



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**REATIVIDADE DE HETEROCICLOS NITROGENADOS OBTIDOS VIA AZA-
ANELAÇÃO FORMAL [3+3] DE ENAMINONAS.**

Tese de Doutorado

MICHELLE PEREIRA QUINTINO

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, agosto de 2011.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE QUÍMICA



GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E
BIOATIVIDADE MOLECULAR

**REATIVIDADE DE HETEROCICLOS NITROGENADOS OBTIDOS VIA AZA-
ANELAÇÃO FORMAL [3+3] DE ENAMINONAS.**

MICHELLE PEREIRA QUINTINO

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Química da UFBA como requisito parcial a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Salvador, agosto de 2011.

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice.....	vi
Lista de Esquemas.....	viii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xiv
Lista de Espectros.....	xvi
Abreviaturas e símbolos.....	xxiii

Agradeço ao Professor José Ricardo Sabino do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás, pelas análises de difração de raios-X e pelos estudos computacionais. E agradeço especialmente ao José Ricardo, namorado, companheiro nas horas difíceis (que conseguiu pacientemente aguentar os meus momentos de crise e ansiedade) e por tornar possíveis os bons momentos... Amo você!

E por último, mas não menos importante, agradeço ao meu orientador, Silvio do Desterro Cunha, pela orientação, pela oportunidade de trabalhar no seu grupo. E obrigada por ensinar química e por acreditar em nós, seus alunos. A você, gostaria de dizer mais uma coisa: Ao vir para a UFBA, eu não escolhi a cidade de Salvador, ou a instituição UFBA, eu escolhi o Professor Silvio pela admiração que sentia e ainda sinto. E hoje digo com certeza, que eu não poderia ter feito escolha melhor!!! OBRIGADA!!!

RESUMO

A síntese de biclos nitrogenados tem atraído muita atenção na área de síntese orgânica devido à diversidade de atividades biológicas observadas em compostos que possuem esses núcleos, os alcalóides. Recentemente foi desenvolvida uma nova metodologia para a síntese de biclos 2-piridonas, via reação de aza-anelação formal [3+3] de enaminonas utilizando o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum. Com isso, foram propostas modificações estruturais nesses biclos, como reações de esterificação e hidrólise das porções ácido e éster dos biclos 2-piridonas, reação de descarboxilação, substituição da porção ácido carboxílico por amina (Rearranjo de Curtius) ou por bromo (Reação de Hunsdiecker), síntese de acil hidrazinas, e reações de redução. Foi esse estudo foi possível uma melhor compreensão da sua reatividade, uma vez que modificações seletivas, nos substituintes reativos dos núcleos 2-piridonas, foram observadas. Os resultados levaram à obtenção de compostos inéditos, com diferentes funcionalizações, e para o caso de reações envolvendo compostos quirais, as purezas ópticas foram mantidas, com rendimentos de moderados a bons. O produto da reação de redução forneceu um intermediário avançado para a síntese do alcalóide taxiramina.

ABSTRACT

The synthesis of nitrogen heterocyclic compounds has attracted much attention in organic synthesis due to the different biological activity observed in such substances. Our research group has been working on the development of methodologies for the synthesis of nitrogen bicyclic compounds, and recently a new methodology for the synthesis of 2-pyridone nucleus was developed via formal [3+3] aza-annulation reaction of enaminones with methoxymethylene Meldrum's acid. Thus, in this work were proposed structural changes in that bicyclic compounds that enable the synthesis of polycyclic alkaloids. Among the chemical transformations proposed were made the esterification and hydrolysis reactions of the acid and ester portions of bicyclic 2-pyridone, decarboxylation reaction, replacement of a portion of the carboxylic acid for an amine (Curtius rearrangement) or a bromine (reaction Hunsdiecker), synthesis of acyl hydrazines, as well as studies of reduction reactions. Electrochemical and computational studies of some of these compounds were also performed in order to elucidate their reactivity. The results led to the obtention of new compounds, with different functionalizations, and in the case of reactions involving chiral compounds, optical purities were maintained. The product of the reduction reaction provided an advanced intermediate for the synthesis of the taxiromine alkaloid.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Alcalóides.....	1
1.2. Obtenção de núcleos heterocíclicos via reações dominó.....	3
1.2.1. Reações dominó de hidroformilação e ciclizações.....	3
1.2.2. Metatase dominó de 2-azanorbornenonas.....	5
1.2.3. Reação dominó multicomponente de piridinas a isoquinolinas.....	5
1.2.4. Cicloadições de nitronas.....	7
1.2.5. Ciclizações radicalares.....	8
1.2.6. Reações dominó de enaminonas.....	10
1.2.7. Reação de cicloadição formal [3+3] de enaminonas.....	12
1.2.8. Síntese de 2-piridonas via aza-anelação de enaminonas e derivados do ácido de Meldrum.....	14
2. OBJETIVOS.....	18
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
3.1. Síntese e reatividade de enaminonas frente ao derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum.....	19
3.1.1. Enaminonas derivadas do acetilnodicarboxilato de dimetila (DMAD).....	19
3.1.2. Enaminona cíclica de 7 membros.....	24
3.2. Estudo comparativo da reatividade dos derivados etóxi e metoximetilênico do ácido de Meldrum frente à enaminonas.....	27
3.3. Reatividade de enaminonas com DMAD.....	33
3.4. Estudo da reatividade de bicíclis 2-piridonas.....	39
3.4.1. Rearranjo de Curtius.....	43
3.4.2. Reação de Hunsdiecker.....	50
3.4.3. Reações com hidrato de hidrazina.....	61
3.4.4. Estudo da reatividade de indolizidinonas em reações de redução..	67
3.5. Estudo eletroquímico e computacional das indolizidinonas.....	74
3.5.1. Voltametria cíclica e de pulso diferencial.....	74
3.5.2. Estudo Computacional.....	75
3.5.3. Análise dos dados eletroquímicos e dos orbitais moleculares de fronteira.....	75

4. CONCLUSÕES.....	83
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	86
5.1. Materiais e métodos.....	86
5.1.1. Reagentes e solventes.....	86
5.1.2. Métodos cromatográficos.....	86
5.1.3. Métodos espectrométricos.....	86
5.1.4. Medidas de Ponto de Fusão e Rotação Óptica.....	87
5.1.5. Análises cristalográficas e computacionais.....	87
5.1.6. Estudo eletroquímico.....	88
5.2. Sínteses.....	89
5.2.1. Síntese das enaminonas derivadas do DMAD ²⁴⁻²⁶	89
5.2.2. Reações de enaminonas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum.....	91
5.2.3. Reações de enaminonas com derivados etóxi e metoximetolênico do ácido de Meldrum.....	94
5.2.4. Reação de enaminonas com DMAD.....	100
5.3. Modificações estruturais nos bicíclon 2-piridonas.....	103
5.3.1. Rearranjo de Curtius.....	103
5.3.2. Reação de Hunsdiecker dos bicíclon 2-piridonas 84 , 85c e 85d	105
5.3.3. Reações de 84 e 103 com hidrato de hidrazina.....	108
5.3.4. Reação de redução.....	110
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	111
Anexo 1. Espectros selecionados.....	117
Anexo 2. Dados cristalográficos.....	209

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Ciclizações dominó de N-alil-alquinamidas.....	3
Esquema 2. Reações da amidas 1a-c e síntese da Taxiromida.....	4
Esquema 3. Síntese da (-)-Indolizidinona 167B via reação dominó de hidroformilação/ coclização.....	4
Esquema 4. Síntese dos compostos aza-bicíclicos via metátese de aza- norbornenonas.....	5
Esquema 5. Síntese de indolizidinas e pirroloisoquinolinas.....	6
Esquema 6. Mecanismo para a formação das indilizidinas e pirroloisoquinolinas a partir de piridinas e isoquinolinas.....	6
Esquema 7. Síntese de 4-piridona a partir nitrona e metilenociclopropano.....	7
Esquema 8. Síntese de 4-piridona a partir nitrona e biciclopropilideno.....	7
Esquema 9. Formação radicalar de bicíclo indolizidinona e pirrolizidinonas.	9
Esquema 10. Reação radicalar de inamidas.....	9
Esquema 11. Reação dominó cátion-radical de nitrocompostos: (a) Obtenção de núcleos pirrolizidínicos; (b) Obtenção de núcleos indolizidínicos.....	10
Esquema 12. (a) Síntese das enaminonas; (b) Síntese dos policíclo nitrogenados.....	11
Esquema 13. Mecanismo para a formação de policíclo nitrogenados via reação multicomponente de enaminonas.....	12
Esquema 14. Proposta mecanística para cicloadição formal [3+3].....	13
Esquema 15. Síntese de azabicíclo reportada por Meyer e colaboradores.....	13
Esquema 16. Síntese de Indolizidinas: (a) Reação de enaminona com crotonato de etila; (b) Reação de enaminona com dimetil-3-clorogluconato.....	14
Esquema 17. Síntese de 2-piridonas.....	14
Esquema 18. Mecanismo proposto para síntese de 2-piridonas via reação de enaminonas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum	16
Esquema 19. Bicíclo sintetizados via aza-anelação formal [3+3] de enaminonas.....	17
Esquema 20. Síntese de enaminonas derivadas de DMAD.....	19
Esquema 21. Proposta mecanística para a formação dos compostos 90a e 90b	23
Esquema 22. Rota de síntese da enaminona 92	25
Esquema 23. Rota de síntese do bicíclo 2-piridona 97	25
Esquema 24. Rota de síntese dos derivados alcóximetilênicos do ácido de Meldrum.....	27

Esquema 25. Reação de enaminonas com derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum.....	28
Esquema 26. Síntese do biciclo 97 pela reação da enaminona com derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum.....	30
Esquema 27. Proposta mecanística para a formação do composto 97 , ciclização mediada por I ₂	32
Esquema 28. Mecanismo da reação de enaminonas cíclicas com DMAD.....	35
Esquema 29. Mecanismo para a reação de enaminonas acíclicas com DMAD.....	35
Esquema 30. Hidrólise do composto 84	40
Esquema 31. Reação de esterificação de 84	41
Esquema 32. Reação de descarboxilação de 84 mediada por quinolina-Cu.....	42
Esquema 33. Reações possíveis com grupo amina.....	43
Esquema 34. Rearranjo de Curtius.....	44
Esquema 35. Rota da síntese de aminopiridonas.....	45
Esquema 36. Mecanismo para o rearranjo de Curtios nos bicíclis 2-piridonas.....	46
Esquema 37. Reações testadas com o biciclo 113	48
Esquema 38. Proposta retróssintética para obtenção do composto 113 , via ácido hidroxâmico.....	48
Esquema 39. Síntese de ácido hidroxâmico a partir do composto 113	50
Esquema 40. Metodologia típica para a Reação de Hunsdiecker.....	50
Esquema 41. Primeiras tentativas da reação de Hunsdiecker no biciclo 84	51
Esquema 42. Síntese do biciclo bromo substituído 122	52
Esquema 43. Hidrólise seguida da reação de Hunsdiecker do composto 122 e reação de Hunsdiecker do composto 110	55
Esquema 44. Comparativo entre diferentes rotas sintéticas para obtenção de 125	56
Esquema 45. Mecanismo proposto para a reação de Hunsdiecker para o biciclo 84	57
Esquema 46. Possibilidade de obtenção do produto de Curtius 113 , a partir do produto da reação de Hunsdiecker, 122	59
Esquema 47. Possibilidades para acessar 2 novos bicíclis amino substituídos.....	60
Esquema 48. Síntese do composto 131 conforme descrito na literatura ⁶⁵	61
Esquema 49. Mecanismo de formação do composto 130/131	62
Esquema 50. Mecanismo de formação da acil hidrazina 128	64

Esquema 51. Tentativa de homologação da cadeia lateral de 84 , com ácido de Meldrum.....	67
Esquema 52. Rota alternativa para tentativa de homologação da cadeia lateral de 84 ...	67
Esquema 53. Tentativas de redução do grupo ácido carboxílico a álcool primário.....	68
Esquema 54. Redução do composto 84 com borano dimetilssulfeto.....	68
Esquema 55. Redução do biciclo 84 com NaBH_4 e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	70
Esquema 56. Proposta mecanística para formação de 137 utilizando borano dimetilsulfeto como agente redutor.....	71
Esquema 57. Proposta mecanística para formação de 137 utilizando boroidreto de sódio como agente redutor e obtenção do subproduto 112	72
Esquema 58. Rota sintética para obtenção de 137 desenvolvida por de Meijere e Brandi.....	73
Esquema 59. Rota sintética para obtenção de 137 desenvolvida pelo nosso grupo.....	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alguns exemplos de alcalóides e sua respectiva classificação.....	1
Figura 2. Algumas das 2-piridonas sintetizadas pelo nosso grupo de pesquisa.....	15
Figura 3. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN da enaminona 89a : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * e ** significam que os valores dos deslocamentos químicos podem estar trocados.....	20
Figura 4. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN da enaminona 89b : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * significa que os valores dos deslocamentos químicos podem estar trocados.....	21
Figura 5. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN da enaminona 89c : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	21
Figura 6. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN de hidrogênio: (a) composto 90a ; (b) composto 90b	23
Figura 7. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN do composto 91 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * significa que os valores dos deslocamentos químicos podem estar trocados.....	24
Figura 8. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN da enaminona 92 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13 e do biciclo 97 : (c) Hidrogênio; (d) Carbono 13. * e ** significam que os valores dos deslocamentos químicos podem estar trocados.....	26
Figura 9. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN do composto 99 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	30
Figura 10. Espectro de RMN de hidrogênio da mistura dos compostos 97 e 97a	31
Figura 11. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 102 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. *, ** e *** significam que os deslocamentos químicos podem estar trocados.....	36
Figura 12. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 103 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * e ** significam que os deslocamentos químicos podem estar trocados.....	36
Figura 13. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 104 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * e ** significam que os deslocamentos químicos podem estar trocados.....	36
Figura 14. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 105 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * e ** significam que os deslocamentos químicos podem estar trocados.....	37
Figura 15. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 106 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * e ** significam que os deslocamentos químicos podem estar trocados.....	38
Figura 16. Alcalóides que possuem núcleo 2-piridona em sua estrutura.....	39
Figura 17. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 110 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	40
Figura 18. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 111 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	41

Figura 19. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 112 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	42
Figura 20. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 113 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	47
Figura 21. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 118 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	47
Figura 22. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 119 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	47
Figura 23. Figura ORTEP de raio-X do composto 85c	53
Figura 24. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 122 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13; (c) Figura Ortep de raio-X.....	54
Figura 25. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 123 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	55
Figura 26. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 124 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	56
Figura 27. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 125 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	56
Figura 28. Espectro de IV do bruto da reação do composto 122 com azida de sódio para obtenção de amina primária.....	59
Figura 29 Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) do espectro de RMN de hidrogênio do composto 130	63
Figura 30. Espectro de RMN de hidrogênio (500 MHz) do composto 128	64
Figura 31. Espectro de RMN de hidrogênio (300 MHz) do composto 128	65
Figura 32. Espectro na região do IV (KBr) do composto 128	66
Figura 33. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 128 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	66
Figura 34. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 137 : (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.....	69
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do bruto reacional da reação de redução do composto 84 . Mistura entre os compostos 137 e 112	72
Figura 36. Voltamogramas de pulso diferencial do composto 84 . (a) antes da eletrólise; (b) após eletrólise com $E = -2,4\text{V}$ e $Q = 3,37\text{C}$	77
Figura 37. Voltamogramas de pulso diferencial do composto 110 . (a) antes da eletrólise; (b) após eletrólise com $E = -2,4\text{V}$ e $Q = 3,37\text{C}$	78
Figura 38. Voltamogramas de pulso diferencial do composto 111 . (a) antes da eletrólise; (b) após eletrólise com $E = -2,0\text{ V}$ e $Q = 4,38\text{ C}$	79
Figura 39. Voltamogramas de pulso diferencial do composto 112 . (a) antes da eletrólise; (b) após eletrólise com $E = -2,5\text{ V}$ e $Q = 4,65\text{ C}$	80

Figura 40. Compostos inéditos obtidos da reação de enaminonas cíclicas com derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum e DMAD.....	83
Figura 41. Alvos sintéticos que podem ser alcançados a partir do composto 137	83
Figura 42. Transformações seletivas dos substituintes reativos do núcleo 2-piridona....	84
Figura 43. Compostos obtidos a partir dos bicíclcos 2-piridonas.....	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos obtidos a partir de nitronas.....	8
Tabela 2. Condições e resultados das sínteses de enaminonas derivadas de DMAD....	20
Tabela 3. Condições e resultados obtidos das reações de enaminonas derivadas do DMAD com metoximetilênico do ácido de Meldrum.....	22
Tabela 4. Condições e resultados obtidos das reações de enaminonas com os derivados alcóximetilênicos do ácido de Meldrum.....	29
Tabela 5. Reatividade de enaminonas cíclicas e acíclicas com DMAD.....	34
Tabela 6. DEPT-135 e HMQC do composto 105	37
Tabela 7. DEPT-135 e HMQC do composto 106	38
Tabela 8. Resultados do rearranjo de Curtius para os bicíclis 2-piridonas.....	45
Tabela 9. Condições testadas na tentativa de síntese do ácido hidroxâmico 120	49
Tabela 10. Reação de Hunsdiecker para bicíclis 2-piridona.....	52
Tabela 11. Condições reacionais de reações de Heck testadas nos bicíclis 122 e 124	58
Tabela 12. Resultados obtidos da reação dos bicíclis 2-piridona com hidrato de hidrazina.....	62
Tabela 13. Condições reacionais de tentativas de redução do bicíclis 84	69
Tabela 14. Otimização das condições reacionais de reduções com NaBH ₄ e SnCl ₂ .2H ₂ O.....	70
Tabela 15. Potenciais de oxidação e redução observados nos voltamogramas de pulso diferencial dos compostos 84 , 110 , 111 e 112	76
Tabela 16. Densidades eletrônicas e energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO dos compostos 84 e 110	81
Tabela 17. Densidades eletrônicas e energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO dos compostos 111 e 112	82
Tabela 18. Dados cristalinos e de refinamento para o composto 85c	209
Tabela 19. Comprimentos (Å) das ligações do composto 85c	210
Tabela 20. Ângulos (°) das ligações do composto 85c	211
Tabela 21. Dados cristalinos e de refinamento para o composto 122	212

Tabela 22. Comprimentos (Å) das ligações do composto 122	213
Tabela 23. Ângulos (°)das ligações do composto 122	214

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1. Espectro na região do IV do composto 84	117
Espectro 2. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 84	117
Espectro 3. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 84	118
Espectro 4. DEPT 135 (75 MHz, CDCl_3) do composto 84	118
Espectro 5. Espectro de IV (Filme) do composto 85b	119
Espectro 6. Espectro de RMN de ^1H [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] do composto 85b	119
Espectro 7. Espectro de RMN de ^{13}C [75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] do composto 85b	120
Espectro 8. DEPT [75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] do composto 85b	120
Espectro 9. Espectro de IV (KBr) do composto 85c	121
Espectro 10. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 85c	121
Espectro 11. Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 85c	122
Espectro 12. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 85c	122
Espectro 13. DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto 85c	123
Espectro 14. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 85d	123
Espectro 15. Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 85d	124
Espectro 16. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 85d	124
Espectro 17. DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto 85d	125
Espectro 18. Espectro de IV (KBr) do composto 86	125
Espectro 19. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 86	126
Espectro 20. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 86	126
Espectro 21. DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto 86	127
Espectro 22. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 89a	127
Espectro 23. Expansão 1 no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 89a	128
Espectro 24. Expansão 2 no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 89a	128
Espectro 25. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 89a	129

Espectro 26. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto 89b	129
Espectro 27. Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 89b	130
Espectro 28. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 90b	131
Espectro 29. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 89c	131
Espectro 30. Expansões no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 89c	132
Espectro 31. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 89c	132
Espectro 32. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 90a	133
Espectro 33. Expansões 1 no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 90a	133
Espectro 34. Expansões 2 no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 90a	134
Espectro 35. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 90b	134
Espectro 36. Expansões no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 90b	135
Espectro 37. Espectro na região de IV (KBr) do composto 91	135
Espectro 38. Espectro de RMN de ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 300 MHz] do composto 91	136
Espectro 39. Espansão 1 no espectro de RMN de ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 300 MHz] do composto 91	136
Espectro 40. Espansões 2 no espectro de RMN de ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 300 MHz] do composto 91	137
Espectro 41. Espectro de RMN de ^{13}C [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 300 MHz] do composto 91	137
Espectro 42. Espectro de massa do compsto 91	138
Espectro 43. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 92	138
Espectro 44. Espansões no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 92	139
Espectro 45. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 92	140
Espectro 46. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 92	140
Espectro 47. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 97	141
Espectro 48. Expansões 1 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 97	141
Espectro 49. Expansões 2 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 97	142

Espectro 50. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 97	142
Espectro 51. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 97	143
Espectro 52. Espectro de massa do composto 97	144
Espectro 53. Espectro na região do IV (KBr) do composto 79b	144
Espectro 54. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 79b	145
Espectro 55. Expansões no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 79b	145
Espectro 56. Espectro de IV (KBr) do composto 80a	146
Espectro 57. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 80a	146
Espectro 58. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 80a	147
Espectro 59. DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto 80a	147
Espectro 60. Espectro de massas do composto 80a	148
Espectro 61. Espectro de IV (KBr) do composto 80b	148
Espectro 62. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 80b	149
Espectro 63. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 80b	149
Espectro 64. DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto 80b	150
Espectro 65. Espectro de massas do composto 80b	150
Espectro 66. Espectro de IV (KBr) do composto 80c	151
Espectro 67. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 80c	151
Espectro 68. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 80c	152
Espectro 69. DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto 80c	152
Espectro 70. Espectro de massas do composto 80c	153
Espectro 71. Espectro de IV (KBr) do composto 80d	153
Espectro 72. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 80d	154
Espectro 73. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 80d	154
Espectro 74. DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto 80d	155
Espectro 75. Espectro de massas do composto 80d	155
Espectro 76. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 99	156

Espectro 77. Expansão 1 no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 99	156
Espectro 78. Expansão 2 no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 99	157
Espectro 79. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 99	157
Espectro 80. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 99	158
Espectro 81. Espectro na região do IV (KBr) do composto 102	158
Espectro 82. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 102	159
Espectro 83. Expansões no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 102	159
Espectro 84. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 102	160
Espectro 85. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 102	160
Espectro 86. Espectro de massa do composto 102	161
Espectro 87. Espectro na região de IV do composto 103	161
Espectro 88. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 103	162
Espectro 89. Expansões 1 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 103	162
Espectro 90. Expansões 2 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 103	163
Espectro 91. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 103	163
Espectro 92. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 104	164
Espectro 93. Expansões 1 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 104	164
Espectro 94. Expansões 2 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 104	165
Espectro 95. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 104	165
Espectro 96. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 104	166
Espectro 97. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 105	166
Espectro 98. Expansões no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 105	167
Espectro 99. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 105	168
Espectro 100. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 105	168

Espectro 101. Espectro de DEPT-135 (300 MHz, CDCl ₃) do composto 105	169
Espectro 102. Espectro de RMN de HMQC (300 MHz, CDCl ₃) do composto 105	169
Espectro 103. Expansão 1 no espectro de RMN de HMQC (300 MHz, CDCl ₃) do composto 105	170
Espectro 104. Expansão 2 no espectro de RMN de HMQC (300 MHz, CDCl ₃) do composto 105	170
Espectro 105. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 106	171
Espectro 106. Expansões 1 no espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 106	171
Espectro 107. Expansões 2 no espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 106	172
Espectro 108. Espectro de RMN de ¹³ C (300 MHz, CDCl ₃) do composto 106	173
Espectro 109. Expansões no espectro de RMN de ¹³ C (300 MHz, CDCl ₃) do composto 106	173
Espectro 110. DEPT 135 (300 MHz, CDCl ₃) do composto 106	174
Espectro 111. HMQC (300 MHz, CDCl ₃) do composto 106	174
Espectro 112. Expansão 1 do espectro de HMQC (300 MHz, CDCl ₃) do composto 106	175
Espectro 113. Expansão 2 do espectro de HMQC (300 MHz, CDCl ₃) do composto 106	175
Espectro 114. Espectro de IV (KBr) do composto 110	176
Espectro 115. Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, DMSO-D ₆) do composto 110	176
Espectro 116. Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, DMSO-D ₆) do composto 110	177
Espectro 117. DEPT 135 (75 MHz, DMSO-D ₆) do composto 110	177
Espectro 118. Espectro na região do IV (KBr) do composto 111	178
Espectro 119. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 111	178
Espectro 120. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 111	179
Espectro 121. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 112	179
Espectro 122. Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 112	180
Espectro 123. DEPT 135 (75 MHz, CDCl ₃) do composto 112	180
Espectro 124. Espectro na região do IV (KBr) do composto 113	181
Espectro 125. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-D ₆) do composto 113	181

Espectro 126. Expansões no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) do composto 113	182
Espectro 127. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6/\text{D}_2\text{O}$) do composto 113 ..	182
Espectro 128. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, DMSO- D_6) do composto 113	183
Espectro 128. Espectro na região de IV (KBr) do composto 118	183
Espectro 130. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 118	184
Espectro 131. Expansões no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 118	184
Espectro 132. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) do composto 118	185
Espectro 133. DEPT 135 (500 MHz, CDCl_3) do composto 118	185
Espectro 134. Espectro na região do IV (filme CHCl_3) do composto 119	186
Espectro 135. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 119	186
Espectro 136. Expansões no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 119	187
Espectro 137. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 119	188
Espectro 138. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 119	188
Espectro 139. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da mistura complexa obtida da reação de Curtius com 85c	189
Espectro 140. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da mistura complexa obtida da reação de Curtius com 86	189
Espectro 141. Espectro na região do IV (KBr) do composto 122	190
Espectro 142. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 122	190
Espectro 143. Expansões no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 122	191
Espectro 144. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 122	191
Espectro 145. Espectro de massa do composto 122	192
Espectro 146. Espectro na região do IV (KBr) do composto 123	192
Espectro 147. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 123	193
Espectro 148. Expansão 1 no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 123	193
Espectro 149. Expansão 2 no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 123	194
Espectro 150. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 123	194

Espectro 151. Espectro de massa do composto 123	195
Espectro 152. Espectro na região do IV (KBr) do composto 124	195
Espectro 153. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 124	196
Espectro 154. Expansões no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 124	196
Espectro 155. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 124	197
Espectro 156. Espectro na região do IV (KBr) do composto 125	197
Espectro 157. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 125	198
Espectro 158. Expansões no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 125	198
Espectro 159. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 125	199
Espectro 160. Espectro de massa do composto 125	199
Espectro 161. Espectro na região do IV (KBr) do composto 128	200
Espectro 162. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) do composto 128	200
Espectro 163. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) do composto 128	201
Espectro 164. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) do composto 128	201
Espectro 165. Expansão no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) do composto 128	202
Espectro 166. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, D_2O) do composto 128	202
Espectro 167. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, D_2O) do composto 128	203
Espectro 168. Espectro na região do IV (KBr) do composto 130	203
Espectro 169. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 130	204
Espectro 170. Expansões no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 130	204
Espectro 171. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 130	205
Espectro 172. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 137	205
Espectro 173. Expansões 1 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 137	206
Espectro 174. Expansões 2 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 137	206
Espectro 175. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 137	207

Espectro 176. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto 137	207
Espectro 177. DEPT 135 (300 MHz, CDCl_3) do composto 137	208
Espectro 178. Espectro de RMN de ^1H (500MHz, CDCl_3) da mistura entre os compostos 137 e 112	208

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Acac	Acetilacetato
AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-aza <i>bisisobutironitrila</i>
Bn	Benzila
Bu	Butila
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
ddd	Duplo duplo dubleto
dq	Duplo quarteto
dt	Duplo tripleto
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMAD	Acetilenodicarboxilato de dimetila
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometro de massas
Eq	Equivalentes
Et	Etila
EtOH	Etanol
Et ₃ N	Trietilamina
GER	Grupo elétron retirador
h	horas
IV	Infra-vermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento (Hz)
m	múltiplo
M ⁺	Íon molecular
Me	Metila
MeOH	Metanol
min.	Minuto
m/z	Relação massa/carga
Ph	Fenila
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
PMP	<i>p</i> -metóxfenil
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
q	Quarteto

quint.	Quinteto
s	Singleto
sl	Singleto largo
t	Tripleto
ta	Temperatura ambiente
TBATFA	Trifluoracetato de tetrabutilamônio
TBS	<i>t</i> -butildimetilsilila
TEBA	Benzil trietilamônio
THF	Tetraidrofurano
tt	Triplo tripleto

1. INTRODUÇÃO

1.1 Alcalóides

Nos últimos anos a química orgânica vem se desenvolvendo no sentido de buscar produtos com atividades biológicas e/ou farmacológicas destacadas. Essa investigação da atividade biológica de produtos naturais e o desenvolvimento de novos fármacos faz com que pesquisadores devam esforços na busca dessas substâncias. Dentre as substâncias que mais tem atraído a atenção nas sínteses de novos compostos estão os alcalóides.

Alcalóides são compostos nitrogenados de origem natural encontrados em plantas, e também, em menor quantidade, em microorganismos e animais. Um ou mais átomos de nitrogênio estão presentes na estrutura dessa classe de compostos, geralmente como compostos heterocíclicos. A presença dessas aminas confere basicidade ao alcalóide, facilitando o seu isolamento e purificação. No entanto, o grau de basicidade pode variar muito, dependendo da estrutura do alcalóide, e da presença e localização de outros grupos funcionais. Alcalóides são geralmente classificadas de acordo com a natureza da estrutura que contém o átomo de nitrogênio, por exemplo, pirrolidina, piperidina, quinolina, isoquinolina, indólico, etc, embora a complexidade estrutural de alguns exemplos expandam rapidamente o número de subdivisões.¹ Na Figura 1 estão apresentados alguns exemplos de alcalóides, bem como a sua classificação.

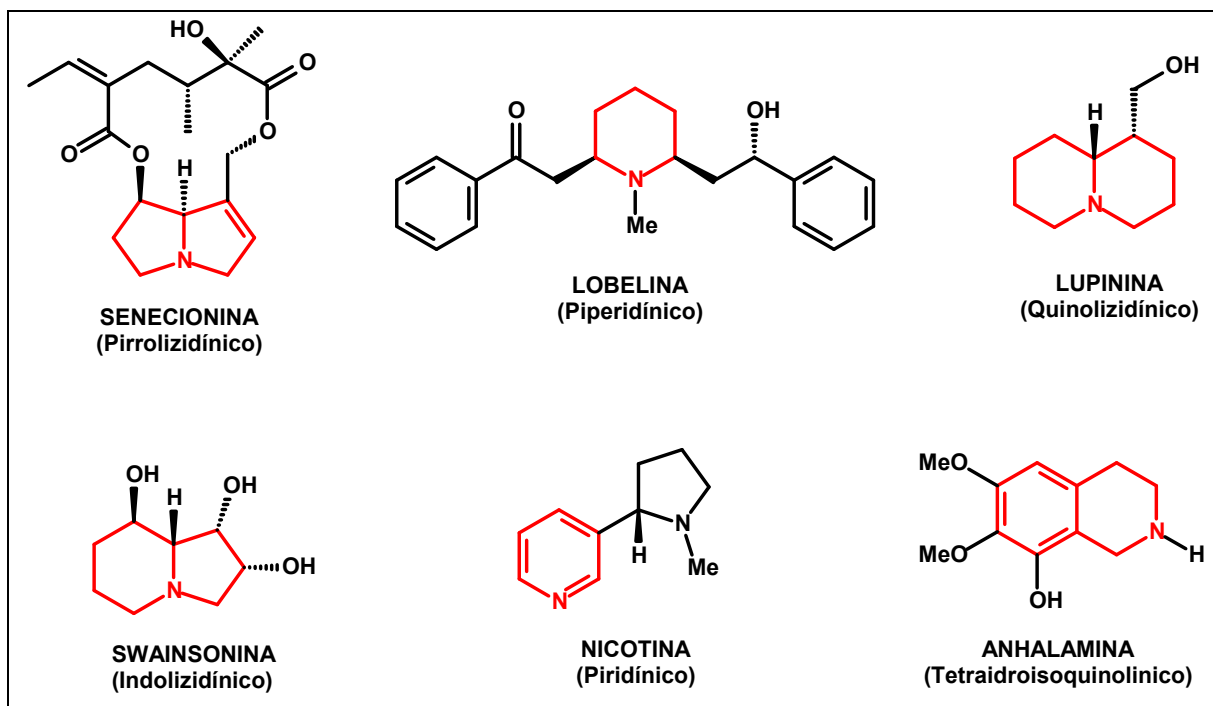


Figura 1. Alguns exemplos de alcalóides e sua respectiva classificação.

1. (a) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*, 2^a ed., John Wiley & Sons: Nova York, 2002; (b) Katritzky, A.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 1^a ed.; Elsevier Science: Oxford, 1996.

Assim, novas estratégias para a síntese estereosseletiva de sistemas heterocíclicos vem recebendo considerável atenção na área de síntese orgânica e alguns trabalhos já foram publicadas.²

A eficiência com que esses heterociclos podem ser construídos é importante não só porque afeta os custos de produção para o material desejado, mas também pelo impacto ambiental associado com a eliminação de resíduos, conservação de matérias-primas e consumo de energia. A taxa de como o aumento da complexidade molecular avança de simples matérias-primas até o produto final pode servir como uma medida de eficiência nessas sínteses.³ Em uma extremidade tem-se que em uma única etapa sintética poderia se converter um material barato em um produto heterocíclico altamente complexo. Na outra extremidade encontra-se uma série de transformações lineares, onde um único átomo ou grupo é inserido na molécula em cada etapa para acrescentar complexidade. A realidade da síntese química está algo entre esses extremos, onde em pelo menos uma das etapas se aproxima do ideal.

Reações dominó (reações que envolvem a formação de uma ou mais ligações em sequência sem o isolamento de intermediários, sem mudanças nas condições reacionais ou mesmo adição de novos reagentes)⁴ ou reações multicomponentes (a sequência de várias transformações em um único reator através da mudança de condições e/ou adição de reagentes em momentos oportunos) são reações que possibilitam o aumento da complexidade de substratos em uma única operação química. Os termos “tandem” e “cascata” estão sendo utilizados para ambos os tipos de reação. Devido à taxa em que aumentam a complexidade molecular, as reações do tipo cascata tem recebido considerável atenção na comunidade científica, e o desenvolvimento de sequências que combinam diferentes transformações aumentam a aplicação de tais procedimentos.⁵

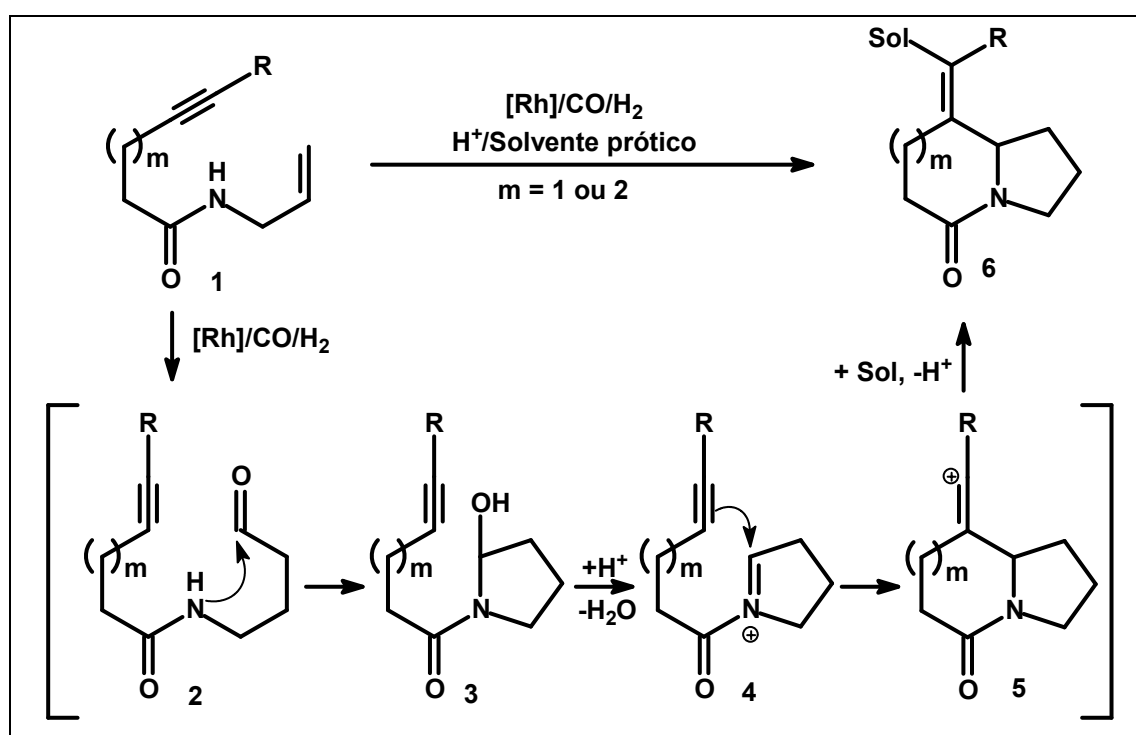
Como os biciclos nitrogenados são parte da construção de alguns alcalóides, a seguir serão apresentados alguns métodos de obtenção dos mesmos através de reações em cascata (reações dominó).

-
2. (a) Kuehne, M. E.; Matsko, T. H.; Bohner, J. C.; Motyka, L.; Oliver-Smith, D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2002; (b) Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030.
 3. Fuchs, P. L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6855.
 4. Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
 5. Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5341

1.2. Obtenção de núcleos heterocíclicos via reações dominó

1.2.1. Reações dominó de hidroformilação e ciclizações

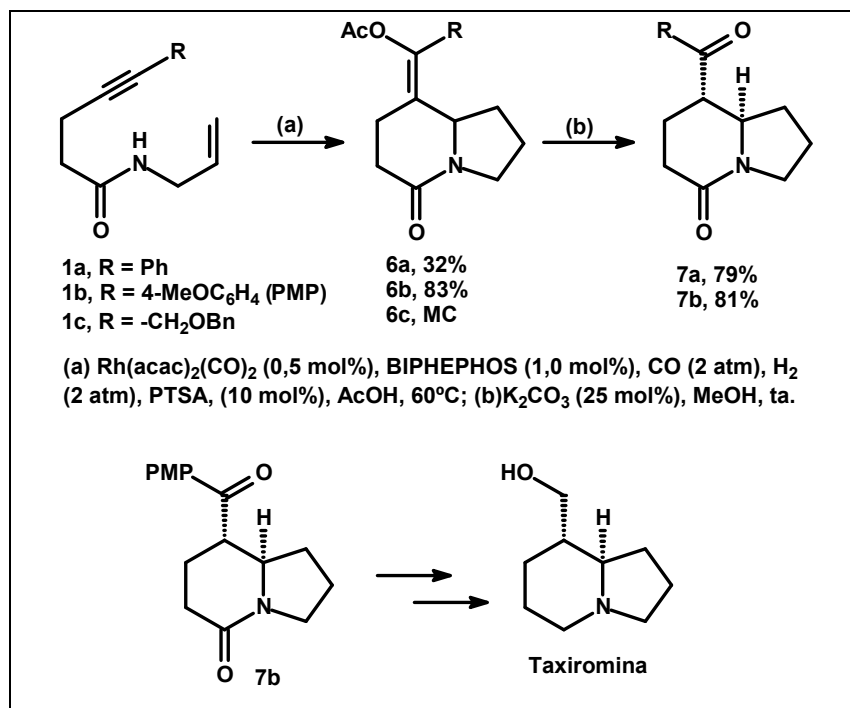
Uma nova metodologia dominó desenvolvida por Chiou e colaboradores é a reação de ciclização de alquinos mediadas por ródio. Este processo de biciclização é iniciado por uma hidroformilação da amida **1**, catalisada por ródio, com utilização de ligantes adequados que forneçam o aldeído **2** como produto majoritário. Esse aldeído **2** sofre uma ciclização intramolecular espontânea para formar **3**. Na presença de ácido, a desidratação de **3** fornece o N-aciliminium **4**, que após ciclização intramolecular com o carbono nucleofílico do acetileno, leva à formação do intermediário catiônico **5**. Após a adição do solvente em **5**, os produtos indolizidínicos ou pirroloazepínicos **6** são obtidos (Esquema 1).⁶



Esquema 1. Ciclizações dominó de N-álil-alquinamidas.

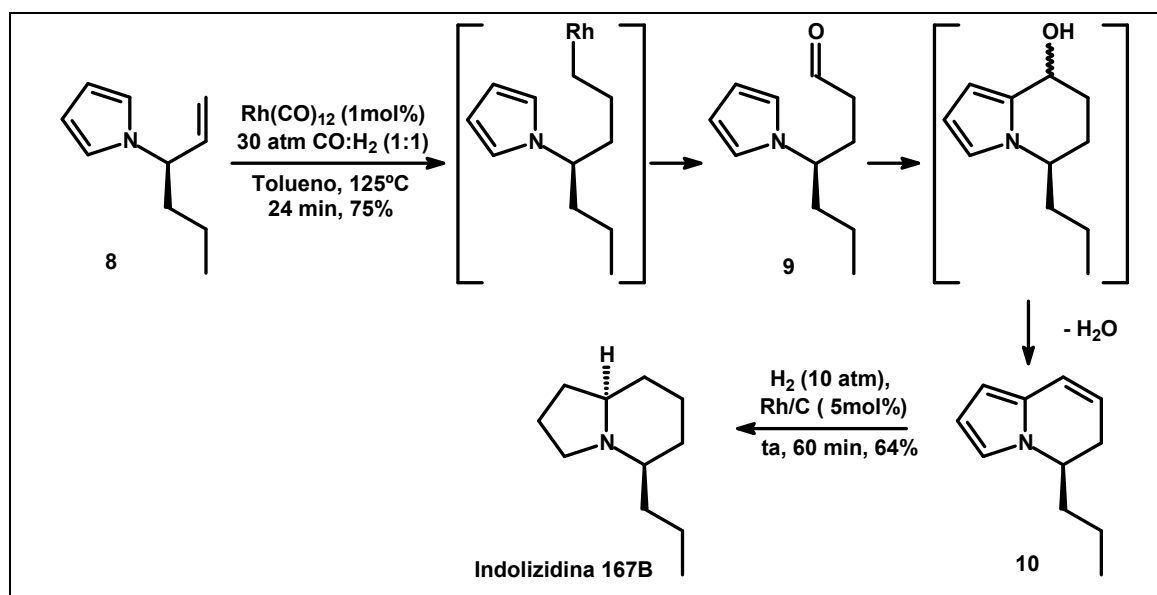
Nessa metodologia desenvolvida, a natureza eletrônica do substituinte R do grupo acetilênico interfere diretamente na reatividade do intermediário **4**, o que acarreta em variações no rendimento que podem variar de 32 a 83%. Após obtenção do biciclo nitrogenado e otimização das condições reacionais, o alcalóide taxiromina foi preparado (Esquema 2).⁶

6. Chiou, W-H.; Lin, Y-H.; Chen, G-T.; Gao, Y-K.; Tseng, Y-C.; Kao, C-L.; Tsai, J-C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3562.



Esquema 2. Reações das amidas 1a-c e síntese da Taxiromida.

Em um trabalho visando a síntese do alcalóide (-)-indolizidina 167B, o grupo de Settambollo e colaboradores propuseram, como etapa chave da síntese, a formação do núcleo indolizidínico via hidroformilação seguida de ciclização em uma reação dominó. Para tanto, o aldeído **9** é obtido na hidroformilação de **8** (cuja preparação já está descrita na literatura⁷). Esse aldeído passa por sequenciais reações de ciclização intramolecular e desidratação para a formação de **10**. Com o biclico **10** em mãos, após hidrogenação exaustiva *in situ*, o alcalóide desejado foi obtido (Esquema 3).⁸



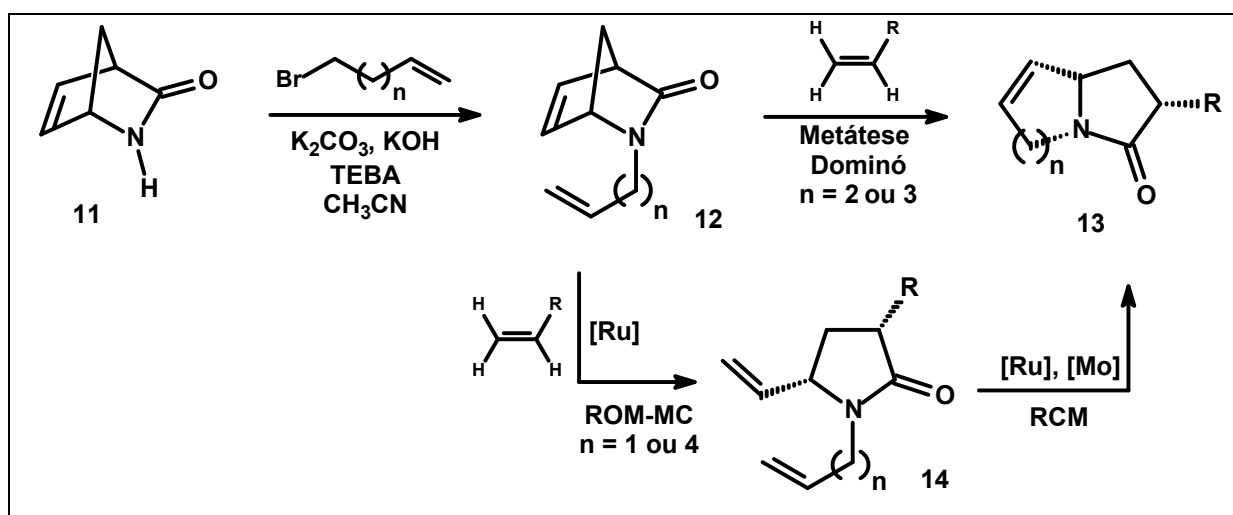
Esquema 3. Síntese da (-)-Indolizidinona 167B via reação dominó de hidroformilação/coclização.

7. Settambollo, R.; Guazzelli, G.; Mengali, L.; Mandoli, A.; Lazzaroni, R. *Tetrahedron Asymmetr.* **2003**, *14*, 2491;

8. Guazzelli, G.; Lazzaroni, R.; Settambollo, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, Nº 2.

1.2.2. Metátese dominó de 2-azanorbornenonas

No trabalho realizado por Arjona, Plumet e colaboradores foi descrita a síntese de núcleos pirrolizidínicos, indolizidínicos, pirroloazepínicos e pirroloazocínicos através da reação da 2-azanorbornenona **11** como um precursor comum em um procedimento de duas etapas: (i) N-alkilação, (ii) metátese dominó, que acontece através da combinação de abertura de anel (ROM), fechamento de anel (RCM) e metátese cruzada (MC). A reação de **11** com o haleto de alquila correspondente para formar o composto **12**, que posteriormente foi tratado com o catalisador de Grubs ([Ru]), na presença de etileno, levou à obtenção do produto da metátese **13**. Foi observado que quando $n = 2$ ou 3 (no haleto de alquila) o produto obtido foi o de metátese **13**, já quando $n = 1$ ou 4 , o produto observado foi o de abertura de anel seguido de metátese cruzada **14**, que presença de catalisador de rutênio/molibdênio levou à obtenção do aza-biciclo desejado **13** (Esquema 4).⁹



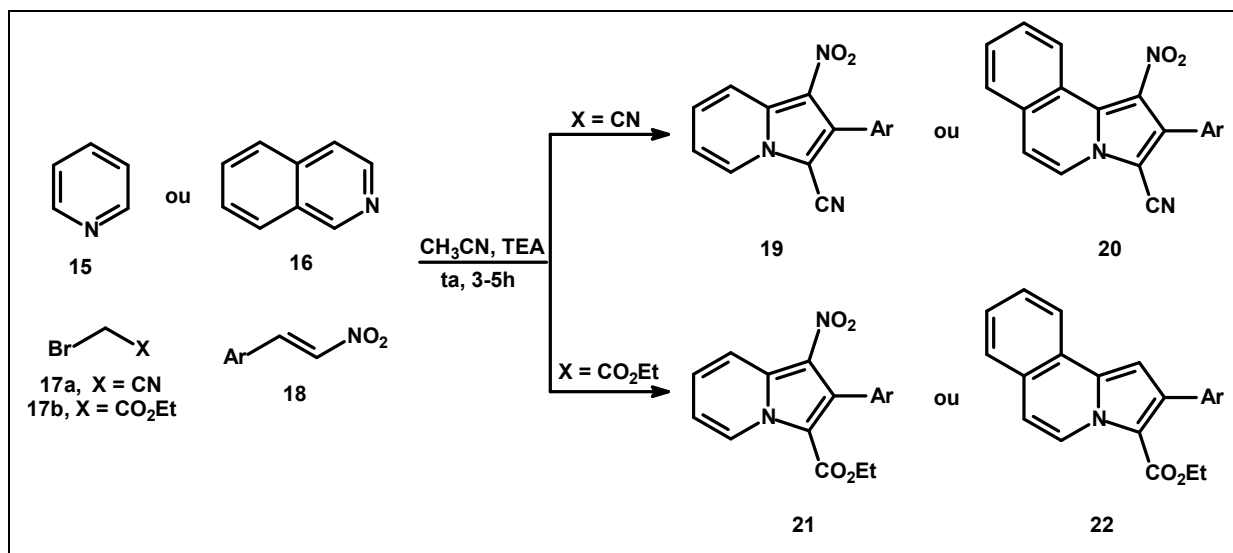
Esquema 4. Síntese dos compostos aza-bicíclicos via metátese de aza-norbornenonas.

1.2.3. Reação dominó multicomponente de piridinas a isoquinolinas

Outro trabalho voltado para a obtenção de núcleos nitrogenados publicado recentemente por Perumal e colaboradores, trata da obtenção de indolizidas e pirroloisoquinolinas via reação dominó entre a piridina **15** ou a isoquinolina **16**, bromoacetonitrila **17a** ou bromoacetato de etila **17b** e β -nitroestirenos **18**, na proporção molar de 1:1,2:1, com presença de trietilamina em acetonitrila como solvente. A reação é conduzida à temperatura ambiente, com tempos de reação que variam de 3 a 5 horas, apresentando rendimentos de moderados a bons, entre 44 e 80% (Esquema 5).¹⁰

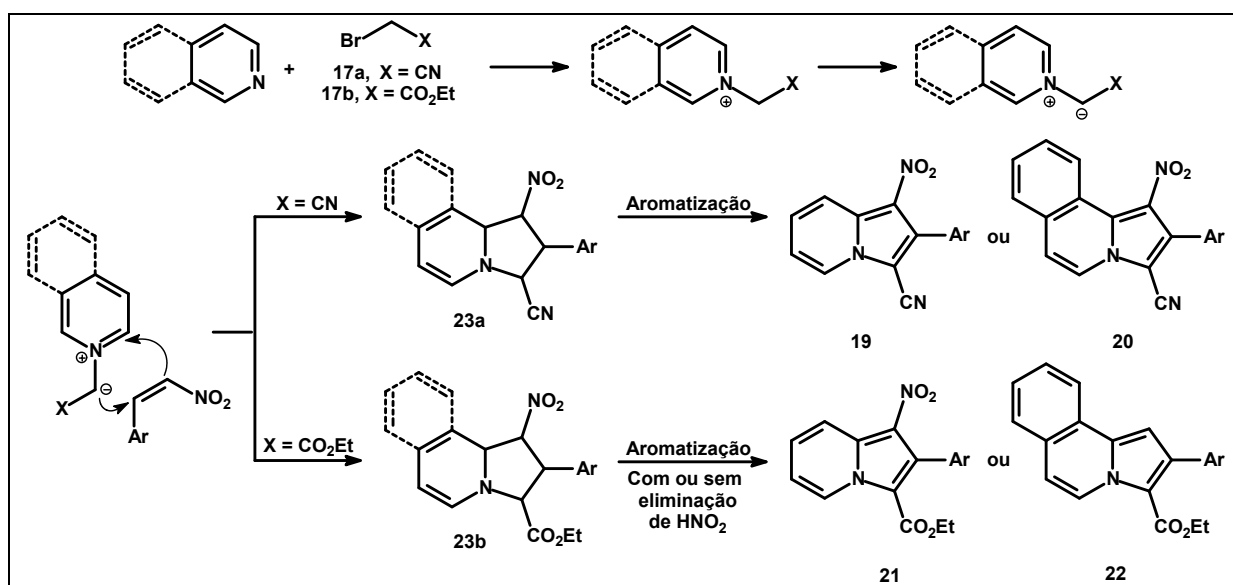
9. Arjona, O.; Csaky, A. G.; Rocio, M.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1380.

10. Muthusarayanan, S.; Perumal, S.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6439.



Esquema 5. Síntese de indolizidinas e pirroloisoquinolinas.

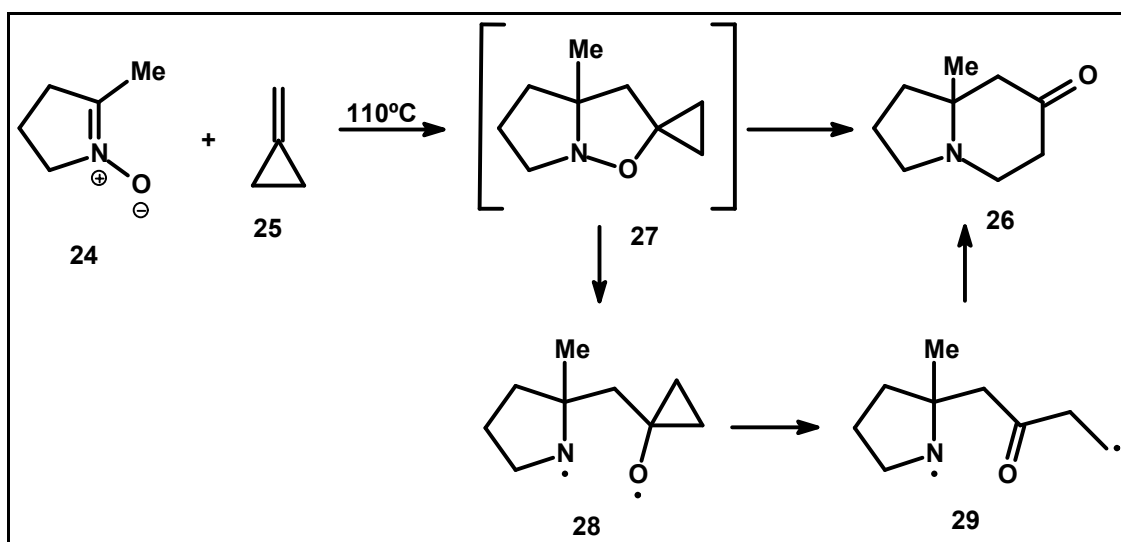
O mecanismo proposto para a formação dos compostos **19-22** está apresentado no Esquema 6, onde pode ser observado que a sequência de reações dominó envolve substituição nucleofílica alifática, geração de 1,3-dipolo e cicloadição dos íldeos de piridina aos β-nitroestirenos, formando os intermediários **23a** e **23b**, que após reações de eliminação e aromatização espontâneas, geram os produtos. A regioselectividade observada pode ser explicada pela preferência do centro aniônico do dipolo reagir com o carbono α (deficiente em elétrons) do β-nitroestireno durante a reação de cicloadição. Provavelmente, um impedimento estérico no intermediário **23b** com a porção isoquinolina desencadeie a eliminação de NO_2 e a concomitante aromatização formando **22** (Esquema 6).¹⁰



Esquema 6. Mecanismo para a formação das indolizidinas e pirroloisoquinolinas a partir de piridinas e isoquinolinas.

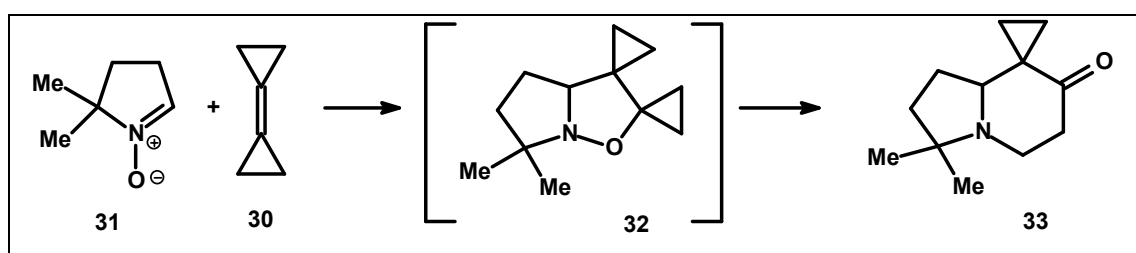
1.2.4. Cicloadições de nitronas

Brandi e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a obtenção de 4-piridonas a partir de reações de cicloadições e rearranjos térmicos envolvendo nitronas e metilenociclopropano. Por exemplo, o aquecimento da nitrona **24** com **25** a 110°C por 7 dias levou à formação do composto **26** em 63% de rendimento. O mecanismo proposto para essa transformação passa por um intermediário iso-oxazolidínico **27**, produto de cicloadição, que após clivagem homolítica na ligação N-O fornece o diradical **28** que sofre fragmentação para a formação de **29**. A ciclização de **29** leva à formação da 4-piridona **26** (Esquema 7).^{11a,b}



Esquema 7. Síntese de 4-piridona a partir nitrona e metilenociclopropano.

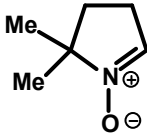
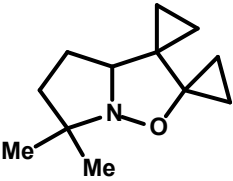
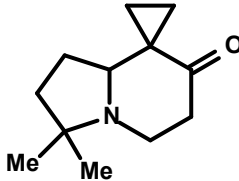
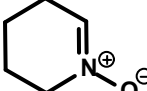
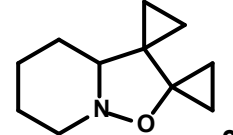
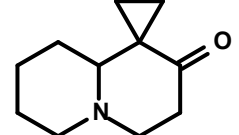
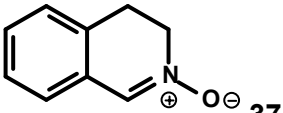
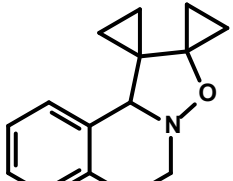
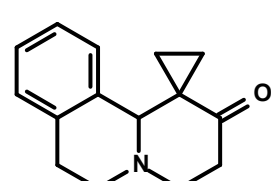
Em outro trabalho desenvolvido pelo mesmo grupo, a reação de nitronas com o biciclopropilideno **30**, sob refluxo em tolueno, levaram à obtenção de novos núcleos indolizidínicos e quinolizidínicos (Esquema 8). Na Tabela 1 estão apresentados alguns desses resultados.^{11c} O mecanismo proposto para a transformação dos cicloadutos intermediários **32**, **35** e **38** aos produtos **33**, **36** e **39**, respectivamente, é o mesmo já apresentado anteriormente no Esquema 7, que passa pela clivagem homolítica desse cicloaduto, rearranjo e posterior ciclização do diradical formado.



Esquema 8. Síntese de 4-piridona a partir nitrona e biciclopropilideno.

11. (a) Brandi, A.; Dürüst, Y.; Cordero, F. M.; De Sarlo, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5666; (b) Brandi, A.; Cordero, F. M.; De Sarlo, F.; Goti, A.; Guarna, A. *Synlett* **1993**, *1*; (c) Goti, A.; Anichini, B.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1665.

Tabela 1. Núcleos indolizidínicos e pirrolizidínicos obtidos a partir de nitronas.

Nitronas	Cicloadutos	Produtos	Rendimento
 31	 32	 33	80%
 34	 35	 36	48%
 37	 38	 39	53%

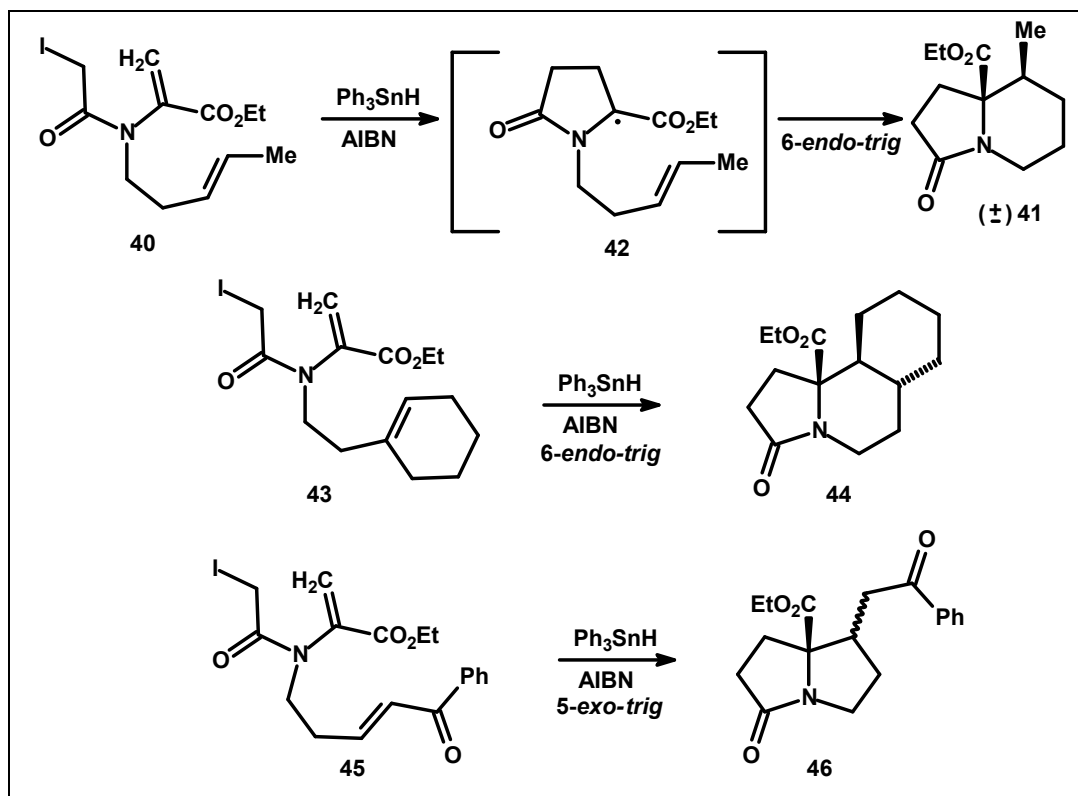
1.2.5. Ciclizações radiculares

Vários grupos têm estudado o uso de ciclizações radiculares em cascata como forma de obter estruturas policíclicas nitrogenadas. Em um exemplo, Persons e colaboradores trataram a enamina **40** com Ph_3SnH na presença de AIBN, para produzir **41** em 40% de rendimento. Neste caso, a ciclização do intermediário radicalar α -aminoéster **42** acontece por via *6-endo-trig* ao invés de *5-exo-trig*, que é normalmente mais rápido. O isolamento do produto *6-endo-trig* sugere a reversibilidade da etapa de fechamento de anel, permitindo assim a estabilidade do produto termodinâmico. No mesmo trabalho, quando a enamida **43** foi submetida às mesmas condições, o produto **44** foi obtido como único diastereômero (Esquema 9).¹²

O anel pirrolizidinona também pode ser acessado por essa metodologia se o radical α -aminoéster formado sofrer ciclização em um carbono olefínico deficiente em elétrons. Por exemplo, a enamida **45** ao reagir com Ph_3SnH na presença de AIBN leva à formação de **46** em 52% de rendimento e proporção diastereomérica de 1,6:1, tendo o isômero *cis* como majoritário. Pela incorporação de um grupo que estabiliza o radical, a reversibilidade do processo *5-exo-trig* é reduzida, permitindo assim o isolamento do produto cinético (Esquema 9).¹³

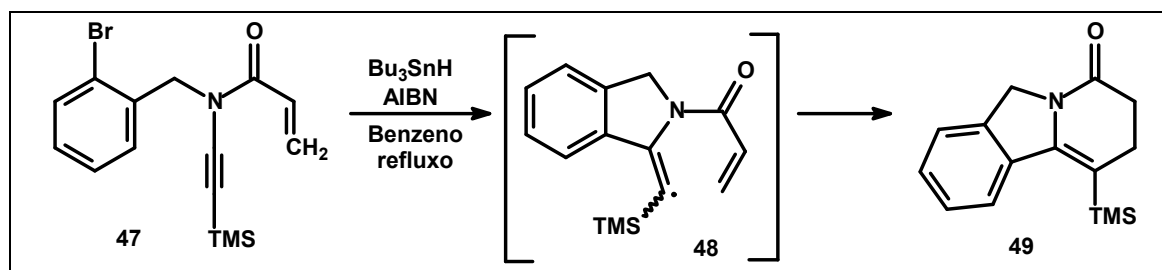
12. Baker, S. R.; Burton, K. I.; Parsons, A. F.; Pons, J-F.; Wilson, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 427.

13. Baker, R. S.; Pearson, K. I.; Pons, J-F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 7194.



Esquema 9. Formação radicalar de biclos indolizidinona e pirrolizidinonas.

Inamidas também podem ser utilizadas em reações radiculares. No Esquema 10 pode ser observada a ciclicização do composto **47** mediada por Bu_3SnH que leva à formação da amida tricíclica **49** com 70% de rendimento, passando pelo intermediário radicalar **48**.¹⁴

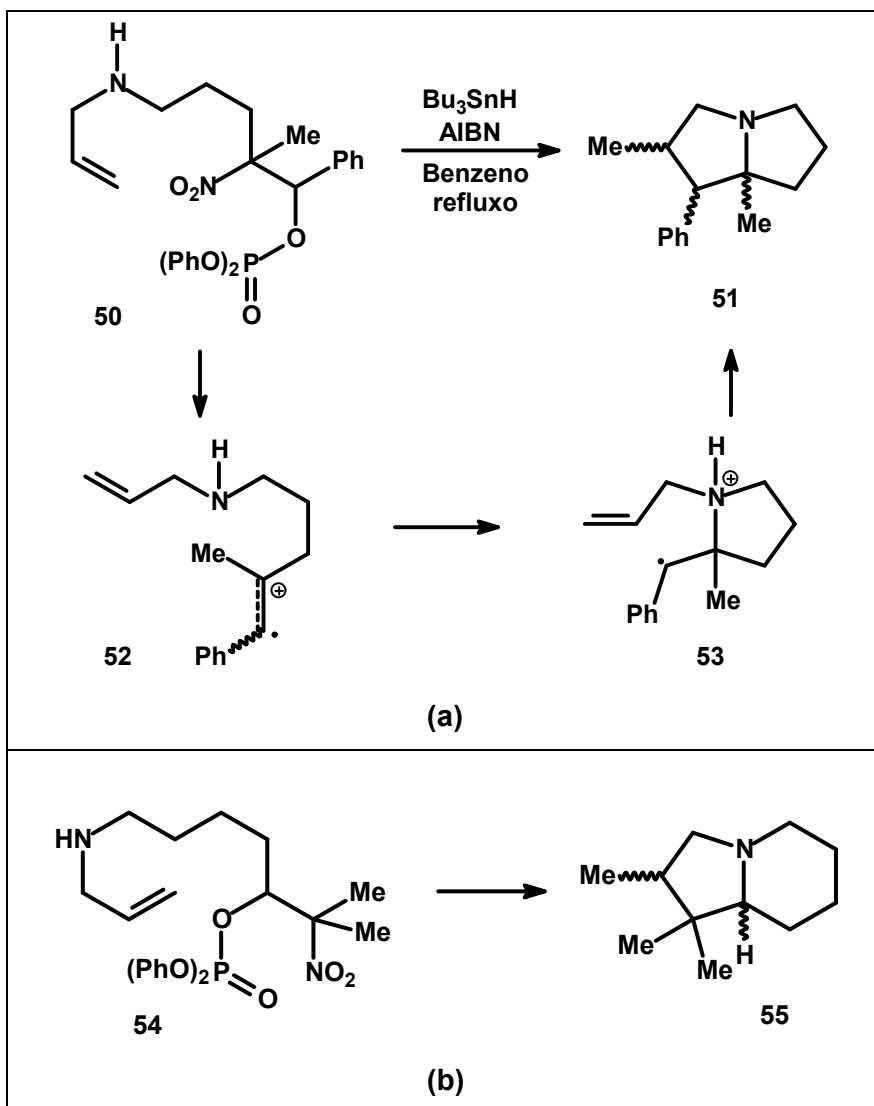


Esquema 10. Reação radicalar de Inamidas

Crich e coautores desenvolveram um novo método de reações dominó do tipo cátion-radical para a construção de azapoliciclos. A termólise do composto **50** com Bu_3SnH e AIBN em benzeno produz a pirrolizidina **51** como uma mistura de diastereômeros em 85% de rendimento. A reação acontece pela formação do cátion-radical **52**, gerado pela cisão homolítica do grupo nitro e ionização da porção éster fosfato. A adição intramolecular do nitrogênio no centro catiônico leva à formação de **53** que pode ciclicizar formando o produto final **51**. Dependendo do espaçamento entre grupos amino e nitro ou éster fosfato no reagente de partida, a obtenção de outros núcleos é possível. Por exemplo, a aliamina **54** levou à formação do núcleo indolizidínico **55** (Esquema 11).¹⁵

14. Marion, F.; Courillon, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5095.

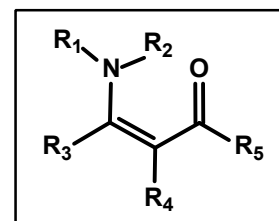
15. Crich, D.; Ranganathan, K.; Neelamkavil, S.; Huang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7942.



Esquema 11. Reação dominó cation-radical de nitrocompostos: (a) Obtenção de núcleos pirrolizidínicos; (b) Obtenção de núcleos indolizidínicos.

1.2.6. Reações dominó de enamionas

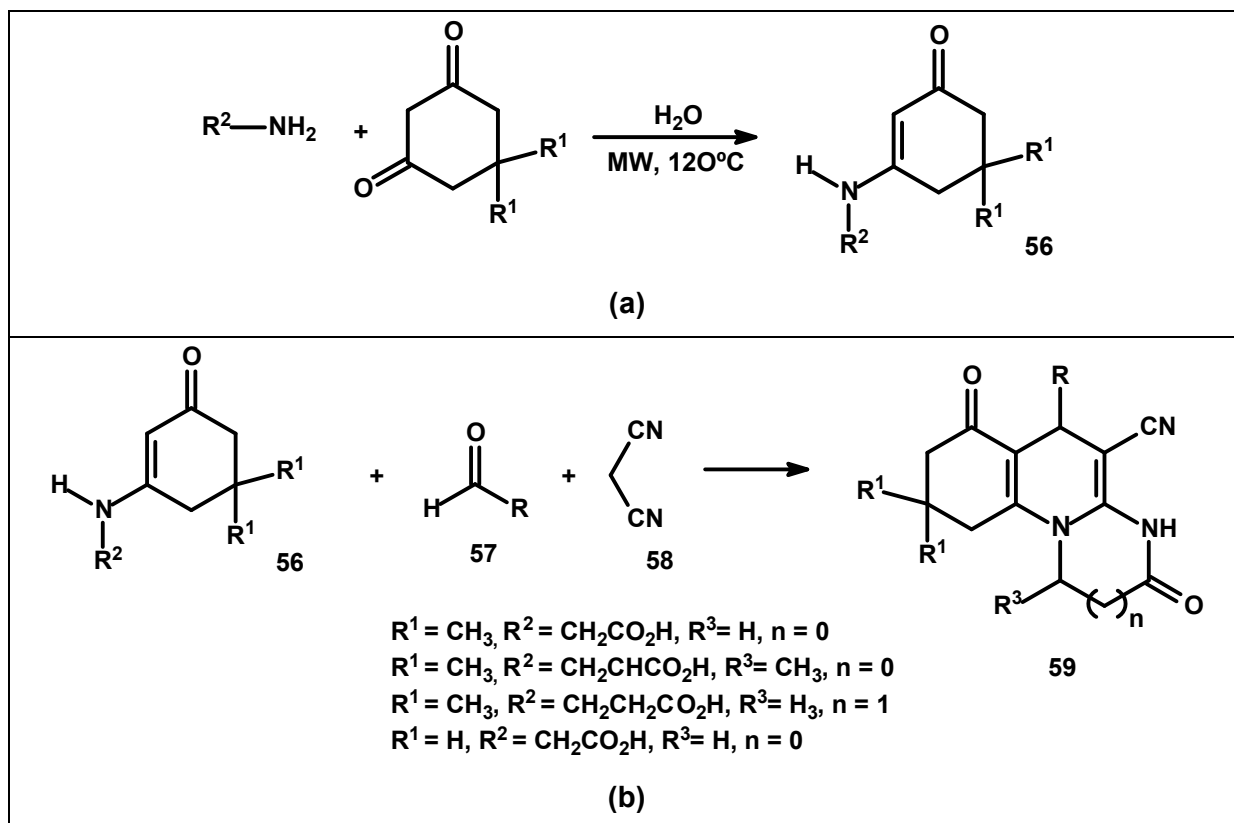
Enamionas são compostos β -enamino carbonílicos, derivados de β -dicetonas, β -ceto ésteres e outros análogos β -dicarbonílicos, e são caracterizadas pelo sistema conjugado $N-C=C-C=O$.^{16a} A deslocalização de elétrons π dessa classe de compostos os tornam intermediários sintéticos versáteis, pois o grupo enamino-carbonila apresenta sítios nucleofílicos e eletrofílicos.^{16b}



Variando-se a natureza dos substituintes R_1 a R_5 , a reatividade das enamionas pode ser controlada, favorecendo a reação com eletrófilos no nitrogênio ou no carbono vinílico nucleofílico, quer por razões eletrônicas (R_1 de natureza doador ou retirador de elétrons), quer por razões estéricas (R_1 volumoso). Buscando aproveitar a versatilidade estrutural das enamionas na

16. (a) Greenhill, J.V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 277. (b) Negri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A. *J. J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 461.

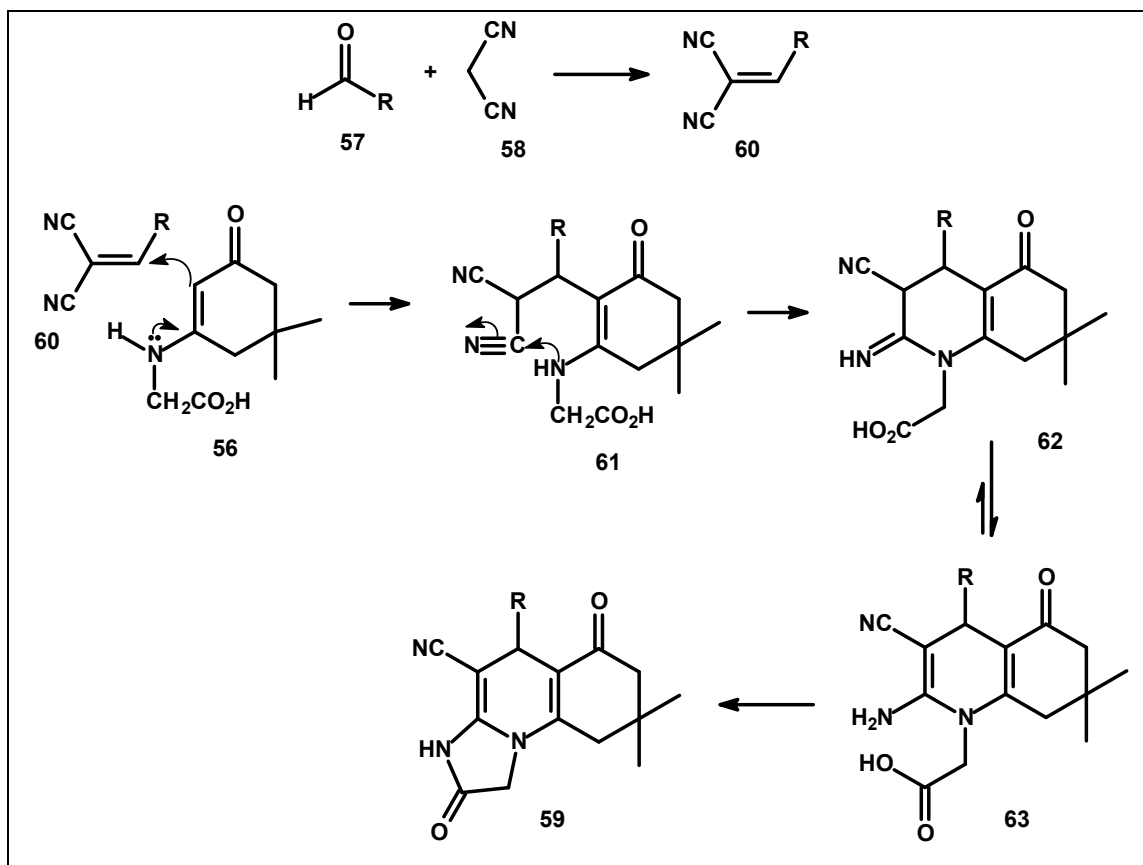
síntese de compostos nitrogenados, Tu e colaboradores propuseram a construção de núcleos nitrogenados pela reação de multicomponente de enaminonas, aldeídos e malononitrilas, variando estruturalmente as enaminonas e os aldeídos. A melhor condição reacional para essas reações foi a reação das enaminonas **56** com os aldeídos **57** e a malononitrila **58** utilizando etilenoglicol como solvente a 120°C, sob irradiação de microondas por 4 a 8 minutos. A síntese das enaminonas e a obtenção dos policíclon nitrogenados estão apresentadas no Esquema 12.¹⁷



Esquema 12. (a) Síntese das enaminonas; (b) Síntese dos policíclon nitrogenados.

O mecanismo proposto para a formação de **59** inicia-se pela condensação do aldeído **57** com a malononitrila **58** para formar a 2-arilidenomalononitrila **60**. A adição do composto **60** às enaminonas **56** fornece o intermediário **63**, passando por **61** e **62**. A ciclização intramolecular e lactamização de **63** leva à formação do composto final (Esquema 13).¹⁷

17. Tu, S.; Chunmei, L.; Guigen, L.; Cao, L.; Shao, Q.; Zhou, D.; Jiang, B.; Zhou, J.; Xia, M. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1144.



Esquema 13. Mecanismo para a formação de policiclos nitrogenados via reação multicomponente de enaminonas.

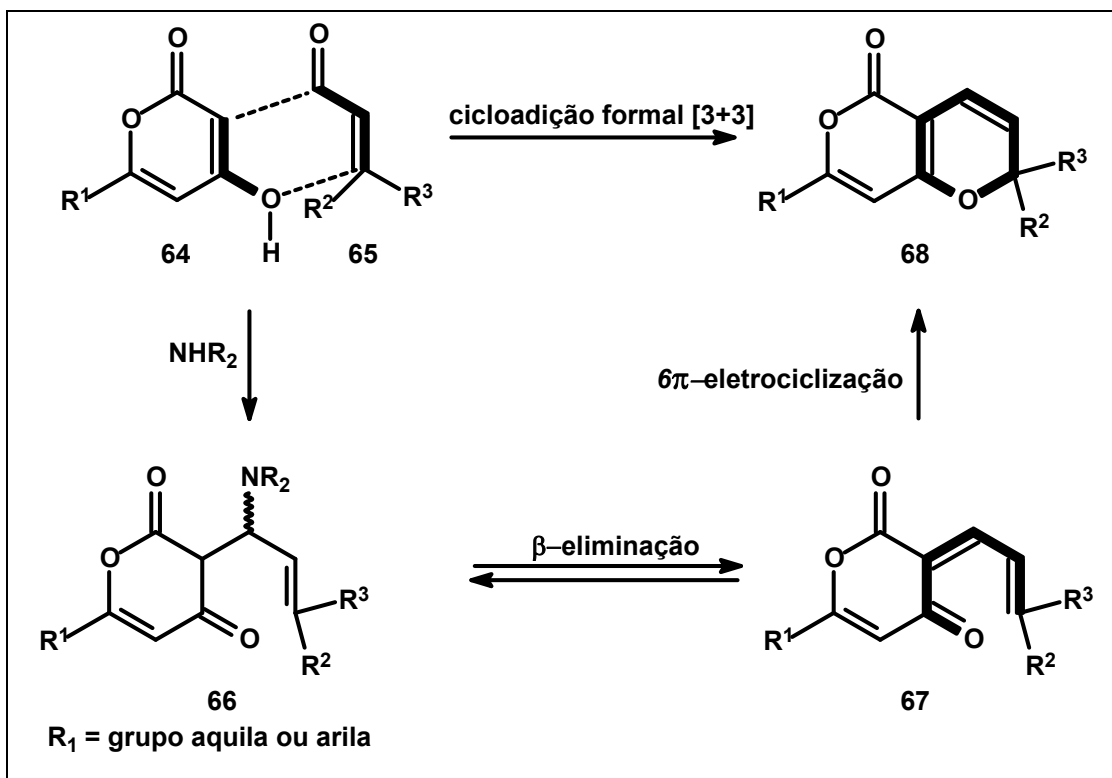
1.2.7. Reação de cicloadição formal [3+3] de enaminonas

A reação de cicloadição formal [3+3] foi primeiramente descrita por Link em 1944 para 4-hidroxycumarinas. O mecanismo da reação inicia-se com a adição 1,2 de carbono da 6-alkil ou 6-aryl-4-hidroxi-2-pironas **64** ao sal de iminium gerado *in situ* do aldeído α,β -insaturado **65** e uma amina secundária para formar o composto **66**. Em seguida ocorre uma β -eliminação em **66** para formar o intermediário **67**, que sofre um fechamento de anel através de 6π -eletrociclicização formando o bicíclo 2H-pirano **68** (Esquema 14).¹⁸

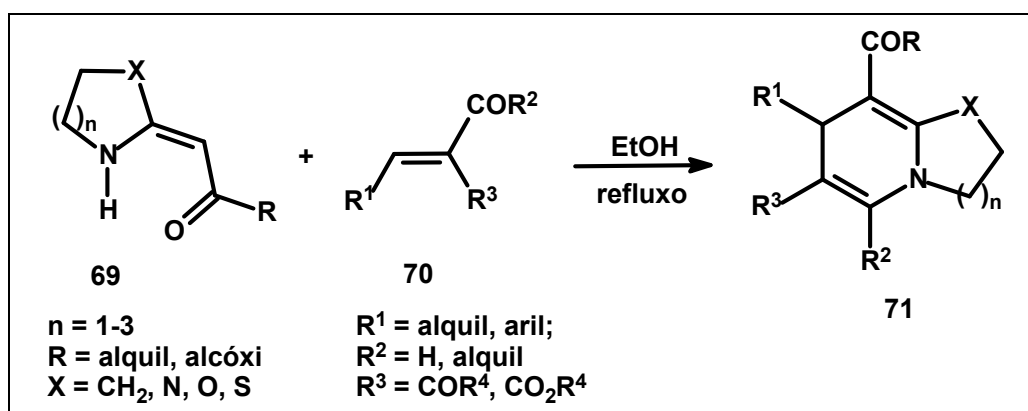
Essa reação de cicloadição formal também pode ser aplicada às enaminonas e, pode também, ser considerada como reação dominó, uma vez que a reação acontece em uma única etapa e os intermediários não são isolados. Assim, reações de cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas possibilitam a construção de vários núcleos heterocíclicos nitrogenados, e por essa razão diversos grupos tem utilizado essa metodologia como etapa chave na construção desses núcleos. Por exemplo, a 1,4-diidropiridina **71** foi obtida por Meyer e colaboradores através de uma reação de cicloadição formal aza-[3+3] da enaminona **69** com o composto α,β -insaturado **70** em etanol sob refluxo (Esquema 15).¹⁹

18. Link, K. P.; Stahmann, M. A.; Ikawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 902.

19. Meyer, H.; Bossert, F.; Horstmann, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1888.



Esquema 14. Proposta mecanística para cicloadição formal [3+3].

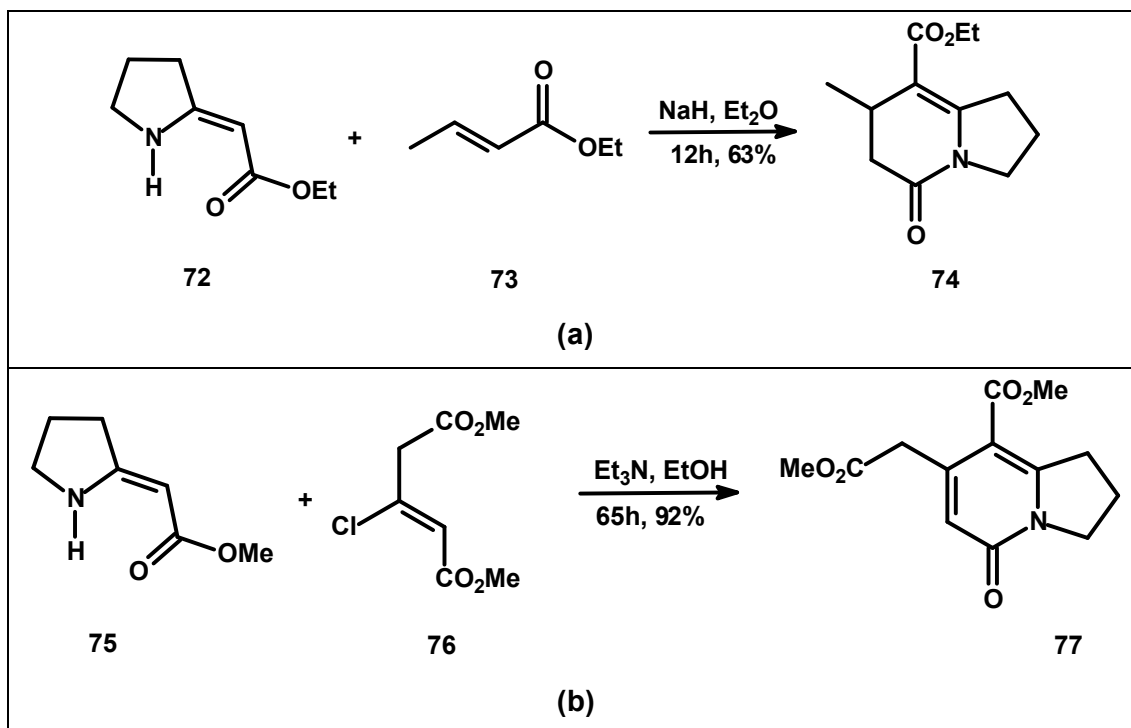


Esquema 15. Síntese de azabiciclos reportada por Meyer e colaboradores.

A reação de cicloadição formal aza-[3+3] também foi utilizada por Célérier para obtenção de núcleos 2-piridonas, através da reação de uma enaminona cíclica **72** com crotonato de etila **73** (Esquema 16a).²⁰ Shen e colaboradores também utilizaram essa metodologia em rota para a síntese total da camptotencina. Para isso, foi feita a reação da enaminona cíclica **75** com o dimetil-3-cloroglutaconato **76** para a obtenção do biciclo indolizidínico **77** (Esquema 16b).²¹

20. Brunerie, P.; Célérier, J.; Huché, M.; Lhommet, G. *Synthesis* **1985**, 735.

21. Shen, W.; Coburn, C.A.; Bornmann, W.G.; Danishefsky, J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 611.

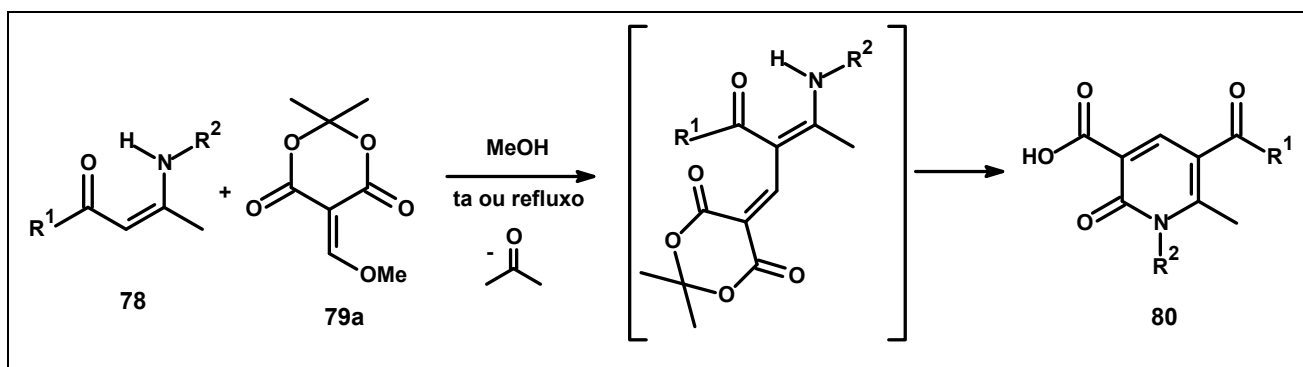


Esquema 16. Síntese de Indolizidinas: (a) Reação de enaminona com crotonato de etila; (b) Reação de enaminona com dimetil-3-clorogluconato.

1.2.8. Síntese de 2-piridonas via aza-anelação de enaminonas e derivados do ácido de Meldrum

Em virtude do potencial sintético das enaminonas, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado à exploração destas substâncias como intermediários na síntese de novas substâncias nitrogenadas com potencial atividade biológica, estudando seu comportamento frente a aceptores de Michael, como as maleimidas²² e anidridos.

Recentemente foi desenvolvida no grupo uma nova metodologia para a obtenção de 2-piridonas **80**, via reações de cicloadição formal aza [3+3] de enaminonas acíclicas **78** com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum **79a**, onde o nitrogênio da enaminona incorpora-se ao núcleo do heterociclo formado (Esquema 17).²³



Esquema 17. Síntese de 2-piridonas

22. Cunha, S.; Rodovalho, W.; Azevedo, N.; Mendonça M. O.; Lariucci, C.; Vencato, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 629.

23. Cunha, S.; Silva, V. C. da; Napolitano, H. B.; Lariucci, C.; Vencato, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 107.

Após extensivos estudos para otimização das condições reacionais (temperatura, solvente, estequiometria), realizados anteriormente no nosso grupo, a melhor condição foi estabelecida e define a utilização de metanol anidro como solvente e a realização da síntese em duas etapas, inicialmente à temperatura ambiente seguida de refluxo, quando necessário. Com isso foi possível a construção de uma biblioteca de 2-piridonas densamente substituídas e em bons rendimentos, Figura 2.²⁴

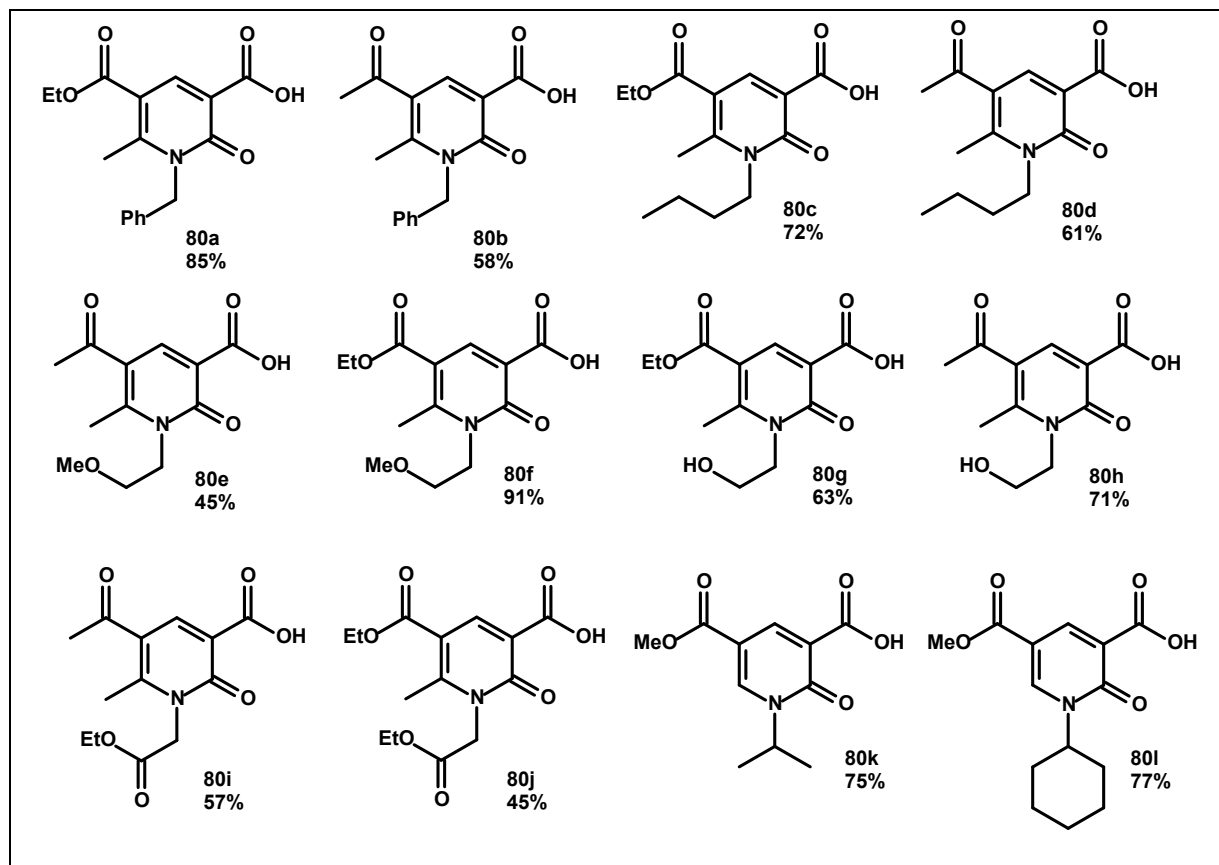
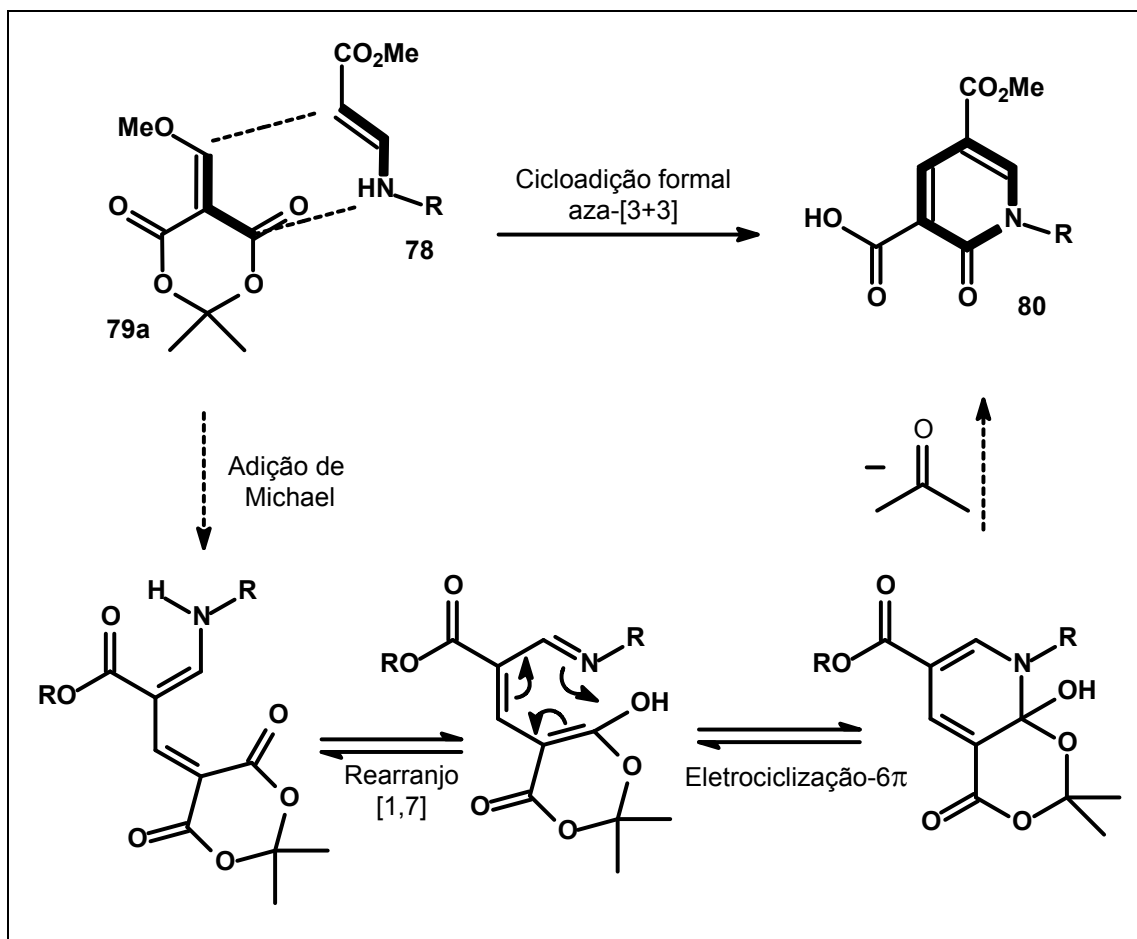


Figura 2. Algumas das 2-piridonas sintetizadas pelo nosso grupo de pesquisa.

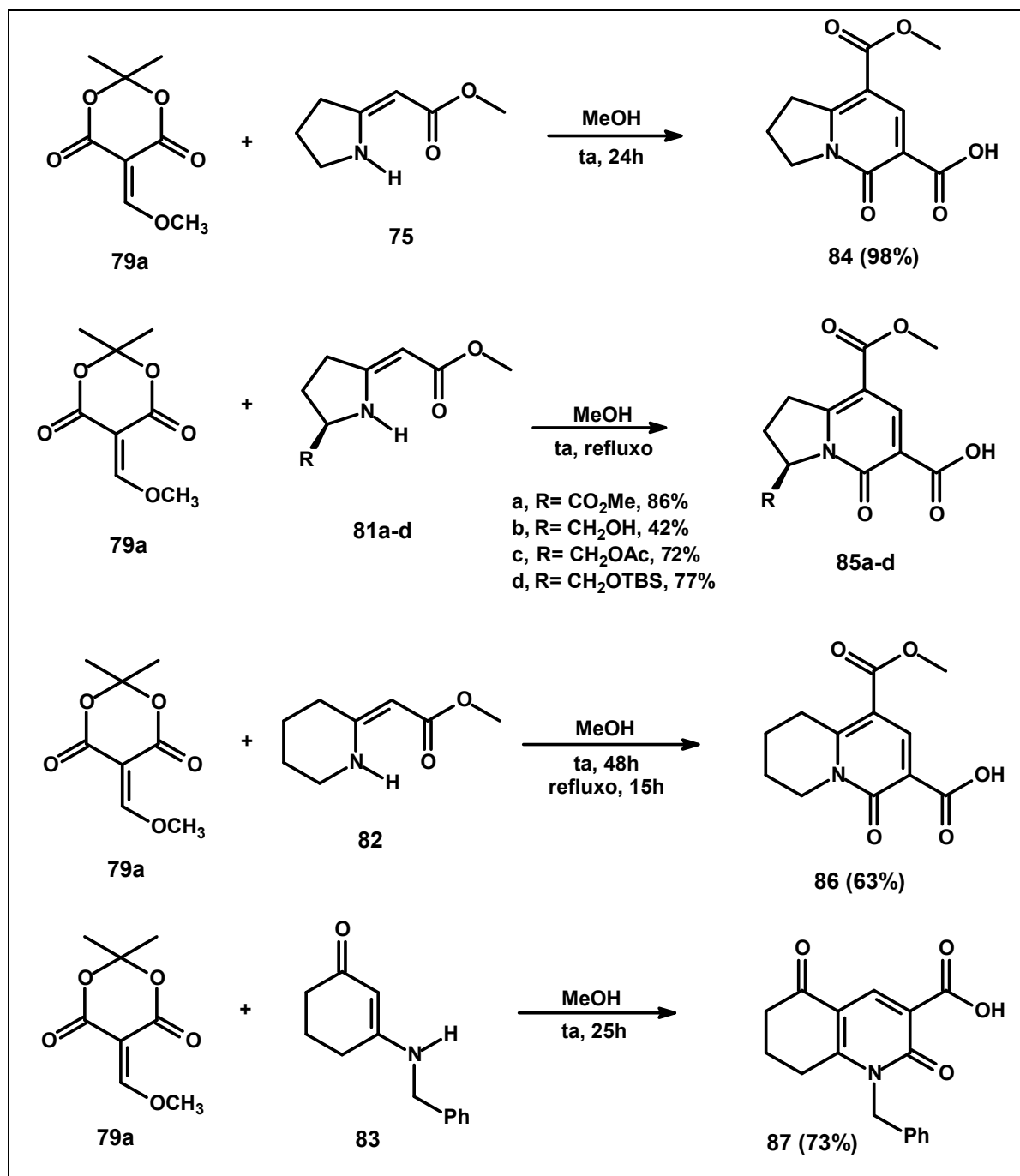
O mecanismo proposto para a formação do núcleo 2-piridona **80** passa por uma sequência de reações envolvendo inicialmente adição de Michael, seguido de rearranjo sigmatrópico [1,7], eletrociclicização envolvendo 6 elétrons π , e perda de molécula de acetona (Esquema 18).

24. (a) Ferrari, J. *Tese de doutorado*: Cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum. Síntese de 2-piridonas polifuncionalizadas e aplicações nas sínteses da (\pm)-coniceína, (\pm)-lupinica e nos estudos da síntese do (-)-A58365A, **2007**; (b) Damasceno, F. *Dissertação de mestrado*: Aplicação das reações de cicloadição formal aza-[3+2] e aza-[3+3] de enaminonas cíclicas na síntese de heterocíclis pirrolizidínicos e indolizidínicos, **2008**; (c) Aguiar, R.; *Dissertação de mestrado* Síntese de 5-alcóxicarbonil/acil-2-piridonas via reação de cicloadição formal aza-[3+3] de enaminonas N-(aminoetil)piridina-carboxamida substituídas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum, **2008**.



Esquema 18. Mecanismo proposto para síntese de 2-piridonas via reação de enaminonas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum

A expansão dessa metodologia à enaminonas cíclicas possibilitou a construção de núcleos aza-bicíclicos polifuncionalizados que podem ser preparados em altos rendimentos (Esquema 19).



Esquema 19. Biciclos sintetizados via aza-anelação formal [3+3] de enaminonas.

2. OBJETIVOS

Tendo sido estabelecida, em nosso grupo de pesquisa, a metodologia de aza-anelação formal de enaminonas cíclicas e acíclicas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum, este trabalho teve como objetivos: (i) ampliar o escopo dessa metodologia, preparando novas enaminonas, dentre elas algumas derivadas de acetilenoicarboxilato de dimetila (DMAD), e as testar frente ao derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum; (ii) fazer um estudo comparativo de reatividade entre os derivados etóxi e metoximetilênicos do ácido de Meldrum; (iii) promover modificações estruturais nos núcleos bicíclicos nitrogenados obtidos, possibilitando a compreensão de sua reatividade, bem como o possível acesso à síntese de alcalóides.

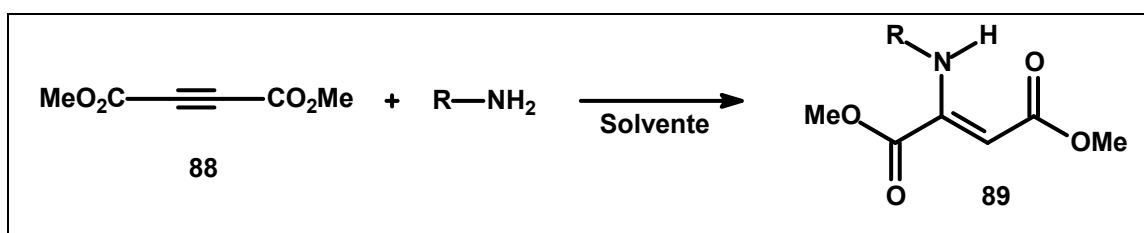
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese e reatividade de enaminonas frente ao derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum

3.1.1. Enaminonas derivadas do acetilenodiacarboxilato de dimetila (DMAD)

Nos trabalhos anteriormente realizados pelo nosso grupo, o estudo da reatividade de enaminonas frente ao derivado metoximetilênico do ácido de meldrum foi feito com enaminonas derivadas de compostos β -dicetonas e de β -cetoésteres. Os resultados obtidos nesses trabalhos mostraram diferenças na reatividade das mesmas, sendo que a presença de grupos volumosos ligados ao nitrogênio da enaminona tornou-se uma limitação significativa na formação do núcleo 2-piridona. Buscando contornar esta limitação, foi proposta a síntese de enaminonas derivadas de DMAD (que possuem diferentes substituintes quando comparadas às anteriormente estudadas), e o posterior estudo da reatividade das mesmas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum.

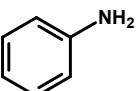
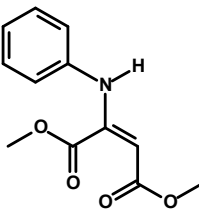
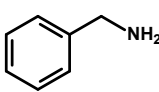
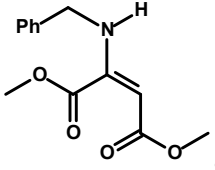
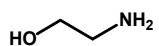
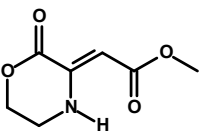
A síntese de enaminonas a partir da reação de aminas primárias com DMAD **88** está bastante difundida na literatura, e são realizadas normalmente em metanol anidro, éter etílico ou THF, ou mesmo utilizando água como solvente,²⁵ os tempos reacionais variam entre 12 e 24 horas.²⁶ O DMAD foi sintetizado conforme descrito na literatura a partir do ácido σ , β -dibromosuccínico,²⁷ e posteriormente utilizado na síntese das enaminonas (Esquema 20). Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 2.



Esquema 20. Síntese de enaminonas derivadas de DMAD.

25. (a) Ogawa, A. k.; Willoughby, C. A.; Bergeron, R.; Ellsworth, K. P.; Geissler, W. M.; Meyers, R. W.; Yao, J.; Harris, G.; Chapman, K. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3405; (b) Shephev, S. V.; Shepsheva, Y. N.; Ryabitskii, A. B.; Prosyani, A. V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2008**, 44, 523; (c) Azim Ziyaei-Halimehjani, A.; Saidi, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1244.
26. (a) Iwanami, Y. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 1311; (b) Harwood, L. M.; Tucker, T. T.; Angell, R.; Finch, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4217; (c) Acheson, R. M.; Paglietti, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 591; (d) Nuvole, A.; Paglietti, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1007; (e) Mazzoni, O.; Esposito, G.; Diurno, M. V.; Brancaccio, D.; Carotenuto, A.; Grieco, P.; Novellino, E.; Filippa, W. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, 10, 561; (f) Ogawa, A. K.; Willoughby, C. A.; Bergeron, R.; Ellsworth, K. P.; Geissler, W. M.; Myers, R. W.; Yao, J.; Harris, G.; Chapman, K. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3405; (g) Ziyaei-Halimehjani, A.; Saidi, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1244.
27. (a) Abott, T. W.; Arnold, R. T.; Thompson, R. B. *Org. Synth.* **1943**, 18, 10; (b) Huntress, E. H.; Bornstein, J. *Org. Synth.* **1952**, 32, 55.

Tabela 2. Condições e resultados das sínteses de enaminonas derivadas de DMAD.

Amina primária	Solvente	Enaminona obtida	Tempo reacional	Rendimento e aparência
	Diclorometano	 89a	30 minutos	75% óleo amarelo
	Éter etílico	 89b	24 horas	80% óleo amarelo
	Metanol	 89c	3 horas	70% sólido branco

Essas enaminonas foram caracterizadas por RMN de hidrogênio e carbono 13, cujos dados foram comparados com os dados da literatura,²⁶ e as atribuições dos deslocamentos químicos estão apresentadas nas Figuras 3-5. Os espectros estão apresentados no anexo 1, espectros selecionados. A geometria da dupla ligação nas enaminonas **89a** e **89b** está apresentada como *E*, de acordo com as atribuições apresentadas na literatura, onde o isômero *Z* somente é observado como majoritário, quando existe controle de temperatura (baixa temperatura) ou com a utilização de água como solvente.^{26e-g} Para o composto **89c**, a geometria da dupla ligação apresentada está de acordo com a descrita na literatura, como *E*.^{26a,b}

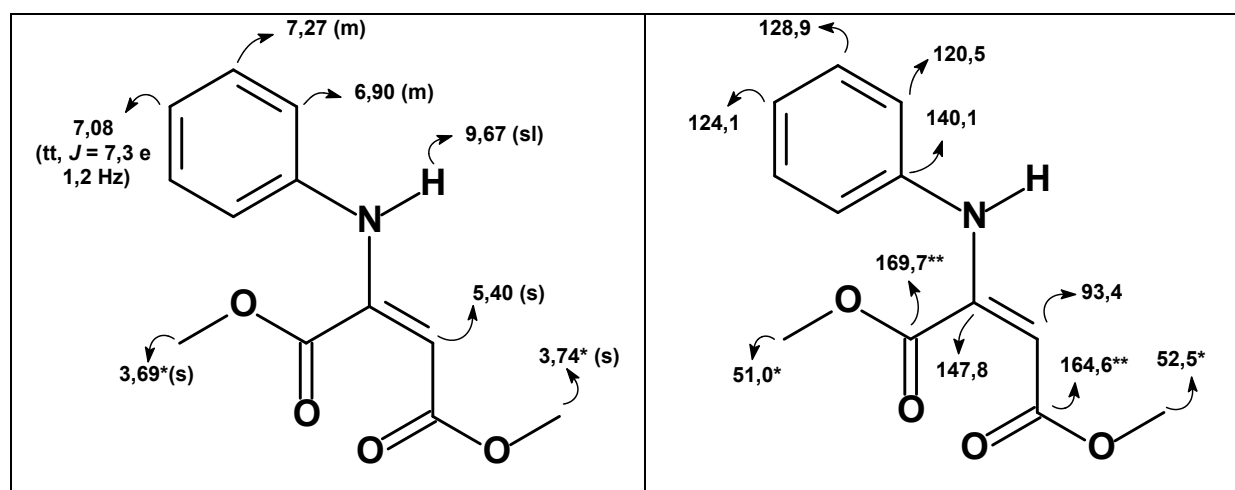


Figura 3. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN da enaminona **89a**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * e ** significam que os valores dos deslocamentos químicos podem estar trocados.

