



COMUNICADO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Tese de Doutorado do aluno Guilherme Roberto de Oliveira, intitulada “ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DO ALCALÓIDE FENANTRIDÍNICO QUELIDONINA”, apresentada no Instituto de Química da Universidade de Brasília em 30 de abril de 2007.

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade
Presidente (IQ – UnB)

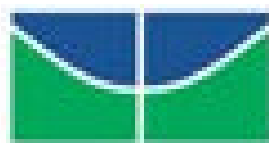
Prof.^a Dr.^a Inês Sabioni Resck
Membro Titular (IQ - UnB)

Prof.^a Dr.^a Maria Márcia Murta
Membro Titular (IQ – UnB)

Prof.^a Dr.^a Isa Gomes Jorge de Avellar
Membro Titular (IQ – UnB)

Dr. Adriano Otávio Maldaner
Membro Titular (INC – DPF)

Brasília, 30 de abril de 2007.



Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação

“Estudos Visando à Síntese do Alcalóide Fenantridínico Quelidonina”

Guilherme Roberto de Oliveira

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília, abril de 2007

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DO ALCALÓIDE
FENANTRIDÍNICO QUELIDONINA**

Guilherme Roberto de Oliveira

Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como
requisito parcial para a obtenção do título de doutor.

Brasília, abril de 2007.

Este trabalho é dedicado a Deus, a
minha esposa Maria Luiza e meus
filhos, Bárbara e Júnior.

Agradecimentos

Ao longo de todo esse tempo vivido em Brasília, durante o curso de pós-graduação na Universidade de Brasília, muitas pessoas estiveram presentes em minha vida e cada um a seu modo, me ajudaram durante esse período. Alguns em nossa formação acadêmica, outros sendo solidários nos momentos de dificuldades, outros propiciando momentos de descontração. Não foi fácil administrar família, o trabalho e um curso de pós-graduação. A vontade de desistir muitas vezes não se concretizou em virtude do apoio que recebi de alguns amigos. Quero aqui, agradecer algumas pessoas que direta ou indiretamente contribuíram na realização desse trabalho.

- Aos amigos de convívio integral durante esse período (Cristiano, Heibbe, Luciano e Wender). O Heibbe foi a minha família em Brasília, o irmão presente e amigo, sempre me ajudando. O Wendinho, uma comédia ambulante, o grande companheiro desse tempo, dividimos o apartamento desde quando cheguei em Brasília, passamos momentos engraçados juntos. O Cristiano (Rosinha) e o Luciano (Mineirinho) chegaram depois, mas como bons goianos, logo também se tornaram bons amigos. Nós cinco juntos, moramos na kit mais organizada do Distrito Federal.
- A todas as pessoas que, por um momento, conviveram comigo durante minha estadia no LaQMOS (Angélica, Denio, Denise, Helena, Ivana, Joyce, Juliana, Lígia, Luana, Otílie, Patrícia Kalil, Rafael, Ricardo, Sayuri, o Sérgio *“in memorian”*, Sônia e Vanda), pelo convívio harmonioso durante esse tempo. Com muitos nasceu uma amizade intensa, chegando ao cúmulo de ser chamado de papai. Dentre as pessoas citadas, um agradecimento especial ao Rafael (o meu amigo Rapha), uma pessoa sempre atenta, solidária e que me ajudou muito nesse tempo.

- A pessoas, que mesmo não trabalhando no LaQMOS acabaram se tornando grandes amigos (Afrânio, Carlos César, Lucimar e Lúcio). Não foram raras às vezes em que jogamos conversa fora nos finais de tarde, seja no laboratório do professor Peter, seja no “Por do Sol”.
- Aos demais colegas que conviveram comigo nesse tempo (Carlinhos, Edimar, Geisa, Josilene, Lucas, Luciana, Maisa, Mariane, Marcelo Fraldinha, Renato e Sassá).
- Aos injustiçados. Pessoas que me ajudaram durante esse período e que por esquecimento não citei aqui.
- A paciência e tolerância, pois estas me permitiram, em algum momento, conviver com pessoas que não gerenciam a própria vida, mas querem gerenciar a do próximo.
- Ao Carlos Kleber pela orientação e apoio no momento de me instalar em Brasília.
- A professora Inês, a Viviane, o Rafael e a Lígia, pela aquisição dos dados de Ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono.
- Ao Wilson pela aquisição dos espectros de infravermelho e RMN ^1H de 90 MHz.
- Ao Hamilton e Ivo Vencato, professores da Universidade Estadual de Goiás, responsáveis pela aquisição pelas coletas de dados de raio-x.
- Ao prof. Peter, que quando solicitado, sempre se mostrou disposto a ajudar-me.

- Aos professores da escola de veterinária da UFG (Albenones, Cristiano, Edmar, Moacir e Nonato). Estes não mediram esforços para que eu conseguisse o afastamento para fazer a pós-graduação.
- Aos professores, Antônio Menezes e Fernando Afonso (coordenadores do curso dos cursos de química industrial e química licenciatura da Universidade Estadual de Goiás), pela compreensão e flexibilidade de horário, pois só assim consegui exercer as atividades docentes concomitantemente com as atividades de pós-graduação.
- A professora Joana D'arc, ex- coordenadora do curso de licenciatura em química da Universidade Estadual de Goiás e atual coordenadora do Departamento de Química da Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange, pelo incentivo e amizade.
- A CAPES, pelo apoio financeiro inicial.
- Ao IQ/UnB e ao projeto FINEP-CT INFRA nº 0970/01

Agradecimentos especiais

- Aos meus pais, aos meus irmãos, aos meus sobrinhos, cunhados e cunhadas, pela amizade e incentivo.

Resumo

A quelidonina é o metabólito majoritário da planta *Chelidonium majus*, sendo o primeiro alcalóide benzofenantridínico a ter sua estrutura elucidada. Ambos os enantiômeros, assim como a mistura racêmica podem ser obtidos de diferentes plantas da família Papaveracea. Nesse trabalho, levando-se em consideração a importância farmacológica da quelidonina e a restrição de metodologias sintéticas que descrevam um efetivo controle estereoquímico das etapas de síntese, visou-se a desenvolver uma nova metodologia para a síntese estereosseletiva desse alcalóide, utilizando-se como etapa-chave de síntese uma reação de condensação do tipo aza-aldol estereosseletiva, empregando-se sililiminas. Para a utilização dessas reações aldólicas assimétricas, efetuou-se o estudo metodológico para otimização das condições que seriam empregadas na síntese da quelidonina. Para isso, alguns intermediários foram efetivamente e outros parcialmente sintetizados para a aplicação no estudo metodológico. Ao final, concluiu-se que a substituição da sililimina por outra imina mais reativa deva ser considerada.

Abstract

Chelidonine is the major metabolite of the plant *Chelidonium majus*, being the first benzophenanthridine alkaloid to have its structure elucidated. Both enantiomers as well as the racemic mixture can be obtained from different plants of the Papaveracea family. In this work, considering the pharmacological importance of chelidonine and the restriction of synthetic methodologies that describe an effective stereochemical control of the stages of the synthesis, we envisioned a new methodology for the stereoselective synthesis of this alkaloid, using a stereoselective aza-aldol condensation as the key step, employing sililimines. In this sense, a methodological study was realized to optimize the conditions that would be used in the synthesis of chelidonine. Thus, some intermediates were effectively and others partially synthesized for application in the methodological study. At the end, we concluded that the substitution of the sililimine for another imine of better reactivity have to be considered.

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

AcCl	Cloreto de acetila
AcOEt	Acetato de etila
AcOH	Ácido acético
Bn	Grupo benzila
(Boc) ₂ O	Anidrido Boc
Brine	Solução saturada de cloreto de sódio
BuLi	n-Butillítio
m-CPBA	Ácido meta-cloroperbenzóico
DCC	Dicicloexilcarbodiimida
DIPEA	Diisopropiletilenoamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMP	2,2-dimetóxiopropano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtCO ₂ Cl	Cloroformato de metila
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
LDA	Diisopropilamida de lítio
LiHMDS	Hexametildissilazida de lítio
MeCN	Acetonitrila
MeI	Iodeto de metila
MHz	Mega hertz
MeOH	Metanol
Me ₂ SO ₄	Sulfato de dimetila
NH ₄ OAc	Acetato de amônio

PCC	Cloro cromato de piridínio
Ph	Grupo fenila
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear
THF	Tetrahidrofurano
CCD	Cromatografia em camada delgada
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
TMS	Tetrametilsilano
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
δ	Deslocamento químico

Índice

1. Introdução	01
2. Objetivos	12
3. Metodologias Planejadas	12
3.1. Aplicação de Enolatos de Titânio em Reações Aza-Aldol stereosseletivas	14
3.2. Aplicação de Enolatos de Lítio em Reações Aza-Aldol Estereosseletivas	17
4. Propostas Sintéticas	21
5. Resultados e Discussão	26
5.1. Síntese da Trimetilsililimina 91	27
5.2. Estudos Visando a Síntese de 90	29
5.3. Estudo Metodológico Inicial	35
5.4. Estudos Visando à Síntese de 58	40
5.5. Estudos Visando à Síntese de 64	41
6. Perspectivas	44
7. Conclusões	47
8. Parte Experimental	48
7.1. Informações Gerais	48
7.2. Descrição dos Procedimentos de Síntese	49
8. Referências Bibliográficas	71
9. Anexos	75

Lista de Tabelas e Figuras

TABELA 1. Condições reacionais empregadas na oxidação da olefina 102 para obtenção do ácido carboxílico 100 .	30
FIGURA 1. Exemplos de alcalóides obtidos a partir de plantas da família Papavaracea	01
FIGURA 2. Estrutura do composto semi-sintético Ulkrain	03
FIGURA 3. Derivados da <i>N</i> -propioniloxazolidinona	19
FIGURA 4. Estruturas cristalográficas dos compostos 118a e 118b	36
FIGURA 5. Estrutura do composto 118a , com as atribuições dos deslocamentos químicos dos hidrogênios, de acordo com as absorções do espectro de RMN ¹ H	37
FIGURA 6. Estrutura do composto 118b , com as atribuições dos deslocamentos químicos dos hidrogênios, de acordo com as absorções do espectro de RMN ¹ H	38

1. Introdução

A *Chelidonium majus*¹ é uma planta nativa da Europa e Ásia ocidental.² Esta é a planta da família Papavaracea atualmente mais estudada. Isso se justifica pela variedade de alcalóides que podem ser isolados da mesma, conforme exemplo mostrado na figura 1.

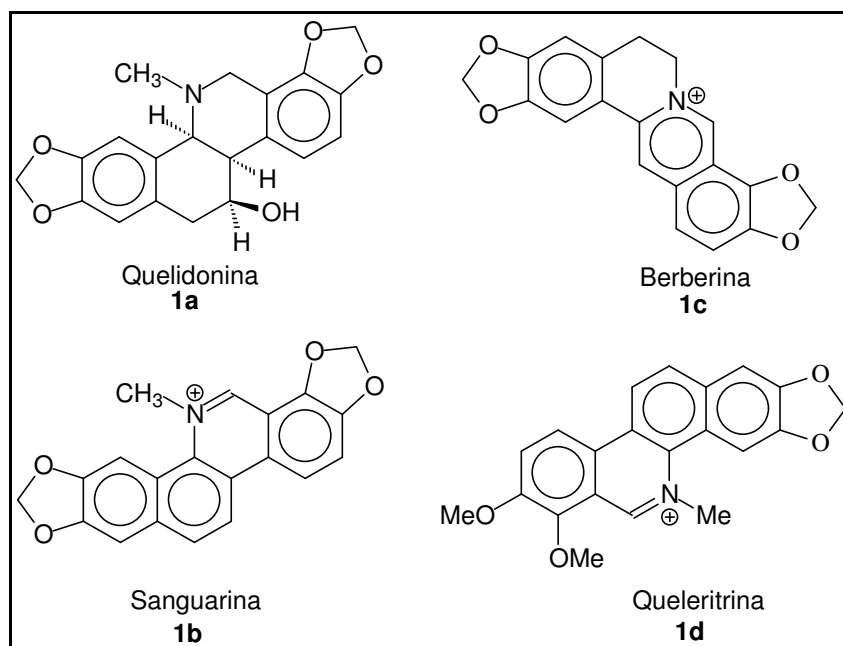


FIGURA 1 – Exemplos de alcalóides obtidos a partir de plantas da família Papavaracea

Estas moléculas apresentam significativa atividade biológica e estão distribuídas de forma heterogênea na planta.³ A disponibilidade desses e outros compostos nessa planta justifica a sua utilização para fins medicinais.⁴ Comercialmente, esta é vendida sob a forma de extratos,⁵ obtidos de acordo com os procedimentos descritos em várias farmacopéias européias, sendo utilizados, posteriormente, no tratamento de várias doenças.⁶ Os chineses foram um dos primeiros povos a fazerem uso desse fitoterápico e acumularam, ao longo do tempo, um grande conhecimento a respeito dos constituintes

¹ Probst, J. M.; *Ann. Pharm.* **1839**, 29,113.

² Colombo, M. L.; Bosisio, E.; *Pharmacol. Res.* **1996**, 33, 127.

³ a) Hegnauer, R.; *Chemotaxonomie der Pflanzen* **1969**, 5, 264. b) Tomi, F.; Colombo, M. L.; *Phytochemistry* **1995**, 40, 37.

⁴ Paris R. R.; Moysse, H.; *Précis de Matière Médicale* **1967**, 2, 207.

⁵ Colombo, M. L.; Bosisio, E.; *Pharm. Res.* **1996**, 33, 127.

químicos e aplicações farmacológicas da *Chelidonium majus*.⁷ Dentre as aplicações farmacológicas, pode-se citar a ação anti-microbiana da sanguarina **1b** e a atividade anti-câncer da quelidonina **1a**.⁸ Dentre os constituintes químicos, este último tem sido amplamente estudado. Esta molécula foi isolada pela primeira vez no ano de 1839 e tornou-se o primeiro alcalóide benzofenantridínico a ter sua estrutura elucidada.⁹ Ambos os enantiômeros,¹⁰ assim como a mistura racêmica,¹¹ podem ser obtidos de diferentes plantas da família Papaveraceae. Sua estrutura e configuração relativa foi deduzida com base em evidências químicas¹², raio-X¹³ e RMN ¹H.¹⁴

Em plantas da família *Papavaraceae*, a quelidonina é encontrada principalmente nas raízes (376 mg/100 g).¹⁵ Essa molécula apresenta grande interesse farmacológico em virtude de sua significativa atividade anti-câncer.¹⁶ Um exemplo da aplicação tecnológica desse alcalóide está associado ao desenvolvimento do Ulkrain, uma molécula semi-sintética, obtida a partir de três moléculas da quelidonina (figura 2).

⁶ Fulde, G.; Wichtl, M.; *Deutsche Apotheker Zeitung* **1994**, *135*, 1031.

⁷ Niu, C.; He, L.; *Zhongguo Yaoxue Zazhi* **1994**, *29*, 138.

⁸ a) Tan, G. T.; Pezzuto, J.; Kinghorn, A. D.; *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 143. b) Boegge, S. C.; Kesper, S.; Verspohl, E. J.; Nahrstedt, A.; *Planta Med.* **1996**, *62*, 173. c) Hiller, K. O.; Ghorbani, M.; Schilcher, H.; *Planta Med.* **1998**, *64*, 758. d) Kery, A.; Horvath, J.; Nasz, I.; Verzar-Petri, G.; Kulcsar G.; Dan, P.; *Acta Pharm.* **1987**, *57*, 19. e) Kokoska, L.; Polesny, Z.; Rada, V.; Nepovim.; A.; Vanek, T.; *J. Ethnopharm.* **2002**, *82*, 51. f) Lenfeld, J.; Kroutil, M.; Marsalek, E.; Slavik, J.; Preninger, V.; Simanek, V.; *Planta Med.* **1981**, *43*, 161. g) Mahady, G. B.; Pendland, S. L.; Stoia, A.; Chadwick, L. R.; *Phytother Res.* **2003**, *17*, 217. h) Hejtmanikova, N.; Walterova, D.; Preininger, V.; *Planta Med.* **1981**, *43*, 161. i) Vahlensieck, U.; Hahn, R.; Winterhoff, H.; Gumbinger, H. G.; Nahrstedt, A.; Kemper, F. H.; *Planta Med.* **1995**, *61*, 267.

⁹ a) von Bruchhausen, F.; Bersch, H. W.; *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 2520. b) Späth, E.; Kuffner, F.; *Chem. Ber.* **1931**, *64*, 370. c) Bersch, H. W.; *Arch. Pharm.* **1958**, *291*, 491. c) Chen, C. -Y.; MacLean, D. B.; *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 3001. d) Naruto, S.; Arakawa, S.; Haneko, H.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1705.

¹⁰ a) Slavik, J.; Slaviková, L. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1957**, *22*, 279. b) *Ibid.*, **1959**, *24*, 3141.

¹¹ a) Schlotterbeck, J. O.; Watkins, H. C.; *Chem. Ber.* **1902**, *35*, 7. b) Slavik, J.; Slaviková, L.; Brabenec, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1965**, *30*, 3697. c) Slaviková, L. *ibid.*, **1968**, *33*, 635.

¹² Bruchhausen, F.; Bersch, H. W.; *Chem. Ber.* **1931**, *63*, 2520.

¹³ a) Kamigauchi, M.; Miyamoto, Y.; Iwasa, K.; Sugiura, M.; Nishijo, Z.; Takao, N.; Ishida, T.; I. Yasuko.; Inove, M.; *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 2171. b) Takao, N.; Bessho, N.; Kamigauchi, M.; Iwasa, K.; Tomida, K.; Fujiwara, T.; Fuji, S.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *6*, 495.

¹⁴ a) Bersh, J.; *Arch. Pharm.* **1958**, *291*, 491. b) Snatzeke, G.; Hrbek, J.; Hruban, L.; *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5013.

¹⁵ Sarkozi, G.; Janicsa, L.; Kursinszki, A.; *Chromatographia* **2006**, *63*, S81.

¹⁶ a) Cushman, M.; Choong, T.; Valko, J. T.; Koleck, M. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5067. b) Cushman, M.; Choong, T.; Valko, J. T.; Koleck, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3845. c) Gansauge, S.; Ramadami, M.; Gansauge, S.; *Gastroenterology* **2001**, *120*, 3135. d) Hiller, K.; Ghorbani M.; Schilcher H.; *Planta Med.* **1998**, *64*, 758. e) Martin, G.; Guitian, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5907. f) Kemeny-Beke, A.; Aradi, J.; Damjanovich, J.; *Cancer Lett.* **2006**, *237*, 67. g) Joubert, A.; Lottering, M. L.; Panzer, A.; *Biomedical Research-Tokyo* **2004**, *25*, 27.

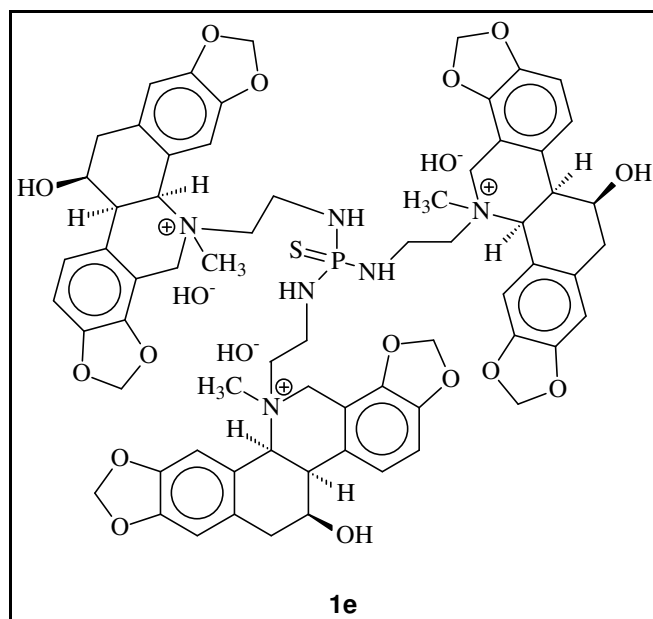
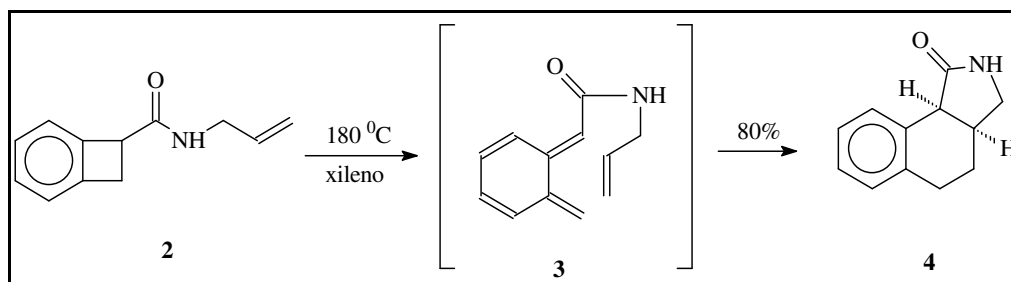


FIGURA 2 - Estrutura do composto semi-sintético Ulkain

A literatura descreveu o sucesso da aplicação desse composto como uma droga quimioterápica, destacando-se que o diferencial dessa molécula é a sua seletividade tóxica para as células malignas e a ausência de efeito colateral grave.¹⁷

Apesar do interesse farmacológico da quelidonina, poucos esforços foram direcionados na síntese total desta molécula, sendo sua primeira síntese descrita em 1971.¹⁸ A etapa-chave desta síntese baseou-se na preparação estereosseletiva de sistemas heterocíclicos através do rearranjo térmico de benzociclobuteno (esquema 1). Neste caso, a preparação da lactama **4** envolveu a formação do intermediário **3** que, por meio de uma reação de cicloadição [4+2] intramolecular, levou à formação desse produto.

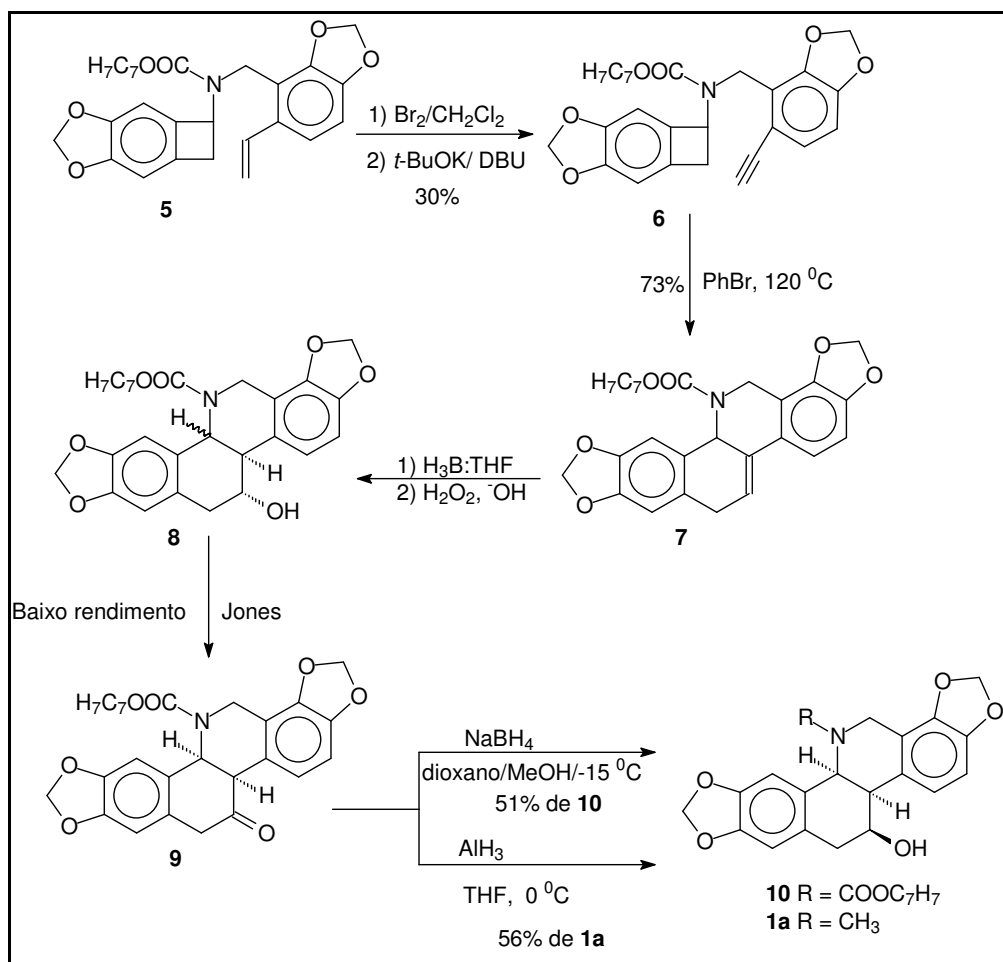


ESQUEMA 1

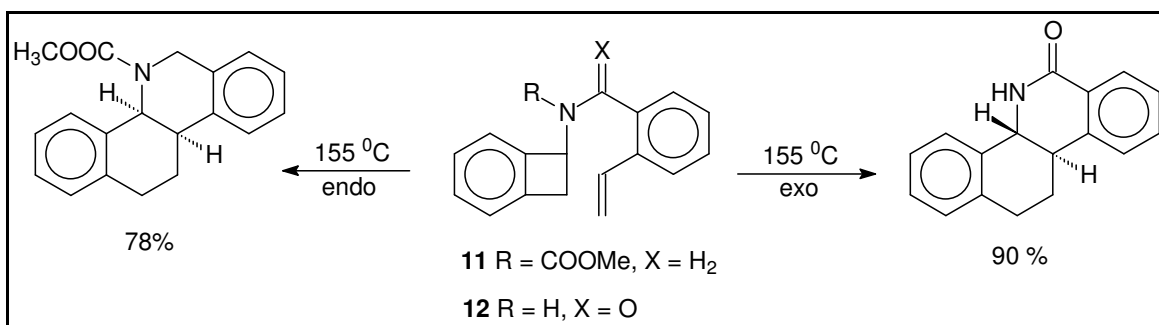
¹⁷ (a) Danysz A.; Kokoschinegg, M.; *F. Clin. Res.* **1992**, *18*, 39. b) Panzer, A.; *Cancer Lett.* **2000**, *160*, 237.

¹⁸ Oppolzer, W.; Keller, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3836.

Na aplicação desta metodologia na síntese da quelidonina, o composto **6** foi transformado em **7**, que segundo os autores envolveria uma reação de Diels-Alder intramolecular entre um intermediário *o*-quinodimetano e uma ligação tripla (esquema 2).

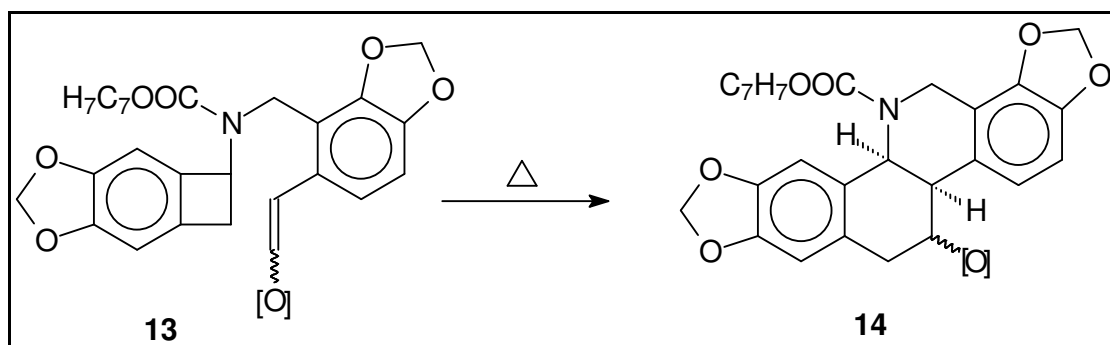


De acordo com os autores, os baixos rendimentos obtidos nas transformações de **5** em **6** e de **7** em **8** inviabilizavam esta rota sintética, embora os mesmos não tenham sido citados no artigo. Outro aspecto descrito como relevante nesta seqüência de síntese é a ausência de estereosseletividade na conversão de **7** em **8**. Este problema foi contornado aplicando uma etapa de cicloadição sob controle conformacional, onde se esperava que o carbamato **11** levasse seletivamente ao estereoisômero *cis* via uma cicloadição *endo*, por outro lado a lactama **12** levaria ao aduto *exo* (esquema 3).



ESQUEMA 3

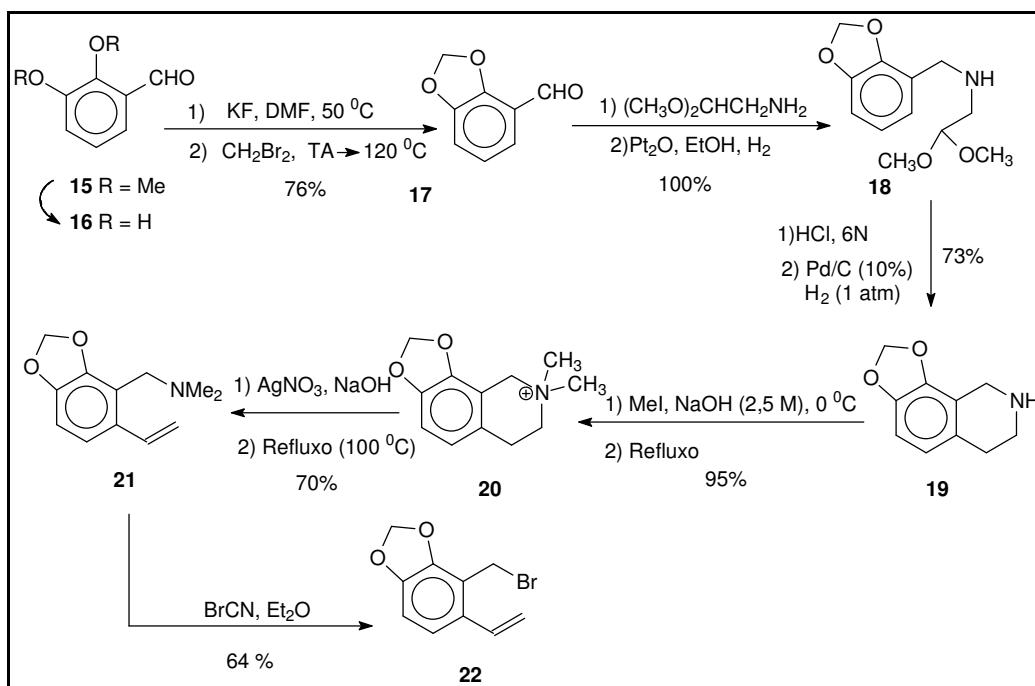
De posse dos resultados acima, Oppolzer *et al.*¹⁹ descreveram uma rota sintética cuja etapa central é mostrada abaixo (esquema 4).



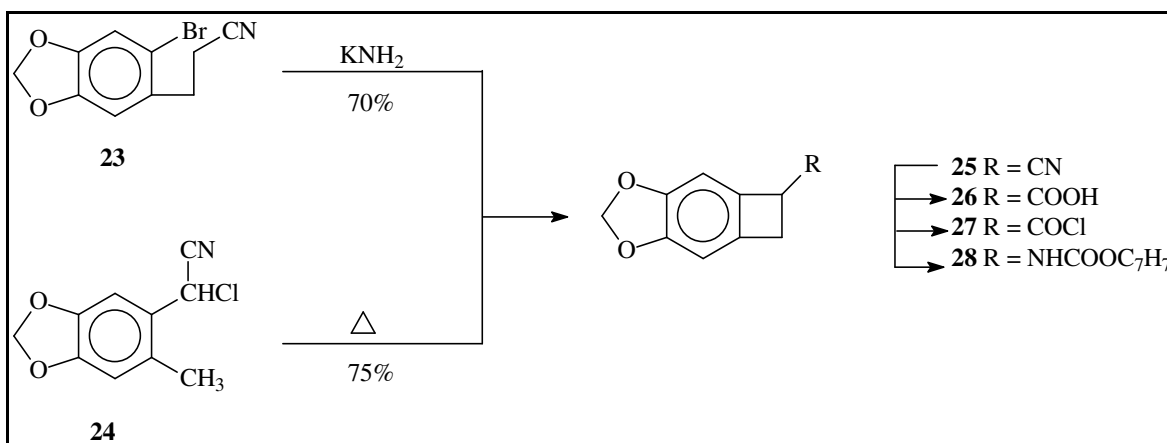
ESQUEMA 4

Nota-se, nesse caso, que ao invés de uma tripla ligação utilizou-se uma olefina funcionalizada com oxigênio. Com esta rota, obteve-se a (±) quelidonina com 100% de estereosseletividade. Para potencializar a etapa descrita no esquema 4, os esforços iniciais direcionaram-se na construção dos intermediários **22** e **28** (esquemas 5 e 6).

¹⁹ Oppolzer, W.; Robbiani, C.; *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1119.

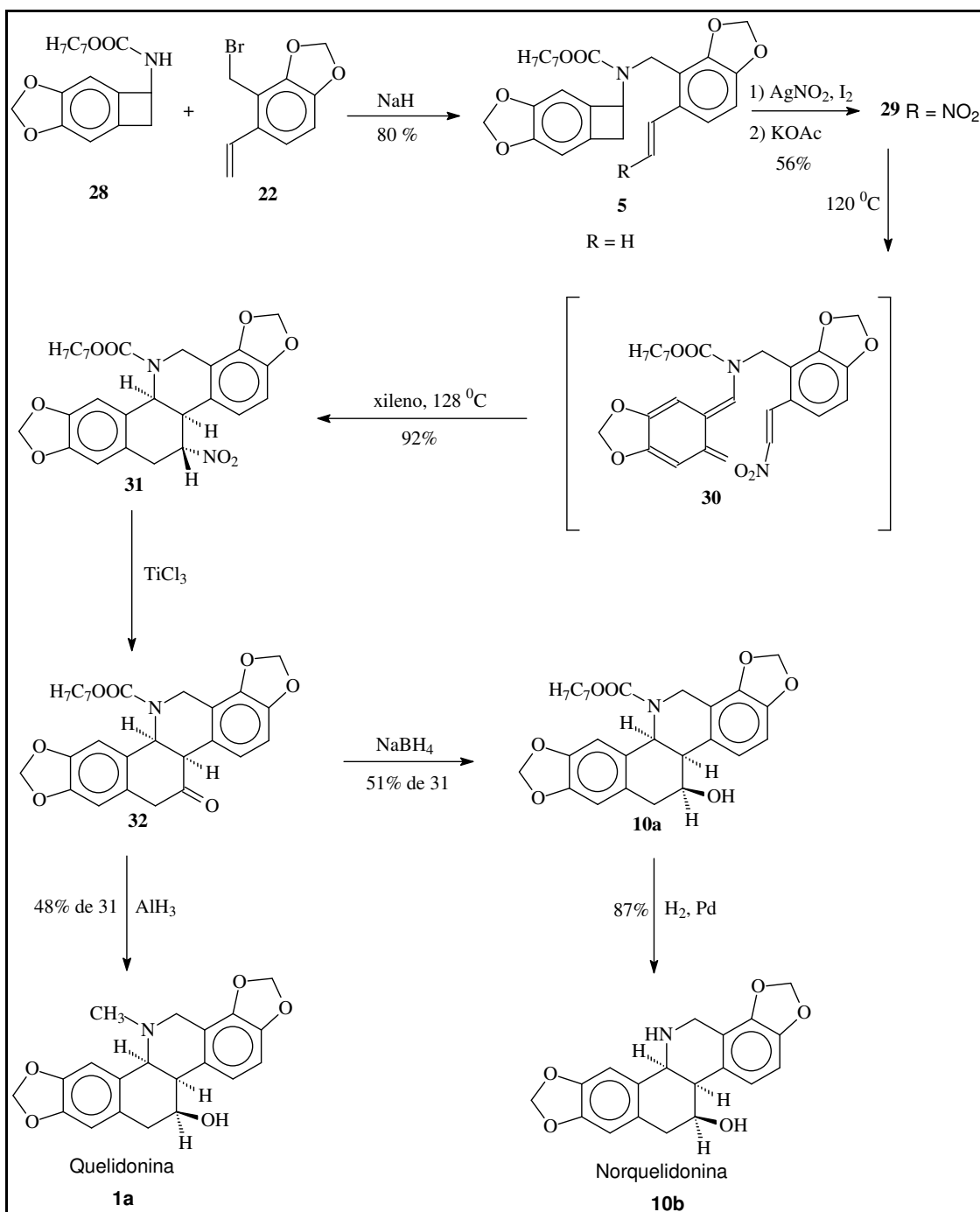


ESQUEMA 5



ESQUEMA 6

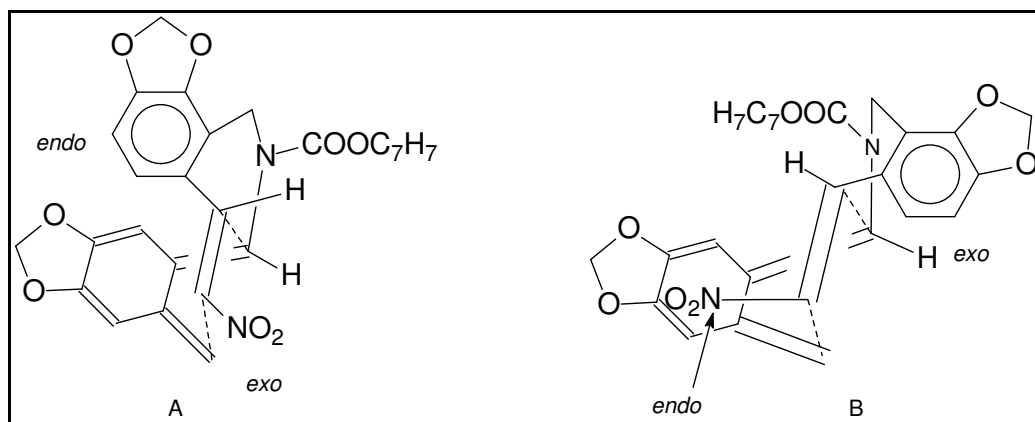
De posse dos intermediários **22** e **28**, o estireno **5** foi sintetizado e posteriormente convertido na quelidonina e norquelidonina (esquema 7).



ESQUEMA 7

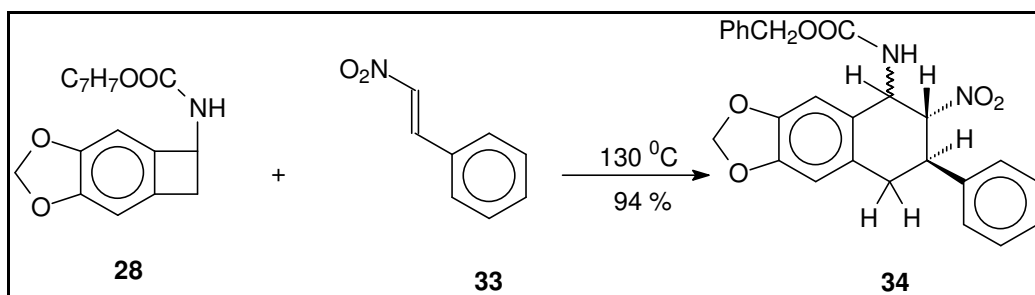
Os autores descreveram que o alto controle regioquímico alcançado e a ausência de produtos derivados de um hipotético (*Z*)-quinodimetano são consistentes com uma reação de cicloadição intramolecular irreversível do intermediário (*E*)-quinodimetano **30**. Acredita-se que uma forte preferência pelo

estado de transição **A** (*exo*-NO₂) sobre o estado de transição **B** (*endo*-NO₂) seja responsável pelo controle da estereosseletividade (esquema 8).



ESQUEMA 8

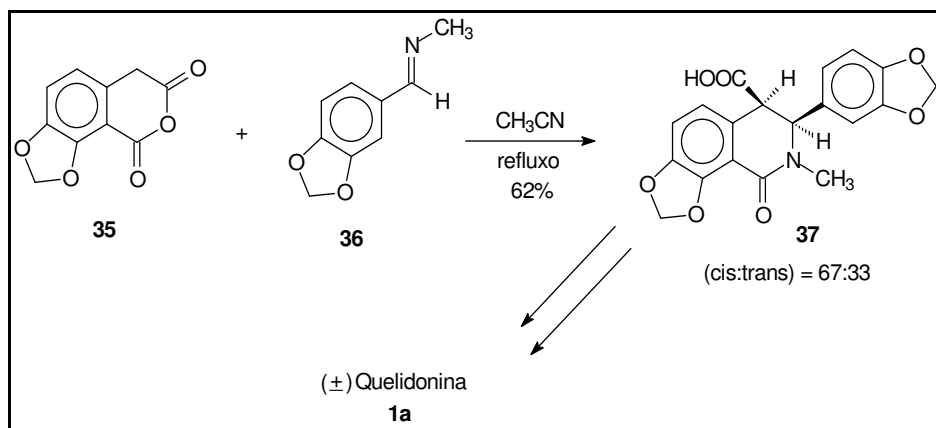
Entretanto, Oppolzer *et al.*¹⁹ descreveram que estes resultados contrastaram com a adição térmica do benzociclobutenilcarbamato **28** com ω -nitroestireno **33**, onde a adição bimolecular ocorreu em direção oposta, obtendo-se uma mistura diastereomérica de **34**, na proporção de 2:1 (esquema 9).



ESQUEMA 9

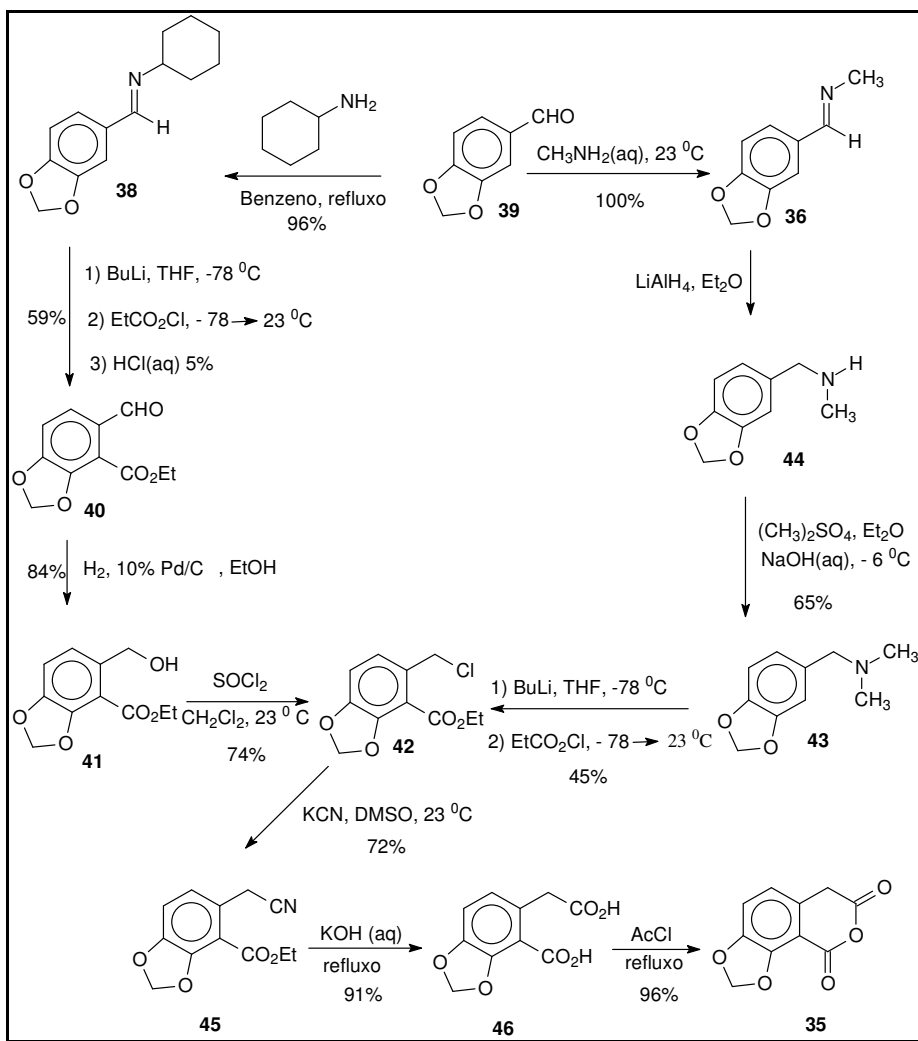
Depois deste trabalho, poucas publicações surgiram descrevendo a síntese total desta molécula, sendo que estas sínteses geralmente ocorrem via reações de cicloadição e todas racêmicas. Cushman *et al.*²⁰ propuseram a segunda síntese total deste alcalóide. A metodologia sintética teve como etapa-chave a condensação do anidrido **35** com a base de Schiff **36**, levando-se à isoquinolona **37**, que posteriormente foi convertida na quelidonina racêmica (esquema 10).

²⁰ Cushman, M.; Choong, T.-C.; Valko, J. T.; Koleck, M. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5065.



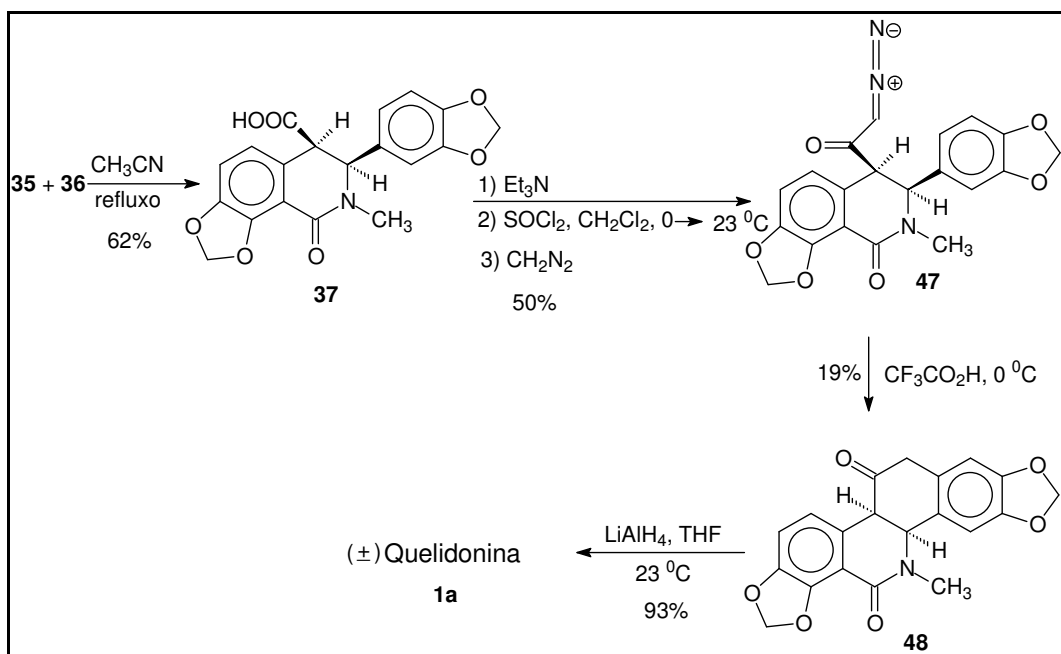
ESQUEMA 10

O anidrido **35** foi obtido por duas vias sintéticas diferentes, a partir do piperonal **39**, ambas em sete etapas. A síntese desta molécula está descrita abaixo (esquema 11).



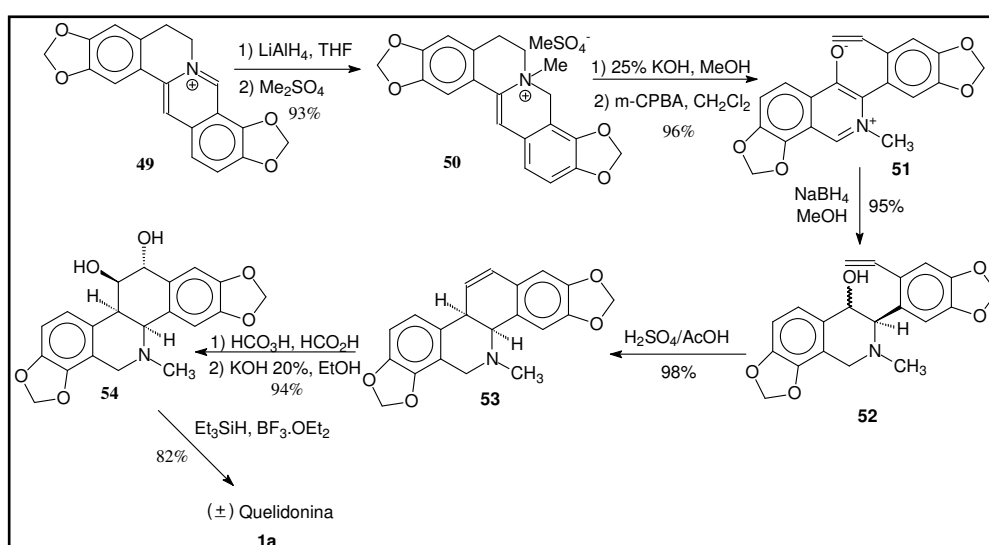
ESQUEMA 11

Nesta rota sintética, a condensação do anidrido **35** com a base de Schiff **36** desempenhou o papel de etapa chave na síntese da quelidonina (esquema 12). A baixa estereosseletividade desta etapa restringe parcialmente sua aplicação na síntese, uma vez que a reação de condensação entre **35** e **36** leva à formação de uma mistura diastereomérica de isoquinolonas (**67% cis**; **33% trans**). Outro aspecto a ser considerado é que o diastereômero **37** (*cis*) é termodinamicamente menos estável, podendo-se interconverter no isômero *trans*.



ESQUEMA 12

Em 1986, Hanaoka *et al.*²¹ descreveram uma nova metodologia de síntese para esta substância (esquema 13). Nessa rota de síntese, os autores partiram da coptisina **49**, como precursor da quelidonina. Assim como a quelidonina, esse alcalóide também é encontrado em plantas da família *Papavaracea*, sendo usualmente encontrado em concentrações superiores (509 mg/100 g nas folhas; 970 mg/100 g nas raízes) às encontradas para quelidonina, justificando, dessa forma, a sua utilização como matéria-prima para a síntese desse último. Paralelamente, deve-se destacar que todas as etapas de síntese, excetuando-se a última, foram obtidas em rendimentos superiores a 90%.



ESQUEMA 13

Uma aparente limitação dessa síntese estaria associado a etapa de redução de **51**, a qual levou a uma mistura de isômeros (80% *cis*, 15% *trans*). Entretanto, o tratamento de ambos com ácido sulfúrico, em ácido acético, forneceu **53**, que foi então convertido na quelidonina racêmica.

Desde então, nenhuma outra síntese foi descrita para a quelidonina.

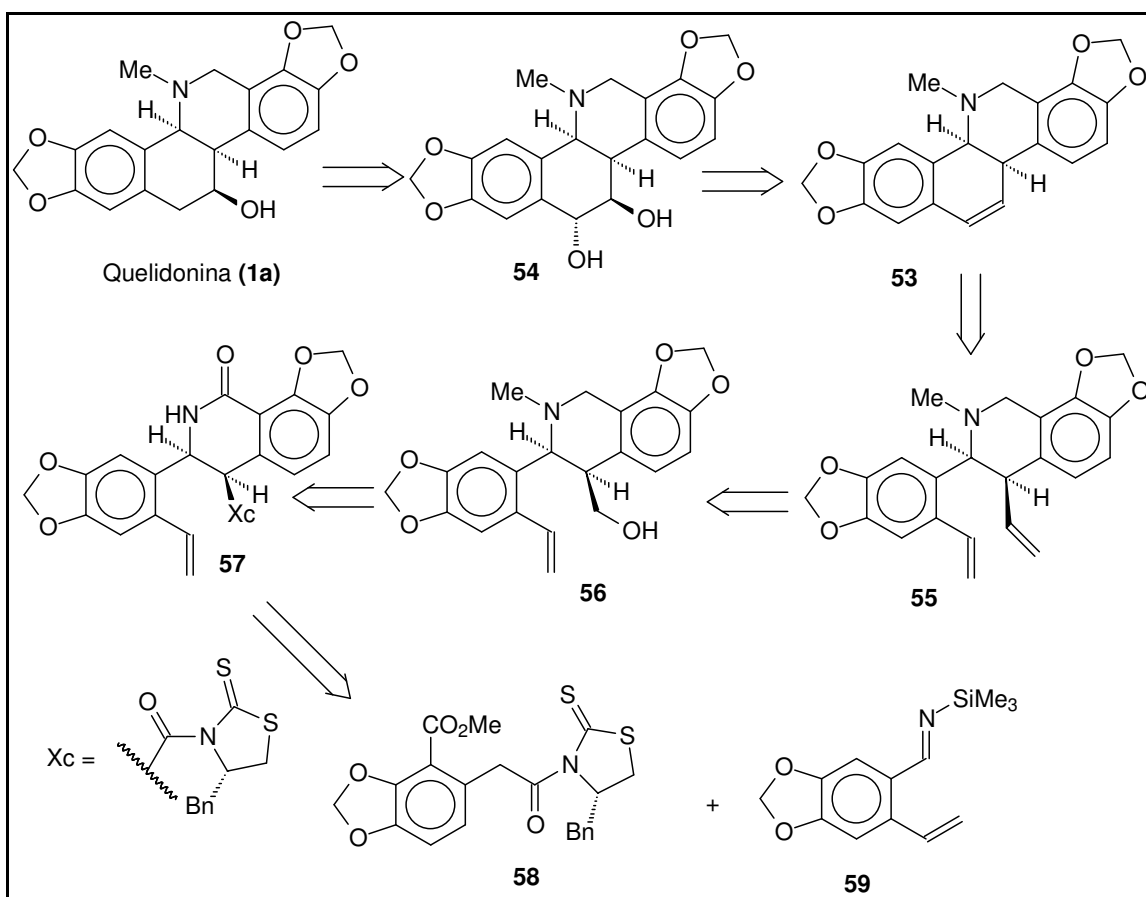
²¹ Hanaoka, M.; Yoshida, S.; Annen, M.; Mukai, C. *Chem. Lett.* **1986**, 739.

