



Folha de Aprovação

Comunicamos a aprovação da Defesa de Tese de Doutorado do (a) aluno (a) **Flávia Augusta Dias Galarza**, matrícula nº **11/0164873**, intitulada "*Síntese Estereosseletiva da Naftotectona*", apresentada no (a) Auditório Azul do Instituto de Química (IQ) da Universidade de Brasília (UnB) em 1 de abril de 2016.

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

Prof^a Dr^a Aline Lima de Oliveira
Membro Titular (IQ/UnB)

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

Prof. Dr. Adriano Otávio Maldaner
Membro Titular (INC/PF)

Prof^a Dr^a Maria Lucilia dos Santos
Membro Titular (IQ/UnB)

Prof. Dr. Rafael Oliveira Rocha
Membro Suplente (IQ/UnB)

Em 1 de abril de 2016.

Universidade de Brasília – UnB
Instituto de Química – IQ
Programa de Pós-Graduação em Química – PPGQ-UnB

“Síntese estereosseletiva da Naftotectona”

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade de Brasília
como requisito parcial para a obtenção do
Grau de Doutora em Química.

Orientador: Carlos Kleber Zago de Andrade
Área de Concentração: Química Orgânica

Brasília
Março de 2016

À minha família.

Agradecimentos

A todos que de alguma maneira contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos meus pais, que me deram a vida e que sempre me estimularam a estudar e ser perseverante na busca do que se deseja.

A minha irmã, por me apoiar sempre em todos os momentos e respeitar minhas escolhas.

Aos meus amigos Nelson Fagundes, Cláudio Costa, Maria Helena Lunardi e Feliciano Ribeiro, que me acolheram de forma carinhosa.

Ao professor Carlos Kleber Zago de Andrade pela orientação, confiança, estímulo, paciência, compreensão e inestimável empenho no sentido de favorecer o desenvolvimento deste projeto.

Aos professores Francisco Antonio Macías Domínguez e José María González Molinillo, da Universidade de Cádiz- Espanha, pela receptividade, confiança, carinho e total apoio, recebendo-me de braços abertos, disponibilizando-me toda a estrutura possível, e de forma entusiasta, despertando-me a curiosidade e incentivando-me no estudo da síntese orgânica voltada para a Alelopatia, contribuindo eficazmente para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao departamento de Bioquímica da Universidade de Cádiz, na pessoa do professor Manuel Valdívia e seu grupo de pesquisa, na realização dos estudos de avaliação antitumoral de algumas substâncias sintetizadas neste trabalho.

A todo corpo docente e técnico do Instituto de Química da Universidade de Brasília.

Aos funcionários do Instituto de Química, que nos dão o suporte estrutural para o desenvolvimento de nossas atividades.

Aos amigos, colegas e companheiros do laboratório LaQMOS, Angélica, Gisele, Kadu, Lucília, André, George, Giovanni, Tatá, Leninne, João, Jean, que compartilharam momentos de alegria, descontração, tensão, angústias, sempre apoiando e contornando as situações de forma amigável e carinhosa, mantendo um ambiente familiar agradável, tornando essas horas de labor e convívio muito prazerosas.

Aos colegas do grupo de alelopatia da Universidade de Cádiz, Sandra, Antonio, Nuri, Cefe, Alejandro, Guillermo, Elena, Juanma, Madalena, Maite, Marcelo, Leandro, Rosa, Ana, Chon, Buru, que foram minha segunda família e me acolheram de forma desinteressada, criando uma cumplicidade e me permitindo participar de suas vidas.

Aos demais amigos da Facultad de Ciencias, Lurdes, Francis, Ruben, Letícia, Antonio Ruano, Maite (técnica), Juan Miguel (RMN) e demais técnicos com quem convivi durante minha estada, e que de alguma forma contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional.

À CAPES pela bolsa concedida e financiamento à pesquisa, e ao Programa Ciências Sem Fronteiras que contribuíram para a execução deste projeto.

Resumo

O presente trabalho descreve uma metodologia sintética para a obtenção da naftotectona bioativa nas formas racêmica e quiral. A naftotectona é uma quinona isolada do extrato das folhas da *Tectona grandis*. É uma naftoquinona prenilada biologicamente ativa, com potente atividade alelopática. A estratégia sintética utilizada consistiu no acoplamento do núcleo naftoquinona a uma cadeia lateral por meio da reação de Heck. A síntese enantiosseletiva partiu de um diol alílico quiral, que foi obtido através de uma alquilação alílica assimétrica de um epóxido alílico, catalisada por paládio em presença de um ligante de Trost. O núcleo naftoquinona do produto final foi obtido por eletro-oxidação, ocorrendo duas etapas num sistema “one-pot”. A síntese enantiosseletiva da (S)-naftotectona foi realizada em 5 etapas, a partir da leuconaftazarina, com rendimento global de 36% e excesso enantiomérico de 80%. A (S)-naftotectona e dois intermediários racêmicos foram submetidos a ensaios de viabilidade celular, *in vitro*, com quatro linhagens de células tumorais (HeLa, IGROV-1-(ovário), SK-MEL-28-(pele), PANC-1-(pâncreas)). A uma concentração de 100 µM os três compostos apresentaram redução de viabilidade em células HeLa. Sobre as linhagens celulares testadas, a (S)-naftotectona teve excelente atividade, a baixas concentrações, sobre células tumorais de ovário, seguido de pele e, num período de 48 h, manifestou visível processo de apoptose em células de pâncreas.

Palavras Chaves: Síntese total, produtos naturais, quinonas, naftoquinonas, eletro-oxidação, atividade biológica.

Abstract

This work describes a synthetic method for obtaining bioactive naphthotectone, in its racemic and chiral forms. Naphthotectone is a quinone isolated from the teak leave extracts of *Tectona grandis*. It is a biologically active prenylated naphthoquinone with potent allelopathic activity. The synthetic strategy is based on the coupling of the side chain of the naphthoquinone through a Heck reaction. The enantioselective synthesis started from a chiral allylic diol, which was obtained by a palladium catalyzed asymmetric allylic alkylation of an allylic epoxide using the Trost ligand. The synthetic route involved a last stage one-pot anodic electro-oxidation and demethylation process to access the naphthoquinone nucleus. The enantioselective synthesis of (*S*)-naphthotectone was obtained in 5 steps from leuconaphthazarin with an overall yield of 36% and an enantiomeric excess of 80%. (*S*)-Naphthotectone and two racemic intermediates were subjected to cell viability assays, *in vitro*, with four tumor cell lines: (HeLa, IGROV-1-ovary, SK-MEL-28-skin, PANC-1-pancreas). At a concentration of 100 μ M all three compounds showed a good activity in HeLa cells. About the cell lines tested, (*S*)-naphthotectone had an excellent activity, on low concentrations, over ovarian cells, followed by skin cells and, over 48 h, expressed visible apoptosis in pancreatic cells.

Keywords: Total synthesis, natural products, quinones, naphthoquinones, electro-oxidation, biological activity.

ÍNDICE

Resumo	vi
Abstract.....	vii
ÍNDICE.....	viii
Lista de Abreviaturas e Acrônimos.....	x
Índice de Tabelas	xii
Índice de Esquemas.....	xiii
Índice de Figuras.....	xv
Índice de Anexos.....	xvii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Naftoquinonas	1
1.2. Naftotectona.....	3
1.3. Atividade biológica de naftoquinonas	24
2 OBJETIVOS	27
3. METODOLOGIA	28
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4.1. Primeira proposta de síntese (Esquema 20)	34
4.1.1. Síntese do Fragmento A.....	34
4.1.2. Síntese do Fragmento B.....	35
4.1.3. Síntese do Fragmento C	37
4.1.4. Síntese do Fragmento D	38
4.1.5. Síntese do Fragmento E.....	42
4.2. Segunda proposta de síntese (Esquema 24)	49
4.2.1. Síntese do composto 79.....	49
4.2.3. Síntese do composto 40.....	52
4.2.4. Síntese do composto 59.....	55
4.2.5. Síntese do composto 29.....	56
4.2.6. Síntese do diol quiral S-79	58
4.2.7. Determinação do excesso enantiomérico do diol S-79.....	59
4.2.8. Síntese do composto S-58.....	61
4.2.9. Síntese do composto S-59	62

4.2.10. Síntese do composto S-29	62
4.3. ENSAIOS BIOLÓGICOS	63
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	75
6. PARTE EXPERIMENTAL	76
6.1. Materiais e equipamentos	76
BIBLIOGRAFIA	92
ANEXOS:	98

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

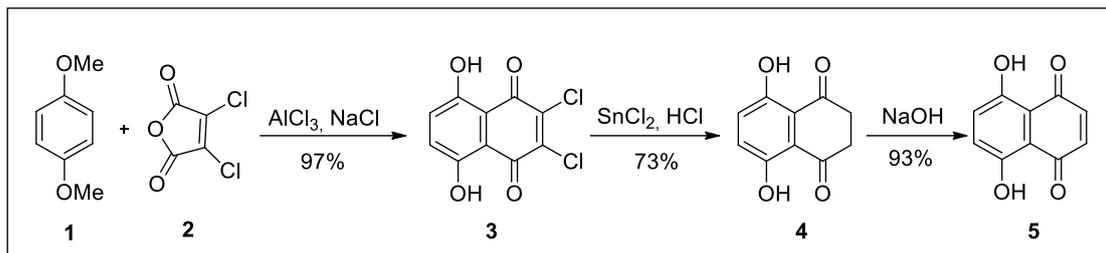
Ac	Acetila
AD-mix-α,β	1,4-ftalazinediil quinona diéter
ADN	Ácido dezoxirribonucleico
CAN	Nitrato de cério e amônio
CAT	Enzima catalase
D.S.	Dean Stark
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DMAP	Dimetilamino piridina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Dimetilpiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppp	1,3-bis(difenilfosfina)propano
Et	Etila
FAD	Flavina-adenina dinucleótido
GPX	Glutaciona peroxidase
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
KHMDS	Hexametildisililazida potássica
lpc₂-BCl	Diisopinocanfeilcloroborano
MEM	β –Metóxi-etoximetil éter
MeTf	Triflato de metila
MOM	Metóxi-metil éter
NADP	Fosfato nicotinamida adenina dinucleotídeo
NBS	<i>N</i> -bromo succinimida
p.e.	Ponto de ebulição
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
PPTS	Para-toluenosulfonato de piridina
<i>p</i>-TsOH	Ácido paratolueno sulfônico
Py	Piridina

Red-Al	Hidreto de sódio bis(2-metóxi-etóxi)aluminio
R_f	Índice de retenção
RMN	Ressonância magnética nuclear
EROS	Espécies reativas de oxigênio
SOD	Enzima superóxido desmutase
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tributílamônio
TEA	Trietilamina
TMS	Trimetilsilano
δ	Deslocamento químico

Índice de Tabelas

Tabela 1: Condições aplicadas à preparação do diol 69	38
Tabela 2: Diferentes condições aplicadas na tentativa de proteção do 1-butanol.	44
Tabela 3: Condições aplicadas em tentativas de benzelação intermolecular.	47
Tabela 4: Tentativas de preparação do composto 91	48
Tabela 5: Outras condições aplicadas na reação de acoplamento de Heck. .	54
Tabela 6: Porcentagens de viabilidade a 100 µM em células HeLa.	65
Tabela 7: Porcentagens de viabilidade do composto 58 em células HeLa. ...	66
Tabela 8: Porcentagens de viabilidade do composto 59 em células HeLa. ...	67
Tabela 9: Porcentagens de viabilidade do composto S-29 em células HeLa.	68
Tabela 10: Porcentagens de viabilidade do composto S-29 em células tumorais de pele.	69
Tabela 11: Porcentagem de viabilidade do composto S-29 em células tumorais de ovário.	70
Tabela 12: Porcentagem de viabilidade do composto S-29 em células tumorais de pâncreas no período de 24 h.	71
Tabela 13: Porcentagem de viabilidade do composto S-29 em células tumorais de pâncreas no período de 48 h.	72

Índice de Esquemas



Esquema 1: Síntese da naftazarina 5 .	7
Esquema 2: Análise retrossintética da shikonina. ¹⁷	8
Esquema 3: Síntese de carbenos de Fischer.	10
Esquema 4: Mecanismo sugerido da benzelação de Dötz. ^{22a}	10
Esquema 5: Etapas iniciais da síntese formal da shikonina. ¹⁷	12
Esquema 6: Síntese do metilenoacetal 21 . ²⁵	14
Esquema 7: Síntese total da Alkanina 26 e Shikonina 28 . ²⁵	15
Esquema 8: Análise retrossintética da naftotectona. ²⁶	15
Esquema 9: Síntese do aldeído 32 . ²⁶	16
Esquema 10: Obtenção do diol 40 . ²⁶	17
Esquema 11: Etapas finais da síntese da naftotectona. ²⁶	18
Esquema 12. Análise retrossintética da síntese enantiosseletiva da Naftotectona. ³¹	19
Esquema 13: Preparação dos brometos de arila 22 , 44 e 46 . ³¹	20
Esquema 14: Síntese do alquino diol quiral 53 pela reação de Seyferth-Gilberth com o reagente de Bestmann-Ohira 52 . ³¹	21
Esquema 15: Reações de Sonogashira com os dióis racêmicos 53 , 53a e 53b . ³¹	22
Esquema 16: Redução seletiva da tripla ligação de 56 . ³¹	23
Esquema 17: Condições da eletro-oxidação anódica para formação da Naftotectona. ³¹	24
Esquema 18: Sistema redox quinona/semi-quinona/hidro-quinona (Q/SQ•-/H ₂ Q) ⁴² e ciclo redox induzido por quinonas.	25
Esquema 19: Primeira proposta de síntese total da Naftotectona.	28
Esquema 20: Obtenção do aldeído quiral 73 .	29
Esquema 21: Obtenção do diol quiral 74 .	29
Esquema 22: Obtenção da naftotectona quiral.	30
Esquema 23: Proposta de obtenção da naftotectona por benzelação de Dötz intermolecular.	30
Esquema 24: Segunda proposta de síntese total da naftotectona	31
Esquema 25. Proposta de diferentes condições (A e B) de acoplamento de Heck.	31
Esquema 26: Preparação do diol racêmico 79 .	32
Esquema 27: Obtenção do diol quiral 79 .	32
Esquema 28: Determinação do excesso enantiomérico dos dióis quirais.	33
Esquema 29: Síntese do fragmento B .	35
Esquema 30: Síntese do fragmento C .	37

Esquema 31: Preparação do fragmento D.....	38
Esquema 32: Tentativa de preparação do fragmento E (70).	42
Esquema 33: Tentativa de acoplamento carbeno-álcool.	43
Esquema 34: Proposta de preparação do intermediário 77.....	43
Esquema 35: Tentativas de proteção de alcoóis	44
Esquema 36: Reações de epoxidação.	45
Esquema 37: Tentativa de acoplamento do epóxido 87 ao carbeno 8c.....	46
Esquema 38. Preparação do diol 79	49
Esquema 39: Preparação das 2-bromo-naftazarinas 22 e 44.	50
Esquema 40: Tentativa de obtenção do produto de acoplamento entre o brometo 44 e o diol 79.	52
Esquema 41: Preparação do produto de acoplamento intermediário 58.	53
Esquema 42: Tentativas de iodinação de 21.	55
Esquema 43: Preparação do produto 59.	56
Esquema 44: Obtenção do composto quiral S-59.	62
Esquema 45: Obtenção da naftotectona S-29.....	63

Índice de Figuras

Figura 1: Núcleos bases de quinonas e naftoquinonas.....	1
Figura 2: Algumas naftoquinonas presentes em organismos marinhos. ²	2
Figura 3: Exemplos de naftoquinonas usadas em processos metabólicos ou como corantes.....	2
Figura 4: Árvore e folhas de <i>Tectona grandis</i>	3
Figura 5: Principais substâncias presentes no extrato das folhas da Teca.....	4
Figura 6: Semelhança estrutural entre a Shikonina e a Naftotectona (em azul, o núcleo naftazarina).	6
Figura 7: Naftazarina e estruturas tautoméricas.....	7
Figura 8: Carbenos metálicos tipo Fischer.....	9
Figura 9: Naftoquinonas obtidas por benzanelação de Dötz.	11
Figura 10: Mistura de produtos (carbeno 8c e carbeno secundário).	40
Figura 11: RMN de ¹ H do produto de polimerização de THF.....	41
Figura 12: RMN de ¹³ C do produto de polimerização do THF.	41
Figura 13: Espectro de RMN ¹ H do composto 81 com ampliação da zona de 1,11 ppm- 1,22 ppm e integração dos picos.	60
Figura 14: Espectro bruto de RMN ¹ H da mistura racêmica dos derivados (R-S)-81 e (R-R)-81.....	61
Figura 15: Estrutura dos compostos usados nos testes de citotoxicidade.	64
Figura 16: Resultados de viabilidade dos compostos 58, 59 e S-29 na concentração de 100 uM em células HeLa.....	65
Figura 17: Resultados de viabilidade do composto 58 em células HeLa.	66
Figura 18: Resultados de viabilidade do composto 59 em células HeLa.	67
Figura 20: Resultados de viabilidade do composto S-29 em células tumorais de pele.....	69
Figura 21. Resultados de viabilidade do composto S-29 em células tumorais de ovário.	70
Figura 22: Resultados de viabilidade do composto S-29 em células tumorais de pâncreas no período de 24 h.....	71
Figura 23. Resultados de viabilidade do composto S-29 em células tumorais de pâncreas no período de 48 h.....	72
Figura 24: Mudanças morfológicas da célula tumoral de pâncreas tratadas com o composto S-29 na concentração de 100 µM por 24 h, comparativa ao controle DMSO.....	73

Figura 25: Mudanças morfológicas da célula tumoral de pâncreas tratadas com o composto S-29 na concentração de 100 μ M por 48 h, comparativa ao controle DMSO.....73

Índice de Anexos

Figura A 1: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 61b	98
Figura A 4: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 62	99
Figura A 5: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 63	100
Figura A 6: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 63	100
Figura A 7: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 65	101
Figura A 8: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) do composto 65	101
Figura A 2: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 66	102
Figura A 10: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 66	102
Figura A 11: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 67	103
Figura A 12: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 67	103
Figura A 3: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 68	104
Figura A 43: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 68	104
Figura A 54: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 69	105
Figura A 65: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 69	105
Figura A 16: Espectro de RMN g-COSY (100 MHz, CDCl_3) do composto 69	106
Figura A 77: Espectro de RMN g-HMQC (100 MHz, CDCl_3) do composto 69	106
Figura A 188: Espectro de RMN g-HSQC (100 MHz, CDCl_3) do composto 69	107
Figura A 19: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 19c	107
Figura A 20: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 19c	108
Figura A 9: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 8c	108
Figura A 10: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 87	109
Figura A 11: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 87	109
Figura A 12: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 90	110
Figura A 13: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3	110
Figura A 14: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4	111
Figura A 15: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4	111
Figura A 28: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 31	112
Figura A 29: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 31	112

Figura A 16: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 44	113
Figura A 17: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 21	113
Figura A 18: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 21	114
Figura A 19: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 22	114
Figura A 20: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 22	115
Figura A 21: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos compostos 79 e S-79	115
Figura A 22: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos compostos 79 e S-79	116
Figura A 23: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto racêmico 81	116
Figura A 38: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto racêmico 81	117
Figura A 24: Espectro de RMN g-COSY (125 MHz, CDCl_3) do composto racêmico 81	117
Figura A 25: Espectro de RMN g-HMBC (125 MHz, CDCl_3) do composto racêmico 81	118
Figura A 26: Espectro de RMN g-HSQC (125 MHz, CDCl_3) do composto racêmico 81	118
Figura A 27: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 81 enriquecido do isômero S	119
Figura A 28: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 81 enriquecido do isômero S	119
Figura A 44: Espectro de RMN g-COSY (125 MHz, CDCl_3) do composto 81 enriquecido do isômero S	120
Figura A 29: Espectro de RMN g-HMBC (125 MHz, CDCl_3) do composto 81 enriquecido do isômero S	120
Figura A 46: Espectro de RMN g-HSQC (125 MHz, CDCl_3) do composto 81 enriquecido do isômero S	121
Figura A 30: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 58 e S-58	121
Figura A 48: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 58 e S-58	122

Figura A 49: Espectro de RMN g-COSY (125 MHz, CDCl ₃) do composto 58 e S-58 .	122
Figura A 31: Espectro de RMN g-HMBC (125 MHz, CDCl ₃) do composto 58 e S-58 .	123
Figura A 32: Espectro de RMN g-HSQC (125 MHz, CDCl ₃) do composto 58 e S-58 .	123
Figura A 33: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 59 e S-59 .	124
Figura A 34: Espectro de RMN ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) do composto 59 e S-59 .	124
Figura A 35: Espectro de RMN g-COSY (125 MHz, CDCl ₃) do composto 59 e S-59 .	125
Figura A 36: Espectro de RMN g-HMBC (125 MHz, CDCl ₃) do composto 59 e S-59 .	125
Figura A 37: Espectro de RMN g-HSQC (125 MHz, CDCl ₃) do composto 59 e S-59 .	126
Figura A 38: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 29 e S-29 .	126
Figura A 58: Espectro de RMN ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) do composto 29 e S-29 .	127

1. INTRODUÇÃO

1.1. Naftoquinonas

As naftoquinonas fazem parte da família das quinonas, que são dicetonas α , β -insaturadas. A classificação destas é definida de acordo com o esqueleto carbônico aromático de onde provêm, neste caso o anel naftalênico.¹ Em analogia às quinonas, se os grupos carbonilas estão contíguos, denomina-se *orto*-naftoquinona e se estão separados por um grupo vinila, denomina-se *para*-naftoquinona (Figura 1). Por redução são transformadas em polifenóis. Seus potenciais de oxidação-redução são bastante próximos facilitando sua interconversão.

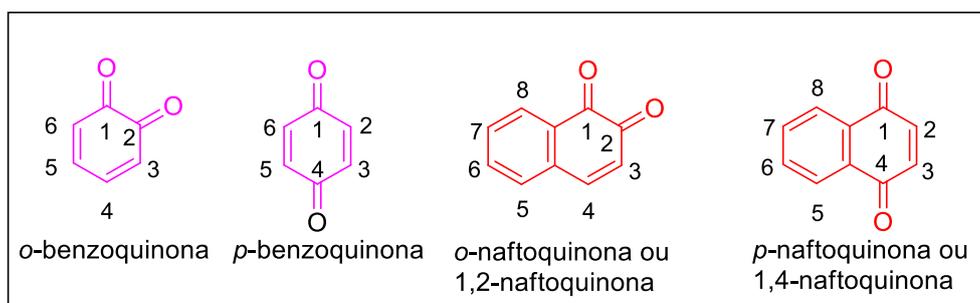


Figura 1: Núcleos bases de quinonas e naftoquinonas.

As naftoquinonas são metabólitos presentes em uma variada classe de plantas e microorganismos, muitos deles de origem marinha (Figura 2),² que apresentam potentes e variados tipos de atividades biológicas. Na natureza, estão envolvidas em etapas importantes do ciclo de vida de seres vivos. A vitamina K (Figura 3), presente em plantas verdes, é responsável pelo controle da coagulação sanguínea. Devido às características físicas, especialmente a intensa cor, algumas naftoquinonas têm sido utilizadas como pigmentos desde o antigo Egito até hoje, para a produção de corantes vermelhos. A alizarina foi extraída da rúbia vermelha (*Rubia tinctorum* L.) e utilizada como pigmento vermelho. Foi a primeira quinona sintetizada em

¹ Lucas, N. C.; Ferreira, A. B. B.; Neto-Ferreira, J. C.; *Rev. Virtual Quim.* **2015**, 7, 403.

² (a) Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 978; (b) Li, X.; Zheng, Y. N.; Sattler, I.; Lin, W.H.; *Arch. Pharmacol Res.* **2006**, 29, 942; (c) Han, L.; Huang, X.; Dahse, H. M.; Moellmann, U.; Fu, H.; Grabley, S.; Sattler, I.; Lin, W.; *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 923; (d) Pérez, M.; Schleissner, C.; Rodríguez, P.; Zúñiga, P.; Benedit, G.; Sánchez-Sancho, F.; de la Calle, F.; *The Journal of Antibiotics* **2009**, 62, 167.

escala industrial, pela BASF, no ano de 1868. A alkanina, extraída das raízes da *Alkanna tinctoria* L., e a lawsona, composto ativo da henna, extraído das folhas de *Lawsonia inermis*, são outros exemplos de corantes, esta última usada em cosméticos (Figura 3).

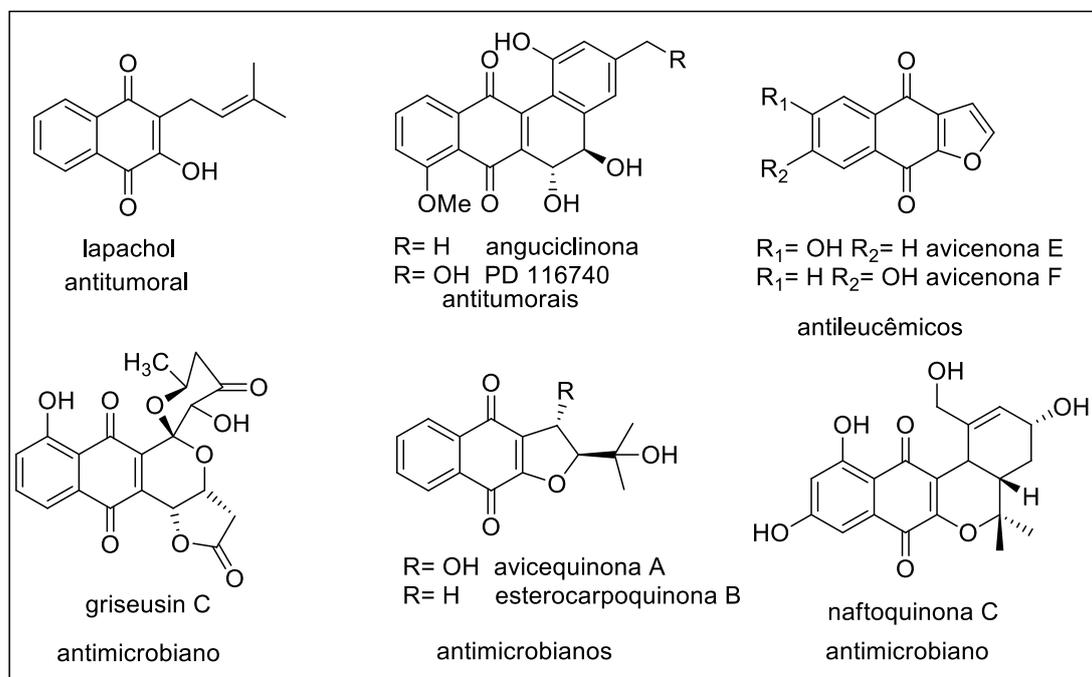


Figura 2: Algumas naftoquinonas presentes em organismos marinhos.²

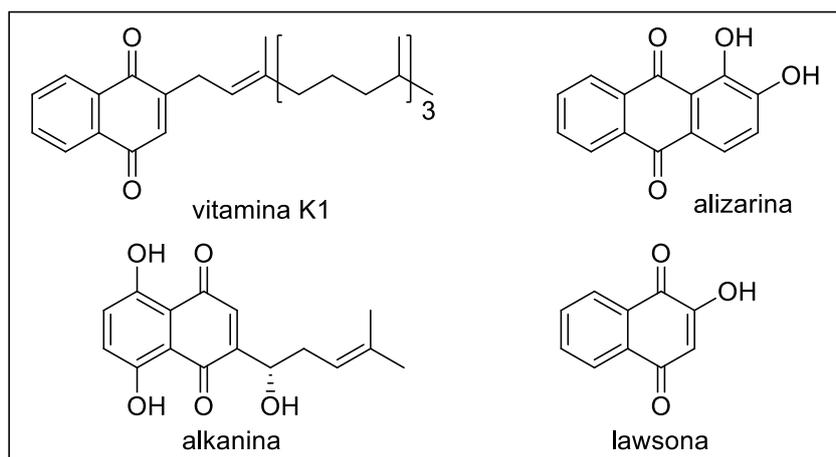


Figura 3: Exemplos de naftoquinonas usadas em processos metabólicos ou como corantes.

1.2. Naftotectona

A teca (*Tectona grandis* L.) é uma árvore de grande porte, natural do Sudeste da Ásia, e é a mais importante das três espécies que pertencem ao gênero *Tectona* (Figura 4). A teca, fonte de uma das madeiras tropicais mais valiosas e mais conhecidas, foi cultivada extensamente nas áreas intertropicais da Ásia, África e América. Atualmente, os países tropicais da Ásia possuem mais de 93% das áreas de teca cultivadas no mundo.³ Esta madeira foi utilizada e muito comercializada na Índia, desde aproximadamente 4000 anos. Na Índia, foram encontradas peças de teca bem conservadas, em edificações de vários séculos de idade, em alguns casos com mais de 1000 anos.



Figura 4: Árvore e folhas de *Tectona grandis*.

Vários autores citam a resistência desta madeira ao ataque dos patógenos nas plantações, nos bosques tropicais e nos armazéns de madeira.⁴ A durabilidade natural, estabilidade e resistência à umidade, aos insetos (cupim) e aos fungos, foram associadas a componentes orgânicos e inorgânicos da madeira: sílica, naftoquinonas e antraquinonas.⁵ Alguns pesquisadores florestais informaram que o óleo resinoso desta madeira lhe confere uma enorme durabilidade em todos os ambientes.⁶

No grupo de pesquisa do professor Francisco Antonio Macías, da Universidade de Cádiz (Espanha), realizaram-se análises do extrato de

³ Pandey, D.; Brown, C.; "Teak: a global overview." *Unasylva* **2000**, 201, 3.

⁴ Weaver, P. L.; **1993**. "Tectona grandis L. f. Teak". New Orleans, L. A. US Department of Agriculture, Forest Service, Southern Forest.

⁵ May, L. K.; *Teaknet Newsletter* **1997**, 8, 5.

⁶ Bergós, J.; **1951**. "Maderas de construcción, decoración y artesanía." Ed. Gustavo Pili. Barcelona. pp 3.

diclorometano das folhas desta espécie. Estas conduziram ao isolamento de 2 quinonas: a Naftotectona e a Antratectona (Figura 5).⁷ A segunda delas isolou-se em quantidade muito pequena (1,5 mg), o que não permitiu a realização dos testes alelopáticos. De todos os compostos isolados da teca, a Naftotectona é o composto que resultou com maior atividade alelopática entre os que puderam ser avaliados, e seus níveis de atividade, assim como a quantidade presente na planta, sugerem que contribui ao potencial alelopático da *Tectona grandis*.

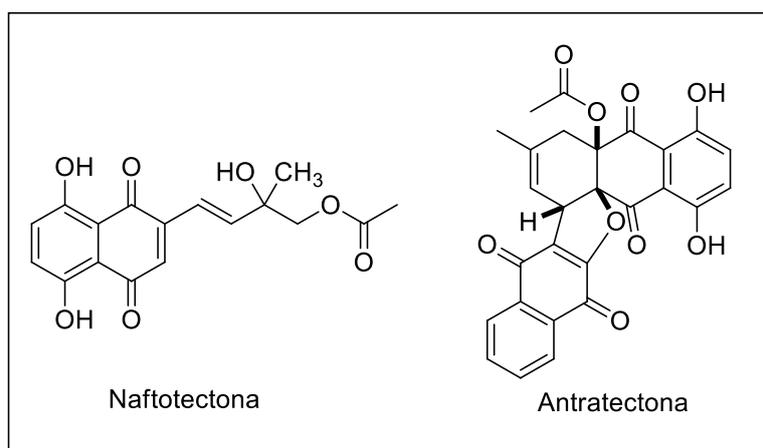


Figura 5: Principais substâncias presentes no extrato das folhas da Teca.

A alelopatia é a ciência que estuda as interações entre as plantas e os organismos presentes no meio, mediadas por agentes químicos (aleloquímicos), constituindo uma valiosa fonte de produtos com potencial herbicida. O termo alelopatia, de origem grega, significa literalmente “prejuízo mútuo” e foi criado por Hans Molish em 1937 para designar a ciência que estuda as interações bioquímicas, benéficas e prejudiciais, que pudessem existir entre as plantas. Esse termo foi sofrendo modificações até o significado atual que o define como “a ciência que estuda qualquer processo que implique metabólitos secundários produzidos por plantas, insetos, algas, bactérias e fungos que influam no crescimento e desenvolvimento de

⁷ Lacret, R.; Varela, R. M.; Molinillo, J. M. G.; Nogueiras, C.; Macías, F. A.; *J. Chem. Ecol.* **2011**, *37*, 1341.

sistemas cultivados e biológicos”, no qual se inclui qualquer interação das plantas com o meio-ambiente.⁸

No grupo do professor Francisco Macías, da Universidade de Cádiz (Espanha), foram realizados bioensaios de coleóptilos de sementes de trigo (usados como um teste screening),⁷ por meio dos quais se determinou a atividade inibitória de crescimento dos mesmos a diferentes concentrações da solução da naftotectona, observando-se inibição em todas as concentrações testadas, variando de 81% a 25% entre 10^{-3} M e 10^{-5} M, respectivamente, aproximando-se muito aos valores obtidos para o herbicida comercial Logran (90% a 18% entre 10^{-3} M e 10^{-5} M), usado como controle positivo. Também foram realizados bioensaios de fitotoxicidade, onde se determinou o padrão de germinação de sementes de quatro diferentes classes de espécies de plantas (alface, tomate, agrião, cebola) nas mesmas concentrações do bioensaio de coleóptilos.⁷

No caso do agrião, não houve efeito significativo na germinação ou crescimento. Para a alface, foi inibitório na maioria dos casos. O maior efeito inibitório foi na germinação, com atividade semelhante ao do herbicida Logran e, a baixas concentrações, apresentou maior atividade que este. No caso de germinação de raízes, a atividade foi menor do que o controle. No tomate, a inibição da germinação foi maior do que a do Logran. Os brotos foram menos afetados. E por último a cebola, que teve como parâmetro mais afetado, em termos de inibição, o crescimento de raízes. Esses resultados⁷ são significativos e promissores do ponto de vista ecológico.

Em função dos resultados da atividade fitotóxica apresentada pela quinona majoritária, foi proposta uma colaboração com esse grupo de pesquisa, para que essa quinona fosse um modelo para trabalhos de síntese e possíveis estudos da relação estrutura-atividade, podendo resultar em um potencial herbicida baseado em um produto natural.

Sua evidente semelhança estrutural com a shikonina (Figura 6), isolada das raízes da *Alkanna tinctoria* e da *Lithospermum erythrorhizon*, que

⁸ (a) Macías, F. A.; Molinillo, J. M. G.; Varela, R. M.; Galindo, J. C. G.; *Pest. Manag. Sci.* **2007**, *63*, 327; (b) Farooq, M.; Jabran, K.; Cheema, Z. A.; Wahid, A.; Siddique, K. H. M.; *Pest. Manag. Sci.* **2011**, *67*, 493; (c) Pavela, R.; *Ind. Crops Prod.* **2013**, *43*, 745.

apresenta numerosas atividades biológicas (cicatrização de feridas, anti-inflamatória, anti-tumoral, anti-microbiana, anti-trombótica e anti-telomerásica),⁹ a tornam especialmente interessante para realizar sua síntese com o objetivo de obter maiores quantidades que permitam realizar um amplo estudo da sua atividade biológica.

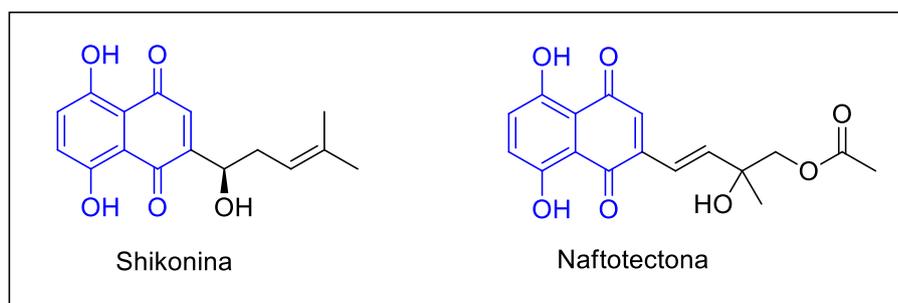
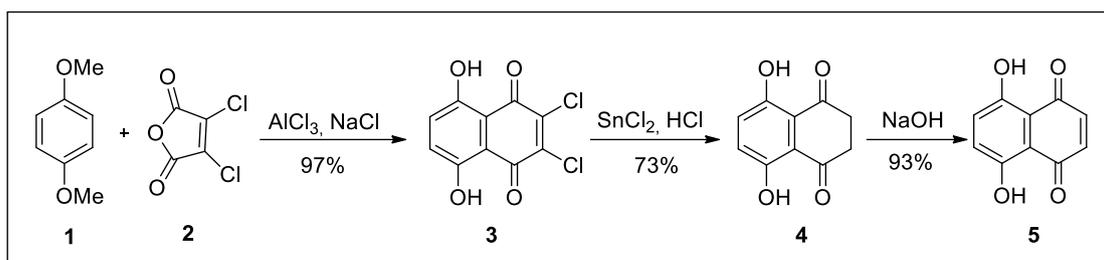


Figura 6: Semelhança estrutural entre a Shikonina e a Naftotectona (em azul, o núcleo naftazarina).

Ambas apresentam um núcleo naftazarina (5,8-dihidroxi-naftoquinona) unido a uma cadeia lateral que apresenta uma insaturação e uma hidroxila. Há que destacar algumas características e propriedades químicas do núcleo naftazarina. É utilizado como corante natural presente na casca da madeira *Lomatia oblíqua* e na casca da noz da *Juglans mandschurica maxim*. Pode ser preparado, em grande escala, em três passos, por dupla acilação de Friedel-Crafts do 1,4-dimetoxibenzeno **1** com anidrido 2,3-dicloromaleico **2**, formando a 2,3-dicloronaftazarina **3**, que ao ser tratada com cloreto de estanho em meio ácido forma a 2,3-dihidronaftazarina **4**, resultando na formação da naftazarina **5** ao ser refluxada com hidróxido de sódio e acidificada com ácido clorídrico (Esquema 1).¹⁰ Este núcleo é instável, sensível a meio ácido e tautomeriza com facilidade (Figura 7).¹⁰

⁹ (a) Nicolaou, K. C.; Hepworth, D.; Couladouros, E. A.; Assimopoulou, A. N.; Papageorgiou, V. P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 270; (b) Papageorgiou, V. P.; *Planta Med.* **1980**, 38, 193.

¹⁰ Lewis, J., R.; Paul, J.; *Z. Naturforsch. B.* **1977**, 32, 1473.



Esquema 1: Síntese da naftazarina **5**.

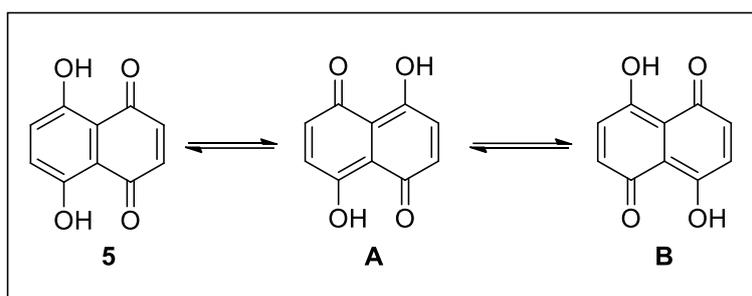


Figura 7: Naftazarina e estruturas tautoméricas.

Reações de adição diretas no núcleo naftazarina são difíceis, lentas e requerem condições drásticas,¹¹ levando à formação de misturas complexas, produtos de adição 1,2 e 1,4.¹² Ao núcleo naftazarina e às suas propriedades ácido-base são atribuídas grande parte da atividade das naftoquinonas com aplicação biológica, baseado em sua capacidade de aceitar um ou dois elétrons para formar o correspondente ânion ou diânion. Essas propriedades vão depender da natureza estrutural dos grupos substituintes do núcleo naftoquinona.¹³

Sua toxicidade é descrita como que ocasionada por dois possíveis mecanismos: formação de espécies reativas de oxigênio (EROs),¹⁴ ou formação de adutos com macromoléculas como ADN e proteínas.¹⁵ Entre as

¹¹ Bruce, D. B.; Thomson, R. H.; *J. Chem. Soc.* **1955**, 1089.

¹² Couladouros, E., A.; Plyta, Z., F.; Papageorgiou, V. P.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3031.

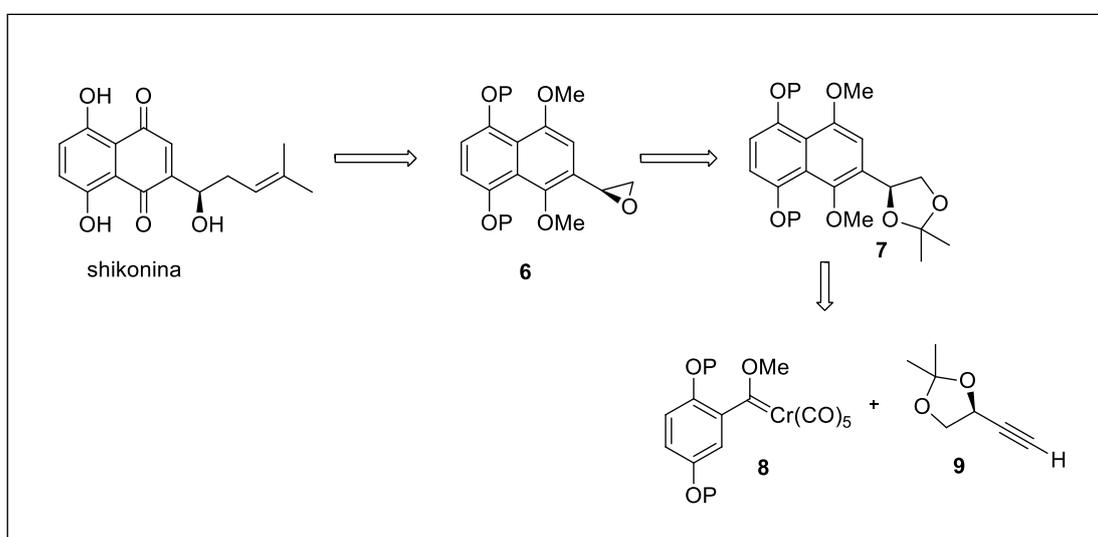
¹³ Aguilar-Martínez, M.; Cuevas, G.; Jiménez-Estrada, M.; González, I.; Lotina-Hennsen, B.; Macías-Ruvalcaba, N.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3684.

¹⁴ Klotz, L.-O.; Hou, X.; Jacob, C.; *Molecules* **2014**, *19*, 14902.

¹⁵ Acharya, B. R.; Bhattacharyya, B.; Chakrabarti, G.; *Biochemistry* **2008**, *47*, 7838.

naftoquinonas mais conhecidas estão a shikonina e a alkanina, que se apresentam suscetíveis à oxidação por ação do ar e da luz.¹⁶

Czakó e Pulley¹⁷ desenvolveram uma síntese formal enantiosseletiva da shikonina em uma aproximação com 3 passos, conforme análise retrossintética apresentada no Esquema 2: reação de benzenação de Dötz entre o carbeno de Fischer **8** e o alquino quiral **9**, formando o esqueleto naftalênico unido à cadeia lateral (**7**), seguido de epoxidação de Sharpless para formação estereoespecífica do epóxido **6** e abertura deste epóxido por um reagente organometálico.



Esquema 2: Análise retrossintética da shikonina.¹⁷

A reação de Dötz foi desenvolvida por Karl Heinz Dötz,¹⁸ em 1975, e consiste na reação térmica de complexos carbenos de Fischer com alquinos, para produzir sistemas cíclicos aromáticos substituídos a partir de precursores não aromáticos, de forma regioseletiva e em condições relativamente brandas.¹⁹

Os complexos carbenos de Fischer são formados por metais de transição de baixa valência, dos grupos VI a VIII, por meio de ligação dupla formal carbono-metal. Os principais exemplos de carbenos tipo Fischer são

¹⁶ Chen, F.-A.; Cheng, H.-W.; Wu, A.-B.; Hsu, H.-C.; Chen, C.-Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 249.

¹⁷ Pulley, S. R.; Czakó, B.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5511.

¹⁸ Dötz, K. H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 644.

¹⁹ Moser, W. H.; Sun, L.; Huffman, J. C.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3389.

mostrados na Figura 8.²⁰ Apresentam um grupo doador π unido ao carbono do carbeno, conferindo caráter eletrofílico ao mesmo. O centro metálico é estabilizado por um aceptor π , neste caso, o monóxido de carbono.²¹

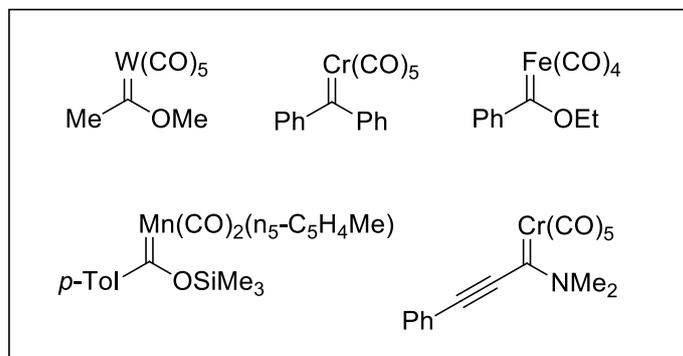


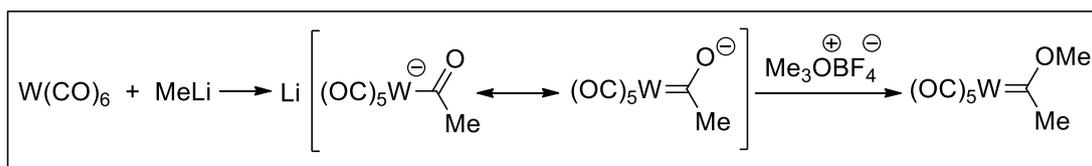
Figura 8: Carbenos metálicos tipo Fischer.

O método clássico para preparar os complexos carbenos de Fischer é pela adição de nucleófilos fortes, como alquil-lítio, a monóxido de carbono coordenado, gerando um ligante aniônico, carbamoila ou acila, com estruturas de ressonância semelhantes aos enolatos.²² Esse intermediário, na presença de um eletrófilo alquílico, como triflato de metila, gera um carbeno com um substituinte alcóxido α ao carbono do carbeno, conforme descrito no Esquema 3.^{22a} Dependendo do eletrófilo utilizado, pode-se chegar a estruturas bastante variadas. Dötz^{22c} destaca também a estabilidade térmica dos carbenos, e possibilidade de decomposição gerando dímeros dos ligantes, estando tal processo associado à ausência de grupos heteroatômicos que estabilizem a ligação carbono-metal.

²⁰ (a) Dötz, K.H.; Tomuschat, P.; *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 187; (b) Jimenez-Halla, J. O. C.; Solá, M.; *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12503; (c) Chan, K. S.; Peterson, G. A.; Brandvold, T. A.; Faron, K. L.; Challener, C. A.; Hyldahl, C.; Wulff, W. D.; *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334, 9; (d) Schwindt, M. A.; Miller, J. R.; Hegedus, L. S.; *J. Organomet. Chem.* **1991**, 413, 143.

²¹ Hartwig, J. F. em *Organotransition Metal Chemistry: from Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**, pp 482.

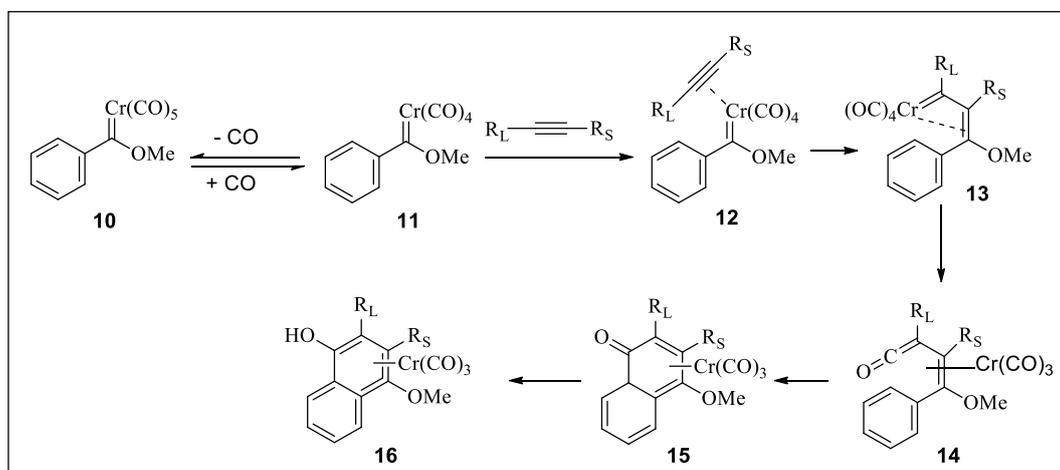
²² (a) Hartwig, J. F. em *Organotransition Metal Chemistry: from Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**, pp 484; (b) Fischer, E.O.; Maasböl, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 8, 580. (c) Dötz, K. H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 587.



Esquema 3: Síntese de carbenos de Fischer.

Em estudos realizados visando à seletividade e ao alcance da reação de benzanelação, verificou-se que o carbeno de cromo é mais efetivo do que os demais carbenos de Fischer, e que a natureza do alquino também influencia na formação e rendimento do produto, de forma que a presença de grupos elétron-retiradores no alquino, em geral, dão somente rendimentos moderados e requerem condições mais drásticas. Além disso, o uso de pequenas concentrações de alquino, de solventes polares coordenantes, de alquinos terminais ou alquinos estereamente impedidos favorece a formação de indenos e vinil cetenos, respectivamente, em vez de fenóis.²⁰

O mecanismo proposto para a reação de Dötz está descrito no Esquema 4.^{22a} Inicialmente, ocorre uma descarbonilação (**11**), seguida por coordenação do alquino, formando um intermediário η^2 -alquino-carbeno (**12**); a seguir ocorre formação de um complexo η^3 -alilideno (**13**) por inserção do alquino à ligação carbeno-metal; a inserção do monóxido de carbono gera um complexo η^4 -vinil ceteno (**14**) que, ao sofrer ciclização eletrocíclica, forma o complexo ciclohexadienona (**15**), que tautomeriza à hidroquinona (**16**), ainda coordenada ao $\text{Cr}(\text{CO})_3$.



Esquema 4: Mecanismo sugerido da benzanelação de Dötz.^{22a}

Quanto à regioquímica, esta será determinada em função dos substituintes do alquino e o regioisômero majoritário será o que tiver o maior substituinte do alquino mais próximo do grupo fenólico, de forma a minimizar o efeito de repulsão estérea entre o substituinte do alquino e o ligante carbonila.

A reação de Dötz tem sido muito utilizada na síntese de naftoderivados. Na Figura 9, são apresentadas algumas naftoquinonas de grande interesse por suas atividades biológicas, que foram obtidas por meio dessa reação.

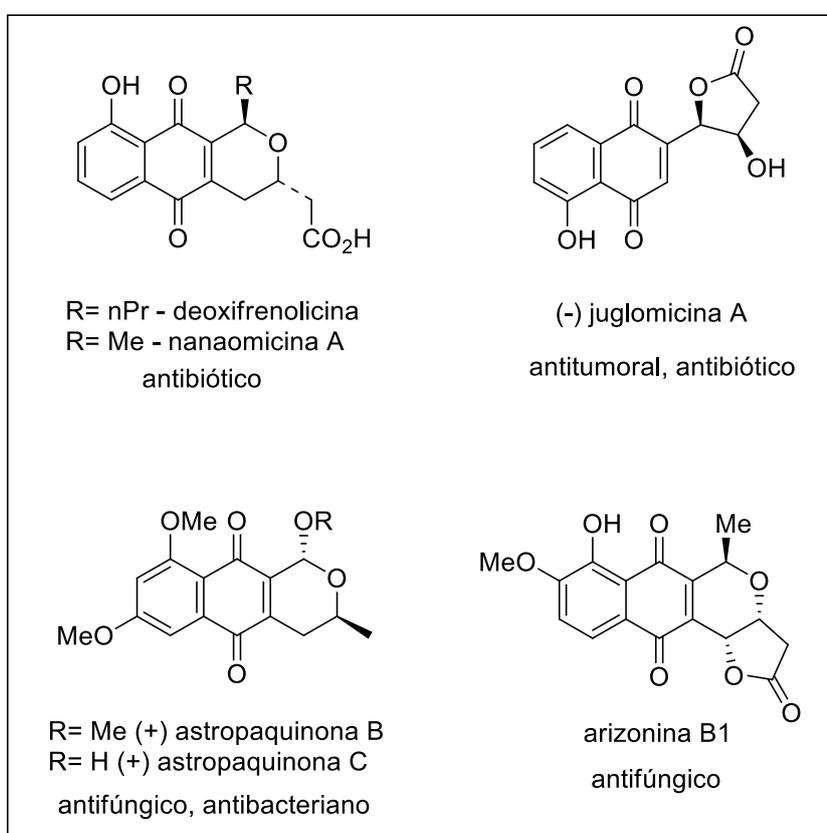
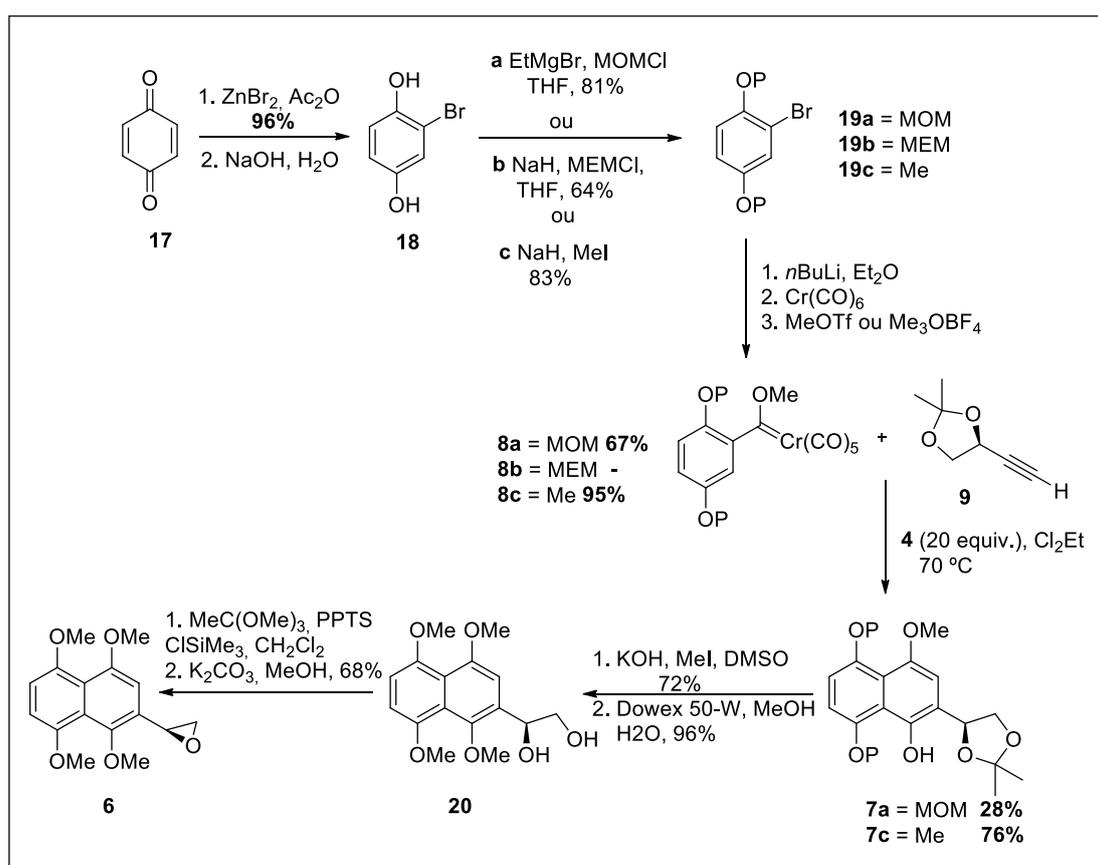


Figura 9: Naftoquinonas obtidas por benzanelação de Dötz.²³

No caso da síntese de Czako e colaboradores¹⁷ (Esquema 5), foram testados três diferentes grupos protetores para o carbeno de Fischer **8**,

²³ (a) Fernandes, R. A.; Mulay, S. V.; Chavan, V. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1548; (b) Fernandes, R. A.; Mulay, S. V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1281; (c) Fernandes, R. A.; Chavan, V. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1312; (d) Semmelhack, M. F.; Bozell, J. J.; Sato, T.; Wulff, W.; Spiess, E.; Zask, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5850.

obtidos a partir da 1,4-benzoquinona **17** sob tratamento com anidrido acético e brometo de zinco, levando à formação de 2-bromo-1,4-diacetoxibenzeno **18**, que após hidrólise e proteção das hidroxilas fenólicas levou à formação dos respectivos derivados bromobenzenos **19** em rendimentos de moderados a elevados. A seguir, os carbenos foram formados por tratamento dos brometos **19** com *n*BuLi em éter formando o ânion que reagiu com hexacarbonilcromo, seguido por metilação com triflato de metila. O melhor rendimento foi obtido para o brometo protegido com metila **8c** (95%), seguido de **8a** (67%). No caso de **8b**, houve decomposição em 12 h a -20 °C, sendo descartado o seu uso.



