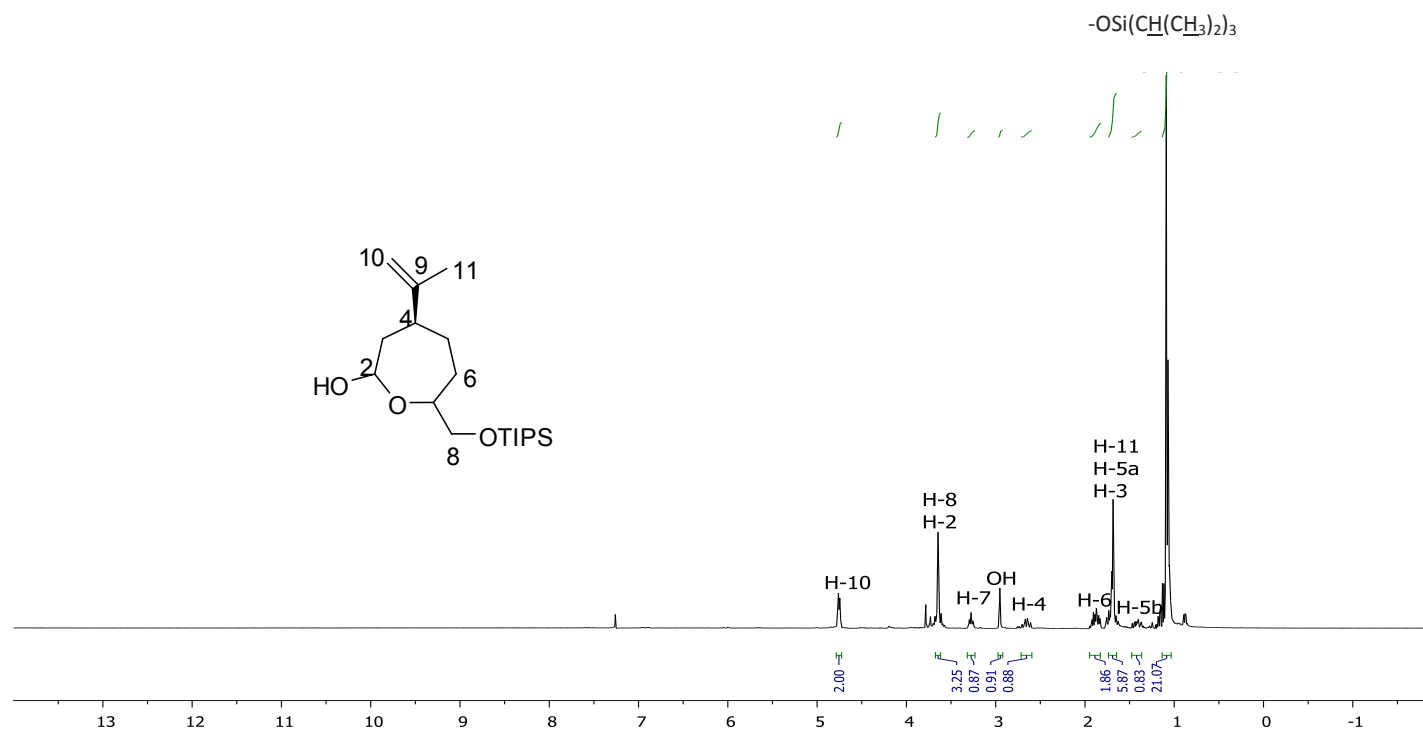


Figura 3.34 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$) do composto **251**.

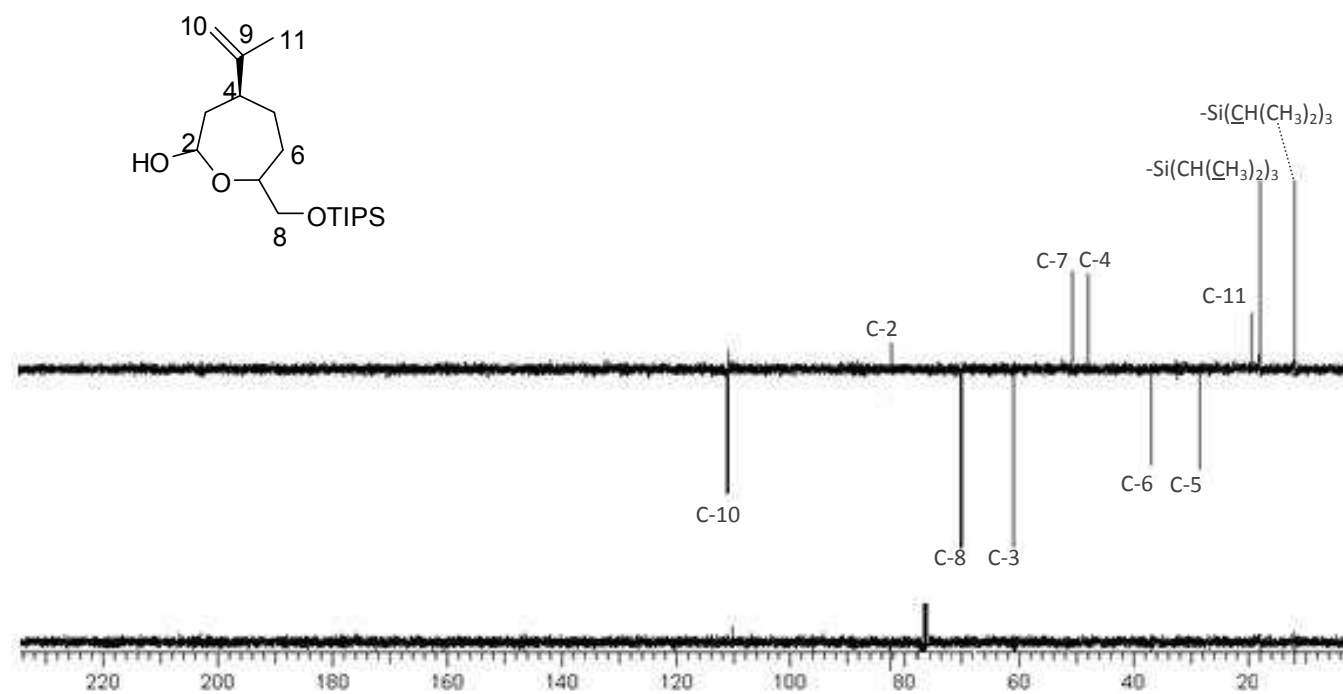


Figura 3.36 - Espectro DEPT do composto **251**.

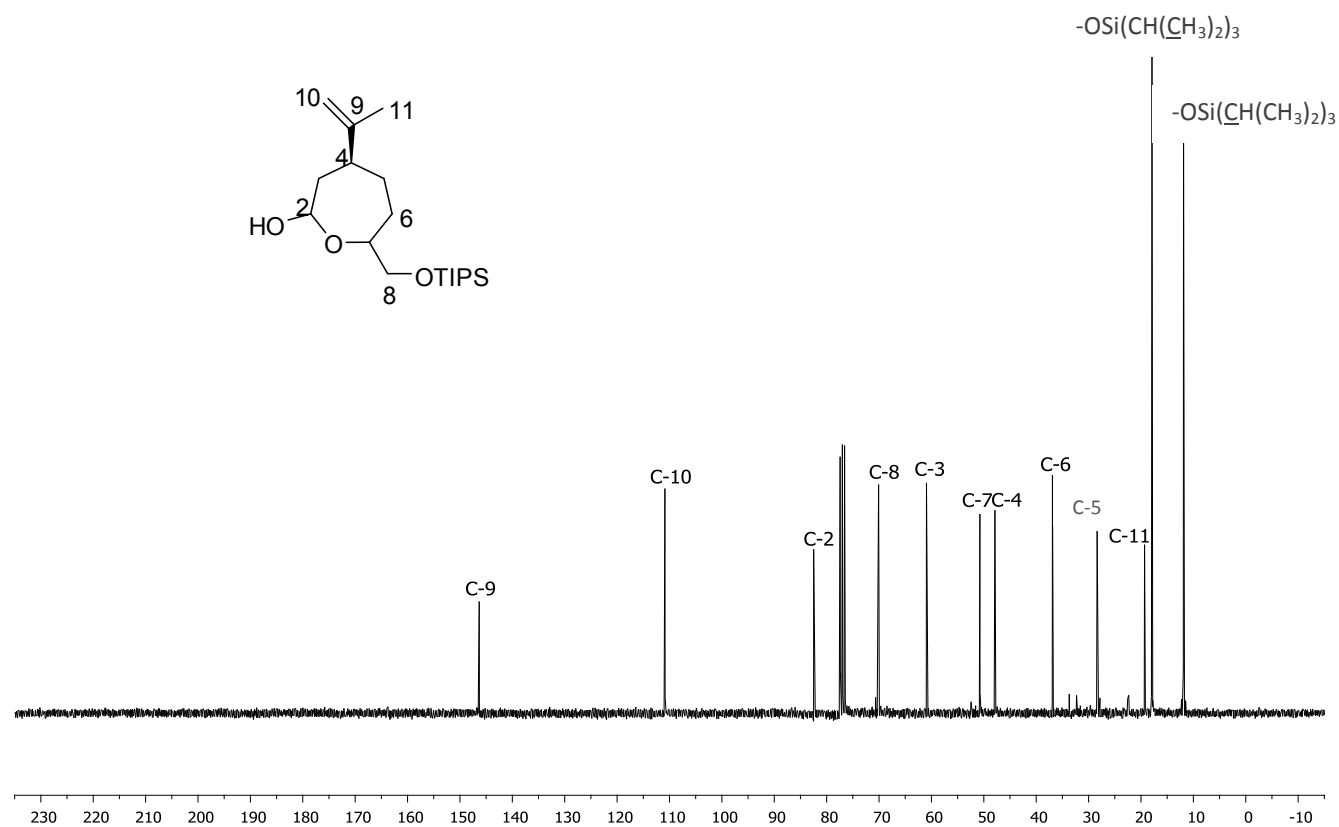
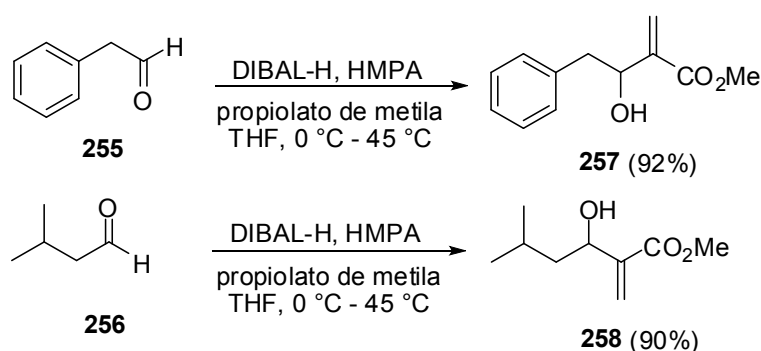


Figura 3.37 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CHCl}_3} = 77.0$) do composto **251**.