2. Objetivos

Levando-se em consideração a importância farmacológica da quelidonina e a limitação de metodologias sintéticas que descrevam um efetivo controle estereoquímico das etapas de síntese, nosso trabalho visou a desenvolver uma nova metodologia para a síntese estereosseletiva desse alcalóide, a partir de intermediários formados sob condições de rígido controle estereoquímico, utilizando-se como etapa-chave de síntese uma reação do tipo aza-aldol estereosseletiva.

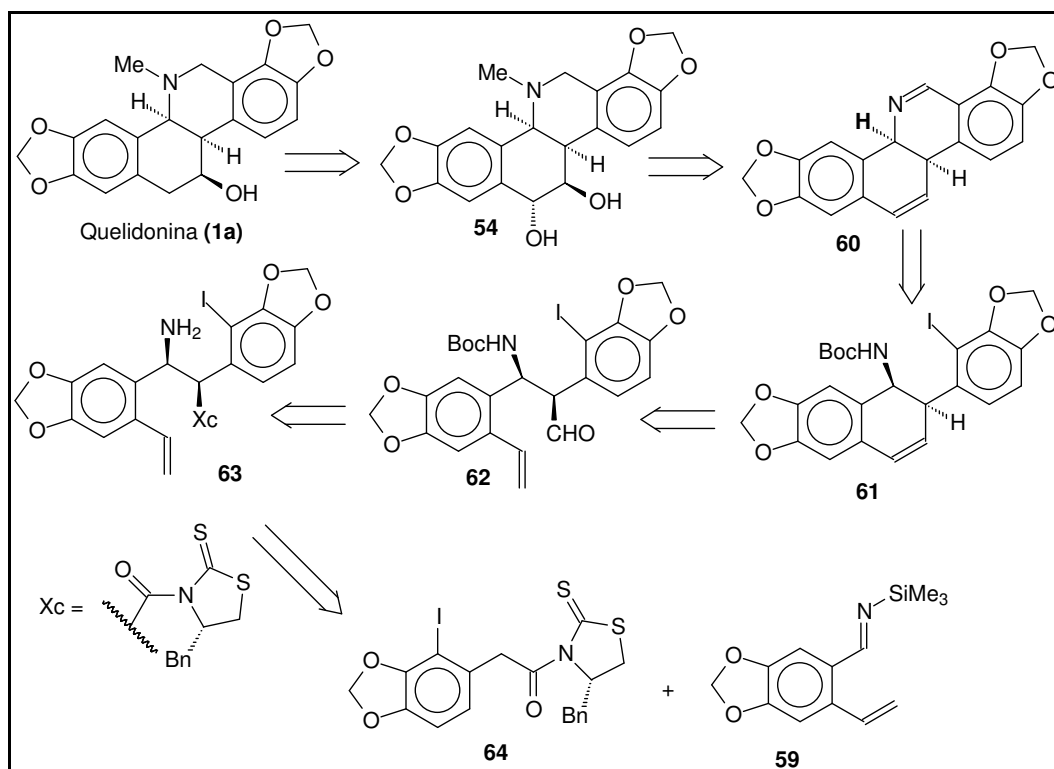
3. Metodologias Planejadas

Em nossa proposta sintética, a obtenção da quelidonina foi baseada, em um primeiro momento, na análise retrossintética abaixo apresentada (esquema 14), com os compostos de partida **58** e **59**. Estes produtos são importantes uma vez que o acoplamento entre ambos via condensação do tipo aza-aldol, poderá ser determinante na obtenção do alcalóide **1a**.



ESQUEMA 14

Uma segunda rota sintética para a síntese da quelidonina, análoga à metodologia acima, foi idealizada por uma outra análise retróssintética ilustrada no esquema 15.



ESQUEMA 15

As reações aza-aldol entre **58** e **59** e **64** e **59** são corroboradas pelos resultados da reação de *N*-aciltiazolidintionas com aldeídos descritos por Crimmins *et al.*²² Neste caso, esta metodologia poderá ser adaptada à utilização da sililimina **59**. Paralelamente, a literatura já relatou com sucesso a síntese de β-lactamas a partir da adição de enolatos de lítio e titânio a sililiminas.²³

3.1. Aplicação de Enolatos de Titânio em Reações Aza-Aldol Estereosseletivas

A adição aldólica mediada por auxiliares quirais é um dos mais importantes métodos para formação de ligação C-C assimétrica.²⁴ Crimmins e

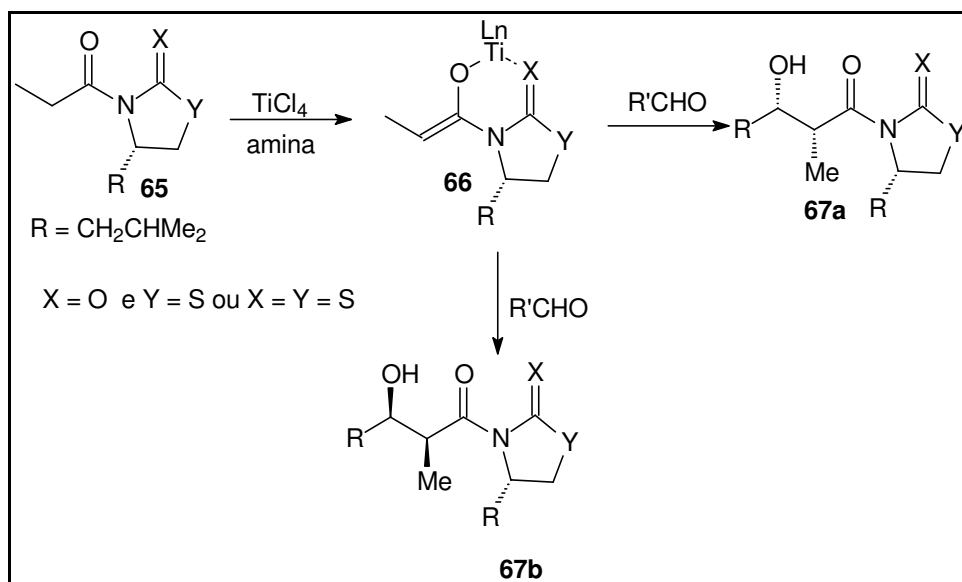
²² Crimmins, M. T.; King, W. B.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.

²³ (a) Cainelli, G.; Giacomini, D.; Panuzio, M.; Martelli, G.; Spunta, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5369. (b) Abrahams, I.; Motevalli, M.; Robinson, A. J.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12755.

²⁴ (a) Arya, P.; Qin, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917. (b) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 3. (c) Ager, D. J.; Prakash, I.; Chaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835.

colaboradores²² deram importante contribuição para a metodologia de reações aldólicas assimétricas desenvolvidas por Evans.²⁵ Eles descreveram o aumento da seletividade nas reações de condensação aldólica utilizando-se enolatos de titânio de *N*-aciloxazolidinonas. Em seu artigo, os autores estenderam esta técnica para reações assimétricas de enolatos de titânio obtidos a partir de *N*-aciloxazolidinonas e *N*-aciltiazolidinonas, complementando desta forma a metodologia de Evans.

Uma característica importante destas reações é a possibilidade de obterem-se dois produtos nos quais os grupos ligados aos carbonos assimétricos possuem configuração relativa *syn* (esquema 16).

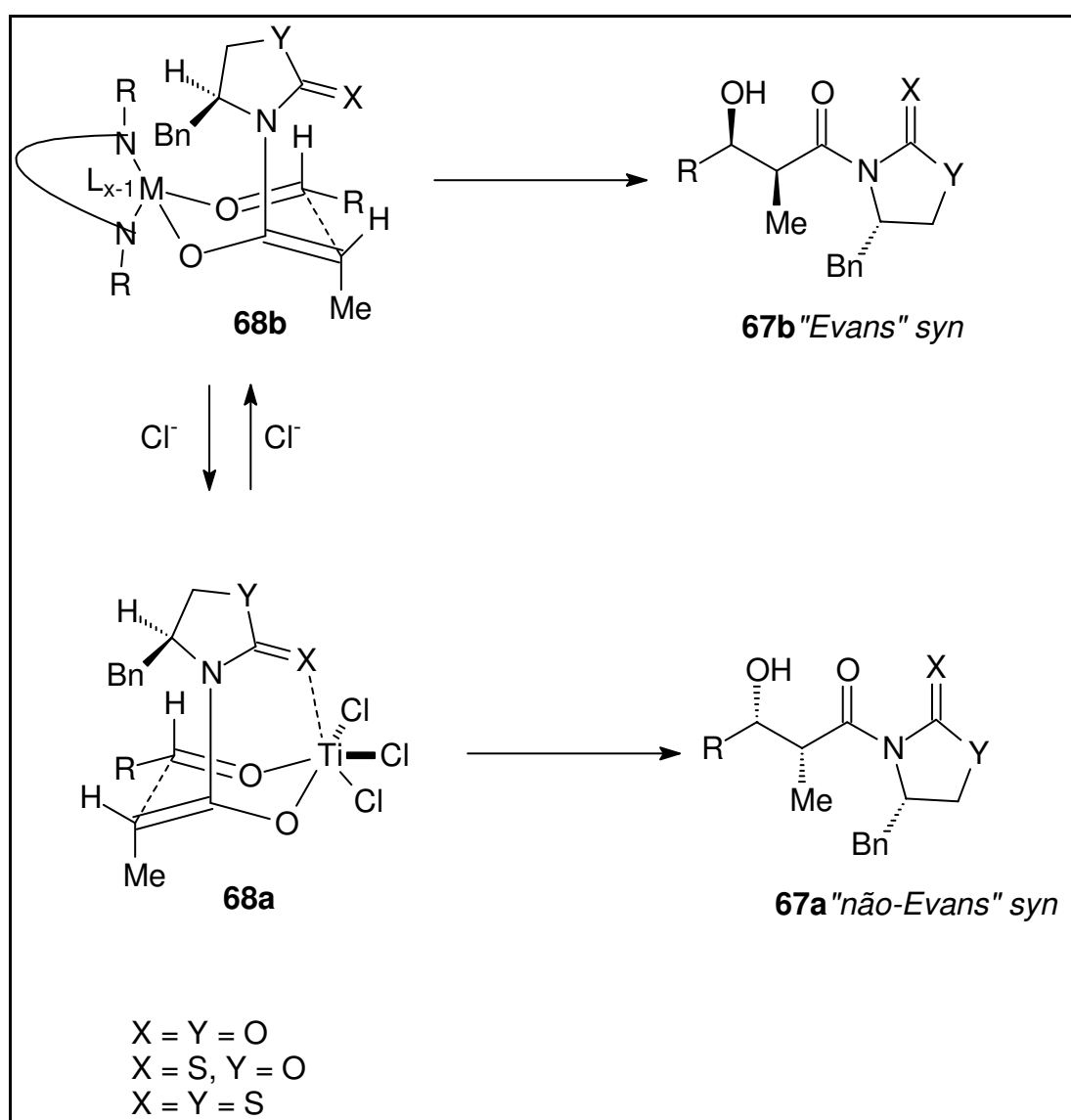


ESQUEMA 16

Nas condições reacionais empregadas, representadas no esquema anterior, a formação do enolato de titânio **66** da *N*-aciltiazolidinona **65** se deu na presença de 2,5 equivalentes de tetrametiletilenodiamina (TMEDA) e 1,1 equivalente de TiCl_4 . A posterior adição de 1,1 equivalente de aldeído forneceu o produto **67b** (*Evans syn*), com excelente seletividade em todos os casos. No esquema 16, a reação também foi investigada utilizando-se (-)-esparteína ao invés de TMEDA, conseguindo nestes casos aumentar o rendimento da reação, com manutenção da estereosseletividade. A importância sintética desta

²⁵ a) Evans, D.A.; Vogns, D. A., Vogel, E. Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120. b) Evans, D. A., Takacs, J. M., Mcgee, L. R., Ennis, M. D., Mahtre, J., Bartoli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109. c) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23.

metodologia está associada ao fato de que a diastereosseletividade dessas reações mostra-se dependente da estequiometria dos reagentes. Desta forma, visualizamos a possível extensão desta metodologia utilizando sililiminas, pois os resultados de estereosseletividade mostraram que *N*-aciloxazolidinonas, *N*-aciloxazolidintionas, e *N*-aciltiazolidintionas produzem os adutos **67b** (*Evans-syn*), quando os seus respectivos enolatos de titânio são formados na presença de 2 equivalentes de (-)-esparteína. Acredita-se, nesse caso, que o estado de transição **68b** é formado devido à coordenação do segundo equivalente da diamina com o elemento metálico (esquema 17).



ESQUEMA 17

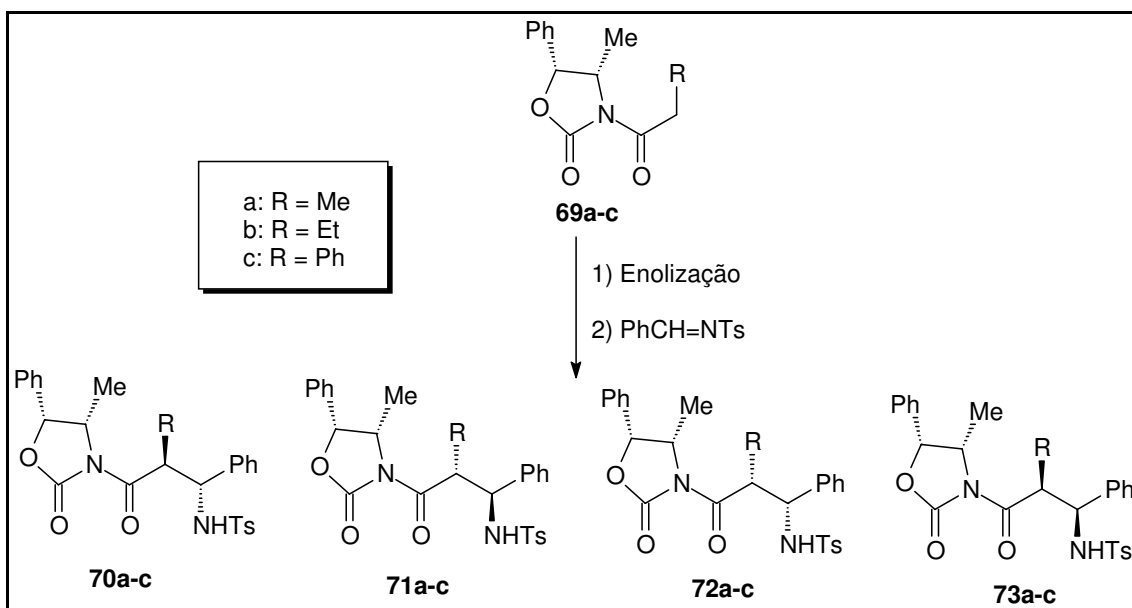
Este estado de transição **68b** é corroborado por resultados experimentais, pois neste caso não há necessidade de utilizar-se o aldeído em excesso (2 equivalentes), uma vez que a esfera de coordenação do titânio será preenchida pela amina ao invés do composto carbonílico. Paralelamente, outras evidências experimentais sugerem que a coordenação de 1 equivalente da diamina com o metal é importante no caso das tiozolidintionas, pois a seletividade facial da reação neste caso é oposta às reações com a adição de um segundo equivalente da diamina, mantendo-se 1 equivalente de tetracloreto de titânio.

A formação do estado de transição quelado e ordenado **68a**, supostamente operante quando os enolatos das tiozolidintionas são formados a partir de 1 equivalente de esparteína e 1 equivalente de tetracloreto de titânio, está associada ao maior caráter nucleofílico do grupo tiocarbonílico das tiozolidintionas em relação aos grupos carbonila da oxazolidinona ou oxazolidintiona, viabilizando a formação de um aduto não-*Evans*. Quando um segundo equivalente de TMEDA ou (-)-esparteína é utilizado, a seletividade inversa é observada, fornecendo o produto **67b** (*Evans syn*) como aduto da reação aldólica, com excelente seletividade. Uma explicação é que a diamina coordena com o titânio desfavorecendo a quelação do grupo tiocarbonila com o metal.

Diante do exposto, a facilidade de controle da diastereosseletividade das reações aldólicas mediadas por auxiliares quirais, descrita por Crimmins,²² torna essa metodologia uma ferramenta poderosa e passível de aplicação em outras reações análogas, onde centros eletrofílicos como sililiminas também poderiam ser utilizados. O sucesso da adequação desse método poderia levar a intermediários com estereoquímica bem definida para aplicação na síntese de alcalóides fenantridínicos.

3.2. Aplicação de Enolatos de Lítio em Reações Aza-Aldol Estereosseletivas

Abrahams et. al.^{23b} descreveram a reação entre enolatos de lítio e titânio de *N*-aciloxazolidinonas e tosil iminas (esquema 18), que analogamente às sililiminas são mais reativas comparadas às iminas tradicionais.



ESQUEMA 18

Os autores descrevem que na enolização da *N*-propioniloxazolidinona **69a**, quando realizada com LDA, a reação de adição leva apenas aos diastereoisômeros **71a** e **72a**. Entretanto, a proporção dos dois estereômeros mostrou-se dependente da temperatura do meio reacional, sendo o primeiro isômero isolado em maior rendimento. Quando se utiliza TiCl_4 ao invés de LDA na enolização, observa-se que a reação promovida pelo ácido de Lewis apresenta melhor diastereosseletividade e maior rendimento. O artigo sugere ainda que essa reação está sujeita a controle termodinâmico, pois em temperaturas elevadas há diferença na proporção de **71a** e **72a**. Deve-se destacar que a *N*-butiriloxazolidinona **69b** foi empregada nas mesmas condições reacionais de **69a** e, analogamente, o produto com estereoquímica relativa *anti* (**71b**) foi obtido preferencialmente ao estereoisômero *syn* (**72b**). Por outro lado, no caso da *N*-fenilacetiloxazolidinona **69c**, o produto principal apresentou configuração *syn* (**72c**), resultado esse que os autores descrevem ocorrer em função de epimerização do produto e não por um estado de transição favorável à formação deste composto.

Justificando a estereosseletividade observada para as reações descritas anteriormente, os autores sugerem que **71a** e **72a** são oriundos de uma reação que se processa pela face *si* do enolato, pois a mesma é menos impedida do que a correspondente face *re*, caso os enolatos possuam geometria *Z* e reajam

por um estado de transição quelado. Estes resultados estariam em acordo com alguns anteriormente descritos na literatura, que descrevem que certas reações aldólicas de enolatos de lítio e titânio derivados da *N*-propioniloxazolidinona **74a** fornecem principalmente produtos oriundos de um estado de transição quelado ao reagirem com benzaldeído.²⁶ Entretanto, vale ressaltar que enolatos de clorotitânio de **74b** têm sido descritos reagir principalmente por um estado de transição não-quelado quando adicionados a aldeídos.²⁷

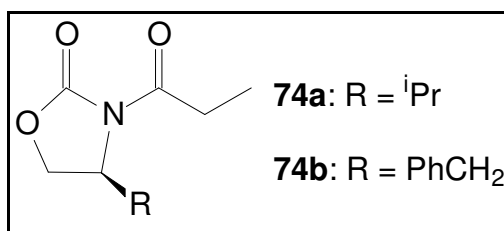
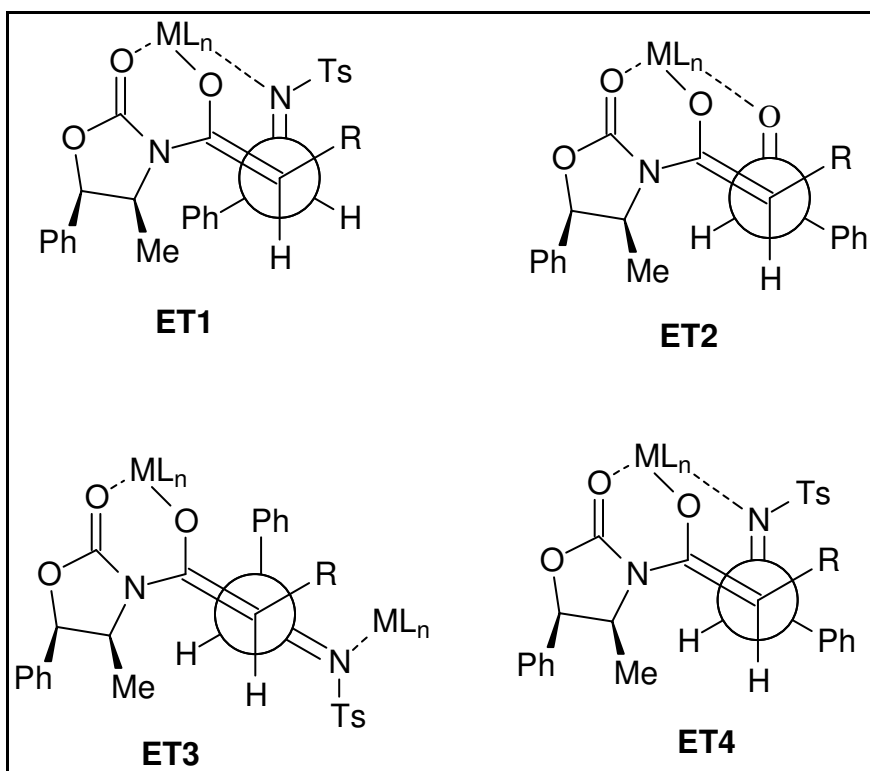


FIGURA 3 – Derivados da *N*-propioniloxazolidinona

Um possível fator que favorece um estado de transição quelado nas reações de enolatos de clorotitânio com iminas está associado ao fato do nitrogênio ser menos eletronegativo do que o oxigênio. Nesse caso, a repulsão dipolo-dipolo da ligação C=N com o grupo acila da imida em um estado de transição cíclico semelhante a **ET1** é menor comparado ao mesmo fenômeno no caso da ligação C=O do aldeído no estado de transição **ET2** (esquema 19). Pode-se considerar também, em virtude da baixa eletrofilicidade relativa de iminas, assim como o efeito estéreo do grupo *N*-tosila, a existência de um estado de transição aberto, semelhante a **ET3**, no qual dois átomos do metal estariam envolvidos, um participando da ativação da imina e o outro quelado aos átomos de oxigênio da imida.

²⁶ Nerz-Stormes, M.; Thorton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.

²⁷ (a) Yan, T-H.; Tan, C-W.; Lee, W-C.; Lo, H-C.; Huang, T-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2613. (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047.

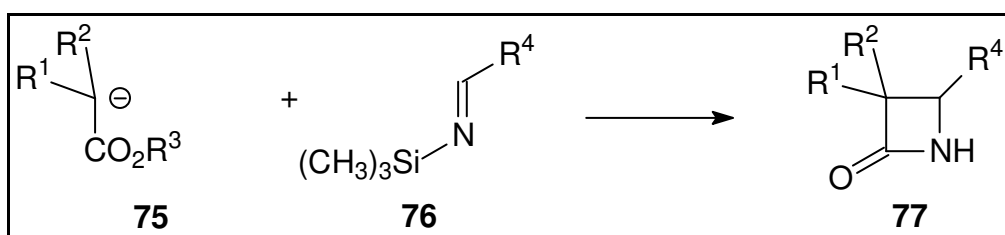


ESQUEMA 19

O produto **71a** (*anti*) seria favorecido sobre o produto **72a** (*syn*) em reações realizadas a baixas temperaturas, tanto induzidas por LDA ou $\text{TiCl}_4\text{-EtN}^i\text{Pr}_2$, indicando uma preferência cinética pela reação na face *si* da imina. A preferência é explicada pela existência do estado de transição **ET1**, análogo aos modelos de Zimmerman-Traxler.²⁸ Deve-se destacar que no estado de transição **ET1** de adição em iminas, o átomo de nitrogênio apresenta um substituinte, o que não acontece no estado de transição **ET2** no qual se utilizam aldeídos. Por isso, no caso das iminas, o grupo toсила ocupa uma posição axial e sofre uma interação 1,3-diaxial com o grupo R. Deve-se considerar também que a configuração *E* da imina fará com que o grupo fenila também vá se colocar na posição axial, aproximando-se do anel da oxazolidinona. Desta forma, pode-se especular sobre a existência de estado de transição alternativo que também leve ao produto **71a**. Acredita-se então que o estado de transição aberto **ET3** possa ser operante nestas reações. Nesse caso, a ligação C=C do enolato e C=N da imina estão *anti* uma em relação à outra. **ET3** tem a vantagem de eliminar as interações 1,3-diaxiais e repulsões dipolo-dipolo entre C-O e C=N presentes em **ET1**.

O estado de transição **ET4** envolve a reação entre a face *si* do enolato com a face *re* da imina e leva ao produto *syn* **72a**. Espera-se que nas reações as iminas apresentem geometria *E*, pois Annunziata et al,²⁹ ao estudarem a isomerização de complexos de iminas com TiCl₄, não detectaram qualquer tipo de isomerização a baixas temperaturas, sugerindo nesses casos que a imina não reagirá por uma geometria *Z*. Esta dificuldade de isomerização sugere que o estado de transição **ET4** não deve ser operante nesse tipo de reação. Por analogia, as sililiminas devem apresentar comportamento semelhante nessas reações.

Cainelli et. al³⁰ também utilizaram sililiminas com sucesso em reações com íons enolatos. Neste caso específico, a síntese visava à obtenção de β-lactamas (esquema 20)



ESQUEMA 20

No caso acima, os enolatos foram obtidos a partir do tratamento dos ésteres correspondentes com LDA. Para os substratos estudados, as lactamas foram obtidas com estereosseletividade *cis*.

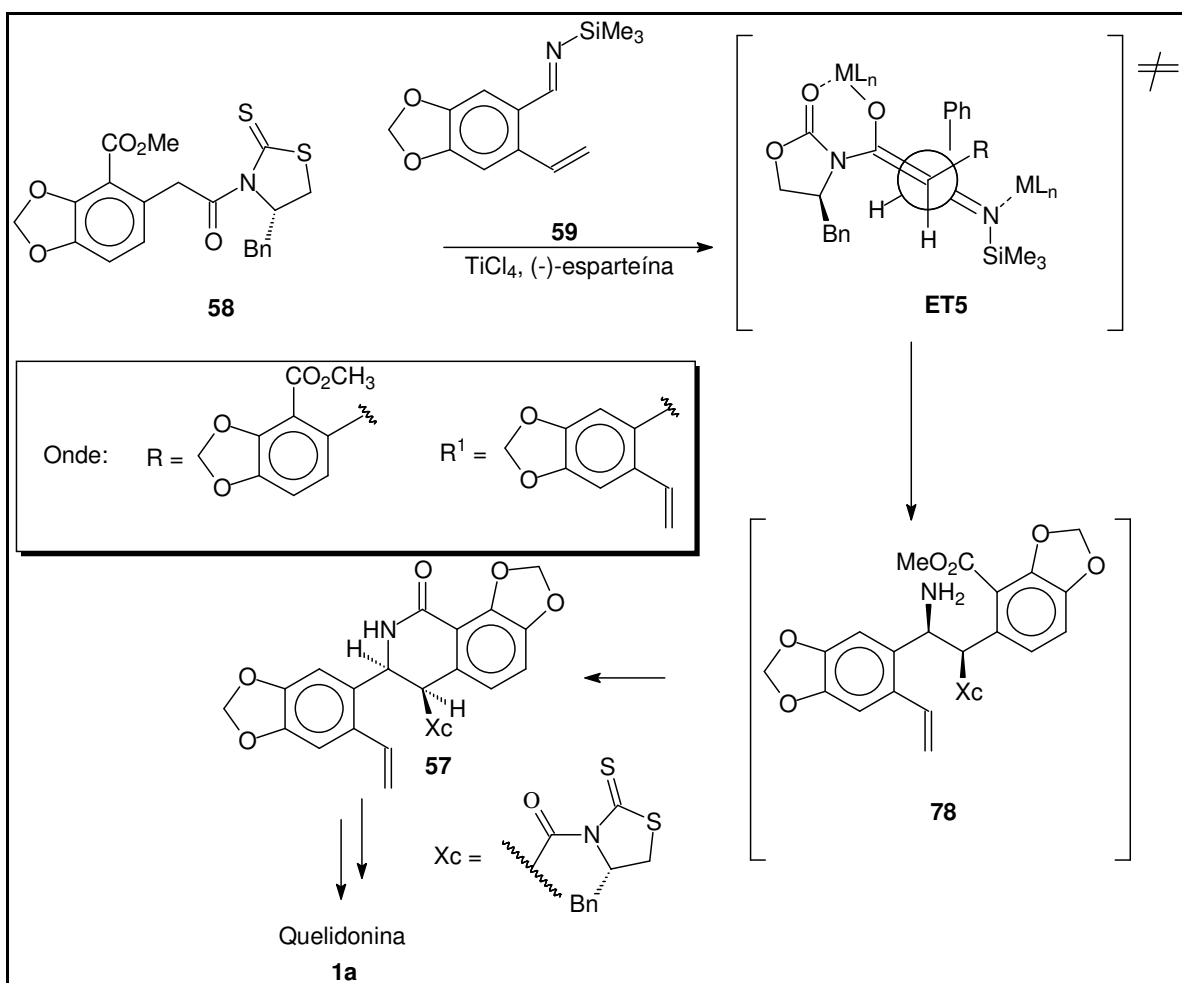
4. Propostas Sintéticas

Diante dos resultados descritos anteriormente, vislumbramos a possibilidade de aplicação da química de enolatos de titânio e lítio na síntese estereosseletiva da quelidonina. Esperava-se, neste caso, que o enolato da tiazotona **58**, na presença da sililimina **59**, reagissem por uma reação tipo aza-aldol, gerando produtos com alta diastereosseletividade (esquema 21).

²⁸ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

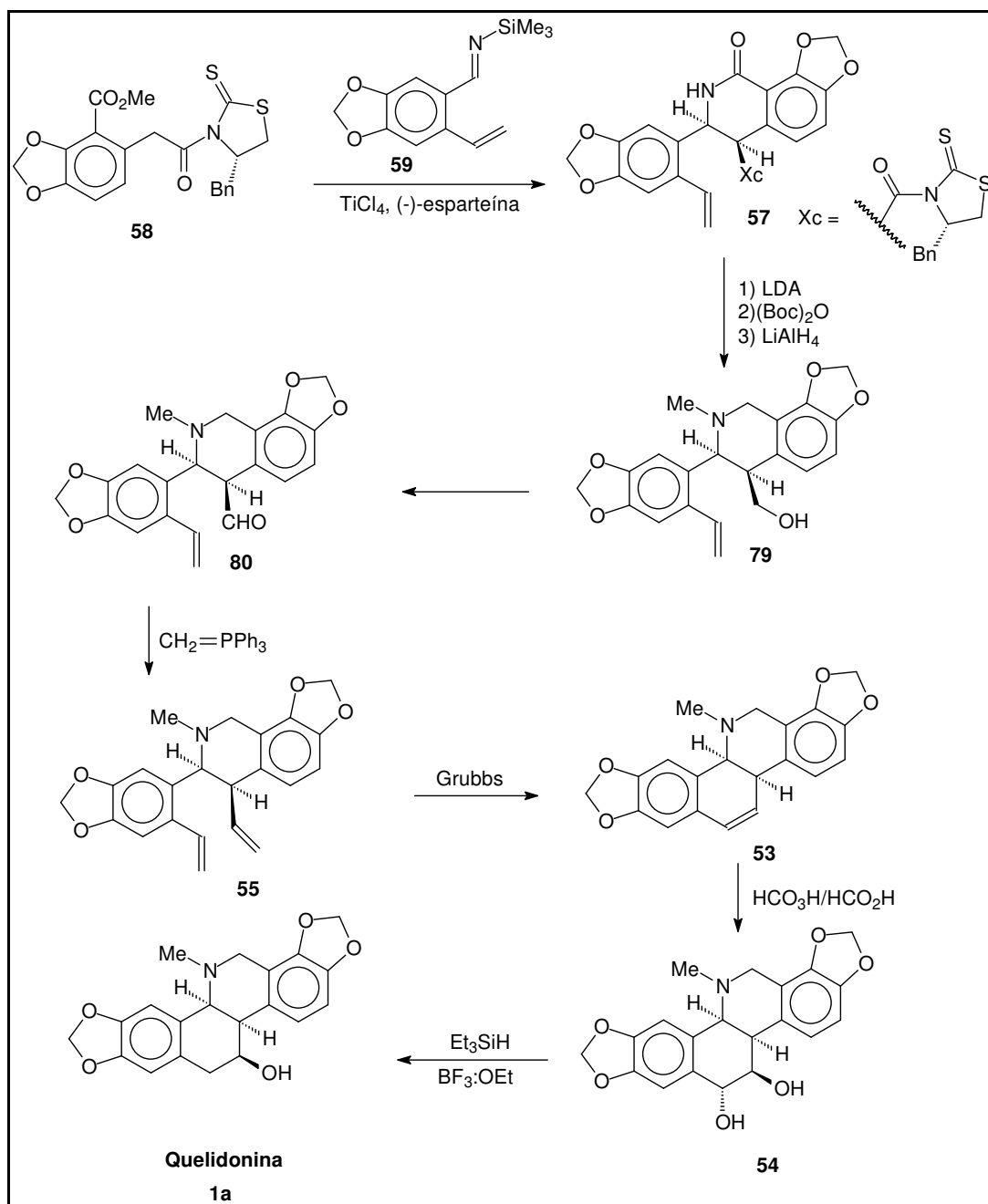
²⁹ Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Ponzini, F.; Raimondi, L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2939.

³⁰ Cainelli, G.; Giacomini, D.; Panunzio, M.; Martelli, G.; Spunta, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5369.



ESQUEMA 21

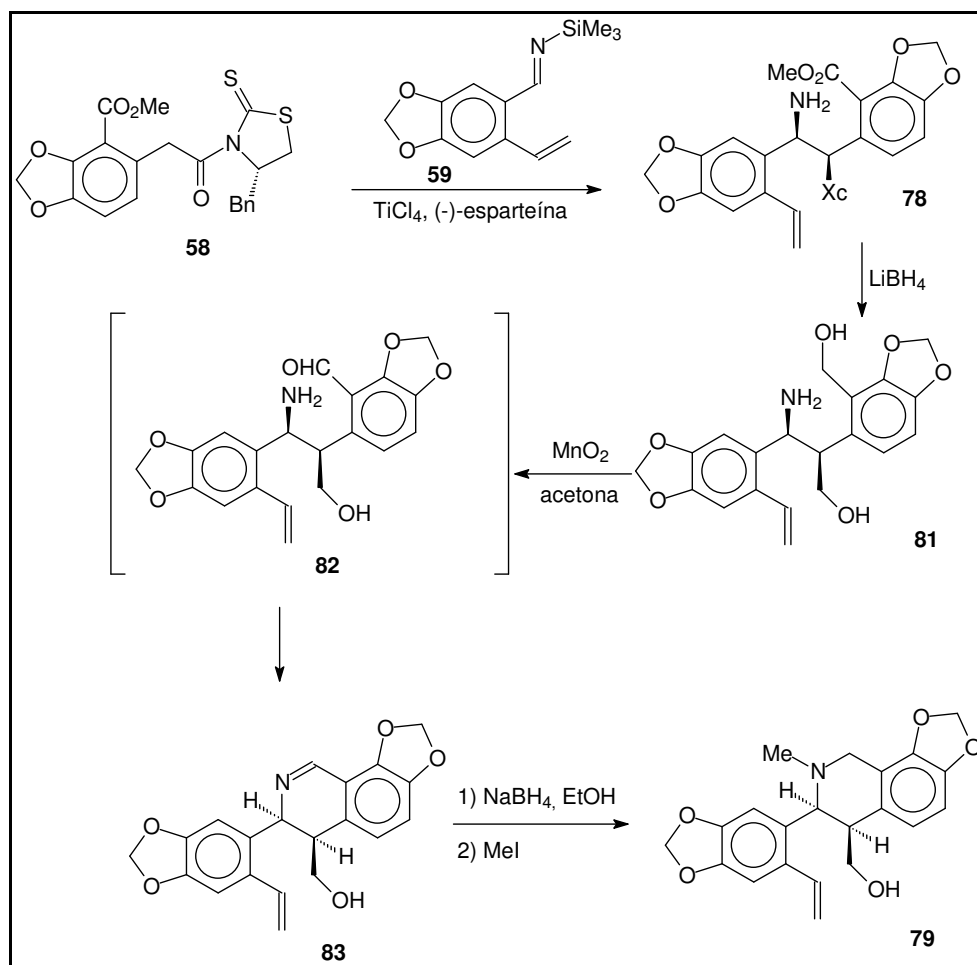
Nestas condições, o intermediário **78**, gerado estereosseletivamente *in situ*, levaria à lactama **57** no próprio meio reacional, em uma reação intramolecular. Esta amida posteriormente seria convertida na quelidonina. A síntese total desse alcalóide deveria ser feita de acordo com a seqüência reacional do esquema 22. Deve-se ressaltar que a obtenção de **53** já consiste na síntese formal do quelidonina, cuja transformação deste composto no alcalóide **1a** encontra-se relatado na literatura.²¹



ESQUEMA 22

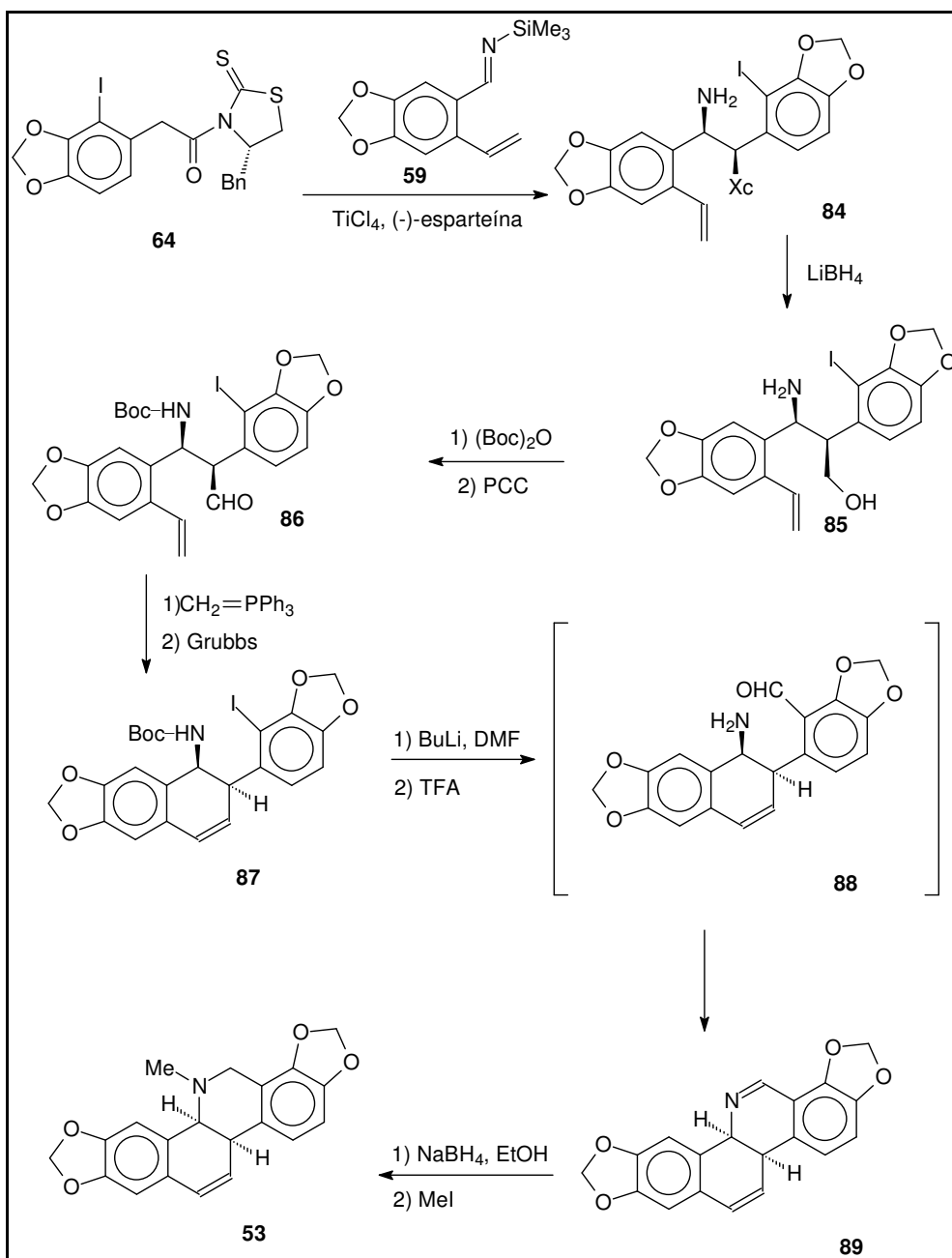
Caso a lactama **57** não fosse formada na etapa de adição aza-aldol, para a síntese da quelidonina aplicaríamos uma outra seqüência reacional, onde a oxidação seletiva do álcool benzílico **81**³¹ seria uma etapa importante para o sucesso da rota sintética (esquema 23).

³¹ Freudenberg, K.; Lehamann, B. *Chem. Ber.* 1960, 93, 1354.



ESQUEMA 23

Paralelamente a esta rota sintética, uma pequena variação estrutural do intermediário **58** para **64**, leva a uma seqüência reacional alternativa que poderia ser empregada na síntese do alcalóide **1** (esquema 24).

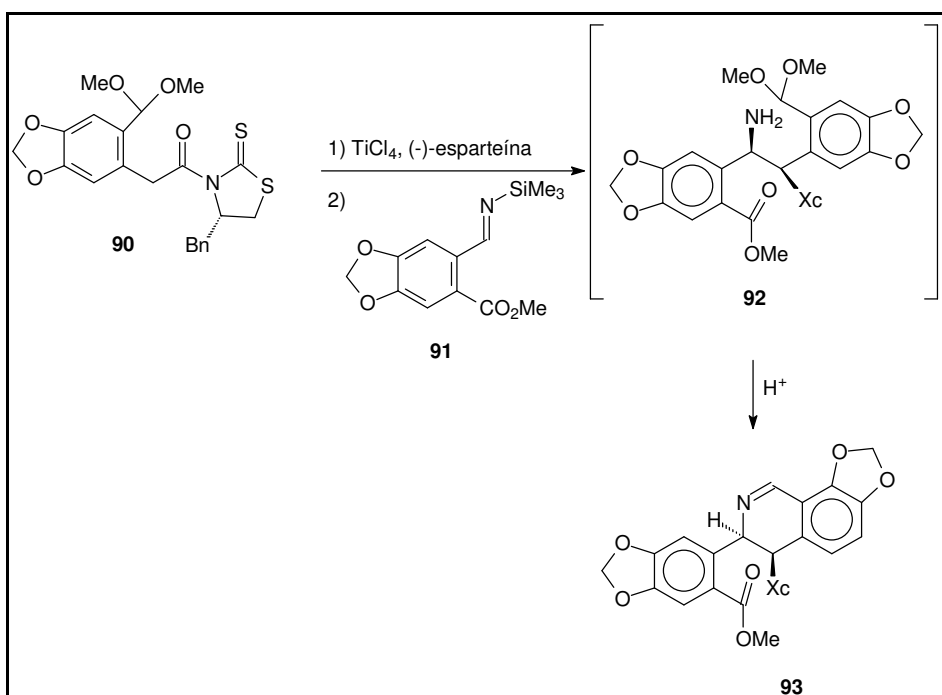


ESQUEMA 24

Analogamente à primeira metodologia, a amina **84** seria obtida por uma reação tipo aza-aldol estereosseletiva. A posterior remoção do auxiliar quiral por redução com LiBH_4 e oxidação do álcool correspondente com PCC levaria ao aldeído **86**. A proteção da amina com anidrido Boc, seguida de reação de Wittig e reação de Grubbs levaria à olefina **87**. O tratamento dessa olefina com butil lítio seguido de DMF e, posteriormente ácido trifluoroacético, por reação intramolecular levaria à imina **89**, cuja posterior redução e metilação levaria à olefina **53**, consistindo na síntese formal da quelidonina.

5. Resultados e Discussão

Diante das propostas sintéticas descritas anteriormente, paralelamente à síntese dos intermediários que efetivamente iriam participar da síntese da quelidonina, partimos para a síntese de compostos alternativos que poderiam ser utilizados no estudo metodológico para aplicação da reação aza-aldol (esquema 25). O trabalho foi, então, direcionado para a síntese dos compostos **90** e **91**.

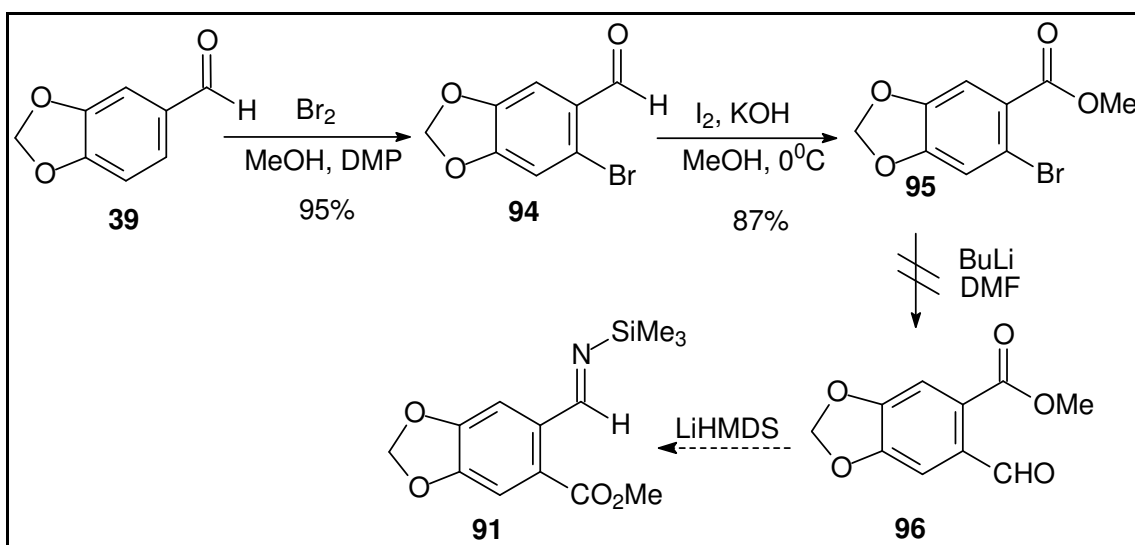


ESQUEMA 25

Nestas condições, esperava-se que o intermediário **92**, gerado estereosseletivamente *in situ*, levasse à imina **93**, quando submetido à presença de ácido, em uma reação intramolecular. A metodologia utilizada para a síntese desses intermediários está descrita a seguir.

5.1. Síntese da trimetilsililimina **91**

Após a obtenção do bromoéster **95** a partir do piperonal **39**, de acordo com procedimento descrito na literatura,³² este foi submetido a uma reação de *orto*-metalacão com *n*-BuLi, na presença de DMF,³³ esperando-se obter o aldeído **96**, o qual após reação com LiHMDS³⁴ seria convertido na trimetilsililimina **91** (esquema 26).



ESQUEMA 26

Nas condições descritas no esquema anterior, o piperonal **39** foi bromado ao aldeído **94**, em 95% de rendimento, e posteriormente oxidado para o composto **95**, em bom rendimento. Entretanto, não se obteve sucesso na transformação do éster **95** no aldeído **96**, obtendo-se, neste caso, uma mistura complexa na qual o produto não pôde ser caracterizado. No caso de **94**, a sua formação foi corroborada pelo número de hidrogênios aromáticos [δ 7,20 (s, 1H); 7,00 (s, 1H)] (pág 77). Neste caso, os respectivos singletos evidenciaram que os dois átomos de hidrogênio não se encontram em posição relativa *orto*.

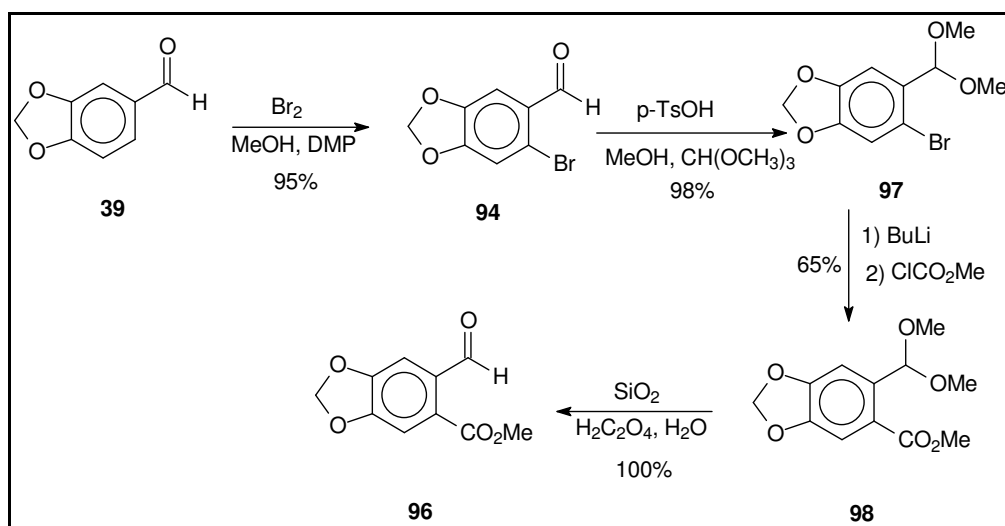
Diante do insucesso da metodologia utilizada para a obtenção de **91**, optou-se pela geração *in situ* desse composto a partir do aldeído **96**, segundo o procedimento já descrito na literatura.³² Nessa seqüência reacional, o

³² Yamada, S.; Morizono, D.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4329.

³³ Barreiro, E. J.; Costa, P. RR.; Coelho, F. A. S.; Farias, F. M.C. *J. Chem. Res. (M)* **1985**, 2301.

³⁴ Hart, D. J.; Kanai, K-I.; Thomas, D. G.; Yang, T-K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 289.

bromopiperonal teve a carbonila protegida³³ quantitativamente na forma do acetal **97**, o qual após adição de butil lítio e excesso de clorofornato de metila gerou o éster **98**, em rendimento moderado (esquema 27). Posterior desproteção de **98** em meio ácido aquoso forneceu o aldeído **96**, em rendimento quantitativo.³⁵



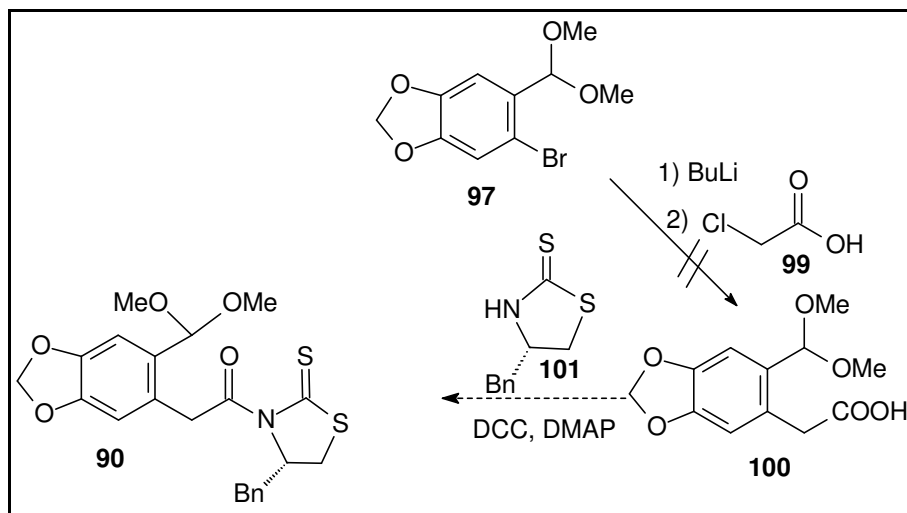
ESQUEMA 27

A formação de **98** foi confirmada pelas absorções no espectro de RMN ^1H , de hidrogênios característicos do produto [δ 5,10 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$); 3,80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}$)] (pág. 82). No caso de **96**, a formação do produto ficou evidenciada pela presença, no IV, da absorção do grupo $\text{C}=\text{O}$ de aldeído conjugado (1687 cm^{-1}) de éster conjugado (1716 cm^{-1}) (pág. 83). Paralelamente a isso, a presença dos singletos em [δ 10,53 ($-\text{CHO}$) e em δ 3,95 ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$)] no espectro de RMN ^1H (pág. 84), caracterizou a formação de **96**. A formação desse composto ainda foi evidenciada pela análise do espectro de RMN ^{13}C , onde percebe-se a presença de duas absorções (δ 190,4; δ 165,8) (pág. 85), em posições características de grupos $\text{C}=\text{O}$ de carbonila e acila, respectivamente.

³⁵ Huet, F.; Lechevallier, A.; Pellet, M; Conia, J. M. *Synthesis* **1978**, 63.

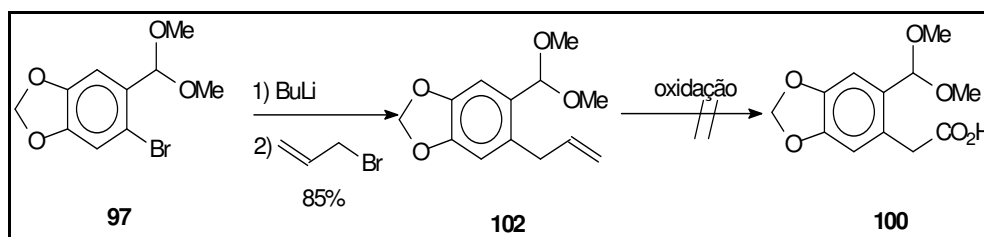
5.2. Estudos visando à síntese de 90

Para a obtenção do intermediário **90**, inicialmente adotou-se a rota sintética descrita no esquema 28. Esperava-se que o tratamento do ânion do acetal **97**, previamente sintetizado, ao reagir com ácido cloroacético **99**, fornecesse o ácido **100**, ao qual seria introduzido o auxiliar quiral **101**,³⁶ obtendo-se deste modo o composto **90**.