Esquema 5: Etapas iniciais da síntese formal da shikonina.¹⁷

A reação de benzanelação foi testada com diferentes solventes, concentrações, temperaturas e equivalentes do alquino **9**.¹⁷ Os melhores resultados foram obtidos quando se utilizou o carbeno **8c** em dicloroetano, a 70 °C, usando-se um grande excesso do alquino **9** (20 equiv.) por 1 h. O composto naftalênico **7c** foi obtido em 76% de rendimento. Ao reduzir-se o excesso do alquino **9** para 10 equiv., observou-se redução no rendimento

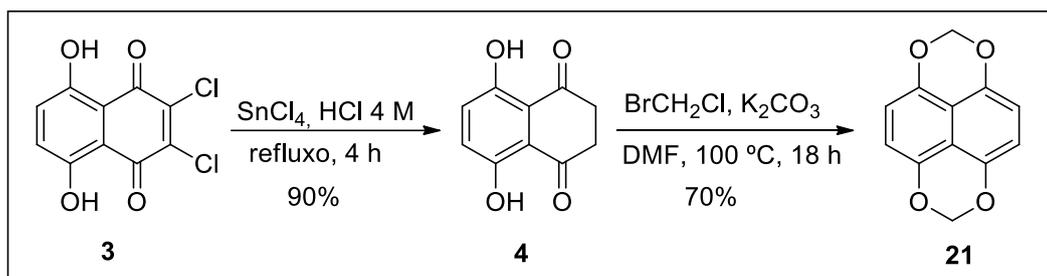
para 59%. Ao utilizar THF como solvente, utilizando-se pequenos excessos do alquino (1,2-3,5 equiv.), o rendimento obtido variou de 18 a 42% em um período de 12 h. No caso do carbeno **8a**, o melhor rendimento foi de 39% em dicloroetano, durante 4 h, usando-se um excesso de 20% do alquino **9**. Foram testadas também condições com ultrassom buscando-se uma melhora na velocidade de reação e no rendimento, porém sem êxito. O uso de solventes pouco coordenantes, como hexano e heptano, resultou em baixos rendimentos. Foi testada a reação em estado sólido, utilizando sílica gel como adsorvente, sem resultados satisfatórios.

Para dar seguimento à síntese da shikonina, utilizou-se o produto **7c** que teve a hidroxila fenólica protegida com iodeto de metila, seguida de remoção do grupo acetonídeo por ação de uma resina catiônica fortemente ácida (Dowex) em meio de metanol/água, formando o diol **20** em rendimento quantitativo. O diol **20** foi submetido ao procedimento de Sharpless com trimetilortoacetato e clorotrimetilsilano em diclorometano levando ao derivado 1-acetoxi-2-cloro, que reagiu com carbonato de potássio em metanol formando o epóxido **6** em rendimento moderado. O intermediário **6** da síntese acima é conhecido e foi obtido por Moiseenkov e colaboradores,²⁴ na síntese racêmica da shikonina. Esta síntese explora a possibilidade de formação do núcleo aromático por meio da benzanelação de Dötz além da possibilidade de obtenção da cadeia lateral de forma enantiosseletiva.

Por outro lado, Nicolaou e colaboradores desenvolveram uma interessante síntese total da alkanina e shikonina por meio da qual foi desenvolvido um novo sistema de proteção para a naftoquinona a fim de evitar problemas de regiosseletividade.²⁵ O núcleo naftoquinona foi obtido através da dupla acilação de Friedel-Crafts do 1,4-dimetoxibenzeno com anidrido 2,3-dicloromaleico, seguido de redução da naftoquinona com cloreto de estanho em meio ácido a refluxo, levando à formação da leuconaftazarina **4**, que a seguir foi protegida por metilação com BrCH₂Cl em meio básico K₂CO₃, DMF, a 100 °C por 18 h, em elevado rendimento (Esquema 6).

²⁴ Moiseenkov, A. M.; Balaneva, N. N.; Novikov, V. L.; Elyakov, G. B.; *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1987**, 295, 614. *apud* Pulley, S. R.; Czako, B.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5511.

²⁵ Nicolaou, K. C.; Hepworth, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 839.

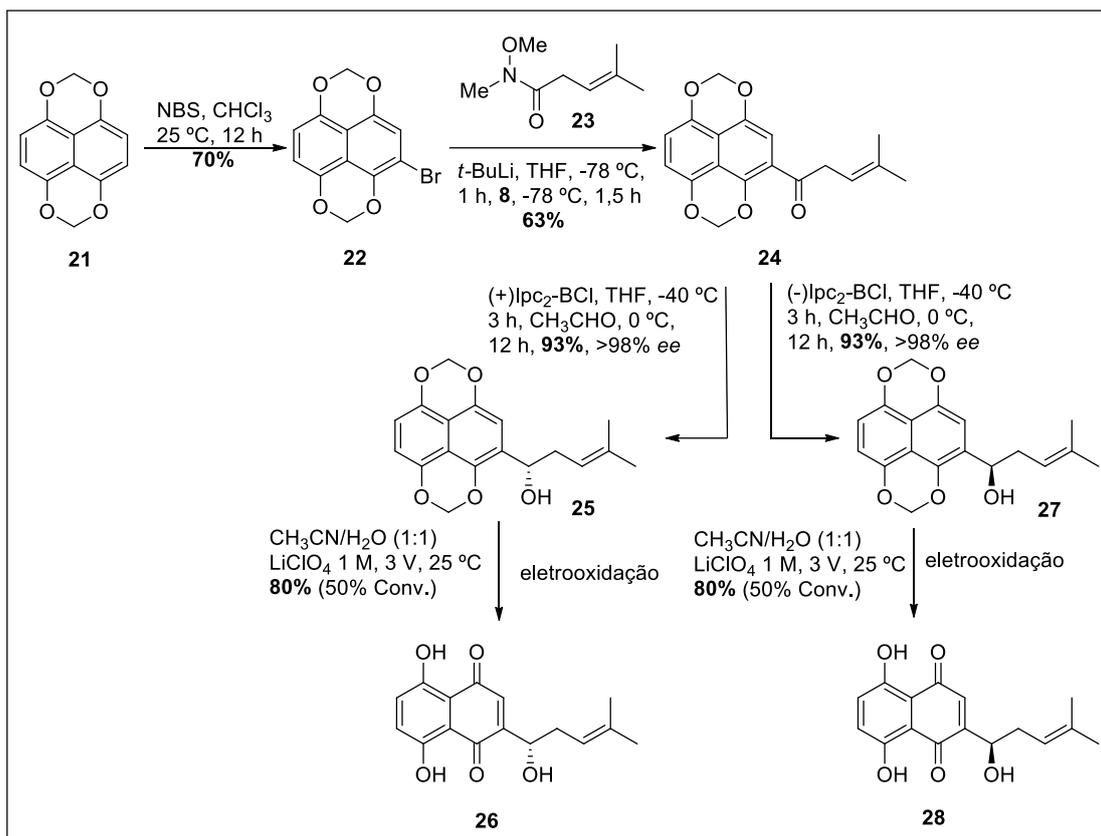


Esquema 6: Síntese do metilenoacetal **21**.²⁵

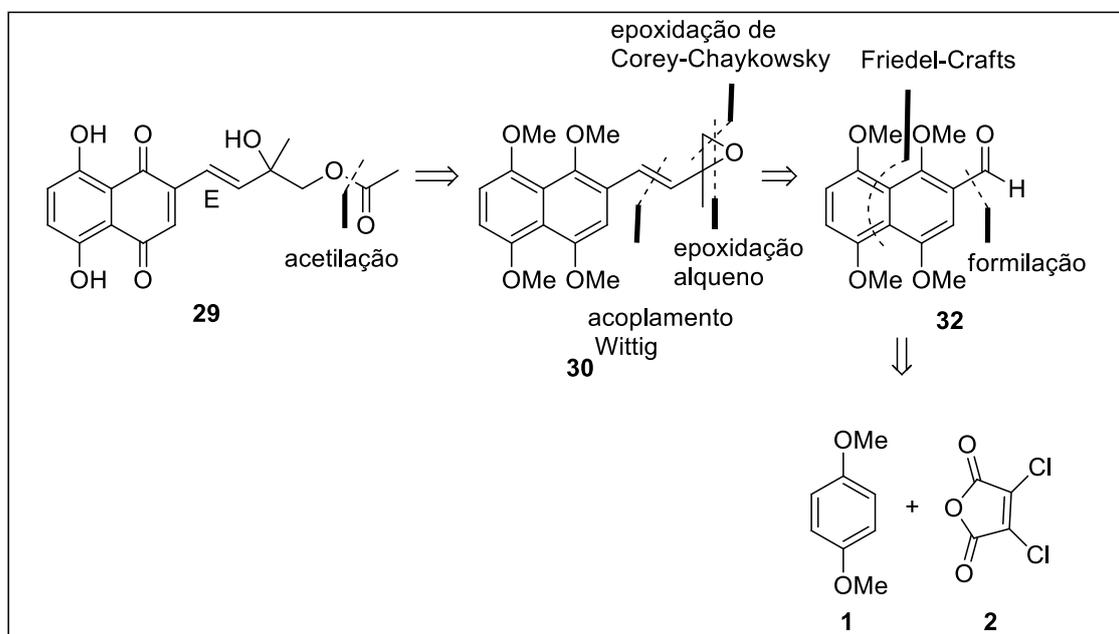
Como pode ser visto no Esquema 7, a bromação do acetal **21** foi feita com NBS em clorofórmio, levando à formação de **22** em 70% de rendimento. A substituição metal-halogênio foi realizada à baixa temperatura e com uso de *t*-BuLi seguido da adição da amida de Weinreb **23**, dando a cetona **24** em 63% de rendimento e 23% do acetal **22** recuperado. A redução assimétrica de **24** foi feita com diisopinocaneilcloroborano (*Ipc*₂-BCl) levando à formação dos álcoois **25** e **27** em excelentes excessos enantioméricos e elevados rendimentos. A desproteção das hidroxilas e formação da naftoquinona foram realizadas por eletrooxidação, usando eletrodos de grafite aplicando-se uma voltagem constante de 3 V. Em um único passo foi possível realizar duas etapas, demetilação e oxidação, levando à formação dos dois produtos com excelentes excessos enantioméricos, porém com somente 50% de conversão. De acordo com os pesquisadores essa etapa não foi otimizada.

Esses resultados estimularam o desenvolvimento de uma rota sintética para obtenção da naftotectona, em colaboração com o grupo do Prof. Macías. Dessa colaboração, resultou o primeiro trabalho de síntese total da (+/-)-naftotectona **29**, isolada da *Tectona grandis*.²⁶ A estratégia sintética consistiu na união de uma cadeia carbônica ao núcleo naftoquinona, conforme retrosíntese apresentada no Esquema 8. Trata-se de uma síntese linear com sete passos de reação e um rendimento global de 31%. Foram testados diferentes tipos de reação como Heck, Suzuki e Sonogashira para a introdução da cadeia lateral, sem resultados satisfatórios.

²⁶ Guerrero-Vásquez, G. A.; Andrade, C. K. Z.; Molinillo, J. M. G.; Macías, F. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6175.

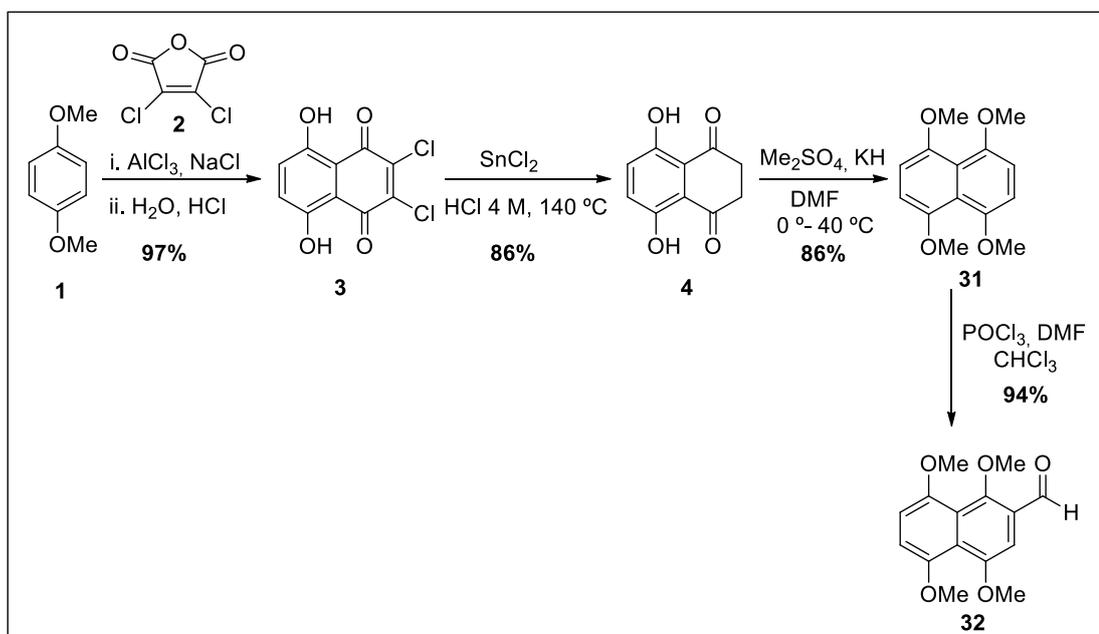


Esquema 7: Síntese total da Alkanina **26** e Shikonina **28**.²⁵



Esquema 8: Análise retróssintética da naftotectona.²⁶

O 1,4,5,8-tetrametoxinaftaleno foi usado como precursor ao núcleo naftazarina, seguindo o procedimento já descrito para a síntese da Shikonina.²⁷ Foram quatro etapas com rendimentos elevados e com grande teor de pureza, sem necessidade de purificação (Esquema 9). A dupla acilação do 1,4-dimetoxibenzeno **1** com o anidrido 2,3-dicloromaleico **2** levou à formação da 2,3-dicloronaftazarina **3** em rendimento quase quantitativo. Na sequência, a redução do núcleo naftoquinona com cloreto de estanho, em condições de refluxo com HCl 4 M, formou a leuonaftazarina **4** em excelente rendimento. Em seguida, a alquilação com dimetilssulfato, levou ao intermediário **31**, que então foi tratado com POCl₃/DMF, por meio de uma reação de Vilsmeier-Haak, produzindo o 2-formil-1,4,5,8-tetrametoxinaftaleno **32** com elevado rendimento.

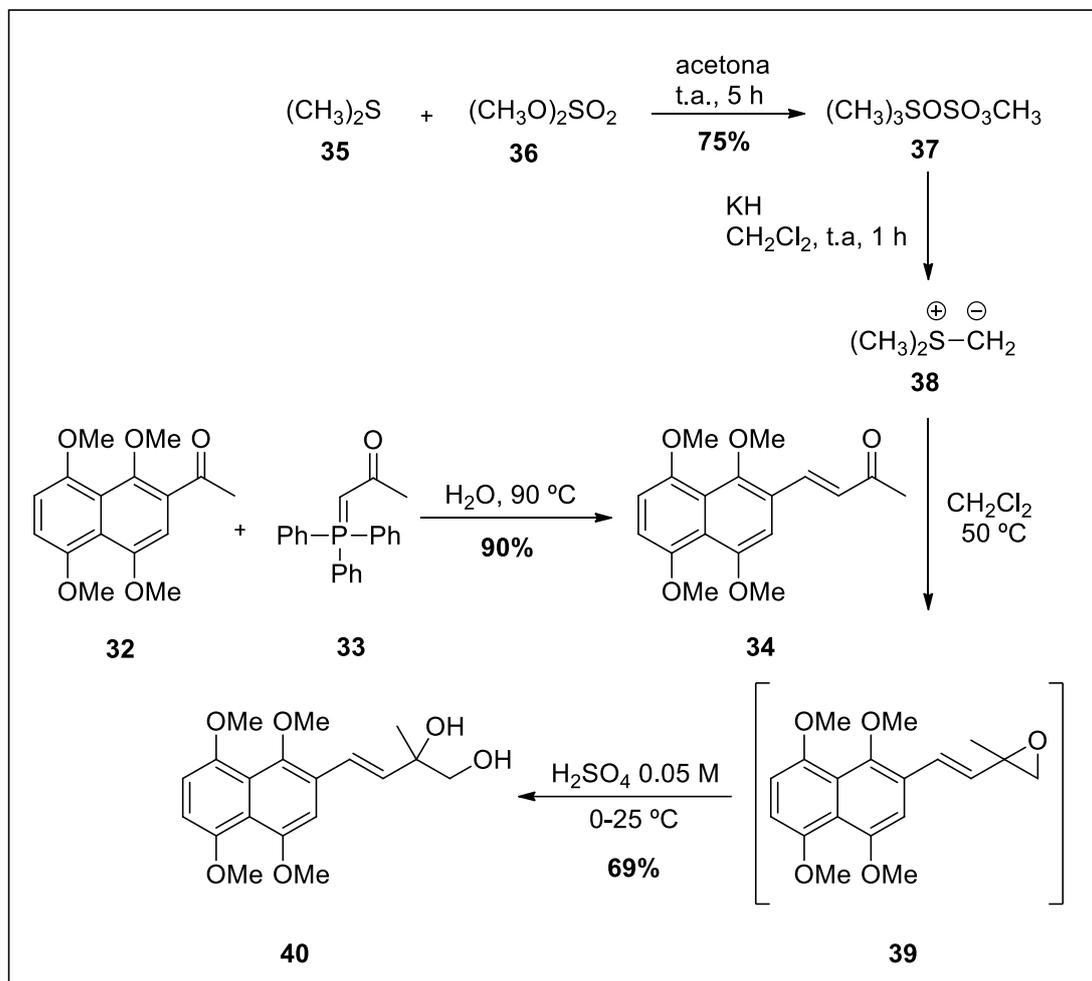


Esquema 9: Síntese do aldeído **32**.²⁶

A cadeia lateral foi agregada por meio de uma sequência de reações, começando por uma reação de Wittig entre o aldeído **32** e o ílide estabilizado **33**, em meio aquoso, gerando a cetona α,β -insaturada **34** com

²⁷ (a) Lewis, J. R.; Paul, J.; *Z. Naturforsch. B.* **1977**, *32*, 1473. *apud* Papageorgiou, V. P.; Assimopoulou, A. N.; Couladouros, E. A.; Hepworth, D.; Nicolaou, K. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 270; (b) Wang, R.; Zheng, X.; Zhou, W.; Peng, Y.; Zhu, M.; Li, S.; *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 520. *apud* Wang, R.; Guo, H.; Cui, J.; Li, S.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3977.

grande seletividade (*E*),²⁸ seguida de uma reação de Corey-Chaykovsky,²⁹ formando a oxirana **39**, *in situ*, que foi hidrolisada em meio ácido, provocando abertura do epóxido e formação do diol **40** (Esquema 10).



Esquema 10: Obtenção do diol **40**.²⁶

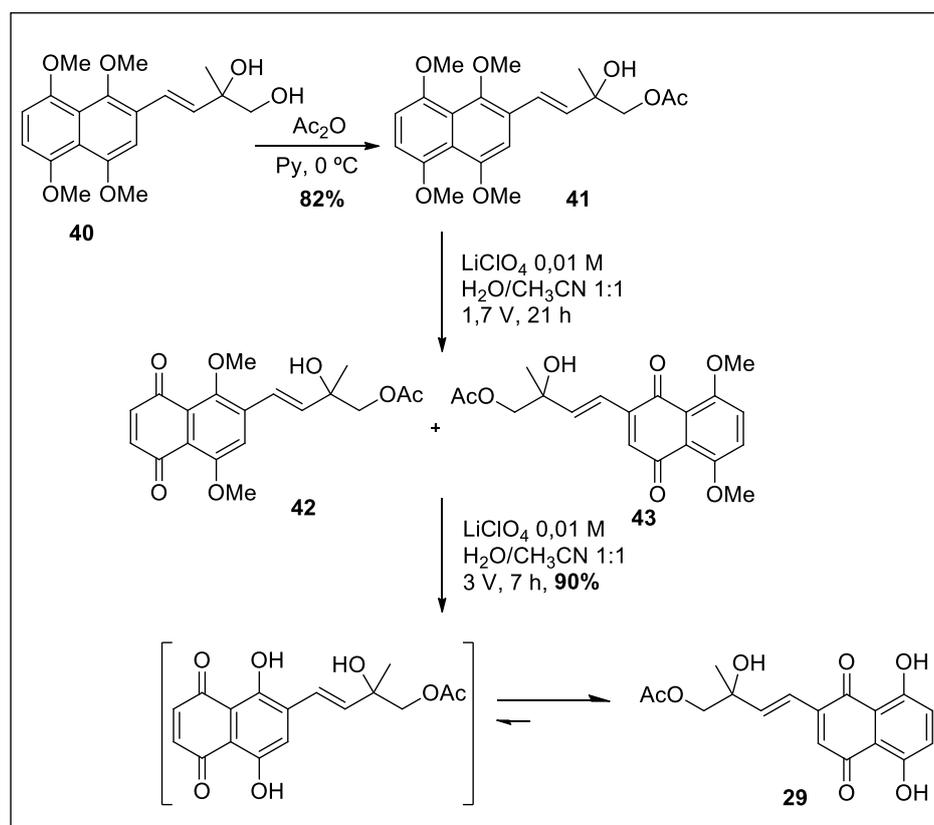
Após inserção da cadeia lateral, foi efetuada a acetilação no álcool primário, em condições básicas, com formação de **41** em bom rendimento, seguida de oxidação para gerar o núcleo naftoquinona (Esquema 11). Foram testadas algumas condições com diferentes oxidantes, sem resultados satisfatórios. Quando se usou CAN (Nitrato de Cério e Amônio) suportado em sílica gel em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente, em apenas 15 min, obteve-se

²⁸ Dambacher, J.; Zhao, W., El-Batta, A.; Anness, R.; Jiang, C.; Bergdahl, M.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4473.

²⁹ (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353; (b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1382.

uma mistura de regioisômeros **42** e **43** (rendimentos de 25% e 40%, respectivamente, após purificação por HPLC de fase reversa, usando-se uma mistura de H₂O/CH₃CN).

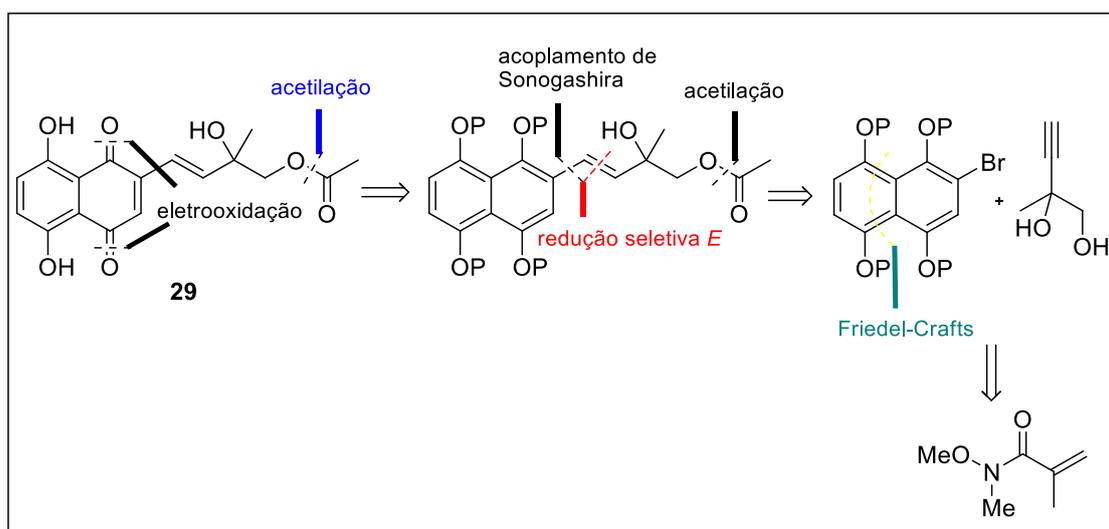
Em vista das dificuldades encontradas para oxidação e obtenção do núcleo naftoquinona, testou-se uma condição usada por Nicolau e colaboradores³⁰ na síntese total da shikonina e alkanina, qual seja eletro-oxidação anódica, mediante um sistema simples com eletrodos de grafite em atmosfera de argônio, numa solução do composto **41** em uma mistura de LiClO₄ 0,01 M em H₂O/CH₃CN (1:1), como eletrólito, sob um potencial de 1,7 V por 21 h. Observou-se a formação da mistura de regioisômeros formados anteriormente, porém um segundo ciclo de eletro-oxidação, agora de 3 V, por 7 h, provocou a conversão do isômero **42** ao isômero **43** desejado, realizando a desmetilação junto com a tautomerização. A naftotectona **29** obtida foi purificada por coluna cromatográfica com suporte de Sephadex LH-20, numa mistura de H₂O/CH₃CN, com 90% de rendimento.



Esquema 11: Etapas finais da síntese da naftotectona.²⁶

³⁰ Nicolaou, K. C.; Hepworth, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 839.

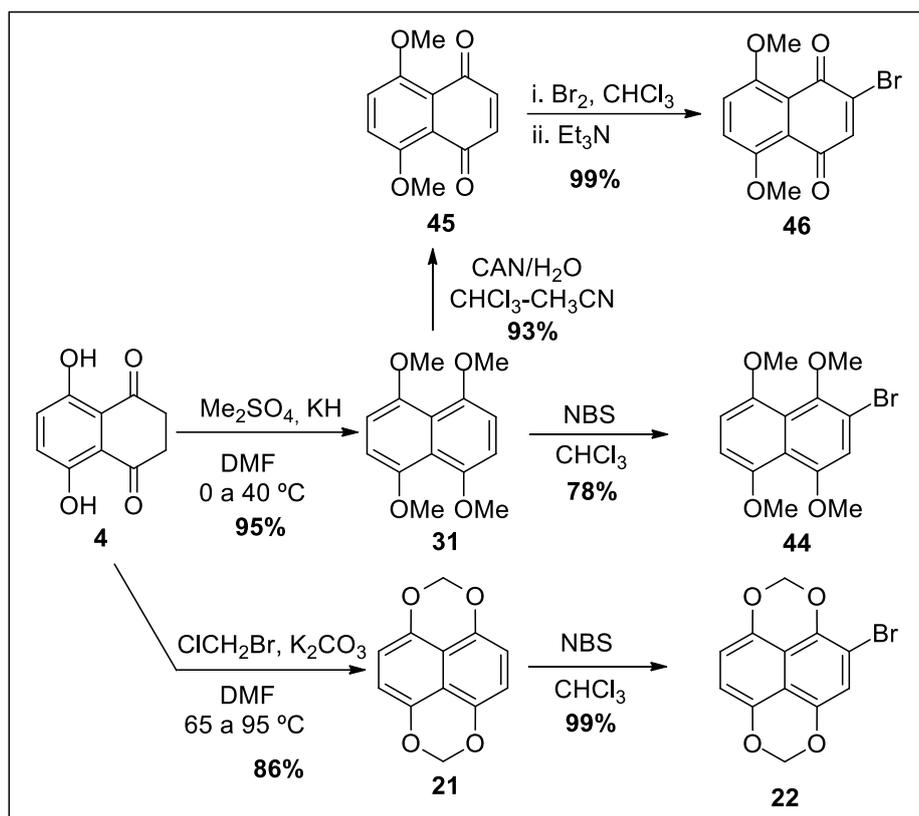
Ainda que a síntese tenha tido elevados rendimentos e uma rota relativamente curta, chegou-se a uma mistura racêmica, o que não permitiu definir a estereoquímica do isômero natural. Mais recentemente, Guerrero-Vásquez,³¹ na sua tese doutoral, desenvolveu uma nova síntese total, enantiosseletiva, da naftotectona com base na análise retrossintética abaixo (Esquema 12).



Esquema 12. Análise retrossintética da síntese enantiosseletiva da Naftotectona.³¹

A estratégia sintética consistiu em um acoplamento da cadeia lateral ao núcleo naftoquinona por meio de uma reação de Sonogashira. A desproteção e a oxidação finais foram realizadas novamente por eletro-oxidação. O núcleo naftoquinona poderia ser obtido por diferentes brometos de arila, que foram obtidos com altos rendimentos (Esquema 13).

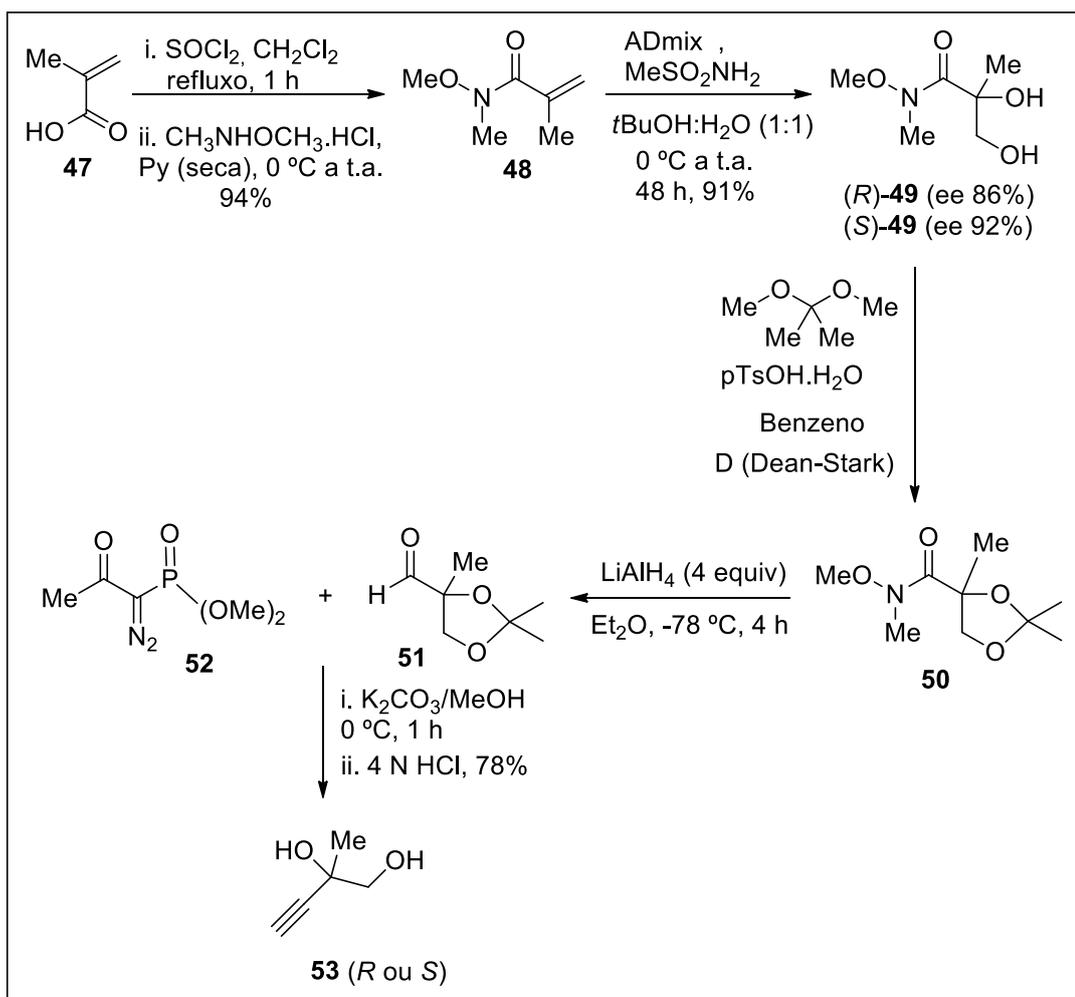
³¹ Guerrero Vásquez, G. A.; “Synthesis of potentially allelopathic quinones”, Tese de Doutorado, Universidad de Cádiz – Espanha, 2015.



Esquema 13: Preparação dos brometos de arila **22**, **44** e **46**.³¹

O alquino diol assimétrico foi preparado por dihidroxilação assimétrica da amida de Weinreb, com $\text{ADmix } \alpha$ e β , para dar a dihidroxiamida **49** com bons excessos enantioméricos (86% para R , e 92% para S). Os melhores resultados foram obtidos quando a dihidroxiamida **49** foi protegida com acetônio formando a amida **50** que, ao ser reduzida por hidreto de lítio e alumínio em éter forneceu o aldeído **51**. A reação de Seyferth-Gilberth³² entre o aldeído **51** e o reagente de Bestmann-Ohira **52**, forneceu o diol quiral **53** com rendimento global de 44% (Esquema 14).

³² (a) Dickson, H. D.; Smith, S. C.; Hinkle, K. W.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5597; (b) Reddy, A. S.; Gangadhar, P.; Srihari, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1524; (c) Taber, D. F.; Bai, S.; Guo, P.-f.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6904.



Esquema 14: Síntese do alquino diol quiral **53** pela reação de Seyferth-Gilberth com o reagente de Bestmann-Ohira **52**.³¹

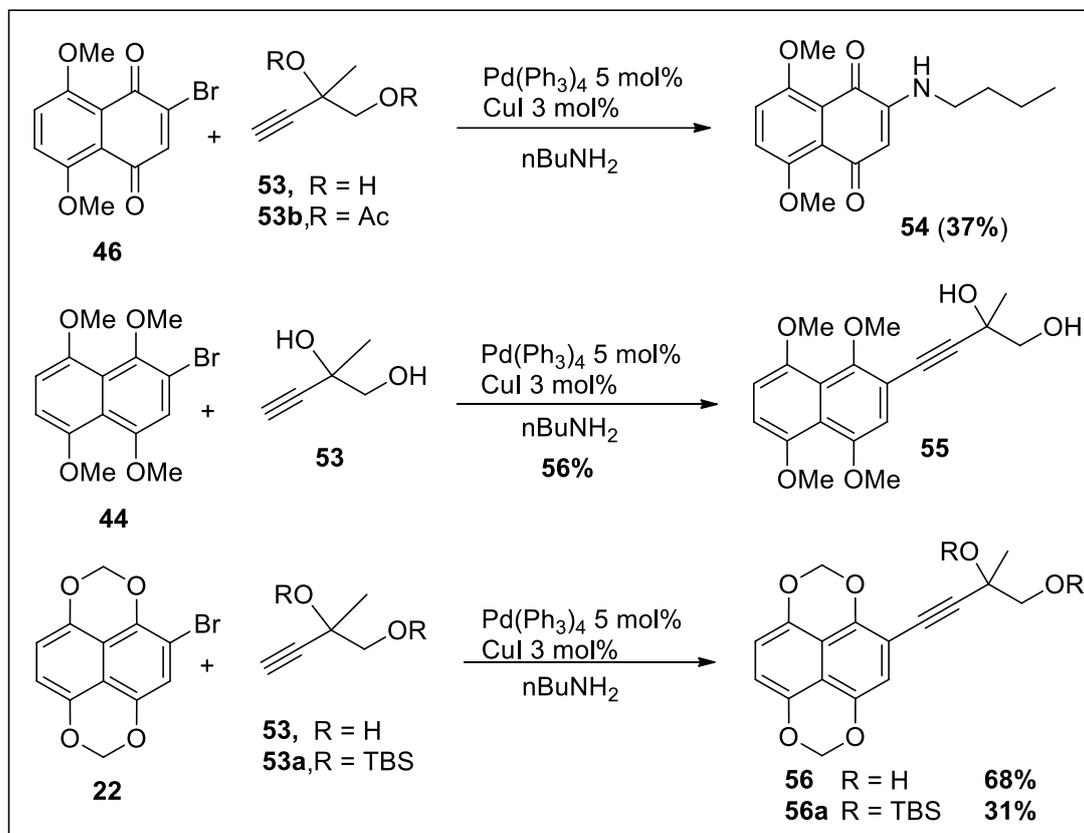
O excesso enantiomérico dos alquino-dióis foi determinado pela formação dos respectivos ésteres *O*-metilmandelatos, seguindo a metodologia proposta por Trost, em 1986,³³ e quantificado por RMN.

Para a reação de Sonogashira, foram testados os brometos arílicos preparados conforme o Esquema 15, com os alquino-dióis **53** racêmicos, seguindo as condições usadas para a síntese das Speciosinas G e P.³⁴ Somente os brometos **22** e **44** levaram ao produto desejado. O brometo **46**, embora tenha sido obtido com excelente rendimento, sofreu uma reação de

³³ Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.

³⁴ Guerrero-Vásquez, G. A.; Chinchilla, N.; Molinillo, J. M. G.; Macías, F. A.; *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2029.

substituição com o solvente, formando uma amina substituída, descartando-se o seu uso (Esquema 15). O brometo **22** foi o que apresentou melhor rendimento na reação de acoplamento.

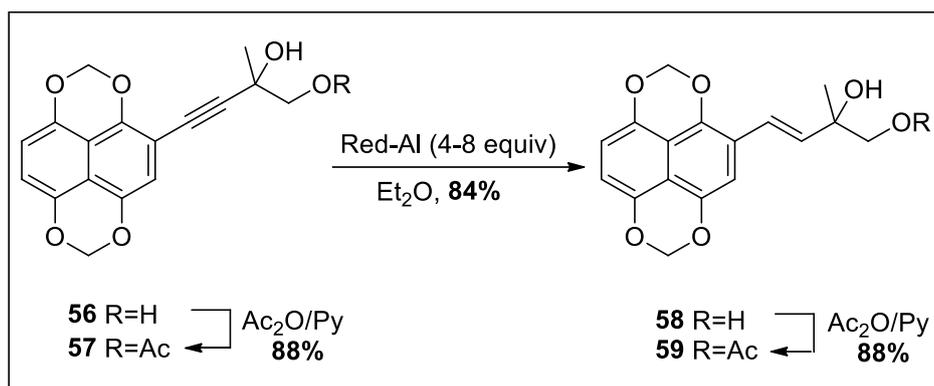


Esquema 15: Reações de Sonogashira com os dióis racêmicos **53**, **53a** e **53b**.³¹

A tripla ligação de **56** foi reduzida seletivamente por Red-Al,^{35,36} levando à formação do alqueno *trans* **58** em elevado rendimento (84%) (Esquema 16).

³⁵ Denmark, S. E.; Jones, T. K.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595.

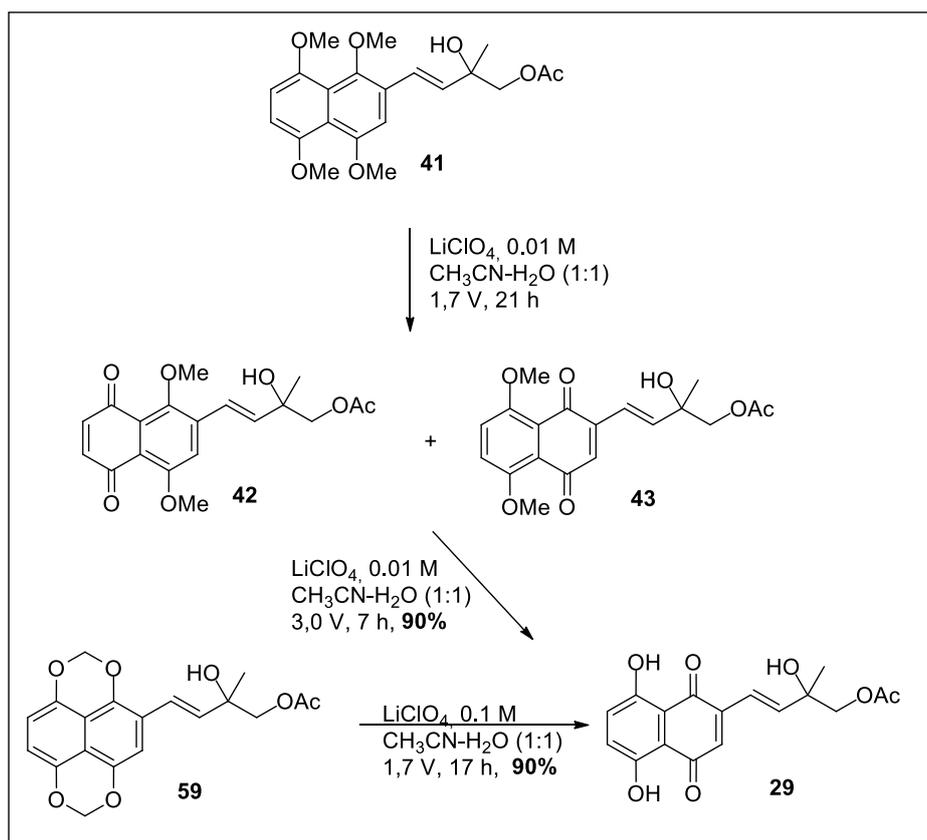
³⁶ Meta, C. T.; Koide, K.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1785.



Esquema 16: Redução seletiva da tripla ligação de **56**.³¹

Como última etapa da rota, restava a desproteção e oxidação do composto **59** levando à formação do núcleo quinona. Para isso, aplicou-se a metodologia de eletro-oxidação anódica, que em pequena escala é bastante simples de controlar, além de ser uma metodologia barata e menos contaminante (Esquema 17). O procedimento foi realizado utilizando eletrodos de grafite em uma mistura de LiClO_4 (0,01 M) em $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ como eletrólito. Quando o grupo metoxila era o grupo protetor, a reação foi realizada em duas etapas, requerendo maior tempo de reação e maior potência de voltagem. Por outro lado, quando o grupo protetor era metilenodióxido (composto **59**) não se observou formação de intermediários. As duas etapas foram realizadas a 1,7 V em 17 h, com formação da naftotectona desejada, com 90% de rendimento. A Naftotectona foi facilmente purificada por coluna cromatográfica, usando Sephadex LH-20 como fase estacionária e uma mistura isocrática de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, como fase móvel.

Por este método foram preparadas as naftotectonas, racêmica e quirais e realizadas as medidas de rotação ótica dos compostos quirais obtidos. Esses valores foram comparados ao valor obtido na medição feita por Macías e colaboradores,⁷ e dessa forma determinou-se a configuração absoluta do centro quiral do produto natural, que neste caso é (*R*).



Esquema 17: Condições da eletro-oxidação anódica para formação da Naftotectona.³¹

1.3. Atividade biológica de naftoquinonas

Além da comprovada atividade fitotóxica de algumas naftoquinonas desde muitos anos, a atividade citotóxica³⁷ de muitas delas despertou o interesse de muitos grupos, que têm explorado a síntese de muitos derivados e tentado desvendar os mecanismos de ação dos mesmos. Entre as atividades mais destacadas estão anti-parasitária,³⁸ anti-bacteriana,³⁹ anti-inflamatória⁴⁰, anti-cancerígena⁴¹ e anti-fúngica.⁴²

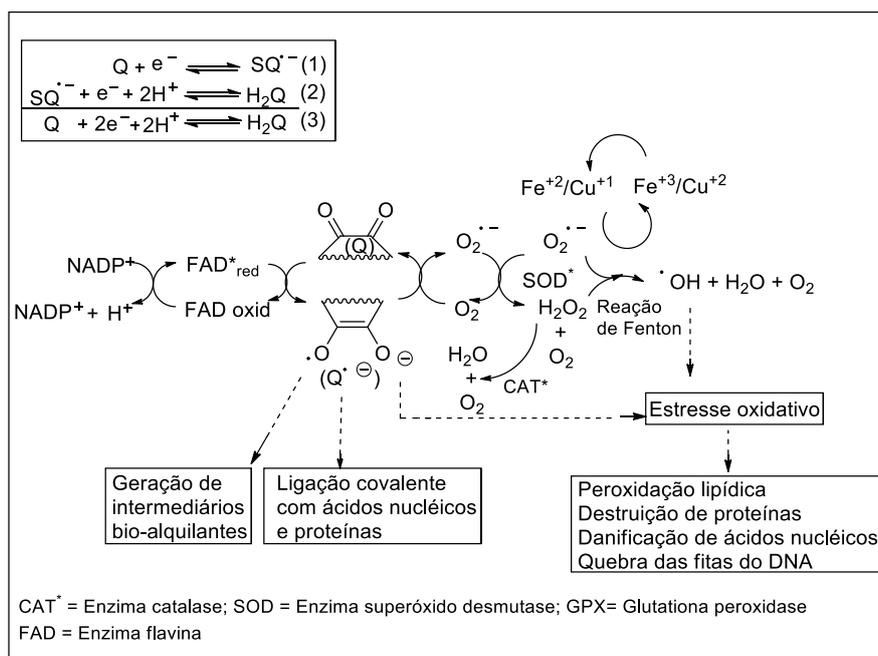
³⁷ Hook, I.; Mills, C.; Sheridan, H.; *Studies Nat. Prod. Chem.* **2014**, *41*, 119

³⁸ (a) Weiss, C. R.; Moideen, S. V. K.; Croft, S. L.; Houghton, P. J.; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1306; (b) da Silva Junior, E. N.; de Melo, I. M. M.; Diogo, E. B. T.; Costa, V. A.; de Souza Filho, J. D.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; de Oliveira, R. N.; de Araujo, A. S.; Emery, F. S.; dos Santos, M. R.; de Simone, C. A.; Menna-Barreto, R. F. S.; de Castro, S. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 304.

³⁹ Ibis, C.; Tuyun, A. F.; Ozsoy-Gunes, Z.; Bahar, H.; Stasevich, M. V.; Musyanovych, R. Ya; Komarovska-Porokhnyavets, O.; Novikov, V.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5861.

⁴⁰ (a) Morita, H.; Nishino, H.; Nakajima, Y.; Kakubari, Y.; Nakata, A.; Deguchi, J.; Nugroho, A. E.; Hirasawa, Y.; Kaneda, T.; Kawasaki, Y.; Goda, Y.; *J. Nat. Med.* **2015**, *69*, 608; (b) Vasilevsky, S. F.; Baranov, D. S.; Govdi, A. I.; Sorokina, I. V.; Tolstikova, T. G.; *Rus. J. Bioorg.*

Os mecanismos de ação citotóxica mais estudados e aceitos estão relacionados à capacidade de formação de espécies reativas de oxigênio (EROS) (Esquema 18),⁴³ ou mediante formação de adutos com macromoléculas, como o ADN⁴⁴ e proteínas.⁴⁵ As espécies reativas de oxigênio e ciclo redox podem levar à condição de estresse oxidativo, afetando o comportamento das células, podendo provocar a morte celular.⁴⁶



Esquema 18: Sistema redox quinona/semi-quinona/hidro-quinona (Q/SQ•-/H₂Q)⁴² e ciclo redox induzido por quinonas.⁴⁷

Chem. **2015**, *41*, 83; (c) Brötz, E.; Herrmann, J.; Wiese, J.; Zinecker, H.; Maier, A.; Kelter, G.; Imhoff, J. F.; Müller, R.; Paululat, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5318.

⁴¹ Ferreira, F. R.; Ferreira, S. B.; Araújo, A. J.; Marinho Filho, J. D. B.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; da Costa, J. G.; de Abreu, F. C.; Goulart, M. O. F.; *Eletrochim. Acta* **2013**, *110*, 634.

⁴² (a) Tandon, V. K.; Chhor, R. B.; Singh, R. V.; Rai, S.; Yadav, D. B.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1079; (b) Tandon, V. K.; Maurya, H. K.; Verma, M. K.; Kumar, R.; Shukla, P. K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2418.

⁴³ (a) Felipe, K. B.; Benites, J.; Glorieux, C.; Sid, B.; Valenzuela, M.; Kwiecinski, M. R.; Pedrosa, R. C.; Valderrama, J. A.; Levêque, Ph.; Gallez, B.; Verrax, J.; Calderon, P. B.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2013**, *433*, 573; (b) Kwiecinski, M. R.; Pedrosa, R. C.; Felipe, K. B.; Farias, M. S.; Glorieux, C.; Valenzuela, M.; Sid, B.; Benites, J.; Valderrama, J. A.; Verrax, J.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, *421*, 268; (c) Xu, H. L.; Yu, X. F.; Qu, S. C.; Qu, X. R.; Jiang, Y. F.; Sui, D. Y.; *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 590; (d) Seshadri, P.; Rajaram, A.; Rajaram, R.; *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *51*, 2090; (e) Beck, R.; Verrax, J.; Dejeans, N.; Taper, H.; Calderon, P. B.; *Int. J. Toxic.* **2009**, *28*, 33.

⁴⁴ Ahn, B.-Z.; Baik, K.-U.; Kweon, G.-R.; Lim, K.; Hwang, B.-D.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1044.

⁴⁵ Acharya, B. R.; Bhattacharyya, B.; Chakrabarti, G.; *Biochemistry* **2008**, *47*, 7838.

⁴⁶ Song, Y.; Buettner, G. R.; *Free Rad. Biol. Med.* **2010**, *49*, 919.

⁴⁷ Da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 407.

2 OBJETIVOS

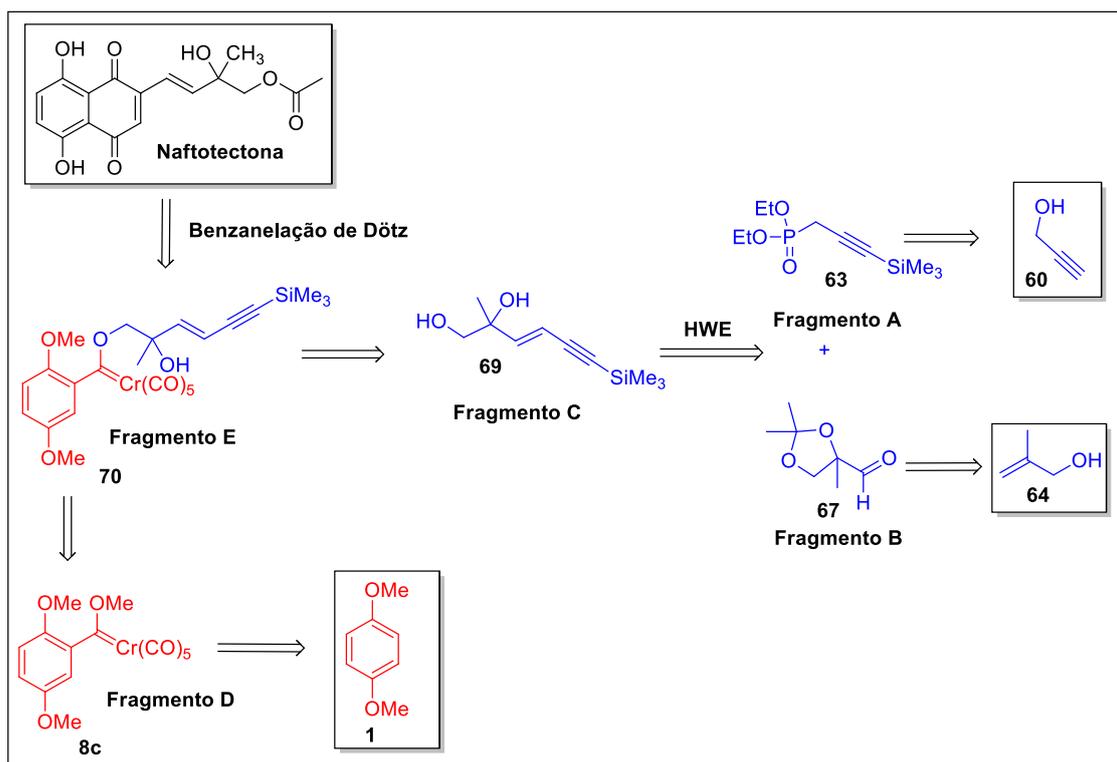
Tendo em vista que até o momento de começo desta tese doutoral os dados que existiam sobre a naftotectona eram os dados de seu isolamento a partir do extrato aquoso das folhas da *Tectona grandis*, e resultados de ensaios alelopáticos, definimos como objetivo principal a síntese total da naftotectona e o estudo de sua atividade citotóxica.

Este objetivo geral foi dividido nos seguintes objetivos específicos:

1. Síntese total da (+/-)-naftotectona;
2. Síntese total enantiosseletiva da naftotectona;
3. Estudo da atividade contra diferentes linhagens de células tumorais.

3. METODOLOGIA

A síntese inicialmente proposta utiliza reagentes simples e de fácil acesso, e metodologias já conhecidas na literatura (Esquema 19). Trata-se de uma síntese convergente, dividida em 5 fragmentos, tendo como etapa-chave a benzanelação de Dötz.



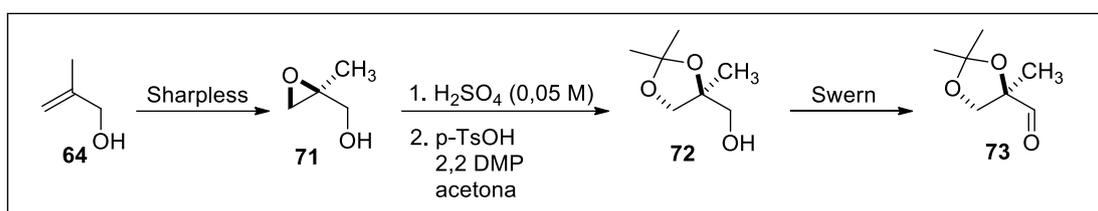
Esquema 19: Primeira proposta de síntese total da Naftotectona.

Com base na análise retrossintética (Esquema 19), a naftotectona seria obtida de forma seletiva na hidroxila primária, através da reação de benzanelação intramolecular de Dötz, do complexo intermediário avançado **70** (Fragmento E) que, por sua vez, seria obtido em uma rota sintética convergente, pela reação do complexo de cromo **8c** e o diol **69** (Fragmentos D e C, respectivamente). O complexo de cromo tem origem no 1,4-dimetoxibenzeno **1**, enquanto o intermediário C seria proveniente de uma olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre o fosfonato **63** (Fragmento A) e o aldeído **67** (Fragmento B), obtidos, respectivamente, do

álcool propargílico **60** e do 2-metil-2-propen-1-ol **64**, ambos comerciais e disponíveis no laboratório.