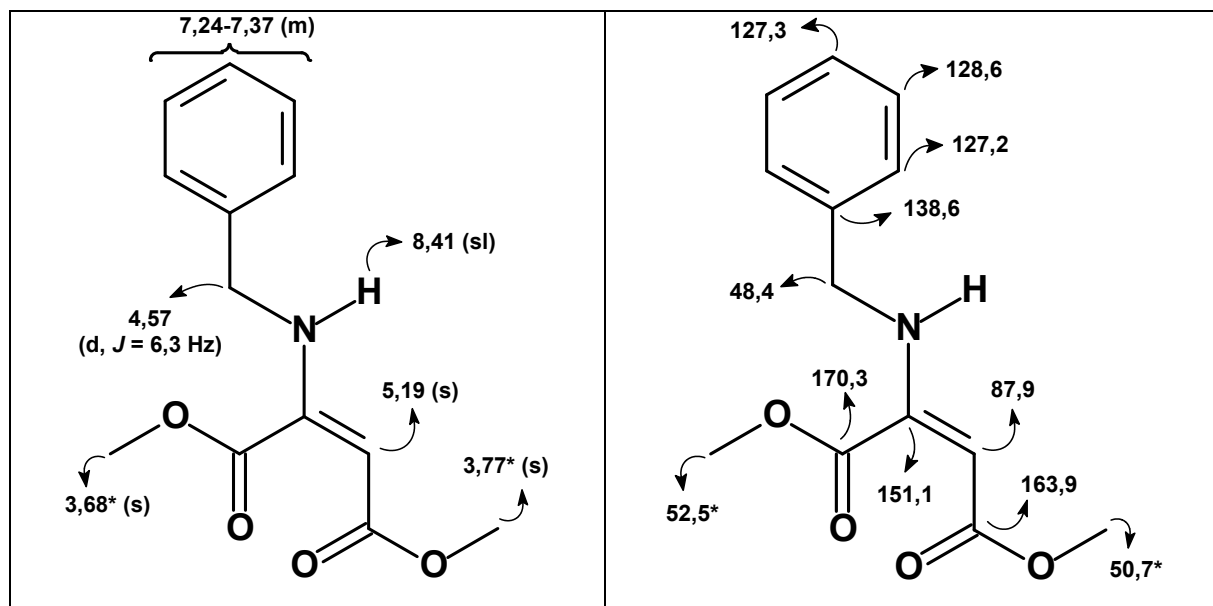


Figura 4. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN da enaminona **89b**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * significa que os valores dos deslocamentos químicos podem estar trocados.

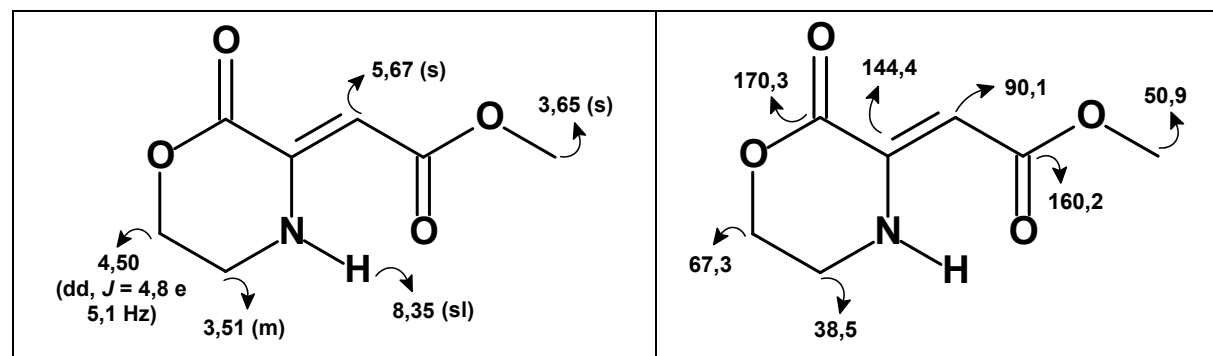


Figura 5. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN da enaminona **89c**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.

A etapa seguinte foi a reação dessas enaminonas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum sob as condições preestabelecidas no nosso grupo (metanol anidro, ta). Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 3. Pode ser observado que as duas enaminonas acíclicas **89a** e **89b** não levaram à formação do produto 2-piridona, como ocorreu com as enaminonas acíclicas já estudadas. Nesse caso, sequer houve a formação do aduto de Michael. Os produtos obtidos foram os derivados aminometilênicos do ácido de Meldrum, **90a** e **90b**, que já são conhecidos na literatura.²⁸ Seus espectros de RMN de hidrogênio estão apresentados em anexo e as respectivas atribuições apresentadas na Figura 6.

A formação dos compostos **90a** e **90b** pode ser atribuída à reação competitiva de metanólise das enaminonas frente a aza-anelação dos C-adutos derivados de enaminonas estericamente congestionadas, cuja proposta mecanística está apresentada no Esquema 21.

28. (a) McNab, H.; Withell, K. *ARKIVOC* **2008**, V, 806; (b) McNab, H.; Monahan, L. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 4, 863;

Tabela 3. Condições e resultados obtidos das reações de enaminonas derivadas do DMAD com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum

Entrada	Enaminona	Tempo	Produto obtido	Rendimento
1	 89a	23 h	 90a	51%
2	 89b	70 h	 90b	57%
3	 89c	2 h	 91	65%

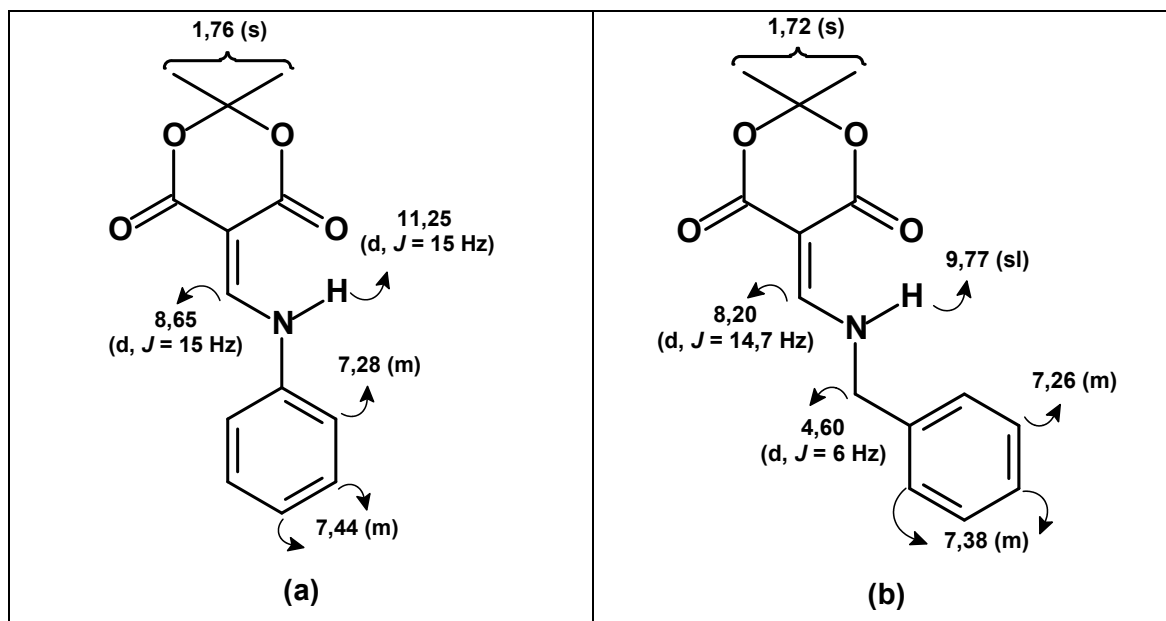
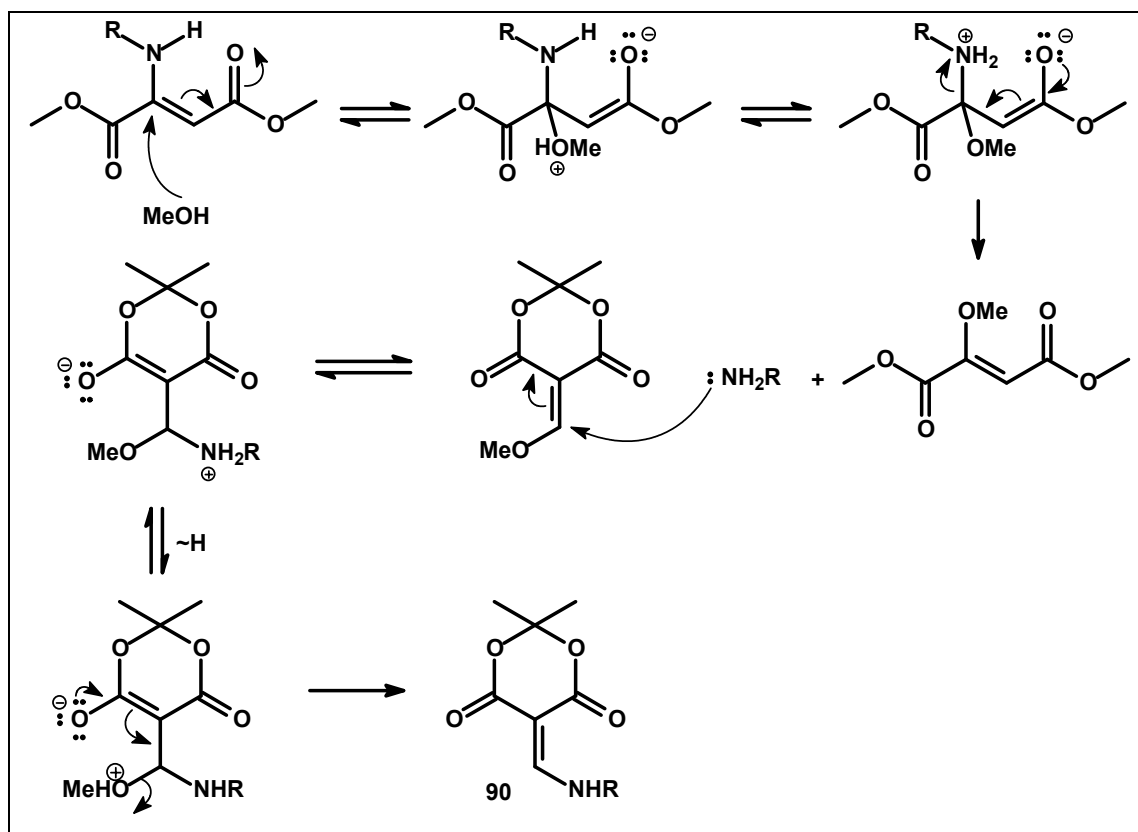


Figura 6. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN de hidrogênio: (a) composto **90a**; (b) composto **90b**.



Esquema 21. Proposta mecanística para a formação dos compostos **90a** e **90b**.

Para a reação da enaminona cíclica **89c** com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum, o novo biciclo 2-piridona **91** foi obtido como único produto. Esse produto é proveniente da adição de Michael, seguida da ciclização, possuindo assim, o mesmo padrão de reatividade das demais enaminonas cíclicas (Esquema 19, página 17). A caracterização do biciclo **91** foi feita por RMN de ^1H e ^{13}C e as atribuições dos deslocamentos químicos observados estão apresentados na Figura 7.

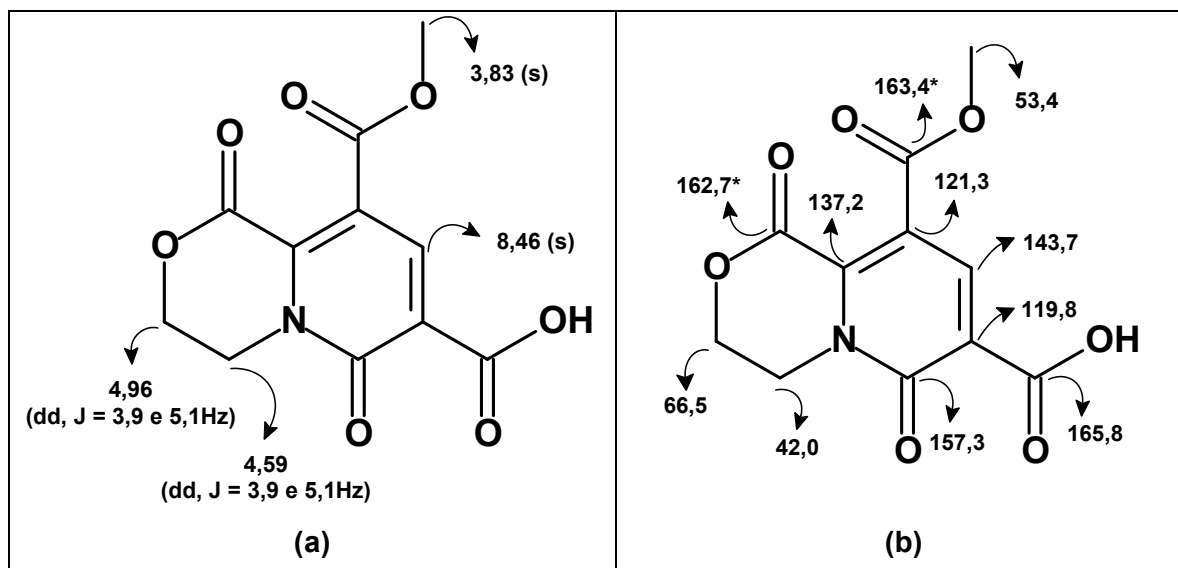
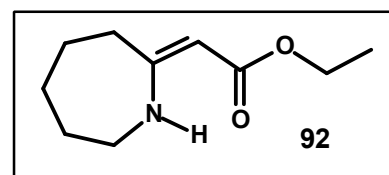


Figura 7. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN do composto **91**: **(a)** Hidrogênio; **(b)** Carbono 13. * significa que os valores dos deslocamentos químicos podem estar trocados.

3.1.2. Enaminona cíclica de 7 membros

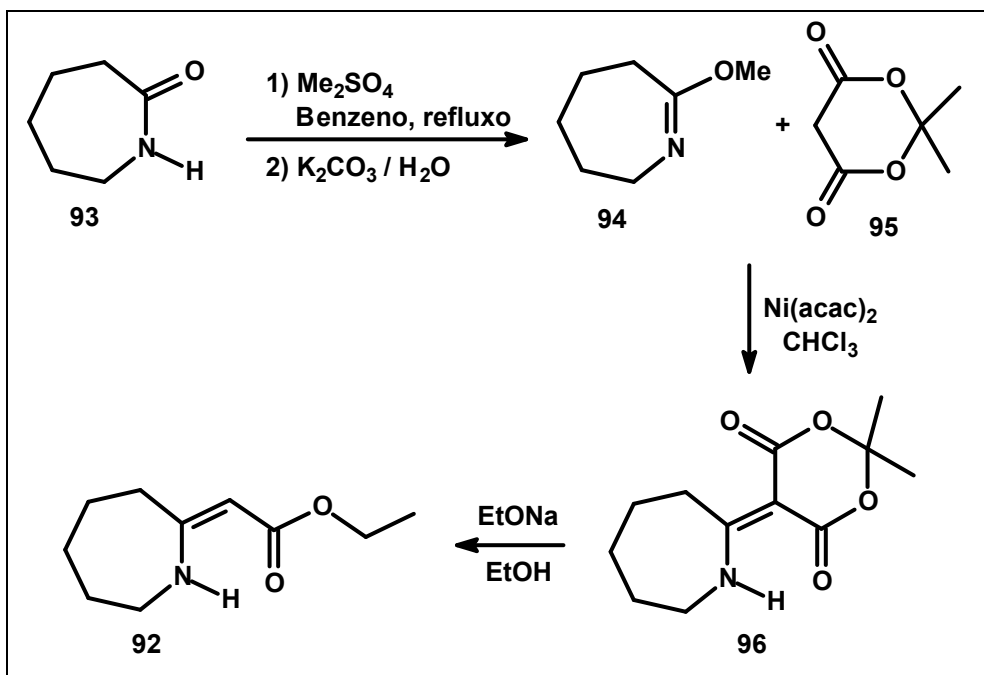
Além das enaminonas derivadas do acetileno dicarboxilato de dimetila, uma outra enaminona cíclica **92** foi sintetizada para que sua reatividade fosse também investigada frente ao derivado metoximetilênico do



ácido de Meldrum. A sua preparação foi proposta pois no estudo anterior, apenas as enaminonas cíclicas de 5 e 6 membros haviam sido preparadas, e com a possível aza-anelação da enaminona **92**, o núcleo piridoazepínico poderia também ser acessado com a utilização da metodologia por nós desenvolvida.

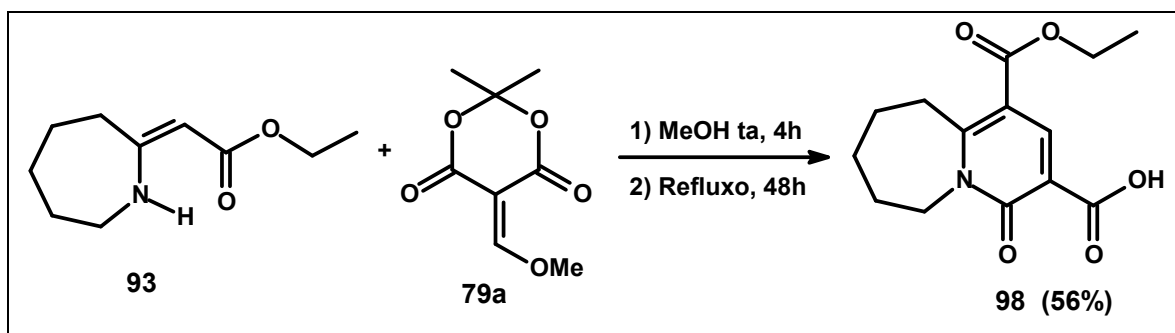
A síntese de **92** foi feita a partir da caprolactama **93**, através da sua reação com dimetilssulfato para fornecer a O-metilcaprolactima **94**,^{29a} que após reação com ácido de Meldrum **95**, na presença de Ni(acac)₂ em clorofórmio, fornece o alquilideno **96**. Após reação desse alquilideno com etóxido de sódio em etanol, a enaminona **92** foi obtida com 35% de rendimento (Esquema 22).^{29b}

29. (a) Benson, R. E.; Cairns, T. L. *Org. Synth.* **1951**, *31*, 72. Ou **1963**, *Coll. Vol. 4*, 588; (b) Celerier, J. P.; Deloisy-Marchalant, E.; Lhommet, G.; Maitte, P. *Org Synth.* **1989**, *67*, 170. ou **1993**, *Coll. Vol. 8*, 263.



Esquema 22. Rota de síntese da enaminona **92**.

Com a enaminona **92** em mãos, foi feita a reação da mesma com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum, e um novo biciclo 2-piridona **97** foi obtido com 56% de rendimento, não otimizado (Esquema 23). Esse composto é inédito e sua caracterização foi feita por RMN de hidrogênio e carbono 13, os espectros estão apresentados em anexo e a atribuição dos deslocamentos químicos observados, tanto de **97** quanto da enaminona **92**, estão apresentados na Figura 8.



Esquema 23. Rota de síntese do biciclo 2-piridona **97**.

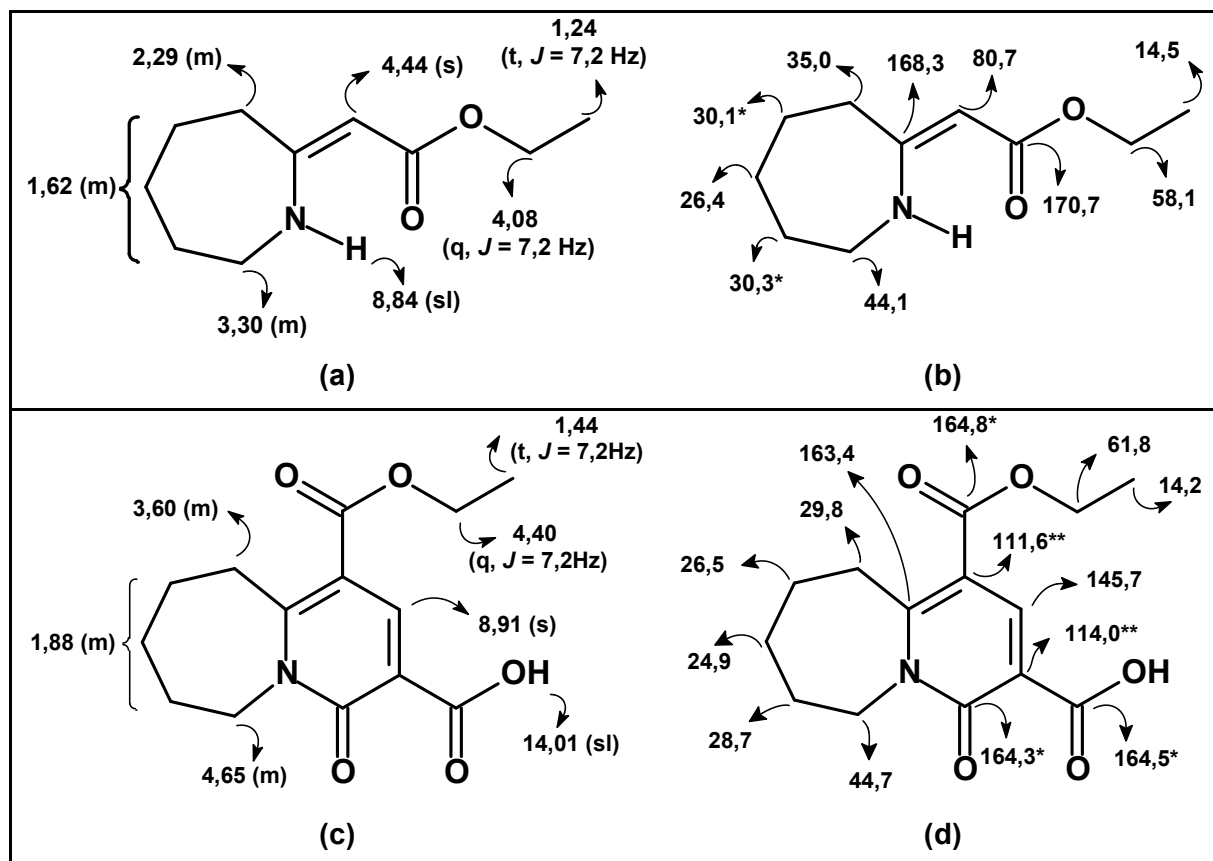


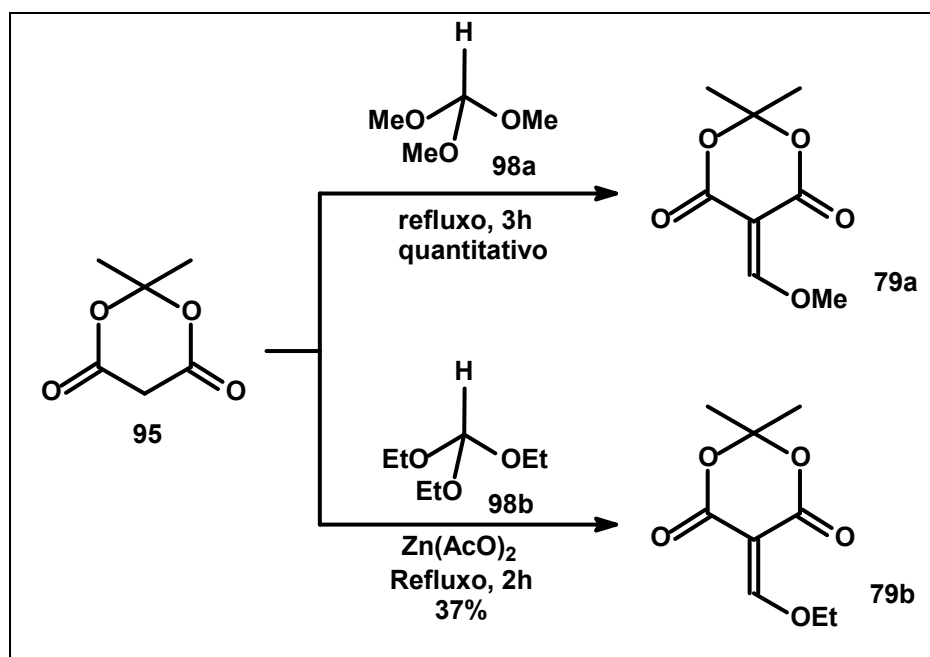
Figura 8. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN da enaminona **92**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13 e do bicyclo **97**: (c) Hidrogênio; (d) Carbono 13. * e ** significam que os valores dos deslocamentos químicos podem estar trocados.

O mecanismo proposto para a síntese de **97** é o mesmo apresentado anteriormente na formação de 2-piridonas que passa por uma adição de Michael, seguido de rearranjo e ciclização (Esquema 18, página 16). Com a obtenção desse bicyclo, foi possível ampliar o escopo da metodologia de aza-anelação de enaminonas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum, possibilitando a obtenção de mais um bicyclo 2-piridona. Assim, núcleos indolizidínicos **84** (núcleos indolizidínicos quirais **85**), quinolizidínicos **86** e **87** e piridoazepínicos **97** podem ser acessados por essa metodologia.

3.2. Estudo comparativo da reatividade dos derivados etóxi e metoximetilênico do ácido de Meldrum frente à enaminonas

Por ser tratar de um composto instável, a síntese do derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum **79a** deve ser feita imediatamente antes da utilização, pela reação do ortoformiato de trimetila **98a** com o ácido de Meldrum **95** sob refluxo por 3 horas.³⁰ O derivado etoximetilênico, no entanto, pode ser sintetizado e armazenado por um período de 3 a 4 meses em geladeira, prazo este onde inicia-se decomposição que pode ser visualizada (escurecimento). Essa diferença de estabilidade foi o que motivou o estudo comparativo da reatividade entre esses dois derivados do ácido de Meldrum. Além da praticidade ocasionada pela utilização do derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum, a sua preparação é economicamente mais interessante, uma vez que o ortoformiato de trietila utilizado na sua preparação é mais barato que o ortoformiato de trimetila, usado na preparação do derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum.³¹

A síntese do derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum **79b** foi feita pela reação do ortoformiato de trietila **98b** com o ácido de Meldrum **96**, na presença de acetato de zinco como catalisador, sob condições de refluxo por um período de 2h (Esquema 24).³²

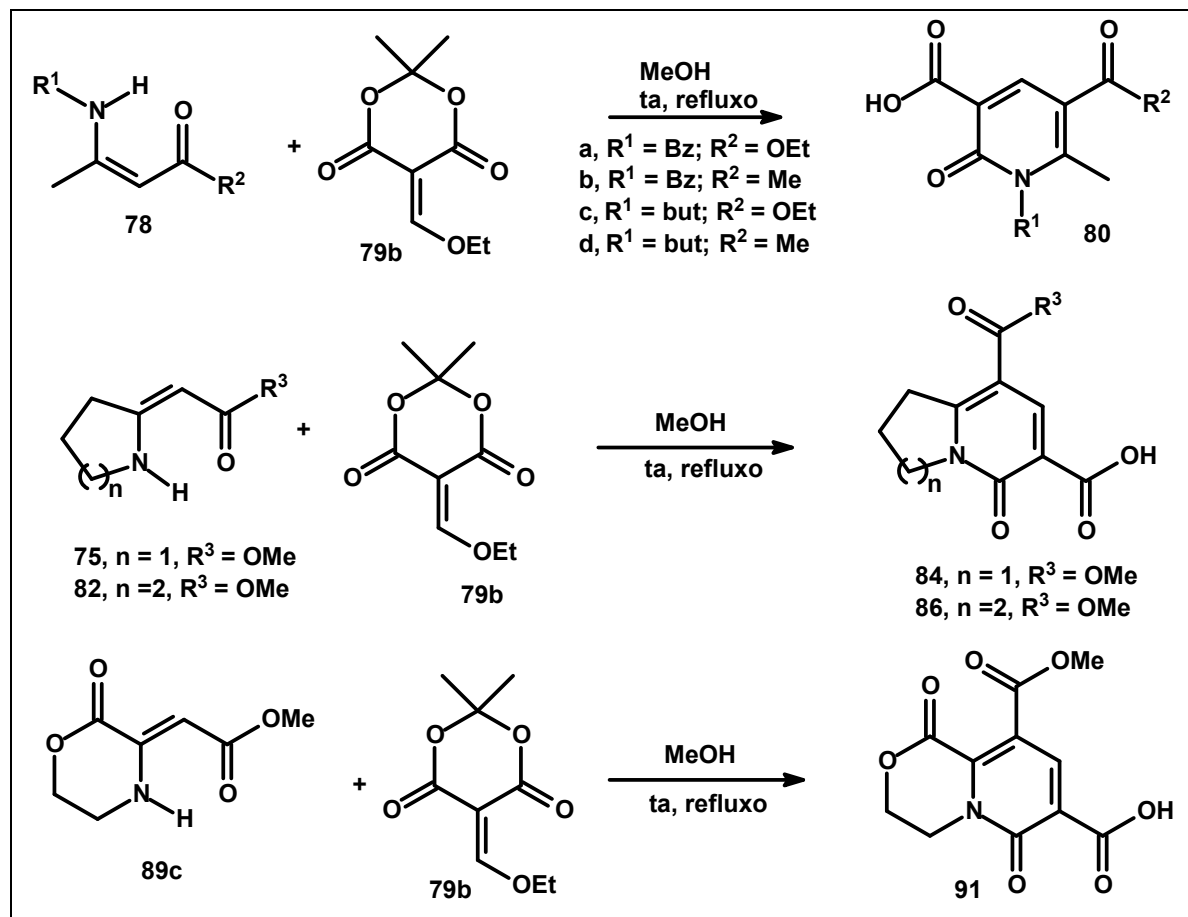


30. Davidson, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3426

31. Preços por unidade de volume (20L) retirados do catálogo Sigma-Aldrich 2009-2010: \$854,00 e \$674,00, para ortoformiato de trimetila e ortoformiato de trietila, respectivamente.

32. Salon, J.; Milata, V.; Prónayová, N.; Lesco, J., *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 293.

Para comparar a reatividade de **79b** com **79a** na síntese de 2-piridonas, enaminonas acíclicas e cíclicas foram utilizadas (Esquema 25). As reações foram feitas sob atmosfera de argônio, com a utilização de metanol anidro, à temperatura ambiente (por um tempo T_1), e quando necessário, sob refluxo (por um tempo T_2).

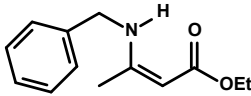
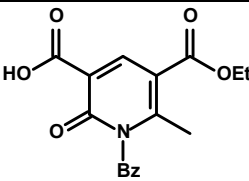
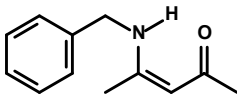
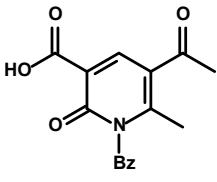
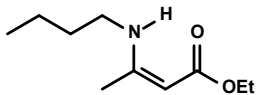
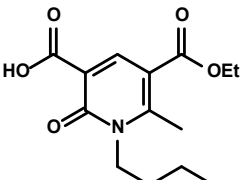
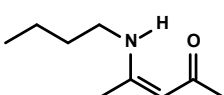
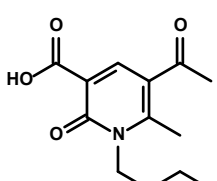
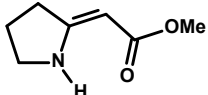
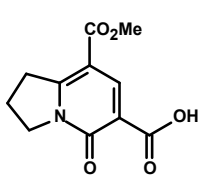
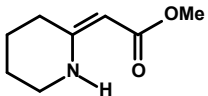
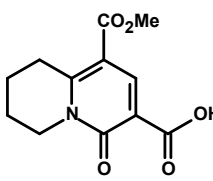
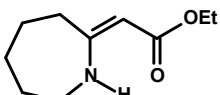
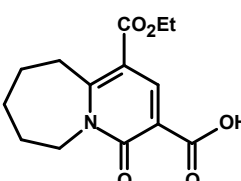
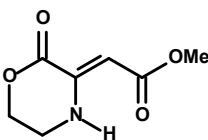
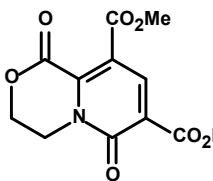


Esquema 25. Reação de enaminonas com derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum.

Como as 2-piridonas obtidas nas reações das enaminonas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum já possuem caracterização completa (trabalhos anteriores do nosso grupo), apenas análises de PF e IV foram necessárias para confirmação das estruturas obtidas pelas reações com o etoximetilênico. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 4, a caracterização está apresentada na parte experimental e os espectros de RMN de hidrogênio e carbono 13 estão apresentados no anexo 1.

Pode ser observado que em todos os casos, tanto os rendimentos quanto os tempos reacionais são melhores para a síntese das 2-piridonas a partir do derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum (Tabela 4). Estes resultados podem ser explicados pela menor eletrofilicidade do carbono olefínico do derivado etoximetilênico quando comparado com o derivado metoximetilênico, o que afetaria a primeira etapa da síntese que é a adição de Michael, tornando-a mais lenta.

Tabela 4. Condições e resultados obtidos das reações de enaminonas com os derivados alcóximetilênicos do ácido de Meldrum.

Entrada	Enaminona	2-piridona	Alcoximetilênico	
			79a (Metóxi)	79b (Etóxi)
1	 78a	 80a	85% T ₁ = 28h	61% T ₁ = 7h T ₂ = 48h
2	 78b	 80b	58% T ₁ = 28h T ₂ = 5h	48% T ₁ = 144h
3	 78c	 80c	72% T ₁ = 18h	47% T ₁ = 96h T ₂ = 244h
4	 78d	 80d	61% T ₁ = 24h T ₂ = 20h	33% T ₁ = 144h
5	 75	 84	98% T ₁ = 16h T ₂ = 3h	67% T ₁ = 116h T ₂ = 52h
6	 82	 86	63% T ₁ = 48h T ₂ = 15h	36% T ₁ = 116h T ₂ = 73h
7	 92	 97	56% T ₁ = 5h T ₂ = 48h	Não obtido
8	 89c	 91	65% T ₁ = 14h T ₂ = 64h	47% T ₁ = 15h T ₂ = 92h

T₁ = Tempo de reação à temperatura ambiente; T₂ = Tempo de reação à temperatura de refluxo.

É importante ressaltar que quando o derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum reagiu com a enaminona cíclica **92** (entrada 7, tabela 3) foi observada somente a formação do aduto de Michael **99** em 75% de rendimento, caracterizado por RMN de hidrogênio e carbono 13 (Figura 9). O refluxo desse aduto em metanol por 3 dias não levou à formação do biciclo 2-piridona. Como a aza-anelação de produtos análogos já foi efetuada empregando iodo molecular,³³ foram adicionados 20 mol% de I₂ no meio reacional. Após essa adição, foram necessários mais 4 dias para total consumo do aduto de Michael e formação do biciclo desejado **97** juntamente com seu análogo **97a**, resultado da esterificação da porção ácida do composto formado (Esquema 26). Não foi feita a separação da mistura, porém a coexistência dos produtos foi confirmada no espectro de RMN-¹H (Figura 10).

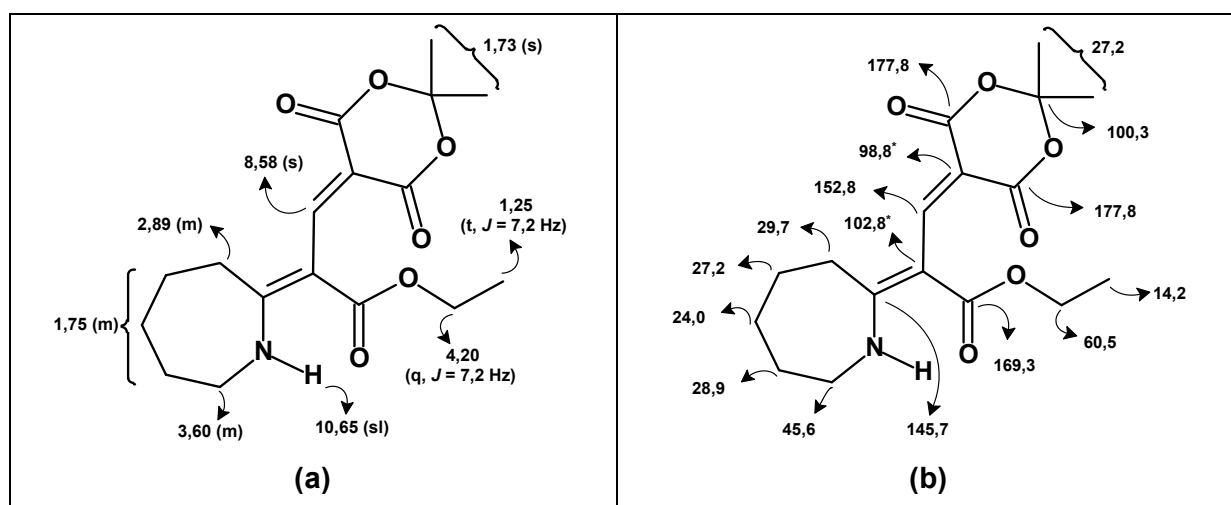
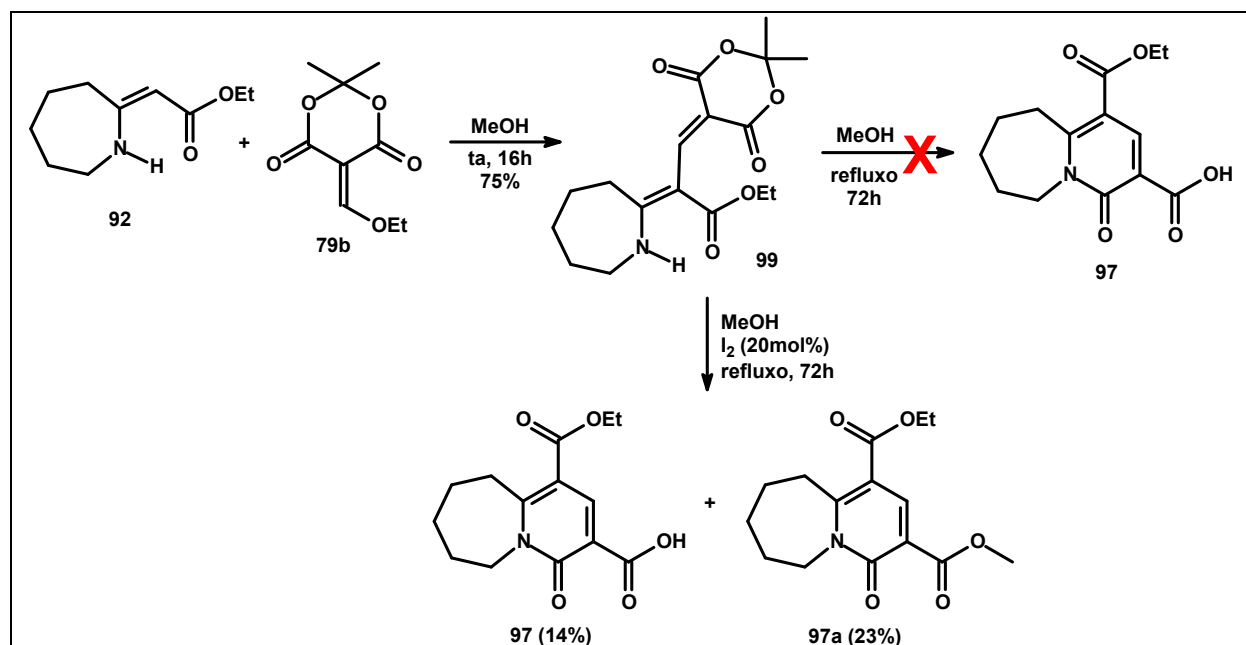


Figura 9. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) para os espectros de RMN do composto **99**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.



Esquema 26. Síntese do biciclo **97** pela reação da enaminona com derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum.

33. (a) Bagley, M. C.; Glover, C.; Chevis, D. *Synlett* **2005**, 4, 649; (b) Bagley, M. C.; Glover, C.; Merrit, E. A. *Synlett* **2007**, 16, 2459.

Os sinais observados no espectro de RMN de hidrogênio apresentado na Figura 10 foram atribuídos como sendo de **97** ou de **97a**, pois **97** já havia sido obtido e caracterizado da reação da mesma enaminona **92** com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum **79a** (Figura 8, página 26). Assim, pode ser observada a presença de dois sinais em 8,91 e 8,67 ppm referentes aos deslocamentos químicos únicos hidrogênios imínicos da porção 2-piridona dos bicíclios **97** e **97a**, respectivamente, bem como o sinal do hidrogênio ácido de **97** em 14 ppm e a presença da metoxila do produto **97a** em 3,89 ppm. Além desses sinais já apresentados, a visível duplicação dos sinais dos hidrogênios alifáticos do anel confirma a presença da mistura de produtos.

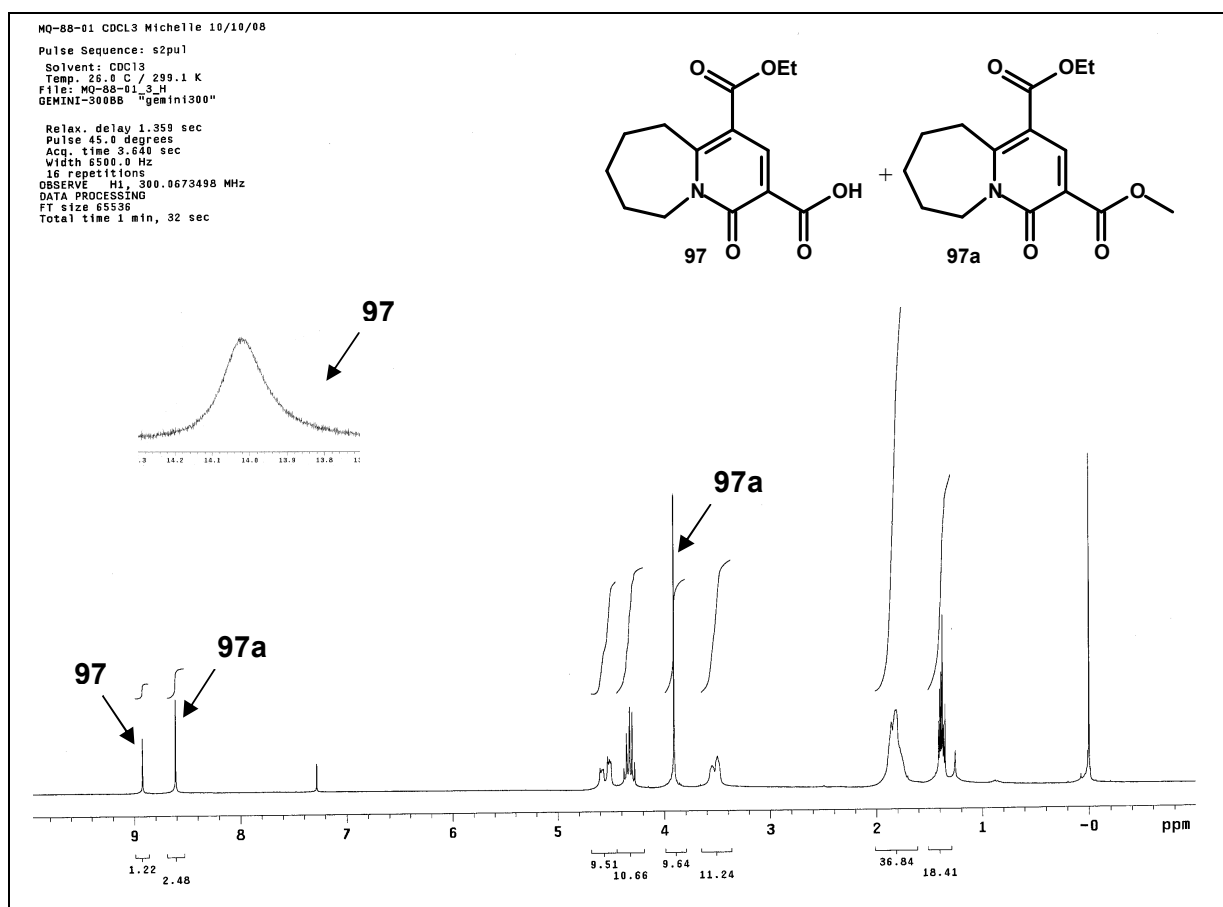
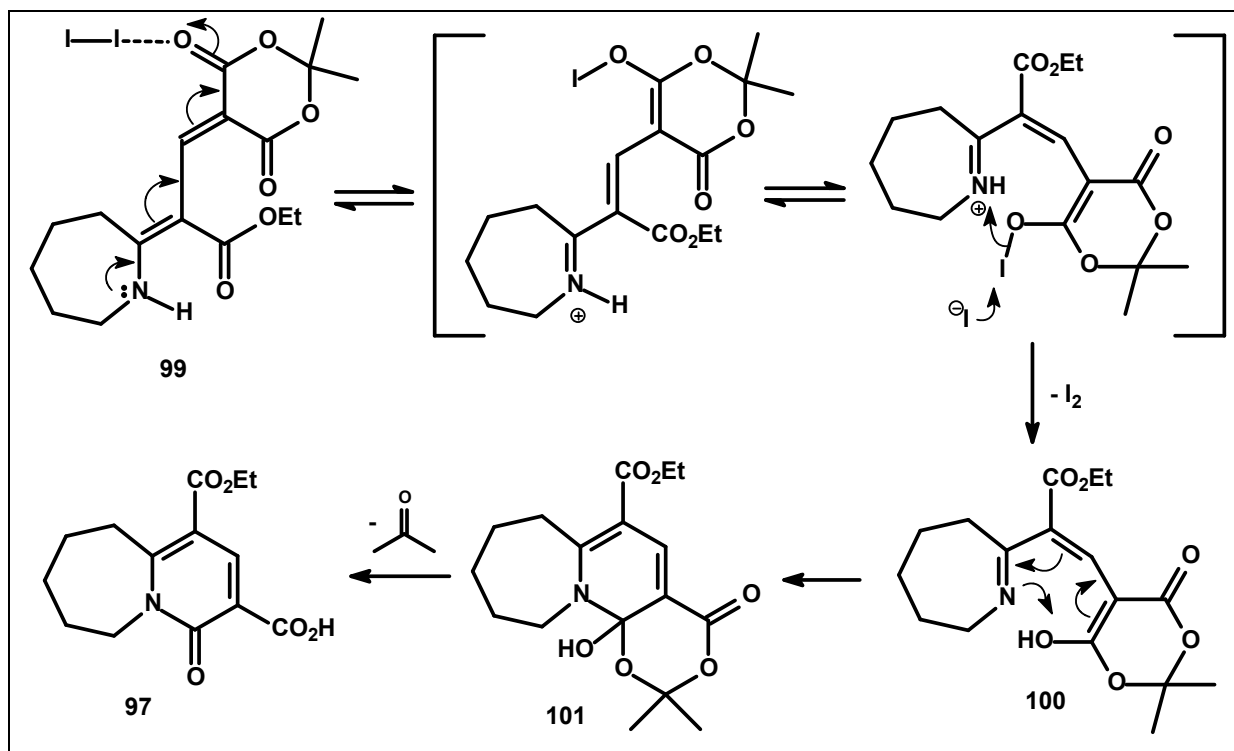


Figura 10. Espectro de RMN de hidrogênio da mistura dos compostos **97** e **97a**.

A proposta para a formação do biciclo **97**, a partir do aduto de Michael **99** na presença de I_2 , é que o iodo atue como ácido de Lewis, coordenando-se com a carbonila do ácido de Meldrum, promovendo a isomerização das ligações duplas. Uma posterior ciclização leva à formação do intermediário **101**, que após perda de molécula de acetona, leva à formação do biciclo **97** (Esquema 27). Após a formação de **97**, o iodo pode novamente coordenar-se na carbonila da porção ácido carboxílico desse biciclo, ativando-a para um ataque nucleofílico de uma molécula de metanol, justificando assim, a formação do éster metílico **97a** no meio reacional.



Esquema 27. Proposta mecânica para a formação do composto **97**, ciclização mediada por I_2 .

Com esse estudo, foi possível compreender a reatividade de enaminonas cíclicas e acíclicas com o derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum, podendo ser observado que, apesar de ser mais estável, o que acarreta em uma maior praticidade de sua utilização, a síntese de 2-piridonas com o derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum não apresenta vantagens sintéticas. As reações foram mais lentas e os produtos obtidos apresentaram menores rendimentos quando comparadas com os resultados obtidos com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum.

3.3. Reatividade de enaminonas com DMAD

A obtenção de bicíclonitrogenados através da reação de enaminonas cíclicas com acetileno-carboxilatos (principalmente de dimetila ou dietila) bem descritas na literatura,³⁴ porém, para enaminonas acíclicas, são escassos os estudos sobre a reatividade desses compostos. Por isso, com o objetivo de ampliar o escopo da sua reatividade, foi proposta a reação de enaminonas com DMAD. Como a metodologia desenvolvida para a reação de enaminonas com derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum está bem estabelecida no grupo, foi proposta a utilização das mesmas condições reacionais para esse estudo. Assim, foi proposta a utilização de metanol anidro como solvente e as reações foram conduzidas à temperatura ambiente e, quando necessário, sob refluxo.

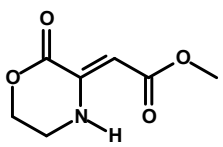
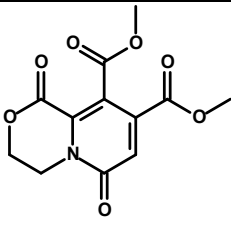
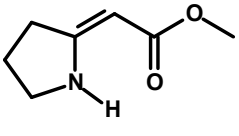
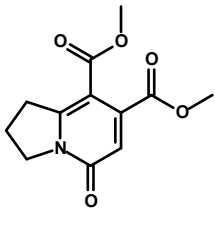
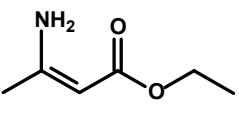
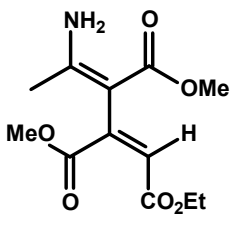
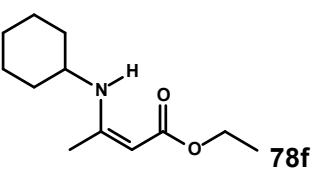
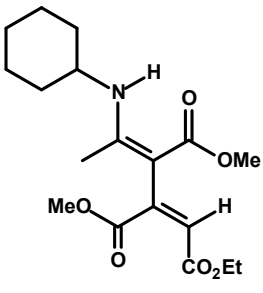
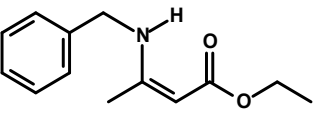
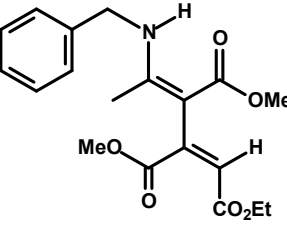
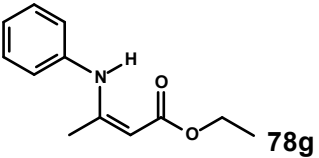
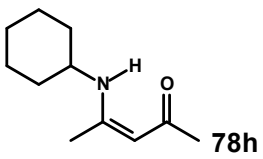
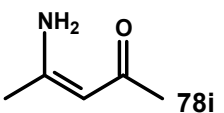
Na Tabela 5 estão apresentados os resultados obtidos das reações entre enaminonas acíclicas e cíclicas e o acetileno-carboxilato de dimetila. Pode ser observado que os resultados não são diferentes aos já apresentados na literatura, não possuindo assim, novidades quanto à reatividade. As enaminonas cíclicas reagem através de adição de Michael, seguida de isomerização e ciclização, o que possibilitou o acesso a dois bicíclonitrogenados 2-piridona, **102** e **103**, sendo que **102** é inédito na literatura. O mecanismo está apresentado para a reação da enaminona **75** com DMAD **88**, para obtenção de **103** e também se aplica para a enaminona **89c** (Esquema 28).^{34a}

Já para a reação das enaminonas acíclicas foram obtidos os C-adutos **104-106** (entradas 3-5, Tabela 5). O mecanismo que explica a formação desses compostos está apresentado no Esquema 29 para a enaminona **78e**, e se aplica às demais enaminonas acíclicas. Nesse mecanismo pode ser observada a formação de um intermediário zwitteriônico **107**, resultante da reação da enaminona com o DMAD. Em seguida ocorre a formação do ciclobuteno **108**, que após abertura eletrocíclica conrotatória gera **109**, que por sua vez leva à formação do composto **104**.³⁵

34. (a) Wang, M.-X.; Miao, W.-S.; Cheng, Y.; Huang, Z.T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14611; (b) Jiang, X.-P.; Cheng, Y.; Shi, G.-F.; Kang, Z.-N. *J. Org. Chem* **2007**, *72*, 2212;

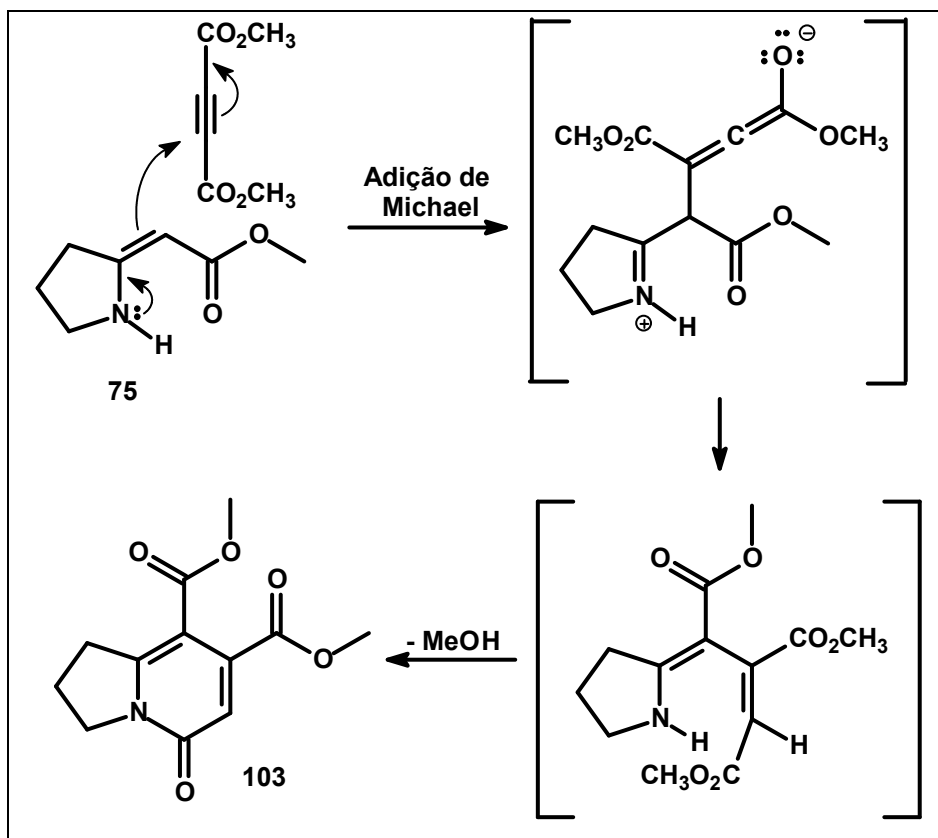
35. (a) Anghelide, N.; Draguici, C.; Raileanu, D. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 623; (b) Huebner, C. F.; Dorfman, L.; Robinson, M. M.; Donoghue, E.; Pierson, W. G.; Strachan, P. *Tetrahedron* **1963**, *28*, 3134.

Tabela 5. Reatividade de enaminonas cíclicas e acíclicas com DMAD.

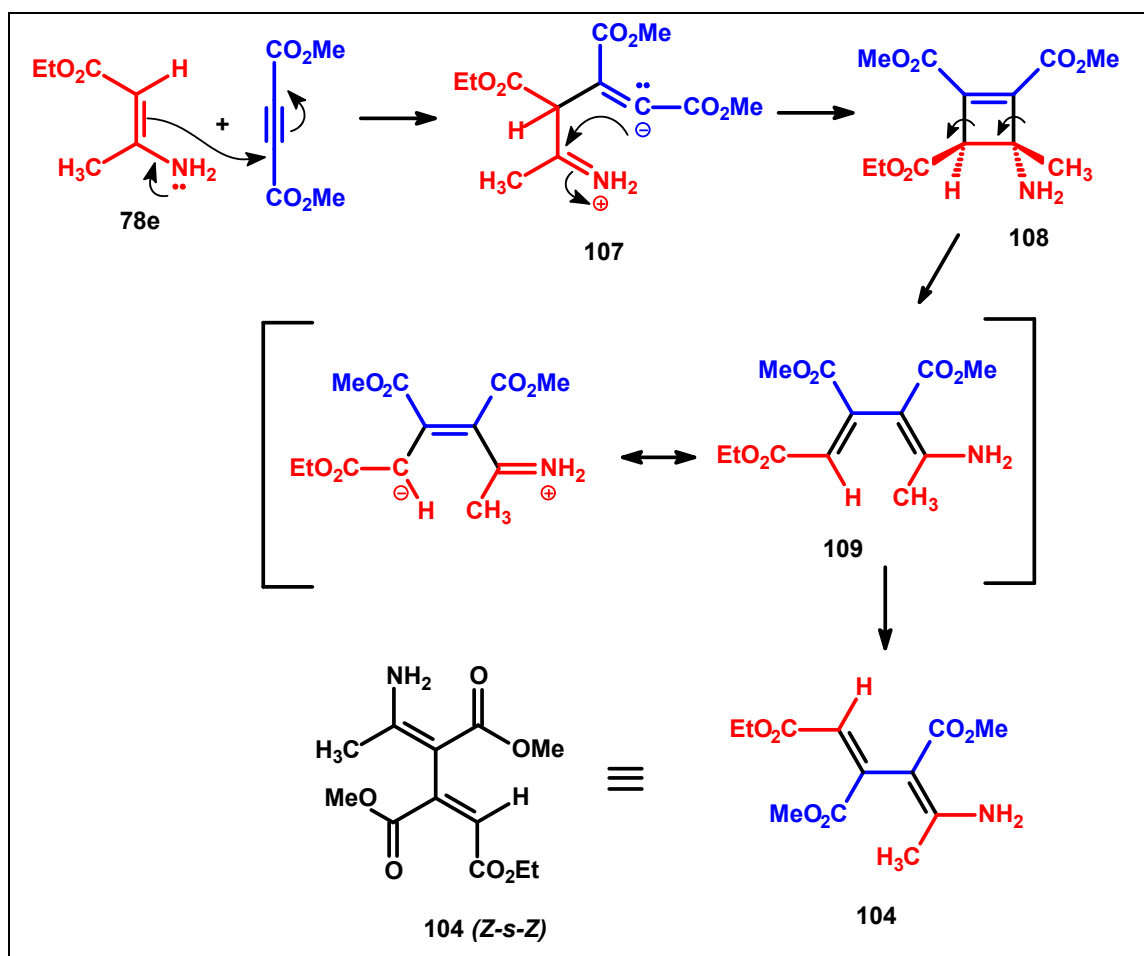
Entrada	Enaminona	Produto obtido	T ₁ , T ₂ **	Rendimento
1	 89c	 102	T ₁ =64h T ₂ =46h	70%
2	 75	 103	T ₁ =71h T ₂ =46h	67%
3	 78e	 104	T ₁ =15h T ₂ =21h	67%
4	 78f	 105	T ₁ =142h T ₂ =66h	46%
5	 78a	 106	T ₁ =75h T ₂ =66h	35%
6	 78g	MC*	-	-
7	 78h	MC*	-	-
8	 78i	MC*	-	-

*MC = Mistura complexa de difícil purificação.

** T₁ = Tempo de reação à temperatura ambiente; T₂ = Tempo de reação sob refluxo.



Esquema 28. Mecanismo da reação de enaminonas cíclicas com DMAD.



Esquema 29. Mecanismo para a reação de enaminonas acíclicas com DMAD.

A caracterização dos compostos obtidos foi feita por RMN de hidrogênio, carbono e espectros bidimensionais, quando necessário. As atribuições estão apresentadas nas Figuras de 11 a 15, os espectros estão no anexo 1.

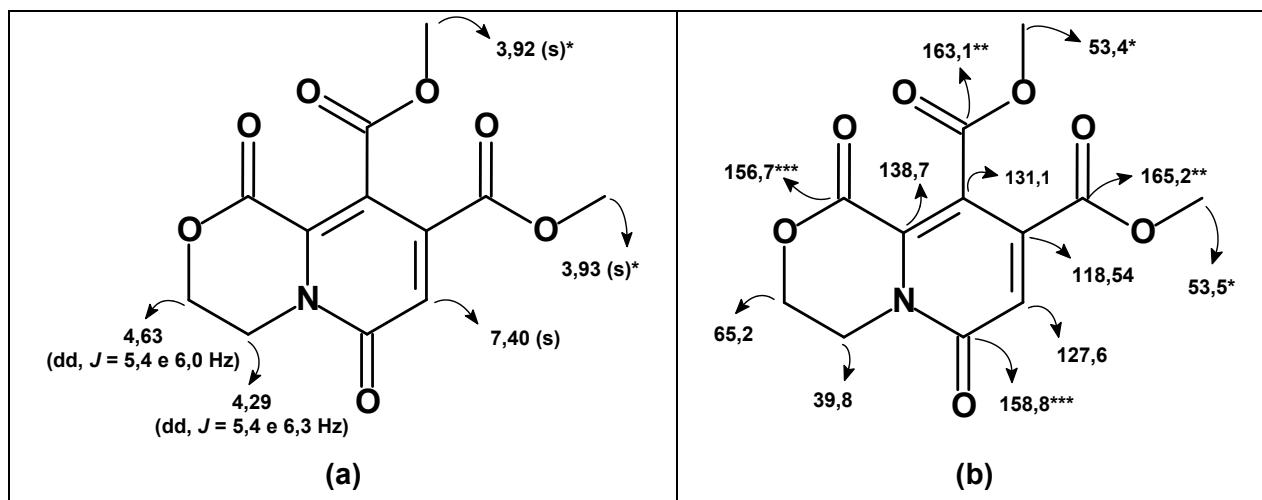


Figura 11. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **102**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. *, ** e *** significam que os deslocamentos químicos podem estar trocados.

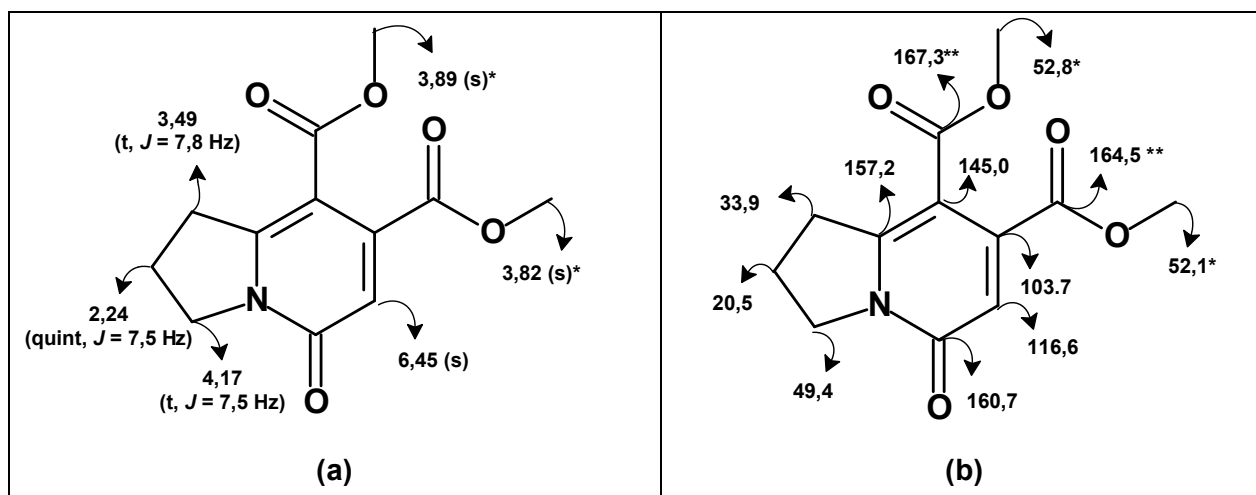


Figura 12. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **103**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * e ** significam que os deslocamentos químicos podem estar trocados.

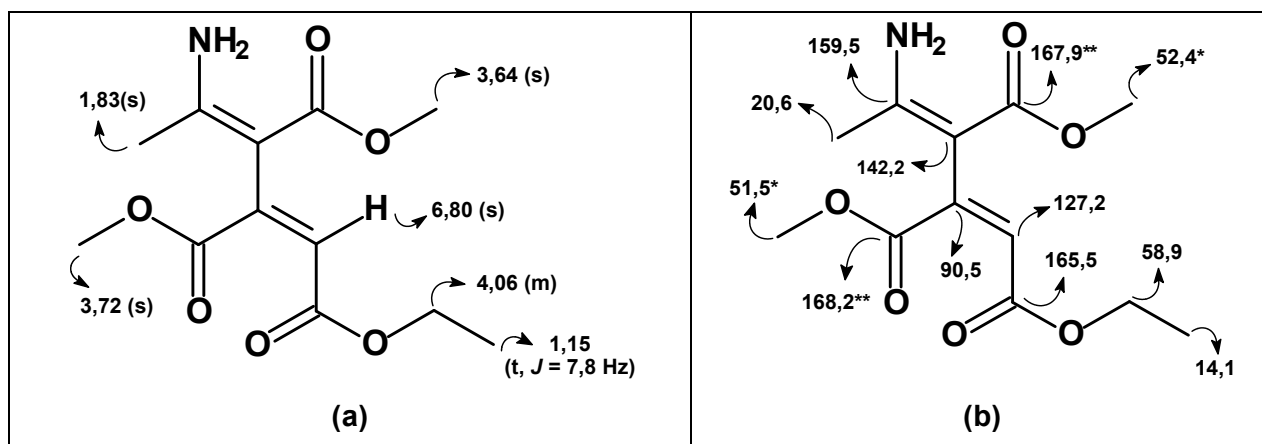


Figura 13. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **104**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * e ** significam que os deslocamentos químicos podem estar trocados.

Para auxiliar a caracterização dos adutos **105** e **106**, além de espectros de RMN de hidrogênio e carbono 13, foram feitos também DEPT-135 e HMQC. Os dados e correlações obtidas dos mesmos estão apresentados nas Tabelas 6 e 7 e as atribuições apresentadas na Figura 14 e 15, para **105** e **106**, respectivamente.

Tabela 6. DEPT-135 e HMQC do composto **105**.

DEPT-135	HMQC δ (ppm)		
δ (ppm)	^{13}C		^1H
14,3 (CH ₃)	14,3	→	1,07
16,1 (CH ₃)	16,1	→	1,88
51,5 (CH ₃)	51,5	→	3,61
51,9 (CH)	51,9	→	3,35
52,4 (CH ₃)	52,4	→	3,63
125,7 (CH)	125,7	→	6,67
24,6 (CH ₂)	24,6	→	{ 1,25 2,65
25,3 (CH ₂)	25,3	→	
33,9 (CH ₂)	33,9	→	1,25
34,2 (CH ₂)	34,2	→	1,9
58,7 (CH ₂)	58,7	→	3,89 (1H) 4,04 (1H)

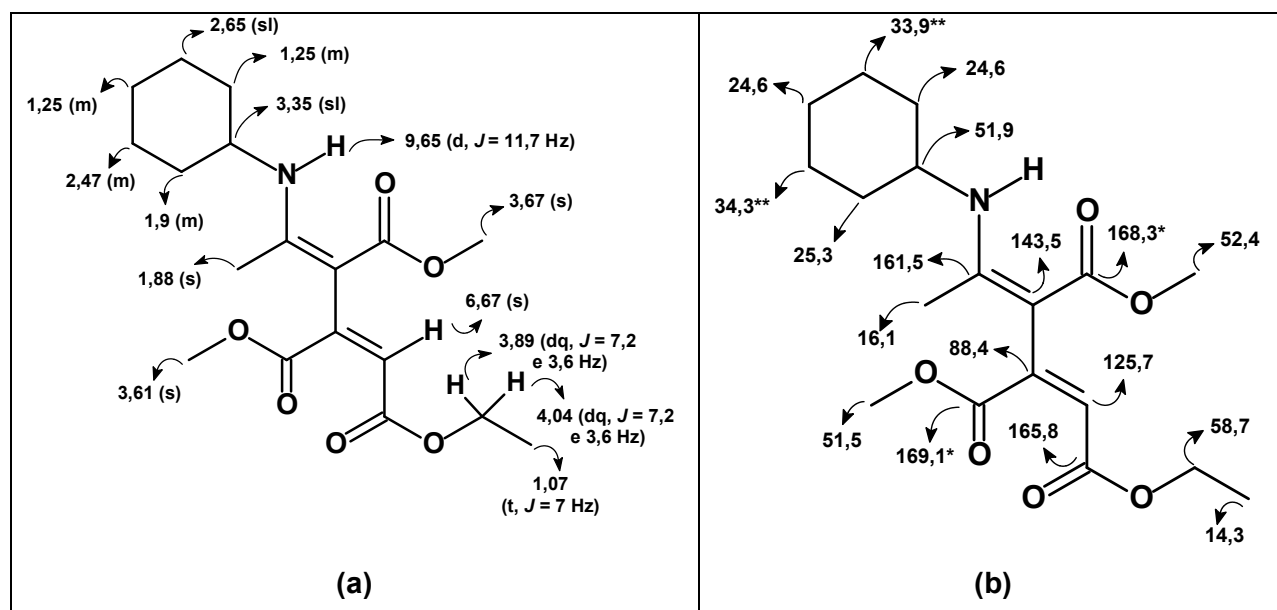


Figura 14. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **105**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * e ** significam que os deslocamentos químicos podem estar trocados.

Tabela 7. DEPT-135 e HMQC do composto **106**.

DEPT-135 δ (ppm)	HMQC δ (ppm)		
	^{13}C		^1H
14,3 (CH ₃)	14,3	→	1,12-1,13
16,4 (CH ₃)	16,4	→	1,86-1,87
47,2 (CH ₂)	47,2	→	4,49-4,51
51,5 (CH ₃)	51,5	→	3,68
52,5 (CH ₃)	52,5	→	3,76
58,9 (CH ₂)	58,9	→	3,99 (1H)
			4,12 (1H)
126,7 (CH)	126,7	→	6,76
126,8 (CH)	126,8	}	
127,4 (CH)			
128,8 (CH)			
	127,4	→	7,24-7,38
	128,7		

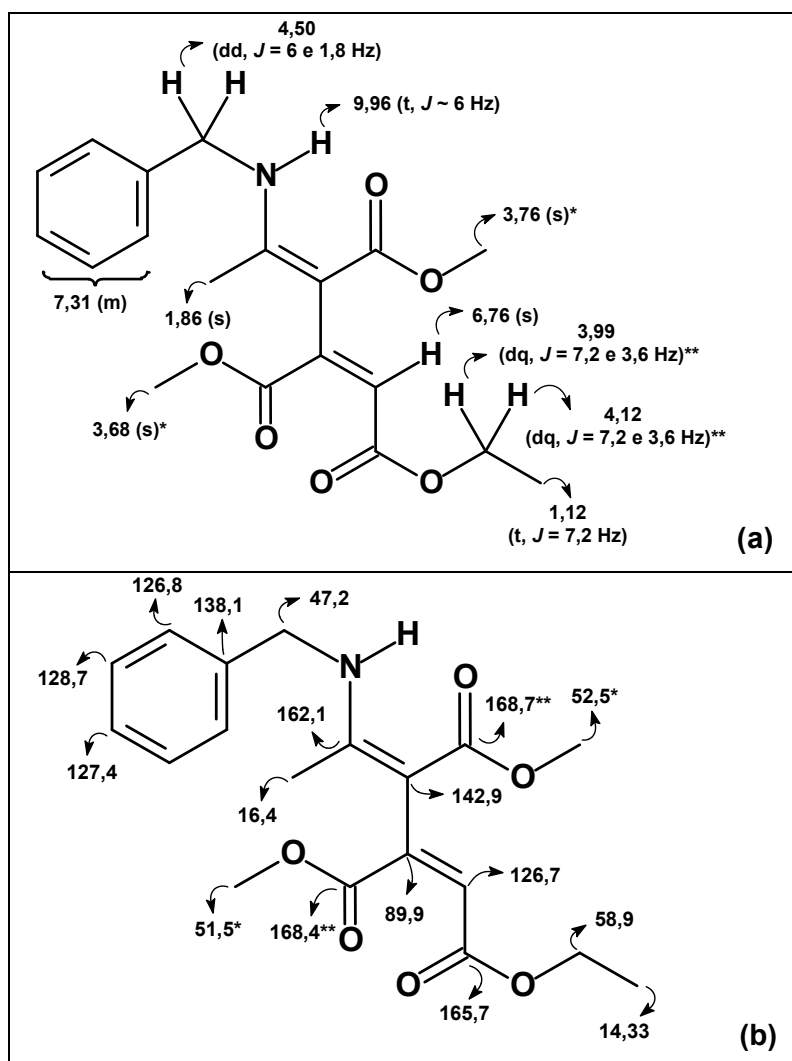


Figura 15. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **106**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13. * e ** significam que os deslocamentos químicos podem estar trocados.

3.4. Estudo da reatividade de bicíclo 2-piridonas

Alcalóides são uma importante classe de compostos, principalmente porque apresentam diferentes atividades biológicas, são importantes como potenciais depressores do sistema nervoso,³⁶ bloqueadores de entrada de cálcio,³⁷ agentes antimicrobacterianos,³⁸ e cardiovasculares,³⁹ entre outras atividades. Consequentemente, a síntese de compostos indólicos tem atraído a atenção de químicos orgânicos.

Como exemplo, os alcalóides apresentados na Figura 16 possuem o núcleo 2-piridonas (indolizidínico), e desta forma constituem alvos sintéticos possíveis de serem preparados tendo como etapa chave a aza-anelação formal [3+3] de enaminonas cíclicas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum. Como a obtenção dessa classe de compostos já está estabelecida em nosso grupo de pesquisa, torna-se importante o estudo da reatividade desses bicíclo, para atingir as modificações estruturais necessárias para a síntese de alcalóides.

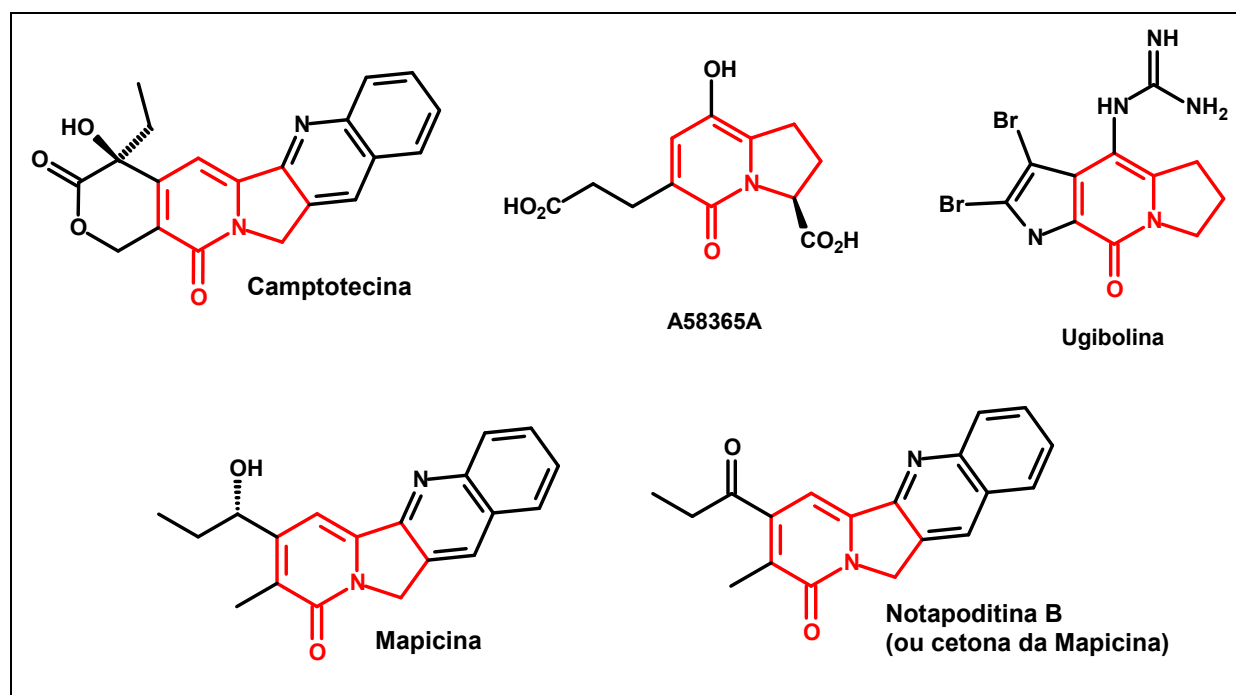


Figura 16. Alcalóides que possuem núcleo 2-piridona em sua estrutura.

36. Harrell, W. B.; Doerge, R. F. *J. Pharm. Sci.* **1967**, *56*, 225.

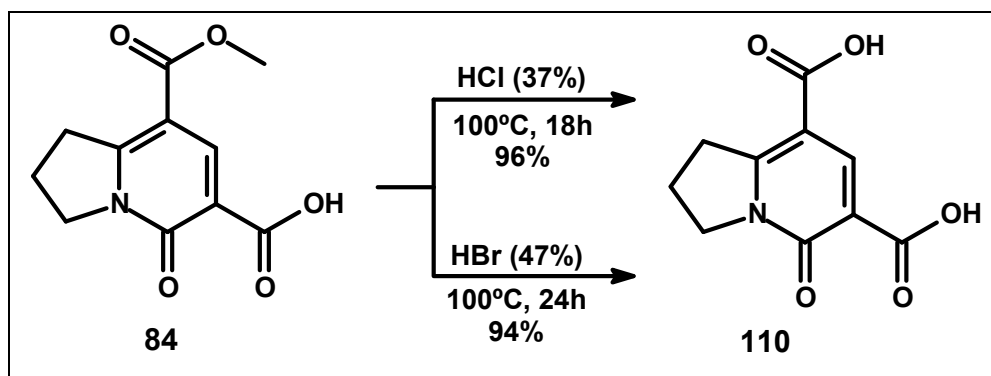
37. Gubin, J.; Vogelaer, H.; Inion, H.; Houben, C.; Lucchetti, J.; Mahaux, J.; Rosseels, G.; Peiren, M.; Clinet, M.; Polster, P.; Chatelain, P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1425.

38. Gudersen, L.-L.; Charnock, C.; Negussie, A. H.; Rise, F.; Teklu, S. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, *30*, 26.

39. Gubin, J.; Descamps, M.; Chatelain, P.; Nisato, D. *Eur. Pat. Appl. EP 235111*, **1987**; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 6405b.

Entre as modificações propostas nesse trabalho estão: (i) transformações do grupo ácido em aminas primárias (Rearranjo de Curtius); (ii) a substituição do grupo ácido pelo átomo de Bromo (Reação de Hunsdiecker), (iii) estudos de reduções com a utilização de diferentes agentes redutores; (iv) obtenção de acil hidrazinas, entre outras. Desta forma, a partir de agora serão apresentados os resultados obtidos dessas transformações. Os espectros dos bicíclis 2-piridonas (**84**, **85b-d** e **86**), utilizados nessas reações de modificações estruturais, estão apresentados no anexo de espectros selecionados para que possam ser feitas as comparações necessárias.

Uma das primeiras transformações estudadas pelo grupo nesses bicíclis 2-piridonas foi a reação de hidrólise do grupo éster no bicíclis **84**. Duas condições de hidrólise em meio ácido foram estudadas, ambas apresentaram excelentes rendimentos, sendo que o melhor resultado obtido foi com a utilização de ácido clorídrico concentrado como solvente da reação que ocorre em temperatura de refluxo (Esquema 30).^{24a} O produto diácido **110** foi obtido com 96% de rendimento, caracterizado por RMN de hidrogênio e carbono 13 e seus dados de deslocamento químico apresentados na Figura 17.



Esquema 30. Hidrólise do composto **84**.

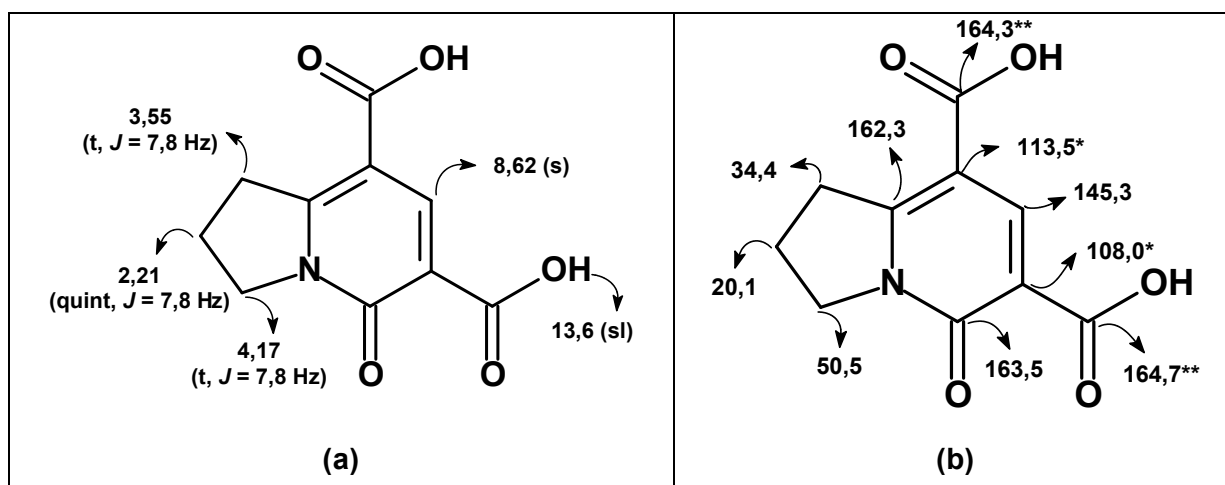


Figura 17. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **110**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.

A esterificação da porção ácida do biciclo **84** também já havia sido feita em nosso grupo. Essa reação foi feita em metanol com quantidade catalítica de ácido sulfúrico concentrado, sob refluxo por um período de 48h, o produto foi obtido com 88% de rendimento (Esquema 31). A caracterização do produto **111** foi feita por IV e RMN, além de PF (127-128°C). No espectro no infra-vermelho foi observada a ausência da banda de absorção de ácido carboxílico e observação de duas bandas características de carbonila de éster em 1738 e 1716cm⁻¹. Além disso, nos espectro de RMN de hidrogênio, pode ser observada a presença dos sinais das duas metoxilas em 3,87ppm (s, CH₃) e 3,90ppm (s, CH₃).^{24b} A atribuição completa dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN de hidrogênio e carbono 13 está apresentada na Figura 18.

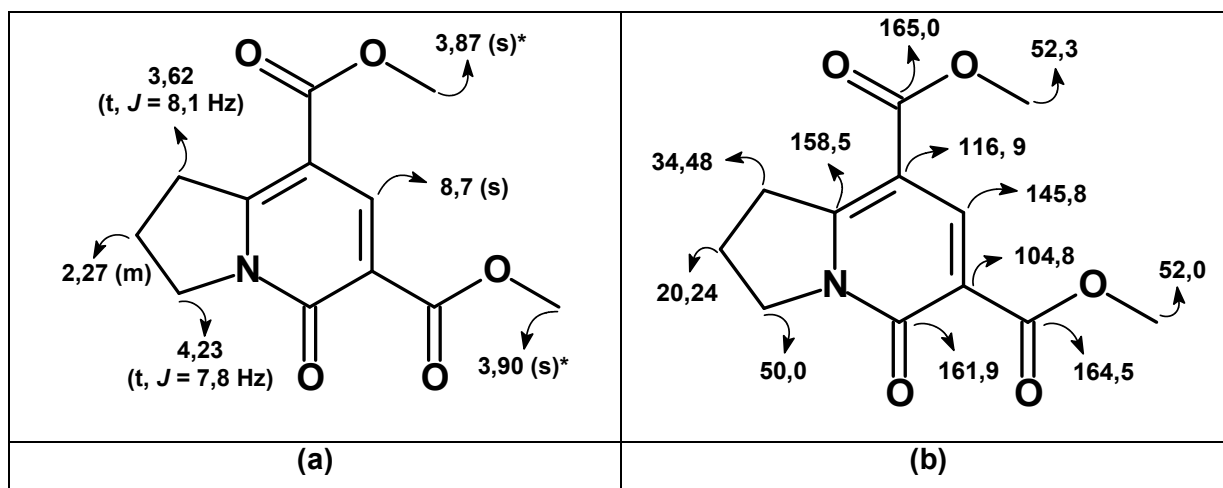
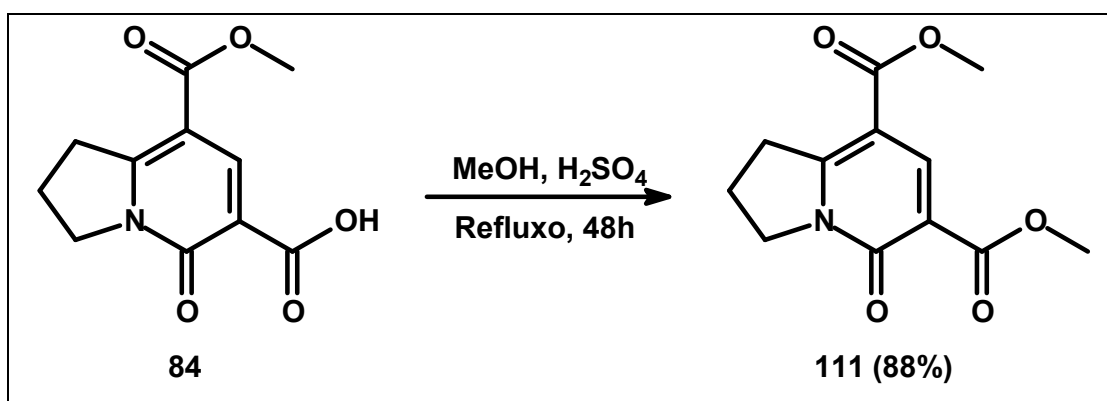
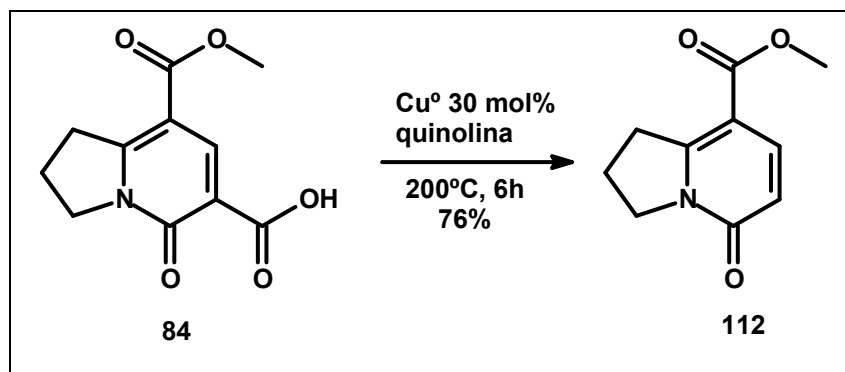


Figura 18. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **111**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.

Além dessas duas transformações descritas anteriormente, uma outra transformação já realizada em nosso grupo,^{24a} foi a reação de descarboxilação na porção ácido via sistema quinolina-cobre (Esquema 32).⁴⁰ O produto **112** foi isolado em 76% de rendimento e como é um composto conhecido, sua caracterização foi feita por RMN de hidrogênio e carbono 13, e os dados comparados com os da literatura,⁴¹ Figura 19.



Esquema 32. Reação de descarboxilação de **84** mediada por quinolina-Cu.

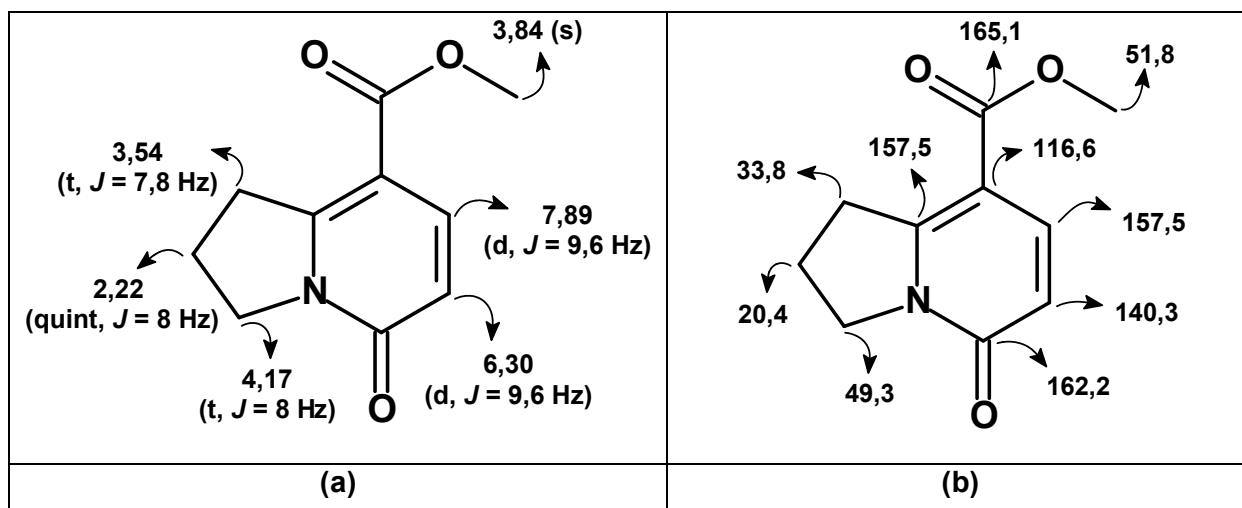


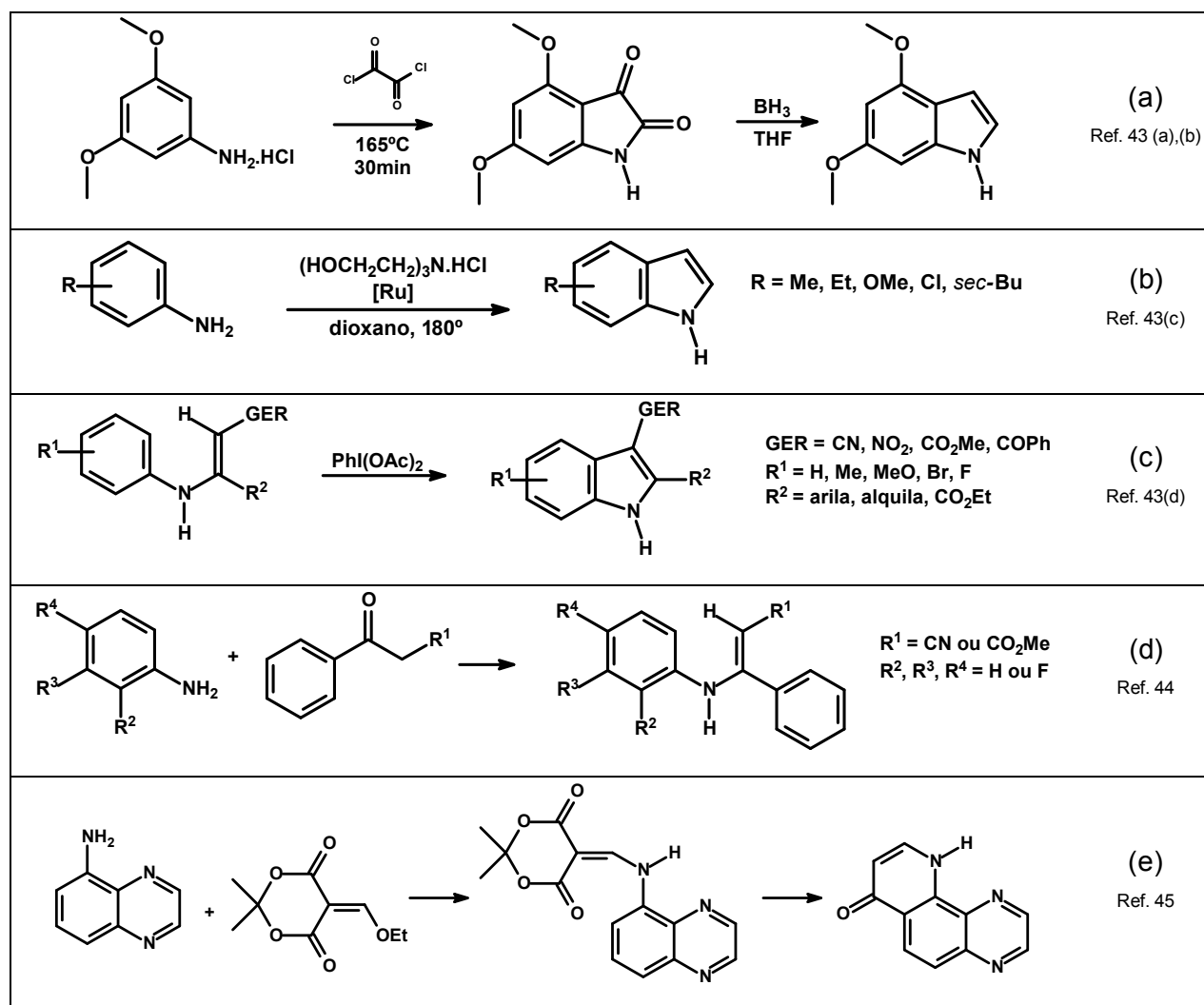
Figura 19. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **112**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.

40. (a) Cairncross, A.; Rolland, J. R.; Henderson, R. M.; Sheppard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3187; (b) Cohen, T.; Schambach, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3189.

41. Padwa, A.; Sheehan, S. M.; Straub, C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8648.

3.4.1. Rearranjo de Curtius

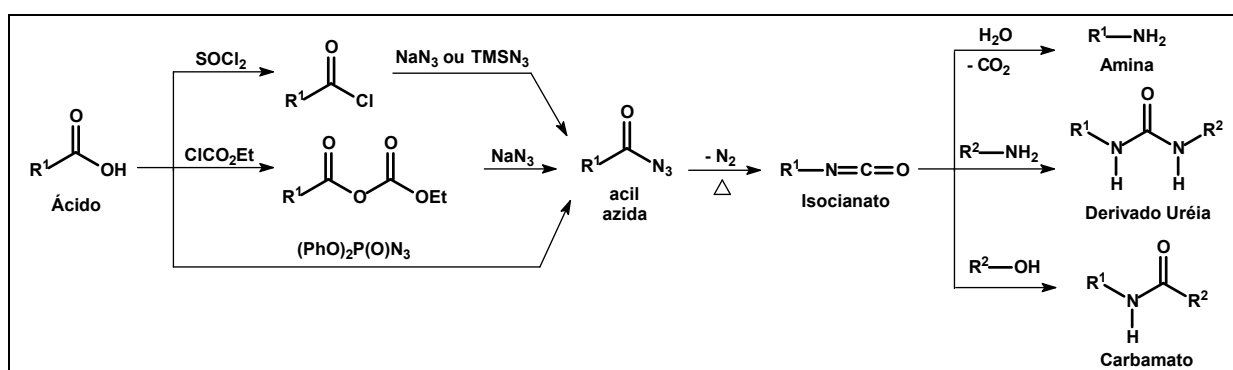
Aminas são grupos funcionais presentes em uma variedade de materiais biologicamente interessantes, como biopolímeros ou medicamentos.⁴² Além disso, a existência de um grupo amina na molécula possibilita reações como a formação de pirrois,⁴³ reações com aldeídos ou cetonas para a formação de enaminas,⁴⁴ ou mesmo reações com o derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum, para a obtenção de núcleos nitrogenados.⁴⁵ Alguns exemplos dessas reações estão apresentados no Esquema 33. Sendo assim, a obtenção de heterocíclis nitrogenados amino substituídos podem fornecer intermediários avançados na síntese de alcalóides.



Esquema 33. Reações possíveis com grupo amina.

42. (a) Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785; (b) Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1463.
43. (a) Güngör, T.; Chen, Y. Golla, R.; Ma, Z.; Coerte, J. R.; Nothrop, J. P.; Bin, B.; Dickson, J. K.; Stouch, T.; Zhou, R.; Johnson, S. E.; Seethala, R. Feyen, J. H. M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2440; (b) Torres, J.C.; Pinto, A. C.; Garden, S. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9889; (c) Cho, C. S.; Kim, J. H.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3321; (d) Wenquan, Y.; Du, Y.; Kang, Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2417.
44. Rao, V. V. R.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1232.
45. Salon, J.; Milata, V.; Prónayová, N.; Lesko, J. *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 293.

Entre uma série de métodos desenvolvidos para sintetizar aminas, o rearranjo de Curtius é um dos mais utilizados. Descoberto em 1890 por Theodor Curtius, essa reação envolve três etapas: a formação de uma acil azida estável a partir do ácido carboxílico correspondente, seguido pelo rearranjo a um isocianato, com perda de molécula de nitrogênio (N_2) e finalmente o isocianato pode ser interceptado por diferentes nucleófilos. Quando na presença de água, aminas ou álcoois, o isocianato fornece a amina, derivados de uréia e carbamatos respectivamente.⁴⁶ Existem diversas metodologias já bem descritas na literatura para a obtenção de acil azidas a partir de ácidos carboxílicos.⁴⁷ Dentre esses métodos, os mais utilizados são as reação de cloretos de ácidos ou anidridos com azida de sódio (NaN_3) ou trimetilsilil azida ($TMSN_3$)⁴⁸ e a reação direta de ácidos com difenilfosforilazida (DPPA)⁴⁹ (Esquema 34).



Esquema 34. Rearranjo de Curtius.

A reação foi feita com adaptações em dois procedimentos já descritos na literatura utilizando o biciclo **84**.⁵⁰ Foi utilizado o cloroformiato de etila na primeira etapa para formação do intermediário anidrido, azida de sódio para obtenção da acilazida e o rearranjo à isocianato foi feito em tolueno/água sob temperatura de refluxo (Esquema 35). Após encontrar a melhor condição, a metodologia foi expandida para os demais biciclos aqui sintetizados **85c**, **86**, **91** e **97**. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 8. As estruturas foram caracterizadas por RMN de hidrogênio e carbono 13, e as atribuições apresentadas nas Figuras 20 a 22.

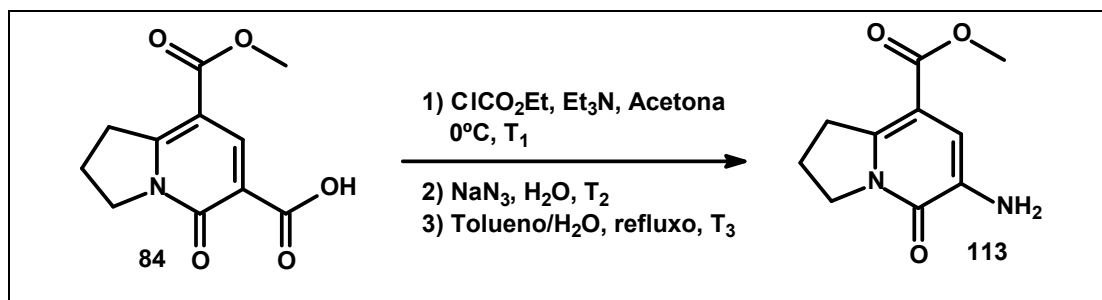
46. Ma, B.; Lee, W.-C. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 385.

47. Scriver, E. F.; Tumbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297.

48. (a) Weinstock, J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3511; (b) Prakash, G. K. S.; Iyer, P. S.; Arvanaghi, M.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3358.

49. Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203

50. (a) Coelho, F.; Lopes, E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1415; (b) Kaiser, C.; Weinstock, J. *Org. Synth.* **1971**, *51*, 48 ou *Org. Synth.* **1988**, *Coll. V.* *6*, 910.



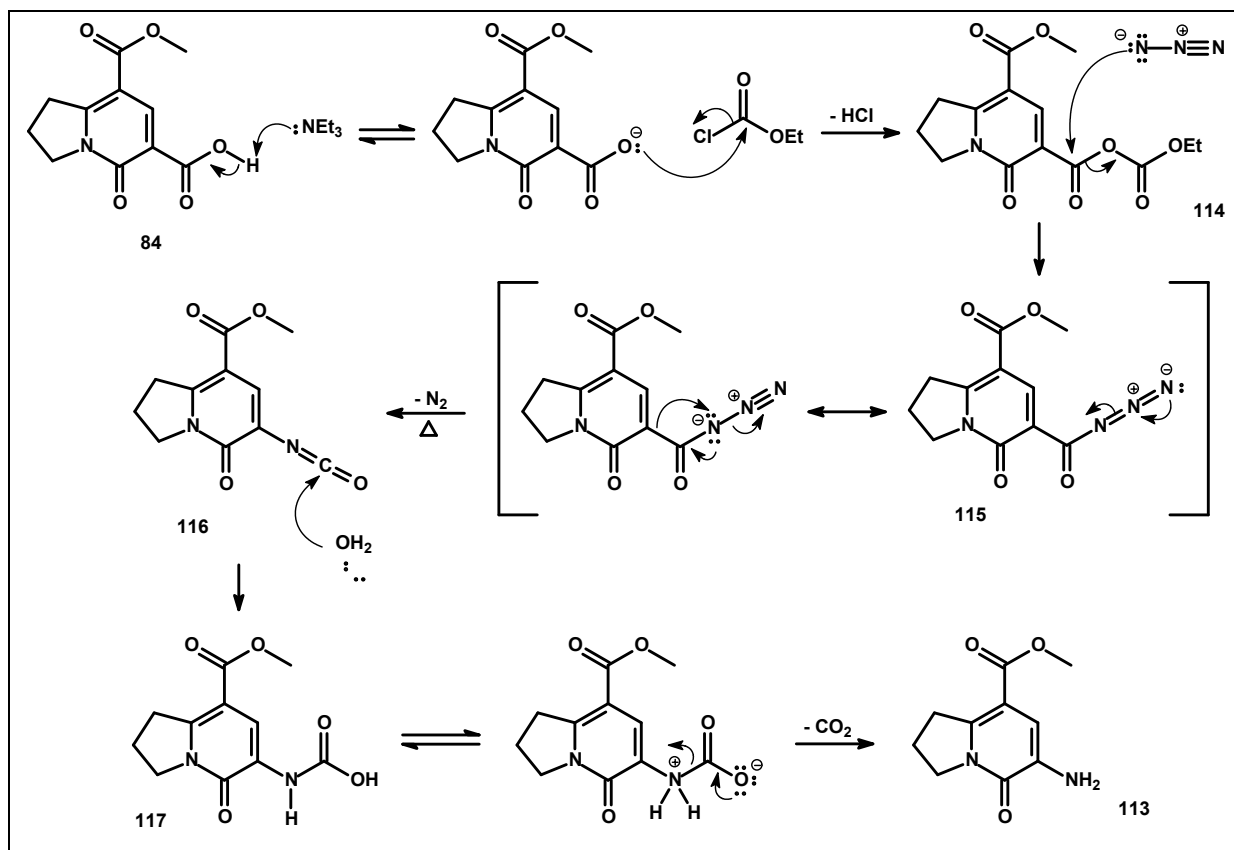
Esquema 35. Rota da síntese de aminopiridonas.

Tabela 8. Resultados do rearranjo de Curtius para os biciclos 2-piridonas.

Biciclo 2-piridona	T_1 , T_2 e T_3 **	Produto obtido	Rendimento
 84	$T_1 = 40$ min $T_2 = 2$ h $T_3 = 41$ h	 113	51%
 85c	$T_1 = 2,5$ h $T_2 = 2$ h $T_3 = 109$ h	MC*	-
 86	$T_1 = 1$ h $T_2 = 2$ h $T_3 = 110$ h	MC*	-
 91	$T_1 = 50$ min $T_2 = 4$ h $T_3 = 129$ h	 118	28%
 97	$T_1 = 1$ h $T_2 = 2$ h $T_3 = 135$ h	 119	47%

* MC = Mistura Complexa; ** T_1 = Tempo de reação da etapa 1; T_2 = Tempo de reação da etapa 2 e T_3 = Tempo de reação da etapa 3.

O mecanismo dessa reação já é conhecido e está apresentado para o biciclo modelo **84** e também se aplica aos demais biciclos utilizados. Inicialmente ocorre a remoção do hidrogênio da porção ácido carboxílico do composto **84** pela trietilamina, seguido pela reação com o cloroformiato de etila para a formação do intermediário **114**. A azida adicionada no meio reage com esse composto para a formação da acil azida **115** que após perda de nitrogênio (N_2) leva à formação do **116**, esse composto é interceptado por uma molécula de água, para a formação de **117**, que após perda de CO_2 forma o composto **113** (Esquema 36).



Esquema 36. Mecanismo para o rearranjo de Curtius nos biciclos 2-piridonas.

Os espectros estão apresentados no Anexo 1, inclusive os espectros de hidrogênio das misturas reacionais das reações dos compostos **85c** e **86**. O espectro de RMN de hidrogênio do composto **113** foi feito em $DMSO-D_6$ e a presença dos átomos de hidrogênio do grupo NH_2 com deslocamento químico em 5,04 ppm foi confirmada com a aquisição de outro espectro de hidrogênio após a adição de uma gota de água deuterada (D_2O), quando esse sinal não aparece do espectro, devido às trocas de hidrogênio por deutério ocorridas com o solvente (D_2O). Outra característica importante observada em todos os compostos obtidos foi a alteração no deslocamento químico do hidrogênio olefínico do biciclo que aparece mais protegido que no biciclo original. Esse deslocamento pode ser explicado pela substituição de um grupo retirador de elétrons (CO_2H) por um grupo doador de elétrons (NH_2), na formação de uma enamina.

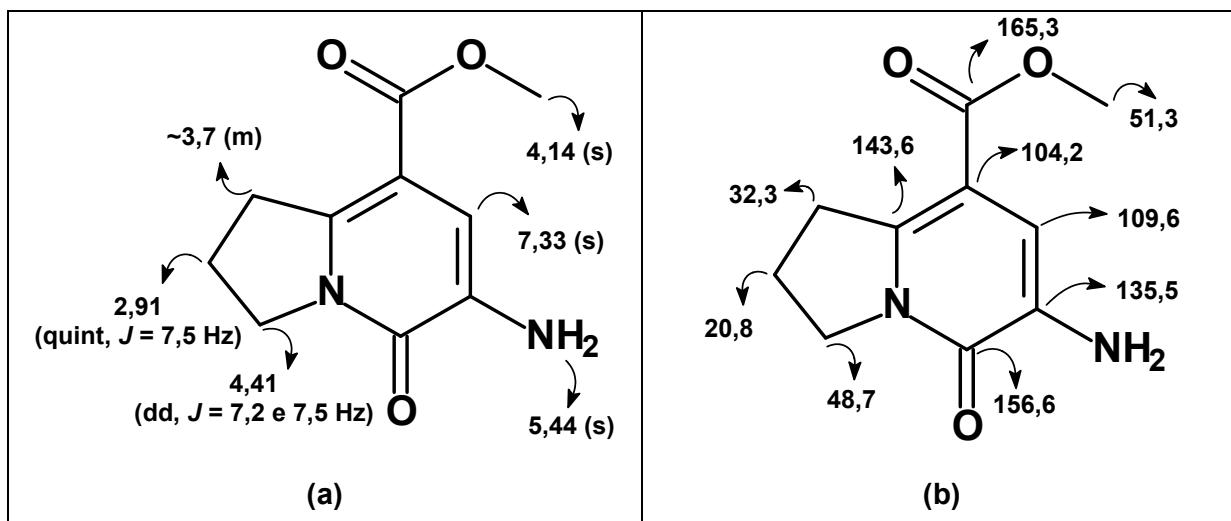


Figura 20. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 113: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.

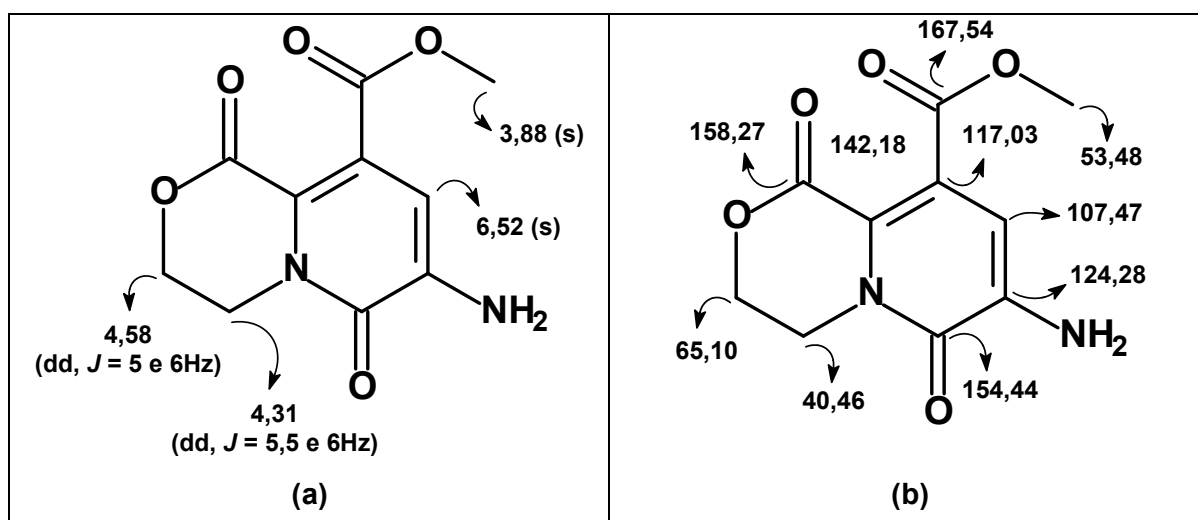


Figura 21. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 118: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.