ESQUEMA 28

Nas condições empregadas, não foi possível isolar o intermediário **100**. O resultado experimental sugeriu que esta reação estava competindo com a reação ácido-base do ânion de **97** com o ácido cloroacético, pois, neste caso, isolava-se o acetal do piperonal **39**. No intuito de contornar este problema, o ânion de **97** passou a ser gerado em excesso no meio reacional, mas mesmo assim não houve a formação de **100**. Diante do insucesso na otimização das condições reacionais para obtenção desta molécula, buscou-se uma nova alternativa sintética, a qual está ilustrada no esquema 29.



ESQUEMA 29

³⁶ Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F.; *Synlett* **2003**, 2351.

O bromo acetal **97** foi litiado e posteriormente alilado com brometo de alila, obtendo-se a olefina **102**, em 85% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica. A presença no espectro de infravermelho da banda de absorção típica de ligação C=C (1638 cm^{-1}) (pág. 86), assim como das absorções dos hidrogênios olefínicos [δ 5,80 - 4,80 (m, 3H)] e alílicos [δ 3,20, (d, 2H, $J = 5,0\text{ Hz}$)] (pág. 87) inferem a formação de **102**. Com a caracterização do produto de alilação, esperávamos que a oxidação da ligação dupla de **102** fornecesse o ácido carboxílico **100**, o qual posteriormente seria convertido em **90**. Entretanto, várias condições reacionais foram testadas³⁷ para a oxidação da dupla ligação carbono-carbono, não se obtendo êxito em nenhum dos casos (Tabela 1).

Tabela 1 - Condições reacionais empregadas na oxidação da olefina **102** para obtenção do ácido carboxílico **100**.

Entrada	Condições de oxidação
1	NaIO ₄ , KMnO ₄ ^a K ₂ CO ₃ , <i>t</i> -BuOH
2	RuCl ₃ .H ₂ O, NaIO ₄ ^b MeCN-CCl ₄ -H ₂ O (2:2:3)
3	KMnO ₄ , NaIO ₄ ^a H ₂ O:THF
4	DMF/OsO ₄ (cat)/oxona ^a
5	1) O ₃ /MeOH/CH ₂ Cl ₂ / - 78 °C ^b 2) HCOOH/H ₂ O ₂

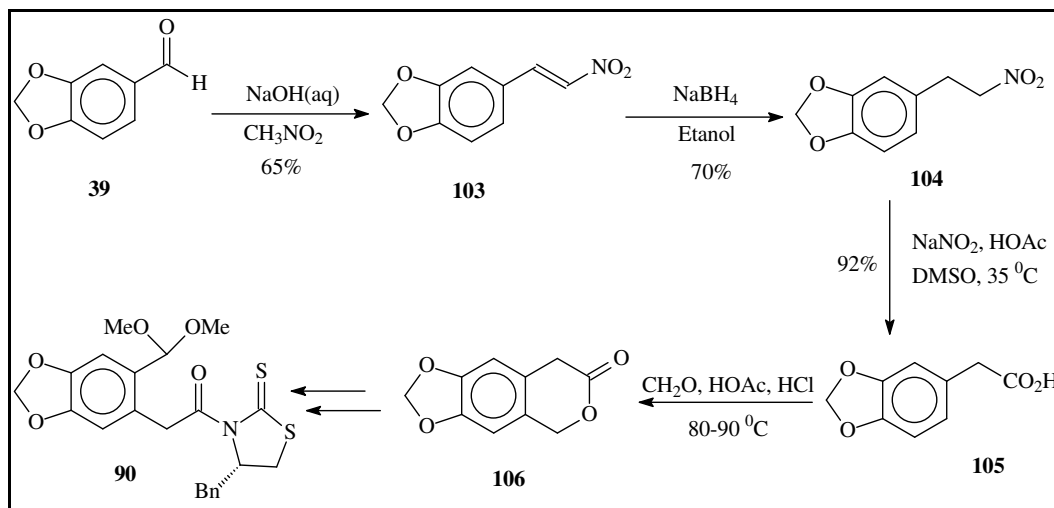
^a Após a reação, recuperou-se o reagente sem detectar a presença do produto.

^b Após a reação, obteve-se uma mistura complexa da qual não se conseguiu isolar o produto.

Para contornar esse problema, propôs-se obter o intermediário **90** conforme descrito no esquema 30. Esta rota baseou-se nos trabalhos de

³⁷ Rudloff, E. V. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 2660. b) Travis, B. J.; Narayan, R. S.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824. c) Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031. d) Aristoff, P. A.; Johnson, P. D.; Harrison, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7967.

Spangler *et al.*,³⁸ os quais descreveram um método conveniente para a síntese de lactonas, que poderiam servir como intermediários importantes na síntese de isoquinolonas, tetraidroisoquinolinas e alcalóides isoquinolínicos.



ESQUEMA 30

Neste procedimento, o nitroestireno **103** foi obtido em 65% de rendimento, a partir da condensação do piperonal **39** com nitrometano, em meio básico.³⁹ O nitroestireno **103** foi caracterizado pela ausência do grupo carbonila no espectro de IV, assim como a presença de absorção característica de ligação dupla (1630 cm^{-1}) (pág. 88). Além disso, a presença dos hidrogênios olefínicos [δ 7,92 (d, 1H, $J = 13,7\text{ Hz}$) e 7,43 (d, 1H, $J = 13,7\text{ Hz}$)] (pág. 89) no espectro de RMN ¹H sugerem a formação do produto. Na próxima etapa sintética, o composto **103** foi reduzido,⁴⁰ utilizando-se borohidreto de sódio em etanol, isolando-se o nitroalcano **104**, em 70% de rendimento. Nesse caso, as absorções presentes no espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio [δ 4,56 (t, 2H, $J = 7,2\text{ Hz}$); 3,23 (t, 2H, $J = 7,2\text{ Hz}$)] (pág. 92) evidenciaram a presença dos grupos metilênicos em **104**, e conseqüentemente o sucesso da etapa de redução. Posteriormente, a oxidação de **104** com nitrito de sódio e DMSO em meio ácido⁴¹ levou à formação do ácido carboxílico **105**. O desaparecimento, no espectro de RMN ¹H dos tripletos presentes em **104**, aliado à presença do singlete [δ 3,56 (2H, -CH₂CO₂H) (pág. 95) do grupo

³⁸ Spangler, R. J.; Becman, B. G.; Kim, J. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *42*, 2989.

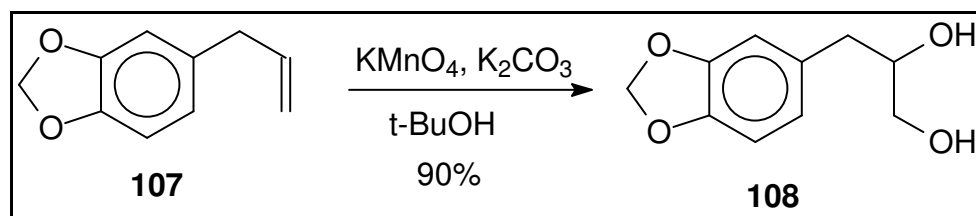
³⁹ Worrall, D. E.; *Org. Synth.* **1932**, Coll. Vol. 1, 413.

⁴⁰ Kametani, T.; Suzuki, Y.; Honda, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 1373.

metileno e a presença, no IV, da banda de absorção em frequência característica do grupo acila de ácido carboxílico (1700 cm^{-1}) (pág. 94), corroboram a formação do composto **105**. Nesse caso, a presença do grupo C=O também está evidenciada no espectro de carbono 13 ($\delta\ 177,8$) (pág. 96).

Na continuidade da síntese de **90**, partimos para a obtenção da lactona **106** a partir do refluxo de **105**, em uma mistura de formaldeído, ácido clorídrico e ácido acético, segundo procedimento descrito na literatura.⁴² O surgimento, no espectro de IV do extrato bruto da reação, de uma banda de absorção característica do grupo acila de lactonas de seis membros (1747 cm^{-1}), sugeriam a formação de **106**. Entretanto, tivemos dificuldades em seu isolamento e obtenção do espectro do composto puro.

Vale a pena ressaltar que tentamos diminuir o número de etapas para a obtenção do ácido carboxílico **105**, a partir da oxidação da ligação dupla do safrol **107**, segundo o procedimento descrito na literatura.^{37d} Mas nesse caso, o produto isolado foi oriundo da dihidroxilação da ligação dupla, levando ao diol **108** (esquema 31).

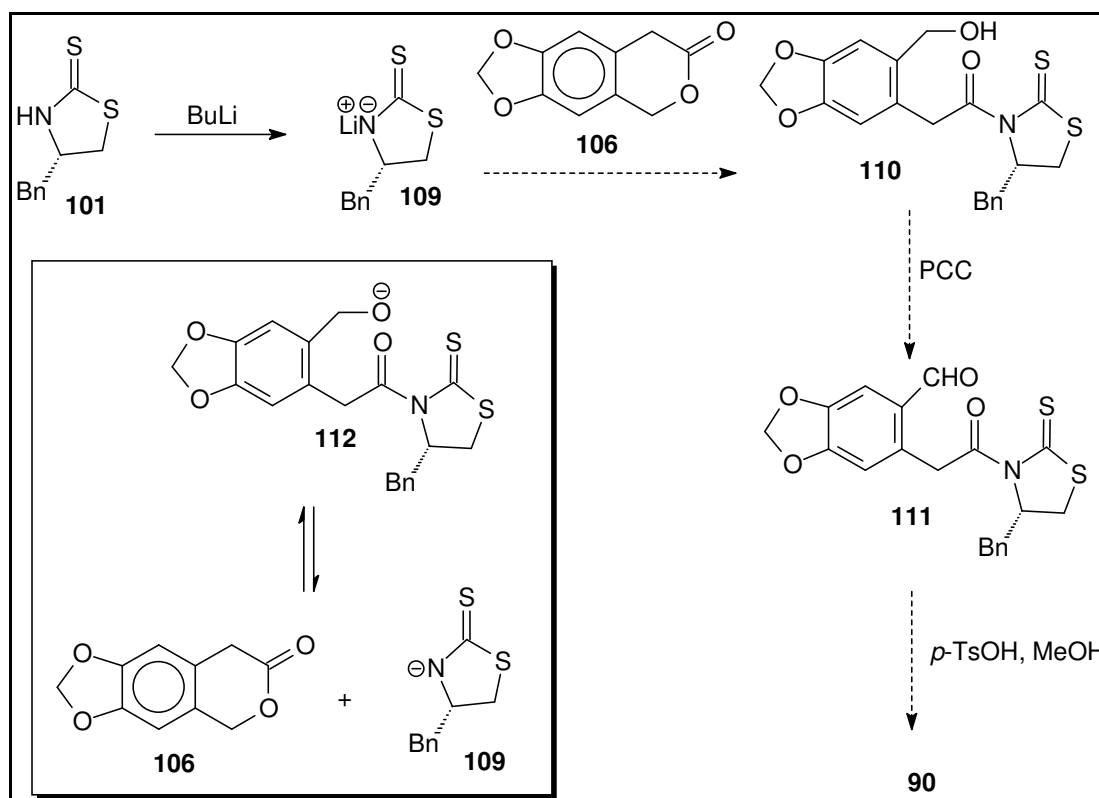


Esse produto foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho e ressonância de hidrogênio. A ausência da banda de absorção na região próxima de 1640 cm^{-1} no espectro de infravermelho, aliado à presença da banda de absorção forte e larga na região de 3400 cm^{-1} (pág. 97), característica da presença do grupo hidroxila, vislumbrava a formação do diol como produto. O espectro de RMN ^1H definitivamente elucidou a estrutura. As absorções dos hidrogênios do grupo metileno ligado ao oxigênio [$\delta\ 3,64$ (dd, 1H, $J = 11,4$ e $3,0\text{ Hz}$); $3,45$ (dd, 1H, $J = 11,4$ e $7,0\text{ Hz}$) (pág. 98) evidenciaram a formação do produto.

⁴¹ Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 234.

⁴² Cristhian, R. J.; Andrew, K. F.; Sainth, J. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1117.

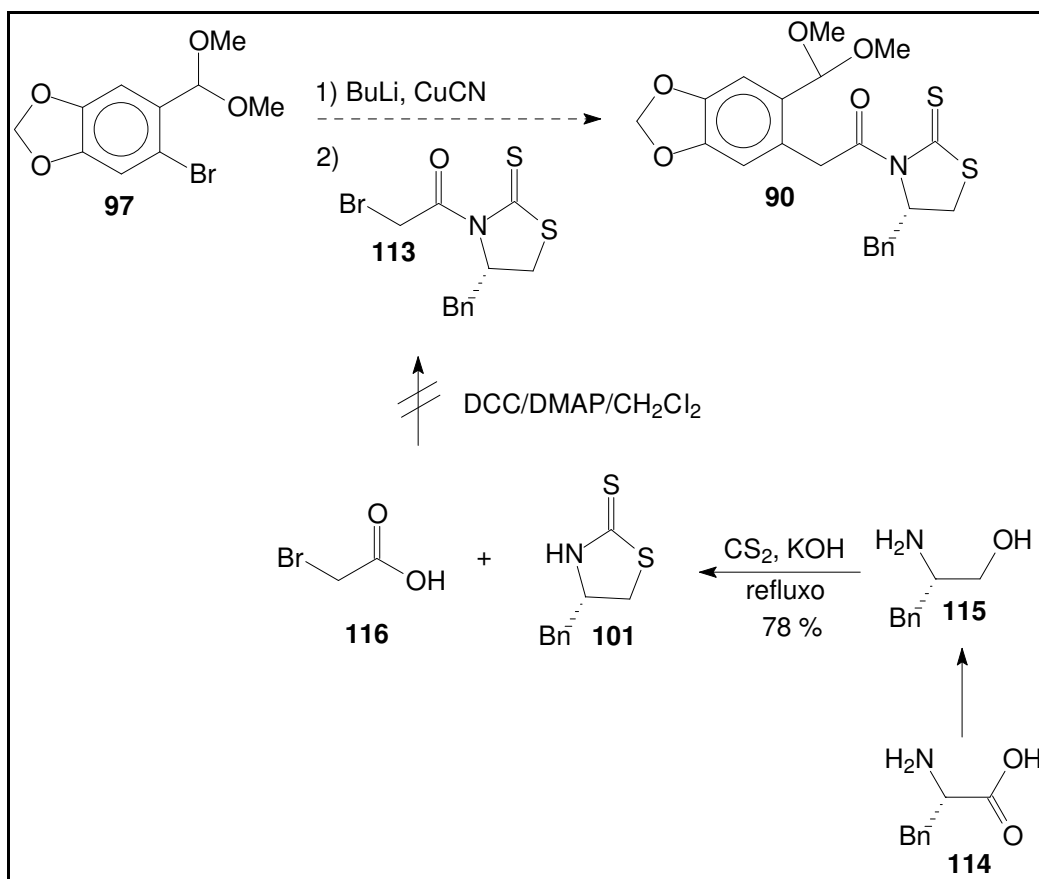
Diante da dificuldade para isolamento da lactona **106**, aliado a problemas que potencialmente poderiam estar relacionados a essa rota sintética, entre eles o equilíbrio químico que provavelmente seria estabelecido entre o alcóxido **112** com a lactona **106** supostamente formada e o ânion **109**, equilíbrio este que provavelmente estaria deslocado no sentido dos reagentes (esquema 32), abandonou-se o estudo metodológico utilizando a lactona como matéria-prima para obtenção de **90**.



ESQUEMA 32

Diante do exposto anteriormente, uma outra rota sintética foi adotada. Esta metodologia baseou-se no acoplamento do ânion de **97** com o composto **113** (esquema 33).⁴³

⁴³ Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928.



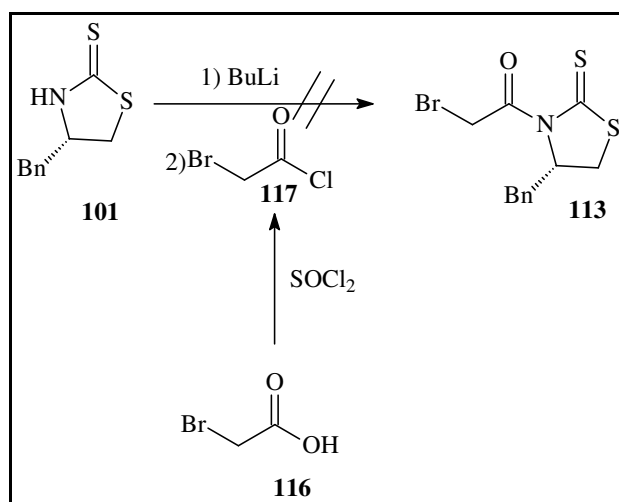
ESQUEMA 33

Para a execução dessa rota de síntese, a tiazolidintiona **101**, empregada como indutor quiral nos esquemas anteriores, foi preparada pela redução da L-fenilalanina **114** com boroidreto de sódio em meio ácido, levando ao seu respectivo aminoálcool **115**, em 92% de rendimento.⁴⁴ O não aparecimento, no espectro de IV (pág. 100), de absorção referente ao grupo acila do aminoácido **114**, aliado às multiplicidades e deslocamentos químicos das absorções dos hidrogênios metilênicos no espectro de RMN ¹H [δ 3,65 (dd, 1H, J = 9,7 e 3,9 Hz); δ 3,38 (dd, 1H, J = 9,7 e 7,0 Hz)] evidenciaram a formação de **115** (pág. 101). Outras absorções nesse mesmo espectro [δ 3,15-3,06 (m, 1H, -CH(NH₂)CH₂OH); δ 2,78 (dd, 1H, J = 12,6 e 5,1 Hz); δ 2,51 (dd, 2H, J = 12,6 e 8,8 Hz)] são conclusivas, referindo-se às absorções dos hidrogênios benzílicos. Na seqüência da rota sintética, em seguida, o tratamento de **115** com dissulfeto de carbono em meio básico levou à formação do auxiliar quiral **101**, em bom rendimento.⁴⁵ A formação do produto é corroborada pelas absorções de RMN

⁴⁴ Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *38*, 5517.

⁴⁵ Delaunay, D.; Toupet, L.; Corre, M. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6604.

^1H [δ 3,57 (dd, 1H, $J = 11,3$ e $7,8$ Hz); δ 3,31 (dd, 1H, $J = 11,3$ e $6,7$ Hz), referentes aos hidrogênios do grupo metileno vizinho ao átomo de enxofre (- $\text{CH}_2\text{-S}$ -). Os hidrogênios do grupo metileno benzílico aparecem no espectro de RMN ^1H , em [δ 3,05 (dd, 1H; $J = 10,2$ e $7,8$ Hz) δ 2,97 (dd, 1H, $J = 10,2$ e $6,7$ Hz)] (pág. 104). A ausência, no IV (pág. 103), da banda de absorção referente ao grupo hidroxila também sugere a formação do composto **101**. Entretanto, o acoplamento de **101** com o ácido bromo acético **116**, promovido por DCC e DMAP, não levou à formação do produto **113**, obtendo-se neste caso uma mistura complexa da qual não se obteve o produto. Para contornar este problema, adotamos a rota sintética descrita no esquema 34.



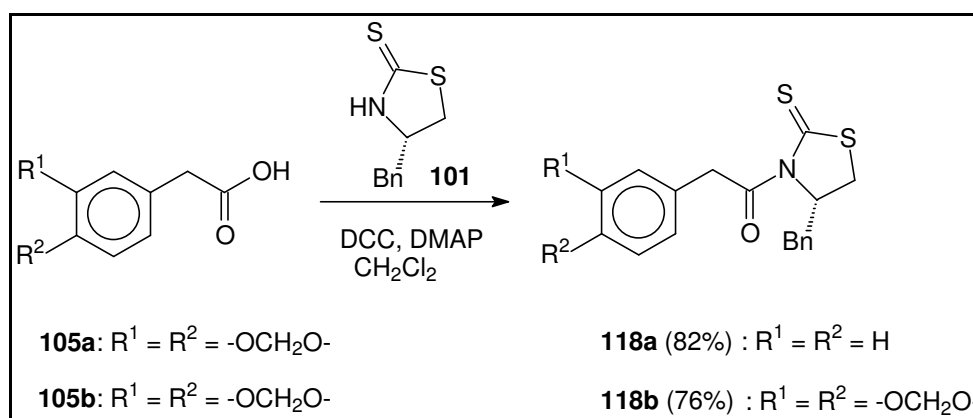
ESQUEMA 34

A tiazolidintiona **101** foi tratada com butil lítio em THF e o ânion resultante foi adicionado gota a gota ao cloreto de ácido **117**, previamente gerado a partir do tratamento de ácido bromoacético **116** com cloreto de tionila. Nas condições empregadas, o composto **113** não foi isolado.

5.3. Estudo Metodológico Inicial

Diante das dificuldades apresentadas na obtenção do intermediário **90** para fins do estudo metodológico, buscamos realizar esses estudos utilizando-se modelos menos complexos. Para esse fim, os compostos **118a** e **118b** foram sintetizados a partir da condensação dos respectivos ácidos carboxílicos

com o auxiliar quiral **101**, na presença de DCC/DMAP, em cloreto de metileno (esquema 35).



ESQUEMA 35

Deve-se relembrar que a síntese do ácido carboxílico **105b**, empregado na síntese de **118b** já foi descrita no esquema 30 (pág. 31), e no caso de **118a**, utilizou-se o ácido fenilacético comercial **105a**. Os compostos **118a** e **118b** foram recristalizados de uma solução de acetato de etila-hexano e caracterizados por RMN 1H , IV e por difração de raio-X. Pôde-se, nesse caso, notar a orientação relativa *anti* assumida pelos grupos C=O e C=S (figura 4).

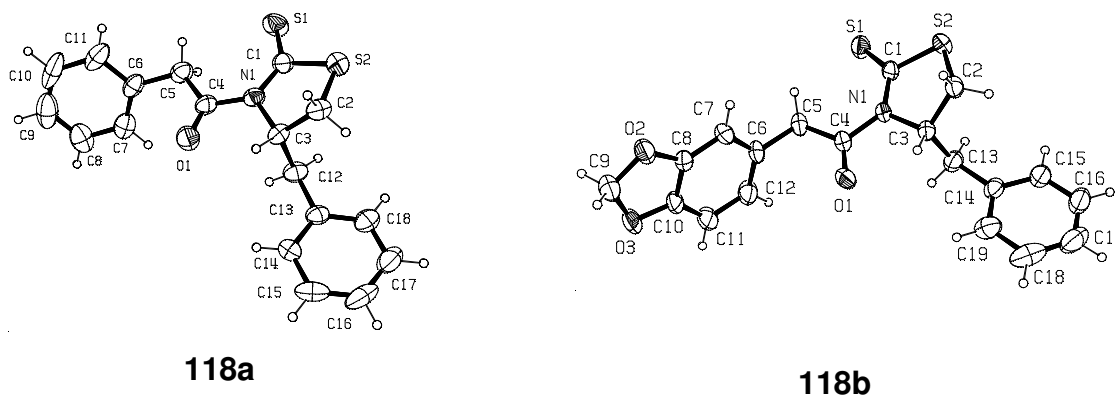


FIGURA 4 – Estruturas cristalográficas dos compostos **118a** e **118b**.

A formação de **118a** foi confirmada pelos dados de RMN de hidrogênio, cujas absorções foram atribuídas conforme mostrado na figura 5.

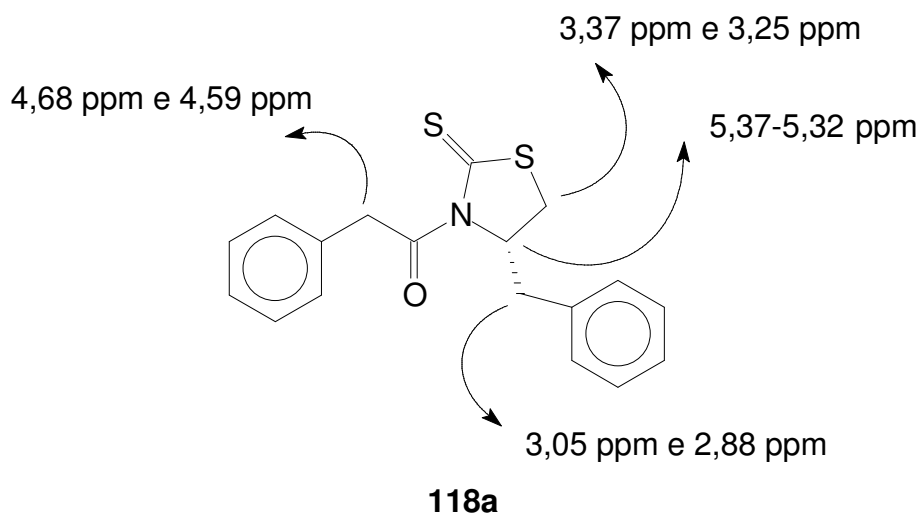


FIGURA 5 – Estrutura do composto **118a**, com as atribuições dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio, de acordo com as absorções de RMN ^1H .

O multiplete de 1ª ordem em 5,34 ppm é atribuído ao átomo de hidrogênio alfa ao nitrogênio. A presença dos dois dubletos em 4,68 ($J = 17,1$ Hz) e 4,59 ppm ($J = 1,1$ Hz) (pág. 107) é função do acoplamento geminal (2J) entre os hidrogênios benzílicos vizinhos ao grupo acila. O grupo metileno, ligado ao átomo de enxofre é responsável pelos dubletos de duplo duplete em 3,37 ppm e duplo duplete em 3,25 ppm. Estes resultados estão em acordo com as multiplicidades apresentadas para o segundo sistema de hidrogênios benzílicos, pois para esses hidrogênios são atribuídas as absorções em 3,05 e 2,88 ppm, correspondentes a um duplo dublete cada uma.

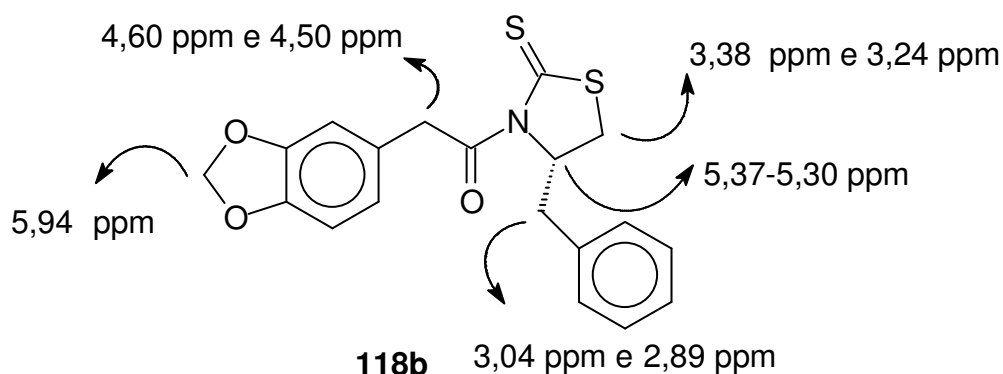
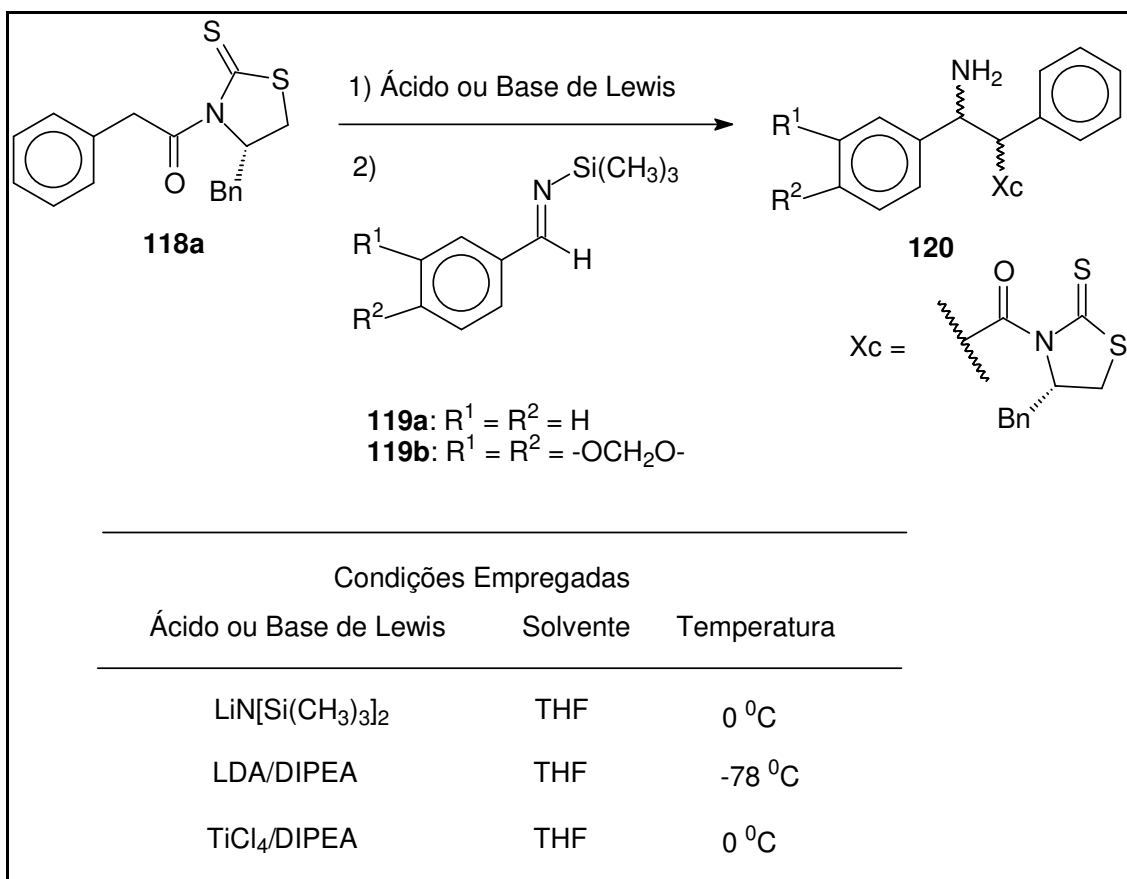


FIGURA 6 – Estrutura do composto **118b**, com as atribuições dos deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio, em acordo com as absorções de RMN ^1H .

Raciocínio análogo ao apresentado anteriormente justifica a formação de **118b**. A diferença fundamental, além das variações dos deslocamentos químicos é a presença do singlete referente aos hidrogênios do grupo metilenodióxido, cujo deslocamento químico foi igual a 5,94 ppm (pág. 112).

Os substratos **118a** e **118b** foram utilizados como modelos iniciais para as reações aza-aldol estereosseletivas. O composto **118a** por ser mais facilmente obtido do que **118b**, pois pode ser sintetizado a partir do ácido fenil acético comercial, foi utilizado inicialmente. Entretanto, a síntese de **118b** justifica-se por se tratar de um substrato mais semelhante aos que seriam realmente empregados nas reações aza-aldólicas. Esta semelhança se deve em função da presença do grupo metilenodióxido nessa molécula. Nos casos estudados, investigou-se a geração do enolato de **118a** a partir de três condições distintas (esquema 36).^{22, 23b, 30}



ESQUEMA 36

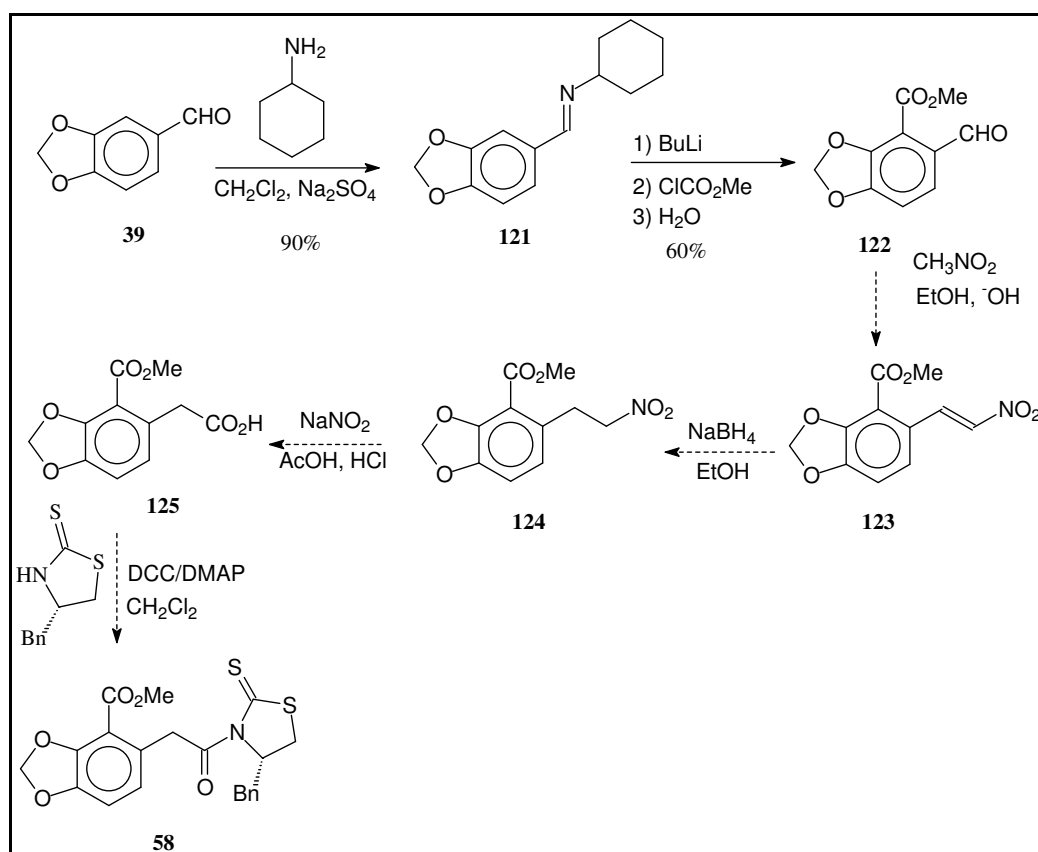
Em todos os casos, tentou-se a geração da sililimina *in situ* a partir do tratamento de uma solução do aldeído em THF com uma solução da hexametildissilazida de lítio no mesmo solvente. Posteriormente, admitindo-se a suposta formação da sililimina, esse meio reacional foi transferido, via cânula, para o sistema contendo o enolato de **118a** previamente gerado. Inicialmente, tentou-se empregar o piperonal **39** na formação da sililimina, mas diante do insucesso em todos os casos, a reação foi realizada empregando-se benzaldeído, um aldeído mais reativo, mas também não se obteve êxito nesse caso.

Embora poucos testes iniciais tenham sido realizados para as reações aza-aldol, deve-se considerar que as condições empregadas foram adaptadas e não correspondem às exatas condições descritas na literatura que aplicam essas reações. Esta adaptação advém do fato de ser o contrário da literatura, onde os autores geraram a hexametildissilazida de lítio *in situ* após tratamento da amina correspondente com solução de butil lítio, minutos antes da adição do

eletrófilo. Nos casos estudados, utilizou-se para a geração da sililimina a hexametildissilazida de lítio comercial.

5.4. Estudos visando à síntese de 58

Paralelamente à síntese dos modelos que foram utilizados nos estudos metodológicos das reações aza-aldol estereosseletivas, buscou-se a síntese dos intermediários cuja reação de condensação efetivamente seria utilizada na síntese da quelidonina. Diante disso, em acordo com a retróssíntese apresentada no esquema 14 (pág. 13), buscou-se a síntese de **58**, aplicando a rota sintética descrita no esquema 37.



ESQUEMA 37

Nesta rota de síntese, a cicloexilimina **121**⁴⁶ foi obtida a partir do piperonal e, posteriormente, convertida no éster **122**,²⁰ em rendimento moderado. A formação do composto **121** foi confirmada pela ausência de banda de absorção de aldeídos no espectro de IV (pág. 113) bem como a

presença de absorção de hidrogênio típico de iminas no espectro de RMN ^1H [δ 8,18 (s, 1H, -CH=N-) (pág. 114). No caso do éster **122**, este foi caracterizado pela presença das absorções em 1689 cm^{-1} e 1717 cm^{-1} no IV (pág. 116), as quais são atribuídas respectivamente aos grupos C=O de aldeídos e ésteres conjugados. A formação desse produto também encontra-se respaldada por RMN ^1H [δ 7,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz); 7,00 (d, 1H J = 7,8 Hz); 3,97 (s, 3H, CH₃O-)] (pág. 117), pois a análise do espectro evidenciou a presença de apenas dois hidrogênios na região de absorção de aromáticos, os quais se encontram em posição relativa *orto* de acordo com os valores de suas constantes de acoplamento ($^3\text{J} = 7,8\text{ Hz}$). O singlete desblindado refere-se à absorção do hidrogênios do grupo metoxila.

Entretanto, dando continuidade à síntese de **58**, a etapa de condensação promovida por base não ocorreu de forma satisfatória, não levando à formação de **123**, recuperando-se a matéria-prima. Diante da dificuldade de otimização desta etapa, aliado a problemas que potencialmente poderiam surgir na etapa de oxidação seletiva do grupo nitro na presença do grupo éster, embora a literatura já descreva esse tipo de reação,⁴¹ os esforços foram direcionados na obtenção do intermediário **64**, que do ponto de vista sintético seria mais simples.

5.5. Estudos visando à síntese de **64**

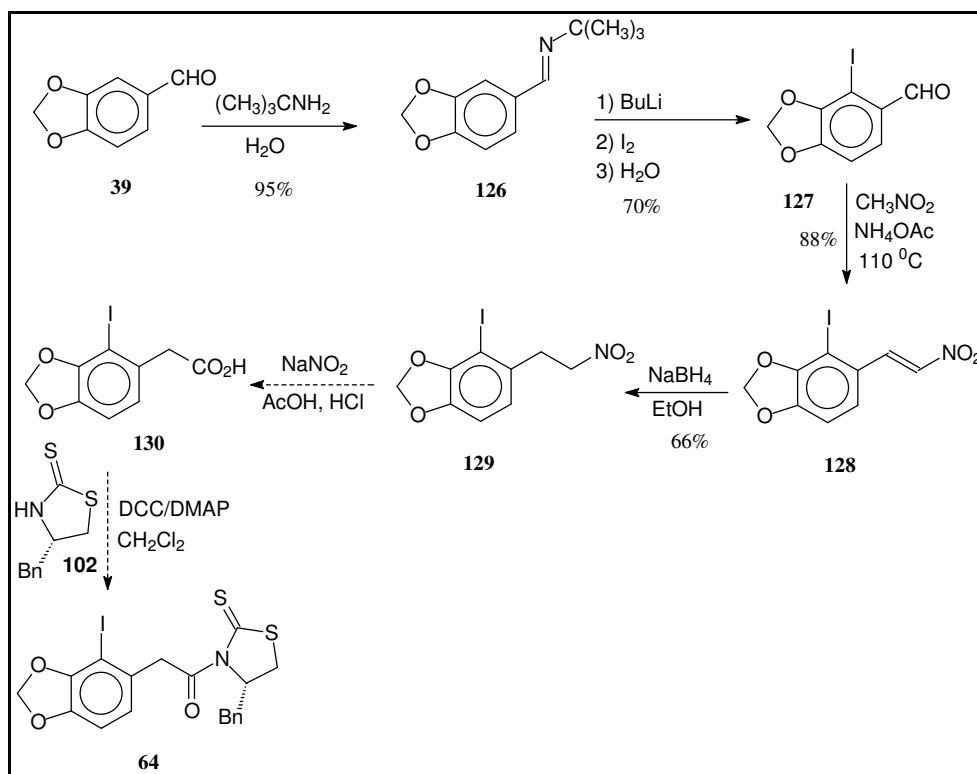
Para a obtenção do intermediário **64**, duas rotas sintéticas foram adotadas. Na primeira (esquema 38), adotou-se um caminho semelhante ao que seria adotado na síntese de **58**. Primeiramente, a *t*-butilimina **126**⁴⁷ obtida a partir do piperonal **39** foi litiada e posteriormente tratada gota a gota com solução de iodo em THF, obtendo-se o iodo piperonal **127**, em 70% de rendimento após recristalização de acetato de etila-hexano. Este aldeído foi posteriormente convertido ao nitroalqueno **128**⁴⁸, em bom rendimento, após refluxo com nitrometano na presença de acetato de amônio. Esse produto da reação por sua vez foi reduzido ao nitroalcano **129**⁴⁰ correspondente após

⁴⁶ Ziegler, F. E.; Fowler, K. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1564.

⁴⁷ Roesch, K. R.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86.

⁴⁸ Milhares, N.; Calheiros, R.; Marques, M. P. M.; Garrido, J.; Cordeiro, M. N. B. S.; Rodrigues, K.; Quinteira, S.; Novaes, C.; Peixe, L. S.; Borges, F.; *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, *14*, 4078.

tratamento com borohidreto de sódio em etanol. A obtenção do ácido carboxílico **130** pode ser efetivada após tratamento do nitroalcano com nitrito de sódio em meio ácido, cuja metodologia já foi empregada na síntese do ácido **105** (pág. 31).

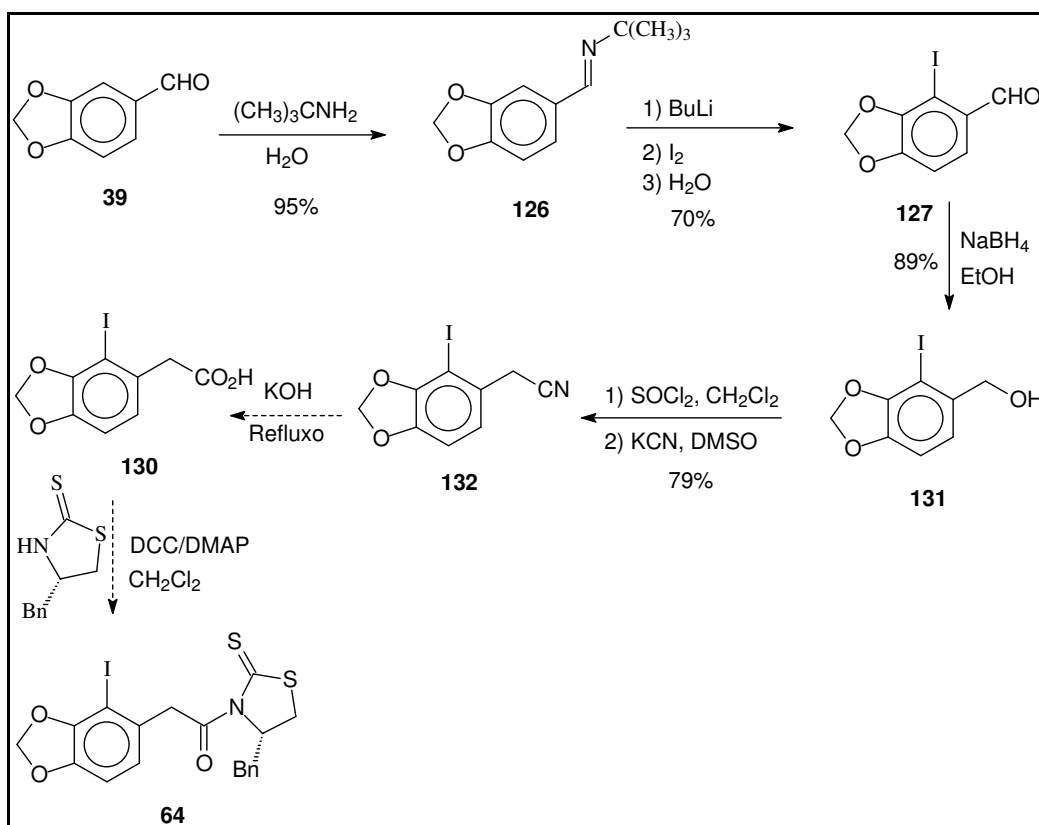


ESQUEMA 38

A formação de **126** foi corroborada pelo espectro de IV e RMN ^1H . Na espectroscopia no infravermelho, verificou-se a ausência de banda de absorção característica do grupo carbonila de aldeído conjugado (pág. 118). A formação de **126** é devidamente confirmada por dados do espectro de RMN ^1H [δ 8,15 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$); δ 1,28 (s, 9H, $-\text{C}=\text{N}-(\text{CH}_3)_3$] (pág. 119). O surgimento da absorção de carbonila de aldeído conjugado (1676 cm^{-1}) (pág. 121), aliado aos dados de ressonância magnética nuclear de hidrogênio [δ 7,90 (d, 1H, $^3\text{J} = 9,0\text{ Hz}$); 7,40 (d, 1H, $^3\text{J} = 9,0\text{ Hz}$) (pág. 122) corroboram a formação de **127**, pois nesse caso, é nítida a presença de apenas dois hidrogênios ligados ao anel aromático, nos quais suas constantes de acoplamento evidenciam uma posição relativa *orto*. No caso do nitroestireno **128**, a ausência do grupo carbonila do espectro de IV (pág. 124) forneceu o indício do sucesso em sua obtenção, o que foi definitivamente comprovado pelos dados de RMN ^1H [δ 7,92 (d, 1H, $\text{J} = 13,7\text{ Hz}$); 7,43 (d, 1H, $\text{J} = 13,7\text{ Hz}$)] (pág. 125). Estas absorções são referentes

aos hidrogênios olefínicos *trans*, de acordo com o valor de suas constantes de acoplamento. A formação do nitroalcano **129** foi confirmada pelo aparecimento das absorções referentes aos dois grupos metilênicos no espectro de hidrogênio [δ 4,56 (t, 2H, J = 7,3 Hz, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$); 3,20 (t, 2H, J = 7,3 Hz, ArCH_2-)] (pág. 128).

A obtenção de **64** também teve uma rota baseada na obtenção da nitrila **132** a partir do piperonal. Esta seria posteriormente hidrolizada ao respectivo ácido e este facilmente convertido em **64** (esquema 39). Nesta síntese, o iodo piperonal **127** foi obtido segundo as condições descritas no esquema anterior. Posteriormente, este foi reduzido ao álcool **131**,⁴⁹ em bom rendimento, após tratamento com NaBH_4 . Esse produto após purificação foi tratado com cloreto de tionila, obtendo-se o haleto correspondente, o qual sem prévia purificação foi tratado com KCN em DMSO, para obter o composto **132** em bons rendimentos.⁵⁰ A obtenção de **64** agora está condicionada à hidrólise da nitrila.



ESQUEMA 39

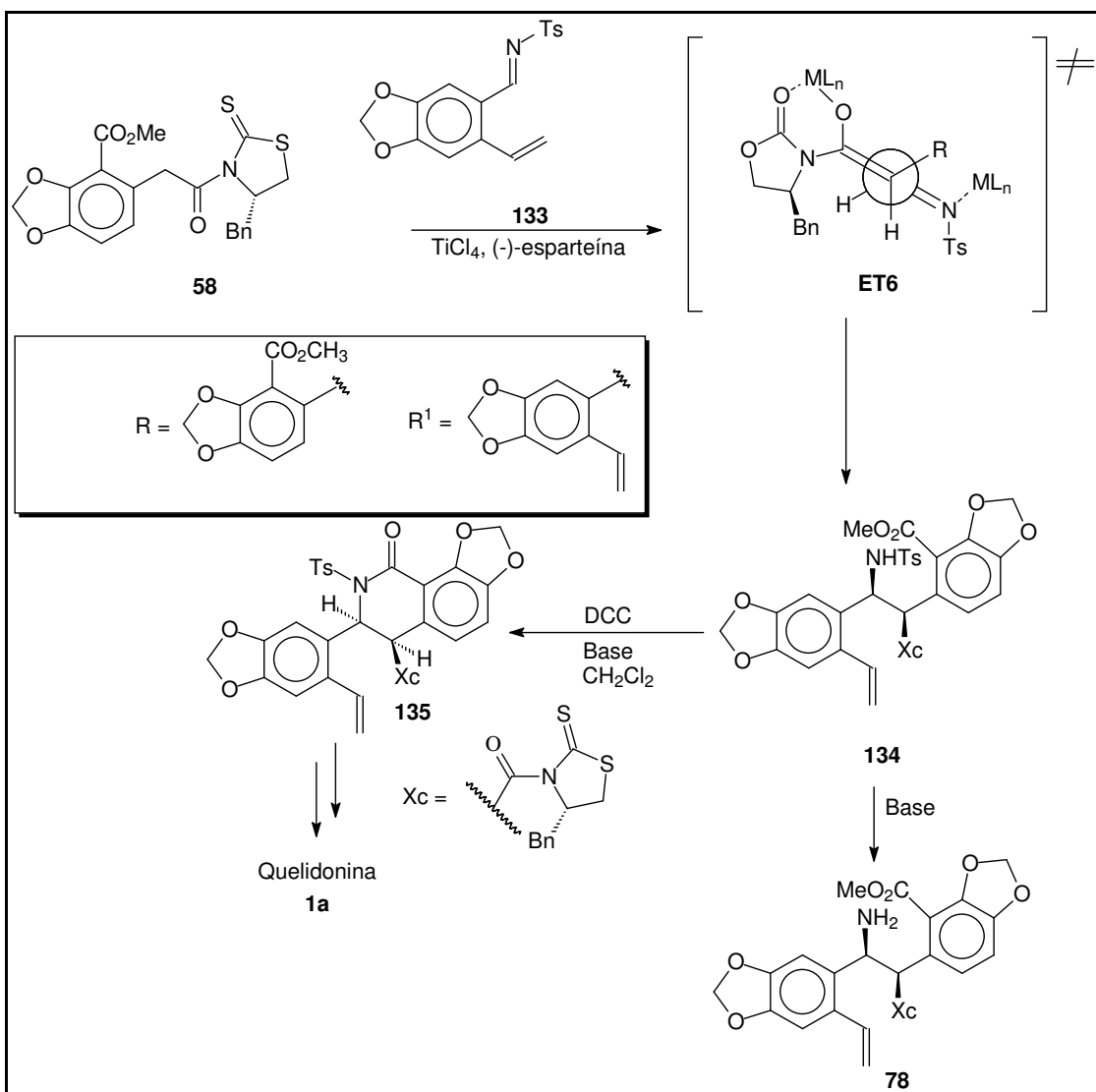
⁴⁹ Orito, K.; Miyazawa, M.; Kanbayashi, R.; Tokuda, M.; Sugimone, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6583.

⁵⁰ Venkov, A. P.; Mollov, N. M. *Synthesis* **1982**, 216.

A formação do álcool **131** foi corroborada pelo desaparecimento da absorção do grupo carbonila de aldeído conjugado (1686 cm^{-1}) e aparecimento da absorção referente ao álcool (3400 cm^{-1}) no espectro de IV (pág. 130). A absorção presente no espectro de hidrogênio [δ 4,61 (s, 2H)] (pág. 131), indicando a presença dos hidrogênios benzílicos, definitivamente elucida a estrutura do produto. A formação do composto **132** foi corroborada pelo surgimento, no IV, da banda de absorção de média intensidade (2246 cm^{-1}) (pág. 133), característica de nitrila, assim como o deslocamento, para região de campo baixo, dos hidrogênios benzílicos [δ 4,7 (s, 2H)] (pág. 134).

6. Perspectivas

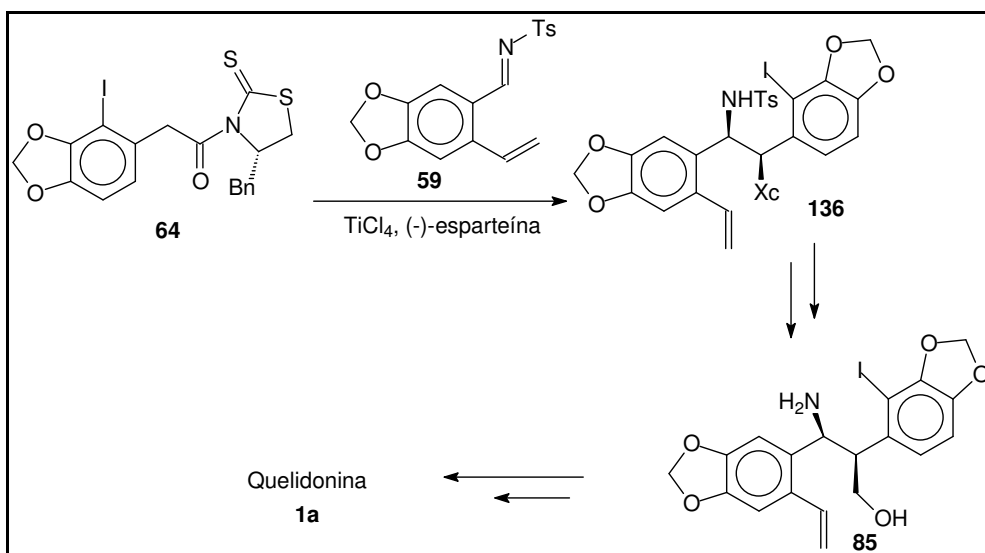
Como perspectiva para a finalização do nosso trabalho, sugerimos a substituição das sililiminas por tosyliminas **133**, na etapa de condensação aza-aldol. Isso se justifica em função da dificuldade encontrada para gerar as sililiminas durante o estudo metodológico das reações aza-aldol estereosseletivas. Ao contrário, as tosyliminas podem ser facilmente sintetizadas, isoladas e aplicadas diretamente na reação aldólica. A aplicação destas iminas justifica-se a partir dos resultados descritos por Abrahams *et al.*^{23b} os quais poderiam ser aplicados na síntese de quelidonina (esquema 40).



ESQUEMA 40

Nesse caso, a tosil amina **134**, após tratamento com dicianidimetilcarbodiimida (DCC) pode ser convertida no composto **135**, o qual seria posteriormente convertido na quelidonina.

Outra alternativa, também aplicando essas iminas, é a apresentada abaixo (esquema 41).



ESQUEMA 41

Após obtenção do composto **136**, este poderia ser convertido na amina **85** (esquema 24, pág 25).

7. Conclusões

- As condições reacionais para a obtenção do aldeído **96**, que seria utilizado na síntese da sililimina **91**, foram totalmente estabelecidas.
- Não se obteve o composto **90** que seria utilizado como modelo na reação aldólica, embora vários esforços tenham sido direcionados na síntese.
- As condições reacionais empregadas para o estudo metodológico das reações tipo aza-aldol estereosseletivas, empregando os substratos **118a** e **118b**, e as potenciais silil-iminas, geradas *in situ* a partir do benzaldeído e piperonal, mostraram-se ineficientes.
- Nas reações aza-aldólicas, a substituição da sililimina por uma tosilimina, uma imina reativa, deve ser considerada.
- Os intermediários **58** e **64** ainda não foram sintetizados, mas estabeleceu-se uma rota de síntese para estes compostos, em que o nitroalcano **129** e a nitrila **132** podem ser convertidos em seus respectivos ácidos carboxílicos.