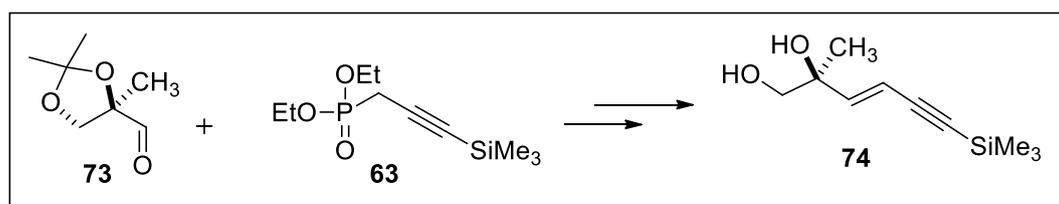
Síntese assimétrica

Com o desenvolvimento da rota sintética para a síntese racêmica da naftotectona, o interesse se voltaria para a sua síntese assimétrica (Esquema 20). A etapa responsável pela criação do centro quiral seria a epoxidação do 2-metil-2-propen-1-ol **64**, utilizando a reação de epoxidação assimétrica de Sharpless.⁴⁸ A abertura do epóxido e a proteção do diol na forma de um acetonídeo possibilitariam a oxidação pelas condições de Swern.



Esquema 20: Obtenção do aldeído quiral **73**.

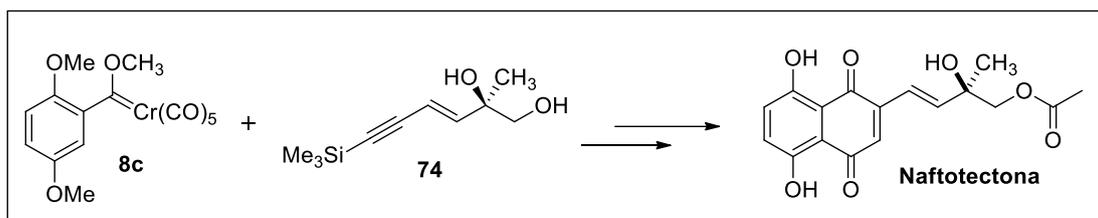
Com o aldeído quiral em mãos, a reação de olefinação poderia ser realizada como descrito anteriormente, para obtermos o intermediário **74**, também na sua forma quiral (Esquema 21).



Esquema 21: Obtenção do diol quiral **74**.

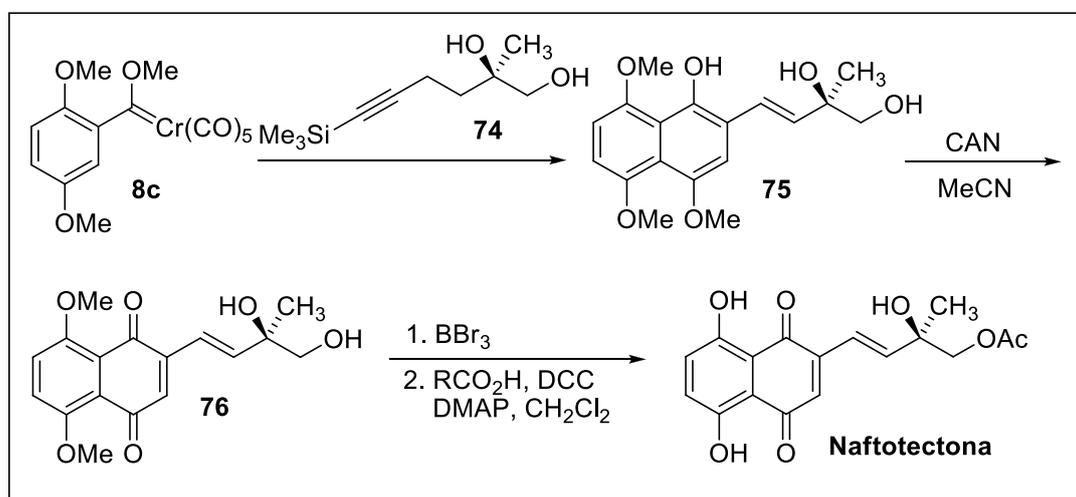
A reação de Dötz realizada na forma intramolecular possibilitaria a obtenção da naftotectona em sua forma quiral (Esquema 22).

⁴⁸ (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; (b) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B.; *J. Org. Chem. Soc.* **1986**, *51*, 1922; (c) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharples, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.



Esquema 22: Obtenção da naftotectona quiral.

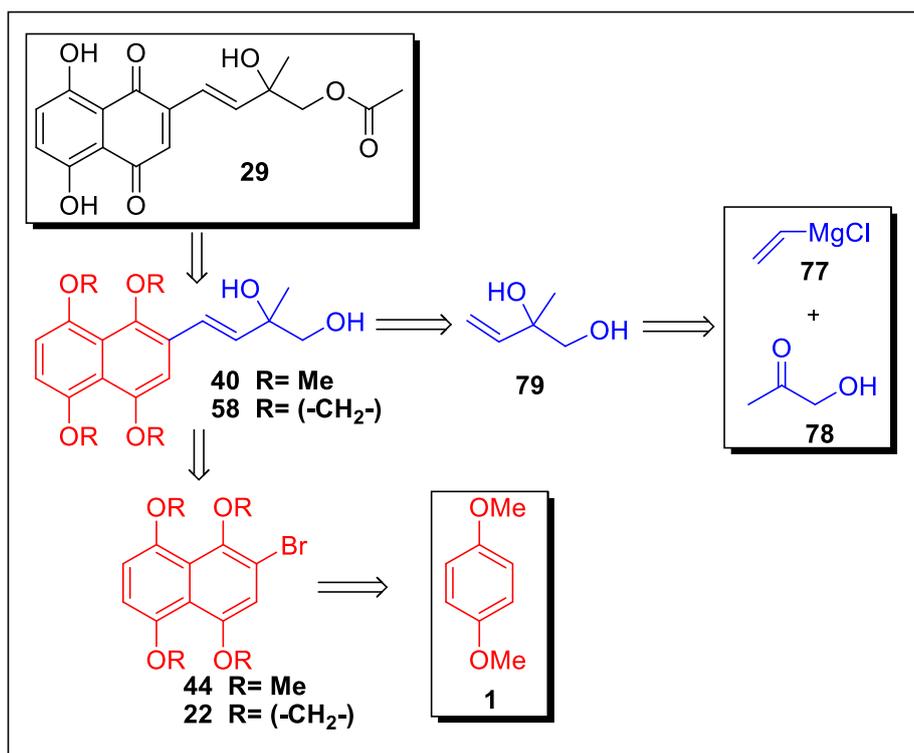
A benzenação de Dötz também pode ser realizada em sua forma intermolecular, uma possibilidade bastante viável para a obtenção da molécula-alvo. A reação realizada deste modo insere mais uma etapa na rota sintética que é uma oxidação para a formação da quinona (Esquema 23).



Esquema 23: Proposta de obtenção da naftotectona por benzenação de Dötz intermolecular.

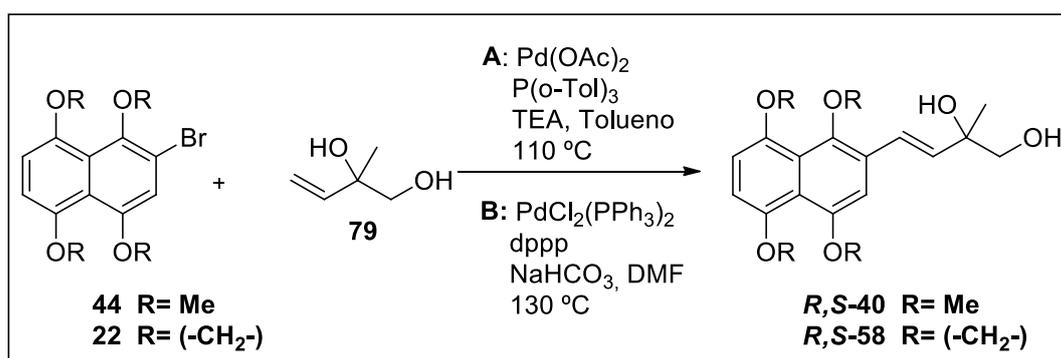
Tomando como referência os últimos resultados obtidos pelo grupo do professor Macías, e baseando-nos em algumas referências de reações com substratos bastante semelhantes aos nossos,⁴⁹ encorajamo-nos a propor uma segunda rota sintética (Esquema 24).

⁴⁹ (a) Löbermann, F.; Weisheit, L.; Trauner, D.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4324; (b) Palucki, M.; Yasuda, N.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 987.



Esquema 24: Segunda proposta de síntese total da naphotectona

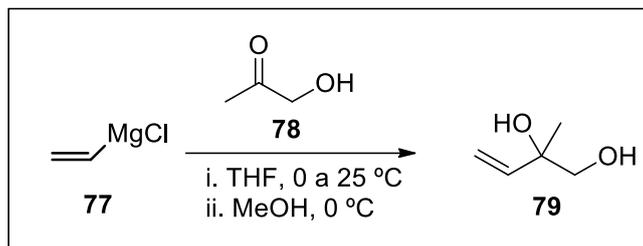
Neste esquema retrossintético, a naphotectona poderia ser obtida por meio dos compostos **40** e **58**, produto da reação de acoplamento de Heck entre o 2-bromo-1,4,5,8-tetrametoxinaftaleno **44** e o álcool vinílico **79**, ou entre o 2-bromo-1,8;4,5-bis(metilenodioxi)naftaleno **22** e o álcool vinílico **79** (Esquema 25).



Esquema 25. Proposta de diferentes condições (A e B) de acoplamento de Heck.

Os intermediários **44** e **22** têm origem no 1,4-dimetoxibenzeno **1**, conforme Esquema 9 e Esquema 13, enquanto o intermediário **79** provém da

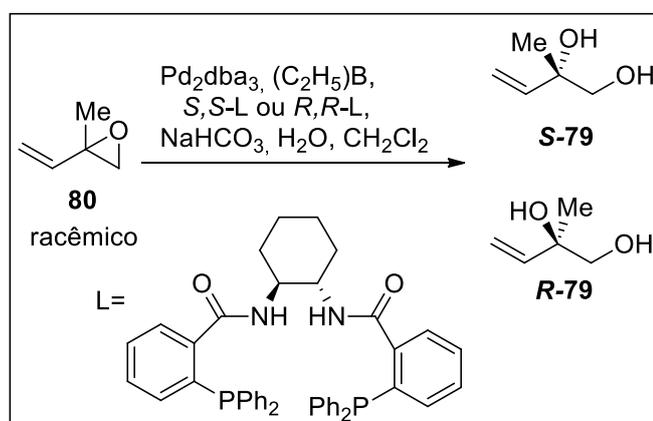
adição de Grignard entre o cloreto de vinilmagnésio **77** e o acetol **78**,⁵⁰ ambos comerciais (Esquema 26).



Esquema 26: Preparação do diol racêmico **79**.

O composto **44** seria obtido a partir da bromação do 1,4,5,8-tetrametoxinaftaleno **31**, obtido segundo o Esquema 13. O composto **22** seria obtido através da bromação de **21**, também descrito no Esquema 13. Os compostos **R,S-40** e **R,S-58** devem, a seguir, ser acetilados seletivamente e posteriormente desmetilados e oxidados, levando à formação do núcleo naftoquinona, conforme já descrito (Esquema 11). Este esquema levaria à formação do composto racêmico.

Para a síntese assimétrica, a etapa responsável pela criação do centro quiral poderia vir a partir da abertura estereosseletiva da metil vinil oxirana racêmica **80**, utilizando complexos quirais de paládio. A rota quiral permite o acesso aos dois isômeros do diol vinílico **79**, de forma enantiosseletiva, conforme o ligante quiral de Trost usado (Esquema 27).⁵¹

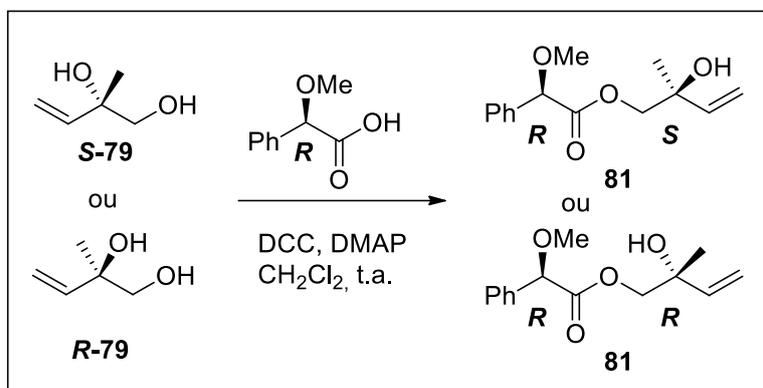


Esquema 27: Obtenção do diol quiral **79**.

⁵⁰ Jeffrey, A. S.; Hien, M. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8380.

⁵¹ Trost, B. M.; McEachern, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8649.

A partir dos dióis quirais preparados, a riqueza enantiomérica dos mesmos seria determinada por meio de um derivado quiral, partindo-se do ácido *R*-(-)- α -metoxifenilacético, formando o éster correspondente, conforme a metodologia proposta por Trost³³ (Esquema 28), e a pureza ótica quantificada por RMN.



Esquema 28: Determinação do excesso enantiomérico dos dióis quirais.

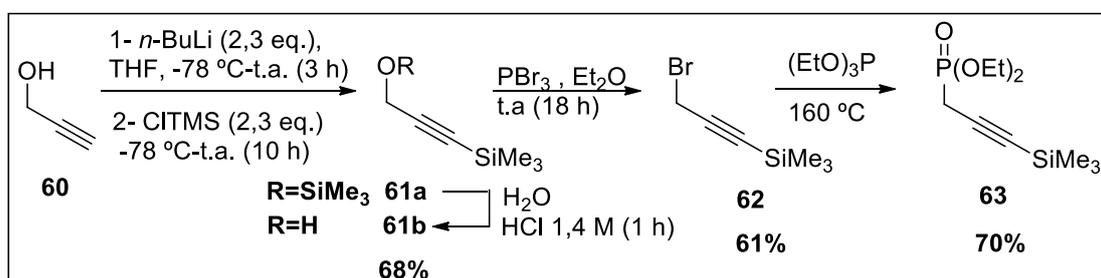
A reação de acoplamento e demais etapas, acetilação, desproteção e oxidação, realizar-se-iam da mesma maneira que para o diol racêmico.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Primeira proposta de síntese (Esquema 20)

4.1.1. Síntese do Fragmento A

A síntese do fragmento A englobou 3 etapas, onde todos os produtos por serem líquidos foram purificados por destilação, utilizando-se um forno de Kugelrohr. Os rendimentos obtidos foram de moderados a bons (Esquema 29).



Esquema 29: Síntese do fragmento A.

Inicialmente, o álcool propargílico **60** foi sililado na porção terminal, fornecendo o álcool sililado **61a**, que após tratamento aquoso gerou o álcool de interesse **61b** em 68% de rendimento.⁵² O álcool **61b** foi purificado por destilação e caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C (Figuras A1, A2 – pg. 97). Confirma-se a formação do produto pela presença de um simpleto a 0,14 ppm, integrando para 9 hidrogênios, referente às 3 metilas ligadas ao silício, e ausência de sinal na região de 1,9 ppm, característico de hidrogênio acetilênico.

A seguir, o álcool **61b** foi convertido no brometo **62**, ao ser tratado com PBr₃ em Et₂O.⁵³ O composto **62** foi obtido em 61% de rendimento após purificação por destilação, e caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C (Figuras A3, A4 – pg. 98). Observa-se o deslocamento do simpleto de 4,21 ppm, referente ao CH₂ vizinho ao OH, para 3,90 ppm, efeito de blindagem pela menor eletronegatividade do Br. Outra confirmação de

⁵² Velcicky, J.; Lanver, A.; Lex, J.; Prokop, A.; Wieder, T.; Schmalz, H.-G.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5087.

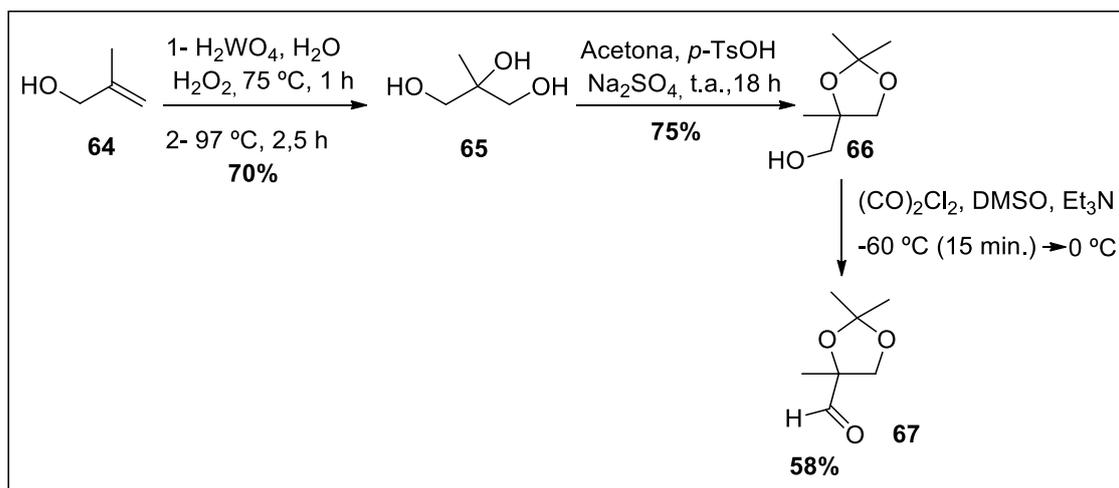
⁵³ Bernard, S.; Defoy, D.; Dory, Y. L.; Klarskov, K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6127.

formação do produto pode ser feita por RMN de ^{13}C , onde o pico do CH_2 em 51,30 ppm desaparece e aparece um a 14,63 ppm, efeito de blindagem do bromo.

A etapa seguinte consistiu na síntese do fosfonato **63** (fragmento A), na qual o brometo **62** foi tratado com trietilfosfito a 160 °C, mantido em refluxo por 1 h e destilado à pressão reduzida.⁵⁴ O composto **63** foi obtido em de 70% de rendimento e caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C (Figuras A5, A6 – pg. 99). Observa-se a presença de um tripleto em 1,34 ppm integrando para 6 hidrogênios, referente aos CH_3 do fosfonato, um multiplete entre 4,13-4,23 ppm, referente aos CH_2 do fosfonato, e um duplete em 2,80 ppm, integrando para dois hidrogênios, desdobramento por efeito do fósforo nos hidrogênios do metileno vizinho e ele. Por RMN de ^{13}C , pode-se observar um duplete próximo a 19,2 ppm com constante de acoplamento de 144 Hz, resultante do acoplamento entre o átomo de carbono do grupo metileno e o átomo de fósforo vizinho.

4.1.2. Síntese do Fragmento B

A síntese do fragmento B consiste de 3 etapas (Esquema 30).



Esquema 29: Síntese do fragmento B.

A preparação do fragmento B foi iniciada com a reação de dihidroxilação do 2-metil-2-propen-1-ol **64** empregando ácido tungústico

⁵⁴ Yao, G.; Steliou, K.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 485.

(H₂WO₄), água e peróxido de hidrogênio 30%.⁵⁵ Após esfriar, a mistura foi filtrada em um leito de Celite básica e o filtrado foi passado em uma coluna Dowex 1-X4, previamente ativada (HCl 0,1 M), e eluído com água destilada. O triol **65** foi obtido em 70% de rendimento, como um óleo claro viscoso, após concentração do solvente e secagem a vácuo (empregando tolueno como azeótropo) e foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C (Figuras A7, A8 – pg. 100) usando DMSO-d₆ como referência. Observou-se um simpleto em 0,96 ppm do CH₃ ligado ao centro quaternário e dois dupletos em 3,18 e 3,25 ppm, integrando para 4H, referindo-se aos CH₂ unidos aos OH, com constante de acoplamento de 12 Hz.

Uma vez obtido o triol **65**, este foi protegido, utilizando acetona e *p*-TsOH.⁵⁵ O acetonídeo **66** foi obtido como um óleo amarelo claro em 75% de rendimento, após purificação por destilação, e foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C (Figuras A9, A10 – pg 101). A formação do produto foi confirmada pela presença de três simpletos em 1,26 ppm, 1,37 ppm e 1,39 ppm, o primeiro referente ao grupo metila β-OH e os outros referentes aos grupos metila do acetal, além de dois dupletos em 3,43 ppm e 3,49 ppm referentes ao CH₂ do ciclo, e dois dupletos, em 3,69 ppm e 3,94 ppm, referentes aos hidrogênios do CH₂ α-OH.

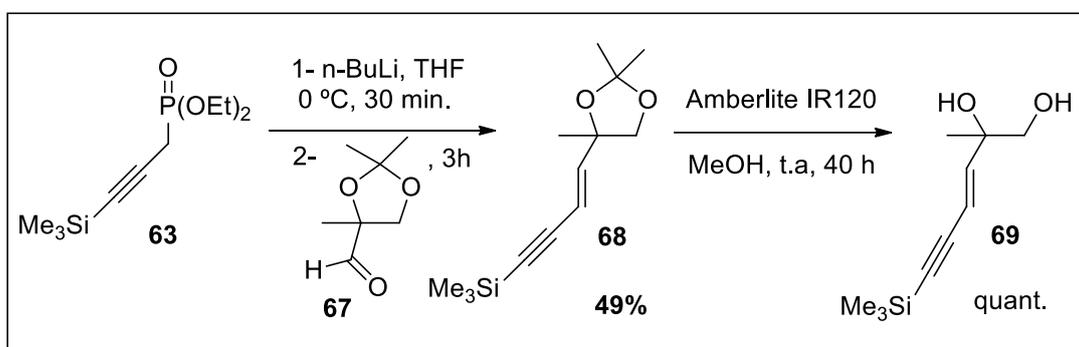
Em seguida, foi realizada a oxidação do álcool primário **66**, empregando-se as condições de Swern.⁵⁶ O aldeído **67** (fragmento B) foi obtido em 58% de rendimento, como um óleo amarelo claro, bastante volátil, após purificação por destilação, e foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C (Figuras A11, A12 – pg. 102). Observou-se um deslocamento dos dupletos do CH₂ do ciclo para 3,73 ppm e 4,23 ppm por efeito da carbonila e surgimento de um simpleto em 9,63 ppm, indicativo do hidrogênio de aldeído. No RMN de ¹³C, um sinal em 202,3 ppm, referente à carbonila de aldeído, confirma a formação do produto.

⁵⁵ Hubscher, J.; Barner, R.; Wirz, B.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3980.

⁵⁶ Ireland, R. E.; Norbeck, D. W.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198.

4.1.3. Síntese do Fragmento C

A preparação deste fragmento consistiu de 2 etapas (Esquema 31). A reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)⁵⁷ entre o aldeído **67** (fragmento B) e o fosfonato **63** (fragmento A) forneceu o acetonídeo **68**, como um óleo amarelo escuro, mistura de isômeros *E:Z* (85:15), determinada por RMN de ¹H. Os sinais referentes aos hidrogênios vinílicos aparecem em 5,46 ppm e 6,24 ppm na forma de dois dupletos com constante de acoplamento de 12,0 Hz para o isômero (*Z*) e os correspondentes ao isômero (*E*) em 5,82 ppm e 6,24 ppm e constantes de acoplamento de 16,0 Hz.



Esquema 30: Síntese do fragmento C.

O composto **68** é sensível ao meio ácido e ao ser purificado por coluna cromatográfica com gel de sílica normal, sofreu degradação. Tratou-se a sílica com uma solução saturada de NaHCO₃, deixando-a em agitação, após filtrou-se em um funil de Büchner, secou-se em estufa a 100 °C por uma noite e após fria utilizou-se como fase estacionária na coluna cromatográfica. Usou-se AcOEt:hexano (1:9) como eluente, obtendo-se um óleo amarelo claro, em 49% de rendimento do isômero (*E*), caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C (Figuras A13, A14 – pg. 103). Um simpleto em 0,17 ppm, com integração para 9 hidrogênios, equivale aos hidrogênios metílicos ligados ao silício. Verificou-se um deslocamento do duplete de um dos hidrogênios metilênicos para 3,84 ppm, por efeito anisotrópico da cadeia insaturada. Em RMN de ¹³C, notou-se a ausência do

⁵⁷ van Summeren, R. P.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2524.

sinal em 202 ppm atribuído à carbonila de aldeído e o aparecimento do sinal dos carbonos olefínicos em torno de 110 ppm.

A seguir, o acetonídeo **68** foi tratado com Amberlite IR120,¹⁷ previamente ativada (mantida em repouso numa solução de HCl 1 M para ativação), sob agitação mecânica em metanol, durante 40 h, para hidrólise do acetonídeo, gerando após filtração e concentração do solvente, o fragmento C (**69**), como um óleo rosado, em rendimento quantitativo, sem necessidade de purificação. Caracterizou-se por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C (Figuras A15, A16, A17, A18, A19 – pg. 104-106). Observou-se o desaparecimento do sinal das metilas do acetal e um leve deslocamento do sinal dos hidrogênios metilênicos.

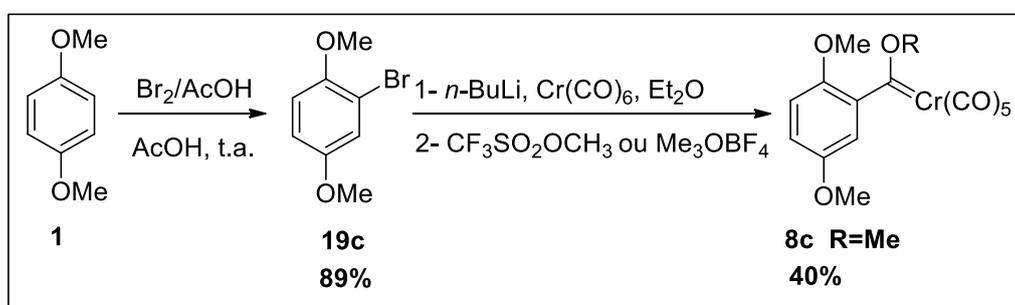
Previamente, testaram-se outras condições para abertura do acetonídeo, conforme descrito na Tabela 1, que resultaram não efetivas.

Tabela 1: Condições aplicadas à preparação do diol **69**

Comp.68 Reagente	Solvente	t (°C)	T (h)	Conversão (%)	Rend. (%)
<i>p</i> TsOH ^{58a}	MeOH	t.a.	24	0	-
<i>p</i> TsOH	MeOH	refluxo	6	80	27
SiO ₂	MeOH	t.a.	125	0	-
H ₂ SO ₄	CH ₂ Cl ₂	refluxo	168	0	-
H ₂ O ^{58b}	DMF	refluxo	19	-	Decomposição

4.1.4. Síntese do Fragmento D

A síntese deste fragmento engloba duas etapas, sendo a segunda delas bastante sensível (Esquema 32).



Esquema 31: Preparação do fragmento D.

⁵⁸ (a) Wirz, B.; Barner, R.; Hubscher, J.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3980; (b) Jiang, J.-L.; Xiu, Z.; Hua, R.; *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 232.

1,4-Dimetoxibenzeno **1** foi tratado com uma solução de Br₂ em ácido acético para fornecer o brometo **19c**⁵⁹ como um óleo rosado, que cristaliza a um sólido branco. Purificou-se por coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se uma solução de acetato de etila/hexano (1:9), obtendo o produto com rendimento de 89%, que foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C (Figuras A20, A21 – pg. 106-107). O bromo na posição 2 desblinda o hidrogênio da posição 3 para 7,11 ppm e blinda a metila da posição 1. Por RMN de ¹³C, observa-se diferenciação entre todos os carbonos.

Seguindo o esquema sintético, o brometo **19c** foi tratado com *n*-BuLi, Cr(CO)₆ e NBu₄Br em THF,⁶⁰ formando-se um sólido verde, bastante instável, sensível ao O₂, uma espécie de cromo III indesejada (não identificada), paramagnética, que dificultou sua caracterização por espectroscopia de RMN. Devido à dificuldade de síntese e à natureza instável do carbeno **8a** (R=NBu₄), tentou-se preparar outro exemplo de carbeno, **8c** (R=Me),⁶¹ também instável, que rapidamente se oxida, passando da cor laranja à verde, devendo ser usado rapidamente, sem purificar, e ser conservado à baixa temperatura.

Quando se utilizou Me₃OBf₄ como reagente alquilante, observou-se por RMN de ¹H a formação de uma mistura de duas espécies de carbenos, em uma proporção de quase 50%, além de material de partida sem reagir (Figura 10). Neste procedimento, utiliza-se uma quantidade estequiométrica entre o brometo **19c** e o tetrafluoroborato de trimetiloxônio (Me₃OBf₄). Wulff e colaboradores⁶⁰ já haviam detectado a formação do composto, metoxi[(*o*-metoxifenil)metileno tetracarbonil cromo] coordenado internamente, com picos em 4,18 ppm (s, 3 H), 4,82 ppm (s, 3 H), 6,4-7,4 ppm (m, 4 H). Neste trabalho, encontramos um composto com sinais bastante parecidos em 4,19 ppm (s), 4,88 ppm (s), 6,34 ppm (d), 6,78-6,84 (m), que não foi isolado nem caracterizado.

⁵⁹ Aranyos, V.; Castaño, A. M.; Grennberg, H.; *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 714.

⁶⁰ Wulff, W. D.; McCallum, J. S.; Kunng, F.-A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7419.

⁶¹ Wulff, W. D.; Tang, P.-C.; Chan, K.-S.; McCallum, J. S.; Yang, D. C.; Gilberston, S. R.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5813.

Quando se utilizou $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OCH}_3$, verificou-se a formação do segundo composto (não identificado), porém em menor proporção. Anderson e colaboradores⁶² mencionam o uso de *t*-BuLi no lugar de *n*-BuLi a fim de evitar a formação de produtos secundários.

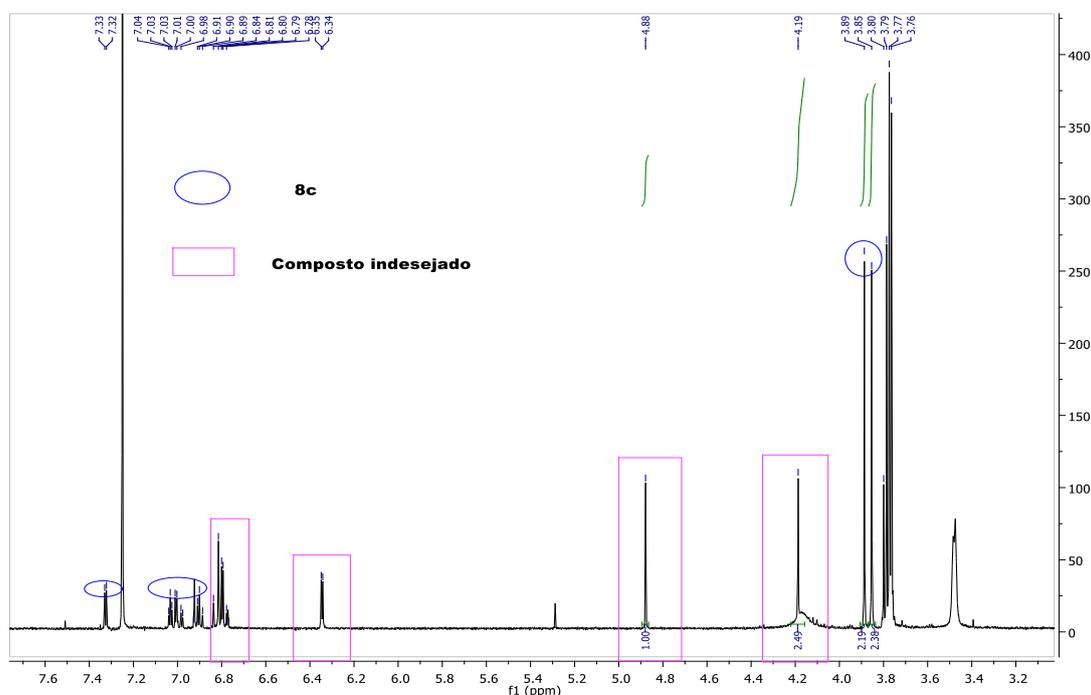


Figura 10: Mistura de produtos (carbeno **8c** e carbeno secundário).

Realizou-se a reação em THF anidro com duas diferentes bases, *n*-BuLi e KHMDS. Nos dois casos, verificou-se que ao adicionar o triflato à mistura do brometo com a base e o $\text{Cr}(\text{CO})_6$ ocorre polimerização do solvente, formando-se uma emulsão de cor âmbar escuro, com dois sinais principais: RMN de ¹H (500 MHz, CDCl_3), multipletos em 1,60 ppm e 3,40 ppm, e RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl_3), 68,0 ppm, 25,6 ppm (Figuras 11 e 12).

Patricia Dreyfuss⁶³ em seu livro “Poly(tetrahydrofuran)” comenta a polimerização do THF iniciada por $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CH}_3$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{C}_2\text{H}_5$ ou $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ em nitrometano e indica que a estrutura corresponde ao politetrahydrofuran.

⁶² Anderson, J. C.; Denton, R. M.; Hickin, H. G.; Wilson, C.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2327.

⁶³ (a) Dreyfuss, P.; Poly(tetrahydrofuran), Polymer Monographs; Vol. 8; The University of Akron – Gordon and Breach Science Publishers – **1982**; (b) Dreyfuss, M. P.; Westfahl, J. C.; Dreyfuss, P.; *Polymer Preprints* **1966**, *7*, 413.

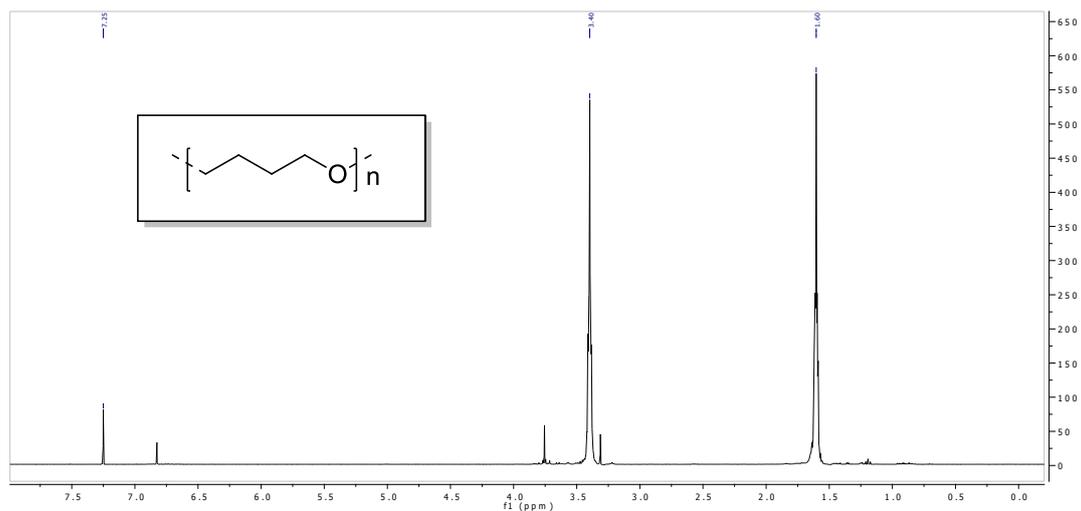


Figura 11: RMN de ^1H do produto de polimerização de THF.

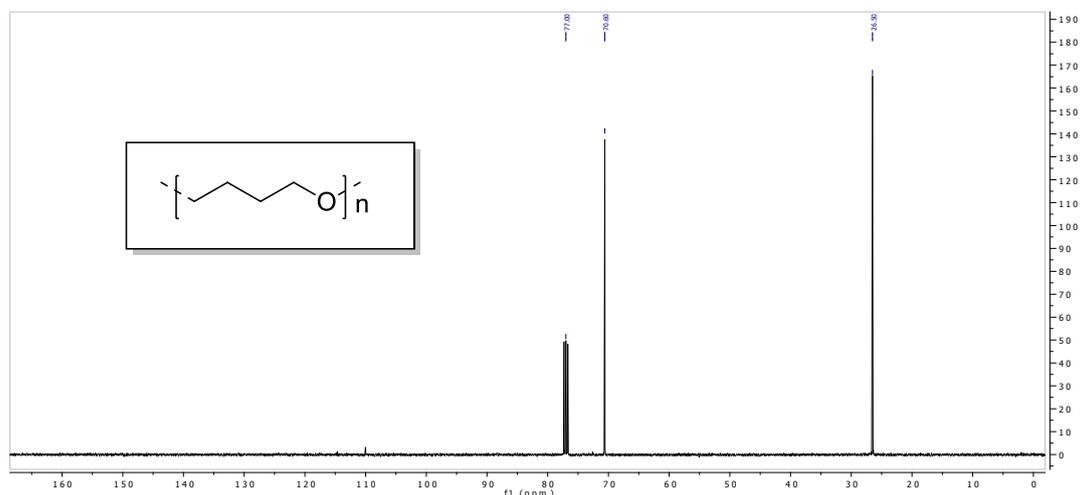


Figura 12: RMN de ^{13}C do produto de polimerização do THF.

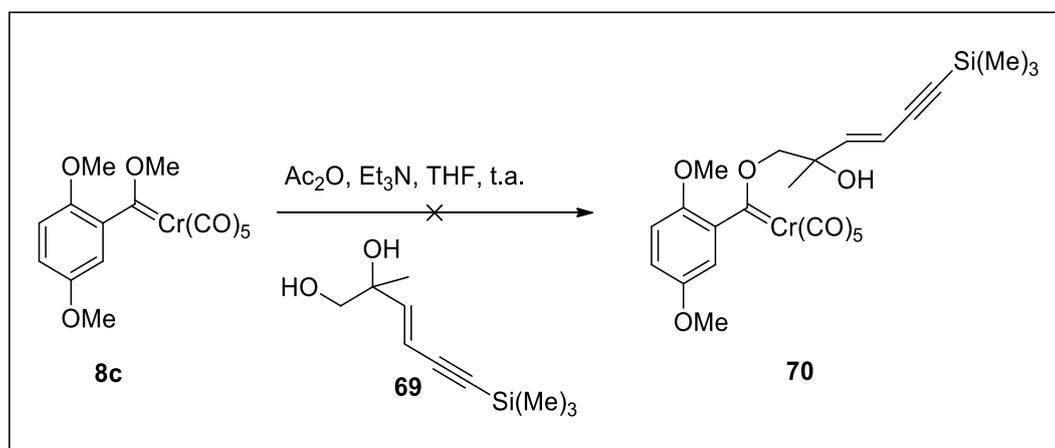
Finalmente, sintetizou-se **8c** seguindo o procedimento de Roush e colaboradores.⁶⁴ Neste procedimento, gerou-se o composto litiado usando-se THF como solvente, adicionou-se o $\text{Cr}(\text{CO})_6$ e deixou-se reagir à temperatura ambiente. A seguir, evaporou-se o solvente sob vácuo e adicionou-se CH_2Cl_2 para posteriormente adicionar o triflato. Desta forma evitou-se o inconveniente da polimerização do solvente sem comprometer a reatividade e formação do intermediário metálico inicial. Obteve-se um sólido vermelho-laranja, que foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se uma mistura de acetato de etila/ hexano (1:4) como eluente, resultando em uma mistura 12:1 de **8c** e um produto secundário não identificado.

⁶⁴ Roush, W. R.; Neitz, R. J.; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4906.

O espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figura A22 – pg. 107) mostrou picos pouco definidos: um simpleto em 6,81 ppm integrando para dois hidrogênios, em 6,35 ppm outro simpleto integrando para 1 hidrogênio (hidrogênio aromático, posição 3), em 4,37 ppm um simpleto referente à metila da metoxila próxima ao cromo, integrando para 3 hidrogênios e em 3,77 ppm um simpleto integrando para 6 hidrogênios (metilas das metoxilas unidas do anel aromático). Há que destacar que esta etapa requer condições controladas com atmosfera inerte e uso de uma linha de vácuo potente. O produto final é altamente instável e sua degradação é rápida e visível, passando da cor vermelho-alaranjado à verde. Deve ser mantido em condições inertes e à baixa temperatura, não tendo longo tempo de durabilidade.

4.1.5. Síntese do Fragmento E

De posse dos fragmentos C (**69**) e D (**8c**), testamos o acoplamento de ambos, utilizando anidrido acético e trietilamina em THF, à temperatura ambiente (Esquema 33).⁶⁵

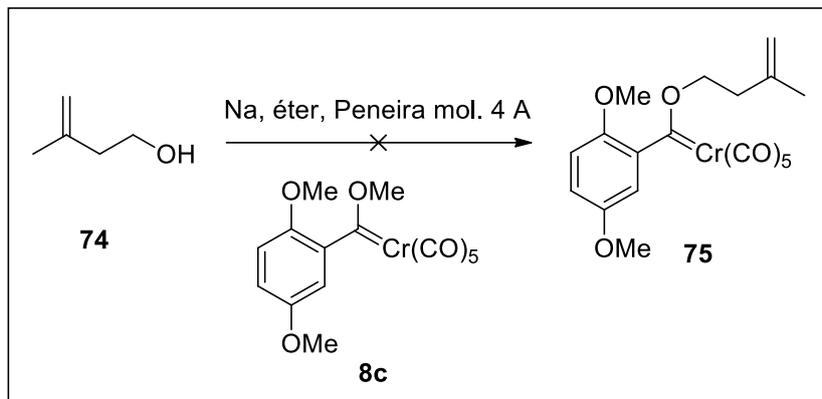


Esquema 32: Tentativa de preparação do fragmento E (**70**).

Após 63 h, obteve-se um óleo marrom escuro, mistura de subprodutos, entre eles uma fração do álcool **69** acetilado. Devido à

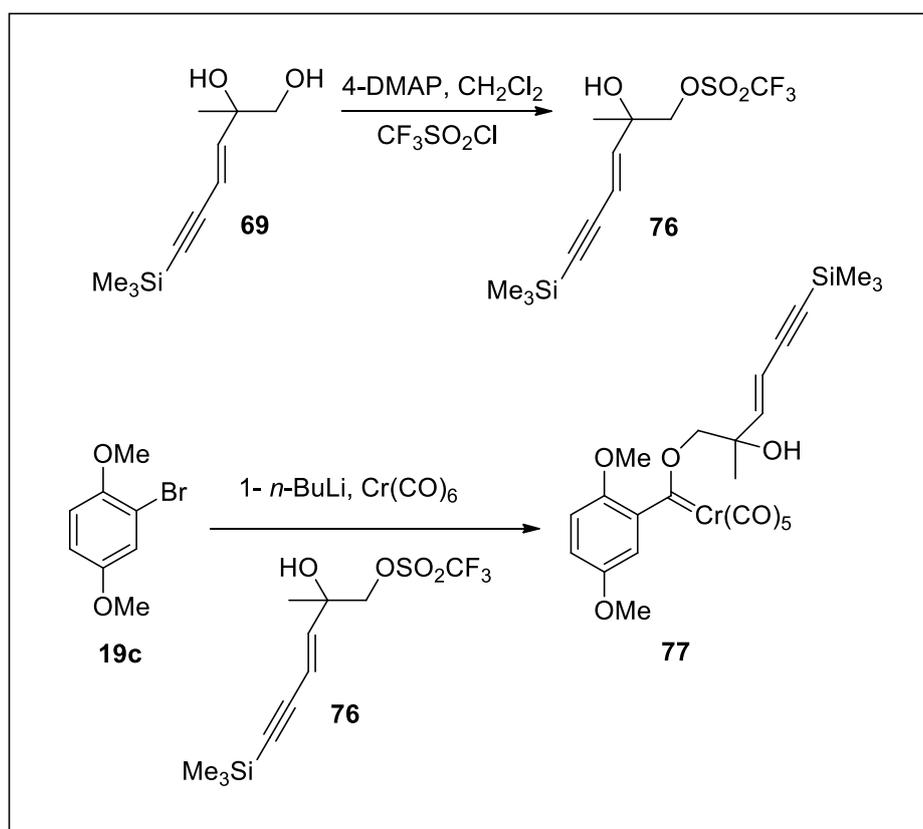
⁶⁵ Yamashita, A.; Toy, A.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3471.

dificuldade de obtenção do produto desejado, testou-se outra condição com um álcool mais simples, conforme descrito no Esquema 34,⁶⁶ mas sem êxito.



Esquema 33: Tentativa de acoplamento carbeno-álcool.

Em vista dos resultados anteriores, pensou-se em ativar o composto 69, de forma a facilitar o acoplamento com formação simultânea do carbeno 8c, propondo-se uma rota alternativa, conforme descrito no Esquema 35.⁶⁷

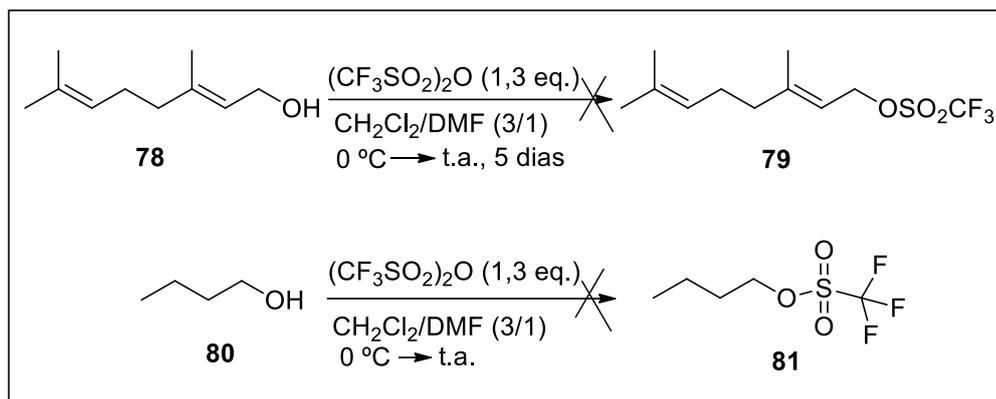


Esquema 34: Proposta de preparação do intermediário 77.

⁶⁶ Casey, C. P.; Shusterman, A.; *J. Organometallics* **1985**, *4*, 736.

⁶⁷ Fernandes, R. A.; Chavan, V. P.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3899.

Para determinar as condições de reação, foram testados diferentes alcoóis, seguindo um procedimento já descrito.⁶⁸ Os exemplos utilizados com seus resultados estão descritos no Esquema 36 e Tabela 2. Usou-se inicialmente o geraniol **78**, um dos álcoois com maior cadeia carbônica disponível no laboratório, a fim de evitar a perda por volatilização. A reação foi seguida por cromatografia de camada delgada. Após 52 h, observou-se a presença de muitas manchas na placa, inclusive o álcool de partida.



Esquema 35: Tentativas de proteção de álcoois

A seguir, foram testadas as mesmas condições de reação com o butanol, variaram-se os parâmetros, conforme indicados na Tabela 2. Os resultados foram insatisfatórios em todos os casos, possivelmente devido a impurezas presentes no anidrido triflico, que, por medida de segurança, não foi purificado.

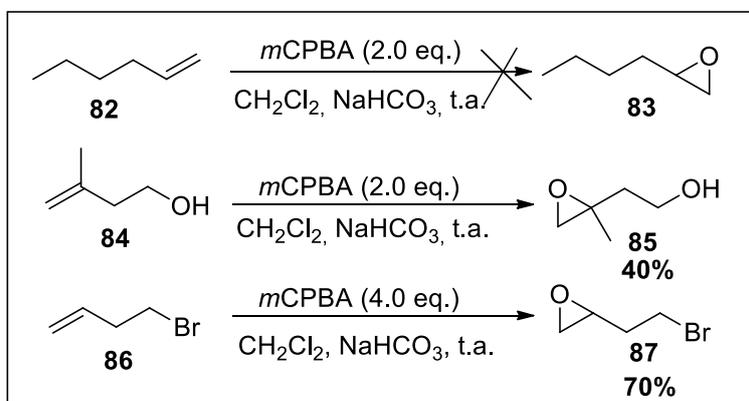
Tabela 2: Diferentes condições aplicadas na tentativa de proteção do 1-butanol.

1- butanol (eq.) ^a	$(CF_3SO_2)_2O$ (eq.)	CH_2Cl_2 (mL)	DMF (mL)	t (h)	Conversão ^c (%)	Rend.(%)
1	1,3	49	16	6,5	15	-
1	2	7	5	49	38	-
1	2,5	6,5	6,5	49	31	-
1 ^b	2,5	-	10	24	10	-

a- Escala 2 mmol; b- Peneira molecular 4 Å ; c- Determinado por RMN 1H de alíquotas da reação.

⁶⁸ (a) Netscher, T.; Bohrer, P.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8359; (b) Roos, G. H. P.; Dastlik, K. A.; *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2197; (c) Beard, C. D.; Baum, K.; Grakauskas, V.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3673; (d) Enck, S.; Tremmel, P.; Eckhardt, S.; Marsch, M.; Geyer, A.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7166.

Paralelamente, testou-se uma terceira via de acesso ao fragmento E, reação do carbeno **19c** com epóxidos. A preparação dos epóxidos efetuou-se mediante o tratamento de um alqueno terminal com *m*-CPBA, em CH₂Cl₂, à temperatura ambiente⁶⁹ (Esquema 37).



Esquema 36: Reações de epoxidação.

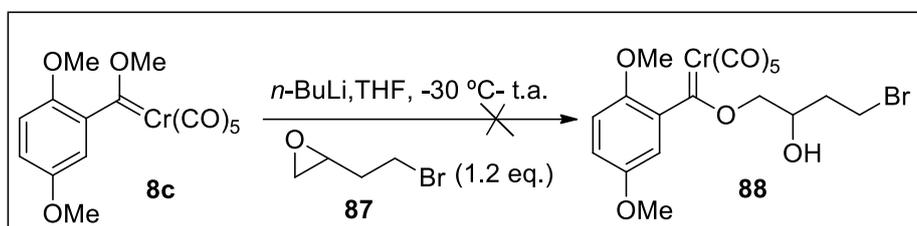
Após 3 h de reação do composto **82**, obteve-se uma mistura do alceno de partida e um subproduto indesejado não identificado. No caso do alqueno **84**, após 3 h de reação, obteve-se um óleo amarelo claro, com 40% de rendimento bruto. Obteve-se o produto desejado, porém volátil, fato que comprometeu significativamente o rendimento. Por RMN de ¹H, vê-se um multipletto a 3,76-3,66 ppm, integrando para dois hidrogênios, referindo-se ao CH₂ ligado ao OH, a 2,79 ppm e 2,62 ppm dois dupletos com constante de acoplamento de 4,5 Hz, referindo-se aos hidrogênios do CH₂ do epóxido, e a 1,36 ppm um simpleto integrando para 3 hidrogênios, correspondendo a metila.

No caso do bromo-buteno (**86**), dobrou-se a quantidade de ácido e, após 19 h de reação obteve-se um sólido pastoso amarelo claro (**87**), que foi purificado por destilação em aparelho Kugelrohr (coletou-se uma fração na faixa de temperatura de aquecimento de 80-107 °C), resultando em um óleo incolor em 70% de rendimento. Por RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (Figuras A23, A24 – pg. 108), observa-se o desaparecimento dos picos na região de 5,0-6,0 ppm, característico de ¹H vinílicos, e observa-se a presença de dois

⁶⁹ (a) Larsen, A. T.; May, E. M.; Auclair, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7853; (b) Wu, L.; Lal, J.; Simon, K. A.; Burton, E. A.; Luk, Y.-Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7430.

dupletos a 3,50 ppm e 3,48 ppm referentes aos hidrogênios do CH₂ do epóxido, e em 3,05-3,10 ppm um multiplete integrando para um hidrogênio, correspondendo ao ¹H do epóxido. Por RMN de ¹³C vê-se dois picos a 51,0 e 47,0 ppm referentes aos carbonos do epóxido.

A partir do epóxido **87**, realizou-se a reação com o carbeno **8c**, em THF na presença de *n*-BuLi, inicialmente a -30 °C e a seguir, à temperatura ambiente (Esquema 38). Após 72 h de reação, obteve-se um óleo vermelho escuro, mistura de muitos produtos que foram separados por placa preparativa, utilizando uma mistura de acetato de etila/hexano (1:9) como eluente, separando-se 10 frações sem serem identificados os produtos.



Esquema 37: Tentativa de acoplamento do epóxido **87** ao carbeno **8c**.

Outra rota de síntese proposta é a reação de benzanelação intermolecular do carbeno **8c** com um excesso do alquino **68**, em condições térmicas (Tabela 3), seguida por cromatografia de camada delgada. Na primeira condição aplicada, após 23 h, tomou-se uma alíquota e analisou-se por RMN de ¹H e a amostra apresentava material de partida. Obteve-se um óleo que foi separado por placa preparativa e recuperaram-se 60% do alquino de partida e duas frações do carbeno **8c** modificado, não se observando formação do produto desejado. A segunda condição testada inicialmente apresentava cor marrom, após 18 h a cor da solução passou a verde. Depois de 23 h, separaram-se os produtos por placa preparativa, isolando uma fração do alquino de partida (33%), outra fração do carbeno, possivelmente acetilado, e produtos de degradação.

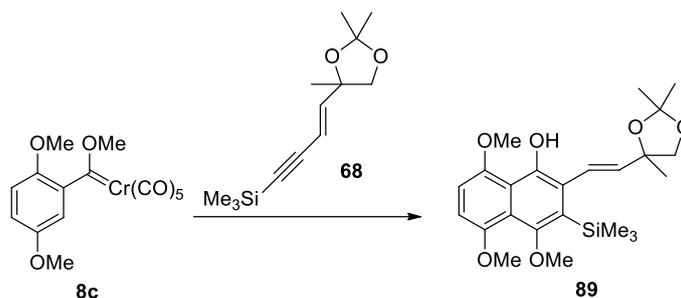
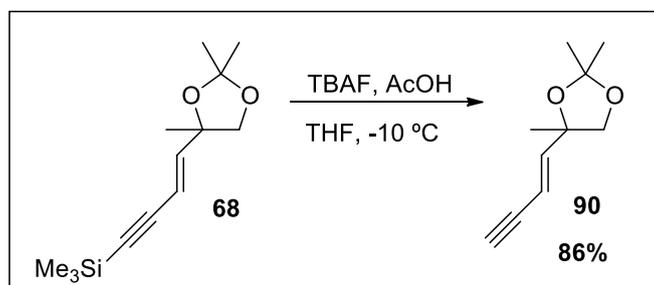


Tabela 3: Condições aplicadas em tentativas de benzenação intermolecular.

8c	68	Solvente/T (°C)	Condições	Resultado
1 eq ¹⁸	1,8 eq	THF/45	-	68 + 8c
1 eq ⁷⁰	1,5 eq	THF/65	Ac ₂ O, Et ₃ N	68 + 8c acetilado + prod. de degradação de 8c .

Considerando que o grupo trimetilsilila do alquino pudesse estar exercendo um efeito de impedimento estéreo, resolveu-se desproteger o alquino e repetir as condições aplicadas na Tabela 3. O alquino sililado foi solubilizado em THF e submetido a um meio ácido, à baixa temperatura.⁷¹ Obteve-se um óleo amarelo claro (**90**) em 86% de rendimento (Esquema 39). Por RMN de ¹H (Figura A25 – pg. 109), observou-se o desaparecimento do simpleto a 0,17 ppm, indicando a ausência do grupo trimetilsilila, e o aparecimento de um simpleto a 2,88 ppm, indicando o hidrogênio de alcino terminal. Ao ser purificado por coluna cromatográfica de sílica, grande parte do composto **90** se degradou e parte isomerizou (20%).