Para avaliarmos se a presença da carbonila da cetona é, de fato, importante para o baixo rendimento obtido na síntese de **155** (Tabela 3.6), os compostos **257** e **258** foram sintetizados sob as mesmas condições propostas na entrada 1 da Tabela 3.6. Neste caso, a reação ocorre com excelentes rendimentos (92% e 90%, Esquema 3.47). Este resultado, aliado à formação dos compostos **250** e **251**, sugere que a presença da carbonila da cetona contribui para o baixo rendimento obtido na síntese de **155** (Tabela 3.6).



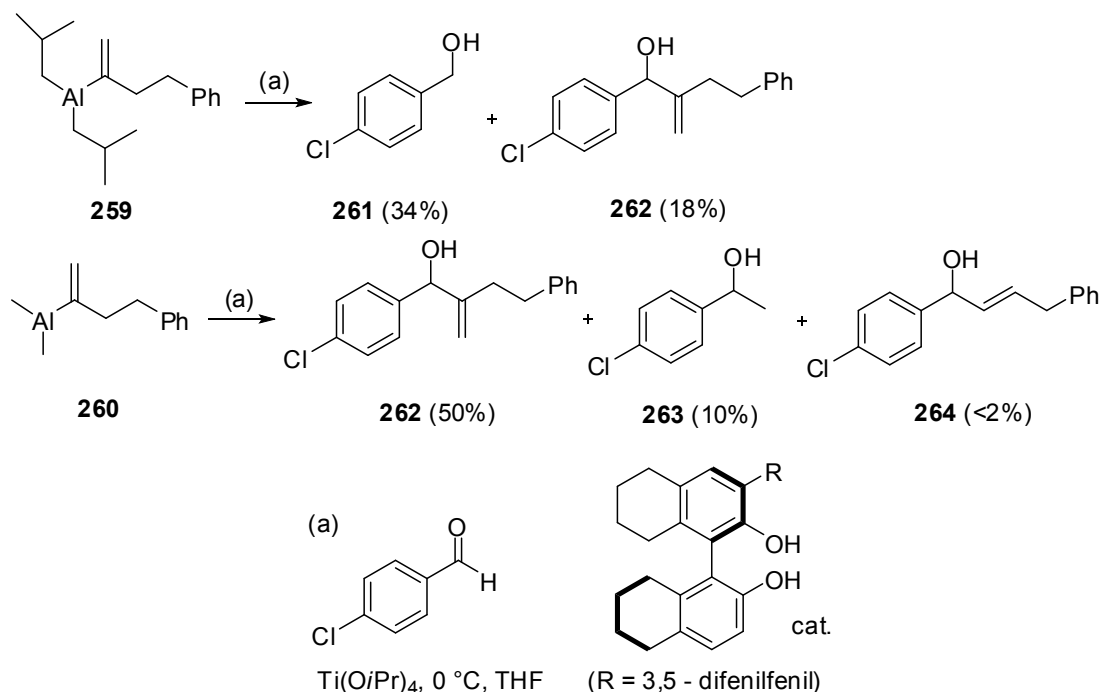
Esquema 3.47 - Vinilaluminação dos aldeídos **257** e **258**.

Os trabalhos de Kumar et al. (2013) e Felvrie et al. (2004) mostram exemplos de competição entre a reação de adição de vinilalumínio ou alquinilalumínio à carbonila e a reação de redução. Ambos os trabalhos sugerem que a redução da carbonila ocorre mediante adição de hidreto proveniente do grupo isobutil (Esquema 3.48 e 3.49).

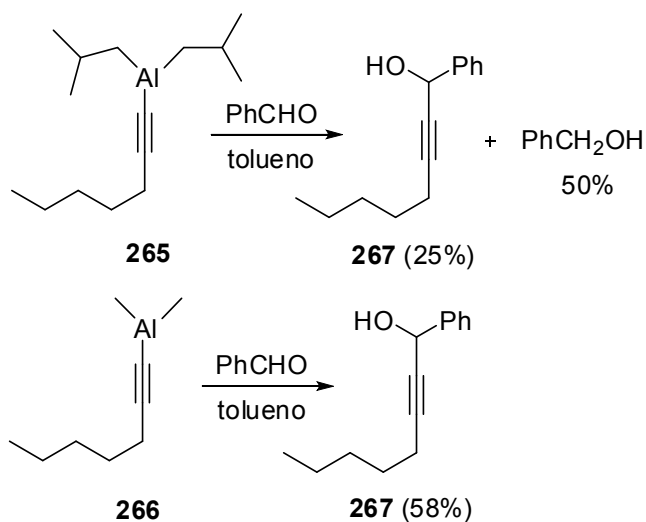
No trabalho de Kumar et al. (2013), a reação do *p*-clorobenzaldeído com o vinilalumínio **259**, que contém grupos isobutil, gera como produto majoritário o composto **261**, decorrente da adição de hidreto. Porém, utilizando **260**, o álcool alílico **262** foi obtido como produto majoritário e a formação de **261** não foi observada (Esquema 3.48).

No trabalho de Felvrie et al. (2004), de forma semelhante ao reportado por Kumar et al. (2013), o produto majoritário utilizando diisobutialanana foi o obtido pela transferência de hidreto dos grupos isobutil de **265**, formando o álcool benzílico com 50% de rendimento. Novamente, utilizando

dimetilalananas (**266**), este comportamento não foi observado (nenhum produto de transferência de hidreto ou de metil foi observado) e **267** pôde ser obtido com 58% de rendimento (Esquema 3.49).

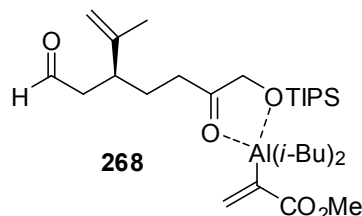


Esquema 3.48 - Vinilaluminação de *p*-clorobenzaldeído por Kumar et al. (2013).

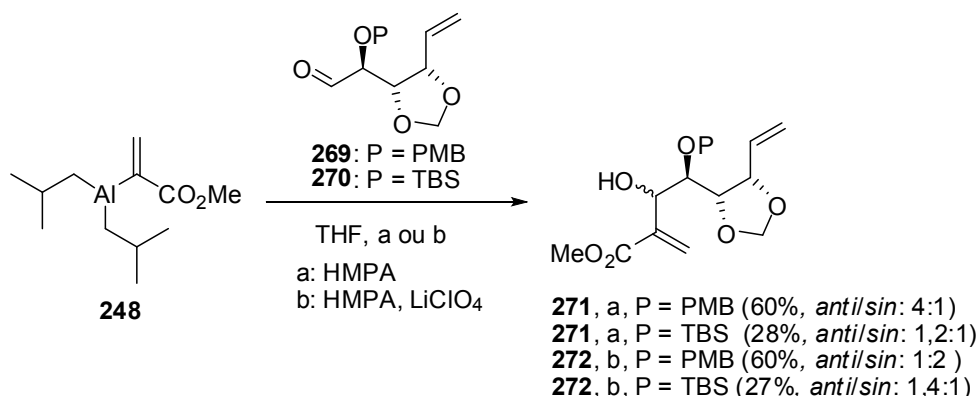


Esquema 3.49 - Reações de adição de alquinilalananas ao benzaldeído por Felvrie et al. (2004).

Apesar da carbonila da cetona ser menos reativa e mais impedida que a carbonila do aldeído, vislumbra-se que a presença do oxigênio no carbono *alfa* à carbonila direciona a adição de hidreto mediante quelação com o reagente de alumínio (**268**).



No trabalho de Li e Hou (2014) foram reportadas reações de vinilaluminação entre **248** e os aldeídos **269** e **270** (Esquema 3.50). Neste trabalho, os rendimentos obtidos utilizando o grupo protetor menos volumoso (PMB) foram maiores, sugerindo participação do oxigênio *alfa* à carbonila. Também, utilizando **269**, há formação preferencial do isômero *anti* (4:1) e esta preferência é menor partindo de **270** (1,2:1). Utilizando lítio como aditivo e partindo de **269**, observa-se que ocorre inversão na proporção dos produtos *anti/sin*. Neste caso, os autores propõem que a vinilaluminação foi dirigida pela quelação entre o lítio e os oxigênios *alfa* à carbonila e da carbonila (Esquema 3.50).



Esquema 3.50 - Vinilaluminação dos aldeídos **271** e **272** por Li e Hou, 2014.

Os compostos **155**, **257** e **258** foram caracterizados por espectroscopia no IV, de RMN de ¹H, RMN de ¹³C e espectrometria de massas. No espectro

no IV de **155** (3.38) destacam-se as bandas de estiramento OH em 3409 cm^{-1} e de estiramento da carbonila em 1720 cm^{-1} . No espectro de massas (Figura 3.39), o pico base foi observado em m/z 115, que foi atribuído ao fragmento $\text{HSi}^+(\text{CH}(\text{CH}_3))_2$. No espectro de RMN de ^1H (Figura 3.40), observa-se que o composto **155** foi obtido como uma mistura de isômeros na proporção 1:1. Todos os sinais no RMN de ^{13}C foram atribuídos e estão de acordo com Donohoe et al. (2008) (Figura 3.41).

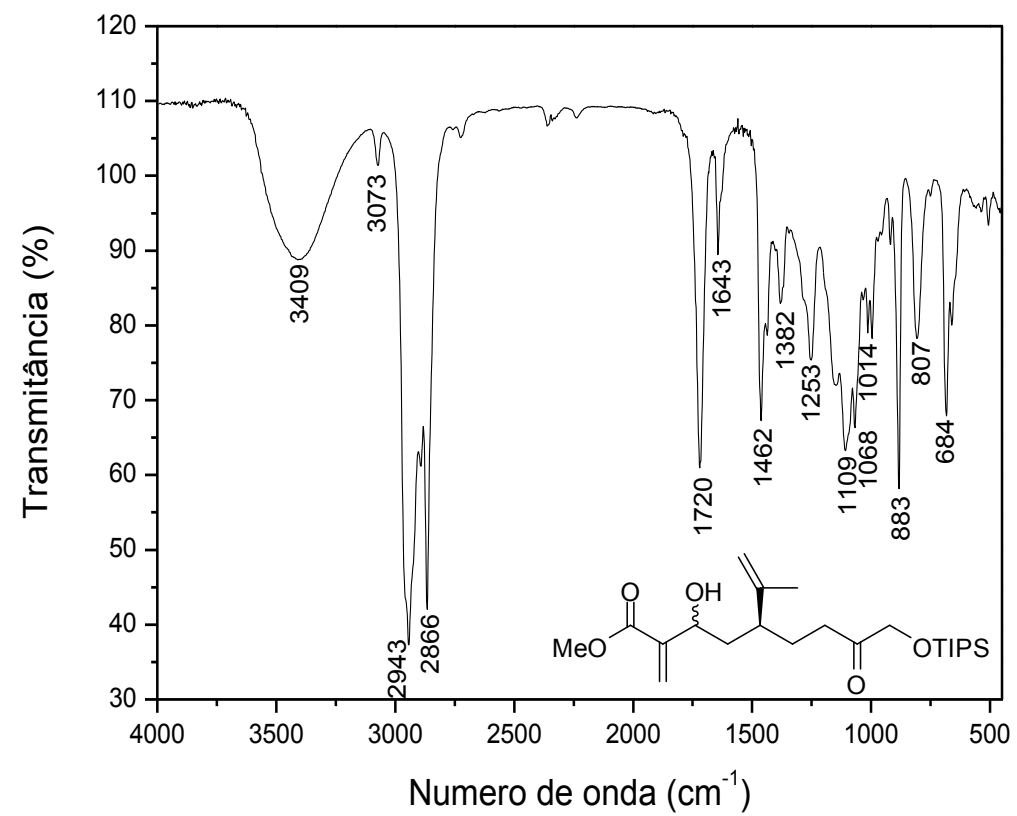


Figura 3.38 - Espectro no IV (filme NaCl) do composto **155**.