8. Parte Experimental

8.1. Informações Gerais

A vidraria utilizadas em todas as reações foi previamente secas em estufa a 105 °C e os solventes foram purificados e/ou secos, seguindo-se as normas descritas no livro *Purification of Laboratory Chemicals* (Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., Pergamon Press: Oxford, 1988) e destilados imediatamente antes do uso.

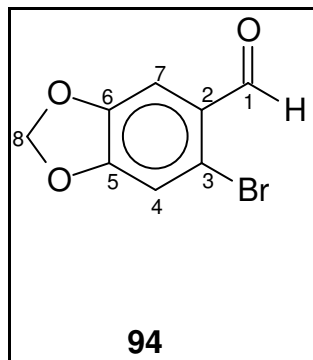
Todos os rendimentos das reações foram calculados após unificação e concentração sob vácuo de todas as frações puras obtidas por cromatografia em coluna, exceto quando o processo de purificação utilizado foi a recristalização.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (300 MHz) e de carbono 13 (75 MHz) foram adquiridos em espectrômetros Varian Mercury Plus 7,04 T. Os espectros de RMN¹ H (90 MHz) foram obtidos no aparelho Varian EM-390. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm), tendo-se o tetrametilsilano (TMS) como padrão interno para hidrogênio e o clorofórmio deuterado (CDCl₃) para carbono. As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz e as multiplicidades de absorção dos hidrogênios estão abreviadas do seguinte modo: s, singleto; d, dubleto; dd, duplo dubleto; ddd, duplo duplo dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipletto; st, sexteto; sl, singleto largo. Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro IV FTIR BOMEM Hartmann & Braun – Michelson MB-100. Na análise cristalográfica, a coleta dos dados foi realizada em um aparelho CAD-4/PC Software, sendo que para o refinamento da cela, utilizou-se o programa CAD-4PC Software. Para o refino das estruturas, usou-se programas do pacote SHELXS97, sendo que os gráficos moleculares foram gerados via ORTEP-3 para Windows.

Os nomes dos compostos foram atribuídos segundo o programa ACD/Labs ChemSketch 5.12 Freeware, que segue as regras da IUPAC. Os números apresentados na nomenclatura, em momento algum estão associados aos utilizados para atribuição das absorções nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, pois nesse caso, os mesmos foram atribuídos aleatoriamente.

8.2. Descrição dos Procedimentos de Síntese

6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído (94)

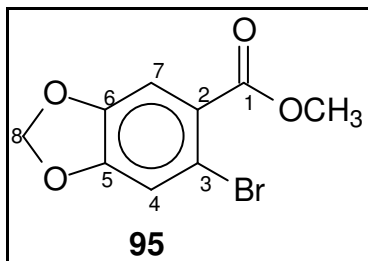


Em um balão contendo 462,6 mg (3,08 mmol) de piperonal **39** dissolvido em uma mistura de 20 mL de metanol seco e 1 mL de DMP a 0 °C, adicionou-se gota a gota uma solução de bromo (0,28 mL, 886,4 mg, 5,60 mmol) em 5 mL de metanol anidro. O sistema foi mantido sob agitação magnética em atmosfera de argônio por 3 horas. O curso da reação foi monitorado por CCD utilizando acetato de etila-hexano 10% como fase móvel. Transcorrido este período, adicionaram-se ao sistema 12 mL de solução saturada de NaHSO₃ para eliminar o excesso de bromo. O meio reacional foi transferido para um funil de decantação e extraído com clorofórmio (3x40 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2x20 mL) e salmoura (1x20 mL) e posteriormente seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo, obtendo-se um sólido branco que, purificado por recristalização de uma mistura de acetato-hexano, resultou no aldeído **95** como um sólido branco, em 95% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 1673; 1614; 1489; 1030 (E1)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 10,17 (s, 1H, H1); 7,35 (s, 1H, H7); 7,06 (s, 1H, H4); 6,09 (s, 2H, H8) (E2)

6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metila (95)

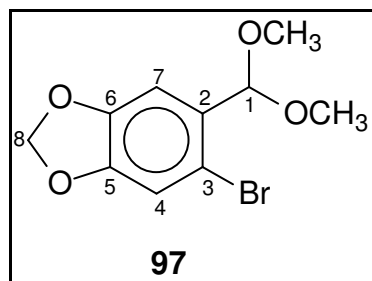


Em um balão contendo 0,45 g (3,0 mmol) de bromopiperonal **94**, foram adicionados 40 mL de metanol. O sistema foi mantido sob agitação constante à temperatura de 0 °C. Posteriormente, foram adicionados respectivamente ao sistema soluções recentemente preparadas de KOH em metanol (0,43 g de KOH/10 mL de MeOH) e de iodo também no mesmo solvente (0,9 g de I₂/10 mL de MeOH). A adição de cada uma das soluções foi bem rápida. Transcorridas 3 horas de reação, o meio reacional foi transferido para um funil de separação, ao qual foram adicionados 200 mL de éter etílico e 50 mL de salmoura. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica lavada com porções de 50 mL de solução aquosa de tiosulfato de sódio 10% até completa remoção do iodo excedente. Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob vácuo, obtendo-se um líquido levemente amarelado que se cristalizou no decorrer do tempo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando a seguinte seqüência de fase móvel (AcOEt-hexano 10% → AcOEt-hexano 20% → AcOEt-hexano 50%), obtendo-se **95** como um sólido amorfo, em 87% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 1717; 1607; 1491; 1260; 1107; 1076 (E3)
RMN ¹ H (90 MHz, CCl ₄): 7,6 (s, 1H, H7); 7,3 (s, 1H, H4); 6,2 (s, 2H, H8); 3,9 (s, 3H, CH ₃ OCO) (E4)

5-bromo-6-(dimetóximetil)benzo[d][1,3]dioxol (97)

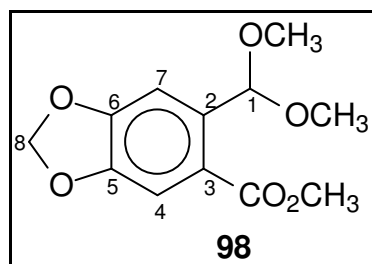


Um sistema contendo peneiras moleculares, 196,1 mg (0,84 mmol) de bromopiperonal **94**, 11,9 mg (0,06 mmol) de ácido *p*-toluenossulfônico e uma mistura de metanol anidro e ortoformato de metila (1:1 v/v) foi submetido a refluxo por 5 horas. Após o sistema resfriar até à temperatura ambiente, adicionaram-se 15 mL de éter. O meio reacional foi transferido para um funil de decantação, adicionando-se 15 mL e 10 mL de éter etílico e salmoura, respectivamente. O funil foi agitado e, após a separação das fases, a fase orgânica foi transferida para outro funil de separação. A fase aquosa foi novamente lavada com éter etílico (2x30 mL) e as duas frações orgânicas transferidas para o segundo funil. Posteriormente, a fase orgânica foi lavada com 2x20 mL (solução de NaOH 5%/salmoura; 1:1), seguida de água (2x20 mL) e salmoura (1x20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo, obtendo-se 222,5 mg de um óleo amarelo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica contendo SiO₂ como fase estacionária e uma solução de acetato de etila-hexano 30%, contendo 1 mL de Et₃N por 100 mL de fase móvel. Obteve-se o produto **97** como um óleo viscoso, em 98% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (filme) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 1621; 1476; 1190; 1030 (E5)
RMN ¹ H (90 MHz, CCl ₄): 7,2 (s, 1H, H4 ou H7); 7,1 (s, 1H, H7 ou H4); 6,0 (s, 2H, H8); 5,4 (s, 1H, H1); 3,6 (s, 6H, 2CH ₃ O) (E6)

6-(dimetóxi)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxilato de metila (**98**)

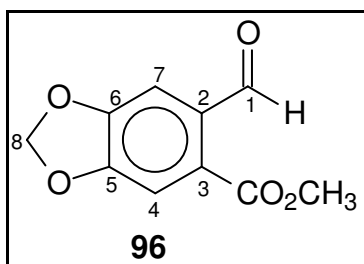


Em um balão contendo 1,07 g (3,70 mmol) do acetal **97** dissolvido em 11 mL de éter anidro e estando o sistema sob atmosfera de argônio e a -78°C , adicionaram-se gota a gota 7,4 mmol de butil lítio (2,5 M em hexano). A temperatura foi elevada para -40°C e mantida nessa temperatura por 1 hora. Posteriormente, o sistema foi novamente resfriado para -78°C e adicionados gota a gota, 737,9 mg (6,80 mmol) de cloroformato de metila. A temperatura do sistema foi bruscamente elevada para a temperatura ambiente e nela mantida sob agitação por 12h. Ao sistema foram adicionados 5 mL de água e 20 mL de éter etílico. O meio reacional foi transferido para um funil de separação e adicionados mais 25 mL de éter. O produto foi extraído da fase aquosa com mais duas porções de 40 mL de Et_2O . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O extrato bruto foi colunado em sílica utilizando-se a seguinte seqüência de fase móvel (AcOEt-Hexano 5% \rightarrow AcOEt-Hexano 20%; Obs: a cada 100 mL de fase móvel, adicionou-se 1 mL de Et_3N para evitar a desproteção do acetal). Obteve-se o éster **98** como um óleo, em 65% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

RMN ^1H (90 MHz, CCl_4): 7,2 (s; 1H; H4); 7,1 (s, 1H; H7); 6,0 (sl, 3H, H1 e H8); 3,9 (s, 1H); 3,8 (s, 3H, CO_2CH_3); 3,4 (s, 6H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}$) (**E7**)

6-formilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metila (96)

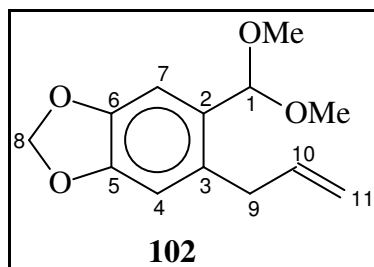


Em um balão contendo uma suspensão de sílica gel (3 g, 70-230 mesh), em 4 mL de CH_2Cl_2 , foram adicionadas 11 gotas de solução aquosa de ácido oxálico a 10%. Após 3 minutos, adicionou-se o acetal **98** (1,0 g) e o sistema foi mantido por agitação contínua por 2 horas. Posteriormente, NaHCO_3 (0,1 g) foi adicionado para neutralizar a mistura. A fase sólida foi removida por filtração e o sólido lavado exaustivamente com CH_2Cl_2 . O solvente foi evaporado, obtendo-se o aldeído **96** como um sólido branco, sem necessidade de purificação. O rendimento da reação foi quantitativo.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 1716; 1687; 1603; 1494; 1033 (E8)
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 10,53 (s; 1H, H1); 7,42 (s, 1H, H7); 7,39 (s, 1H, H4); 6,13 (s, 2H, H8); 3,95 (s, 3H, CH_3OCO) (E9)
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 190,4 (C1); 165,8 (CO_2CH_3); 151,3 (C5 ou C6); 151,0 (C5 ou C6); 133,5 (C2 ou C3); 128,3 (C2 ou C3); 110,0 (C4 ou C7); 107,4 (C4 ou C7); 102,7 (C8); 52,7 (CH_3OCO) (E10)

5-aliil-6-(dimetóxietil)benzo[d][1,3]dioxol (102)

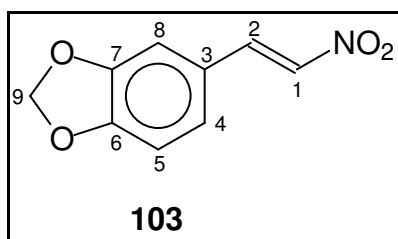


Em um balão contendo 524,0 mg (1,9 mmol) do acetal **97**, dissolvido em 9,5 mL de Et₂O a -78 °C, adicionaram-se gota a gota 3,8 mmol (1,52 mL) de butil lítio 2,5 M. A temperatura do sistema foi elevada para -40 °C e mantida por 1 hora. Em seguida, o meio reacional foi novamente resfriado para -78 °C, adicionando-se 2,76 g (22,8 mmol) de brometo de alila. A temperatura do sistema foi posteriormente elevada bruscamente até à temperatura ambiente e mantida nessas condições sob agitação constante por 13 horas. Transcorrido este período, adicionaram-se 5 mL de H₂O e 10 mL de Et₂O ao sistema reacional. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com mais duas porções de 20 ml de éter etílico. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo fornecendo um óleo amarelo, o qual foi purificado em coluna cromatográfica de SiO₂ como fase estacionária e uma solução de acetato de etila-hexano 10%, contendo 1 mL de Et₃N por 100 mL de fase móvel. Obteve-se o produto **102** como um óleo levemente amarelado, em 85% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 1638; 1484; 1104 (E11)
RMN ¹ H (90 MHz, CCl ₄): 7,1 (s, 1H, H4 ou H7); 6,7 (s, 1H, H4 ou H7); 5,9 (s, 2H, H8); 5,6-6,2 (m, 1H, H10); 5,4 (s, 1H, H1); 4,8-5,1 (m, 2H, H11); 3,2 (d, 2H, J = 6,9); 3,1 (s, 6H, 2CH ₃ O) (E12)

5-((*E*)-2-nitrovinil)benzo[*d*][1,3]dioxol (103)

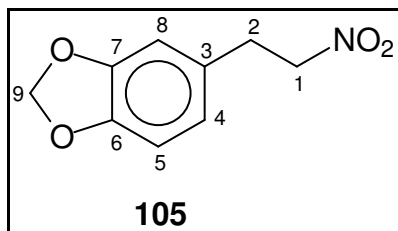


Em um balão contendo 5,0 g (33,3 mmol) de piperonal **39**, dissolvido em 7 mL de metanol a 0 °C, adicionou-se nitrometano (1,80 mL; 33,3 mmol). Posteriormente, adicionou-se gota a gota uma solução de NaOH (35,0 mmol) em 1,4 mL de água e 3,5 g de gelo. Tomou-se o cuidado para que a reação não ultrapassasse 15 °C. Em seguida, adicionaram-se mais 10 mL de metanol. Após 15 minutos, adicionaram-se 24 mL de água e gelo, seguido de 18 mL de solução 66% de HCl gota a gota, controlando a temperatura de modo que não ultrapassasse 5 °C. O sólido foi filtrado a vácuo e recristalizado de etanol para fornecer o nitroestireno **103**, em 65% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} : 1630; 1588; 1498; 1336 (E13)
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7,93 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz, H1); 7,46 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz, H2); 7,08 (dd, 1H, $J = 8,2$ e 2,0 Hz, H4); 7,00 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H8); 6,87 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H5); 6,06 (s, 2H, H9) (E14)
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 151,3 (C6 ou C7); 148,7 (C6 ou C7); 139,1 (C1); 135,3 (C2); 126,6 (C4); 124,1 (C3); 109,0 (C8 ou C5); 106,9 (C5 ou C8); 102,0 (C9) (E15)

5-(2-nitroetil)benzo[d][1,3]dioxol (104)

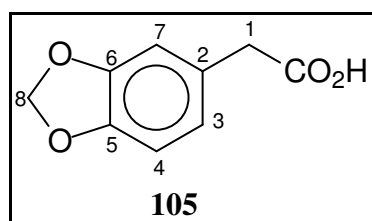


Em um balão contendo o nitroalqueno **103** (0,5 g; 2,59 mmol), diluído em 23 mL de etanol a 0 °C, adicionou-se em uma única porção NaBH₄ (8,60 mmol). Deixou-se em agitação nessa temperatura por 30 minutos e posteriormente por 20 horas à temperatura ambiente. Em seguida, o solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo diluído com 20 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NH₄Cl (10 mL), H₂O (2x10 mL) e salmoura (10 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada a vácuo, fornecendo o nitroalcano **104** como um líquido amarelo, em 70% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (filme) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 1612; 1561; 1246; 1056 (E16)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 6,80-6,60 (m, 3H, H4, H5 e H8); 5,94 (s, 2H, H9); 4,56 (t, 2H, J = 7,2 Hz, H1); 3,23 (t, 2H, J = 7,2 Hz, H2) (E17)
APT (75 MHz, CDCl ₃): 147,9 (C6 ou C7); 146,8 (C7 ou C6); 129,1 (C3); 121,6 (C4); 108,8 (C5 ou C8); 108,5 (C8 ou C5); 101,1 (C9); 76,4 (C1); 33,1 (C2) (E18)

Ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)acético (**105**)

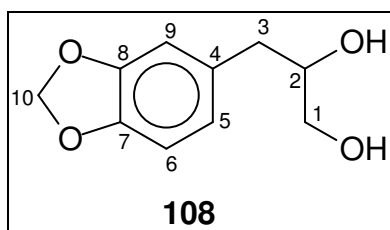


Um sistema constituído por uma solução do nitroalcano **104** (813,0 mg, 3,87 mmol), nitrito de sódio (801,1 mg, 11,61 mmol), ácido acético (2,2 ml, 38,7 mmol) e DMSO (7,7 mL) foi aquecido até 45 °C por 8 h, sob constante agitação. Posteriormente, o sistema foi acidificado com solução aquosa de HCl 10% até pH 3. Então, o produto foi extraído com éter etílico (4x50 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por recristalização em acetato de etila-hexano, obtendo-se o produto **105**, em 92% de rendimento

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 3300; 1700; 1503; 1253; 1037 (E19)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 6,80-6,70 (m, 3H, H3, H4 e H7); 5,94 (s, 2H, H8); 3,55 (s, 2H, H1) (E20)
RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃): 177,8 (CO ₂ H); 147,8 (C5 ou C6); 146,9 (C6 ou C5); 126,7 (C2 ou C3); 122,5 (C3 ou C2); 109,8 (C4 ou C7); 108,3 (C7 ou C4); 101,1 (C8); 40,6 (C1) (E21)

3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-propano-1,2-diol (**108**)

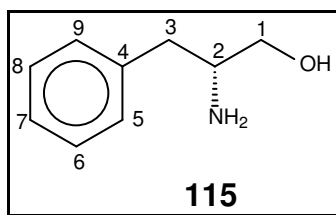


A uma solução de 3,32 g (15,50 mmol) de metaperiodado de sódio em 70 mL de água, foram adicionados 50 mg (0,32 mmol) de permanganato de potássio e o sistema agitado a 25 °C por 30 minutos. Transcorrido esse período, adicionaram-se 250 mg (1,80 mmol) de carbonato de potássio anidro, 17,5 mL de *t*-butanol, e então 277,4 mg (1,71 mmol) do safrol **107**, em 350 mL de *t*-butanol, tomando-se o cuidado para manter a temperatura entre 20 e 30 °C. O meio reacional foi agitado por 2 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, o meio reacional foi tratado com 7,50 mmol (0,42 mL) de etileno glicol e a agitação mantida por mais duas horas. O sistema foi acidificado até pH 4 com o uso de uma solução de HCl 1 M e extraído com acetato de etila (3x40 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada a vácuo, obtendo-se o diol **108** puro, como um sólido branco, em 90% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 32632; 1486; 1245; 1189; 1095; 1043 (E22)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 6,75-6,62 (m, 3H, H5, H6 e H9); 5,92 (s, 2H, H10); 3,89-3,81(m, 1H, H2); 3,64 (dd, 1H, J = 11,4 e 3,0 Hz, H1); 3,45 (dd, 1H; J = 11,4 e 7,0 Hz, H1); 2,70-2,50 (m, 4H, H3 e 2OH) (E23)
RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃): 147,7 (C7 ou C8); 146,2 (C8 ou C7); 131,4 (C4); 122,2 (C5); 109,6 (C9 ou C6); 108,3 (C6 ou C9); 100,9 (C10); 73,1 (C1); 65,8 (C2); 39,4 (C3) (E24)

(S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (115)

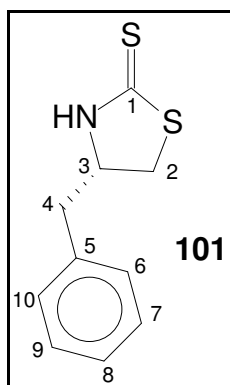


Em um balão contendo NaBH_4 (10,0 g, 150 mmol), suspenso em 100 mL de THF, foi adicionada (L)-fenilalanina (15,1 g, 100 mmol). O sistema foi resfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e posteriormente adicionada uma mistura de ácido sulfúrico concentrado e éter etílico (6,6 mL H_2SO_4 /13,4 mL de Et_2O), tomando-se o cuidado para que a temperatura durante a adição não ultrapassasse $20\text{ }^\circ\text{C}$. Em seguida, o sistema foi mantido sob agitação constante por 12 horas à temperatura ambiente. Após esse período, 10 mL de metanol foram adicionados cuidadosamente para destruir o excesso de BH_3 . O volume de solvente do meio reacional foi reduzido sob vácuo a um volume de aproximadamente 50 mL, então 50 mL de NaOH 5 M foram adicionados. Posteriormente, o sistema foi submetido a uma nova destilação para remover o restante de solvente que destila a uma temperatura inferior a $100\text{ }^\circ\text{C}$ e, em seguida refluxado por 3h. Após resfriamento espontâneo do sistema à temperatura ambiente, a mistura turva obtida foi filtrada em coluna de celite e a coluna lavada com várias porções de água. As frações aquosas foram unificadas, diluídas para aproximadamente 100 mL e extraídas com CH_2Cl_2 (4x100 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada a vácuo, obtendo-se o aminoálcool **115** em 92% de rendimento, após recristalização de uma mistura de acetato de etila e hexano.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm^{-1} : 3357; 3299; 3025; 1577; 1492; 1065 (E25)
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7,32-7,15 (m, 5H, H5, H6, H7, H8 e H9); 3,65 (dd, 1H, J = 9,7 e 3,9 Hz, H1); 3,38 (dd, 1H, J = 9,7 e 7,0 Hz, H1); 3,15 (m, 1H, H2); 2,78 (dd, 1H, J = 12,6 e 5,1 Hz, H3); 2,51 (dd, 1H, J = 12,6 e 8,8 Hz, H3); 2,22 (sl, 3H, CHNH_2 e OH) (E26a) e (E26b)

(S)-4-benziltiazolidin-2-tiona (101)



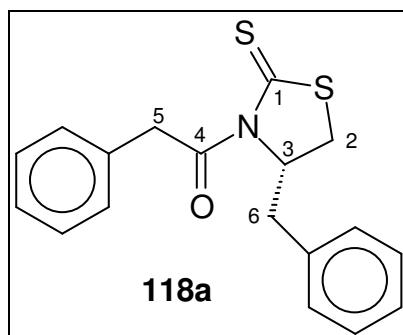
Em um balão contendo o aminoálcool **115** (10,0 mmol), dissolvido em 50 mL de solução aquosa de KOH 1 M, foi adicionado CS₂ (50,0 mmol, 3 mL). O sistema reacional foi refluxado a uma temperatura de 100 °C por 18 horas. Posteriormente, após o resfriamento espontâneo do sistema até à temperatura ambiente, o meio reacional foi extraído com CH₂Cl₂ (2x50 mL). As frações orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ anidro, concentradas a vácuo, obtendo-se um óleo viscoso que se tornou sólido após certo período na geladeira, o qual foi purificado por recristalização de uma mistura de acetato de etila e hexano, para fornecer o produto **101**, em 78% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3138; 1509; 1494 (**E27**)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,91 (sl, 1H, NH); 7,38-7,25 (m, 5H, H6, H7, H8, H9 e H10); 4,51-4,41 (m, 1H, H3); 3,57 (dd, 1H, 12,5 e 7,8 Hz, H2); 3,31 (dd, 1H, J = 12,5 e 6,7 Hz, H2); 3,05 (dd, 1H, J = 14,0 e 7,8 Hz, H4); 2,97 (dd, 1H, 14,0 e 6,4 Hz, H4) (**E28a**) e (**E28b**)

1-((S)-4-benzil-2-tioxitiazolidin-3-il)-2-feniletanona (118a)

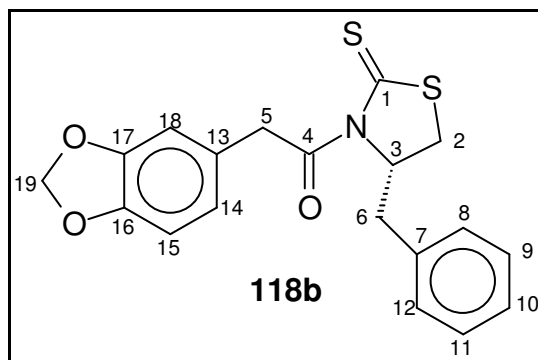


Em um balão contendo **101** (370,0 mg; 1,13 mmol), DMAP (36,8 mg; 0,30 mmol) e ácido fenilacético (400,0 mg; 2,94 mmol), em 1,5 mL de CH₂Cl₂, e estando o sistema a 0 °C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se DCC (606,5 mg; 2,94 mmol), em um única porção. Transcorridos 10 minutos, deixou-se o sistema atingir a temperatura ambiente e o meio reacional foi mantido sob agitação por 24 horas. A dicicloexiluréia formada na reação foi removida por filtração através de celite e o precipitado lavado com porções de CH₂Cl₂. O filtrado foi transferido para um funil de separação e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (2x15 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada a vácuo, obtendo-se um sólido amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se acetato de etila/hexano 30% como fase móvel e sílica gel como fase estacionária. Após purificação, obteve-se **118a** como um sólido amarelo, em 82% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 1712; 1694; 1602; 1495 (E29)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 7,37-7,21 (m, 10H, H aromáticos); 5,38-5,30 (m, 1H, H3); 4,68 (d, 1H, J = 17,0 Hz, H5); 4,59 (d, 1H, J = 17,0 Hz, H5); 3,37 (ddd, 1H, J = 11,7, 7,3 e 1,0 Hz, H2); 3,25 (dd, 1H, J = 12,8 e 3,5 Hz, H2); 3,05 (dd, 1H, J = 11,5 e 10,8 Hz, H6); 2,88 (d, 1H, J = 11,5 Hz, H6) (E30)
RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃): 201,3 (C1); 172,2 (C4); 136,4; 133,8; 129,7; 129,4; 128,8; 128,5; 127,2; 127,1; 69,0 (C3); 44,5 (C2); 36,6 (C5); 31,9 (C6) (E31a) e (E31b)

2-Benzo[1,3]-dioxol-5-il-1-(4-benzil-2-tioxi-tiazolidin-3-il)-etanona (118b)



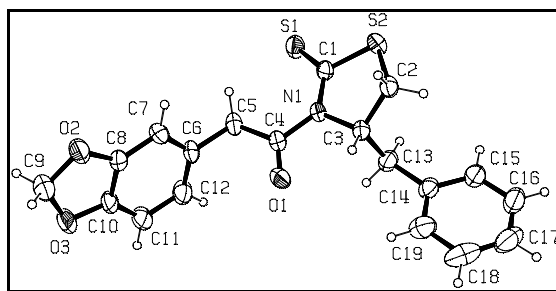
Prodedimento análogo ao descrito para o compostos **118a**. Obteve-se, nesse caso, o produto **118b** como um sólido amarelo, em 76% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

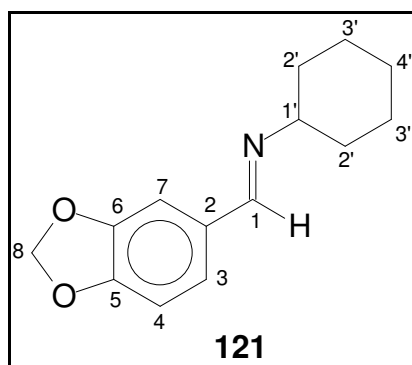
IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 1715; 1693; 1602; 1496; 1136; 1040 (**E32**)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7,34-7,25 (m, 5H, H8, H9, H10, H11 e H12); 6,81-6,66 (m, 5H, H14, H14, H15 e H18); 5,94 (s, 2H, H19); 5,37-5,30 (m, 1H, H3); 4,60 (d, 1H, $J = 17,3 \text{ Hz}$, H5); 4,50 (d, 1H, $J = 17,3 \text{ Hz}$, H5); 3,38 (dd, 1H, $J = 12,7 \text{ e } 7,2 \text{ Hz}$, H2); 3,24 (dd, 1H, $J = 13,0 \text{ e } 3,8$, H2); 3,04 (dd, 1H, 13,0 e 10,5, H6); 2,89 (d, 1H, $J = 11,4$, H6) (**E33**)

Estrutura Cristalográfica



(E)-N-((benzo[1,3]dioxol-6-il)metileno)ciclohexanoamina (121)

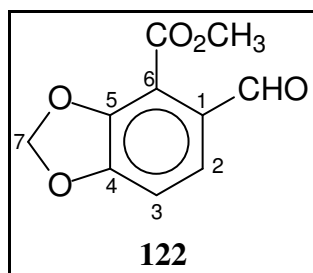


Em um balão contendo o piperonal **36** (1,0 g; 6,66 mmol) e sulfato de sódio anidro (0,94 g; 6,66 mmol) em 7 mL de CH₂Cl₂, foi adicionada a ciclohexilamina (0,66 g; 6,66 mmol), mantendo-se por 8 horas sob agitação à temperatura ambiente. Posteriormente, o Na₂SO₄ foi removido por filtração e a fase orgânica concentrada a vácuo. O sólido obtido foi recristalizado de hexano, fornecendo a imina **121** em 90% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 1642; 1602; 1480; 1037 (E34)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 8,20 (s, 1H, H1); 7,36 (d, 1H, J = 1,6 Hz, H7); 7,09 (dd, 1H, J = 7,8 e 1,6 Hz, H3); 6,82 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H4); 5,95 (s, 2H, H8); 3,19-3,10 (m, 1H, H1'); 1,87-1,17 (m, 10H, H2', H3' e H4') (E35)
RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃): 157,5 (C1); 149,4 (C2); 148,0 (C6 ou C5); 131,3 (C5 ou C6); 123,9 (C7); 107,8 (C3); 106,5 (C4); 101,2 (C8); 69,5 (C1'); 34,3 (C2'); 25,5 (C4'); 24,7 (C3') (E36)

5-formilbenzo[d][1,3]dioxol-4-carboxilato de metila(122)



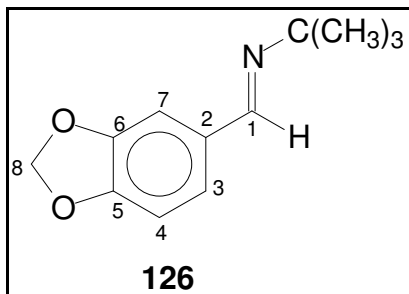
Em um balão contendo a imina **121** (2,0 g; 8,64 mmol), diluída em 76 mL de THF a -78°C , adicionou-se gota a gota uma solução de n-butil lítio em hexano (7,2 mL; 11,55 mmol). Após 30 minutos sob agitação constante, adicionou-se lentamente uma solução de cloroformato de metila (1,52 mL; 19,70 mmol), em 5 mL de THF anidro. Deixou-se o sistema atingir a temperatura ambiente lentamente, mantendo-se o sistema sob agitação nessa temperatura por 2 horas. A reação foi interrompida pela adição de água (40 mL). O produto foi extraído com éter etílico (3x40 mL) e a fase orgânica lavada com solução aquosa saturada em NaHCO_3 (40 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica, utilizando-se o CHCl_3 como fase móvel, obtendo-se **122** em 60% de rendimento, sob a forma de um óleo levemente amarelado que se cristaliza com o tempo.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 1717; 1688; 1595; 1470; 1048; 1020 (**E37**)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 10,10 (s, 1H, CHO); 7,51 (d, 1H, J = 6,3 Hz, H2); 6,98 (d, 1H, J = 6,3 Hz, H3); 6,16 (s, 2H, H7); 3,98 (s, 3H, COCH_3) (**E38**)

(E)-N-((benzo[d][1,3]dioxol-6-il)metileno)-2-metilpropan-2-amina (126)

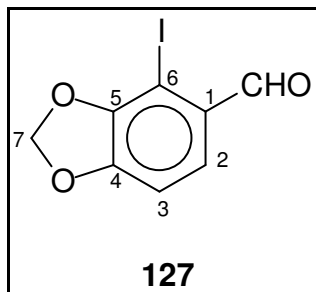


Em um balão contendo o piperonal **39** (1,05 g, 7,0 mmol), adicionou-se H₂O (0,25 mL/mmol) e então *t*-butilamina (0,74 mL). A mistura reacional foi mantida sob constante agitação por 12 horas. O excesso de *t*-butil amina foi removido a vácuo e a mistura resultante extraída com éter (3x30 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. Obteve-se o produto puro como um óleo levemente amarelado, em 95% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (filme) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 1691; 1640; 1605; 1486; 1100; 1040 (E39)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 8,14 (s, 1H, H1); 7,41 (s, 1H, H7); 7,11 (d, 1H, 8,1 Hz, H3); 6,81 (d, 1H, 8,1 Hz, H4); 5,98 (s, 2H, H8); 1,25 (s, 9H, C(CH ₃) ₃) (E40)
RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃): 154,2 (C1); 149,3 (C5 ou C6); 148,1 (C6 ou C5); 132,0 (C2); 123,8 (C3); 107,8 (C4 ou C7); 106,4 (C7 ou C4); 101,2 (H8); 56,9 (C(CH ₃) ₃); 29,7 (CH ₃) (E41)

4-iodobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-carbaldeído (127)



Em um balão contendo a imina **126** (1,03 g, 5,0 mmol) dissolvida em 40 mL de THF anidro, e estando o sistema a -78°C , agitação constante e atmosfera de argônio, adicionaram-se gota a gota 5,25 mmol de *n*-butil lítio 1,6 M. A solução foi agitada nessa temperatura por 30 minutos. Posteriormente, adicionou-se gota a gota um solução recentemente preparada pela dissolução de I_2 (2,68 g, 7,5 mmol) em 15 mL de THF anidro. Deixou-se a solução resultante atingir a temperatura ambiente, sendo o sistema mantido sob agitação constante por 2h nessas condições. Então, adicionou-se H_2O (30 mL) ao meio reacional, sendo a mistura obtida extraída com éter (3x30 mL). A fase orgânica, em seguida, foi lavada com solução aquosa saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O sólido obtido foi recristalizado de hexano-acetato, obtendo-se **127** puro, em 70% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 1677; 1596; 1459; 1040 (E42)
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 9,92 (s, 1H, CHO); 7,51 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H2); 6,82 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H3); 6,19 (s, 2H, H7) (E43)
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 192,7 (CHO); 150,8 (C5 ou C4); 150,2 (C4 ou C5); 128,7 (C1); 127,4 (C2); 108,2 (C3); 101,9 (C7); 76,0 (C6) (E44)

4-iodo-5-((E)-2-nitrovinil)benzo[d][1,3]dioxol (128)

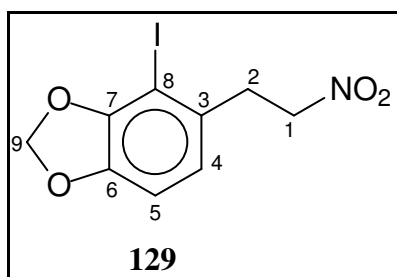


Em um balão adicionou-se o iodopiperonal **127** (125,2 mg; 0,45 mmol), acetato de amônio (9,2 mg; 0,12 mmol) e nitrometano (1 mL) e o sistema foi submetido a refluxo por 6 horas. Ao voltar à temperatura ambiente, adicionaram-se 50 mL de éter etílico ao sistema, sendo este posteriormente lavado com água (3x20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi purificado por recristalização de acetato de etila, obtendo-se **128** em 88% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 1630; 1588; 1498; 1468; 1335; 1267; 1040 (E45)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 8,23 (d, 1H, J = 13,4 Hz, H1); 7,45 (d, 1H, J = 13,4 Hz, H2); 7,19 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H4); 6,82 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H5); 6,13 (s, 2H, H9) (E46)
RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃): 150,9 (C6 ou C7); 148,7 (C7 ou C6); 141,1 (C1); 137,4 (C2); 126,6 (C4); 122,9 (C3); 108,7 (C5); 101,5 (C9); 77,9 (C8) (E47)

4-iodo-5-(2-nitroetil)benzo[d][1,3]dioxol (129)

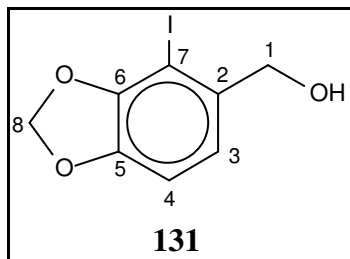


Em um balão contendo o nitroalqueno **128** (224,3 mg, 0,81 mmol), em 1,1 mL de etanol a 0 °C, adicionou-se NaBH₄ (60,0 mg). Deixou-se sob agitação constante nessa temperatura por 30 minutos e por 20 horas à temperatura ambiente. Posteriormente, o solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído com 20 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada com NH₄Cl (10 mL), água (2x10 mL) e finalmente com salmoura (10 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo, obtendo-se o composto **129** como um líquido amarelo puro, em 66% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (filme) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 1612; 1591; 1457; 1246; 1056 (E48)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 6,75 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H4); 6,70 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H5); 6,19 (s, 2H, H9); 4,56 (t, 2H, J = 7,3 Hz, H1); 3,38 (t, 2H, J = 7,3 Hz, H2) (E49)
RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃): 150,1 (C7 ou C6); 145,4 (C6 ou C7); 130,8 (C3); 123,1 (C4 ou C5); 108,3 (C4 ou C5); 100,8 (H9); 75,0 (C8); 36,4 (C1); 29,7(C2) (E50)

(4-iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metanol (131)

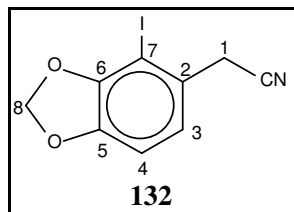


Em um balão contendo o iodo piperonal **127** (450,0 mg, 1,64 mmol) em 4,2 mL de uma mistura de THF e MeOH (1:1) foi adicionado NaBH₄ (62,0 mg, 1,64 mmol) em várias porções. A mistura foi submetida à agitação constante por 3 h e então o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi diluído com CH₂Cl₂ (50 mL) e 20 mL de água, contendo 2 mL de HCl 5 M. A fase orgânica foi lavada com H₂O (2x15 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O produto foi recristalizado de uma mistura de éter etílico e éter de petróleo, obtendo-se o produto **131** como um sólido branco, em 89% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm ⁻¹ : 3282; 1611; 1494; 1038 (E51)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): 6,92 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H3); 6,75 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H4); 6,04 (s, 2H, H9); 4,61 (s, 2H, H1); 1,95 (s, 1H, OH) (E52)
RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃): 149,6 (C6 ou C5); 145,7 (C5 ou C6); 135,6 (C2); 122,4 (C3 ou C4); 108,0 (C4 ou C3); 100,7 (C8); 74,6 (C7); 68,1 (C1) (E53)

2-(4-iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrila (132)



Em um balão contendo o álcool **131** (2,0 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL), foi adicionado SOCl_2 (0,36 g; 3,0 mmol) e a mistura aquecida a 80°C sob agitação constante. Após 3h, o solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo dissolvido em 2 mL de DMSO. À solução resultante foi adicionado KCN em um única porção. A mistura foi mantida sob agitação constante por 4 horas. Posteriormente, adicionou-se H_2O (20 mL) e o produto foi extraído com CHCl_3 (4x30 mL). O produto foi purificado por recristalização de uma mistura de acetato de etila-hexano, obtendo-se o produto **132** em 79% de rendimento.

Dados Espectroscópicos

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2246; 1614; 1456; 1254; 1050 (E54)
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7,01 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H3); 6,78 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H4); 6,07 (s, 2H, H8); 3,74 (s, 2H, H1) (E55)
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 150,3 (C6 ou C5); 146,0 (C5 ou C6); 125,7 (C2); 122,3 (C3); 117,3 (C4 ou C5); 108,3 (C4 ou C5); 101,1 (C8); 75,6 (C7); 28,2 (C1) (E56)

9. Referências Bibliográficas

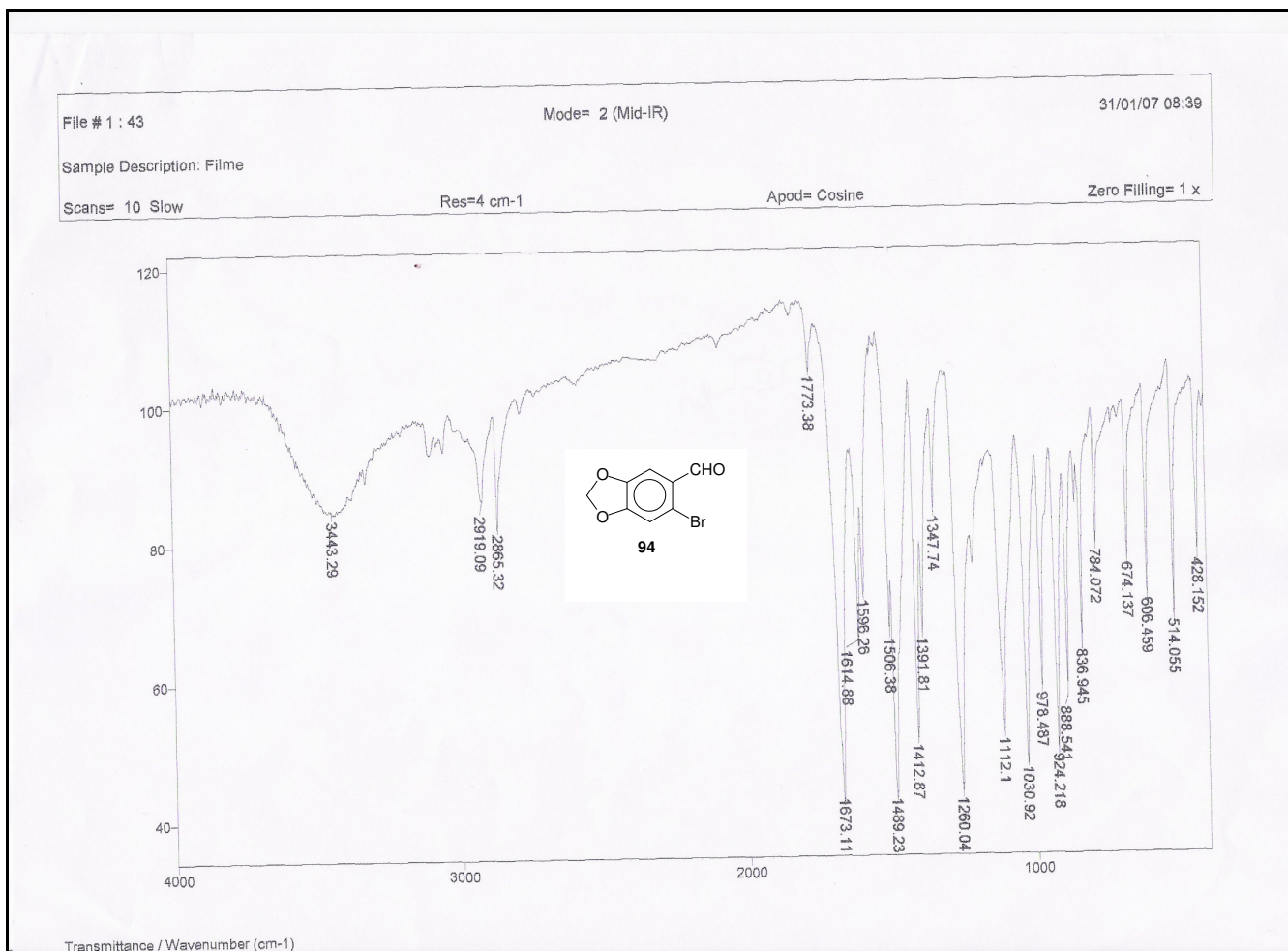
1. Probst, J. M.; *Ann. Pharm.* **1839**, 29,113.
2. Colombo, M. L.; Bosisio, E.; *Pharmacol. Res.* **1996**, 33, 127.
3. a) Hegnauer R.; *Chemotaxonomie der Pflanzen* **1969**, 5, 264. b) Tomi, F.; Colombo, M. L.; *Phytochemistry* **1995**, 40, 37.
4. Paris R. R.; Moyse, H.; *Precis de Matière Médicale* **1967**, 2, 207.
5. Colombo, M. L.; Bosisio, E.; *Pharm. Res.* **1996**, 33, 127.
6. Fulde, G.; Wichtl, M.; *Deutsche Apotheker Zeitung* **1994**, 135, 1031.
7. Niu, C.; He, L.; *Zhongguo Yaoxue Zazhi* **1994**, 29, 138.
8. a) Tan, G. T.; Pezzuto, J.; Kinghorn, A. D.; *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 143. b) Boegge, S. C.; Kesper, S.; Verspohl, E. J.; Nahrstedt, A.; *Planta Med.* **1996**, 62, 173. c) Hiller, K. O.; Ghorbani, M.; Schilcher, H.; *Planta Med.* **1998**, 64, 758. d). Kery, A.; Horvath, J.; Nasz, I.; Verzar-Petri, G.; Kulcsar G.; Dan, P, *Acta Pharm.* **1987**, 57, 19. e) Kokoska, L.; Polesny, Z.; Rada, V.; Nepovim.; A.; Vanek, T.; *J. Ethnopharm.* **2002**, 82, 51. f) Lenfeld, J.; Kroutil, M.; Marsalek, E.; Slavik, J.; Preninger, V.; Simanek, V.; *Planta Med.* **1981**, 43, 161. g) Mahady, G. B.; Pendland, S. L.; Stoia, A.; Chadwick, L. R.; *Phytother Res.* 2003, 17, 217. h) Hejtmankova, N.; Walterova, D.; Preninger, V.; *Planta Med.* **1981**, 43, 161. i) Vahlensieck, U.; Hahn, R.; Winterhoff, H.; Gumbinger, H. G.; Nahrstedt, A.; Kemper, F. H.; *Planta Med.* **1995**, 61, 267.
9. a) von Bruchhausen, F.; Bersch, H. W.; *Chem. Ber.* **1930**, 63, 2520. b) Späth, E.; Kuffner, F.; *Chem. Ber.* **1931**, 64, 370. c) Bersch, H. W.; *Arch. Pharm.* **1958**, 291, 491. c) Chen, C. -Y.; MacLean, D. B.; *Can. J. Chem.* **1967**, 45, 3001. d) Naruto, S.; Arakawa, S.; Haneko, H.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1705.
10. a) Slavik, J.; Slaviková, L. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1957**, 22, 279. b) *Ibid.*, **1959**, 24, 3141.
11. a) Schlotterbeck, J. O.; Watkins, H. C.; *Chem. Ber.* **1902**, 35, 7. b) Slavik, J.; Slaviková, L.; Brabenec, J. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1965**, 30, 3697. c) Slaviková, L. *ibid.*, **1968**, 33, 635.
12. Bruchhausen, F.; Bersch, H. W.; *Chem. Ber.* **1931**, 63, 2520.
13. a) Kamigauchi, M.; Miyamoto, Y.; Iwasa, K.; Sugiura, M.; Nishijo, Z.; Takao, N.; Ishida, T.; I. Yasuko.; Inove, M.; *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 2171. b)

- Takao, N.; Bessho, N.; Kamigauchi, M.; Iwasa, K.; Tomida, K.; Fujiwara, T.; Fuji, S.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *6*, 495.
14. a) Bersh, J.; *Arch. Pharm.* **1958**, *291*, 491. b) Snatzeke, G.; Hrbek, J.; Hruban, L.; *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5013.
15. Sarkozi, G.; Janicsa, L.; Kursinszki, A.; *Chromatographia* **2006**, *63*, S81.
16. a) Cushman, M.; Choong, T.; Valko, J. T.; Koleček, M. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5067. b) Cushman, M.; Choong, T.; Valko, J. T.; Koleček, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3845. c) Gansauge, S.; Ramadami, M.; Gansauge, S.; *Gastroenterology* **2001**, *120*, 3135. d) Hiller, K.; Ghorbani M.; Schilcher H.; *Planta Med.* **1998**, *64*, 758. e) Martin, G.; Guitian, E.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5907. f) Kemeny-Beke, A.; Aradi, J.; Damjanovich, J.; *Cancer Lett.* **2006**, *237*, 67. g) Joubert, A.; Lottering, M. L.; Panzer, A.; *Biomedical Research-Tokyo* **2004**, *25*, 27.
17. (a) Danysz A.; Kokoschinegg, M.; *F. Clin. Res.* **1992**, *18*, 39. b) Panzer, A.; *Cancer Lett.* **2000**, *160*, 237.
18. Oppolzer, W.; Keller, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3836.
19. Oppolzer, W.; Robbiani, C.; *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1119.
20. Cushman, M.; Choong, T-C.; Valko, J. T.; Koleček, M. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5065.
21. Hanaoka, M.; Yoshida, S.; Annen, M.; Mukai, C. *Chem. Lett.* **1986**, 739.
22. Crimmins, M. T.; King, W. B.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.
23. (a) Cainelli, G.; Giacomini, D.; Panuzio, M.; Martelli, G.; Spunta, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5369. (b) Abrahams, I.; Motevalli, M.; Robinson, A. J.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12755.
24. (a) Arya, P.; Qin, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 917. (b) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 3. (c) Ager, D. J.; Prakash, I.; Chaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835.
25. a) Evans, D.A.; Vogns, D. A., Vogel, E. Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120. b) Evans, D. A., Takacs, J. M., McGee, L. R., Ennis, M. D., Mahtre, J., Bartroli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109. c) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23.
26. Nerz-Stormes, M.; Thorton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.

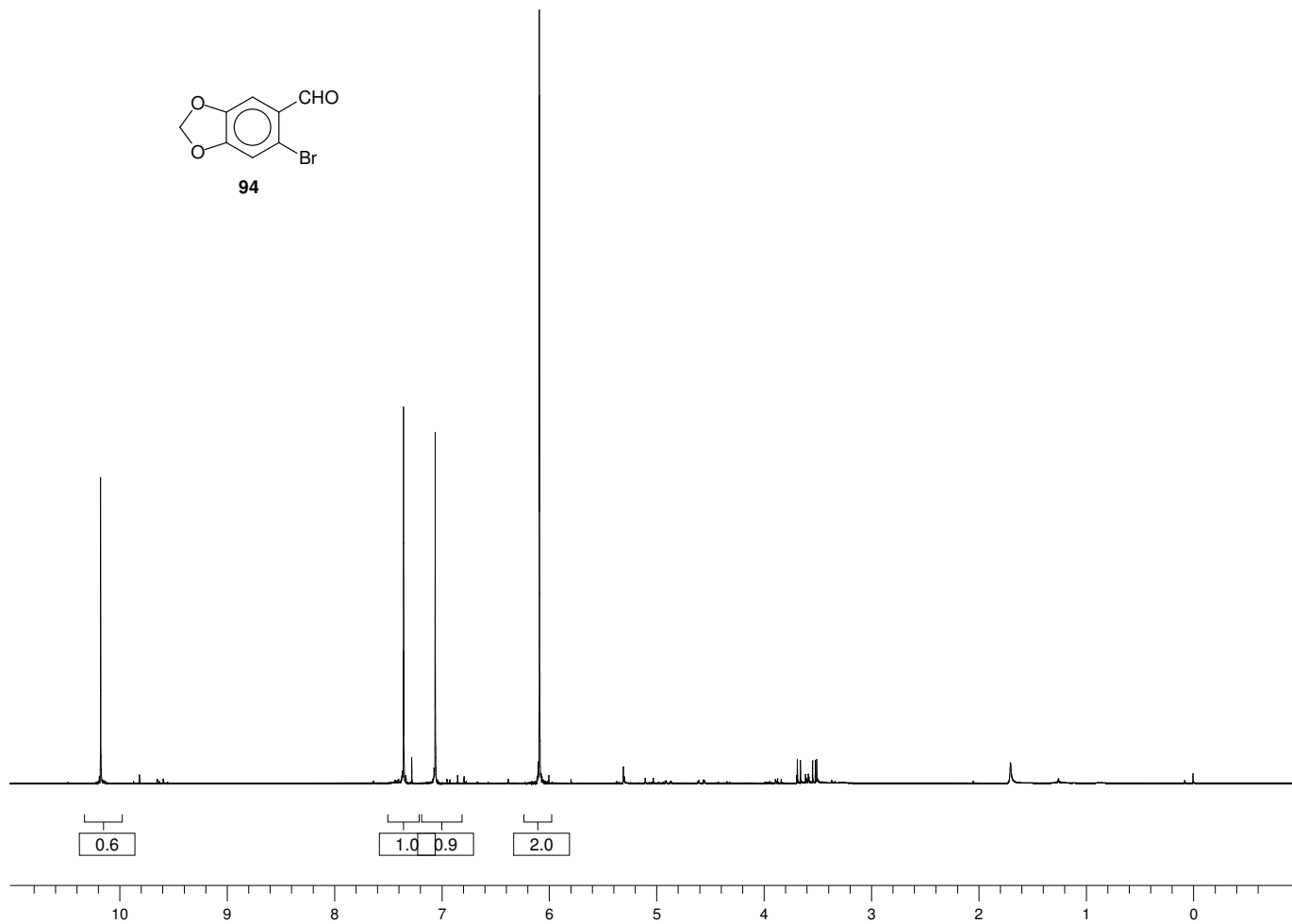
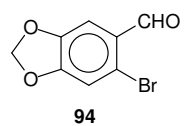
27. (a) Yan, T-H.; Tan, C-W.; Lee, W-C.; Lo, H-C.; Huang, T-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2613. (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1047.
28. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.
29. Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Ponzini, F.; Raimondi, L. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2939.
30. Cainelli, G.; Giacomini, D.; Panunzio, M.; Martelli, G.; Spunta, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5369.
31. Freudenberg, K.; Lehamann, B. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1354.
32. Yamada, S.; Morizono, D.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4329.
33. Barreiro, E. J.; Costa, P. RR.; Coelho, F. A. S.; Farias, F. M.C. *J. Chem. Res. (M)* **1985**, 2301.
34. Hart, D. J.; Kanai, K-I.; Thomas, D. G.; Yang, T-K. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 289.
35. Huet, F.; Lechevallier, A.; Pellet, M; Conia, J. M. *Synthesis* **1978**, 63.
36. Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F.; *Synlett* **2003**, 2351.
37. Rudloff, E. V. *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 2660. b) Travis, B. J.; Narayan, R. S.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3824. c) Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1031. d) Aristoff, P. A.; Johnson, P. D.; Harrison, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7967.
38. Spangler, R. J.; Becman, B. G.; Kim, J. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 42, 2989.
39. Worrall, D. E.; *Org. Synth.* **1932**, Coll. Vol. 1, 413.
40. Kametani, T.; Suzuki, Y.; Honda, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 1373.
41. Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 234.
42. Cristhian, R. J.; Andrew, K. F.; Sainth, J. G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1117.
43. Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A.; Parker, D. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3928.
44. Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 38, 5517.
45. Delaunay, D.; Toupet, L.; Corre, M. L. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6604.
46. Ziegler, F. E.; Fowler, K. W. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1564.
47. Roesch, K. R; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 86.