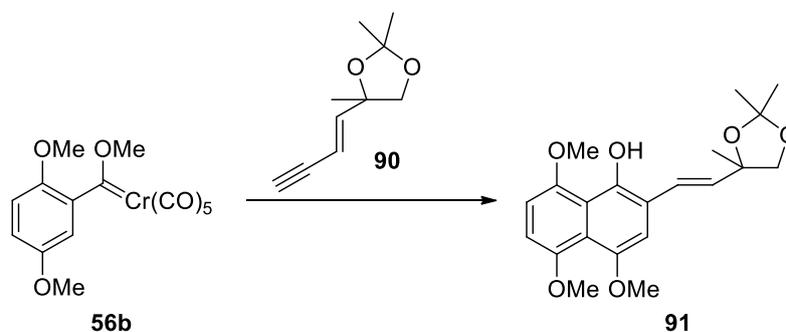


⁷⁰ (a) Yamashita, A.; Toy, A.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3471; (b) Yamashita, A.; Timko, J. M.; Watt, W.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2513.

⁷¹ Balas, L.; Durand, T.; Saha, S.; Johnson, I.; Mukhopadhyay, S.; *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1005.

Esquema 39: Desproteção do alquino **68**.

Obtido o alquino terminal **90**, foram testadas três diferentes condições (Tabela 4).¹⁸ Espectros de RMN ¹H e ¹³C da primeira reação para formação do intermediário **91**, em estado bruto, indicaram a formação de uma espécie de polímero pela interação do THF e o carbeno, ocorrendo abertura do anel furano e resultando na formação de poli-tetrahidrofurano (PTHF), uma substância resinosa escura, pouco solúvel e de difícil manuseio. Assim, THF não parece ser um bom solvente para essa reação, pois já se verificou mais de uma vez a interação do solvente com o triflato de metila na etapa de formação do carbeno, e também na formação do intermediário **91**, reagindo com o carbeno de cromo. Poucos trabalhos relatam esse fato.

**Tabela 4:** Tentativas de preparação do composto **91**.

56b	90	T (°C)	Solvente	Condições	Produto
1,0 eq.	1,2 eq.	45	THF	-	PTHF
1,0 eq.	1,0 eq.	45	<i>n</i> -pentano	-	-
1,0 eq.	1,5 eq.	65	THF	Ac ₂ O, Et ₃ N	-

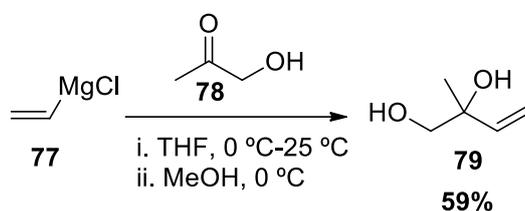
A reação de benzanelação de Dötz era a etapa-chave da nossa proposta sintética. A primeira metodologia proposta foi aplicada até se chegar à etapa-chave da síntese, quando se começou a ter problemas de polimerização e instabilidade dos carbenos de cromo, sem formação do produto desejado. Sem perspectivas de resultados, decidiu-se empregar uma nova rota sintética.

4.2. Segunda proposta de síntese (Esquema 24)

Esta rota consiste de procedimentos já conhecidos e descritos na literatura, na qual a cadeia carbônica seria introduzida no anel naftoquinônico por meio de uma reação de Heck (ver Esquema 24, na página 30).

4.2.1. Síntese do composto 79

O 2-metil-2-hidróxi-3-buten-1-ol **79** foi obtido pela adição de Grignard entre o cloreto de vinilmagnésio **77** e o acetol **78**,⁷² em THF sob atmosfera de N₂, como um óleo amarelo viscoso, sem necessidade de purificação, com rendimento de 59% (Esquema 40). A perda no rendimento se deu no processo de filtração. O produto foi caracterizado por Espectroscopia de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (Figuras A36, A37 – pg. 114-115), onde se verificou a presença de 3 duplo dupletos com deslocamentos em 5,89 ppm, 5,34 ppm e 5,19 ppm, referindo-se aos hidrogênios vinílicos e um simpleto em 1,27 ppm referente à metila.



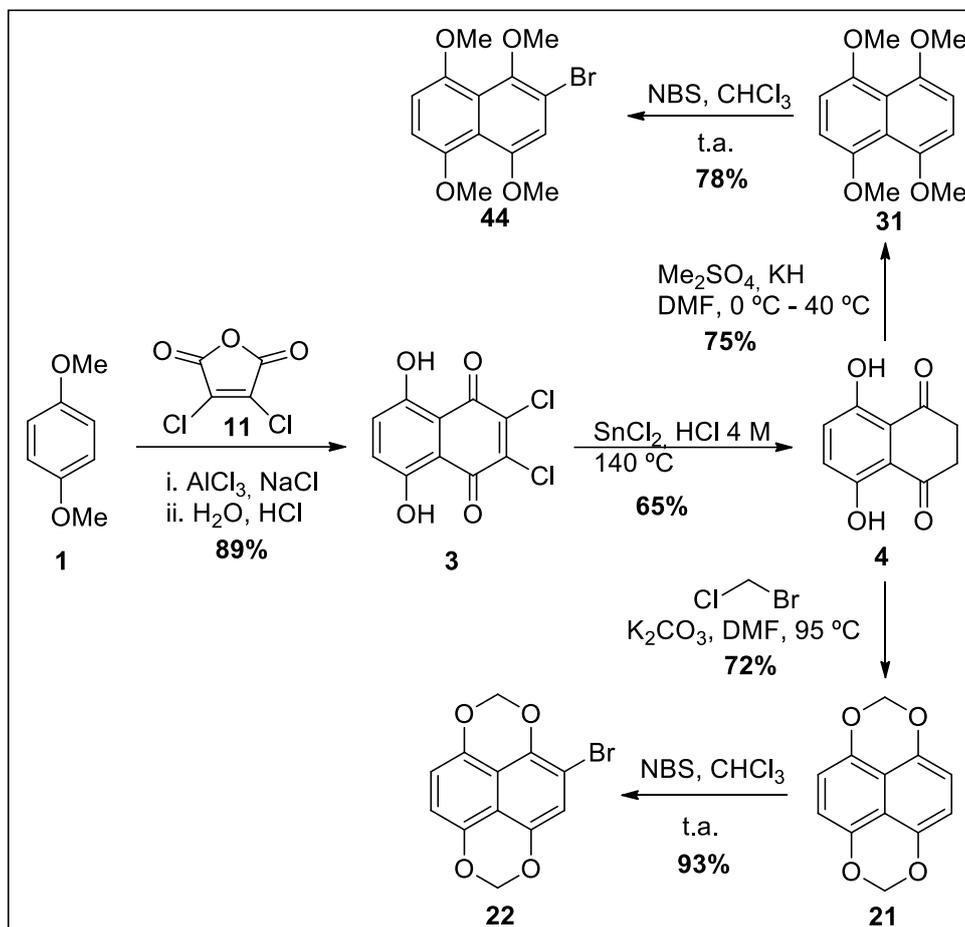
Esquema 38. Preparação do diol 79

4.2.2. Síntese dos compostos 44 e 22

O composto **44** foi obtido por uma sequência de 4 etapas de reação, (conforme descrito no Esquema 41, reproduzindo metodologia empregada anteriormente por Vásquez)^{26, 31} partindo-se do 1,4 dimetoxibenzeno **1**. A primeira etapa consiste em uma dupla acilação de Friedel-Crafts utilizando anidrido 2,3-dicloromaleico **11**, formando a 2,3-dicloronaftazarina **3** como um sólido cristalino de cor vermelho púrpura em 89% de rendimento. O produto foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) (Figura A26 – pg. 109) onde se pode visualizar um simpleto em 12,33 ppm e outro

⁷² Jeffrey, A. S.; Hien, M. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8380.

em 7,31 ppm, o primeiro correspondendo aos hidrogênios das hidroxilas e o outro aos hidrogênios do anel aromático.



Esquema 39: Preparação das 2-bromo-naftazarinas **22** e **44**.

A seguir, a naftazarina **3** foi tratada com cloreto de estanho (II) em meio ácido e refluxo intenso por 5 h, levando à leuconaftazarina **4** como um sólido amarelo-esverdeado com 65% de rendimento. No espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (Figuras A27, A28 – pg. 110), vê-se um simpleto em 3,04 ppm que corresponde aos hidrogênios do anel quinona e outros dois simpletos em 7,24 ppm e 11,94 ppm, correspondendo aos hidrogênios do anel aromático e das hidroxilas, respectivamente.

A leuconaftazarina **4** foi protegida com sulfato de dimetila (grande excesso, sendo necessário adicionar porções de 2,4 eq. a cada dia, durante

uma semana (fundamental para o rendimento da reação), em DMF como solvente, em uma reação bastante lenta. Após este tempo, obtém-se o intermediário 1,4,5,8-tetrametoxinaftaleno **31** como um sólido vermelho púrpura brilhante em 75% de rendimento. O espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (Figuras A29, A30 – pg. 111) mostra dois simpletos, um em 3,89 ppm integrando para 12 hidrogênios e outro em 6,84 ppm integrando para 4 hidrogênios.

Finalmente, o intermediário **31** foi bromado com *N*-bromo succinimida em clorofórmio, levando ao composto **44** como um sólido rosado, que após purificação por coluna cromatográfica de gel de sílica em AcOEt/hex.(1:4), é obtido em 78% de rendimento. O espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (Figura A31 – pg. 112) mostra 3 simpletos em 3,82 ppm, 3,89 ppm e 3,92 ppm, referentes às metilas das metoxilas, a primeira correspondendo à metoxila que se encontra orto ao bromo, a seguinte em posição meta ao bromo e a terceira correspondendo às duas metoxilas do anel conjugado. Em 6,84 e 6,90 ppm encontram-se dois dupletos, integrando para 1 hidrogênio cada, com constantes de acoplamento de 8,0 Hz cada um, referentes aos hidrogênios do anel, e em 7,00 ppm encontra-se um simpleto referente ao hidrogênio em posição orto ao bromo.

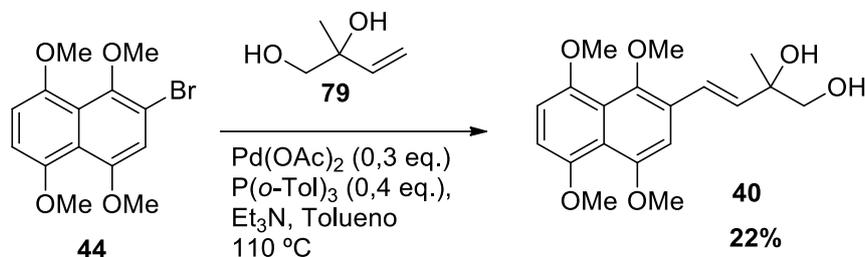
Paralelo a esse intermediário, preparou-se outro, partindo-se da leuconaftazarina **4**, tratando-a com cloro-bromo metano, em DMF, sob aquecimento, obtendo-se o intermediário 1,4,5,8-bis-metilenodióxi-naftaleno **21** como um sólido claro em 72% de rendimento (Esquema 41). O espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) (Figuras A32, A33 – pg. 112-113) mostra um simpleto em 5,51 ppm referente aos hidrogênios do acetal e em 6,83 ppm outro simpleto referente aos 4 hidrogênios dos anéis aromáticos.

O intermediário **21** foi bromado com *N*-bromosuccinimida em clorofórmio, levando ao composto **22** como um sólido rosa claro em 93% de rendimento, que foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras A34, A35 – pg. 113-114). Agora a molécula deixa de ser simétrica e a presença do bromo desloca os sinais. Os metilenos se desdobram em dois sinais e o mais próximo ao bromo é desblindado a 5,56 ppm, e em 7,03 ppm

aparece um simpleto referente ao hidrogênio em posição orto em relação ao bromo.

4.2.3. Síntese do composto 40

Por meio de uma reação de acoplamento de Heck,^{49a} entre o intermediário **44** (1,5 eq.) e o diol **79** (1 eq.), em condições térmicas, adicionou-se acetato de paládio (0,3 eq.), em porções de 0,1 eq. à medida que se observava a precipitação do paládio, tri-*o*-toluilsfosfina (0,4 eq. em uma única porção), trietilamina como base em tolueno a 110 °C (Esquema 42).

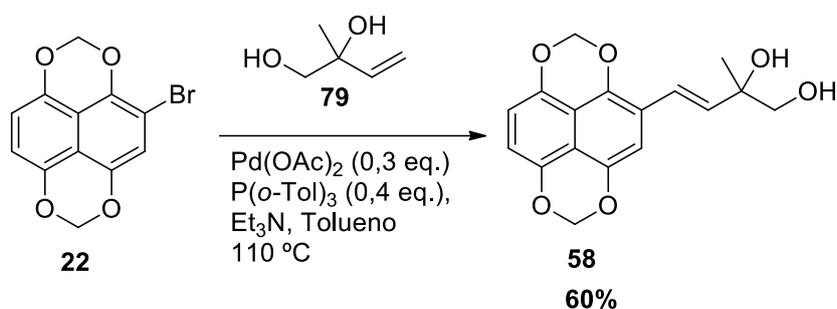


Esquema 40: Tentativa de obtenção do produto de acoplamento entre o brometo **44** e o diol **79**.

A reação mostrou-se lenta e provocou a precipitação do paládio. Para evitar que isso ocorresse, reduziu-se a agitação magnética, conforme relatado por Lobermann e colaboradores.^{49a} Passadas 29 h, deixou-se alcançar a temperatura ambiente e ao concentrar o solvente resultou uma massa pastosa, que em presença de Et₂O fez precipitar a fosfina em um pó fino, que foi separada por filtração. Por RMN de ¹H, observou-se 50% do diol **79** de partida sem reagir e somente 22% de produto formado (Esquema 42).

O intermediário **22** também foi submetido às mesmas condições de acoplamento de Heck (Esquema 43). Neste caso, foram adicionando porções de 0,1 eq. de Pd(OAc)₂, em 3 porções, e manteve-se em agitação lenta, para evitar precipitar o paládio. A reação foi seguida por cromatografia de camada delgada, onde parecia mais limpa. Após esfriar, filtrou-se por uma

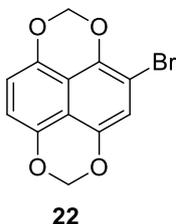
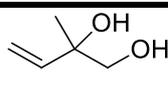
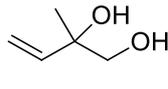
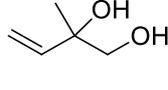
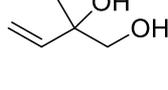
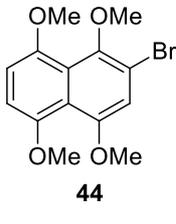
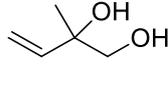
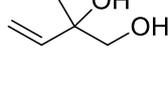
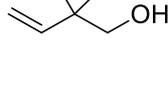
camada de celite, evaporou-se o solvente e purificou-se por coluna cromatográfica de gel de sílica (AcOEt/hex. 1:4). Obteve-se o produto **58** como um óleo amarelo escuro, em 60% de rendimento. No espectro de RMN de ^1H (Figuras A48, A49, A50, A51, A52 – pg. 120-122) percebe-se o desaparecimento dos dupletos a 5,17 ppm e 5,33 ppm e o duplo duplete a 5,88 ppm referentes ao CH_2 e CH olefínicos, respectivamente. Verificou-se a presença de dois dupletos em 6,30 ppm e 7,04 ppm com $J = 16,0$ Hz, correspondentes aos hidrogênios vinílicos, desblindados por efeito do anel aromático. De acordo com os resultados, descartou-se o uso do brometo **44** por sua baixa reatividade e também porque sua preparação é mais laboriosa e tóxica do que o brometo **22**.



Esquema 41: Preparação do produto de acoplamento intermediário **58**.

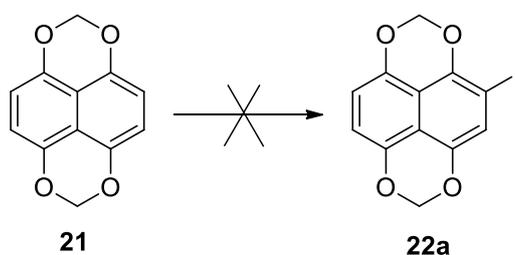
Na reação de acoplamento de Heck, foram testadas outras condições, que são descritas na Tabela 5, com seus respectivos resultados. Em todos os casos usou-se excesso do brometo (1,5 eq.).

Tabela 5: Outras condições aplicadas na reação de acoplamento de Heck.

Brometo	Álcool	Paládio	Fosfina	Base	Solvente	Produto
					(refluxo)	
 <p>22</p>		Pd(Oac)₂ 0,3 eq.	P(o-Tol)₃ 0.4 eq.	Et₃N	Tolueno	58 (60%)
		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 0,2 eq.	Dppp 0,2 eq.	NaHCO ₃	Tolueno	22
		CpNi[Ph-P]BPh ₄	-	Et ₃ N	DMF	22
		CpNi[PhP]BF ₄	-	Et ₃ N	DMF	22
 <p>44</p>		Pd(Oac)₂ 0,3 eq.	P(o-Tol)₃ 0.4 eq.	Et₃N	Tolueno	40 (22%)
		PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 0,2 eq.	Dppp 0,2 eq.	Et ₃ N	DMF	44
		Pd(PPh ₃) ₄ 0,2 eq.	-	Et ₃ N	Tolueno	44
		Pd(Oac) ₂ 0,3 eq.	P(o-Tol) ₃ 0.4 eq.	Et ₃ N	Tolueno	44
		Pd(Oac) ₂ 0,3 eq.	P(o-Tol) ₃ 0.4 eq.	Et ₃ N	DMF	44

Com o intuito de obter um substrato mais reativo e poder suprimir o uso de fosfinas, tentou-se formar um iodeto derivado do 1,4,5,8-bis-metilenodioxinaftaleno **21**, mas em todos os casos recuperou-se o material de partida. As condições testadas são apresentadas no Esquema 44. A

condição **A** baseia-se no conceito de que uma mistura de iodeto de potássio e iodato de potássio, tratados com ácido mineral resulta na formação do cátion iodônio que pode efetuar iodinação aromática.⁷³ Na condição **B**, NaIO_4 oxida haletos metálicos na presença de ácido para liberar halogênios. O iodeto monoclorado (I-Cl), formado a partir do halogênio liberado, poderia atuar como eletrófilo para a iodinação.⁷⁴ Na condição C, foi observado que iodo na presença de quantidade catalítica de CAN gera *in situ* o eletrófilo I^+ que produz a iodinação de compostos aromáticos, reoxidando o Ce(III) a Ce(IV) na presença de oxigênio.⁷⁵ A condição D utiliza o NIS como agente iodinizante.⁷⁶ Nosso substrato não reagiu da forma esperada, mesmo em condições forçadas de reação.



(A) KI, KIO_3 , MeOH, HCl, H_2O ⁷³

(B) NaIO_4 , NaCl, AcOH/ H_2O , KI⁷⁴

(C) I_2 , CAN, CH_2Cl_2 , refluxo⁷⁵

(D) NIS, CH_3CN , refluxo⁷⁶

Esquema 42: Tentativas de iodinação de **21**.

4.2.4. Síntese do composto 59

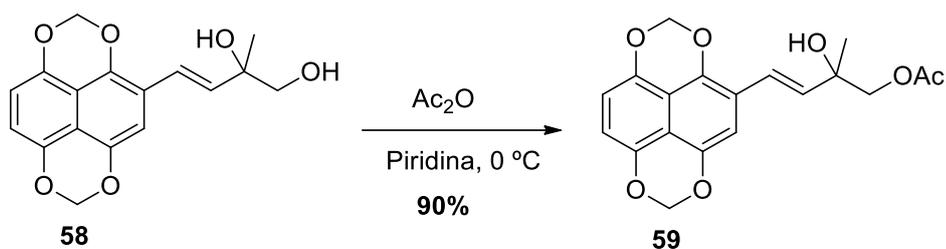
A seguir, o composto **58** foi acetilado usando-se anidrido acético em piridina, inicialmente a 0 °C e a seguir à temperatura ambiente, sob agitação magnética durante 20 h (Esquema 45).

⁷³ Adimurthy, S.; Ramachandraiah, G.; Ghosh, P. K.; Bedekar, A. V.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5099.

⁷⁴ Emmanuvel, L.; Shukla, R. K.; Sudalai, A.; Gurunath, S.; Sivaram, S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4793.

⁷⁵ Das, B.; Krishnaiah, M.; Venkateswerlu, K.; Reddy, V. S.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 81.

⁷⁶ Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4081.

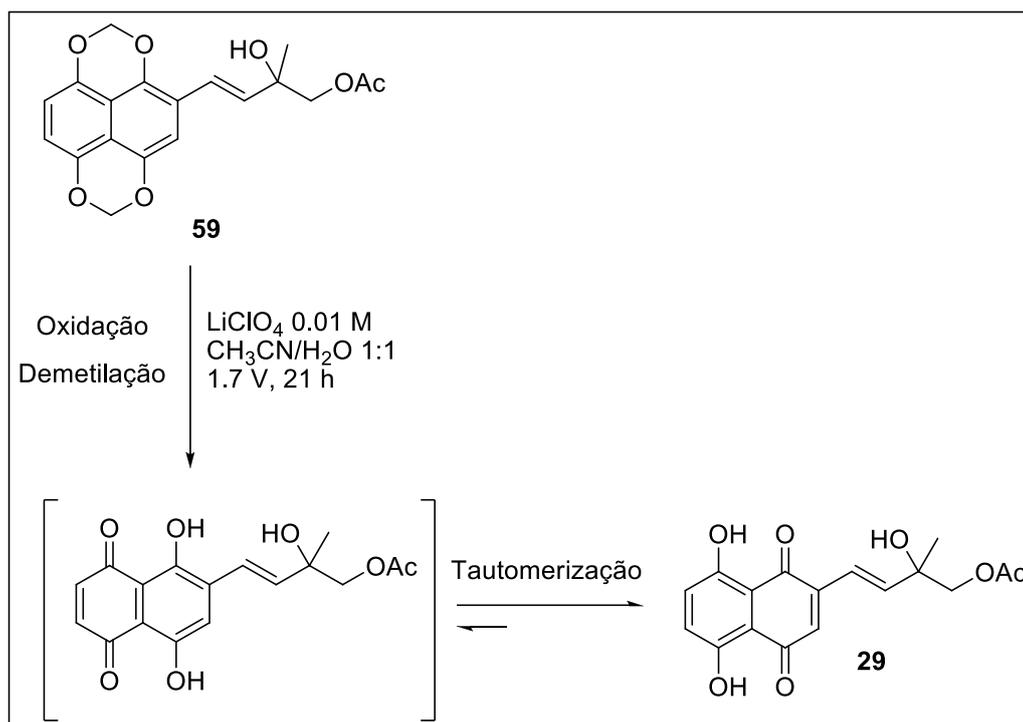


Esquema 43: Preparação do produto **59**.

O composto **59** foi obtido como um óleo marrom viscoso, e após purificação por coluna cromatográfica de gel de sílica, usando-se uma mistura de AcOEt/hexano (1:1), obteve-se com um sólido amorfo púrpura em 90% de rendimento, sendo caracterizado por RMN de ^1H e de ^{13}C (Figuras A53, A54, A55, A56, A57 – pg. 123-125). No espectro de RMN de ^1H , observa-se a presença de um simpleto em 2,10 ppm referente à metila do éster e um deslocamento para campo mais baixo dos dupletos do metileno ligado ao éster 3,64 ppm e 3,55 ppm. No espectro de ^{13}C vê-se a presença de um carbono em 21,2 ppm referente à metila do éster, em 71,1 ppm referente ao carbono metilênico próximo ao éster e outro em 171,2 ppm referente ao carbono da carbonila do éster.

4.2.5. Síntese do composto 29

Como última etapa da rota, resta a oxidação de **59** e formação da quinona por eletro-oxidação anódica. As condições da reação foram otimizadas por Guerrero-Vásquez,³¹ aplicando-se uma voltagem de 1,7 V durante 20-24 h (Esquema 46). A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada e mostrou-se bastante limpa, sem presença de muitas manchas na placa. É um procedimento bastante simples e utiliza reagentes baratos e acessíveis.



Esquema 46: Preparação da naftotectona.

Realiza-se à temperatura ambiente, sob agitação magnética, protegendo o frasco de reação da luz, envolvendo-o em papel alumínio, e manuseando rapidamente em condições inertes. Após consumo do reagente de partida, evapora-se o solvente e realiza-se a extração com clorofórmio (6 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica com Sephadex LH-20, como fase estacionária, eluindo com 60% de acetonitrila em água para dar a naftotectona como um sólido vermelho amorfo em 90% rendimento, R_f 0,25 (60% acetonitrila em água).

Os dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles previamente divulgados para o produto.⁷ Por RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Figuras A58, A59 – pg. 125-126), observou-se o desaparecimento dos simpletos em 5,49 ppm e 5,52 ppm, referentes aos metilenos do acetal e ocorreu deslocamento dos hidrogênios vinílicos por efeito de anisotropia do anel e presença de carbonilas e hidroxilas. Há ainda o aparecimento de dois simpletos em 12,5 ppm e 12,7 ppm, referentes aos hidrogênios em posição

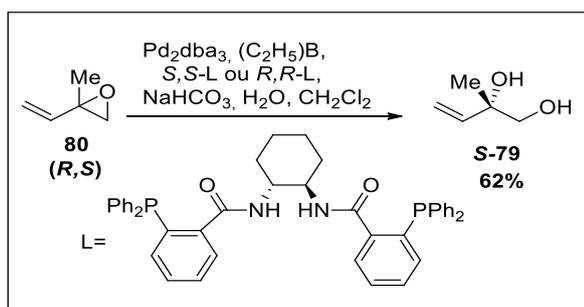
orto às hidroxilas do anel aromático. Por RMN de ^{13}C , desaparecem os picos em 91,7 e 91,8 ppm correspondentes aos carbonos do acetal.

A montagem do sistema da reação de eletro-oxidação é muito simples e pode ser realizado com materiais muito baratos e acessíveis no laboratório. Utiliza eletrodos de carbono, que podem ser obtidos a partir de pilhas alcalinas, um alimentador de voltagem estabilizado, que permita selecionar a voltagem desejada e que a mantenha constante, dois conectores de corrente com garra, tipo “jacaré”, um frasco de vidro com tampa plástica e um magneto para agitação.

4.2.6. Síntese do diol quiral **S-79**

Para obtenção do diol **79** de forma enantiosseletiva, utilizou-se a metodologia proposta por Trost.⁵¹ Neste caso, seria possível obter os dois isômeros do diol **79**, utilizando os isômeros correspondentes do ligante quiral de Trost. Quando se parte do ligante (*R,R*)-*N*-ciclohexil-bis-[2-(difenilfosfina)-benzamida] se obtém o diol (*S*), e ao contrário, quando se parte do isômero (*S,S*) se chega ao isômero (*R*) do diol. Inicialmente, pretendia-se realizar a síntese do diol **R-79**, que resultaria na obtenção do isômero natural da Naftotectona. No entanto, só foi possível obter em tempo hábil de fontes comerciais o isômero *R,R* do ligante de Trost, justificando, assim, a síntese da *S*-Naftotectona.

Obteve-se o álcool quiral **S-79** como um óleo claro, pela abertura da 2-metil-2-viniloxirana **80** usando-se o ligante de Trost (*R,R*)-*N*-ciclohexil-bis-[(2-(difenilfosfina)benzamida] e um sistema catalítico, mistura de trietilborana, paládio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) e bicarbonato de sódio em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ a 40 °C (Esquema 47).



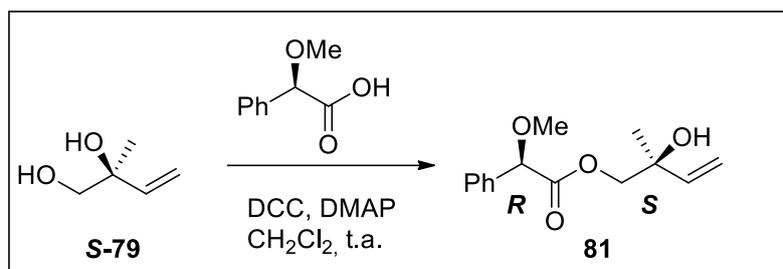
Esquema 47: Obtenção do diol quiral **S-79**.

Inicialmente, adicionou-se o paládio, o ligante quiral, o bicarbonato e a água. Purgou-se o sistema com vácuo em atmosfera de nitrogênio, mantendo-se atmosfera inerte. A seguir, adicionou-se CH₂Cl₂ anidro e manteve-se em agitação por 5 min. A trietilborana foi então adicionada, o sistema aquecido a 40 °C e finalmente a viniloxirana **80** foi adicionada. Após adição da viniloxirana, a cor da solução passa de vermelho-alarajado a amarelo. Manteve-se em agitação a 40 °C por 4 h. No procedimento original, é mencionado que durante esse tempo de aquecimento a solução volta a ter a coloração laranja, que em nosso caso não ocorreu. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após consumo dos reagentes, retirou-se o aquecimento deixando alcançar temperatura ambiente. A seguir, adicionou-se sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Após purificação por coluna cromatográfica de gel de sílica com uma mistura de eluente de AcOEt/hexano (1:1) isolou-se o diol quiral **S-79** em 62% de rendimento. Dados espectroscópicos por RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) (Figuras A36, A37 – pg. 114-115) conferem com os dados da bibliografia. Medida de rotação ótica $[\alpha]_D^{20} = -4,37$ (c=1,5, CHCl₃) indicando configuração (S), inversa a da literatura ($[\alpha]_D^{20} = +4,78$ (c =2,5, CHCl₃)).

Em seu procedimento, nas condições ideais, Trost obteve um rendimento de 88% e um excesso enantiomérico de 93%. Seguindo estritamente sua metodologia, não fomos capazes de obter esses valores, como mostrado a seguir.

4.2.7. Determinação do excesso enantiomérico do diol S-79

Utilizou-se o procedimento descrito por Trost,³³ onde *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) em CH₂Cl₂ seco, seguido por 4-dimetilaminopiridina (DMAP) em CH₂Cl₂ seco, foram adicionadas a uma solução de (S)-2-metilbut-3-ene-1,2-diol (**S-79**) em CH₂Cl₂ seco sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente (Esquema 48).



Esquema 48: Determinação da relação enantiomérica do diol **S-79**.

Ácido (*R*)-(-)- α -metoxifenilacético foi então adicionado e a mistura foi agitada por 12 h à temperatura ambiente até completo consumo do material de partida e formação do éster correspondente. A reação foi então concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica (40% AcOEt em hexano) para dar o éster **81** como um sólido branco amorfo.

O excesso enantiomérico (80% ee) foi determinado por RMN ^1H tendo como referência a integração do pico da metila do centro quaternário a 1,19 ppm (minor.) e 1,16 ppm (major.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -87,1$ (c 0,01, CHCl_3) (Figura 13).

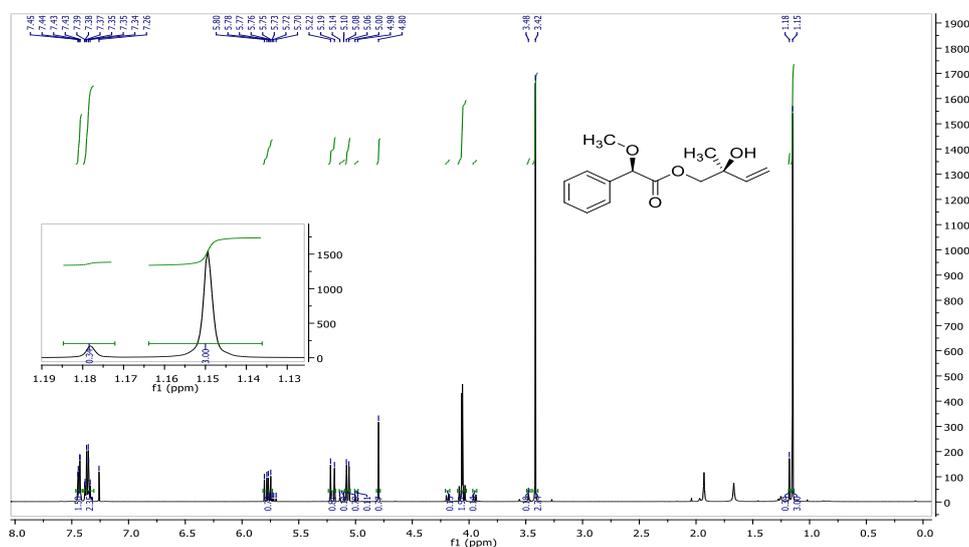


Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto **81** com ampliação da zona de 1,11 ppm- 1,22 ppm e integração dos picos.

Esta reação foi realizada utilizando-se os dióis **S-79** e o diol racêmico (Figuras A38, A39, A40, A41, A42 – pg. 115-117). Nos espectros de RMN ^1H do composto racêmico, pode-se visualizar claramente quase todos os sinais

com diferentes deslocamentos (Figura 14). Ampliou-se uma zona onde integraram-se os sinais e determinou-se a relação de área. Neste caso, tomamos como referência os picos em 1,15 ppm (s, 3H, major.) e 1,18 ppm (s, 3H, minor.), referentes à metila ligada ao centro quaternário.

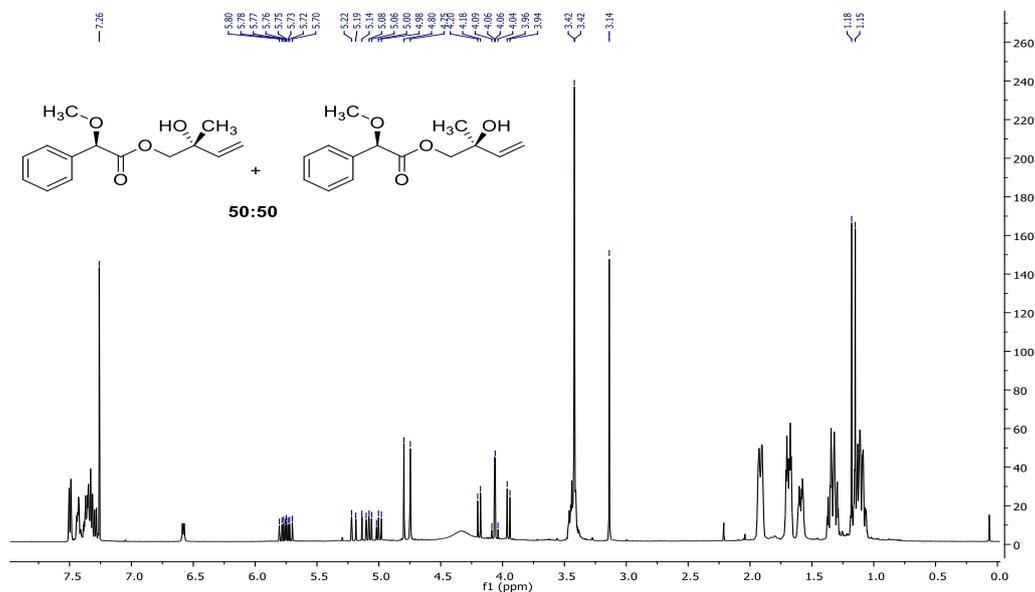
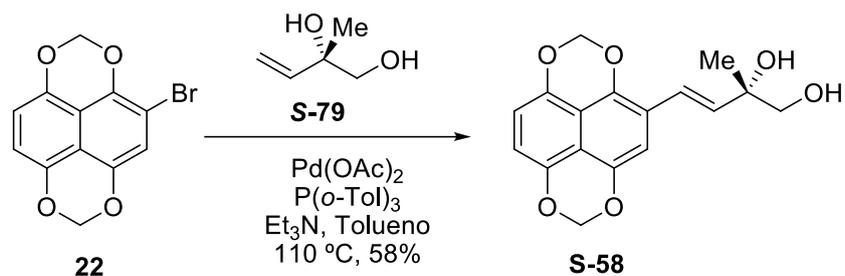


Figura 14: Espectro bruto de RMN ^1H da mistura racêmica dos derivados (R-S)-81 e (R-R)-81.

4.2.8. Síntese do composto S-58.

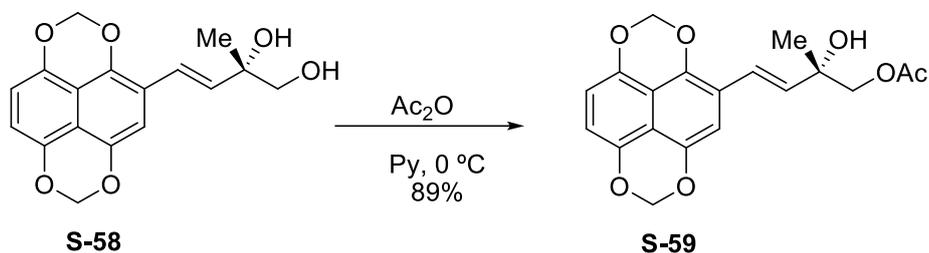
Realizou-se a reação de acoplamento do brometo **22** com o diol quiral **S-79** utilizando-se as mesmas condições aplicadas ao diol racêmico **79**, após purificação por coluna cromatográfica de sílica, obteve-se um óleo claro em 58% de rendimento, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14,7$ ($c = 0,01$, CHCl_3). (Esquema 49). Realizou-se análise espectroscópica de RMN (Figuras A48, A49, A50, A51, A52 – pg. 120-122) que coincidiu com os dados do composto racêmico. Todas as etapas posteriores (acetilação e eletro-oxidação), anteriormente aplicadas à rota racêmica foram repetidas.



Esquema 49: Obtenção do composto quiral **S-58**.

4.2.9. Síntese do composto **S-59**

Partindo-se do composto quiral **S-58**, protegeu-se o álcool primário com anidrido acético em piridina, conforme procedimento usado para obtenção do composto racêmico **59** e após purificação por coluna cromatográfica, obteve-se o composto **S-59** em 89% de rendimento como um sólido amorfo bordô claro. (p.f. 128 °C) $[\alpha]_D^{20} = -16,3$ ($c = 0,01$, CHCl_3). (Esquema 50). Os dados espectroscópicos de RMN (Figuras A53, A54, A55, A56, A57 – pg. 123-125) coincidem com os do composto racêmico.



Esquema 44: Obtenção do composto quiral **S-59**.

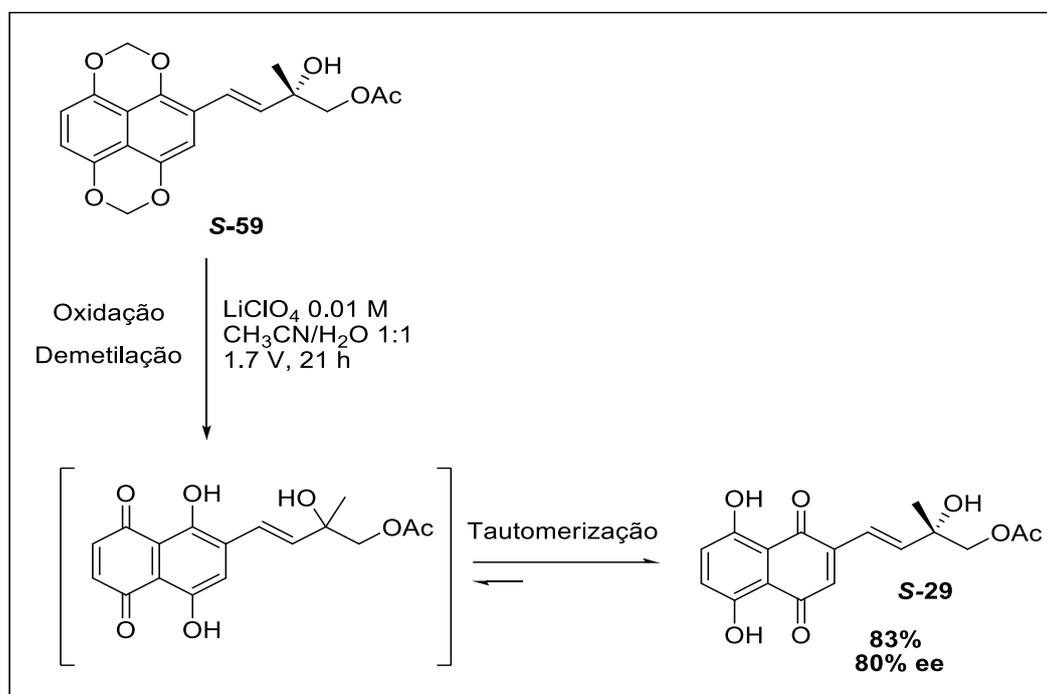
4.2.10. Síntese do composto **S-29**

Como etapa final da síntese, faltou demetilar e oxidar à quinona correspondente. Aplicou-se o mesmo procedimento de eletro-oxidação que foi usado para obtenção do composto **29** (Esquema 51).

O composto quiral (3*E*)-2-hidroxi-2-metil-4-(1,8;4,5-bis(metilenodioxo)-2-naftil)but-3-enil acetato (**S-59**) (20,0 mg, 0,056 mmol) e perclorato de lítio (167,1 mg, 1,57 mmol) em 15,7 mL de 50% acetonitrila aquosa foi introduzida em atmosfera de argônio numa célula eletrolítica com eletrodos de grafite.

Após ser eletrolizada durante 20 h a um potencial de 1,71 V removeu-se o solvente sob pressão reduzida a 45 °C até um volume de 5 mL e a solução resultante foi extraída com clorofórmio (6 x 10 mL). Após extração e secagem o solvente foi removido e obtida uma massa pastosa que foi purificada por coluna cromatográfica com Sefadex LH-20, como fase estacionária, eluindo com 60% de acetonitrila em água para dar a naftotectona como um sólido vermelho amorfo (15,0 mg, 83% rendimento), R_f 0,25 (60% acetonitrila em água), $[\alpha]^{20}_D = -91.3$ (c 0,004, CHCl_3).

A purificação deve ser feita de forma rápida, e de preferência evitando a incidência de luz. Os dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles previamente divulgados para o produto.⁷ (Figuras A58, A59 – pg. 125-126)



Esquema 45: Obtenção da naftotectona **S-29**.

4.3. ENSAIOS BIOLÓGICOS

Foram realizados estudos preliminares com testes de viabilidade celular pela técnica de Exclusão por Azul de Tripán.⁷⁷ Esse estudo foi realizado no Departamento de Bioquímica da Universidade de Cádiz (Espanha), pelo grupo do Prof. Manuel Valdivia.

⁷⁷ Freshney, R. I., *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique* – John Wiley & Sons – 5ª Edição, 2005, p. 361.

Inicialmente, foram realizados testes *in vitro* em células tumorais HeLa e a seguir contra outras três linhagens de células tumorais: (IGROV-1 – ovário, SK-MEL-28 – pele e PANC-1- pâncreas). As células controle foram tratadas com o solvente DMSO, usado para solubilizar as amostras testes, tripsinadas, coloridas com azul de tripan e contadas com um contador de células, absorvância medida em 610 nm. As células sobreviventes foram expressas como porcentagem de células viáveis pelo número de células totais. Todas as medidas foram feitas em triplicata.

Foram testados 3 compostos diferentes), dois deles racêmicos e um quiral, com o intuito de se fazer uma avaliação a respeito da relação estrutura-atividade (Figura 15). Os compostos **58** e **59** apresentam diferença estrutural na cadeia lateral, o primeiro apresenta dois grupos hidroxila livres enquanto o segundo apresenta uma das hidroxilas acetilada. O composto **S-29** é a S-Naftotectona, que apresenta a naftoquinona livre e a cadeia lateral possui uma hidroxila livre e outra acetilada.

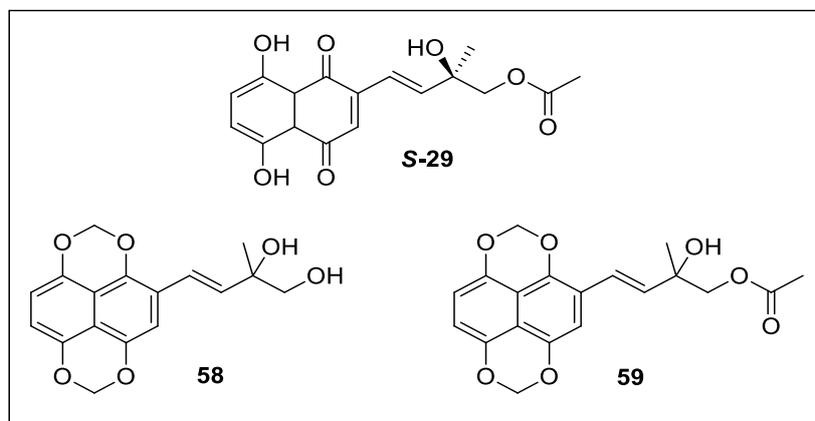


Figura 15: Estrutura dos compostos usados nos testes de citotoxicidade.

Esses compostos foram escolhidos em função da disponibilidade de amostra. Com relação à estrutura, pretendia-se determinar se a cadeia lateral tem maior influência na atividade do que o núcleo naftazarina, por isso utilizou-se dois compostos racêmicos com diferentes cadeias laterais e mesmo núcleo naftazarina. E por outro lado, mantendo-se a cadeia lateral e variando-se o núcleo naftalênico.

Inicialmente os três compostos foram testados a uma concentração de 100 μ M por 24 h em células HeLa (Figura 16) e (Tabela 6) em um screening geral.

As células HeLa⁷⁸ são um tipo de célula considerada imortal, no sentido de que podem ser multiplicadas em uma placa de cultura de células de laboratório ilimitado número de vezes, quando em condições adequadas. Esta é a linhagem celular humana mais antiga e mais utilizada. Foi derivada de células obtidas de um câncer cervical coletadas de Henrietta Lacks, levando assim as iniciais do seu nome. Descobriu-se que a linhagem celular era extremamente durável e prolífica, por isso seu uso em pesquisa. Existem muitas cepas de células HeLa, porém todas são descendentes das mesmas células tumorais retiradas da senhora Lacks.

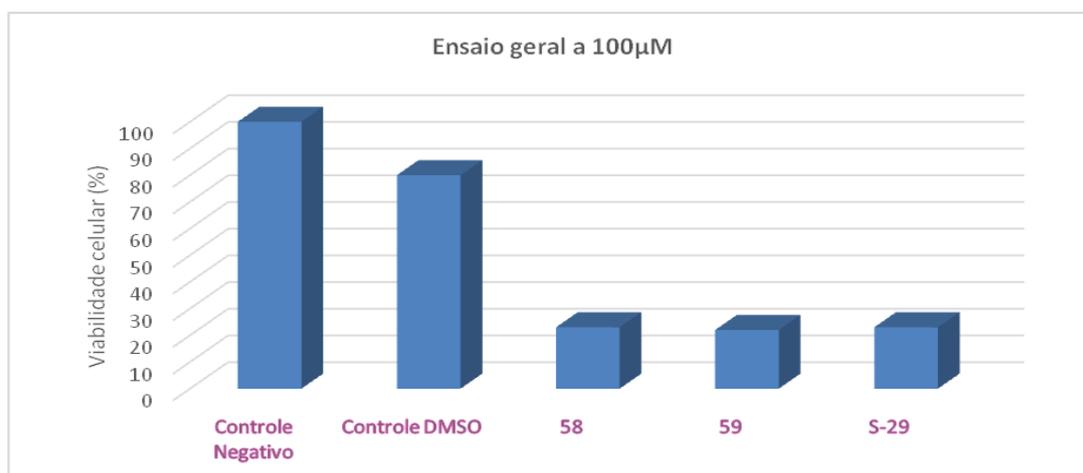


Figura 16: Resultados de viabilidade dos compostos **58**, **59** e **S-29** na concentração de 100 μ M em células HeLa.

Tabela 6: Porcentagens de viabilidade a 100 μ M em células HeLa.

Produto [100 μ M]	Viabilidade (%)
Controle Negativo	100
Controle DMSO	80
58	23
59	22
S-29	23

⁷⁸ Wikipedia: a enciclopédia livre. Disponível em: < <https://pt.wikipedia.org/wiki/HeLa>>

Os dados mostram que na dosagem de 100 μM os três compostos reduzem a viabilidade de forma significativa. A partir do resultado deste primeiro ensaio, realizou-se um segundo no qual foi feita a avaliação de viabilidade em células HeLa de cada um dos compostos **58**, **59** e **S-29**, em cinco concentrações diferentes (10, 25, 50, 75 e 100 μM) durante 24 h. Os resultados são apresentados nas Figuras 17, 18 e 19 e Tabelas 7, 8 e 9.

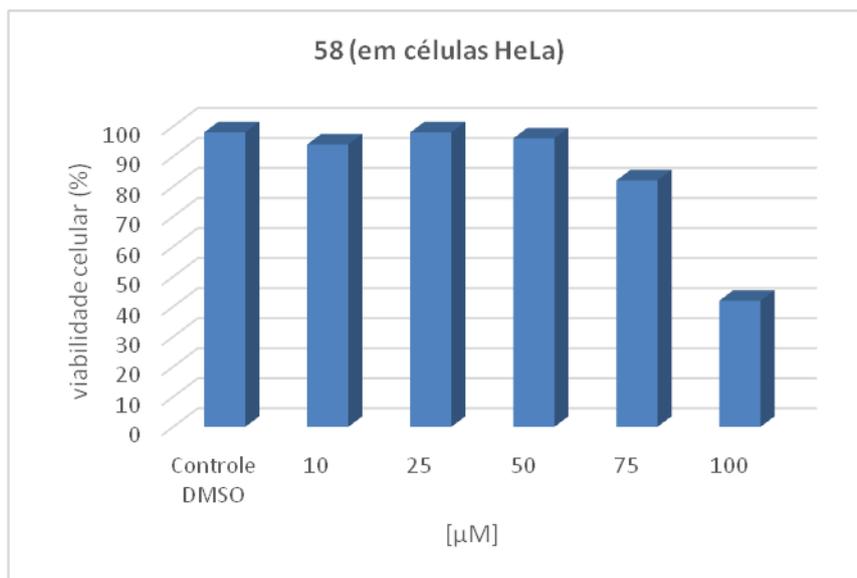


Figura 17: Resultados de viabilidade do composto **58** em células HeLa.

Tabela 7: Porcentagens de viabilidade do composto **58** em células HeLa.

Produto 58 [μM]	Viabilidade (%)
Controle DMSO	98
10	94
25	98
50	96
75	82
100	42

Pelos dados obtidos, pode-se verificar que o composto **58** só reduz a viabilidade a partir do intervalo de concentração de 75-100 μM , em concentrações mais baixas comporta-se como o controle DMSO.

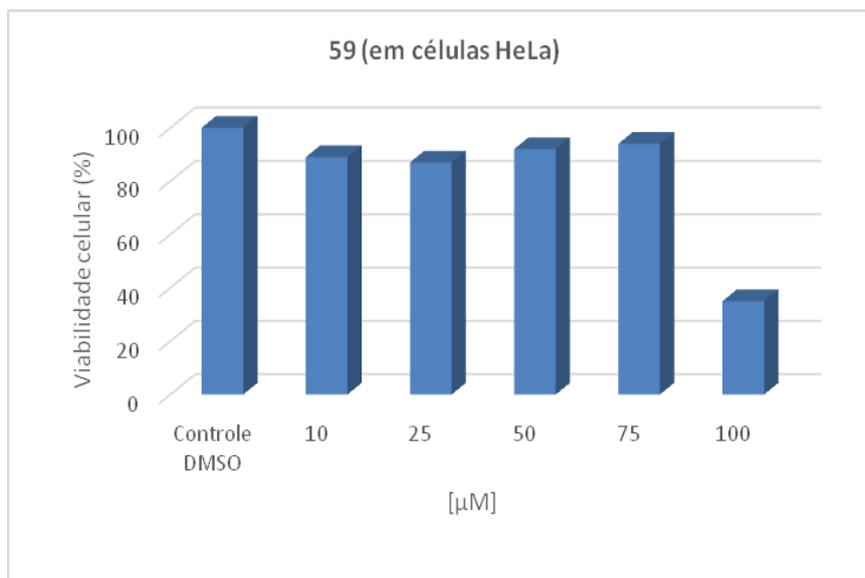


Figura 18: Resultados de viabilidade do composto **59** em células HeLa.

Tabela 8: Porcentagens de viabilidade do composto **59** em células HeLa.

Produto 59 [µM]	Viabilidade (%)
Controle DMSO	100
10	89
25	87
50	92
75	94
100	35

O composto **59** apresentou uma leve redução da viabilidade a baixas concentrações, seguido de aumento em concentrações intermediárias e grande redução de viabilidade no intervalo de concentração de 75-100 µM.

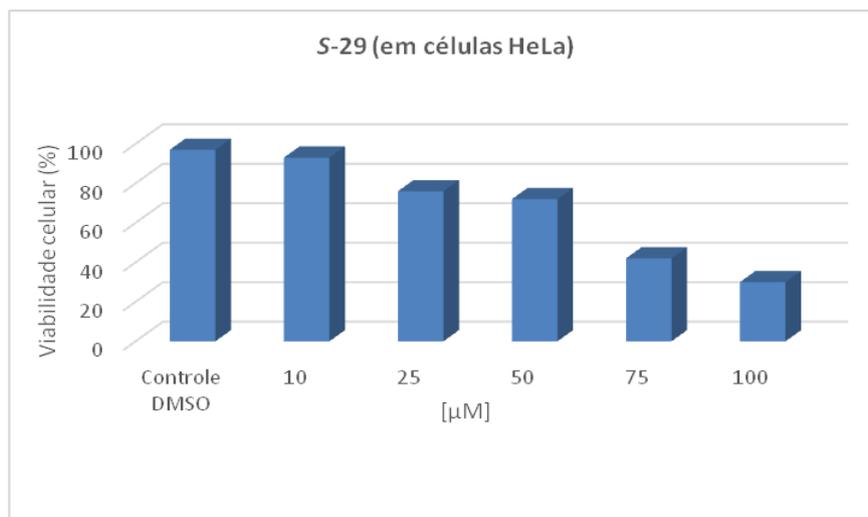


Figura 19: Resultados de viabilidade do composto **S-29** em células HeLa.

Tabela 9: Porcentagens de viabilidade do composto **S-29** em células HeLa.

Produto S-29 [μM]	Viabilidade (%)
Controle DMSO	97
10	93
25	76
50	72
75	42
100	30

O composto **S-29** apresentou leve redução da viabilidade em concentrações intermediárias e grande redução da viabilidade a partir da concentração de 75 μM.

Dos três compostos testados com células HeLa, o composto **S-29** foi o que apresentou melhor perfil de atividade. Com estes dados em mãos, prosseguiu-se com os ensaios com as demais 3 linhagens celulares empregando o mesmo procedimento, nas 5 concentrações iniciais. Os ensaios foram realizados por um período de 24 h, com exceção de uma linhagem celular (pâncreas), que foi mantida por 48 h, sendo feitas as medidas de viabilidade com 24 h e 48 h. Os resultados são apresentados nas Figuras 20, 21, 22 e 23 e Tabelas 10, 11 e 12.