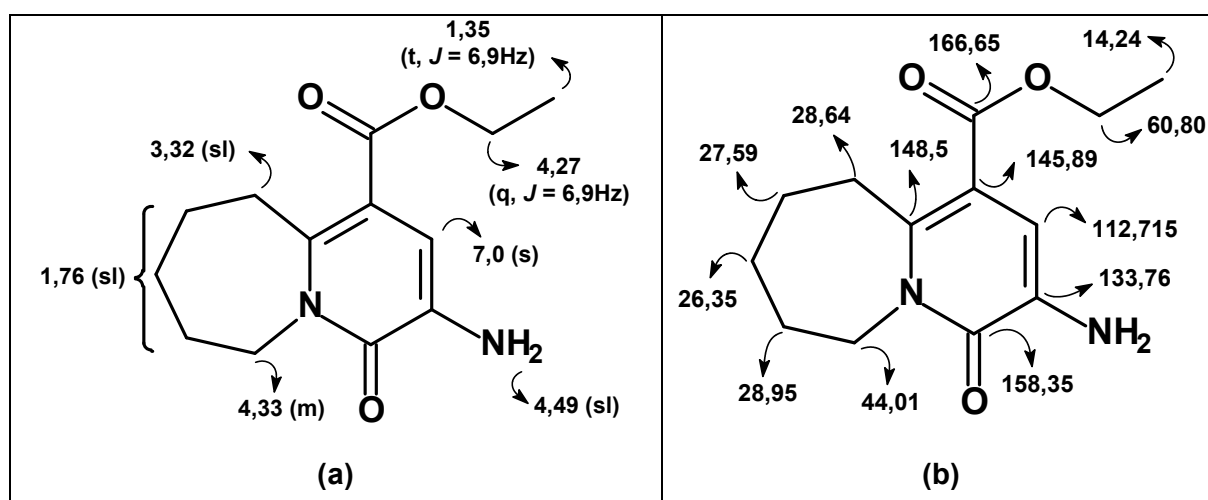
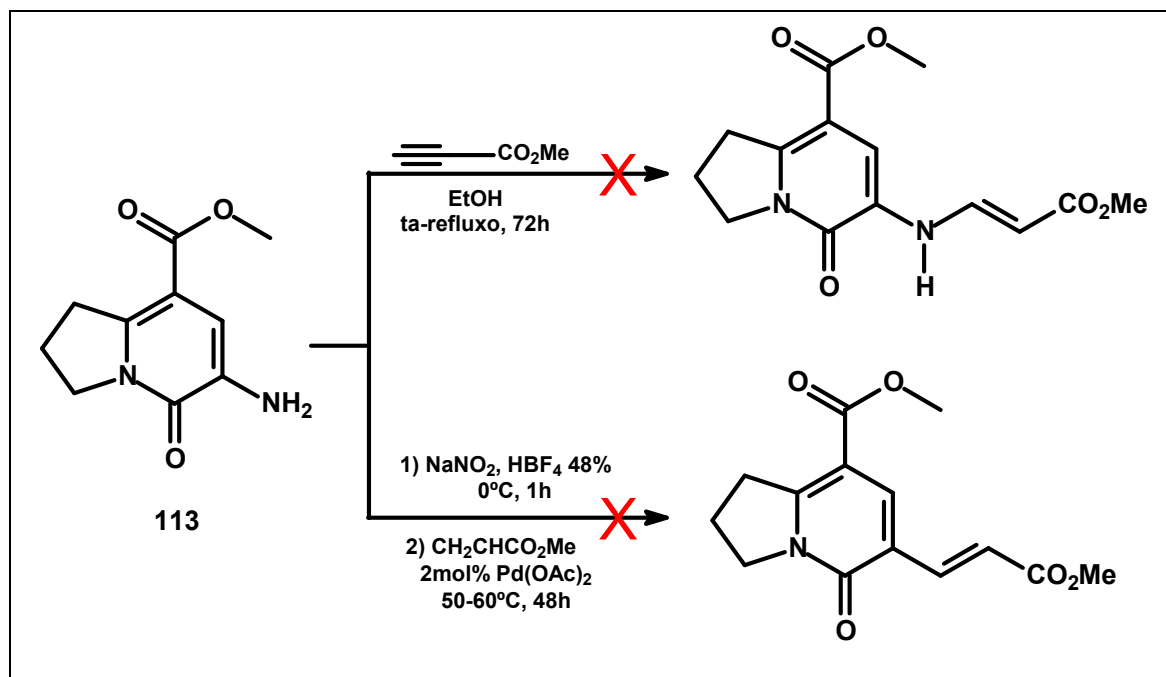


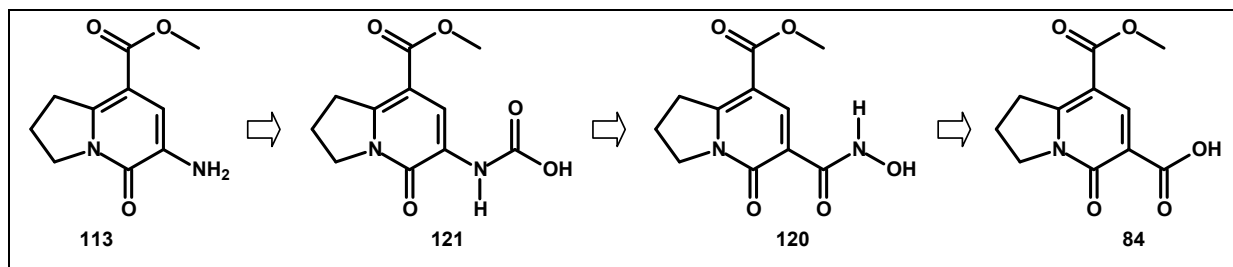
Figura 22. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 119: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.

Com o biciclo **113** em mãos, algumas tentativas de modificações na porção amina desse biciclo foram testadas, sem sucesso. A reação com propiolato de metila em etanol, com e sem adição de NaOH, não levou à formação do produto desejado, sendo o reagente de partida recuperado ao final do tratamento da reação. Uma tentativa de homologação da cadeia foi feita conforme descrito na literatura,⁵¹ pela reação do biciclo **113** em duas etapas com HBF₄ 48% e NaNO₂ seguida da adição de acrilato de metila e Pd(OAc)₂, também não levou à formação do produto desejado, sendo obtida uma mistura de difícil purificação (Esquema 37).



Esquema 37. Reações testadas com o biciclo **113**.

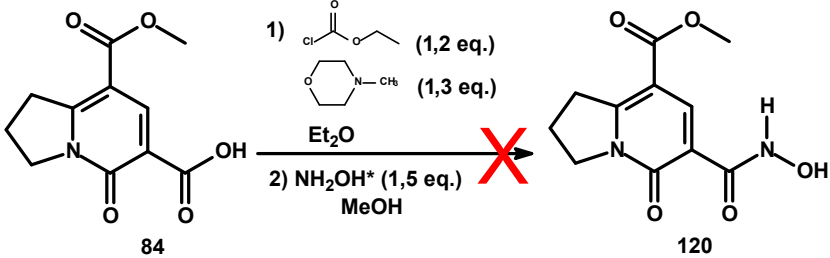
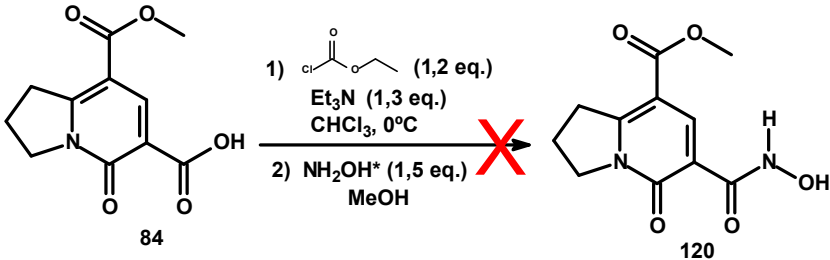
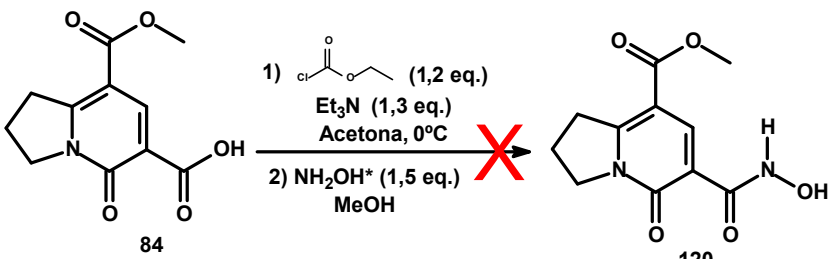
Como o rendimento dos compostos obtidos com o rearranjo de Curtius foi moderado, uma nova rota sintética para a obtenção dos produtos amina substituídos foi proposta. Essa transformação passaria inicialmente pela formação de um ácido hidroxâmico **120** a partir da porção ácido carboxílico de **84**, seguido de rearranjo de Lossen para obtenção de **121** (na presença de água), que levaria à formação de **113**, Esquema 38.



Esquema 38. Proposta retrossintética para obtenção do composto **113**, via ácido hidroxâmico.

Algumas condições descritas na literatura, com adaptações, quando necessário, foram utilizadas, sem sucesso, para a obtenção do ácido hidroxâmico a partir do composto **84**. As condições testadas estão apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9. Condições testadas na tentativa de síntese do ácido hidroxâmico **120**.

Entrada	Condições	Referência
1	 <p>1) $\text{Cl-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$ (1,2 eq.) N-Me-Morpholine (1,3 eq.) Et_2O 2) NH_2OH^* (1,5 eq.) MeOH</p>	52
2	 <p>1) $\text{Cl-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$ (1,2 eq.) Et_3N (1,3 eq.) CHCl_3, 0°C 2) NH_2OH^* (1,5 eq.) MeOH</p>	52 com modificação na etapa 1
3	 <p>1) $\text{Cl-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$ (1,2 eq.) Et_3N (1,3 eq.) Acetona, 0°C 2) NH_2OH^* (1,5 eq.) MeOH</p>	Etapa 1: 50a Etapa 2: 52

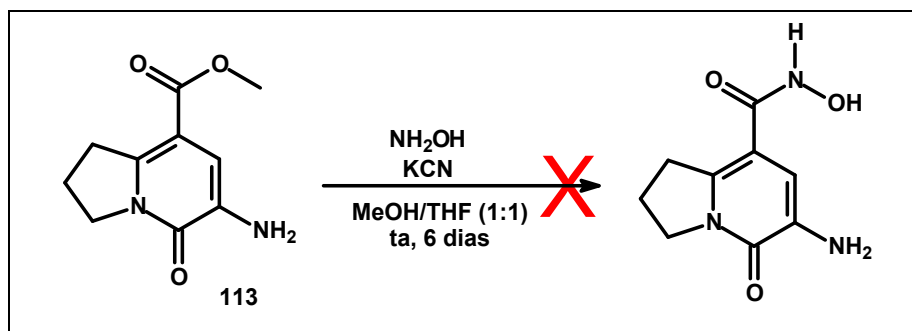
* O hidróxido de amônio foi preparado imediatamente antes do uso, conforme descrito na literatura.⁵³

Como não foi obtido sucesso na transformação da porção ácido carboxílico do composto **84** em ácido hidroxâmico, foi proposta também, a utilização do composto **113**, com o objetivo de obter o ácido hidroxâmico a partir da porção éster do mesmo. Para isso, foi utilizado um procedimento descrito na literatura,⁵⁴ que também não levou à formação do produto desejado. Neste caso, o hidróxido de amônio também foi preparado imediatamente antes do uso conforme descrito na literatura (Esquema 39).⁵³

52. Reddy, A. S.; Kumar, M. S.; Reddy, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6285.

53. Houser, C.R.; Renfrow, W. B. *Org. Synth.* **1939**, *19*, 15; ou *Org. Synth.* **1943**, *Coll. Vol. 2*, 67.

54. Ho, C. Y.; Strobel, E.; Ralbovsky, J.; Galemno Jr., R. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4873.

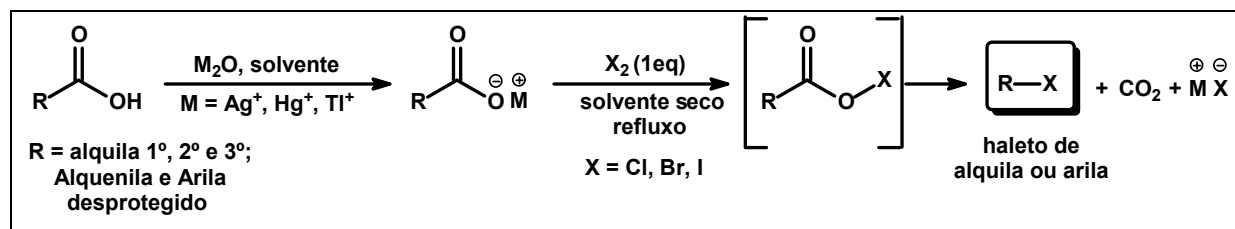


Esquema 39. Síntese de ácido hidroxâmico a partir do composto 113.

3.4.2. Reação de Hunsdiecker

Em 1939, Heinz Hunsdiecher observou que quando sais de prata derivados de ácidos carboxílicos alifáticos eram tratados com bromo, seu correspondente alquilbromo era obtido, com perda de um átomo de carbono⁵⁵. Desde então as reações de descarboxilação halogenativas são conhecidas como Reações de Hunsdiecker. Ácidos carboxílicos alifáticos são os melhores substratos para essa síntese, porém a metodologia pode também ser aplicada a ácidos aromáticos, desde que substituídos por grupos retiradores de elétrons. As etapas principais para essa transformação são a preparação do sal de prata pela reação do ácido carboxílico correspondente com óxido de prata, seguida pela reação com um equivalente do halogênio e obtenção do produto após perda de dióxido de carbono (Esquema 40).

Por formarem sais relativamente instáveis quando submetidos a temperaturas elevadas e devido ao fato de terem que ser solubilizados em solventes ultra-secos (como tetracloreto de carbono), a utilização de prata tem sido substituída por outros metais como tálio ou mercúrio.⁵⁶ E ainda, com o objetivo de reduzir a utilização de metais e o uso de solvente secos, metodologias envolvendo a utilização de quantidades catalíticas de metais ou mesmo a não utilização desses catalisadores metálicos vem sendo desenvolvidas.⁵⁷



Esquema 40. Metodologia típica para a Reação de Hunsdiecker.

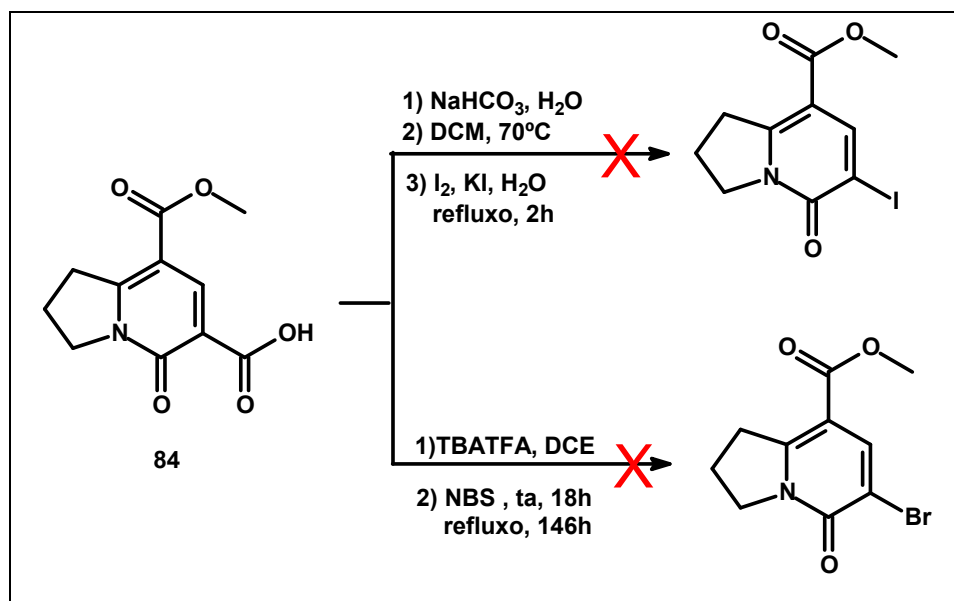
55. (a) Hunsdiecker, H.; Hunsdiecker C.; Vogt, E. *US 2176181* 1939; (b) Hunsdiecher, H.; Hunsdiecker, C. *Ber.* **1942**, *75B*, 291.

56. (a) McKillop, A.; Bromley, D. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1623; (b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4979.

57. (a) Naskar, D.; Roy, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1369; (b) Chowdhury, S.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 199; (c) Jiao, L.; Hao, E.; Vicente, M. G. H.; Kevin M.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8119; (d) Nukar, D.; Chowdhury, S.; Roy, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 699.

O estudo dessa transformação foi proposto pois a presença de um halogênio substituído nos bicíclios 2-piridonas possibilita reações de acoplamento catalisadas por metais. Diferentes metodologias para reações de acoplamentos de haletos de arila, catalisadas por paládio e outros metais, com condições brandas, vem sendo desenvolvidas.⁵⁸ Dentre as reações de acoplamento, mediados por paládio, possíveis para esses compostos podem ser incluídas as Reações de Heck, Stille, Suzuki, entre outros.⁵⁹

Inicialmente foram testadas duas metodologias, utilizando o composto **84** como modelo. Uma metodologia aplicada à compostos aromáticos, onde o halogênio adicionado seria o iodo pela reação com iodo molecular e iodeto de potássio em meio alcalino, tendo como solvente diclorometano/H₂O,^{57c} e a outra metodologia seria pela adição de bromo no anel pela reação com *N*-bromo succinimida (NBS) e trifluoroacetato de tetrabutilamônio (TBATFA) em dicloroetano (DCE) (Esquema 41).^{57a} Ambas metodologias falharam na obtenção do produto desejado, sendo observada a recuperação de reagente de partida (aproximadamente 80% da massa).

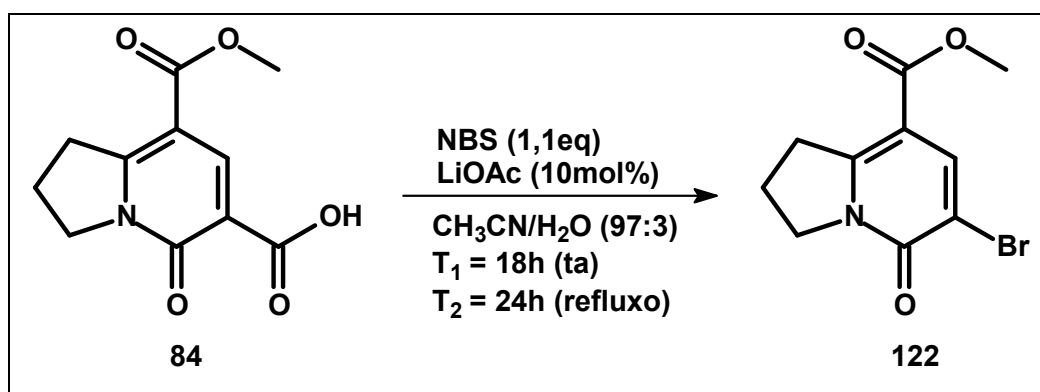


Esquema 41. Primeiras tentativas da reação de Hunsdiecker no biciclo **84**.

58. (a) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schultz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359; (b) Shezad, N.; Clifford, A. A.; Rayner, C. M. *Green Chem.* **2002**, *4*, 64.

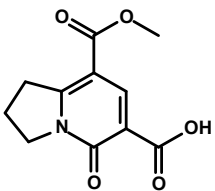
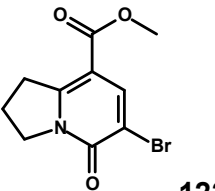
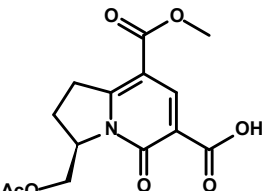
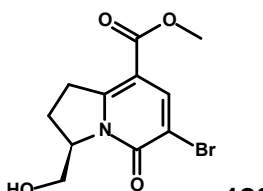
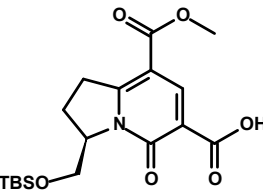
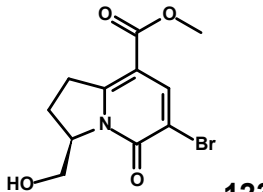
59. (a) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34. (b) Stille, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *75*, 508. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (d) Heck, R. H. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146.

Diante dos resultados obtidos uma terceira metodologia foi testada, cuja reação procede com a utilização de NBS, tendo como catalisador acetato de lítio (LiOAc) e solvente acetonitrila/água (97:3).^{57b} O produto desejado **122** foi obtido com 88% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (Esquema 42). No procedimento original, a reação foi realizada apenas à temperatura ambiente, porém quando aplicada ao nosso composto, a reação se apresentou muito lenta, e por isso foi adicionado o tempo de refluxo. Assim, a reação deve ser conduzida em duas etapas, inicialmente à temperatura ambiente T_1 e depois sob refluxo T_2 , uma vez que, quando colocada diretamente sob refluxo o rendimento reduz para 50%. Em função do bom rendimento obtido, essa metodologia foi expandida para outros dois biclos e os resultados apresentados na Tabela 10.



Esquema 42. Síntese do biclo bromo substituído **122**.

Tabela 10. Reação de Hunsdiecker para biclos 2-piridona

Biclo	T_1, T_2^*	Produto	Rendimento
 84	T_1 18h T_2 24h	 122	88%
 85c	T_1 18h T_2 112h	 123	47%
 85d	T_1 24h T_2 144h	 123	79%

* T_1 = tempo de reação à temperatura ambiente; T_2 = Tempo de reação sob refluxo

Para que a reação pudesse ser feita com o biciclo **85c**, o mesmo foi sintetizado e durante essa síntese, o monocristal do mesmo foi obtido, assim a estrutura foi caracterizada por difração de raios-X e sua figura ORTEP apresentada na Figura 23.

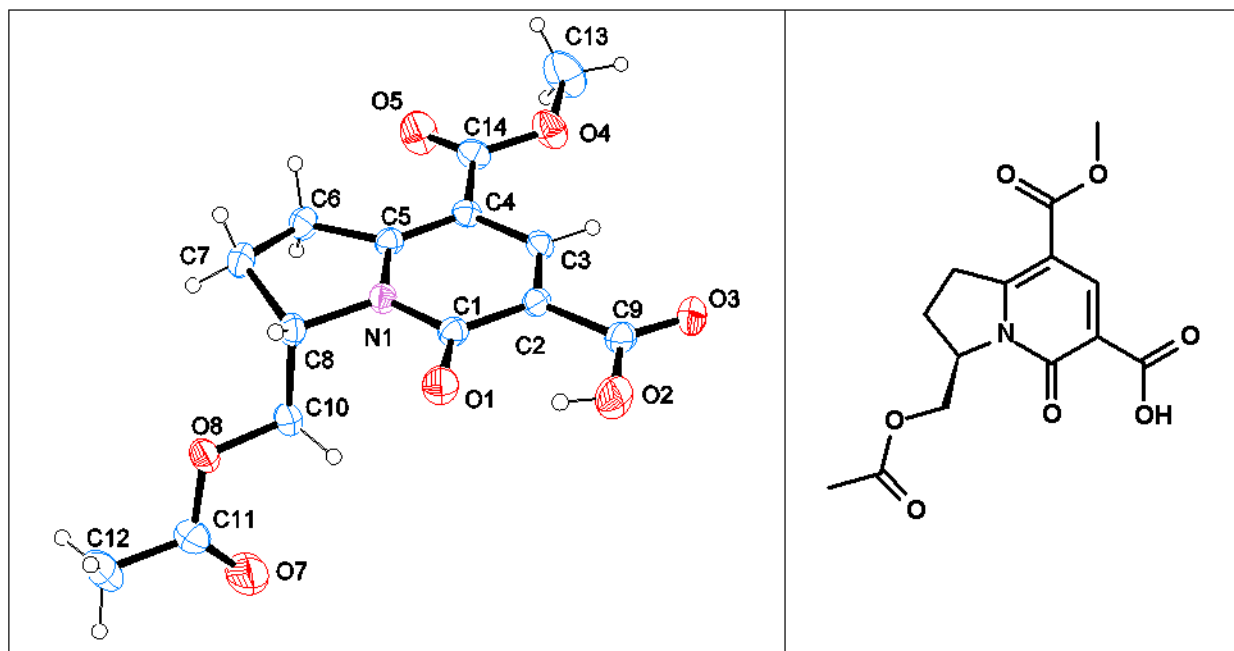


Figura 23. Figura ORTEP de raio-X do composto **85c**.

Pode ser observado que as reações com os biciclos quirais **85c** e **85d** levaram à formação do mesmo produto bromado com a hidroxila desprotegida. Os produtos foram caracterizados, além de PF e IV, por RMN de hidrogênio e carbono 13 e as atribuições dos deslocamentos químicos observados apresentados nas Figuras 24 e 25. Adicionalmente a estrutura do composto **122** foi confirmada por análise de difração de raios-X, a figura ORTEP está apresentada na Figura 24 e as tabelas com os parâmetros observados no Anexo 2. Os dois compostos obtidos, **122** e **123** são inéditos, sendo que o produto obtido **123** da reação de Hunsdiecker com o composto **85d** apresentou maior pureza óptica ($[\alpha]_D = -85$, c 0,1 metanol) que o mesmo composto obtido da reação com **85c** ($[\alpha]_D = -55$, c 0,1 metanol).

Importante observar que nas condições da reação de Hunsdiecker foi possível a transformação do ácido carboxílico com bons rendimentos, enquanto nas condições do rearranjo de Curtius os rendimentos foram moderados, mostrando que não existe um comportamento químico constante nessa porção da molécula.

Com o biciclo **122** em mãos, outras modificações estruturais foram feitas, a primeira delas foi a hidrólise do grupo éster. A hidrólise alcalina foi feita com solução aquosa de NaOH (5mol/L) sob refluxo por 48h, e o produto **124** obtido em 85% de rendimento após tratamento com solução aquosa de HCl 10% seguido de sucessivas extrações com diclorometano ou clorofórmio. Foi feita também a hidrólise ácida desse composto com a utilização de ácido clorídrico concentrado como solvente, sob refluxo, por 16 horas, o que

levou à formação do mesmo produto **124** com 92% de rendimento (Esquema 43). Além de apresentar maior rendimento e menor tempo de reação, outra vantagem dessa metodologia é que após desligar o refluxo, quando a mistura atinge temperatura ambiente, o sólido precipita e somente uma trituração em água gelada é suficiente para obter o produto puro.

O próximo passo foi colocar o composto **124** nas condições da reação de Hunsdiecker descritas anteriormente para avaliar se a porção ácida desse novo bicyclo também seria substituída por bromo. Adicionalmente, o bicyclo **110** (substituído com duas porções ácido carboxílico) foi submetido às mesmas condições e pode ser observado que ambas reações levaram à formação do bicyclo **125** (Esquema 43). A caracterização dos compostos **124** e **125** foi feita por RMN de hidrogênio e carbono 13 e as devidas atribuições estão apresentadas nas Figuras 26 e 27.

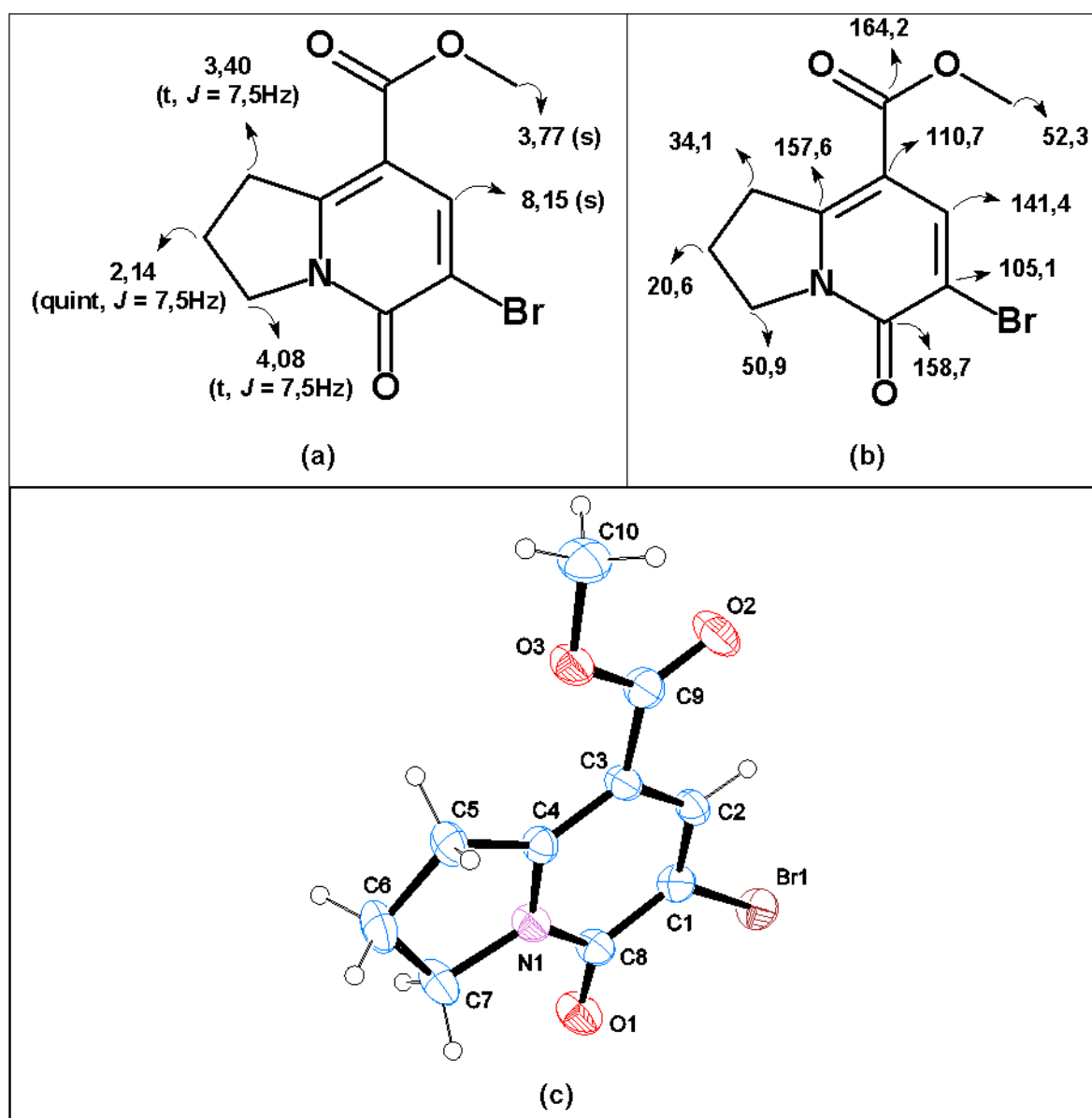


Figura 24. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **122**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13; (c) Figura Ortep de raio-X.

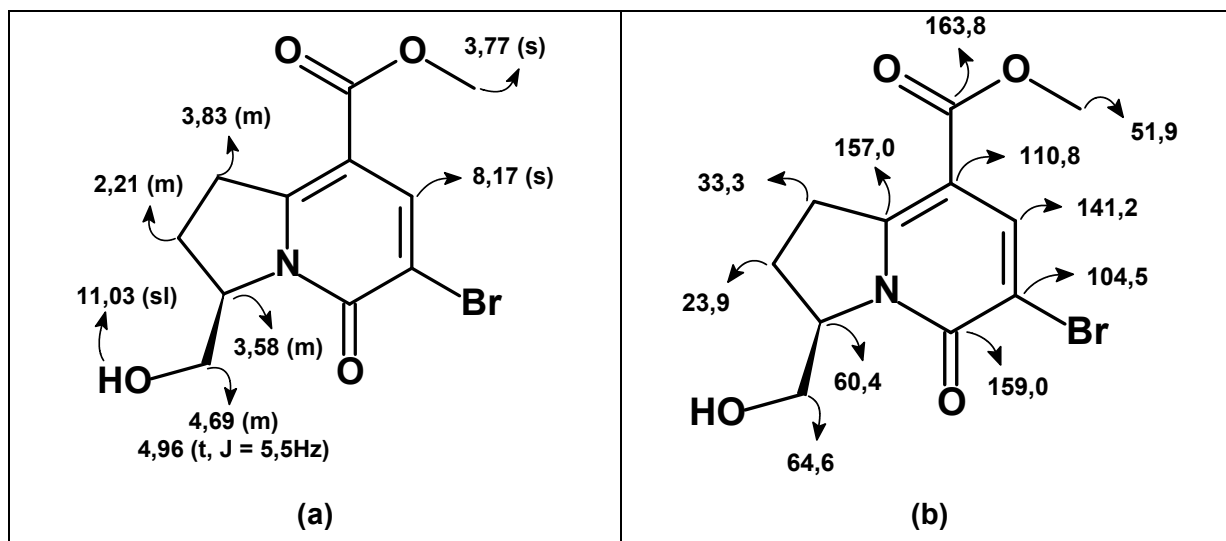
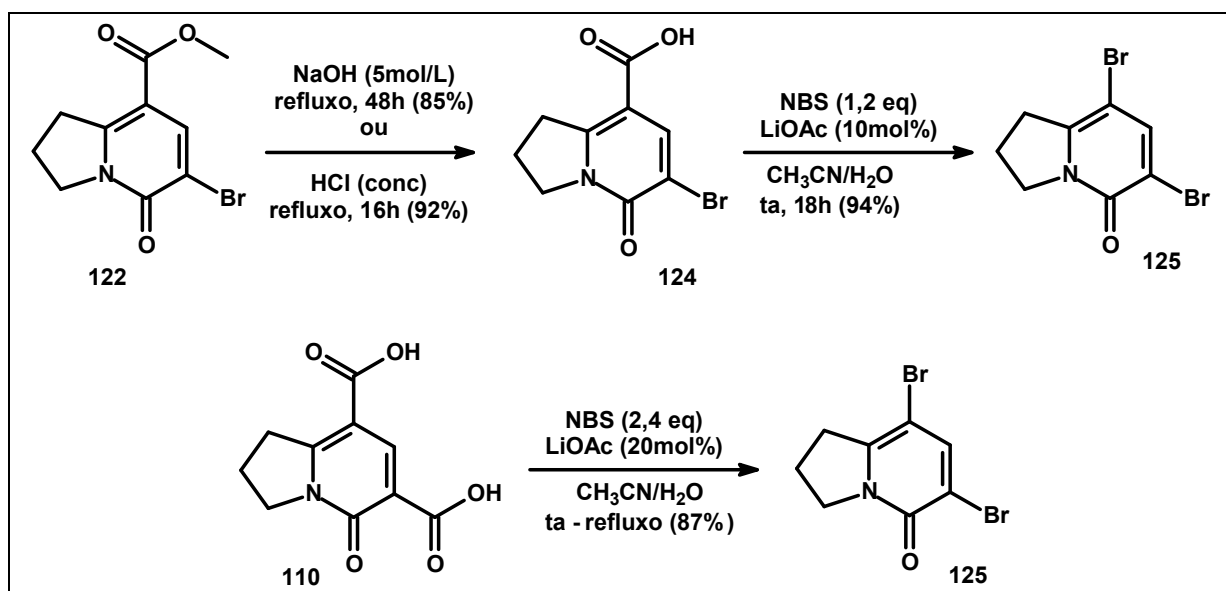
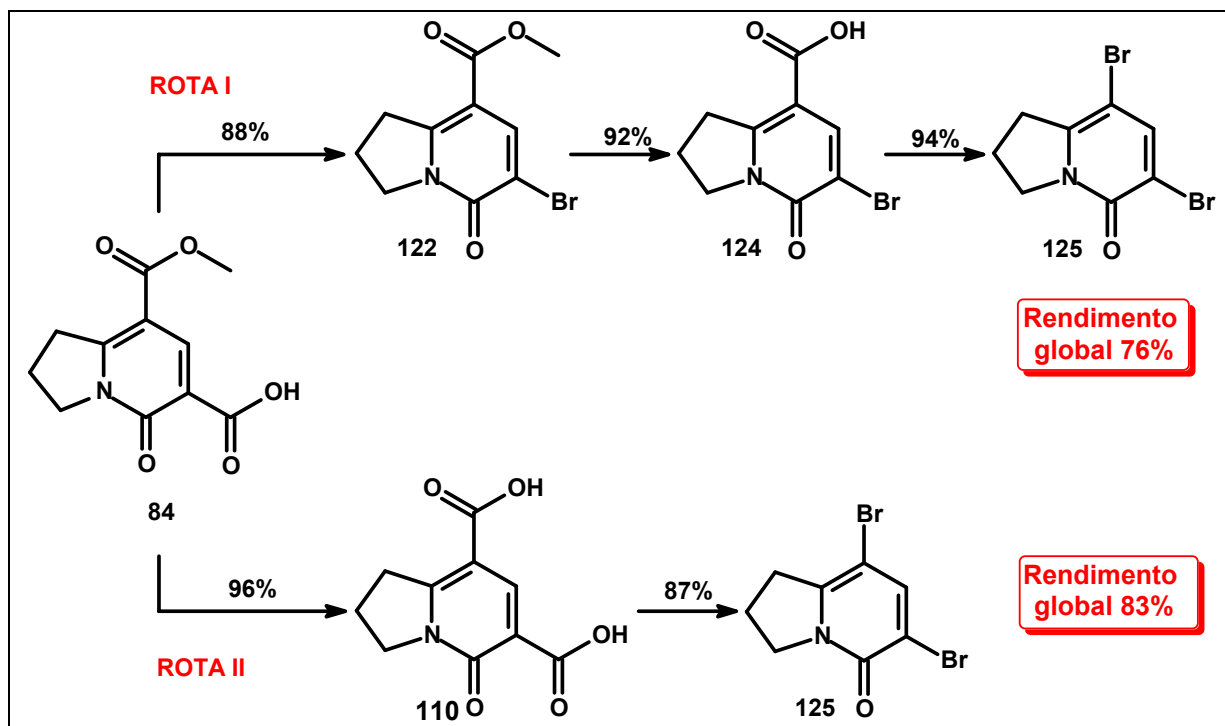


Figura 25. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **123**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.



Esquema 43. Hidrólise seguida da reação de Hunsdiecker do composto **122** e reação de Hunsdiecker do composto **110**.

Comparando as duas diferentes rotas sintéticas para a obtenção de **125** a partir do biciclo original **84**, pode ser observado que ambas apresentam excelentes rendimentos globais. A rota II tem a vantagem de possuir uma etapa a menos e portanto, o maior rendimento. Enquanto na rota I, a substituição sequencial dos grupos carboxílicos acarreta na possibilidade de maior controle na introdução de diferentes substituintes em reações de acoplamento, por exemplo as mediadas por paládio. Assim, em função do eventual alvo sintético as duas rotas são complementares quanto à versatilidade sintética (Esquema 44).



Esquema 44. Comparativo entre diferentes rotas sintéticas para obtenção de 125.

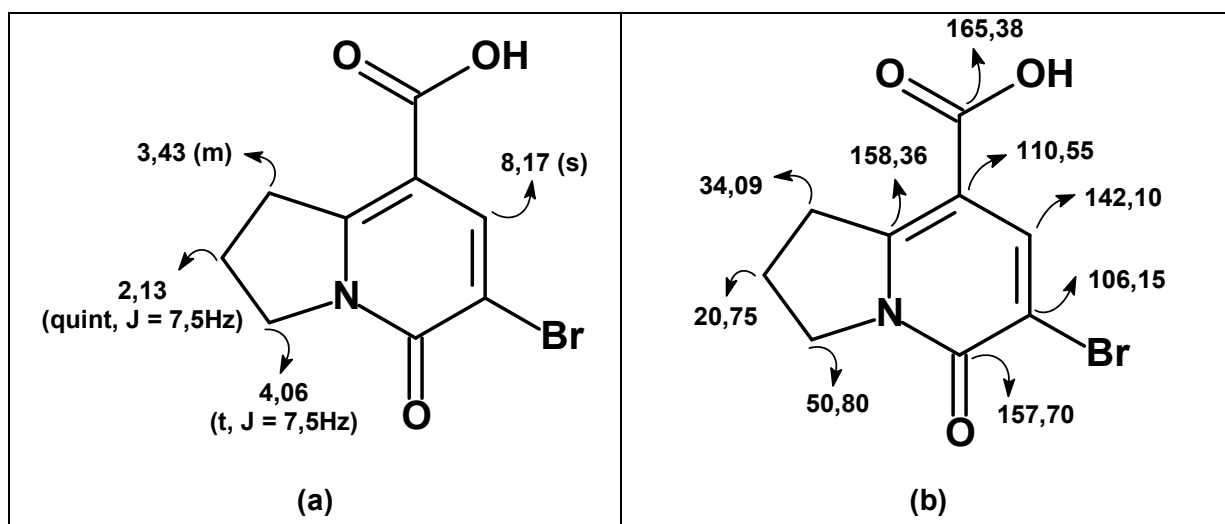


Figura 26. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 124: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.

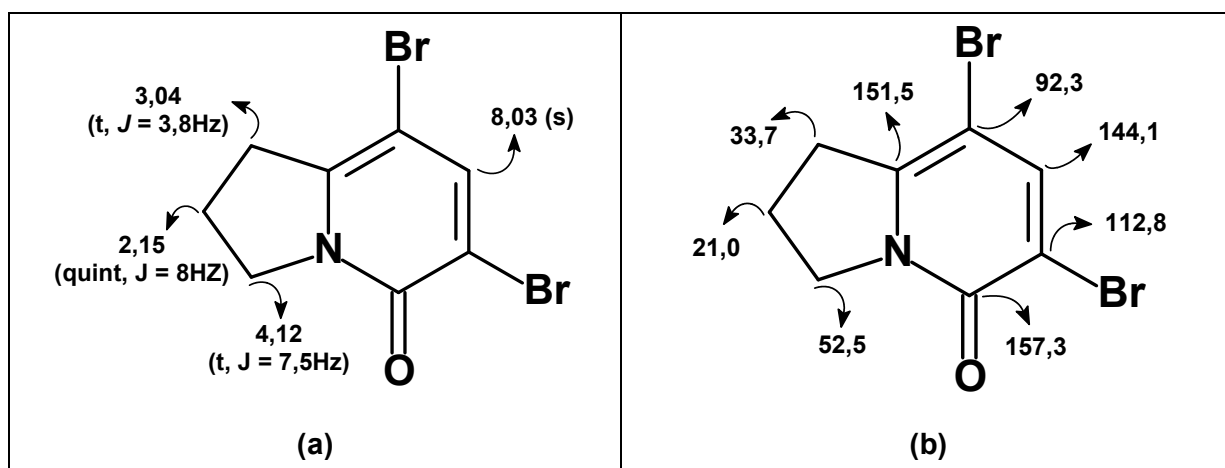
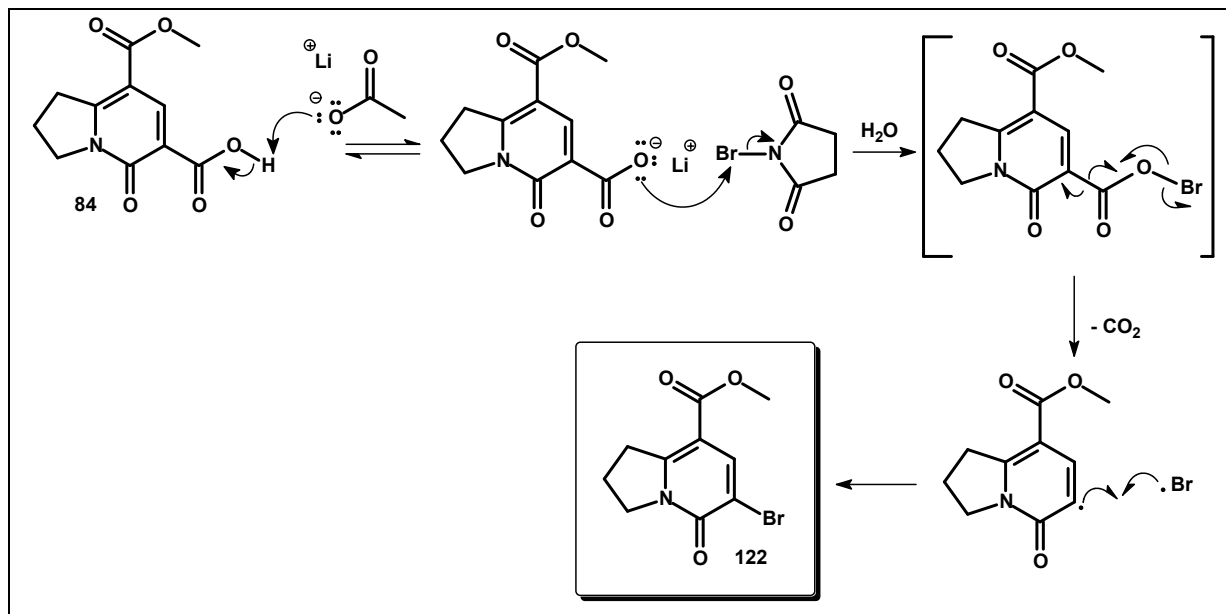


Figura 27. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 125: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.

O mecanismo proposto para a Reação de Hunsdiecker já está bem estabelecido na literatura,⁶⁰ e trata-se de um mecanismo radicalar, tanto para a reação com bromo molecular quanto para reação com N-bromosuccinimida. No Esquema 45 está apresentado o mecanismo para a transformação do biciclo **84** em **122**, que também se aplica aos demais compostos sintetizados.



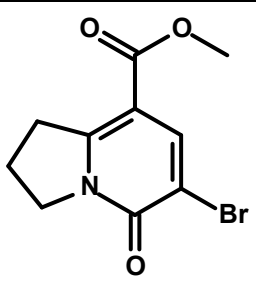
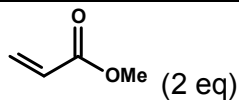
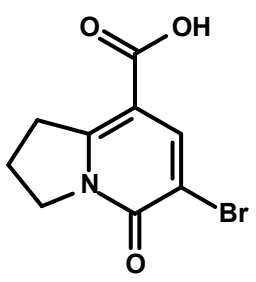
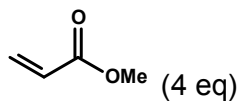
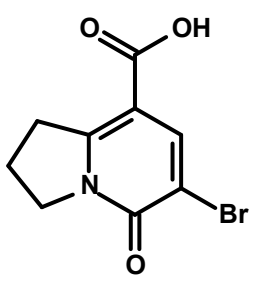
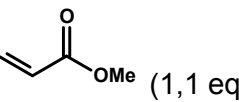
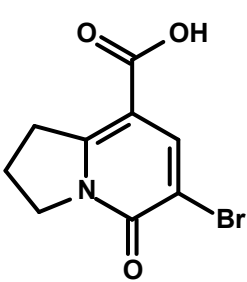
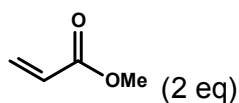
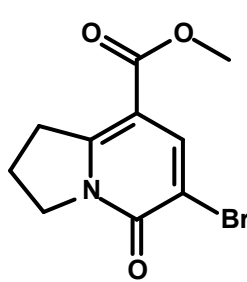
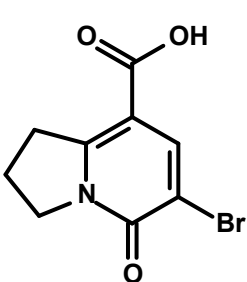
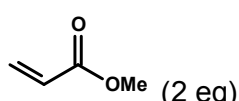
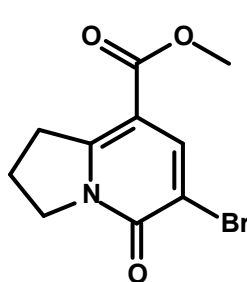
Esquema 45. Mecanismo proposto para a reação de Hunsdiecker para o biciclo **84**.

Com esses compostos bromados em mãos, algumas tentativas de homologação da cadeia lateral foram feitas com acrilato de metila, utilizando acetato de paládio como catalisador. Algumas das condições da reação de Heck descritas na literatura foram utilizadas,⁶¹ sem sucesso, utilizando os compostos **122** e **124** como reagentes de partida. As condições testadas estão apresentadas na Tabela 11. Em todas as condições testadas, o solvente foi desaerado com o borbulhamento de argônio no mesmo, por aproximadamente 15 minutos, sob agitação constante.

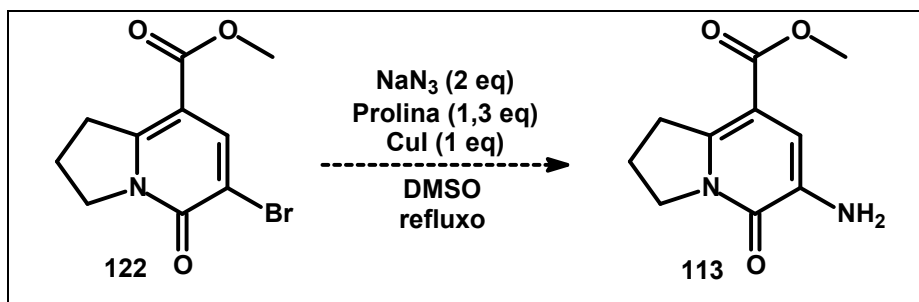
60. Das, J. P.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7861; (b) Johnson, R. G.; Ingham, R. K. *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 219.

61. (a) Harris, J. M.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4195; (b) Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250; (c) Aydemir, M.; Baysal, A.; Öztürk, G.; Gümgüm, B. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 108; (d) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; (e) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10; (f) Chen, Q.; Li, C. *Organometallics* **2007**, *26*, 223.

Tabela 11. Condições reacionais de reações de Heck testadas nos bicíclo 122 e 124.

Biciclo	Condições
 <p>122</p>	 (2 eq) Pd(OAc) ₂ (5 mol%) P(Ph) ₃ (15 mol%) Et ₃ N (2 eq) CH ₃ CN, refluxo
 <p>124</p>	 (4 eq) Pd(OAc) ₂ (1 eq) Cs ₂ CO ₃ (1,5 eq) CH ₃ CN, refluxo
 <p>124</p>	 (1,1 eq) Pd(OAc) ₂ (10 mol%) (But) ₄ NBr (1,1 eq) K ₂ CO ₃ (2 eq) DMF, refluxo
 <p>124</p>	 (2 eq) Pd(OAc) ₂ (10 mol%) (But) ₄ NBr (2 eq) K ₂ CO ₃ (4 eq) CH ₃ CN, refluxo
 <p>122</p>	
 <p>124</p>	 (2 eq) Pd(OAc) ₂ (10 mol%) P(Ph) ₃ (2 eq) K ₂ CO ₃ (4 eq) THF seco, refluxo
 <p>122</p>	

Ainda com os produtos obtidos da reação de Hunsdiecker, de acordo com a literatura,⁶² é possível obter uma amina a partir de um composto bromo substituído. Assim, o mesmo produto obtido pelo rearranjo de Curtius **113** poderia também ser acessado pela reação do composto **122** com NaN_3 , prolina, CuI em DMSO a 100°C (Esquema 46). Esse procedimento foi aplicado no biciclo **122**, porém apenas indícios de que a reação ocorra podem ser apresentados, via espectro no IV (Figura 28), uma vez que a caracterização completa não foi feita. No espectro no IV podem ser observados os estiramentos de ligação N-H em 3346 e 3442 cm^{-1} .



Esquema 46. Possibilidade de obtenção do produto de Curtius **113**, a partir do produto da reação de Hunsdiecker, **122**.

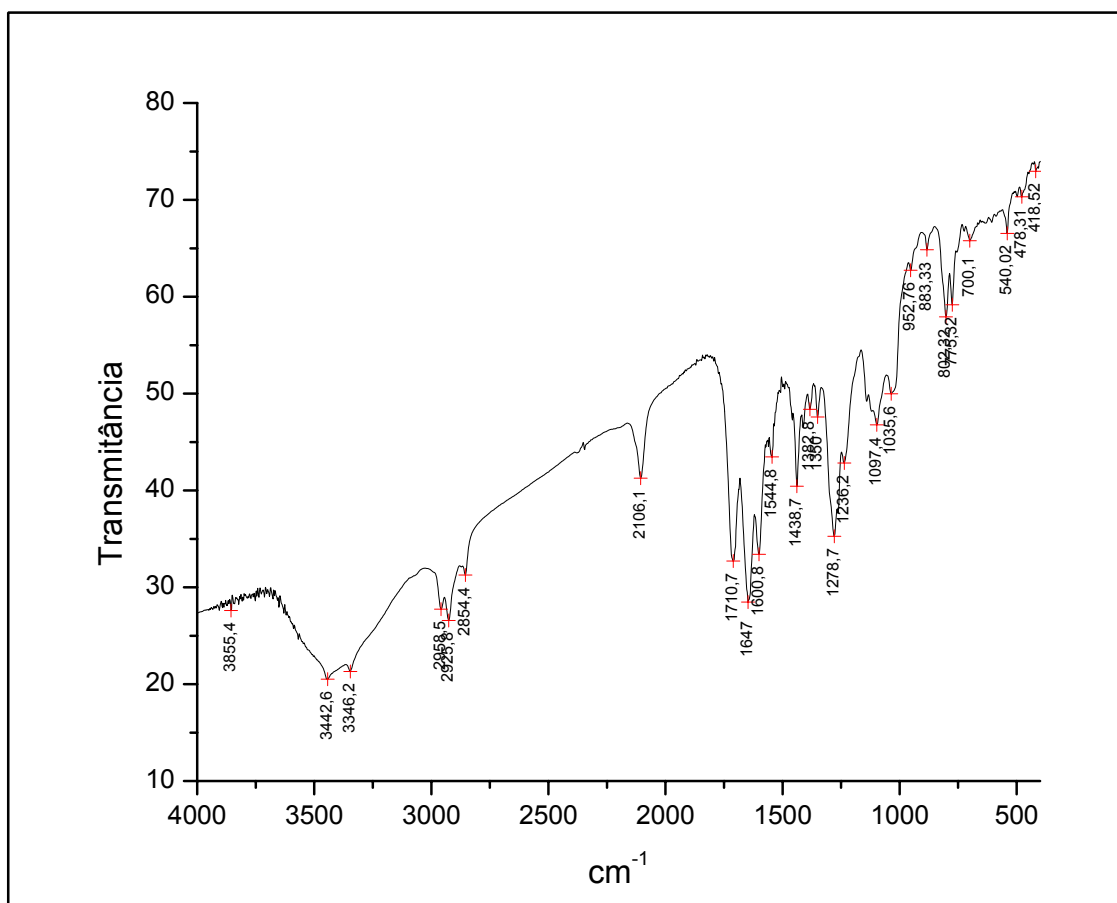
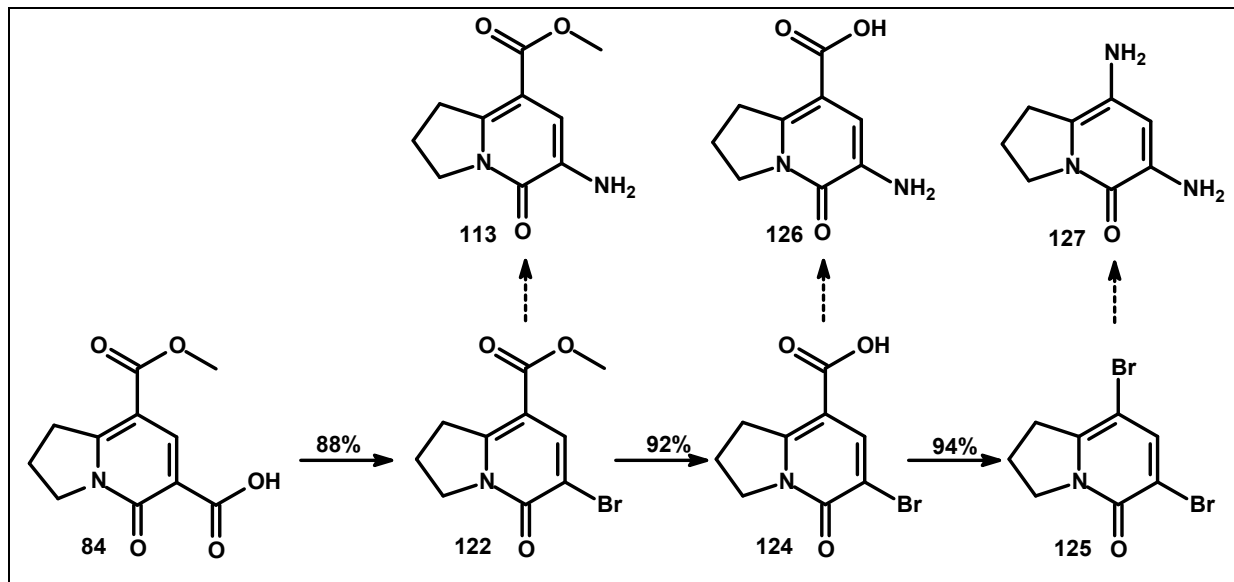


Figura 28. Espectro no IV do bruto da reação do composto **122** com azida de sódio para obtenção de amina primária.

Conseguindo aplicar essa metodologia na obtenção de **113**, passaremos a trabalhar com a vantagem da obtenção de compostos amino substituídos, pela substituição sequencial dos grupos brometos, podendo utilizar para isso a rota I (Esquema 44, página 56) para obtenção dos mesmos, o que possibilitaria o acesso à **126** e **127** (Esquema 47).



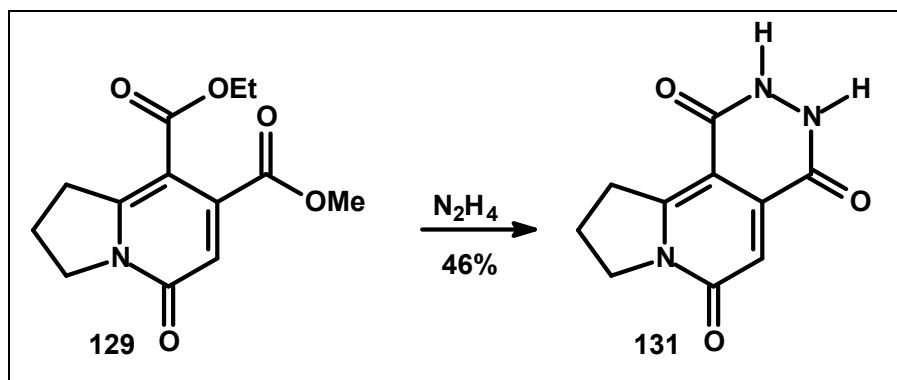
Esquema 47. Possibilidades para acessar 2 novos bicíclios amino substituídos.

3.4.3. Reações com hidrato de hidrazina

Uma outra reação proposta nesse trabalho foi a reação dos bicíclis 2-piridonas com hidrato de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Essa reação foi proposta porque o produto acil hidrazina resultante dessa reação pode sofrer rearranjo pela reação com nitrito de sódio (NaNO_2) em meio ácido, levando à formação de uma amina primária,⁶³ fornecendo assim uma outra metodologia para obtenção de compostos amino substituídos.

A preparação de acil hidrazinas é conhecida na literatura, e na maioria dos procedimentos, é feita pela reação do substrato com excesso de hidrato de hidrazina, utilizando metanol ou etanol como solvente, sob refluxo.⁶⁴ Assim, inicialmente o bicíclis **84** foi tratado com 2 equivalentes de hidrato de hidrazina sob refluxo, após 5 dias de reação não foi observado, via CCD, o consumo dos reagentes. Assim uma nova condição foi estudada, onde o bicíclis foi tratado com 1 mL de hidrato de hidrazina em etanol sob refluxo, e a reação seguiu com sucesso. Dessa forma, os bicíclis **84**, **91**, **102** e **103** foram submetidos à essa condição reacional e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 12.

O produto **130/131**, obtido da reação de **103** com hidrato de hidrazina, é conhecido na literatura, onde é obtido em 46% de rendimento da reação do **129** com hidrato de hidrazina (Esquema 48).⁶⁵ A formação de **130/131** pode ser explicada pela adição nucleofílica da hidrazina na carbonila do grupo éster, seguido de um segundo ataque nucleofílico intramolecular do átomo de nitrogênio do NH_2 da hidrazina à carbonila do grupo éster vizinho, ocasionando o fechamento do anel, com perda de metanol (Esquema 49).



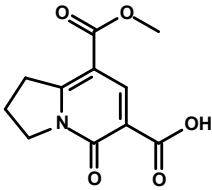
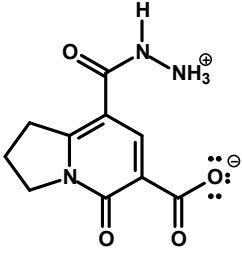
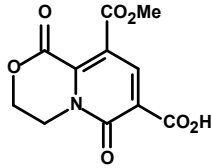
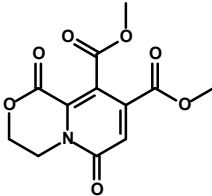
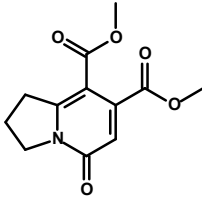
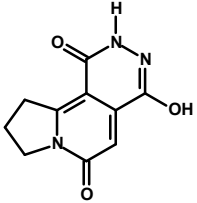
Esquema 48. Síntese do composto **131** conforme descrito na literatura.⁶⁵

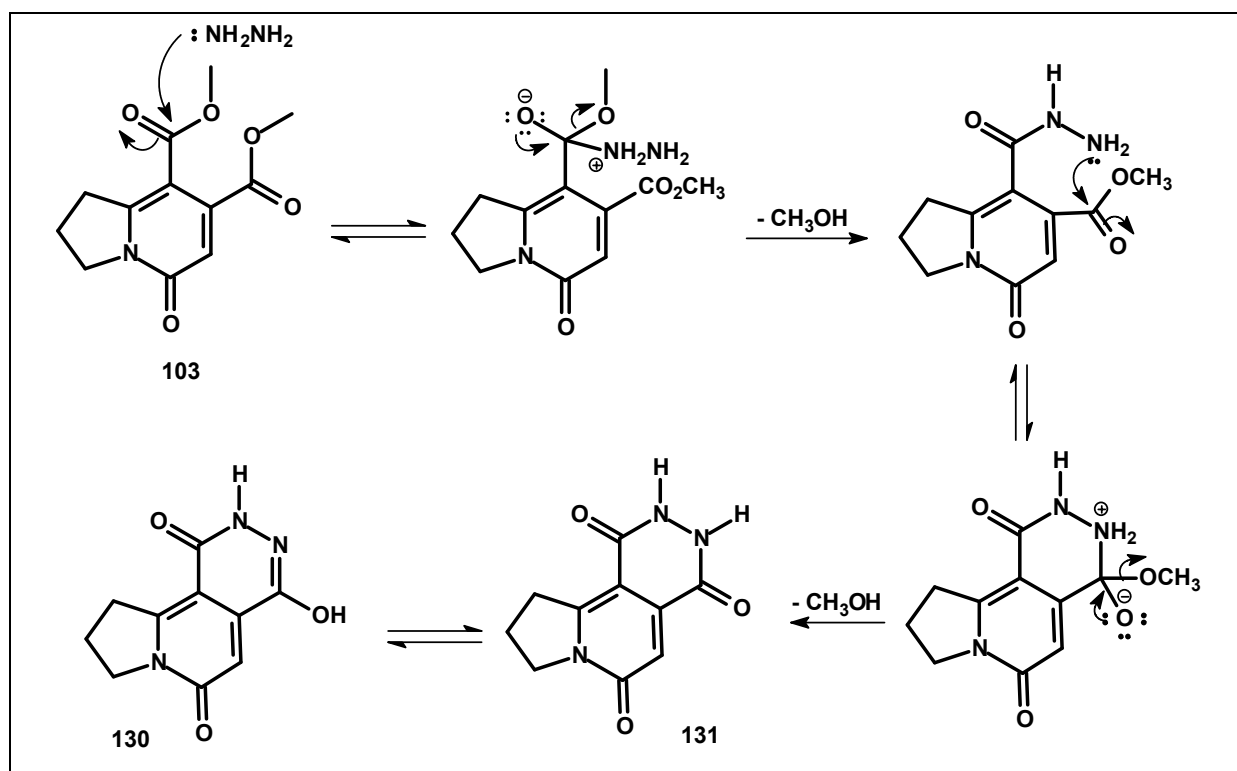
63. Smidrkal, J.; Trojanej, J.; Holubek, J.; Stanger, J. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1985**, *50*, 861.

64. (a) Khan, K. M.; Rasheed, M.; Zia-Ullah; Hayat, S.; Kaukab, F.; Choudhary, M. I.; Atta-ur-Rahman; Perveen, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1381; (b) Rajput, A. P.; Rajput, S. S. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2009**, *1*, 1605; (c) El-Ashry, E. S. H.; Rashed, N.; Awad, L. F.; Ramadan, E. S.; Abdel-Maggeed, S. M.; Rezki, N. *J. Carbohydr. Chem.* **2008**, *27*, 70; (d) Sahoo, P. K.; Sharma, R.; Pattanayak, P. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 127; (e) Braslau, R.; Anderson, M. O.; Rivera, F.; Jimenez, A.; Haddad, T.; Axon, J. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5513.

65. Nagasaka, T.; Inoue, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1099.

Tabala 12. Resultados obtidos da reação dos biciclos 2-piridona com hidrato de hidrazina.

Biciclo	Tempo	Produto obtido	Rendimento
 84	22h	 128	87%
 91	22h	MC	-
 102	22h	MC	-
 103	1,5h	 130	94%



Esquema 49. Mecanismo de formação do composto **130/131**.

Como não foi possível distinguir se o singlete largo com deslocamento químico em 11,2 ppm no espectro de RMN de hidrogênio é de um grupo NH ou OH, e o espectro de RMN de carbono 13 não apresentou boa resolução, pois o tempo de aquisição foi insuficiente para a observação da quantidade de sinais referentes às carbonilas, a proposta de formação de **130** e não **131** como produto da reação se deu pela observação do espectro na região de IV, onde o alargamento da banda entre 2500 e 3300 cm^{-1} , o que sugere a presença de grupo OH. A atribuição dos sinais do espectro de RMN de hidrogênio está apresentada na Figura 29.

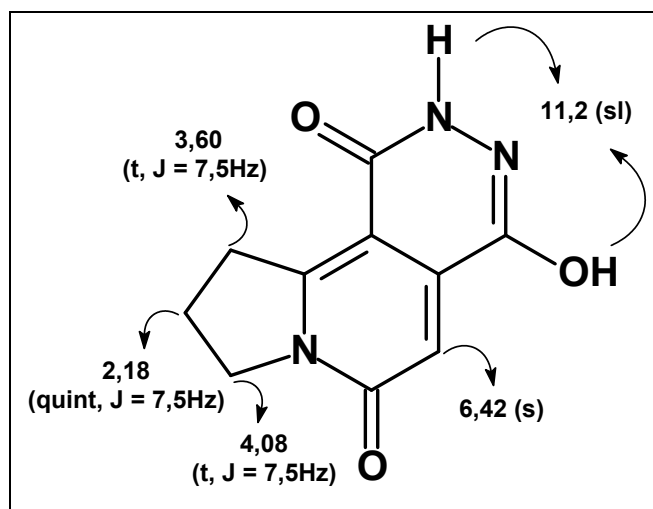
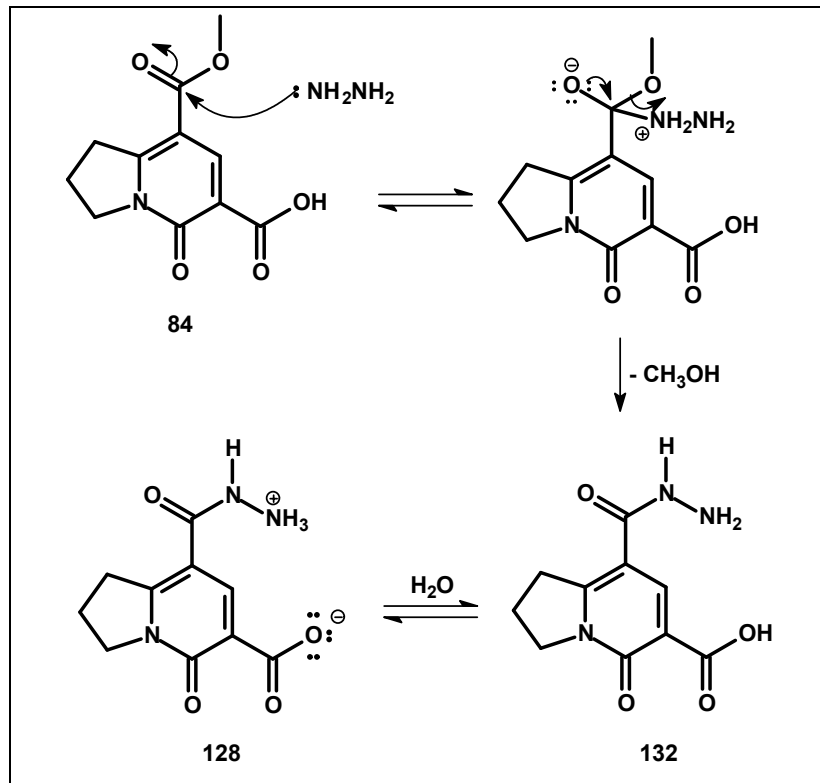


Figura 29. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) do espectro de RMN de hidrogênio do composto **130**.

A reação do biciclo **84** com a hidrazina ocorreu através do ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazina na carbonila da porção éster do biciclo, com perda de metanol para formação da acil hidrazina **132** que na presença de água pode formar o produto **128**, inédito na literatura. A proposta da formação do composto zwitteriônico **128** deve-se à pequena solubilidade desse composto em solventes orgânicos (insolúvel em solventes clorados, éter etílico, etanol, metanol, acetonitrila, DMF e DMSO) sendo solúvel apenas em água (Esquema 50). Além disso, pode ser observado no espectro de RMN de hidrogênio e carbono 13 um desdobramento de sinais, que pode ser atribuído à coexistência dos compostos **128** e **132** em solução aquosa. Essa separação foi observada com maior intensidade quando os espectros foram adquiridos no equipamento de 500MHz (amostra foi solubilizada em D_2O algumas horas antes da aquisição do espectro). O espectro de RMN de hidrogênio no equipamento de 300MHz foi adquirido imediatamente após a preparação da amostra (Figuras 30 e 31). As atribuições dos sinais dos espectros de RMN de hidrogênio e carbono 13 estão apresentadas na Figura 33.



Esquema 50. Mecanismo de formação da acil hidrazina 128.

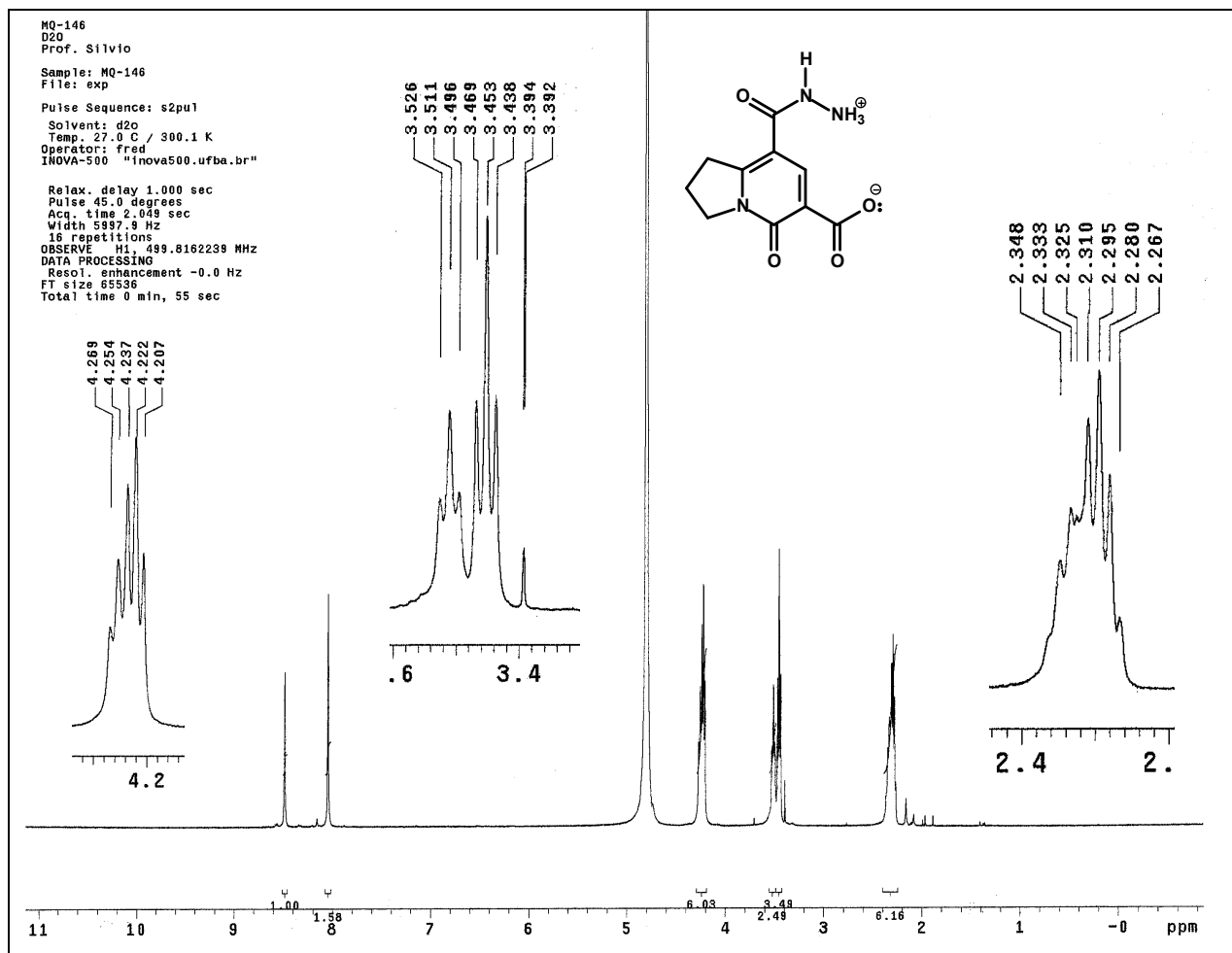


Figura 30. Espectro de RMN de hidrogênio (500 MHz) do composto 128.

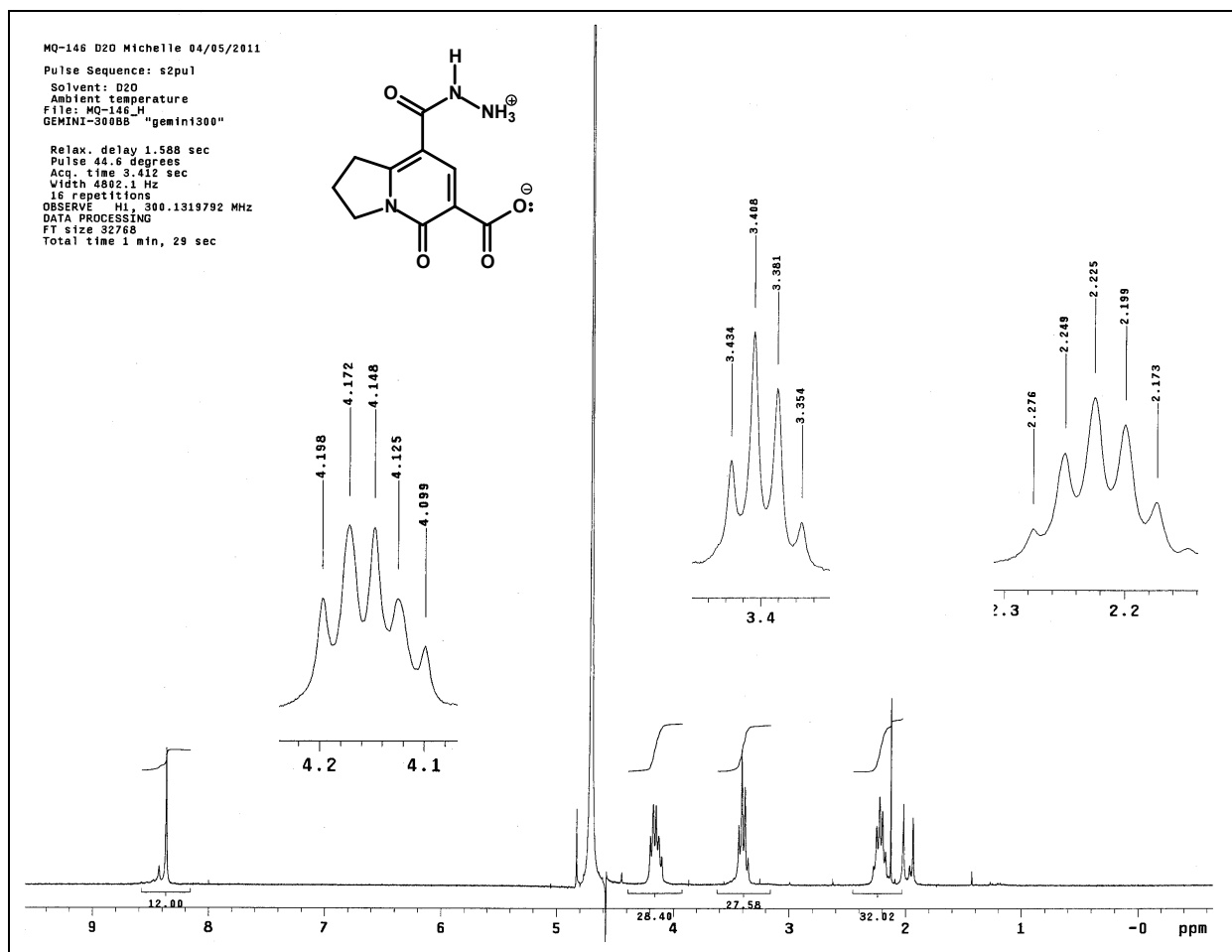


Figura 31. Espectro de RMN de hidrogênio (300 MHz) do composto **128**.

Além disso, no espectro no IV não é possível afirmar, sem dúvidas, que os valores observados de estiramentos de carbonila em 1660 e 1623 cm^{-1} são referentes aos estiramentos de ligação $\text{C}=\text{O}$ de ácido carboxílico, íon carboxilato ou de amida, uma vez que a região é comum aos três e pode haver, neste caso, sobreposições de bandas. Na região de 2600 a 3100 cm^{-1} pode ser observado um alargamento de sinal característico de estiramento NH_3^+ , e em 1519 cm^{-1} uma banda que pode ser atribuída à deformação simétrica de ligação NH desse mesmo grupo (NH_3^+ , $1485\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$), o que sugere a presença do composto zwitteriônico (Figura 32).⁶⁶

66. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7^a ed., John Wiley & Sons: Nova York, 2005.

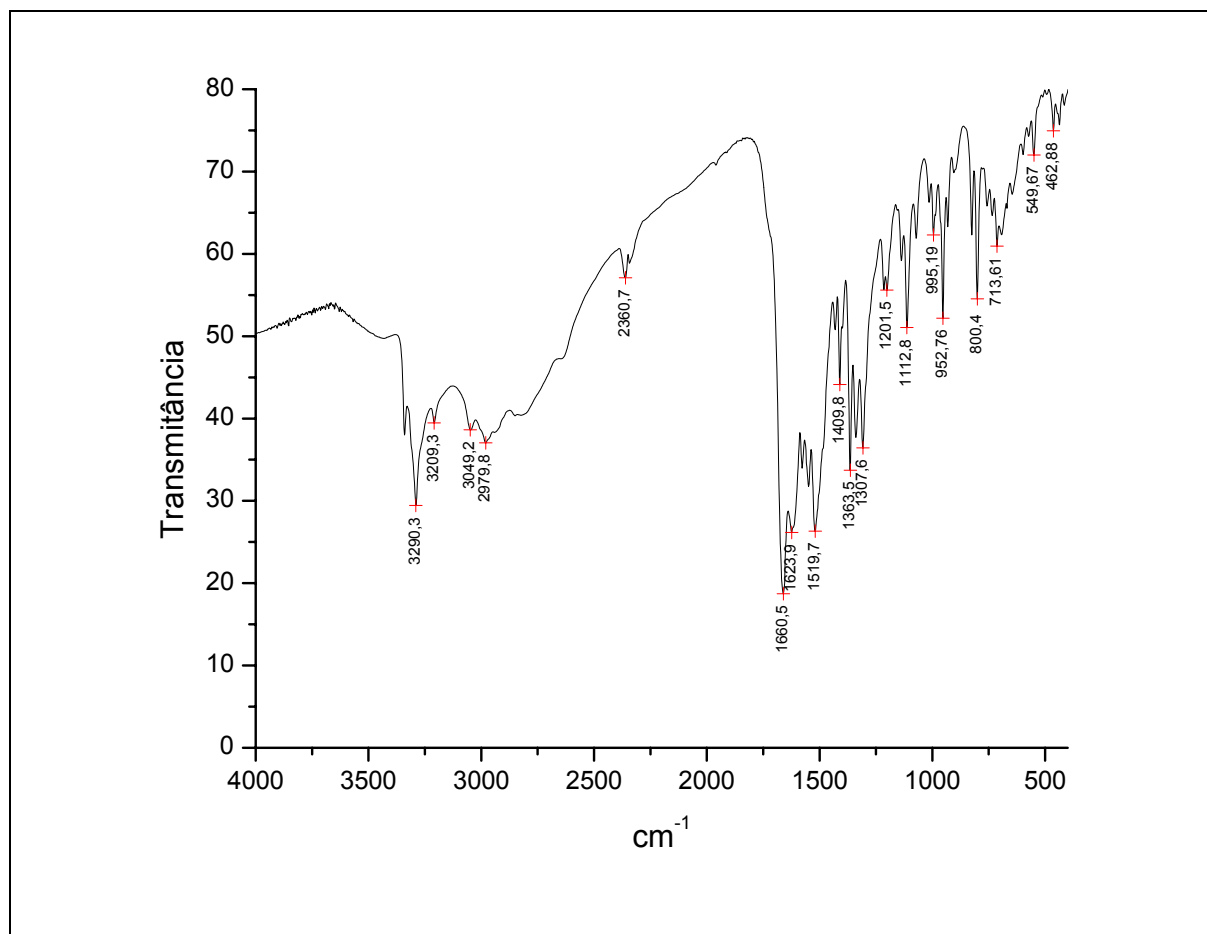


Figura 32. Espectro na região do IV (KBr) do composto 128.

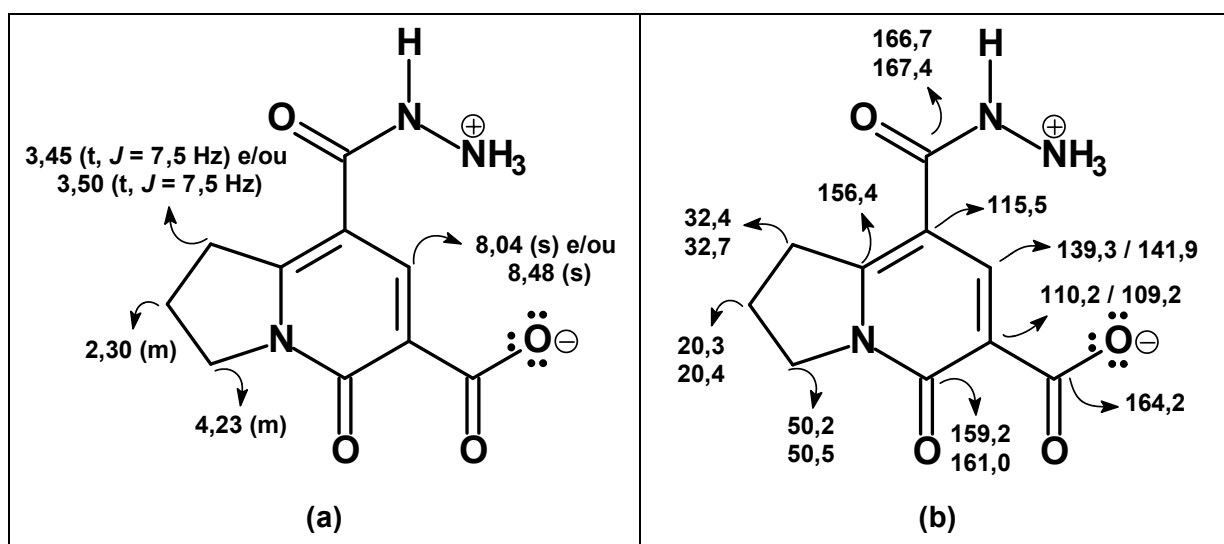
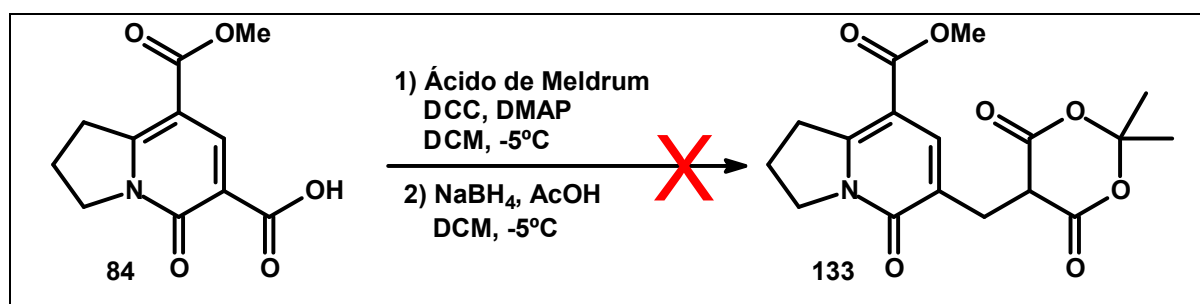


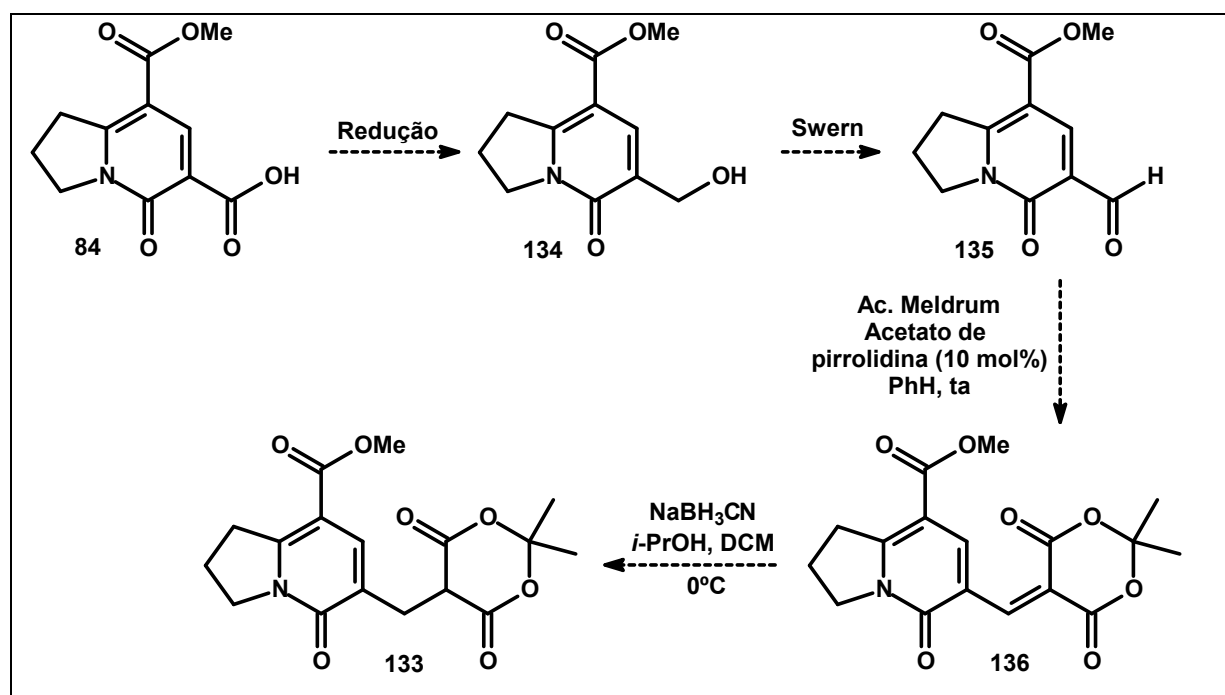
Figura 33. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto 128: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.

3.4.4. Estudo da reatividade de indolizidinonas em reações de redução

Uma das reações objetivando a modificação estrutural dos núcleos 2-piridonas foi a tentativa de homologação da cadeia lateral na porção ácido carboxílico do composto **84**, para obtenção do composto derivado do ácido de Meldrum **133**, feita, sem sucesso, conforme descrito na literatura (Esquema 51).⁶⁷ Buscando por uma rota sintética alternativa para essa homologação, foi então, proposta a redução dessa porção ácido carboxílico do composto **84** a álcool primário, seguida de oxidação de Swern para obtenção de um aldeído,⁶⁸ e em seguida, a nova tentativa de homologação da cadeia lateral, partindo do aldeído **135**, passando pelo alquilideno do ácido de Meldrum **136**, que levaria à formação de **133** (Esquema 52).⁶⁹



Esquema 51. Tentativa de homologação da cadeia lateral de **84**, com ácido de Meldrum.



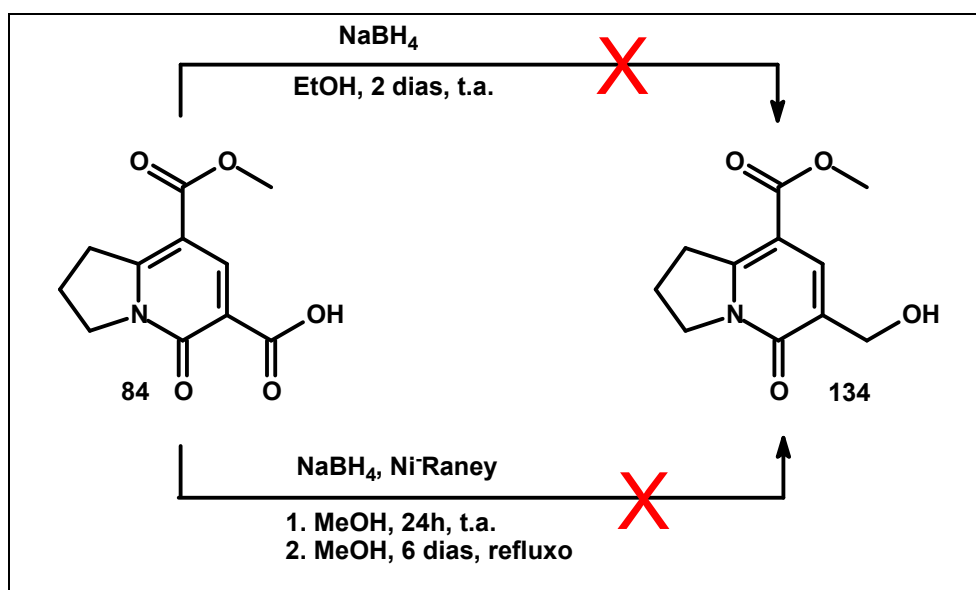
Esquema 52. Rota alternativa para tentativa de homologação da cadeia lateral de **84**.

67. Hin, B.; Majer, P.; Tsukamoto, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7365.

68. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 1^a ed.; Elsevier Inc.: San Diego, 2005.

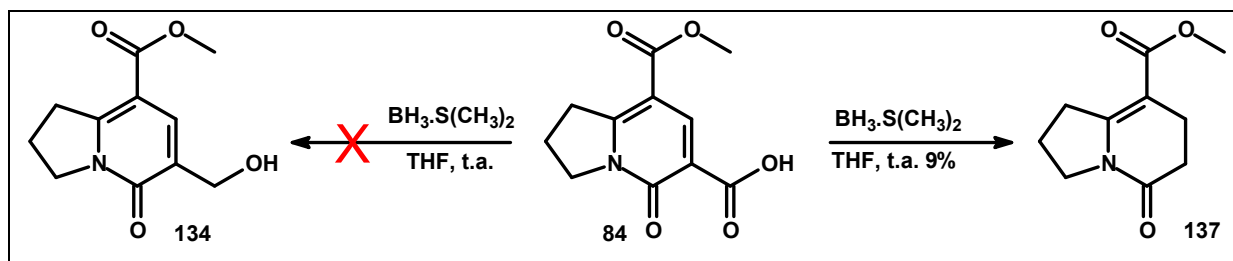
69. (a) Dumas, A. M.; Seed, A.; Zorzitto, A. K.; Fillion, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7072; (b) Fillion, E.; Dumas, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2920.

Como o biciclo **84** possui várias porções redutíveis, como ácido carboxílico, éster, ou mesmo a dupla ligação, as primeiras reações de reduções testadas pelo grupo foram na tentativa de se obter uma redução regioseletiva do grupo ácido carboxílico, para a obtenção do álcool primário correspondente **134**.^{24b} Assim, duas metodologias foram testadas, uma utilizando boroidreto de sódio em etanol, sob temperatura ambiente,⁷⁰ e outra com a utilização de boroidreto de sódio e Ni-Raney, inicialmente à temperatura ambiente, seguida de refluxo.⁷¹ Em ambos os casos, misturas complexas e de pouca solubilidade em solventes orgânicos foram obtidas, e o produto **134** desejado não foi observado (Esquema 53).



Esquema 53. Tentativas de redução do grupo ácido carboxílico a álcool primário.

Como a porção ácido carboxílico do composto não foi reduzida com a utilização de boroidreto de sódio, um outro agente redutor foi utilizado na tentativa de obter o composto **134**. Nesse caso, o redutor utilizado foi borano dimetilssulfeto e a reação foi conduzida em THF seco à temperatura ambiente. Ao final da reação não foi observada a formação de **134** e sim de um composto descarboxilado e reduzido na dupla ligação **137** (Esquema 54).



Esquema 54. Redução do composto **84** com borano dimetilssulfeto.

70. Kascheres, A. J.; Kascheres, C.; Pilli, P.S.H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5340.

71. Cunha, S.; Damasceno, F.; Ferrari, J. S. *Resumos da 20ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas, Brasil, **1998**.

O composto **137** foi caracterizado por RMN de hidrogênio, carbono 13 e DEPT 135, cujos espectros estão apresentados no Anexo 1. Os dados obtidos foram comparados com os previamente reportados por de Meijere,⁷² e a atribuição dos sinais dos espectros de ressonância magnética nuclear está apresentada na Figura 34.

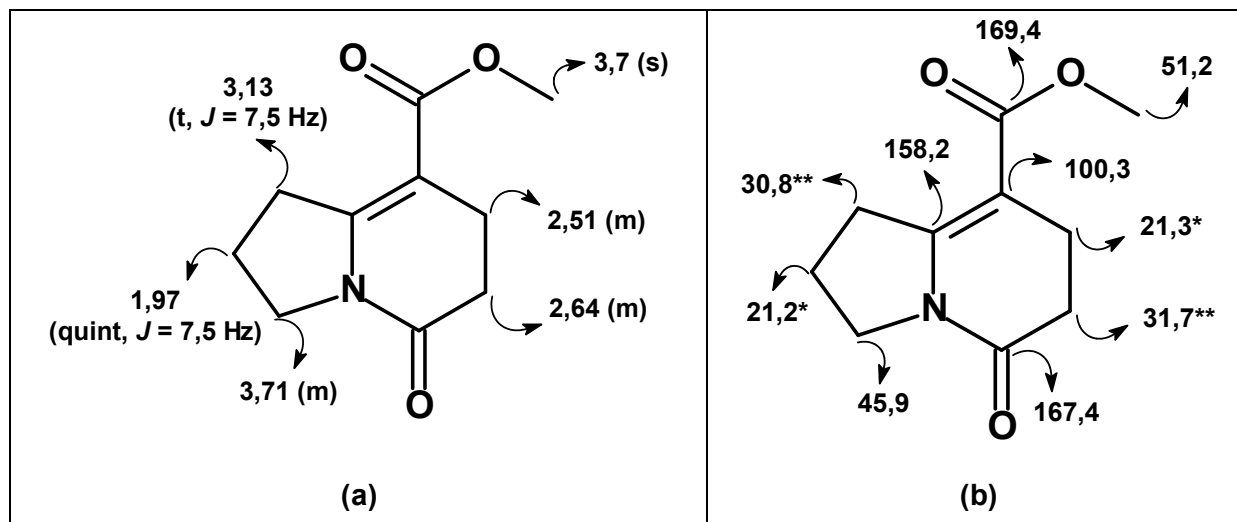


Figura 34. Atribuição dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN do composto **137**: (a) Hidrogênio; (b) Carbono 13.

Com base nos resultados apresentados anteriormente e observando que o único produto de redução observado foi isolado em 9% de rendimento, tornou-se necessário um estudo mais detalhado de reações de redução. Assim, reações com a utilização de diferentes agentes redutores, diferentes condições reacionais e adição de catalisadores foram estudadas. Na Tabela 13 estão apresentadas as condições reacionais testadas no biciclo **84** que levaram à formação de misturas complexas de difícil purificação.

Tabela 13. Condições reacionais de tentativas de redução do biciclo **84**.

Entrada	Redutor	Catalisador	Solvente	Temperatura	Referência
1	BH ₃ .SMe ₂ (2,2 eq)	-	THF seco	0°C → ta	73
2	BH ₃ .SMe ₂ (1,2 eq)	-	THF seco	0°C → ta	73
3	LiAlH ₄ (2 eq)	-	THF seco	0°C → ta	-
4	LiAlH ₄ (4 eq)	-	THF seco	0°C → ta	-
5	NaBH ₄ (5 eq)	-	EtOH*	0°C	-
6	NaBH ₄ (2,5 eq)	I ₂ (cat)	EtOH*	0°C → ta	-
7	NaBH ₄ (1,2 eq)	I ₂ (0,5 eq)	THF seco	0°C → ta	74
8	NaBH ₄ (1,5 eq)	ZnCl ₂ (1 eq)	THF seco	refluxo	75

*Etanol absoluto

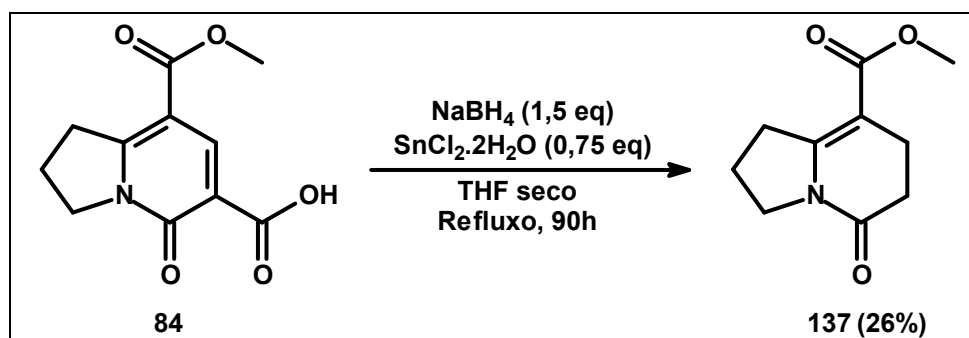
72. Zom, C.; Goti, A.; Brandi, A.; Johnsen, K.; Noltemeyer, M.; Kozhushkov, S. I.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 755.

73. Angle, S. R.; Kim, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8791.

74. Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964.

75. Yamakawa, T.; Masaki, M.; Nohira, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2730.

Em uma das tentativas de redução do biciclo **84**, cloreto de estanho(II) hidratado foi utilizado no lugar de cloreto de zinco(II) e o composto **137** foi obtido em 26% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 55).



Esquema 55. Redução do biciclo **84** com NaBH_4 e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

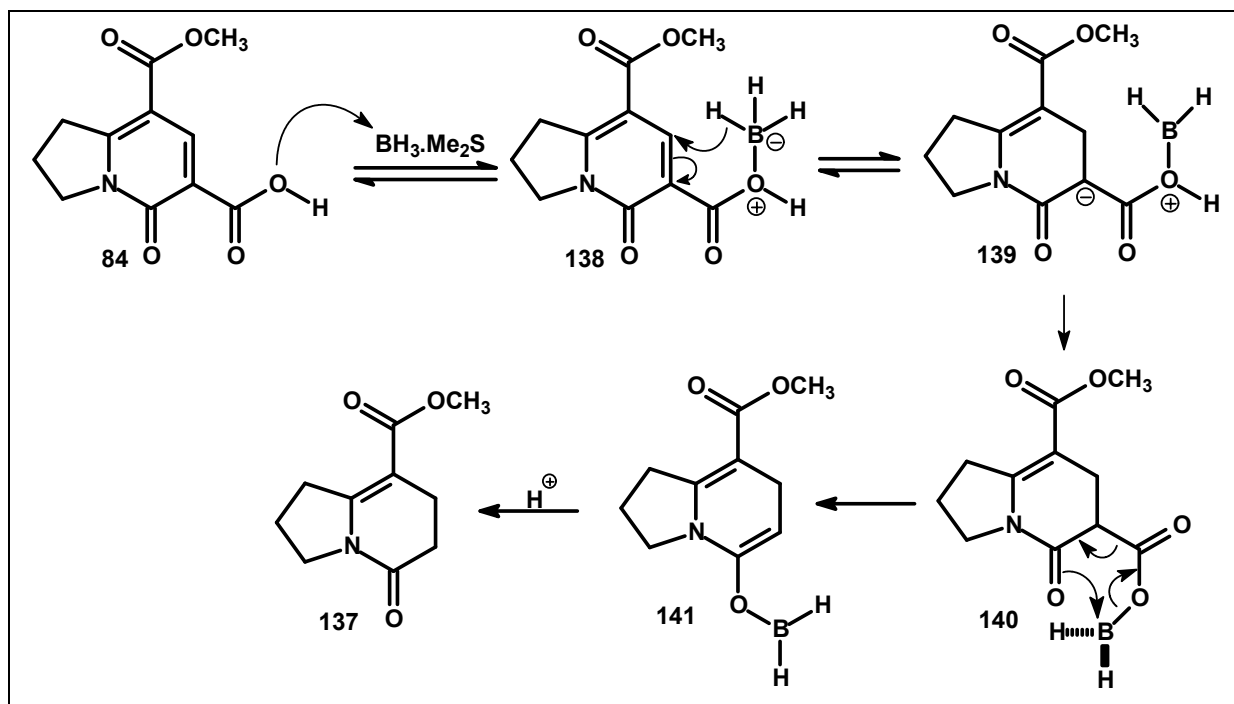
A partir desse resultado, ajustes nas condições reacionais foram feitos e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 14. Pode ser observado que a melhor condição em termos de rendimento foi com a utilização de 4 (quatro) equivalentes de boridreto de sódio e 1 (um) equivalente de cloreto de estanho(II) em THF seco, sob refluxo (Entrada 1). A vantagem da utilização de 10 eq. de NaBH_4 é que a reação foi mais rápida (Entrada 3).

Tabela 14. Otimização das condições reacionais de reduções com NaBH_4 e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Entrada	Redutor	Catalisador	Solvente*	Tempo	Rendimento
1	NaBH_4 (4 eq)	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 eq)	THF seco	166 h	74%
2	NaBH_4 (2 eq)	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 eq)	EtOH**	-	MC
3	NaBH_4 (10 eq)	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 eq)	THF seco	42 h	63%

* Reações foram feitas na temperatura de refluxo do solvente; ** Etanol absoluto.

A proposta mecanística para a formação de **137** via reação com borano dimetilssulfeto se dá através de um ataque nucleofílico do oxigênio da hidroxila de **84** ao átomo de boro do agente redutor para formação do intermediário **138**. Após a formação de **138**, ocorre a transferência de hidreto do átomo de boro para obtenção de **139**, que leva à formação de **140** que, após descarboxilação, forma **141**. Este, por sua vez, dá origem a **137** (Esquema 56).



Esquema 56. Proposta mecanística para formação de **137** utilizando borano dimetilssulfeto como agente redutor.

Quando foi feito o espectro de RMN de hidrogênio do bruto reacional da reação de redução com boroidreto de sódio foi observado que além do produto **137** existia também, em menor quantidade, o composto **112** (11% da massa recuperada). A sua presença ficou evidenciada principalmente pela presença dos dois dubletos ($J = 9,5 \text{ Hz}$), referentes aos hidrogênios olefínicos desse composto em 6,39 e 7,89 ppm, além dos outros sinais (Figura 35).

Foi necessário assim, justificar a formação de ambos compostos (**137** e **112**) na reação de redução com boroidreto de sódio. Foi proposto que após a coordenação do cloreto de estanho à carbonila e hidroxila do composto **84**, ocorre ligação com boroidreto, seguida da transferência de hidreto para um dos carbonos olefínicos do biciclo, formando **142**, que após transferência de hidrogênio leva à formação do intermediário **143**. Os compostos são obtidos a partir de duas rotas : pela rota A, ocorre a formação do composto majoritário **137**, e pela rota B ocorre a formação do composto **112** minoritário (Esquema 57).

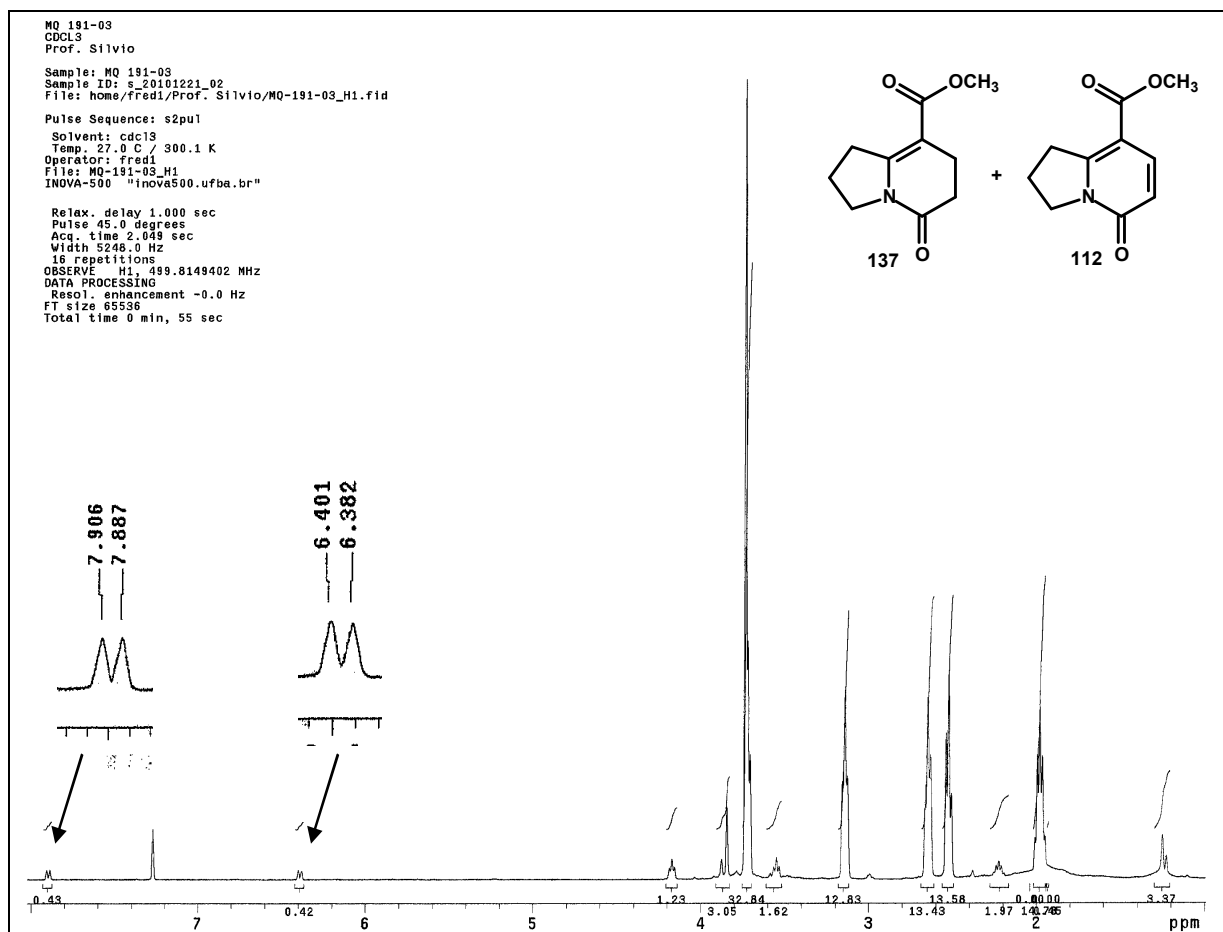
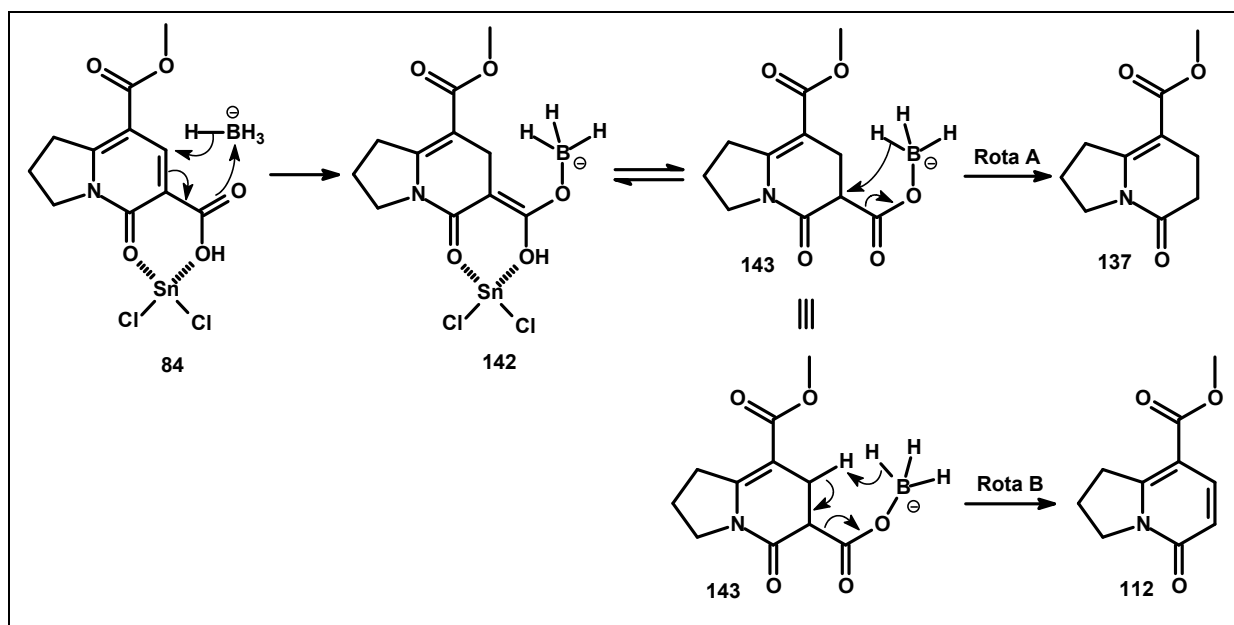


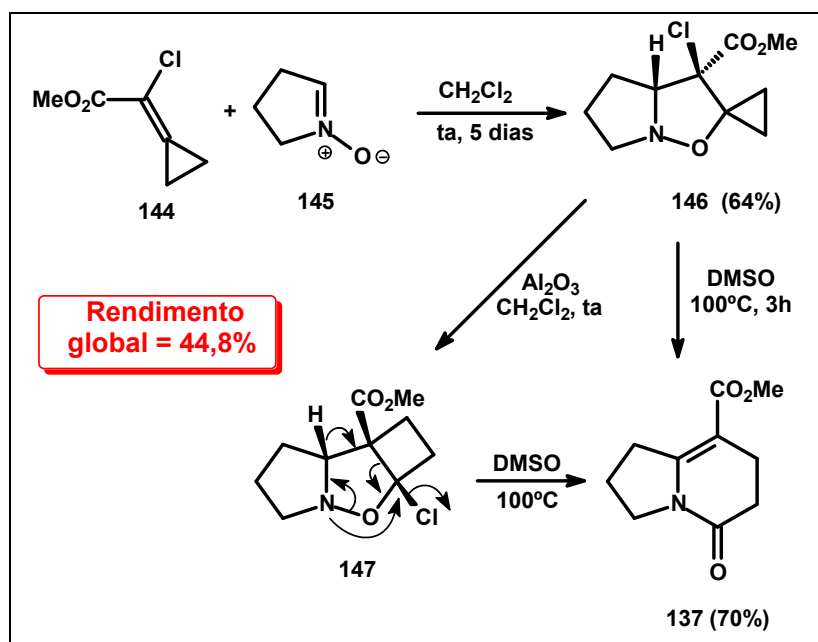
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) do bruto reacional da reação de redução do composto **84**. Mistura entre os compostos **137** e **112**.