48. Milhares, N.; Calheiros, R.; Marques, M. P. M.; Garrido, J.; Cordeiro, M. N. B. S.; Rodrigues, K.; Quinteira, S.; Novaes, C.; Peixe, L. S.; Borges, F.; *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, *14*, 4078.
49. Orito, K.; Miyazawa, M.; Kanbayashi, R.; Tokuda, M.; Sugimone, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6583.
50. Venkov, A. P.; Mollov, N. M. *Synthesis* **1982**, 216.

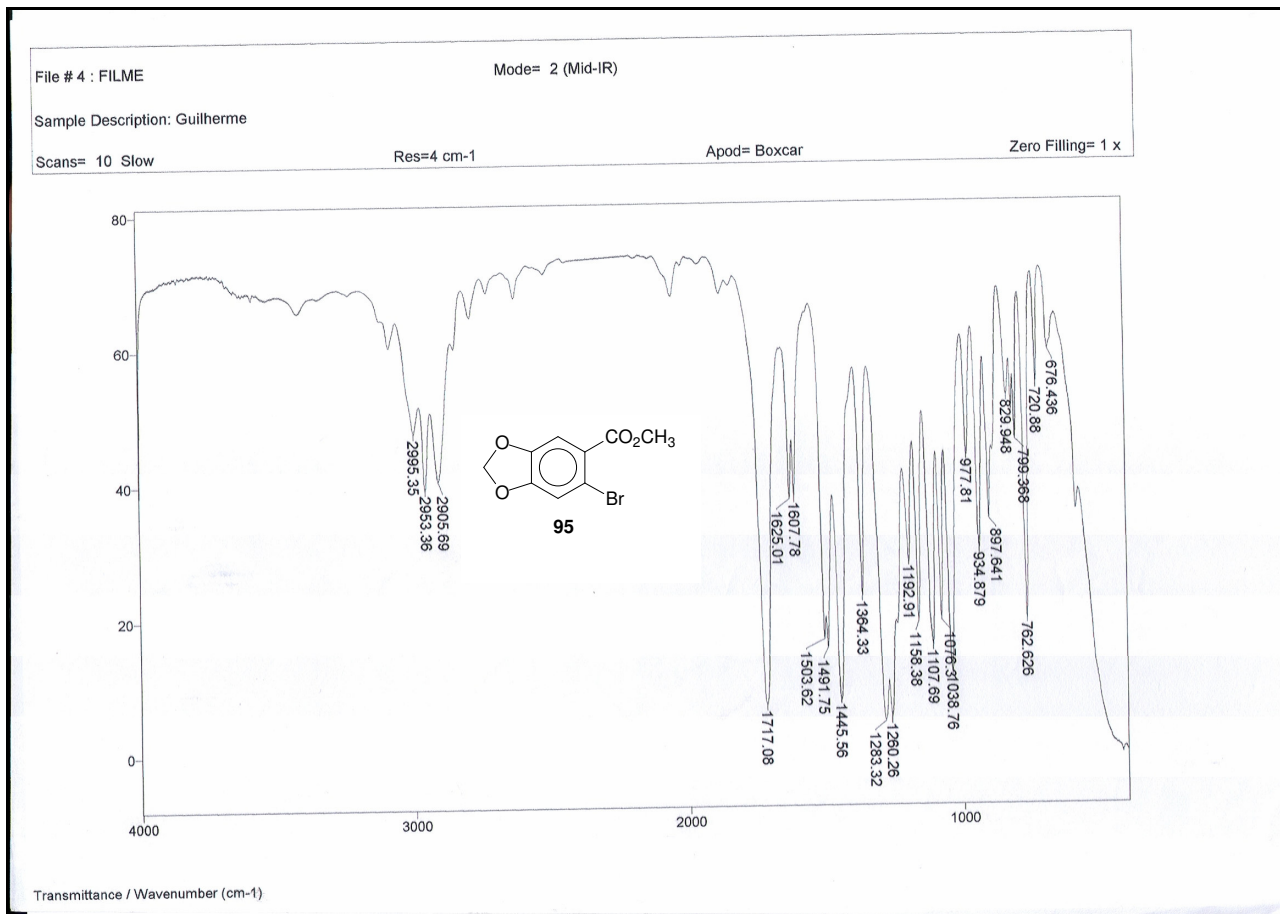
ANEXOS



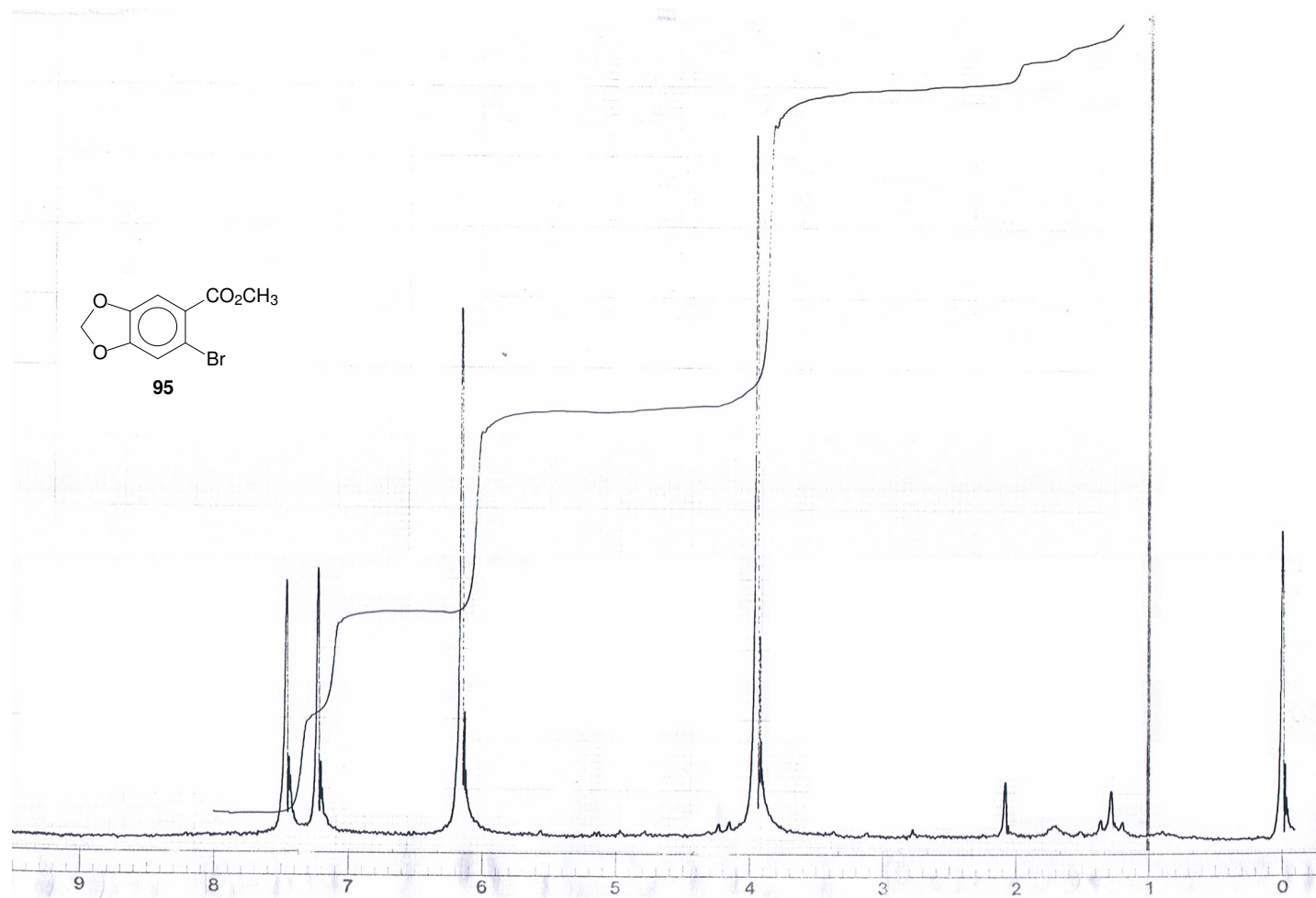
E1: Espectro de IV (KBr) de 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído (**94**)



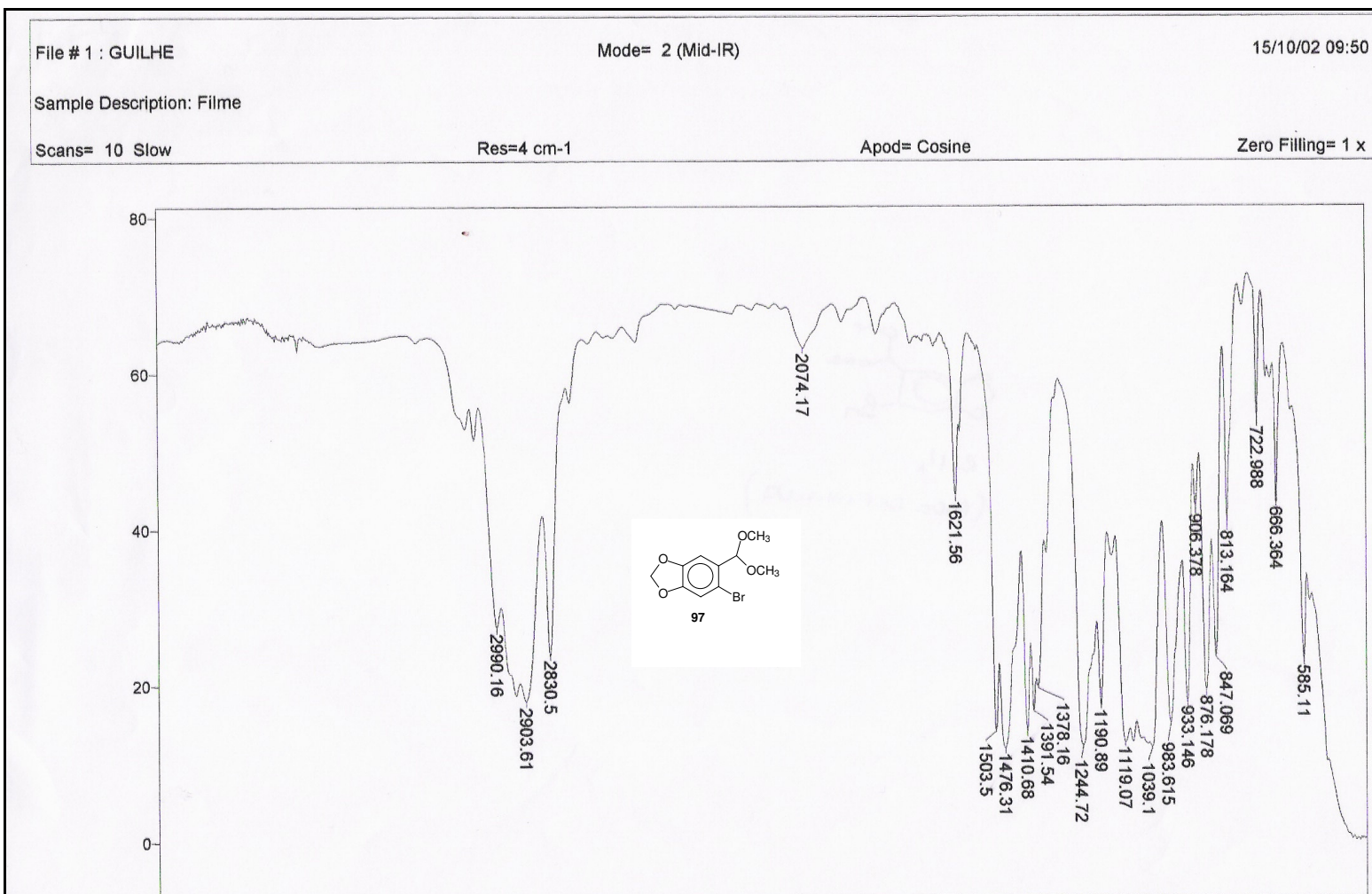
E2: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído (**94**)



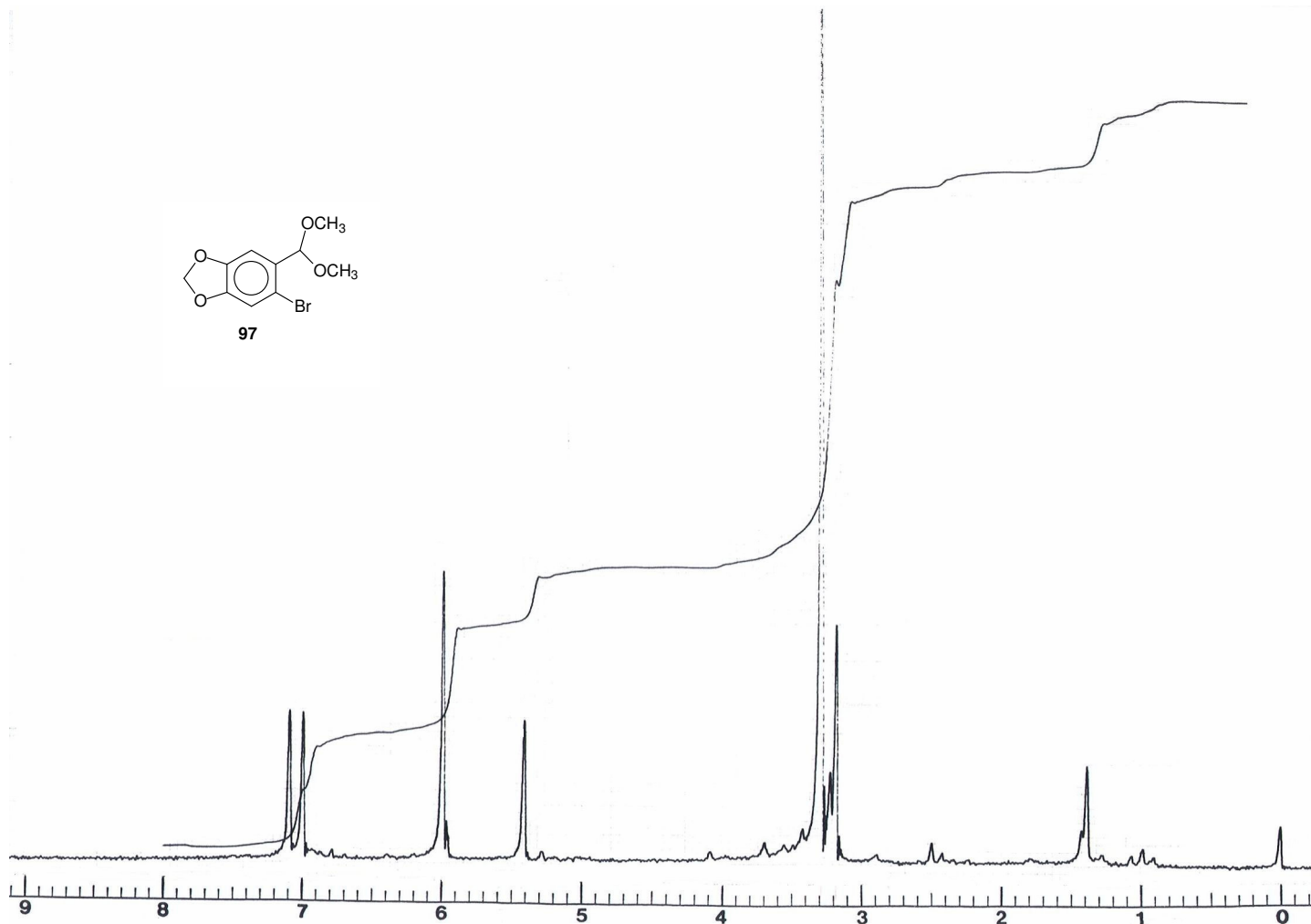
E3: Espectro de IV (KBr) de 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metila (**95**)



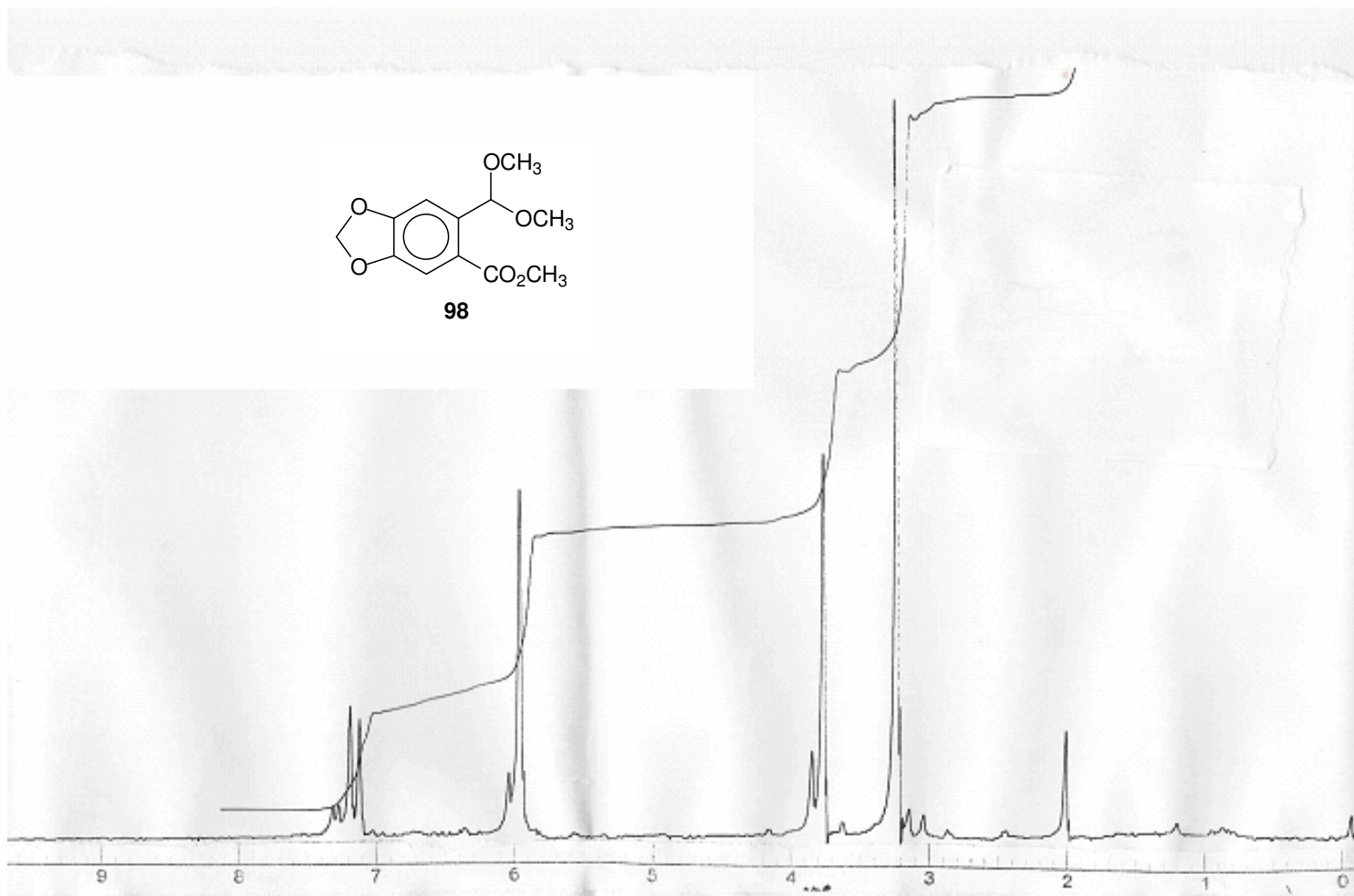
E4: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 90 MHz) de 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metila (**95**)



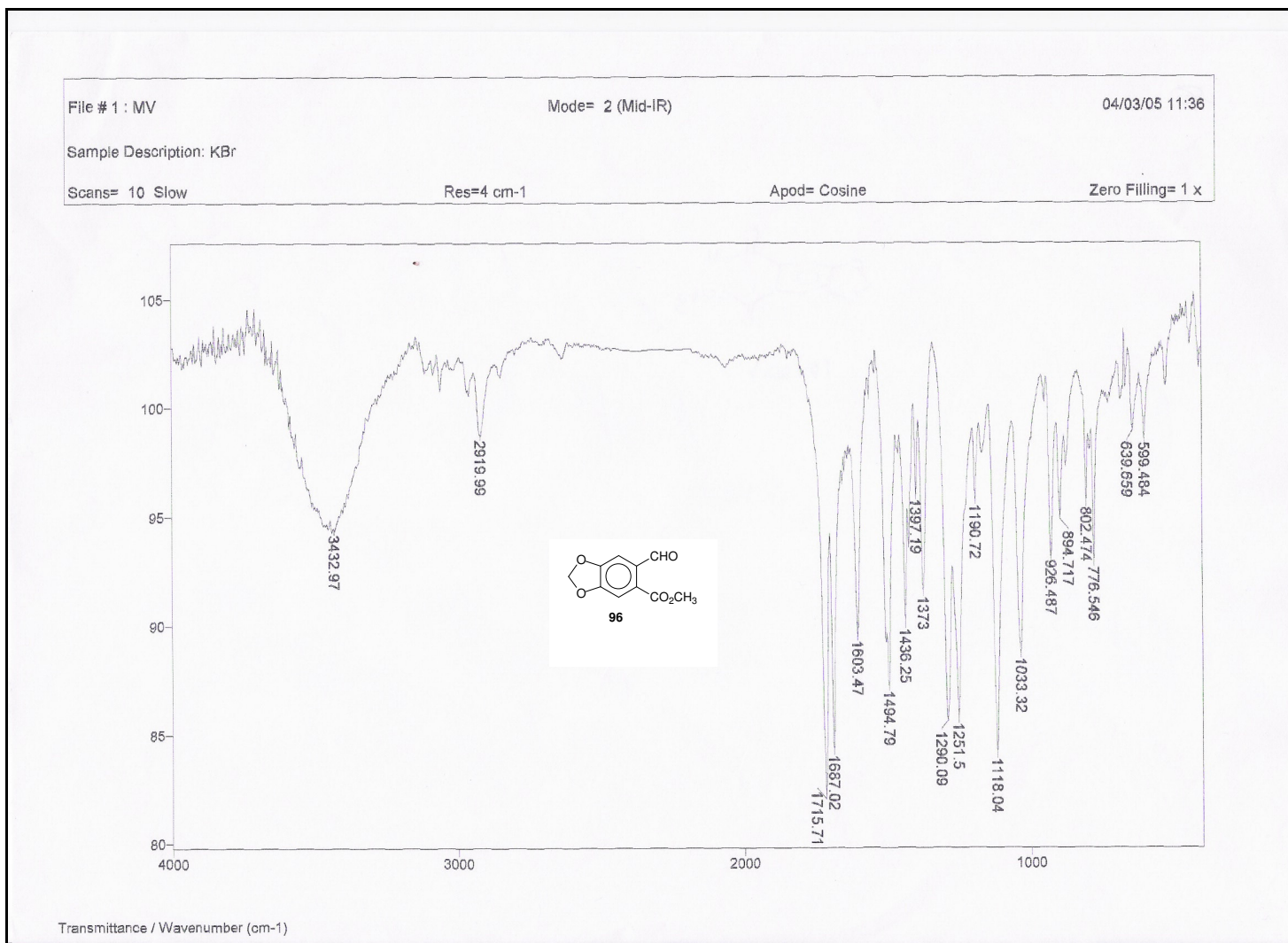
E5: Espectro de IV (filme) de 5-bromo-6-(dimetoximetil)benzo[d][1,3]dioxol (**97**)



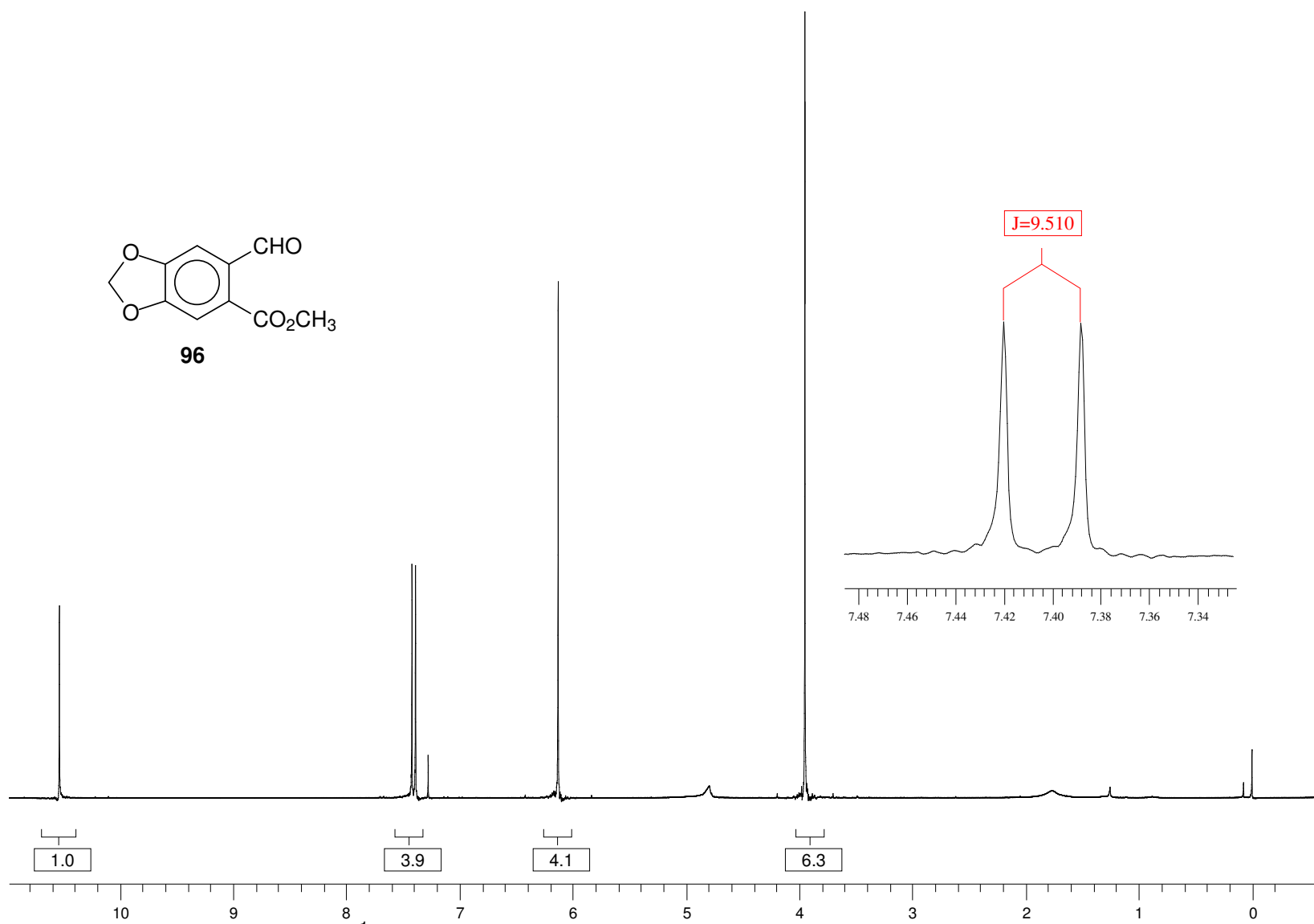
E6: Espectro de RMN ¹H (CCl₄, 90 MHz) de 5-bromo-6-(dimetoximetil)benzo[d][1,3]dioxol (**97**)



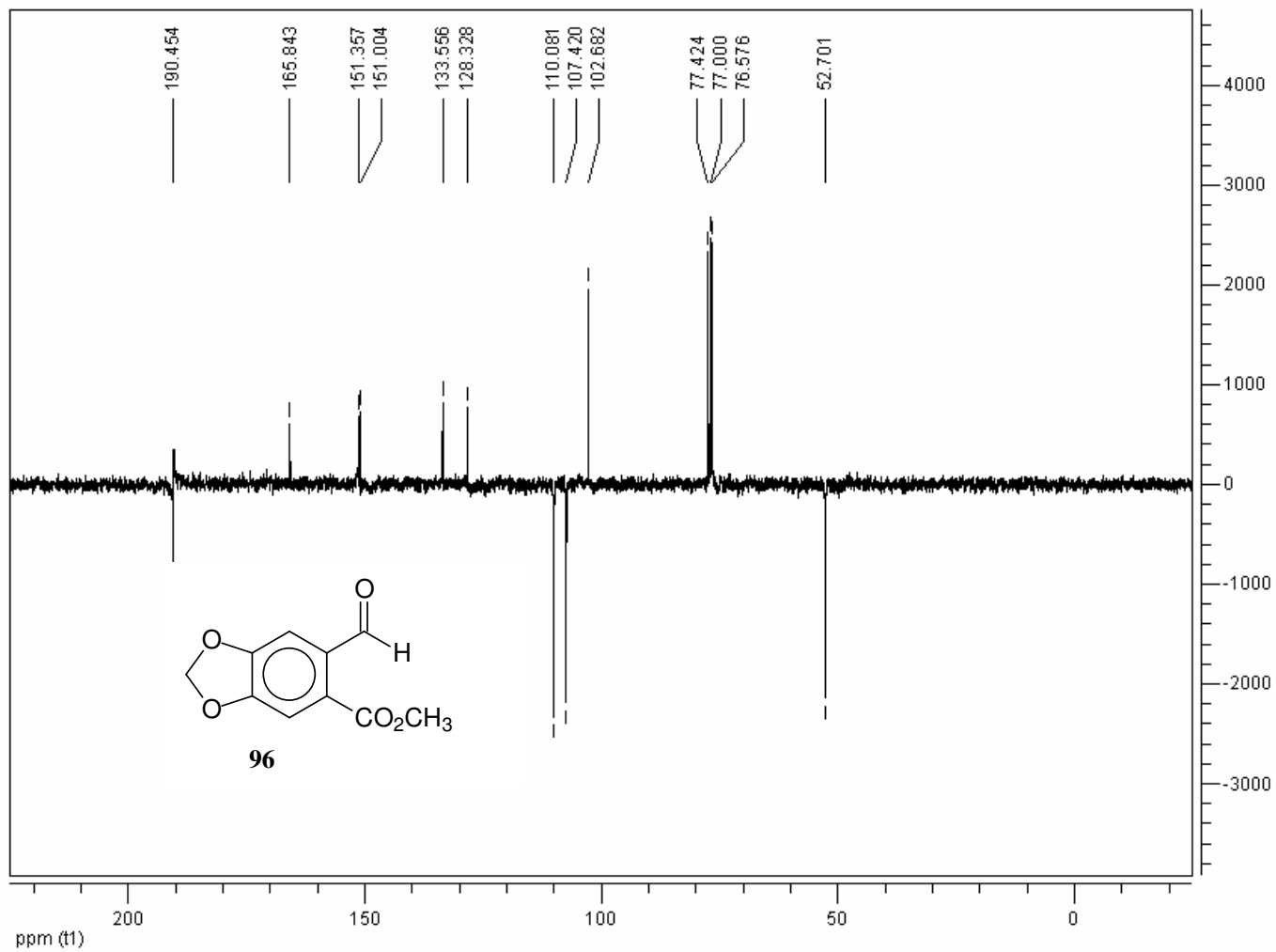
E7: Espectro de RNN ¹H (CCl₄, 90MHz) de metil 6-(dimetoxi)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato (**98**)



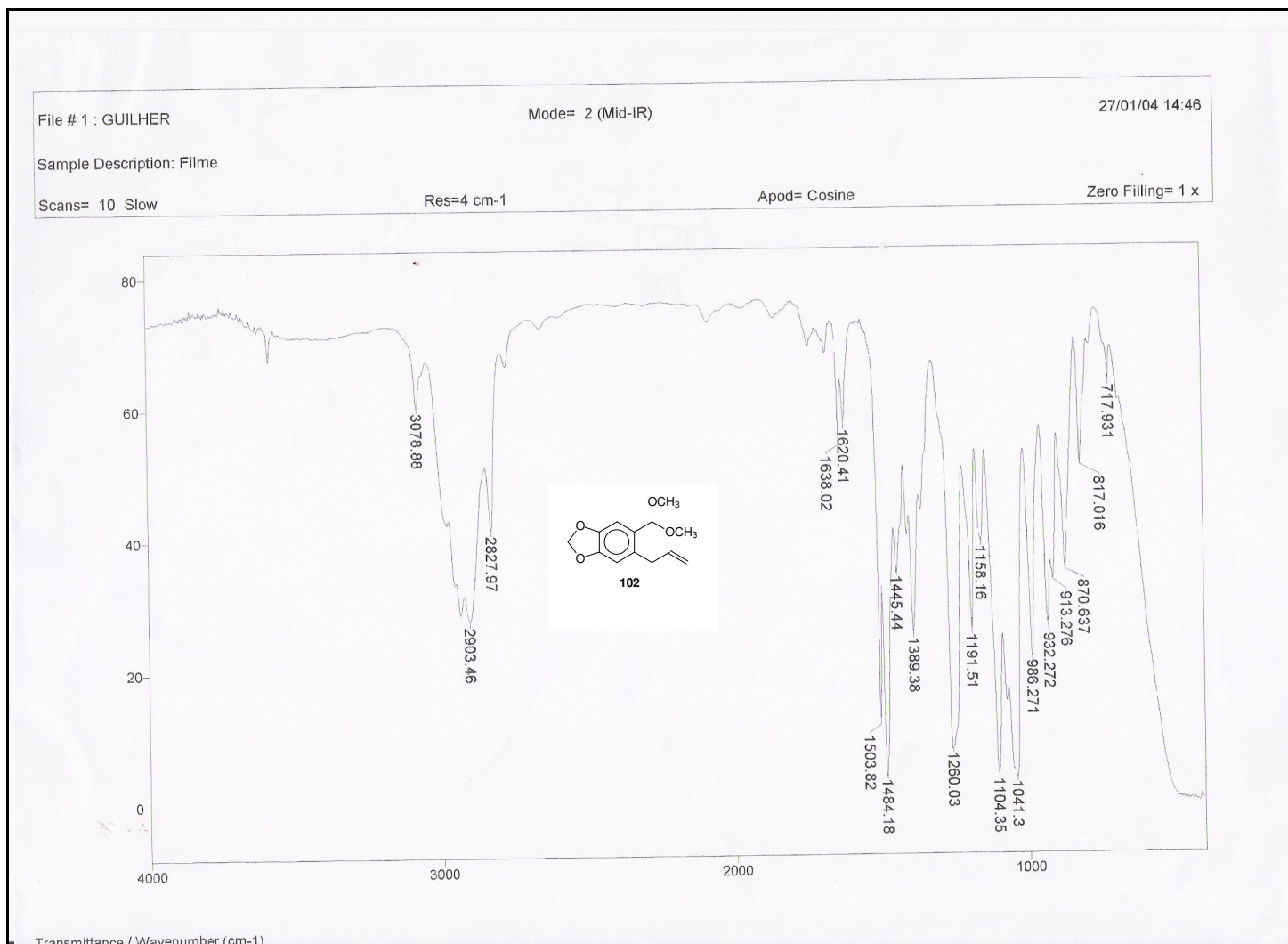
E8: Espectro de IV (KBr) de 6-formilbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato de metila (**96**)



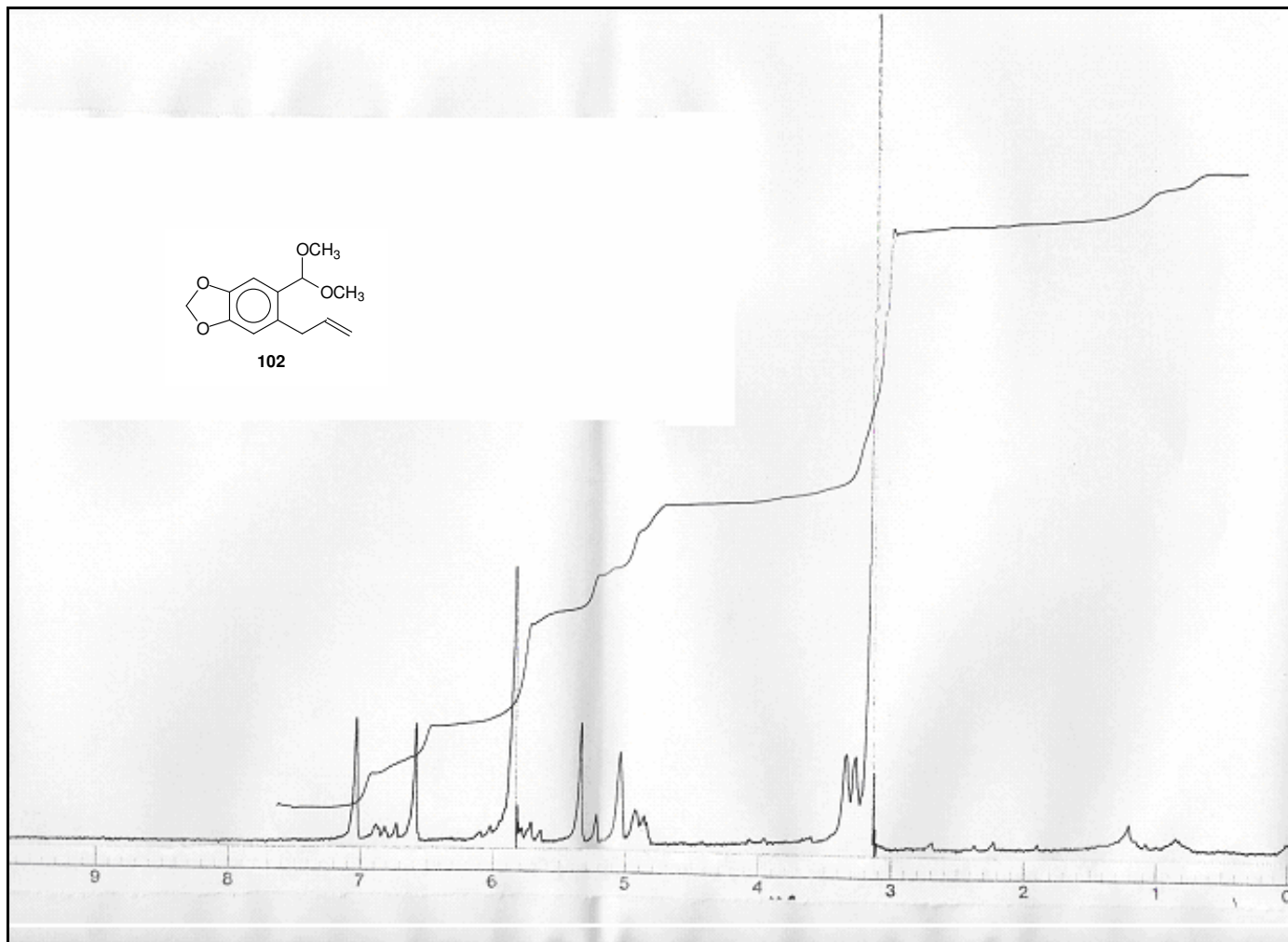
E9: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de metil 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato (**96**)



E10: APT (CDCl₃, 75 MHz) de metil 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxilato (**96**)



E11: Espectro de IV (filme) de 5-alil-6-(dimetoxietil)benzo[d][1,3]dioxol (102)



E12: Espectro de RMN ¹H (CCl₄, 90 MHz) de 5-alil-6-(dimetoxietil)benzo[d][1,3]dioxol (**102**)

File # 1 : BALAO

Mode= 2 (Mid-IR)

15/03/07 09:56

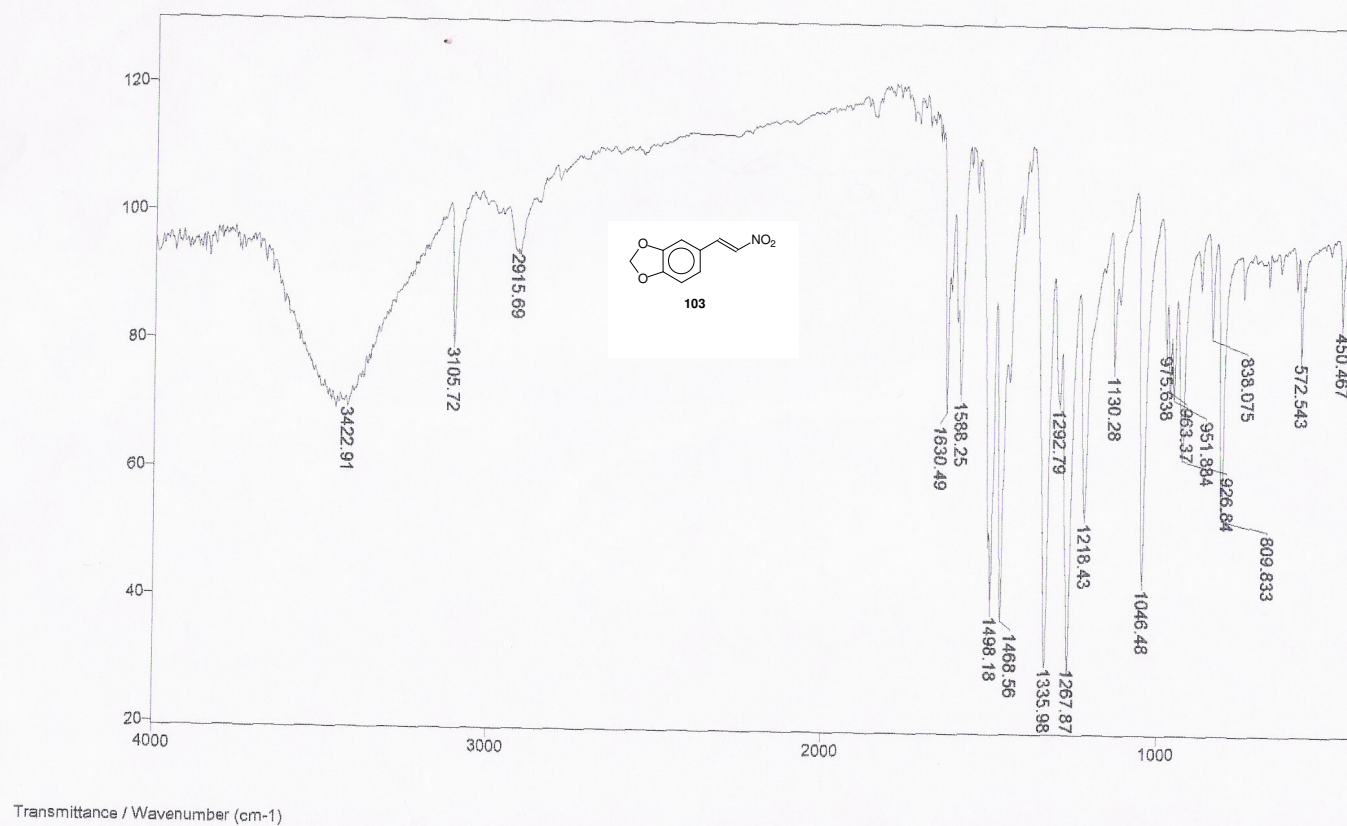
Sample Description: KBr Guilherme

Scans= 10 Slow

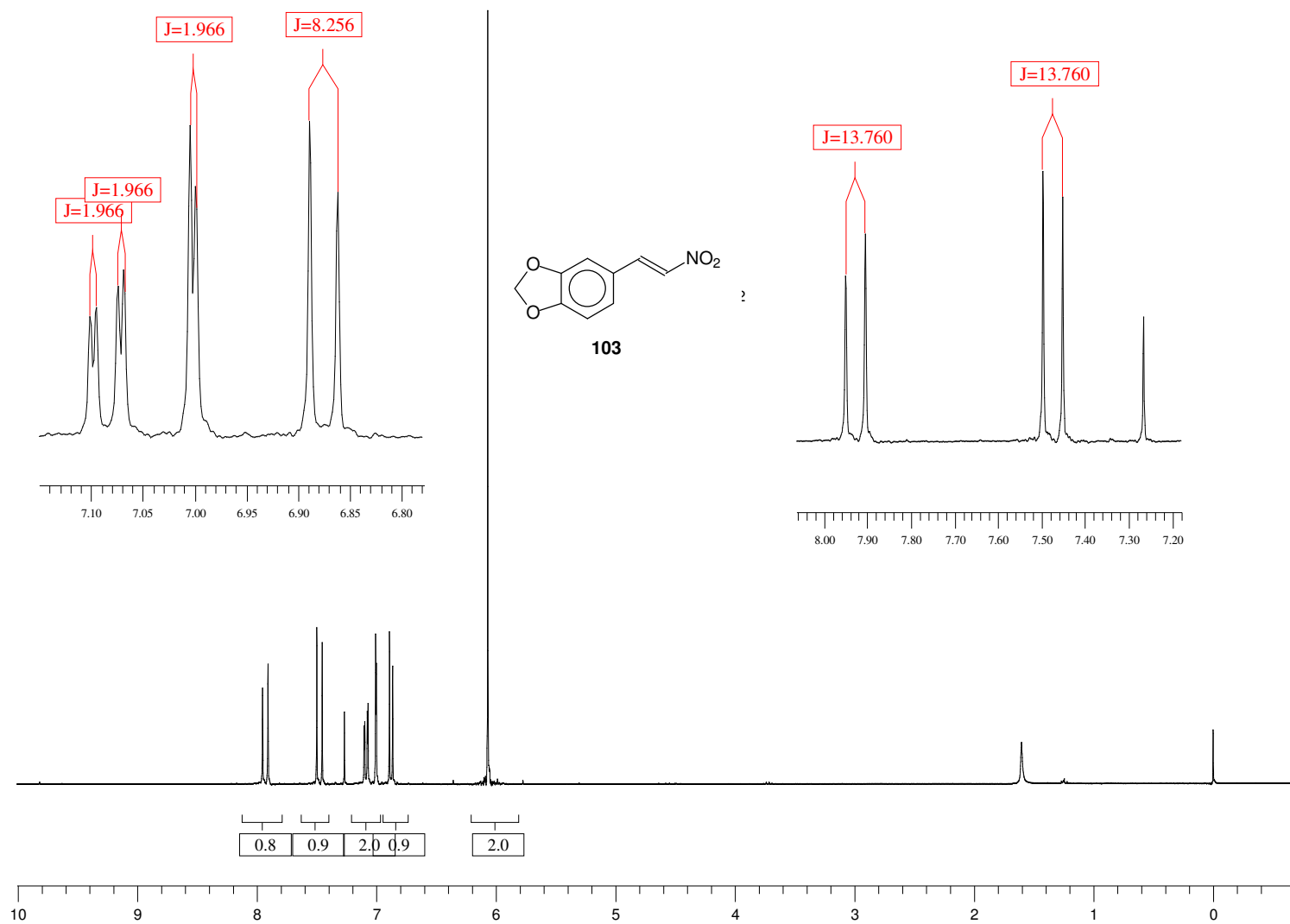
Res=4 cm-1

Apod= Cosine

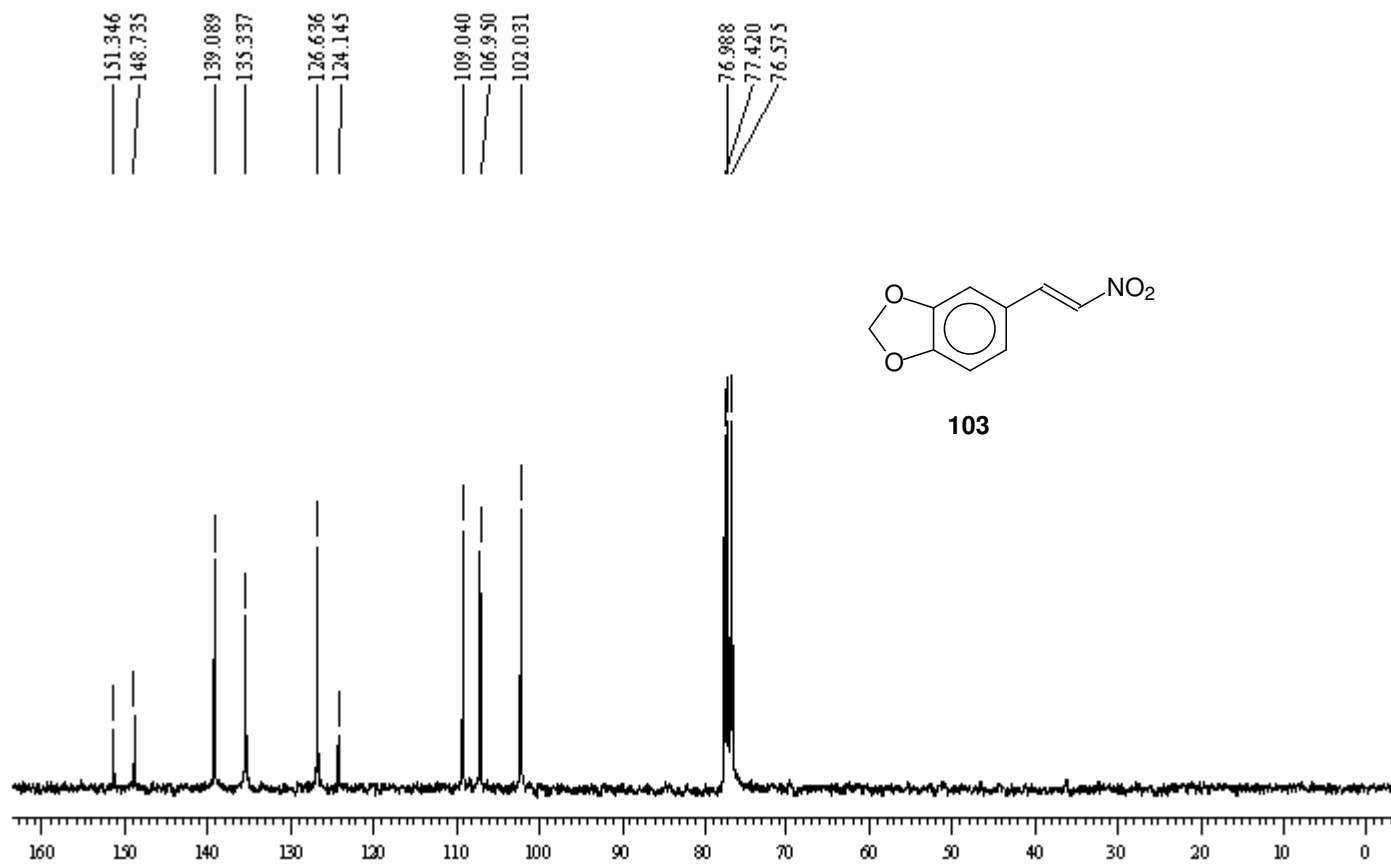
Zero Filling= 1 x



E13: Espectro de IV (KBr) de 5-((E)-2-nitrovinil)benzo[d][1,3]dioxol (**103**)



E14: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 5-((*E*)-2-nitrovinil)benzo[*d*][1,3]dioxol (**103**)



E15: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 5-((*E*)-2-nitrovinil)benzo[*d*][1,3]dioxol (**103**)

File # 1 : FRASCO

Mode= 2 (Mid-IR)