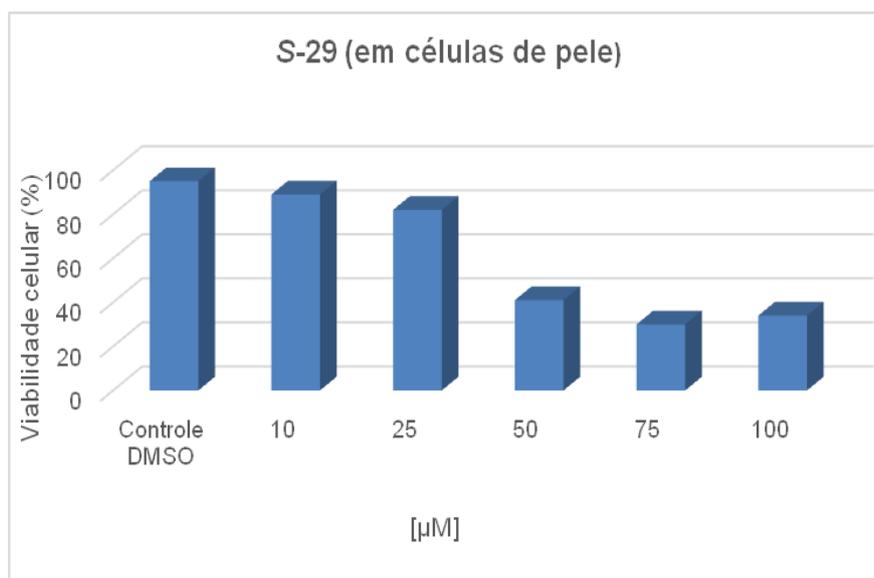


Figura 19: Resultados de viabilidade do composto **S-29** em células tumorais de pele.

Tabela 10: Porcentagens de viabilidade do composto **S-29** em células tumorais de pele.

Produto S-29 [μM]	Viabilidade (%)
Controle DMSO	95
10	89
25	82
50	41
75	30
100	34

Neste ensaio, pode-se ver uma grande redução da viabilidade na concentração de 50 μM, sofrendo uma crescente redução em concentrações maiores até estabilizar-se.

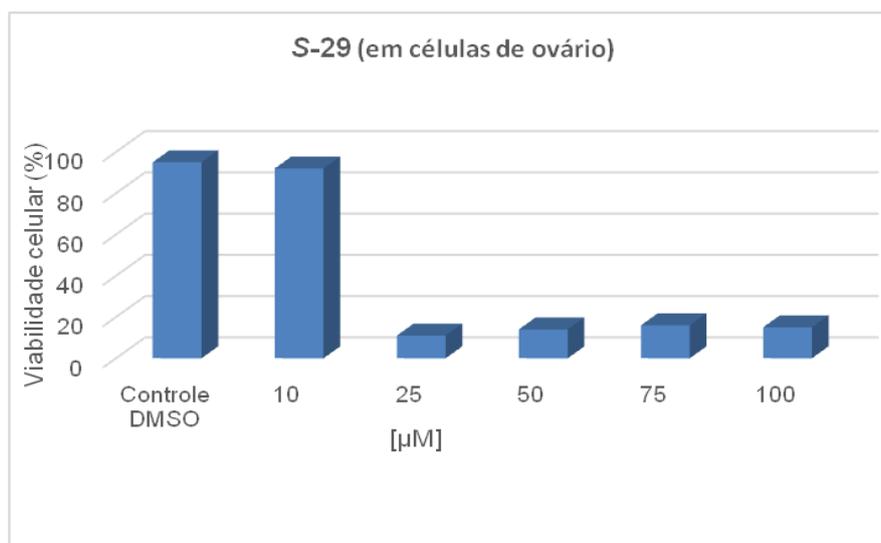


Figura 20. Resultados de viabilidade do composto **S-29** em células tumorais de ovário.

Tabela 11: Porcentagem de viabilidade do composto **S-29** em células tumorais de ovário.

Produto S-29 [μM]	Viabilidade (%)
Controle DMSO	95
10	92
25	11
50	14
75	16
100	15

Este experimento mostrou uma excelente atividade para o composto **S-29**, que se manteve praticamente constante desde a concentração de 25 μM até a concentração máxima testada, com inibição de 80%.

O último experimento foi com células tumorais de pâncreas. Nesse caso, foram feitas as medidas de viabilidade em 24 h e em 48 h. Verificou-se uma mudança drástica nos índices de viabilidade referentes às concentrações de 50, 75 e 100 μM em um intervalo de 24 h.

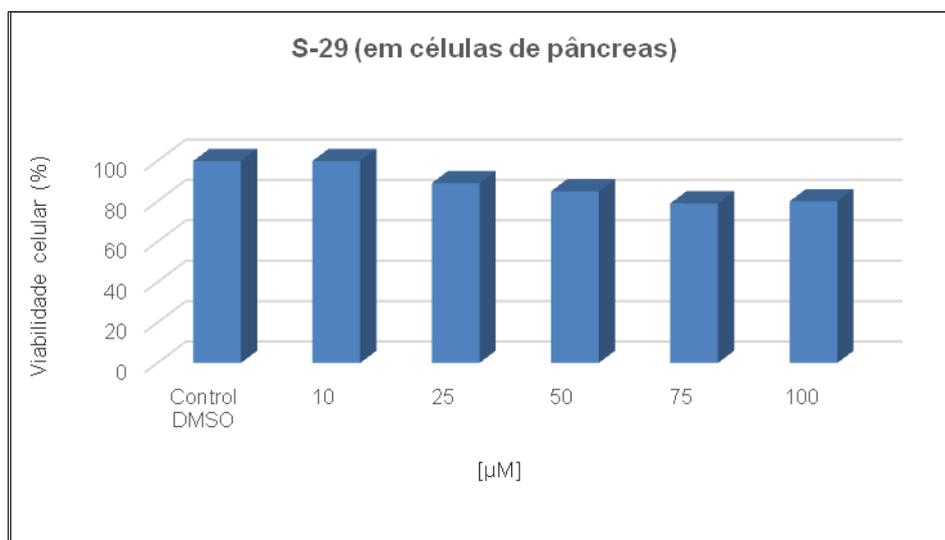


Figura 21: Resultados de viabilidade do composto **S-29** em células tumorais de pâncreas no período de 24 h.

Tabela 12: Porcentagem de viabilidade do composto **S-29** em células tumorais de pâncreas no período de 24 h.

Produto S-29 [μM]	Viabilidade (%)
Controle DMSO	100
10	100
25	89
50	85
75	79
100	80

Observou-se uma leve redução da viabilidade no período de 24 h nas concentrações de 25 a 100 μM. Quando o experimento foi mantido por 48 h esses valores mudaram drasticamente, sofrendo uma redução significativa da viabilidade a partir de 50 μM e alcançando valores de inibição próximos a 80%. Esse fato pode dever-se, entre outros fatores, a que o ciclo celular das células pancreáticas seja mais longo do que o das outras células estudadas.

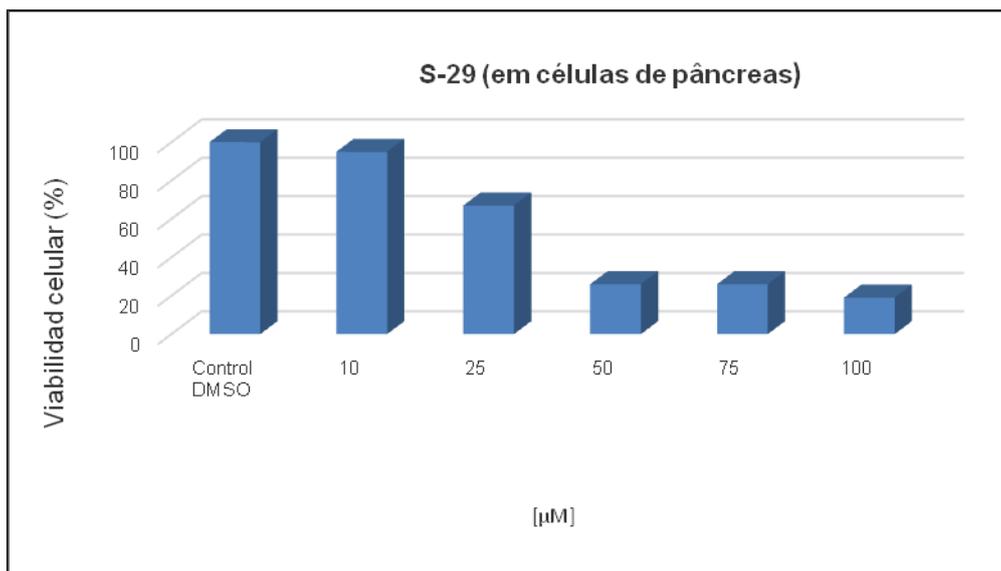


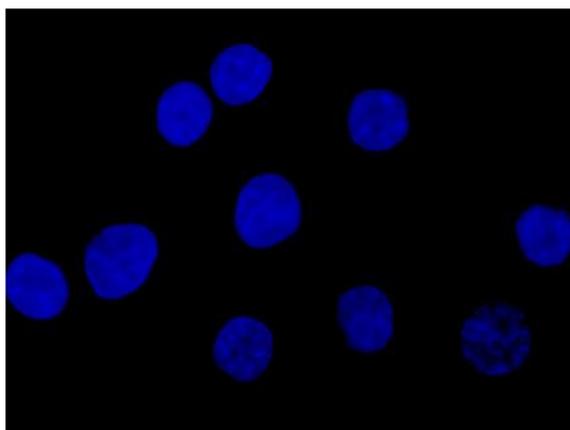
Figura 22. Resultados de viabilidade do composto **S-29** em células tumorais de pâncreas no período de 48 h.

Tabela 13. Porcentagem de viabilidade do composto **S-29** em células tumorais de pâncreas no período de 48 h.

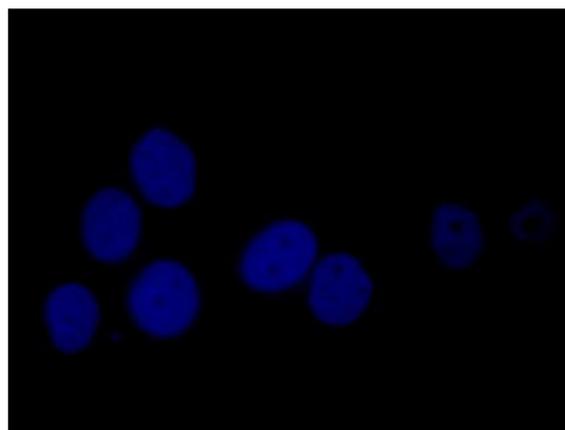
Produto S-29 [µM]	Viabilidade (%)
Controle DMSO	100
10	95
25	67
50	26
75	26
100	19

Por exame de fluorescência, foram observadas alterações morfológicas nas células pancreáticas tratadas com o composto **S-29**, com redução da cromatina nos núcleos, enquanto que as células do controle mantiveram a forma inicial (Figuras 24 e 25). Esse efeito foi mais pronunciado e melhor visualizado na concentração de 100 µg/mL, quando exposto por 48 h, indicando um processo de apoptose. Esse efeito pode-se supor que ocorra com as demais linhas celulares.

24 h



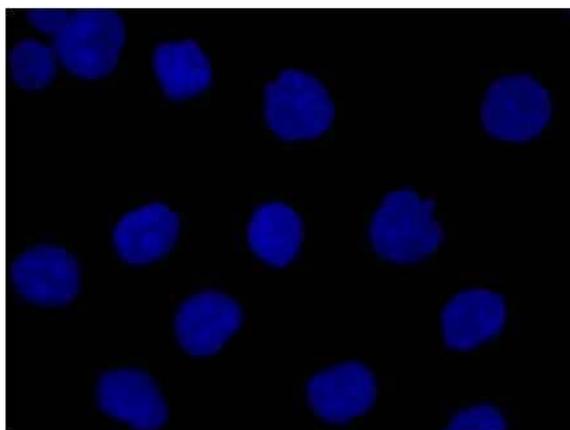
CONTROL DMSO



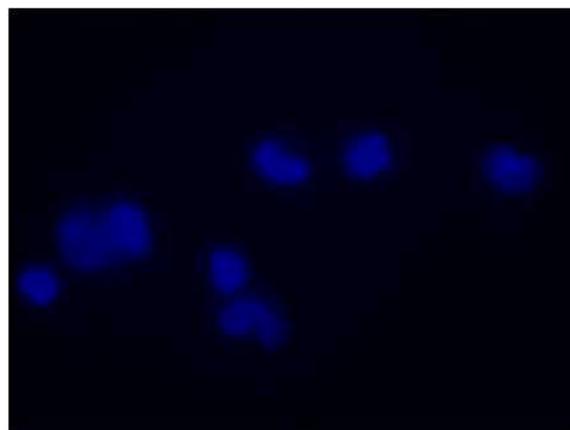
S-29 100 µg/mL

Figura 23: Mudanças morfológicas da célula tumoral de pâncreas tratadas com o composto **S-29** na concentração de 100 µM por 24 h, comparativa ao controle DMSO.

48 h



CONTROLE DMSO



S-29 100 µg/mL

Figura 24: Mudanças morfológicas da célula tumoral de pâncreas tratadas com o composto **S-29** na concentração de 100 µM por 48 h, comparativa ao controle DMSO.

Neste estudo preliminar, pôde-se observar que a 100 µM os três compostos apresentam efeito citotóxico, independentemente da estrutura molecular.

Sobre as linhas celulares testadas, a (S)-naftotectona (**S-29**) teve excelente atividade, a baixas concentrações, sobre ovário, seguido de pele e, num período de 48 h, manifestou visível processo de apoptose em células de pâncreas.

Observando-se os dados apresentados, verificou-se que o composto que apresentou melhor e maior atividade antitumoral foi a (S)-naftotectona. Embora não seja o isômero natural extraído da *Tectona grandis*, sua atividade *in vitro* é muito interessante.

Ainda não se pôde determinar o mecanismo de ação, mas estudos estão sendo realizados para tentar esclarecê-lo. Os resultados obtidos são muito promissores e a avaliação em outras diferentes linhagens celulares não está descartada.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A (\pm) naftotectona **29** foi sintetizada, considerando uma rota parcialmente convergente, em sete etapas, em 21,9% de rendimento global.

A síntese total enantiosseletiva do (3'S)(1'E)-naftotectona (**S-29**) foi realizada em 5 etapas, a partir da leuconaftazarina, com um rendimento global de 36% e excesso enantiomérico de 80%.

O núcleo naftoquinona foi eficientemente obtido em um único passo (reação one-pot) pelo método de desmetilação e eletro-oxidação anódica.

Devido à dificuldade de aquisição comercial do reagente de Trost de configuração (S-S), não pudemos realizar a síntese do produto natural.

A metodologia desenvolvida por meio da reação de Heck permitiu-nos obter o composto desejado em elevado rendimento e em menos etapas do que as demais sínteses descritas, até o momento, para a mesma molécula.

O estudo da citotoxicidade da (3'S) (1'E)-naftotectona (**S-29**) e de dois compostos racêmicos **58** e **59**, por meio de estudos preliminares de viabilidade em células tumorais (HeLa, IGROV-1 – ovário, SK-MEL-28 – pele e PANC-1- pâncreas), indicaram uma promissora atividade biológica do composto quiral, necessitando-se mais ensaios e maior aprofundamento no estudo do mecanismo de ação.

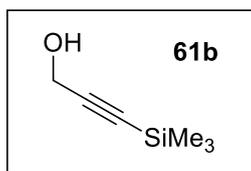
6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Materiais e equipamentos

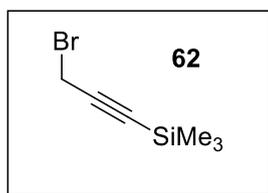
Os reagentes e solventes foram obtidos de fontes comerciais em grau Analítico ou foram purificados por procedimentos padrões, prévios ao uso. Os compostos foram analisados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) e Carbono 13 (RMN de ^{13}C) e espectroscopia na região do infravermelho (IV). Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetros Agilent INOVA-400 e Agilent INOVA-500, utilizando-se TMS como referência interna e clorofórmio-d (CDCl_3) e dimetilsulfóxido-d6 (DMSO-d_6) como solventes. Os valores de deslocamentos químicos foram referidos em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS ou aos sinais dos solventes, e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os padrões de multiplicidade utilizados foram: s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, m = multiplete, dd = duplo duplete, q = quarteto. O monitoramento das reações foi realizado através da cromatografia de camada delgada. Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR 1000 Mattson. Colunas cromatográficas foram realizadas em sílica gel (35-75 mesh) ou sephadex LH-20.

Os ensaios biológicos foram realizados em instalações adequadas e, a medida de viabilidade foi realizada em um contador de células TC20 Bio-Rad e o estudo morfológico foi realizado em um microscópio de fluorescência.

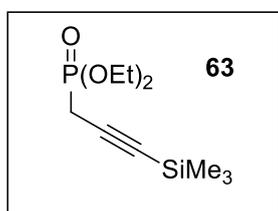
6.2. Procedimentos sintéticos:



3-(Trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (61b): Preparado a partir do álcool propargílico (1,42 g, 25,0 mmol), seguindo o procedimento descrito na literatura.⁵² Obteve-se como um líquido claro que foi purificado por destilação em um destilador de Kugelrohr (p.e. 86-88 °C/ 94,7 mmHg) com 68% de rendimento. (2,18 g). **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,26 (s, 2H), 0,14 (s, 9H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ 103,9, 90,4, 51,3, 0,3. **Figura A1 e Figura A2**, pág. 97.

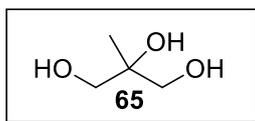


(3-Bromoprop-1-in-1-il)trimetilsilano (62): Preparado a partir do 3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ol (**61b**) (1,36 g, 10,64 mmol) seguindo o procedimento descrito na literatura.⁵³ Líquido claro purificado por destilação de Kugelrohr (p.e. 90-94 °C/96,5 mmHg) em 61% de rendimento (1,24 g). **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,89 (s, 2H), 0,16 (s, 9H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ 99,9, 92,2, 14,6, -0,4. **Figura A3 e Figura A4**, pág. 98.

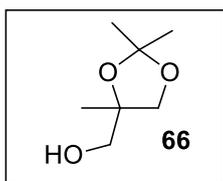


Dietil(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)fosfonato (63): Preparado a partir do (3-bromoprop-1-in-1-il)trimetilsilano (**62**) (1,20 g, 6,29 mmol) em refluxo por uma hora com trietilfosfito (1,04 g, 6,29 mmol) e a seguir destilado.⁵⁴ Obtido como um líquido claro por destilação em Kugelrohr (p.e.186-188 °C/ 94,1 mmHg) em rendimento de 70% (1,09 g). **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,12-4,20 (m, 4H), 2,81 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 1,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 6H), 0,12 (s, 9H). **RMN ¹³C**

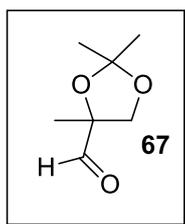
(CDCl₃, 100 MHz) δ 95,7, 87,9, 63,0, 19,2 (d, *J* = 144,0 Hz), 16,3, -0,3. **Figura A5 e Figura A6**, pág. 99.



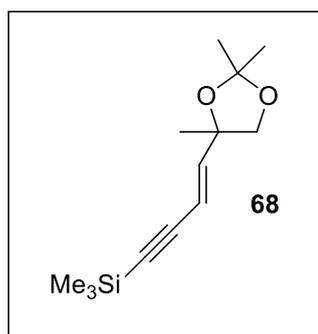
2-Metilpropano-1,2,3-triol (65): Preparado a partir do 2-metil-2-propen-1-ol (5,00 g, 69,34 mmol) seguindo o procedimento descrito por Barner *et al.*⁵⁵ Após esfriar, a mistura foi filtrada em um leito de celite básica e o filtrado foi passado em uma coluna Dowex 1-X4, previamente ativada com HCl 0,1 M, e eluída com água destilada. O triol foi obtido com 70% de rendimento (5,14 g) como um líquido viscoso, após concentração do solvente e secagem a vácuo (empregando tolueno como azeótropo). **RMN ¹H** (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3,21 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,18 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 0,097 (s, 3H). **RMN ¹³C** (DMSO-d₆ 100 MHz) δ 72,2, 66,2, 21,6. **Figura A7 e Figura A8**, pág. 100.



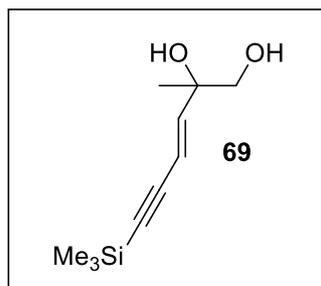
(2,2,4-Trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (66): Preparado a partir do 2-metilpropano-1,2,3-triol (**65**) (1,27 g, 8,94 mmol), seguindo o procedimento descrito na literatura.⁵⁵ Foi obtido como um óleo amarelo após purificação por destilação (p.e.156-160 °C/95 mmHg), em 75% de rendimento (0,98 g). **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,95 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H) 3,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,15 (sl, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ 109,6, 81,3, 71,0, 66,9, 27,1, 26,9, 22,3. **Figura A9 e Figura A10**, pág. 101.



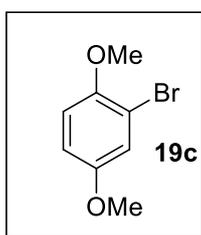
2,2,4-Trimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldeído (67): Preparado a partir do (2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (**66**) (2,72 g, 18,63 mmol), seguindo o procedimento descrito na literatura.⁵⁶ Foi obtido como um óleo amarelo após purificação por destilação (p.e. 82-84 °C/94,5 mmHg), em 58% de rendimento (1,55 g). Composto volátil. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,61 (s, 1H) 4,23 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ 202,2, 111,2, 84,6, 70,8, 26,8, 26,4, 19,3. **Figura A11 e Figura A12**, pág. 102.



(E)-Trimetil(4-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)but-3-en-1-il)silano (68): Preparado a partir do dietil(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)fosfonato (**63**) (0,814 g, 3,28 mmol) e do 2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldeído (**67**) (0,24 g, 1,64 mmol) seguindo o procedimento descrito na literatura.⁵⁷ Forneceu o acetnídeo, como um óleo amarelo escuro, mistura de isômeros *E:Z* (82:18). Após purificação por coluna cromatográfica, obteve-se um óleo amarelo claro, em 49% de rendimento do isômero (*E*). **RMN ¹H** (CDCl₃) **Isômero E:** δ 6,23 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,17 (s, 9H); **Isômero Z:** 6,22 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 0,17 (s, 9H). **RMN ¹³C** (CDCl₃) **Isômero E:** δ 147,2, 110,1, 108,9, 103,1, 95,4, 80,4, 74,2, 27,0, 26,5, 25,2, 0,1. Isômero *E*: **Figura A13 e Figura A14**, pág. 103.

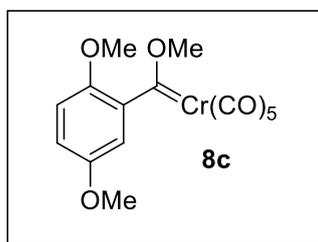


(E)-2-Metil-6-(trimetisilil)hex-3-en-5-ino-1,2-diol (69): Preparado a partir do (E)-trimetil(4-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)but-3-em-1-in-1-il)silano (**68**) (0,38 g, 1,61 mmol), seguindo um procedimento modificado.¹⁷ Em um frasco com tampa, o acetônio foi tratado com resina Amberlite IR120, (0,30 g) previamente ativada (mantida em repouso numa solução de HCl 1M), sob agitação mecânica em metanol (5 mL), a uma frequência média 25 agitações/min. à t.a. durante 40 h. Seguiu-se por cromatografia de camada delgada. Ao consumo total do material de partida, filtrou-se a solução e lavou-se a resina com metanol (3 x 5 mL). Reuniu-se o filtrado e concentrou-se em rotaevaporador. Obteve-se um óleo rosado em rendimento quantitativo em alto grau de pureza, sem necessidade de purificação. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6,20 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 8,0 HZ, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,18 (s, 9H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 147,5, 110,0, 102,9, 95,7, 73,5, 69,4, 23,9, -0,1. **Figuras A15, A16, A17, A18 e A19**, pág. 104-106.



2-Bromo-1,4-dimetoxibenzeno (19c): Preparado a partir do 1,4-dimetoxibenzeno 5,52g, 40 mmol), ácido acético (27,6 mL) e bromo (2,2 mL), seguindo o procedimento descrito na literatura.⁵⁹ Obteve-se um óleo rosado, que cristaliza a um sólido branco. Purificou-se por coluna cromatográfica de gel de sílica, utilizando-se uma solução de acetato de etila/hexano (1:9).

Rendimento de 89% (7,72 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10-7,08 (m, 1H), 6,83-6,80 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 153,9, 150,2, 118,9, 113,6, 112,8, 111,8, 56,7, 55,8. **Figura A20 e Figura A21**, pág. 106-107.



2,5-(dimetoxi)fenil-metoxi-metileno pentacarbonil cromo (8c):

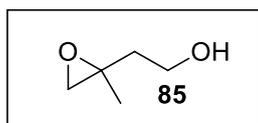
Procedimento A:

A uma solução de 2-bromo-1,4-dimetoxibenzeno (**19c**) (4,74 g, 21,83 mmol) em Et₂O (20 mL), a 0 °C, sob atmosfera de Ar, se adicionou *n*-BuLi 2,5 M (6,98 mL, 17,46 mmol). Após 30 min. verteu-se essa solução, via cânula, a uma solução de Cr(CO)₆ (3,84 g, 17,46 mmol) em Et₂O (77 mL). Após 30min., adicionou-se, gota a gota, CF₃SO₂OCH₃ (2,47 mL, 21,83 mmol) e manteve-se em agitação por 45min. A seguir, adicionou-se uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ (60 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com H₂O e NaCl saturada, seca com Na₂SO₄ e concentrada à pressão reduzida. Obteve-se um óleo vermelho escuro, espesso, mistura de dois carbenos, que foi submetido a purificação por coluna cromatográfica de gel de sílica, em uma mistura de eluentes CH₂Cl₂/hex. (1:3) e mantido à baixa temperatura. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,80 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,88 (s, 3H, *o*- OMe produto secundário), 4,16 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

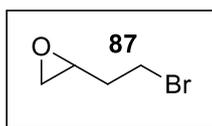
Procedimento B:⁶⁴

Em um balão previamente flambado, sob N₂, adicionou-se o 2-bromo-1,4-dimetoxibenzeno (**19c**) (0,434 g, 2,0 mmol), dissolvido em THF (6,6 mL) e baixou-se a temperatura a -78 °C. Adicionou-se, gota a gota, *n*-BuLi 2,5 M (0,8 mL, 2,0 mmol) e manteve-se em agitação por 30 min. Deixou-se alcançar 0 °C e agitou-se por 10 min. A seguir, adicionou-se Cr(CO)₆ (0,44g, 2,0 mmol) e manteve-se em agitação à temperatura ambiente por 40 min. Concentrou-se o solvente a vácuo e adicionou-se CH₂Cl₂ seco (6,6 mL). Adicionou-se o

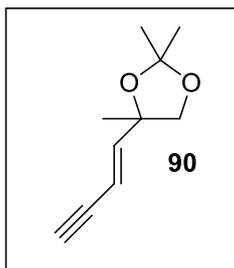
triflato de metila (0,23 mL, 2,0 mmol) e manteve-se em agitação por 30min. A mistura de reação foi concentrada à pressão reduzida e obteve-se uma massa vermelho-alaranjada, mistura próximo a 10:1 de **8c** e o produto *orto* metoxilado, que foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica usando-se uma mistura de AcOEt/hex. (1:4) como eluente. Separou-se uma fração majoritária de **8c**. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6,82 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,77 (s, 6H). **Figura A22**, pág. 107.



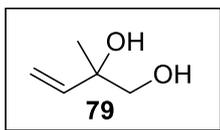
2-(2-Metiloxiran-2-il)etanol (85): Preparado a partir do álcool 3-metil-3-buten-1-ol (0,26g, 3,0 mmol), ácido *meta*-cloroperbenzóico (1,03 g, 6 mmol) em CH₂Cl₂ (42 mL), seguindo o procedimento descrito na literatura.⁶⁹ Obteve-se um óleo amarelo claro, volátil, em 40% de rendimento. Não foi purificado. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,76-3,66 (m, 2H), 2,79 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,62 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,18 (sl, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,36 (s, 3H).



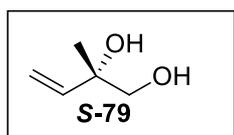
2-(2-Bromoetil)oxirana (87): Preparado a partir do 4-bromo-1-buteno (1,0 g, 7,40 mmol), ácido *meta*-cloroperbenzóico (5,11g, 29,6 mmol) em CH₂Cl₂ (40 mL), seguindo o procedimento descrito na literatura.⁶⁹ Foi purificado por destilação (80-87 °C). Obteve-se um óleo incolor com 70% de rendimento. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 3,49 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J'* = 4,0 Hz, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,81 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J'* = 4,0 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J'* = 4,0 Hz, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 50,7, 47,0, 35,7, 28,9. **Figuras A23 e A24**, pág. 108.



(E)-4-(But-1-en-3-in-1-il)-2,2,4-trimetil-1,3-dioxolano (90): Preparado seguindo o mesmo procedimento descrito na literatura.⁷¹ Partiu-se do (*E*)-trimetil(4-(2,2,4-trimetil-1,3-dioxolan-4-il)but-3-en-1-in-1-il)silano (**68**) (0,36 g, 1,5 mmol), TBAF (0,40 g, 1,5 mmol), ácido acético (0,051 mL, 0,9 mmol) em THF. Após purificação por coluna cromatográfica de gel de sílica, usando-se uma mistura de AcOEt/hex. (1:9) obteve-se um óleo amarelo claro em 86% (0,214g) de rendimento. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,27(d, *J* = 16,0 Hz, 1H, HCHC (*E*), 5,77 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, HCHC (*E*), 5,45 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, (*Z*), 4,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, (*Z*), 4,0 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, (*Z*), 3,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, (*E*), 3,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, (*E*), 1,42 (s, 3H, (*E*), 1,39 (s, 3H, (*E*), 1,35 (s, 3H, (*E*). **Figura A25**, pág. 109.

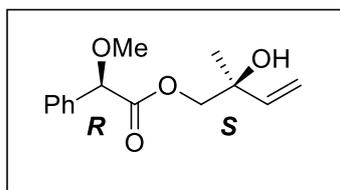


2-Metilbut-3-ene-1,2-diol (79): Preparado seguindo o mesmo procedimento descrito por Arnold *et al.*⁷² 2-Metilbut-3-ene-1,2-diol **4** (1,39 g, 59%) foi obtido como um óleo amarelo. **RMN ¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,88 (dd, *J* = 16,0, 10,0 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J* = 16,0, 1,2 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 10,0, 1,2 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,26 (s 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ 141,9, 114,3, 73,5, 69,6, 23,9. **Figuras A36 e A37**, pág. 114-115.



(S)-2-Metilbut-3-ene-1,2-diol (S-79)⁵⁰: Preparado seguindo o mesmo procedimento de Trost *et al.* para o isômero *R*.⁵¹ O produto bruto foi

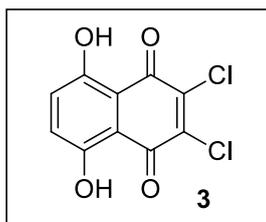
purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica (1:1) AcOEt-hexano para dar 190,0 mg (62%) do diol (**S**)-**79** como um óleo amarelo pálido, $[\alpha]_D^{25} = -4,4$ ($c = 1,5$, CHCl_3). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5,89 (dd, $J = 17,5$, 10,5 Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 17,5$, 1,5 Hz, 1H), 5,19 (dd, $J = 10,5$, 1,5 Hz, 1H), 3,51 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,10 (sl, 2H), 1,28 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) δ 141,9, 114,4, 73,5, 69,6, 23,9. **Figuras A36 e A37**, pág. 114-115.



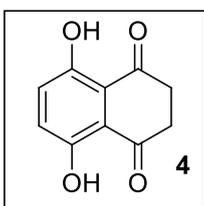
Determinação do excesso enantiomérico do diol **S-79**³³

(R)-((S)-2-Hidroxi-2-metilbut-3-enil)-2-metoxi-2-fenilacetato (81**):** *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) (21,0 mg, 0,10 mmol) em CH_2Cl_2 seco (500 μL), seguido por 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,170 mg, 0,0014 mmol) em CH_2Cl_2 seco (500 μL), foram adicionados a uma solução de (**S**)-2-metilbut-3-ene-1,2-diol (**S-79**) (7,1 mg, 0,07 mmol) em CH_2Cl_2 seco (500 μL), sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente. Ácido (*R*)-(-)- α -Metoxifenilacético (15,0 mg, 0,090 mmol) foi então adicionado e a mistura foi agitada por 12 h a temperatura ambiente até completo consumo do material de partida. A reação foi então concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica (40% AcOEt em hexano) para dar 14,8 mg (86%) do éster **81** como um sólido branco amorfo. O excesso enantiomérico (80% ee) foi determinado por RNM ^1H tendo como referência a integração do pico da metila do centro quaternário a 1,19 ppm (minor.) e 1,16 ppm (major.), $[\alpha]_D^{20} = -87,1$ (c 0,01, CHCl_3). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 500 MHz) **Isômero (R,S)** $\delta = 7,45-7,42$ (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 5,77 (dd, $J = 16,0$, 10,5 Hz, 1H, major), 5,20 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, major), 5,07 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, major), 4,07 (d, $J = 11,0$, 1H, major), 4,05 (d, $J = 11,0$, 1H, major), 3,42 (s, 3H, major), 1,93 (s, 1H, major), 1,16 (s, 3H, major); **Isômero (R,R)** $\delta = 5,72$ (dd, $J = 17,0, 10,5$ Hz, 1H, minor), 5,12 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H, minor), 4,99 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H, minor), 4,80 (s, 1 H), 4,19 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, minor),

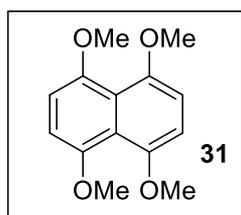
3,95 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, minor), 3,48 (s, 3H, minor), 1,97 (s, 1H, minor), 1,19 (s, 3H, minor). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 125 MHz) **Isômero (R,S)** δ 170,5, 140,8 (major), 136,1, 128,9 (major), 128,7 (major), 127,2, 114,2 (major), 82,5, 72,3, 70,9, 57,3, 24,1 (major); **Isômero (R,R)** δ 170,5, 140,6 (minor), 136,1, 128,8 (minor), 128,6 (minor), 127,2, 114,2 (minor), 82,5, 72,3, 70,9, 57,4, 24,3 (minor). **Figuras A38-A47**, pág. 115-120.



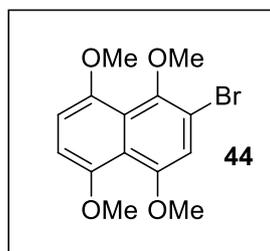
2,3-Dicloronaftazarina (3): Preparado a partir do 1,4-dimetoxibenzeno (2,50 g, 18,1 mmol) de acordo com o procedimento da literatura²⁶. Obteve-se um sólido púrpura em 89% de rendimento (4,17 g). p.f. = 198-199 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 12,33 (s, 2H), 7,32 (s, 2H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 177,3, 161,3, 143,0, 131,3, 110,6. **Figura A26**, pág. 109.



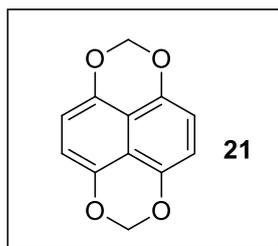
2,3-Dihidronaftazarina (4): Preparado a partir da 2,3-dicloronaftazarina (3) (2,41 g, 9,3 mmol) de acordo com o procedimento da literatura²⁶. Obteve-se um sólido rosado com 75% de rendimento (1,34 g). p.f = 148-151 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 11,93 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 3,04 (s, 4H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 201,5, 155,2, 128,5, 114,5, 36,2. **Figuras A27 e A28**, pág. 110.



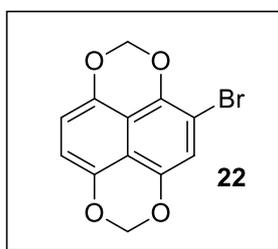
1,4,5,8-Tetrametoxinaftaleno (31): Preparado a partir da 2,3-dihidronaftazarina (**4**) (0,96 g, 5,01 mmol) de acordo ao procedimento da literatura²⁶ com 78% de rendimento (0,97 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6,84 (s, 4H), 3,89 (s, 12H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 151,1, 121,0, 108,7, 57,8. **Figuras A29 e A30**, pág. 111.



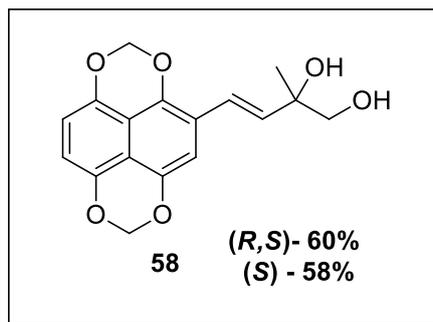
2-Bromo-1,4,5,8-tetrametoxinaftaleno (44):²⁶ NBS recristalizado (36,0 mg, 0,20 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente a uma solução agitada de 1,4,5,8-tetrametoxinaftaleno (**31**)³¹ (50,0 mg, 0,20 mmol) em CHCl₃ seco (440 μL) sob argônio, e a mistura de reação foi agitada por 24 h. A seguir, uma solução aquosa de KOH (10%, 440 μL) foi adicionada e a mistura agitada por 10 minutos, seguida por adição de CHCl₃ (15 mL) e lavado com H₂O (3 x 10 mL) e salmora. A fase orgânica foi secada com Mg₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida para dar o 2-bromo-1,4,5,8-tetrametoxinaftaleno **44** (48,0 mg, 78% rendimento). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 153,6, 151,8, 150,0, 146,9, 123,7, 117,4, 115,4, 111,7, 109,6, 108,8, 61,9, 57,8, 57,7, 57,3. **Figura A31**, pág. 112.



1,8;4,5-Bis(metilenodioxi)naftaleno (21): Preparado a partir do 2,3-dihidroxi-naftazarina (**4**) (1,92 g, 10,0 mmol) de acordo com o procedimento da literatura³¹ com 77-86% de rendimento (1,66 g a 1,86 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 6,83 (s, 4H), 5,50 (s, 4H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 144,6, 115,3, 108,8, 91,9. **Figuras A32 e A33**, pág. 112-113.



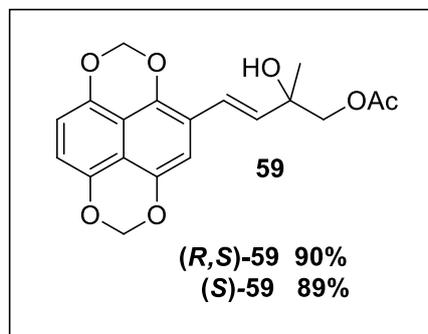
2-Bromo-1,8;4,5-bis(metilenodioxi)naftaleno (22): Preparado como descrito para o composto **44**, usando NBS recristalizada (0,53 g, 3,00 mmol) e uma solução de 1,8;4,5-bis(metilenodioxi)naftaleno **21** (0,65 g, 3,00 mmol) em CHCl₃ seco (5 mL) sob argônio. 2-Bromo-1,8;4,5-bis(metilenodioxi)naftaleno **22** foi obtido com 99% de rendimento (0,88 g). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,03 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,49 (s, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 144,7, 144,6, 143,6, 141,6, 115,3, 114,2, 112,5, 110,0, 109,3, 101,7, 92,1, 91,8. **Figuras A34 e A35**, pág. 113-114.



(2*R*-*S*)- e (2*S*)-(3*E*)-2-Metil-4-(1,8;4,5-bis(metilenodioxi)-2-naftalen-2-il)but-3-eno-1,2-diol (*R*-S-58**), (*S*-**58**):**

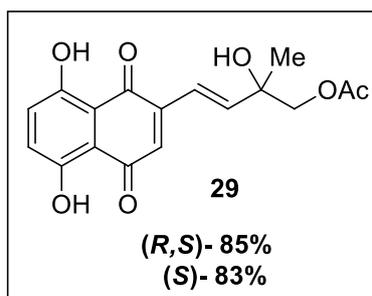
Acoplamento de Heck ^{49a}: Pd(OAc)₂ (5,2 mg, 0,023 mmol), P(*o*-Tol)₃ (28,0 mg, 0,092 mmol), Et₃N (0,93 mL, 2,40 mmol), e 2-bromo-1,8;4,5-bis(metilenodioxi)naftaleno **22** (45,7 mg, 0,155 mmol) foram adicionados a um balão seco contendo tolueno seco (3 mL) sob atmosfera de nitrogênio. O balão foi colocado sob pressão reduzida por 10 s e purgado com argônio. A mistura foi agitada por 15 min e após a adição de 2-(*S*)-2-metil-but-3-ene-1,2-diol (**S-79**) (12,0 mg, 0,103 mmol) a mistura foi aquecida a 110 °C. Inicialmente, a solução tinha uma cor âmbar claro. Ao passar o tempo foi ficando escura e o paládio precipitando. Após 12 h, outra porção de 0,1 equiv. de Pd(OAc)₂ foi adicionado. Esta operação foi repetida por 3 vezes. Durante esse período de tempo, a agitação foi reduzida para evitar a precipitação do paládio. A reação foi monitorada por cromatografia de camada delgada e após consumo do material de partida o aquecimento foi removido e metanol (5 mL) foi adicionado depois que esta alcançou a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada sob vácuo em uma camada de celite neutra para reter o paládio. Essa camada foi lavada com metanol (2 x 20 mL) e as fases orgânicas reunidas foram concentradas sob vácuo. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica eluindo com 50% AcOEt em hexano para dar **58** como um óleo amarelo claro, R_f 0,3 (40% AcOEt em hexano). Para o composto racêmico o rendimento obtido foi de 60%. Para o composto quiral (2*S*) o rendimento obtido foi de 58%. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,04 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,63 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 144,6, 144,5,

144,4, 141,4, 134,6, 121,9, 117,7, 115,2, 114,5, 109,3, 108,9, 105,6, 91,7, 91,6, 73,9, 69,9, 24,4. **Figuras A48-A52**, pág. 120-122.

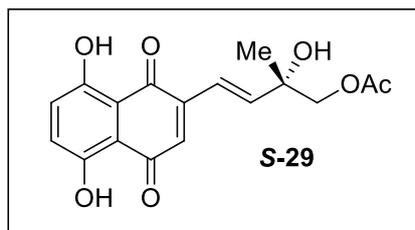


(2R-S)- e (2S)-(3E)-2-Hidroxi-2-metil-4-(1,8;4,5-bis(metilenodioxo)-2-naftil)but-3-enil acetato (R-S-59) (S-59): Anidrido acético (35 μ L, 0,32 mmol) foi adicionado a uma solução fria (0°C) de (3E)-2-metil-4-(1,8;4,5-bis(metilenodioxo)naftaleno-2-il)but-3-eno-1,2-diol **58** (100,0 mg, 0,32 mmol) em piridina seca (2 mL). A mistura foi agitada por 18 h e então concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica eluída com 50% AcOEt em hexano para dar (3E)-2-hidroxi-2-metil-4-(1,8;4,5-bis(metilenodioxo)-2-naftil)but-3-enil acetato **59** (99,6 mg, 88% rendimento) como um sólido vermelho amorfo, R_f 0,41 (50% AcOEt em hexano, revelador: oleum). p.f. 128 °C. **IR** (neat, cm^{-1}) Y_{max} 3422, 2924, 1739, 1603. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,20 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,43 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ 171,2, 144,8, 144,7, 144,5, 141,6, 134,1, 122,0, 117,8, 115,4, 114,7, 109,5, 109,1, 105,7, 91,9, 91,7, 72,7, 71,1, 25,2, 21,0. **HRMS** (ESI-TOF) m/z : Calcd for $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_6$ 341.1029; encontrado 341,1025. **Figuras A53-A57**, pág. 123-125.

(R)- e (S)-(3E)-2-Hidroxi-2-metil-4-(1,8;4,5-bis(metilenodioxo)-2-naftil)but-3-enil acetato ((R)-25 e (S)-29): Obtido a partir do composto (S)-(3E)-2-metil-4-(1,8;4,5-bis(metilenodioxo)naftaleno-2-il)but-3-eno-1,2-diol **S-58** (100,0 mg, 0,32 mmol) seguindo o mesmo procedimento para o racêmico **25**. Composto **25 S** (88% rendimento), $[\alpha]_D^{20} = -20,0$ (c 0,01, MeOH).



Naftotectona (29): Eletro-oxidação anódica: O composto racêmico (3*E*)-2-hidroxi-2-metil-4-(1,8;4,5-bis(metilenodioxo)-2-naftil)but-3-enil acetato (***R,S***-59) (20,0 mg, 0,056 mmol) e perclorato de lítio (167,1 mg, 1,57 mmol) foram solubilizados em 15,7 mL de 50% acetonitrila aquosa sob atmosfera de argônio numa célula eletrolítica com eletrodos de grafite. A solução foi eletrolizada a 1,71 V por 20 h, com agitação magnética, para gerar a Naftotectona desejada. A reação foi seguida por cromatografia de camada delgada. Após consumo do material de partida o solvente foi removido sob pressão reduzida a 45 °C até um volume de 5 mL e a solução resultante foi extraída com clorofórmio (6 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica com Sefadex LH-20, como fase estacionária, eluindo com 60% de acetonitrila em água para dar a naftotectona como um sólido vermelho amorfo (15,8 mg, 85% rendimento), *R_f* 0,25 (60% acetonitrila em água). Os dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles previamente divulgados para o produto.⁷ **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 12,71 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 0,5 Hz, 2H), 7,08 (s, 2H), 6,94 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 10Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). **RMN ¹³C** (500 MHz, CDCl₃) δ 179,6, 179,1, 171,0, 166,3, 165,4, 142,9, 142,5, 132,5, 132,1, 130,5, 121,2, 112,0, 11,8, 72,9, 70,6, 24,8, 20,8. **Figuras A58 e A59**, pág. 125-126.



(3´S)-(1´E)-Naftotectona (S-29): Obtido à partir do composto (S)-(3E)-2-hidroxi-2-metil-4-(1,8;4,5-bis(metilenodioxo)-2-naftil)but-3-enil acetato **(S)-59** (20,0 mg, 0,32 mmol) seguindo o mesmo procedimento usado para o composto racêmico **(R-S)-29**. Após purificação por coluna cromatográfica, obteve-se 88 mg do produto **S-29** 83 % rendimento, como um sólido amorfo, vermelho púrpura. $[\alpha]_D^{20} = -87.5$ (c 0.004, CHCl_3), (m/z) $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 355,0794$ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}$ (calculado 355,0805).

BIBLIOGRAFIA

1. Lucas, N. C.; Ferreira, A. B. B.; Neto-Ferreira, J. C.; *Rev. Virtual Quim.* **2015**, *7*, 403.
2. (a) Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 978; (b) Li, X.; Zheng, Y. N.; Sattler, I.; Lin, W.H.; *Arch. Pharmacol. Res.* **2006**, *29*, 942; (c) Han, L.; Huang, X.; Dahse, H. M.; Moellmann, U.; Fu, H.; Grabley, S.; Sattler, I.; Lin, W.; *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 923.
3. Pandey, D.; Brown, C.; “*Teak: a global overview.*” *Unasyva* **2000**, *201*, 3.
4. Weaver, P. L.; **1993**. “*Tectona grandis L. f. Teak*”. New Orleans, L. A. US. Departamento of Agriculture, Forest Service, Southern Forest.
5. May, L. K.; *Teaknet Newsletter* **1997**, *8*, 5.
6. Bergós, J.; **1951**. “*Maderas de construcción, decoración y artesanía.*” Ed. Gustavo Pili. Barcelona. pp 3.
7. Lacret, R.; Varela, R. M.; Molinillo, J. M. G.; Nogueiras, C.; Macías, F. A.; *J. Chem. Ecol.* **2011**, *37*, 1341.
8. (a) Macías, F. A.; Molinillo, J. M. G.; Varela, R. M.; Galindo, J. C. G.; *Pest. Manag. Sci.* **2007**, *63*, 327; (b) Farooq, M.; Jabran, K.; Cheema, Z. A.; Wahid, A.; Siddique, K. H. M.; *Pest. Manag. Sci.* **2011**, *67*, 493; (c) Pavela, R.; *Ind. Crops Prod.* **2013**, *43*, 745.
9. (a) Nicolaou, K. C.; Hepworth, D.; Couladouros, E. A.; Assimopoulou, A. N.; Papageorgiou, V. P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 270; (b) Papageorgiou, V. P.; *Planta Med.* **1980**, *38*, 193.
10. Lewis, J., R.; Paul, J.; *Z. Naturforsch. B.* **1977**, *32*, 1473.
11. Bruce, D. B.; Thomson, R. H.; *J. Chem. Soc.* **1955**, 1089.
12. Couladouros, E., A.; Plyta, Z., F.; Papageorgiou, V. P.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3031.
13. Aguilar-Martínez, M.; Cuevas, G.; Jiménez-Estrada, M.; González, I.; Lotina-Hennsen, B.; Macías-Ruvalcaba, N.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3684.
14. Klotz, L.-O.; Hou, X.; Jacob, C.; *Molecules* **2014**, *19*, 14902.
15. Acharya, B. R.; Bhattacharyya, B.; Chakrabarti, G.; *Biochemistry* **2008**, *47*, 7838.

16. Chen, F.-A.; Cheng, H.-W.; Wu, A.-B.; Hsu, H.-C.; Chen, C.-Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 249.
17. Pulley, S. R.; Czako, B.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5511.
18. Dötz, K. H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 644.
19. Moser, W. H.; Sun, L.; Huffman, J. C.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3389.
20. (a) Dötz, K.H.; Tomuschat, P.; *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 187; (b) Jimenez-Halla, J. O. C.; Solá, M.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12503; (c) Chan, K. S.; Peterson, G. A.; Brandvold, T. A.; Faron, K. L.; Challener, C. A.; Hyldahl, C.; Wulff, W. D.; *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 9; (d) Schwindt, M. A.; Miller, J. R.; Hegedus, L. S.; *J. Organomet. Chem.* **1991**, *413*, 143.
21. Hartwig, J. F. em *Organotransition Metal Chemistry: from Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**, pp 482.
22. (a) Hartwig, J. F. em *Organotransition Metal Chemistry: from Bonding to Catalysis*, University Science Books, **2010**, pp 484; (b) Fischer, E.O.; Maasböl, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 8, 580. (c) Dötz, K. H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 587.
23. (a) Fernandes, R. A.; Mulay, S. V.; Chavan, V. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1548; (b) Fernandes, R. A.; Mulay, S. V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1281; (c) Fernandes, R. A.; Chavan, V. P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1312; (d) Semmelhack, M. F.; Bozell, J. J.; Sato, T.; Wulff, W.; Spiess, E.; Zask, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5850.
24. Moiseenkov, A. M.; Balaneva, N. N.; Novikov, V. L.; Elyakov, G. B.; *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **1987**, *295*, 614 *apud* Pulley, S. R.; Czako, B.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5511.
25. Nicolaou, K. C.; Hepworth, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 839.
26. Guerrero-Vásquez, G. A.; Andrade; C. K. Z.; Molinillo, J. M. G.; Macías, F. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6175.
27. (a) Lewis, J. R.; Paul, J.; *Z. Naturforsch. B.* **1977**, *32*, 1473 *Apud* Papageorgiou, V. P.; Assimopoulou, A. N.; Couladouros, E. A.; Hepworth, D.; Nicolaou, K. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 270; (b) Wang; R.; Zheng, X.; Zhou, W.; Peng, Y.; Zhu, M.; Li, S.; *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 520 *Apud* Wang, R.; Guo, H.; Cui, J.; Li, S.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3977.
28. Dambacher, J.; Zhao, W., El-Batta, A.; Anness, R.; Jiang, C.; Bergdahl, M.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4473.