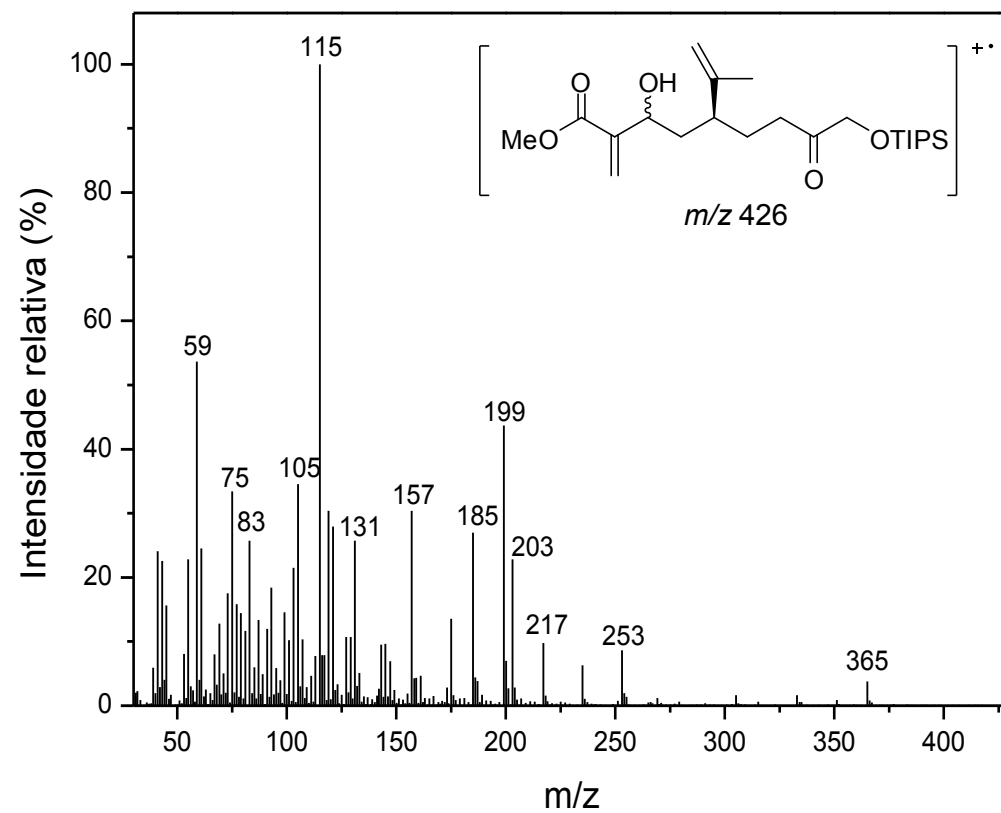


Figura 3.39 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **155**.

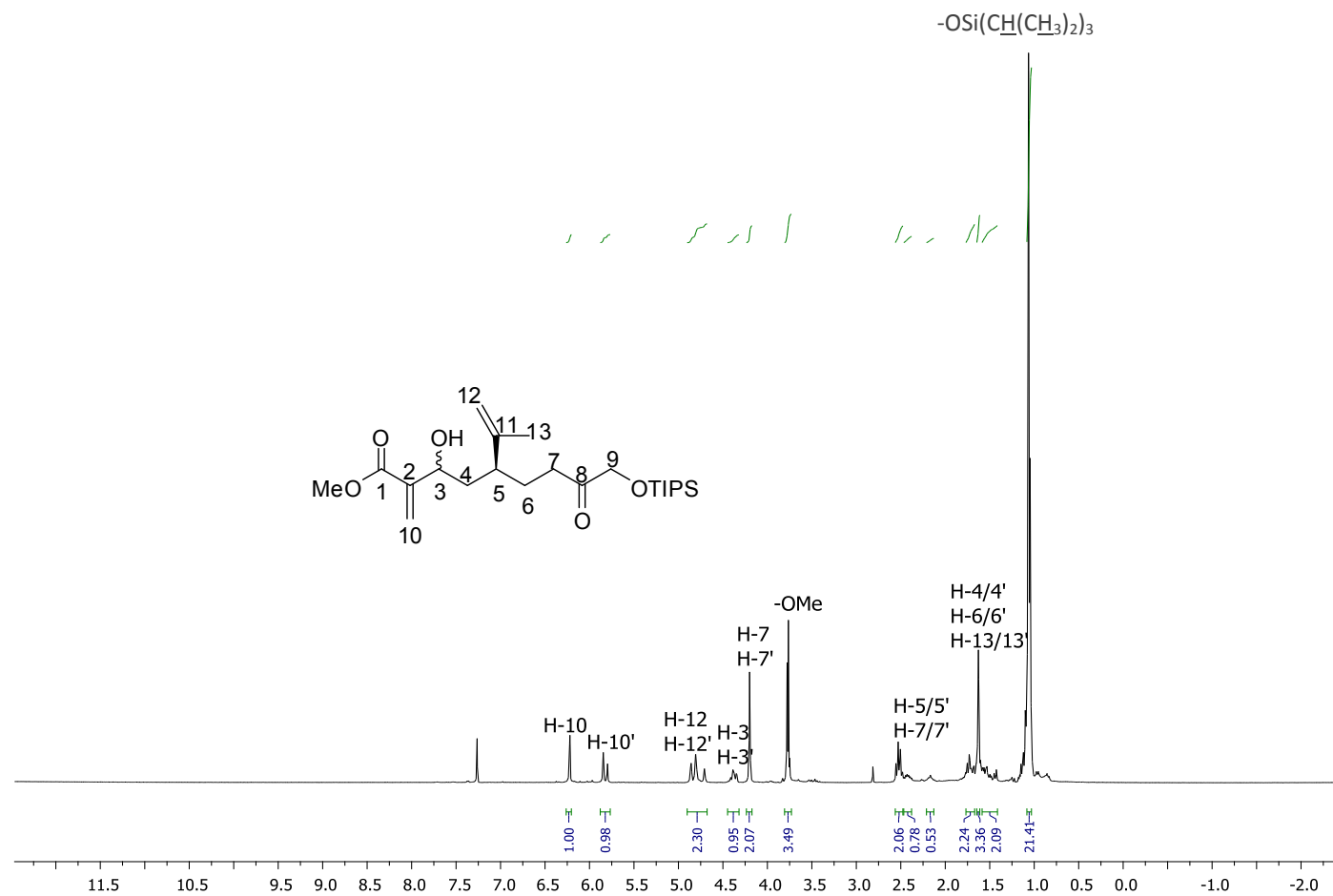


Figura 3.40 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 7,27$) do composto **155**.

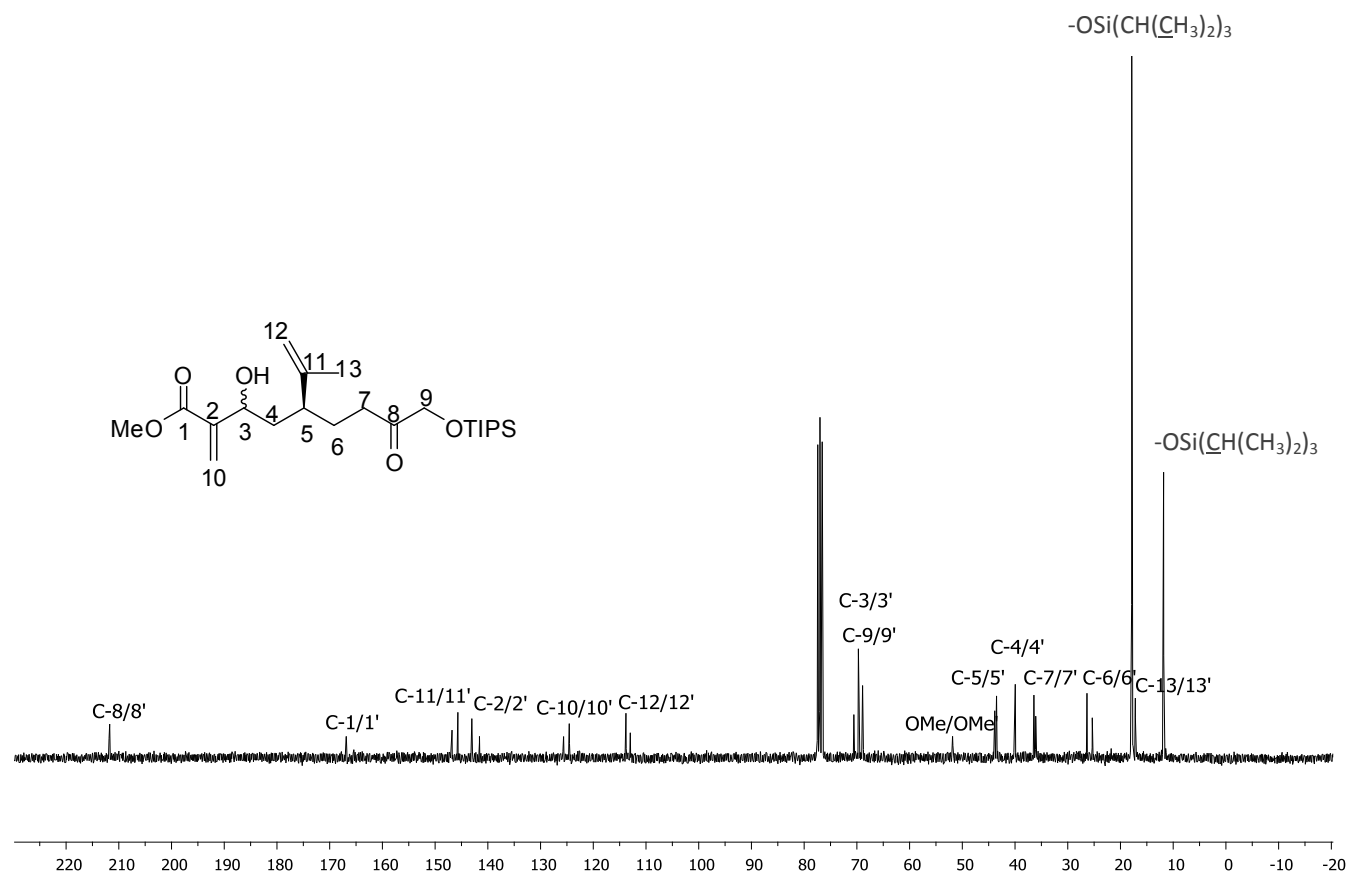
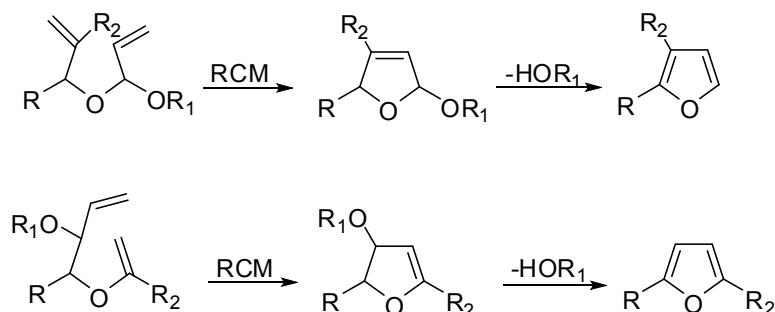


Figura 3.41 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 77,0$) do composto **155**.