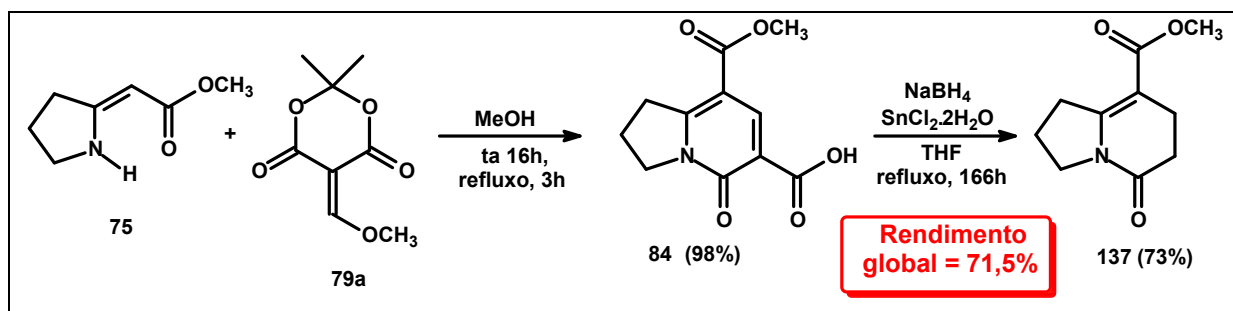
Esquema 57. Proposta mecanística para formação de **137** utilizando boridreto de sódio como agente redutor e obtenção do subproduto **112**.

Como o composto **137** já é conhecido, vale a pena fazer uma comparação entre as rotas sintéticas utilizadas para a obtenção do mesmo. O grupo dos Professores de Meijere e Brandi sintetizou esse composto em duas etapas, através da reação de cicloadição do 2-cloro-2-ciclopropilidenoacetato **144** com a nitrona **145** para a obtenção da isoxazolidina **146**, que após rearranjo térmico formou **137** (Esquema 58).⁵⁵ A síntese realizada neste trabalho também foi feita em duas etapas, a partir da enaminona **75**, pela reação da mesma com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum **79a** para obtenção do biciclo indolizidínico **84**, que após redução e descarboxilação levou à formação de **137** (Esquema 59). Apesar de serem rotas bastante diferentes e ambas com procedimentos relativamente brandos, o rendimento global da nossa síntese foi 27% superior ao rendimento global da síntese realizada no grupo de Meijere e Brandi.

Com a metodologia ajustada, essa reação de redução foi expandida para os outros biciclos **110**, **111** e **112**, porém todos levaram à formação de misturas complexas de difícil purificação.



Esquema 58. Rota sintética para obtenção de **137** desenvolvida por de Meijere e Brandi.



Esquema 59. Rota sintética para obtenção de **137** desenvolvida pelo nosso grupo.

76. Zorn, C.; Goti, A.; Brandi, A.; Johnsen, K.; Kozhushkov, S. I.; Meijere, A. *Chem. Comm.* **1998**, *8*, 903.

3.5. Estudo eletroquímico e computacional das indolizidinonas

Com os resultados obtidos nas reações de redução investigadas, pode ser observado que existe uma certa complexidade, não sendo possível fazer uma previsão de qual porção da molécula poderá ser reduzida, uma vez que mesmo com a utilização de métodos bem estabelecidos na literatura, esses compostos não apresentaram um comportamento linear. Dessa forma, para tentar compreender melhor o comportamento desses compostos frente a reações de redução, foi realizado um estudo eletroquímico e computacional de alguns desses compostos aqui sintetizadas (**84**, **110**, **111** e **112**), na tentativa de associar os potenciais de oxidação e redução observados com possíveis porções redutíveis desses compostos, através da análise dos orbitais moleculares de fronteira.

3.5.1. Voltametria cíclica e de pulso diferencial

Voltametria é uma técnica eletroanalítica que consiste na obtenção de informações do analito, por meio da eletrólise do mesmo na superfície de um eletrodo de maneira que não há desgaste da amostra. Sendo assim, voltametria é uma técnica não destrutiva.

As referidas informações são indicadas nos voltamogramas, que são curvas de corrente (I) em função do potencial aplicado (E) sobre o eletrodo. Nos voltamogramas podem ser observadas ondas ou sinais anódicos, associadas a oxidações das espécies eletroativas, e/ou catódicos, e também associados a reduções das espécies eletroativas.

A voltametria é classificada conforme o modo que se obtém a corrente, ou seja, a depender de como é feita a leitura da corrente em função do potencial. Voltametria cíclica (VC) e de pulso diferencial (VPD) são dois dos tipos de voltametria. A principal diferença entre as duas técnicas é que, às mesmas velocidades de varredura, ou seja, lendo-se a mesma diferença de potencial num dado tempo, um voltamograma cíclico é obtido mais rapidamente que um voltamograma de pulso diferencial, se ambos são registrados na mesma faixa de potencial.

Na VPD a leitura não é contínua, ou seja, em intervalos regulares de tempo, há variação de potencial, e essa variação é denominada pulso. Esses pulsos aplicados são o que tornam as obtenções dos voltamogramas de pulso mais lentas. No entanto, devido a esses pulsos, alguns processos, não detectáveis na voltametria cíclica, podem ser observados na de pulso diferencial.⁷⁷ Deste modo, por ser uma técnica mais sensível, foi a empregada no estudo do comportamento eletroquímico dos compostos aqui investigados.

77. Bard, A. J.; Faulkner, L. R. *Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications*, 2^a ed., John Wiley & Sons: Department of Chemistry and Biochemistry University of Texas at Austin. 2001.

Os compostos selecionados para estudos eletroquímicos foram os bicíclios **84**, **110**, **111** e **112**, e os voltamogramas de pulso diferencial obtidos, antes e após eletrólise com potencial controlado e carga aplicada para processo envolvendo apenas um elétron, estão apresentados nas Figuras de 36 a 39. Para complementar os resultados obtidos nos voltamogramas, estudos teóricos para análise dos orbitais moleculares foram realizados.

3.5.2. Estudo Computacional

Os cálculos de energia e estrutura eletrônica foram feitos com o método do funcional densidade no nível B3LYP e conjunto de funções de base 6-31G(d,p), utilizando o pacote Gaussian.⁷⁸ As estruturas foram inicialmente otimizadas com o método *ab initio* HF/6-31G e em seguida otimizadas com método B3LYP/6-31G(d,p). A visualização dos orbitais de fronteira foi produzida com o software GaussView. As figuras descrevendo a densidade de probabilidade eletrônica dos orbitais moleculares gerados, bem como a energia (eV) de cada um deles estão apresentadas nas Tabelas 16 e 17.

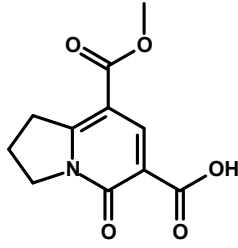
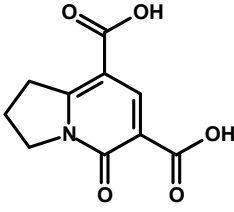
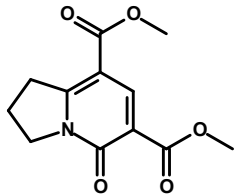
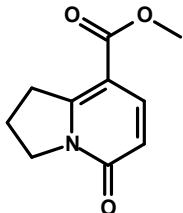
3.5.3. Análise dos dados eletroquímicos e dos orbitais moleculares de fronteira

Na Tabela 15 estão apresentados os potenciais de oxidação e redução observados para os compostos, quando os voltamogramas dos compostos **84** e **110** são comparados, podem ser observadas algumas semelhanças nos valores de potenciais de redução, sendo comum um pico em aproximadamente -1,50 V. Esse sinal pode ser atribuído à ionização desses compostos entre o carbono e nitrogênios cabeças de ponte, uma vez que a energia do LUMO são próximas, -1,7478 eV e -1,8174 eV para **84** e **110** respectivamente, e as figuras desses orbitais mostram claramente a região mais provável de ser reduzida. O segundo sinal de redução em -2,17 e -1,73 eV podem ser atribuídos à redução da carbonila do éster em **84** e carbonila de ácido em **110**, respectivamente, onde o orbital envolvido seria o LUMO+1.

Para os compostos **111** e **112**, o primeiro pico de redução no voltamograma também é comum e aparecem em -0,77 e -0,83 V, respectivamente. Ao observar o formato do LUMO e os valores de energias dos mesmos, essa atribuição pode ser feita para a redução da carbonila da porção éster desses compostos. A atribuição do segundo pico em -1,75 V para o composto **111** é relativamente difícil pois ao observar a figura do seu LUMO+1 não existe apenas uma região de maior probabilidade. Já para o composto **112**, o segundo pico de ionização, em -2,33 V, pode ser atribuído à redução da carbonila da posição α ao nitrogênio.

78. Gaussian 03, Revision B.4, M. J. Frisch, et. al., Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

Tabela 15. Potenciais de oxidação e redução observados nos voltamogramas de pulso diferencial dos compostos **84**, **110**, **111** e **112**.

Composto	Potenciais de Redução (V)	Potenciais de oxidação (V)
 84	-1,55 V -2,2 V	2,04 V 2,43 V
 110	-1,51 V -1,73 V	2,14 V
 111	-0,74 V -1,75 V	1,95 V
 112	-0,82 V -2,14 V -2,33 V	1,75 V 1,98 V 2,16 V

Nessa etapa do trabalho foi possível fazer as correlações possíveis entre dados eletroquímicos e de orbitais moleculares dos compostos **84**, **110**, **111** e **112**, porém esses resultados não se correlacionam diretamente com os resultados obtidos nas reações de redução, que parecem ser mais complexos. A redução química, e a porção da molécula que é transformada, parecem ser dependentes das condições experimentais empregadas, tais como natureza e quantidade de redutor e co-promotor inorgânico.

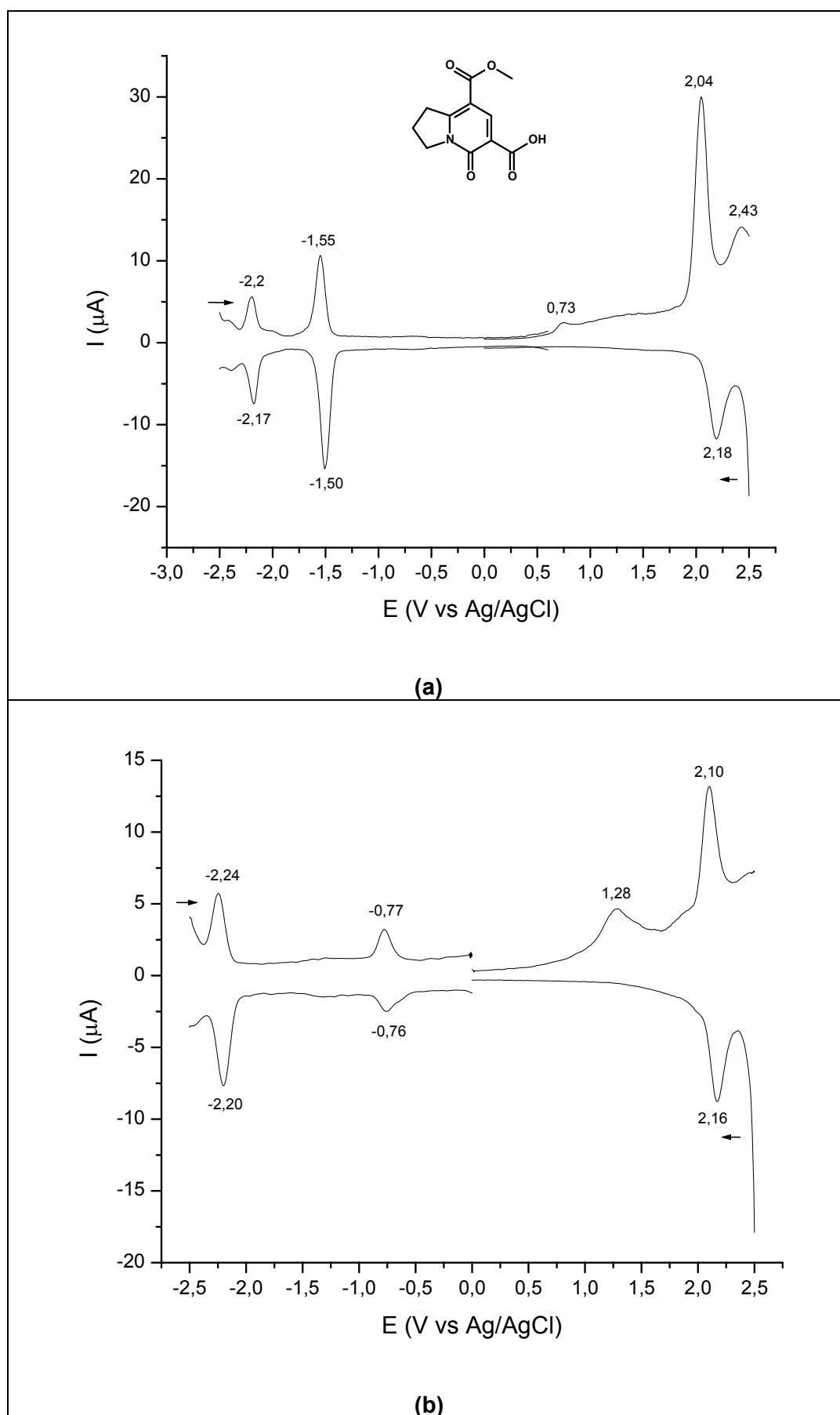


Figura 36. Voltamogramas de pulso diferencial do composto **84**. (a) antes da eletrólise; (b) após eletrólise com $E = -2,4\text{V}$ e $Q = 3,37\text{C}$.

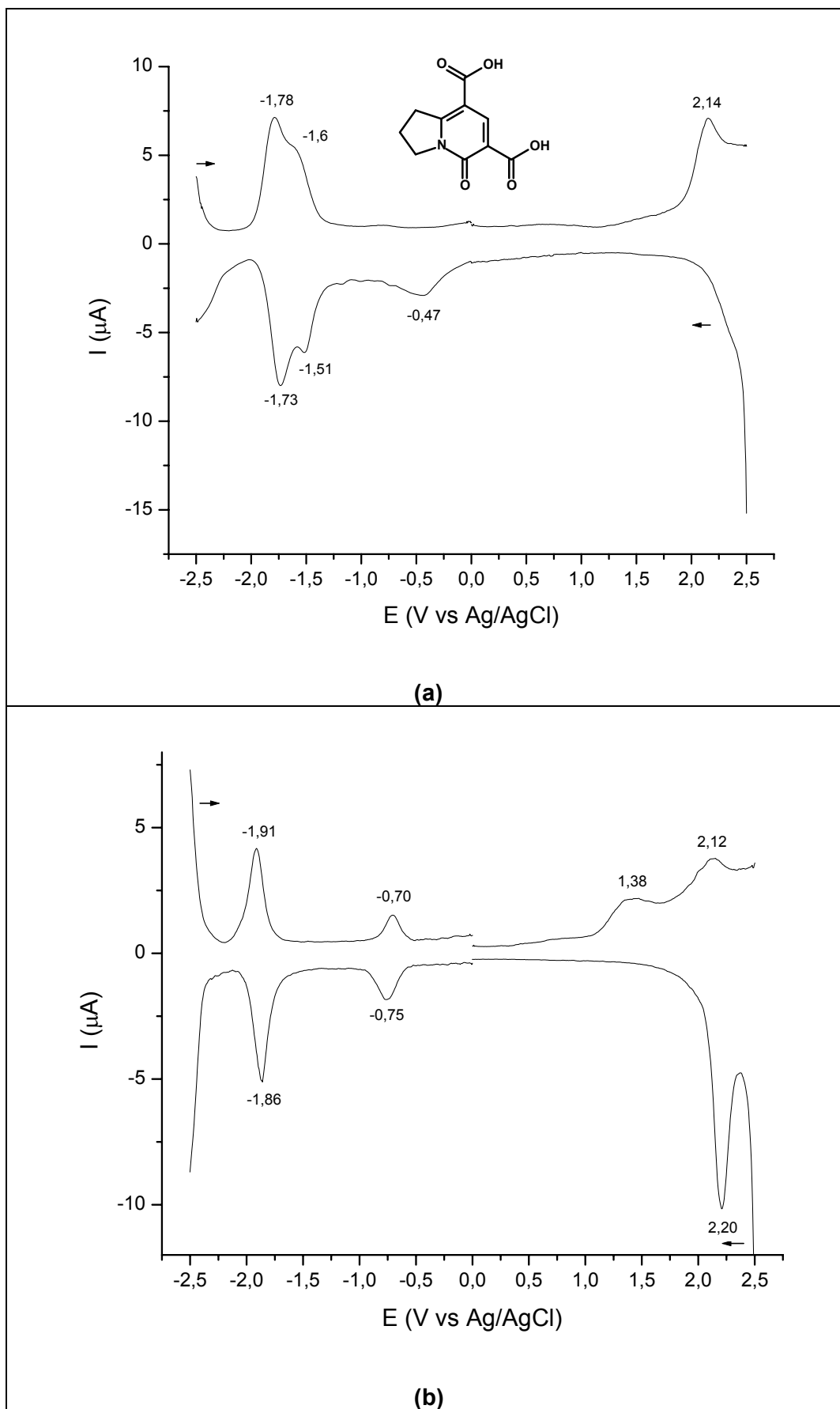


Figura 37. Voltamogramas de pulso diferencial do composto **110**. (a) antes da eletrólise; (b) após eletrólise com $E = -2,4$ V e $Q = 3,37$ C.

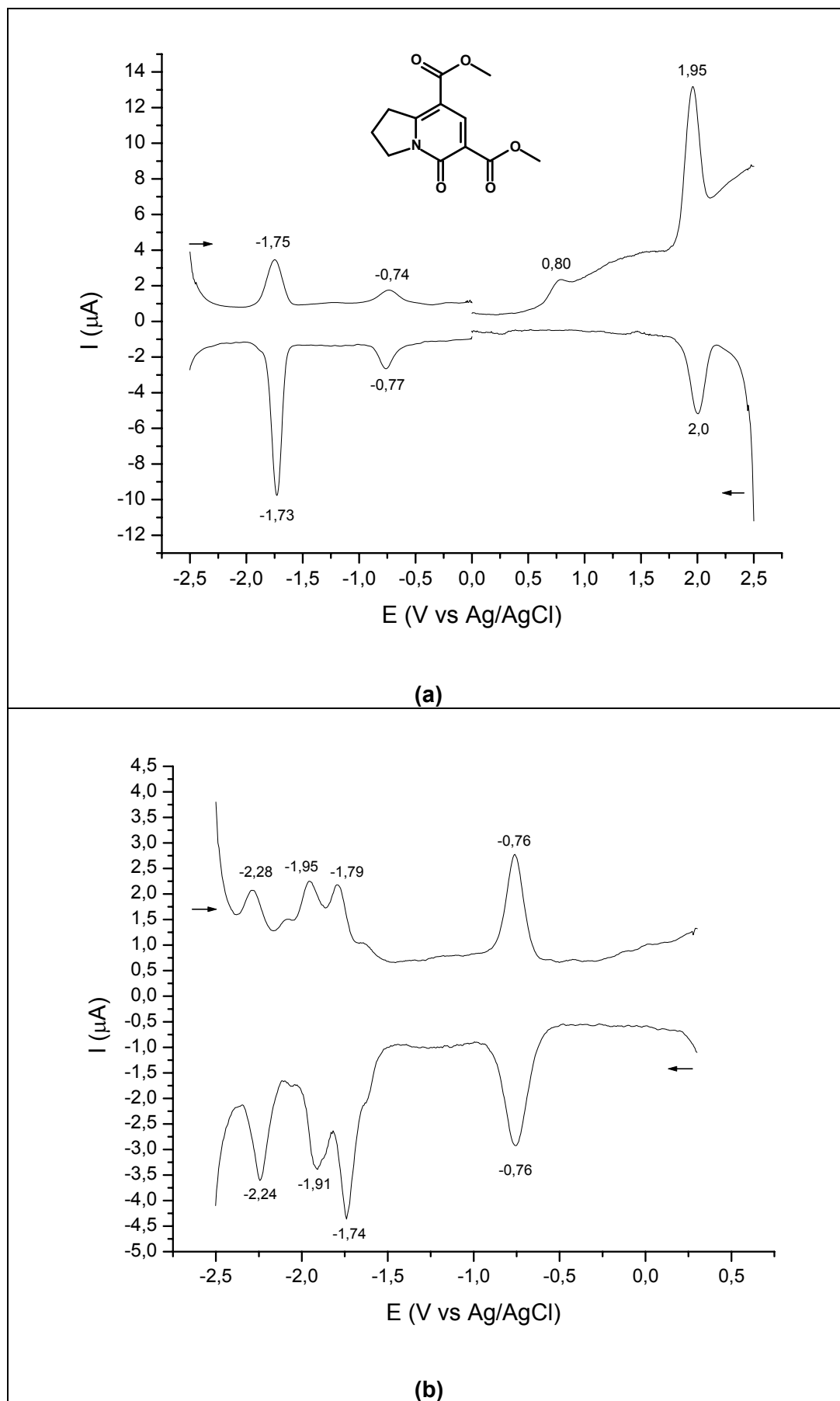


Figura 38. Voltamogramas de pulso diferencial do composto **111**. (a) antes da eletrólise; (b) após eletrólise com $E = -2,0$ V e $Q = 4,38$ C.

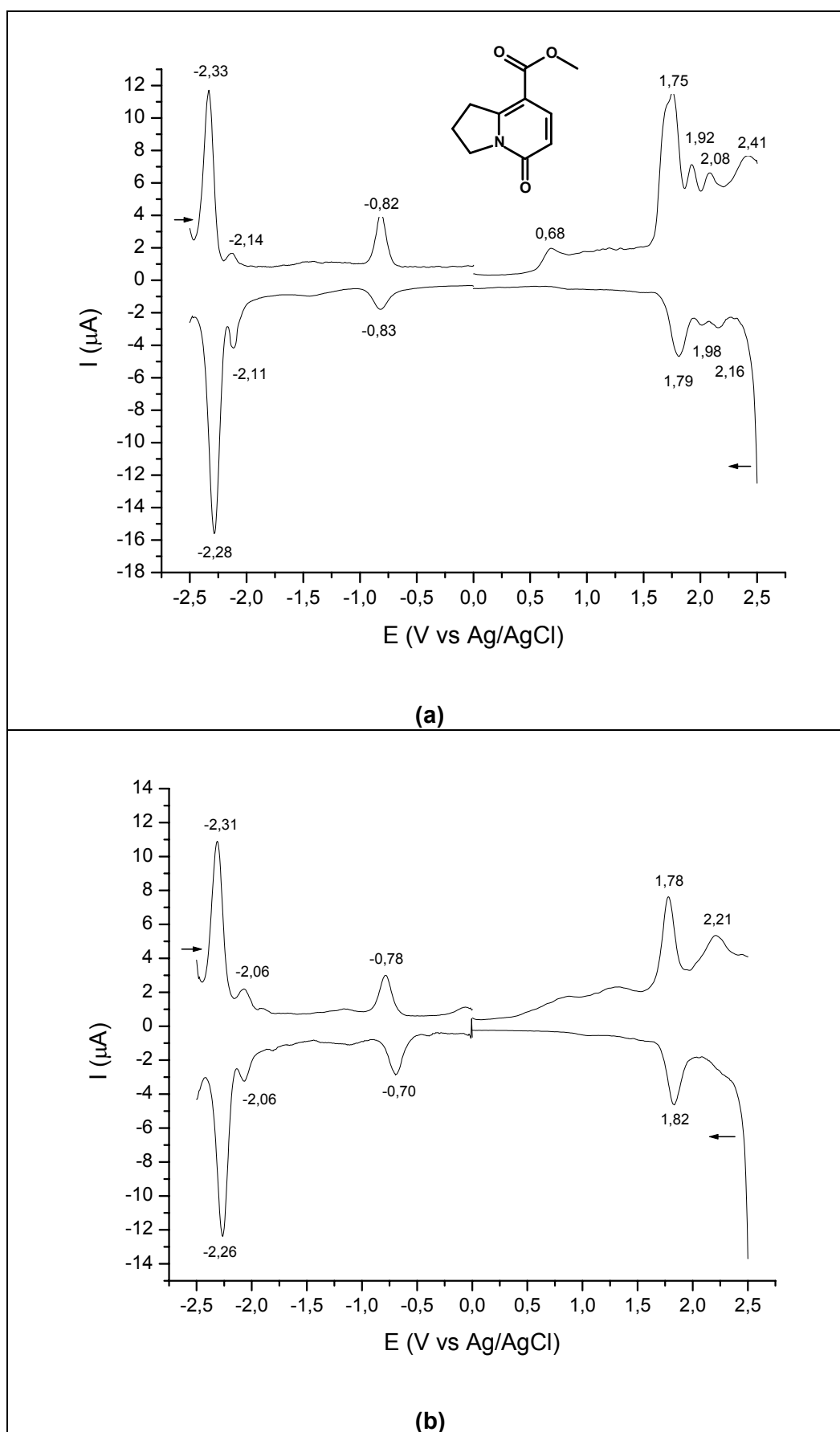


Figura 39. Voltamogramas de pulso diferencial do composto **112**. (a) antes da eletrólise; (b) após eletrólise com $E = -2,5$ V e $Q = 4,65$ C.

Tabela 16. Densidades eletrônicas e energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO dos compostos **84** e **110**.

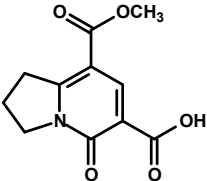
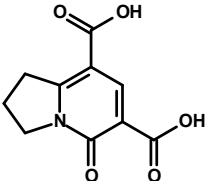
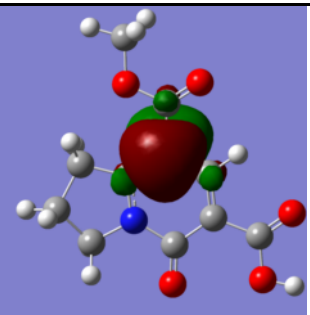
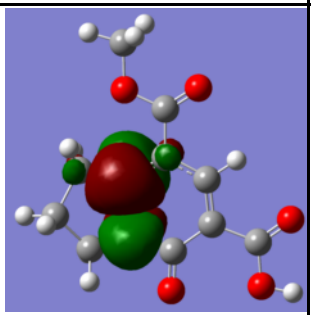
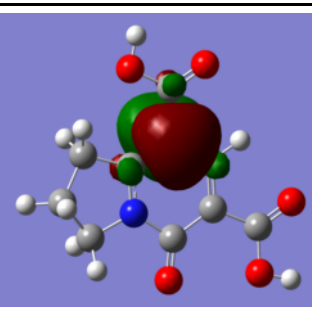
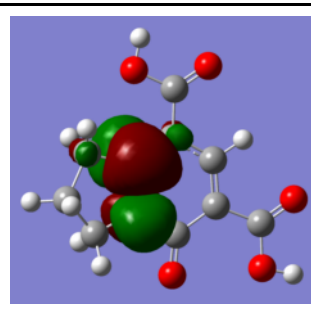
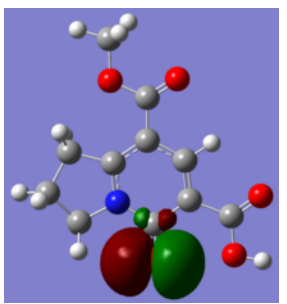
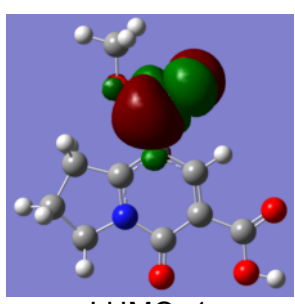
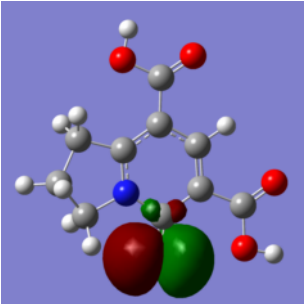
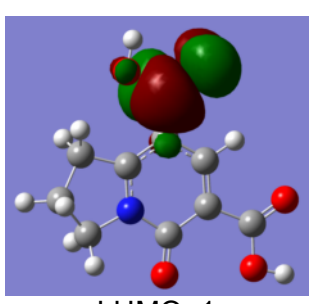
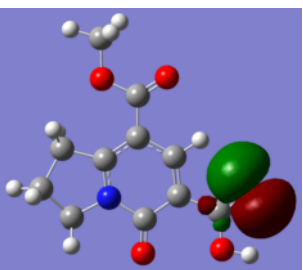
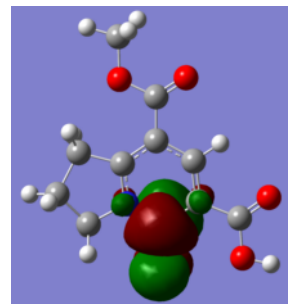
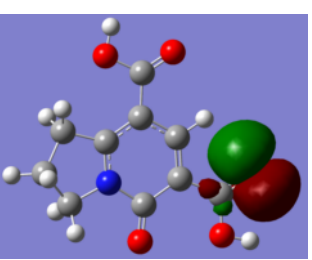
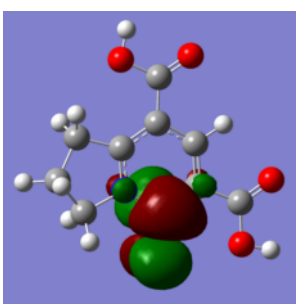
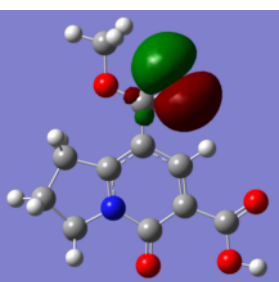
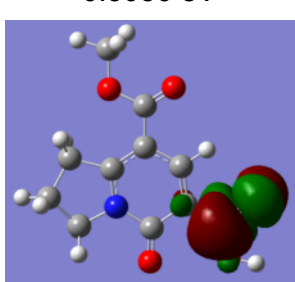
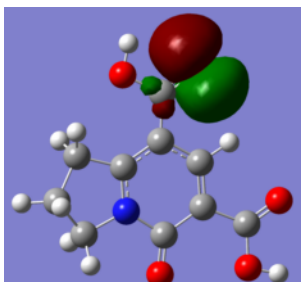
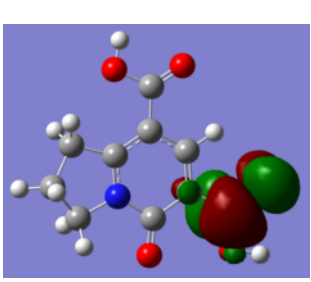
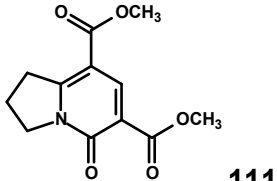
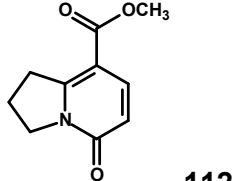
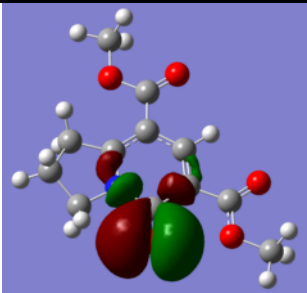
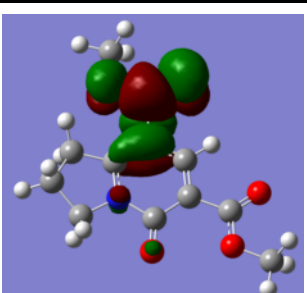
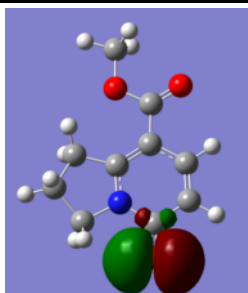
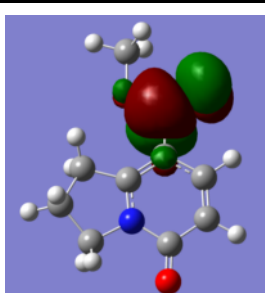
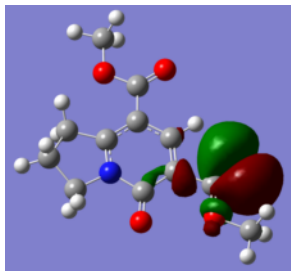
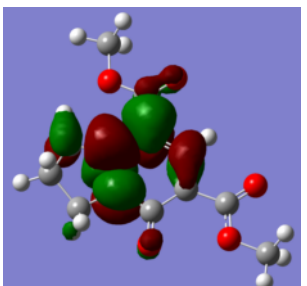
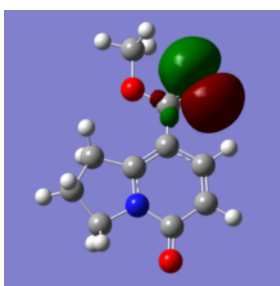
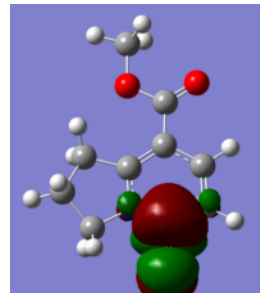
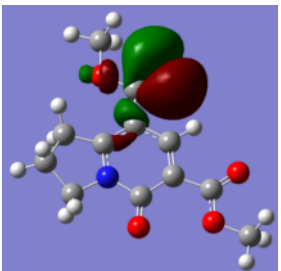
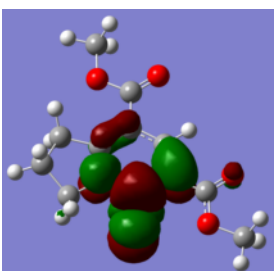
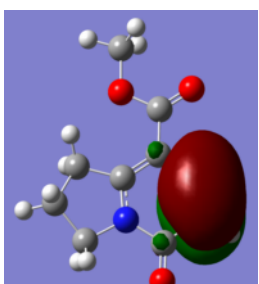
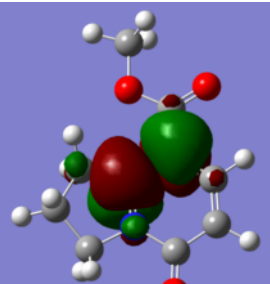
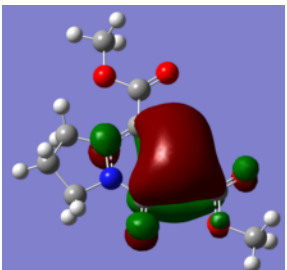
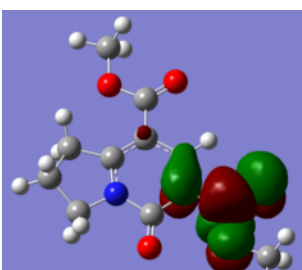
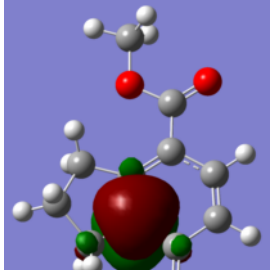
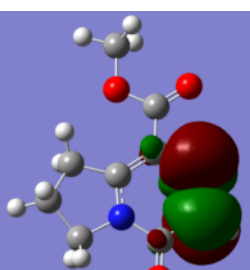
 84 Orbital Energia (eV)		 110 Orbital Energia (eV)	
			
HOMO -6.2951 eV	LUMO -1.7478 eV	HOMO -6.3878 eV	LUMO -1.8174 eV
			
HOMO-1 -7.0543 eV	LUMO+1 -1.0231 eV	HOMO-1 -7.1315 eV	LUMO+1 -1.1339 eV
			
HOMO-2 -7.3337 eV	LUMO+2 0.5056 eV	HOMO-2 -7.3922 eV	LUMO+2 0.4394 eV
			
HOMO-3 -7.6905 eV	LUMO+3 1.9271 eV	HOMO-3 -7.7971 eV	LUMO+3 1.8234 eV

Tabela 17. Densidades eletrônicas e energia dos orbitais moleculares HOMO e LUMO dos compostos **111** e **112**.

 111 Orbital Energia (eV)		 112 Orbital Energia (eV)	
 HOMO -6.2148 eV	 LUMO -1.6495 eV	 HOMO -5.9862 eV	 LUMO -1.1143 eV
 HOMO-1 -6.9557 eV	 LUMO+1 -0.9581 eV	 HOMO-1 -6.8415 eV	 LUMO+1 -0.7526 eV
 HOMO-2 -7.2338 eV	 LUMO+2 0.5788 eV	 HOMO-2 -7.5370 eV	 LUMO+2 1.6280 eV
 HOMO-3 -7.6341 eV	 LUMO+3 1.9725 eV	 HOMO-3 -7.9620 eV	 LUMO+3 2.1072 eV

4. CONCLUSÕES

A reatividade de bicíclis 2-piridonas foi investigada frente a diferentes condições. Assim, neste trabalho foi ampliado o escopo da reatividade de enaminonas com derivados alcóximetilênicos do ácido de Meldrum, através da síntese e estudo da reatividade de novas enaminonas cíclicas e acíclicas, e através do estudo comparativo de reatividade entre os derivados etóxi e metóximetilênicos do ácido de Meldrum. Com a ampliação do escopo da reatividade de enaminonas cíclicas com derivado metóximetilênico do ácido de Meldeum, dois novos bicíclis foram obtidos, **91** e **97**. E o estudo de reatividade de enaminonas cíclicas com DMAD levou à formação de outros dois compostos inéditos, **102** e **103** (Figura 40).

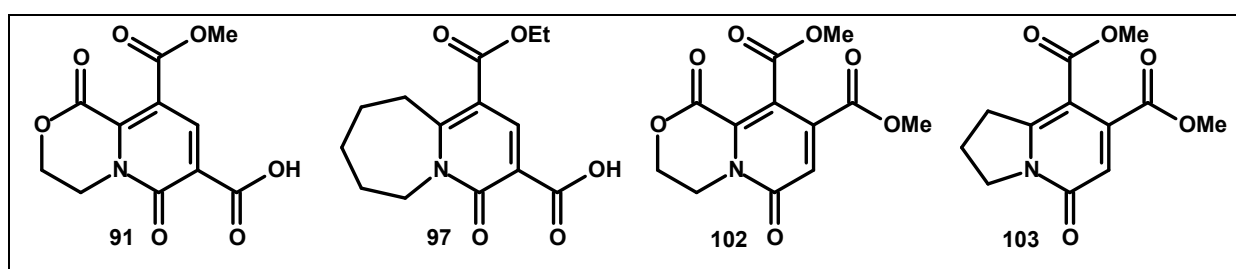


Figura 40. Compostos inéditos obtidos da reação de enaminonas cíclicas com derivado metóximetilênico do ácido de Meldrum e DMAD.

O estudo de redução desses compostos foi de grande importância, uma vez que o produto reduzido **137** é um intermediário avançado para a síntese dos alcalóides Taxiromina e/ou Epitaxiromina (Figura 41).

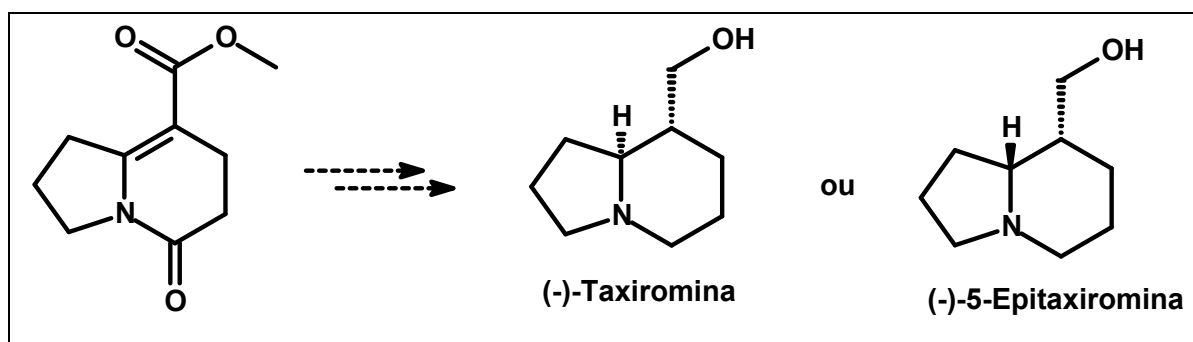


Figura 41. Alvos sintéticos que podem ser alcançados a partir do composto **137**.

O estudo de modificações estruturais em compostos 2-piridona bicíclicos levou à formação de diversos núcleos inéditos (com exceção do composto **112** e **137**) com diferentes funcionalidades, que podem ser bastante úteis em estudos futuros para a síntese total de alcalóides e seus análogos não naturais. Foi possível também, uma melhor compreensão da reatividade de bicíclis 2-piridonas, uma vez que as transformações foram realizadas de forma seletiva nos substituintes reativos desse núcleo (Figura 42).

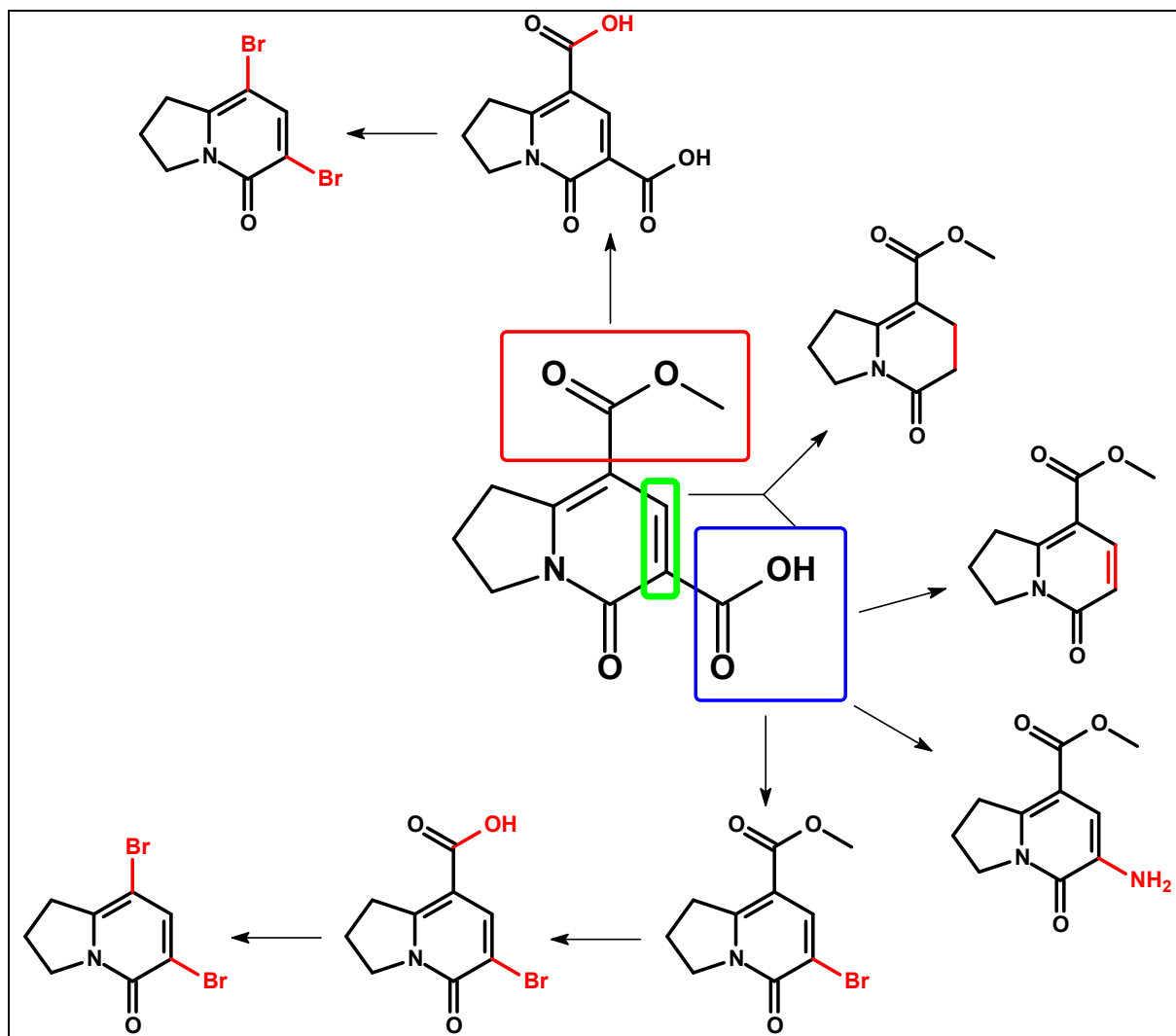


Figura 42. Transformações seletivas dos substituintes reativos do núcleo 2-piridona.

Na Figura 42 estão apresentados todos os compostos inéditos obtidos nesse trabalho, em uma ou duas etapas de síntese, a partir do biciclo proveniente da reação da enaminona com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum. É importante ainda que a reação de Curtius, Hunsdiecker e os estudos da reação de redução, utilizando boroidreto de sódio e cloreto de estanho, são estudos inéditos para essa classe de compostos

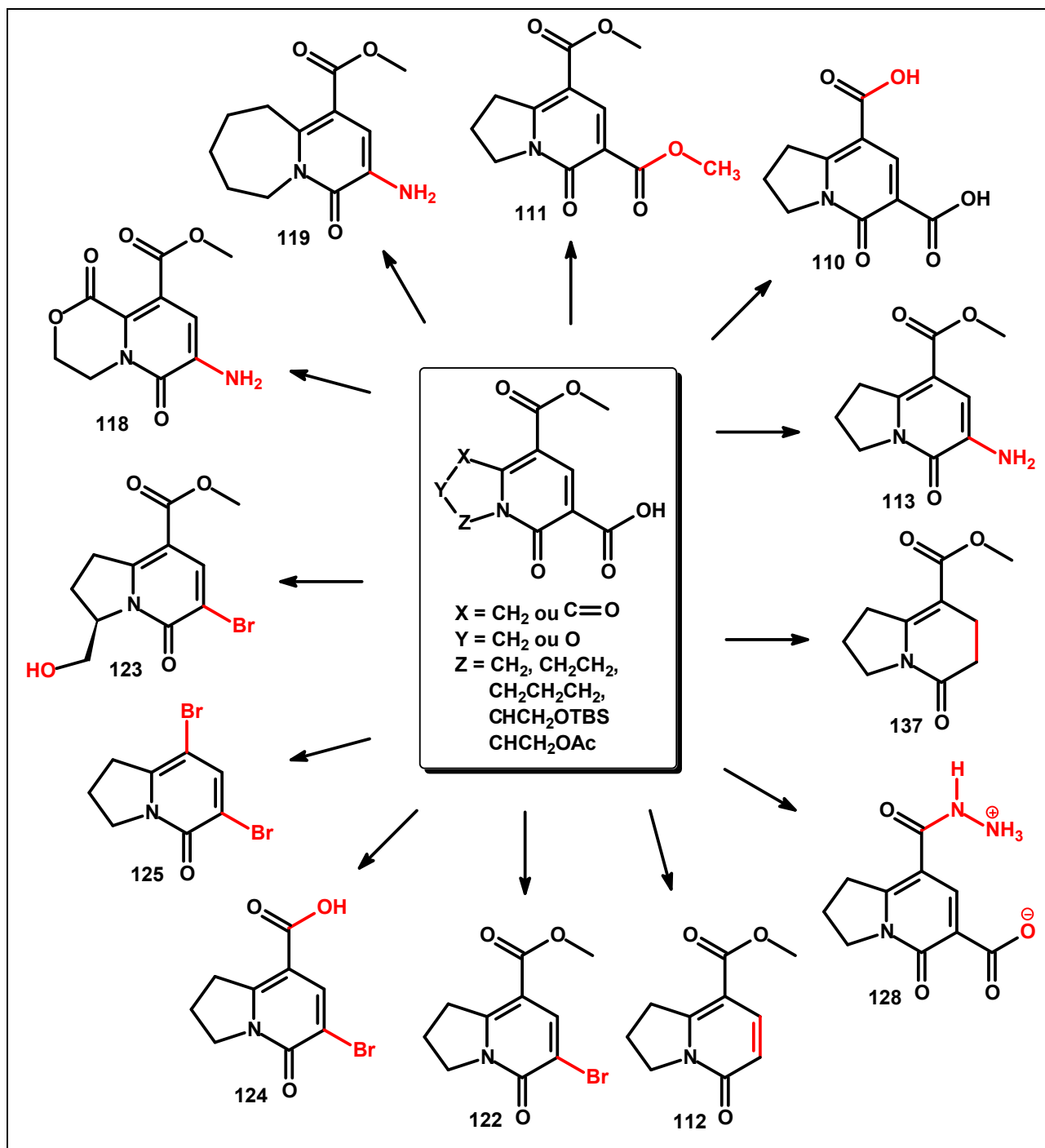


Figura 43. Compostos obtidos a partir dos bicíclis 2-piridonas.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Materiais e métodos

5.1.1. Reagentes e solventes

As reações realizadas em condições anidras foram conduzidas sob atmosfera de nitrogênio ou argônio (ultra-puros, 99,9%), com vidraria previamente seca em estufa a 120°C por 12 horas, no mínimo. Os solventes anidros foram preparados sob uma atmosfera de nitrogênio e transferidos através de seringas e agulhas previamente secas em estufa. Éter dietílico, tolueno e THF foram tratados com sódio metálico e benzofenona como indicador e destilados imediatamente antes do uso. Metanol foi tratado com magnésio metálico e iodo (I_2) e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano, trietilamina e acetonitrila foram tratados com CaH_2 e destilado imediatamente antes do uso.⁷⁹

5.1.2. Métodos cromatográficos

As colunas cromatográficas (CC) foram realizadas utilizando-se gel de sílica Merck (70-230 mesh) e os eluentes ajustados de acordo com a amostra. As análises de cromatografia de camada delgada (CCD) foram feitas em placas de gel de sílica 60F₂₅₄/0,2 mm suportada em alumínio Merck. Os métodos de revelação utilizados em procedimentos de CCD foram os de irradiação com luz UV (254 e 366 nm) e/ou exposição a vapores de iodo.

5.1.3. Métodos espectrométricos

Os espectros de RMN de 1H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz), DEPT (75MHz) e RMN bidimensional (HMBC e HMQC) foram adquiridos num aparelho VARIAN GEMINI 300 e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. Na aquisição destes espectros foram utilizados $CDCl_3$, $DMSO-D_6$ ou $(CD_3)_2CO$ e D_2O . Tetrametilsilano (TMS) ou o sinal do solvente deuterado foram as referências internas utilizadas. Os espectros são tabulados, na ordem número de núcleos, multiplicidade e a constante de acoplamento (J) em Hz. Em alguns casos os espectros foram adquiridos em um equipamento Varian INOVA 500.

79. Perrim, D. D., Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª ed., Pergamon Press: 1988.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram registrados no aparelho FT-IR BOMEM MB 100, ou no equipamento Shimadzu IRAffinity1, com as frequências de absorção expressas em cm^{-1} , as análises foram feitas em pastilhas de KBr ou em filme, com a utilização de janelas de NaCl.

Os espectros de massas (EM) foram adquiridos em um equipamento Shimadzu, modelo LCMS 2010, operando no modo APCI (ionização química à pressão atmosférica). Os dados obtidos expressos em unidades de massa/carga – m/z . O volume de injeção foi de 20 μL , a fase móvel foi acetonitrila, sendo que dois tipos de ionização foram utilizados: modo positivo: $M + 1$ ou modo negativo: $M - 1$.

5.1.4. Medidas de Ponto de Fusão e Rotação Óptica

Os pontos de fusão (PF) foram medidos em aparelho de placa MICROQUÍMICA MQAPF 301, e não foram corrigidos, ou em um Fisaton 430, em capilares. Os ângulos do desvio da luz plano polarizada (α) foram observados em aparelho PerkinElmer, modelo 3434, equipado com lâmpada de sódio (589 nm), sendo reportados como $[\alpha]_D$ (c (g/100 ml); solvente), 20°C.

5.1.5. Análises cristalográficas e computacionais

As análises de raios-X foram realizadas no laboratório de cristalografia do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás, sob supervisão do Professor Dr. José Ricardo Sabino. Os dados de difração de raios-X composto **85c** foram coletados em um difratômetro CAD4, utilizando radiação monocromática $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54180 \text{ \AA}$), à temperatura ambiente. Os dados do composto **122** foram coletados em um difratômetro KappaCCD, utilizando radiação $\text{MoK}\alpha$, à temperatura de nitrogênio vaporizado, 100K. Os dados foram corrigidos por efeitos de polarização, Lorentz e absorção. As soluções das estruturas foram obtidas pelo método de Patterson do átomo pesado, e os átomos leves foram localizados com técnicas de Transformada de Fourier. Os dados cristalográficos e parâmetros de refinamento das estruturas dos compostos **85c** e **122** estão apresentados no Anexo 2.

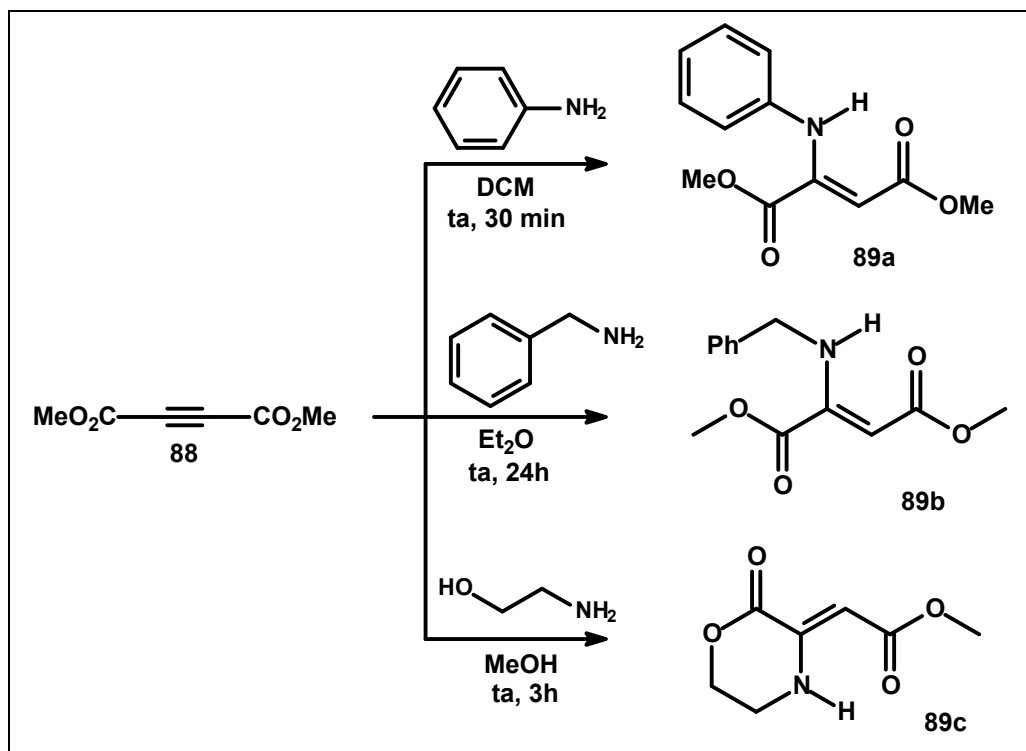
Os cálculos de energia e estrutura eletrônica também foram realizados pelo Prof. Dr. José Ricardo Sabino e foram feitos com o método do funcional densidade no nível B3LYP e conjunto de funções de base 6-31G(d,p), utilizando o pacote Gaussian.⁷⁸ As estruturas foram inicialmente otimizadas com o método *ab initio* HF/6-31G e em seguida otimizadas com método B3LYP/6-31G(d,p). A visualização dos orbitais de fronteira foi produzida com o software GaussView.

5.1.6. Estudo eletroquímico

Em medidas voltamétricas são usados três eletrodos: (i) o de trabalho, em cuja superfície ocorrem processos redox envolvendo os constituintes do analito; (ii) o de referência, cujo potencial é mantido, à medida que o potencial aplicado sobre o eletrodo de trabalho varia; (iii) e o eletrodo auxiliar, o qual, sendo um material condutor, possibilita que o fluxo da carga ao longo do tempo seja apenas entre este eletrodo e o de trabalho. Isto contribui para que o potencial do eletrodo de referência se mantenha constante, o que evita a ocorrência de processos com os constituintes do eletrodo de referência.

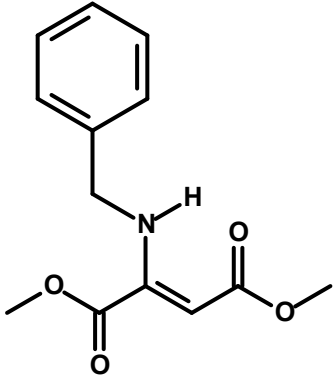
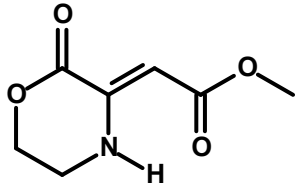
As medidas eletroquímicas e a eletrólise a potencial controlado foram realizadas utilizando-se o potenciostato/galvanostato 273A da EG&G PAR acoplado a um microcomputador compatível, sob supervisão da Professora Zenis Novais da Rocha. Foi empregada uma célula com três eletrodos: carbono vítreo, prata/cloreto de prata e fio de platina como eletrodos de trabalho, referência e auxiliar, respectivamente. Para a eletrólise a potencial controlado foi utilizada uma rede de platina como eletrodo de trabalho. Além disso, as medidas foram realizadas à velocidade de varredura de 100 mV/s, na faixa de -2,5 a 2,5 V, sob atmosfera de argônio, em soluções de acetonitrila previamente tratada e usando como eletrólito suporte tetrafluorborato de tetrabutilamônio, cuja concentração na referida solução foi de 0,1 mol/L. O tratamento da acetonitrila foi feito com refluxo desse solvente por 4 horas em contato com peneira molecular, seguido de destilação.

5.2. Sínteses

5.2.1. Síntese das enaminonas derivadas do DMAD²⁴⁻²⁶

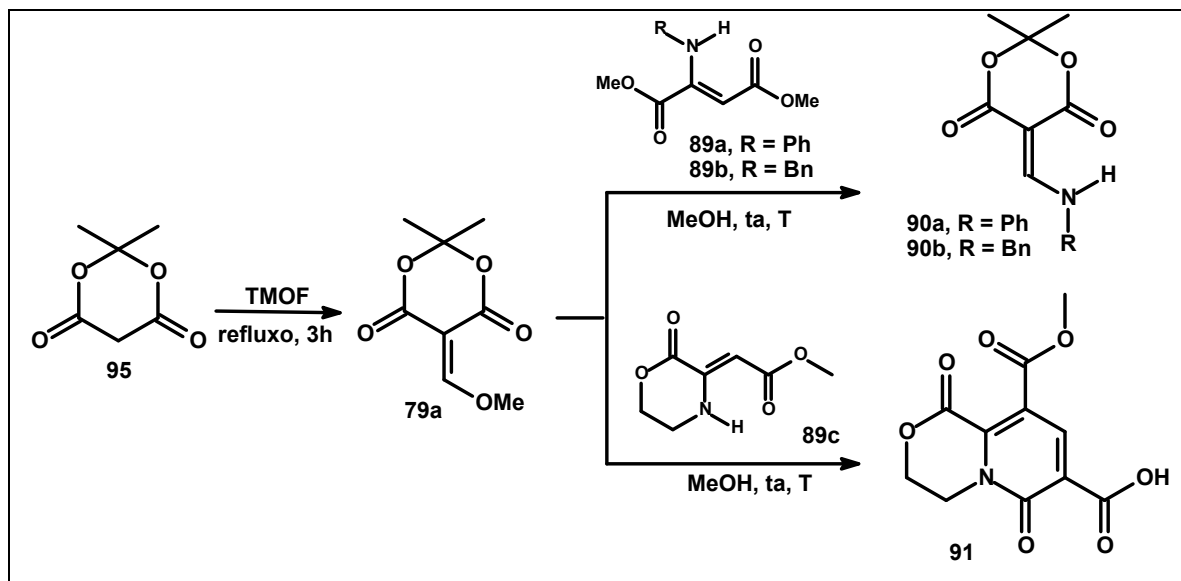
Uma solução da amina no solvente adequado foi preparada e a essa solução, sob agitação constante, foi adicionado o DMAD, gota a gota via seringa. A solução resultante foi deixada à temperatura ambiente por um tempo T, especificado abaixo para cada enaminona, até observação do consumo da amina (via CCD). Após esse período o solvente foi evaporado e o resíduo tratado de acordo com a necessidade para cada produto.

<p>89a</p>	<p><u>Condições:</u> Anilina: 10,5 mmol (1,143g; d = 1,087g/mL); DMAD: 10,5 mmol; (1,513 g); 10 mL DCM; T = 30 min. Purificação por destilação a vácuo (125-130°C, 7,5 mmHg).</p> <p>89a: óleo amarelo, 75% de rendimento.</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ 3,74 (3H, s); 3,69 (3H, s); 5,40 (1H, s); 6,90 (2H, m); 7,08 (1H, tt, J = 7,3, 1,2 e 1,2 Hz); 7,27 (2H, m).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 51,0 (CH₃); 52,6 (CH₃); 93,4 (CH); 120,5 (CH); 124,1 (CH); 128,9 (CH); 140,1 (C); 147,8 (C); 164,6 (C); 169,7 (C).</p>
-------------------	---

 <p>89b</p>	<p><u>Condições:</u> Benzilamina: 32,5mmol (3,482g; d = 0.981 g/mL); DMAD: 32,5 mmol; (4,624 g; d = 1,156 g/mL); 60 mL Et₂O; T = 24h. Purificação por destilação a vácuo (160 - 170°C, 7,5 mmHg).</p> <p>89b: óleo laranja, 80% de rendimento</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ 3,68 (3H, s); 3,77 (3H, s); 4,57 (2H, d, J = 6,3 Hz); 5,19 (1H, s); 7,30 (5H, m); 8,41 (1H, sl).</p> <p>RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 48,4 (CH₂); 50,7 (CH₃); 52,5 (CH₃); 87,9 (CH); 127,2 (CH); 127, 3 (CH); 128, 6 (CH); 138,6 (C); 151,1 (C); 163,9 (C); 170,3 (C).</p>
 <p>89c</p>	<p><u>Condições:</u> Etanolamina: 16 mmol (0,977g; d = 1,08 g/mL); DMAD: 16 mmol (2,273g, d = 1,156 g/mL); 48 mL MeOH seco, atmosfera de argônio; T = 3h. Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila de 15-30%).</p> <p>89c: sólido branco, 70% de rendimento.</p> <p>PF: 79-80°C.</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ 3,51 (2H, m); 3,65 (3H, s); 4,50 (2H, m); 5,62 (1H, s); 8,35 (1H, sl). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 38,5 (CH₂); 50,9 (CH₃); 67,3 (CH₂); 90,1 (CH); 144,4 (C); 160,2 (C); 170,3 (C).</p>

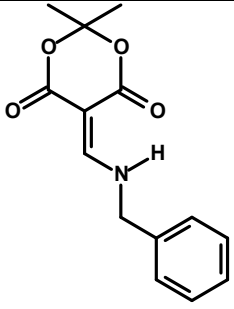
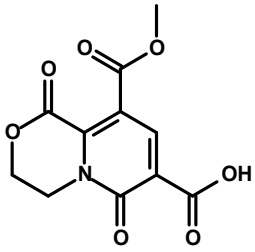
5.2.2. Reações de enaminonas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum

- Enaminonas derivadas do DMAD

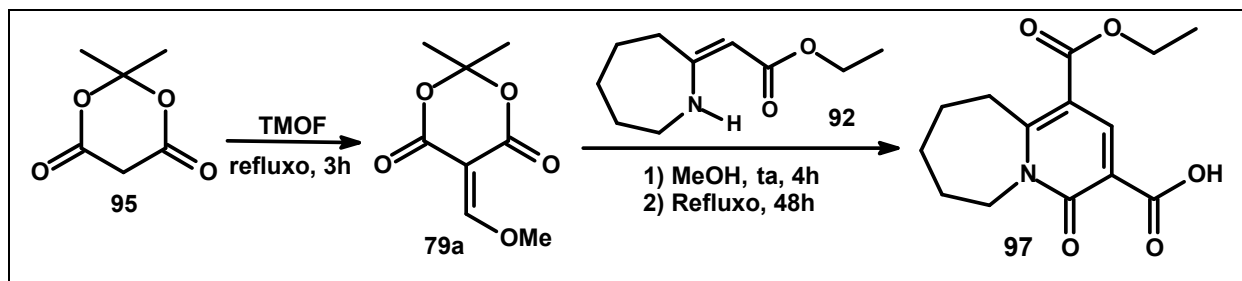


Em um balão previamente seco foram adicionados o ácido de Meldrum **95** (1,4 mmol; 0,21 g) e o ortoformiato de trimetila (TMOF, 18,2 mmol; 1,94 g; $d = 0,97 \text{ g/mL}$). A mistura resultante foi refluxada por 3 horas, e após esse período o excesso de TMOF foi removido sob vácuo. O sólido amarelo obtido foi ressolubilizado em 4 mL de metanol anidro e adicionado, via seringa, sobre uma solução da enaminona (1,4 mmol) em 2 mL de metanol. Essa adição é feita sob agitação constante e atmosfera de nitrogênio. Imediatamente após início da adição, a solução adquire coloração avermelhada. Após o tempo T, especificado para cada caso, ocorre formação de precipitado, que é separado do sobrenadante e triturado em metanol para fornecer os produtos **90a e 90b**. O composto **91** é obtido após purificação em coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 20%)

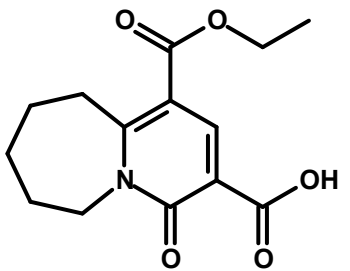
<p>90a</p>	<p>T = 23 horas.</p> <p>90a: Sólido amarelo, 51% de rendimento.</p> <p>PF: 148-149°C.</p> <p>RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,76 (6H, s); 7,28 (3H, m); 7,44 (2H, m); 8,65 (1H, d, $J = 14 \text{ Hz}$); 11,25 (1H, d, $J = 15 \text{ Hz}$)</p>
-------------------	---

 <p style="text-align: right;">90b</p>	<p>T = 70 horas.</p> <p>90b: Sólido amarelo, 57% de rendimento.</p> <p>PF: 152-154°C.</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,72 (6H, s); 4,60 (2H, d, J = 6 Hz); 7,26 (3H, m); 7,38 (2H, m); 8,20 (1H, d, J = 14,7 Hz).</p>
 <p style="text-align: right;">91</p>	<p>T = 2 horas.</p> <p>91: Sólido branco, 65% de rendimento</p> <p>PF: 185-187°C.</p> <p>RMN de ¹H ((CD₃)₂CO) δ 4,59 (2H, dd, J = 3,9 e 5,1 Hz); 4,96 (2H, dd, J = 3,9 e 5,1 Hz); 3,83 (3H, s); 8,46 (1H, s). RMN de ¹³C [(CD₃)₂CO] δ 41,9 (CH₂); 53,4 (CH₃); 66,5 (CH₂); 119,8 (C); 121,3 (C); 137,2 (C); 143,7 (CH); 157,3 (C); 162,7 (C); 163,4 (C); 165,7 (C).</p> <p>EM, m/z (%), modo negativo: 267 (M⁻, 100%); 256 (24%); 194 (8%); 307 (M⁻ + CH₃CN, 14%).</p>

- Enaminona cíclica de 7 membros

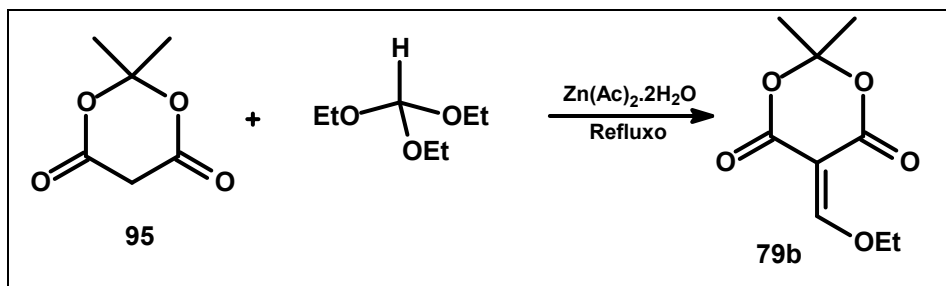


Em um balão previamente seco foram adicionados o ácido de Meldrum (1,68 mmol; 0,265 g) e o ortoformiato de trimetila (TMOF, 21,84 mmol; 2,317g; d = 0,97 g/mL). A mistura resultante foi refluxada por 3 horas, e após esse período o excesso de TMOF foi removido sob vácuo. O sólido amarelo obtido foi ressolubilizado em 5mL de metanol anidro e adicionado, via seringa, sobre uma solução da enaminona (1,4 mmol) em 4 mL de metanol. A adição foi feita sob agitação constante, temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio. A solução laranja resultante permaneceu sob agitação constante por 4 horas até total consumo da enaminona (acompanhado por CCD) e em seguida foi colocada em refluxo. Após 48 horas de refluxo o solvente foi removido sob vácuo e o sólido amarelado resultante foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 20-70%).

 <p>97</p>	<p>97: Sólido bege, 56% de rendimento. PF: 73-75°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); 1,88 (6H, m); 3,60 (2H, m); 4,40 (2H, q, $J = 7,2$ Hz); 4,65 (2H, m); 8,91 (1H, s); 14,01 (1H, sl). RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 14,2 (CH_3); 24,9 (CH_2); 26,4 (CH_2); 29,8 (CH_2); 28,7 (CH_2); 44,7 (CH_2); 61,8 (CH_2); 111,6 (C); 114,0 (C); 163,4 (C); 164,2 (C); 164,5 (C); 164,8 (C). EM, m/z (%), modo negativo: 278 (M^-, 100%).</p>
--	---

5.2.3. Reações de enaminonas com derivados etóxi e metoximetolênico do ácido de Meldrum

- Síntese do derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum³²

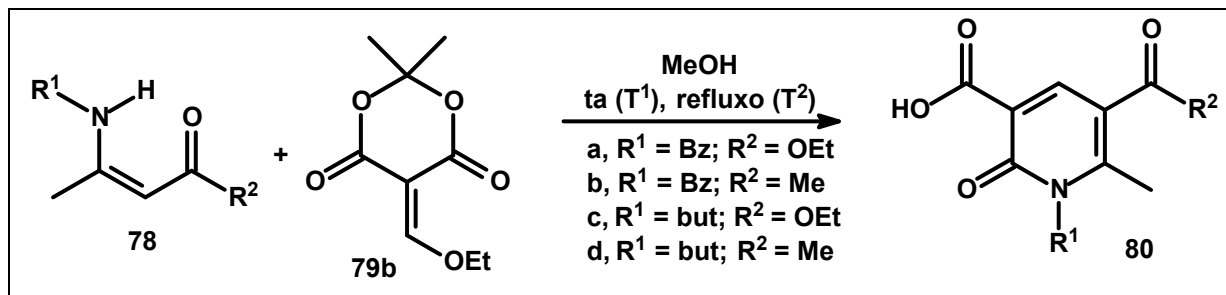


O ácido de Meldrum **95** (20 mmol; 2,884g), o ortoformiato de trietila (60 mmol, 8,892g, $d = 0,891 \text{ g/mL}$) e o acetato de zinco (0,05 mmol; 0,015g) foram misturados e colocados sob refluxo (100-110°C) por 2h. Após esse período a mistura reacional foi filtrada e o filtrado levado ao freezer. Após 2 dias observou-se a formação de precipitado, o sobrenadante foi decantado e esse sólido obtido triturado em hexano.

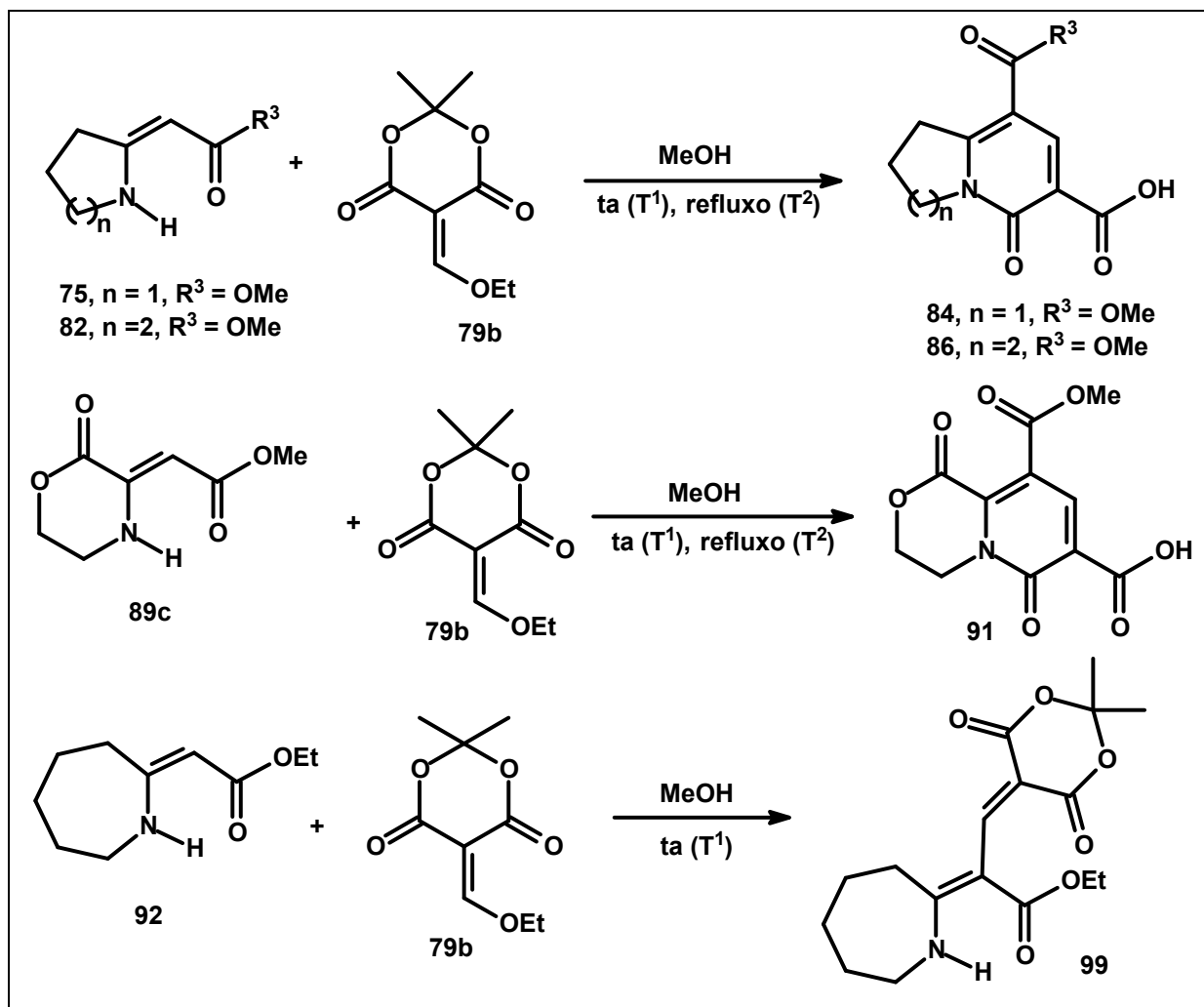
 79b	<p>79b: Sólido Laranja, 37% de rendimento PF: 79-80°C (Lit.³², PF: 86-87°C). IV (KBr): 1655, 1600, 1571, 1532 cm^{-1}. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,52 (t, 3H, $J = 7,5 \text{ Hz}$); 1,73 (s, 6H); 4,57 (q, 2H, $J = 7,5 \text{ Hz}$); 8,307 (s, 1H).</p>
---------	--

- Síntese de 2-piridonas a partir do derivado etoximetilênico e enaminonas cíclicas e acíclicas

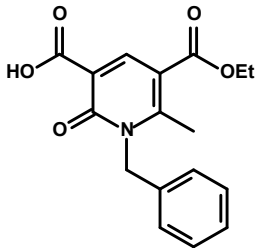
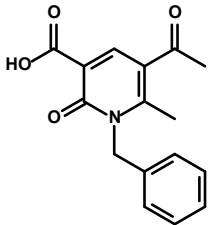
- Enaminonas acíclicas

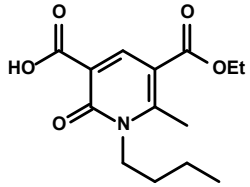
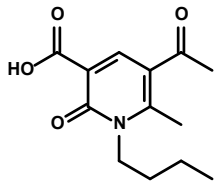


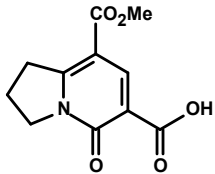
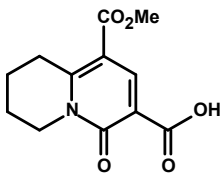
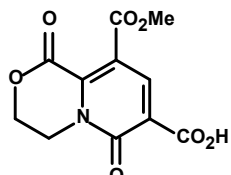
- Enaminonas cíclicas

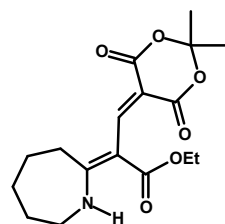


Em balões previamente secos, sob atmosfera de argônio, foram preparadas duas soluções, em metanol anidro e outra do derivado etoximetilênico do ácido de Meldrum também em metanol anidro. Em seguida, sob agitação constante e atmosfera de argônio a solução do derivado etoximetilênico foi adicionada, via seringa, sobre a solução da enaminona. A solução resultante foi deixada à temperatura ambiente por tempo T¹, e quando necessário, a mesma foi colocada sob refluxo até observação do total consumo dos reagentes e formação do produto desejado. Após esse período, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado conforme indicado em cada caso.

 <p>80a</p>	<p><u>Condições:</u> Enaminona 78a: 1,0 mmol (0,233g) em 2mL de MeOH; Etoximetilênico do ácido de Meldrum 79b: 1,2 mmol (0,244g) em 3mL de MeOH, atmosfera de argônio; T¹ = 7h, T² = 48h; Purificação: Trituração com hexano.</p> <p>80a: sólido laranja, 61% de rendimento.</p> <p>PF: 134-136°C (lit., PF = 135-137 °C).²³</p> <p>IV (KBr): 1734, 1723, 1619 cm⁻¹.</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz); 2,87 (3H, s); 4,34 (2H, q, J = 7,2 Hz); 5,56 (2H, sl); 7,10-7,15 (2H, m); 7,30-7,41 (3H, m); 9,05 (1H, s); 13,81 (1H, sl). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 14,2 (CH₃); 18,3 (CH₃); 48,7 (CH₂); 61,9 (CH₂) 112,6 (C); 114,2 (C); 126,2 (CH); 128,3 (CH); 133,7 (C); 146,1 (CH); 158,7 (C); 164,2 (C); 164,7 (C); 164,8 (C).</p> <p>EM, m/z (%): 315 (M⁺, 15%), 297 (21%), 268 (14%), 240 (25%), 91 (100%).</p>
 <p>80b</p>	<p><u>Condições:</u> Enaminona 78b: 1,0 mmol (0,198g) em 2mL de MeOH; Etoximetilênico do ácido de Meldrum 79b: 1,2 mmol (0,242g) em 3mL de MeOH, atmosfera de argônio; T¹ = 144h; Purificação por coluna cromatografica (eluente: hexano/acetato de etila 20%).</p> <p>80b: sólido laranja, 48% de rendimento.</p> <p>PF: 154-157°C.</p> <p>IV (KBr): 1753, 1681, 1606 cm⁻¹.</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,61 (3H, s); 2,78 (3H, s); 5,56 (2H, sl); 7,10-7,16 (2H, m); 7,30-7,40 (3H, m); 8,91 (1H, s); 13,79 (1H, sl). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 18,6 (CH₃); 29,6 (CH₃); 48,7 (CH₂); 113,8 (C); 119,8 (C); 126, 3 (CH); 128,3 (CH); 129,3 (CH); 133,5 (C); 144,8 (CH); 158,8 (C); 164,5 (C); 164,7 (C); 196,5 (C).</p> <p>EM, m/z (%): 285 (M⁺, 11%), 267 (18%), 210 (25%), 91 (100%).</p>

 <p>80c</p>	<p><u>Condições:</u> Enaminona 78c: 0,8 mmol (0,153g) em 2mL de MeOH; Etoximetilênico do ácido de Meldrum 79b: 1,0 mmol (0,208g) em 3mL de MeOH, atmosfera de argônio; T¹ = 96h, T² = 244h; Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 20 a 50%).</p> <p>80c: sólido laranja, 47% de rendimento.</p> <p>PF = 94-95 °C.</p> <p>IV (KBr): 1731, 1625, 1543 cm⁻¹</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz); 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz); 1,47 (2H, st, J = 7,5 Hz); 1,42-1,55 (2H, m); 1,66-1,76 (2H, m); 2,93 (3H, s); 4,23 (3H, dd, J = 7,8 Hz); 4,34 (2H, q, J = 7,2 Hz); 8,95 (1H, s); 13,94 (1H, sl). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 13,60 (CH₃); 14,2 (CH₃); 17,8 (CH₃); 20,1 (CH₂); 30,0 (CH₂); 45,8 (CH₂); 61,8 (CH₂); 112,3 (C); 113,9 (C); 145,5 (CH); 157,7 (C); 164,4 (C); 164,5 (C); 164,9 (C).</p> <p>EM, m/z (%): 281 (M⁺, 6%), 266 (49%), 218 (100%), 237 (43%), 181 (48%).</p>
 <p>80d</p>	<p><u>Condições:</u> Enaminona 78d: 1,0 mmol (0,162g) em 2mL de MeOH; Etoximetilênico do ácido de Meldrum 79b: 1,2 mmol (0,243g) em 3mL de MeOH, atmosfera de argônio; T¹ = 144h; Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 20%).</p> <p>80d: sólido amarelo, 33% de rendimento.</p> <p>PF = 127-128 °C.</p> <p>IV (KBr): 1722, 1686, 1618, 1531 cm⁻¹</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz); 1,42-1,55 (2H, m); 1,67-1,77 (2H, m); 2,59 (3H, s); 2,84 (3H, s); 4,24 (2H, dd, J = 7,8 Hz); 8,82 (1H, s); 13,86 (1H, sl). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 13,5 (CH₃); 18,1 (CH₃); 29,5 (CH₃); 30,0 (CH₂); 45,8 (CH₂); 113,5 (C); 119,6 (C); 144,2 (CH); 157,1 (C); 164,1 (C); 164,9 (C); 196,6 (C).</p> <p>EM, m/z(%): 251 (M⁺, 8%), 236 (65%), 218 (83%), 180 (100%), 162 (66%).</p>

 <p>84</p>	<p><u>Condições:</u> Enaminona 75: 0,8 mmol (0,117g) em 2mL de MeOH; Etoximetilênico do ácido de Meldrum 79b: 1,0 mmol (0,202g) em 3mL de MeOH, atmosfera de argônio; T¹ = 116h, T₂ = 52h; Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 10 a 50%)</p> <p>84: sólido bege, 67% de rendimento.</p> <p>PF = 155-157°C.</p> <p>IV (KBr): 1730, 1621, 1556 cm⁻¹.</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,33-2,44 (2H, m); 3,71 (2H, t, J = 7,8 Hz); 3,90 (3H, s); 4,32 (2H, t, J = 7,5 Hz); 8,96 (1H, s); 13,51 (1H, sl). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 20,4 (CH₂); 34,1 (CH₂); 50,1 (CH₂); 52,2 (CH₃); 108,2 (C); 114,6 (C); 146,1 (CH); 162,2 (C); 163,2 (C); 163,2 (C); 163,6 (C); 164,4 (C).</p>
 <p>86</p>	<p><u>Condições:</u> Enaminona 82: 0,8 mmol (0,141g) em 2mL de MeOH; Etoximetilênico do ácido de Meldrum 79b: 1,0 mmol (0,200g) em 3mL de MeOH, atmosfera de argônio; T¹ = 116h, T₂ = 73h; Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 20 a 50%).</p> <p>86: sólido bege, 36% de rendimento.</p> <p>PF: 120-123°C.</p> <p>IV (KBr): 1728, 1725, 1623, 1533 cm⁻¹.</p> <p>RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,87-1,95; 2,00-2,08 (6H, m); 3,51 (2H, t, J = 6,6 Hz); 3,84 (3H, s); 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz); 8,97 (1H, s); 13,82 (1H, sl). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 17,5 (CH₂); 20,8 (CH₂); 27,6 (CH₂); 44,1 (CH₂); 52,3 (CH₃); 110,5 (C); 112,9 (C); 145,5 (CH); 160,7 (C); 164,5 (C); 164,7 (C); 165,1 (C₀).</p> <p>EM, m/z (%): 251 (M⁺, 10%), 207 (100%), 148 (10%), 118 (16%).</p>
 <p>91</p>	<p><u>Condições:</u> Enaminona 89c: 1,4 mmol (0,241g) em 4mL de MeOH; Etoximetilênico do ácido de Meldrum 79b: 1,7 mmol (0,238g) em 4mL de MeOH, atmosfera de argônio; T¹ = 115h, T₂ = 92h; Purificação por recristalização em DCM/éter de petróleo.</p> <p>91: sólido branco, 47% de rendimento.</p> <p>Caracterização completa, página 92.</p>

**99**

Condições: Enaminona **92**: 0,8 mmol (0,146g) em 3mL de MeOH; Etoximetilênico do ácido de Meldrum **79b**: 1,0 mmol (0,207g) em 3mL de MeOH, atmosfera de argônio; T¹ = 16h; Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato 50%).

99: sólido bege, 75% de rendimento.

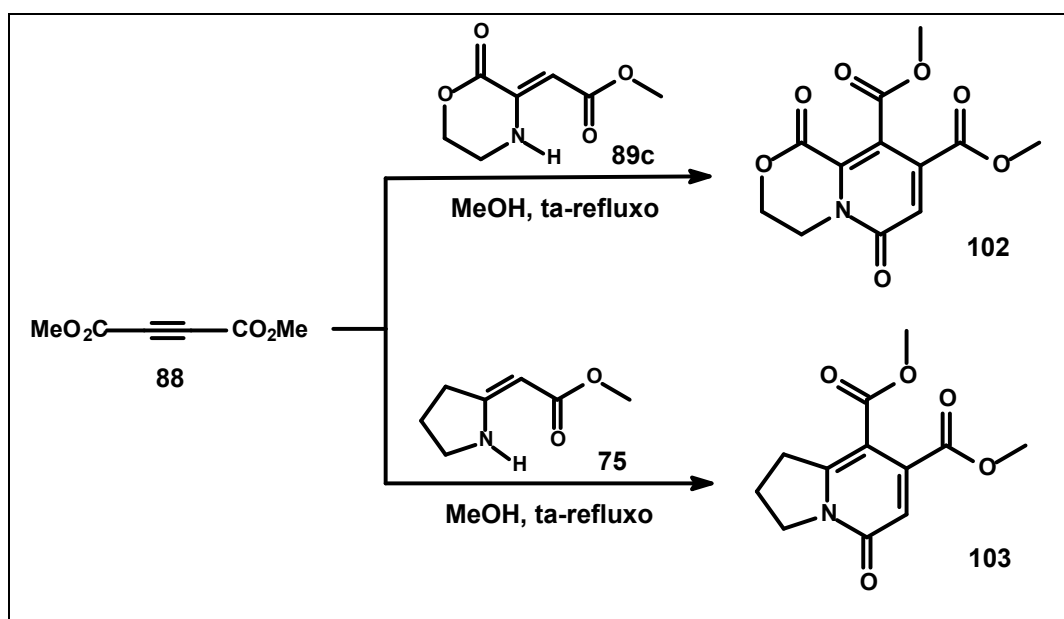
PF: 70-72°C

RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz); 1,75 (6H, m); 1,73 (6H, s); 2,89 (2H, m); 3,58-3,63 (2H, m); 4,20 (2H, q, J = 7,2 Hz); 8,58 (1H, s); 10,65 (1H, sl). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 14,2 (CH₃); 24,0 (CH₂); 27,2 (CH₃); 28,9 (CH₂); 29,7 (CH₂); 45,6 (CH₂); 90,5 (CH₂); 98,8 (C); 100,3 (C); 102,8 (C); 145,7 (C); 152,8 (CH); 169,3 (C); 177,8 (C).

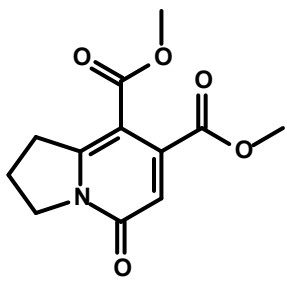
5.2.4. Reação de enaminonas com DMAD

A uma solução da enaminona em 5 mL de metanol anidro, o DMAD, em quantidade estequiométrica com a enaminona, foi adicionado à temperatura ambiente, sob agitação constante e atmosfera de nitrogênio. A solução resultante permaneceu à temperatura ambiente por um tempo T^1 e posteriormente foi colocada sob refluxo (70-80°C) pelo tempo T^2 . Ao final desse período o solvente foi evaporado e purificado conforme indicada em cada caso.

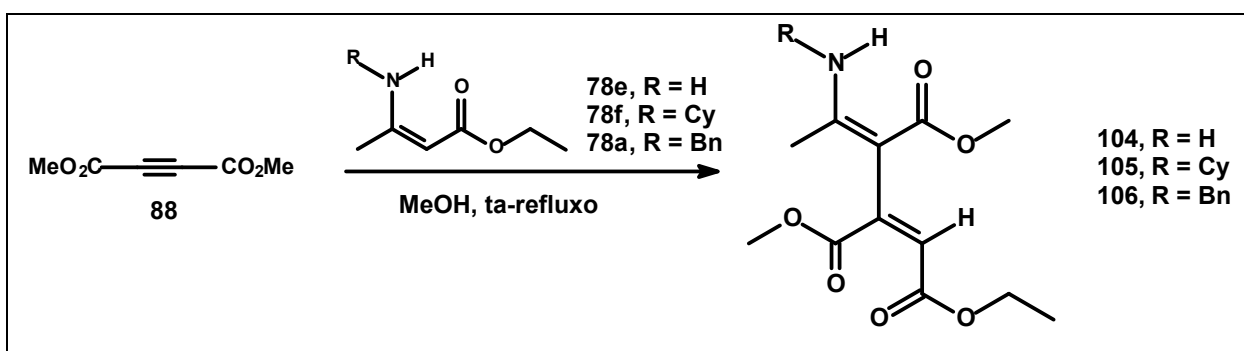
- Enaminonas cíclicas

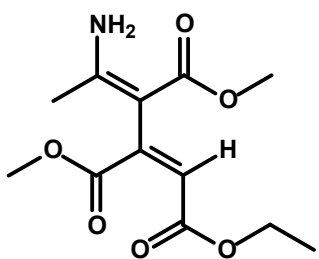


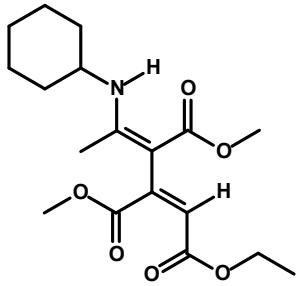
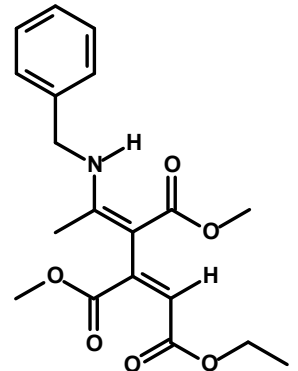
<p>102</p>	<p><u>Condições:</u> 89c: 1,5 mmol (0,256 g); 88: 1,5 mmol (0,213 g); $d = 1,156 \text{ g/mL}$; $T^1 = 64\text{h}$, $T^2 = 46\text{h}$. Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 30%).</p> <p>102: sólido bege, 70% de rendimento. PF: 143-144°C. IV (KBr): 3043, 2956, 1733, 1668, 1454 cm^{-1}. RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,921 (3H, s); 3,927 (3H, s); 4,29 (2H, dd, $J = 5,4$ e $6,3$ Hz); 4,63 (2H, dd, $J = 5,4$ e $6,1$ Hz); 7,40 (1H, s). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ 39,8 (CH_2); 53,4 (CH_3); 53,5 (CH_3); 65,2 (CH_2); 118,5 (C); 127,6 (CH); 131,1 (C); 138,7 (C); 156,7 (C); 158,8 (C); 163,10 (C); 165,2 (C). EM, m/z (%), modo negativo: 281 (M^-, 100%); 270 (14%); 238 (8%); 210 (10%); 321 ($M^- + \text{CH}_3\text{CN}$, 45%).</p>
-------------------	---

 <p>103</p>	<p>Condições: 75: 1,5 mmol (0,213 g); 88: 1,5 mmol (0,213 g; d = 1,156 g/mL); T¹ = 71h, T² = 46h. Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 10%).</p> <p>103: sólido bege, 67% de rendimento.</p> <p>PF: 93-95°C. (lit: CAS 1000775-46-1).</p> <p>IV (KBr): 3060, 3002, 2952, 1741, 1703, 1666, 1446 cm⁻¹.</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,24 (2H, quint, J = 7,5 Hz); 3,49 (2H, t, J = 7,8Hz); 3,82 (3H, s); 3,89 (3H,s); 4,17 (2H, t, J = 7,5 Hz); 6,45 (1H, s). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 20,5 (CH₂); 33,9 (CH₂); 49,4 (CH₂); 52,1 (CH₃); 52,8 (CH₃); 103,7 (C); 116,6 (CH); 145,0 (C); 157,2 (C); 160,7 (C); 164,5 (C); 167,3 (C).</p>
---	--

- Enaminonas acíclicas

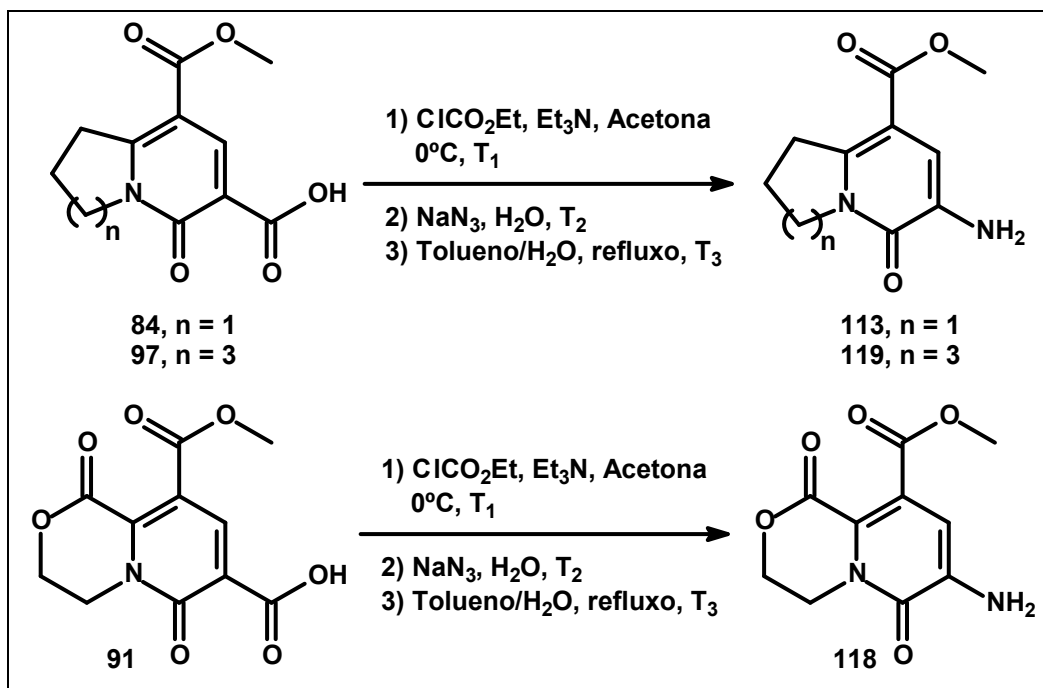


 <p>104</p>	<p>Condições: 78e: 1,5 mmol (0,197 g), 88: 1,5 mmol (0,213 g; d = 1,156 g/mL); T₁ = 15h, T₂ = 21h. Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 50%).</p> <p>104: óleo laranja, 67% de rendimento</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,15 (3H, t, J = 7,8 Hz); 1,83 (3H, s); 3,64 (3H, s); 4,06 (2H, m); 6,80 (1H, s). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 14,1 (CH₃); 20,6 (CH₃); 51,5 (CH₃); 52,4 (CH₃); 58,9 (CH₂); 90,5 (C); 127,2 (C); 142,2 (C); 159,4 (C); 165,5 (C); 167,8 (C); 168,2 (C).</p>
---	---

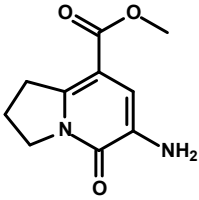
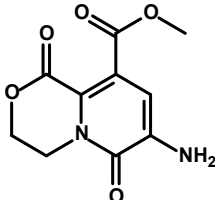
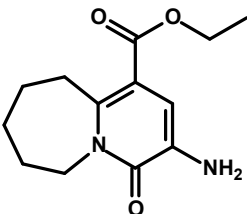
 <p>105</p>	<p><u>Condições:</u> 78f: 1,5 mmol (0,321 g) / 104: 1,5 mmol (0,213 g; d = 1,156 g/mL) / T¹ = 142h, T² = 66h. Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 0,5-20%).</p> <p>105: óleo laranja, 46% rendimento</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,07 (3H, t, J = 7 Hz); 1,25 (4H, m); 1,88 (3H, s); 1,9 (2H, m); 2,47 (2H, m); 2,65 (2H, sl); 3,35 (1H, sl); 3,61 (3H, s); 3,67 (3H, s); 3,89 (1H, dq, J = 7,2 e 3,6 Hz); 4,04 (1H, dq, J = 7,2 e 3,6 Hz); 6,67 (1H, s); 9,65 (1H, d, J = 11,7 Hz);</p> <p>RMN ¹³C (CDCl₃) δ 14,3 (CH₃); 16,1 (CH₃); 24,6 (CH₂); 24,61 (CH₂); 25,3 (CH₂); 33,9 (CH₂); 34,3 (CH₂); 51,5 (CH₃); 51,9 (CH); 52,4 (CH₃); 58,7 (CH₂); 88,4 (C); 125,7 (C_H); 143,5 (C); 161,5 (C); 165,8 (C); 168,3 (C); 169,1 (C).</p> <p>DEPT 135 e HMQC estão listados na tabela 6, página 37.</p>
 <p>106</p>	<p><u>Condições:</u> 78a: 0,35 mmol (0,076 g); 88: 0,35 mmol (0,049 g; d = 1,156 g/mL); T¹ = 75h, T² = 66h. Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 1-5%).</p> <p>106: óleo amarelo, 35% rendimento</p> <p>RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,12 (3H, t, J = 7,2 Hz); 1,86 (3H, s); 3,68 (3H, s); 3,76 (3H, s); 3,99 (1H, dq, J = 7,2 e 3,6 Hz); 4,12 (1H, dq, J = 7,2 e 3,6 Hz); 4,50 (2H, dd, J = 6 e 1,8 Hz); 6,76 (1H, s); 7,31 (5H, m); 9,96 (1H, sl). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 14,3 (CH₃); 16,4 (CH₃); 47,2 (CH₂); 51,5 (CH₃); 52,5 (CH₃); 58,9 (CH₂); 89,9 (C); 126,7 (CH); 126,8 (CH); 127,4 (CH); 128,7 (CH); 138,1 (C); 142,9 (C); 162,1 (C); 165,7 (C); 168,4 (C); 168,7 (C).</p> <p>DEPT 135 e HMQC estão listados na tabela 7, página 38.</p>

5.3. Modificações estruturais nos bicíclon 2-piridonon.

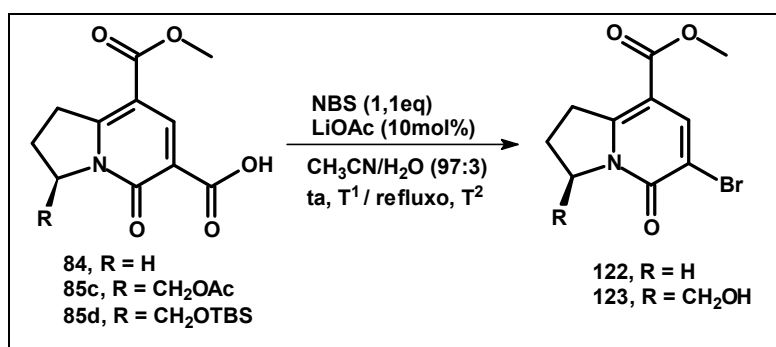
5.3.1. Rearranjo de Curtiun



Em um balão contendo o bicíclon 2-piridona em acetona seca, sob agitação constante, banho de gelo e atmosfera de argônio, foram adicionados a trietilamina seca e o cloroformiato de etila. Com a adição do cloroformiato de etila ocorre evolução de gás e a mistura reacional adquire coloração amarelada. A mistura foi deixada sob agitação a 0°C pelo tempo T^1 . Após esse período uma solução de azida de sódio em água foi adicionada e a mistura adquiriu aspecto leitoso e permaneceu levemente amarelada. A mistura permaneceu sob agitação constante à 0°C por um tempo T^2 . Após esse período, DCM foi adicionado até que fosse observada a separação de fases. A mistura foi transferida para um funil de separação e a fase orgânica separada, extraída com solução saturada de NaCl , seca com Mg_2SO_4 e o solvente evaporado, para obtenção de um sólido amarelado. Este sólido foi ressolubilizado em tolueno/água (95:5) e a mistura resultante, colocada em refluxo ($100\text{-}110^\circ\text{C}$) por um tempo T^3 . Após esse período, o solvente foi evaporado e o resíduo tratado conforme indicado para cada caso.

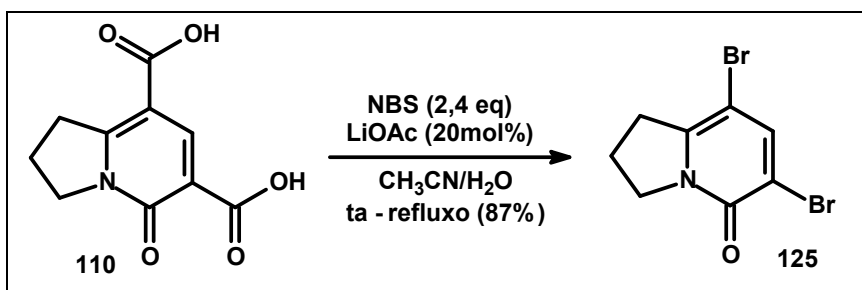
 <p>113</p>	<p><u>Condições:</u> 84: 0,87 mmol (0,208 g); ClCO₂Et: 1,30 mmol (0,142 g; d = 1,135 g/mL); Et₃N: 1,74 mmol (0,176 g; d = 0,726 g/mL / 8mL Acetona; NaN₃: 1,74 mmol (0,114 g); 5mL H₂O. T¹ = 40min, T² = 2h, T³ = 41h. Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 50%).</p> <p>113: sólido bege, 51% de rendimento. PF: 219-221°C IV (KBr): 3445, 3344, 1700, 1646, 1598, 1545 e 1430 cm⁻¹. RMN ¹H (DMSO-D₆) δ 2,91 (2H, quint, J = 7,5 Hz); ~3,70 (2H, sinal embaixo do sinal da água); 4,14 (2H, dd, J = 7,2 e 7,5 Hz); 4,14 (3H, s); 5,44 (2H, sl); 7,33 (1H, s). RMN ¹³C (DMSO-D₆) δ 20,8 (CH₂); 32,3 (CH₂); 48,7 (CH₂); 51,3 (CH₃); 104,2 (C); 109,6 (CH); 135,5 (C); 143,6 (C); 156,2 (C); 165,3 (C).</p>
 <p>118</p>	<p><u>Condições:</u> 91: 1,0 mmol (0,267 g); ClCO₂Et: 1,5 mmol (0,162 g; d = 1,135 g/mL); Et₃N: 2,0 mmol (0,202 g; d = 0,726 g/mL; 10mL Acetona; NaN₃: 1,5 mmol (0,105 g); 5mL H₂O. T¹ = 50min, T² = 4h, T³ = 129h. Purificação por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 50%).</p> <p>30: sólido marrom, 28% de rendimento. PF: 159-161°C. IV (KBr): 3486, 3437, 1734, 1704, 1639, 1600 e 1431 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ. 3,88 (3H, s); 4,31 (2H, dd, J = 5,5 e 6 Hz); 4,58 (2H, dd, J = 5,0 e 6,0 Hz); 6,52 (1H, s). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 40,4 (CH₂); 53,4 (CH₃); 65,1 (CH₂); 107,4 (CH); 117,0 (C); 124,3 (C); 142,2 (C); 154,4 (C); 158,3 (C); 167,5 (C). DEPT-135 δ. 40,2 (CH₂); 64,9 (CH₂); 53,3 (CH₃); 107,2 (CH).</p>
 <p>119</p>	<p><u>Condições:</u> 97: 0,2 mmol (0,053 g); ClCO₂Et: 0,3 mmol (0,032 g; d = 1,135 g/mL); Et₃N: 0,4 mmol (0,040 g; d = 0,726 g/mL; 5 mL Acetona ; NaN₃: 0,3 mmol (0,019 g); 5 mL H₂O. T¹ = 1h, T² = 2h, T³ = 135h. Purificação por trituração em metanol gelado.</p> <p>119: óleo marrom, 47% de rendimento. IV (KBr): 3463, 3344, 1709, 1640, 1616, 1538 e 1239 cm⁻¹. RMN ¹H (CDCl₃) δ. 1,35 (3H, t, J = 6,9 Hz); 1,76 (6H, sl); 3,32 (2H, sl); 4,27 (2H, q, J = 6,9 Hz); 4,33 (2H, m); 4,49 (2H, sl); 7,0 (1H, s). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 14,2 (CH₃); 26,3 (CH₂); 27,6 (CH₂); 28,6 (CH₂); 28,9 (CH₂); 44,0 (CH₂); 60,8 (CH₂); 112, 7 (CH); 133,7 (C); 145,9 (C); 148,5 (C); 158,3 (C); 166,6 (C).</p>

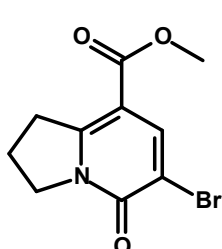
5.3.2. Reação de Hunsdiecker dos bicíclis 2-piridonas 84, 85c e 85d

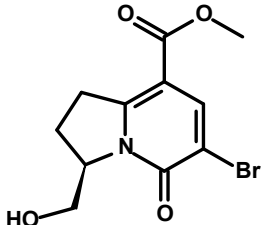
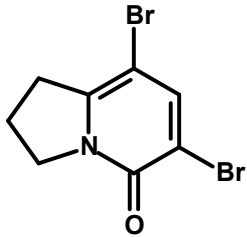


Foi preparada uma solução do acetato de lítio em acetonitrila/H₂O (97:3), e sobre essa solução, sob agitação constante, foi adicionado o bicíclis 2-piridona. Essa mistura ficou sob agitação por 10 minutos e em seguida a N-bromo succinimida foi adicionada. A mistura permaneceu à temperatura ambiente por um tempo T¹ e depois foi colocada em refluxo por um tempo T². Com o passar do tempo a solução adquire coloração esverdeada. Após o período de refluxo, o solvente é removido sob vácuo e o sólido obtido purificado por coluna cromatográfica (eluente: clorofórmio 100%).