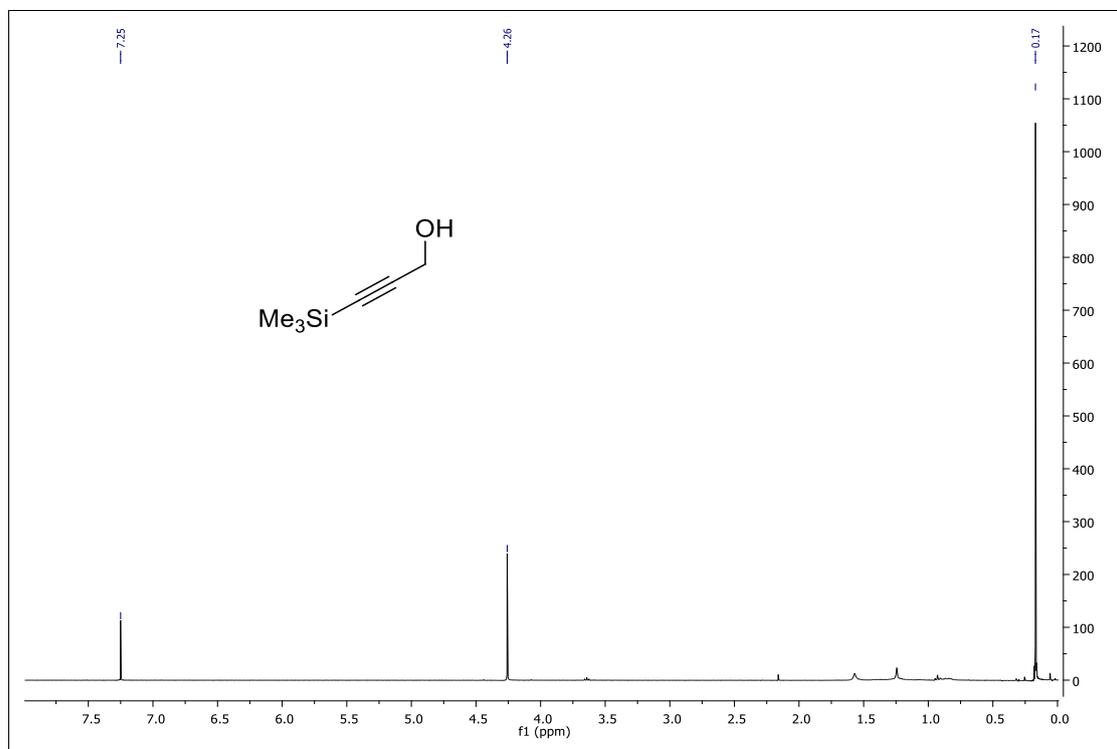
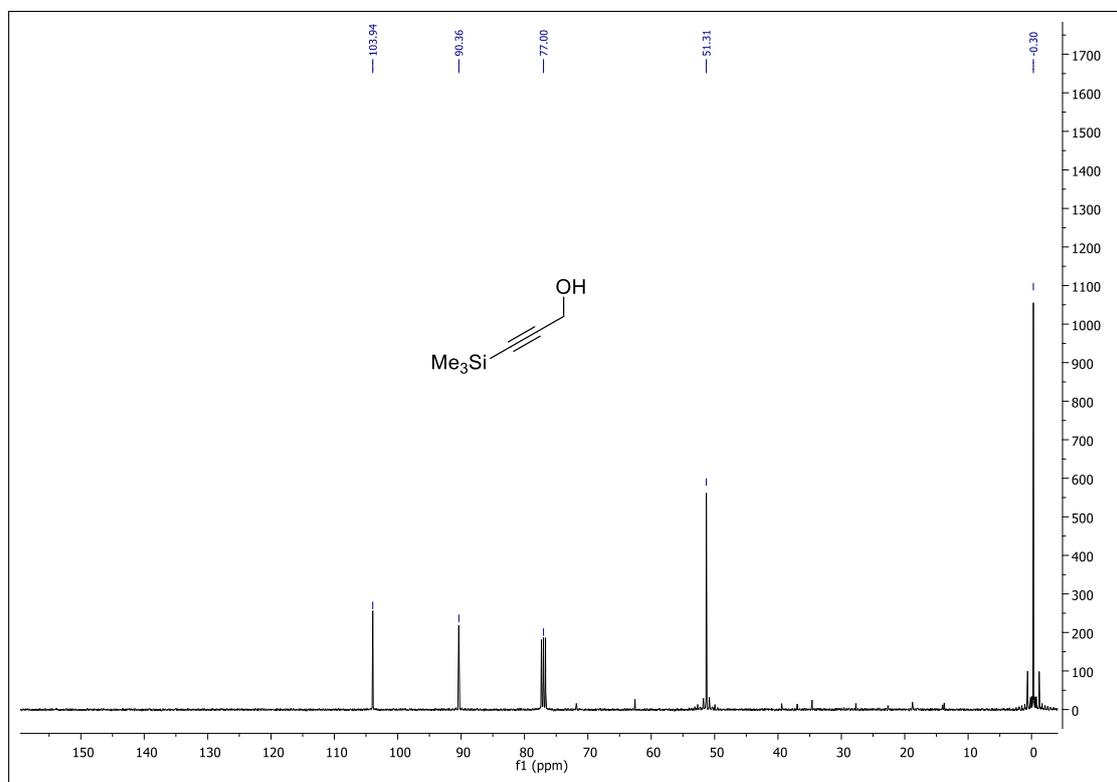
29. (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353; (b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1382.
30. Nicolaou, K. C.; Hepworth, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 839.
31. Guerrero Vásquez, G. A.; "Synthesis of potentially allelopathic quinones", Tese de Doutorado, Universidad de Cádiz – Espanha, 2015.
32. (a) Dickson, H. D.; Smith, S. C.; Hinkle, K. W.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5597; (b) Reddy, A. S.; Gangadhar, P.; Srihari, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1524; (c) Taber, D. F.; Bai, S.; Guo, P.-f.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6904.
33. Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.
34. Guerrero-Vásquez, G. A.; Chinchilla, N.; Molinillo, J. M. G.; Macías, F. A.; *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2029.
35. Denmark, S. E.; Jones, T. K.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595.
36. Meta, C. T.; Koide, K.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1785.
37. Hook, I.; Mills, C.; Sheridan, H.; *Studies Nat. Prod. Chem.* **2014**, *41*, 119.
38. (a) Weiss, C. R.; Moideen, S. V. K.; Croft, S. L.; Houghton, P. J.; *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1306; (b) da Silva Junior, E. N.; de Melo, I. M. M.; Diogo, E. B. T.; Costa, V. A.; de Souza Filho, J. D.; Valença, W. O.; Camara, C. A.; de Oliveira, R. N.; de Araujo, A. S.; Emery, F. S.; dos Santos, M. R.; de Simone, C. A.; Menna-Barreto, R. F. S.; de Castro, S. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 304.
39. Ibis, C.; Tuyun, A. F.; Ozsoy-Gunes, Z.; Bahar, H.; Stasevich, M. V.; Musyanovych, R. Ya; Komarovska-Porokhnyavets, O.; Novikov, V.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5861.
40. (a) Morita, H.; Nishino, H.; Nakajima, Y.; Kakubari, Y.; Nakata, A.; Deguchi, J.; Nugroho, A. E.; Hirasawa, Y.; Kaneda, T.; Kawasaki, Y.; Goda, Y.; *J. Nat. Med.* **2015**, *69*, 608; (b) Vasilevsky, S. F.; Baranov, D. S.; Govdi, A. I.; Sorokina, I. V.; Tolstikova, T. G.; *Rus. J. Bioorg. Chem.* **2015**, *41*, 83; (c) Brötz, E.; Herrmann, J.; Wiese, J.; Zinecker, H.; Maier, A.; Kelter, G.; Imhoff, J. F.; Müller, R.; Paululat, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5318.
41. Ferreira, F. R.; Ferreira, S. B.; Araújo, A. J.; Marinho Filho, J. D. B.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Costa-Lotuf, L. V.; Montenegro, R. C.; da Silva,

- F. C.; Ferreira, V. F.; da Costa, J. G.; de Abreu, F. C.; Goulart, M. O. F.; *Eletrochim. Acta* **2013**, *110*, 634.
- 42.** (a) Tandon, V. K.; Chhor, R. B.; Singh, R. V.; Rai, S.; Yadav, D. B.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1079; (b) Tandon, V. K.; Maurya, H. K.; Verma, M. K.; Kumar, R.; Shukla, P. K.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2418.
- 43.** a) Felipe, K. B.; Benites, J.; Glorieux, C.; Sid, B.; Valenzuela, M.; Kwiecinski, M. R.; Pedrosa, R. C.; Valderrama, J. A.; Levêque, Ph.; Gallez, B.; Verrax, J.; Calderon, P. B.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2013**, *433*, 573; (b) Kwiecinski, M. R.; Pedrosa, R. C.; Felipe, K. B.; Farias, M. S.; Glorieux, C.; Valenzuela, M.; Sid, B.; Benites, J.; Valderrama, J. A.; Verrax, J.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2012**, *421*, 268; (c) Xu, H. L.; Yu, X. F.; Qu, S. C.; Qu, X. R.; Jiang, Y. F.; Sui, D. Y.; *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 590; (d) Seshadri, P.; Rajaram, A.; Rajaram, R.; *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, *51*, 2090; (e) Beck, R.; Verrax, J.; Dejeans, N.; Taper, H.; Calderon, P. B.; *Int. J. Toxic.* **2009**, *28*, 33.
- 44.** Ahn, B.-Z.; Baik, K.-U.; Kweon, G.-R.; Lim, K.; Hwang, B.-D.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1044.
- 45.** Acharya, B. R.; Bhattacharyya, B.; Chakrabarti, G.; *Biochemistry* **2008**, *47*, 7838.
- 46.** Song, Y.; Buettner, G. R.; *Free Rad. Biol. Med.* **2010**, *49*, 919.
- 47.** Da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 407.
- 48.** (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; (b) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B.; *J. Org. Chem. Soc.* **1986**, *51*, 1922; (c) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharples, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.
- 49.** (a) Löbermann, F.; Weisheit, L.; Trauner, D.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4324; (b) Palucki, M.; Yasuda, N.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 987.
- 50.** Jeffrey, A. S.; Hien, M. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8380.
- 51.** Trost, B. M.; McEachern, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8649.
- 52.** Velcicky, J.; Lanver, A.; Lex, J.; Prokop, A.; Wieder, T.; Schmalz, H.-G.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5087.

53. Bernard, S.; Defoy, D.; Dory, Y. L.; Klarskov, K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6127.
54. Yao, G.; Steliou, K.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 485.
55. Hubscher, J.; Barner, R.; Wirz, B.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3980.
56. Ireland, R. E.; Norbeck, D. W.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198.
57. van Summeren, R. P.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2524.
58. (a) Wirz, B.; Barner, R.; Hubscher, J.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3980; (b) Jiang, J.-L.; Xiu, Z.; Hua, R.; *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 232.
59. Aranyos, V.; Castaño, A. M.; Grennberg, H.; *Acta Chem.Scand.* **1999**, *53*, 714.
60. Wulff, W. D.; McCallum, J. S.; Kunng, F.-A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7419.
61. Wulff, W. D.; Tang, P.-C.; Chan, K.-S.; McCallum, J. S.; Yang, D. C.; Gilberston, S. R.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5813
62. Anderson, J. C.; Denton, R. M.; Hickin, H. G.; Wilson, C.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2327.
63. (a) Dreyfuss, P.; Poly(tetrahydrofuran), Polymer Monographs; Vol. 8; The University of Akron – Gordon and Breach Science Publishers – **1982**; (b) Dreyfuss, M. P.; Westfahl, J. C.; Dreyfuss, P.; *Polymer Preprints* **1966**, *7*, 413.
64. Roush, W. R.; Neitz, R. J.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4906.
65. Yamashita, A.; Toy, A.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3471.
66. Casey, C. P.; Shusterman, A.; *J. Organometallics* **1985**, *4*, 736.
67. Fernandes, R. A.; Chavan, V. P.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3899.
68. (a) Netscher, T.; Bohrer, P.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8359; (b) Roos, G. H. P.; Dastlik, K. A.; *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2197; (c) Beard, C. D.; Baum, K.; Grakauskas, V.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3673; (d) Enck, S.; Tremmel, P.; Eckhardt, S.; Marsch, M.; Geyer, A.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7166.
69. (a) Larsen, A. T.; May, E. M.; Auclair, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7853; (b) Wu, L.; Lal, J.; Simon, K. A.; Burton, E. A.; Luk, Y.-Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7430.
70. (a) Yamashita, A.; Toy, A.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3471; (b) Yamashita, A.; Timko, J. M.; Watt, W.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2513.

71. Balas, L.; Durand, T.; Saha, S.; Johnson, I.; Mukhopadhyay, S.; *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1005.
72. Jeffrey, A. S.; Hien, M. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8380.
73. Adimurthy, S.; Ramachandraiah, G.; Ghosh, P. K.; Bedekar, A. V.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5099.
74. Emmanuvel, L.; Shukla, R. K.; Sudalai, A.; Gurunath, S.; Sivaram, S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4793.
75. Das, B.; Krishnaiah, M.; Venkateswerlu, K.; Reddy, V. S.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 81.
76. Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4081.
77. Freshney, R. I., *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique* – John Wiley & Sons – 5ª Edição, **2005**, p. 361.
78. Wikipedia: a enciclopédia livre. Disponível em: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/HeLa>>.

ANEXOS:

Espectros de RMN ^1H , ^{13}C e bidimensionais.Figura A 1: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 61b.Figura A 2 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 61b.

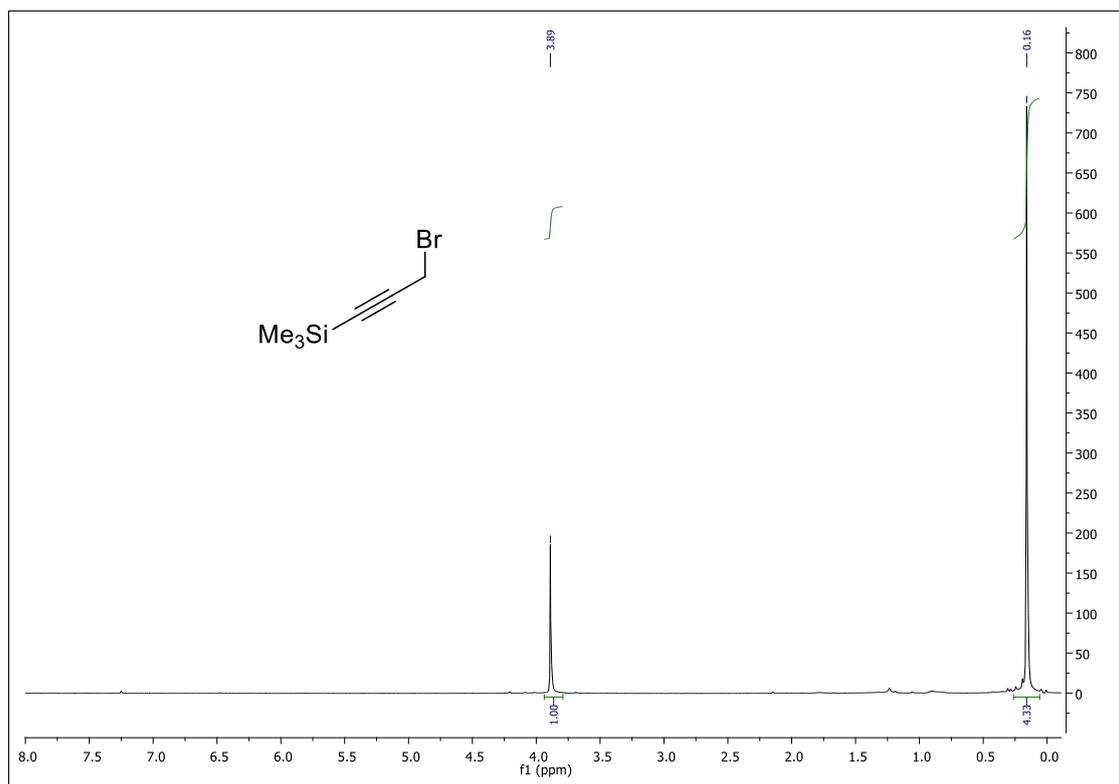


Figura A 3: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) do composto 62.

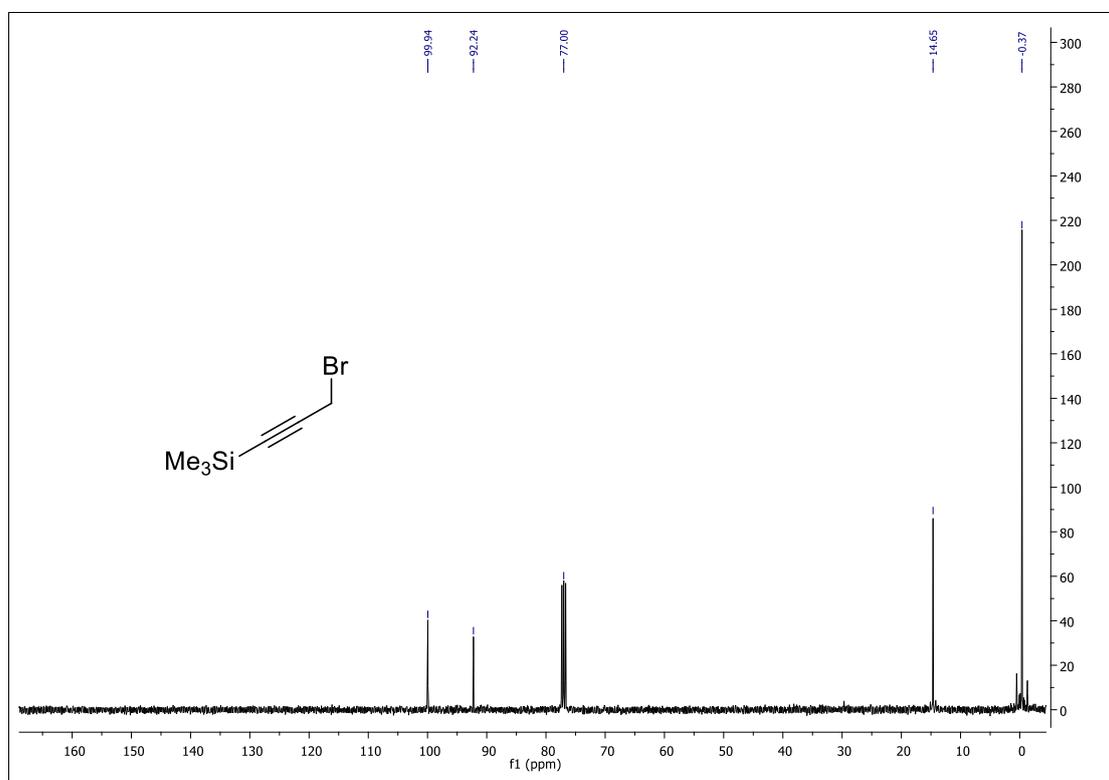


Figura A 4: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl₃) do composto 62.

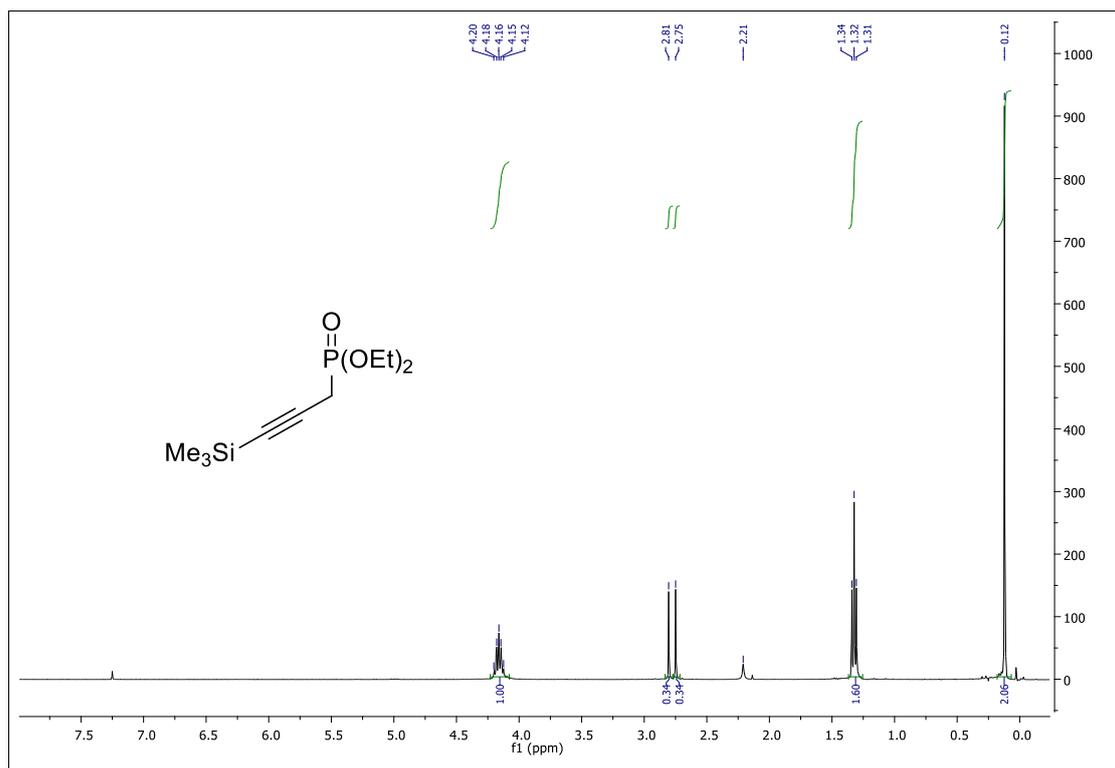


Figura A 5: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) do composto **63**.

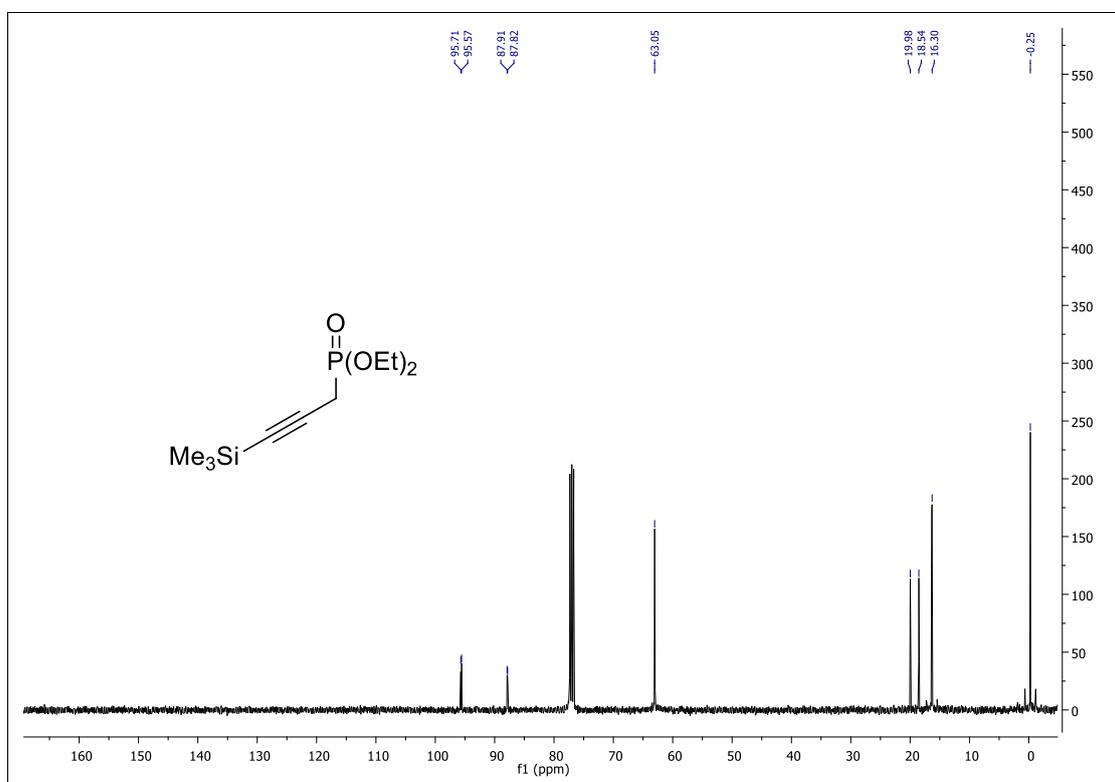


Figura A 6: Espectro de RMN 13C (100 MHz, CDCl₃) do composto **63**.

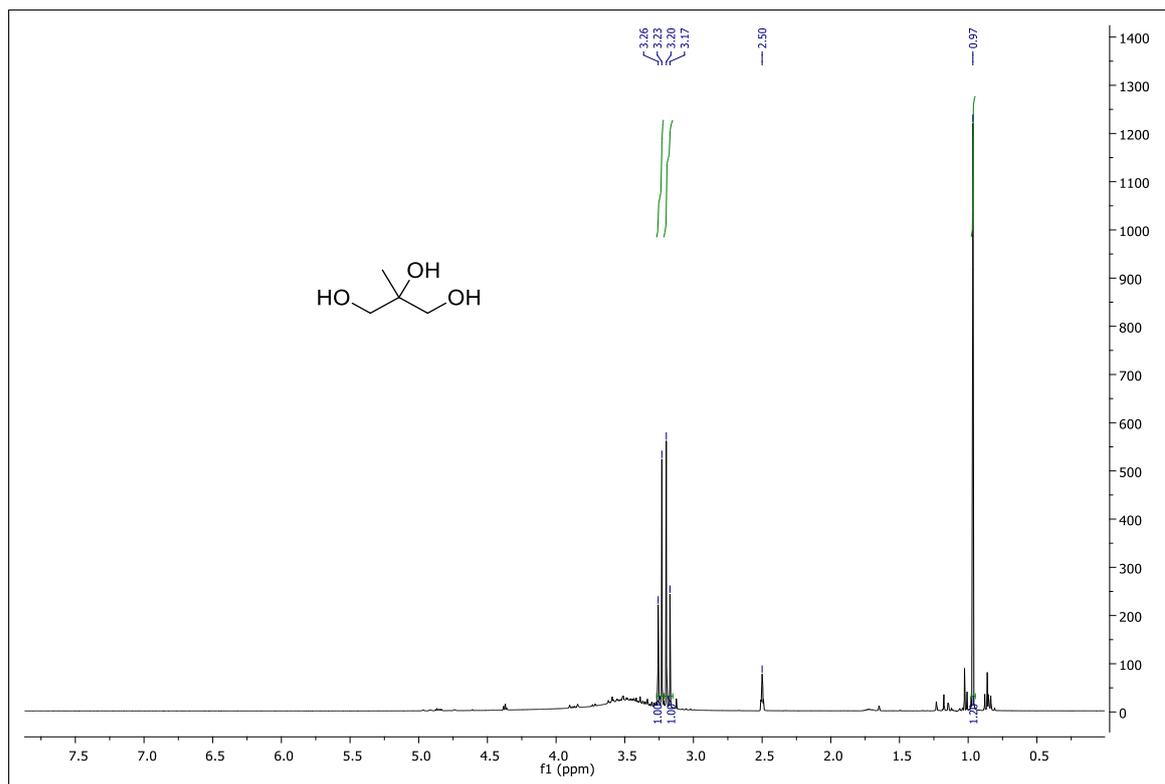


Figura A 7: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **65**.

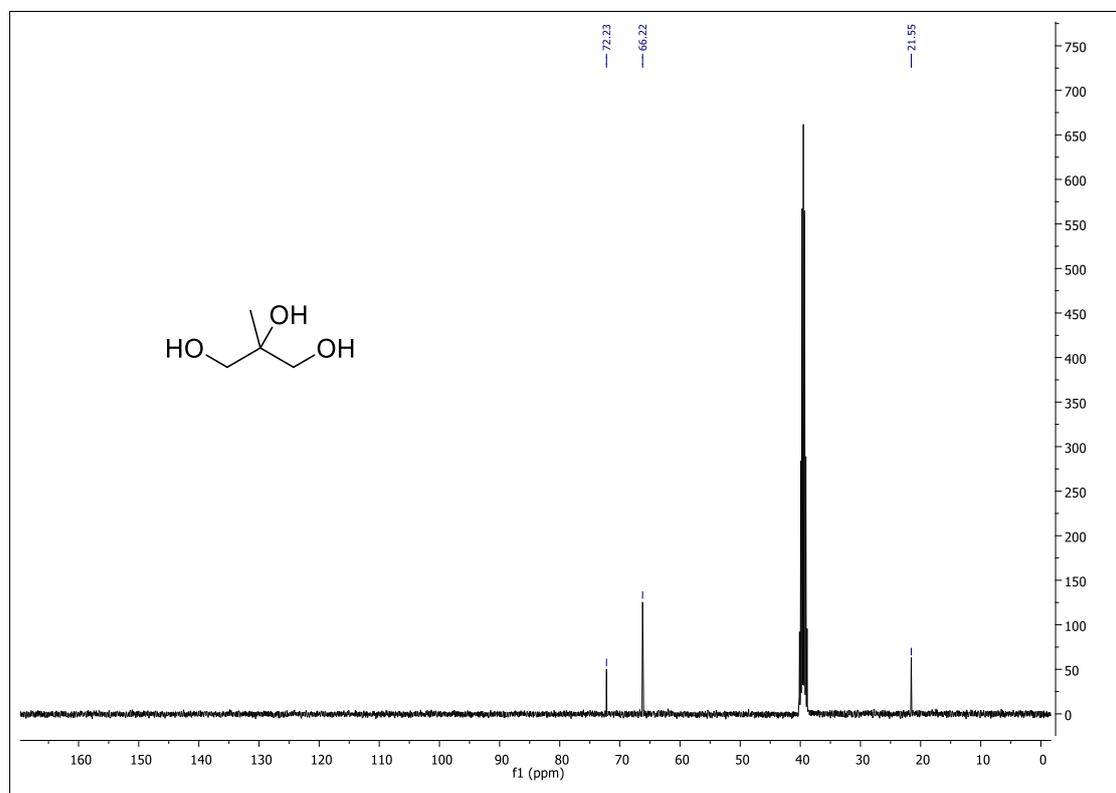


Figura A 8: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto **65**.

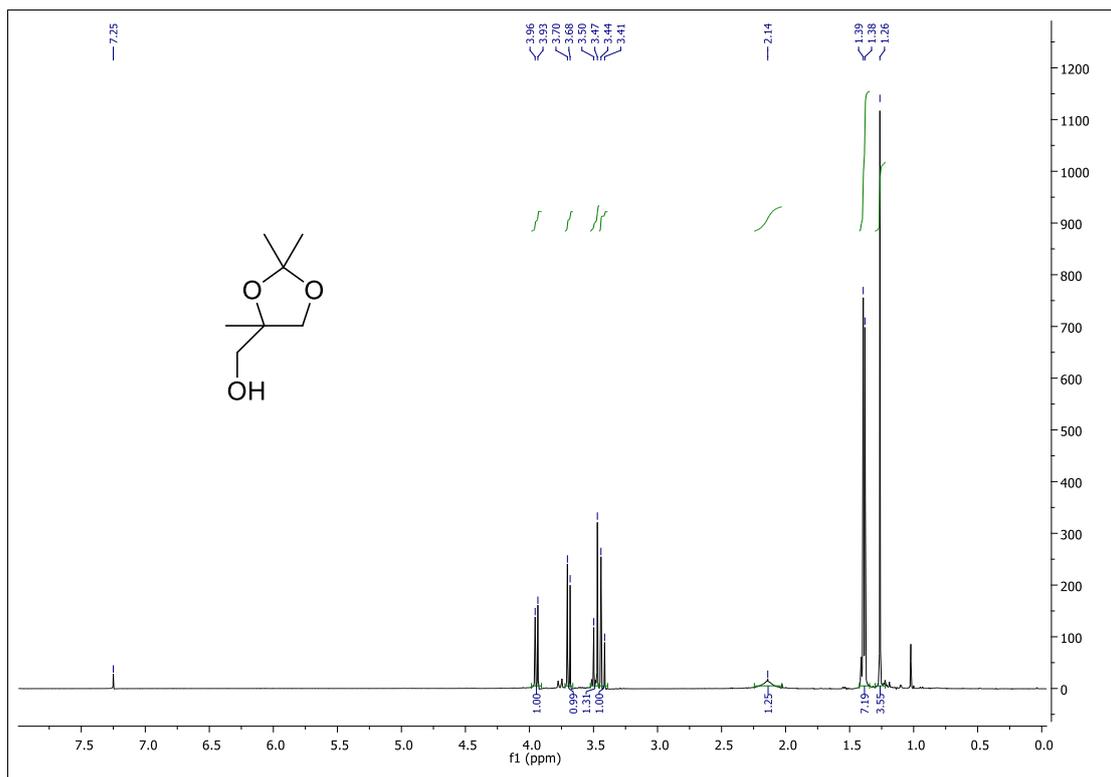


Figura A 9: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **66**.

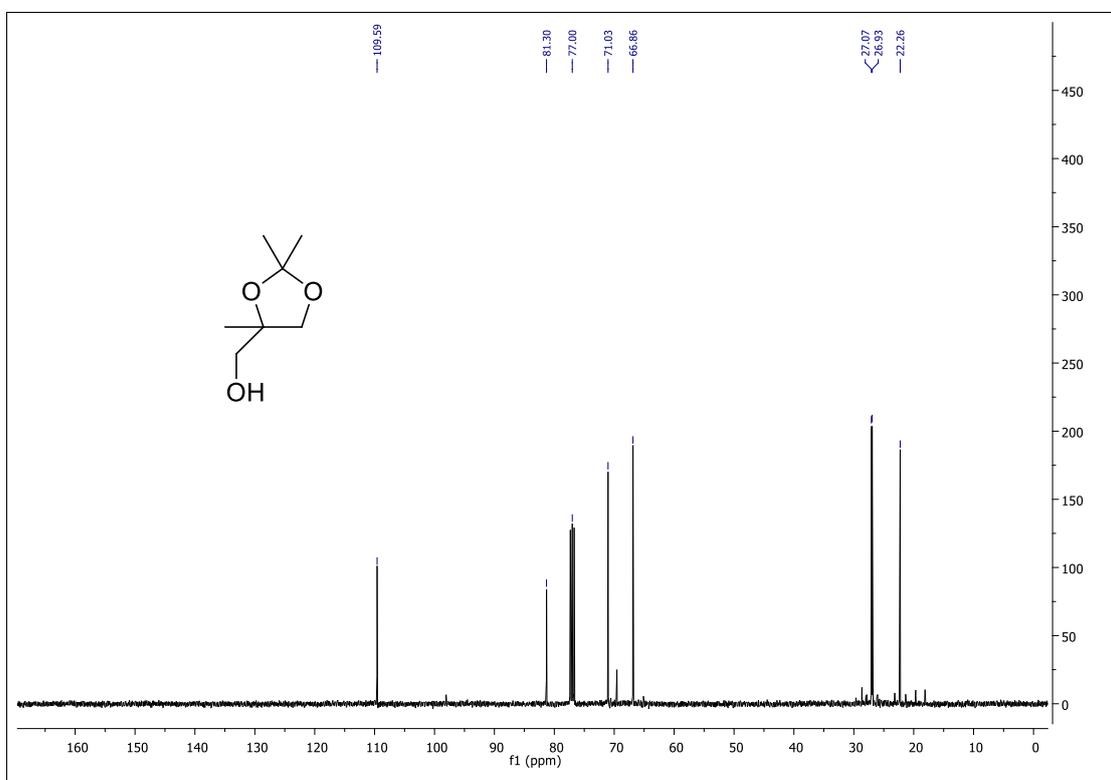


Figura A 10: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **66**.

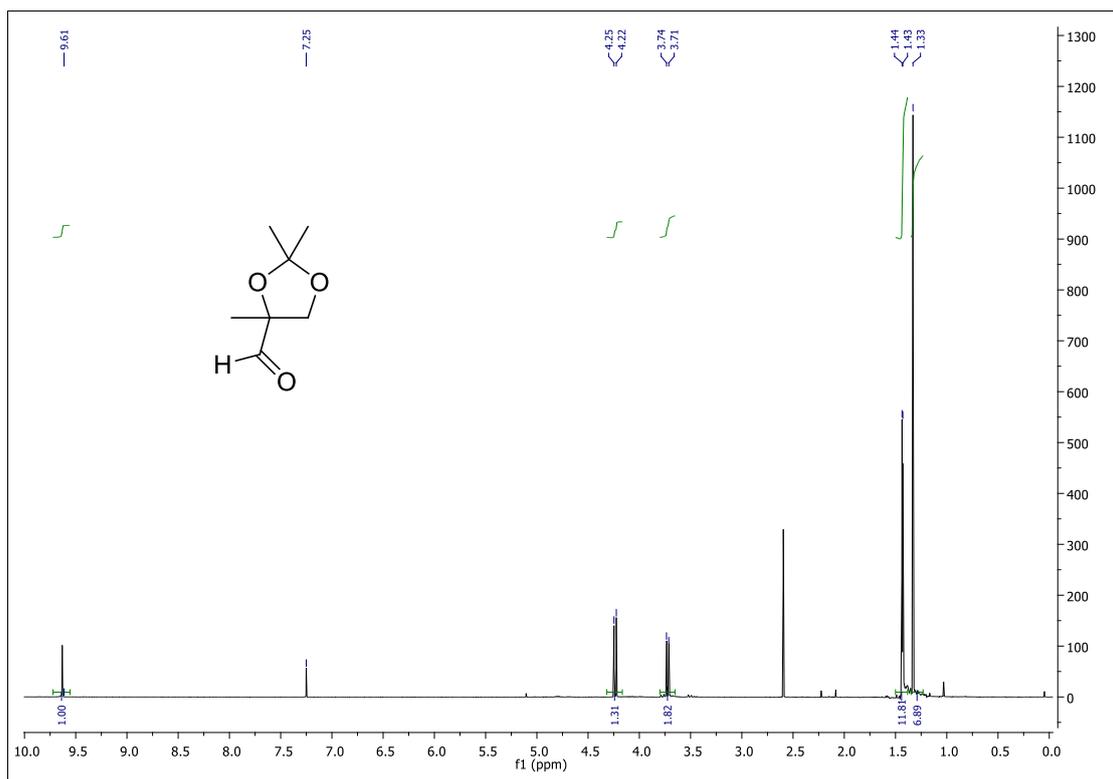


Figura A 11: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **67**.

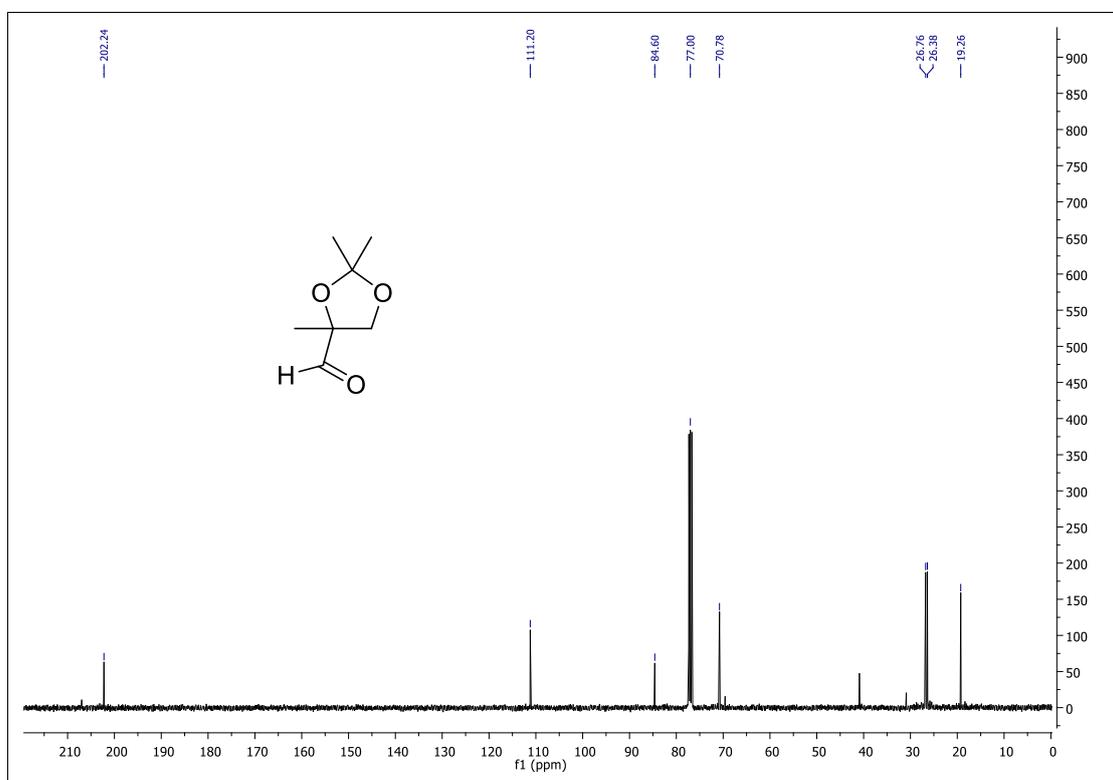


Figura A 12: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **67**.

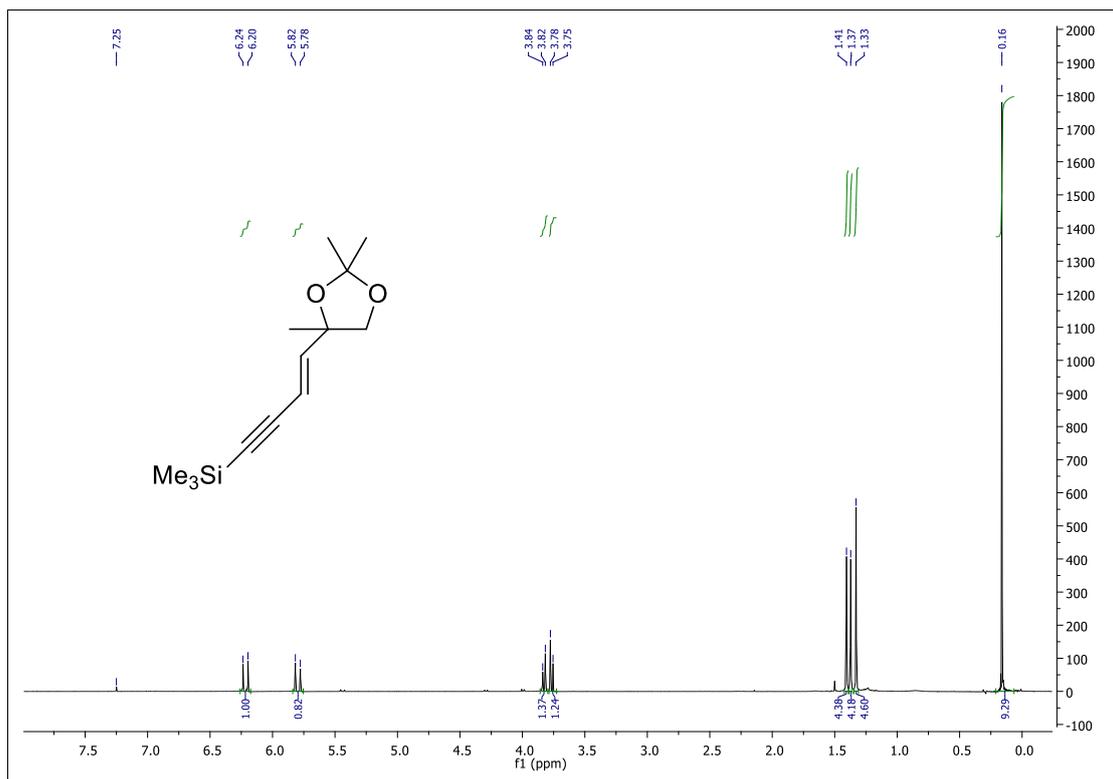


Figura A 13: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **68**.

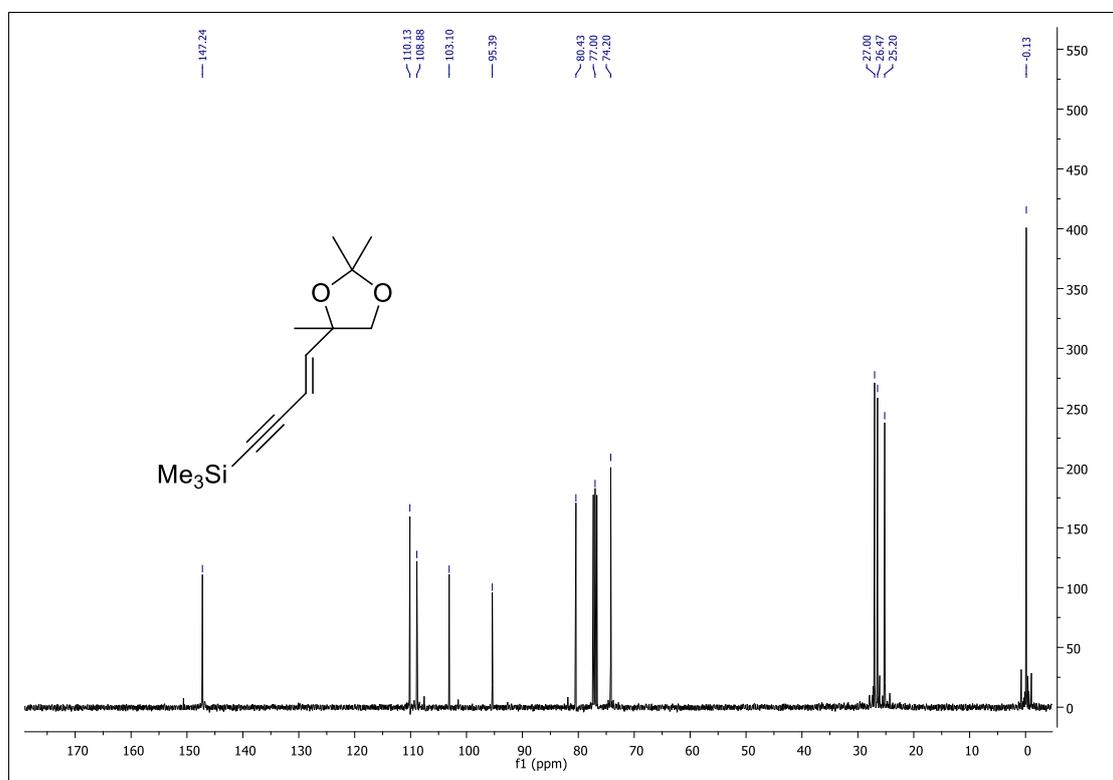


Figura A 12: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **68**.

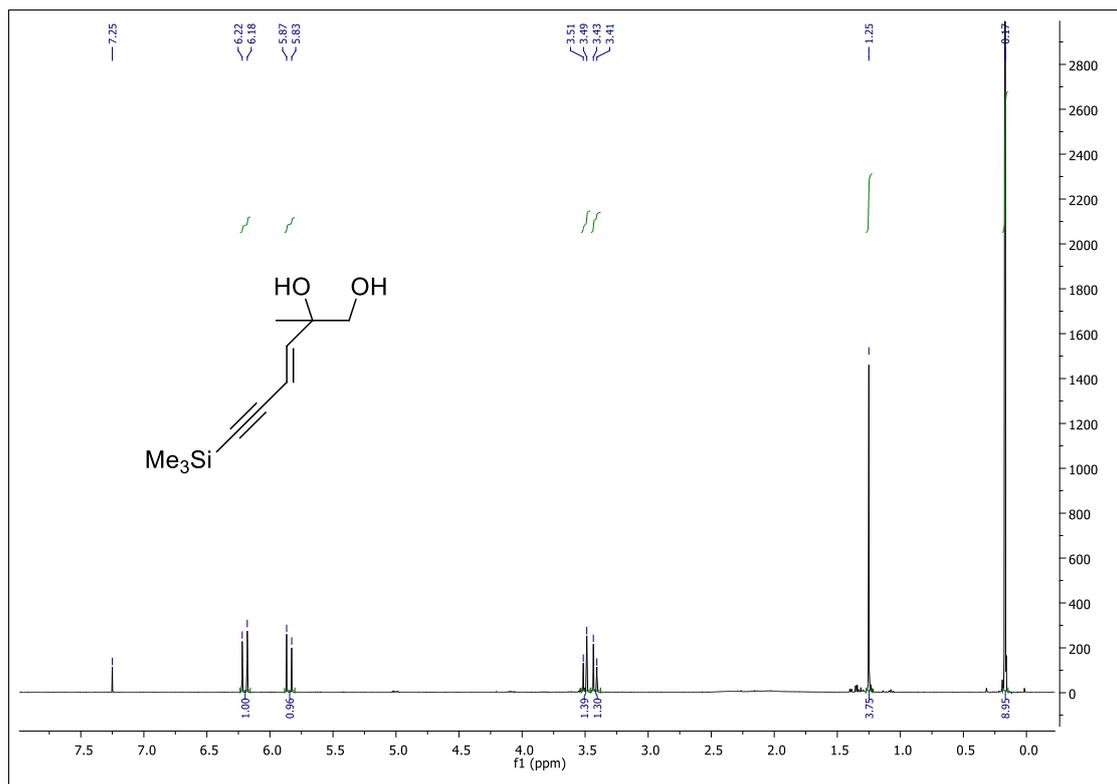


Figura A 13: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **69**.

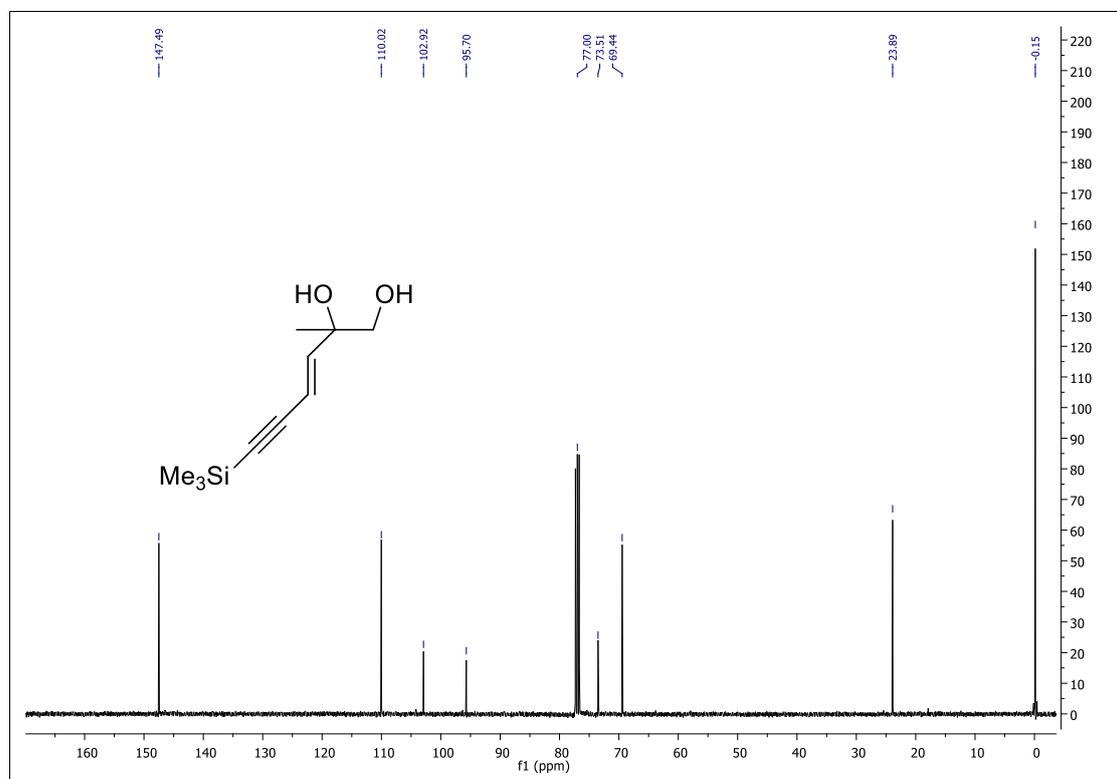


Figura A 14: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **69**.

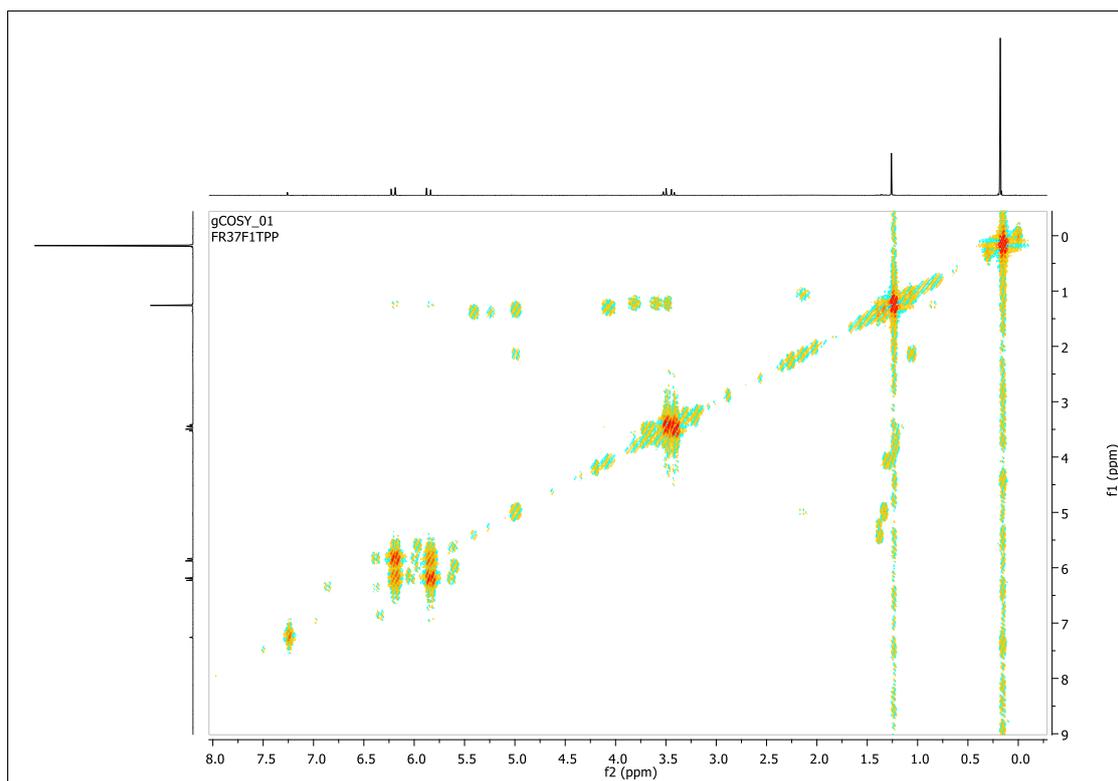


Figura A 17: Espectro de RMN g-COSY (100 MHz, CDCl₃) do composto **69**.

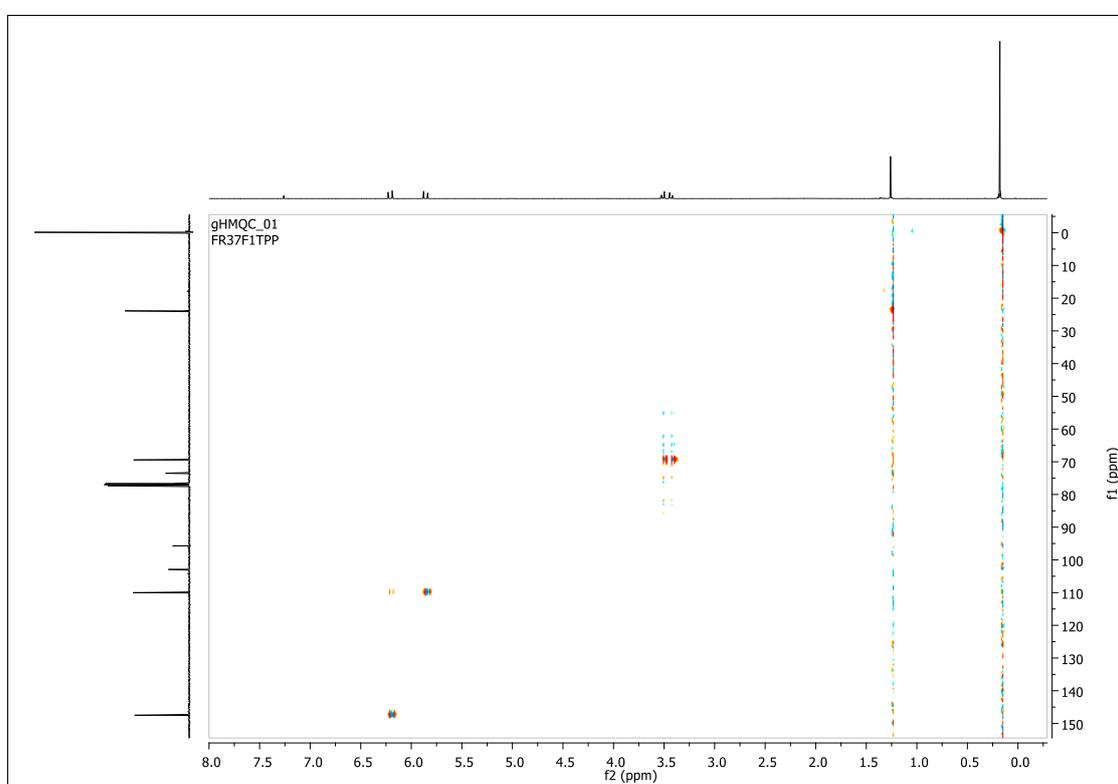


Figura A 18: Espectro de RMN g-HMQC (100 MHz, CDCl₃) do composto **69**.

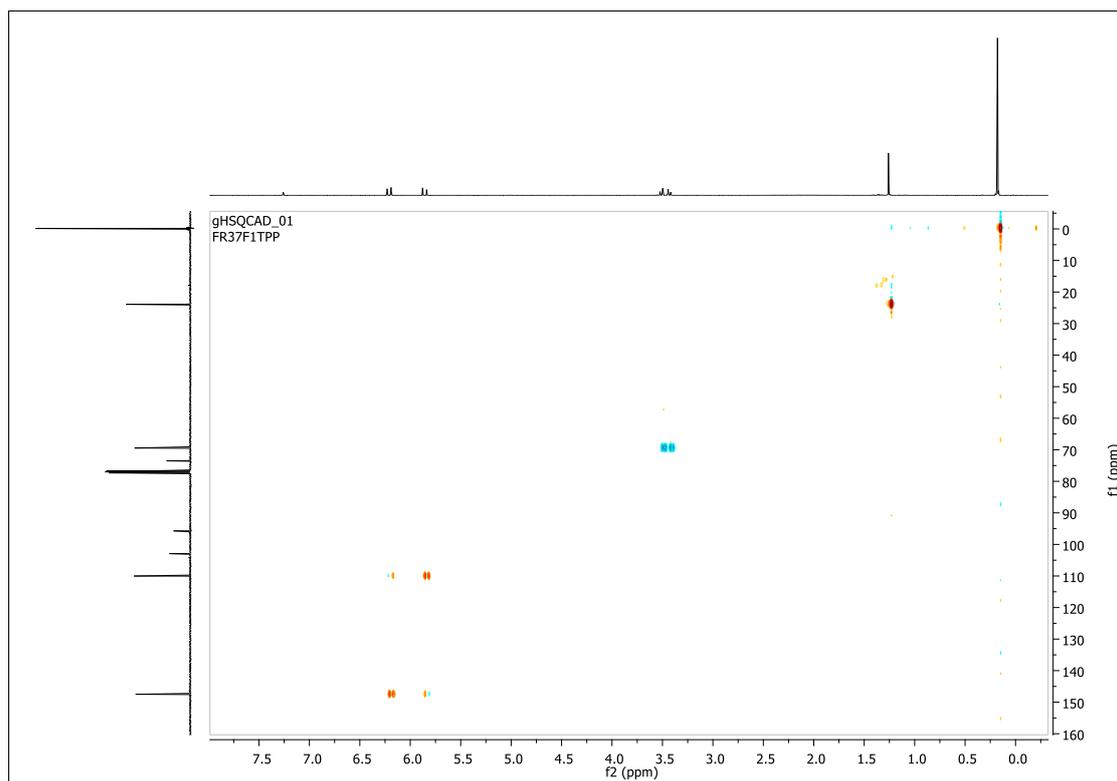


Figura A 19: Espectro de RMN g-HSQC (100 MHz, CDCl₃) do composto **69**.