4.2.3. Síntese de (S)-2-(5-oxo-2-(prop-1-en-2-il)-6-(triisopropilsililoxi)hexil)furano-3-carboxilato de metila (157)

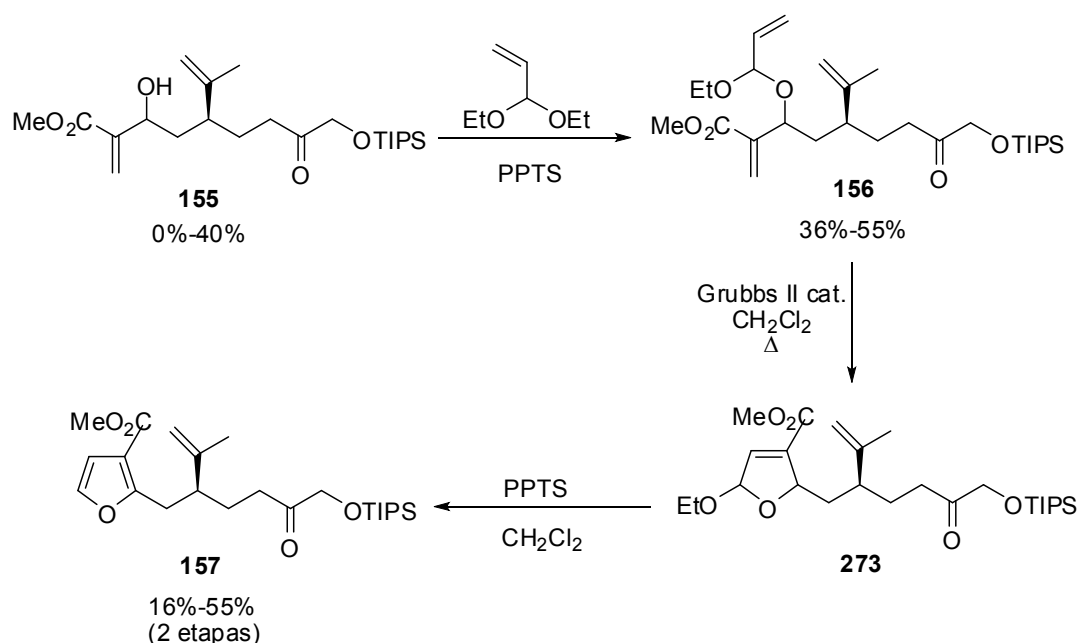
Para construção do anel furânico de **157**, foi empregada a reação de metátese por fechamento de anel (RCM; do inglês **ring closing metathesis**). A partir da década de 1990, a reação de metátese se tornou uma importante ferramenta no arsenal do químico orgânico sintético, em função do desenvolvimento de vários catalisadores mais eficientes e tolerantes a vários grupos funcionais (TRNKA & GRUBBS, 2001). Estas reações possuem um grande potencial de aplicação industrial, como por exemplo, na indústria farmacêutica, agroquímica e de polímeros (MOL, 2004; LOVE, 2010; Chikkali & Mecking, 2012; DOPPIU et al., 2014).

Apesar de todo o desenvolvimento ocorrido nessa área, poucos trabalhos envolvendo a reação de metátese para a síntese de compostos heteroaromáticos têm sido realmente desenvolvidos (ex: obtenção de produtos naturais ou compostos bioativos) (DONOHOE et al., 2012; 2012-II). Na síntese de furanos, as poucas metodologias que têm sido reportadas envolvem RCM/aromatização ou metátese cruzada/ciclização/aromatização (DONOHOE et al., 2005, 2007, 2008-II, 2010; SCHMIDT & GLEIßER, 2011; SCHMIDT & GLEIßER, 2011-II; SCHMIDT et al., 2012). Neste contexto, o grupo de pesquisa de Donohoe desenvolveu, pioneiramente, metodologias que empregam RCM seguida por eliminação de alcoóis para formação de furanos substituídos (Esquema 3.51) (DONOHOE et al., 2005, 2007, 2008-I).



Esquema 3.51 - Síntese de furanos substituídos por Donohoe et al. (2005, 2007, 2008-II).

A primeira tentativa de síntese do composto **157** foi realizada conforme descrito por Donohoe et al. (2008) (Esquema 3.52). No trabalho de Donohoe et al. (2008), o composto **156** foi obtido após reação entre o álcool **155** e acroleína dietil acetal. Sem purificação, **156** foi submetido à reação de RCM utilizando catalisador de Grubbs de segunda geração (Grubbs II) e imediatamente aromatizado *in situ* utilizando PPTS, resultando em **157** com 85% de rendimento (3 etapas). Entretanto, no presente trabalho, não se observou a formação do mesmo (22% do álcool e 11% do acetal foram recuperados, muitos subprodutos foram formados, porém, nenhum majoritário).



Esquema 3.52 - Síntese do composto **157**.

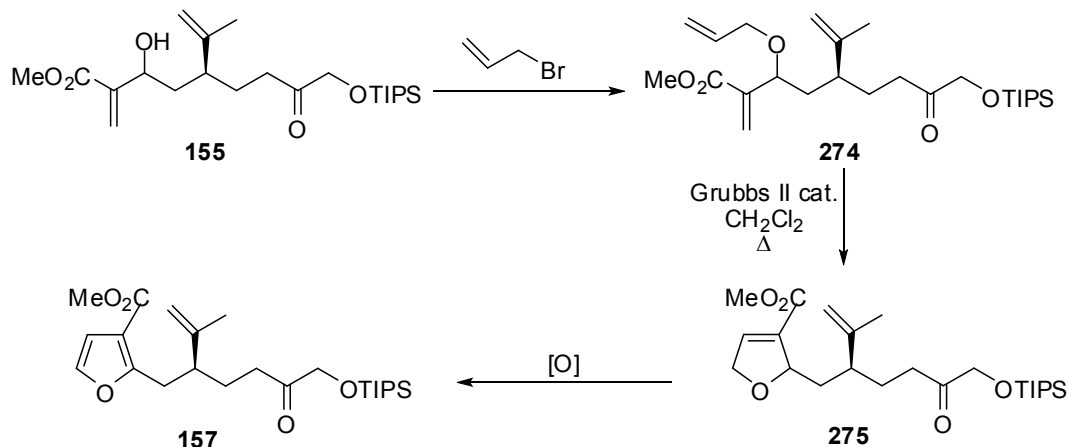
Para avaliarmos melhor as reações do Esquema 3.52, **156** e **157** foram sintetizados separadamente. Após reação entre **155** e acroleína dietil acetal, o compostos **156** pôde ser obtido com 36% de rendimento e 7% do álcool **155** foram recuperados (36% (43%) de rendimento). Utilizando Dean-Stark e aquecendo a reação à 76 °C, houve uma pequena melhora no rendimento obtido (41% (66%) de rendimento).

Para síntese de **157**, duas concentrações do composto **156** foram inicialmente avaliadas: 0,1 mol/L (DONOHOE et al., 2008) e 0,01 mol/L. Os

rendimentos obtidos foram de 16% (20%) e 37%, respectivamente. Apesar de ter ocorrido um aumento no rendimento com a diminuição da concentração, o valor foi ainda muito baixo. Sendo assim, tentou-se inicialmente buscar uma rota alternativa para obtenção de **157** a partir de **155** (Esquema 3.53).

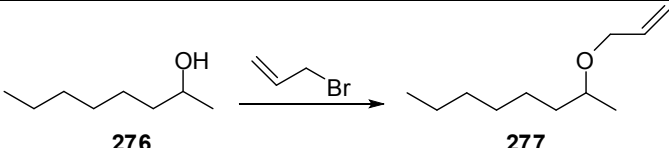
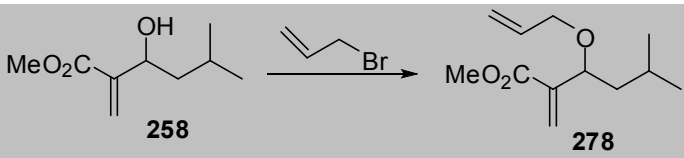
A proposta para esta rota inicia-se com a reação de alquilação de **155** com brometo de alila, seguida da reação de RCM e oxidação do heterociclo formado (SCHMIDT & GLEIßER, 2011) (Esquema 3.53).

A primeira reação do Esquema 3.53 envolve a *o*-alquilação do álcool **155** com brometo de alila. Devido ao alto custo de **155** e ao grau de dificuldade de obtenção do mesmo, optou-se por avaliar esta reação com os alcoóis octan-2-ol (**276**) e **258** (Tabela 3.8). A síntese a partir de **276** com NaOH ou NaH gera o produto desejado com 60% (98%) e 91% de rendimento, respectivamente. Entretanto, utilizando o álcool **258** e sob várias condições (NaH, NaOH e Ag₂O como base), não foi possível obter o produto desejado (**278**) e muitos subprodutos foram gerados.



Esquema 3.53 - Proposta alternativa para síntese de **157**.

Tabela 3.8 - Metodologias para O-alkilação dos alcoóis **276** e **258**.

		
1	Brometo de alila (3,0 equiv.), KOH (1,5 equiv.), TBABr, DCM (RAO et al., 2001; ALBERCH et al., 2011).	60% (98%) ^a
2	Brometo de alila (3,0 equiv.), NaH (6,0 equiv.), DMF	91%
		
3	Brometo de alila (3,0 equiv.), NaH (6,0 equiv.), DMF	0%
4	Brometo de alila (1,5 equiv.), NaH (3,0 equiv.), DMF	0%
5	Brometo de alila (3,0 equiv.), KOH (1,5 equiv.), TBABr, DCM (ALBERCH et al., 2011; RAO et al., 2001).	0%
6	Brometo de alila (3,0 equiv.), Ag ₂ O (2,0 equiv.), THF, 25 °C depois 45 °C (BROGGINI et al., 2000).	0%
7	Brometo de alila (3,0 equiv.), Ag ₂ O (1,0 equiv.), tolueno (DAHLGREN et al., 2002).	0% ^b
8	Brometo de alila (3,0 equiv.), Ag ₂ O (1,0 equiv.), MgSO ₄ , tolueno (EFFENBERGER & ROOS, 2000).	0% ^c

Recuperação do material de partida: ^a38%, ^b70% e ^c63%.