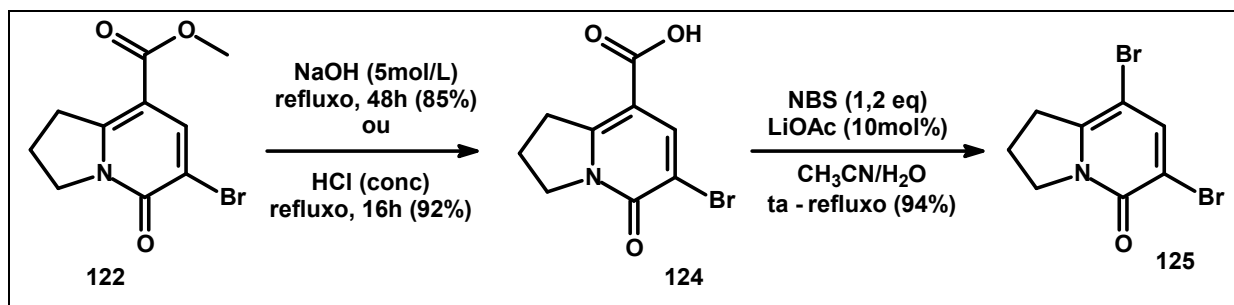
O bicíclis **110** foi reagido nas mesmas condições, com ajustes na estequiometria, uma vez que duas porções ácido carboxílico da molécula reagem.



 <p>122</p>	<p><u>Condições:</u> 84: 0,5 mmol (0,118 g); NBS: 0,6 mmol (0,112 g); LiOAc: 0,05 mmol (0,003 g); 5 mL CH₃CN/H₂O (97:3). T¹ = 18h, T² = 24h.</p> <p>122: sólido azulado, 88% de rendimento.</p> <p>PF: 168-170°C</p> <p>IV (KBr): 3062, 2952, 1697, 1662, 1434 e 1267 cm⁻¹.</p> <p>RMN de ¹H (DMSO-D₆) δ. 2,14 (2H, quint, J = 7,5 Hz); 3,40 (2H, t, J = 7,5 Hz); 3,77 (3H, s); 4,08 (2H, t, J = 7,5 Hz); 8,15 (1H, s).</p> <p>RMN de ¹³C (DMSO-D₆) δ 20,6 (CH₂); 34,1 (CH₂); 50,9 (CH₂); 52,3 (CH₃); 105,1 (C); 110,7 (C); 141,4 (CH); 157,6 (C); 158,7 (C); 164,2 (C).</p> <p>EM, m/z (%), modo positivo: 272 (M⁺, 100%); 274 (M²⁺, 90%); 235 (25%); 233 (9%); 146 (8%); 115 (16%); 83 (11%); 313 (M⁺ + CH₃CN, 67%); 315 (M²⁺ + CH₃CN, 73%).</p>
---	---

 <p>123</p>	<p><u>Condições: 85c:</u> 0,5 mmol (0,156 g); NBS: 0,6 mmol (0,107 g); LiOAc: 0,05 mmol (0,003 g); 5 mL CH₃CN/H₂O (97:3). T¹ = 18h, T² = 112h.</p> <p>123: sólido branco, 47% de rendimento.</p> <p><u>Condições: 85d:</u> 0,26 mmol (0,100 g); NBS: 0,32 mmol (0,056 g); LiOAc: 0,026 mmol (0,002 g); 5 mL CH₃CN/H₂O (97:3). T¹ = 24h, T² = 144h.</p> <p>123: sólido branco, 79% de rendimento.</p> <p>PF: 94-96°C</p> <p>[α]_D = -55 (c 0,1, MeOH) para o produto da reação com 85c.</p> <p>[α]_D = -85 (c 0,1, MeOH) para o produto da reação com 85d.</p> <p>IV (KBr): 3415, 2952, 1720, 1643, 1436 e 1251 cm⁻¹.</p> <p>RMN de ¹H (DMSO-D₆) δ. 2,21 (2H, m); 3,58 (1H, m); 3,77 (1H, s); 3,83 (2H, m); 4,69 (1H, m); 4,96 (1H, t, J = 5,5 Hz); 11,03 (1H, sl).</p> <p>RMN de ¹³C (DMSO-D₆) δ 23,9 (CH₂); 33,2 (CH₂); 51,9 (CH₃); 60,4 (CH); 64,6 (CH₂); 104,5 (C); 110,8 (C); 141,2 (CH); 157,0 (C); 159,0 (C); 163,8 (C).</p> <p>EM, m/z (%), modo positivo: 302 (M⁺, 100%); 304 (M⁺², 92%); 265 (13%); 224 (9%); 115 (27%); 83 (7%).</p>
 <p>125</p>	<p><u>Condições: 110:</u> 0,5 mmol (0,118 g); NBS: 1,2 mmol (0,214 g); LiOAc: 0,1 mmol (0,006 g); 5 mL CH₃CN/H₂O (97:3). T₁ = 18h, T₂ = 24h.</p> <p>32: sólido azulado, 88% de rendimento.</p> <p>PF: 126-128°C.</p> <p>IV (KBr): 3544, 3471, 1641, 1573 e 1128 cm⁻¹.</p> <p>RMN ¹H (DMSO-D₆) δ. 2,15 (2H, quint, J = 8 Hz); 3,10 (2H, t, J = 8 Hz); 4,12 (2H, t, J = 7,5 Hz); 8,03 (1H, s). RMN ¹³C (DMSO-D₆) δ 21 (CH₂); 33,7 (CH₂); 52,5 (CH₂); 92,3 (C); 112,8 (C); 144,1 (CH); 151,5 (C); 157,6 (C).</p> <p>EM, m/z (%), modo positivo: 292 (M⁺, 45%); 294 (M⁺², 100%); 296 (M⁺⁴, 45%); 257 (6%); 115 (14%); 83 (9%); 335 (M⁺ + CH₃CN).</p>

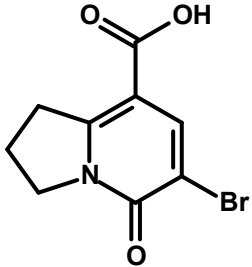
- Hidrólise do composto **32** seguida de reação de Hunsdiecker



Hidrólise ácida: O composto **122** (0,57 mmol; 0,155 g) foi adicionado em 4 mL de HCl concentrado sob agitação constante, e a mistura resultante foi colocada sob refluxo (100-110°C). Com o início do aquecimento, o sólido inicialmente em suspensão, solubiliza-se completamente. Após 16h o refluxo foi interrompido, ao atingir temperatura ambiente houve formação de um precipitado branco. O sobrenadante foi decantado e o sólido triturado com água gelada. Foram obtidas 0,134g do composto **124**, com 91% de rendimento.

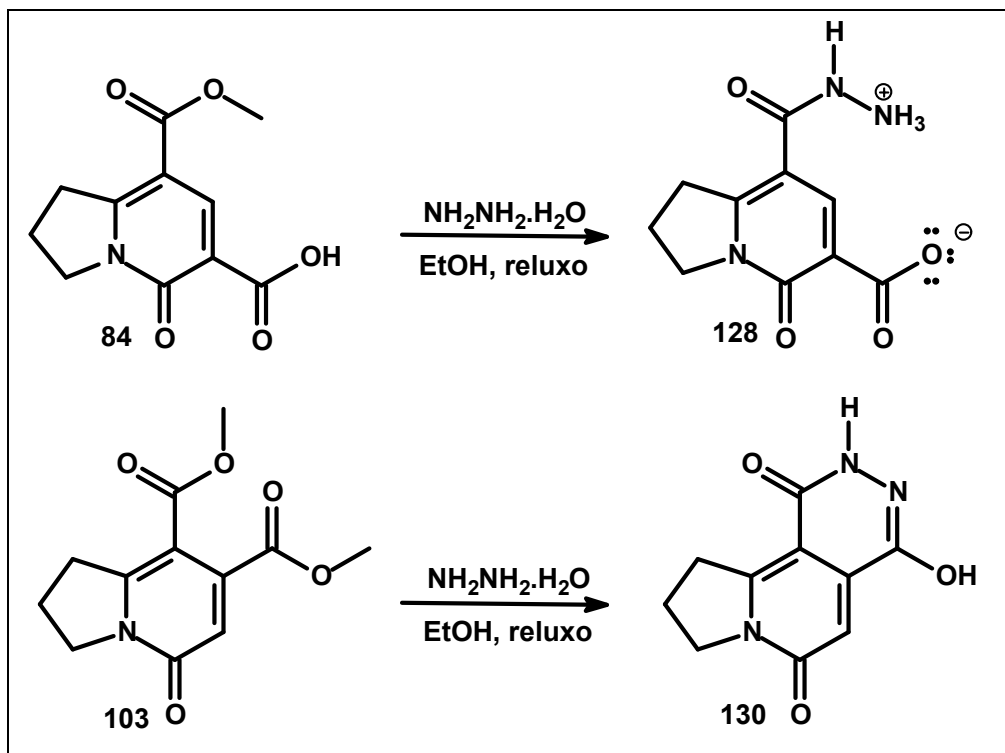
Hidrólise alcalina: Sobre 3 mL de uma solução metanólica de NaOH 5 M, sob agitação constante, o composto **122** foi adicionado. A mistura foi colocada em refluxo (100-110°C) por 48 horas. Após esse período, solução de HCl 10% (aq) foi adicionada, sob agitação constante, até que fosse atingido pH = 2. Com essa adição, houve formação de precipitado. O sobrenadante foi decantado e o sólido obtido triturado em água gelada para fornecer 0,046 g do composto **124**, com 85% de rendimento.

Conversão de **124** a **125**: As mesmas condições para a reação de Hunsdiecker descritas anteriormente foram aplicadas para o produto **124**. Condições: **124** 0,35 mmol (0,090 g); NBS: 0,42 mmol (0,075 g); LiOAc: 0,035 mmol (0,002 g); 4 mL CH₃CN/H₂O (97:3). T¹ = 18h.

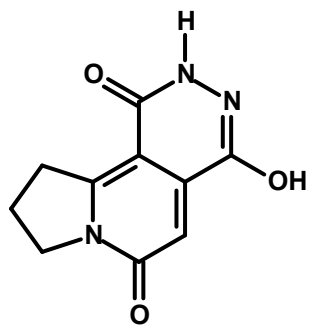
 <p>34</p>	<p>PF: decompõe à 168°C.</p> <p>IV (KBr): 2921, 1716, 1616 e 1145cm⁻¹.</p> <p>RMN de ¹H (DMSO-D₆) 2,13 (2H, quint, J = 7,5 Hz); 3,43 (2H, m); 4,06 (2H, t, J = 7,5 Hz); 8,17 (1H, s). RMN de ¹³C (DMSO-D₆) δ 20,7 (CH₂); 34,1 (CH₂); 50,8 (CH₂); 106,1 (C); 110,5 (C); 142,1 (CH); 157,7 (C); 158,3 (C); 165,4 (C).</p>
--	---

5.3.3. Reações de 84 e 103 com hidrato de hidrazina

O biciclo foi solubilizado em 4 mL de etanol e sobre a solução obtida, foram adicionados 1mL de hidrato de hidrazina, sob agitação constante. A mistura foi colocada em refluxo (80-90°C) por um tempo T. Após total consumo do biciclo, acompanhado via CCD, o refluxo foi interrompido e o tratamento da reação foi feito conforme indicado em cada caso.



<p>128</p>	<p><u>Condições:</u> 84: 0,26 mmol (0,062 g); T = 22h. Após refluxo o solvente foi evaporado e o sólido obtido triturado em etanol.</p> <p>128: sólido bege, 87% de rendimento.</p> <p>PF: 195-197°C.</p> <p>IV (KBr): 3290, 3209, 1660, 1623, 1519, 1363 e 1307 cm^{-1}.</p> <p>RMN ^1H (D_2O) δ. 2,30 (m); 3,45 (t, $J = 7,5$ Hz); 3,50 (t, $J = 7,5$ Hz); 4,23 (m); 8,04 (s); 8,48 (s). RMN ^{13}C (D_2O) δ 20,3 (CH_2); 20,4 (CH_2); 32,4 (CH_2); 32,7 (CH_2); 50,2 (CH_2); 50,5 (CH_2); 109,2 (C); 110,2 (C); 115,5 (C); 139,3 (CH); 141,9 (CH); 156,4 (C); 159,2 (C); 161,0 (C); 164,2 (C); 166,7 (C); 167,4 (C).</p>
-------------------	---

**130**

Condições: **103:** 0,28 mmol (0,071 g); T = 1,5h; Durante o refluxo ocorreu formação de precipitado. O solvente foi decantado e o sólido triturado em etanol.

130: sólido laranja, 94% de rendimento.

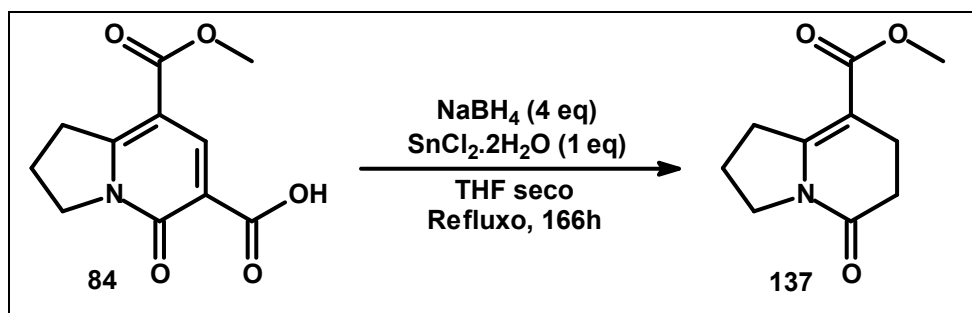
PF: >315°C (Lit.⁶⁵ PF: > 300°C).

IV (KBr): 3272, 3153, 1660, 1620, 1473 e 1430 cm⁻¹.

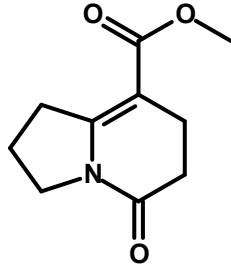
RMN ¹H (DMSO-D₆) δ. 2,18 (2H, quint, J = 7,5 Hz); 3,60 (2H, t, J = 7,5 Hz); 4,08 (2H, t, J = 7,5 Hz); 6,42 (1H, s); 11,2, (sl).

RMN ¹³C (DMSO-D₆) δ. 20,1 (CH₂); 33,6 (CH₂); 48,6 (metanol); 49,4 (CH₂); 103,6 (C); 107,7 (C); 159,6 (C); 160,6 (C).

5.3.4. Reação de Redução



Foi preparada uma solução do biciclo **84** (0,5 mmol; 0,123 g) em THF seco. Sob atmosfera de argônio e agitação constante foram adicionados o $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,5 mmol; 0,114 g) e por último, em pequenas porções, o NaBH_4 (1,0 mmol; 0,038 g). A mistura resultante foi colocada em refluxo (60-70°C). Após 2 dias, ao observar que o reagente não estava mais sendo consumido, mais 0,043 g (1,0 mmol) de NaBH_4 foram adicionados. Assim, quando o reagente **84** foi totalmente consumido (acompanhamento via CCD), o refluxo foi interrompido e após atingir ta, 15 mL de DCM foram adicionados. A mistura foi colocada em banho de gelo, em seguida 10 mL de solução aquosa de NH_4Cl (10%, m/v) foram adicionados. A mistura foi, então, transferida para um funil de separação, a fase orgânica foi separada e lavada com H_2O destilada (1 x 20 mL) e Brine (1 x 20 mL), seca com Mg_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato 10-50%). **137** foi obtido como um óleo levemente amarelado, que com o passar dos dias solidifica-se, em 74% de rendimento.

 <p>137</p>	<p>RMN ^1H (CDCl_3) δ. 1,97 (2H, quint, $J = 7,5$ Hz); 2,51 (2H, m); 2,64 (2H, m); 3,13 (2H, t, $J = 7,5$ Hz); 3,70 (3H, s); 3,71 (2H, m). RMN ^{13}C (CDCl_3) δ. 21,2 (CH_2); 21,3 (CH_2); 30,8 (CH_2); 31,7 (CH_2); 45,9 (CH_2); 51,3 (CH_3); 100,3 (C); 158,2 (C); 167,4 (C); 169,4 (C). DEPT 135 (CDCl_3) δ. 21,2 (CH_2); 21,3 (CH_2); 30,8 (CH_2); 31,7 (CH_2); 45,9 (CH_2); 51,3 (CH_3)</p>
---	---

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*, 2^a ed., John Wiley & Sons: Nova York, 2002; (b) Katritzky, A.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 1^a ed.; Elsevier Science: Oxford, 1996.
2. (a) Kuehne, M. E.; Matsko, T. H.; Bohner, J. C.; Motyka, L.; Oliver-Smith, D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2002; (b) Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030.
3. Fuchs, P. L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6855.
4. Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
5. Padwa, A.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341.
6. Chiou, W-H.; Lin, Y-H.; Chen, G-T.; Gao, Y-K.; Tseng, Y-C.; Kao, C-L.; Tsai, J-C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3562.
7. Settambolo, R.; Guazzelli, G.; Mengali, L.; Mandoli, A.; Lazzaroni, R. *Tetrahedron Asymmetr.* **2003**, *14*, 2491.
8. Guazzelli, G.; Lazzaroni, R.; Settambolo, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, N° 2.
9. Arjona, O.; Csaky, A. G.; Rocio, M.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1380.
10. Muthusarayanan, S.; Perumal, s.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6439.
11. (a) Brandi, A.; Dürüst, Y.; Cordero, F. M.; De Sarlo, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5666; (b) Brandi, A.; Cordero, F. M.; De Sarlo, F.; Goti, A.; Guarna, A. *Synlett* **1993**, *1*; (c) Goti, A.; Anichini, B.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1665.
12. Baker, S. R.; Burton, K. I.; Parsons, A. F.; Pons, J-F.; Wilson, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 427.
13. Baker, R. S.; Pearson, K. I.; Pons, J-F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 7194.
14. Marion, F.; Courillon, C.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5095.
15. Crich, D.; Ranganathan, K.; Neelamkavil, S.; Huang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7942.
16. (a) Greenhill, J.V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277. (b) Negri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A. J. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 461.
17. Tu, S.; Chunmei, L.; Guigen, L.; Cao, L.; Shao, Q.; Zhou, D.; Jiang, B.; Zhou, J.; Xia, M. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1144.
18. Link, K. P.; Stahmann, M. A.; Ikawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 902.
19. Meyer, H.; Bossert, F.; Horstmann, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1888.

20. Brunerie, P.; Célérier, J.; Huché, M.; Lhommet, G. *Synthesis* **1985**, 735.
21. Shen, W.; Coburn, C.A.; Bornmann, W.G.; Danishefsky, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 611.
22. Cunha, S.; Rodovalho, W.; Azevedo, N.; Mendonça M. O.; Lariucci, C.; Vencato, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 629.
23. Cunha, S.; Silva, V. C. da; Napolitano, H. B.; Lariucci, C.; Vencato, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 107.
24. (a) Ferrari, J. *Tese de doutorado*: Cicloadição formal aza-[3+3] de enamionas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum. Síntese de 2-piridonas polifuncionalizadas e aplicações nas sínteses da (±)-coniceína, (±)-lupinica e nos estudos da síntese do (-)-A58365A, **2007**; (b) Damasceno, F. *Dissertação de mestrado*: Aplicação das reações de cicloadição formal aza-[3+2] e aza-[3+3] de enamionas cíclicas na síntese de heterocíclis pirrolizidínicos e indolizidínicos, **2008**; (c) Aguiar, R.; *Dissertação de mestrado* Síntese de 5-alcóxicarbonil/acil-2-piridonas via reação de cicloadição formal aza-[3+3] de enamionas N-(aminietil)piridina-carboxamida substituídas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum, **2008**.
25. (a) Ogawa, A. k.; Willoughby, C. A.; Bergeron, R.; Ellsworth, K. P.; Geissler, W. M.; Meyers, R. W.; Yao, J.; Harris, G.; Chapman, K. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3405; (b) Shephev, S. V.; Shepsheva, Y. N.; Ryabitskii, A. B.; Prosyaniuk, A. V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2008**, *44*, 523; (c) Azim Ziyaei-Halimehjani, A.; Saidi, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1244.
26. (a) Iwanami, Y. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1311; (b) Harwood, L. M.; Tucker, T. T.; Angell, R.; Finch, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4217; (c) Acheson, R. M.; Paglietti, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 591; (d) Nuvole, A.; Paglietti, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1007; (e) Mazzoni, O.; Esposito, G.; Diurno, M. V.; Brancaccio, D.; Carotenuto, A.; Grieco, P.; Novellino, E.; Filippone, W. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, *10*, 561; (f) Ogawa, A. K.; Willoughby, C. A.; Bergeron, R.; Ellsworth, K. P.; Geissler, W. M.; Myers, R. W.; Yao, J.; Harris, G.; Chapman, K. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3405; (g) Ziyaei-Halimehjani, A.; Saidi, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1244.
27. (a) Abott, T. W.; Arnold, R. T.; Thompson, R. B. *Org. Synth.* **1943**, *18*, 10; (b) Huntress, E. H.; Bornstein, J. *Org. Synth.* **1952**, *32*, 55.
28. (a) McNab, H.; Withell, K. *ARKIVOC* **2008**, *V*, 806; (b) McNab, H.; Monahan, L. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, *4*, 863.

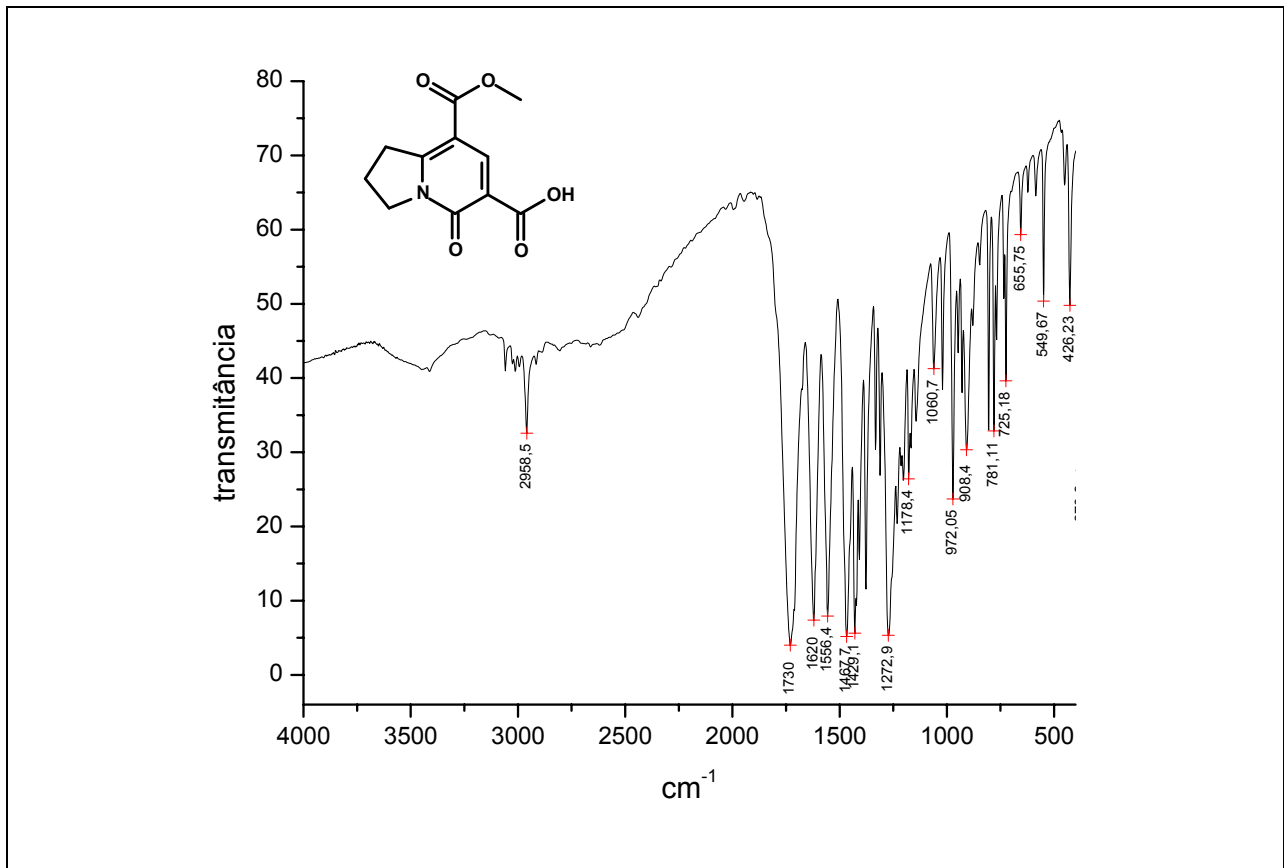
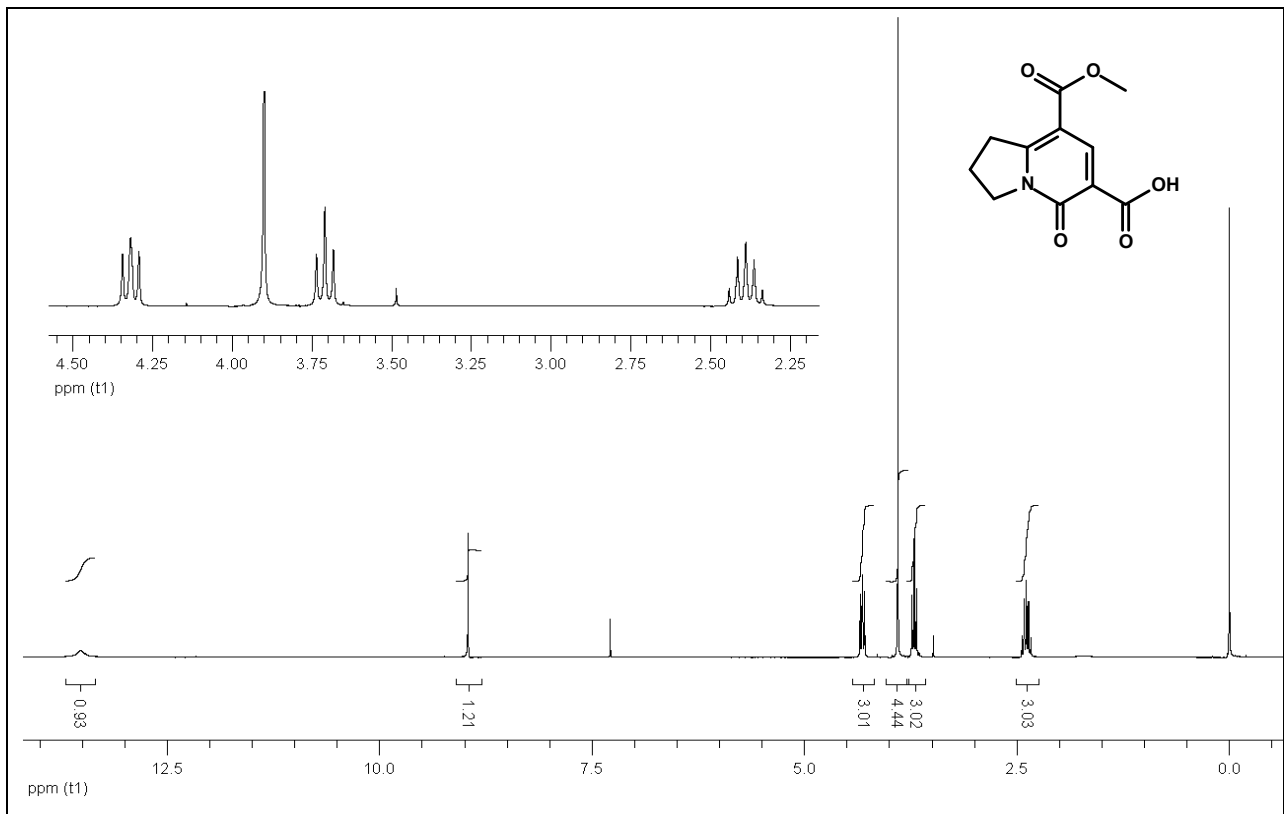
29. (a) Benson, R. E.; Cairns, T. L. *Org. Synth.* **1951**, *31*, 72. Ou **1963**, *Coll. Vol. 4*, 588; (b) Celerier, J. P.; Deloisy-Marchalant, E.; Lhommet, G.; Maitte, P. *Org Synth.* **1989**, *67*, 170. ou **1993**, *Coll. Vol. 8*, 263.
30. Davidson, D.; Bernhard, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3426
31. Peças por unidade de volume (20L) retirados do catálogo Sigma-Aldrich 2009-2010: \$854,00 e \$674,00, para ortoformiato de trimetila e ortoformiato de trietila, respectivamente.
32. Salon, J.; Milata, V.; Prónayová, N.; Lesco, J., *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 293.
33. (a) Bagley, M. C.; Glover, C.; Chevis, D. *Synlett* **2005**, *4*, 649; (b) Bagley, M. C.; Glover, C.; Merrit, E. A. *Synlett* **2007**, *16*, 2459.
34. (a) Wang, M.-X.; Miao, W.-S.; Cheng, Y.; Huang, Z.T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14611; (b) Jiang, X.-P.; Cheng, Y.; Shi, G.-F.; Kang, Z.-N. *J. Org. Chem* **2007**, *72*, 2212.
35. (a) Anghelide, N.; Draguici, C.; Raileanu, D. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 623; (b) Huebner, C. F.; Dorfman, L.; Robinson, M. M.; Donoghue, E.; Pierson, W. G.; Strachan, P. *Tetrahedron* **1963**, *28*, 3134.
36. Harrell, W. B.; Doerge, R. F. *J. Pharm. Sci.* **1967**, *56*, 225.
37. Gubin, J.; Vogelaer, H.; Inion, H.; Houben, C.; Lucchetti, J.; Mahaux, J.; Rosseels, G.; Peiren, M.; Clinet, M.; Polster, P.; Chatelain, P. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1425.
38. Gudersen, L.-L.; Charnock, C.; Negussie, A. H.; Rise, F.; Teklu, S. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, *30*, 26.
39. Gubin, J.; Descamps, M.; Chatelain, P.; Nisato, D. *Eur. Pat. Appl. EP 235111*, **1987**; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 6405b.
40. (a) Cairncross, A.; Rolland, J. R.; Henderson, R. M.; Sheppard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187; (b) Cohen, T.; Schambach, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189.
41. Padwa, A.; Sheehan, S. M.; Straub, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8648.
42. (a) Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785; (b) Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1463.
43. (a) Güngör, T.; Chen, Y. Golla, R.; Ma, Z.; Coerte, J. R.; Nothrop, J. P.; Bin, B.; Dickson, J. K.; Stouch, T.; Zhou, R.; Johnson, S. E.; Seethala, R. Feyen, J. H. M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2440; (b) Torres, J.C.; Pinto, A. C.; Garden, S. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9889; (c) Cho, C. S.; Kim, J. H.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3321; (d) Wenquan, Y.; Du, Y.; Kang, Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2417.

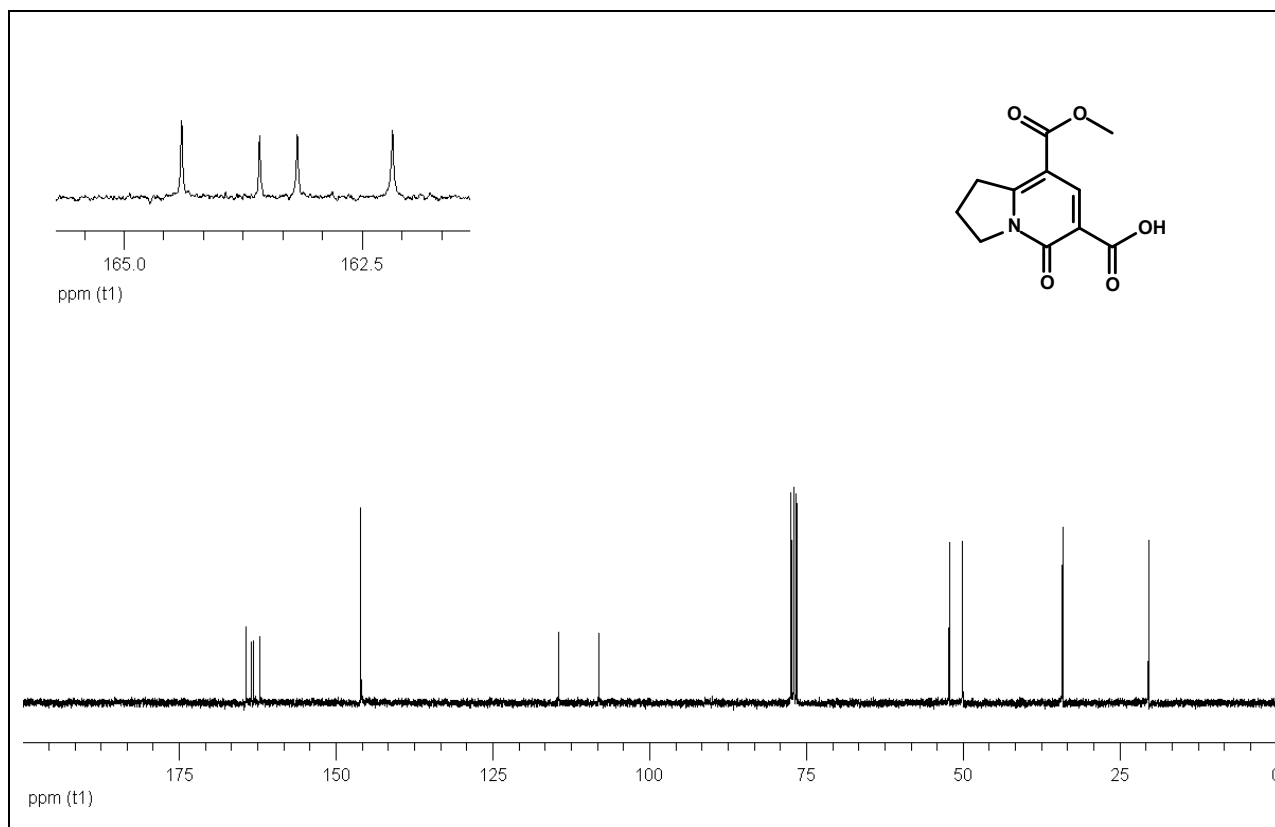
44. Rao, V. V. R.; Wenstrup, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1232.
45. Salon, J.; Milata, V.; Prónayová, N.; Lesko, J. *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 293.
46. Ma, B.; Lee, W.-C. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 385.
47. Scriven, E. F.; Tumbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297.
48. (a) Weinstock, J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3511; (b) Prakash, G. K. S.; Iyer, P. S.; Arvanaghi, M.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3358.
49. Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203.
50. (a) Coelho, F.; Lopes, E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1415; (b) Kaiser, C.; Weinstock, J. *Org. Synth.* **1971**, *51*, 48 ou *Org. Synth.* **1988**, *Coll. V. 6*, 910.
51. Sengupta, S.; Bhattacharya, S. *J. Chem. Soc. Perkin trans. 1* **1993**, 1943.
52. Reddy, A. S.; Kumar, M. S.; Reddy, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6285.
53. Houser, C.R.; Renfrow, W. B. *Org. Synth.* **1939**, *19*, 15; ou *Org. Synth.* **1943**, *Coll. Vol. 2*, 67.
54. Ho, C. Y.; Strobel, E.; Ralbovsky, J.; Galemno Jr., R. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4873.
55. (a) Hunsdiecker, H.; Hunsdiecker C.; Vogt, E. *US 2176181* 1939; (b) Hunsdiecker, H.; Hunsdiecker, C. *Ber.* **1942**, *75B*, 291.
56. (a) McKillop, A.; Bromley, D. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1623; (b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4979.
57. (a) Naskar, D.; Roy, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1369; (b) Chowdhury, S.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 199; (c) Jiao, L.; Hao, E.; Vicente, M. G. H.; Kevin M.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8119; (d) Naskar, D.; Chowdhury, S.; Roy, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 699.
58. (a) Hassan, J.; Sevigon, M.; Gozzi, C.; Schultz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359; (b) Shezad, N.; Clifford, A. A.; Rayner, C. M. *Green Chem.* **2002**, *4*, 64.
59. (a) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34. (b) Stille, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *75*, 508. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (d) Heck, R. H. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146.
60. Das, J. P.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7861; (b) Johnson, R. G.; Ingham, R. K. *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 219.

61. (a) Harris, J. M.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4195; (b) Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250; (c) Aydemir, M.; Baysal, A.; Öztürk, G.; Gümgüm, B. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 108; (d) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; (e) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10; (f) Chen, Q.; Li, C. *Organometallics* **2007**, *26*, 223.
62. Markiewicz, J. T.; Wiest, O.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4887.
63. Smidrkal, J.; Trojanej, J.; Holubek, J.; Stanger, J. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1985**, *50*, 861.
64. (a) Khan, K. M.; Rasheed, M.; Zia-Ullah; Hayat, S.; Kaukab, F.; Choudhary, M. I.; Atta-ur-Rahman; Perveen, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1381; (b) Rajput, A. P.; Rajput, S. S. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2009**, *1*, 1605; (c) El-Ashry, E. S. H.; Rashed, N.; Awad, L. F.; Ramadan, E. S.; Abdel-Maggeed, S. M.; Rezki, N. *J. Carbohydr. Chem.* **2008**, *27*, 70; (d) Sahoo, P. K.; Sharma, R.; Pattanayak, P. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 127; (e) Braslau, R.; Anderson, M. O.; Rivera, F.; Jimenez, A.; Haddad, T.; Axon, J. R. **2002**, *58*, 5513.
65. Nagasaka, T.; Inoue, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1099.
66. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7^a ed., John Wiley & Sons: Nova York, 2005.
67. , B.; Majer, P.; Tsukamoto, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7365.
68. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 1^a ed.; Elsevier Inc.: San Diego, 2005.
69.) Dumas, A. M.; Seed, A.; Zorzitto, A. K.; Fillion, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7072; (b) Fillion, E.; Dumas, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2920.
70. Kascheres, A. J.; Kascheres, C.; Pilli, P.S.H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5340.
71. Cunha, S.; Damasceno, F.; Ferrari, J. S. *Resumos da 20^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas, Brasil, **1998**.
72. Zom, C.; Goti, A.; Brandi, A.; Johnsen, K.; Noltemeyer, M.; Kozhushkov, S. I.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 755.
73. Angle, S. R.; Kim, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8791.
74. Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964.
75. Yamakawa, T.; Masaki, M.; Nohira, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2730.
76. Zorn, C.; Goti, A.; Brandi, A.; Johnsen, K.; Kozhushkov, S. I.; Meijere, A. *Chem. Comm.* **1998**, *8*, 903.

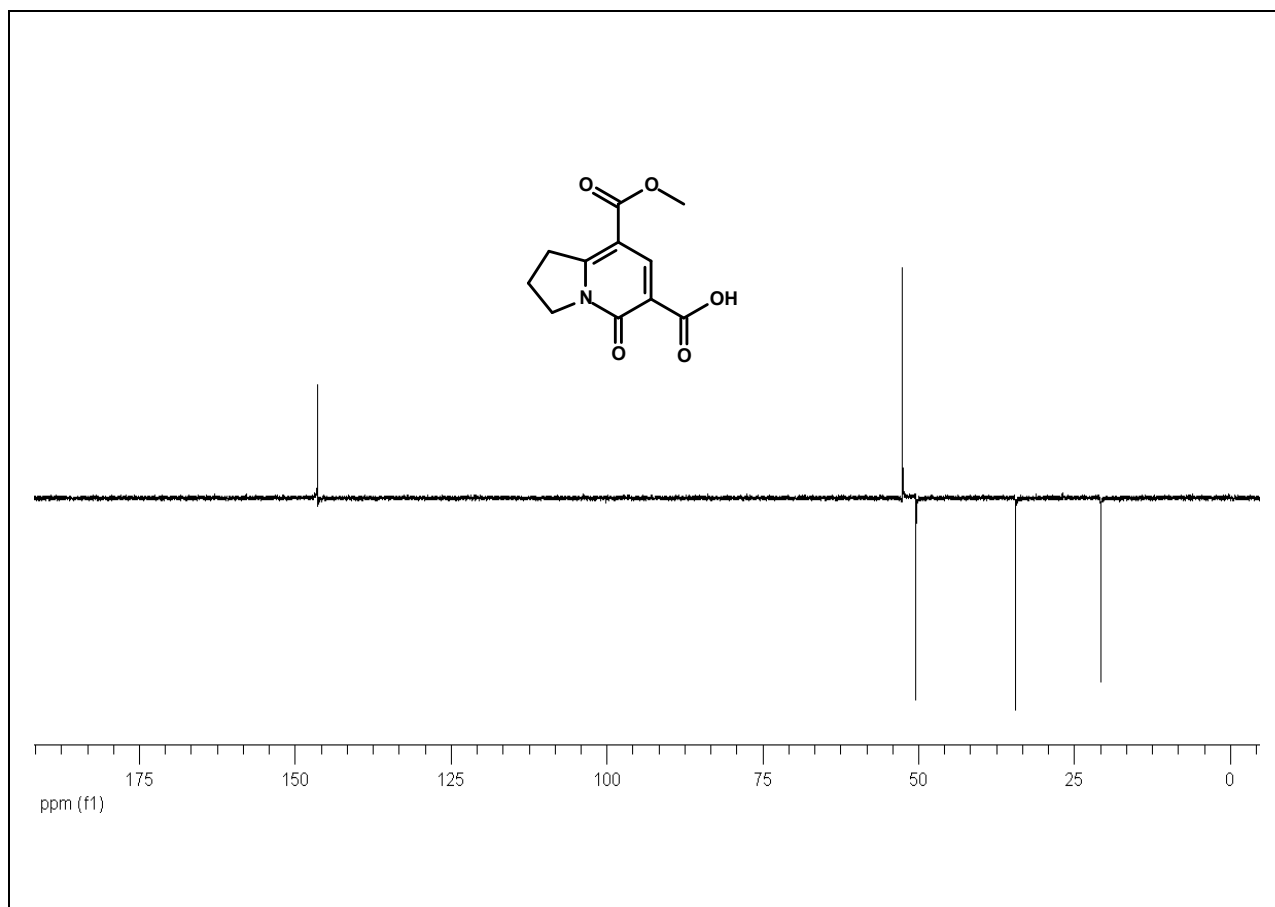
77. Bard, A. J.; Faulkner, L. R. *Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications*, 2^a ed., John Wiley & Sons: Department of Chemistry and Biochemistry University of Texas at Austin. 2001.
78. Gaussian 03, Revision B.4, M. J. Frisch, *et. al.*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **2003**.
79. Perrim, D. D., Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed., Pergamon Press: 1988.

Anexo 1. Espectros selecionados

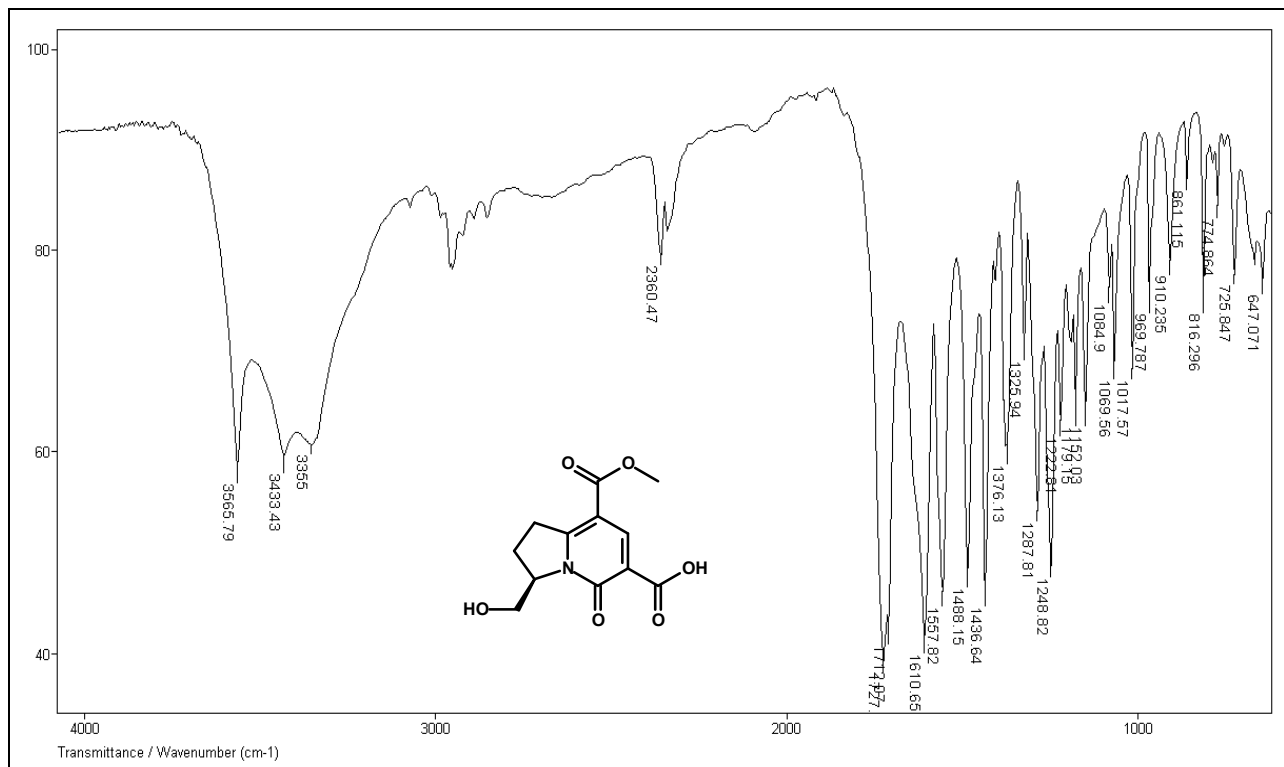
Espectro 1. Espectro na região do IV do composto **84**.Espectro 2. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **84**.



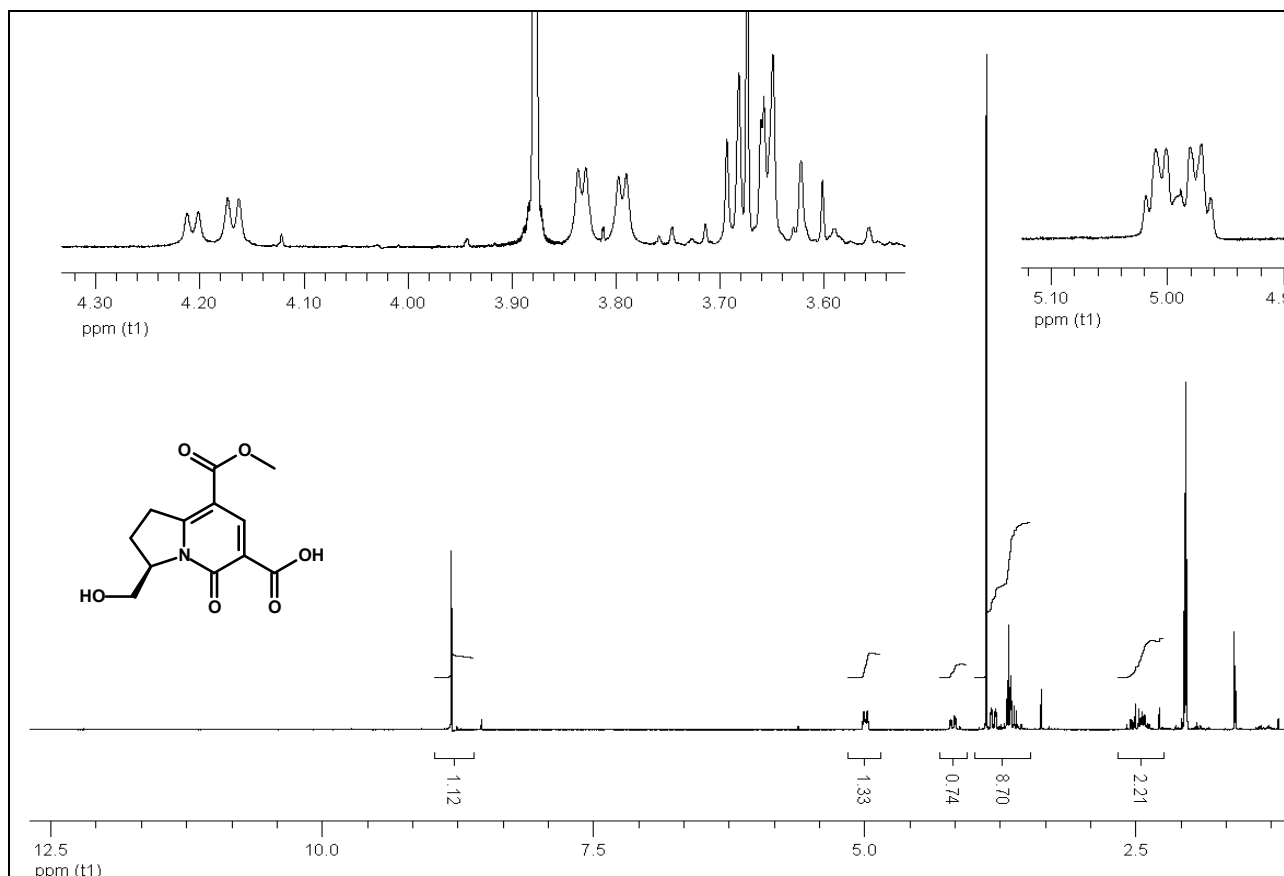
Espectro 3. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **84**.



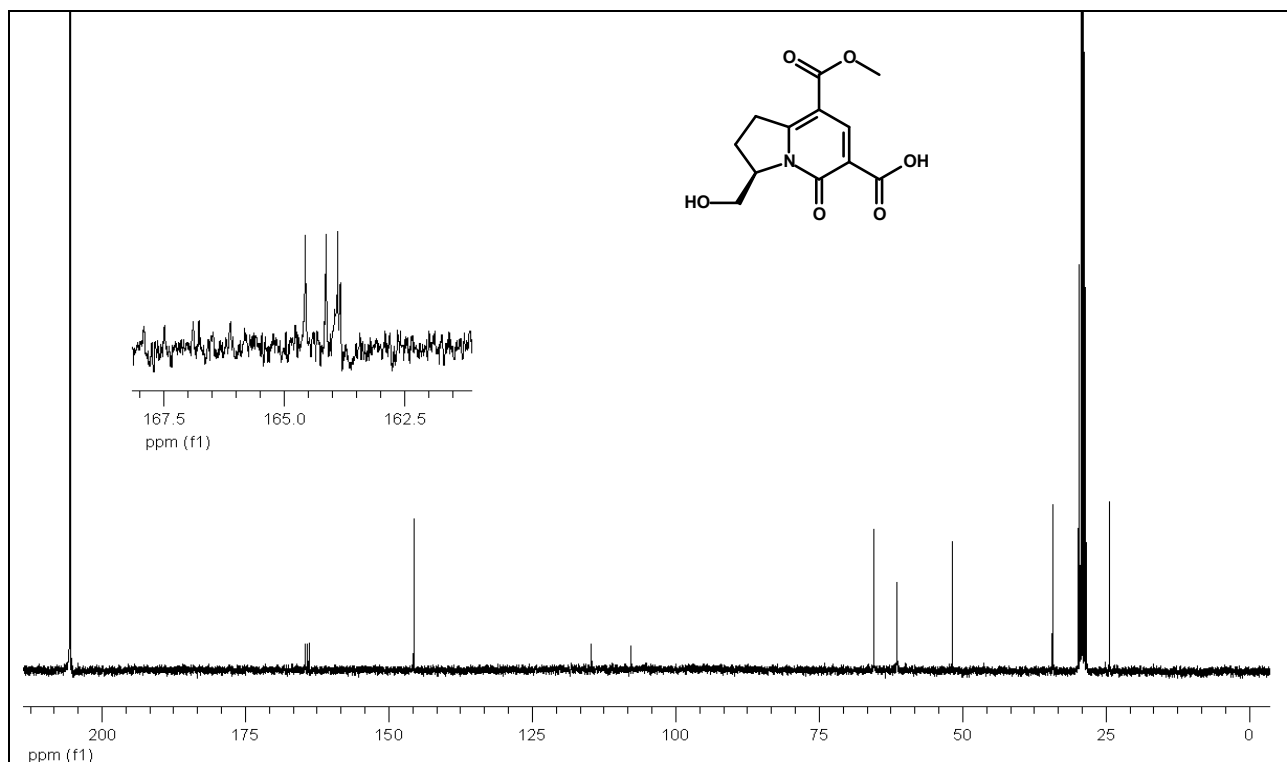
Espectro 4. DEPT 135 (75 MHz, CDCl_3) do composto **84**.



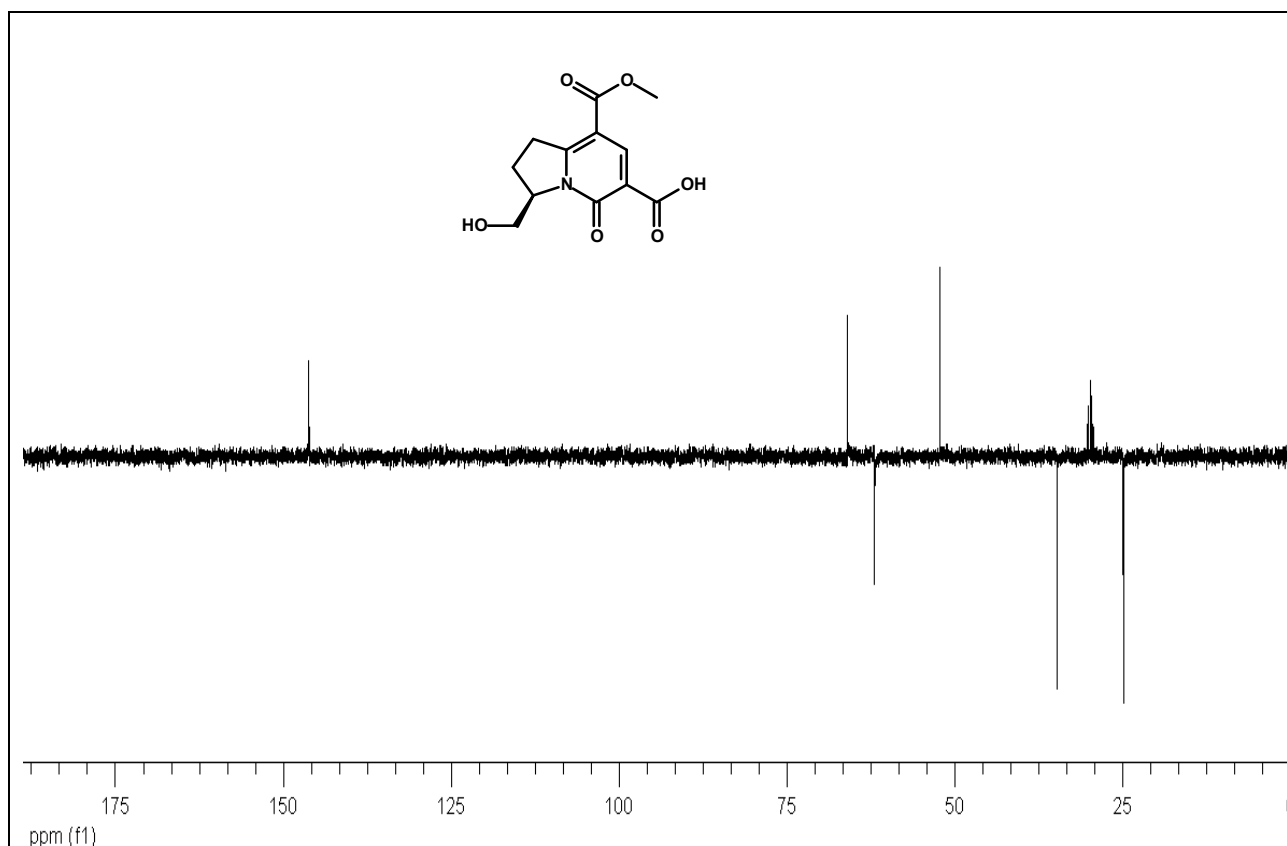
Espectro 5. Espectro de IV (Filme) do composto **85b**.



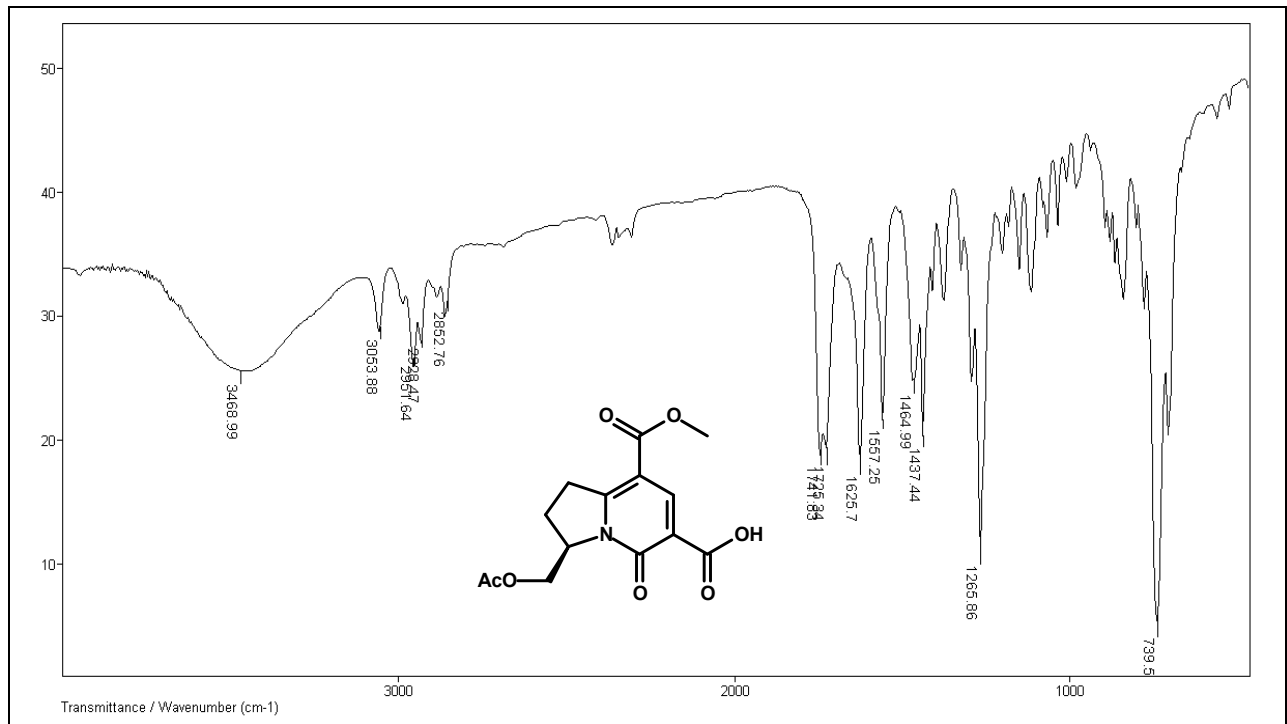
Espectro 6. Espectro de RMN de ¹H [300 MHz, (CD₃)₂CO] do composto **85b**.



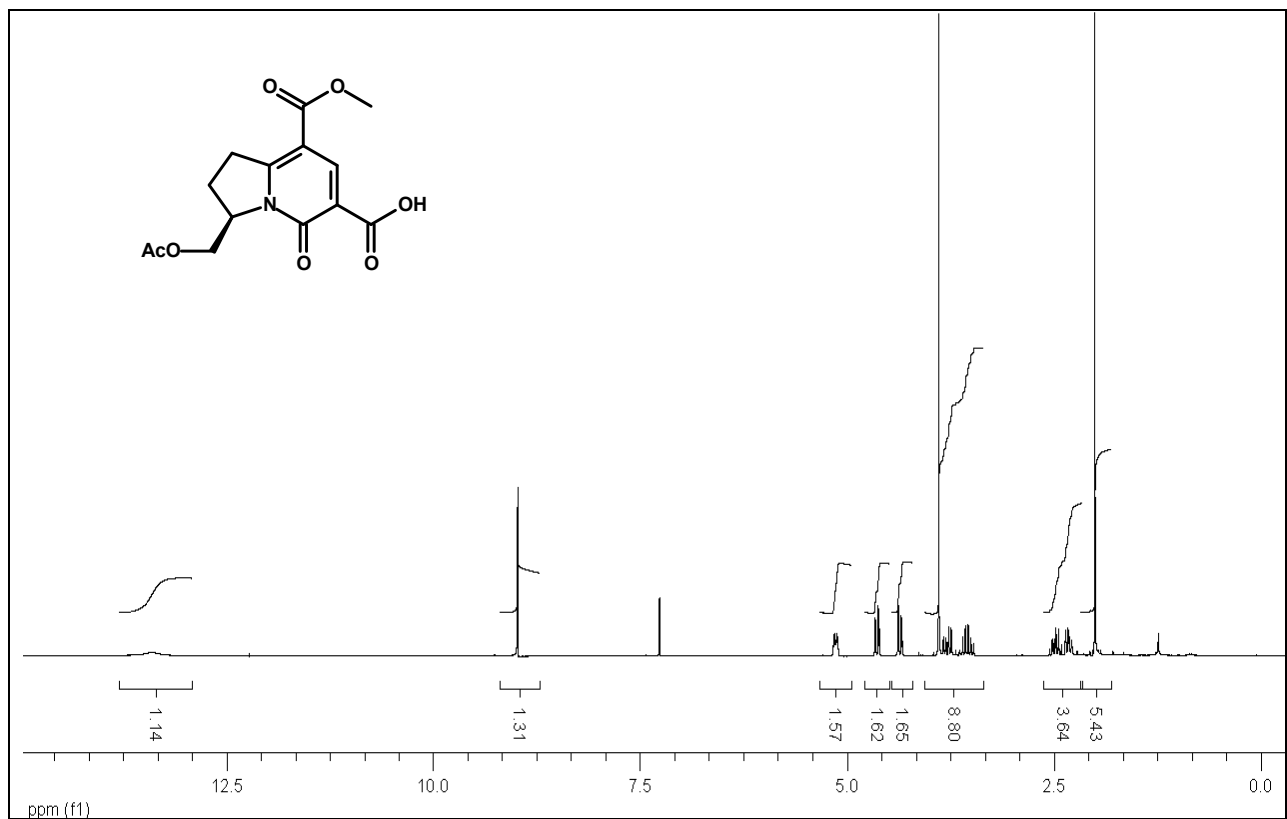
Espectro 7. Espectro de RMN de ^{13}C [75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] do composto **85b**.



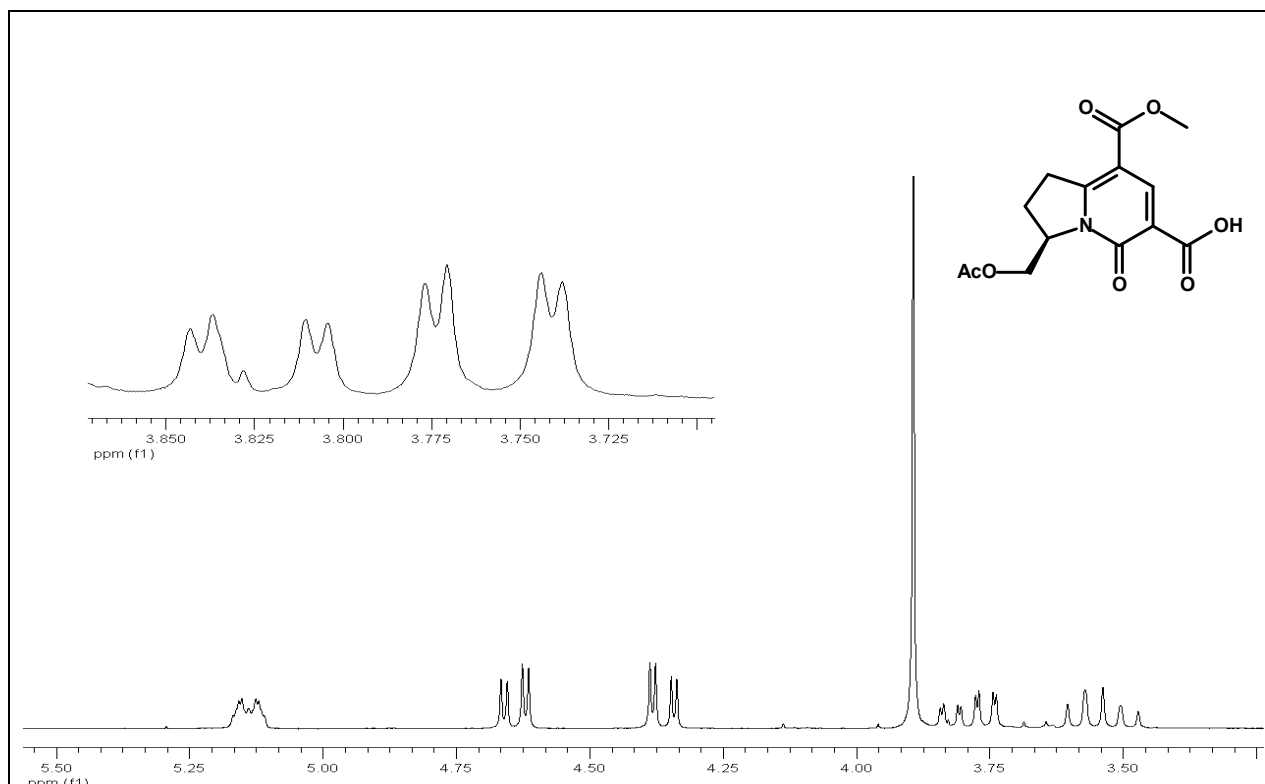
Espectro 8. DEPT [75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] do composto **85b**.



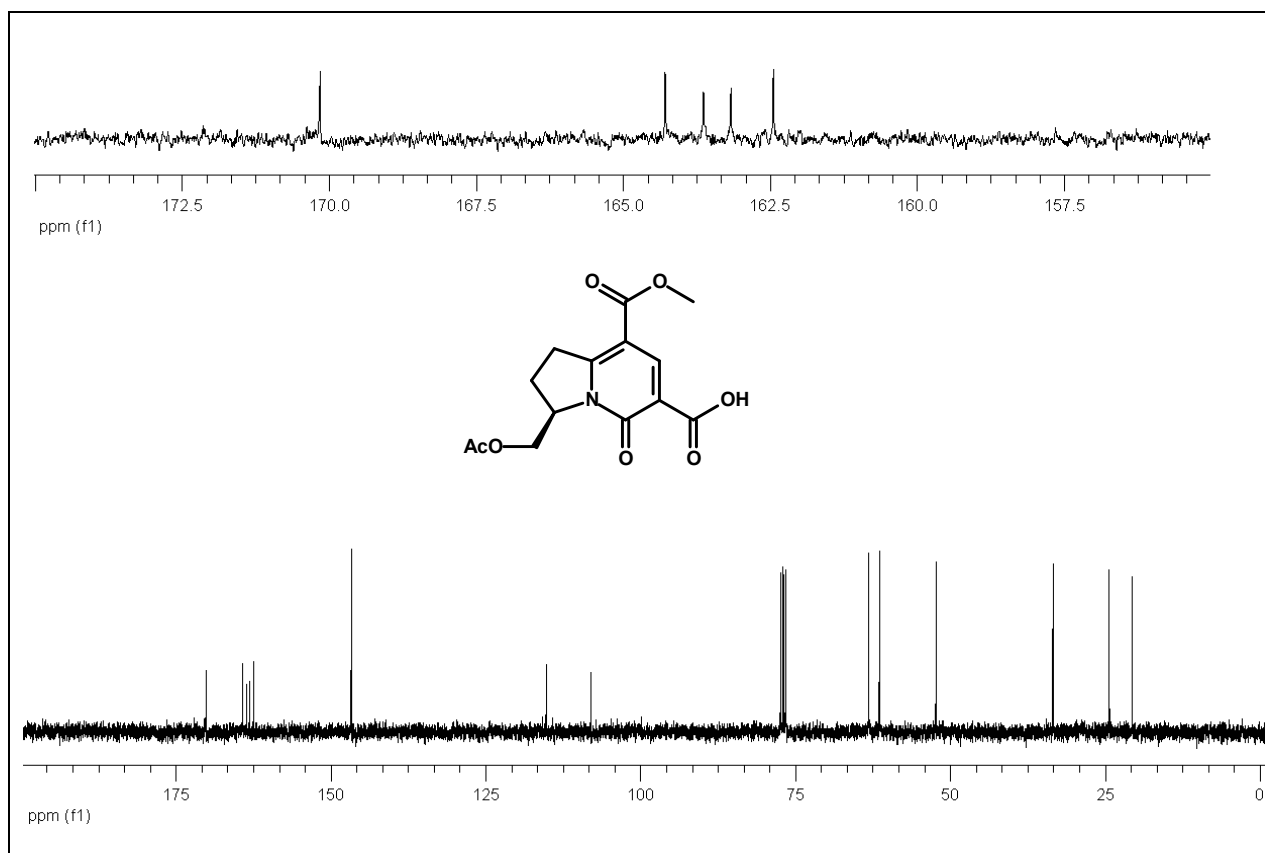
Espectro 9. Espectro de IV (KBr) do composto **85c**.



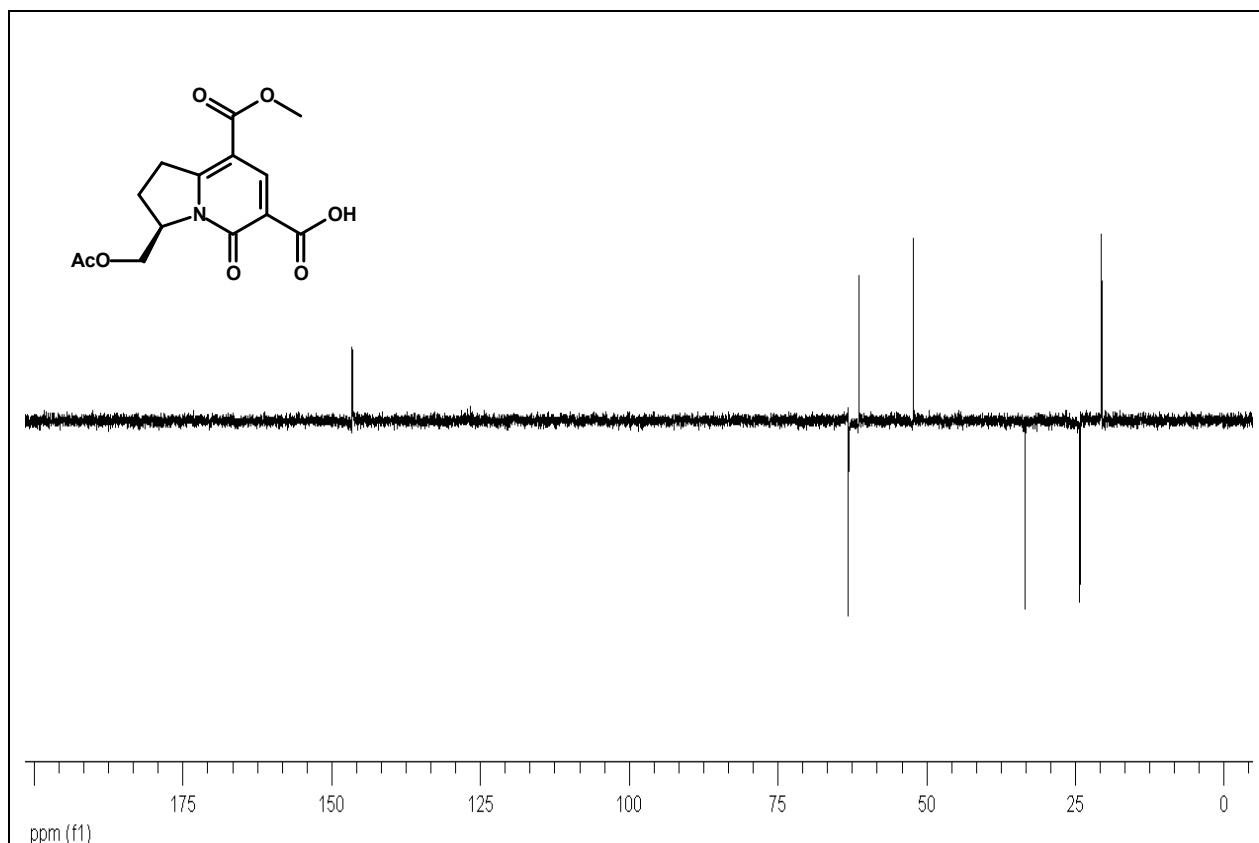
Espectro 10. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **85c**.



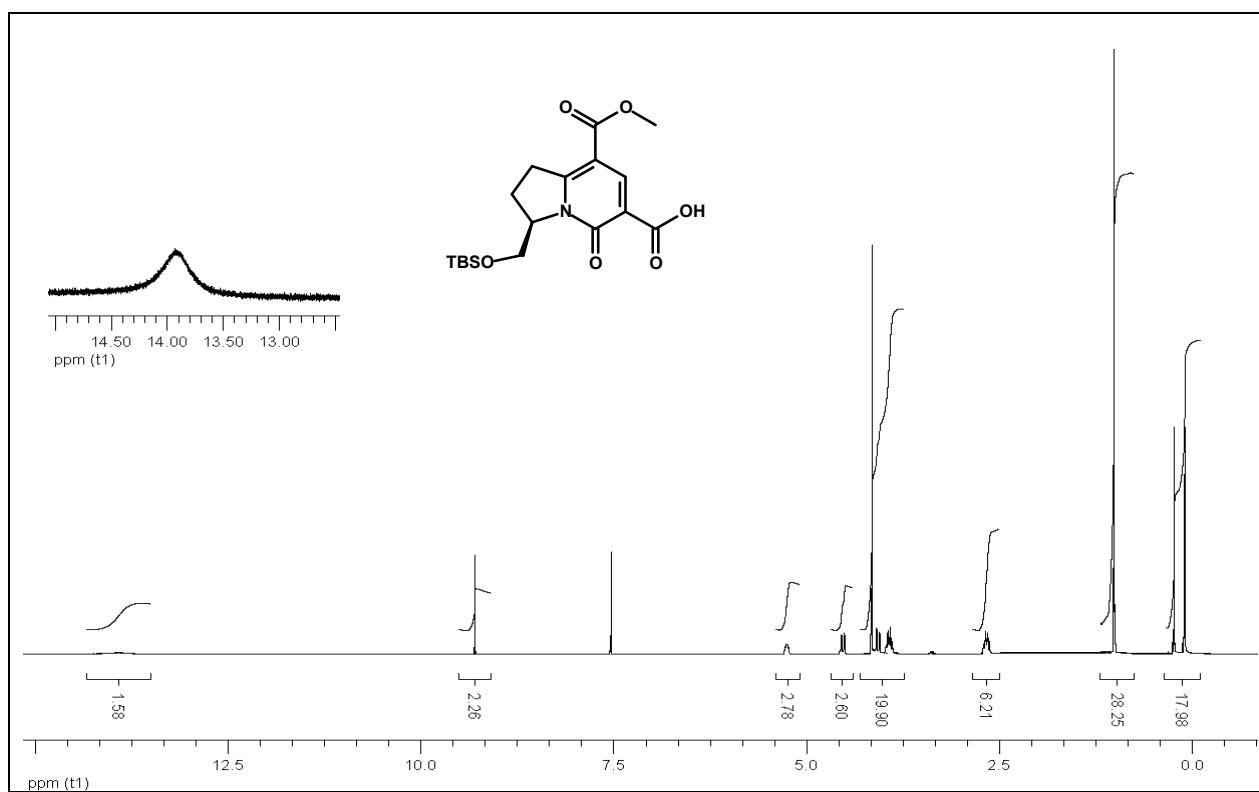
Espectro 11. Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **85c**.



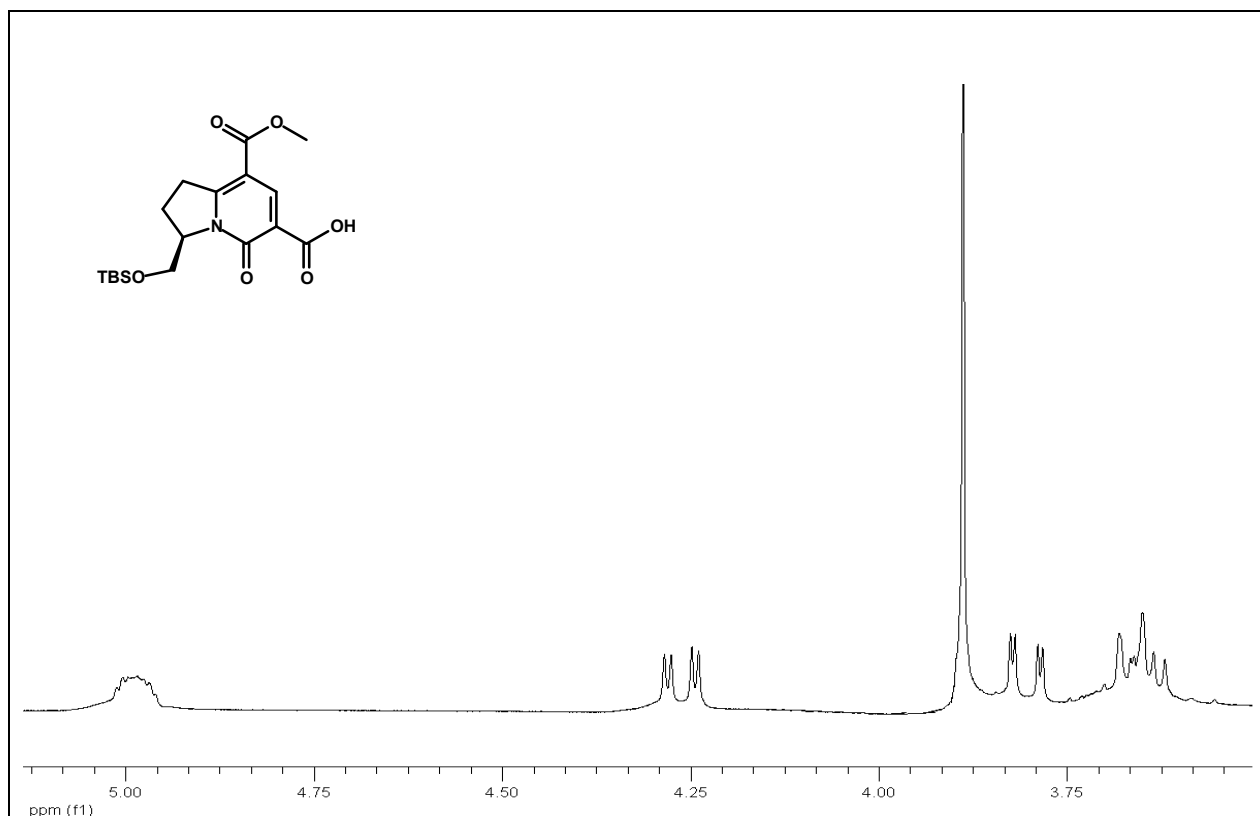
Espectro 12. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **85c**.



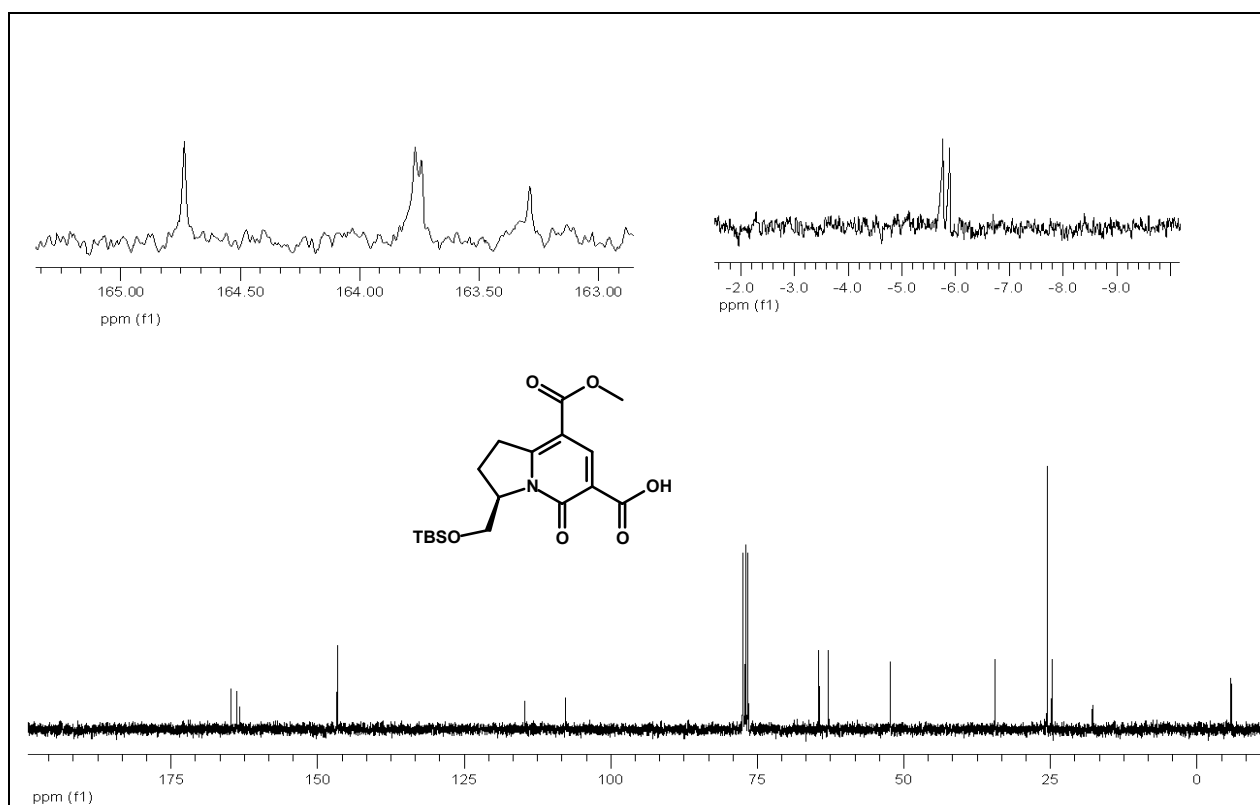
Espectro 13. DEPT (75 MHz, CDCl₃) do composto **85c**.



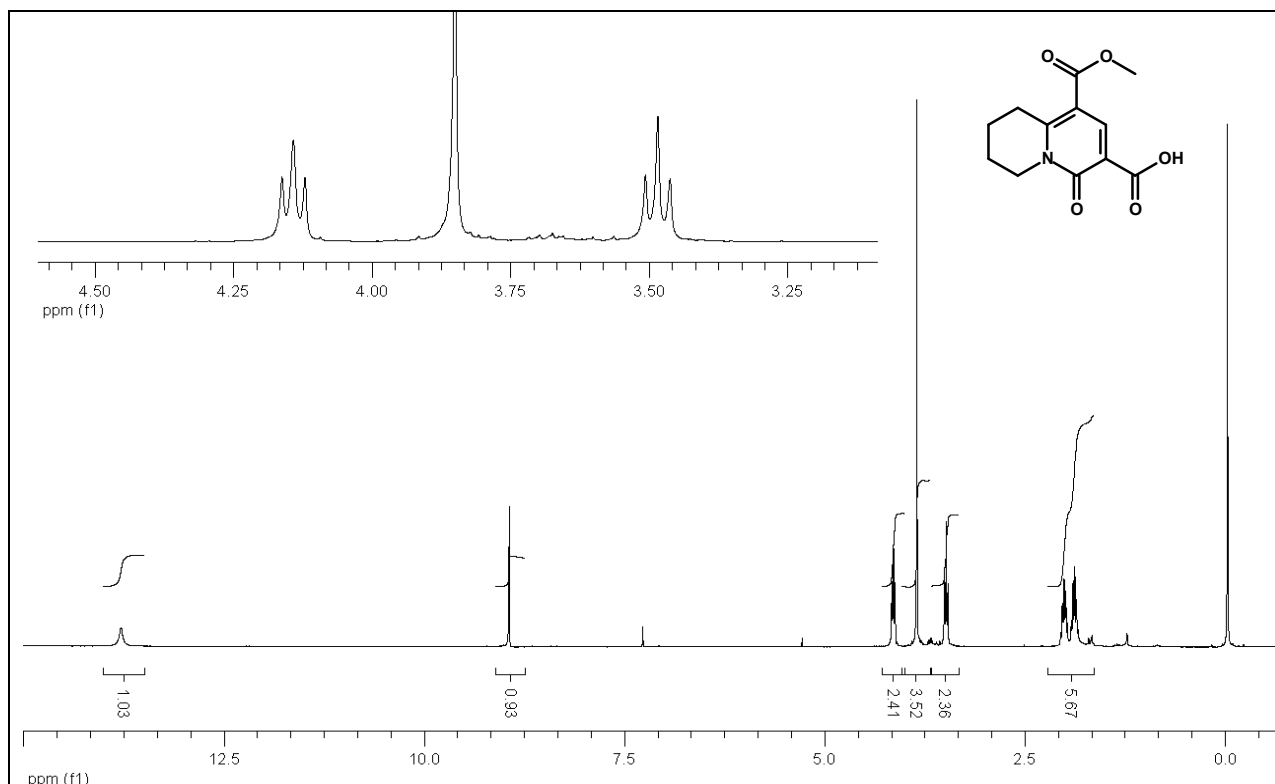
Espectro 14. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **85d**.



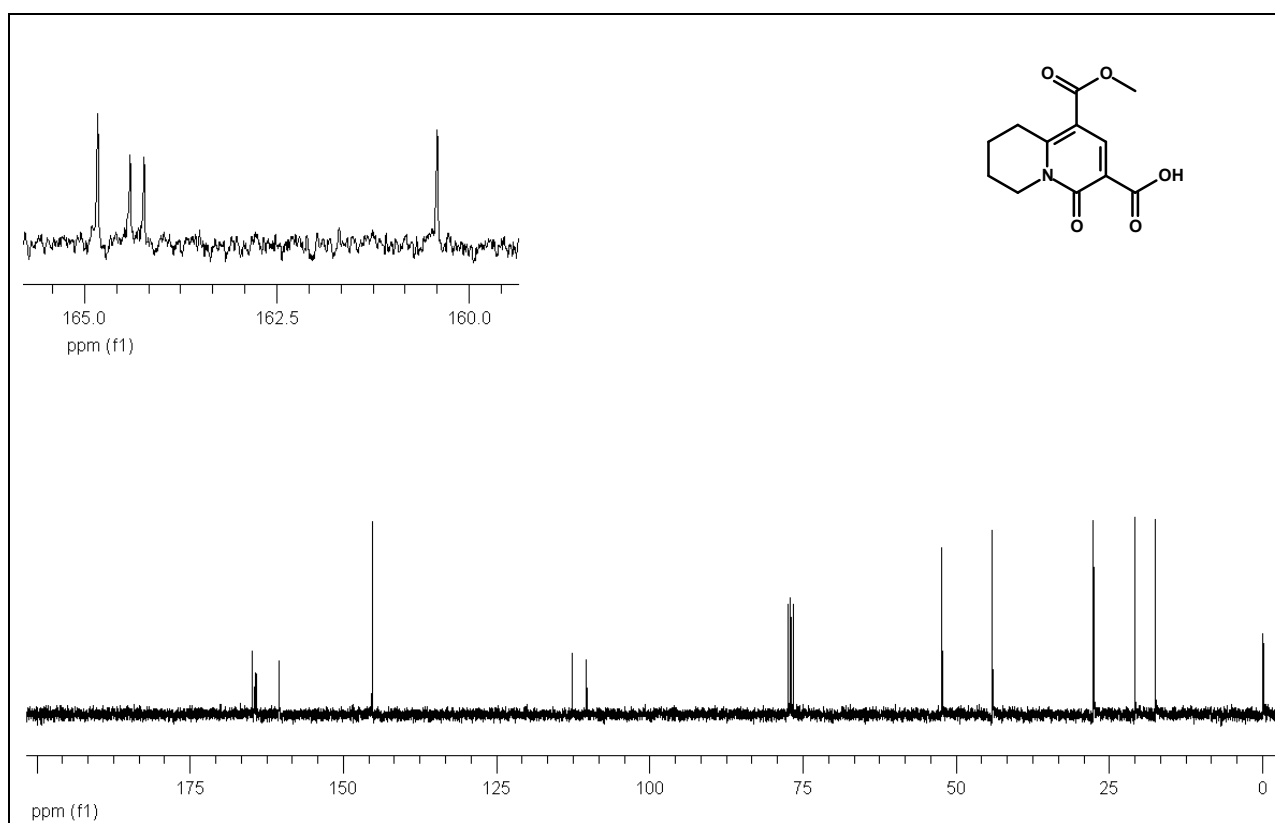
Espectro 15. Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **85d**.



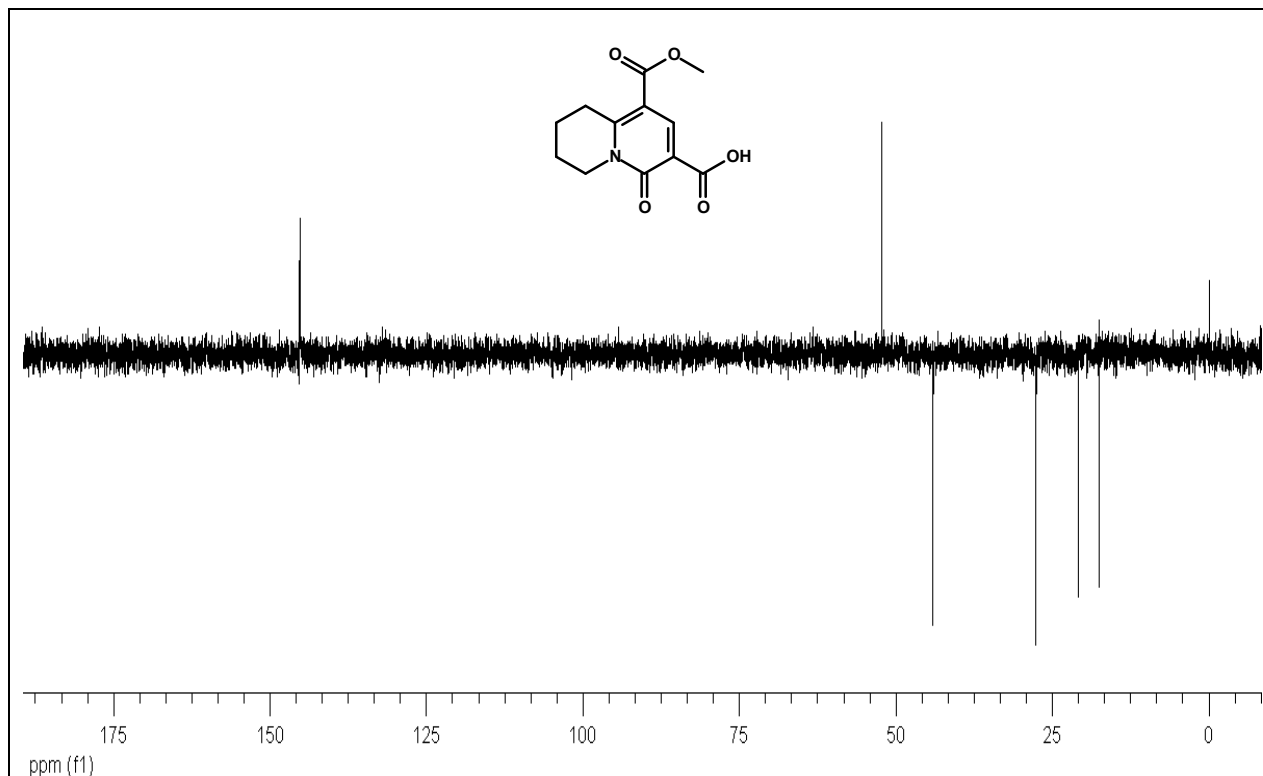
Espectro 16. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **85d**.



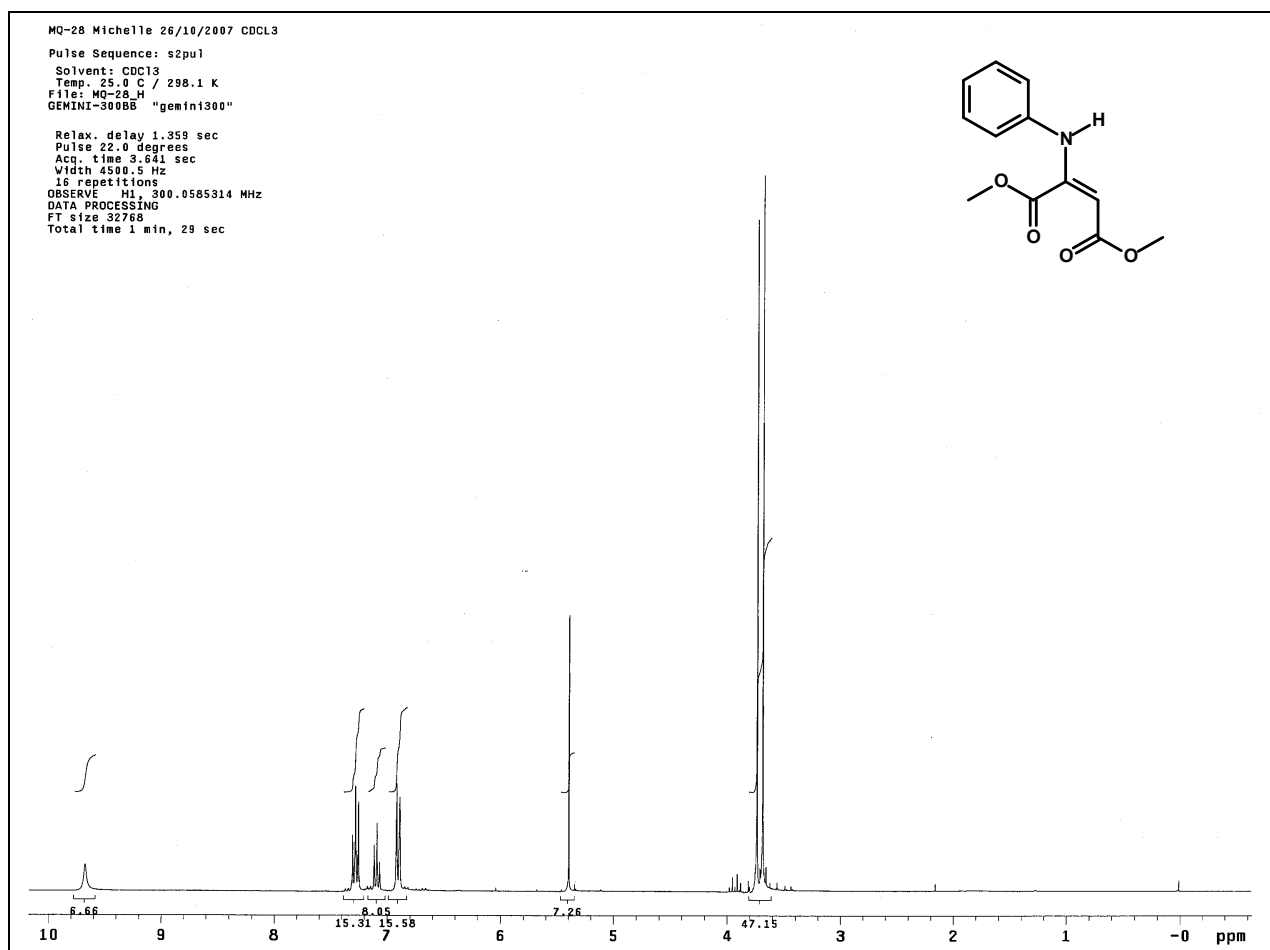
Espectro 19. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **86**.



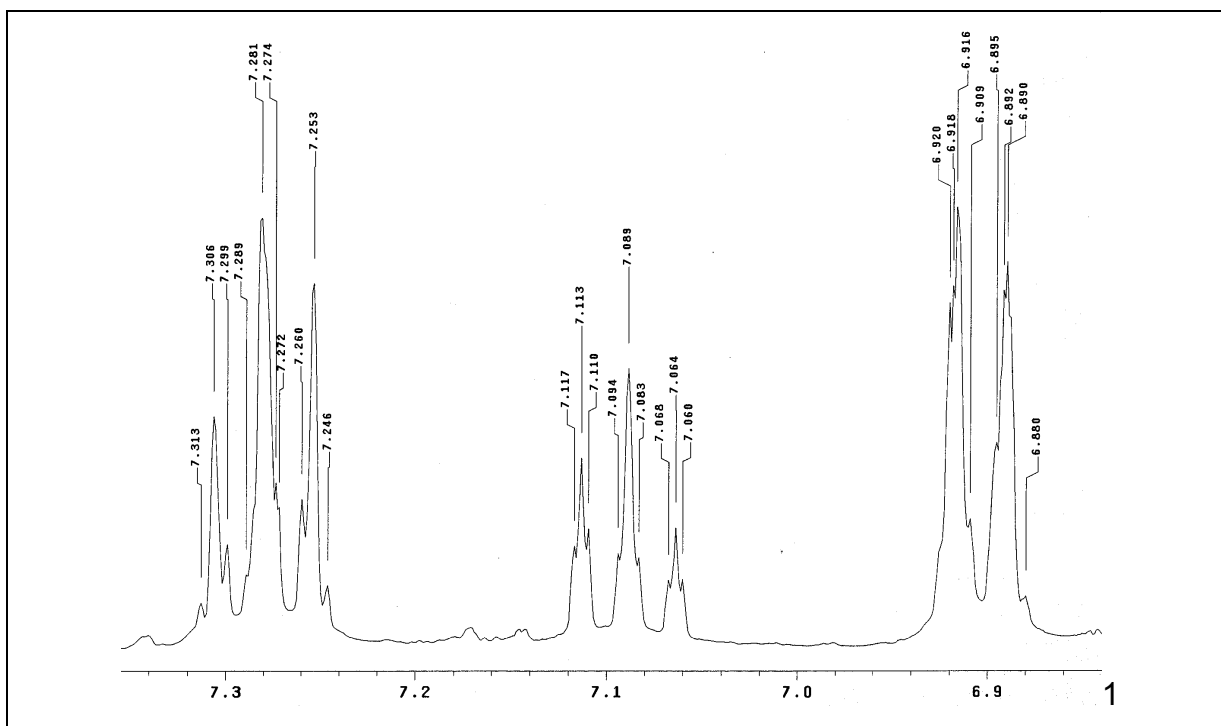
Espectro 20. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **86**.



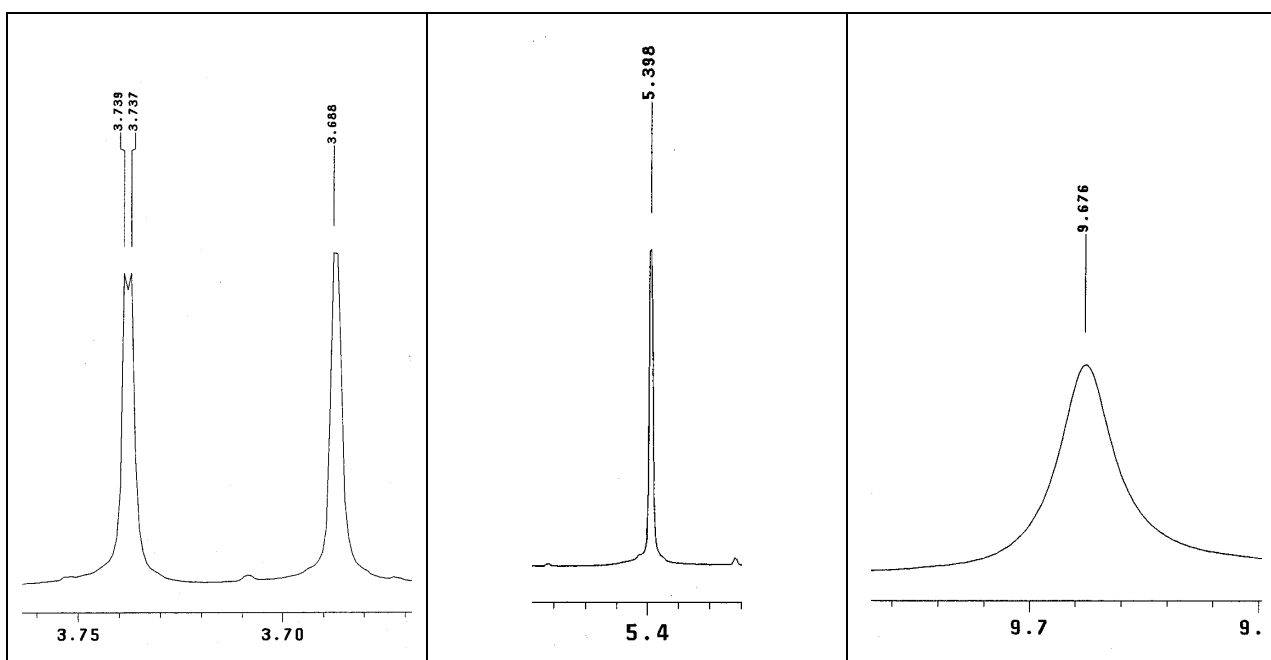
Espectro 21. DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto **86**.



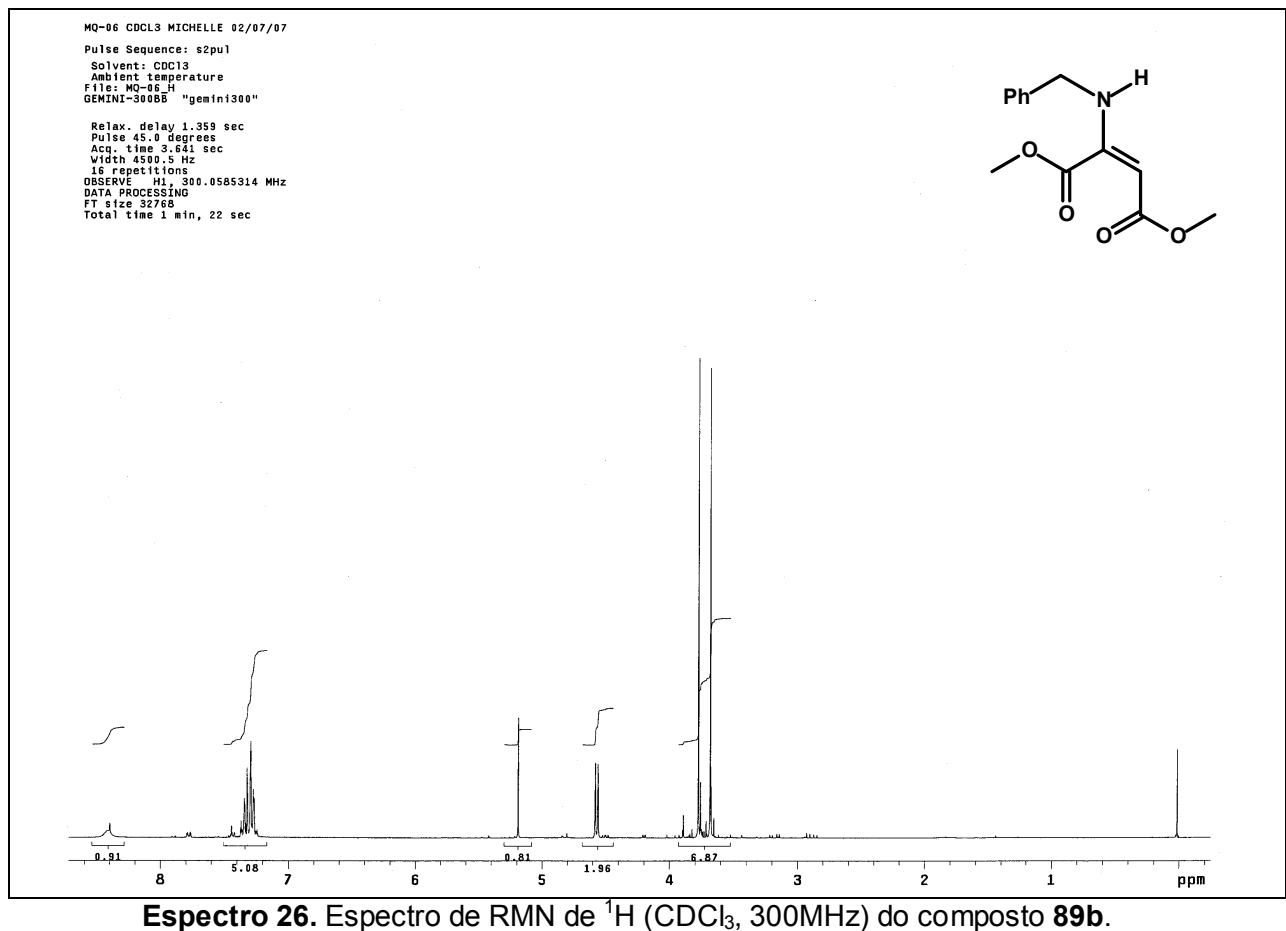
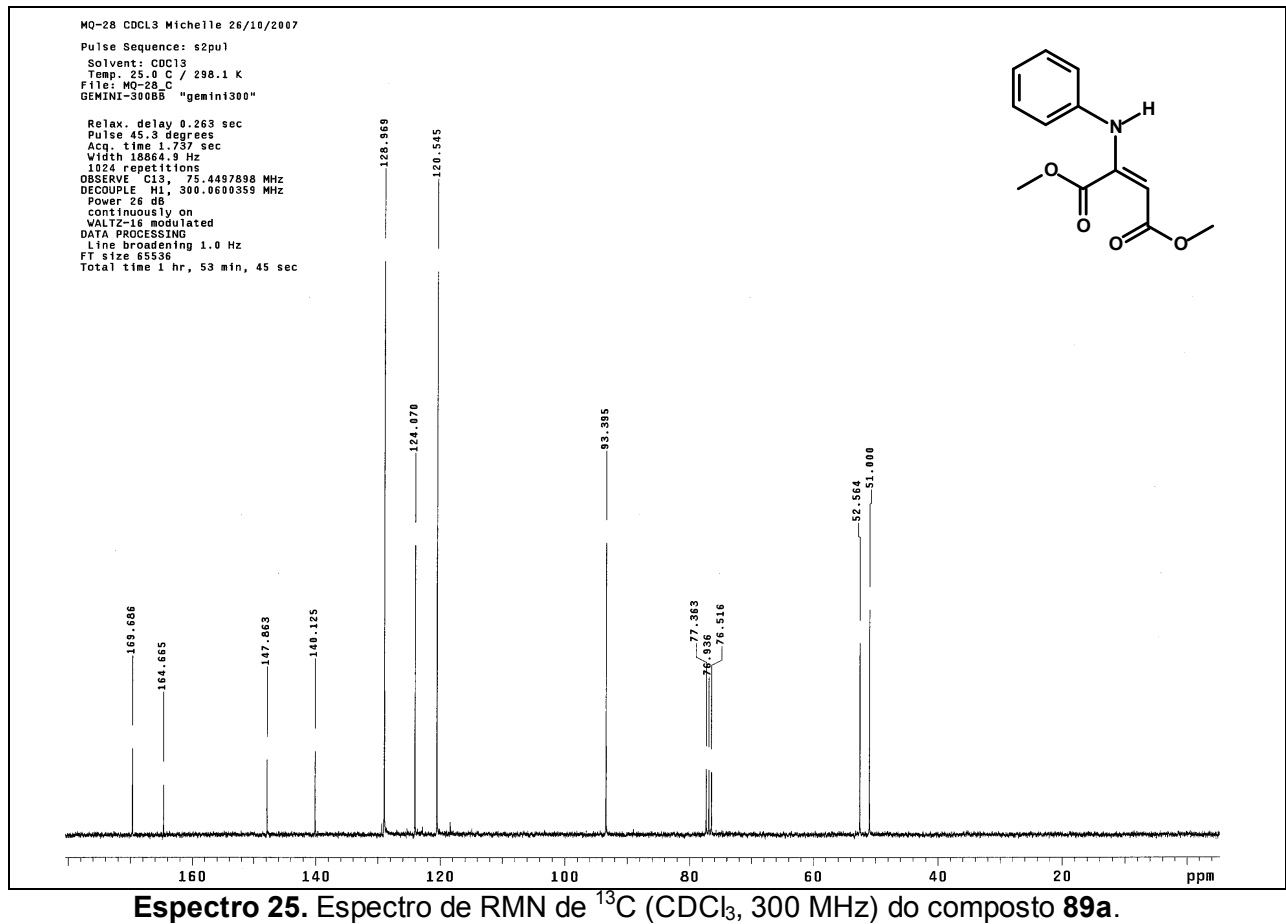
Espectro 22. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto **89a**.