15/03/07 09:59

Sample Description: KBr Guilherme

Scans= 10 Slow

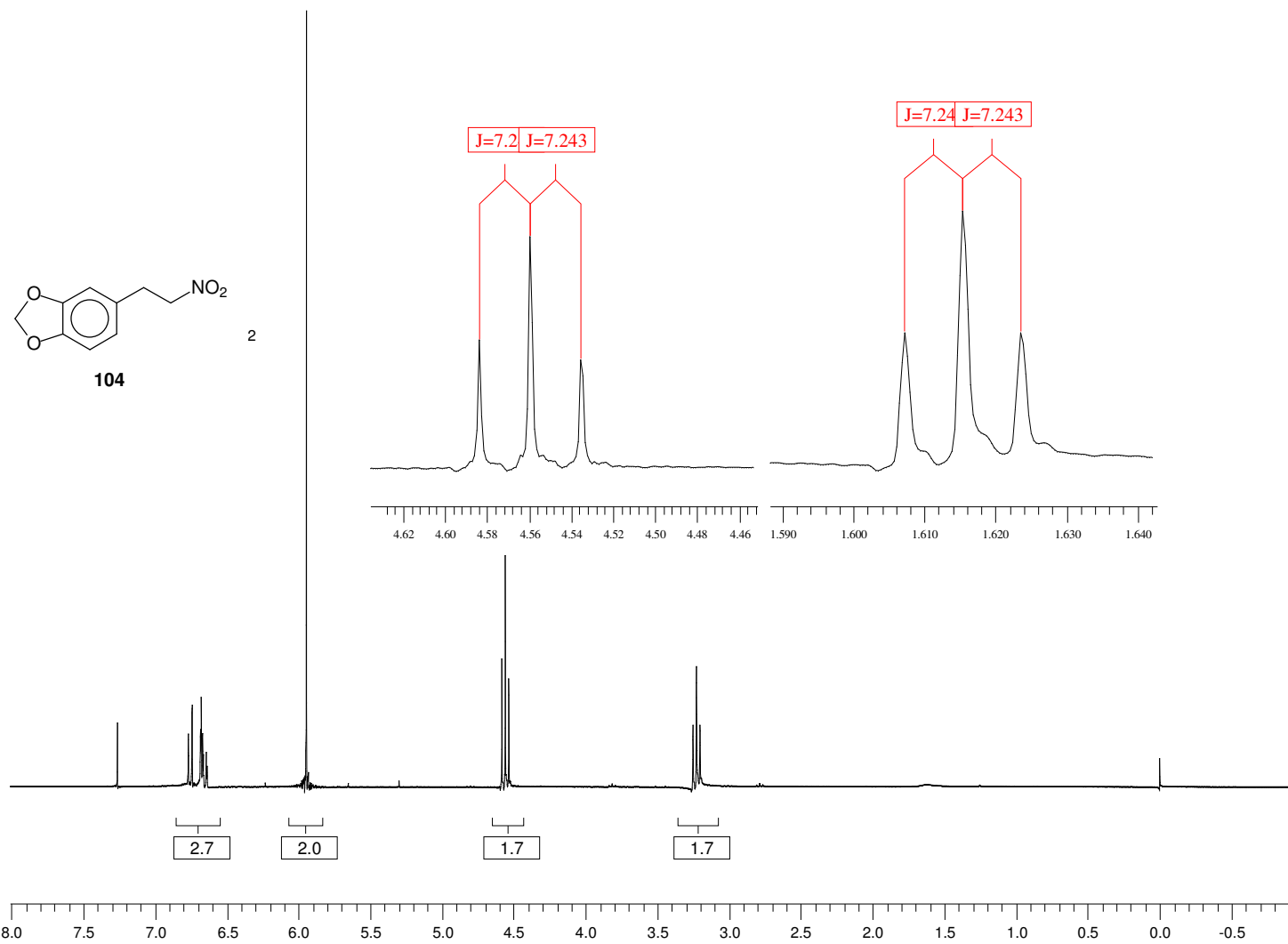
Res=4 cm-1

Apod= Cosine

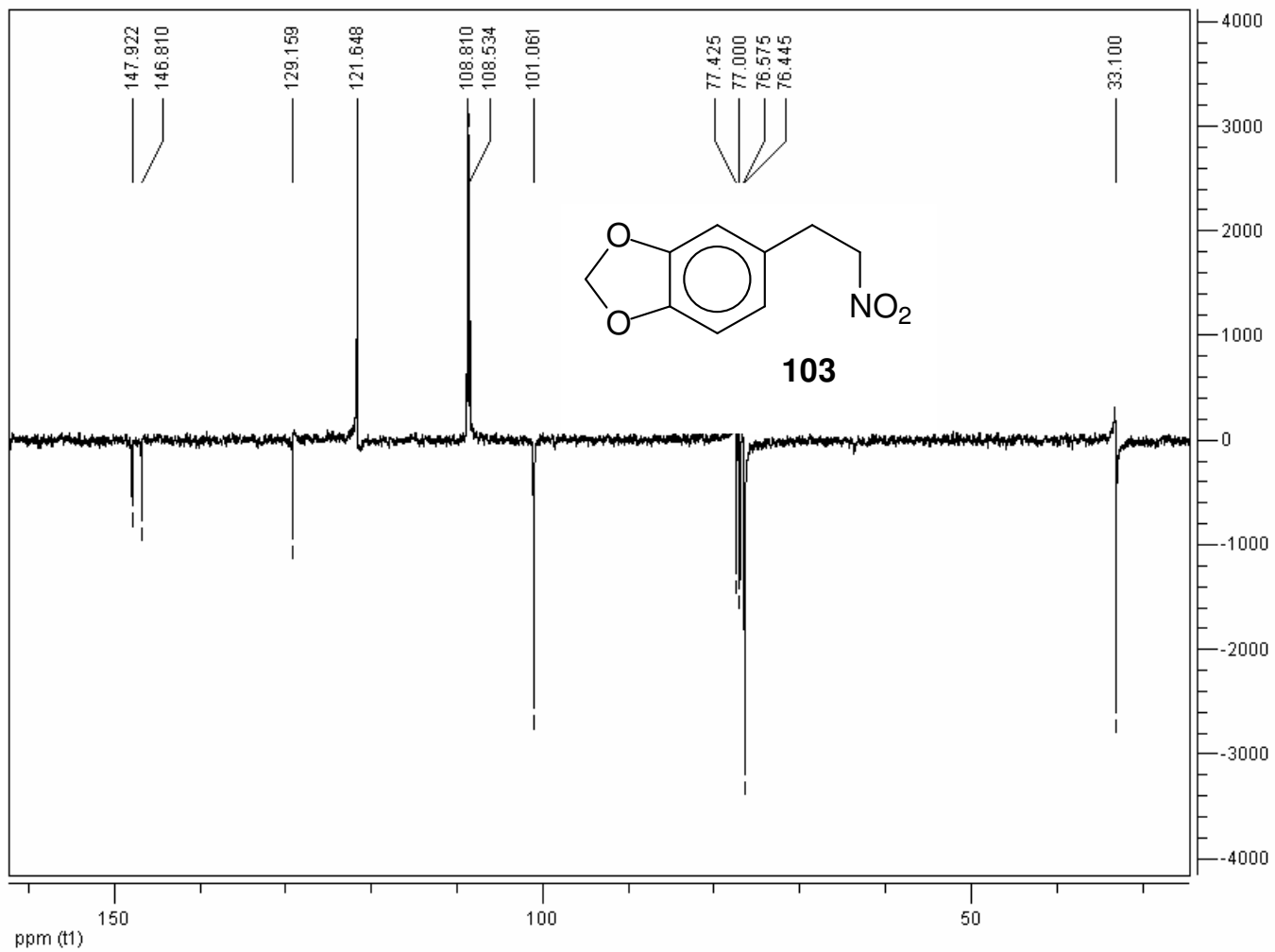
Zero Filling= 1 x



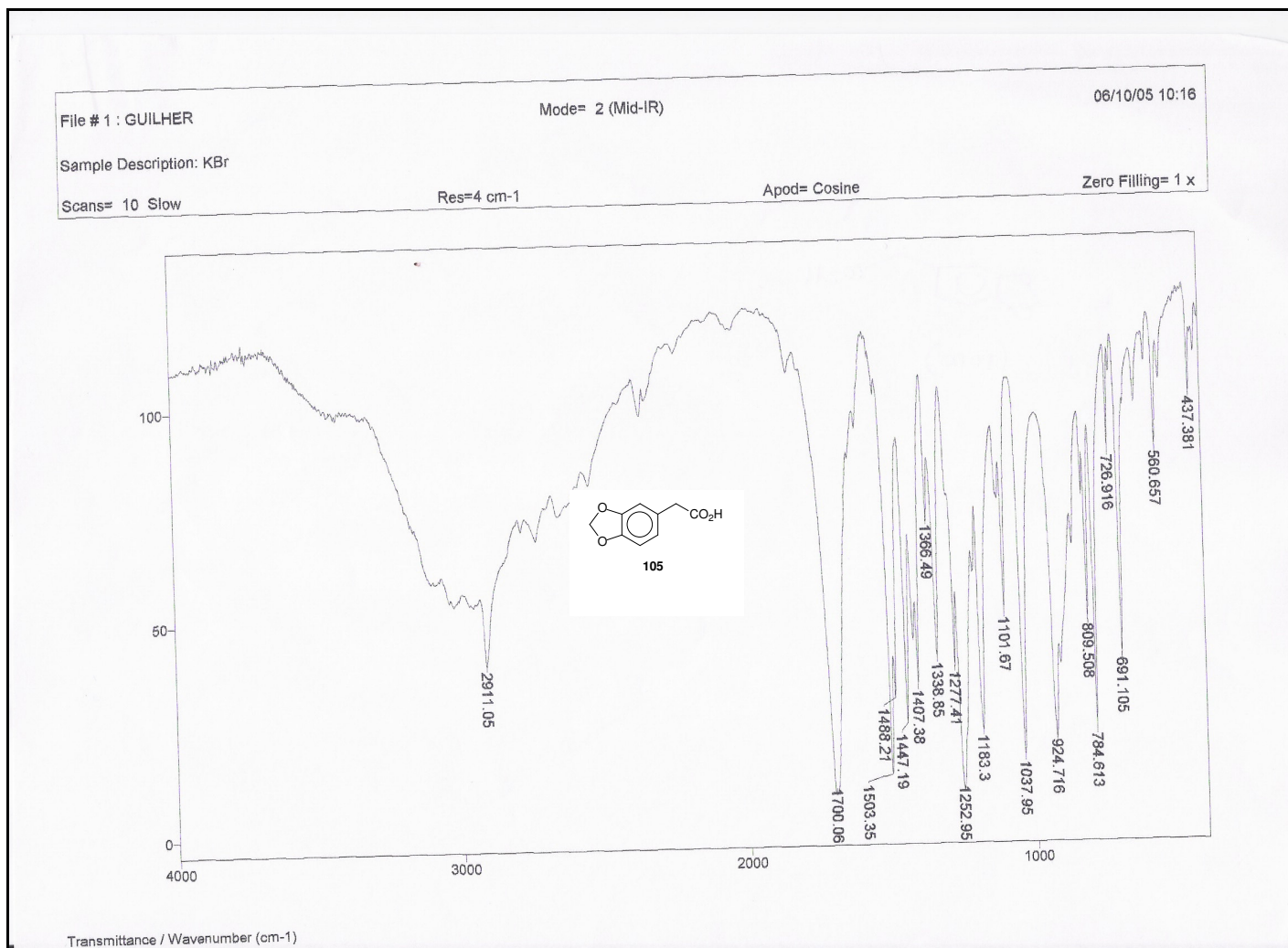
E16: Espectro de IV (filme) de 5-(2-nitroetil)benzo[d][1,3]dioxol (104)



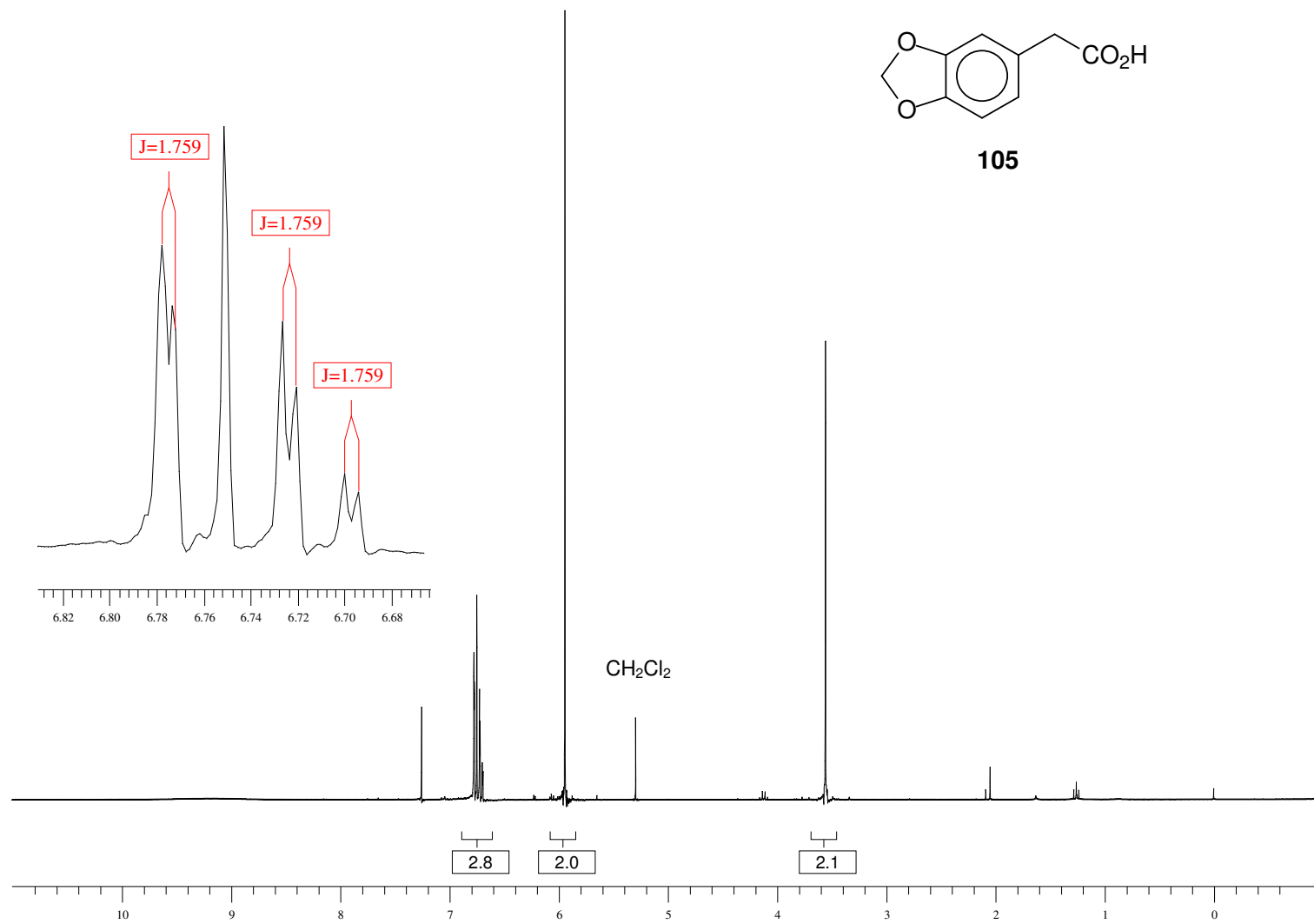
E17: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 5-(2-nitroetil)benzo[d][1,3]dioxol (**104**)



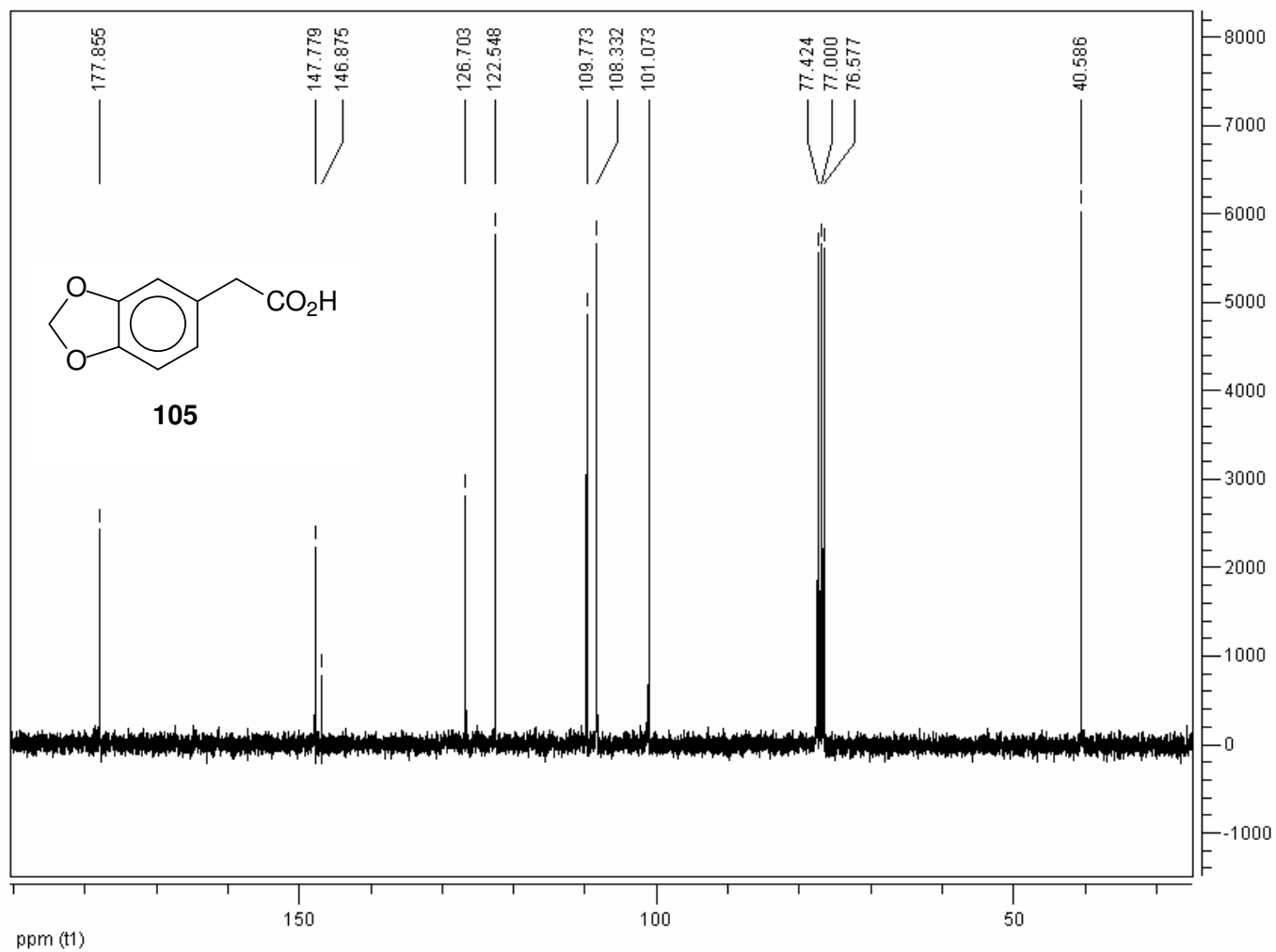
E18: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) de 5-(2-nitroetil)benzo[d][1,3]dioxol (**104**)



E19: Espectro de IV (KBr) do ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)acético (**105**)



E20: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de Ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)acético (**105**)



E21: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de Ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)acético (**105**)

File # 1 : GUILHER

Mode= 2 (Mid-IR)

02/03/05 09:14

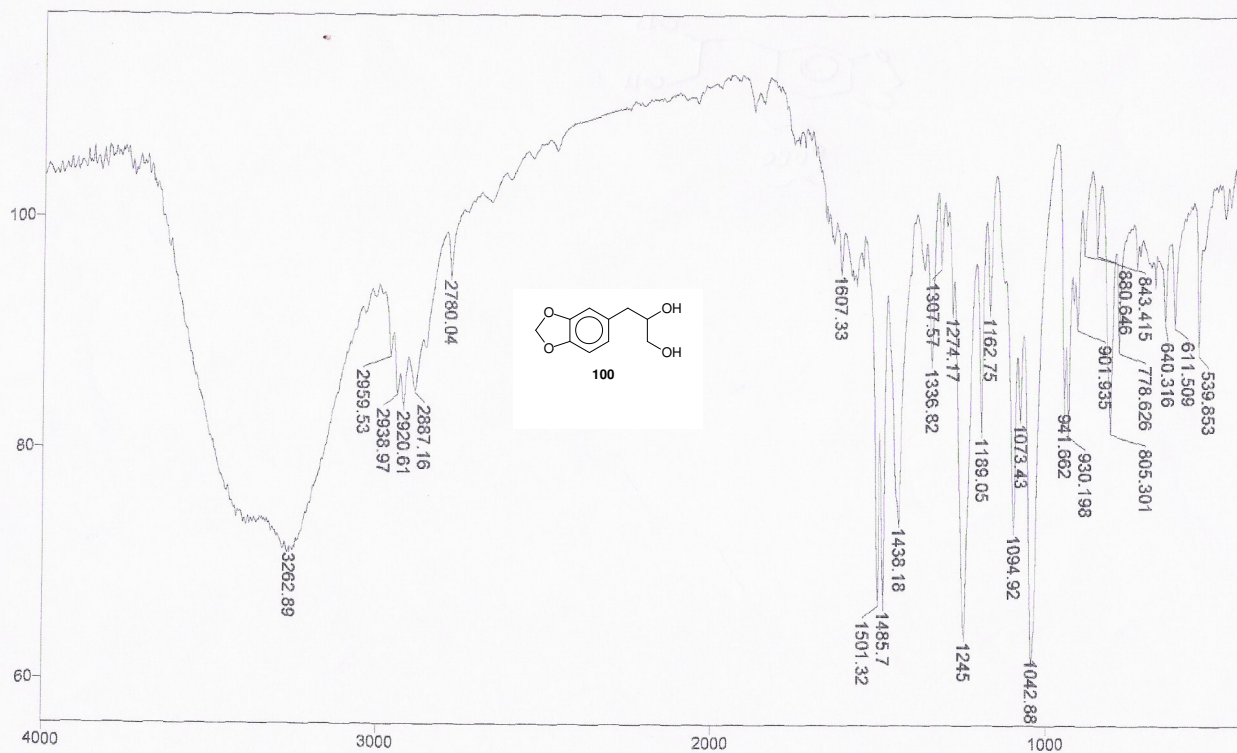
Sample Description: KBr

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

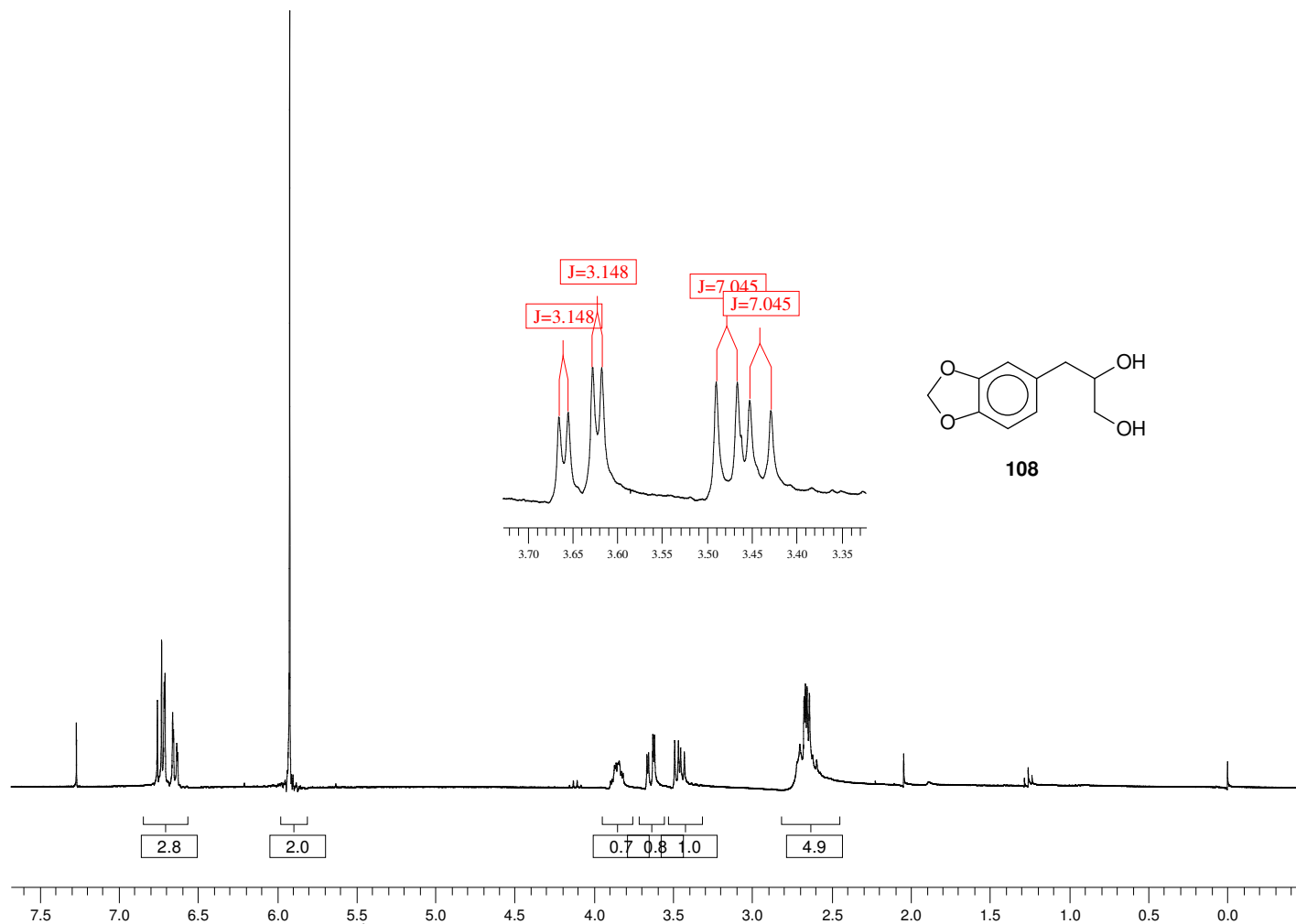
Apod= Cosine

Zero Filling= 1 x

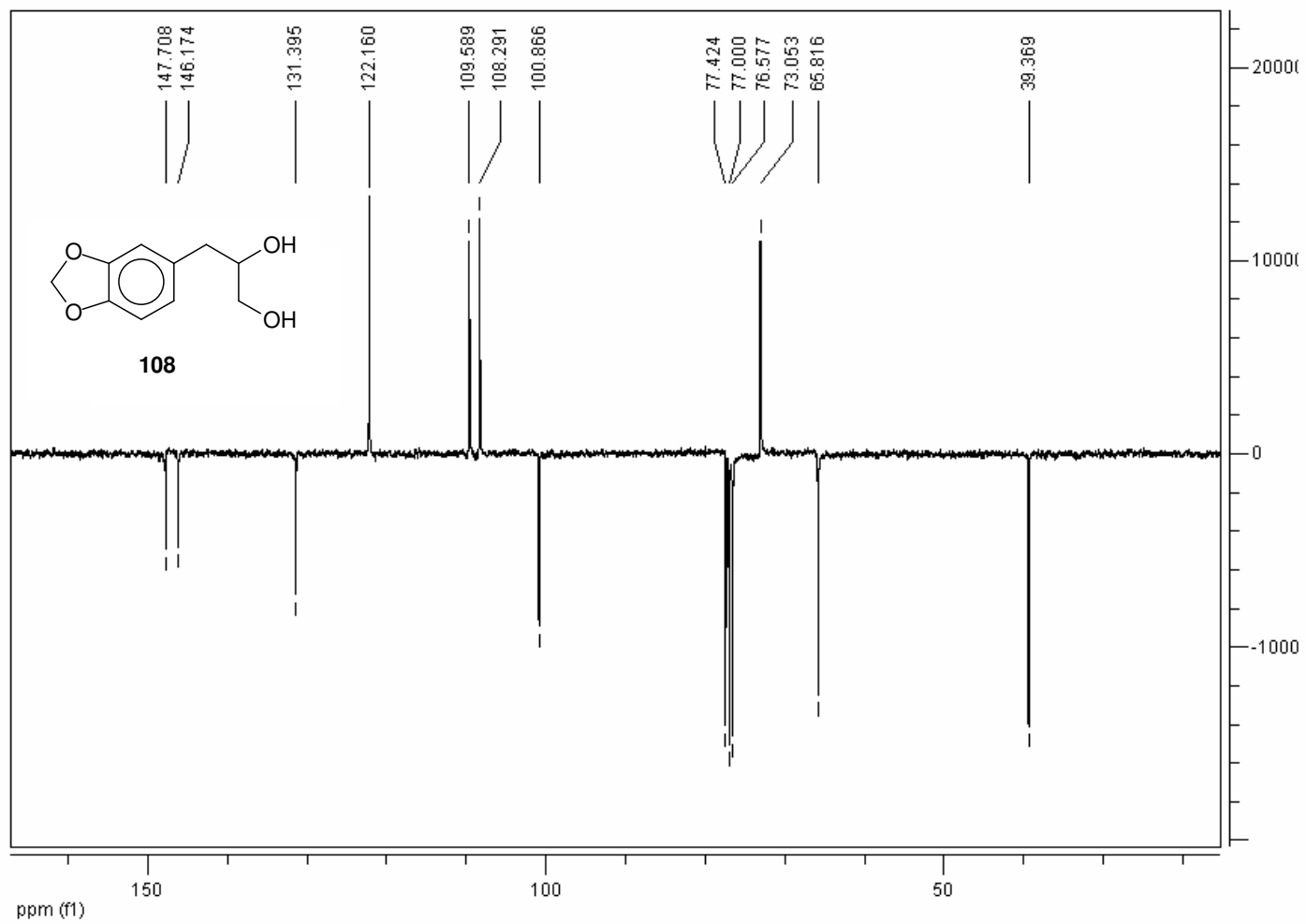


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

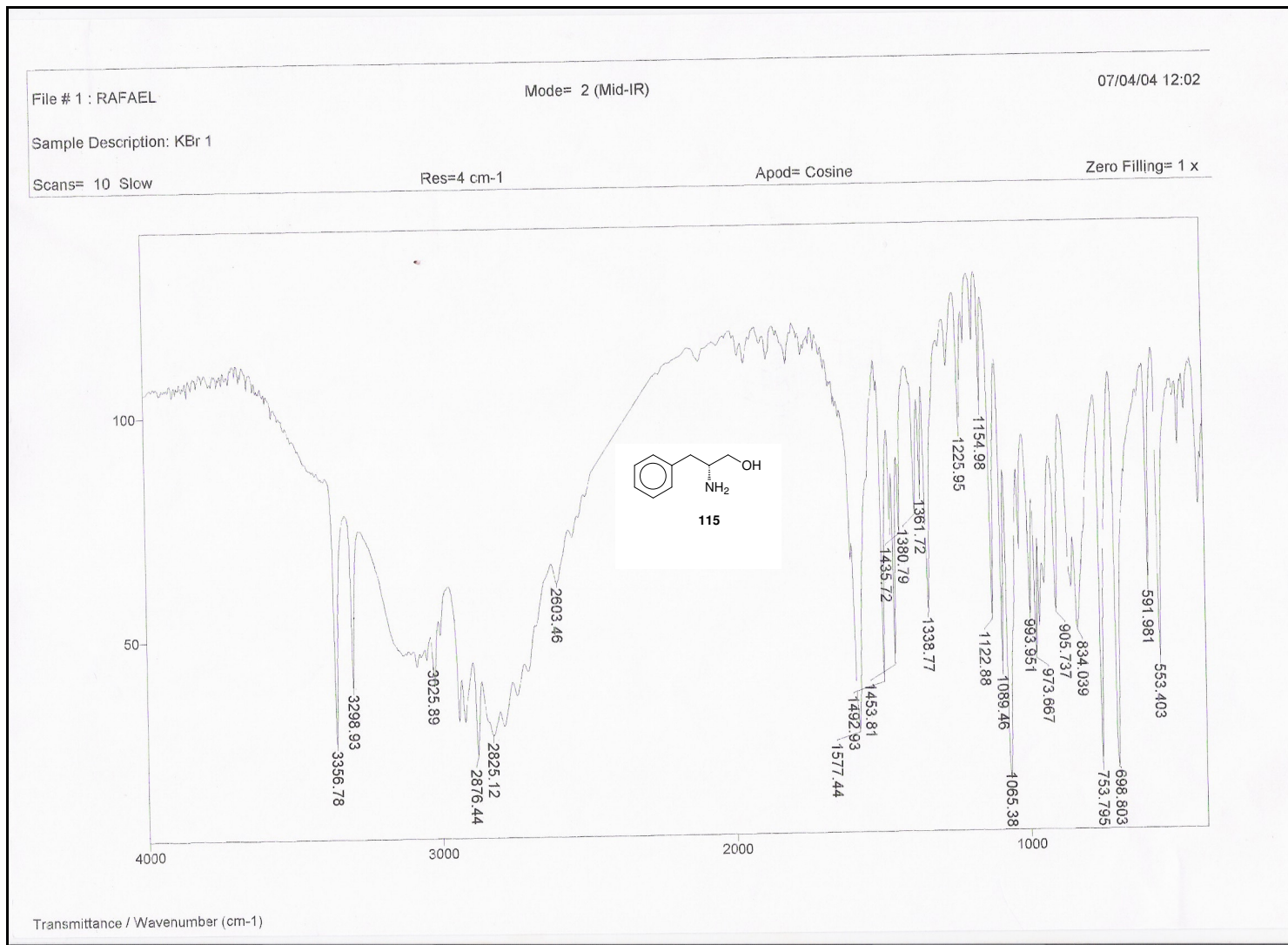
E22: Espectro (KBr) de 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-propano-1,2-diol (108)



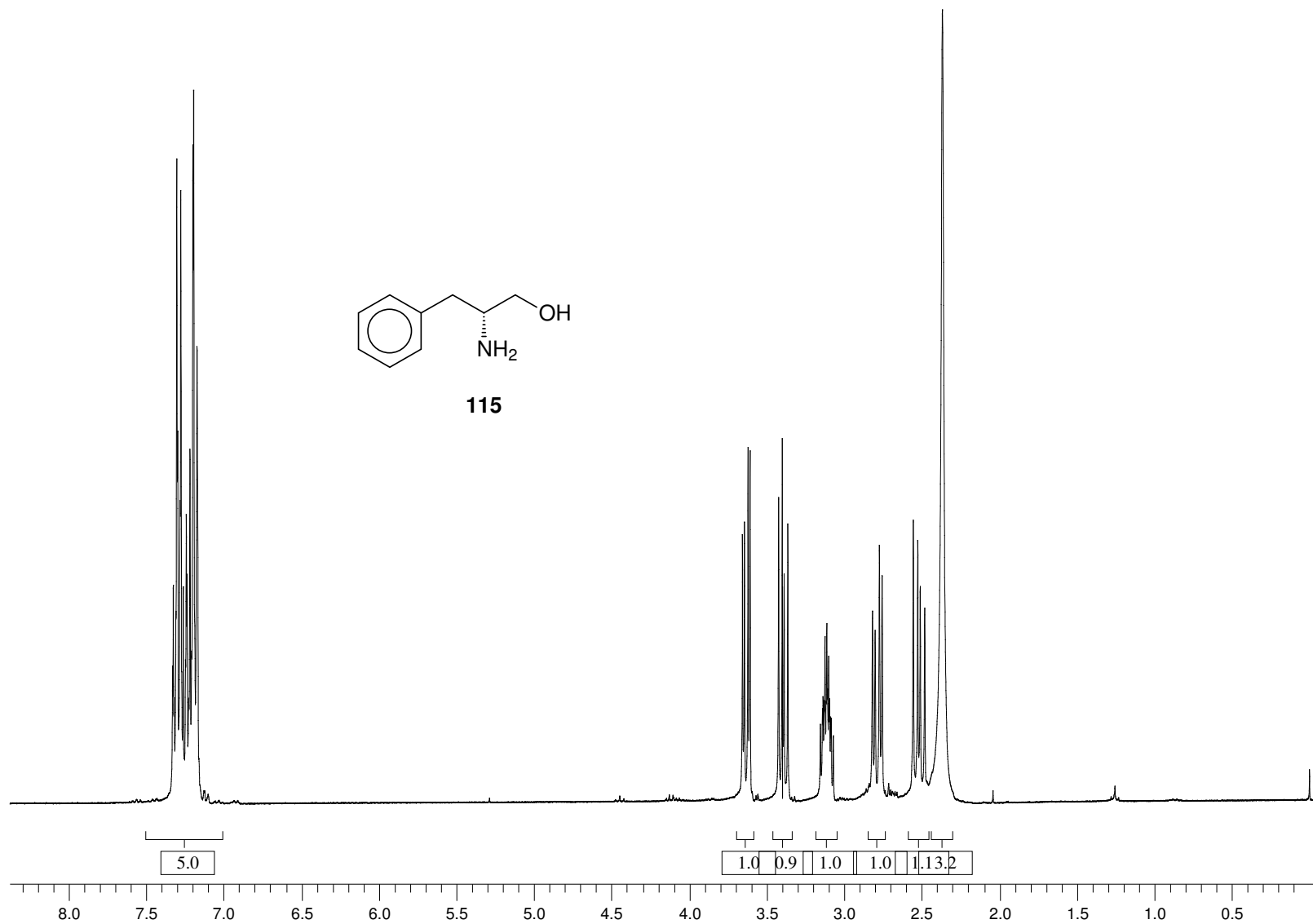
E23: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-propano-1,2-diol (**108**)



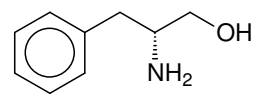
E24: APT (CDCl₃, 300 MHz) de 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-propano-1,2-diol (**108**)



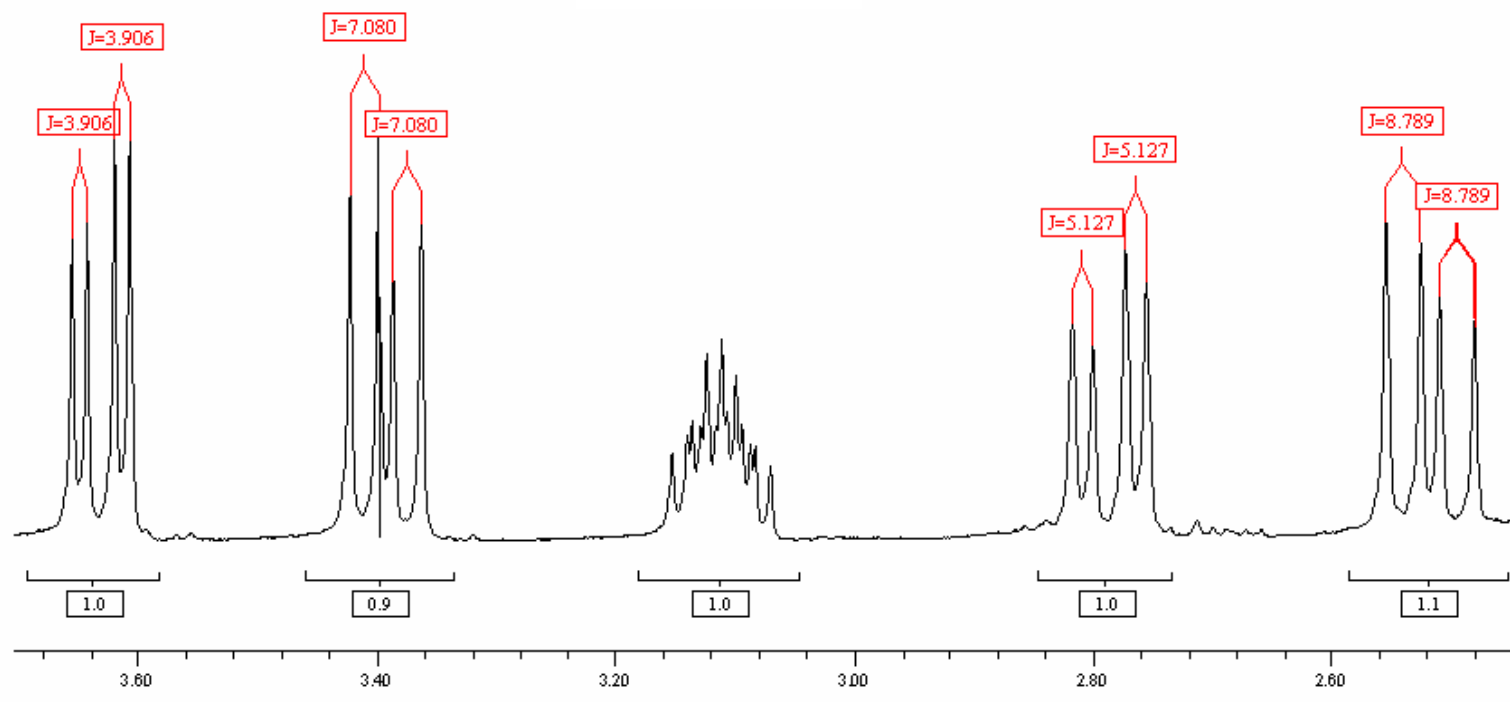
E25: Espectro de IV (KBr) de (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (115)



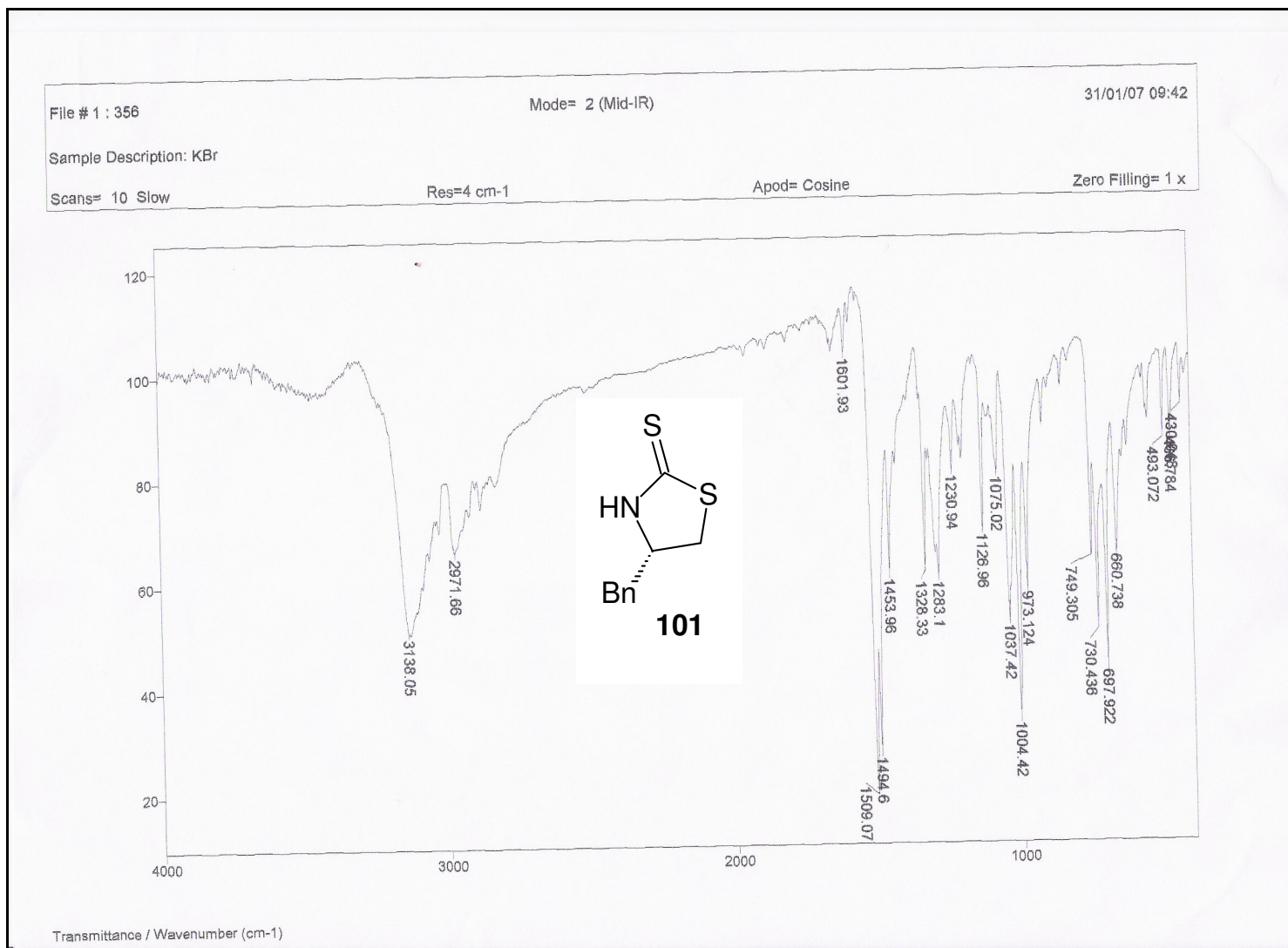
E26a: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (**115**)



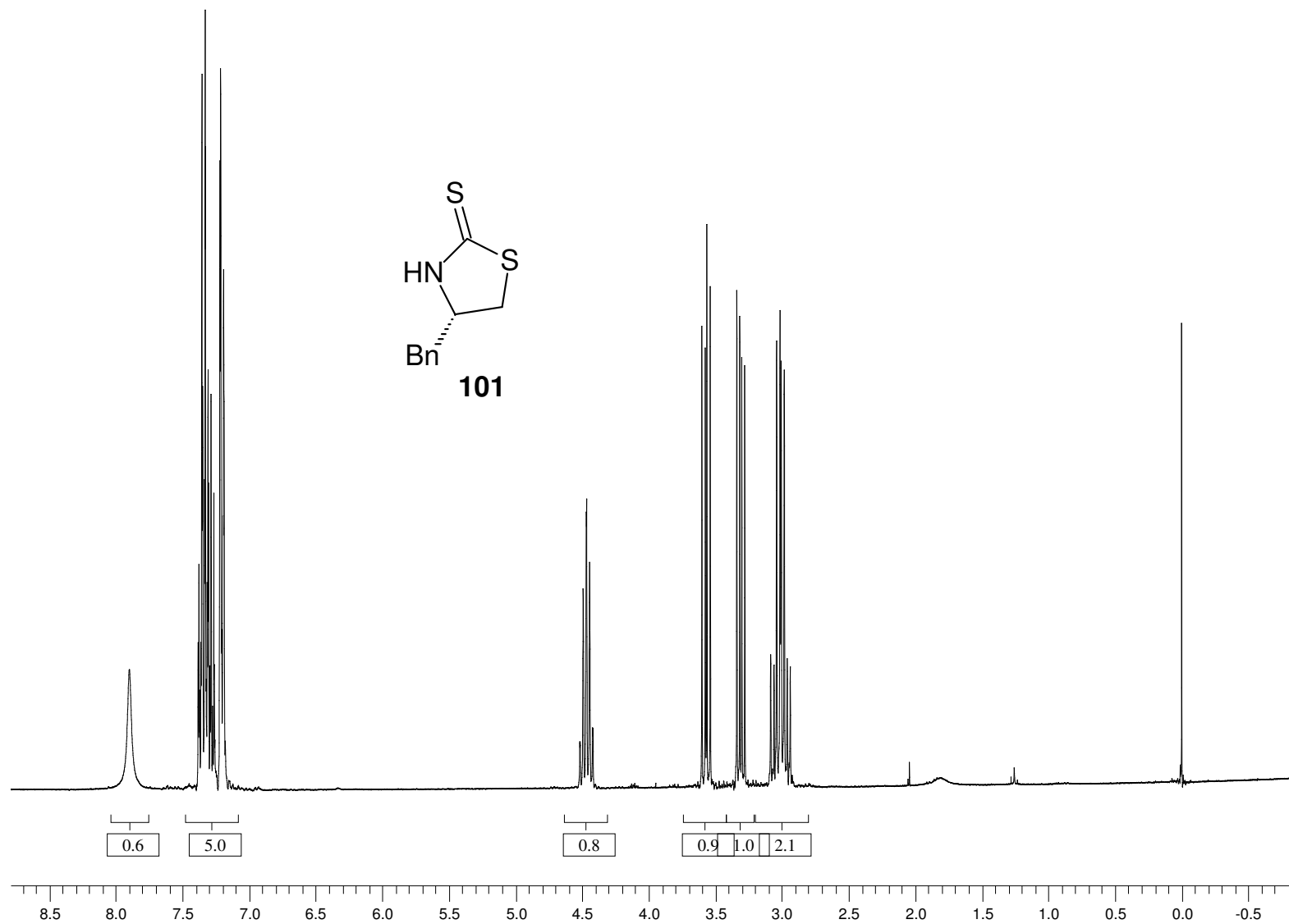
115



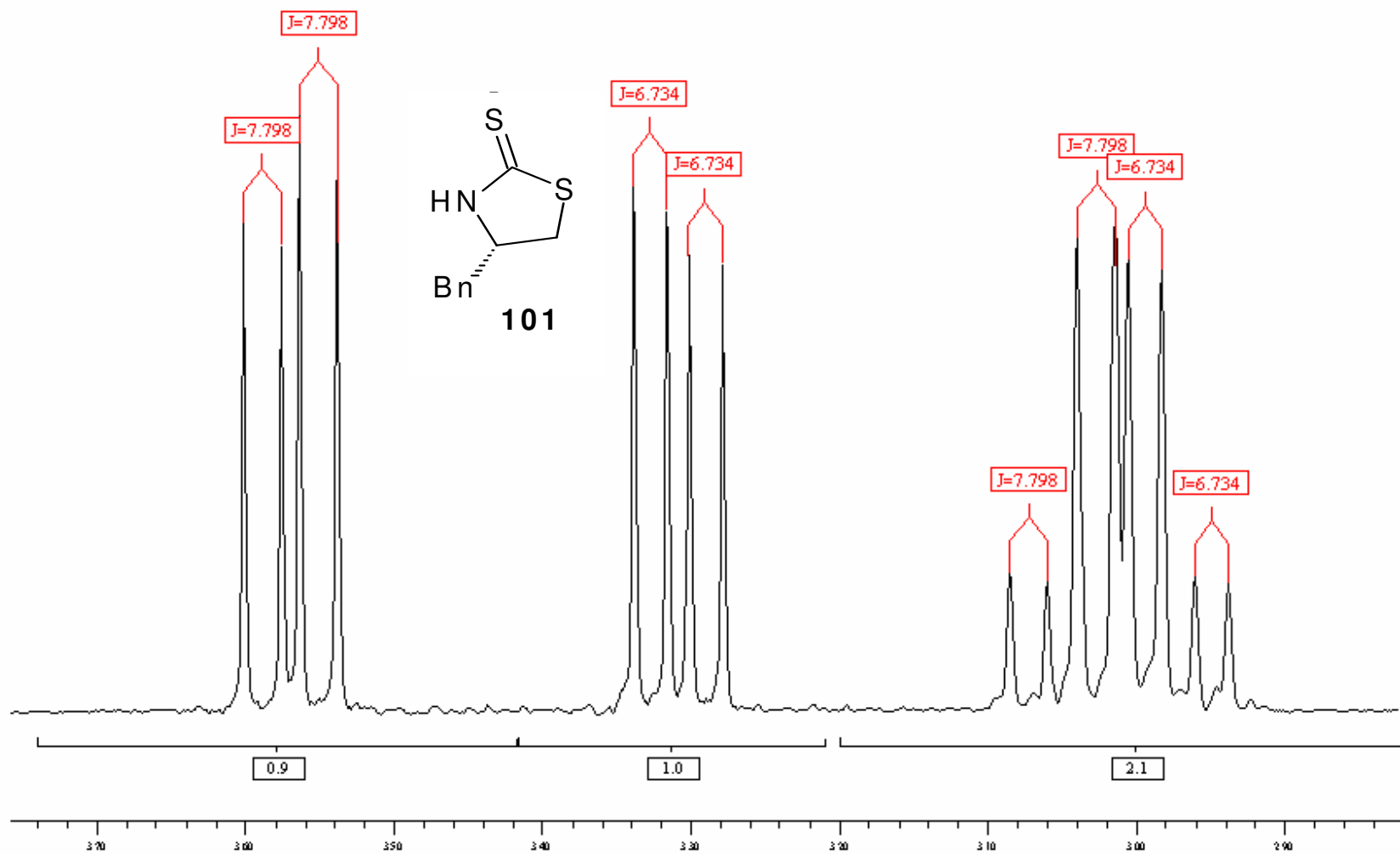
E26b: Expansão do espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (115)



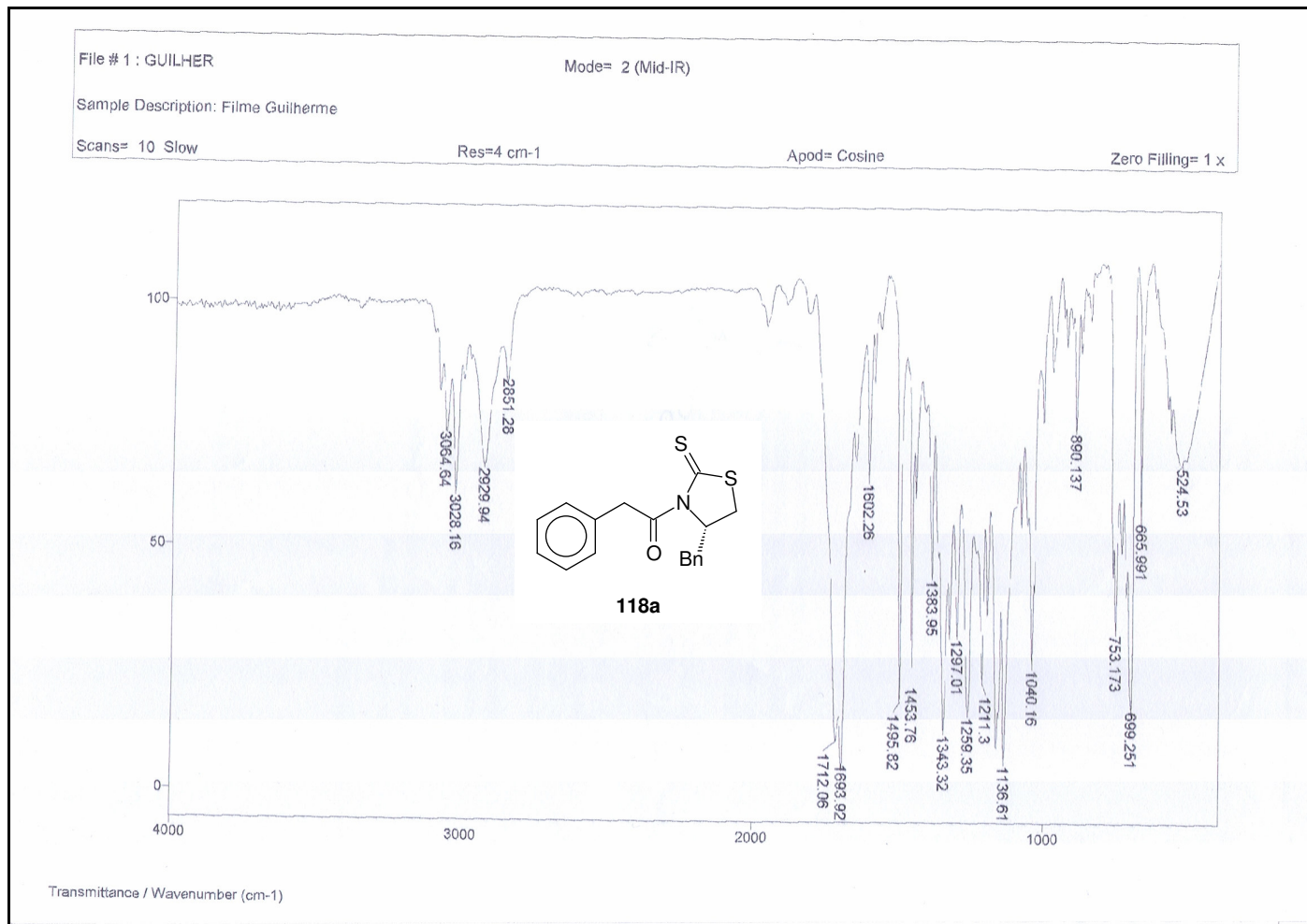
E27: Espectro de IV (KBr) de (S)-4-benziltioazolidin-2-iona (**101**)