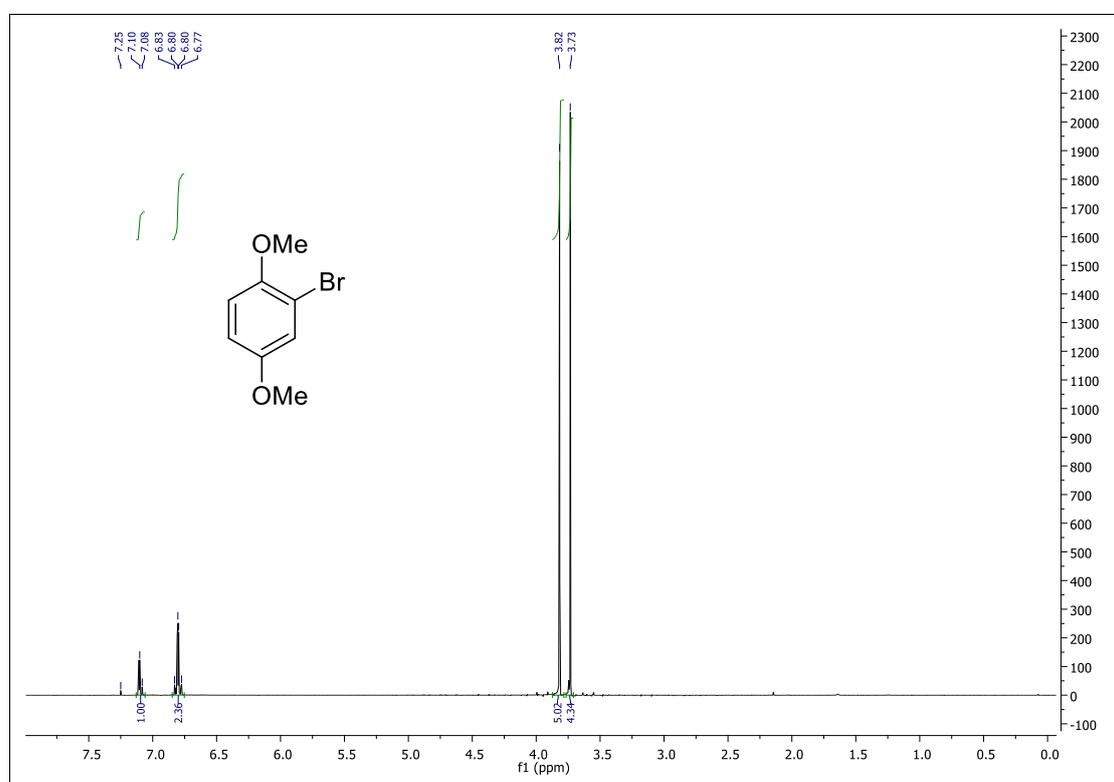


Figura A 20: Espectro de RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) do composto **19c**.

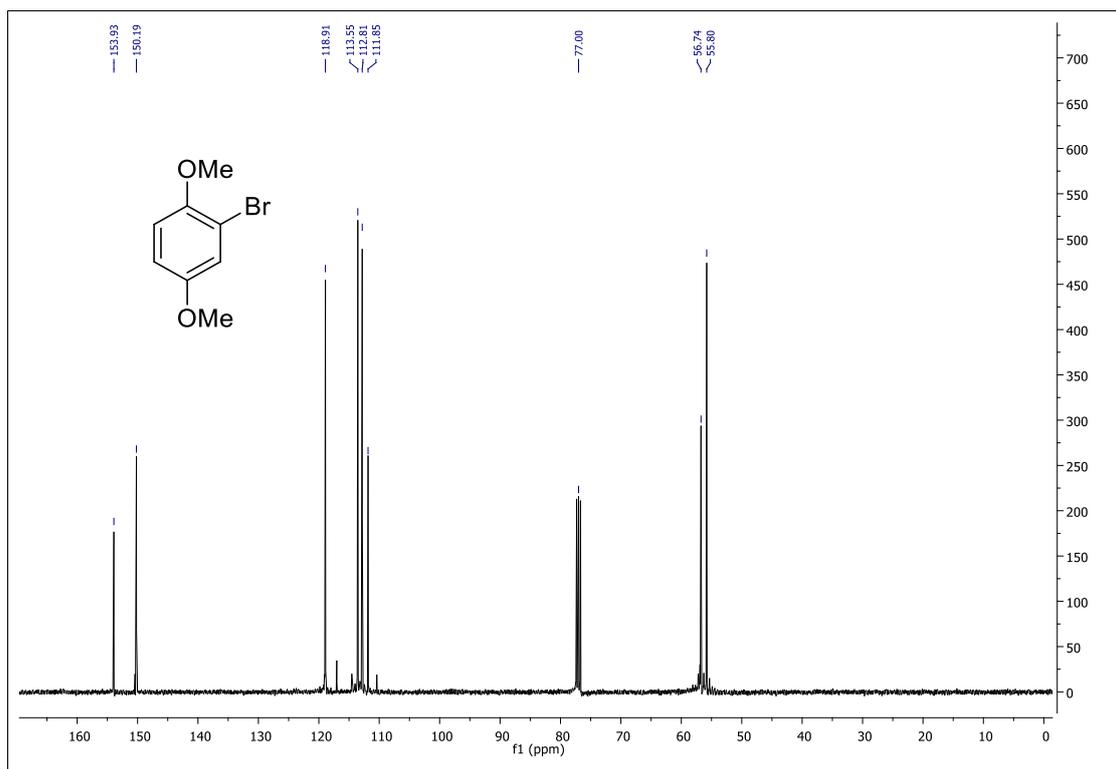


Figura A 21: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **19c**.

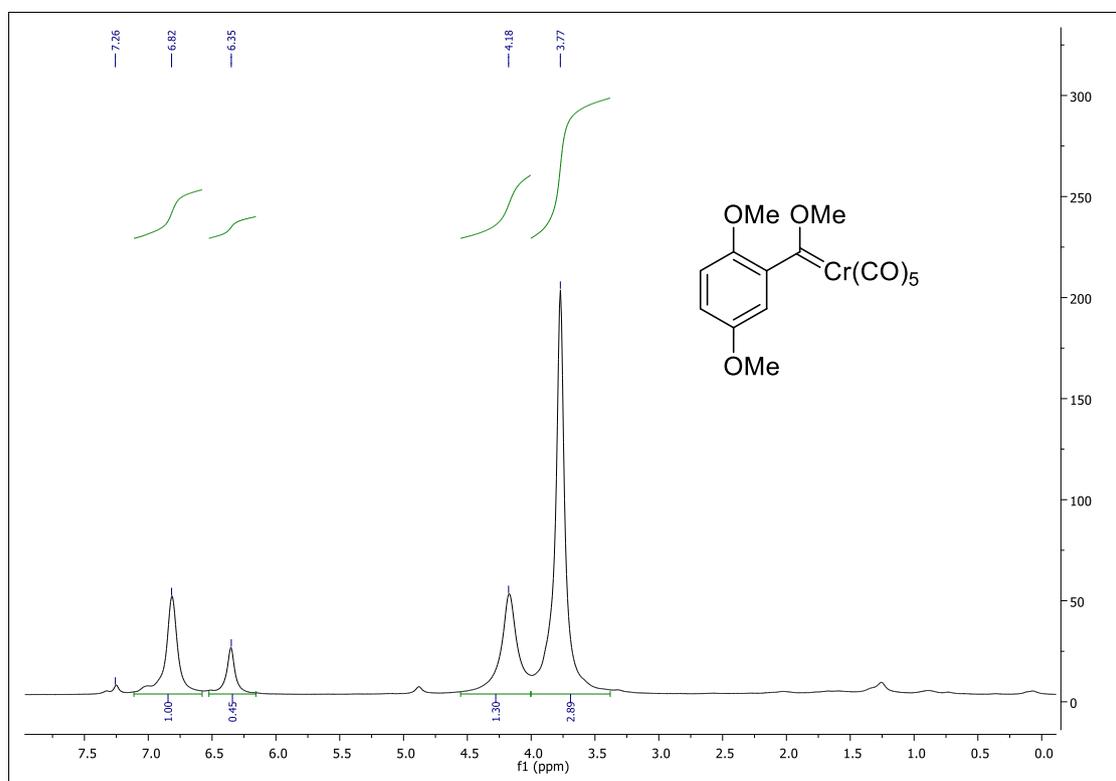


Figura A 22: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8c**.

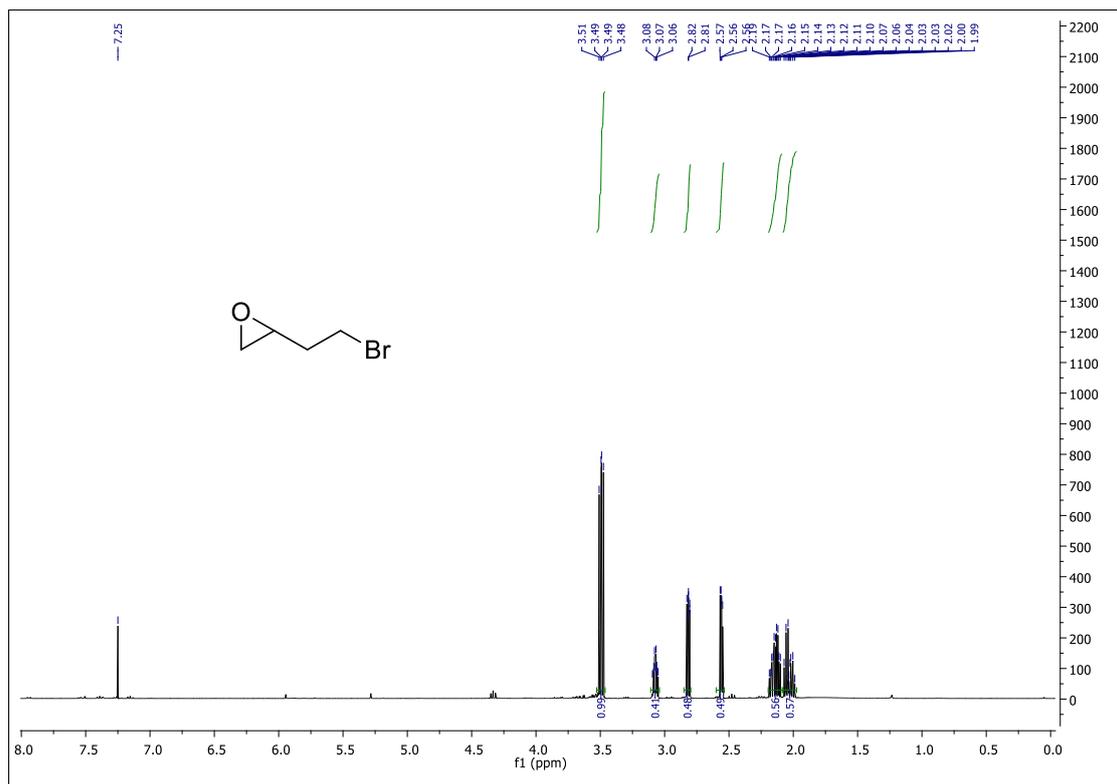


Figura A 23: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **87**.

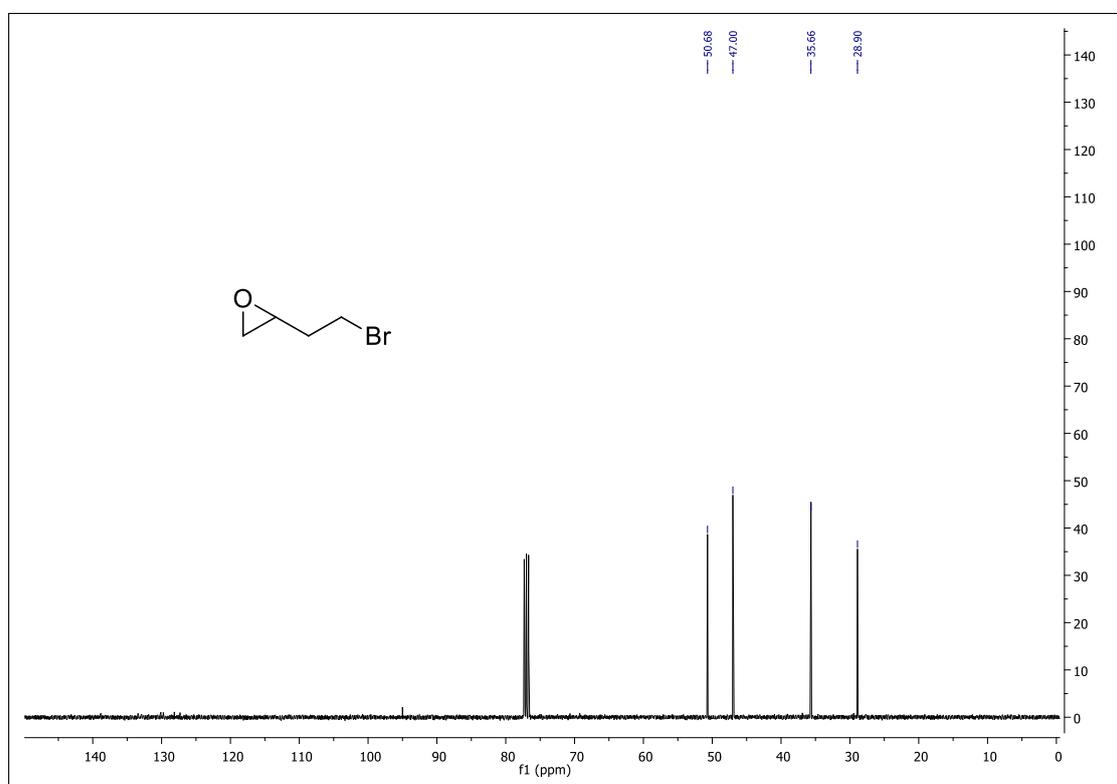


Figura A 24: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **87**.

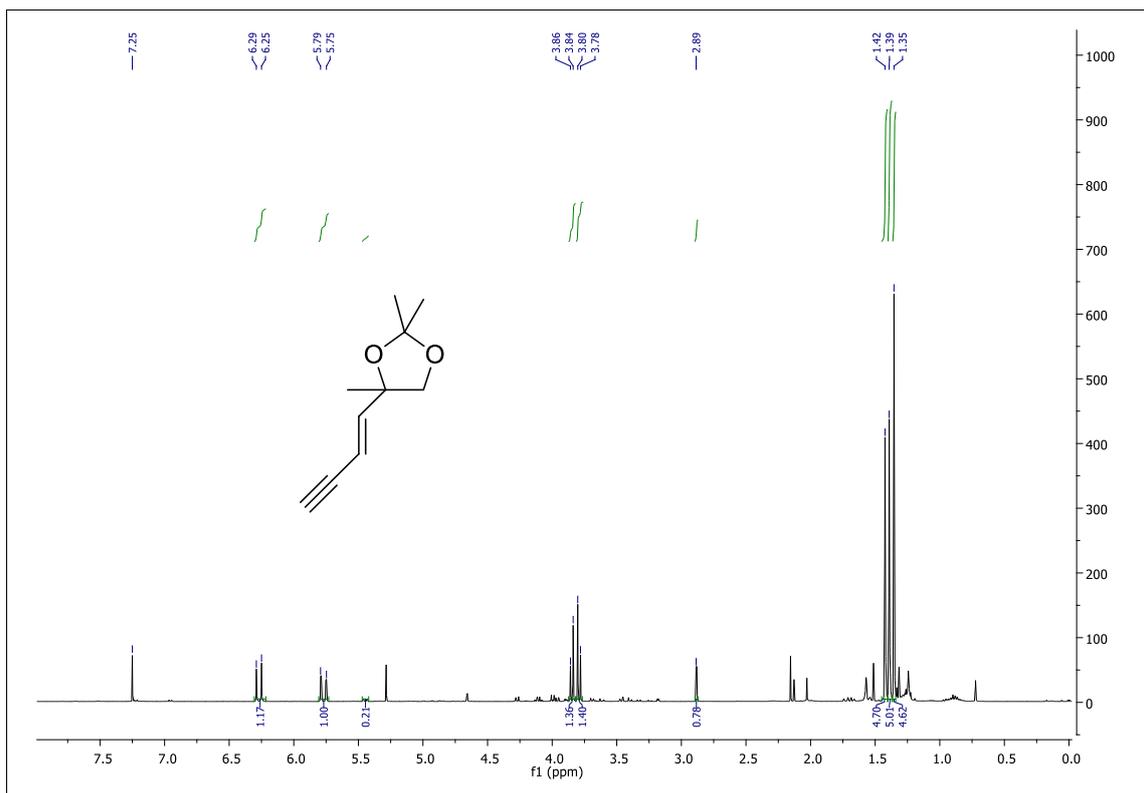


Figura A 25: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **90**.

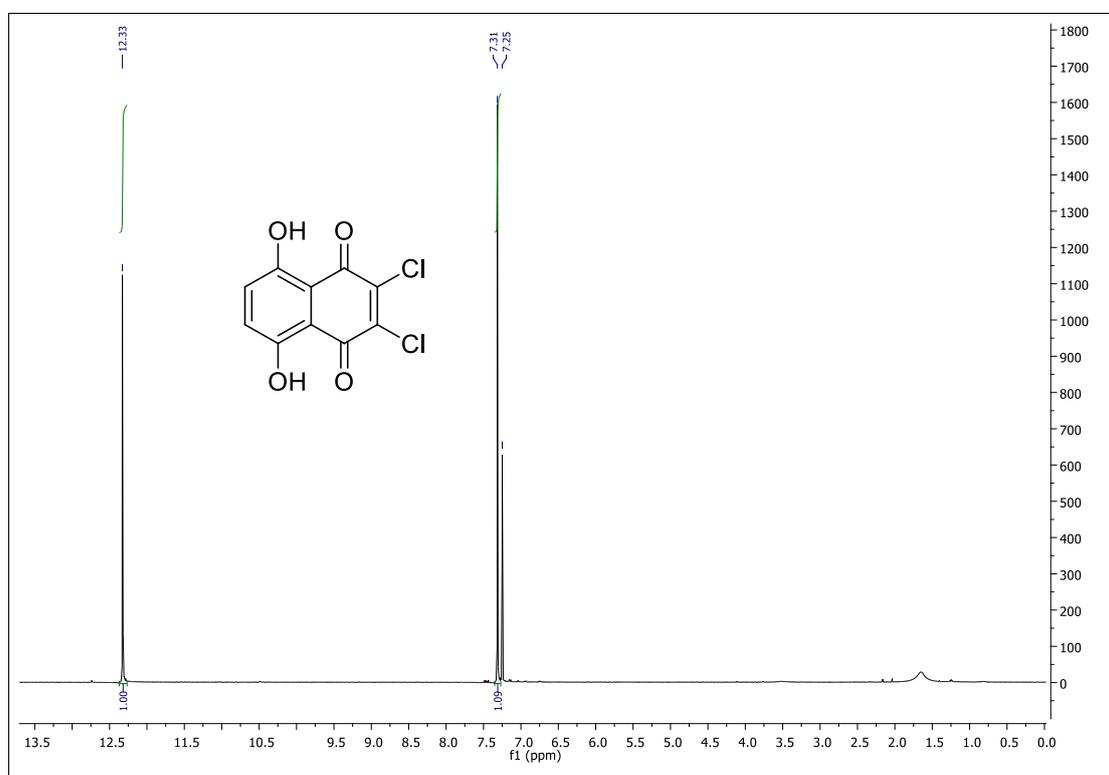


Figura A 26: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3**.

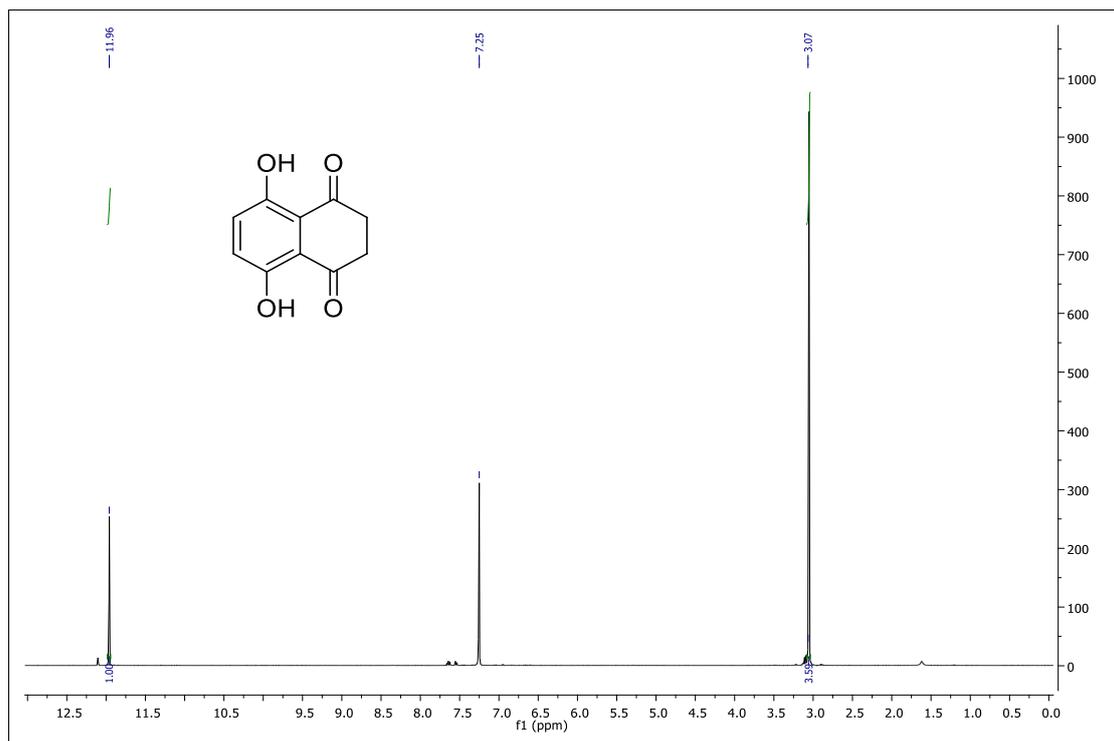


Figura A 27: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4.

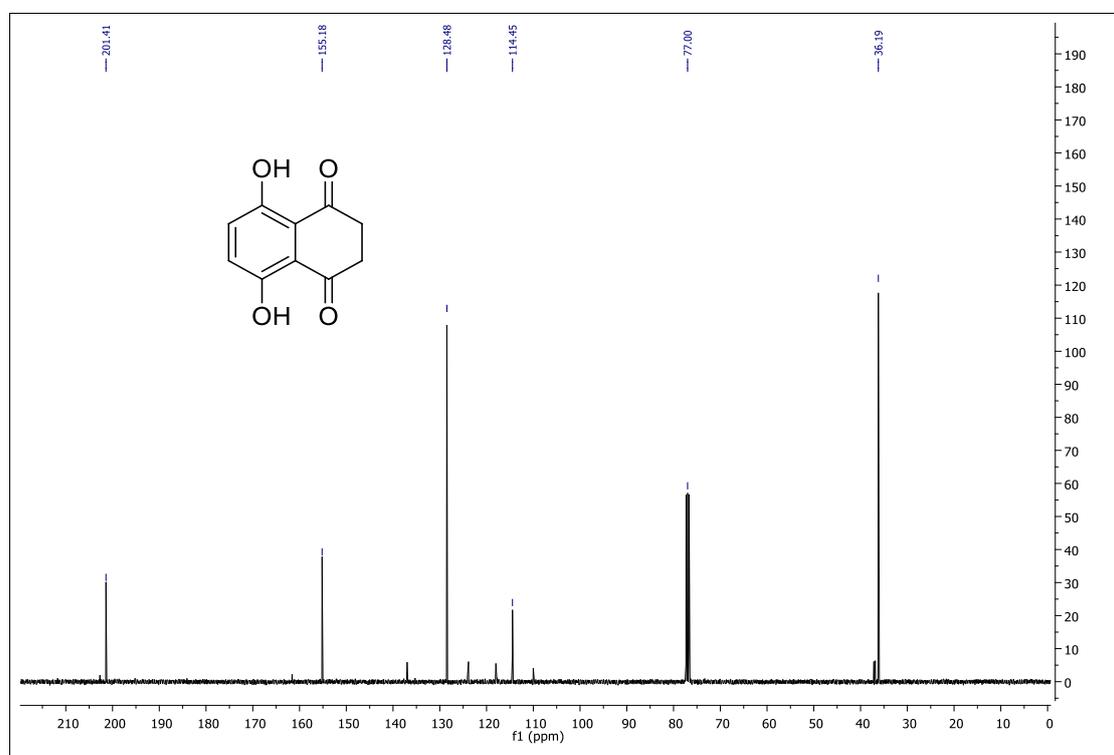


Figura A 28: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4.

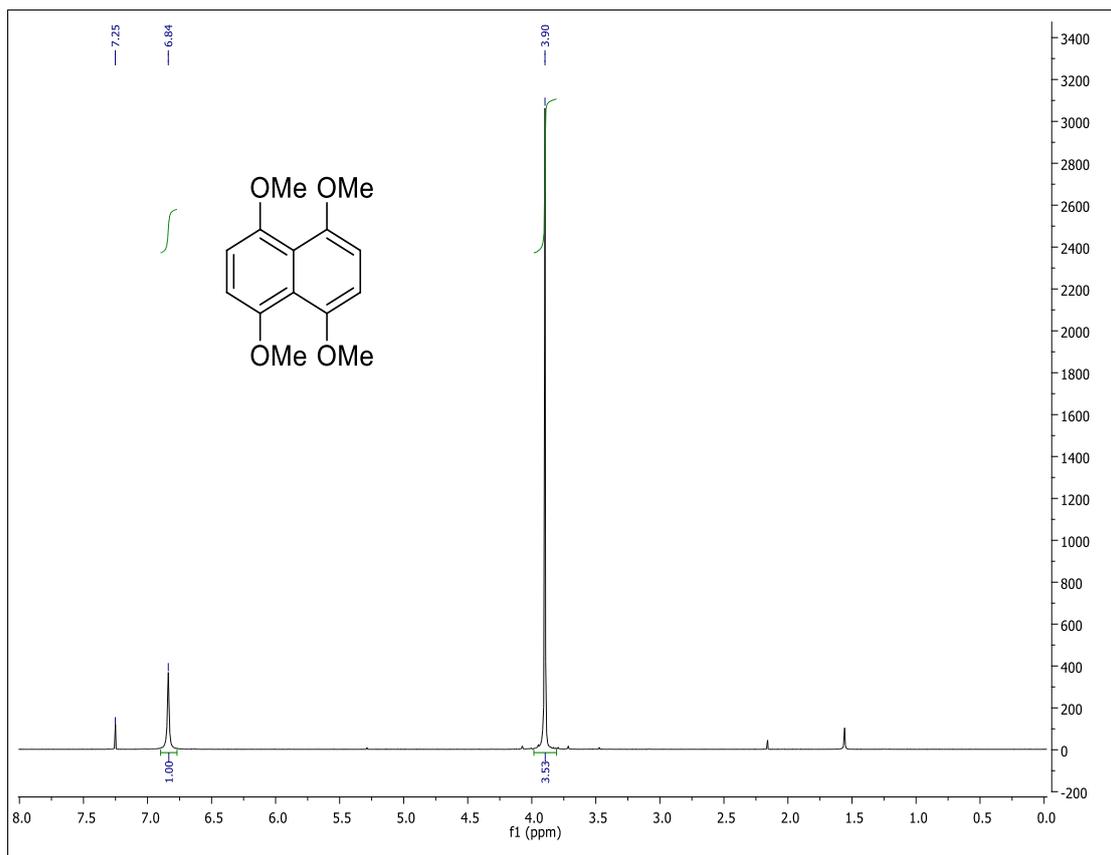


Figura A 29: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **31**.

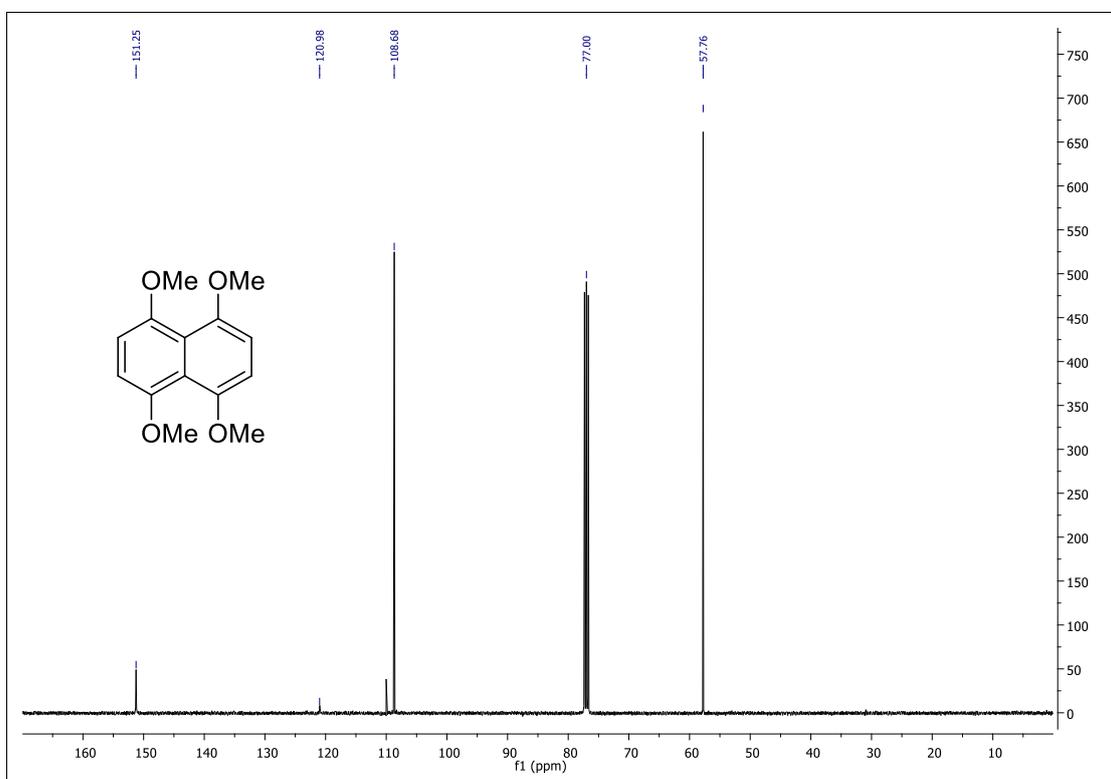


Figura A 30: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **31**.

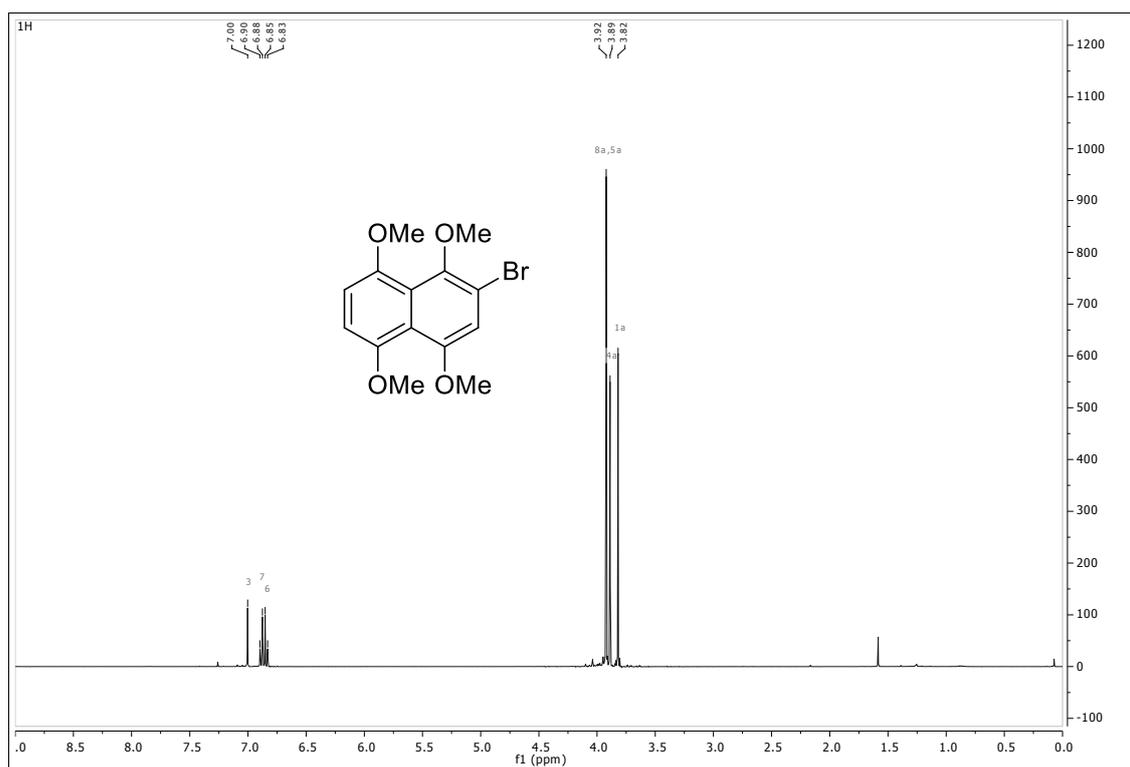


Figura A 31: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **44**.

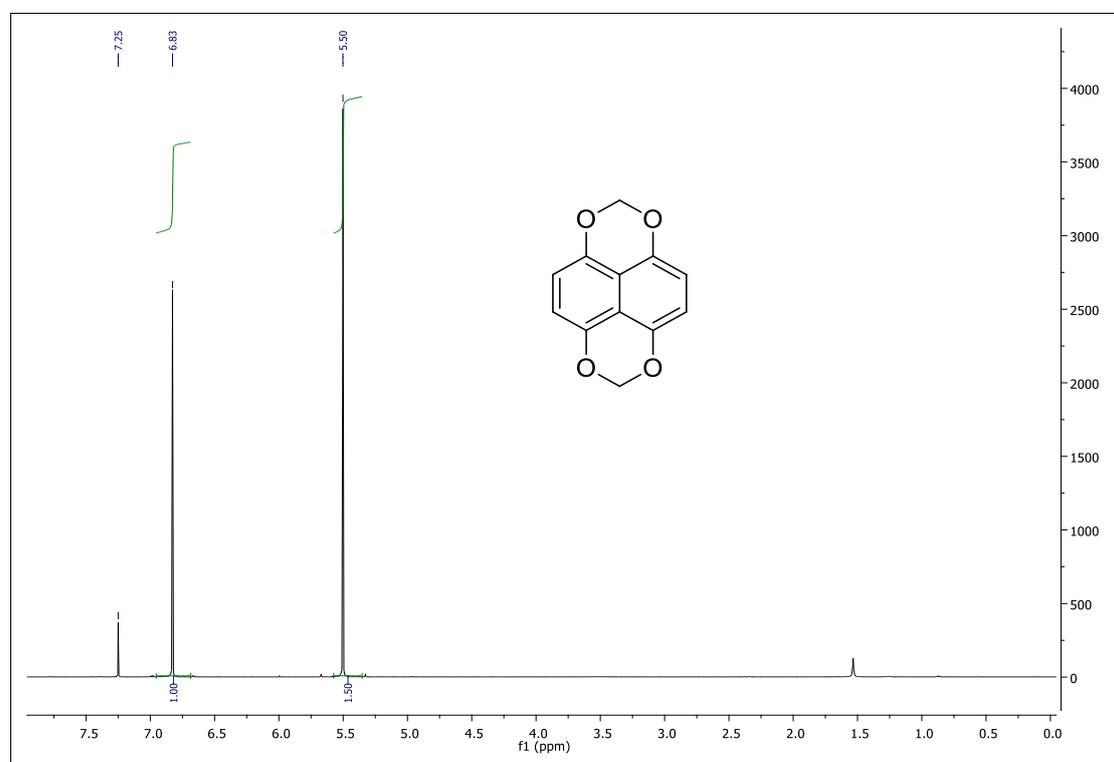


Figura A 32: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **21**.

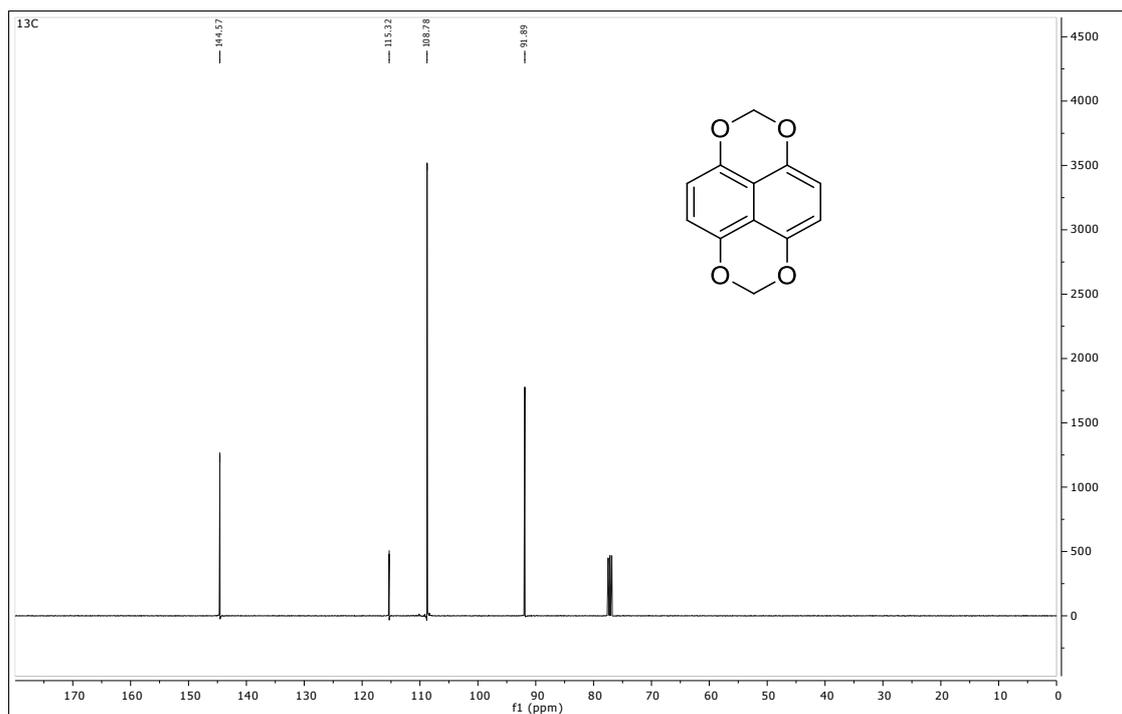


Figura A 33: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **21**.

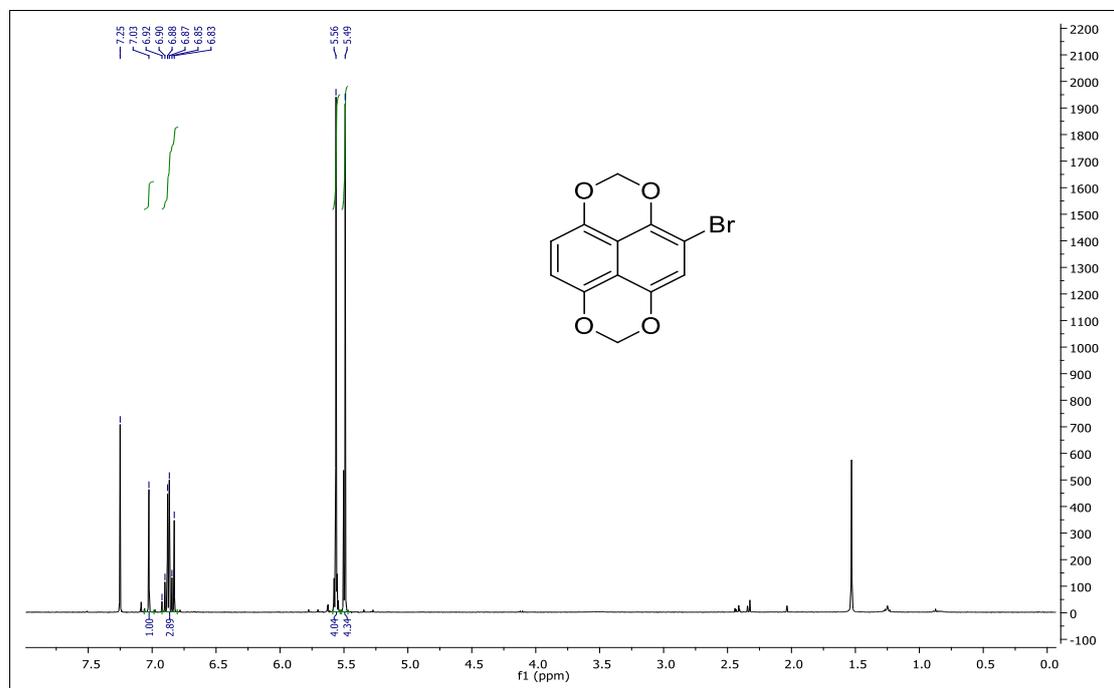


Figura A 34: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **22**.

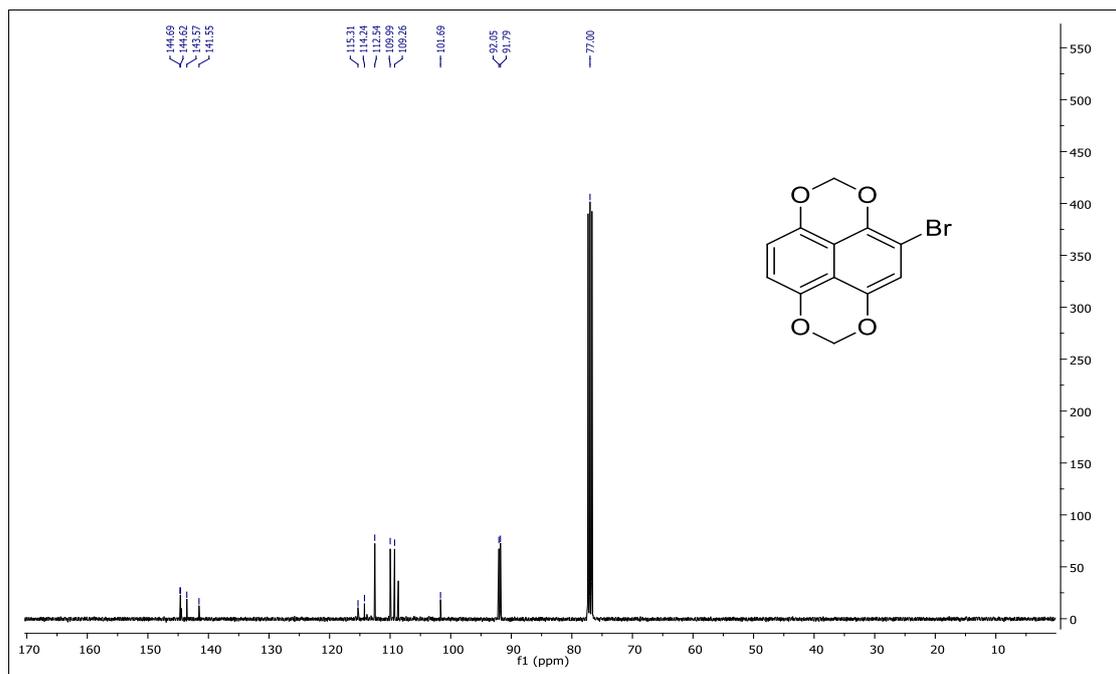


Figura A 35: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **22**.

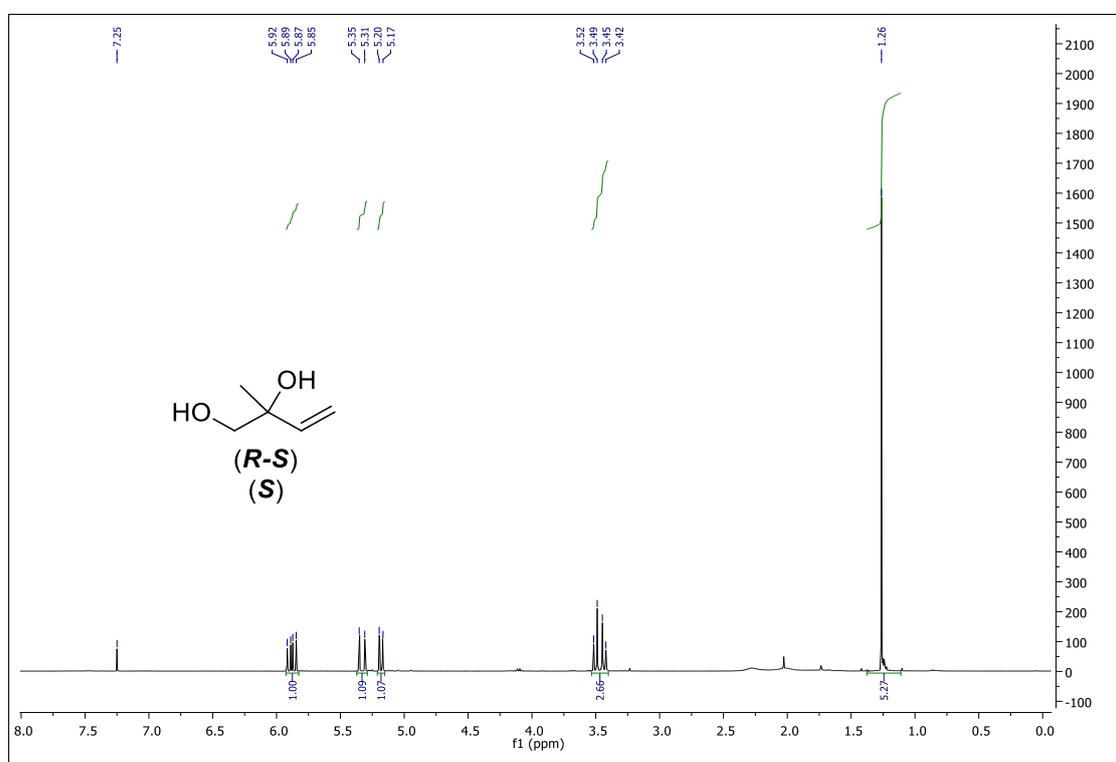


Figura A 36: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos compostos **79** e **S-79**.

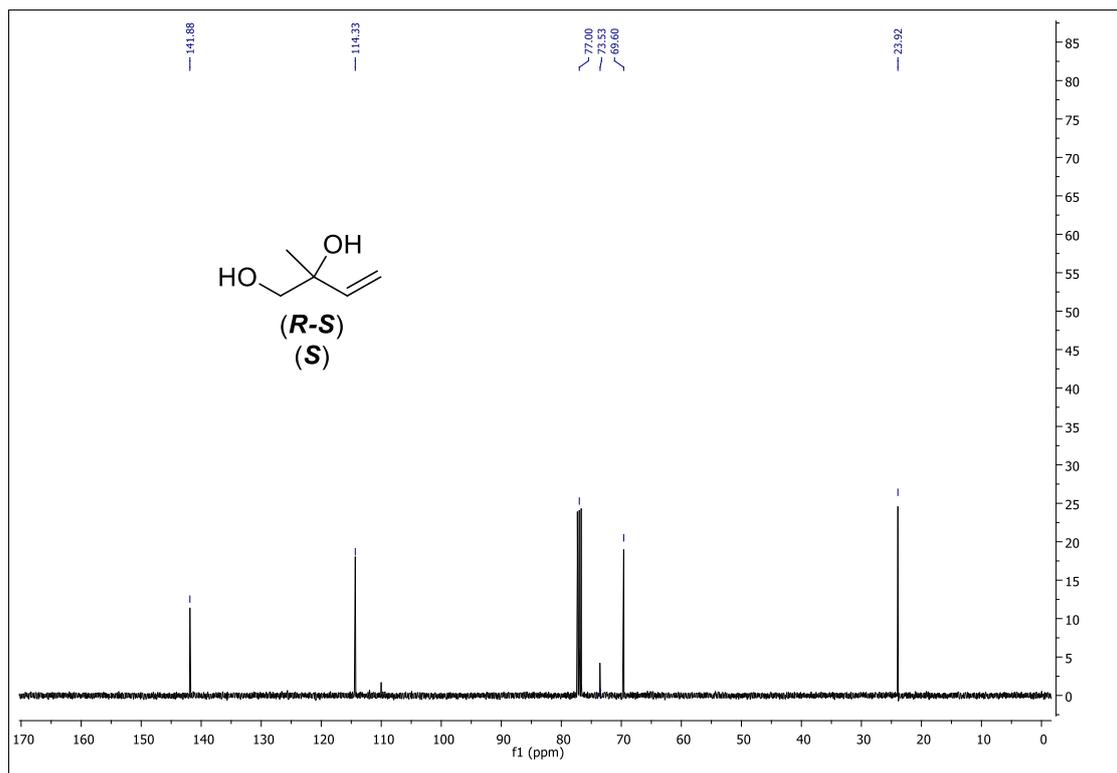


Figura A 37: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos compostos **79** e **S-79**.

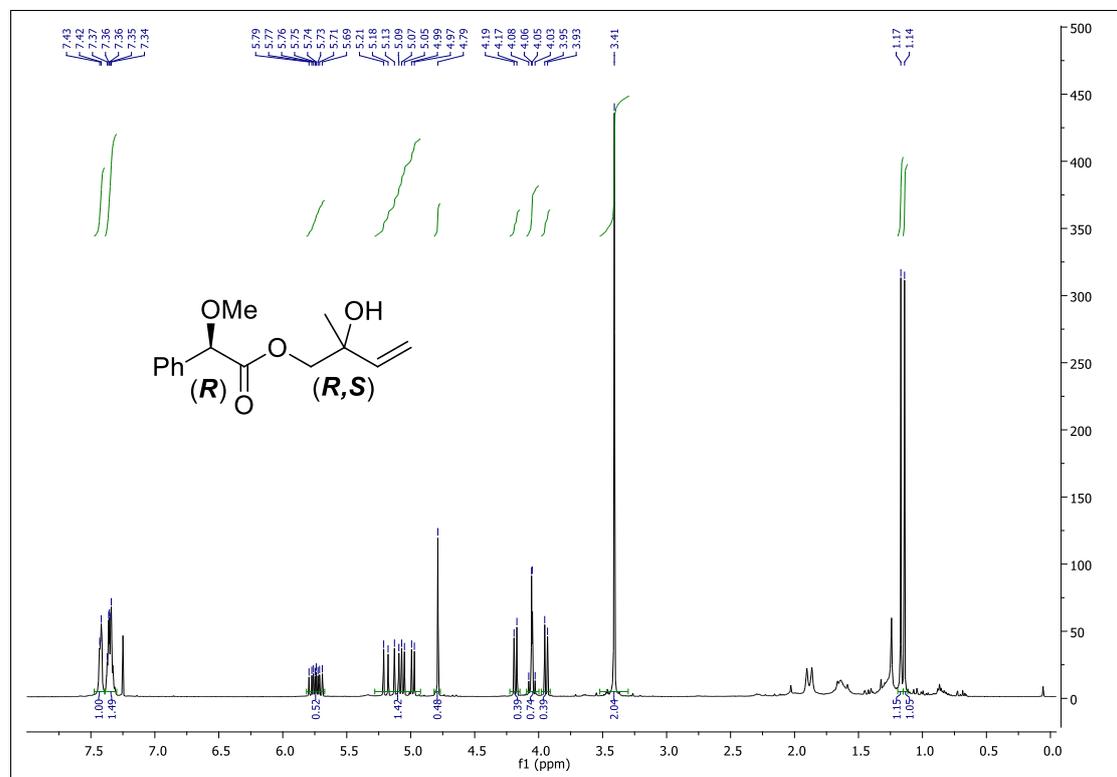


Figura A 38: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto racêmico **81**.

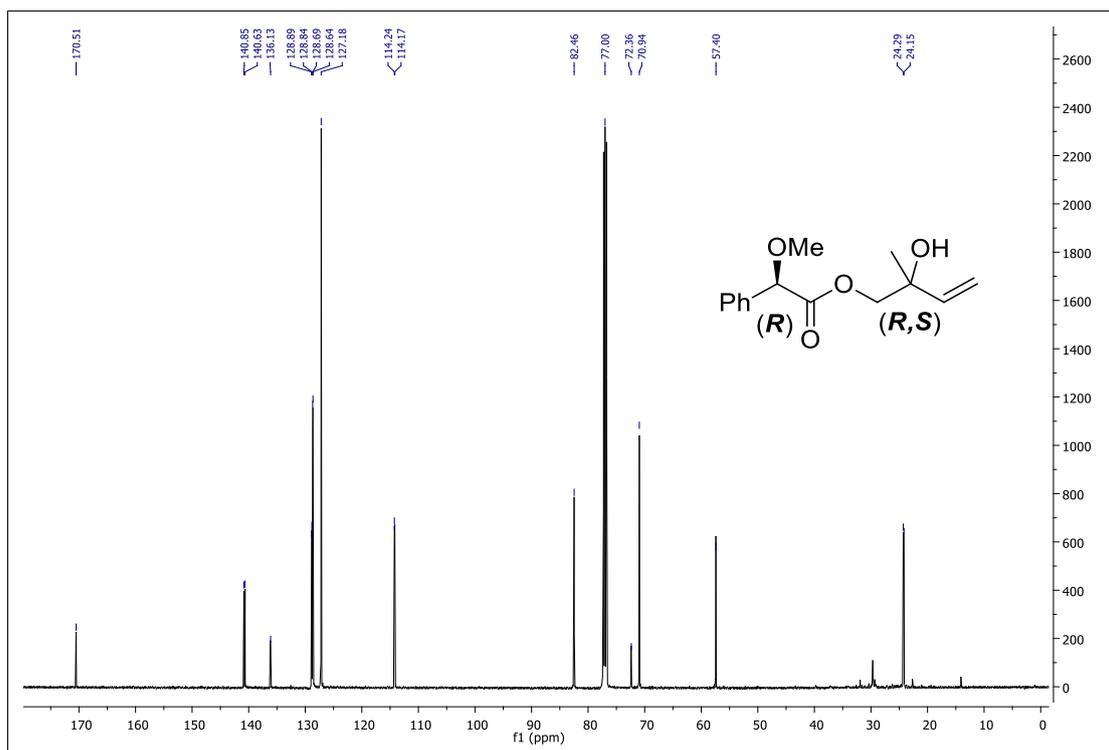


Figura A 39: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto racêmico 81.