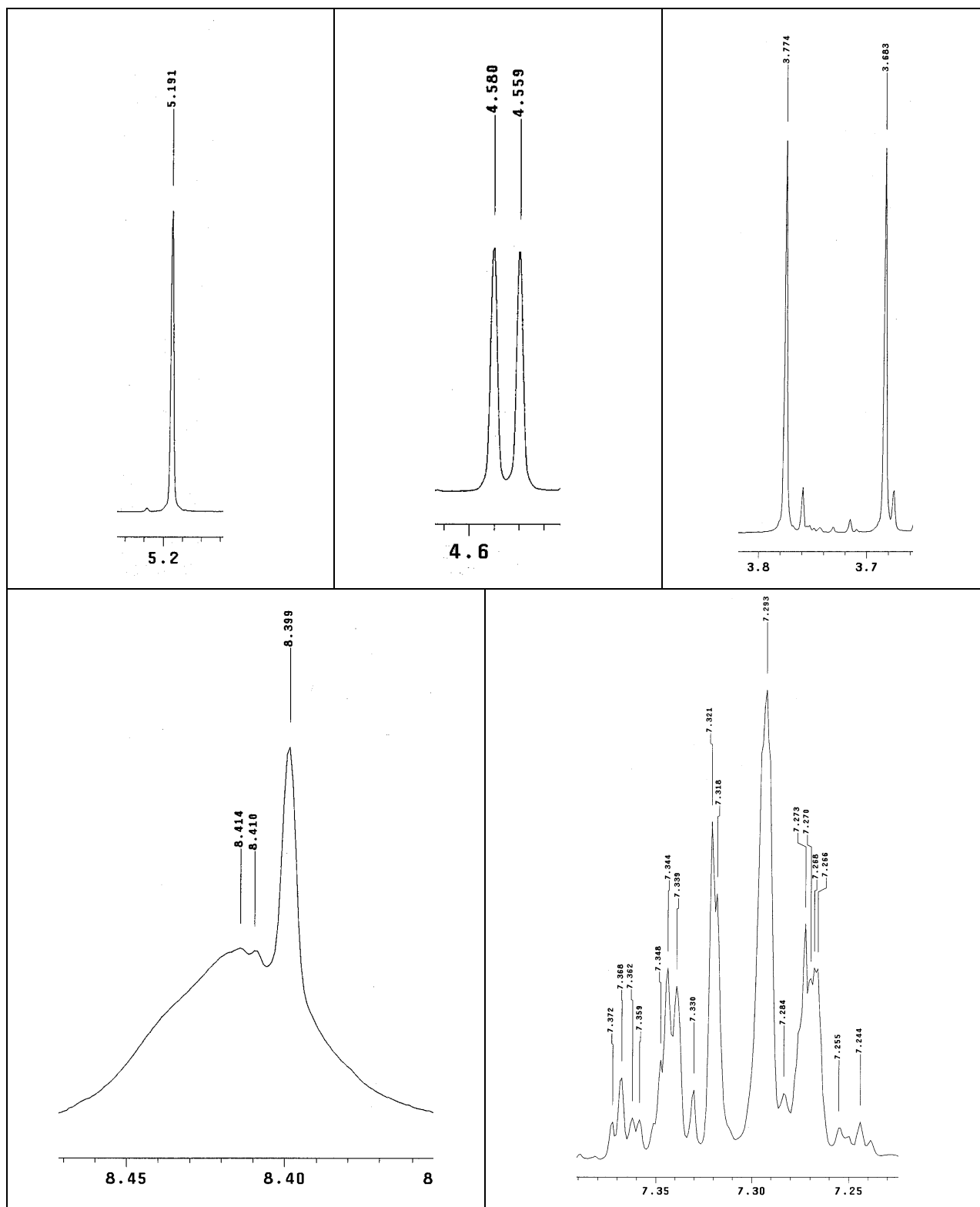


Espectro 23. Expansão 1 no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **89a**.

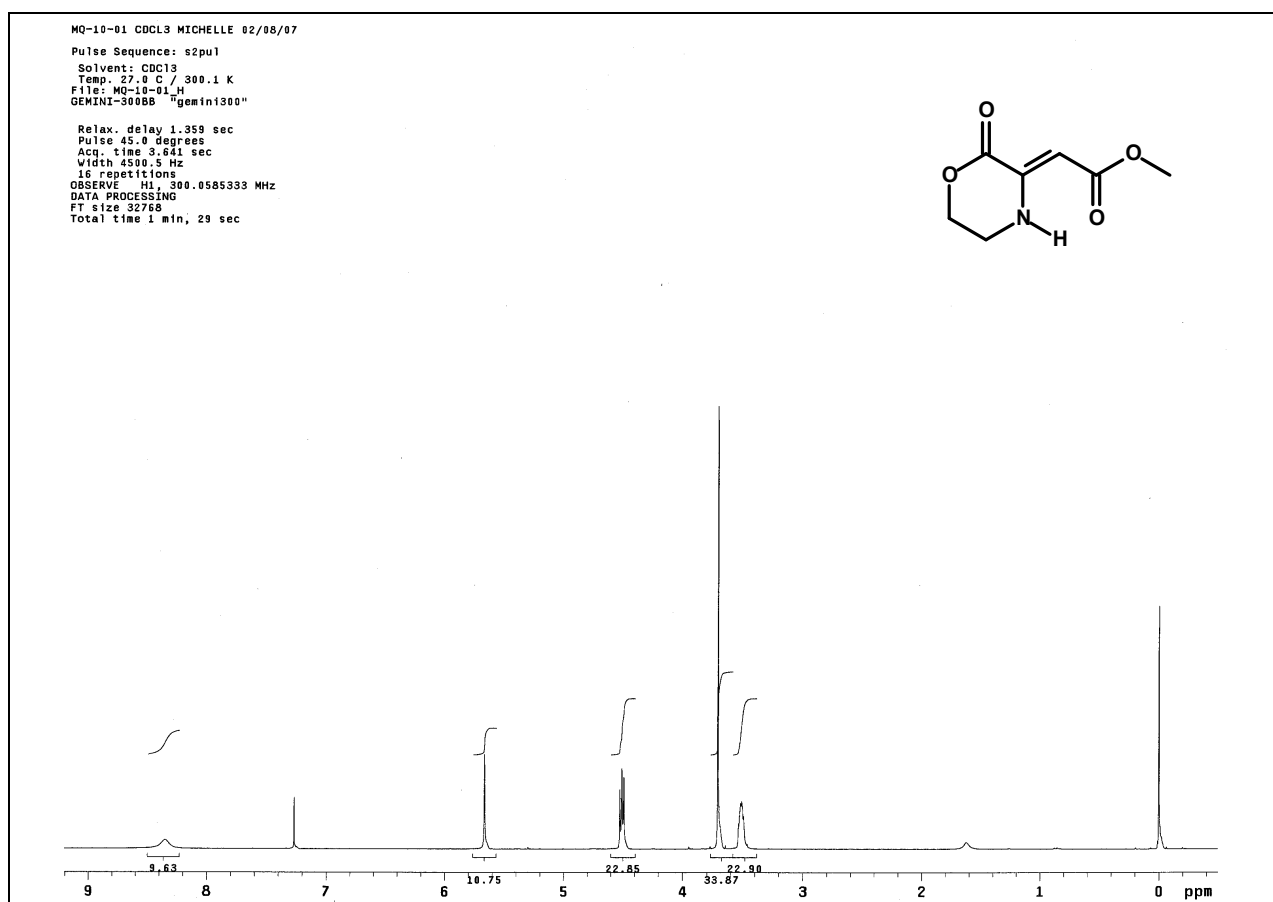
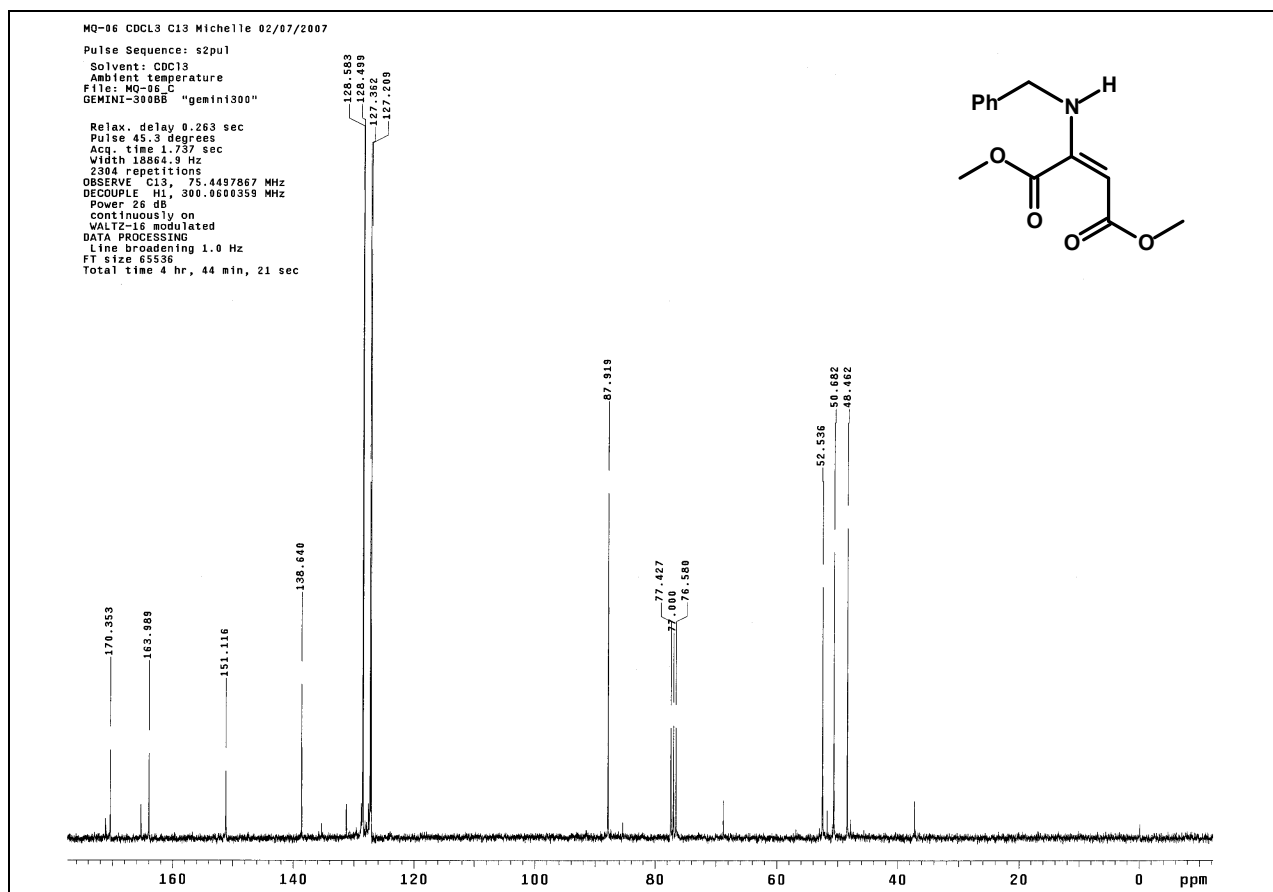


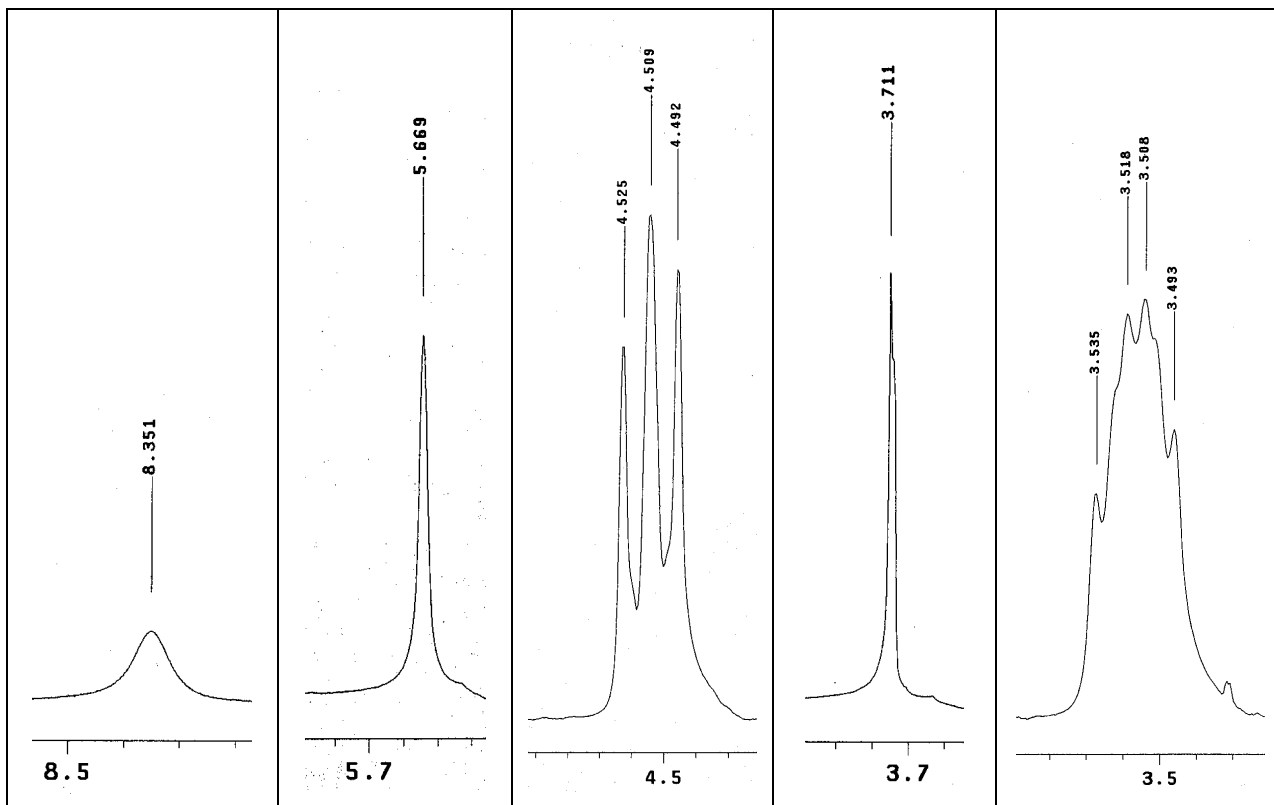
Espectro 24. Expansão 2 no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **89a**.



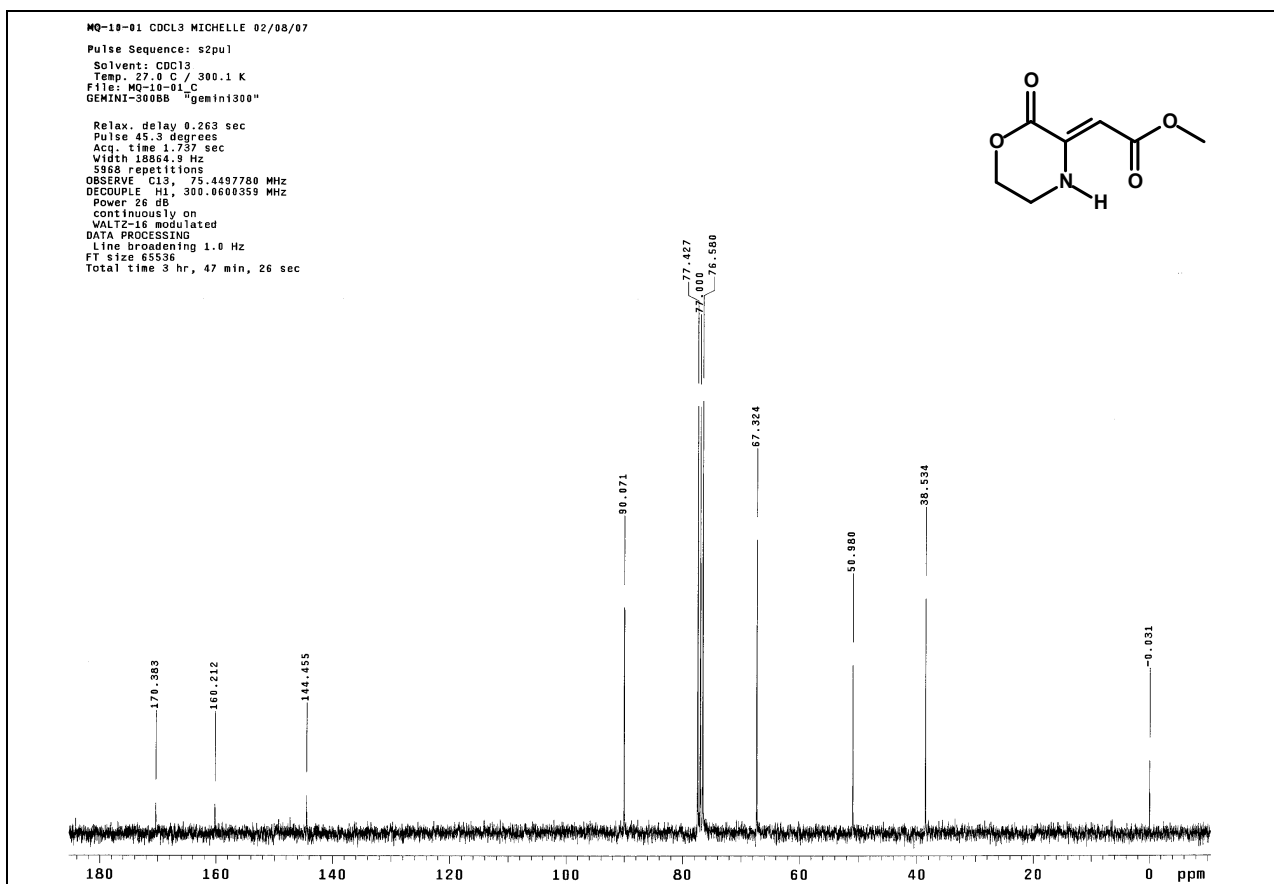


Espectro 27. Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **89b**.

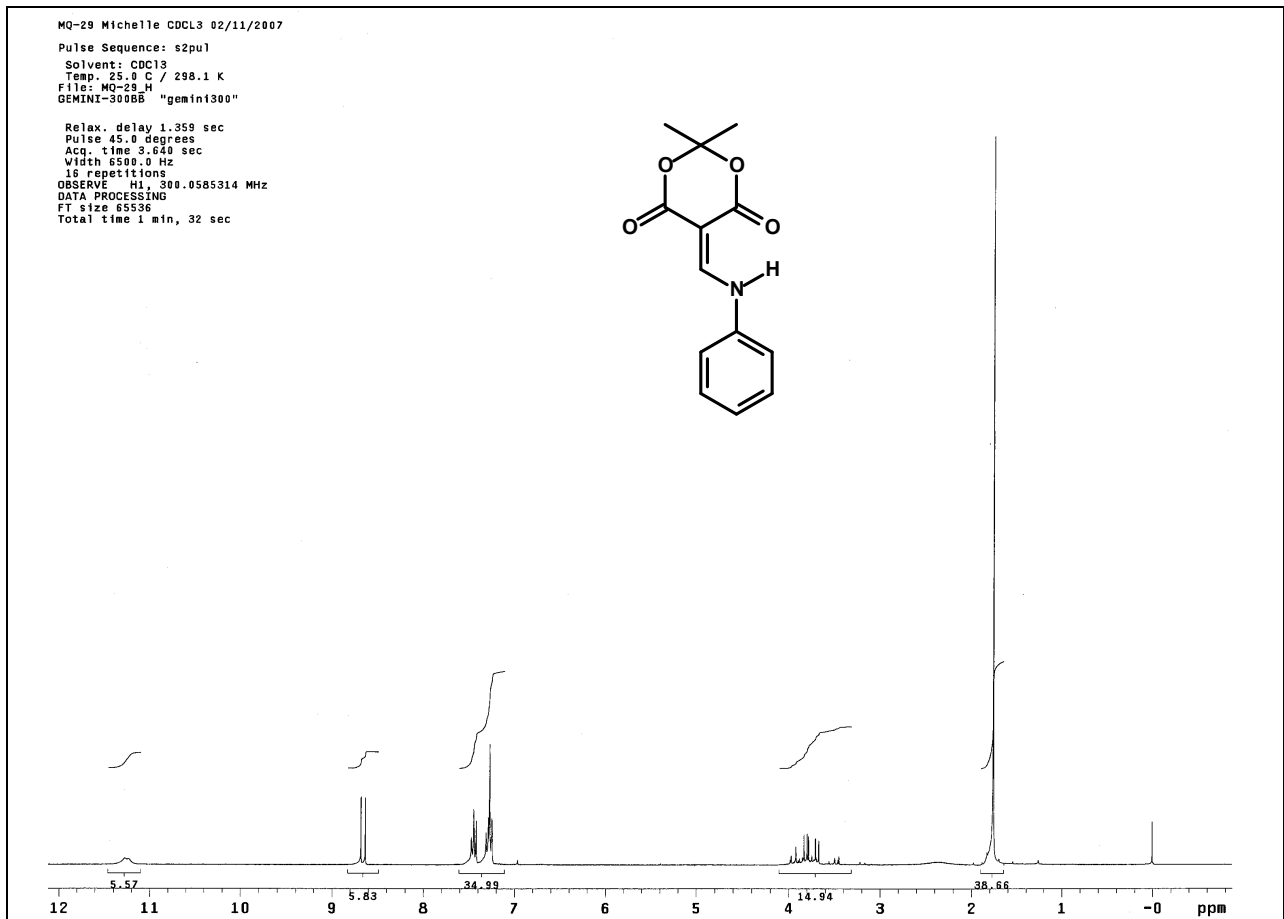




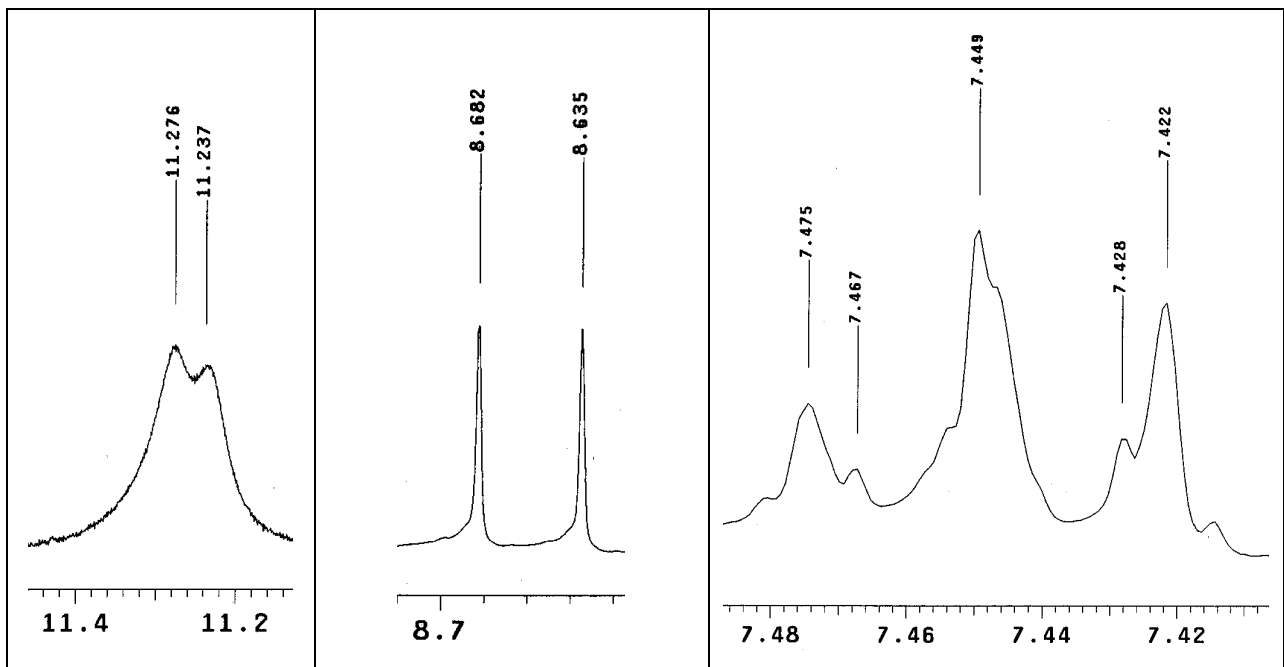
Espectro 30. Expansões no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **89c**.



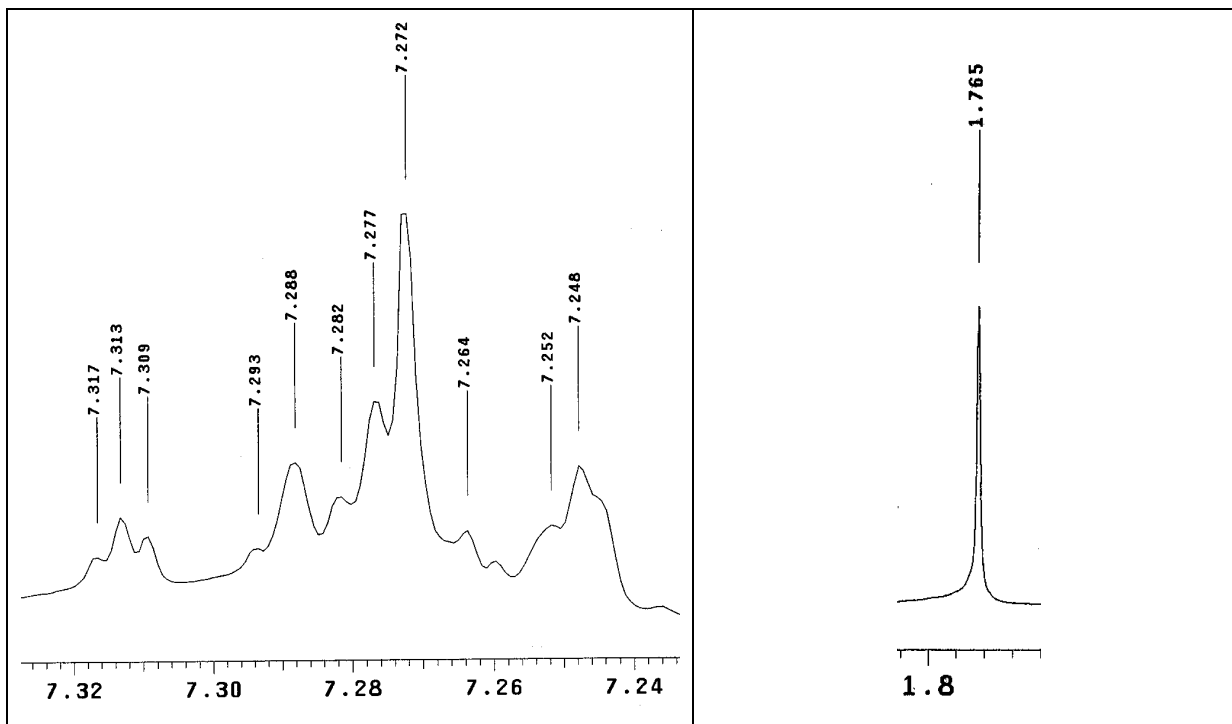
Espectro 31. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **89c**.



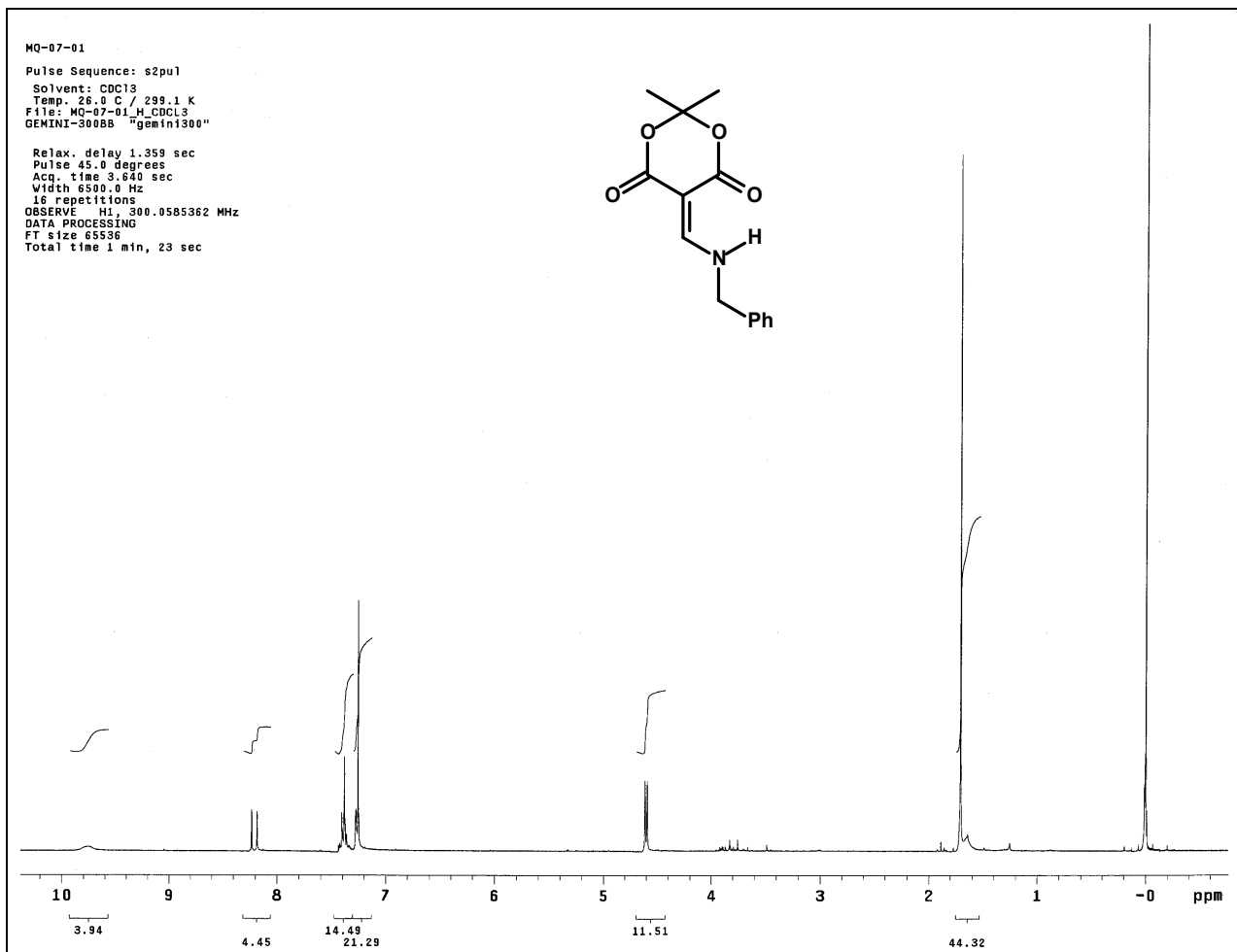
Espectro 32. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **90a**.



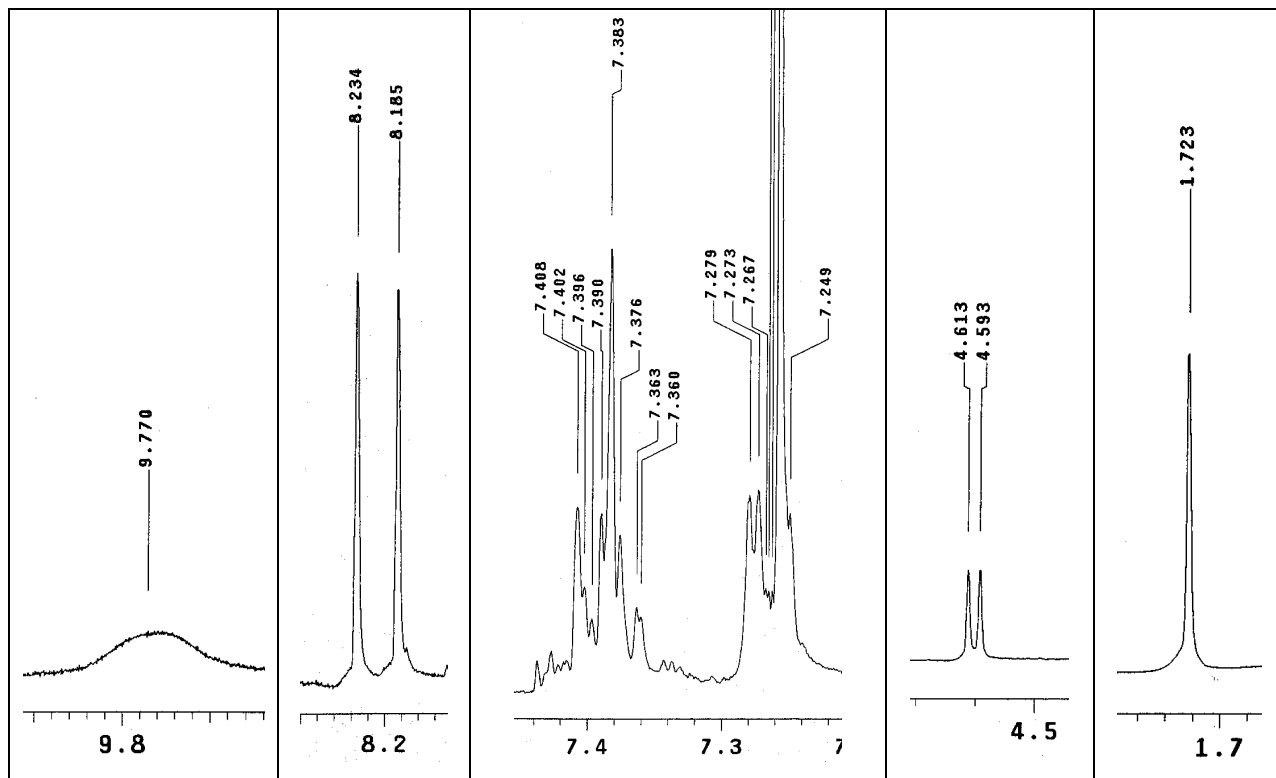
Espectro 33. Expansões 1 no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **90a**.



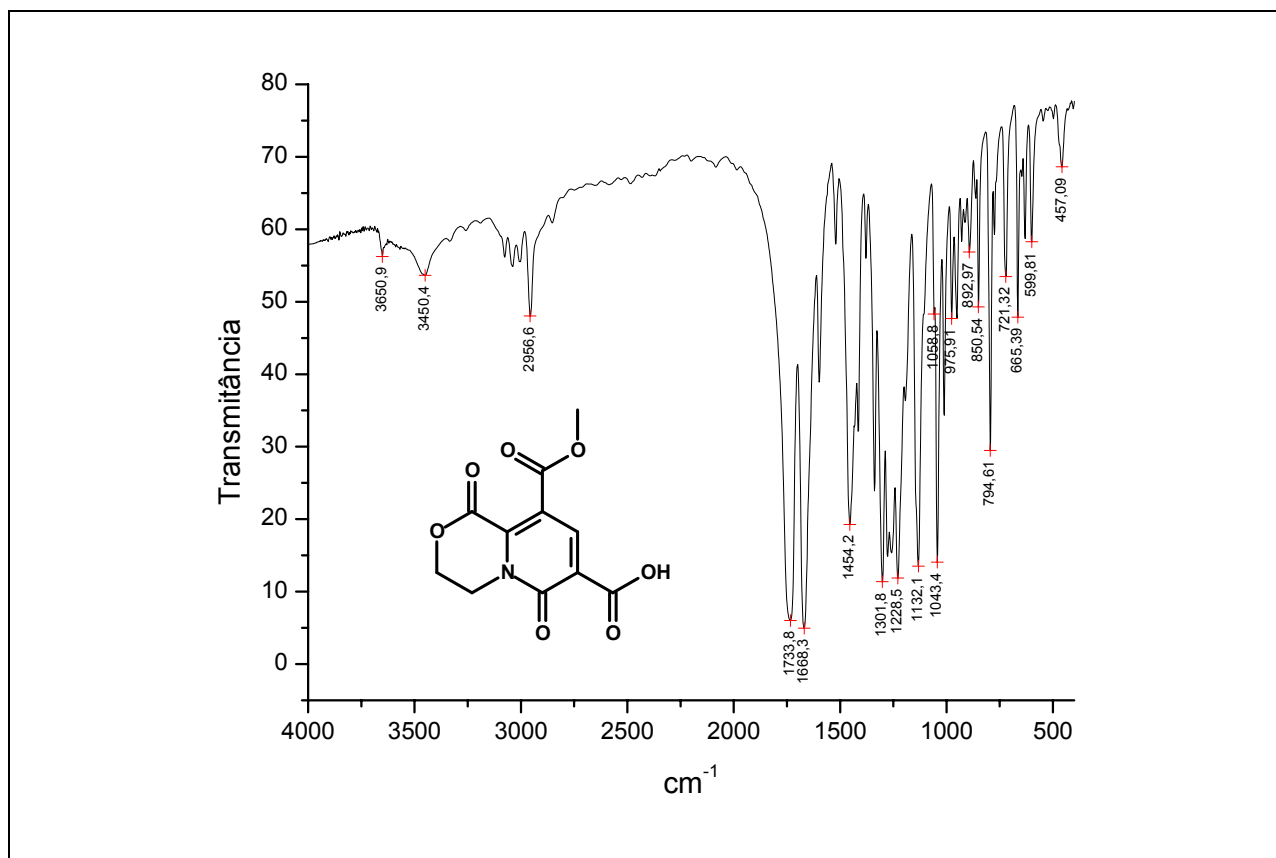
Espectro 34. Expansões 2 no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **90a**.



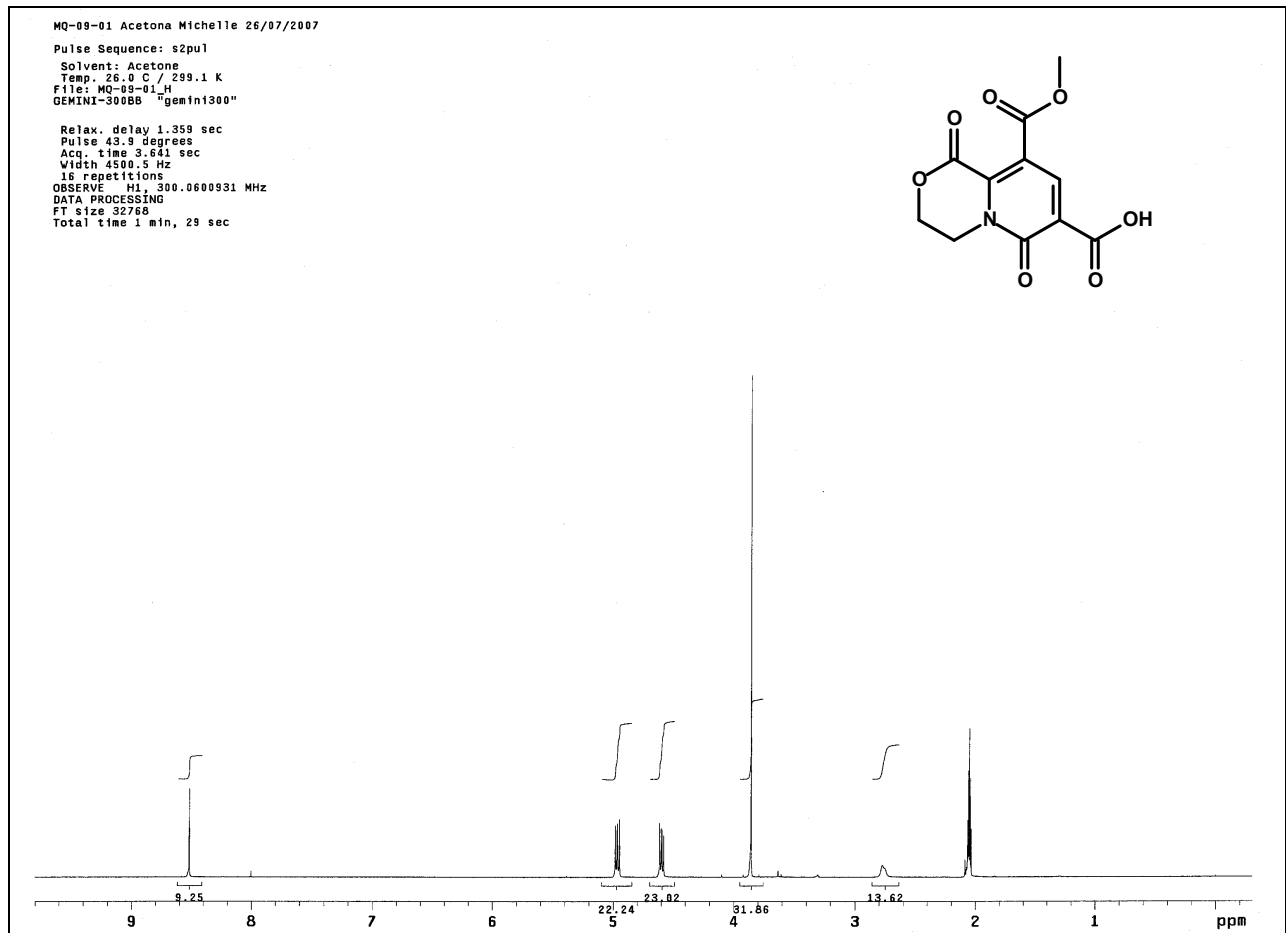
Espectro 35. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **90b**.



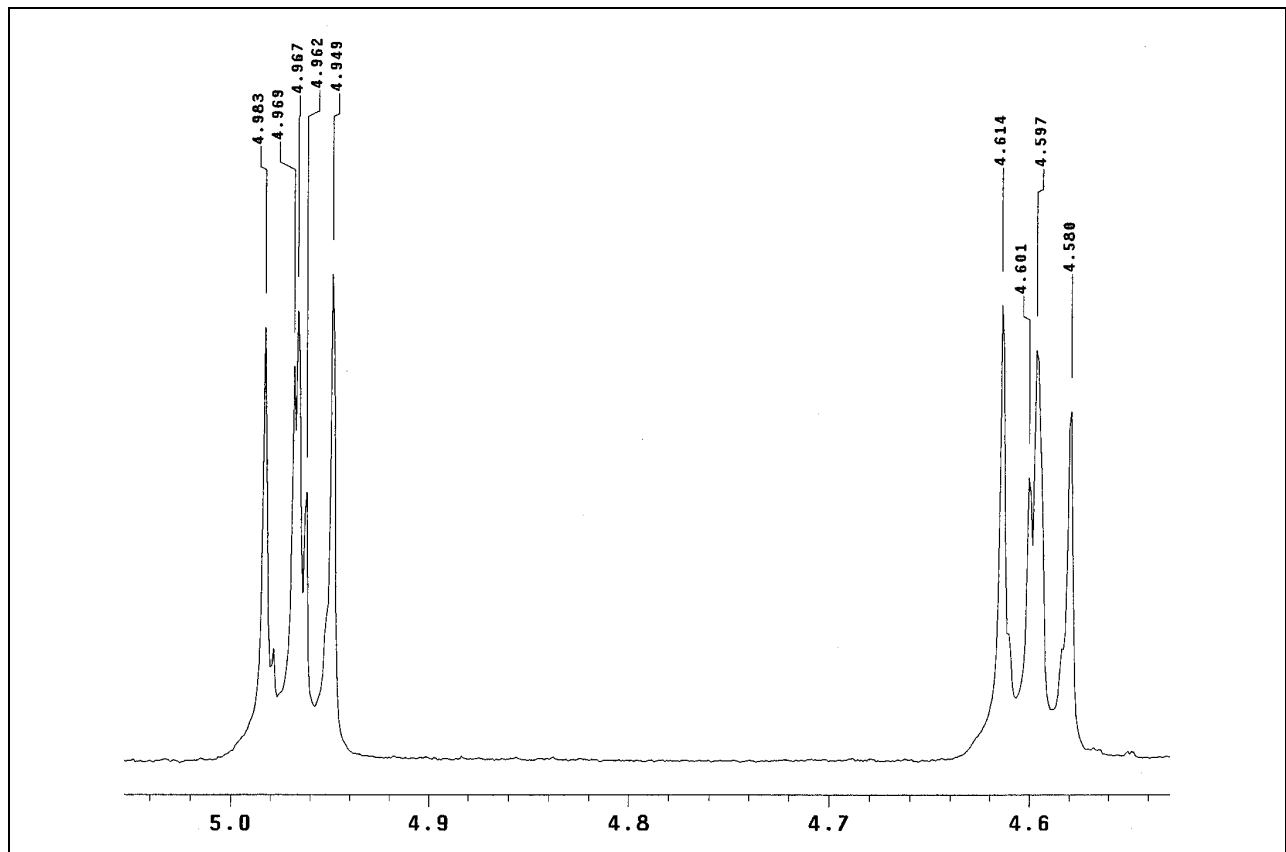
Espectro 36. Expansões no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **90b**.



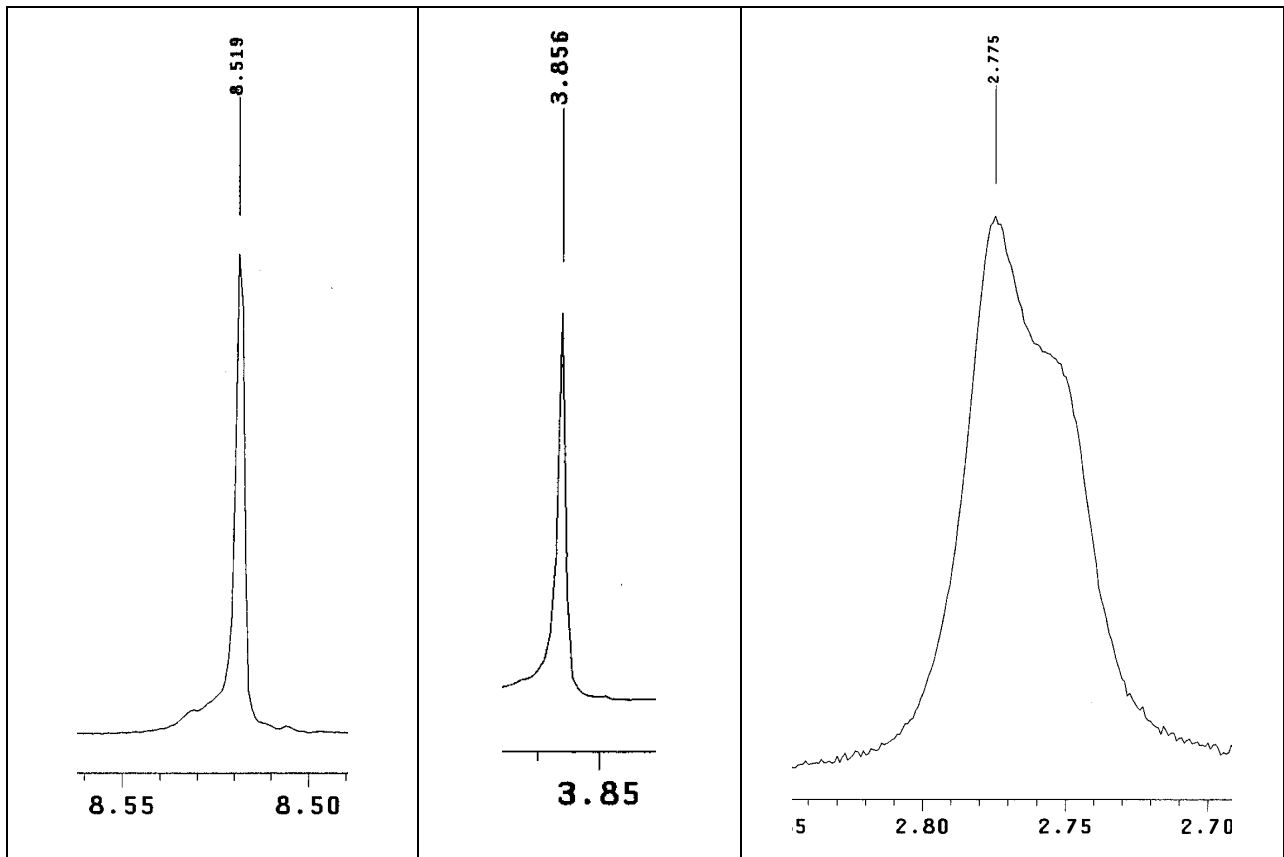
Espectro 37. Espectro na região de IV (KBr) do composto **91**.



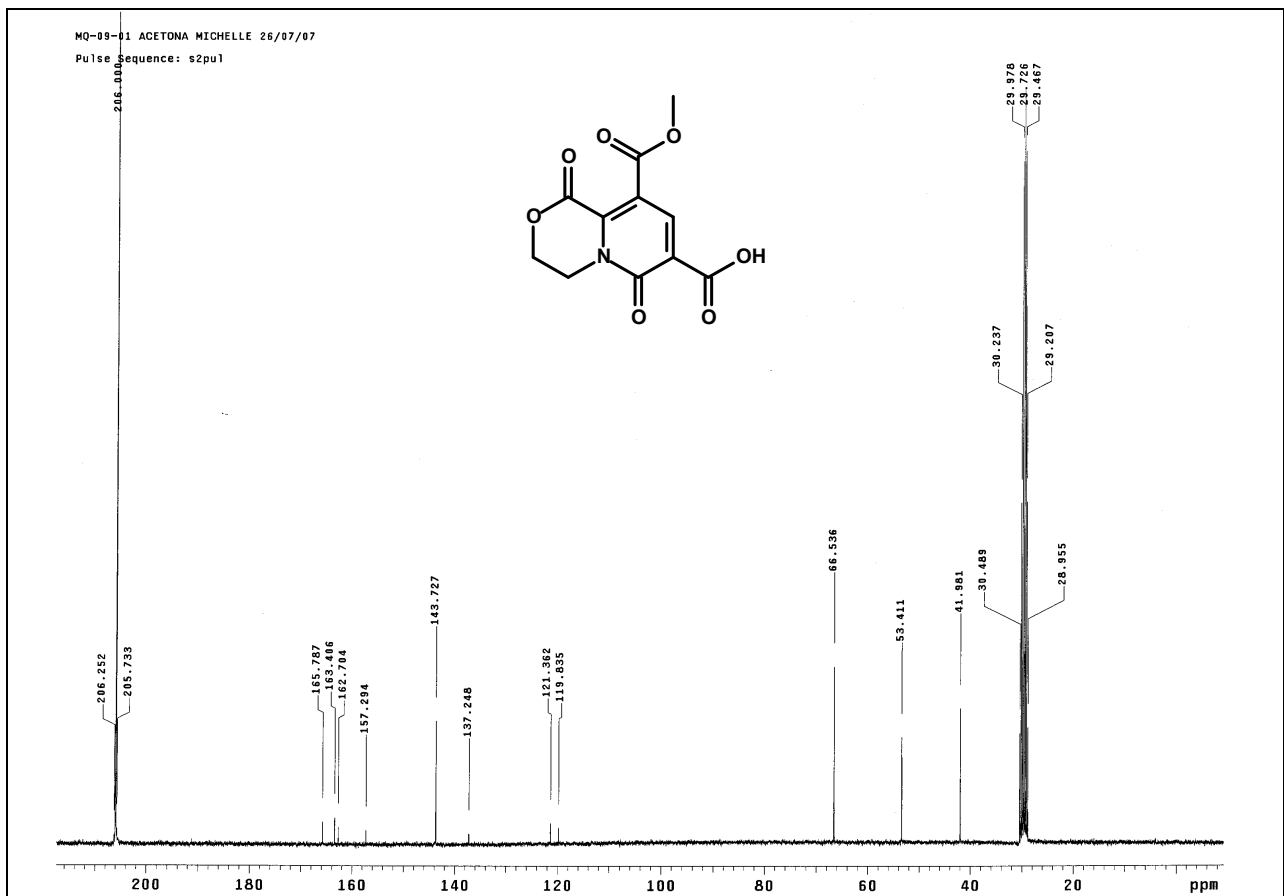
Espectro 38. Espectro de RMN de ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 300 MHz] do composto **91**



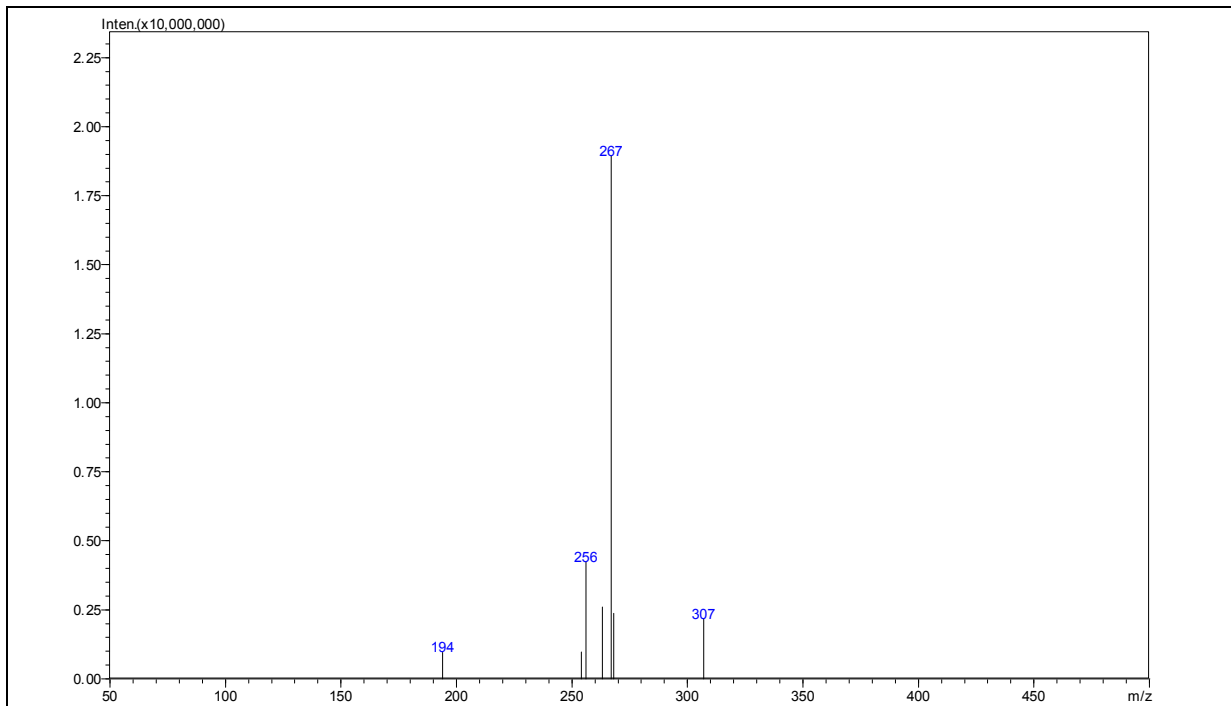
Espectro 39. Espansão 1 no espectro de RMN de ^1H [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 300 MHz] do composto **91**.



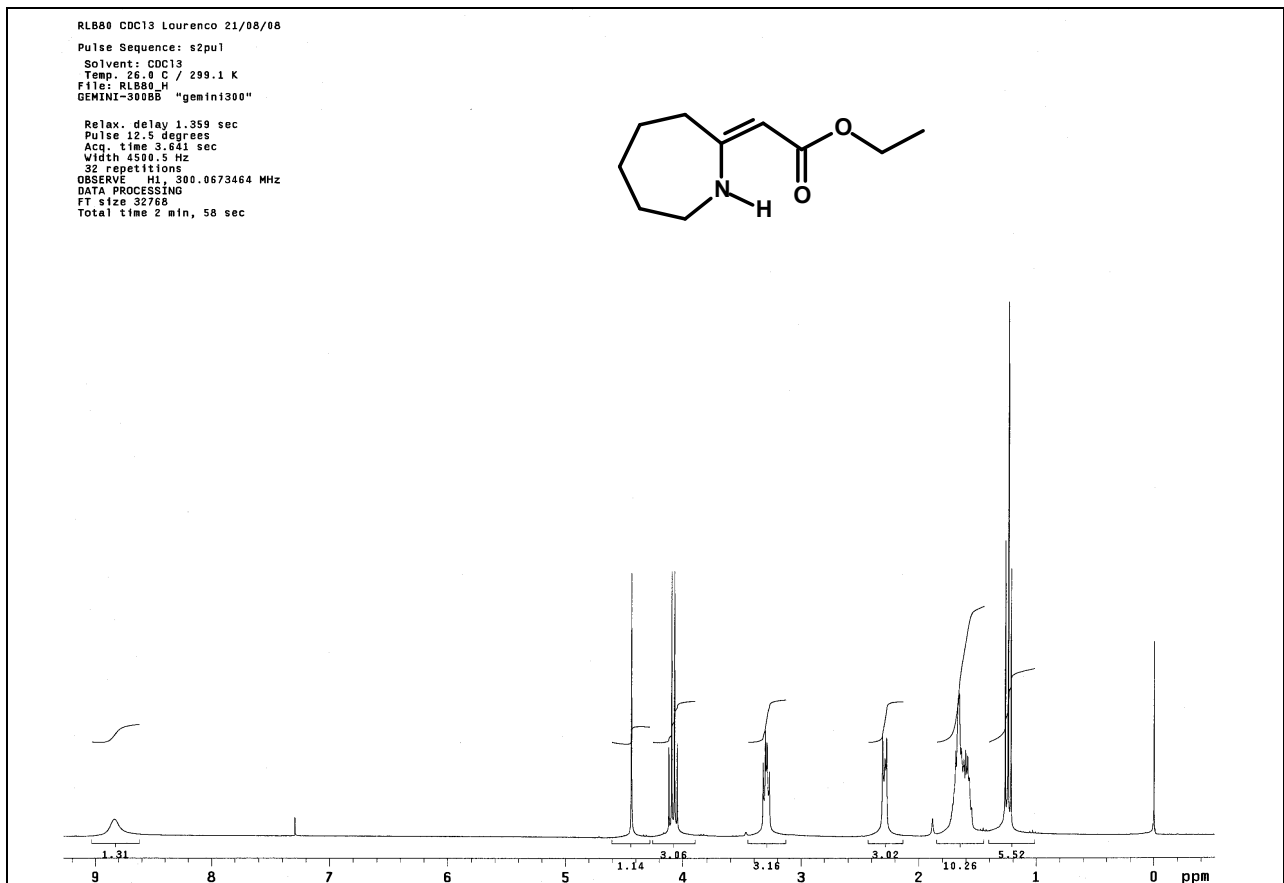
Espectro 40. Espansões 2 no espectro de RMN de ^1H [(CD_3) $_2\text{CO}$, 300 MHz] do composto **91**.



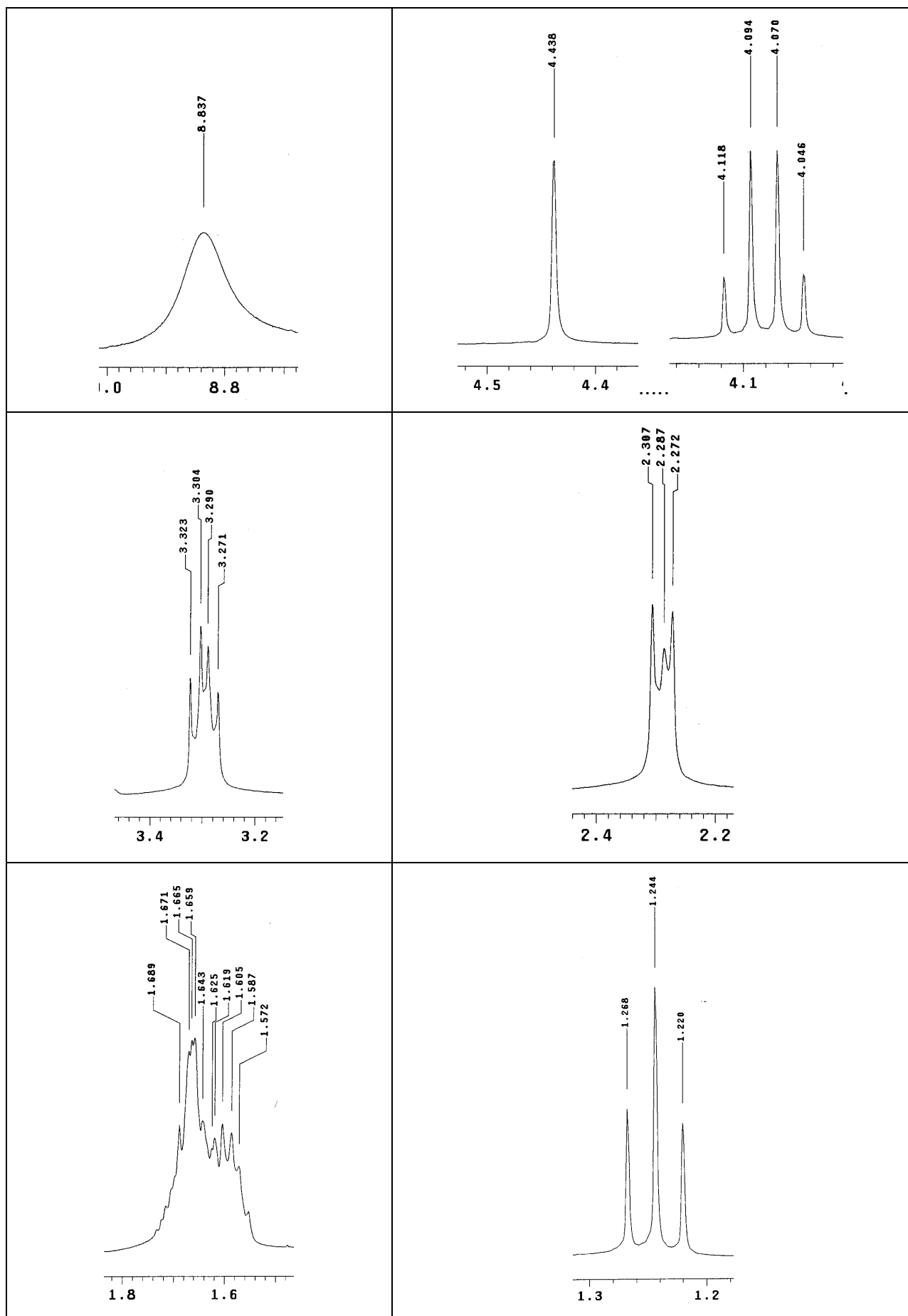
Espectro 41. Espectro de RMN de ^{13}C [(CD_3) $_2\text{CO}$, 300 MHz] do composto **91**.



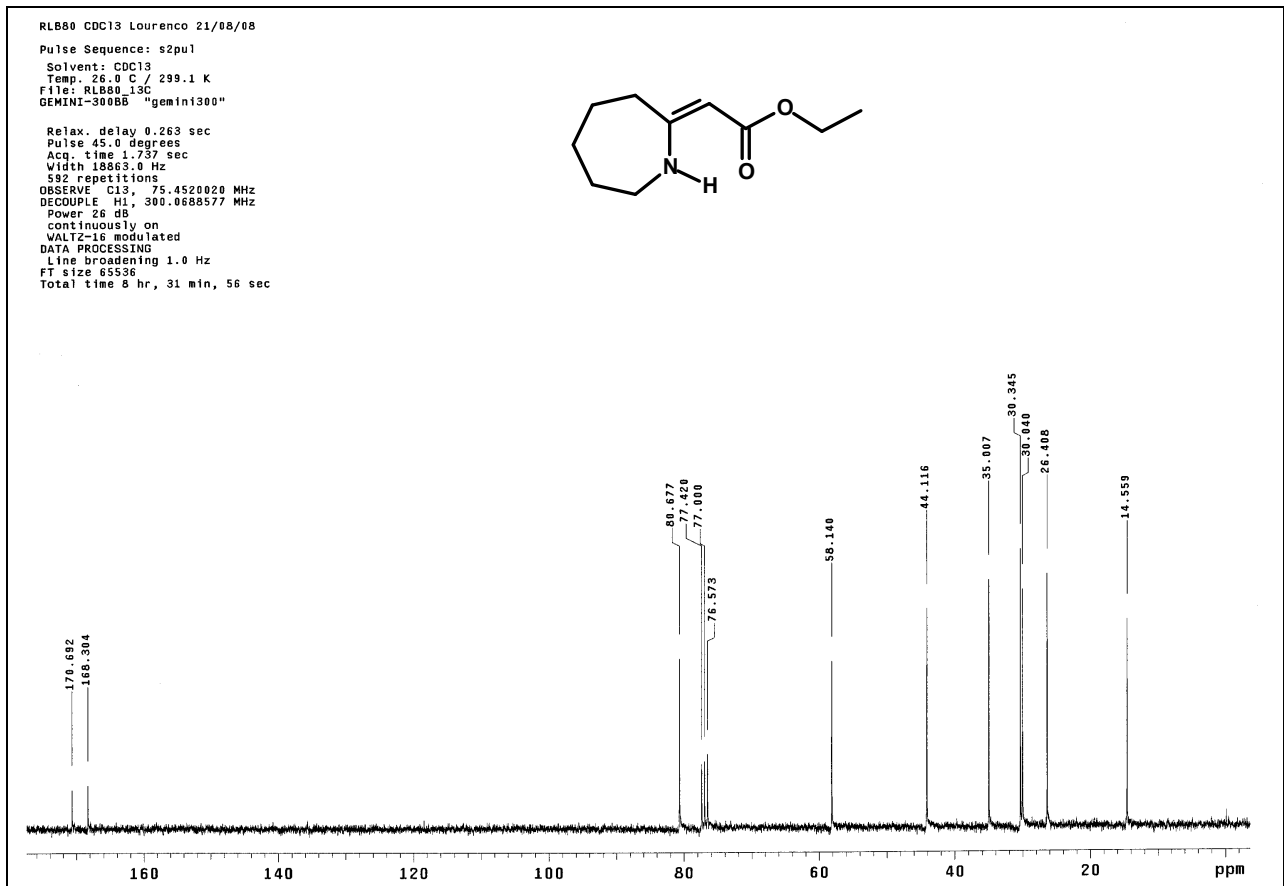
Espectro 42. Espectro de massa do compsto 91.



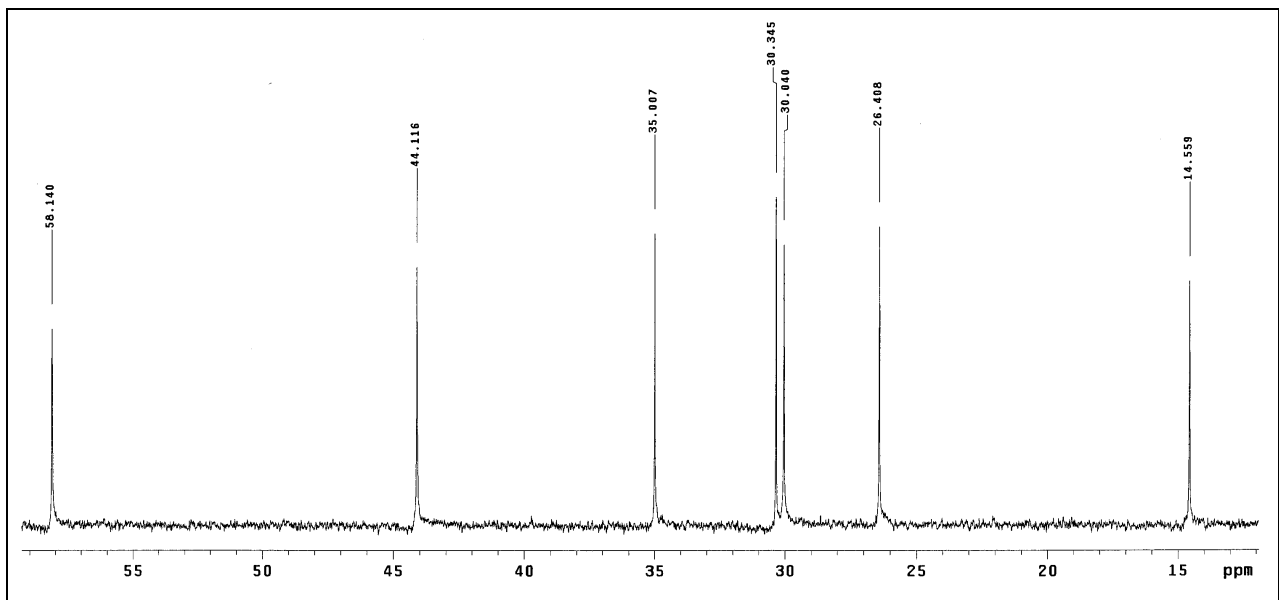
Espectro 43. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 92.



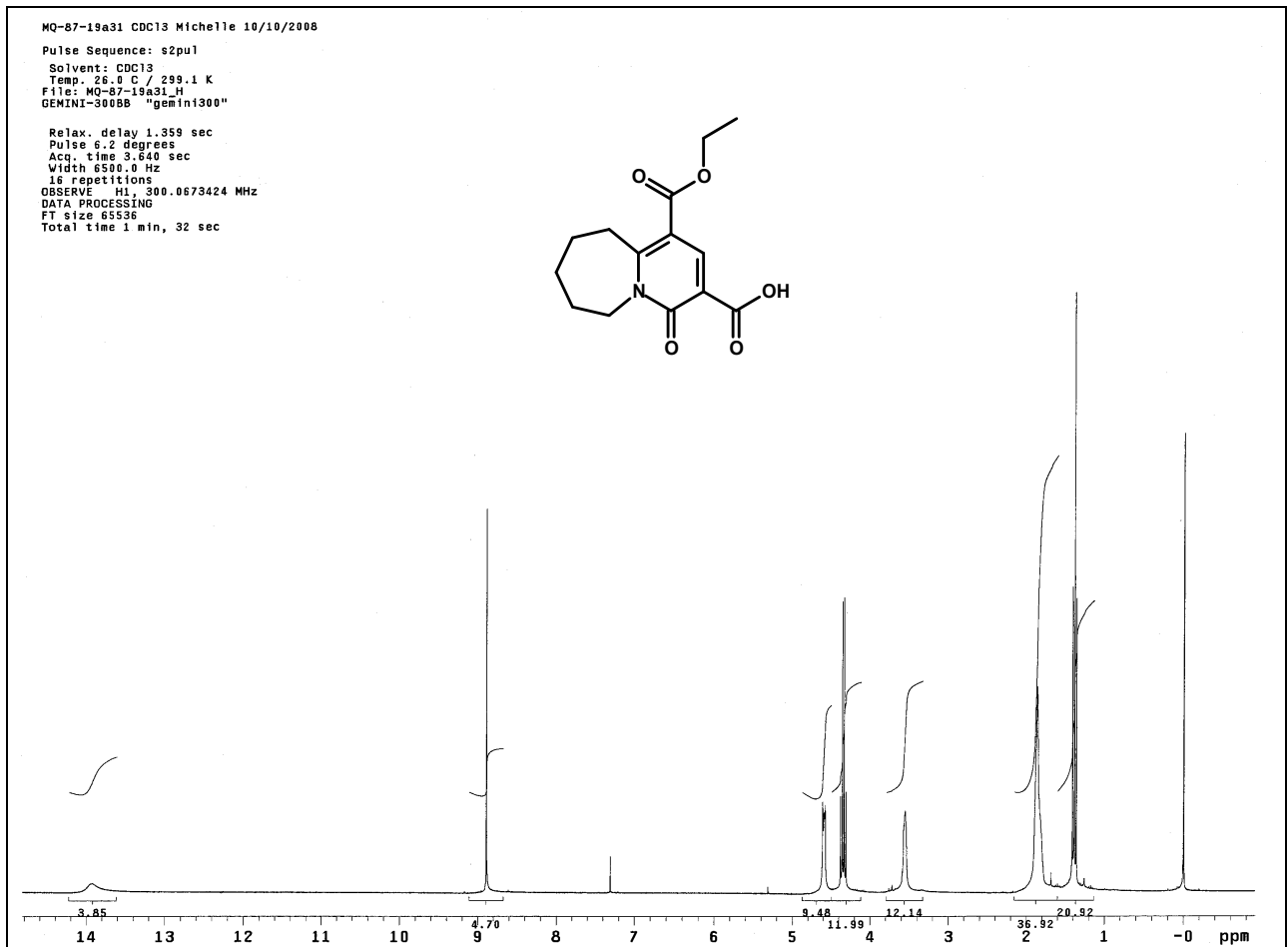
Espectro 44. Expansões no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **92**.



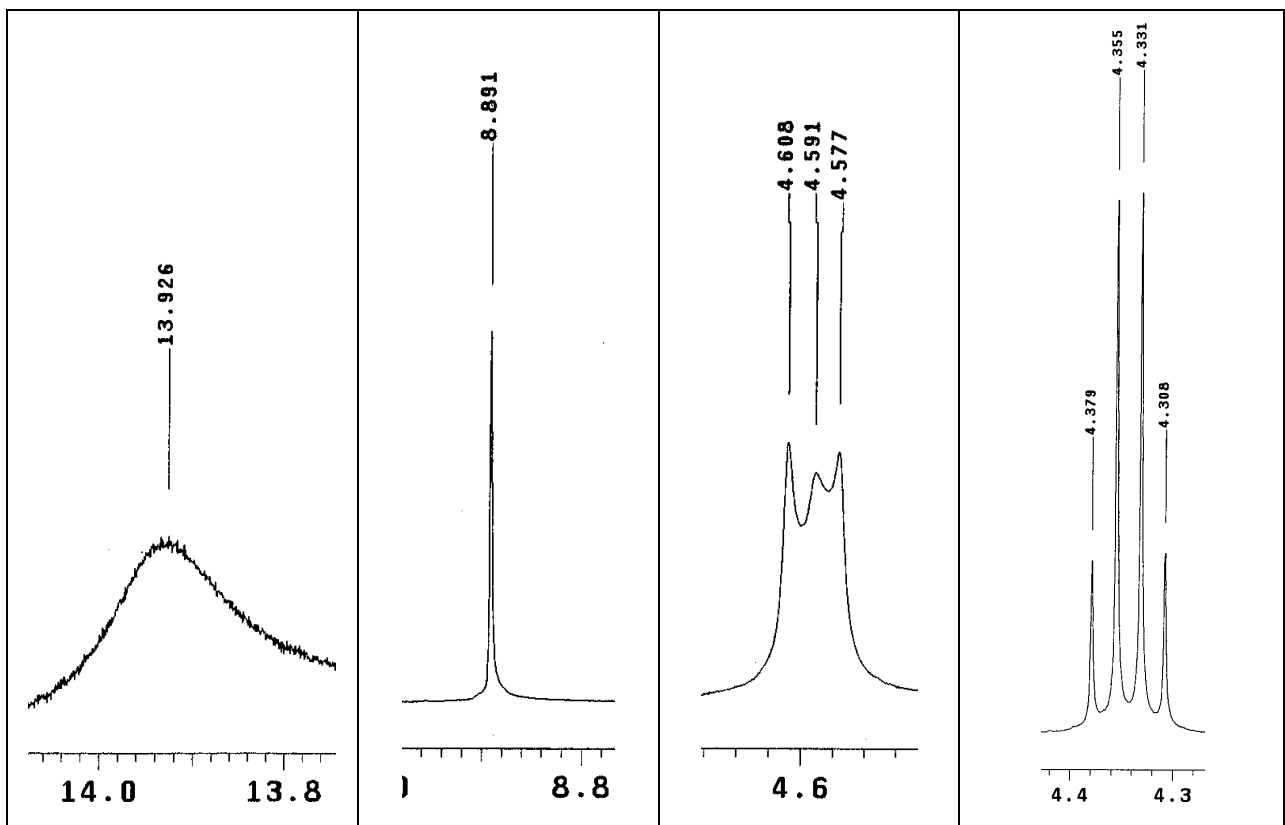
Espectro 45. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **92**.



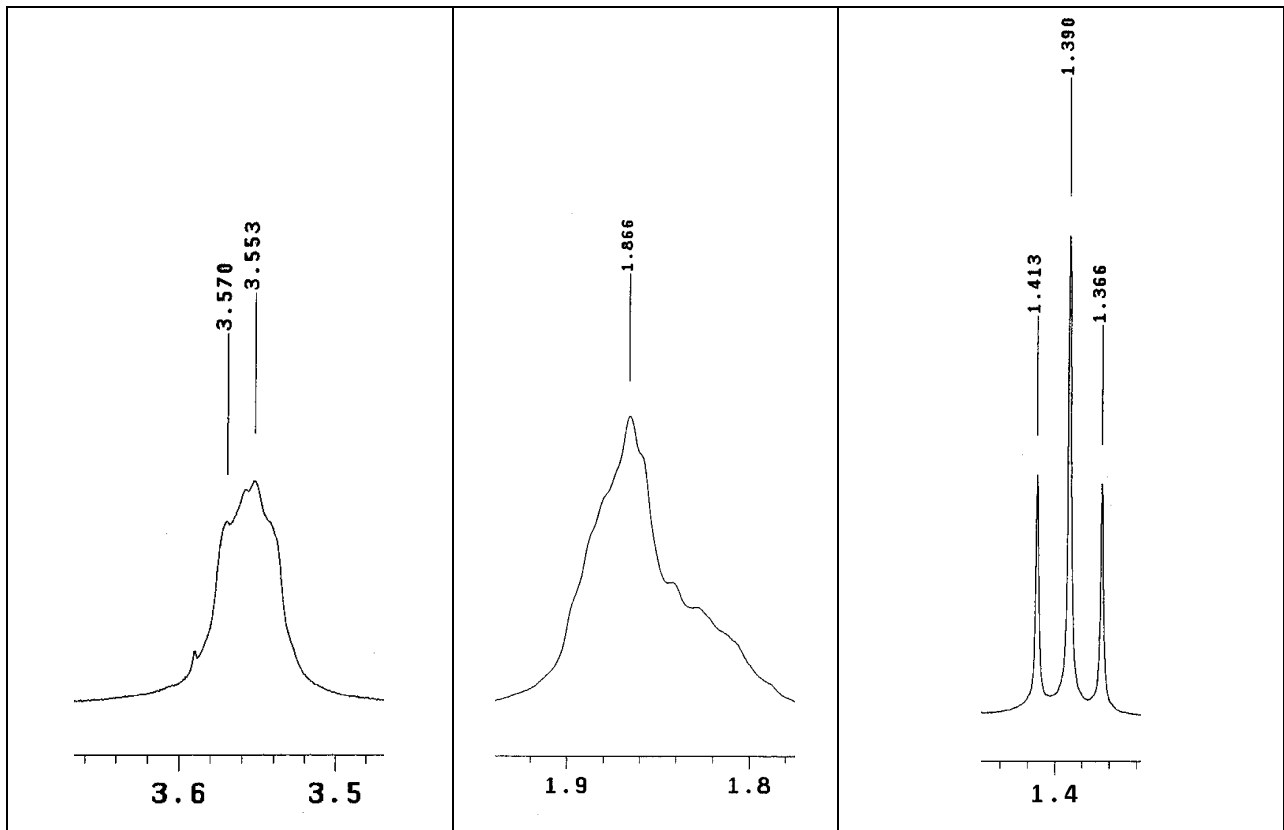
Espectro 46. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **92**.



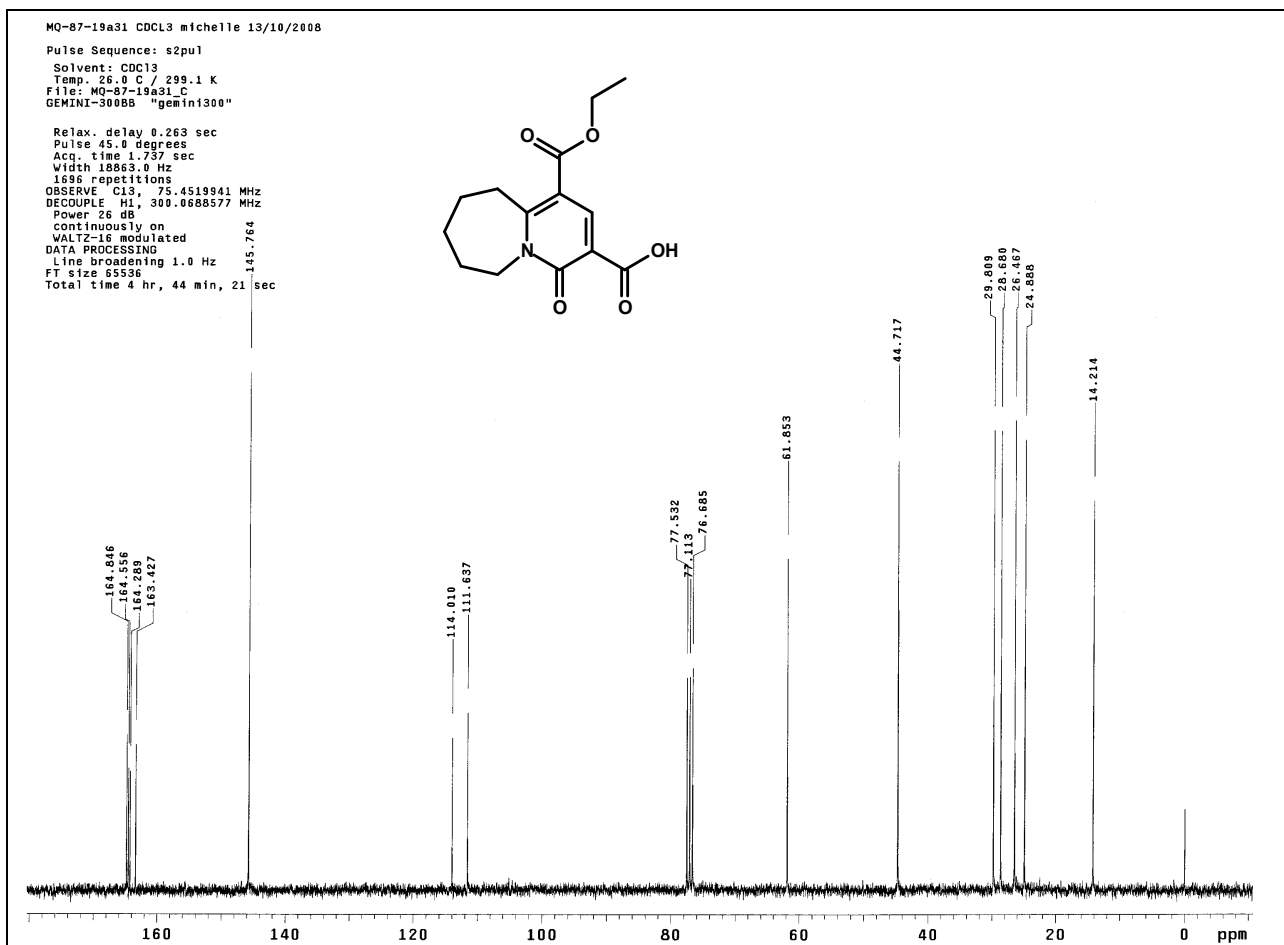
Espectro 47. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **97**.



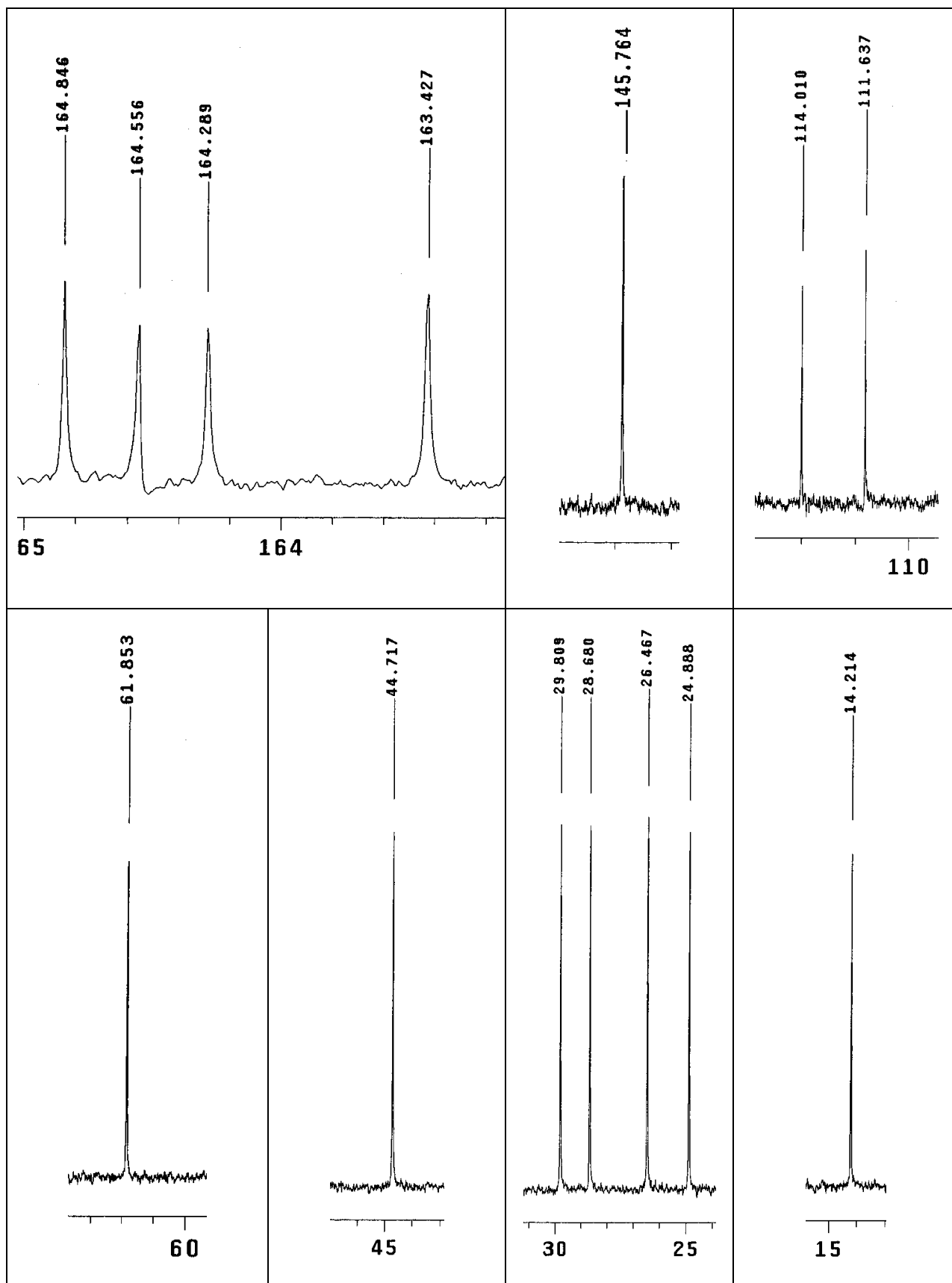
Espectro 48. Expansões 1 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **97**.



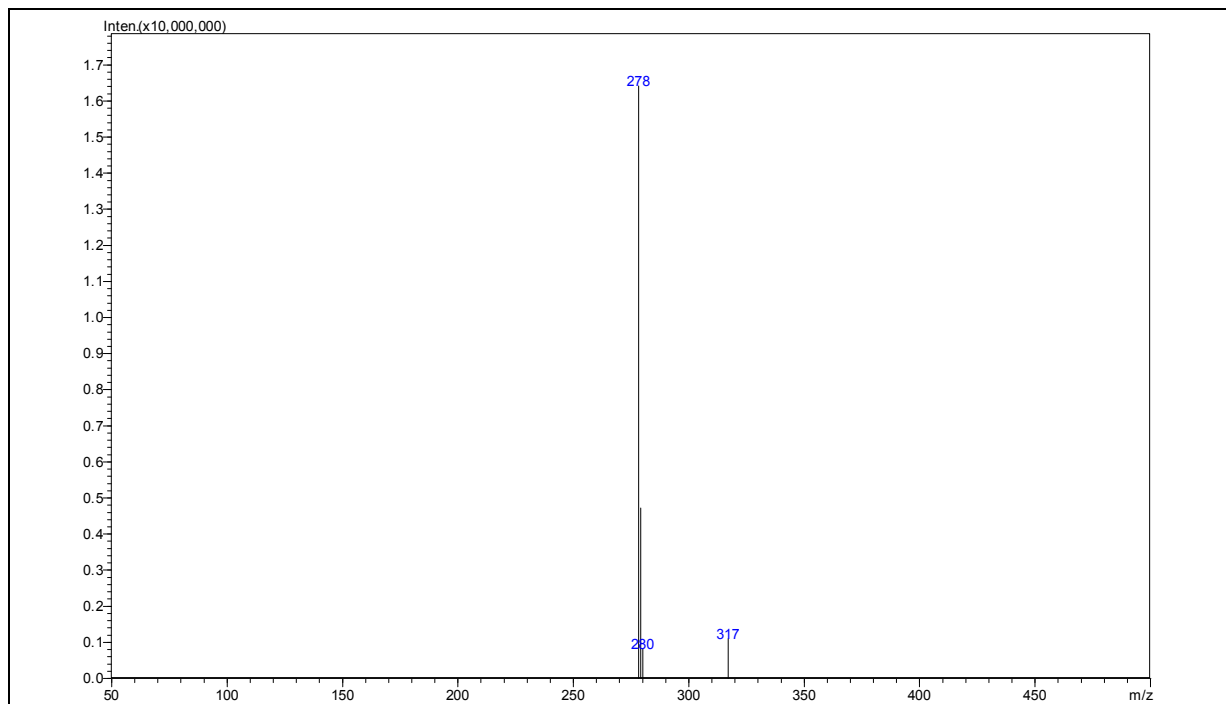
Espectro 49. Expansões 2 do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **97**.



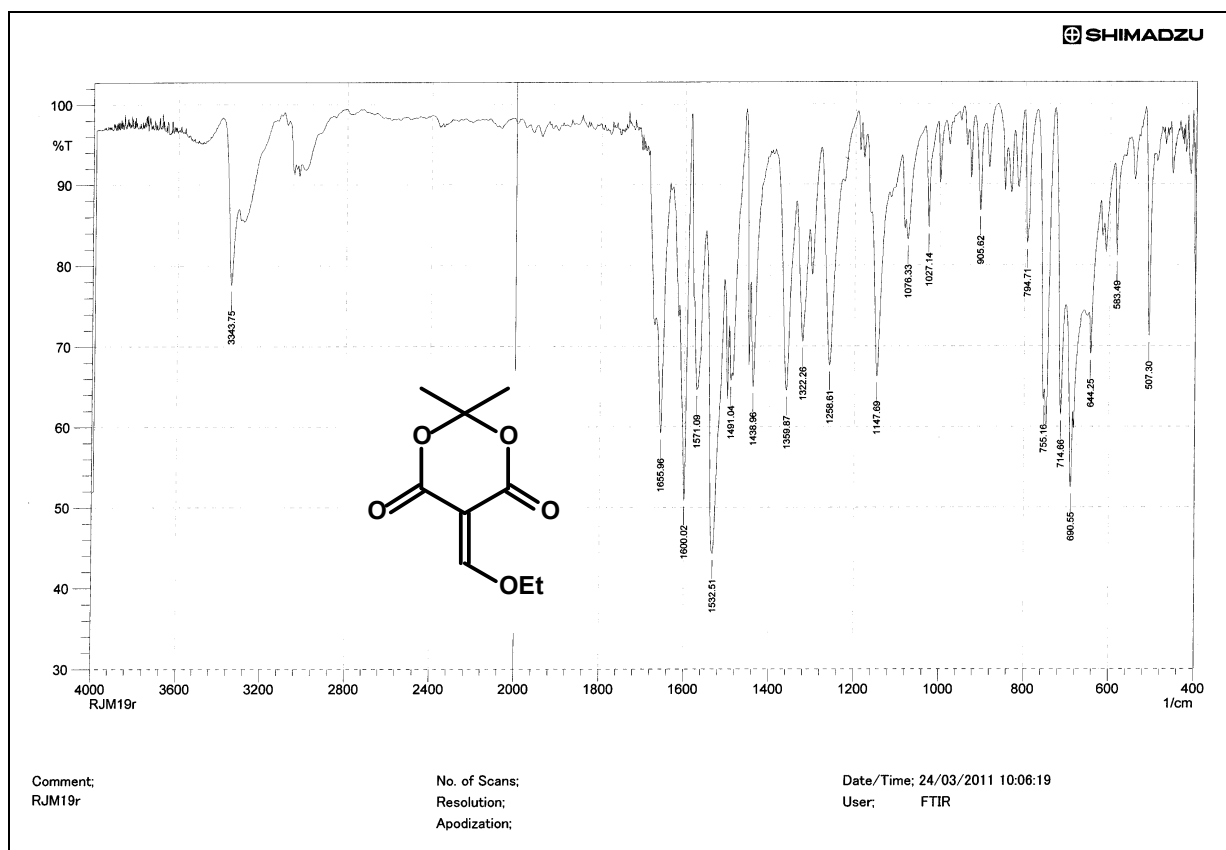
Espectro 50. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **97**.



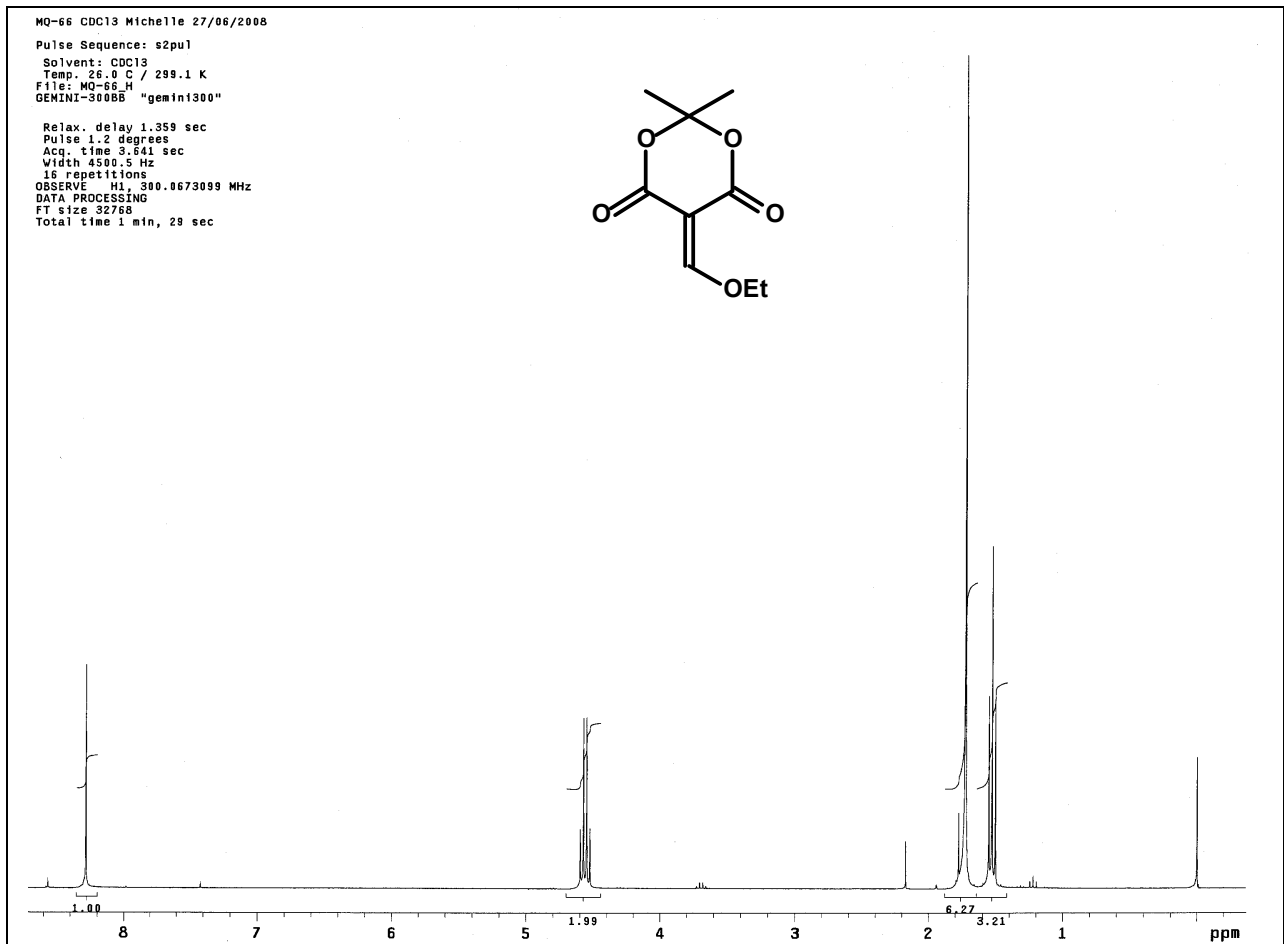
Espectro 51. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 97.



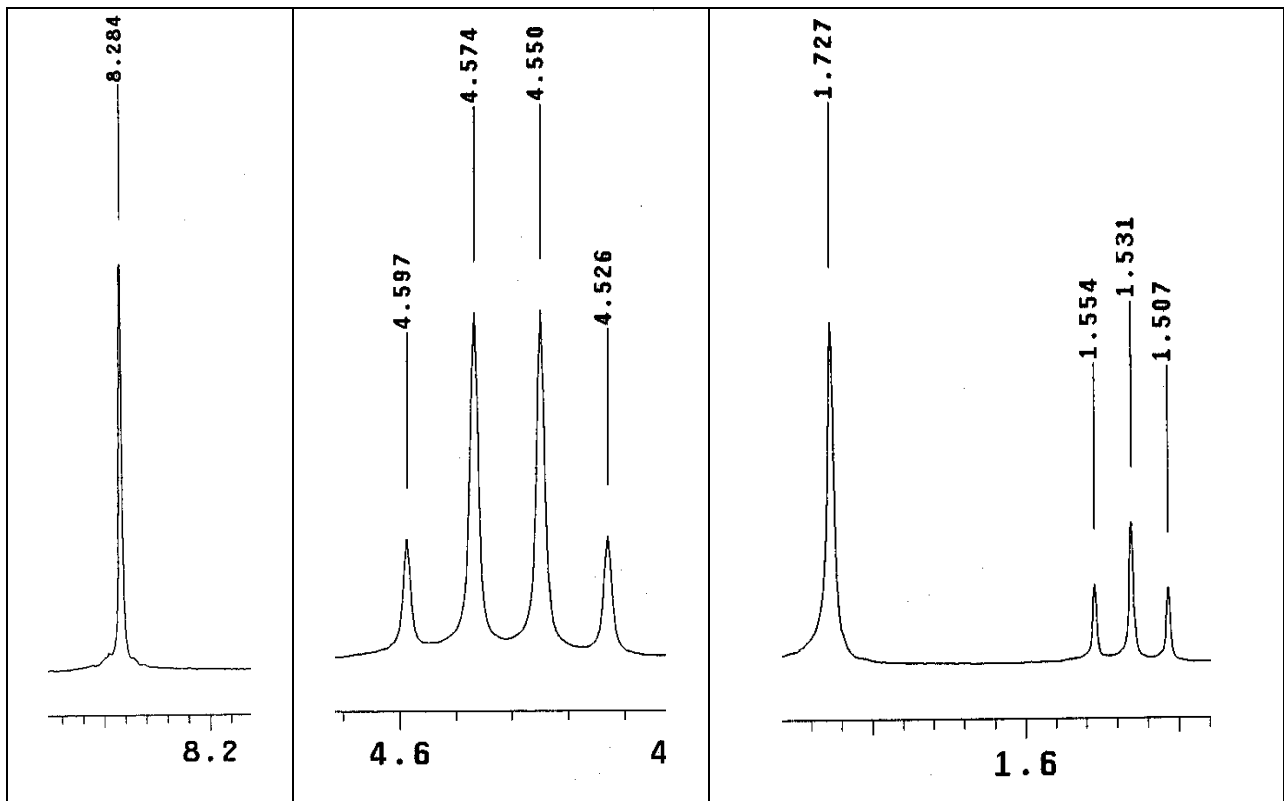
Espectro 52. Espectro de massa do composto **97**.



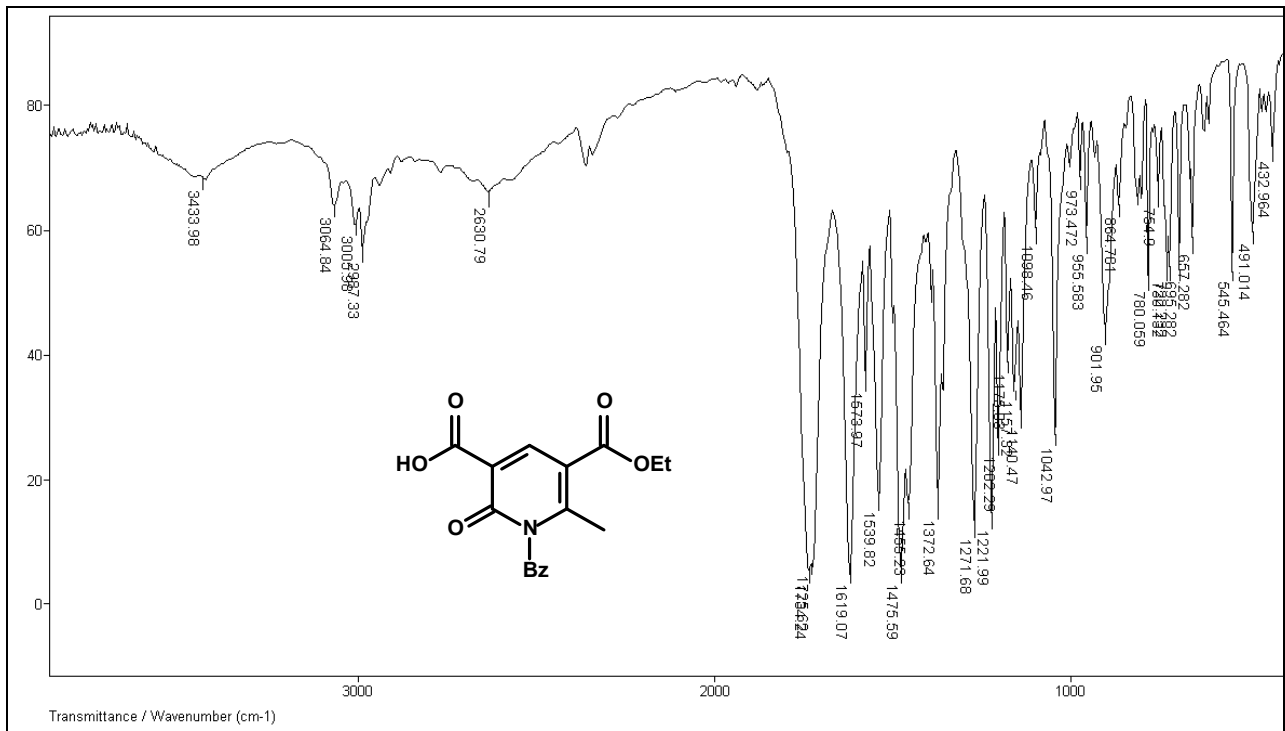
Espectro 53. Espectro na região do IV (KBr) do composto **79b**.



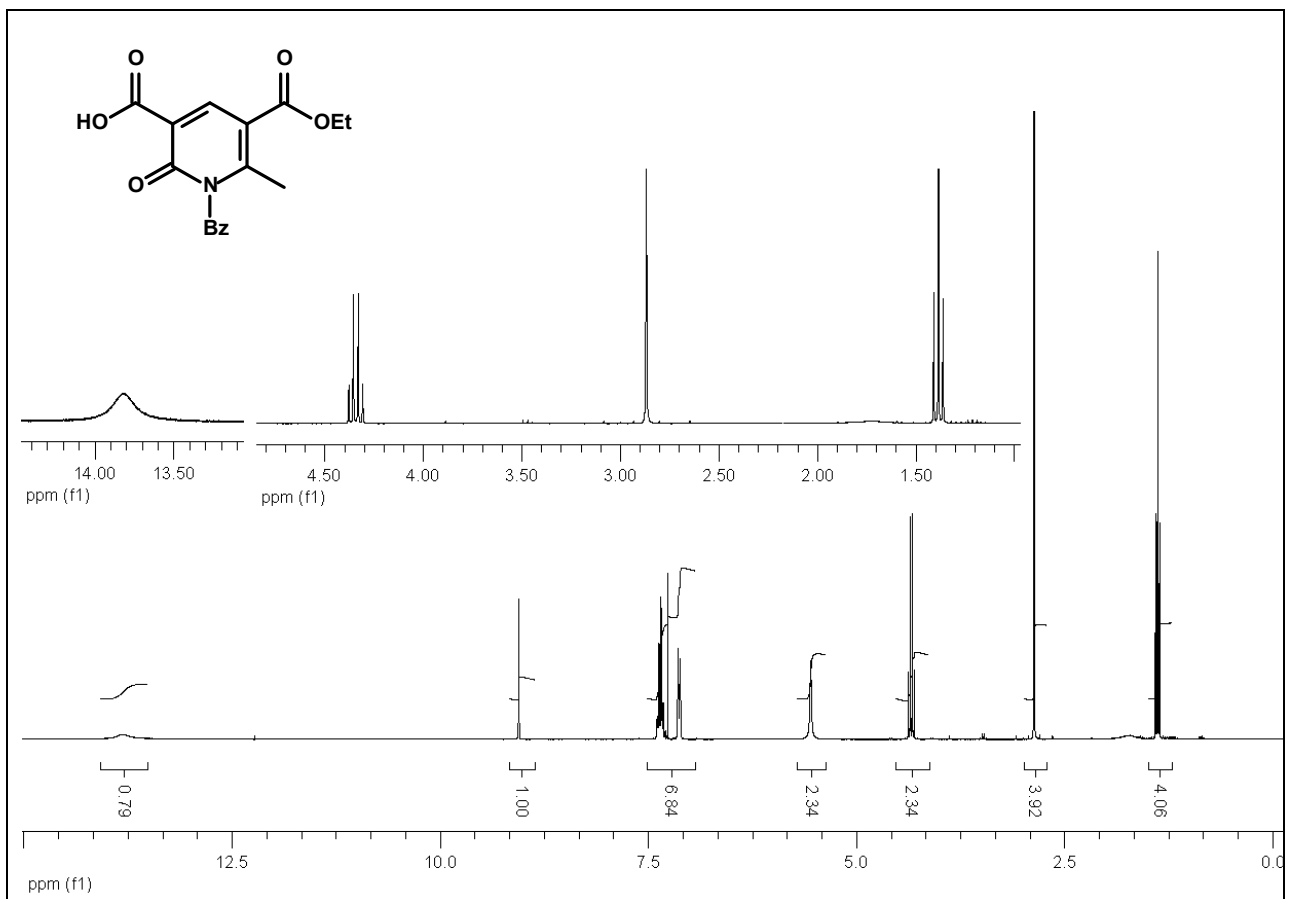
Espectro 54. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **79b**.



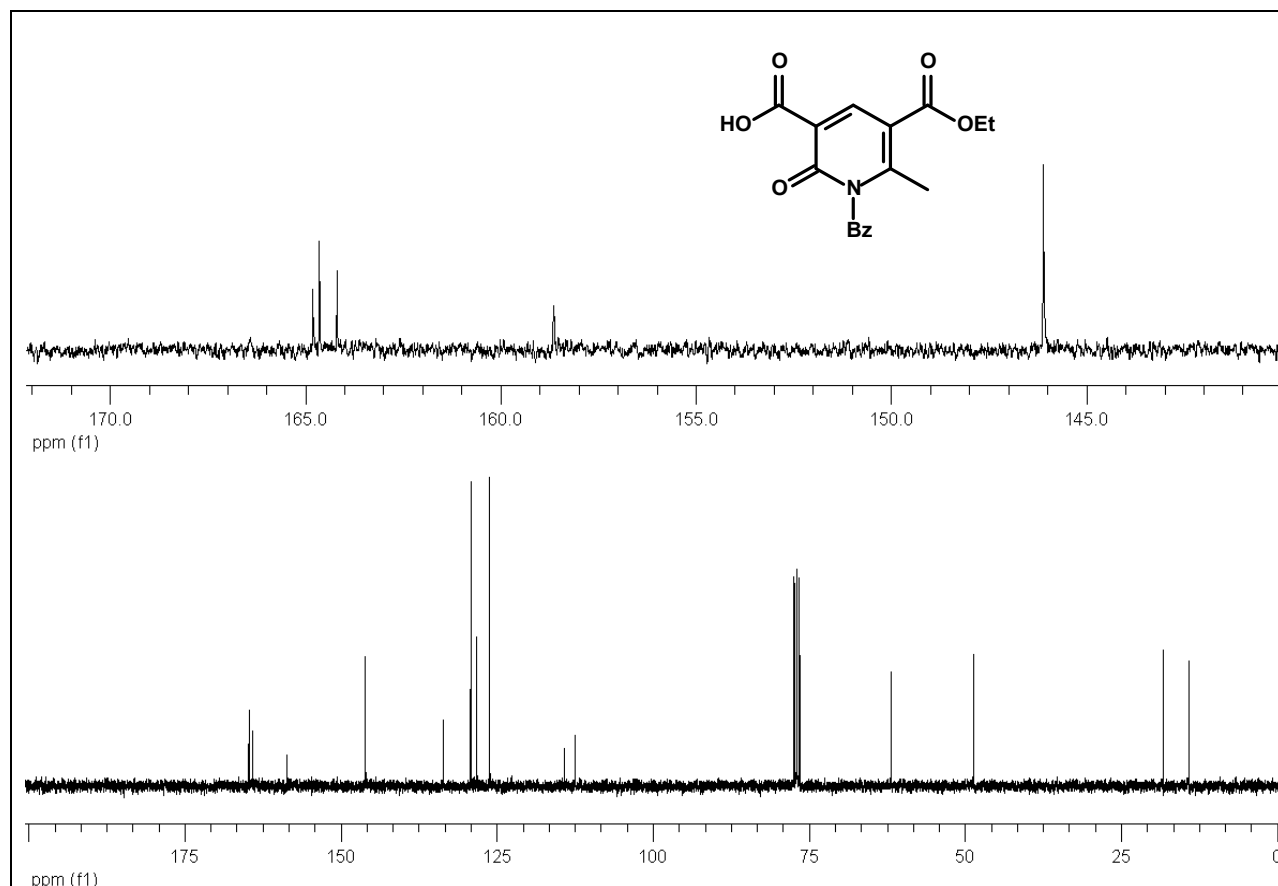
Espectro 55. Expansões no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **79b**.