Como não foi possível sintetizar o composto **278** por O-alkilação de **258**, voltou-se a atenção para a metodologia proposta por Donohoe et al. (2008). A primeira etapa avaliada foi a reação de transacetalização com acroleína dietil acetal. Para isso, foram utilizados inicialmente os alcoóis **257** e **258**. Os resultados são apresentados na Tabela 3.9. Partindo do álcool **258**, o melhor rendimento foi obtido utilizando PPTS e benzeno como solvente (81% (98%), entrada 2). O bom rendimento sob esta condição foi subsequentemente confirmado pela obtenção de **280**, partindo do álcool **257**, com 82% de rendimento. Sendo assim, o álcool **155** foi submetido às mesmas condições, gerando **156** com 55% (70%) de rendimento.

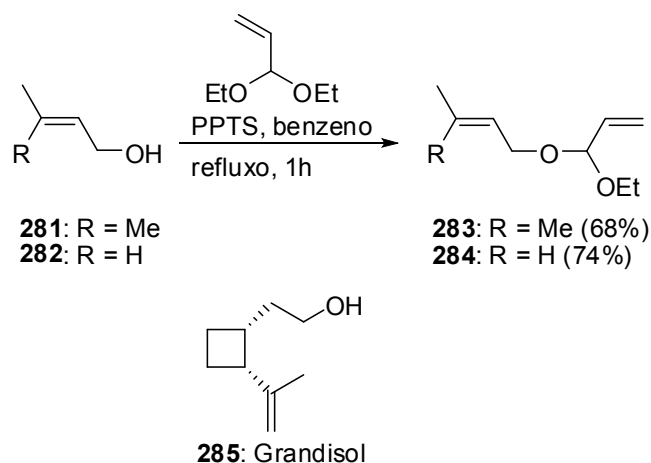
Tabela 3.9 - Reações dos alcoóis **155**, **257** e **258** com acroleína dietil acetal.

257 ou 258 ou 155 **279 ou 280 ou 156**

	R	Condições	Rendimento
1	<i>i</i> -Pr	258 , PM 4Å, tolueno	279 , 51% (98%)*
2	<i>i</i> -Pr	258 , PPTS, benzeno	279 , 81% (98%)
3	<i>i</i> -Pr	258 , PM Å, benzeno	279 , 60% (98%)
4	Ph	257 , PPTS, benzeno	280 , 82%
5		155 , PPTS, benzeno	156 , 55% (71%)

* 51% de rendimento e 47% do material de partida foram recuperados.

Panda et al. (2001) também obtiveram bons rendimentos utilizando acroleína dietil acetal, benzeno e PPTS em estudos sintéticos do álcool grandisol (**285**) (Esquema 3.54). Nesse trabalho, os compostos **283** e **284** foram obtidos com 68% e 74% de rendimento, respectivamente.



Esquema 3.54 - Reação dos alcoóis **281** e **282** com acroleína dietil acetal (PANDA et al., 2001).

Os acetais **279** e **280** foram submetidos à reação de RCM utilizando as condições apresentadas na Tabela 3.10 (entradas 1-5). Na primeira reação

(entrada 1), partindo-se do acetal **279** e utilizando 5 mol% de catalisador (GII), os compostos **286** e **288** foram obtidos como uma mistura e não foi possível separá-los. Entretanto, utilizando 7 mol% de GII (entrada 2), pode-se obter **288** com 41% de rendimento. Além disso, a adição de H₂O₂ (entradas 2-7) foi importante para remoção dos resíduos gerados pelo catalisador, facilitando a etapa de purificação (KNIGHT et al. 2010).

A RCM partindo do acetal **280** apresentou melhores rendimentos através de adição periódica do catalisador de Grubbs II (85% contra 54% adicionando-o de uma só vez) (entradas 3 e 4). Este resultado pode estar relacionado às menores “perdas” do catalisador por degradação no meio reacional. A reação de aromatização, partindo do composto **287**, foi obtida com ótimo rendimento (97%, entrada 5).

A partir destes resultados, o composto **155** pôde ser sintetizado com 55% de rendimento, após as etapas de RCM e aromatização (entrada 6). Isoladamente, a RCM do acetal **156** gerou o composto **273** com 57% de rendimento (entrada 7).

Tabela 3.10 - RCM/aromatização a partir dos acetais **279**, **280** e **156**.

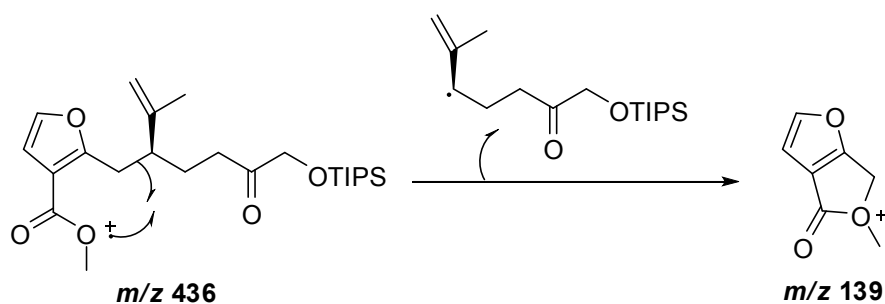
$\text{279 ou 280 ou 156} \xrightarrow{\text{A}} \text{286 ou 287 ou 273} \xrightarrow{\text{B}} \text{288 ou 289 ou 157}$

	R	Condições	Rendimento
1	<i>i</i> -Pr	A e B: 279 (~0,1 M), DCM, G2 (5 mol%), 45 °C, depois PPTS.	286 + 288^a
2	<i>i</i> -Pr	A: 279 (~0,01 M), DCM, G2 (7 mol%), 45 °C, depois H ₂ O ₂ (25 °C).	286: 41%
3	Ph	A: 280 (~0,01M), DCM, G2 (7 mol%), 45 °C, depois H ₂ O ₂ (25 °C).	287: 54%
4	Ph	A: 280 (~0,01M), DCM, G2 (3 mol% + 2 mol% + 2 mol%), 45 °C, depois H ₂ O ₂ (25 °C).	287: 85%
5	Ph	B: 287 , PPTS, DCM.	289: 97%
6		A e B: 156 (~0,01 M), DCM, G2 (3 mol% + 2 mol% + 2 mol%), 45 °C, depois PPTS, depois H ₂ O ₂ (25 °C).	157: 55%
7		A: 156 (~0,01 M), DCM, G2 (3 mol% + 2 mol% + 2 mol%), 45 °C, depois H ₂ O ₂ (25 °C).	273: 57%

^a Formou-se uma mistura de 0,021 g de **286** e **288** (majoritários por CG-EM, Área%: 38% e 33%, respectivamente), partindo de 0,040 g de **279**. Não foi possível isolá-los. Também formou-se o álcool **258** com 15% de rendimento.

Para os compostos **155**, **156**, **279**, **287** e **289**, foram feitas análises por espectroscopia no IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e por espectrometria de massas. Entretanto, na presença de traços de ácido (presentes no clorofórmio deuterado), os acetais **156** e **279** são parcialmente convertidos nos alcoóis de partida (**155** e **258**) e parte do composto **287** sofre aromatização, gerando **289**. Os compostos **273**, **277**, **280**, **286** e **288** foram identificados por espectroscopia no IV e ou por espectrometria de massas. No espectro no IV de **155** (Figura 3.42), destaca-se a banda de estiramento

da carbonila (1721 cm^{-1}). No espectro de massas (Figura 3.43), o pico base ocorre m/z 139, cuja estrutura e formação é proposta no Esquema 3.55. No espectro de RMN de ^1H (Figura 3.44), os hidrogênios do anel furânico (H-4 e H-5, dupletos em $\delta = 6,61$ e $\delta = 7,23$, respectivamente) acoplam entre si com $J = 2,1\text{ Hz}$ e os hidrogênios diastereotópicos 6a e 6b (dd, $\delta = 3,03$ e $\delta = 3,12$, respectivamente) acoplam entre si ($J = 14,4\text{ Hz}$) e com H-7 ($J = 6,9\text{ Hz}$ e $8,4\text{ Hz}$, respectivamente). Os sinais de carbono no espectro RMN de ^{13}C foram atribuídos (Figura 3.45) e estão de acordo com Donohoe et al. (2008).



Esquema 3.55 - Mecanismo proposto para formação do pico base em m/z 139.

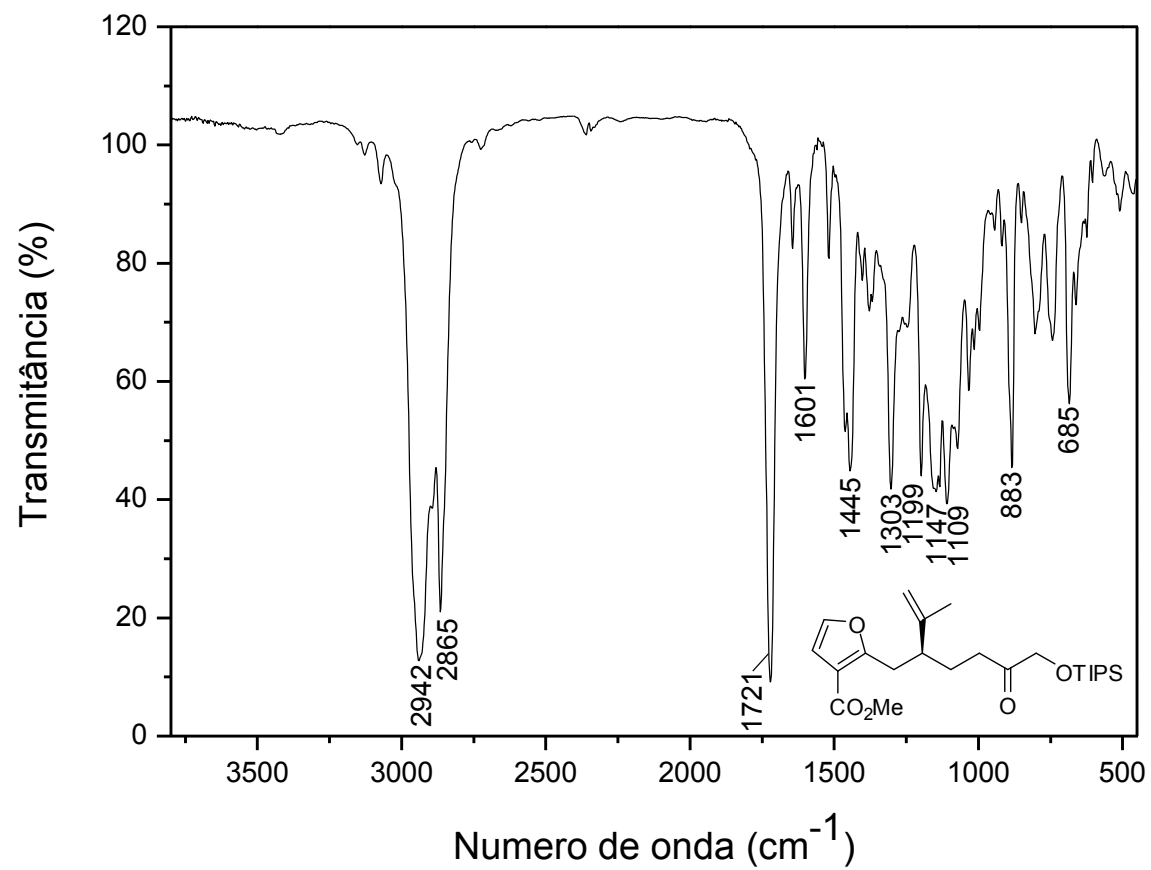
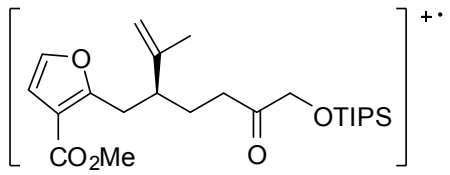


Figura 3.42 - Espectro de IV (filme NaCl) do composto **157**.