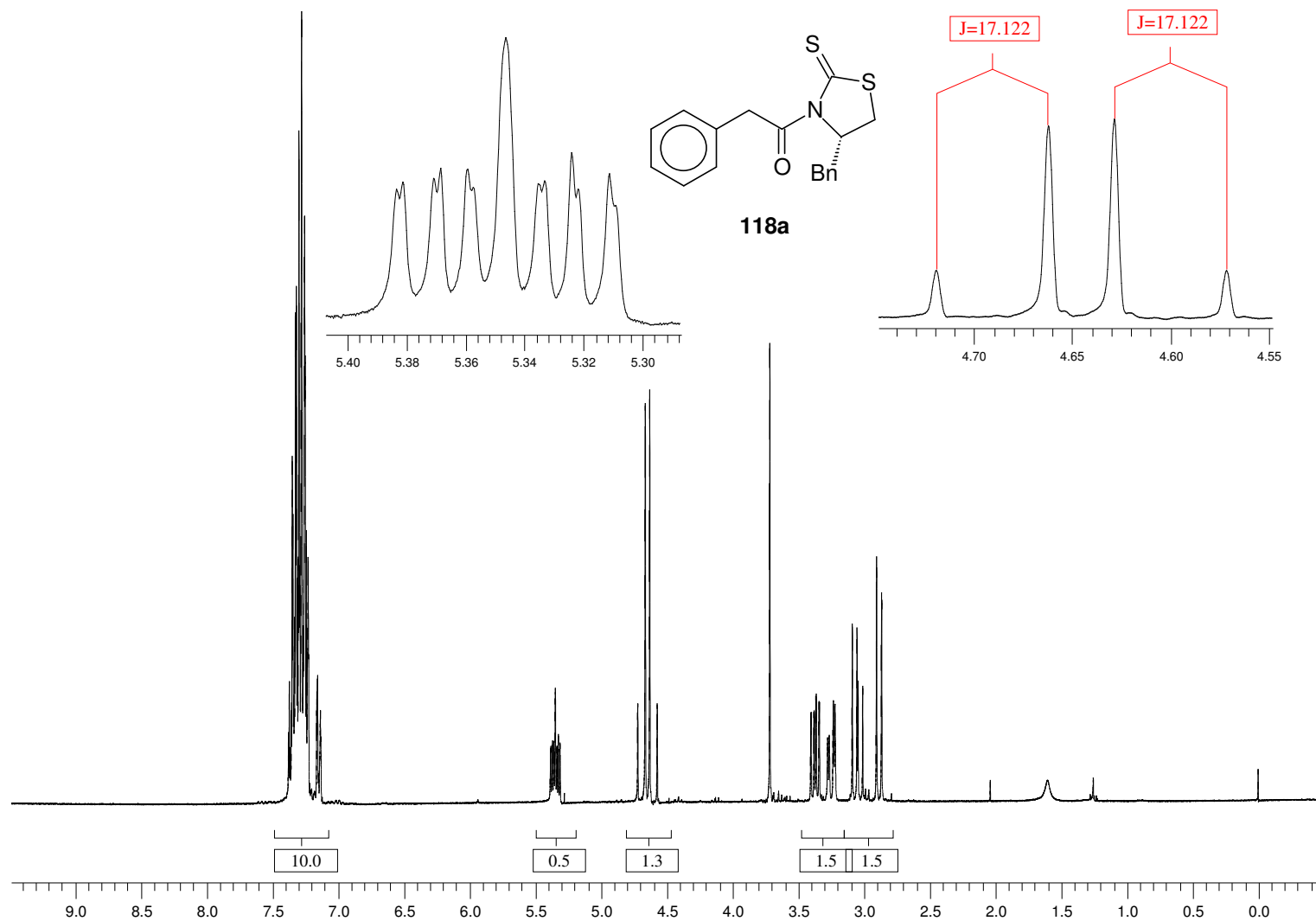
E28a: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de (*S*)-4-benziltioazolidin-2-tiona (**101**)



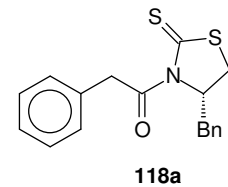
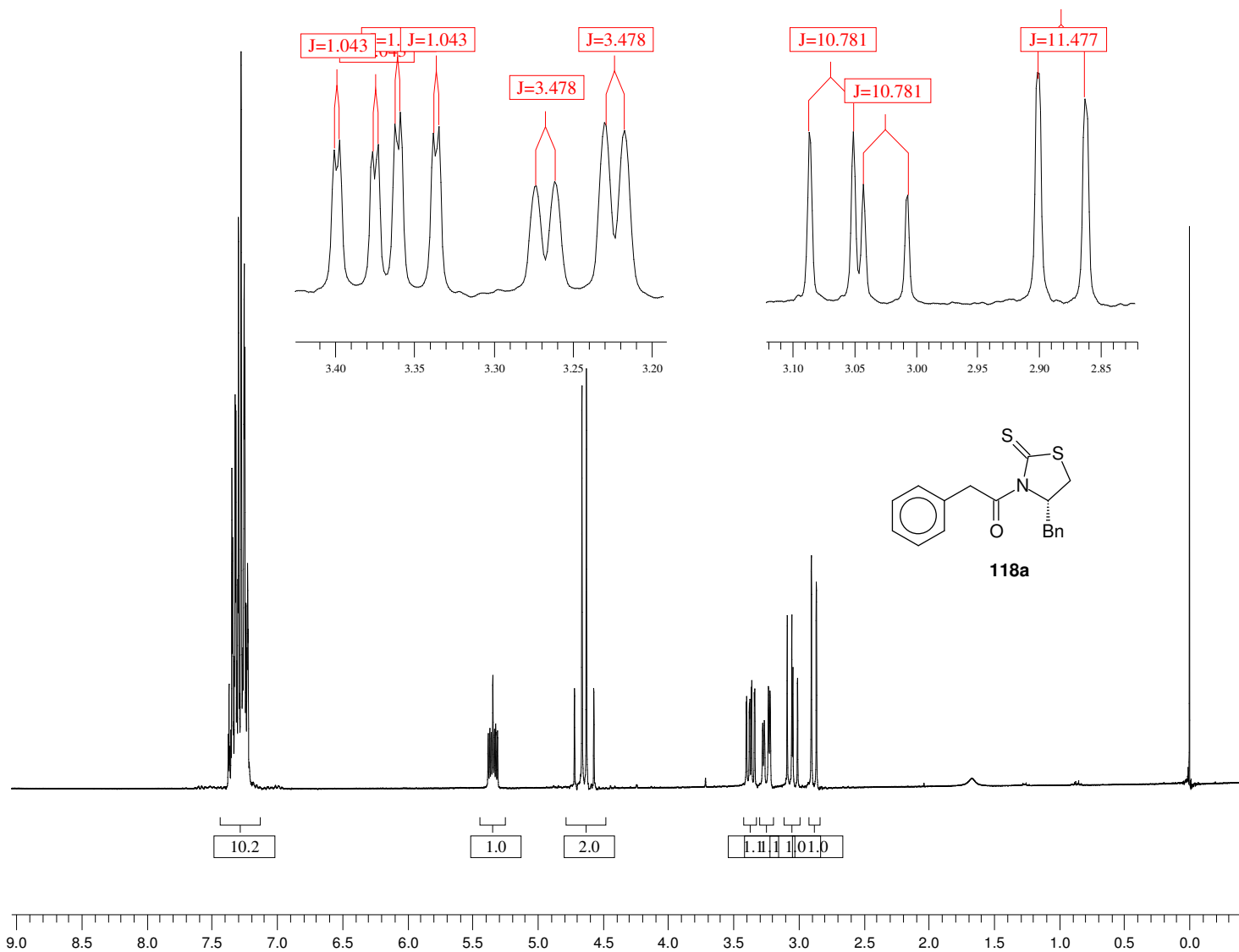
E28b: Expansão do espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de (*S*)-4-benziltioazolidin-2-tiona (**101**)



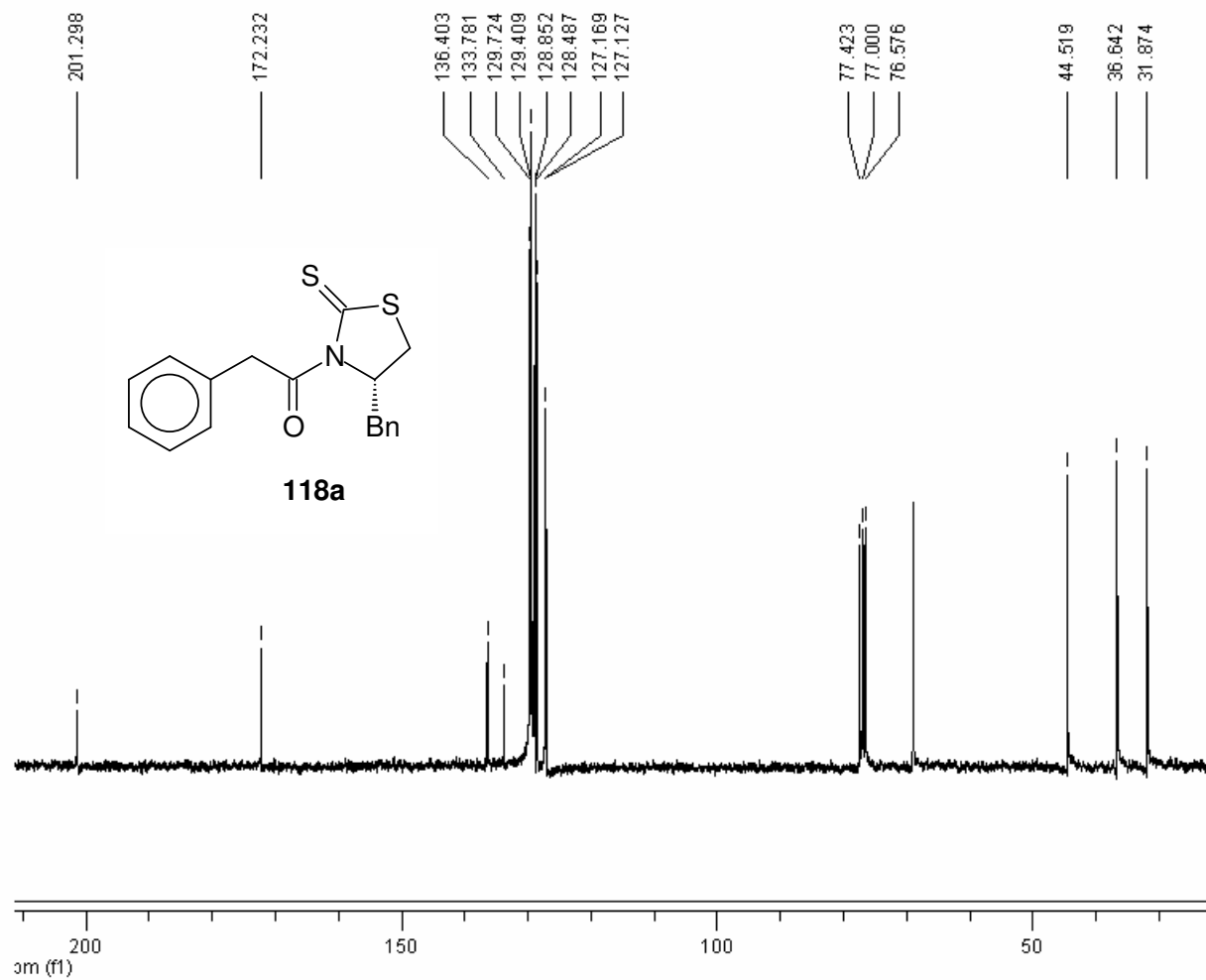
E29: Espectro de IV (KBr) de 1-((S)-4-benzil-2-tioxitiazolidin-3-il)-2-feniletanona (118a)



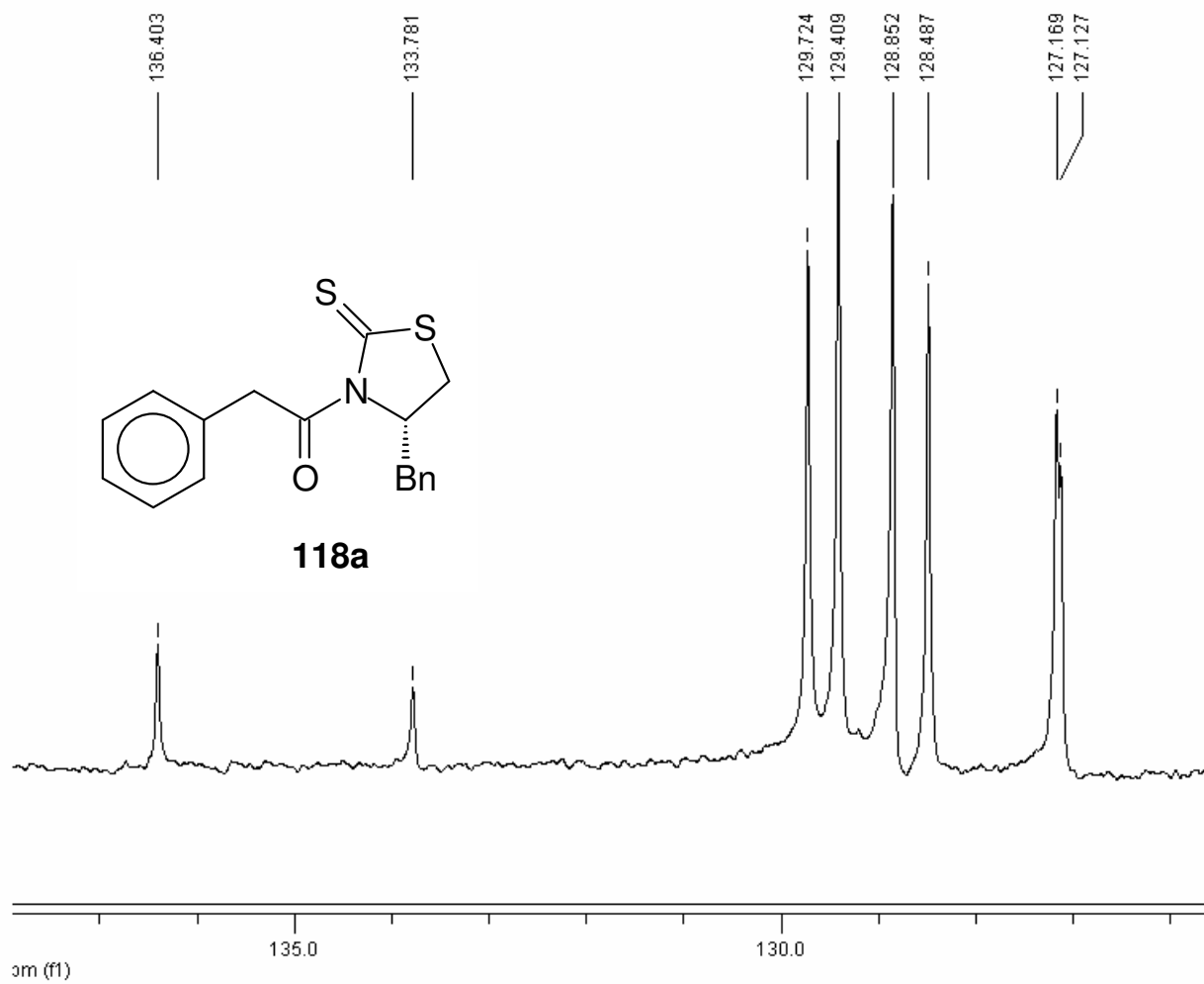
E30a: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 1-((*S*)-4-benzil-2-tioxitiazolidin-3-il)-2-feniletanona (**118a**)



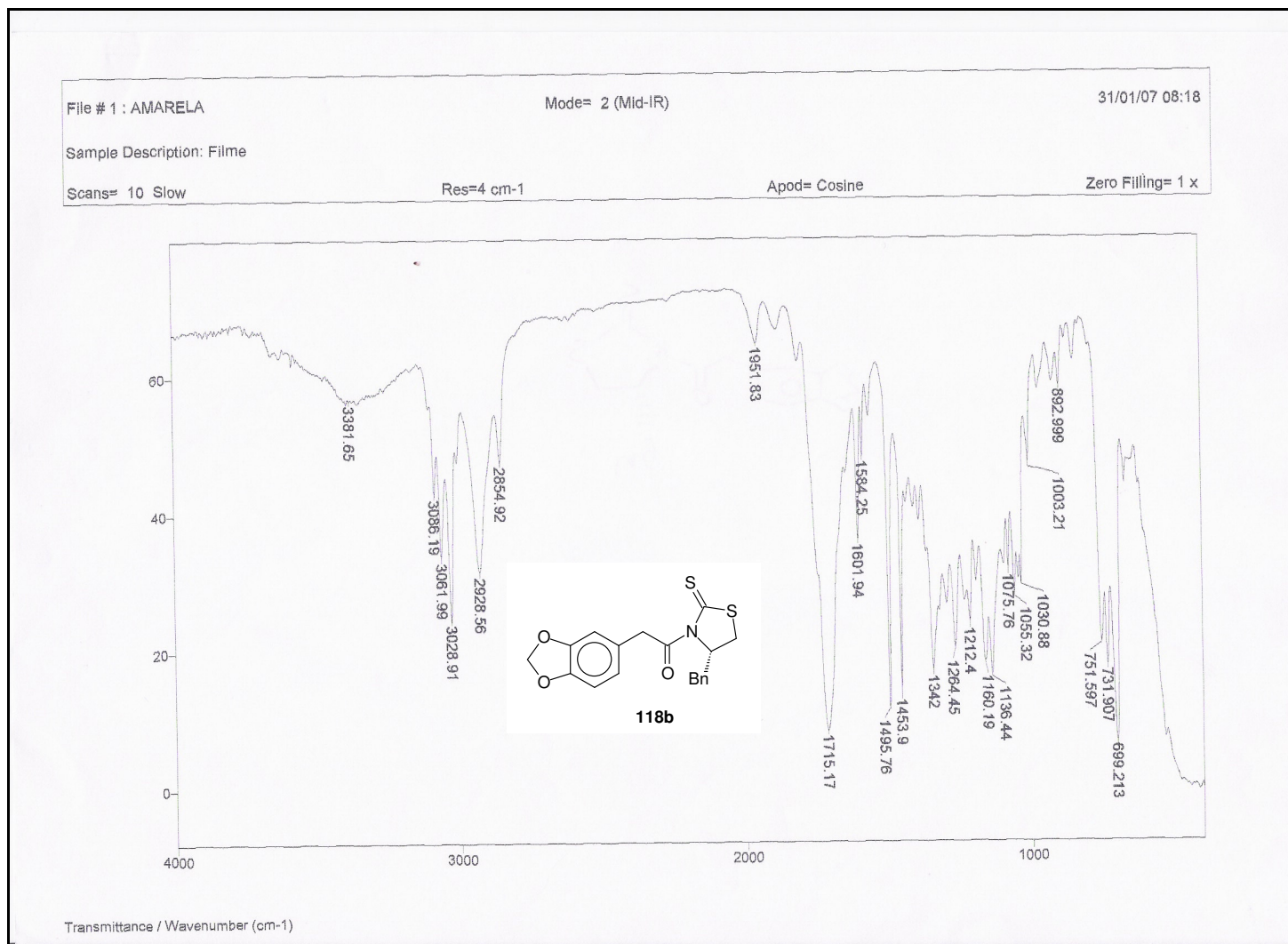
E30b: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 1-((*S*)-4-benzil-2-tioxitiazolidin-3-il)-2-feniletanona (**118a**)



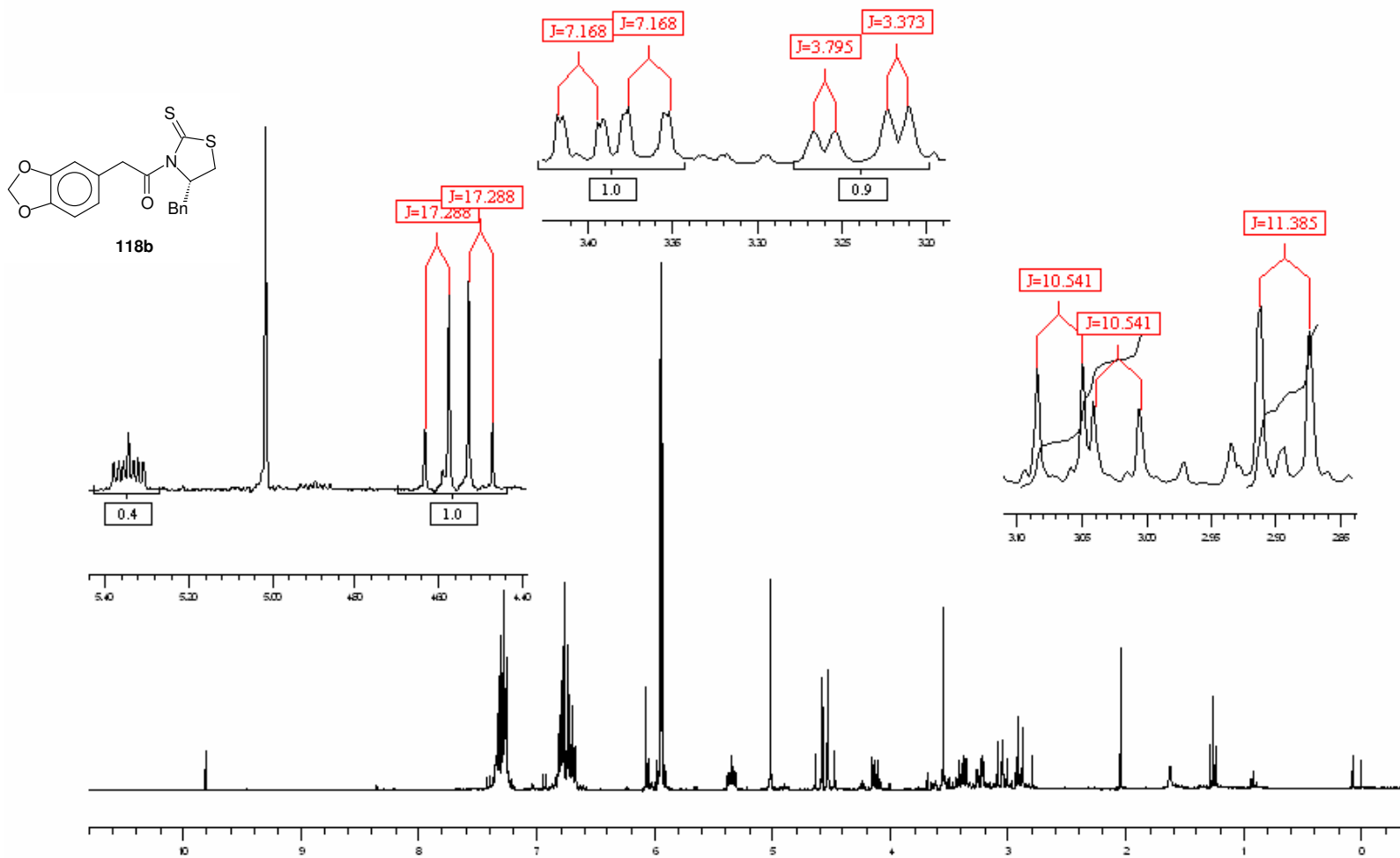
E31a: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 1-((S)-4-benzil-2-tioxitiazolidin-3-il)-2-feniletanona (**118a**)



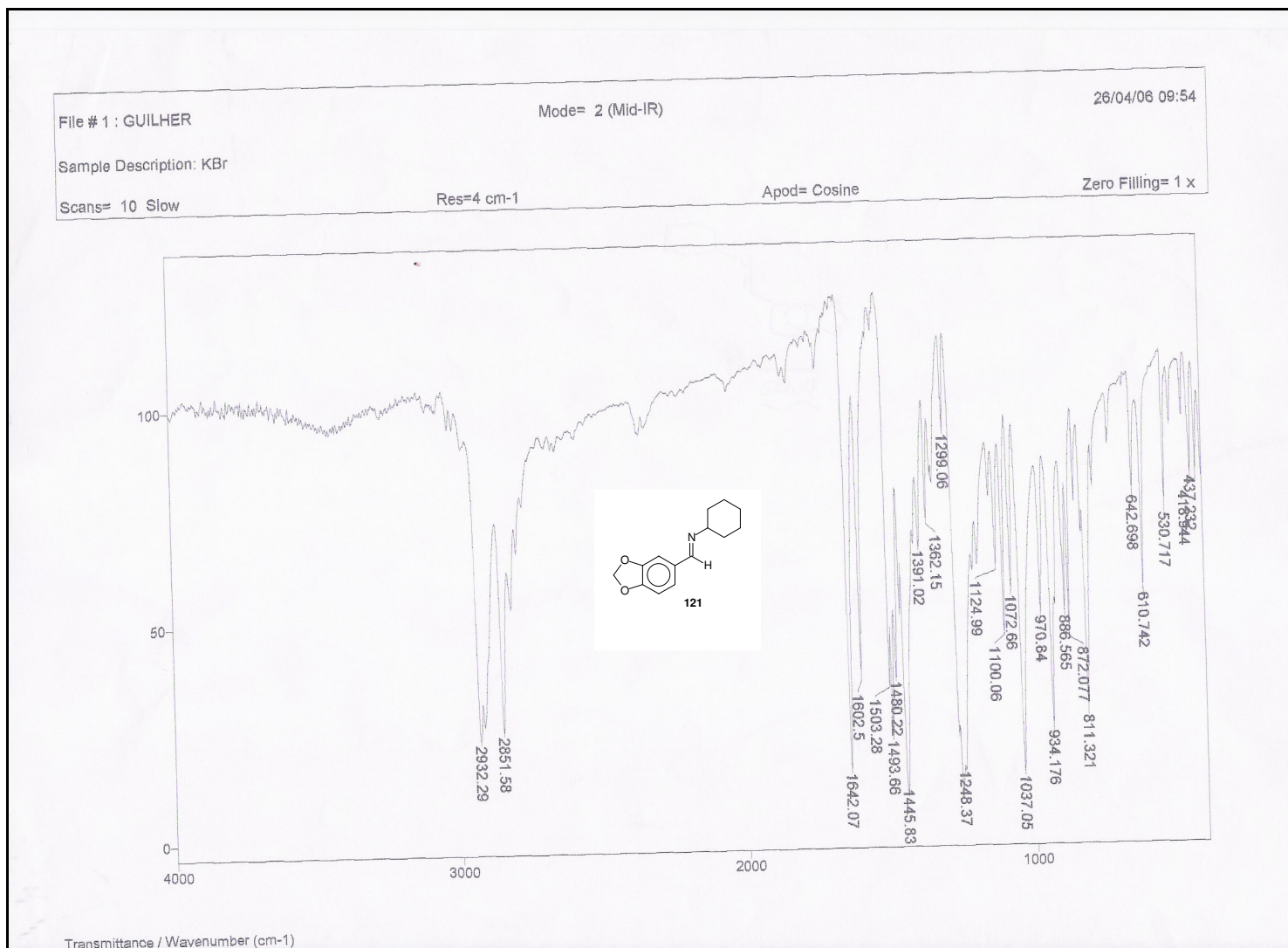
E31b: Expansão do espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de 1-((S)-4-benzil-2-tioxitiazolidin-3-il)-2-feniletanona (**118a**)



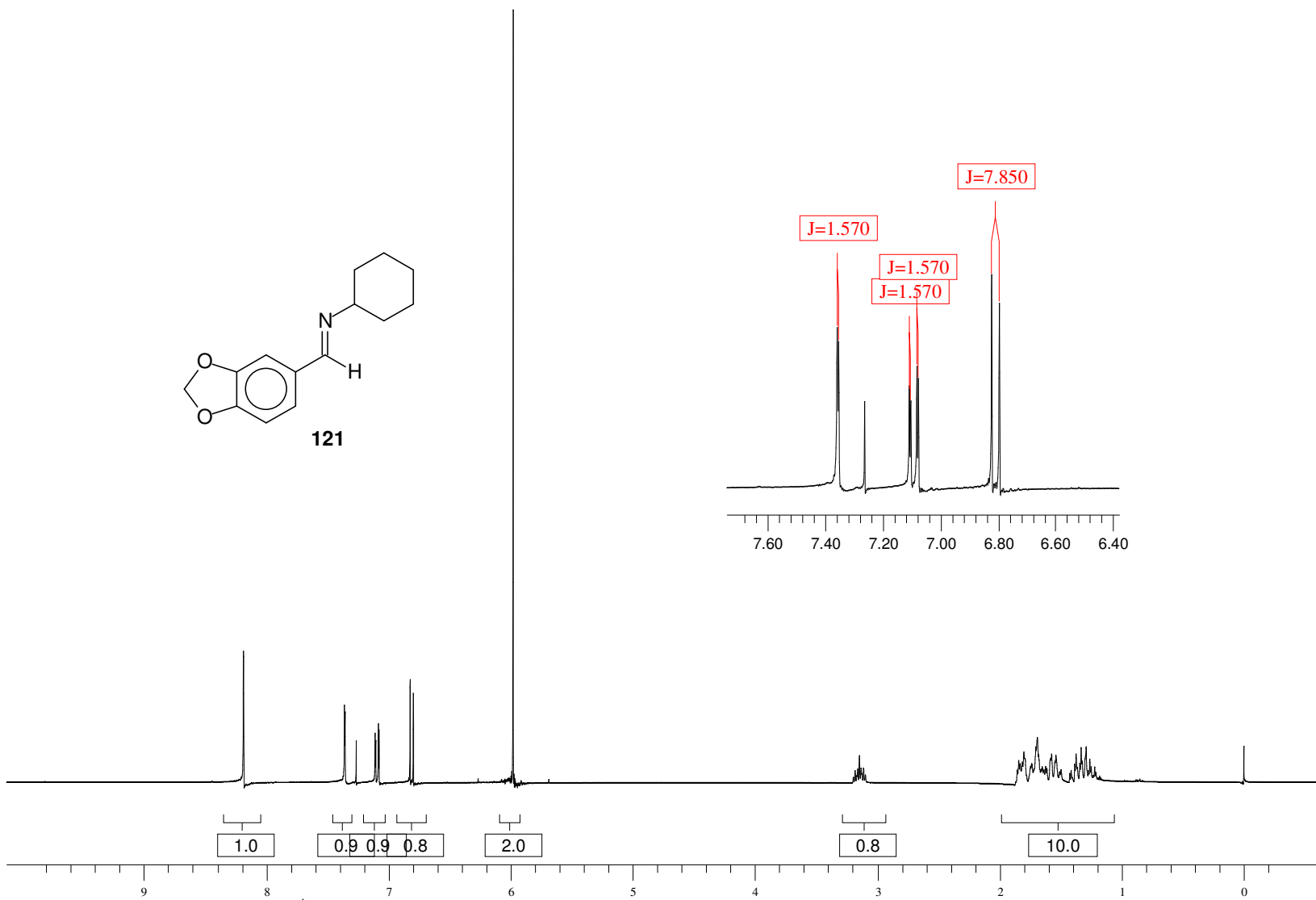
E32: Espectro de IV (KBr) de 2-Benzo[1,3]-dioxol-5-il-1-(4-benzil-2-tioxo-tiazolidin-3-il)-etanona (**118b**)



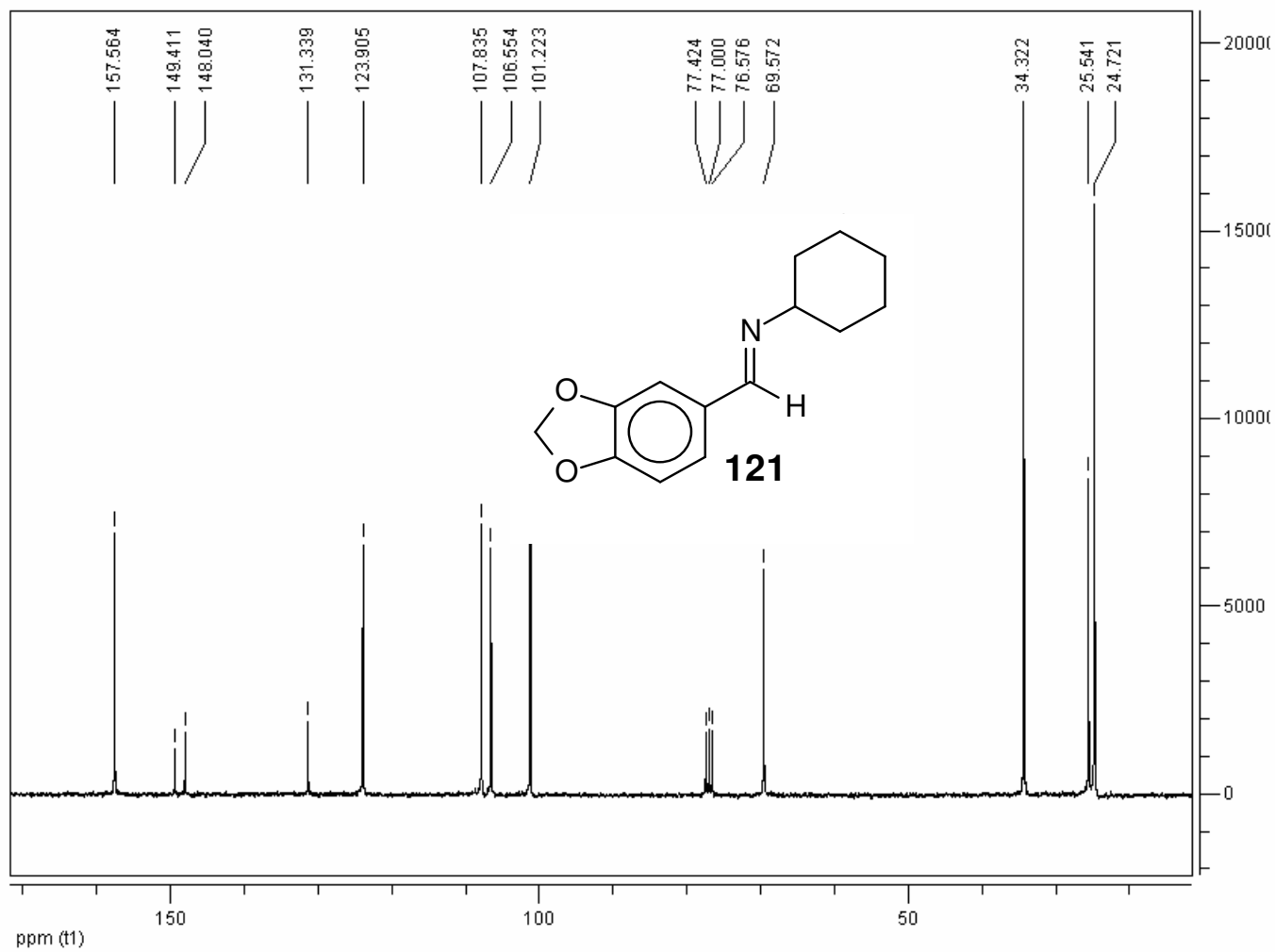
E33: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 2-Benzo[1,3]-dioxol-5-il-1-(4-benzil-2-tioxi-tiazolidin-3-il)-etanona (**118b**)



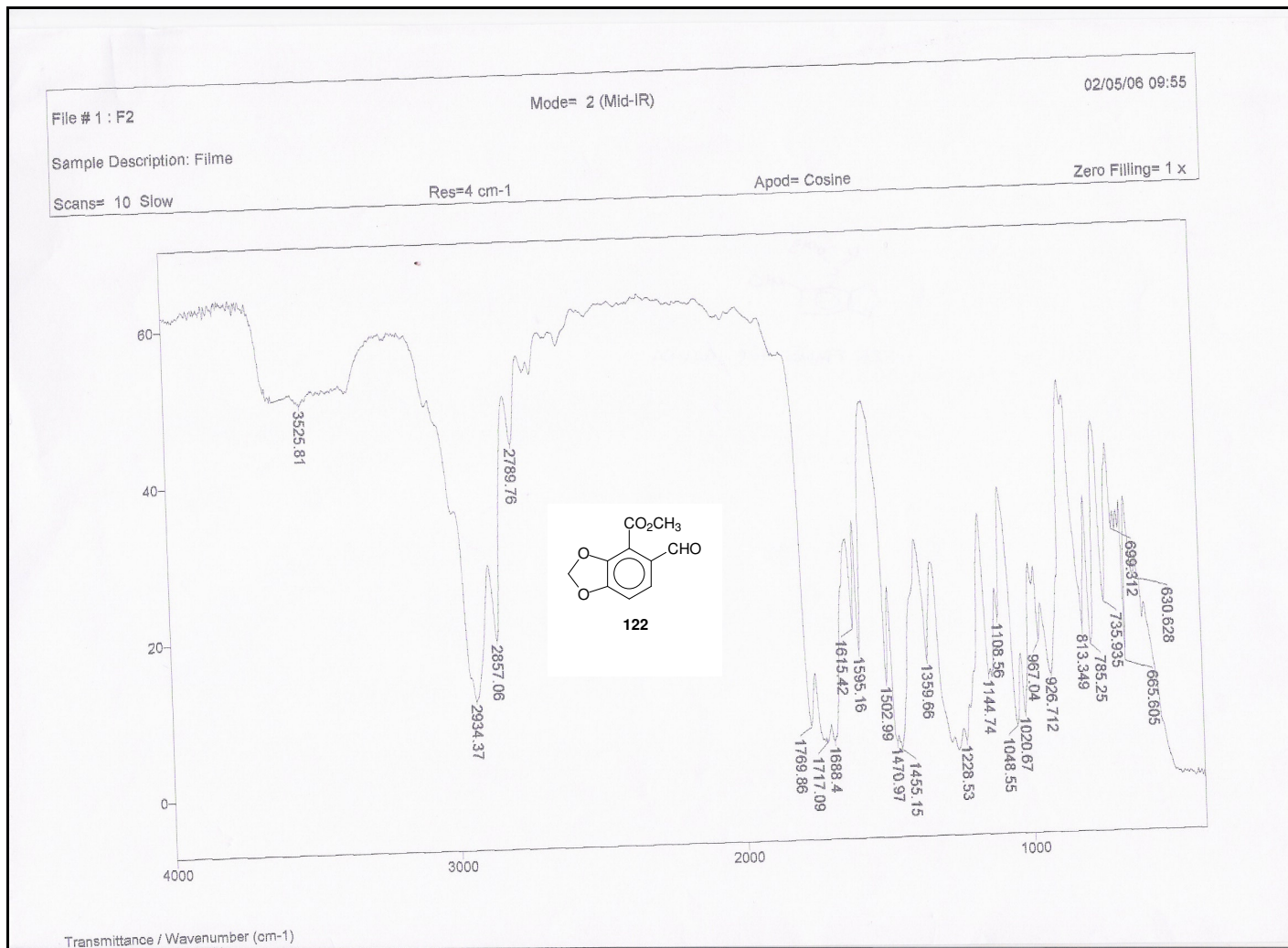
E34: Espectro de IV (KBr) de (*E*)-*N*-((benzo[1,3]dioxol-6-il)metileno)ciclohexanoamina (**121**)



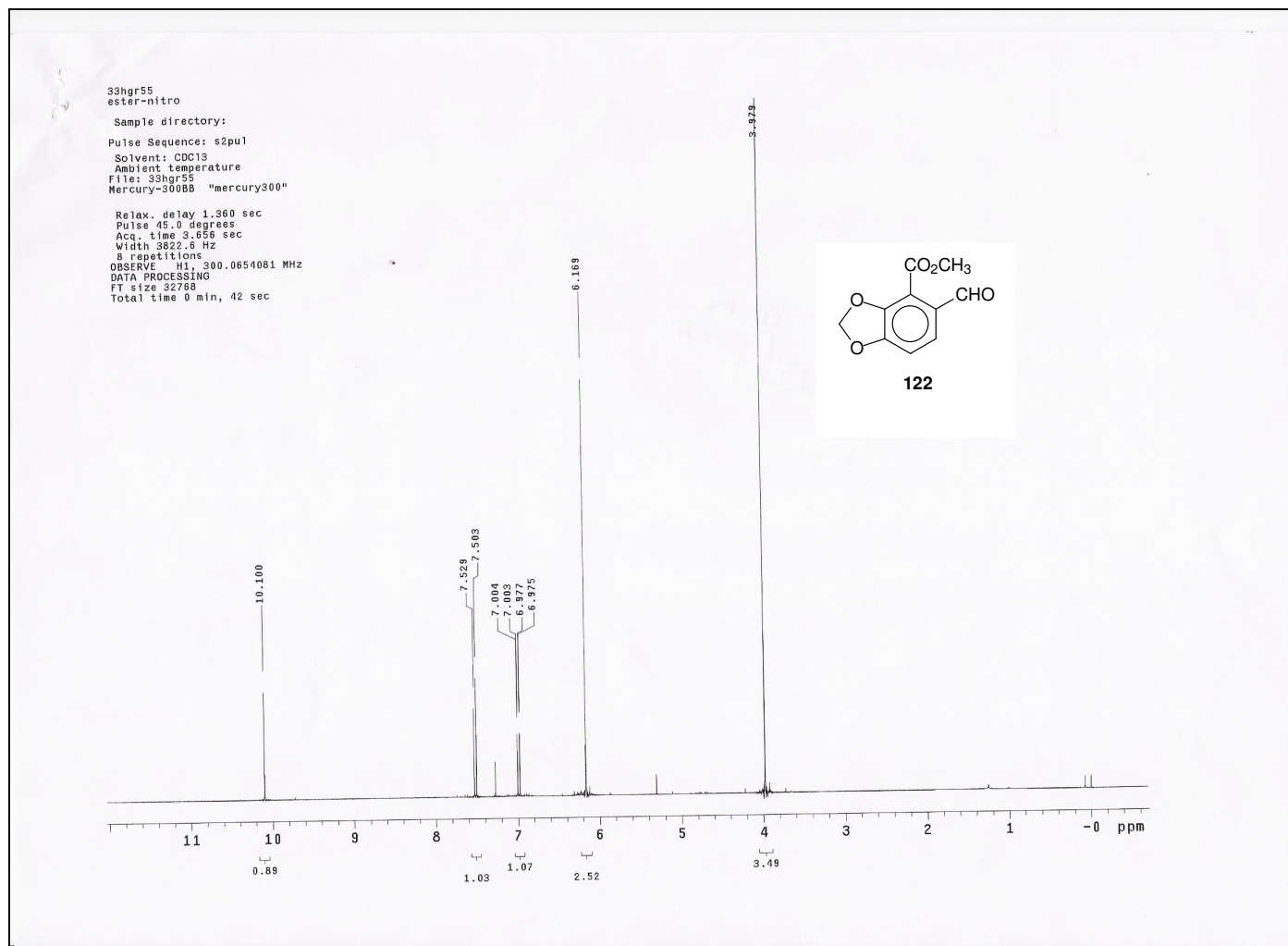
E35: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (*E*)-*N*-((benzo[1,3]dioxol-6-il)metileno)ciclohexanoamina (**121**)



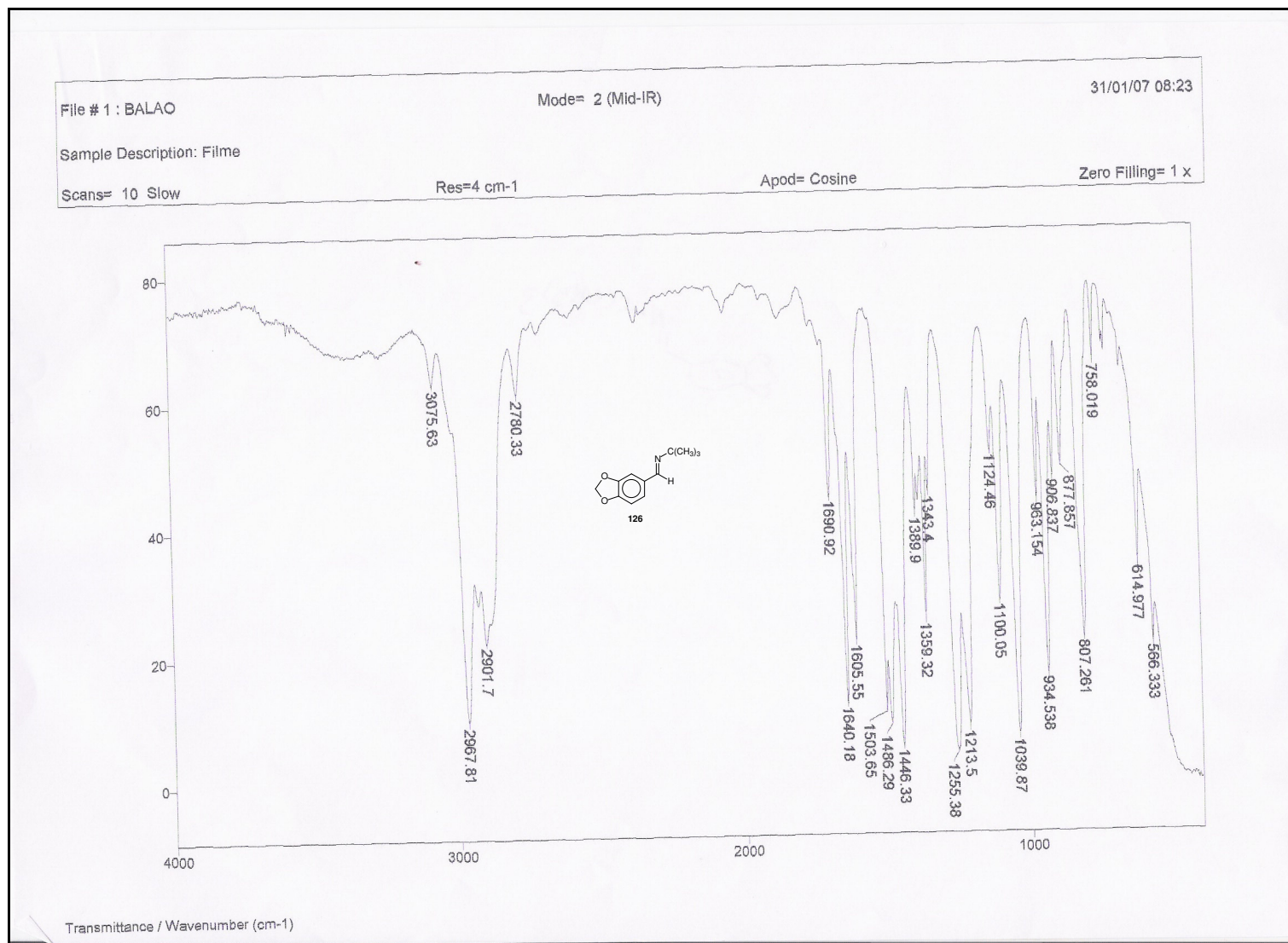
E36: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (*E*)-*N*-((benzo[1,3]dioxol-6-il)metileno)ciclohexanoamina (**121**)



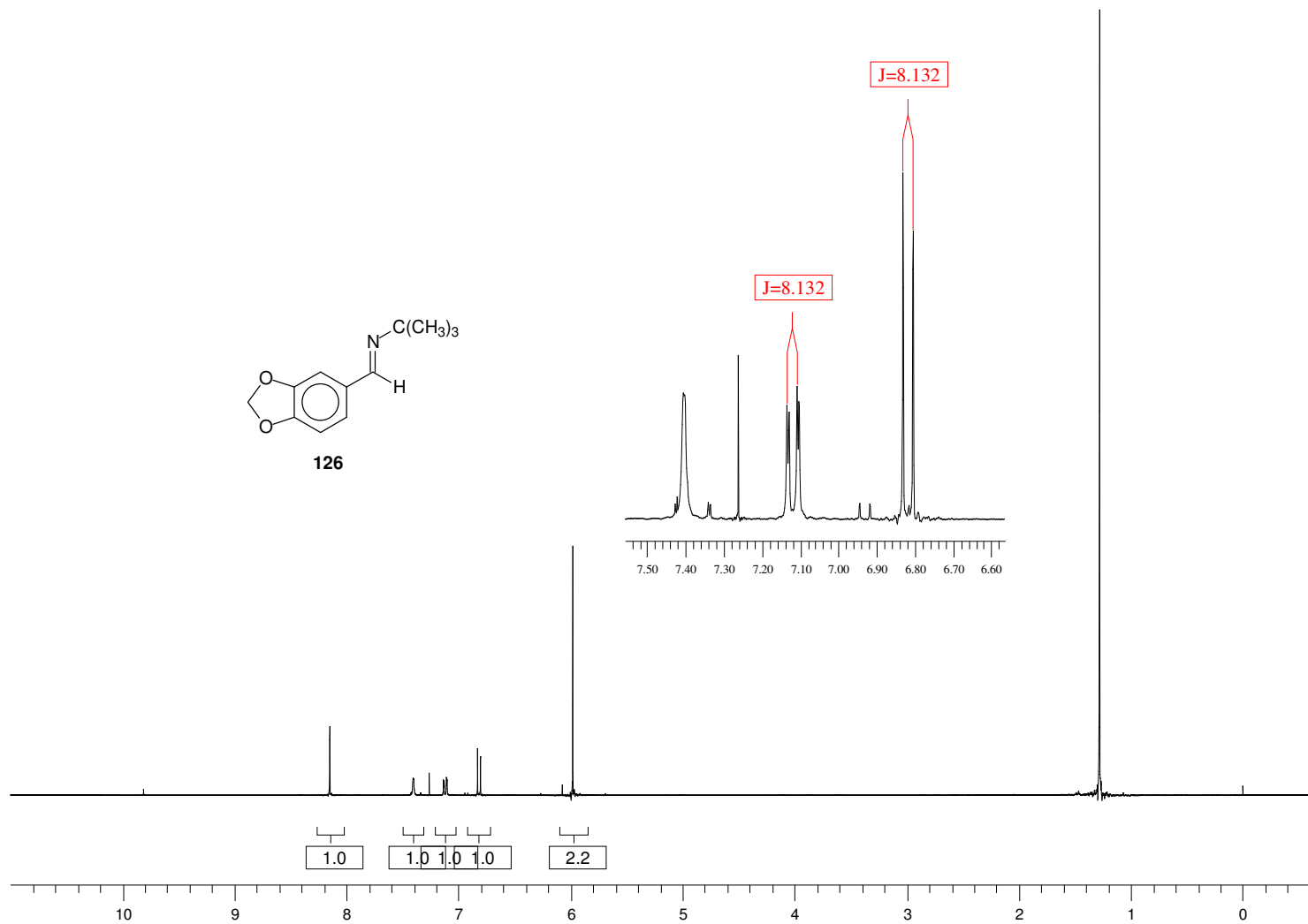
E37: Espectro de IV (KBr) de 5-formilbenzo[d][1,3]dioxol-4-carbonilato de metila (122)



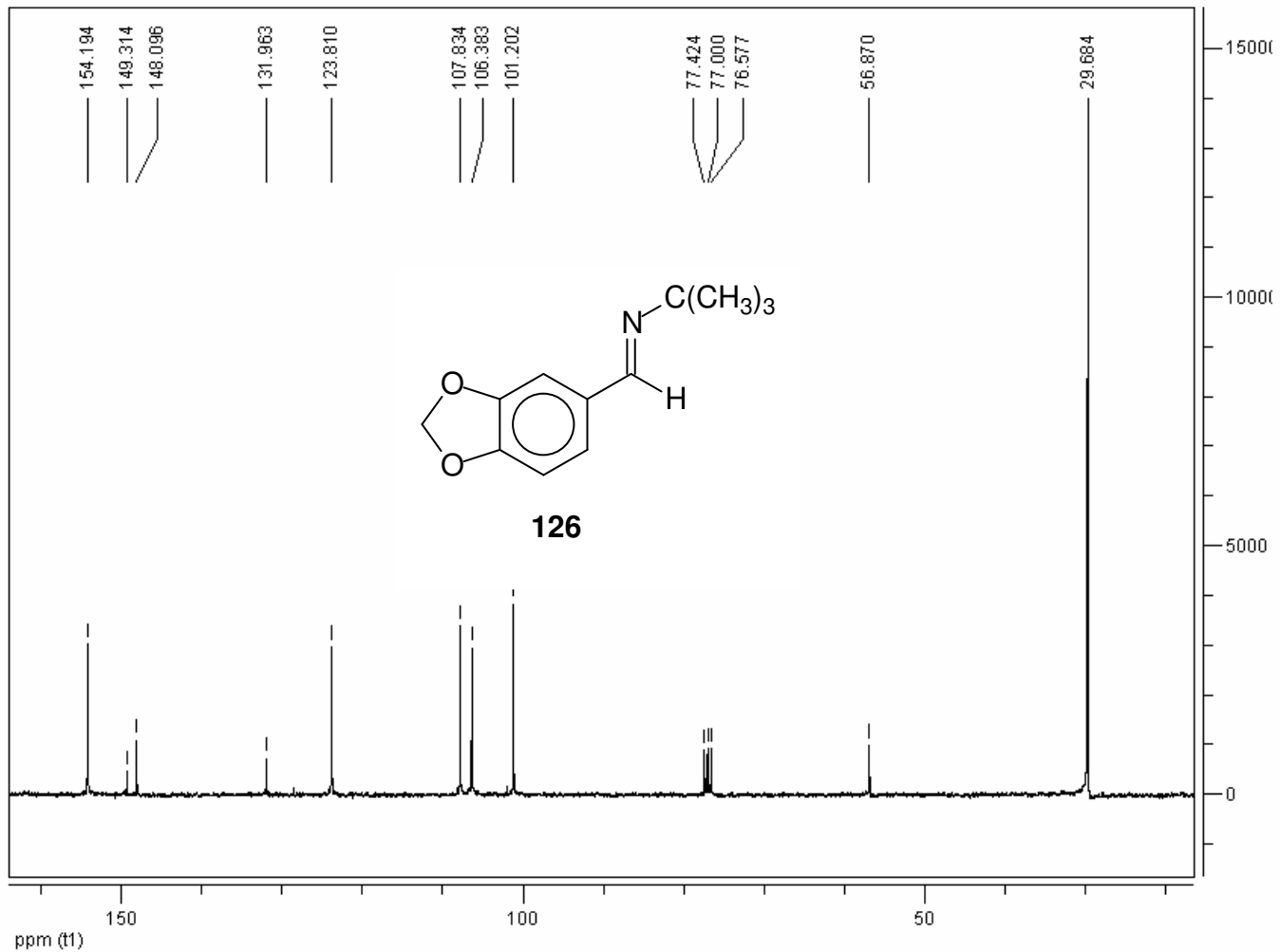
E38: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de Metil 5-formilbenzo[d][1,3]dioxol-4-carbonilato (**122**)