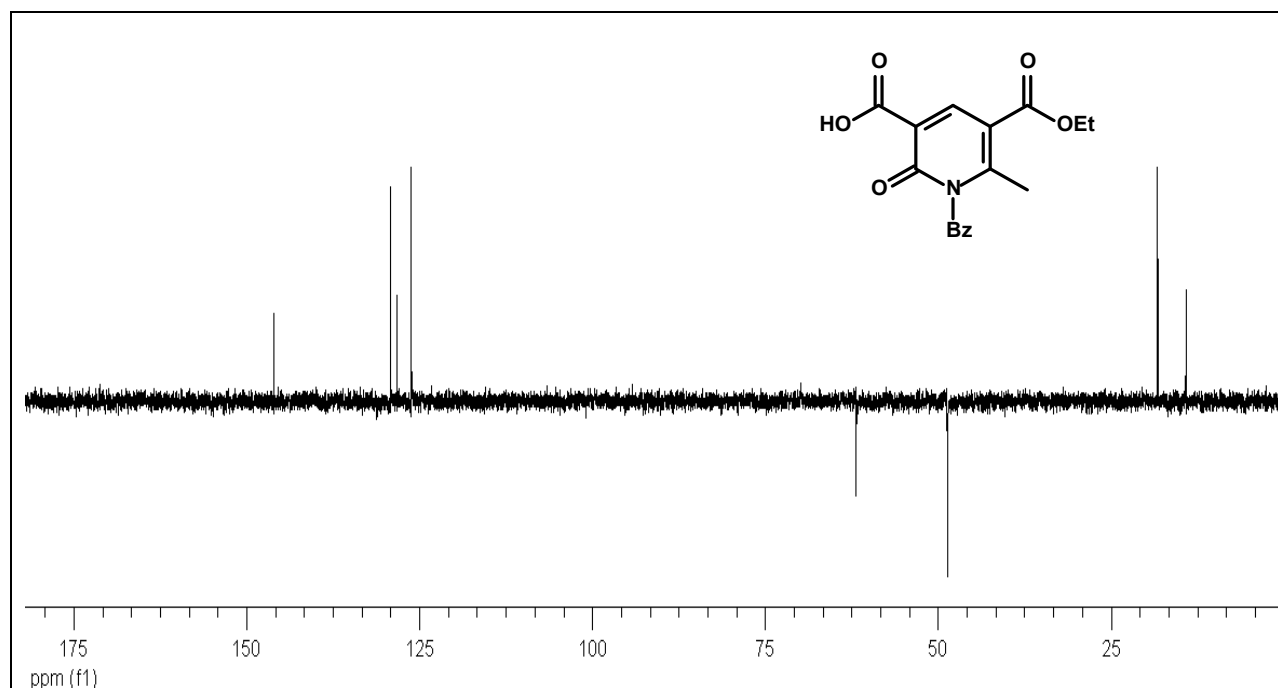
Espectro 56. Espectro de IV (KBr) do composto **80a**



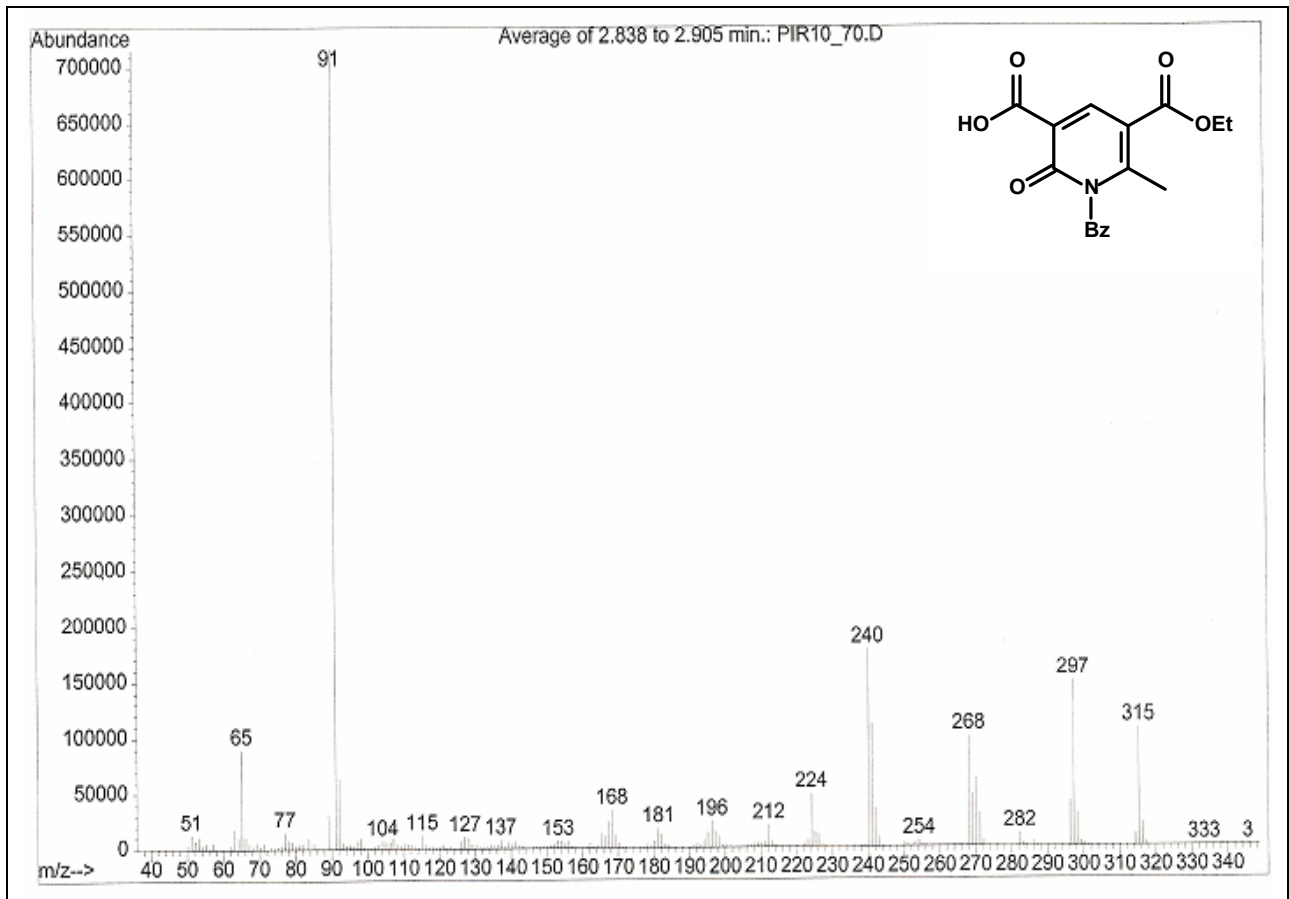
Espectro 57. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **80a**.



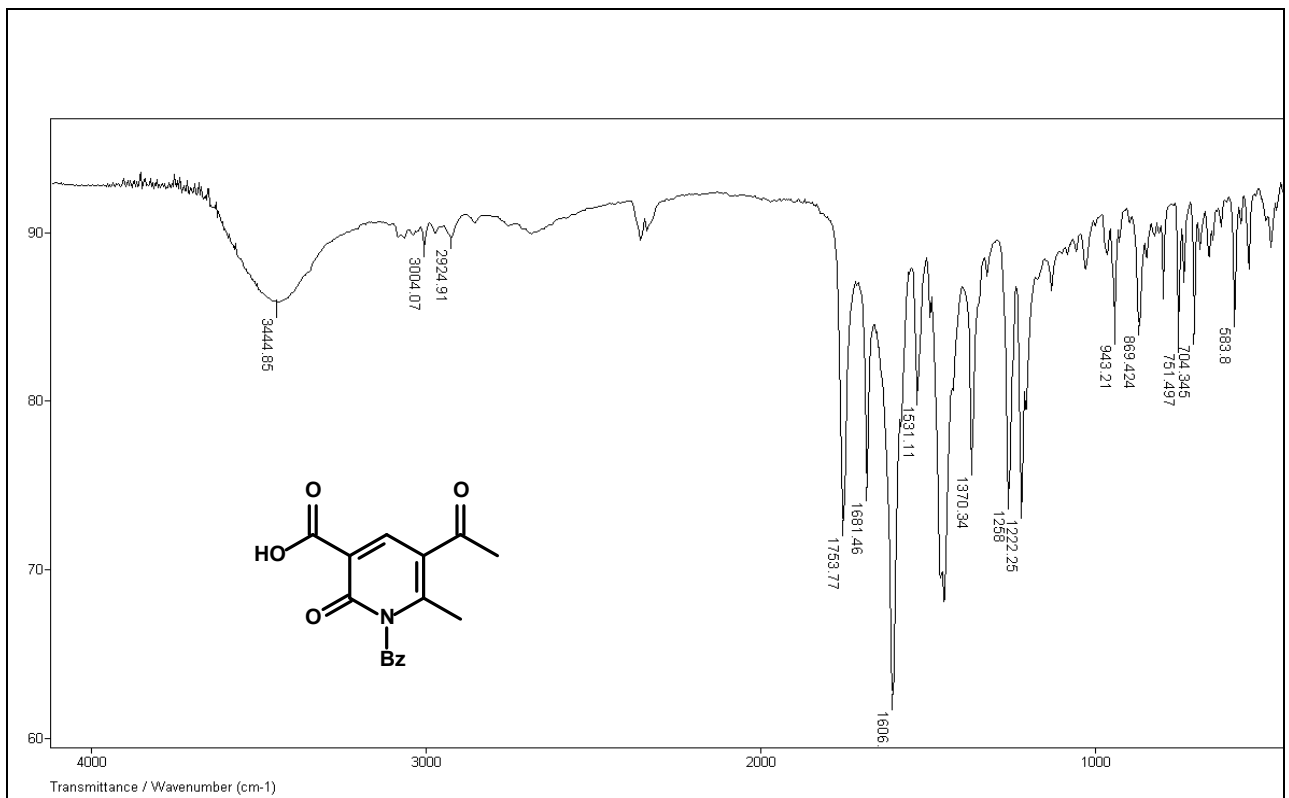
Espectro 58. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 80a.



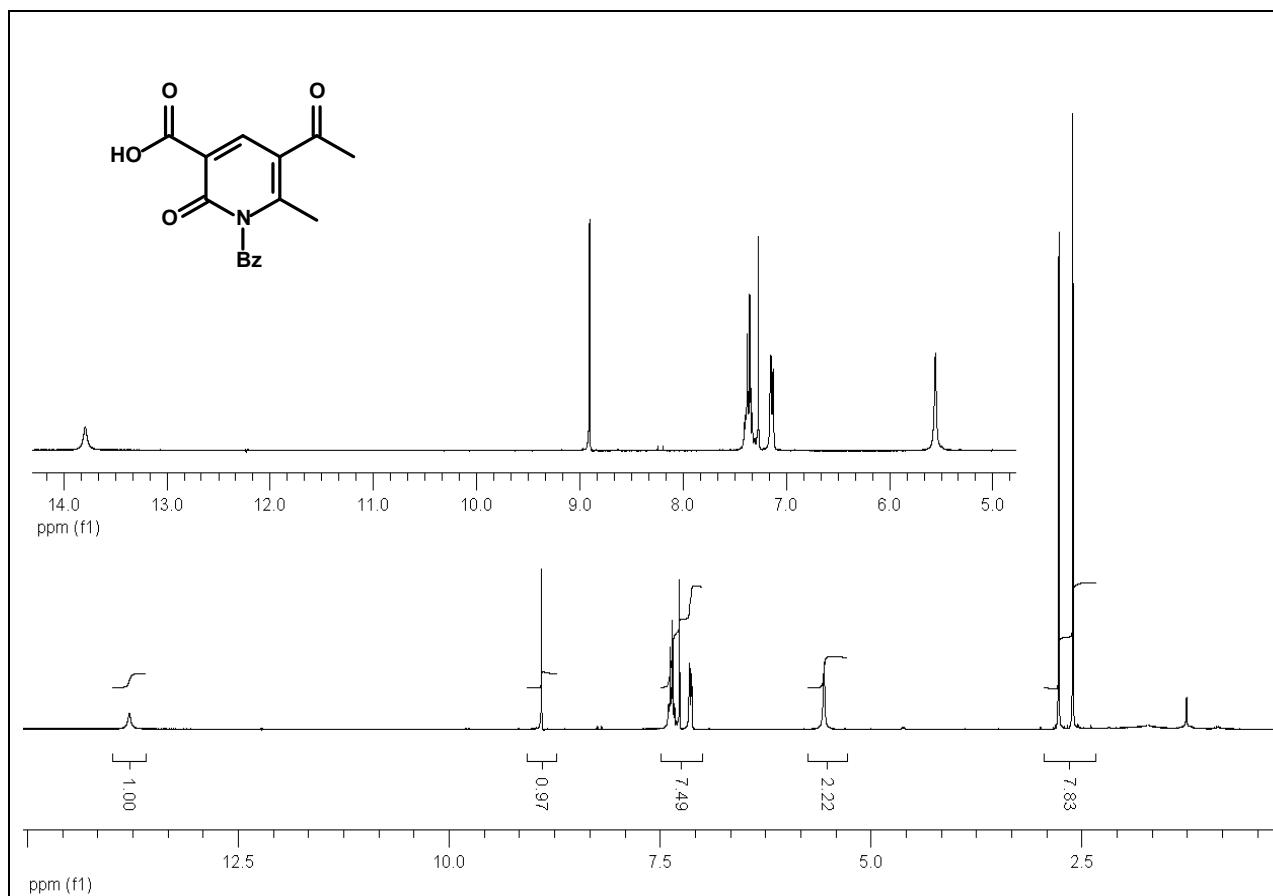
Espectro 59. DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto 80a.



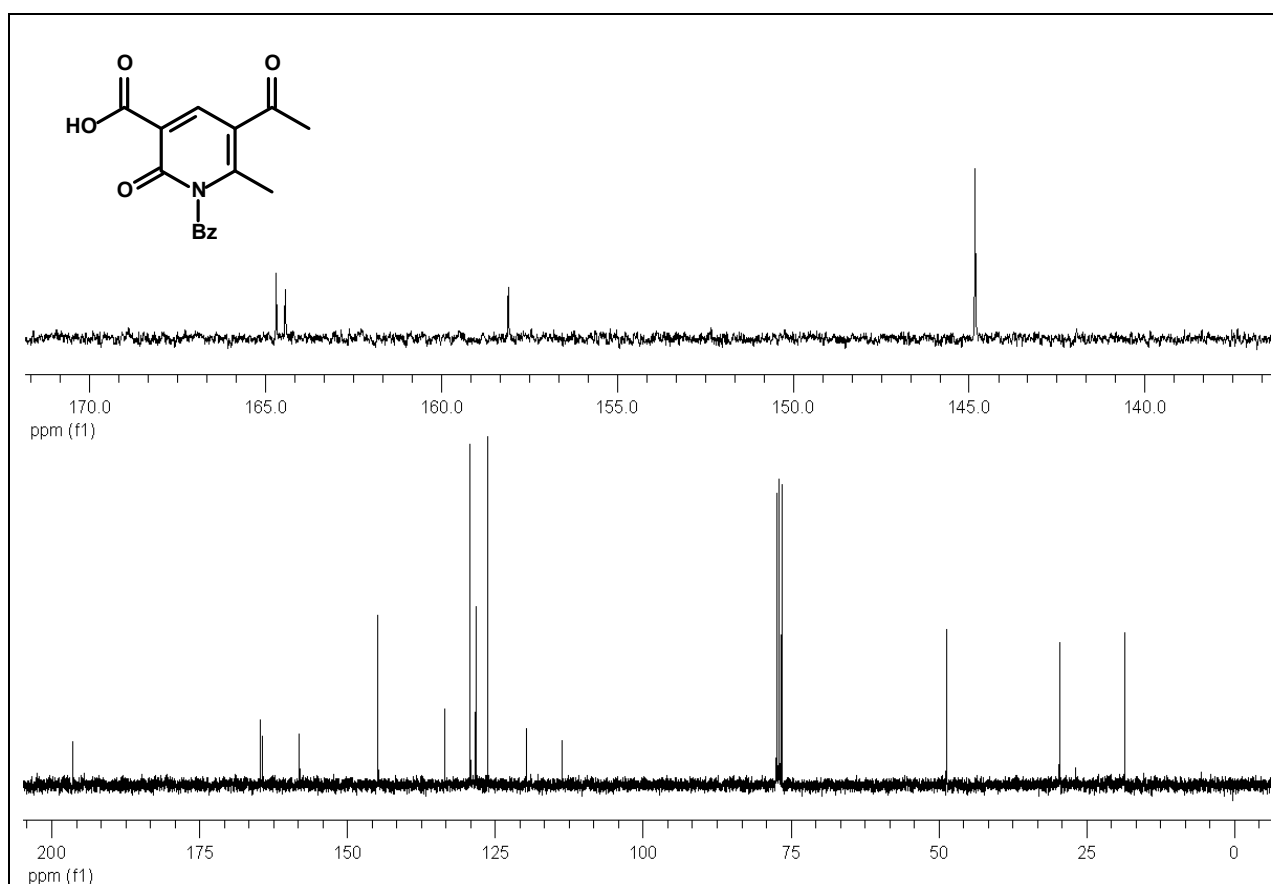
Espectro 60. Espectro de massas do composto **80a**.



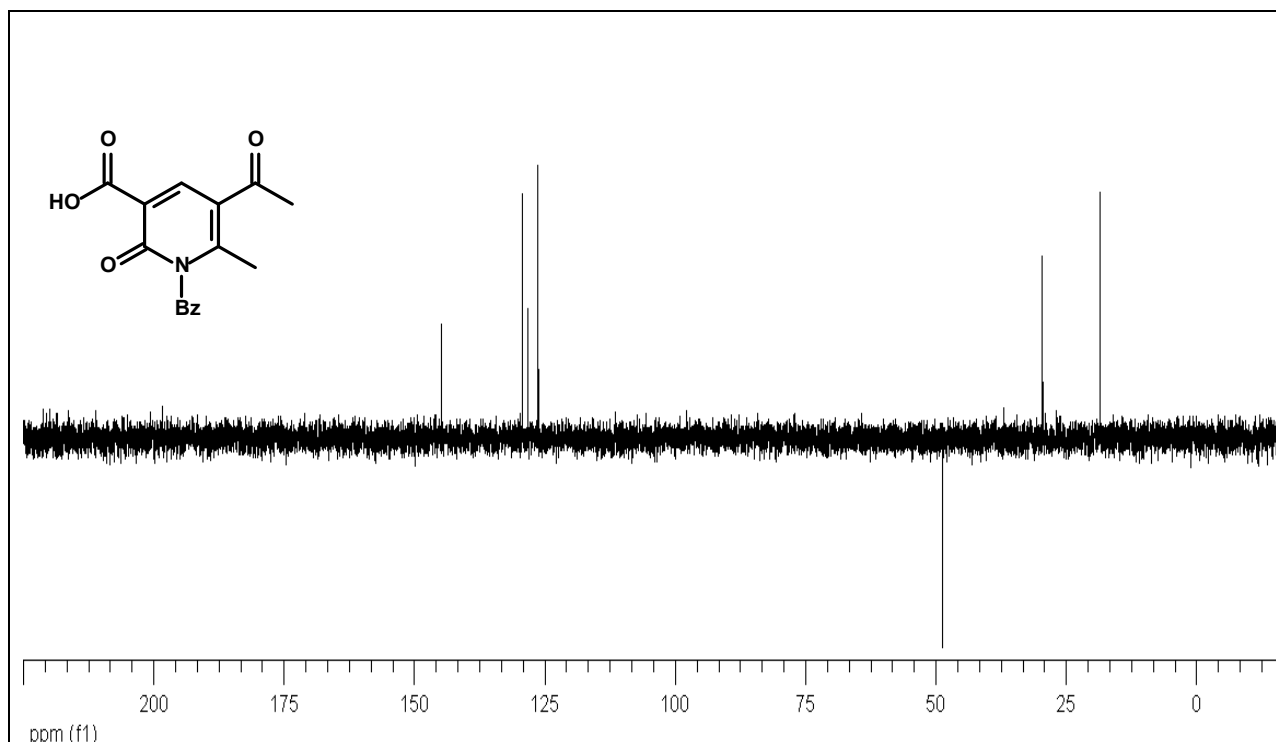
Espectro 61. Espectro de IV (KBr) do composto **80b**.



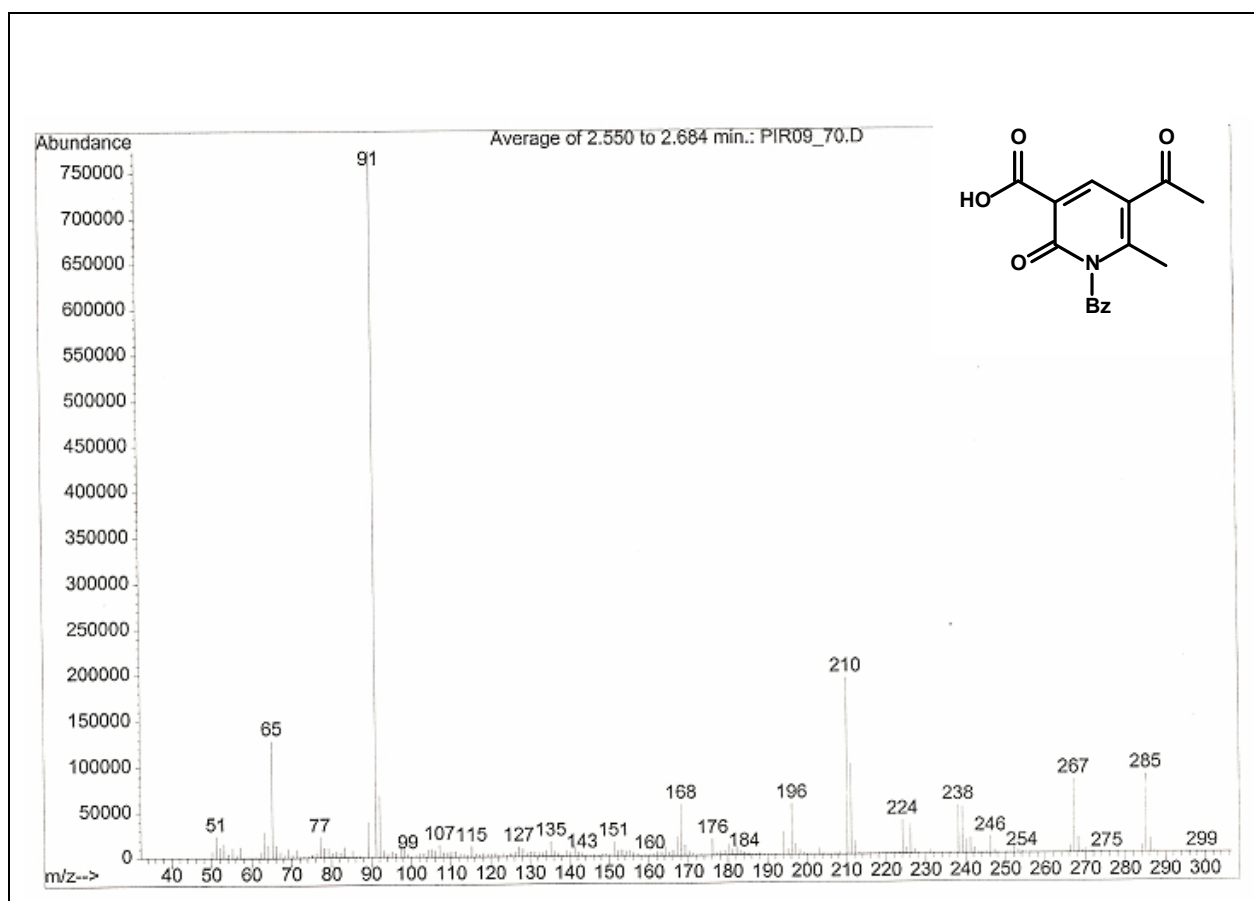
Espectro 62. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **80b**.



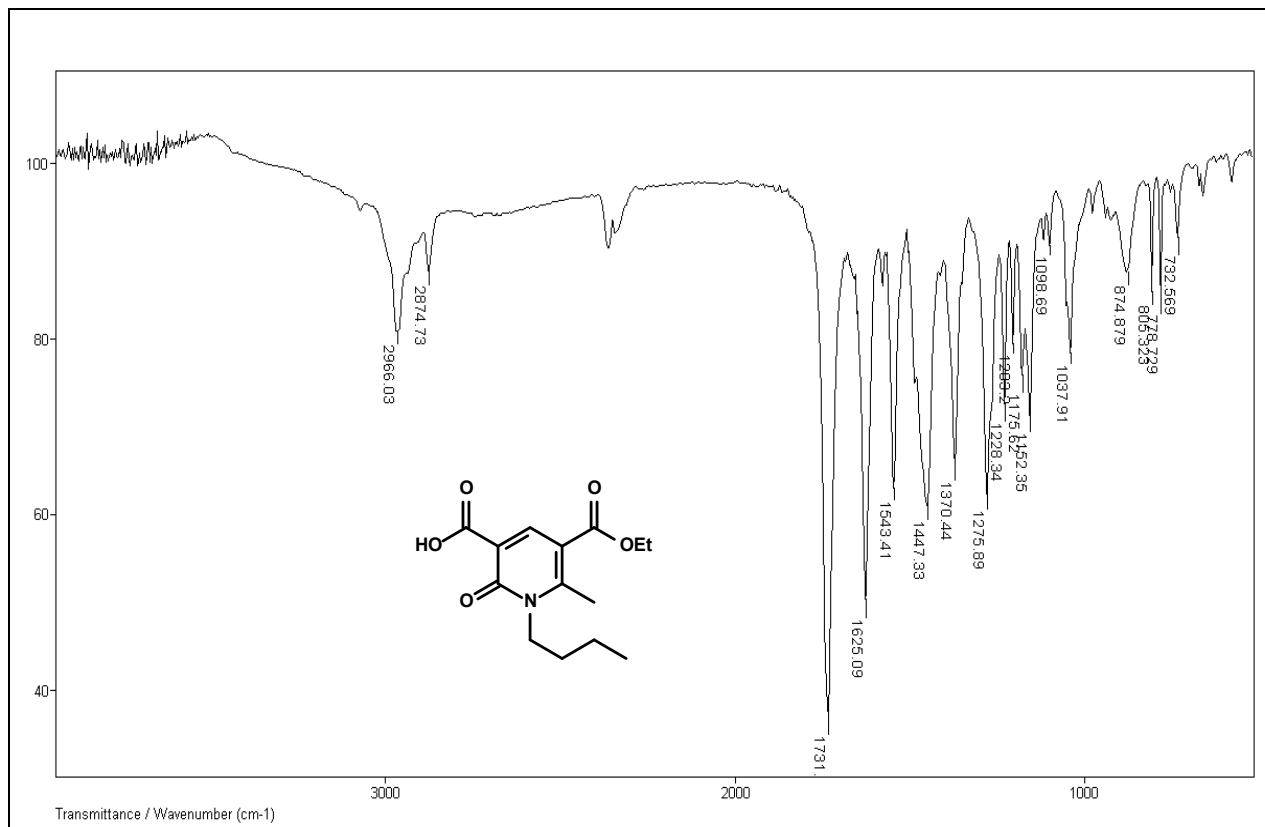
Espectro 63. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **80b**.



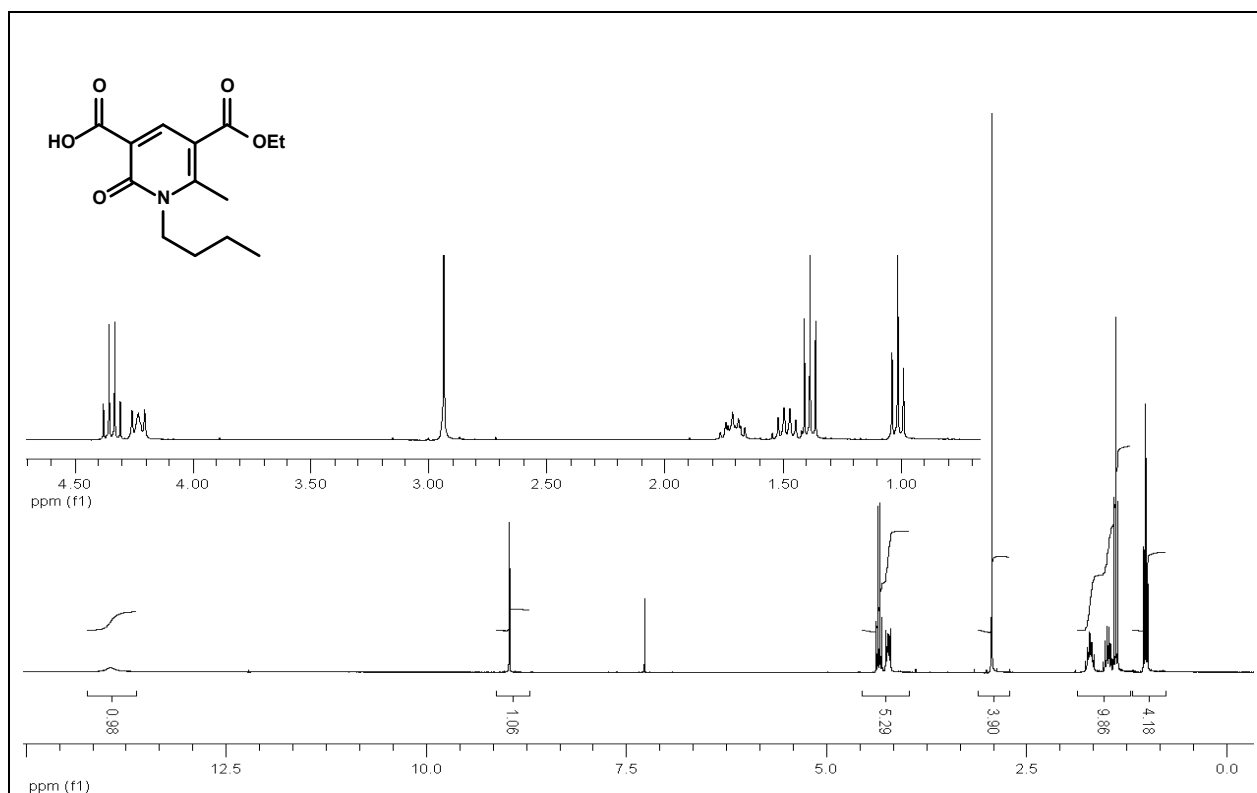
Espectro 64. DEPT (75 MHz, CDCl₃) do composto **80b**.



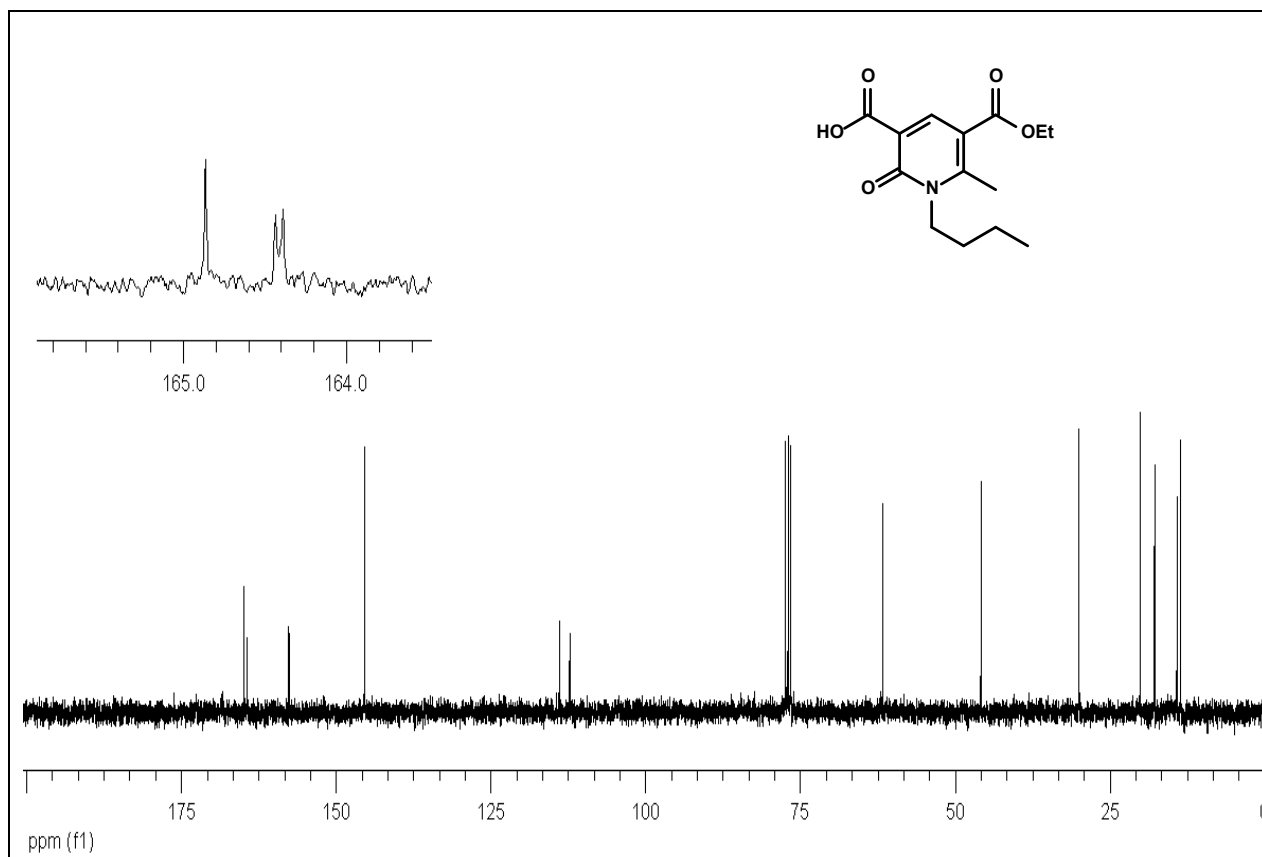
Espectro 65. Espectro de massas do composto **80b**.



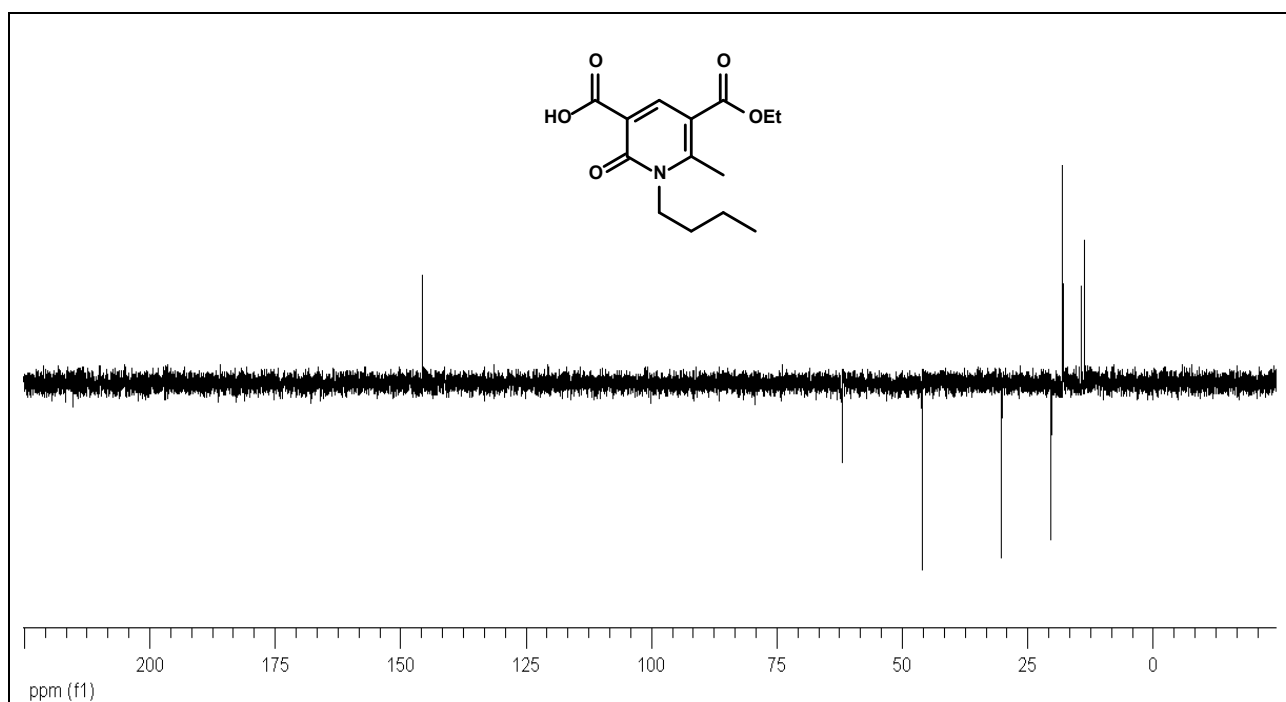
Espectro 66. Espectro de IV (KBr) do composto **80c**.



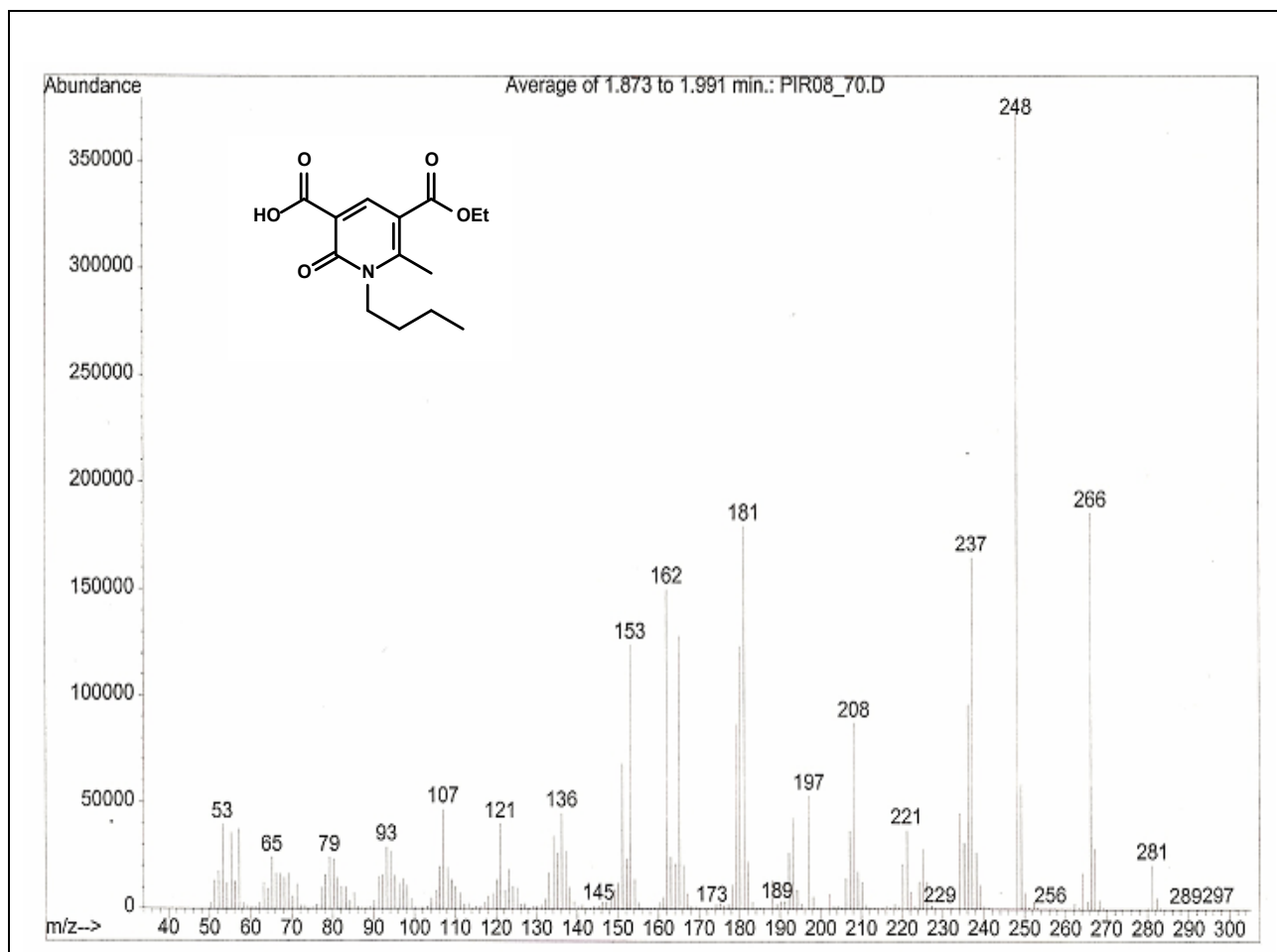
Espectro 67. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **80c**.



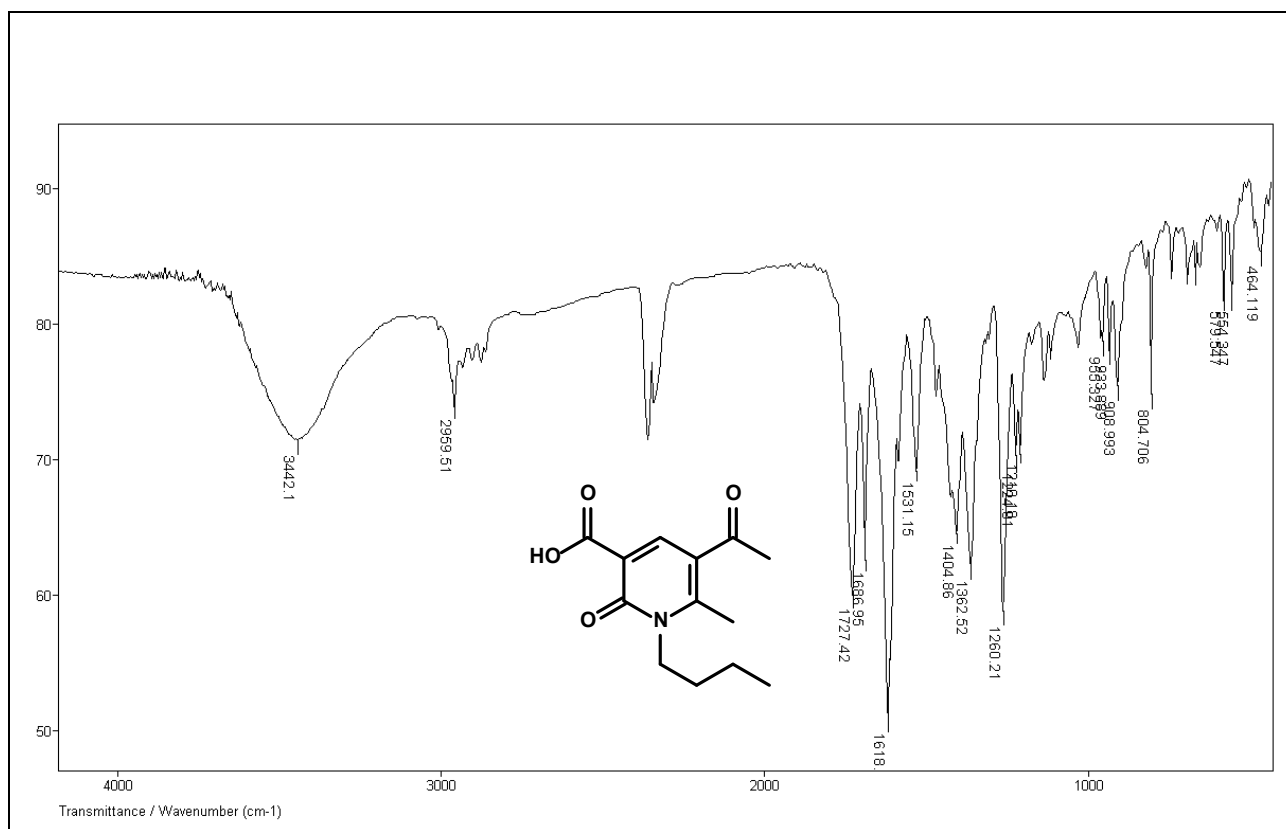
Espectro 68. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **80c**.



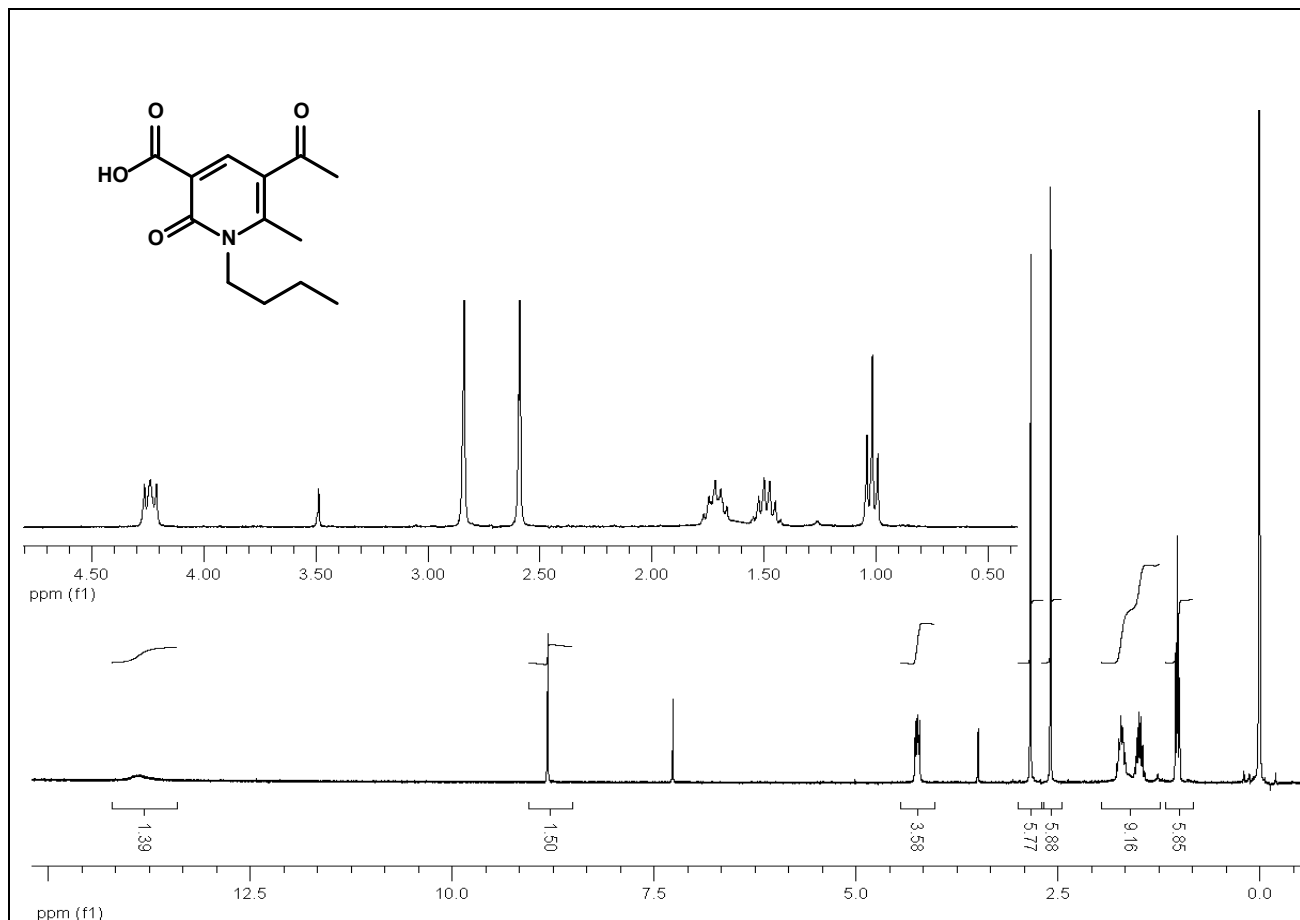
Espectro 69. DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto **80c**.



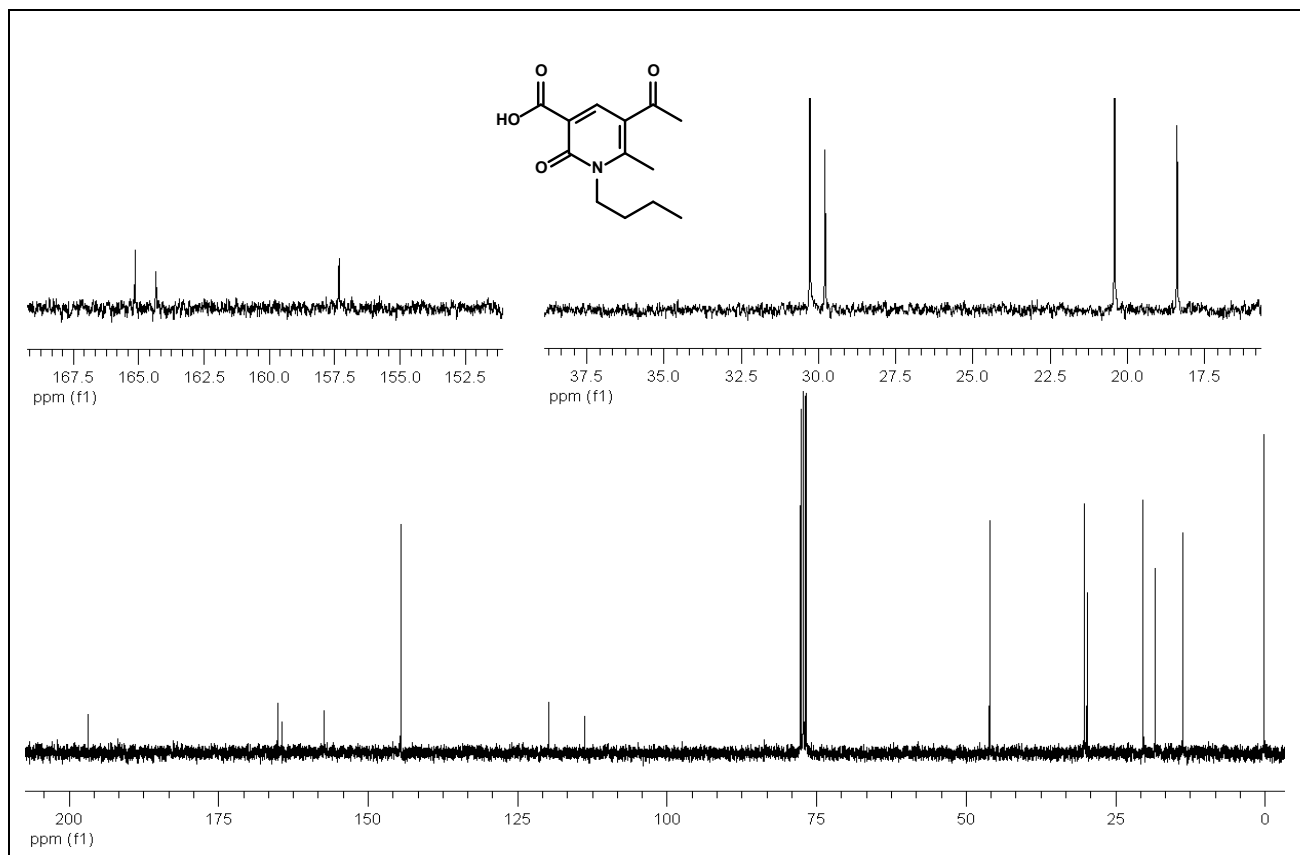
Espectro 70. Espectro de massas do composto **80c**.



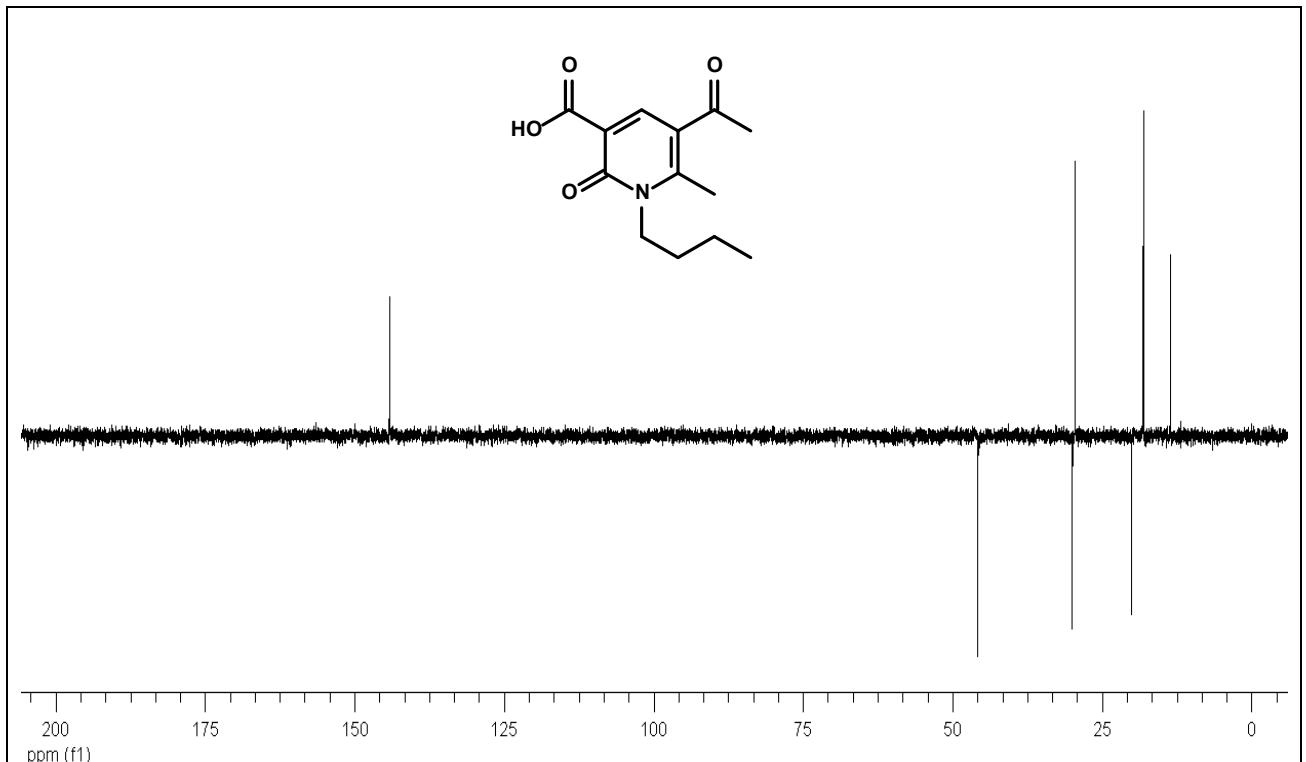
Espectro 71. Espectro de IV (KBr) do composto **80d**.



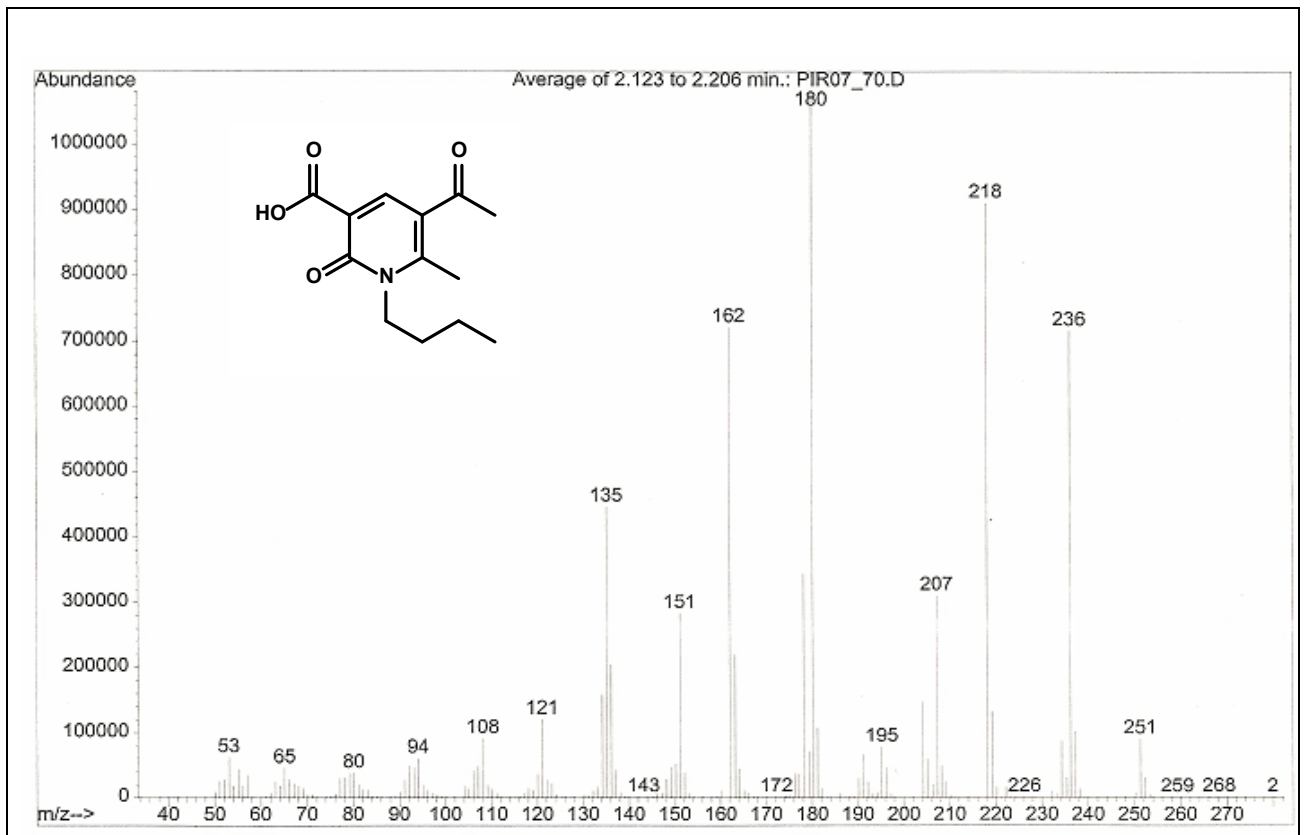
Espectro 72. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **80d**.



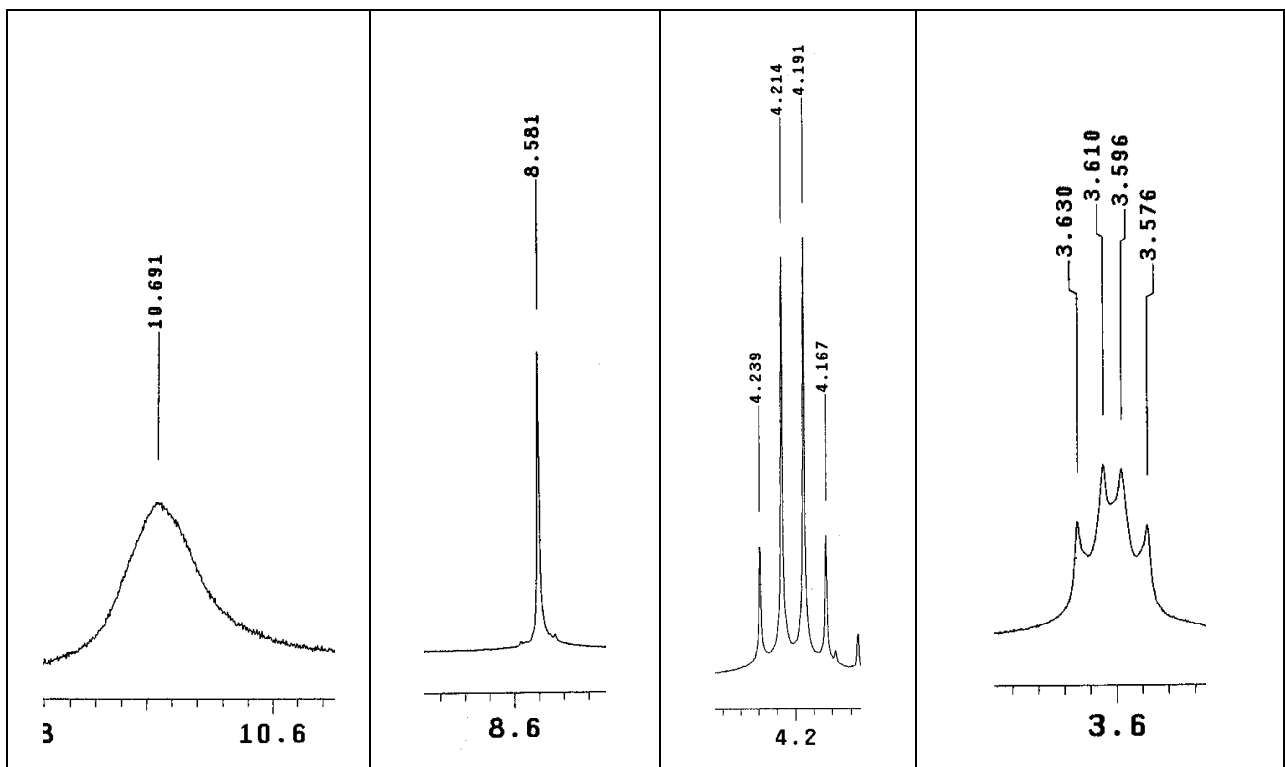
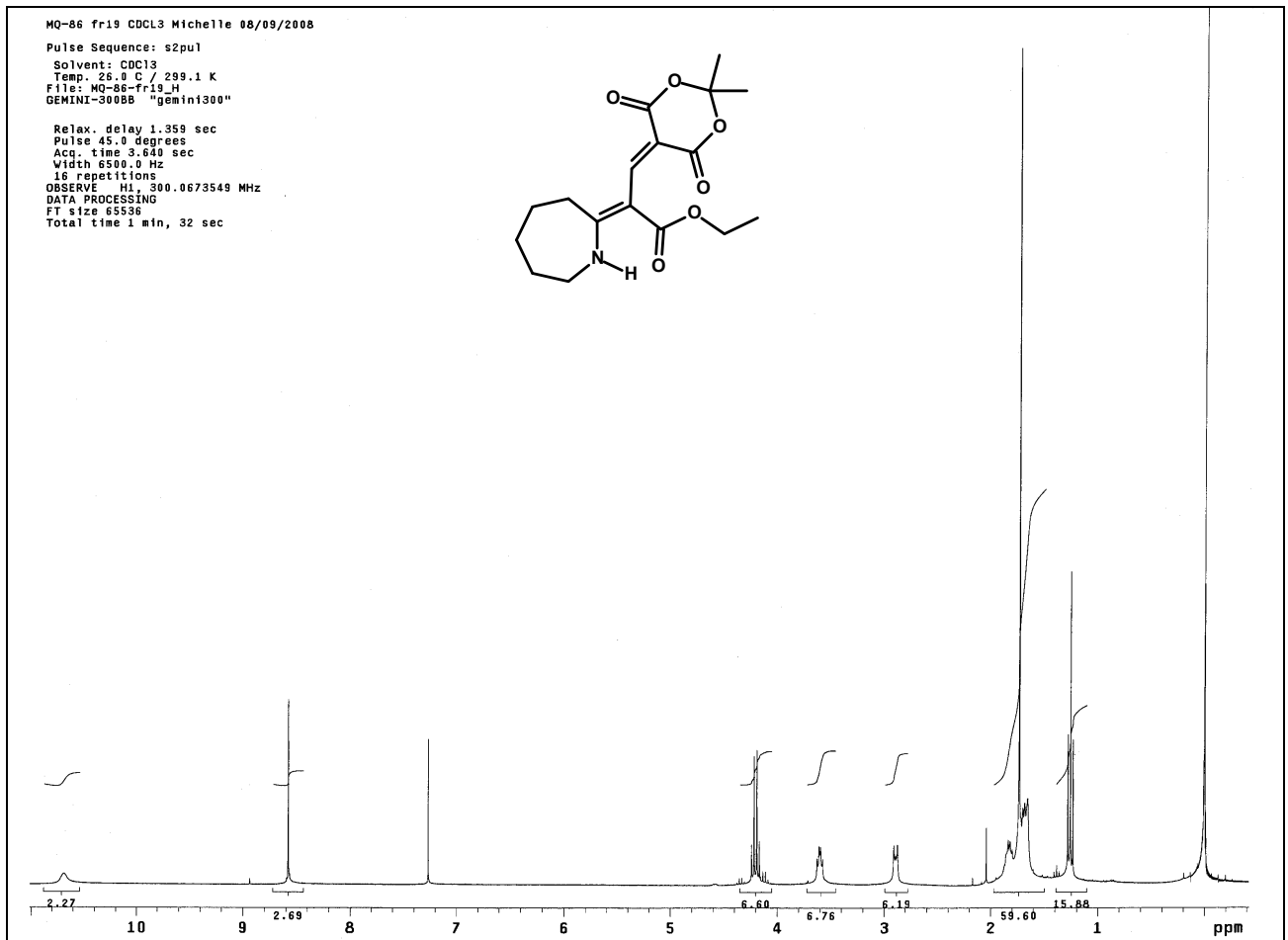
Espectro 73. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **80d**.

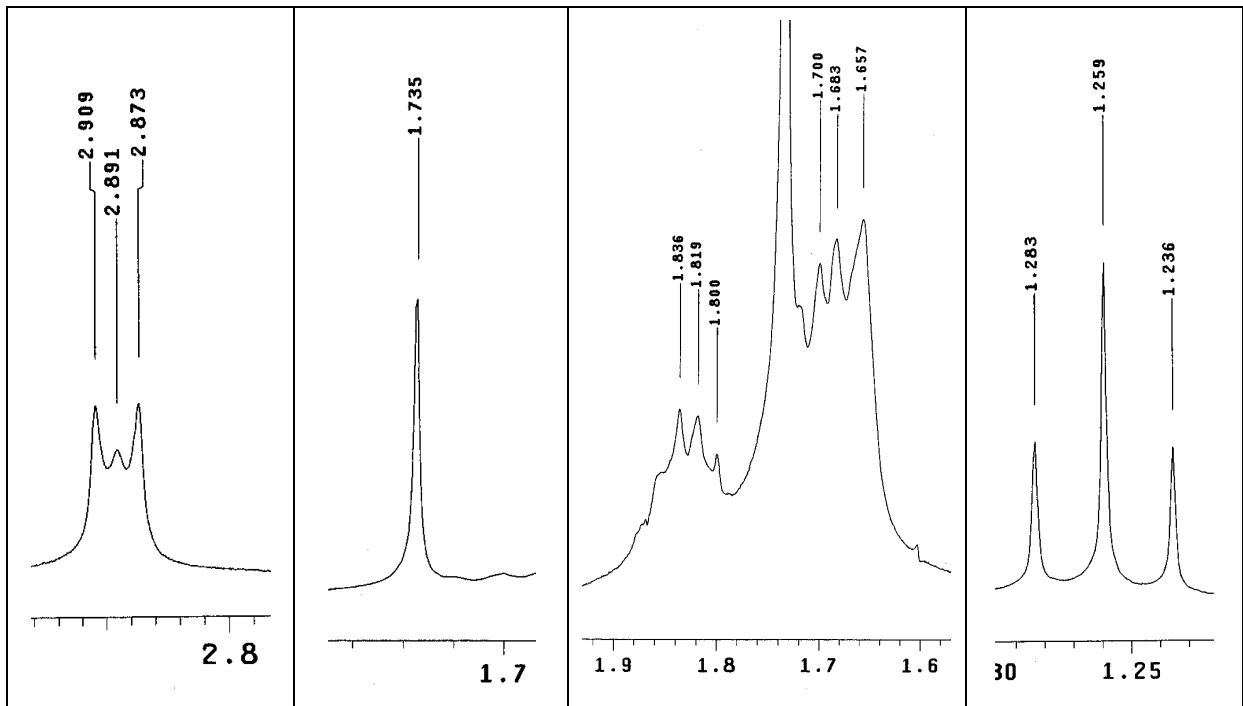


Espectro 74. DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto **80d**.

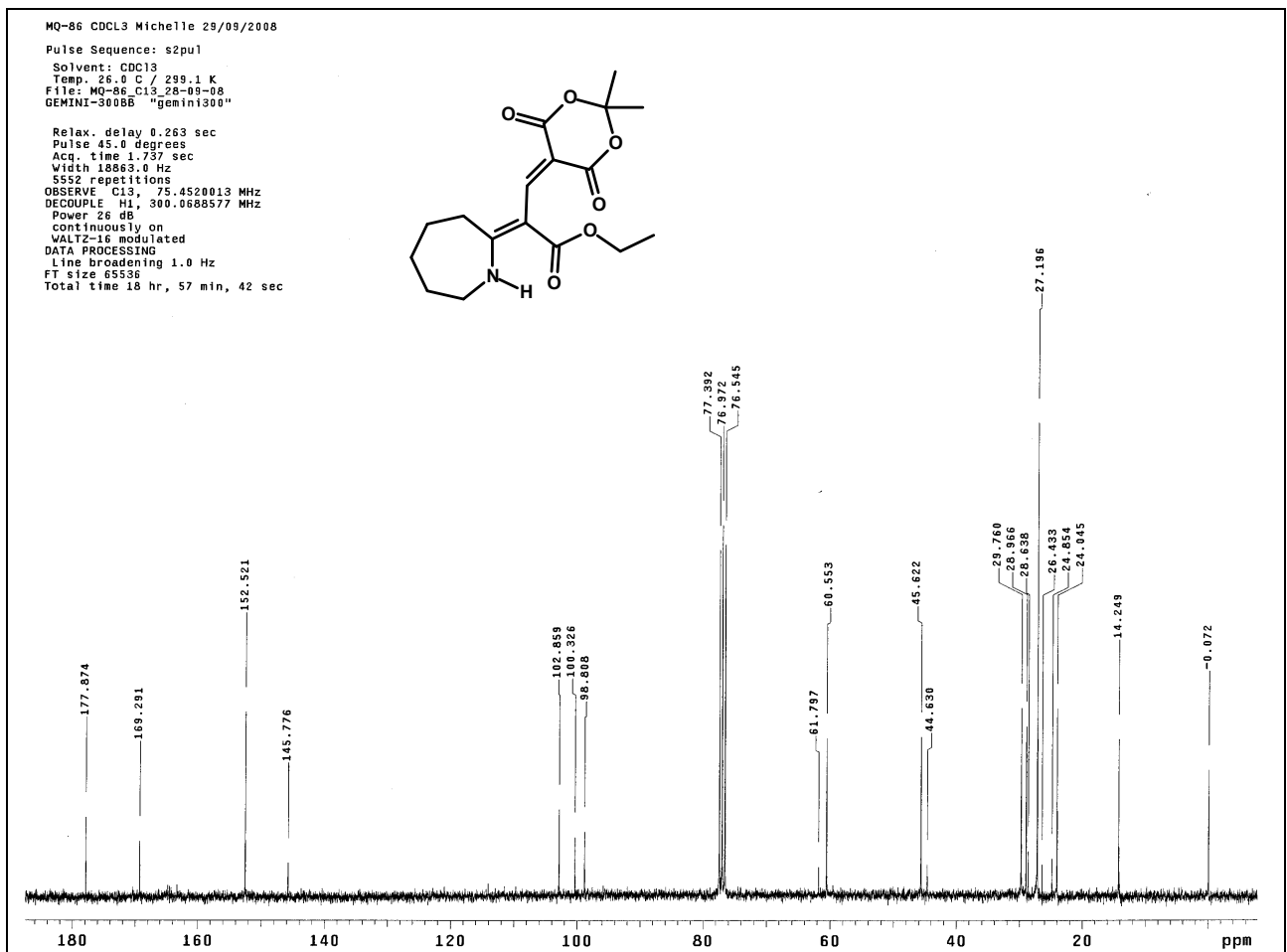


Espectro 75. Espectro de massas do composto **80d**.

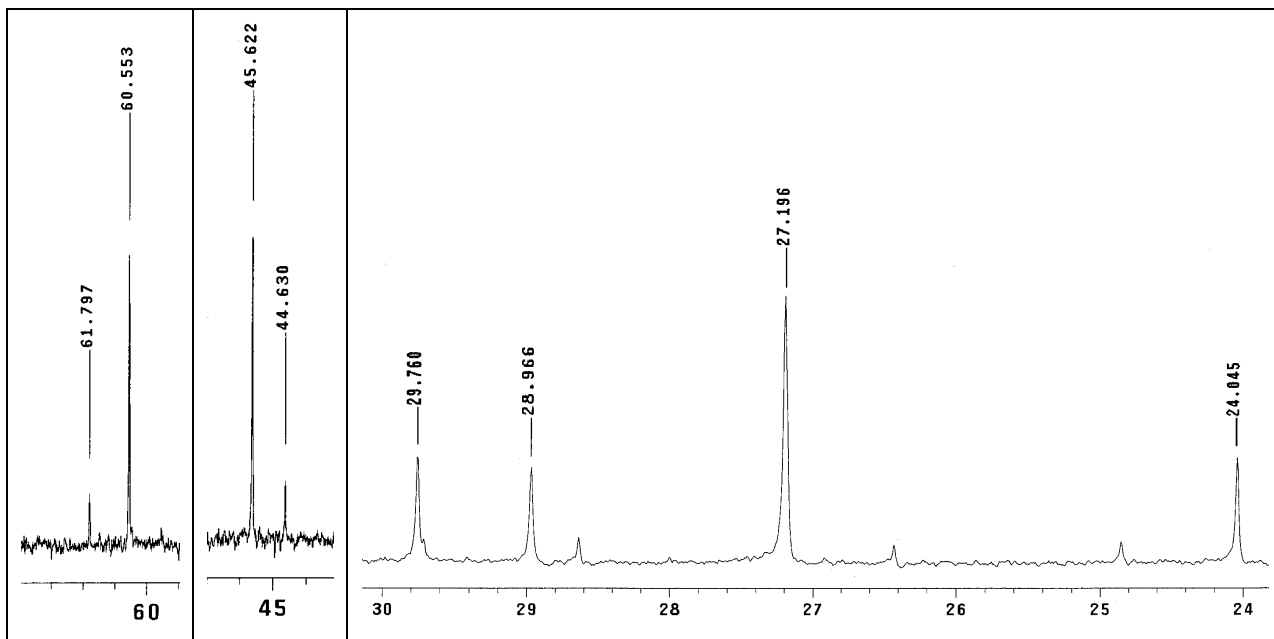




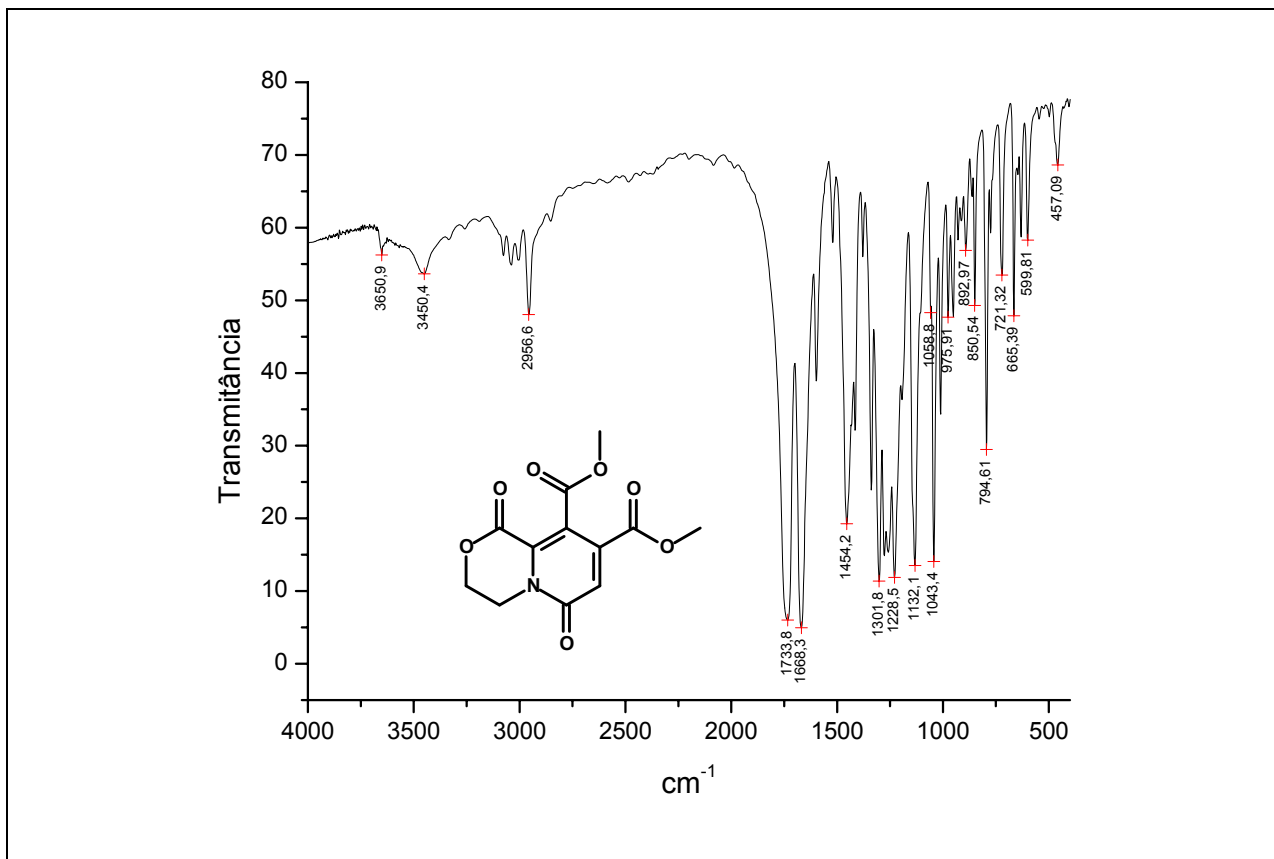
Espectro 78. Expansão 2 no espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **99**.



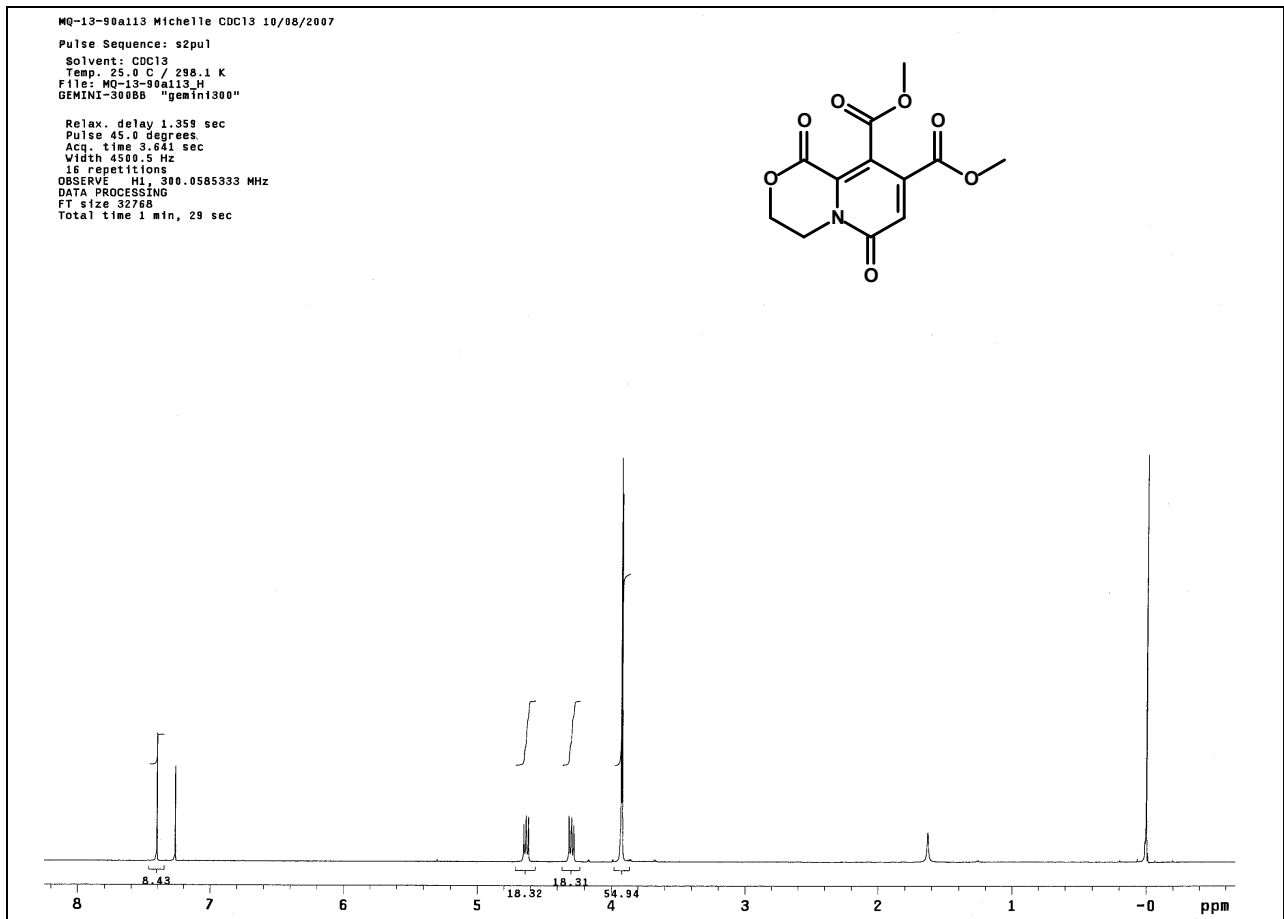
Espectro 79. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **99**.



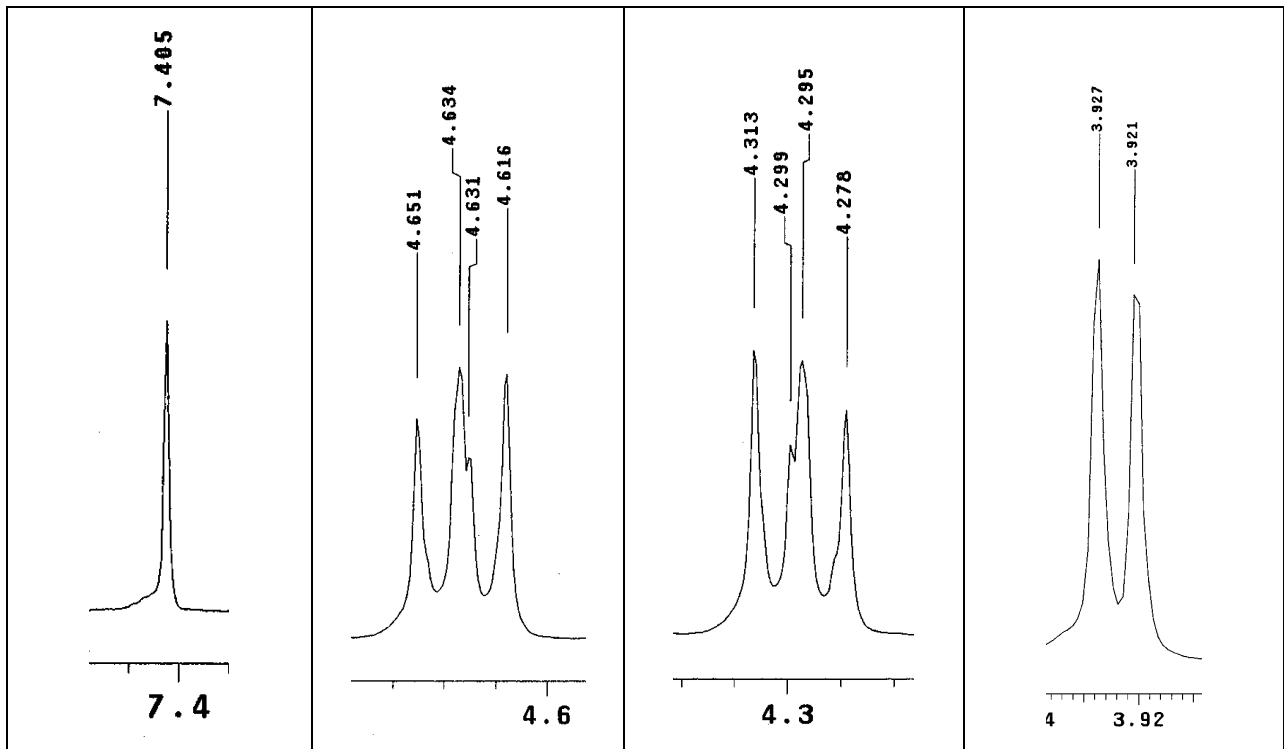
Espectro 80. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **99**.



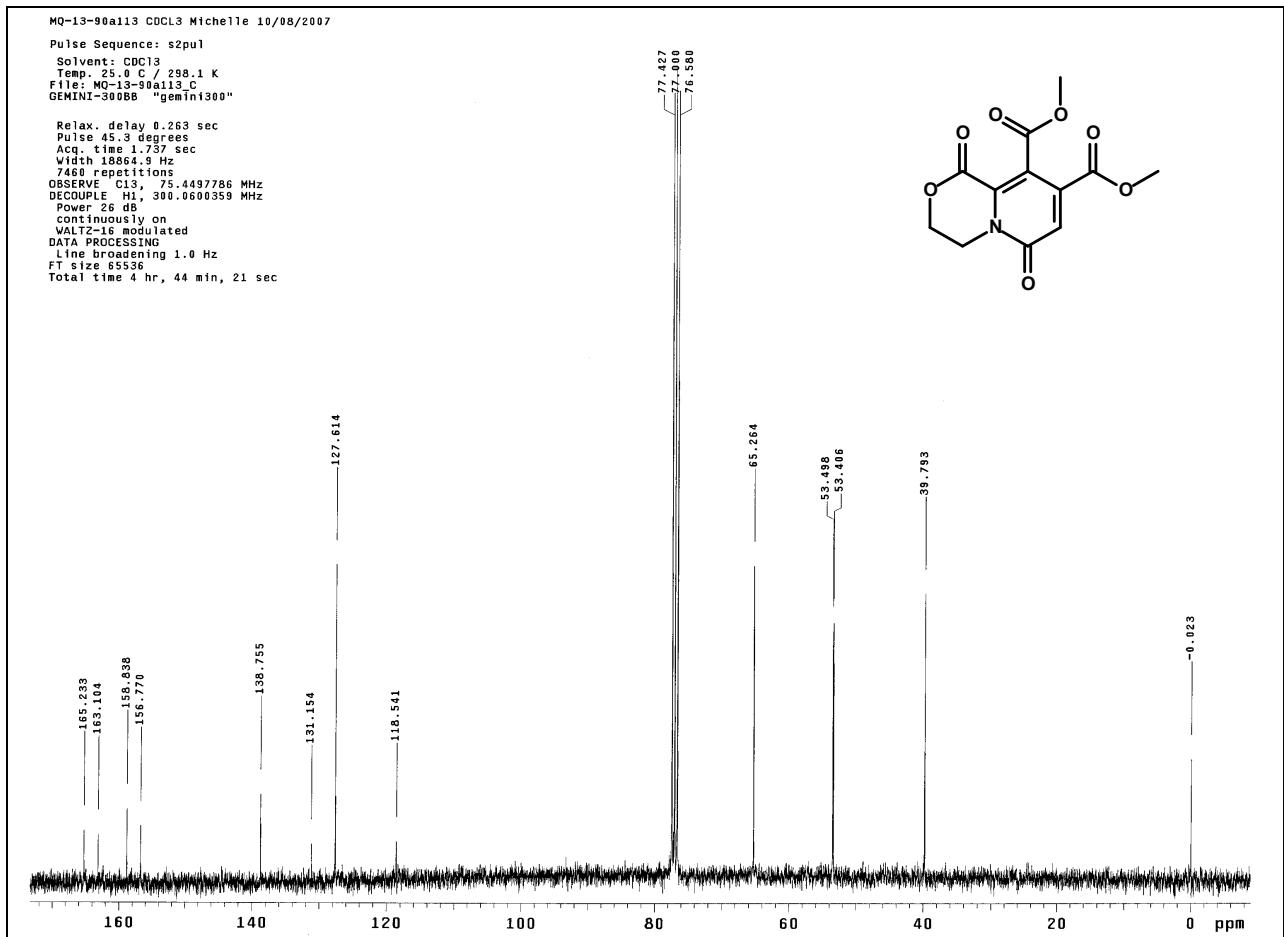
Espectro 81. Espectro na região do IV (KBr) do composto **102**.



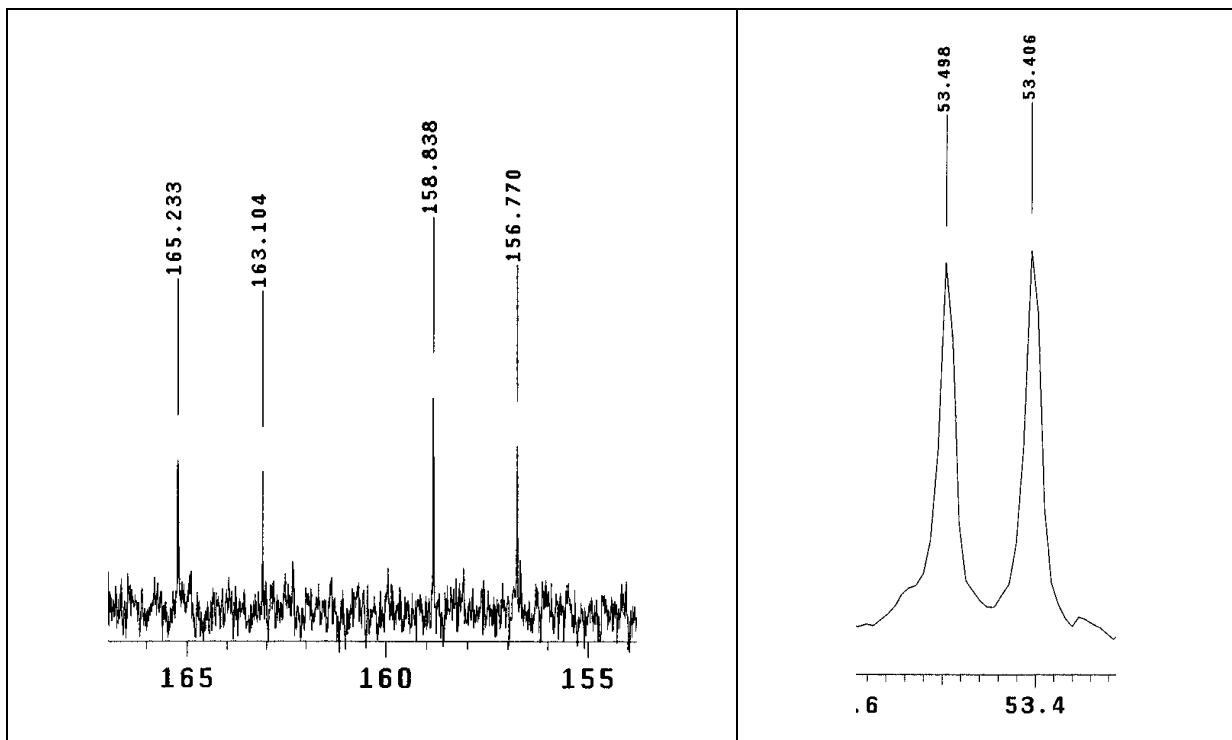
Espectro 82. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **102**.



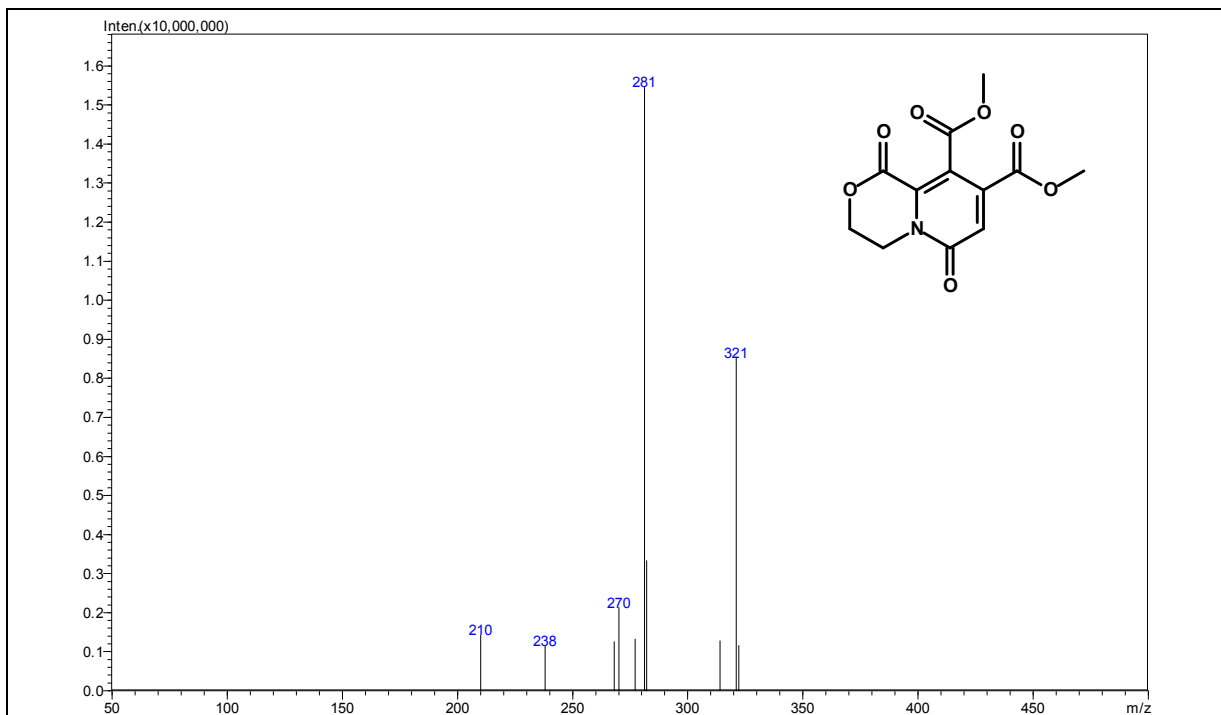
Espectro 83. Expansões no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **102**.



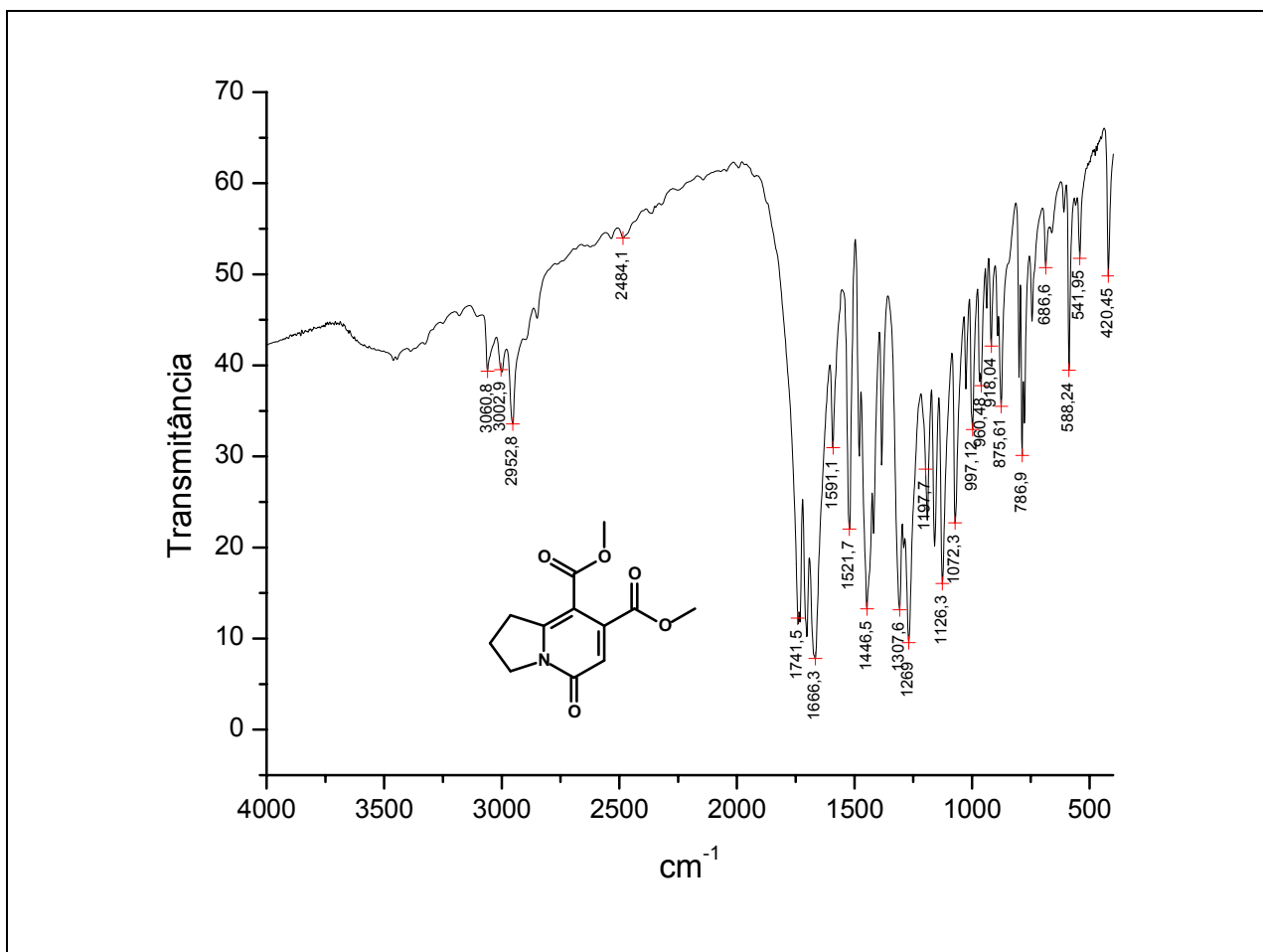
Espectro 84. Espectro de RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) do composto **102**.



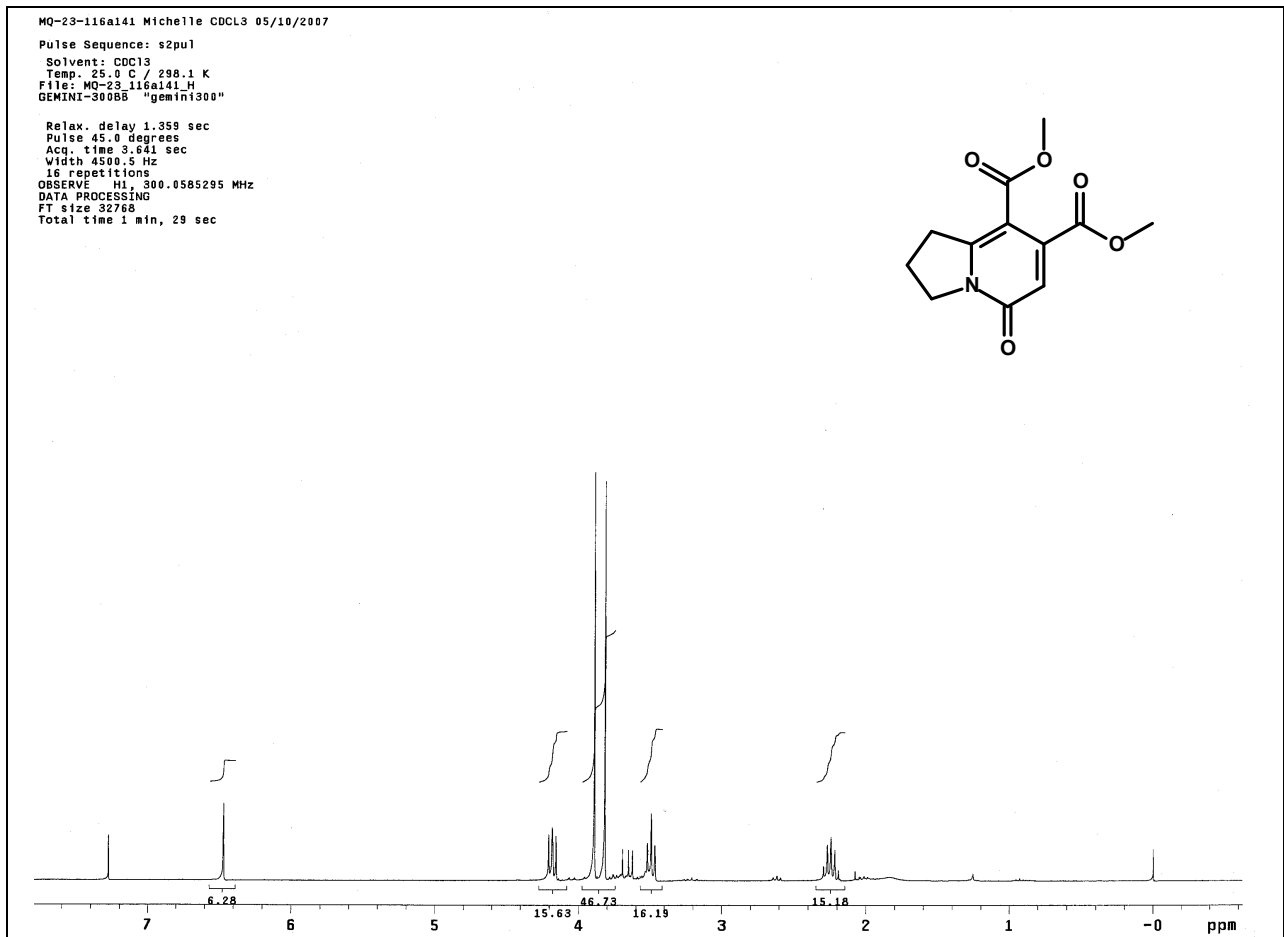
Espectro 85. Expansões no espectro de RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) do composto **102**.



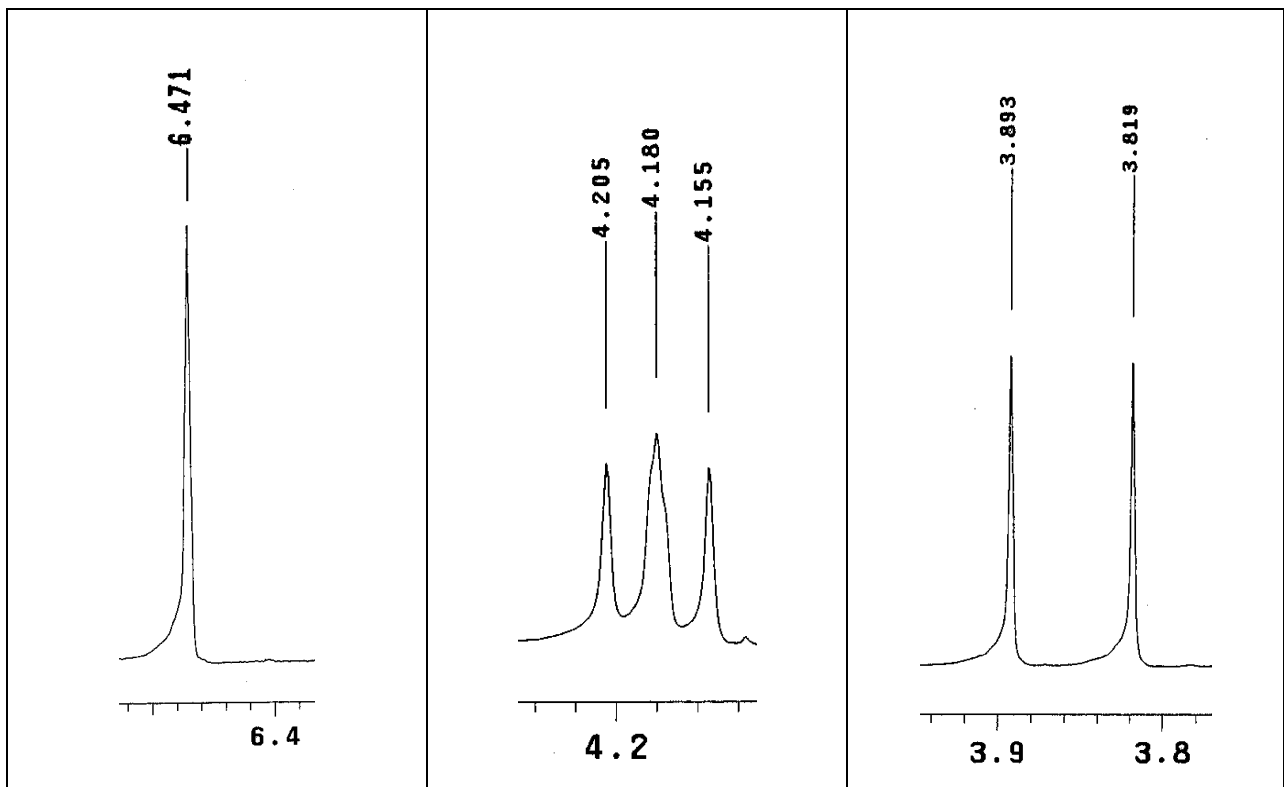
Espectro 86. Espectro de massa do composto **102**.



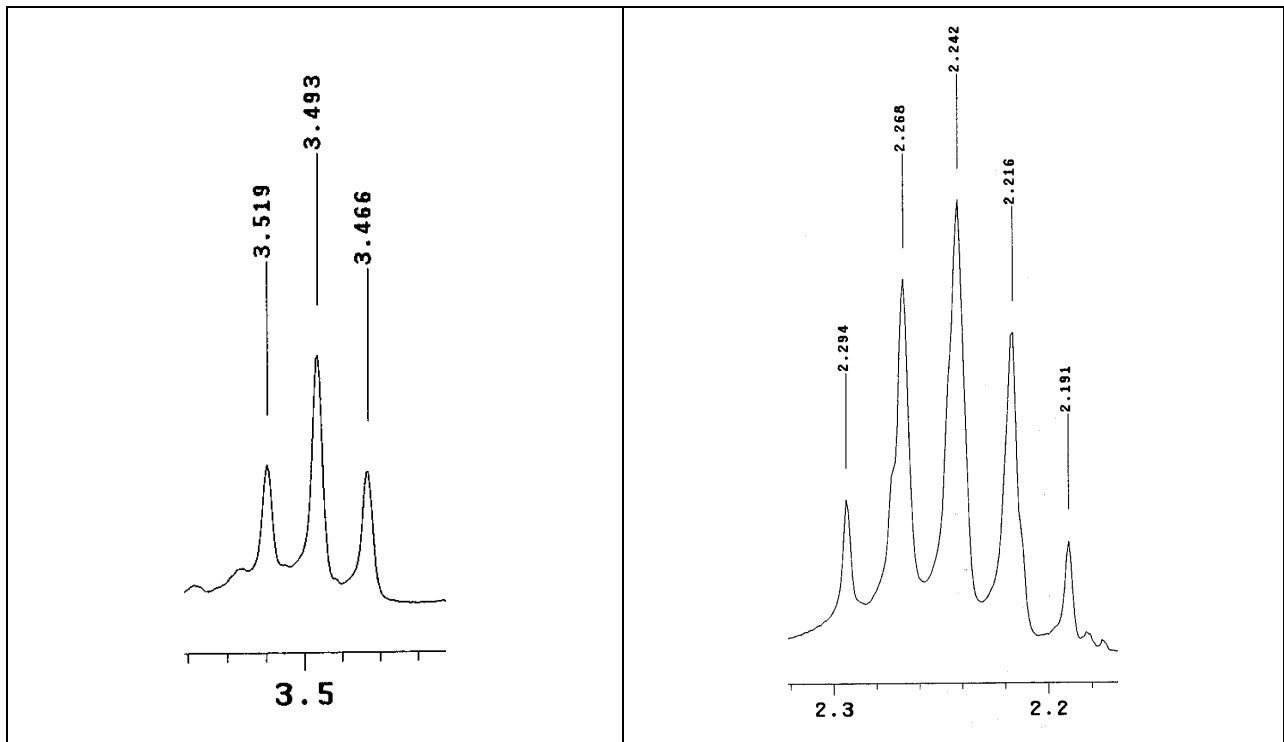
Espectro 87. Espectro na região de IV do composto **103**.



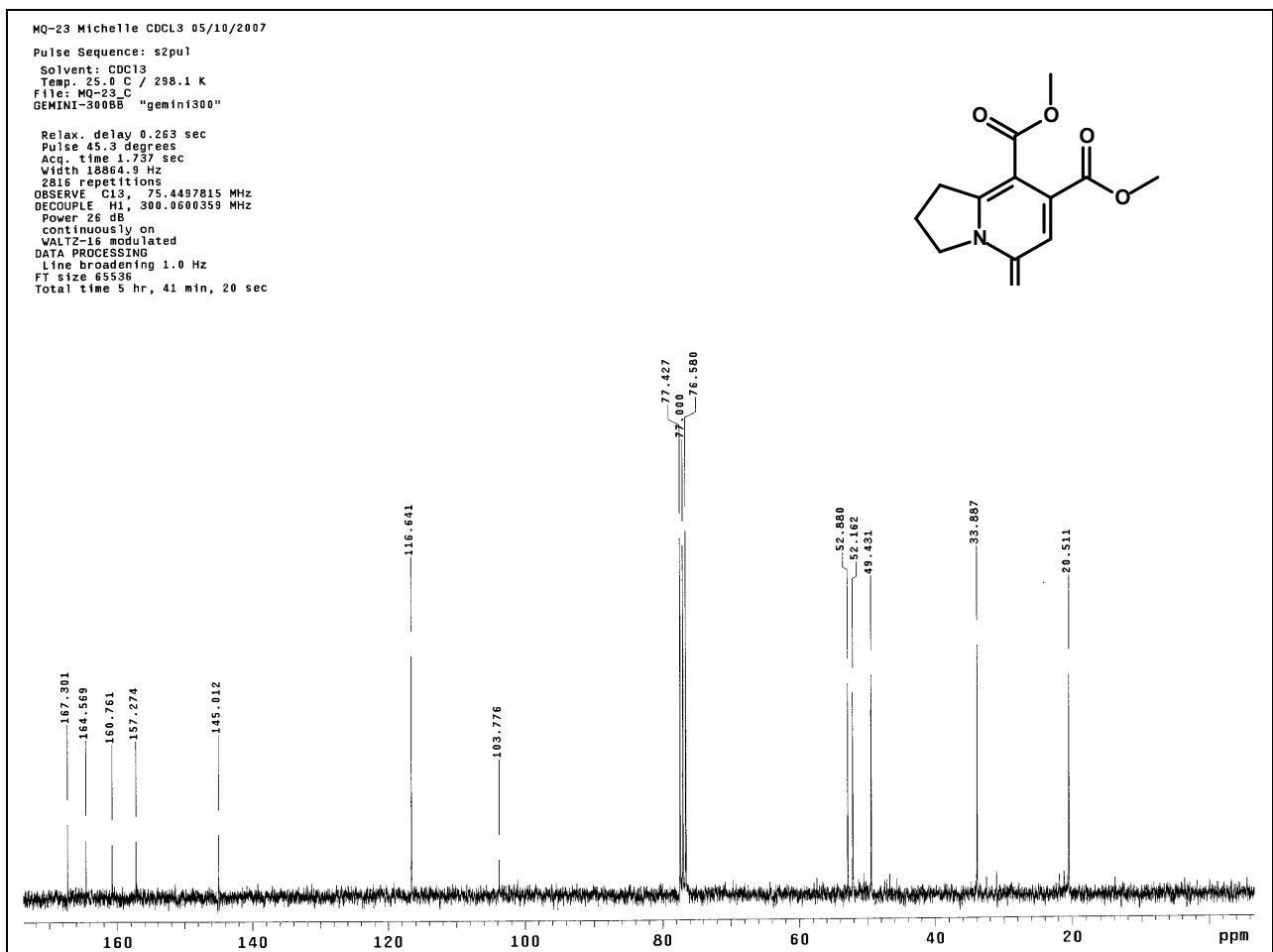
Espectro 88. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **103**.