313

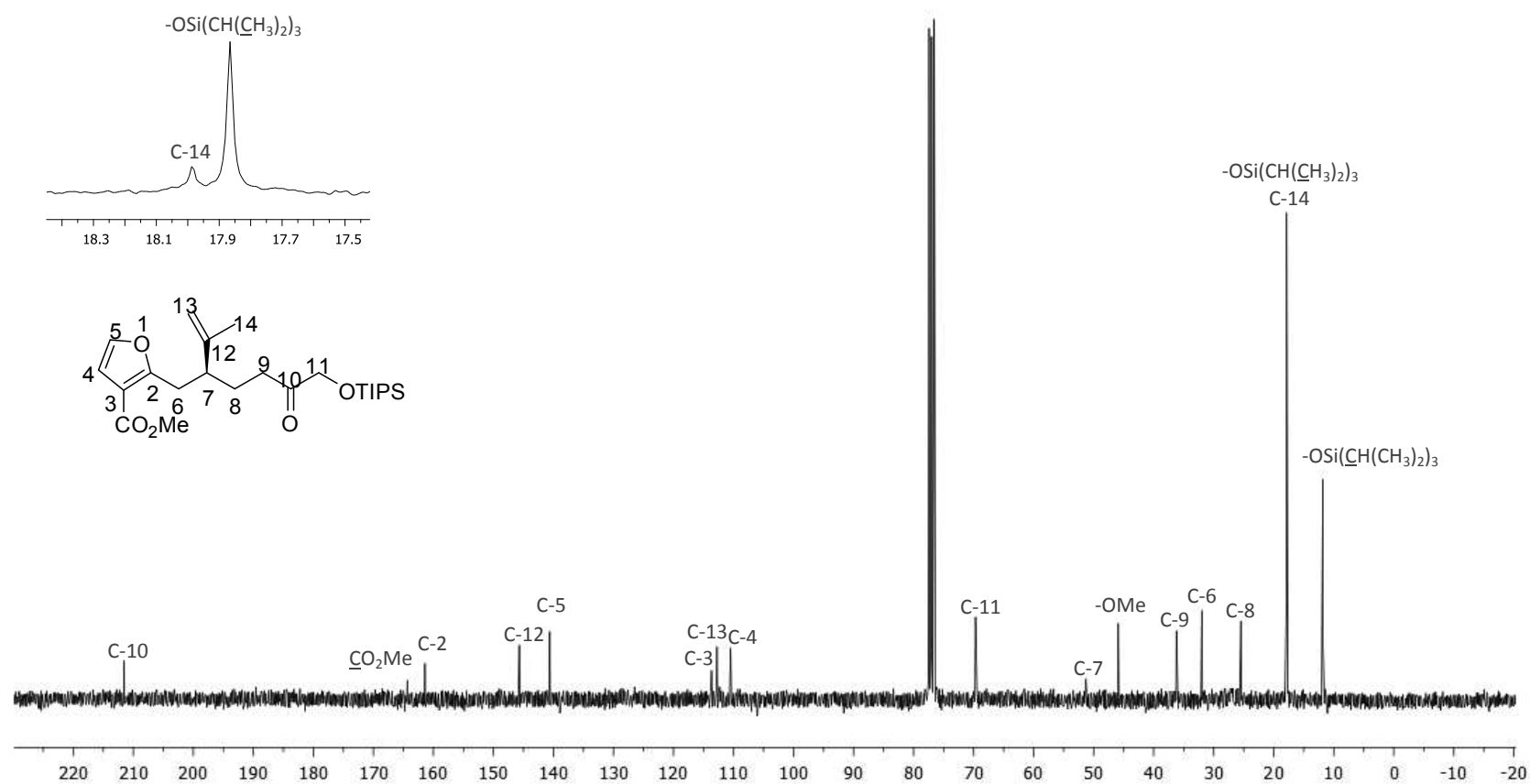
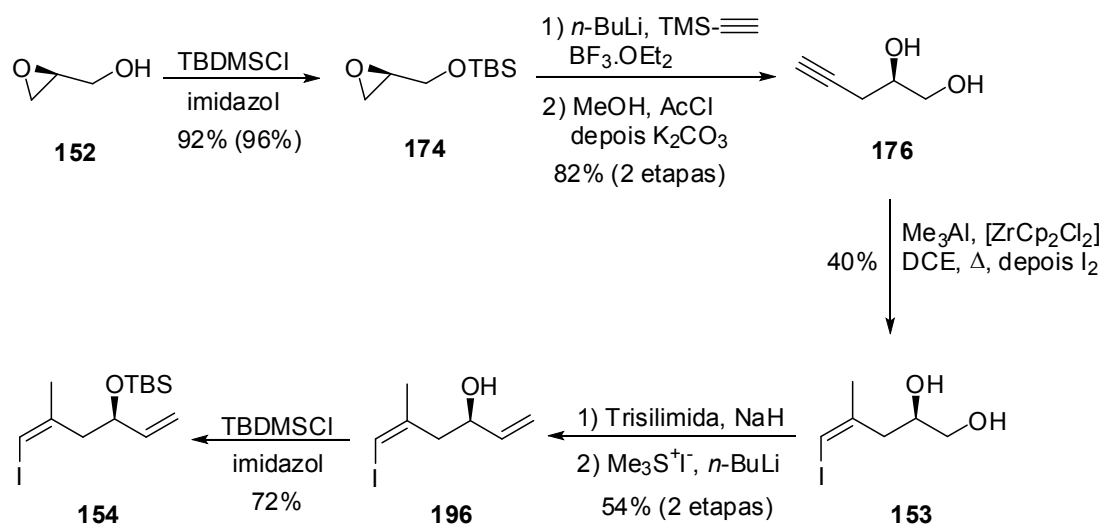
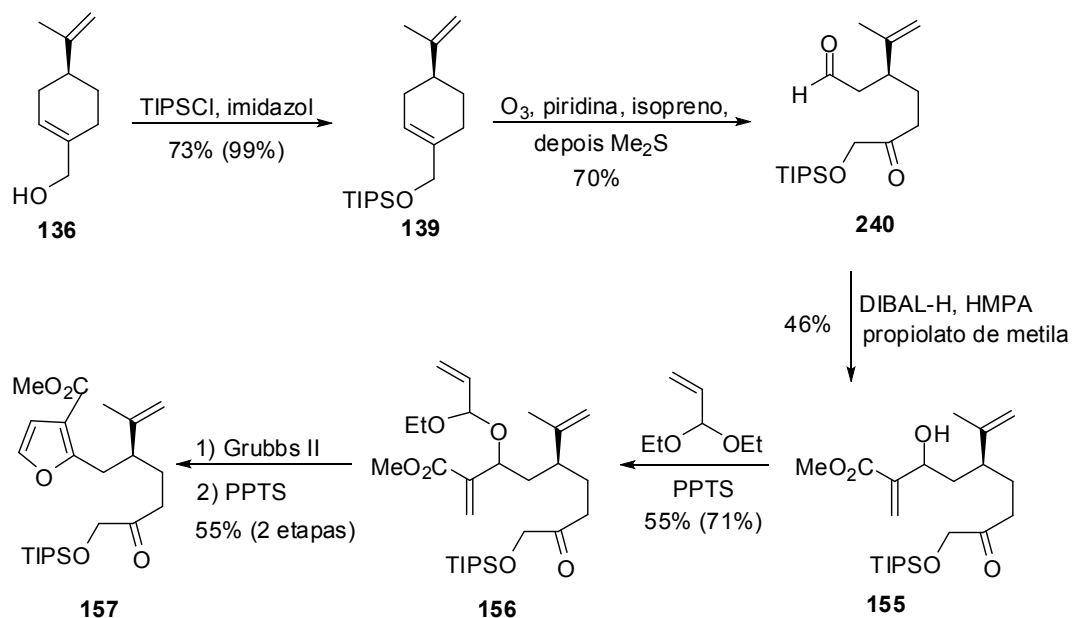


Figura 3.45 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta\text{CHCl}_3 = 77,0$) do composto **157**.

Os Esquemas 3.56 e 3.57 mostram os melhores resultados obtidos no presente trabalho em cada etapa da síntese dos fragmentos **154** e **157**. Donohoe et al. (2008) obtiveram os compostos **174**, **176**, **153**, **196** e **154** com rendimentos de 99%, 98%, 56% (2 etapas), 85% (2 etapas) e 97%, respectivamente. Para os compostos **155** e **157** os rendimentos foram de 48% (3 etapas) e 85% (3 etapas) (Donohoe et al., 2008).



Esquema 3.56 - Síntese do intermediário **154** a partir do álcool (S)-glicidol (**152**).



Esquema 3.57 - Síntese do intermediário **157** a partir do álcool (S)-perílico (**136**).

5. Considerações finais

Este capítulo reportou a síntese dos compostos **154** e **157**, importantes intermediários para obtenção do furanocembranolídeo deoxipukalídeo. Os mesmos foram obtidos com 12% e 7% de rendimento global, respectivamente, após modificações na metodologia proposta por Donohoe et al. (2008). Para algumas etapas, foi possível identificar os subprodutos e foram feitas propostas mecanísticas para formação dos mesmos.