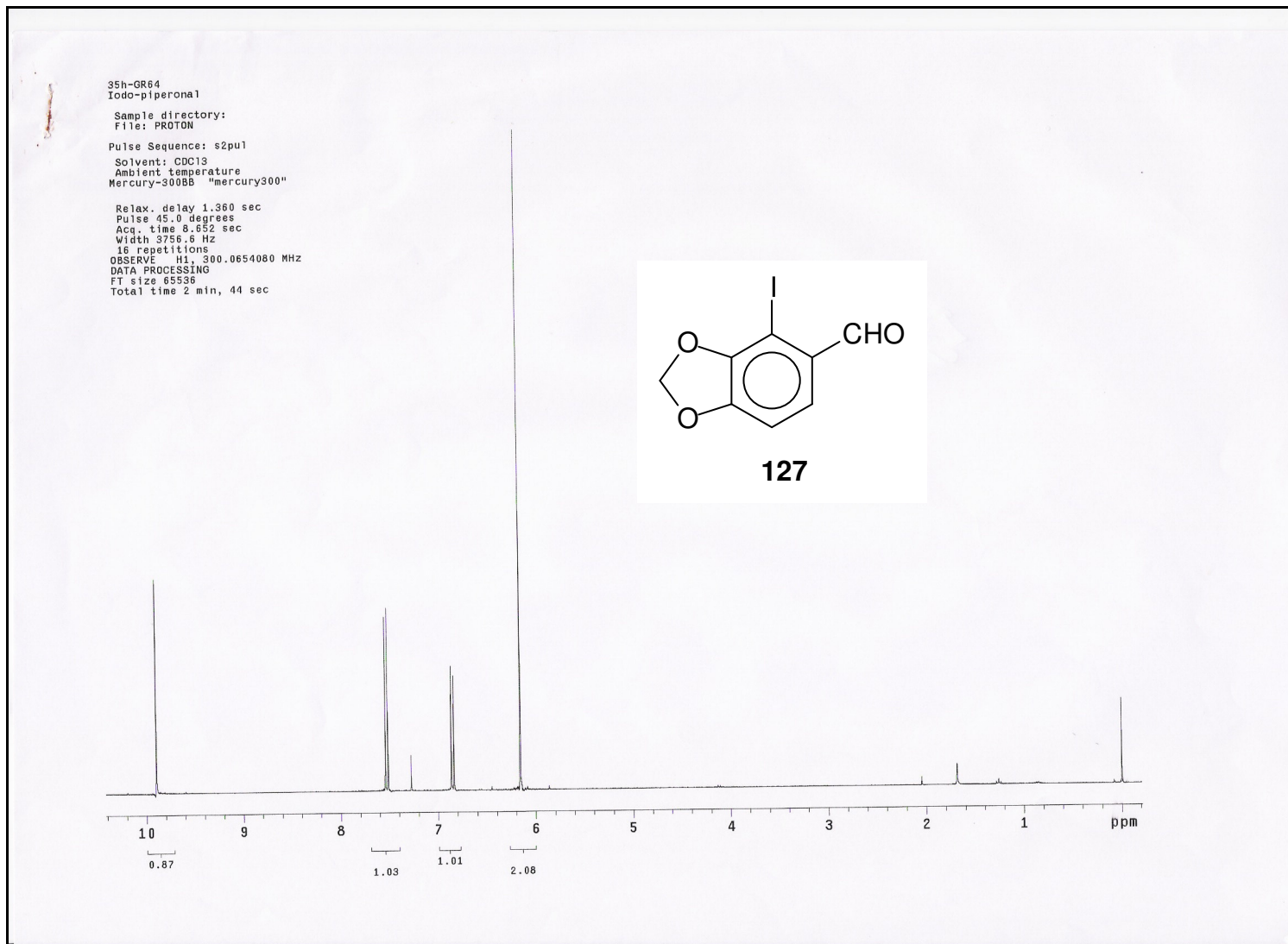
E39: Espectro de IV (filme) de (E)-N-((benzo[d][1,3]dioxol-6-il)metileno)-2-metilpropan-2-amina (126)



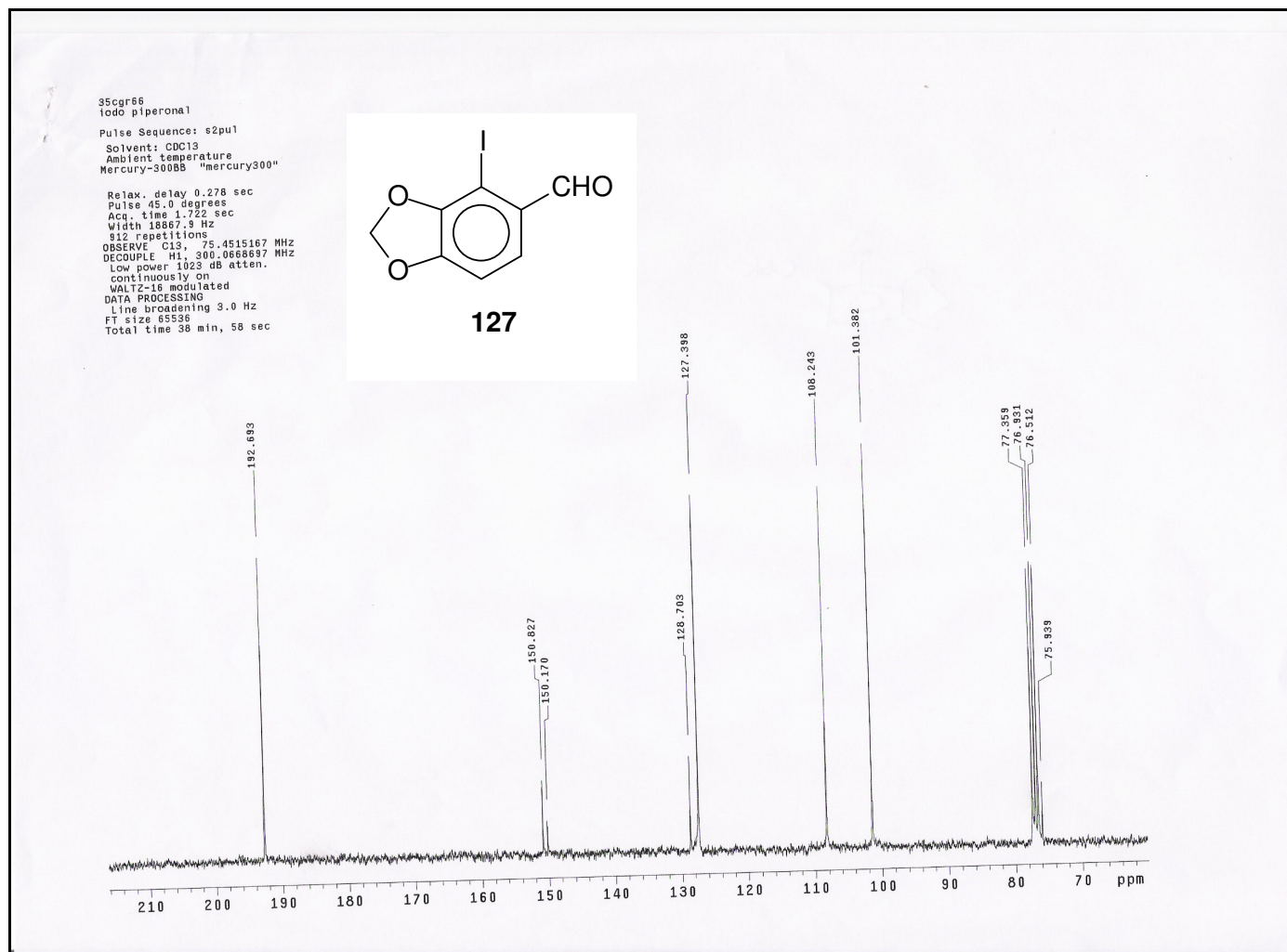
E40: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (*E*)-*N*-((benzo[*d*][1,3]dioxol-6-il)metileno)-2-metilpropan-2-amina (**126**)



E41: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (*E*)-*N*-((benzo[*d*][1,3]dioxol-6-il)metileno)-2-metilpropan-2-amina (**126**)



E43: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 4-iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldeído (**127**)



E44: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 4-iodobenzodioxol-5-carbaldeído (**127**)

File # 1 : 3712

Mode= 2 (Mid-IR)

28/03/07 13:53

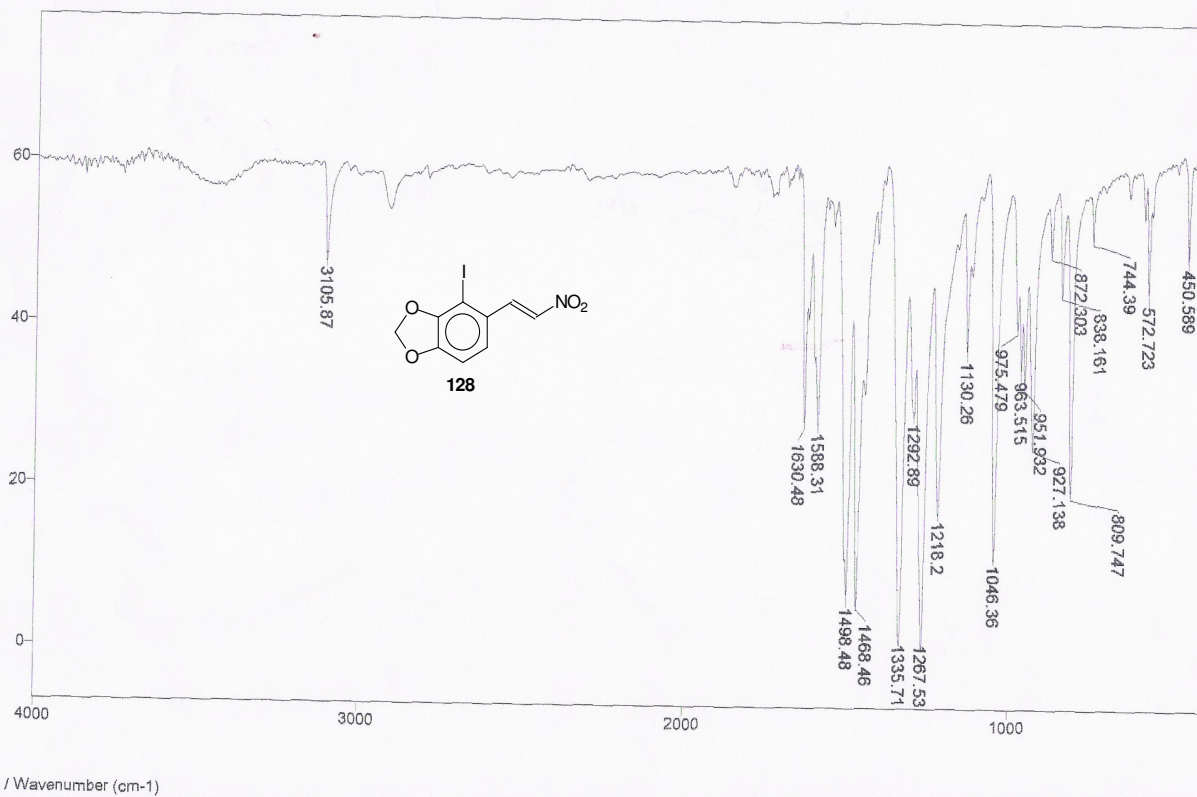
Sample Description: KBr Guilherme

Scans= 10 Slow

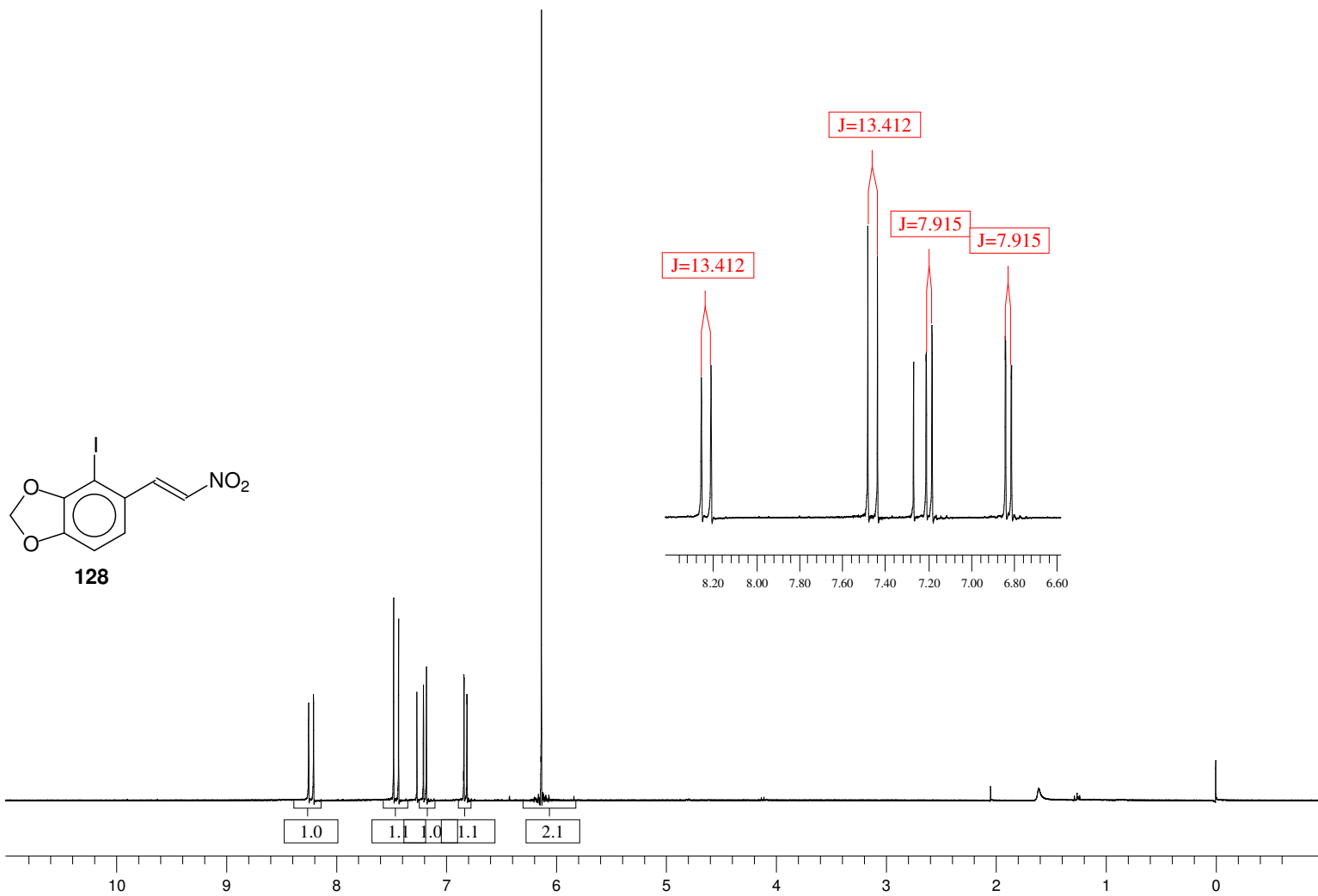
Res=4 cm-1

Apod= Cosine

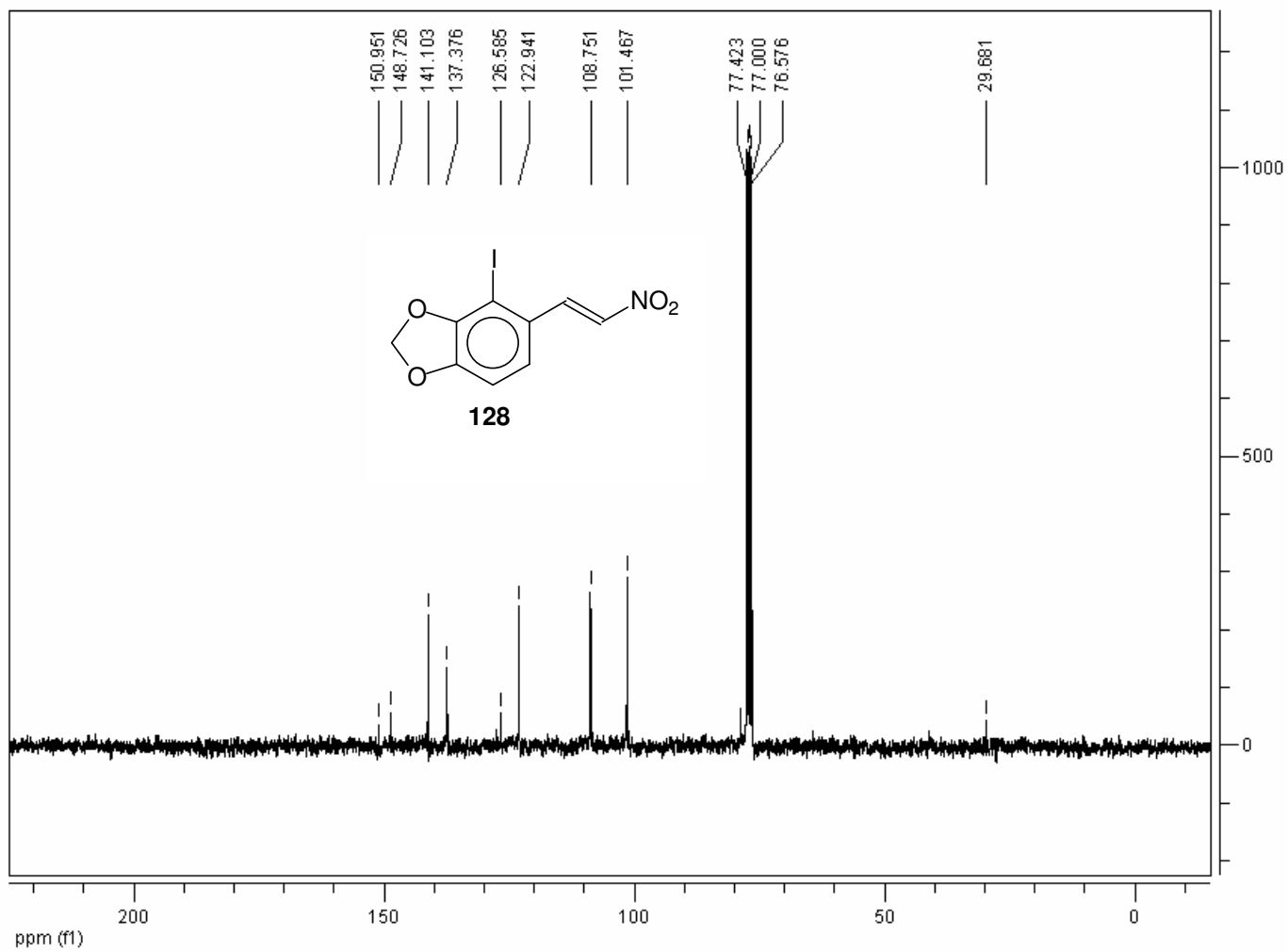
Zero Filling= 1 x



E45: Espectro de IV (KBr) de 4-iodo-5-((E)-2-nitrovinil)benzo[d][1,3]dioxol (**128**)



E46: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 4-iodo-5-((E)-2-nitrovinil)benzo[d][1,3]dioxol (**128**)



E47: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 4-iodo-5-((E)-2-nitrovinil)benzo[d][1,3]dioxol (**128**)

File # 1 : 2313

Mode= 2 (Mid-IR)

28/03/07 14:00

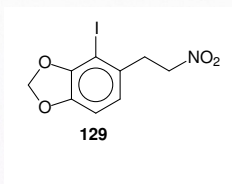
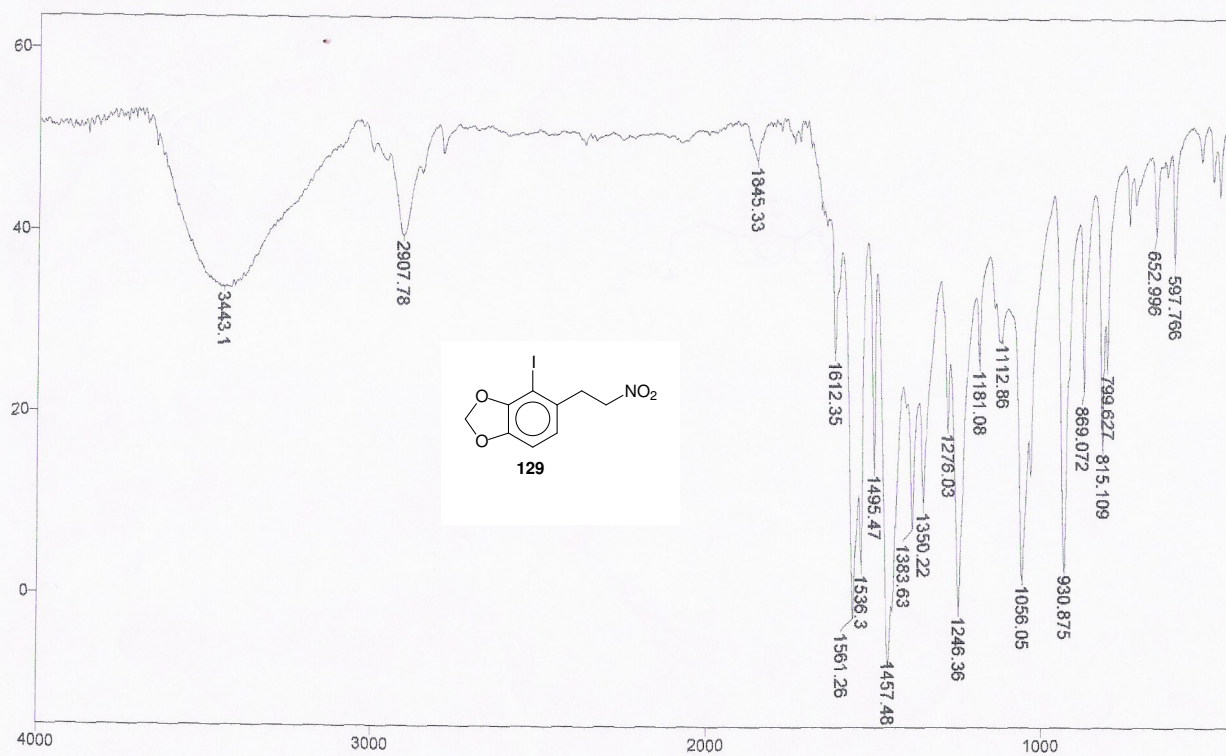
Sample Description: KBr Guilherme

Scans= 10 Slow

Res=4 cm-1

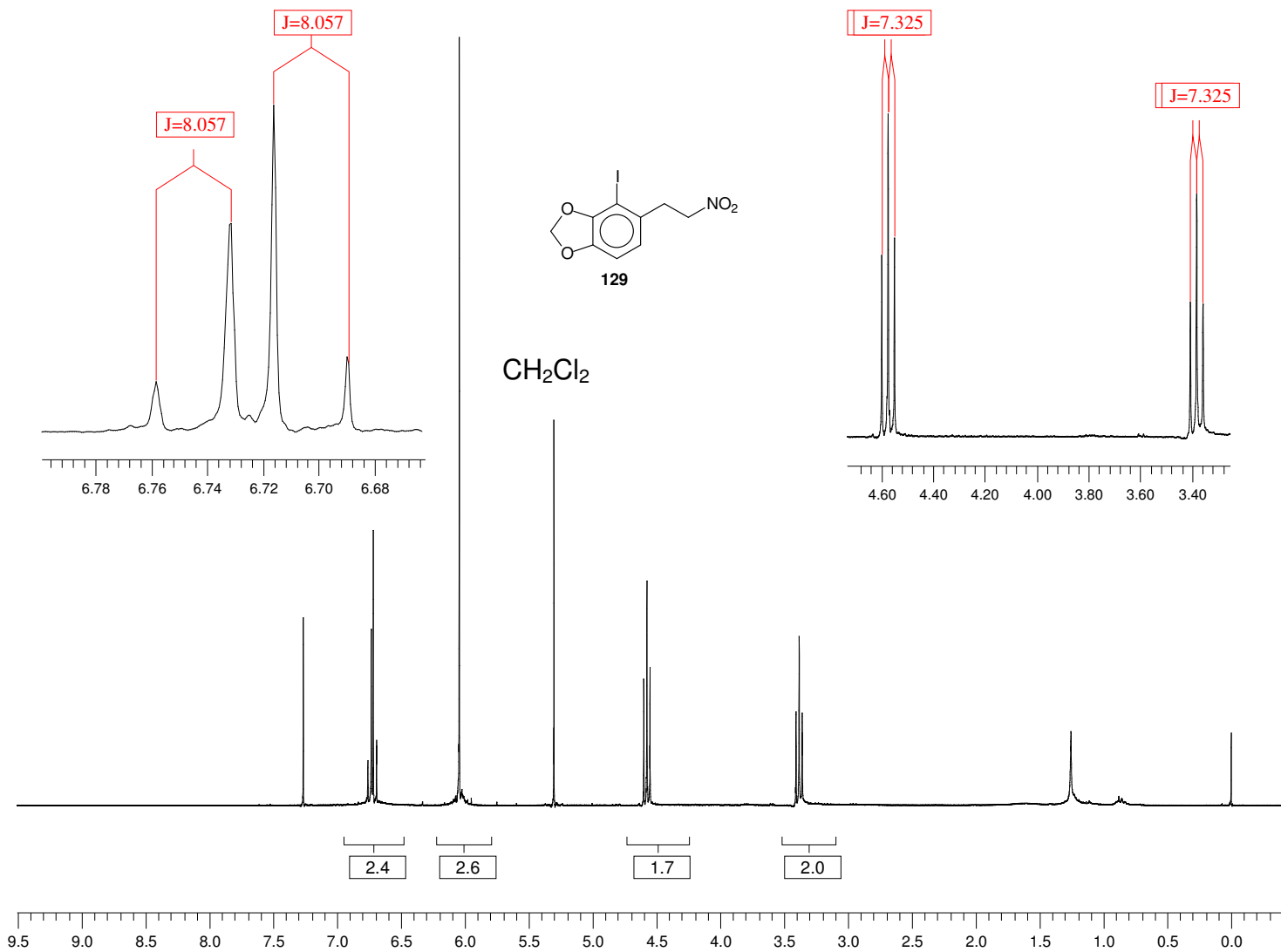
Apod= Cosine

Zero Filling= 1 x

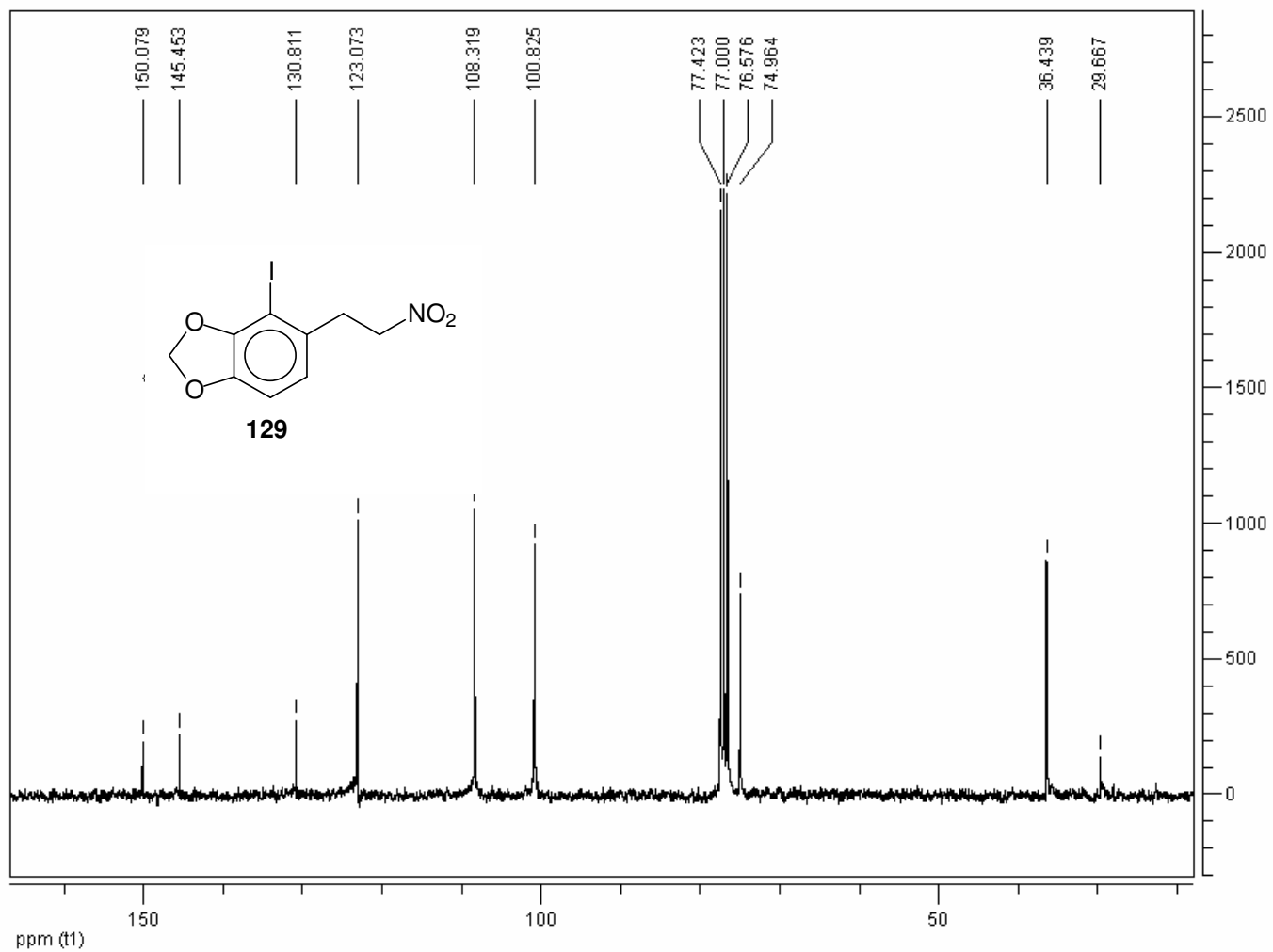


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

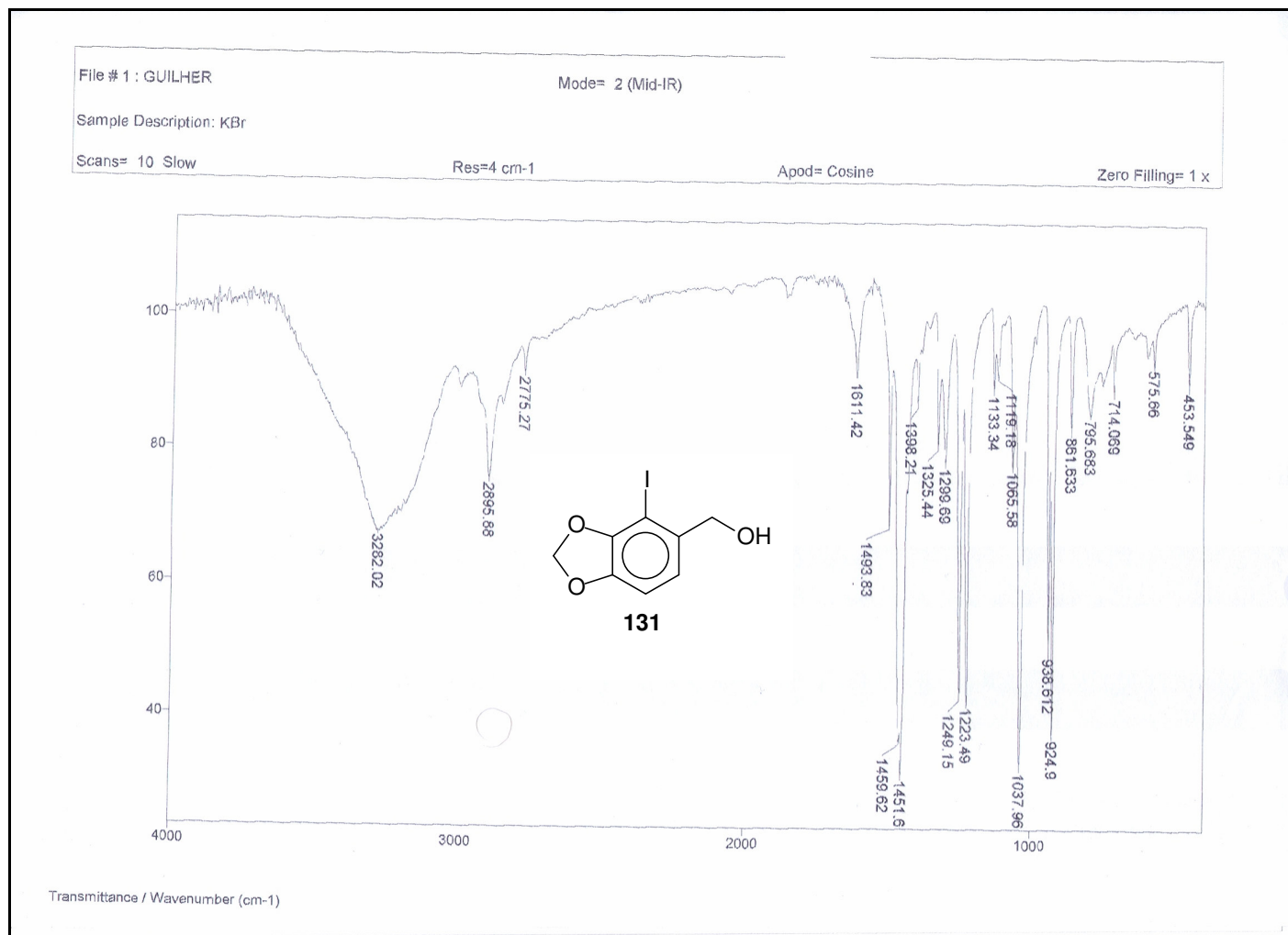
E48: Espectro de espectro de IV (KBr) de 4-iodo-5-(2-nitroetil)benzo[d][1,3]dioxol (**129**)



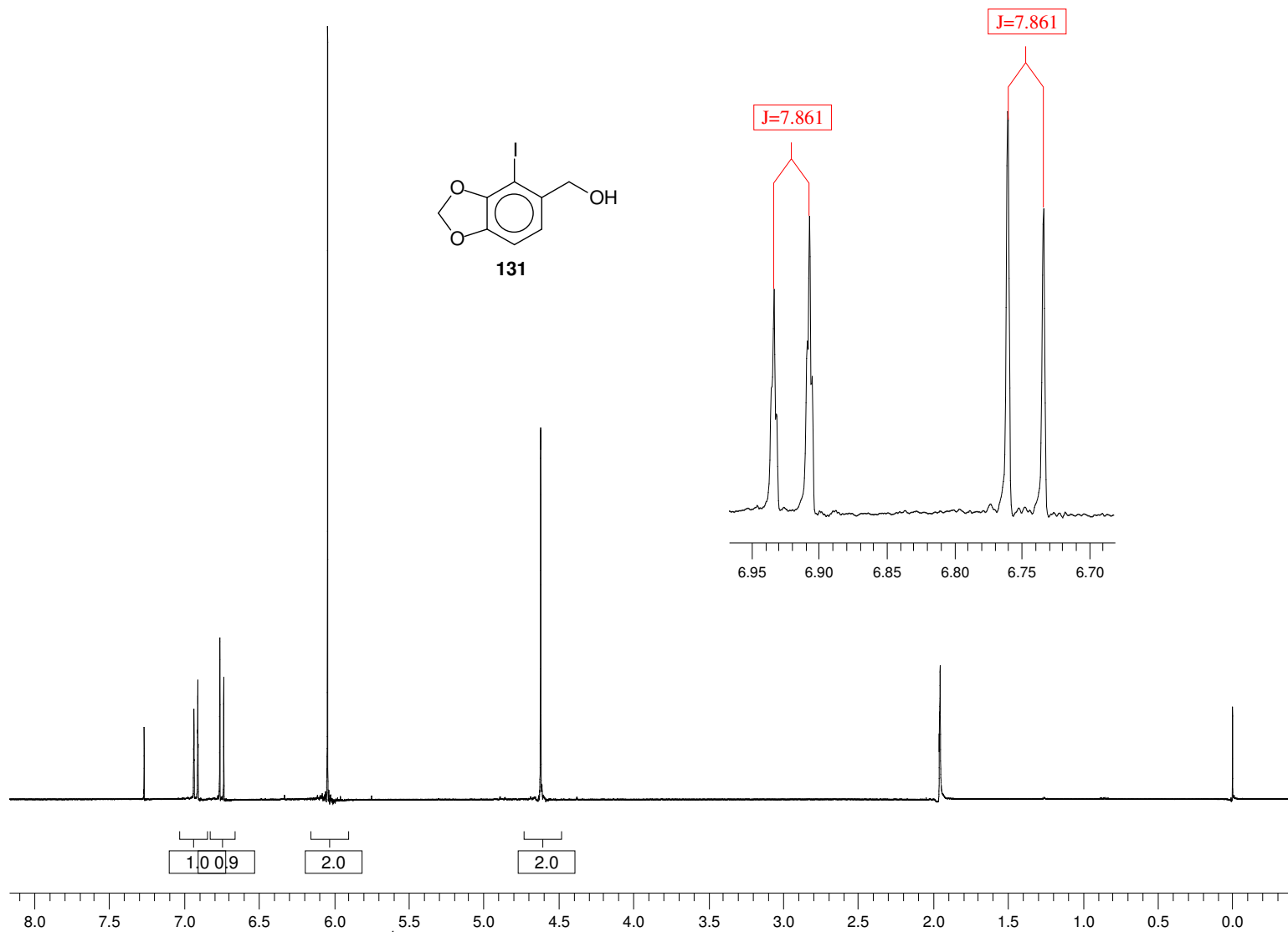
E49: Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de 4-iodo-5-(2-nitroetil)benzo[d][1,3]dioxol (**129**)



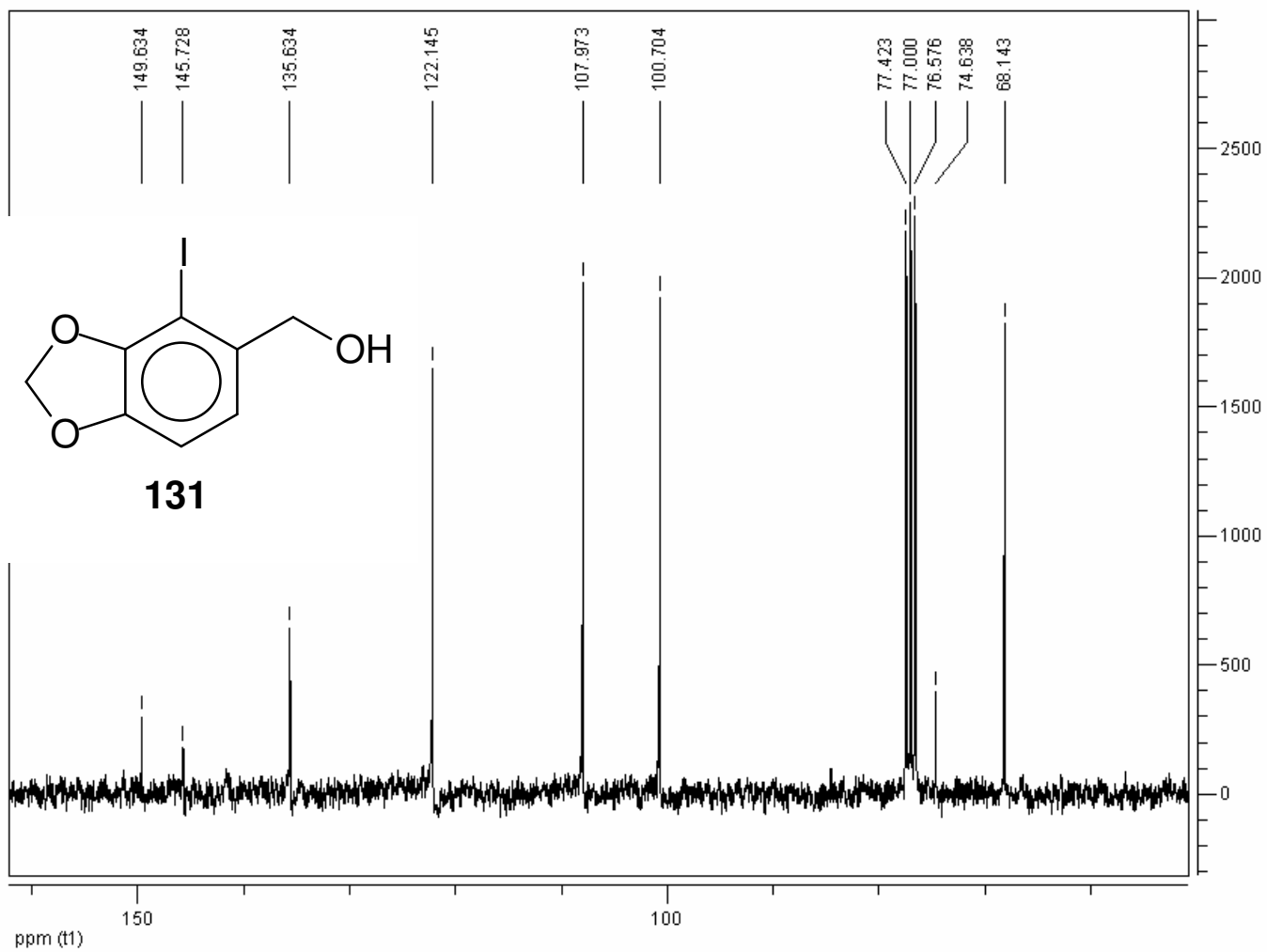
E50: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 4-iodo-5-(2-nitroetil)benzo[d][1,3]dioxol (**129**)



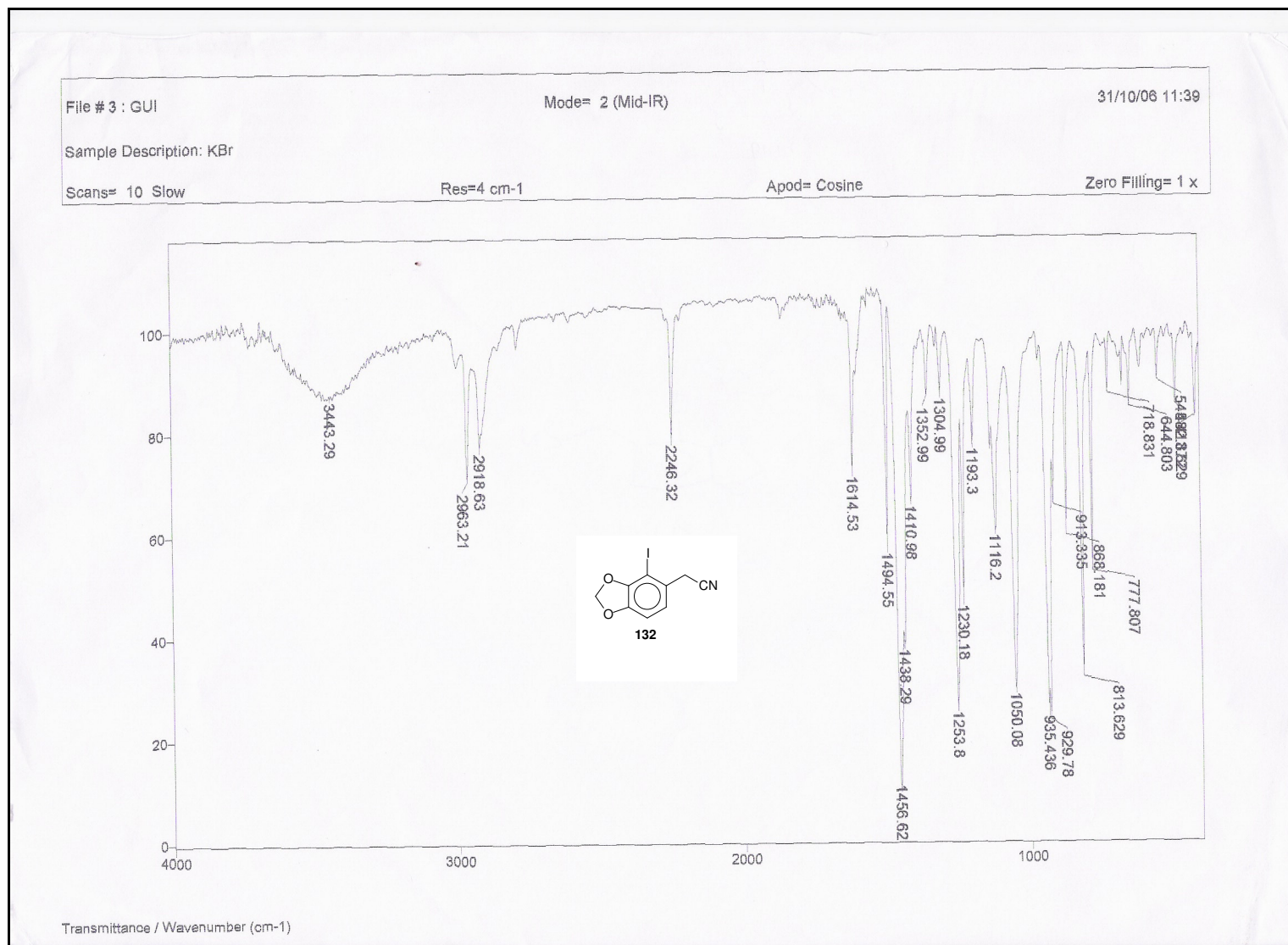
E51: Espectro de IV (KBr) de (4-iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanol (**131**)



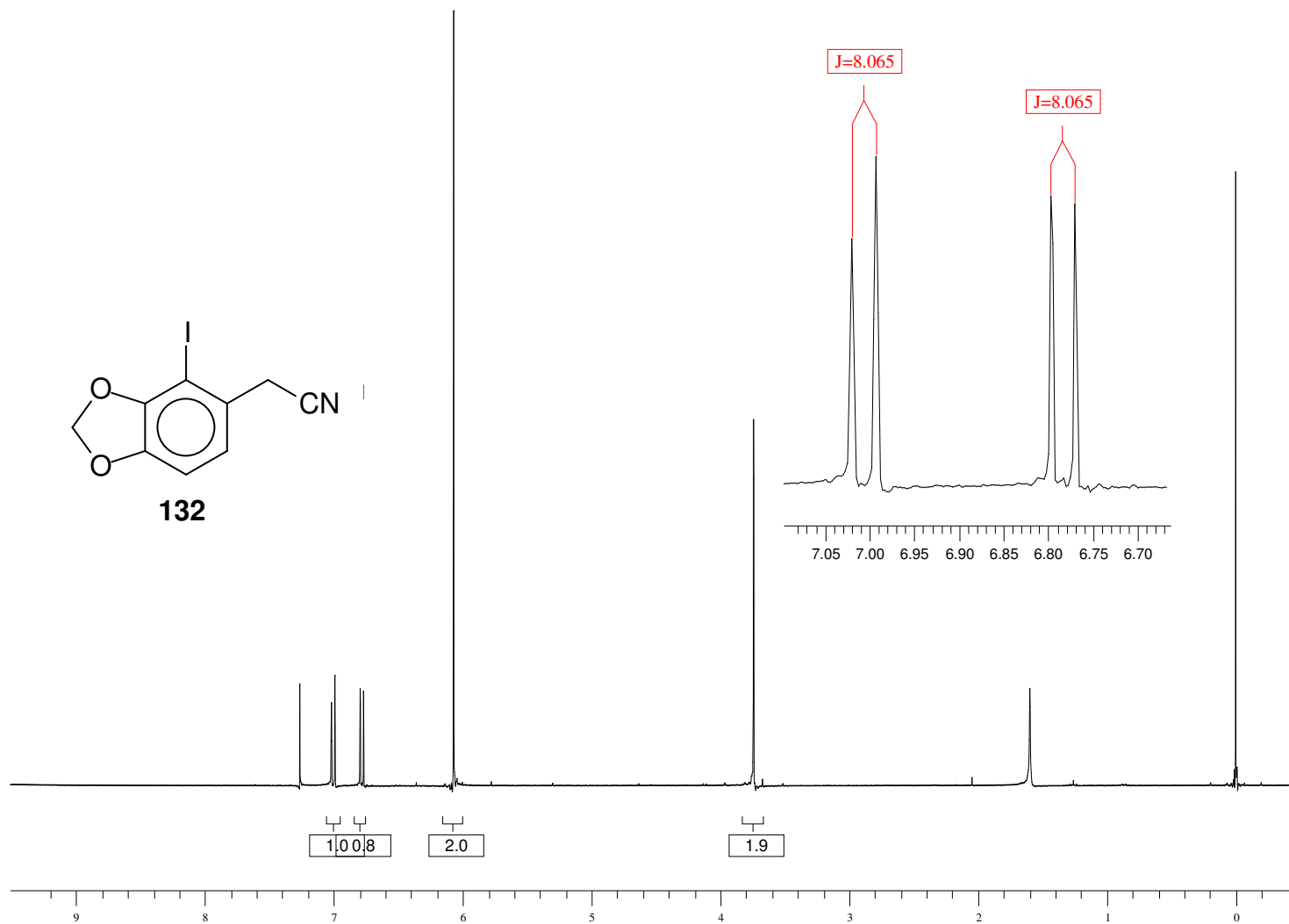
E52: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz de (4-iodobenzodioxol-5-il)metanol (131)



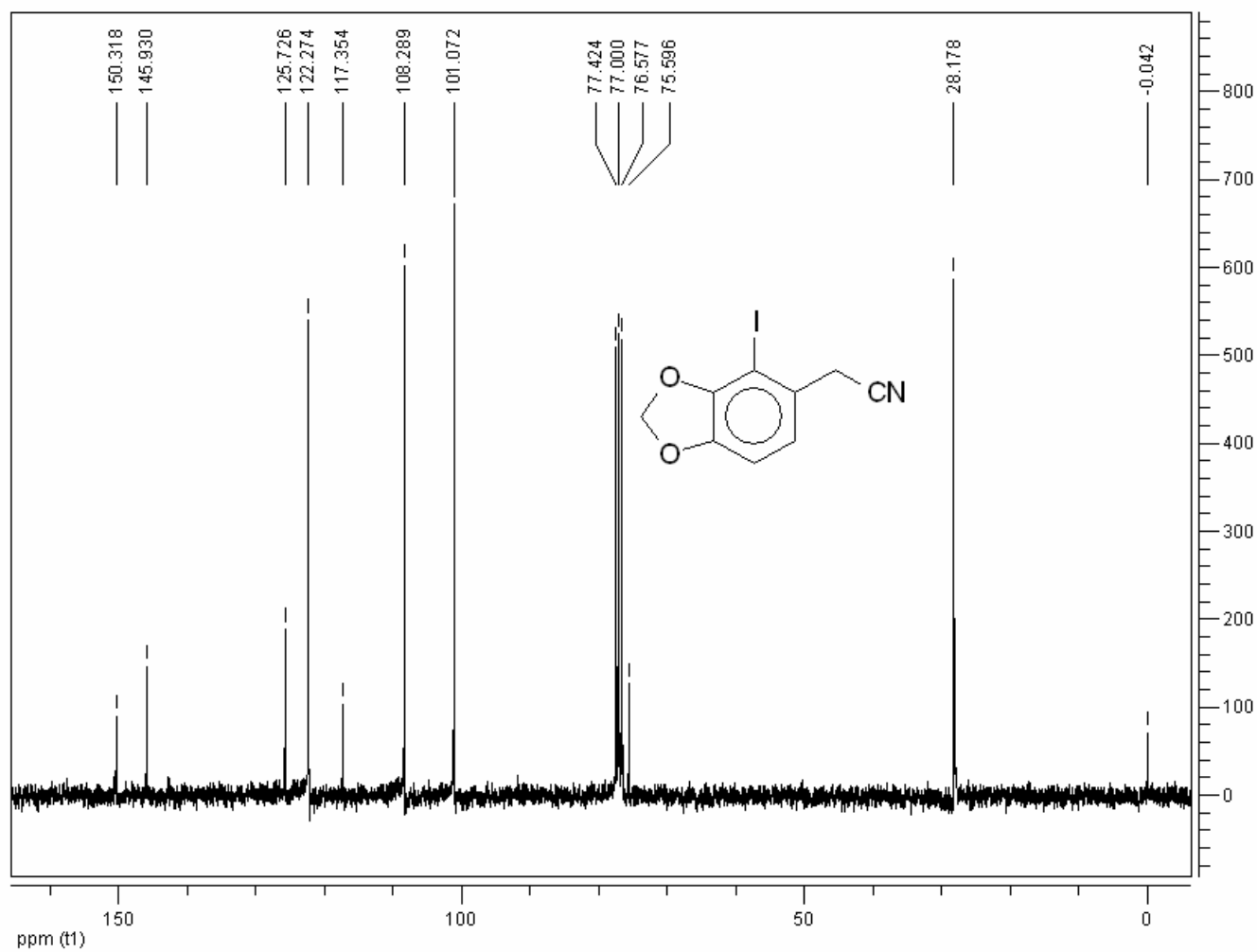
E53: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (4-iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metanol (**131**)



E54: Espectro de IV (KBr) de 2-(4-iodobenzodioxol-5-il)acetonitrila (**132**)



E55: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 2-(4-iodobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetonitrila (**132**)



E56: Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 2-(4-iodobenzodioxol-5-il)acetonitrila (**133**)