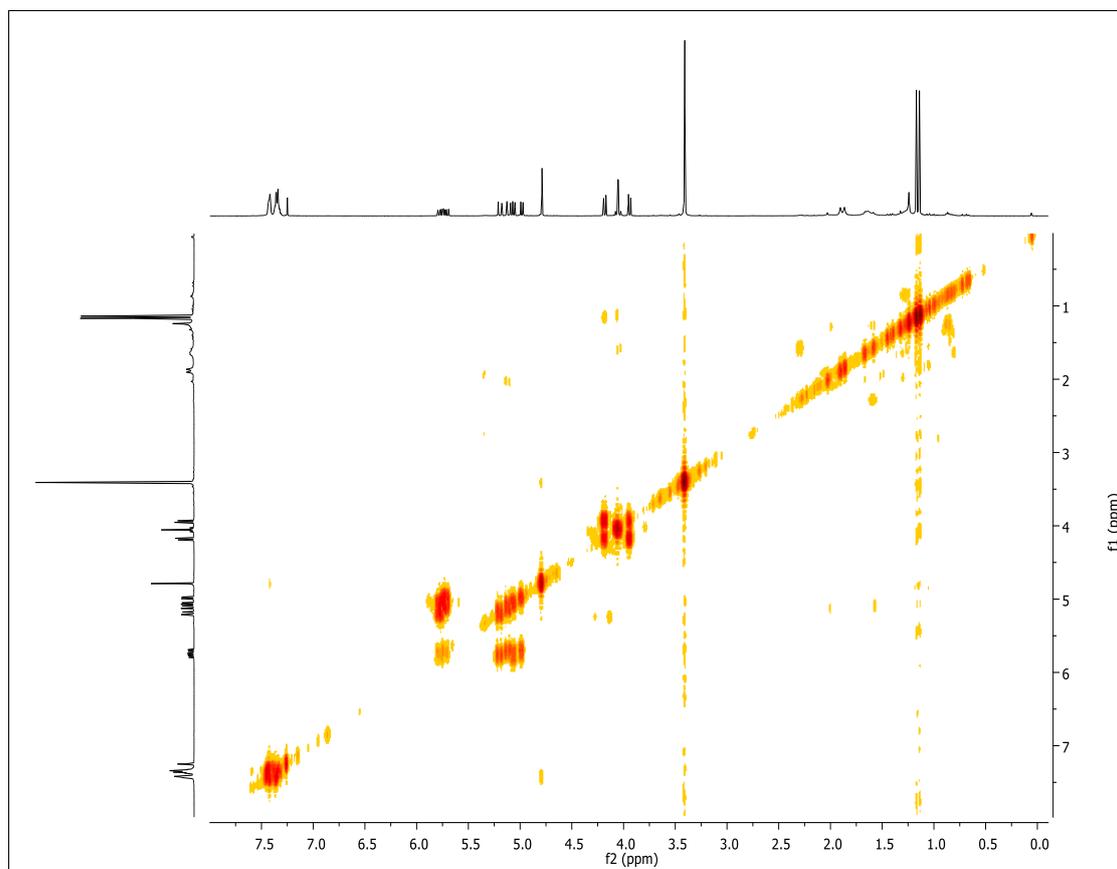


Figura A 5: Espectro de RMN g-COSY (125 MHz, CDCl_3) do composto racêmico 81.

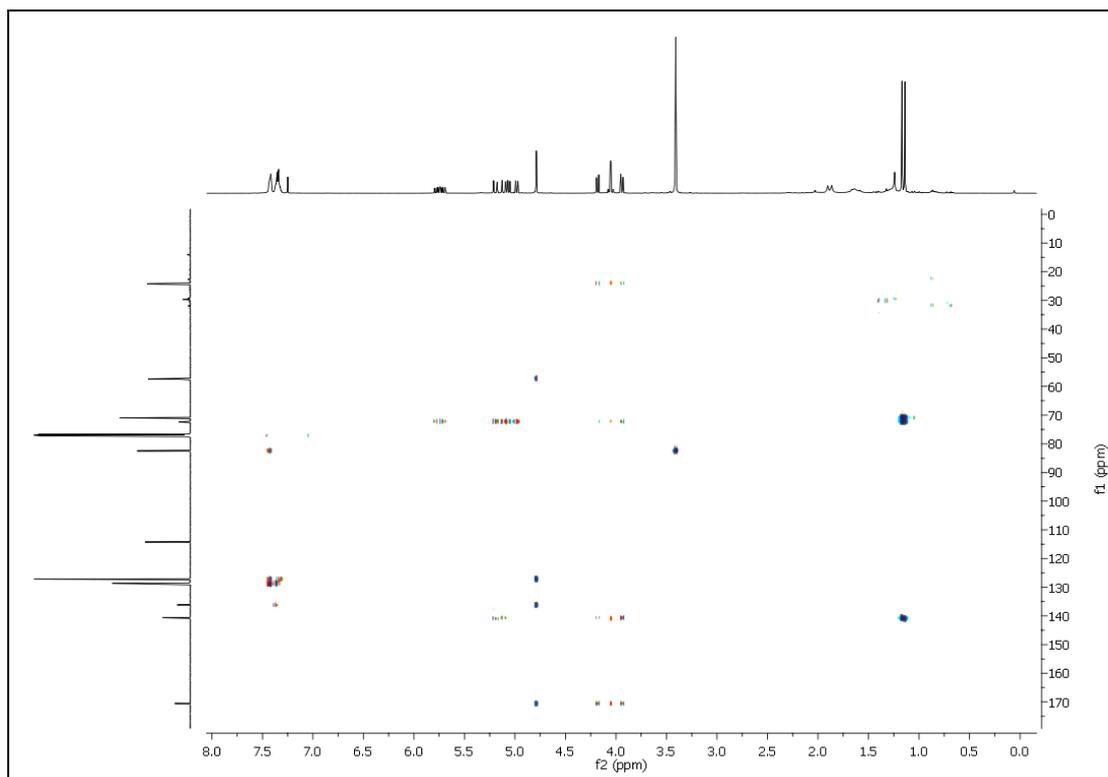


Figura A 41: Espectro de RMN g-HMBC (125 MHz, CDCl_3) do composto racêmico **81**.

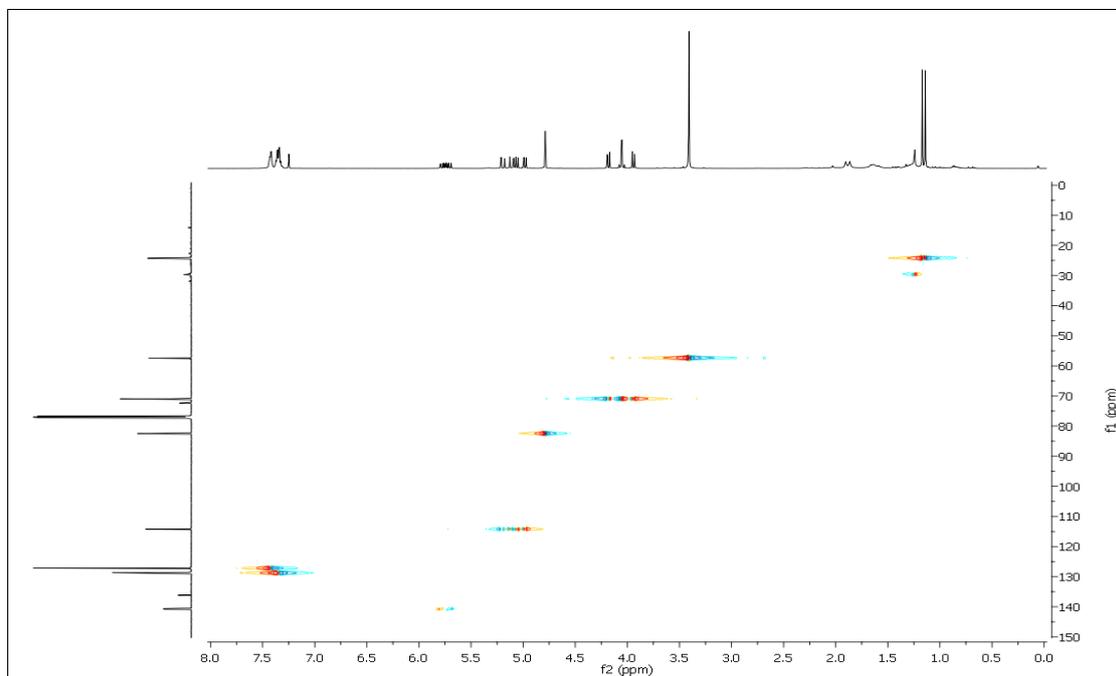


Figura A 42: Espectro de RMN g-HSQC (125 MHz, CDCl_3) do composto racêmico **81**.

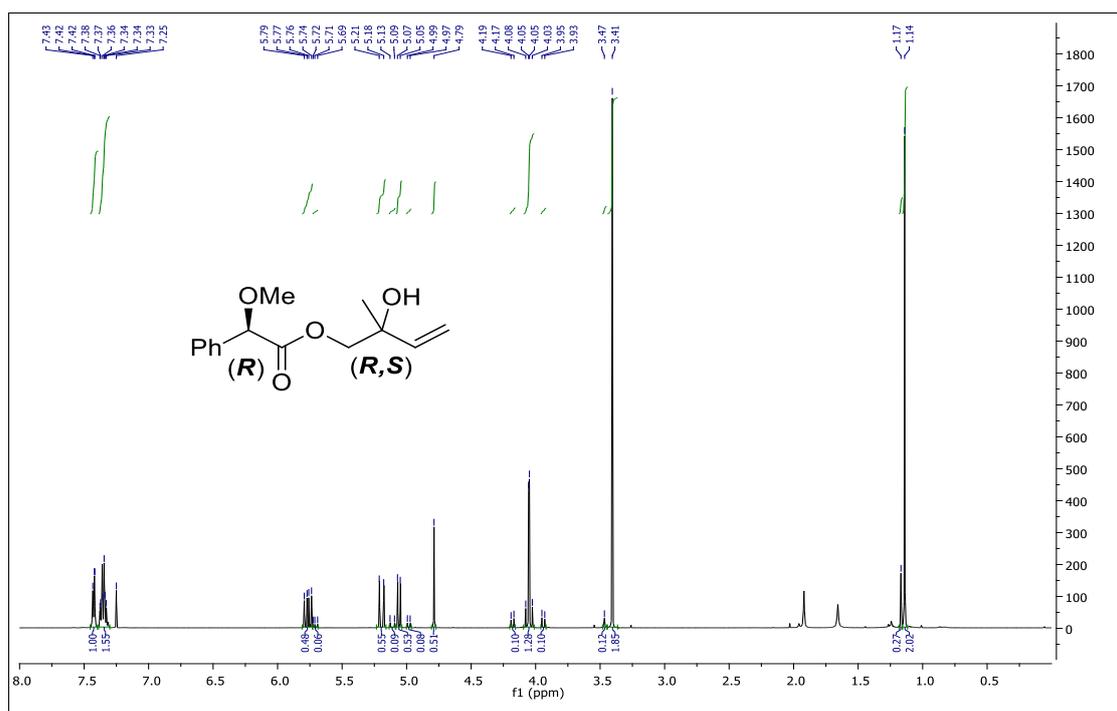


Figura A 43: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **81** enriquecido do isômero **S**.

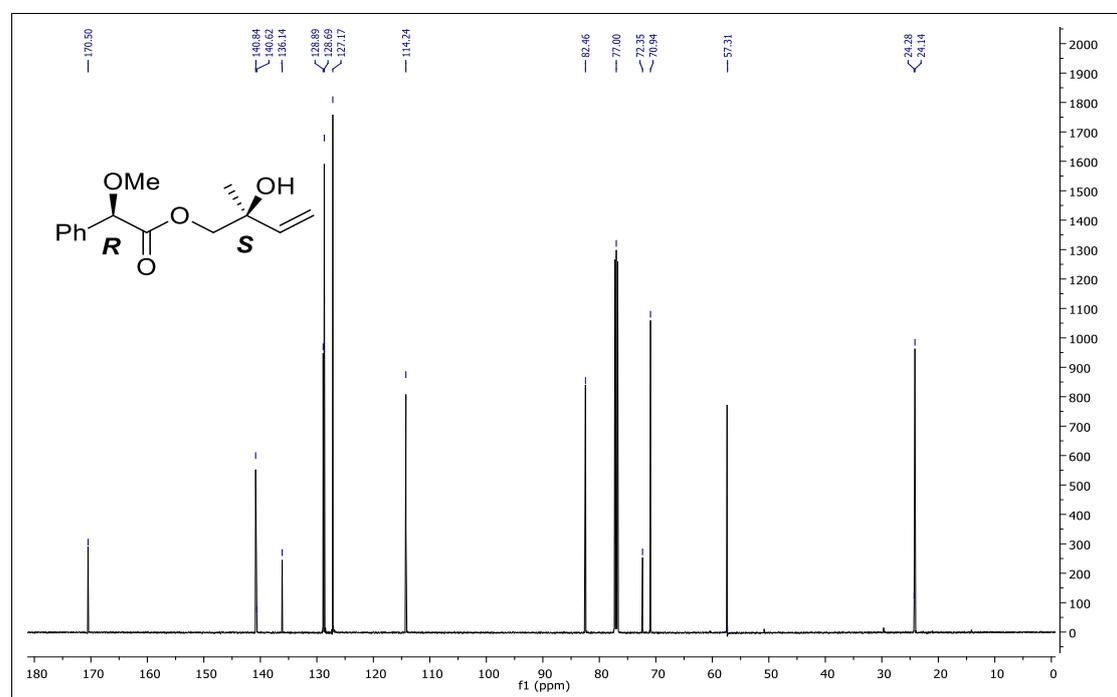


Figura A 44: Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto **81** enriquecido do isômero **S**.

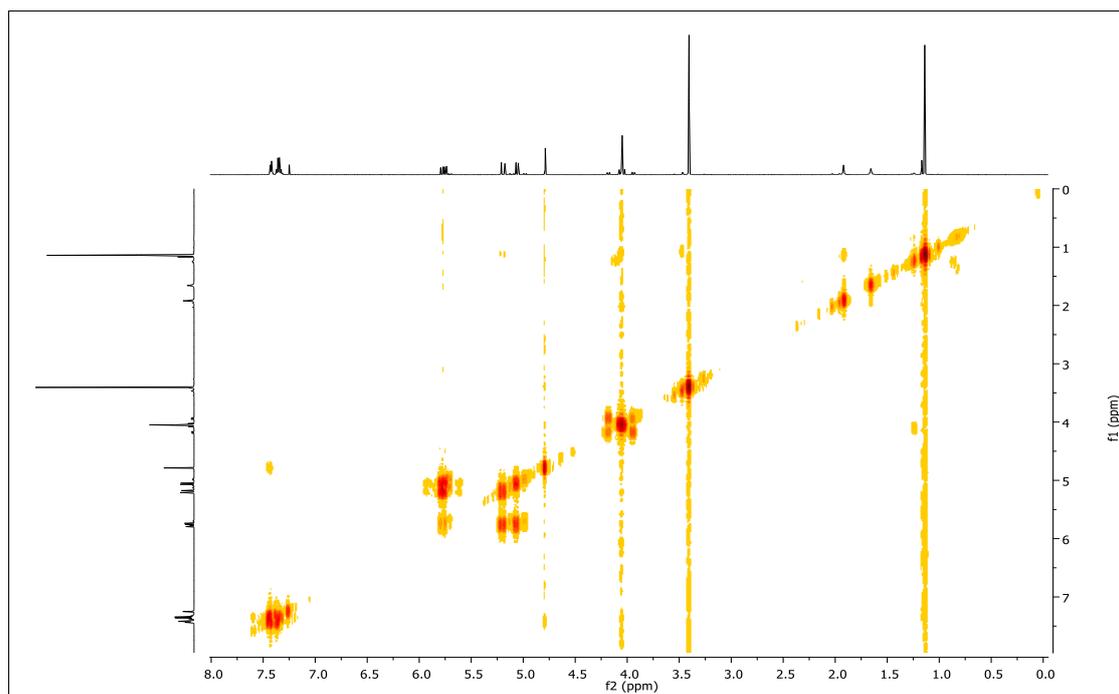


Figura A 45: Espectro de RMN g-COSY (125 MHz, CDCl₃) do composto **81** enriquecido do isômero **S**.

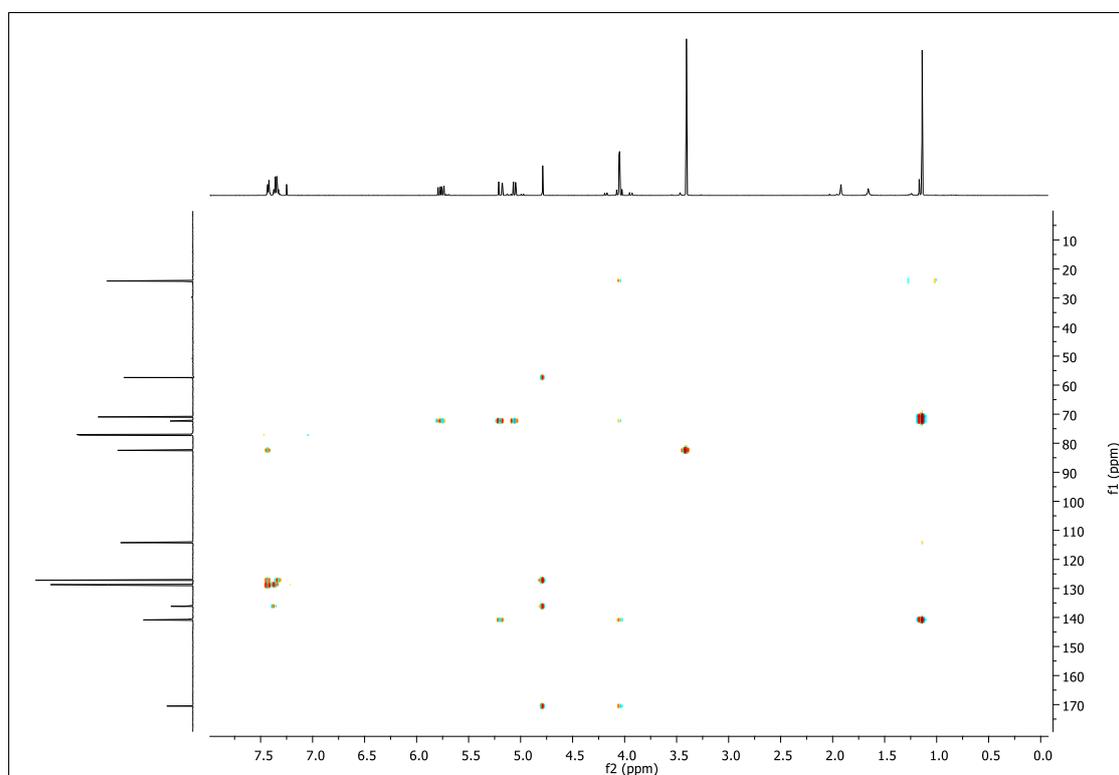


Figura A 46: Espectro de RMN g-HMBC (125 MHz, CDCl₃) do composto **81** enriquecido do isômero **S**.

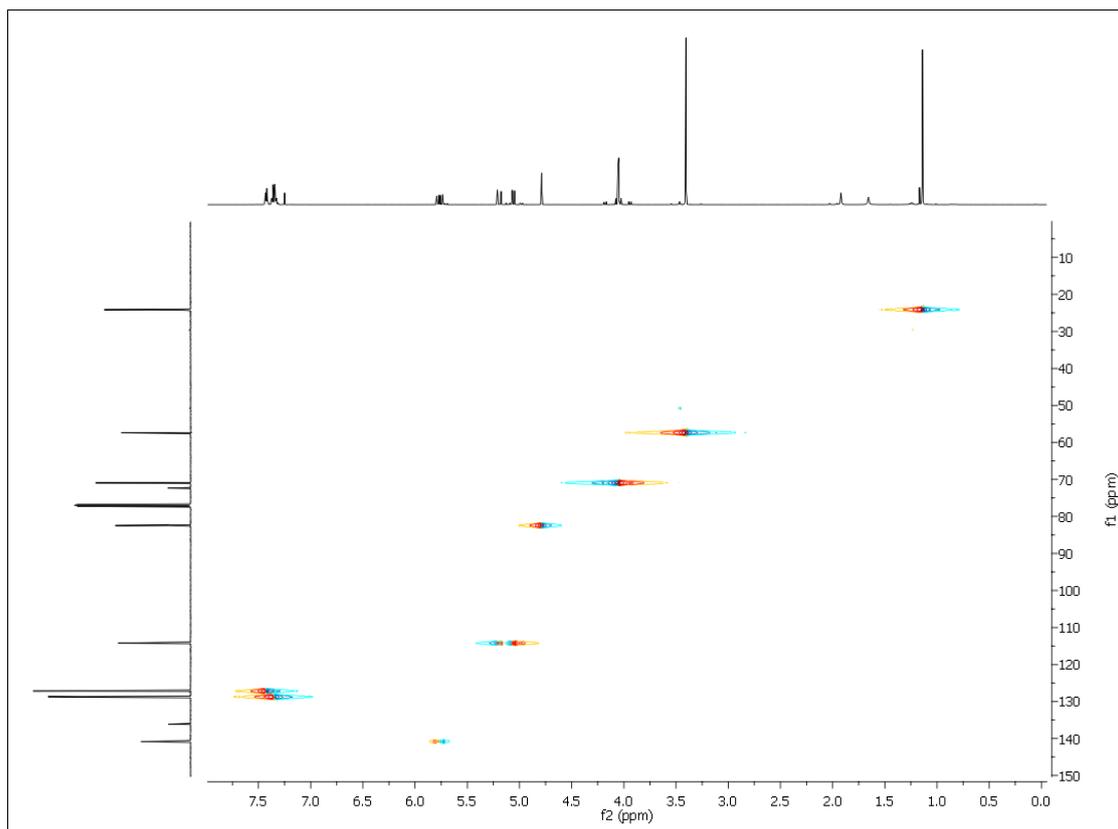


Figura A 47: Espectro de RMN g-HSQC (125 MHz, CDCl_3) do composto **81** enriquecido do isômero **S**.

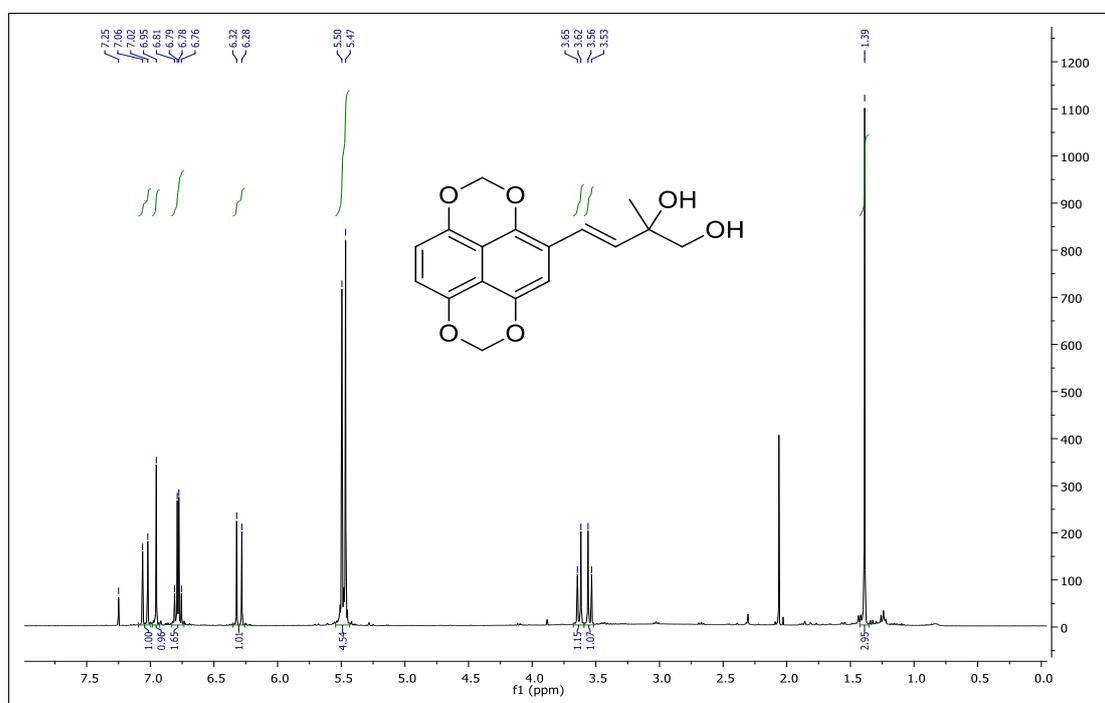


Figura A 48: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **58** e **S-58**.

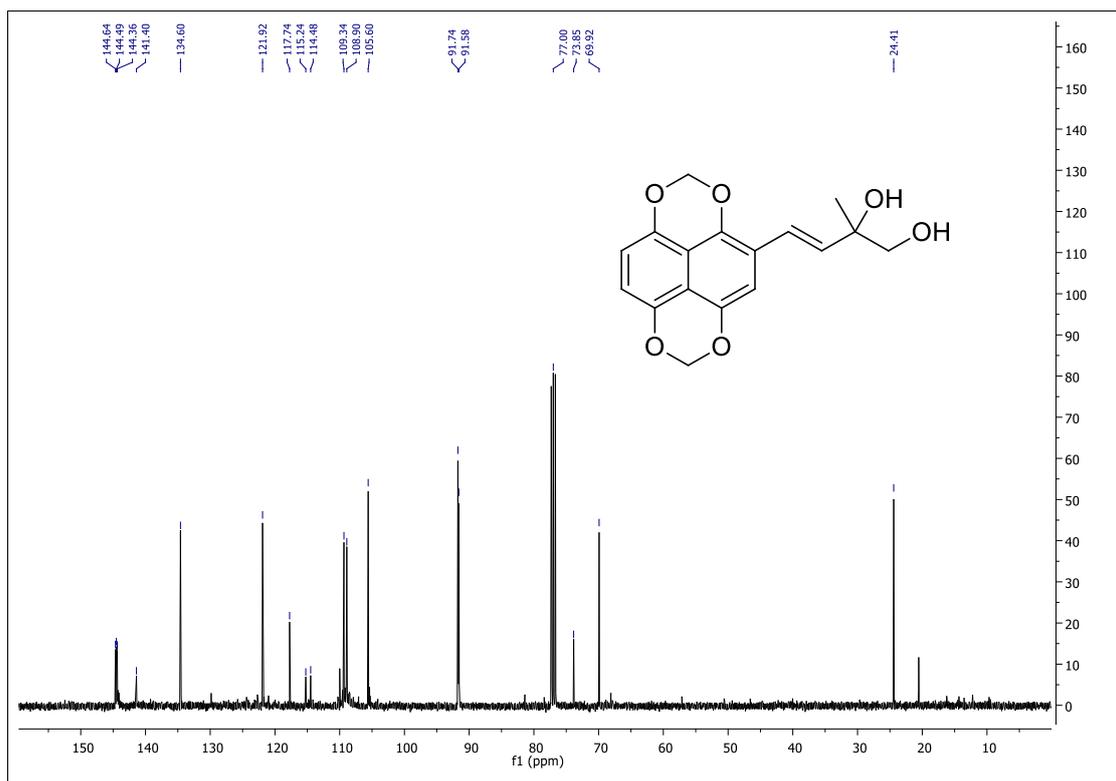


Figura A 49: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **58** e **S-58**.

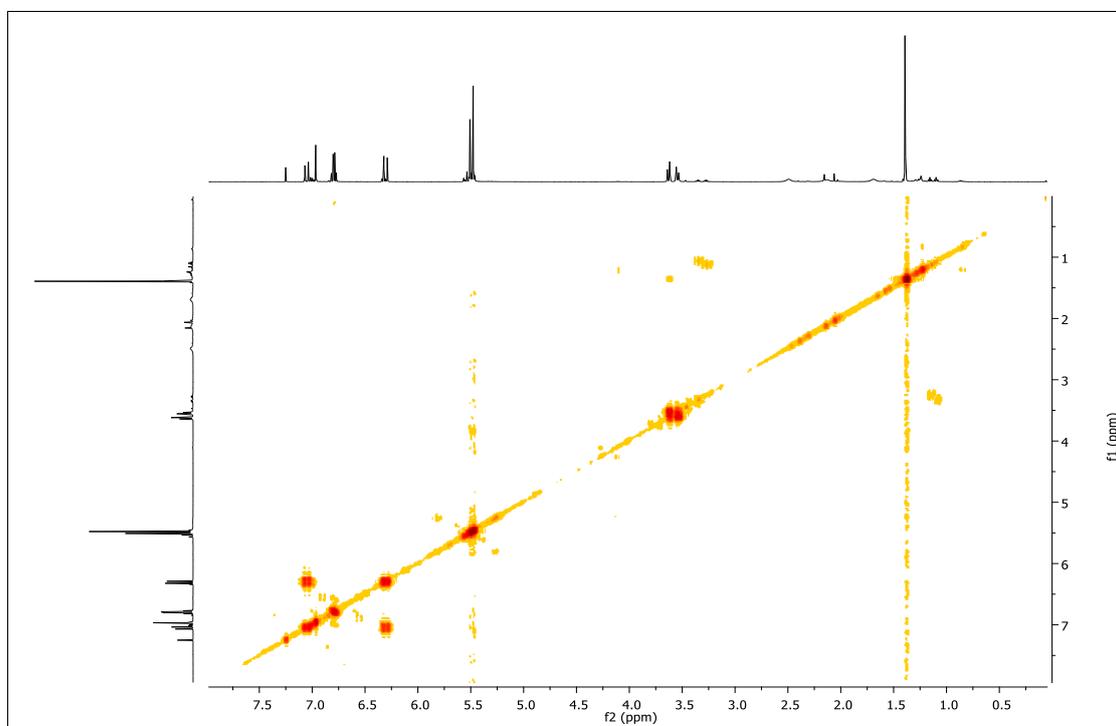


Figura A 50: Espectro de RMN g-COSY (125 MHz, CDCl_3) do composto **58** e **S-58**.

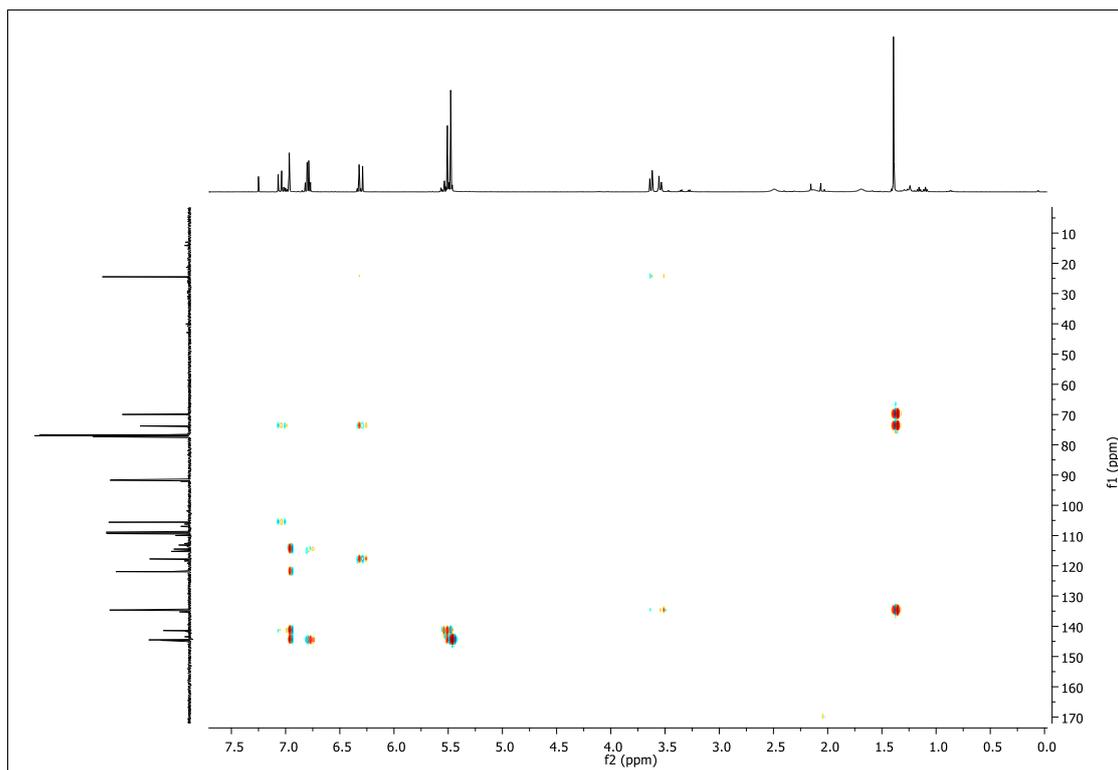


Figura A 51: Espectro de RMN g-HMBC (125 MHz, CDCl₃) do composto **58** e **S-58**.

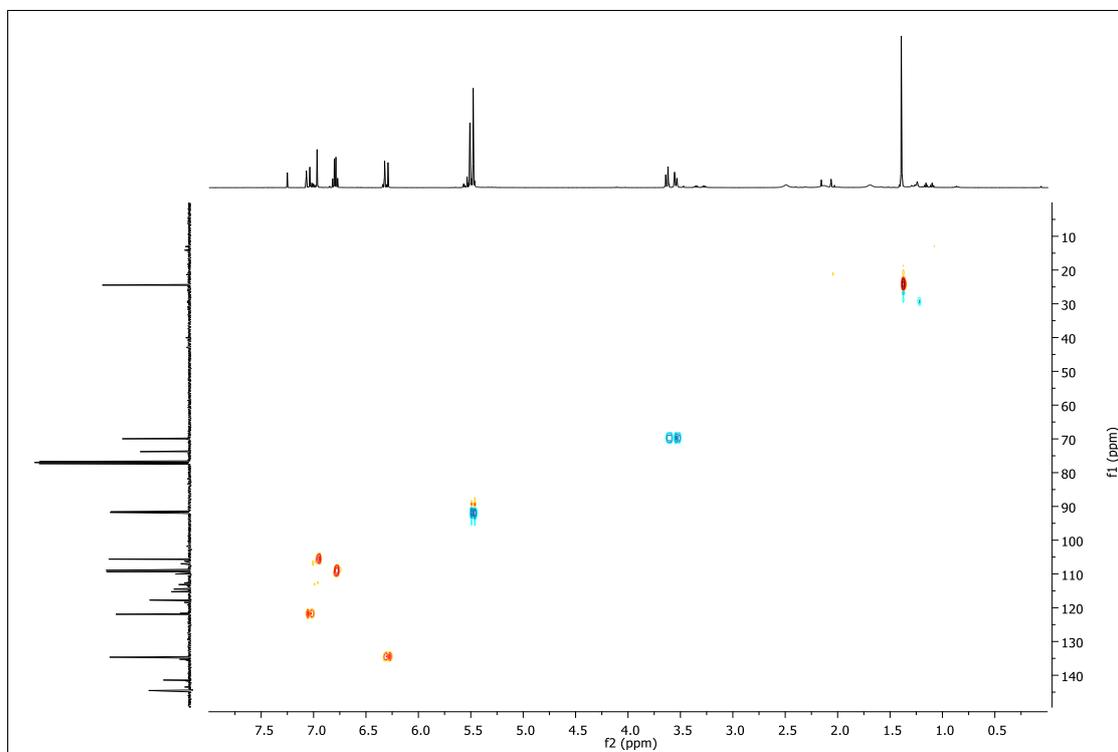


Figura A 6: Espectro de RMN g-HSQC (125 MHz, CDCl₃) do composto **58** e **S-58**.

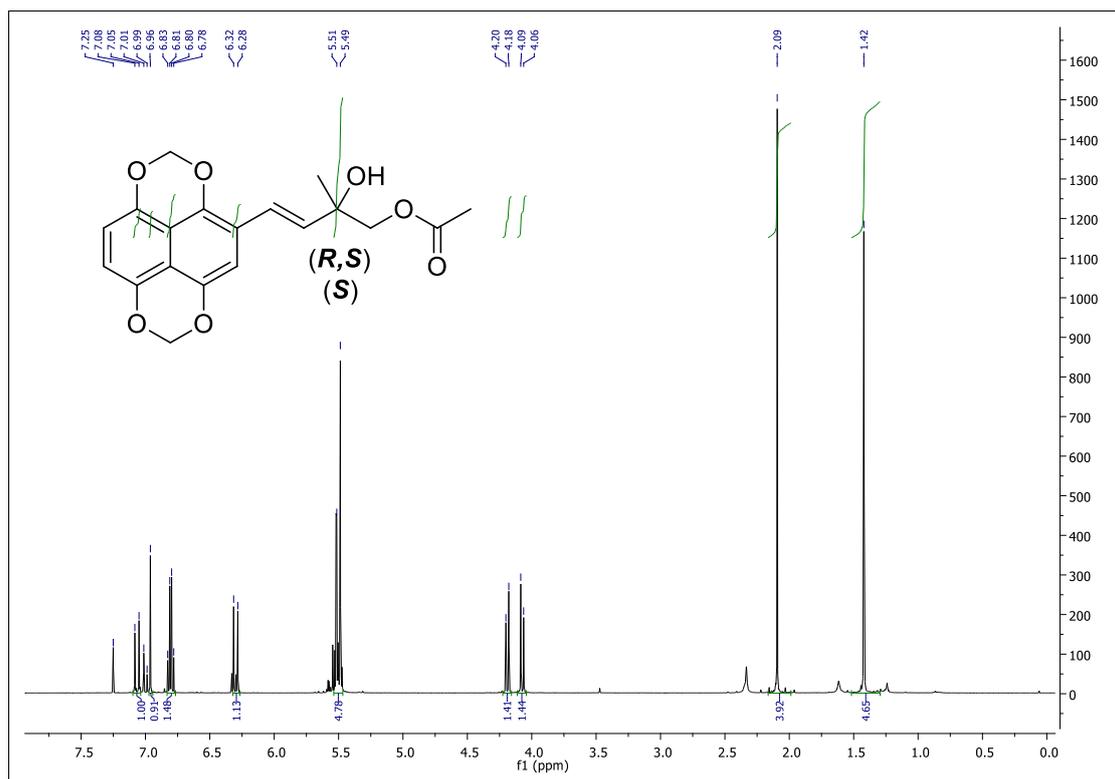


Figura A 7: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **59** e **S-59**.

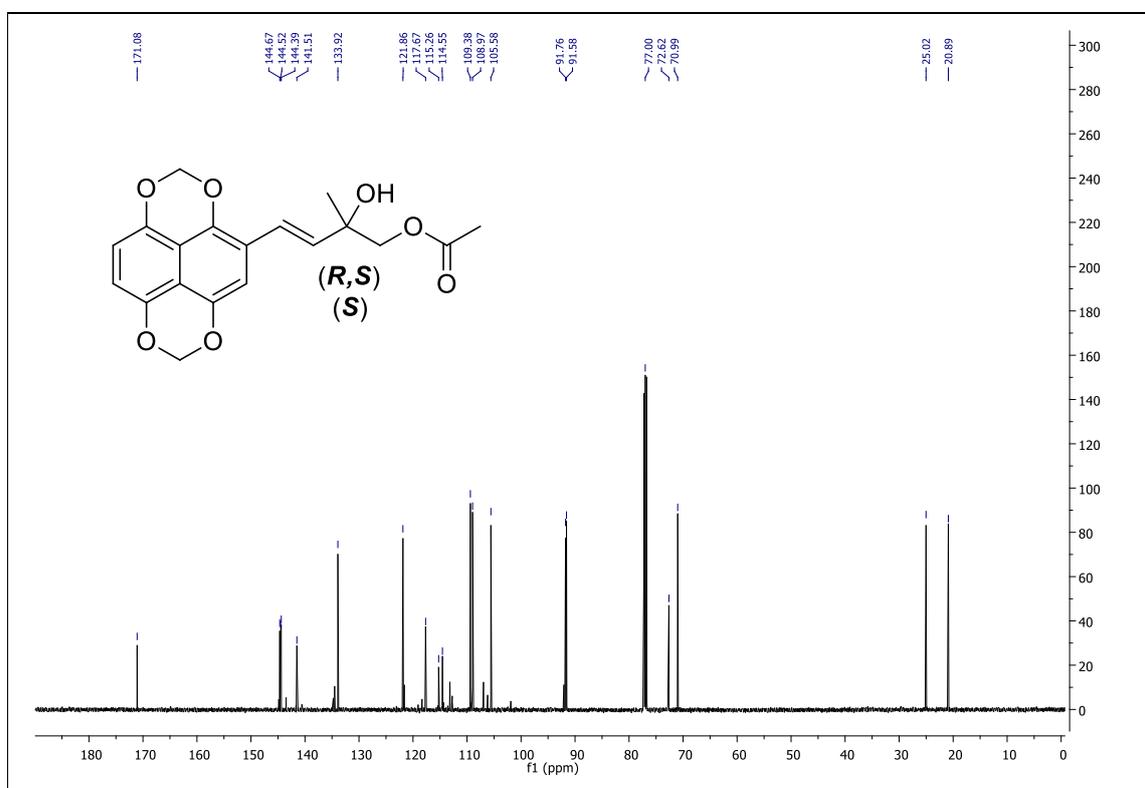


Figura A 8: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **59** e **S-59**.

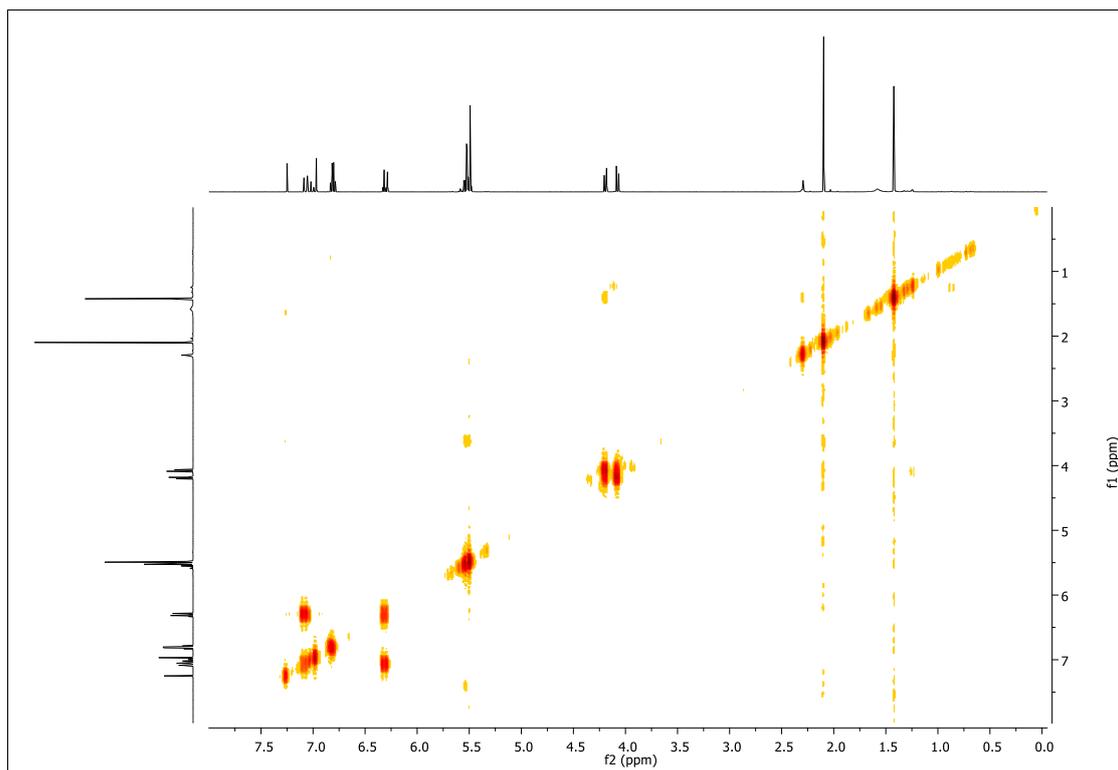


Figura A 9: Espectro de RMN g-COSY (125 MHz, CDCl₃) do composto **59** e **S-59**.

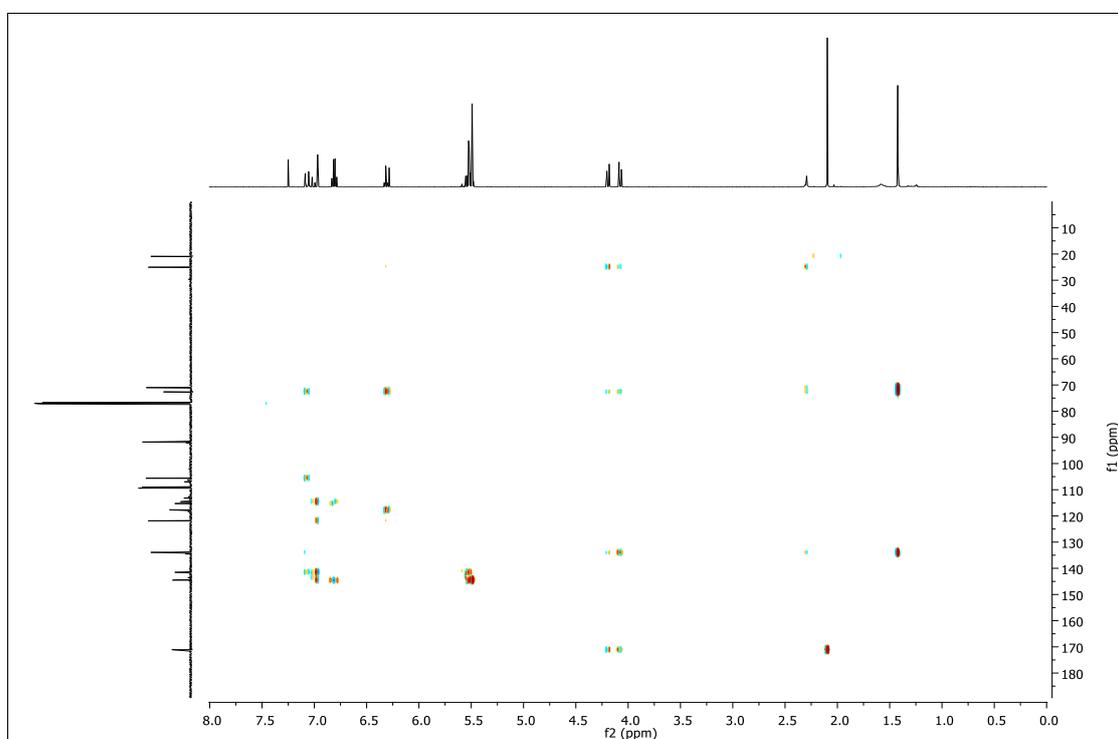


Figura A 10: Espectro de RMN g-HMBC (125 MHz, CDCl₃) do composto **59** e **S-59**.

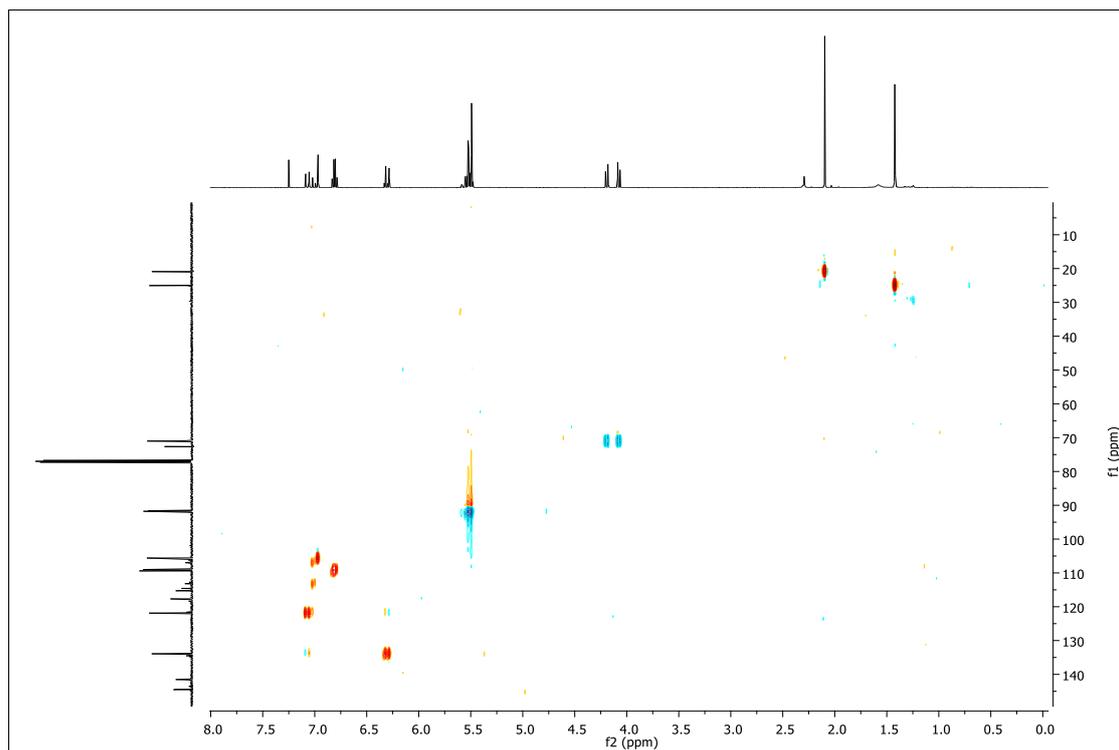


Figura A 11: Espectro de RMN g-HSQC (125 MHz, CDCl_3) do composto **59** e **S-59**.

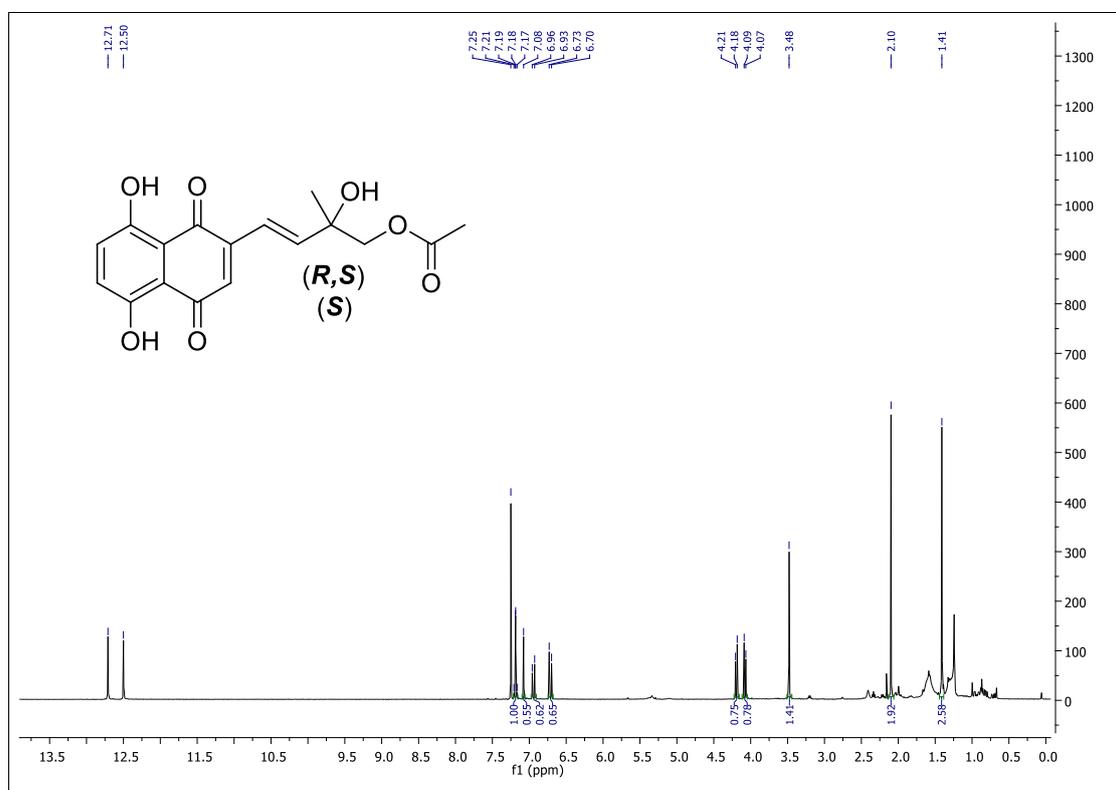


Figura A 12: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **29** e **S-29**.

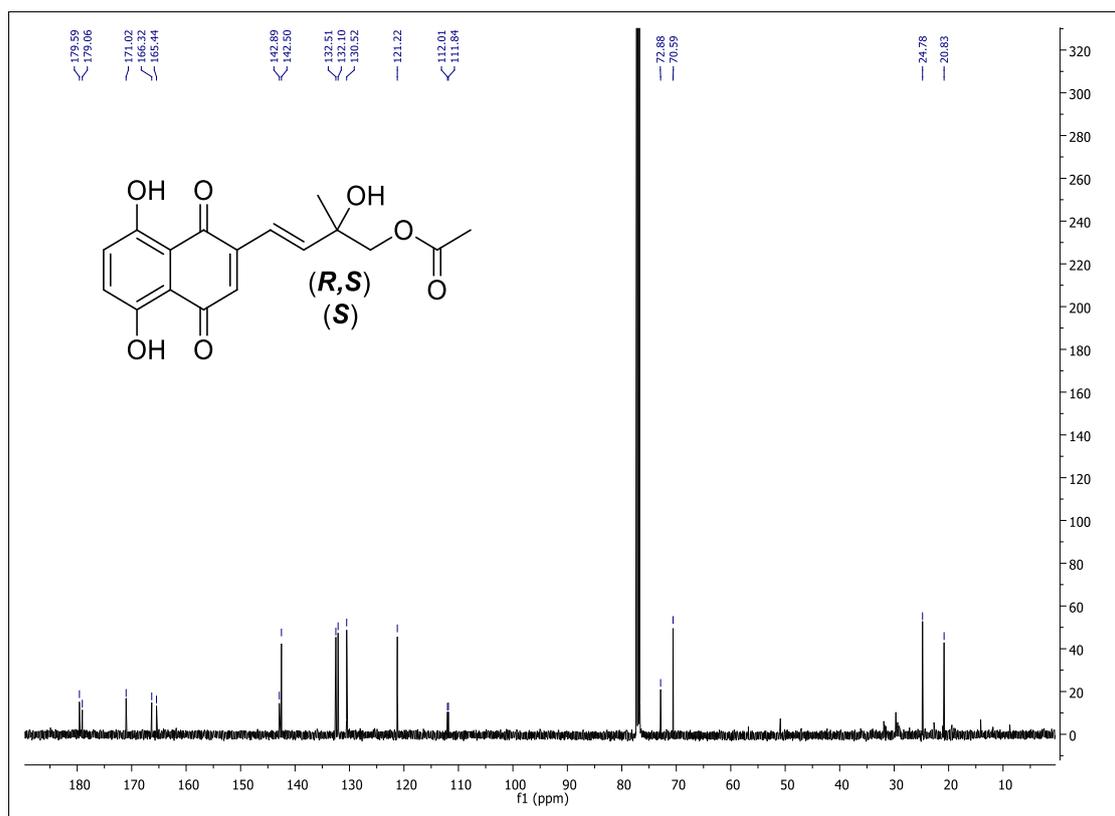


Figura A 59: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 29 e S-29.