6. Referências bibliográficas

1. ALBERCH, E.; UDDIN, N.; SHEVYREV, M.; HOSSAIN, M. M. Synthesis of compounds containing α -aryl quaternary carbon centers. ARKIVOC, v. iv, p. 139-146, 2010.
2. ALCARAZ, L.; HAMETT, J. J.; MIOSKOWSKI, C.; MARTEL, J. P.; LE GALL, T.; SHIN, D-S.; FALCK, J. R. Novel conversion of epoxides to one carbon homologated allylic alcohols by dimethylsulfonium methylide. Tetrahedron Letters, v. 35, p. 5449-5452, 1994.
3. ALCARAZ, L.; CRIDLAND, A.; KINCHIN, E. Novel conversion of 1,2-disubstituted *cis*-epoxides to one-carbon homologated allylic alcohols using dimethylsulfonium methylide. Organic Letters, v. 3, p. 4051-4053, 2001.
4. BARBOSA, L. C. A. Espectroscopia no Infravermelho de Compostos Orgânicos. 1st. Ed. Viçosa: Editora UFV, Viçosa. 2007. 189 p.
5. BODE, J. W.; CARREIRA, E. M. Stereoselective syntheses of epothilones A and B via nitrile oxide cycloadditions and related studies. The Journal of Organic Chemistry, v. 66, p. 6410-6424, 2001.
6. BROGGINI, G.; MOLTENI, G.; PILATI, T. Diastereoselective synthesis of bis(3,5)pyrazolophanes by sequential inter- and intramolecular cycloadditions of homochiral nitrilimines. Tetrahedron: Asymmetry, v. 11, p. 1975-1983, 2000.
7. CASES, M.; DE TURISO, F. G-F.; HADJISOTERIOU, M. S.; PATTENDEN, G. Synthetic studies towards furanocembrane diterpenes. A total synthesis of bis-deoxylophotoxin. Organic & Biomolecular Chemistry, v. 3, p. 2786-2804, 2005.
8. CRAIG, D.; DANIELS, K. Additive pummerer reactions of vinylic sulfoxides. Synthesis of γ -hydroxy- α,β -unsaturated esters and α -hydroxyketones. Tetrahedron Letters, v. 31, p. 6441-6444, 1990.
9. COREY, E. J.; ACHIWA, K.; KATZENELLENBOGEN, J. A. Total synthesis of *dl*-sirenin. Journal of the American Chemical Society, v. 91, p. 4318 - 4320, 1969.
10. CRIMMINS, M. T.; BROWN, B. H.; PLAKE, H. R. An intramolecular Diels-Alder approach to the eunicellins: enantioselective total syntheses of ophirin B and Astrogorgin. Journal of the American Chemical Society, v. 128, p. 1371-1378, 2006.
11. DAHLGREN, A.; JOHANSSON, P-O.; KVARNSTRÖM, I.; MUSIL, D.; NILSSON, I.; SAMUELSSON, B. Novel morpholinone-based D-phe-pro-arg mimics as potential thrombin inhibitors: design, synthesis, and

x-ray crystal structure of an enzyme inhibitor complex. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 10, p. 1829-1839, 2002.

12. DÍAZ-MARRERO, A. R.; PORRAS, G.; CUETO, M.; D' CROZ, L.; LORENZO, M.; SAN-MARTÍN, A.; DARIAS, J. Leptogorgolide, a biogenetically interesting 1,4-diketo-cembranoid that reinforces the oxidation profile of C-18 as taxonomical marker for octocorals. *Tetrahedron*, v. 65, p. 6029-6033, 2009.
13. DONOHOE, T. J.; ORR, A. J.; GOSBY, K.; BINGHAM, M. A metathesis approach to aromatic heterocycles. *European Journal of Organic Chemistry*, p.1969- 1971, 2005.
14. DONOHOE, T. J.; FISHLOCK, L. P.; LACY, A. R.; PROCOPIOU, P. A. A metathesis-based approach to the synthesis of furans. *Organic Letters*, v. 6, p. 953-556, 2007.
15. DONOHOE, T. J.; IRONMONGER, A.; KERSHAW, N. M. Synthesis of (-)-(Z)-deoxypukalide. *Angewanted Chemie*, v. 120, p.7424-7426, 2008.
16. DONOHOE, T. J.; KERSHAW, N. M.; ORR, A. J.; WHEELHOUSE, K. M. P; FISHLOCK, L. P.; LACY, A. R.; BINGHAM, M.; PROCOPIOU, P. A. Flexible metatesis-based approaches to highly functionalized furans and pyrroles. *Tetrahedron*, v. 64, p. 809-820, 2008-II.
17. DONOHOE, T. J.; BOWER, J. F. An expedient route to substituted furans via olefin cross-metathesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 107, p. 3373-3376, 2010.
18. DONOHOE, T. J.; PULLIN, R. D. C. Natural product synthesis as a challenging test of newly developed methodology. *Chemical Communications*, v. 48, p. 11924-11938, 2012.
19. DONOHOE, T. J.; BOWER, J. F.; CHAN, L. K. M. Olefin cross-metathesis for the synthesis of heteroaromatic compounds. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 10, p. 1322-1328, 2012II.
20. DOPPIU, A.; CAIJO, F.; TRIPOTEAU, F.; BOMPARD, S.; CRÉVISY, C.; MAUDUIT, M. Synthesis optimization and catalytic activity screening of industrially relevant ruthenium-based metathesis catalysts. *Topics in Catalysis*, v. 57, p. 1351-1358, 2014.
21. DORTA, E.; DÍAZ-MARRERO, A. R.; BRITO, I.; CUETO, M.; D' CROZ, L.; DARIAS, J. The oxidation profile at C-18 of furanocembranolides may provide a taxonomical marker for several genera of octocorals. *Tetrahedron*, v. 63, p. 9057-9062, 2007.

22. EFFEMBERGER, F.; ROOS, J. Stereoselective synthesis of 3-amino-4,5-dihydroxyaldehyde – a novel preparation of *N*-acetyl-L-daunosamine. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 11, p. 1085-1095, 2000.
23. EINHORN, J.; EINHORN, C.; RATAJCZAK, F.; PIERRE, J-L. Efficient and highly selective oxidation of primary alcohols to aldehydes by *N*-chlorosuccinimide mediated by oxoammonium salts. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 61, p. 7452-7454, 1996.
24. EPIFANIO, R. A.; MARTINS, D. L.; VILLAÇA, R.; GABRIEL, R. Chemical defenses against fish predation in three brazilian octocorals: 11 β ,12 β -epoxypukalide as a feeding deterrent in *phyllogorgia dilatata*. *Journal of Chemical Ecology*, v. 25, 1999.
25. EVANS, D. A.; GAGE, J. R.; LEIGHTON, J. L. Total Synthesis of (+)-calyculin A. *Journal of the American Chemical Society*, v. 114, p. 9434-9453, 1992.
26. FEUVRIE, C.; BLANCHET, J.; BONIN, M.; MICOUIN, L. Synthesis and reactivity of mixed alkynylalanes by direct triethylamine-catalyzed aluminatation of terminal alkynes. *Organic Letters*, v. 6, p. 2333-2336, 2004.
27. FÜSTNER, A.; FENSTER, M. D. B.; FASCHING, B.; GODBOUT, C.; RADKOWSKI, K. Total synthesis of spirastrellolide A. Part 2: conquest of the Northern Hemisphere. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 45, p. 5510 –5515, 2006.
28. GUTIÉRREZ, M.; CAPSON, T. L.; GUZMÁN, H. M.; GONZÁLEZ, J.; ORTEGA-BARRÍA, E.; QUIÑOÁ, E.; RIGUEIRA, R. Leptolide, a new furanocembranolide diterpene from *Leptogorgia Alba*. *Journal of Natural Products*, v. 68, p. 614-616, 2005.
29. HEATHCOCK, C. H.; MCLAUGHLIN, M.; MEDINA, J.; HUBBS, J. L.; WALLACE, G. A.; SCOTT, R.; CLAFFEY, M. M.; HAYES, C. J.; OTT, G. T. Multigram synthesis of the C29-C51 subunit and completion of the total synthesis of althohyrtin C (spongistatin 2). *Journal of the American Chemical Society*, v. 125, p. 12844-12849, 2003.
30. JIANG, P.; ZHANG, S-M.; HE, L.; WU, Y.; LI, Y. Synthesis of hept-6-en-2,4,5-triols and hept-6-en-2,3,5-triols. *Tetrahedron*, v. 67, p. 2651-2660, 2011.
31. KIMBROUGH, T. J.; ROETHLE, P. A.; MAYER, P.; TRAUNER, D. Total synthesis of coralloidolides A, B, C, and E. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 49, p. 2619-2621, 2010.
32. KNIGHT, D. W.; MORGAN, I. R.; PROCTOR, A. J. A simple oxidative procedure for the removal of ruthenium residues from metathesis reaction products. *Tetrahedron Letters*, v. 51, p. 638–640, 2010.

33. KOBAYAKAWA, Y.; MORI, Y.; OKAJIMA, H.; TERADA, Y.; NAKADA, M. Asymmetric and highly stereoselective synthesis of the DEF-ring moiety of (-)-FR182877 and its derivative inducing mitotic arrest. *Organic Letters*, v. 14, p. 2086-2089, 2012.
34. KONDO, A.; OCHI, T.; IIO, H.; TOKOROYAMA, T.; SIRO, M. A synthetic approach to furanocembranolides. *Chemistry Letters*, p. 1492-1494, 1987.
35. KUMAR, R.; KAWASAKI, H.; HARADA, T. Catalytic enantioselective synthesis of α -substituted secondary allylic alcohols from terminal alkynes and aldehydes via vinylaluminum reagents. *Chemistry – A European Journal*, v. 19, p. 17707 - 17710, 2013.
36. LEONARD, J.; RYAN, G. Asymmetric induction in acyclic Michael reactions: addition of organometallic reagents to enones derived from *R*-glyceraldehyde acetonide. *Tetrahedron Letters*, v. 28, p. 2525-2528, 1987.
37. LI, Y.; PATTENDEN, G. Perspectives on the structural and biosynthetic interrelationship between oxygenated furanocembranoids and their polycyclic congeners found in corals. *Natural Product Reports*, v. 28, p. 1269-1310, 2011.
38. LI, Y.; PATTENDEN, G. Photochemical isomerization studies of rubifolide and bipinnatin J. Unravelling some of the biosynthesis interrelationships between macrocyclic and polycyclic cembranoids found in corals. *Tetrahedron Letters*, v.52, p. 3315-3319, 2011-II.
39. LI, L-S.; HOU, D-R. Diastereoselective vinylalumination for the synthesis of pericosine A, B and C. *Royal Society of Chemistry Advances*, v. 4, p. 91–97, 2014.
40. LIPTON, M. F.; SORENSEN, C. M.; SADLER, A. C.; SHAPIRO, R. H. A convenient method for the accurate estimation of concentrations of alkyllithium reagents. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 186, p. 155-158, 1980.
41. NEGISHI, E-I.; SHENGMING, M. *Anti*-carbometalation of homopropargyl alcohols and their higher homologues via non-chelation-controlled *syn*-carbometalation and chelation-controlled isomerization. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 62, p. 784-785, 1997.
42. MARSHALL, J. A.; ROBINSON, E. D. A Mild method for the synthesis of furans. application to 2,5-bridged furano macrocyclic compounds. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 55, p. 345--3451, 1990.
43. MARSHALL, J. A.; DEVENDER, E. A. V. Synthesis of (-)-deoxypukalide, the enantiomer of a degradation product of the

- furanocembranolide pukalide. The Journal of Organic Chemistry, v. 66, p. 8037-8041, 2001.
44. CHIKKALI, S.; MECKING, S. Refining of plant oils to chemicals by olefin metathesis. Angewandte Chemie International Edition, v. 51, p. 5802 - 5808, 2012.
 45. MISSAKIAN, M. G.; BURRESON, B. J.; SCHEUER, P. J. Pukalide, A furanocembranolide from the soft coral *Sinularia abrupta*. Tetrahedron, v.31, p. 2513-2515, 1975.
 46. MOL, J. C. Industrial applications of olefin metathesis. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, v. 213, p. 39-45, 2004.
 47. MOHAPATRA, D.; PATTANAYAK, M. R.; DAS, P. P.; PRADHAN, T. R.; YADAV, J. S. Ring-closing metathesis (RCM) based synthesis of the macrolactone core of amphidinolactone A. Organic & Biomolecular Chemistry, v. 9, p. 5630–5632, 2011.
 48. NEGISHI, E-I. Bimetallic catalytic systems containing Ti, Zr, Ni, and Pd their applications to selective organic synthesis. Pure & Applied Chemistry, v. 53, p. 2333-2356, 1981.
 49. NEGISHI, E-I., VAN HORN, D. E.; YOSHIDA, T. Carbometallation reaction of alkynes with organoalane-zirconocene derivatives as a route to stereo and regio defined trisubstituted alkenes. Journal of the American Chemical Society, v. 107, p. 6639-6647, 1985.
 50. PANDA, J.; GHOSH, S.; GHOSH, S. Synthesis of cyclobutane fused γ -butyrolactones through intramolecular [2+2] photocycloaddition. Application in a formal synthesis of grandisol. ARKIVOC, v. viii, p. 146-153, 2001.
 51. PANKRATYEV, E. Y.; KHURSAN, S. L.; DZHEMILEV, U. M. Quantum-chemical simulation of the mechanism of alkene carboalumination alkylalanes in the presence of the Cp_2ZrCl_2 catalyst. Doklady Akademii Nauk, v.443, p. 59-63, 2012.
 52. PATERSON, I.; GARDNER, M. Studies in marine cembranolide synthesis: a synthesis of 2,3,5-trisubstituted furan intermediates for lophotoxin and pukalide. Tetrahedron, v. 45, p. 5283-5292, 1989.
 53. PEMPO, D.; CINTRAT, J-C.; PARRAINA, J-L.; SANTELLI, M. Synthesis of [$^3\text{H}_2$]- (11S,17R)-11,17-dimethylhentriacontane: a useful tool for the study of the internalisation of communication pheromones of ant *Camponotus vagus*. Tetrahedron, v. 56, p. 5493-5497, 2000.
 54. PUJARI, S. A.; GOWRISANKAR, P.; KALIAPPAN, K. P. A Shimizu non-aldol approach to the formal total synthesis of palmerolide A. Chemistry – An Asian Journal, v. 6, p. 3137 - 3151, 2011.

55. PULIS, A. P.; FACKLER, P.; AGGARWAL, V. K. Short stereoselective synthesis of the *Phytophthora* universal mating hormone $\alpha 1$ using lithiation/borylation reactions. *Angewandte Chemie*, v. 126, p. 4471 – 4474, 2014.
56. RAMACHANDRAN, P. V.; RUDD, M. T.; BURGHARDT, T. E.; REDDY, M. V. R. Vinylalumination for the synthesis of functionalized allyl alcohols, vinyl epoxides, and α -alkylidene- β -hydroxy- γ -lactones. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 68, p. 9310-9316, 2003.
57. RODRÍGUEZ, A. D.; SHI, J. G.; HUANG, S. D. Pinnatins A-E: marine diterpenes of the rare gersolane class derived from a photochemically induced rearrangement of a 2,5-bridged furanocembrane precursor. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 63, p. 4425-4432, 1998.
58. RODRÍGUEZ, A. D.; SHI, J.-G.; HUANG, S. D. Highly oxygenated pseudopterane and cembranolide diterpenes from the Caribbean sea feather *Pseudopterogorgia bipinnata*. *Journal of Natural Products*, v. 62, p. 1228-1237, 1999.
59. ROETHLE, P. A.; HERNADEZ, P. T.; TRAUNER, D. Exploring biosynthetic relationships among furanocembranoids: synthesis of (-)-bipinnatin J, (+)-intricarene, (+)-rubifolide, and (+)-isoepilophodione B. *Organic Letters*, v. 8, p. 5901-5904, 2006.
60. ROETHLE, P. A.; TRAUNER, D. The chemistry of marine furanocembranoids, pseudopteranes, gersolanes, and related natural products. *Natural Product Reports*, v. 25, p. 298-317, 2008.
61. SAIMAN, A.; RULLIERE, P.; SULLIVAN, S. S. E.; THEODORAKIS, E. A. Total synthesis of norcembrenolide B and scabrolide D. *Organic Letters*, v. 13, p. 5854-5857, 2011.
62. SÁNCHEZ, M. C.; ORTEGA, M. J.; ZUBÍA, E.; CARBALLO, J. L. Cembrane diterpenes from the Gorgonian *Lophogorgia peruana*. *Journal of Natural Products*, v. 69, p. 1749-1755, 2006.
63. SCHMIDT, B.; GLEIßER, D. Olefin-metathesis-based synthesis of furans by an RCM/deprotonation/phosphorylation sequence and their Diels–Alder reactions. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 7140–7147, 2011.
64. SCHMIDT, B.; GLEIßER, D. Ru- and Pd-catalysed synthesis of 2-aryl furans by one-flask Heck arylation/oxidation. *European Journal of Organic Chemistry*, 4814–4822, 2011-II.
65. SCHMIDT, B.; KREHL, S.; GLEIßER, D. Assisted tandem catalytic RCM-aromatization in the synthesis of pyrroles and furans. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 10, p. 5119-5130, 2012.

66. SHELDRAKE, H. M.; JAMIESON, C.; SOFIA I. PASCU, S. I.; BURTON, J. W. Synthesis of the originally proposed structures of elatenyne and an enyne from *Laurencia majuscula*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 7, p. 238–252, 2009.
67. SHOW, K.; GUPTA, P.; KUMAR, P. Stereoselective synthesis of ophiocerins A and C. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 22, p. 1212–1217, 2011.
68. SLOMP, JR., G.; JOHNSON, J. L. Ozonolysis. II. The effect of pyridine on the ozonolysis of 4,22-stigmastadien-3-one. *Journal of the American Chemical Society*, v. 80, p. 915 - 921, 1958.
69. SMITH, III, A. B. KIM, D-S. Total synthesis of the neotropical poison-frog alkaloid (-)-205B. *Organic Letters*, v. 7, p. 3247-3250, 2005.
70. SMITH, III, A. B.; KUTSUMURA, N.; POTUZAK, J. A formal total synthesis of (-)-brevisamide. *Tetrahedron Letters*, v. 52, p. 2117-2119, 2011.
71. TANG, B.; BRAY, C. D.; PATTENDEN, G. A biomimetic total synthesis of (+)-intricarene. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 6401-6404, 2006.
72. TANG, B.; BRAY, C. D.; PATTENDEN, G. Total synthesis of (+)-intricarene using a biogenetically patterned pathway from (-)-bipinnatin J, involving a novel transannular [5+2] (1,3-dipolar) cycloaddition. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 7, p. 4448-4457, 2009.
73. TANG, B.; BRAY, C. D.; PATTENDEN, G.; ROGERS, J. Total synthesis of (+)-Z-deoxypukalide, a furanobutenolide-based cembranoid isolated from the Pacific octocoral *Leptogorgia* spp. *Tetrahedron*, v. 66, p. 2492-2500, 2010.
74. TIUS, M. A.; TREHAN, S. Synthesis of a lophotoxin intermediate. *Journal of Organic Chemistry*, V. 51, p. 765-767, 1986.
75. TOELLE, N.; WEINSTABL, H.; GAICH, T.; MULZER, J. Light-mediated total synthesis of 17-deoxyprovidencin. *Angewanted Chemie International Edition*, v. 53, p. 1-5, 2014.
76. TRNKA, T. M.; GRUBBS, R. H. The development of $L_2X_2Ru=CHR$ olefin metathesis catalysts: an organometallic success story. *Accounts of Chemical Research*, v. 34, p.18-29, 2001.
77. TROST, B. M.; MACHACEK, M. R.; TSUI, H. C. Development of aliphatic alcohols as nucleophiles for palladium-catalyzed DYKAT reactions: total synthesis of (+)-hippospongiic acid A. *Journal of the American Chemical Society*, v. 127, p. 7014 - 7024, 2005.
78. TROST, B. M.; FRONTIER, A. J.; THIEL, O. R.; YANG, H.; DONG, G. Total synthesis of bryostatins: the development of methodology for the

atom-economic and stereoselective synthesis of the ring C subunit. *Chemistry - A European Journal*, v. 17, p. 9762 -9776, 2011.

79. TSUBONE, K.; HASHIZUME, K.; FUWA, H.; SASAKI, M. Studies toward the total synthesis of gambieric acids: convergent synthesis of the GHIJ-ring fragment having a side chain. *Tetrahedron Letters*, v. 52, p. 548–551, 2011.
80. TSUDA, T.; YOSHIDA, T.; KAWAMOTO, T.; SAEGUSA, T. Conjugate reduction of α,β -acetylenic ketones and esters by diisobutylaluminum hydride-hexamethylphosphoric triamide. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 52, p. 1624 - 1627, 1987.
81. TSUDA, T.; YOSHIDA, T.; SAEGUSA, T. Generation of [α -(alkoxycarbonyl) vinyl]aluminium and aluminum allenolates by the hydroalumination of α,β -acetylenic carbonyl compounds and their reaction with carbonyl compounds. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 53, p. 1037 - 1040, 1988.
82. VAN HORN, D. E.; NEGISHI E-I. Double metal catalysis in the cross-coupling reaction and its application to the stereo- and regioselective synthesis of trisubstituted olefins. *Journal of the American Chemical Society*, v. 100, 2252-2254, 1978.
83. WILLIAMS, D.; ANDERSEN, R. J.; VAN DUYNE, G. D.; CLARDY, J. Cembrane and pseudopterane diterpenes from the soft coral *Gersemia rubiformis*. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 52, p. 332-335, 1987.
84. WHITE, J.D.; JANA, S. Studies of the synthesis of providencin: construction and assembly of two major subunits. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 79, p. 700-710, 2014.
85. WRIGHT, A. E.; BURREN, N. S.; SCHULTE, G. K. Cytotoxic cembranoids from the gorgonian *Pseudopterogorgia bipinnata*. *Tetrahedron Letters*, v. 30, p. 3491-3494, 1989.
86. XIANG, Z. Methyl-to-double bond transfer in the gas phase: A theoretical study. *Computational and Theoretical Chemistry*, v. 1020, p. 7-13, 2013.
87. YADAV, J. S.; DASH, U.; GUGULOTH, N.; DMOHAPATRA, D. K. Synthesis of the major oxepane segment of zoapatanol. *Helvetica Chimica Acta*, v. 96, p. 663-674, 2013.
88. YANG, Z.; LI, Y.; PATTENDEN, G. Synthesis of *E*-deoxypukalide, and its biomimetic conversion into deoxypseudopterolide by photochemical ring contraction involving a 1,3-allylic shift. *Tetrahedron*, v. 66, p. 6546-6549, 2010.

89. ZIOUDROU, C.; STASSINOPOULOU, C. I.; LOUKAS, S. On the mechanism of isomerization of α -hydroxypropionaldehyde to hydroxyacetone. *Bioorganic Chemistry*, v. 9, p. 163-175, 1980.