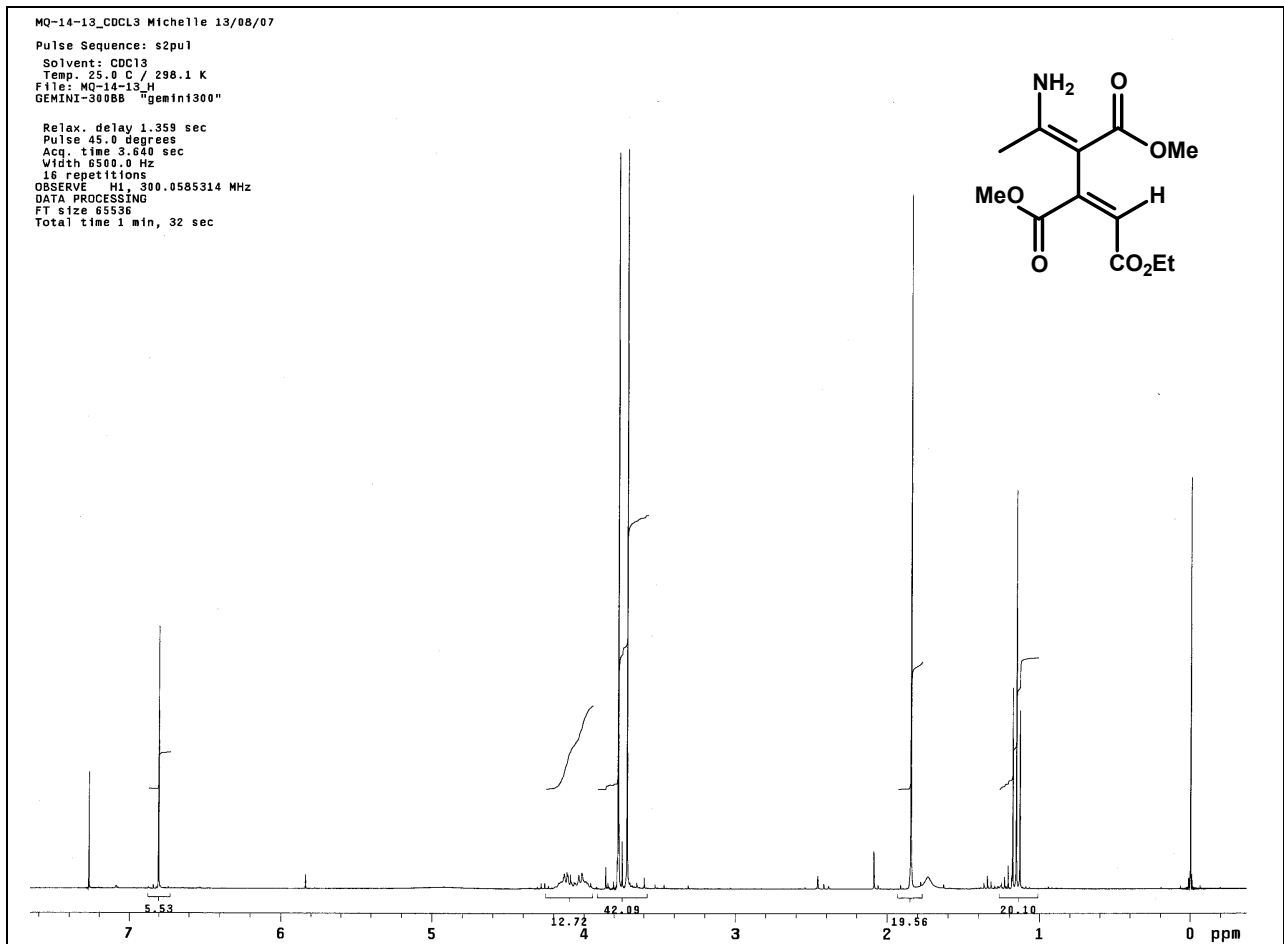
Espectro 89. Expansões 1 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **103**.



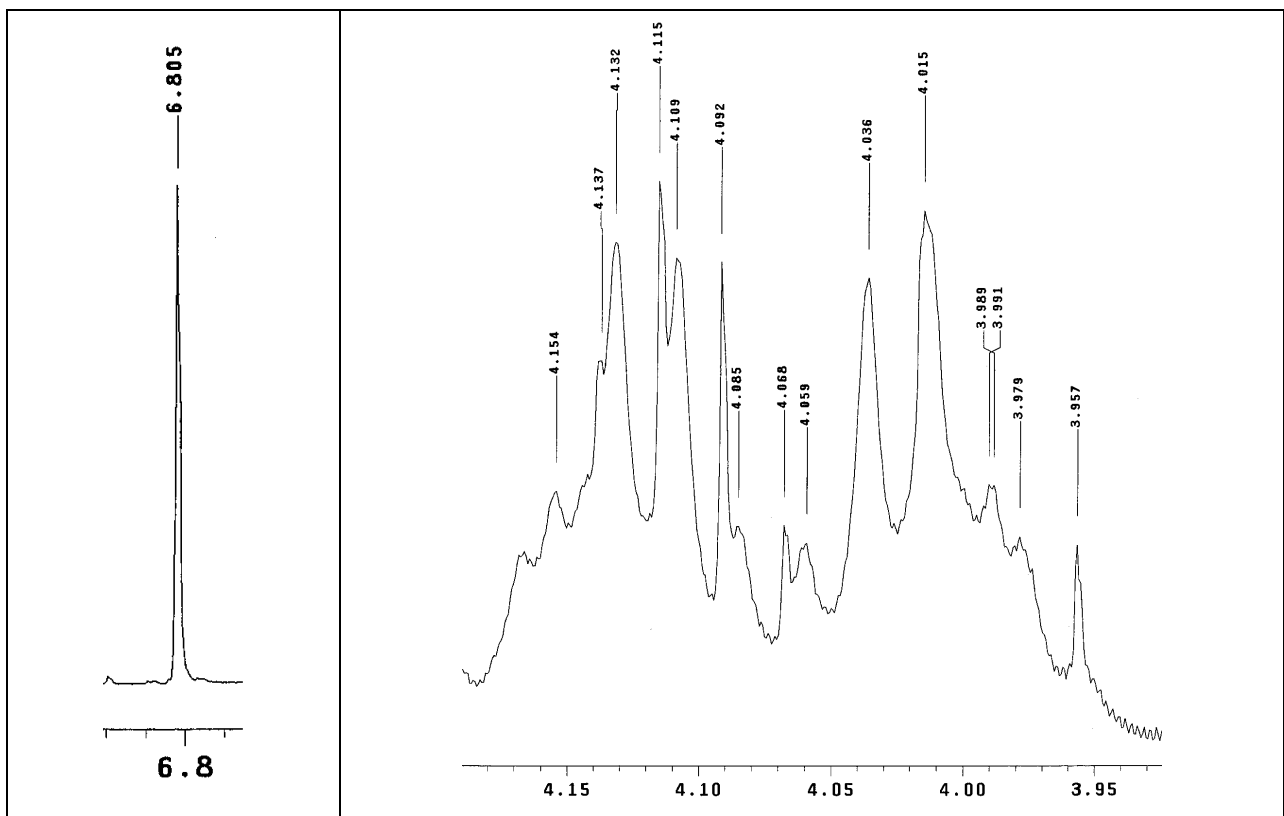
Espectro 90. Expansões 2 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **103**.



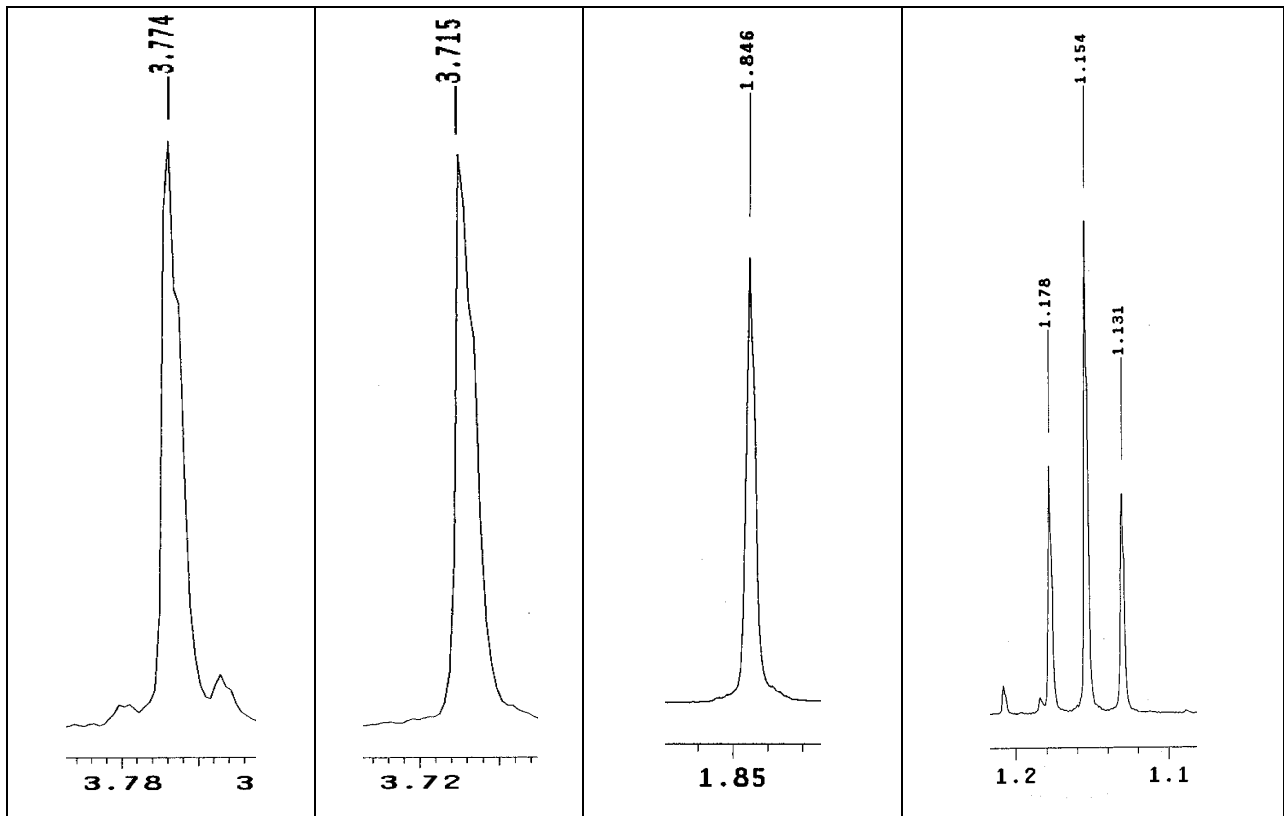
Espectro 91. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **103**.



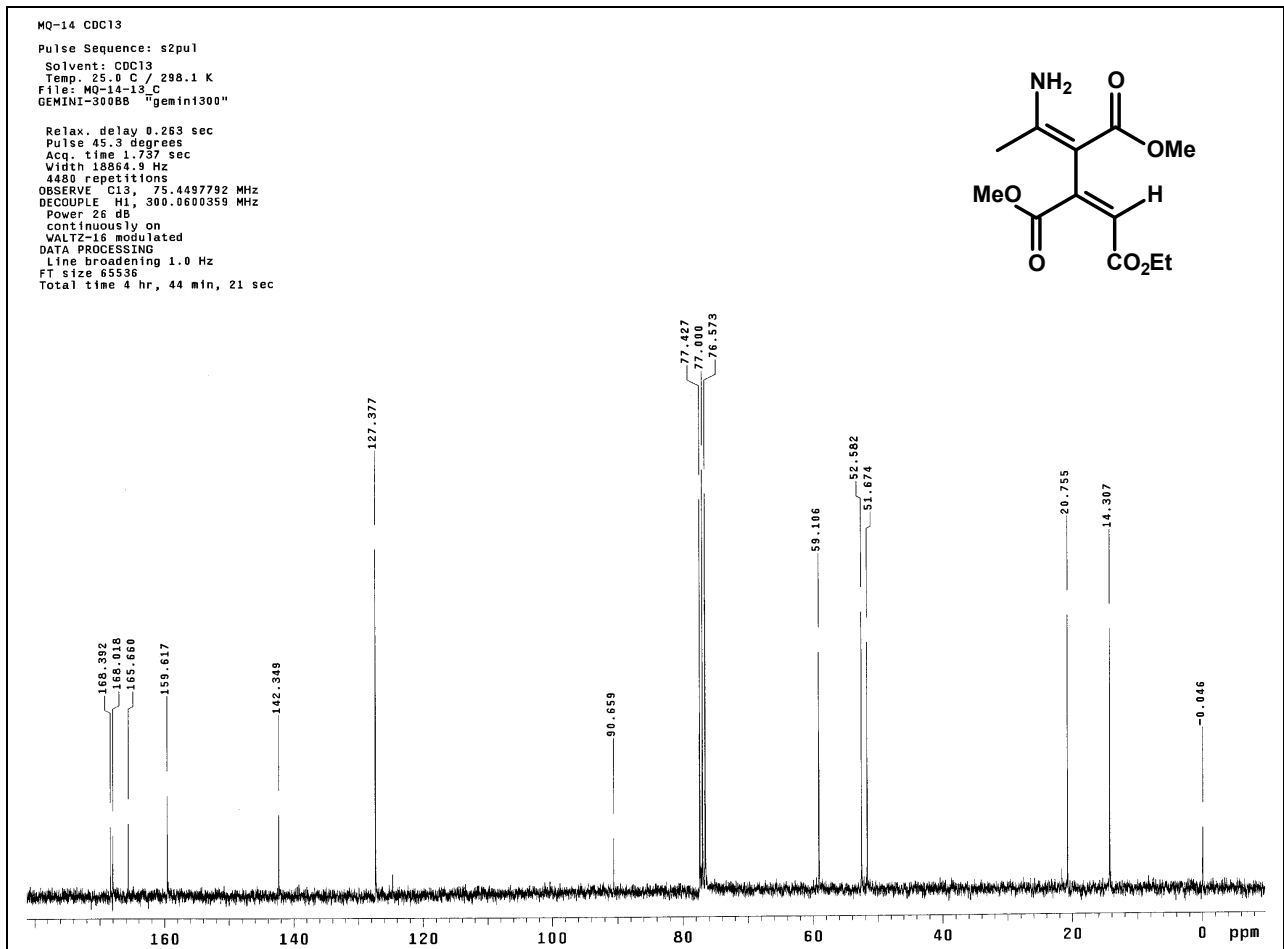
Espectro 92. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **104**.



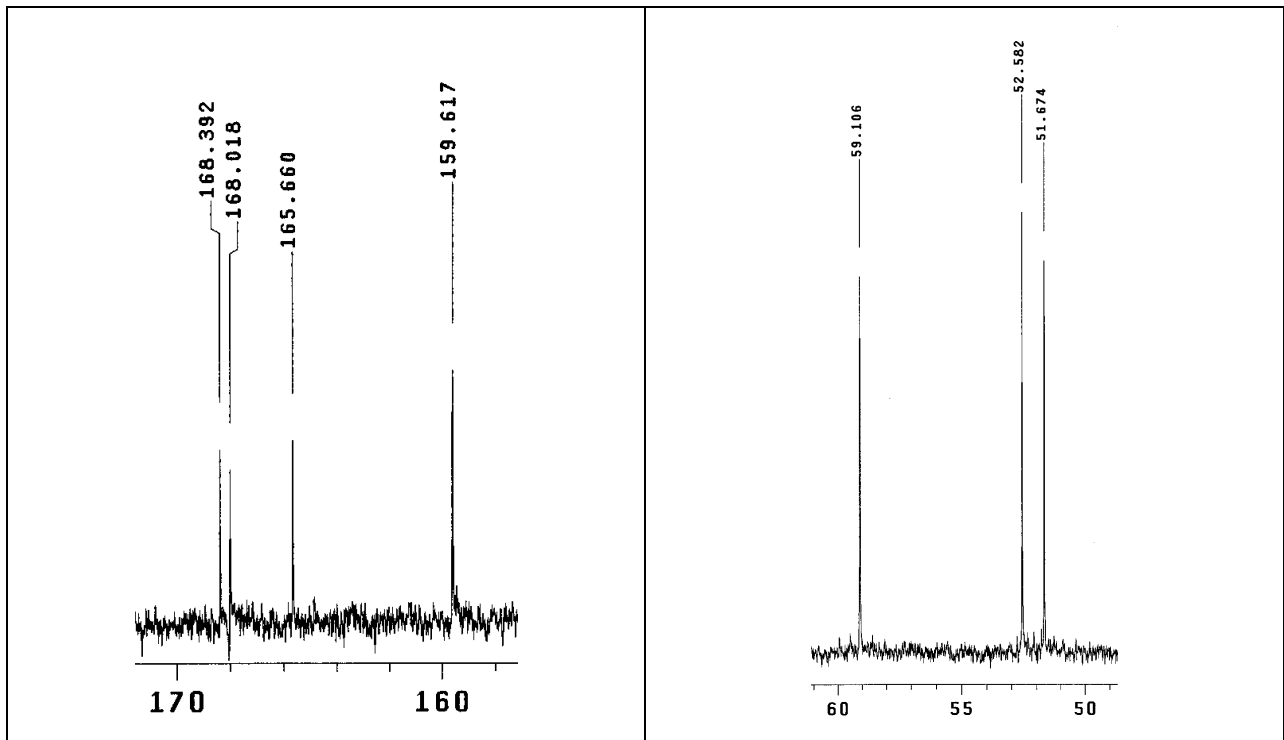
Espectro 93. Expansões 1 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **104**.



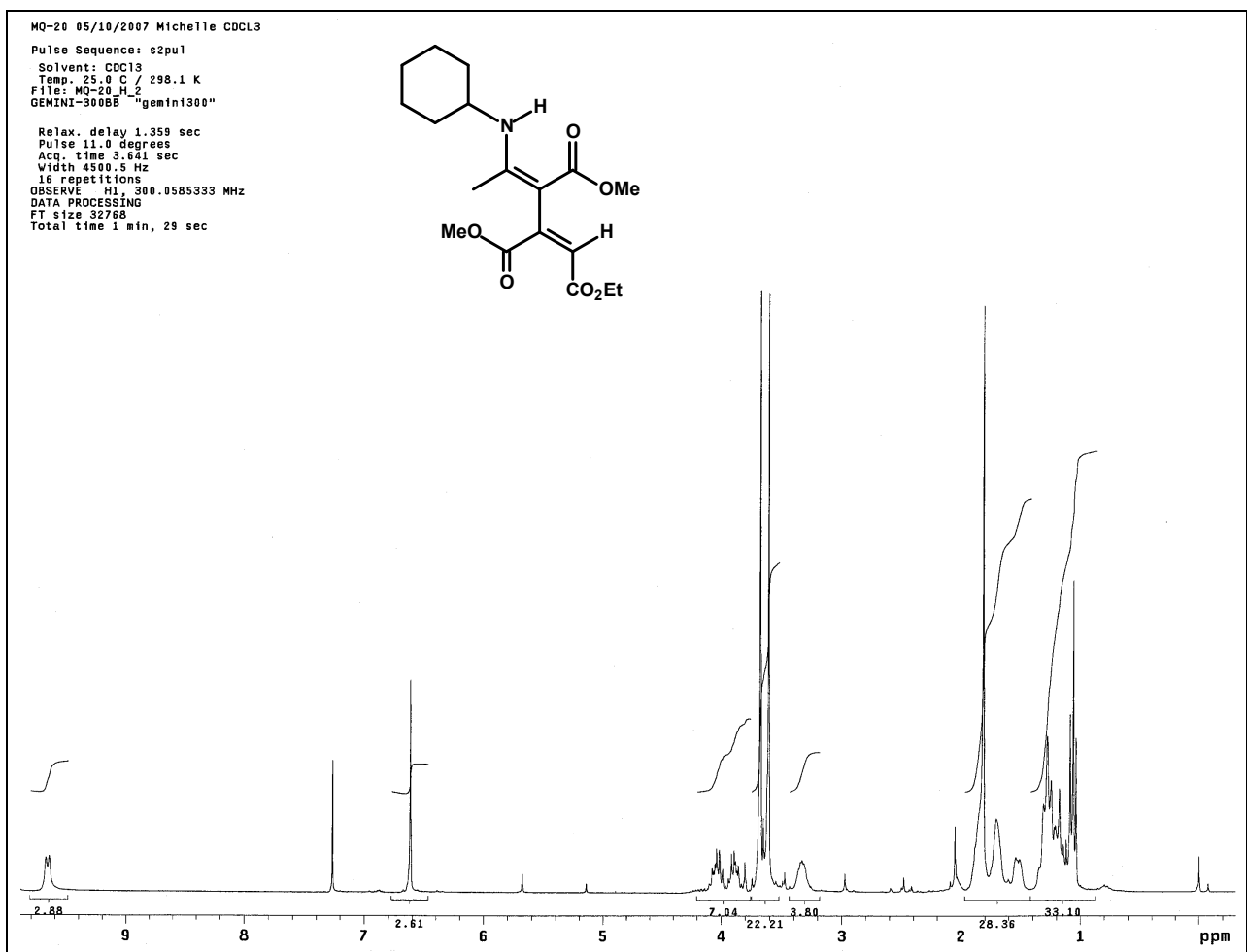
Espectro 94. Expansões 2 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **104**.



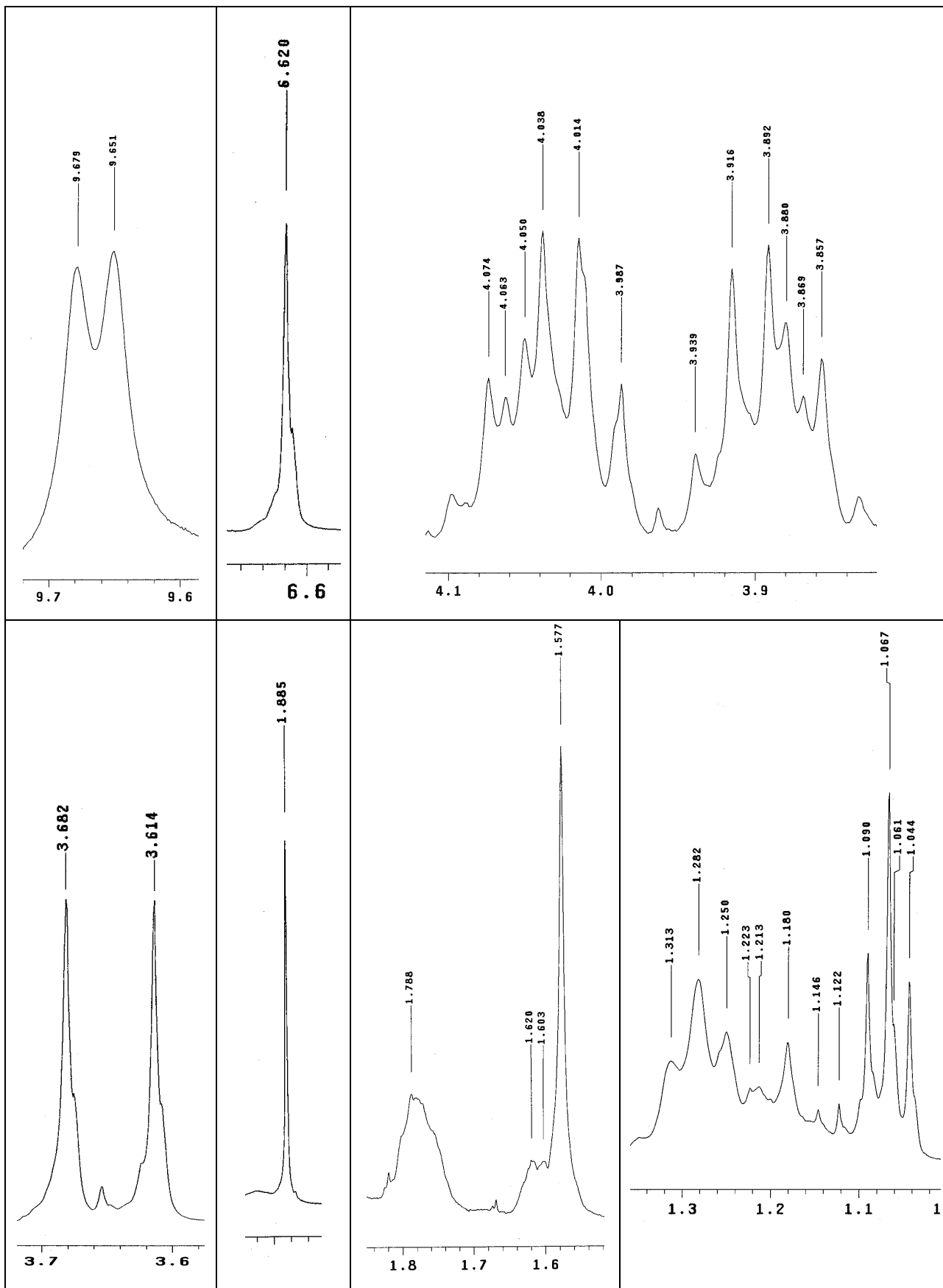
Espectro 95. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **104**.



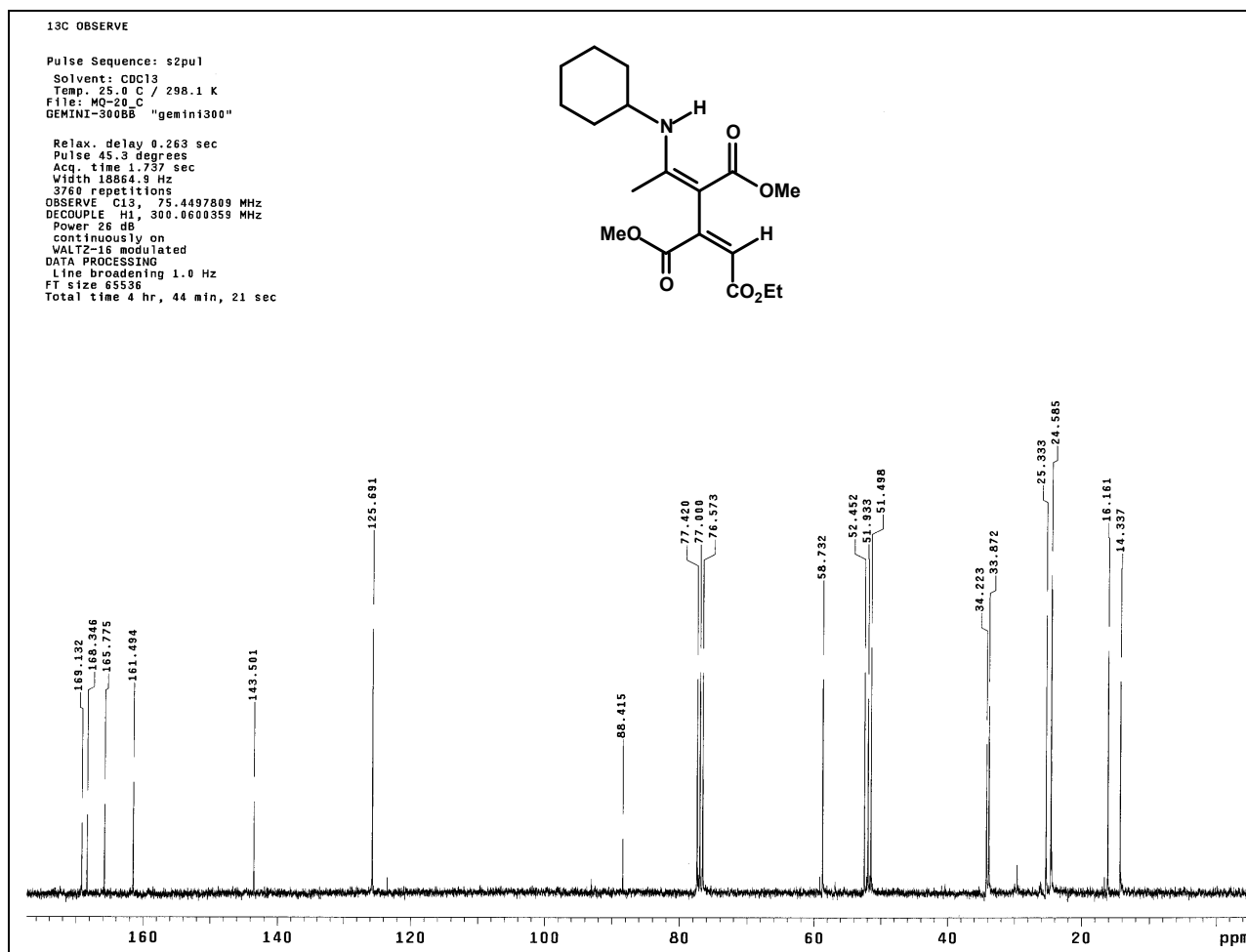
Espectro 96. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **104**.



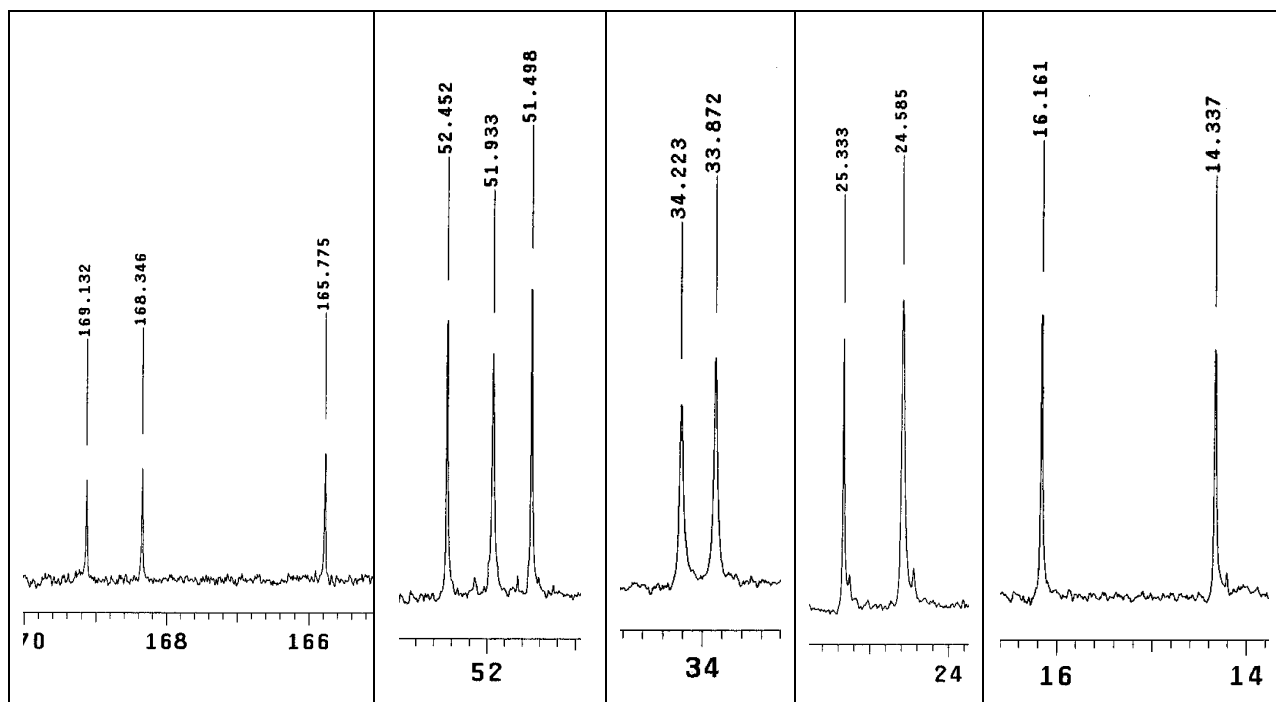
Espectro 97. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **105**.



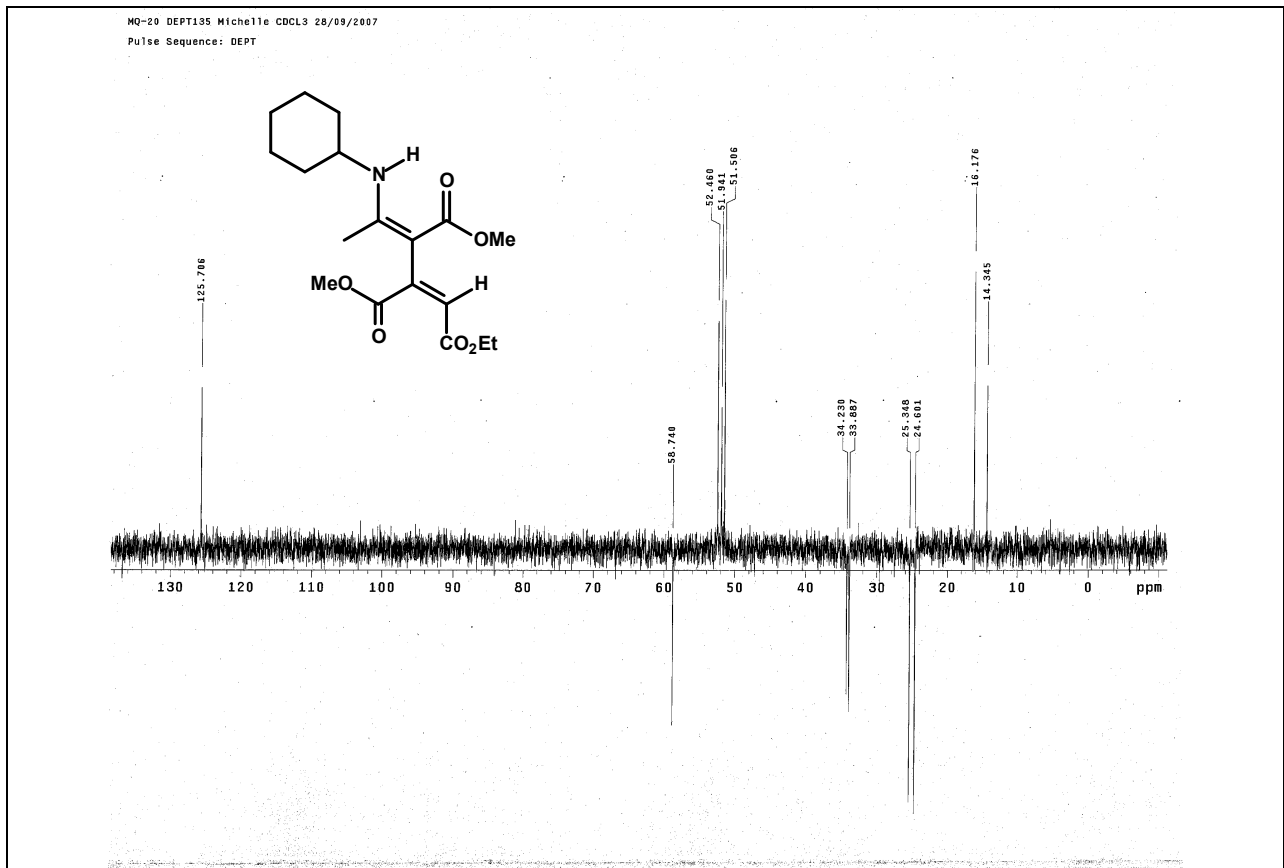
Espectro 98. Expansões no espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **105**.



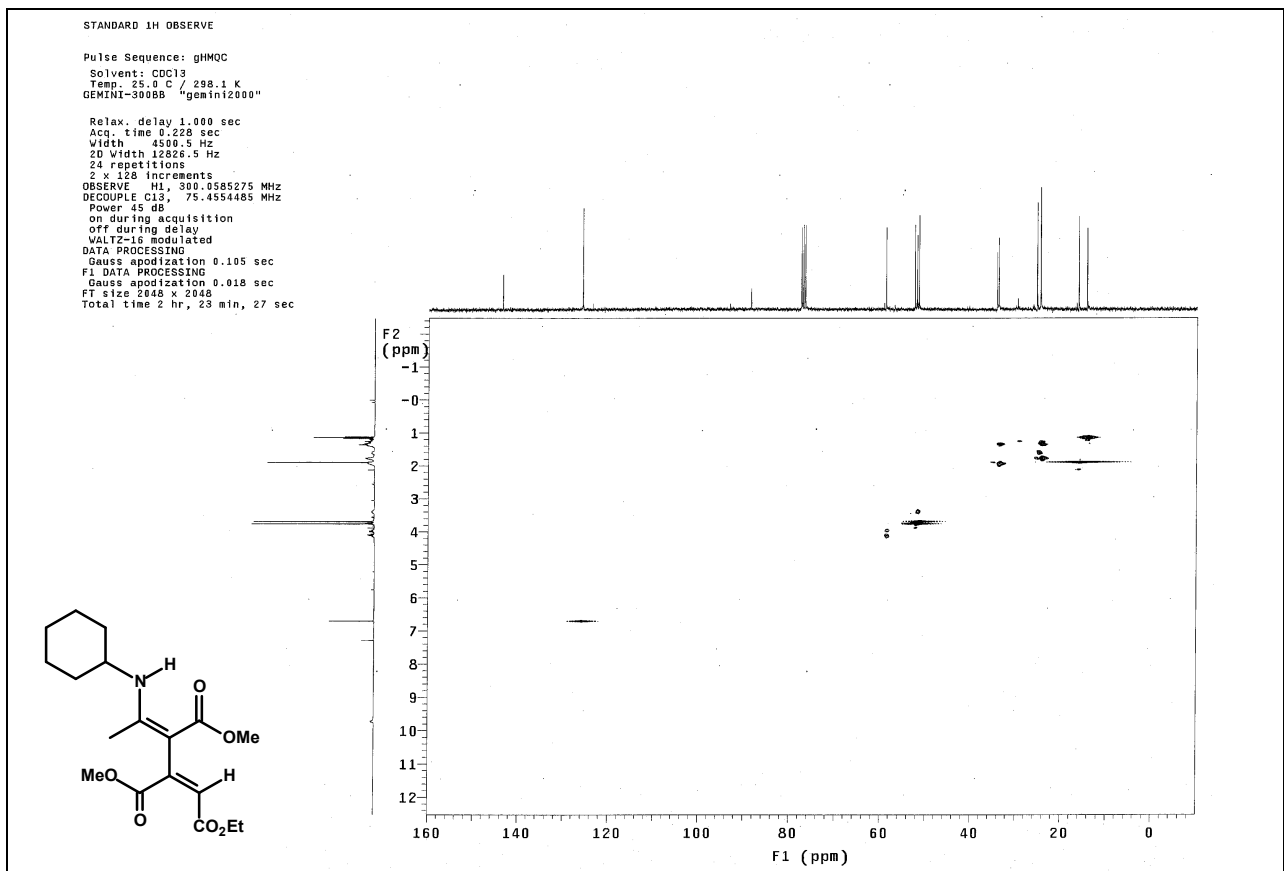
Espectro 99. Epectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **105**.



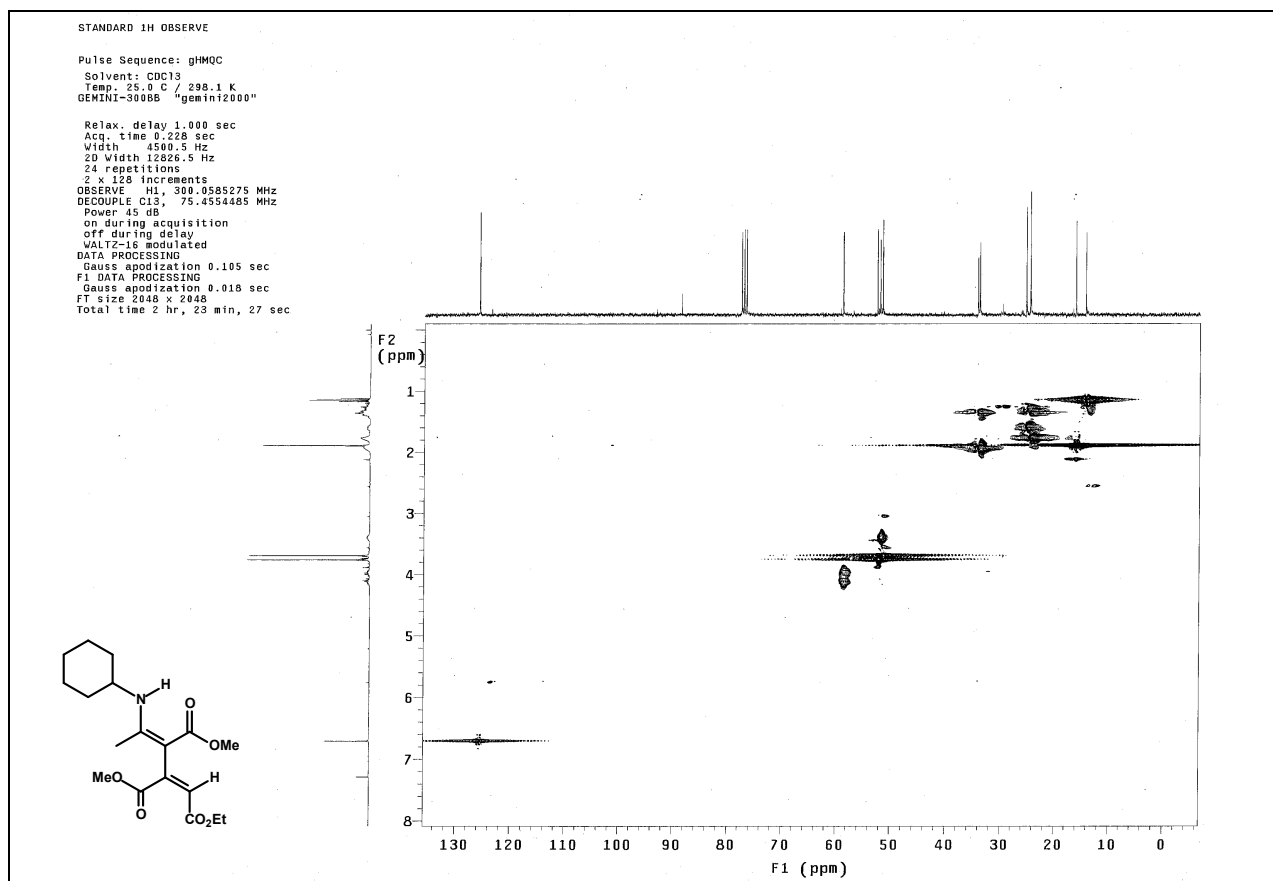
Espectro 100. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **105**.



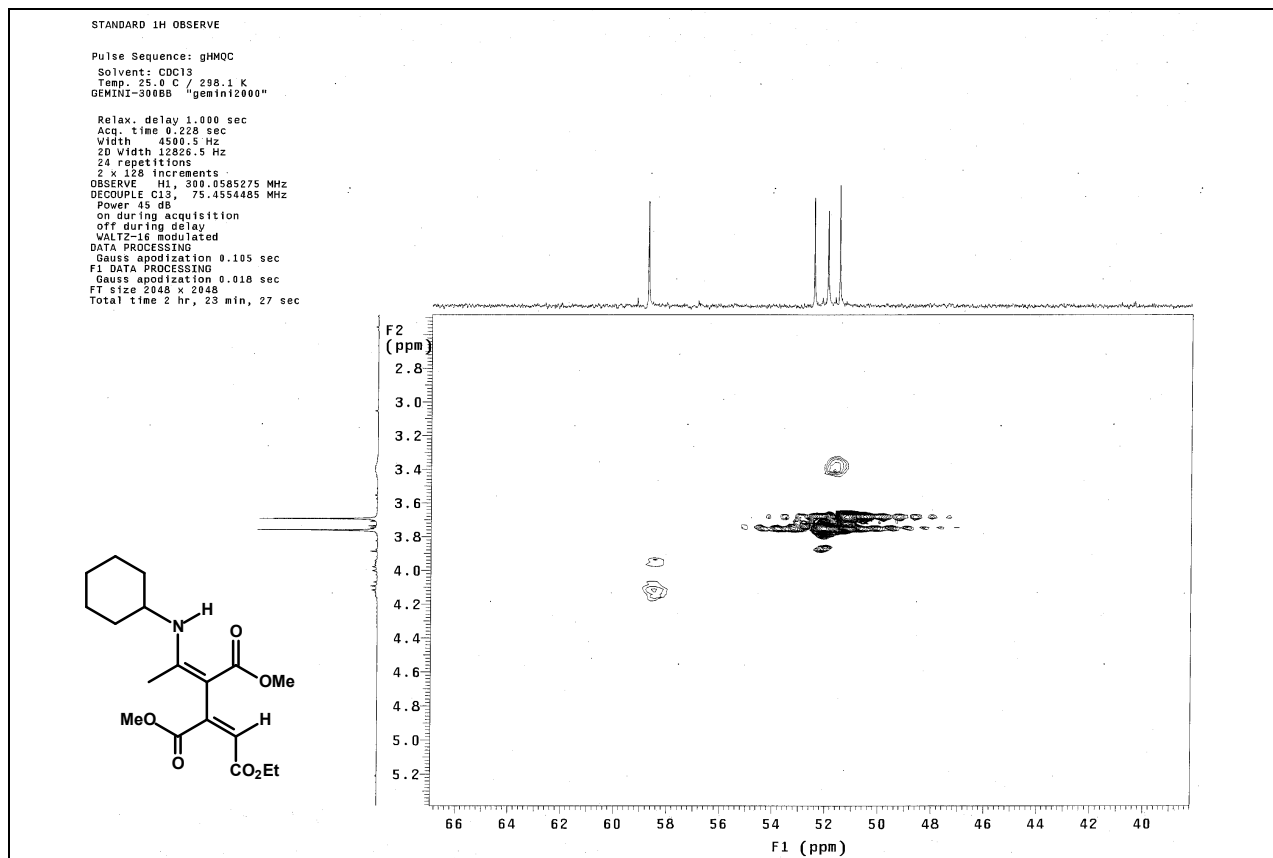
Espectro 101. Espectro de DEPT-135 (300 MHz, CDCl₃) do composto **105**.



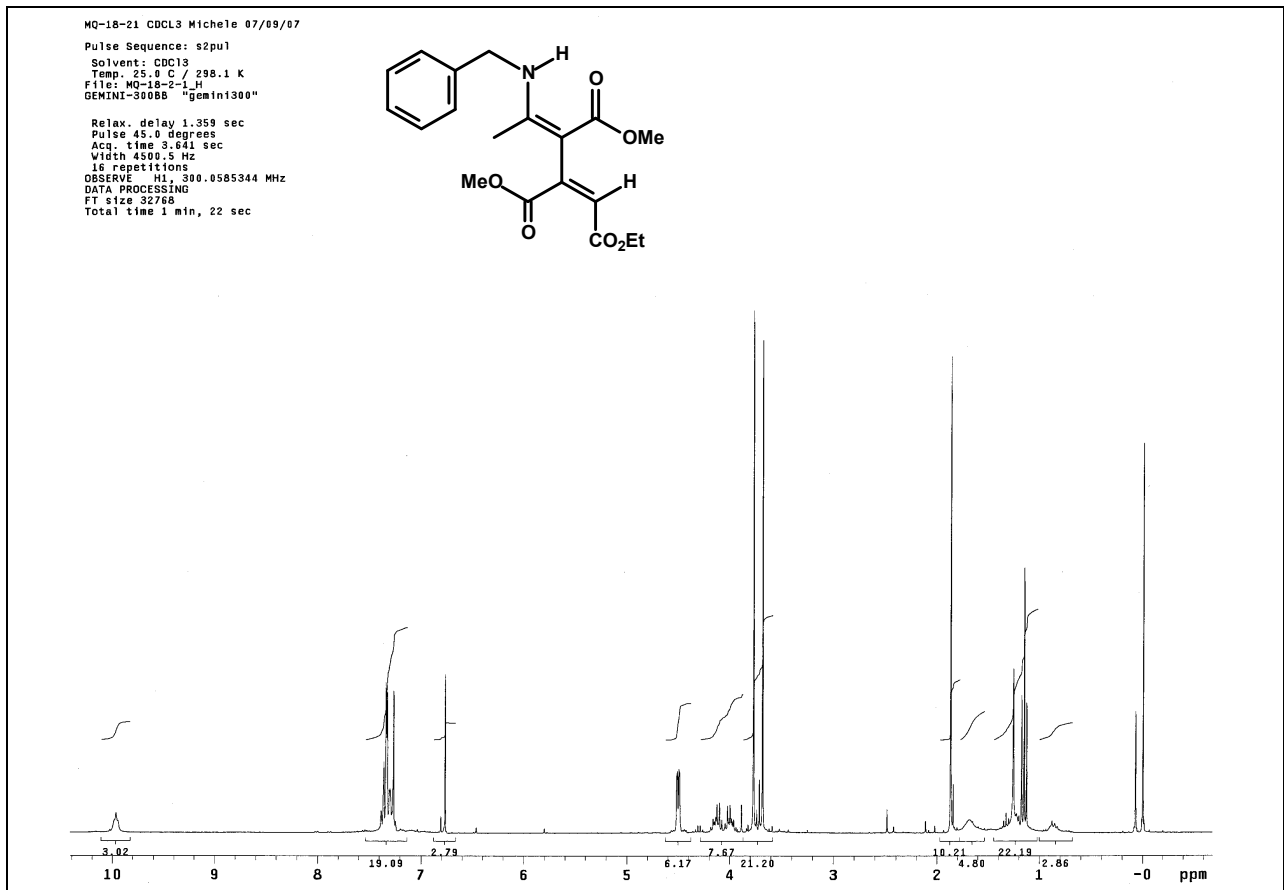
Espectro de RMN de HMQC (300 MHz, CDCl₃) do composto **105**.



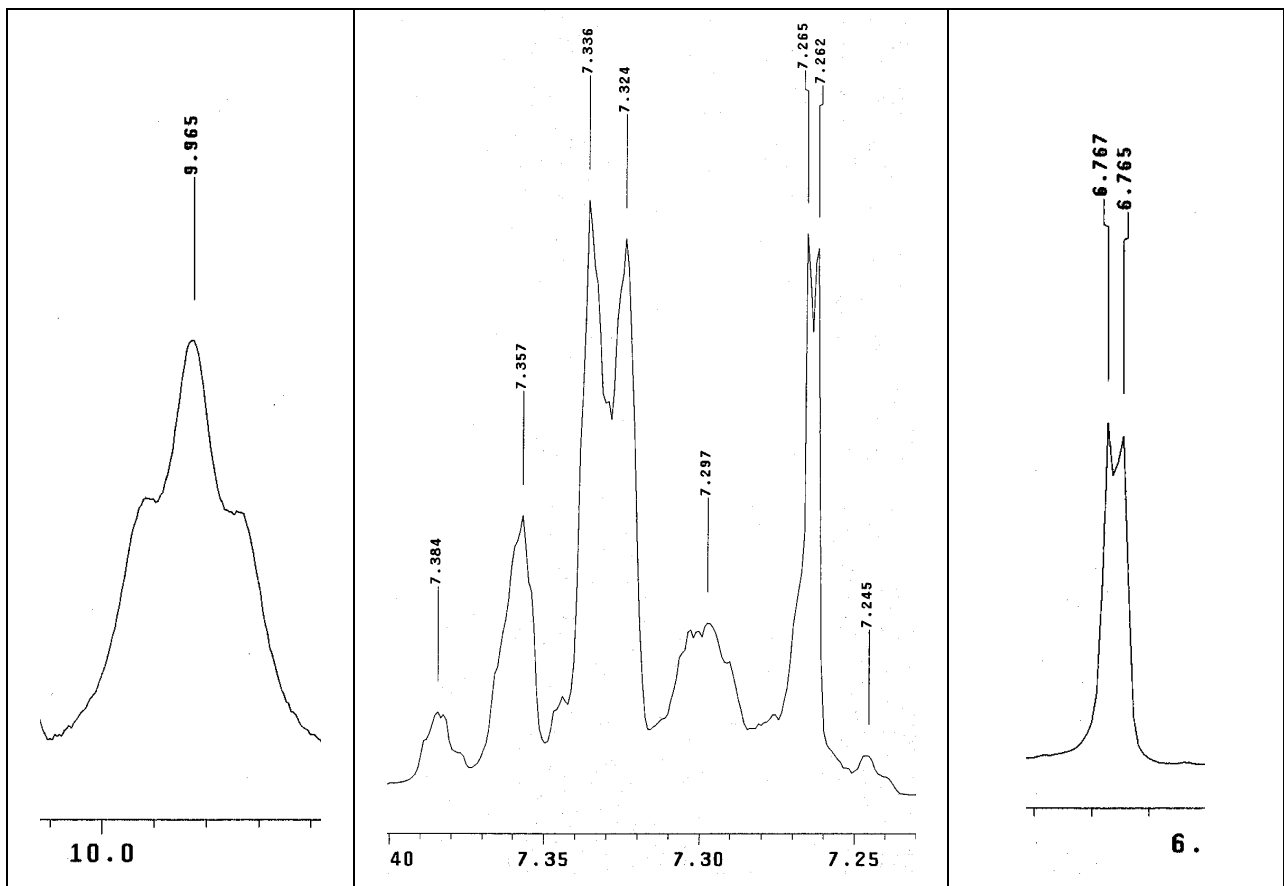
Espectro 103. Expansão 1 no espectro de RMN de HMQC (300 MHz, CDCl₃) do composto **105**.



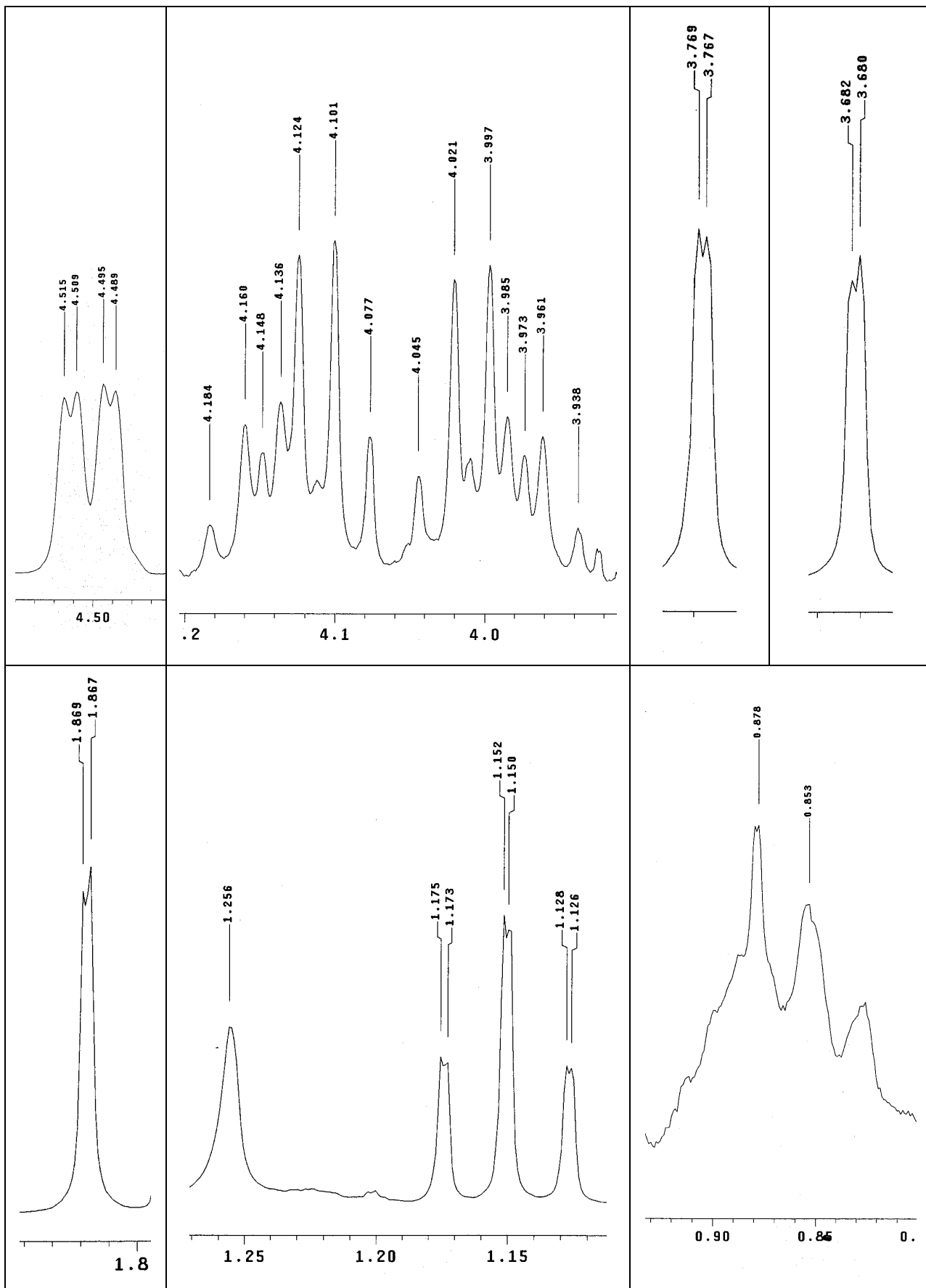
Espectro 104. Expansão 2 no espectro de RMN de HMQC (300 MHz, CDCl₃) do composto **105**.



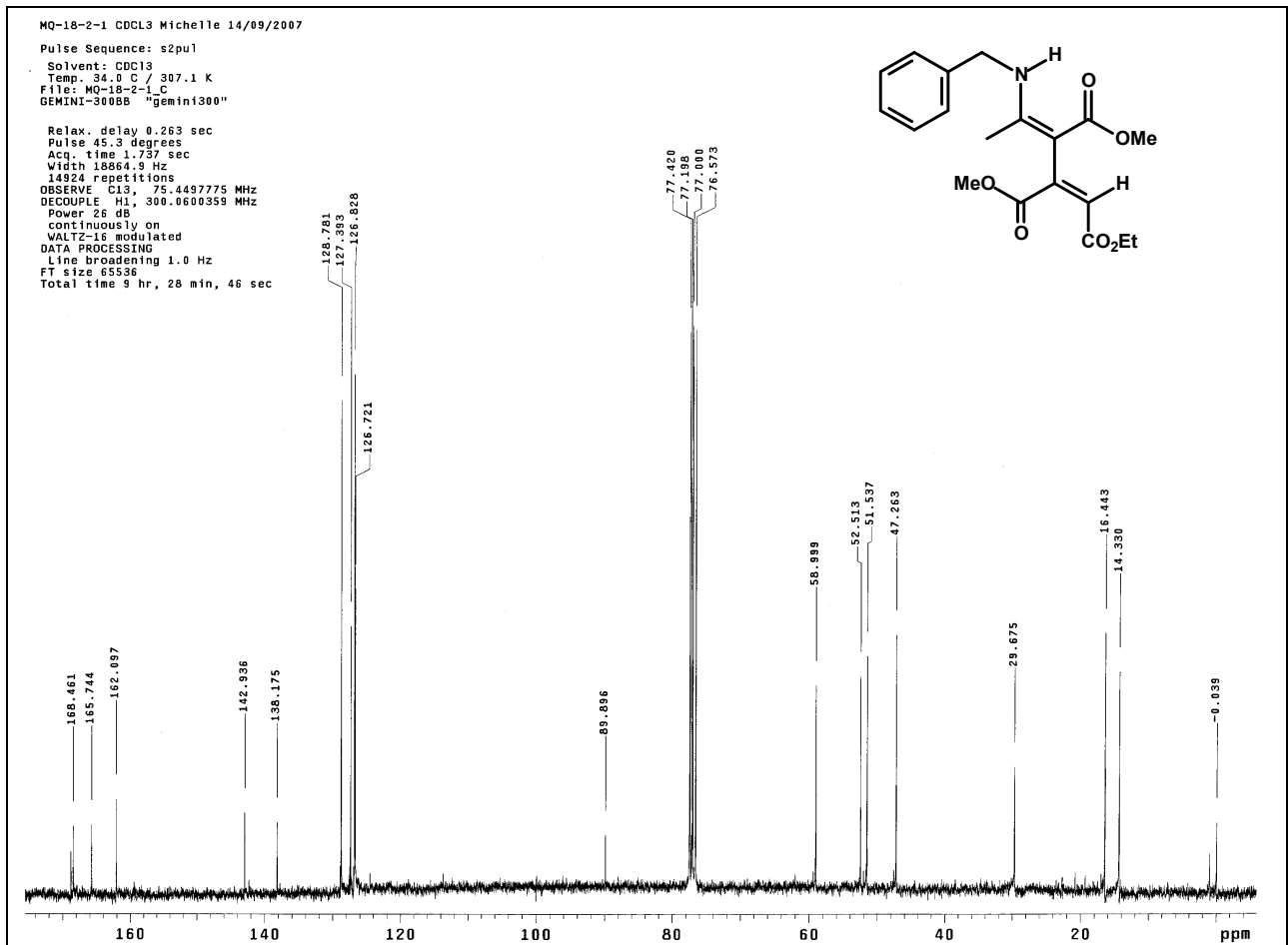
Espectro 105. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **106**.



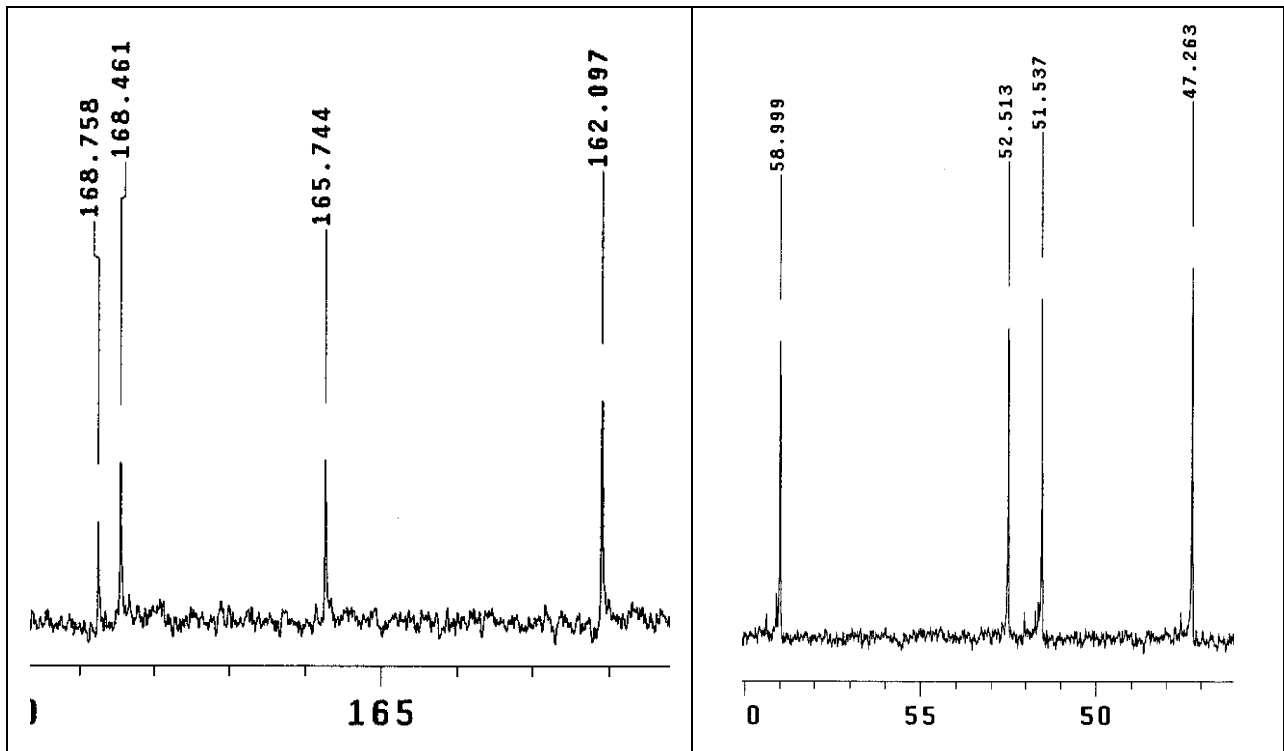
Espectro 106. Expansões 1 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **106**.



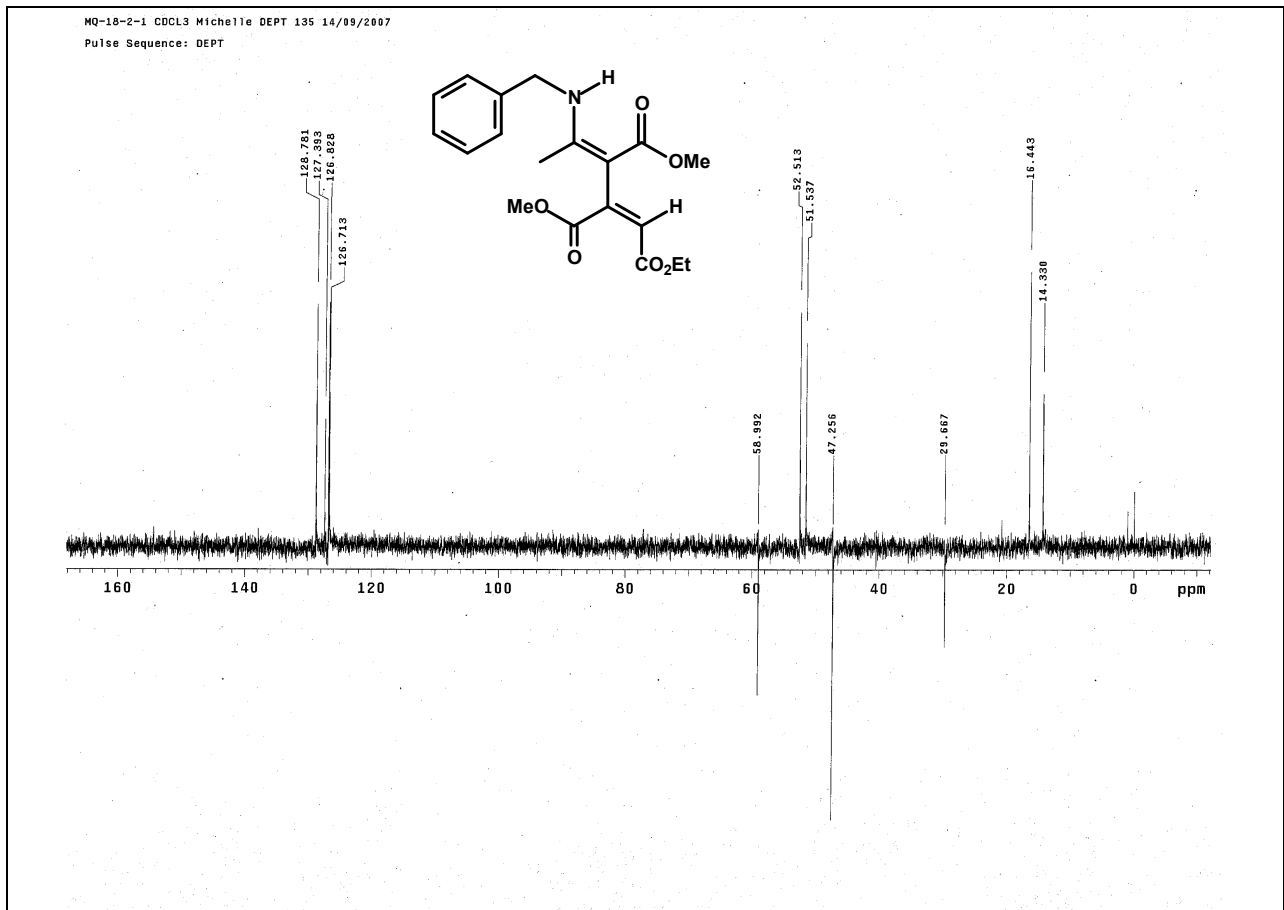
Espectro 107. Expansões 2 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **106**.



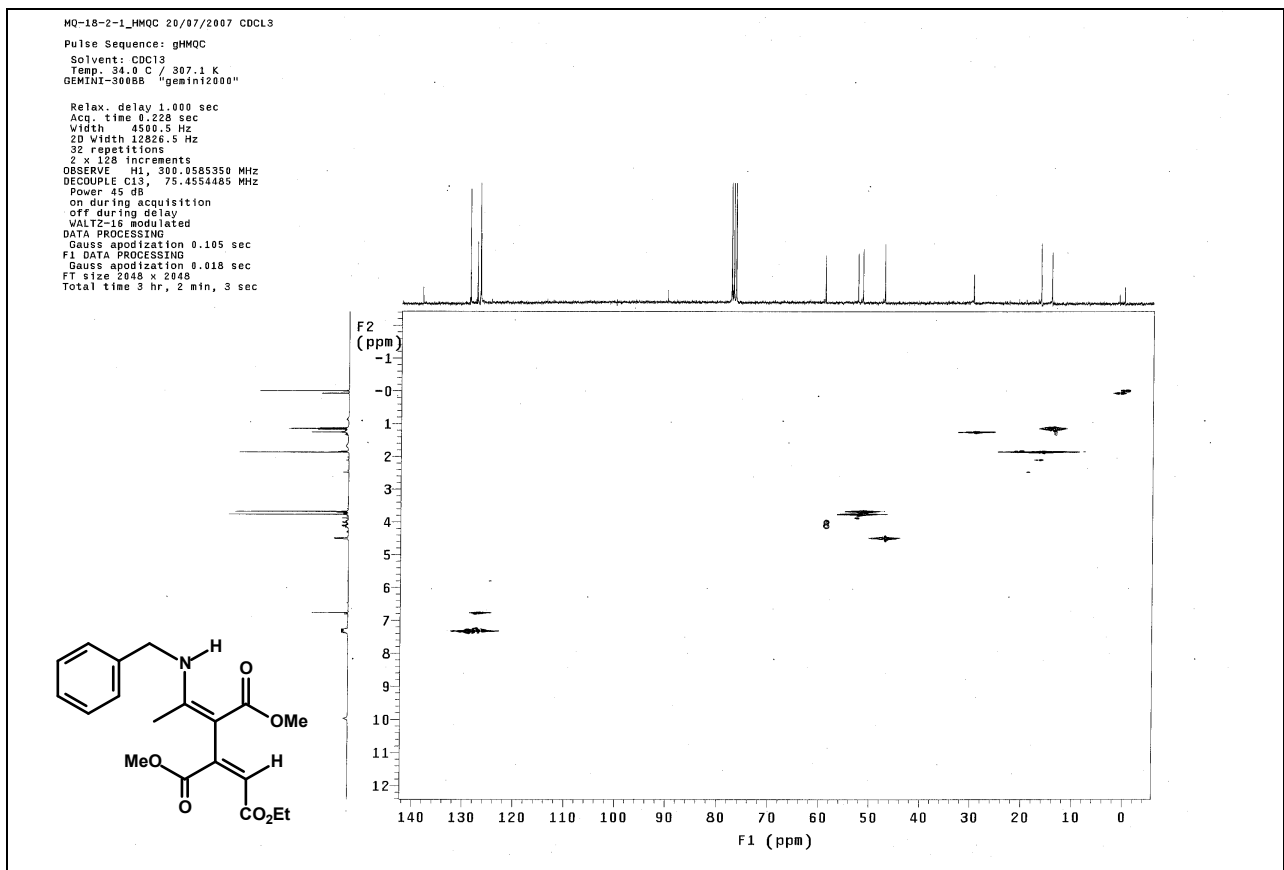
Espectro 108. Espectro de RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) do composto **106**.



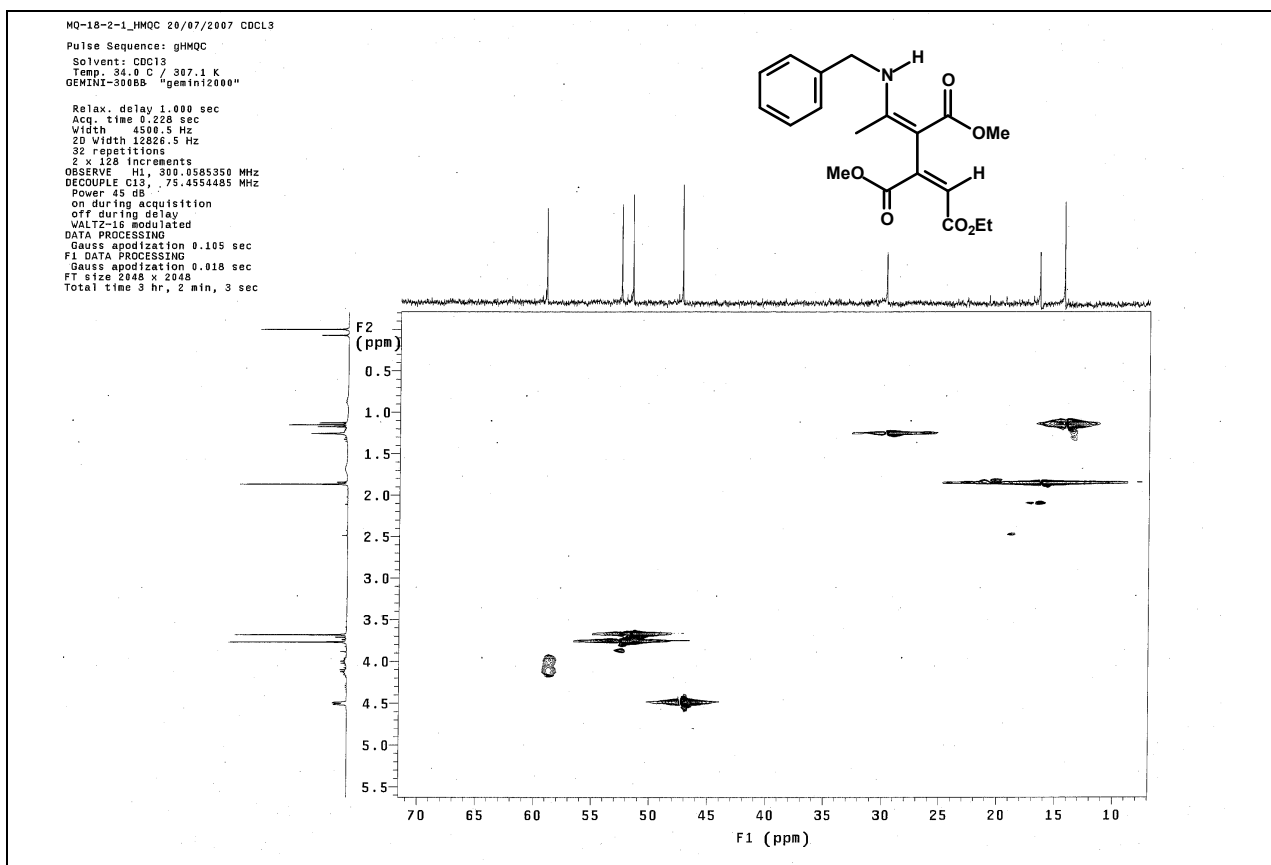
Espectro 109. Expansões no espectro de RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) do composto **106**.



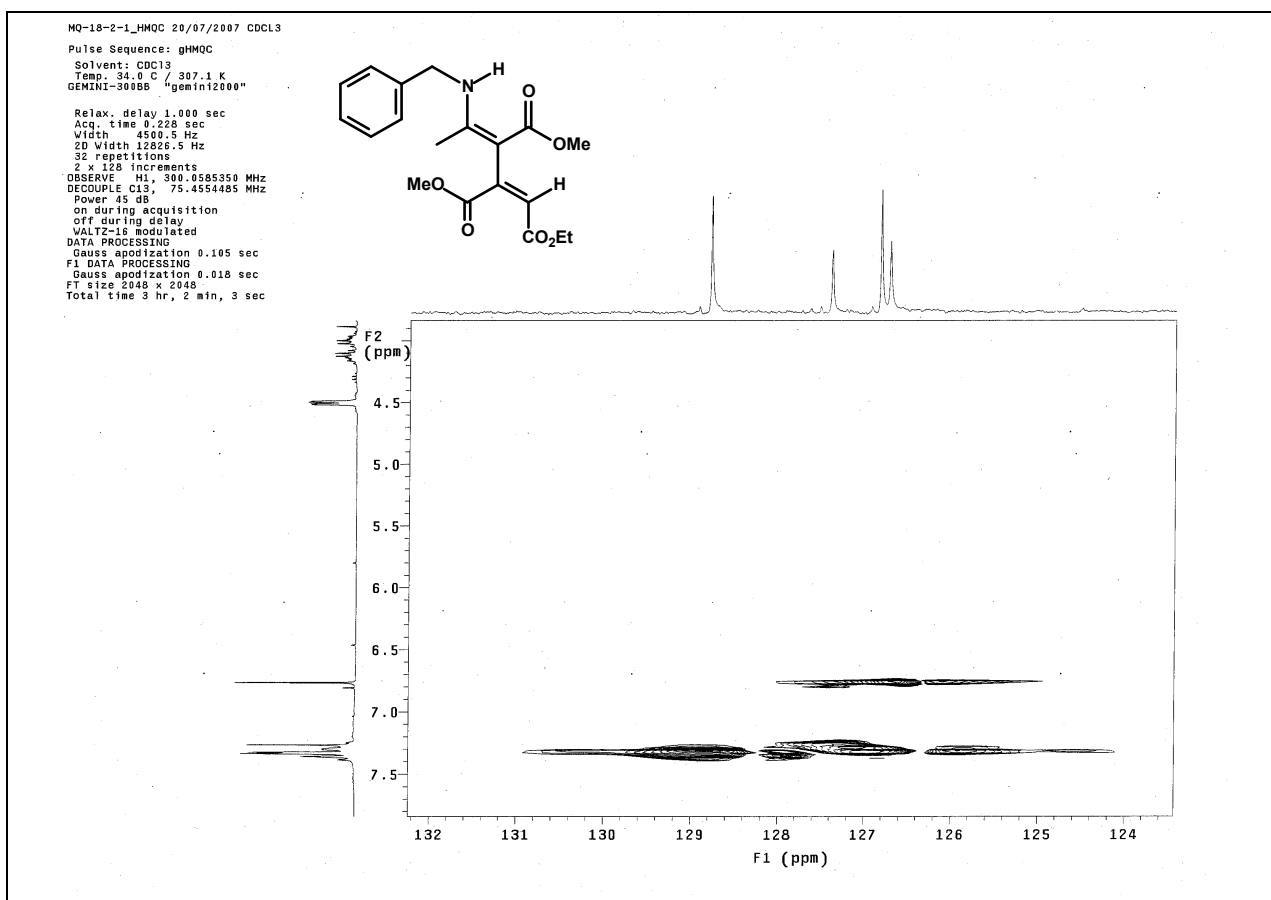
Espectro 110. DEPT 135 (300 MHz, CDCl₃) do composto 106.



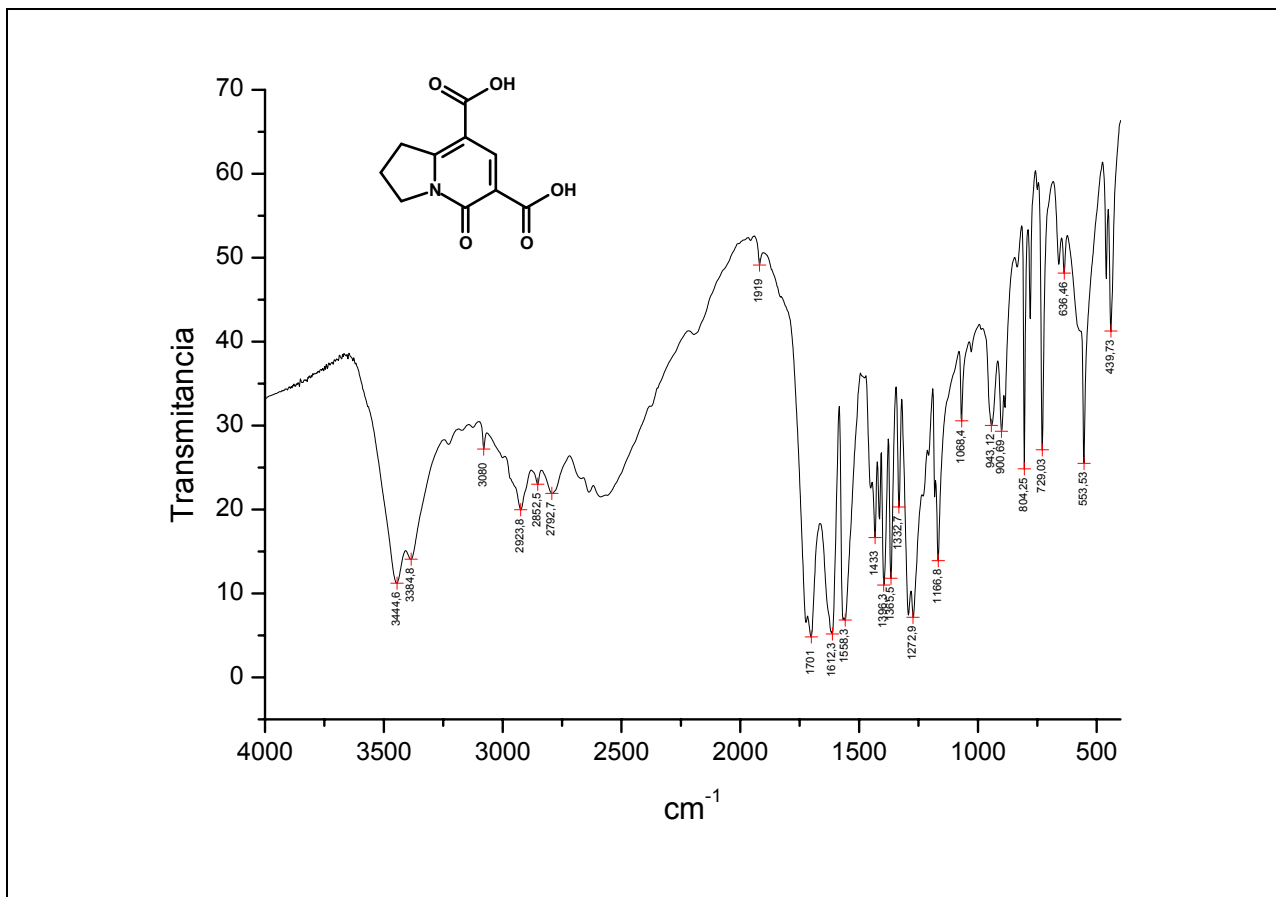
Espectro 111. HMOC (300 MHz, CDCl₃) do composto 106.



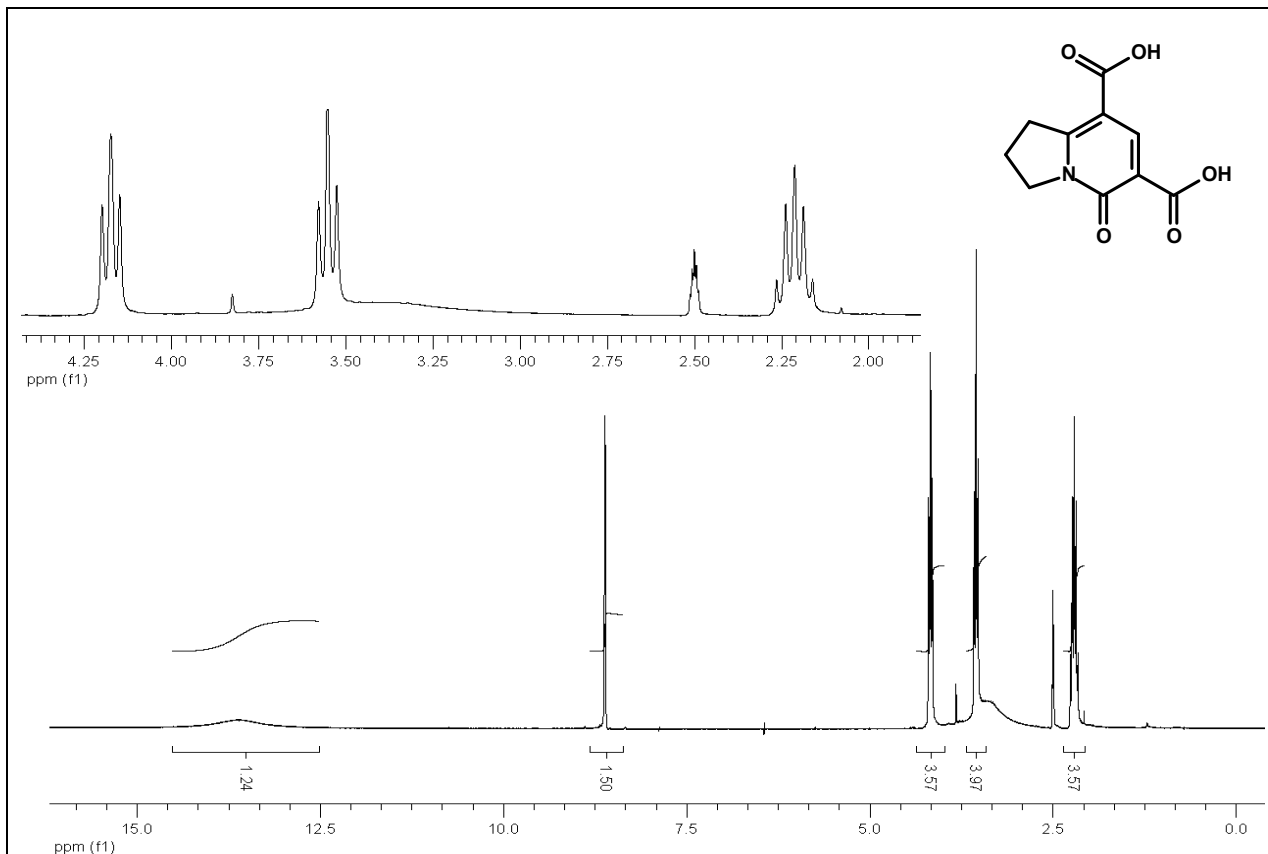
Espectro 112. Expansão 1 do espectro de HMQC (300 MHz, CDCl₃) do composto **106**.



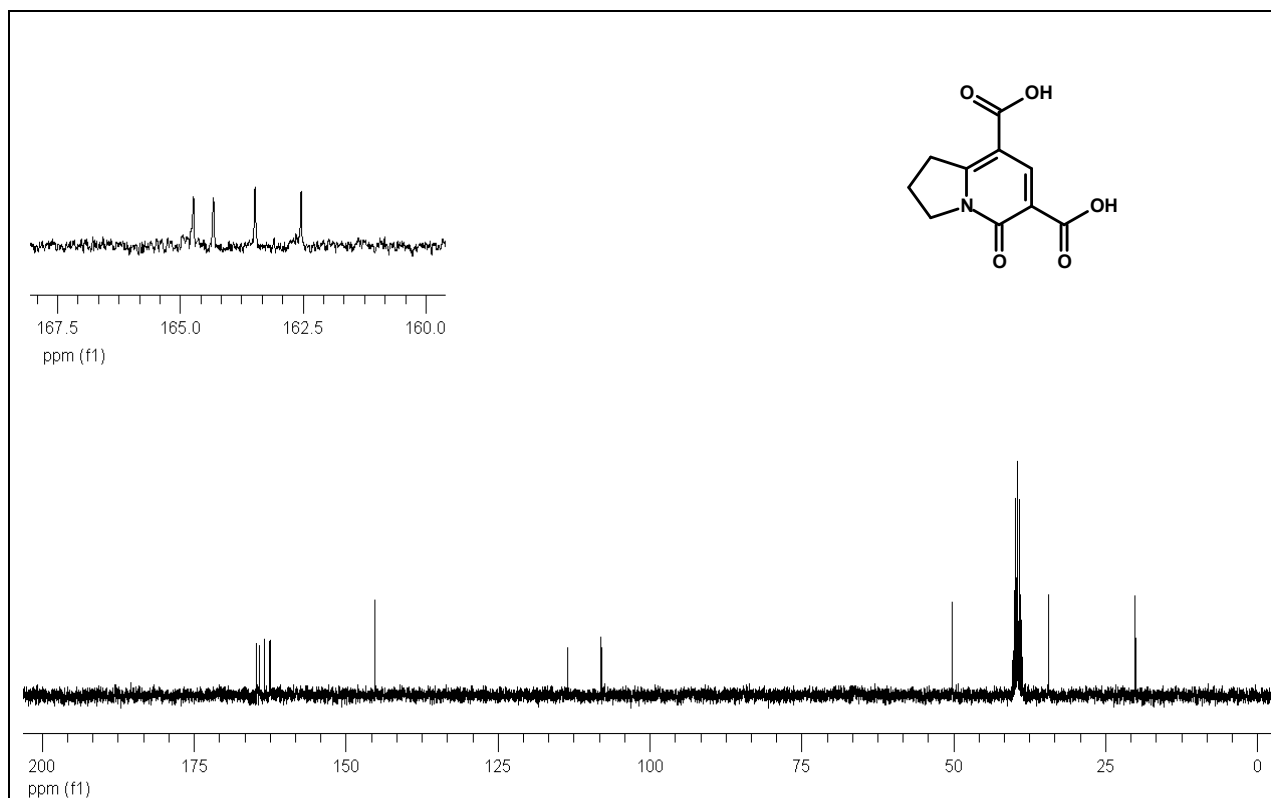
Espectro 113. Expansão 2 do espectro de HMQC (300 MHz, CDCl₃) do composto **106**.



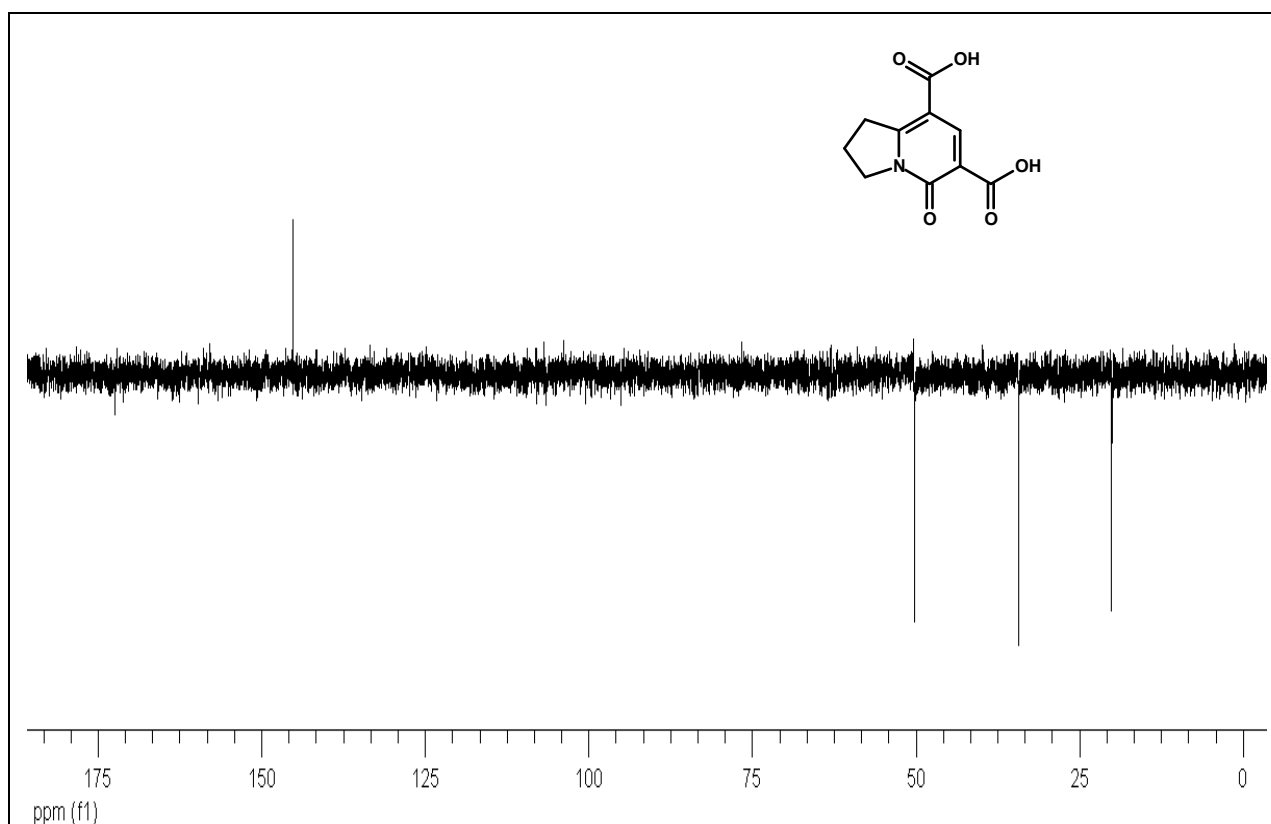
Espectro 114. Espectro de IV (KBr) do composto **110**.



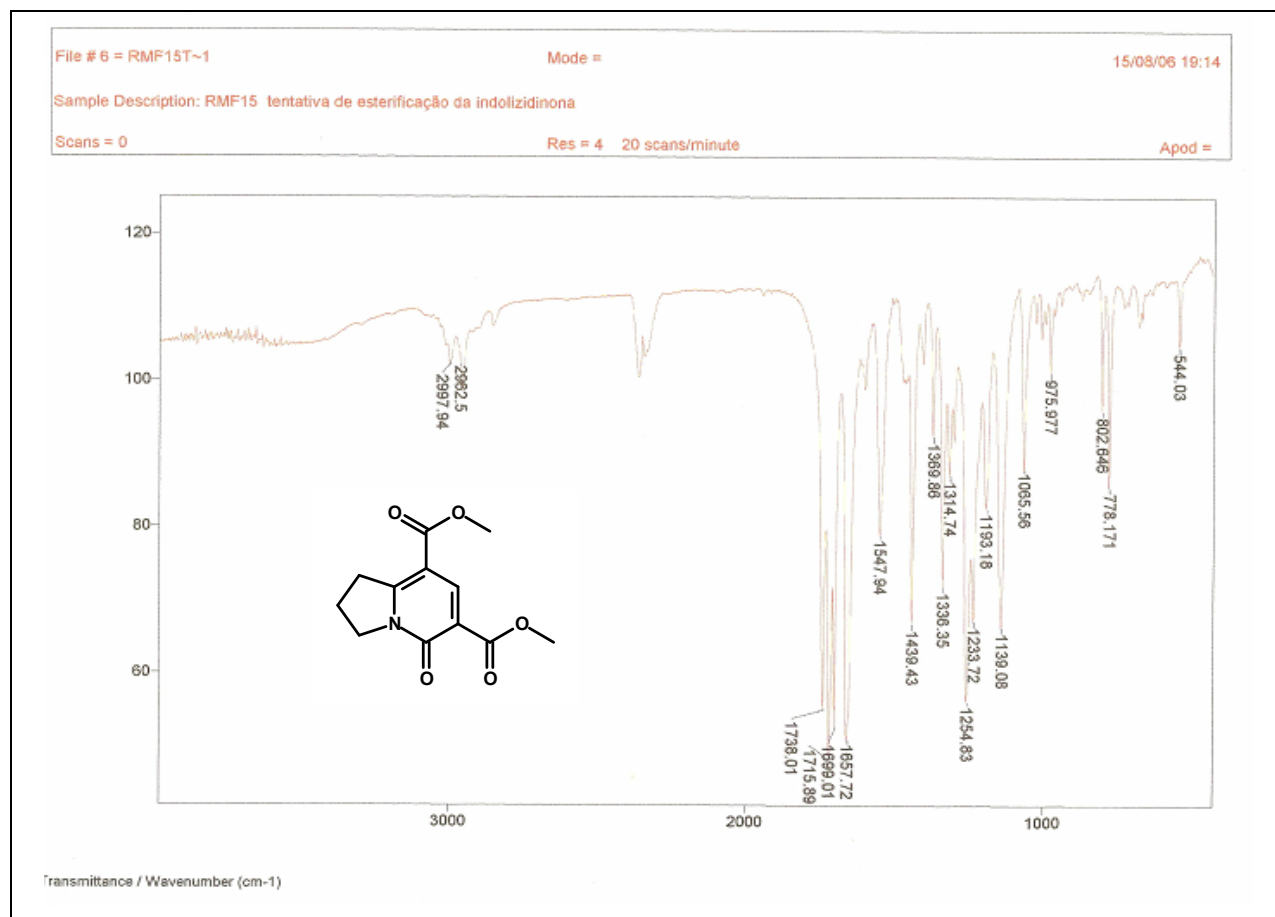
Espectro 115. Espectro de RMN de ¹H (300MHz, DMSO-D6) do composto **110**.



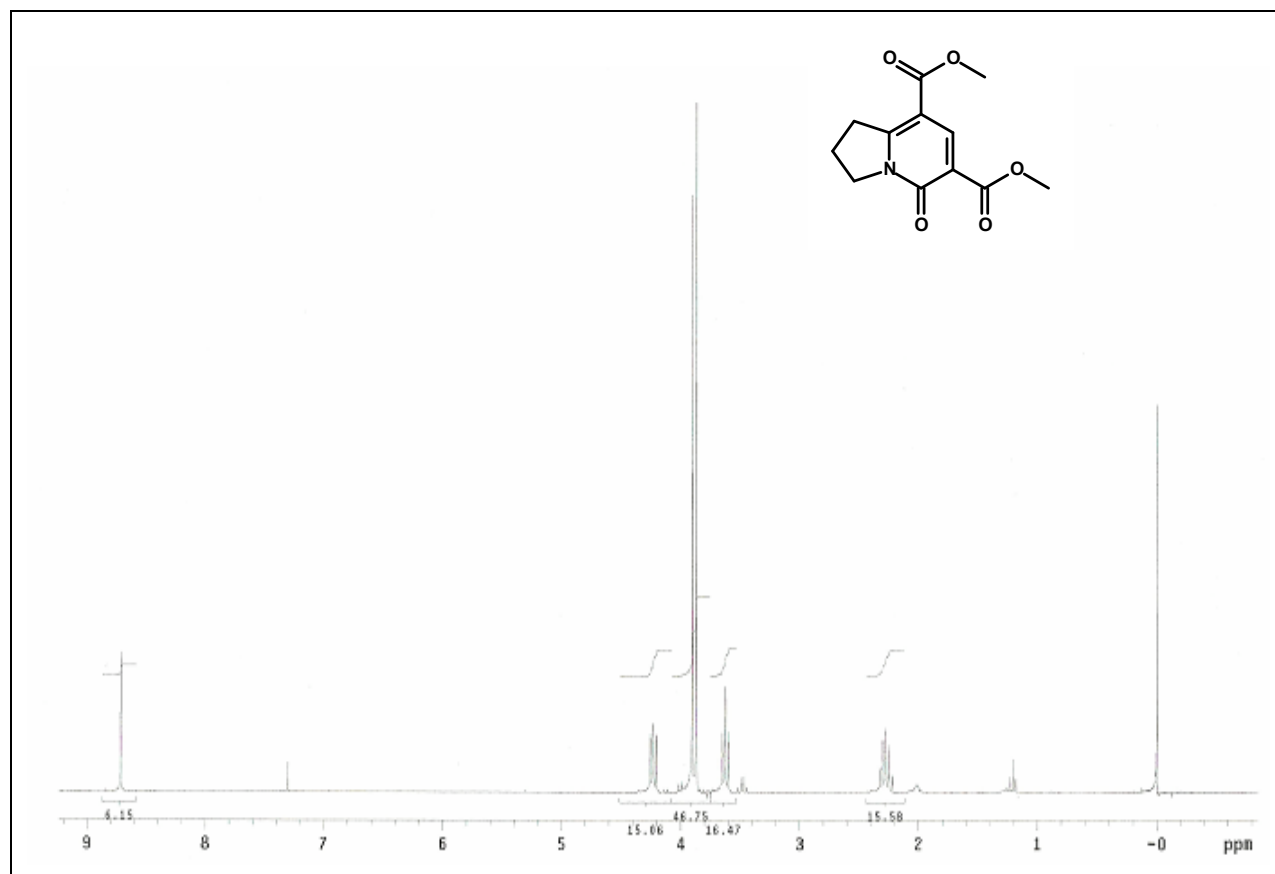
Espectro 116. Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, DMSO-D₆) do composto **110**.



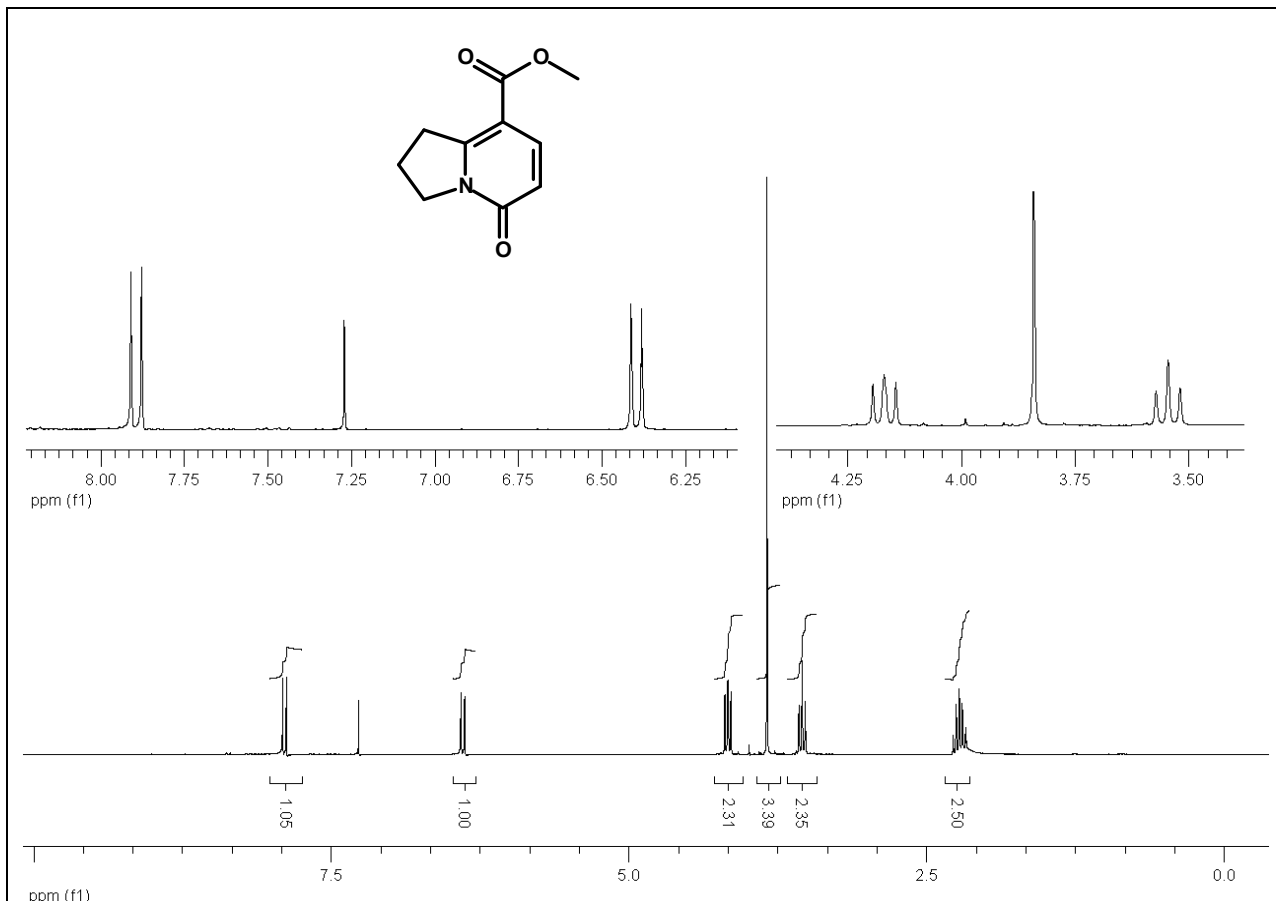
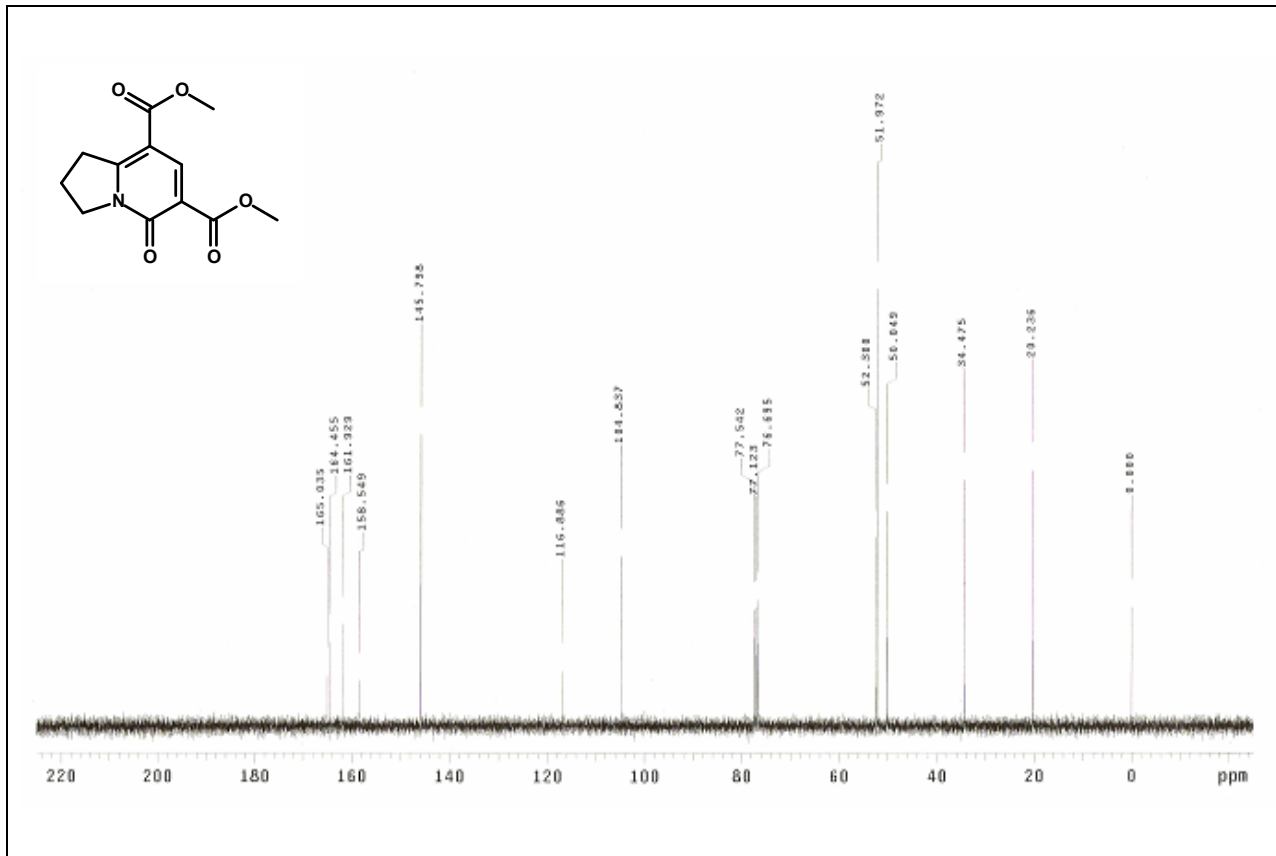
Espectro 117. DEPT 135 (75 MHz, DMSO-D₆) do composto **110**.

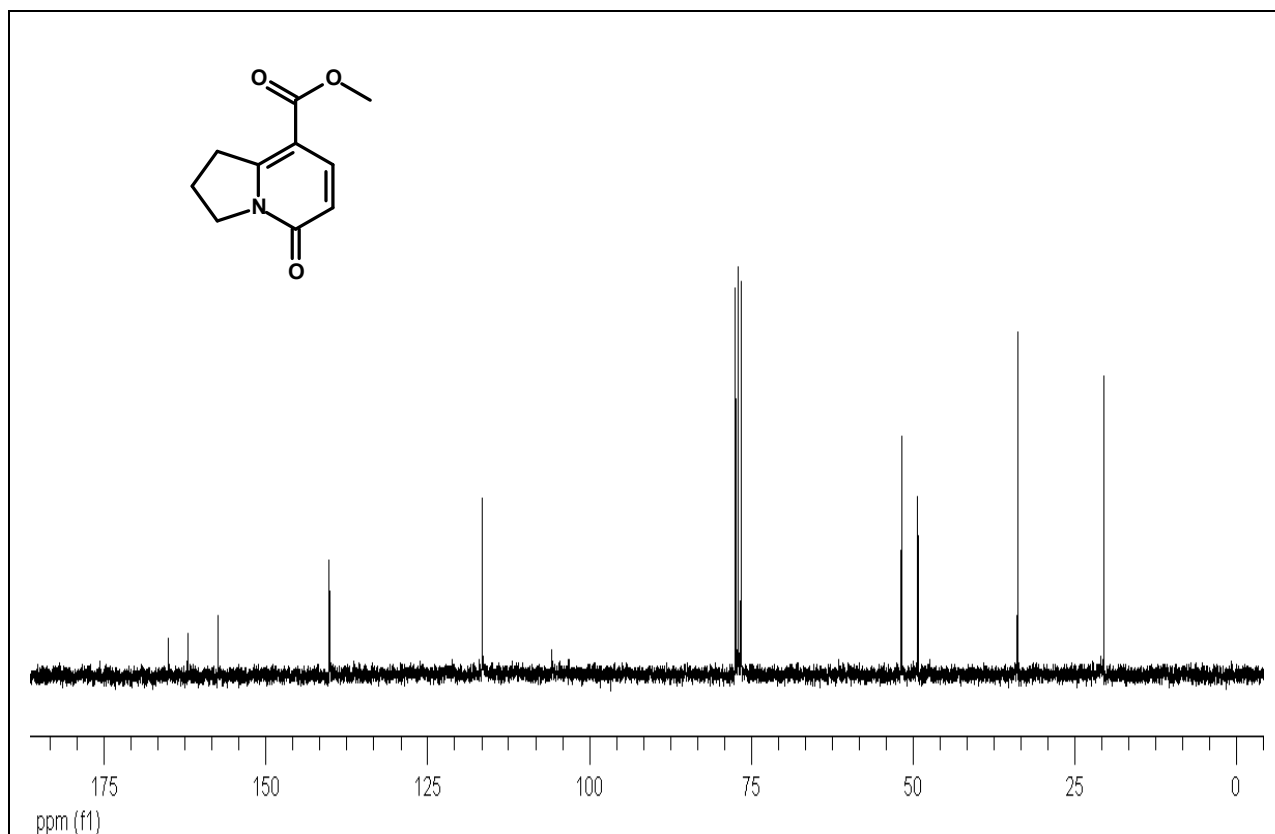


Espectro 118. Espectro na região do IV (KBr) do composto **111**.

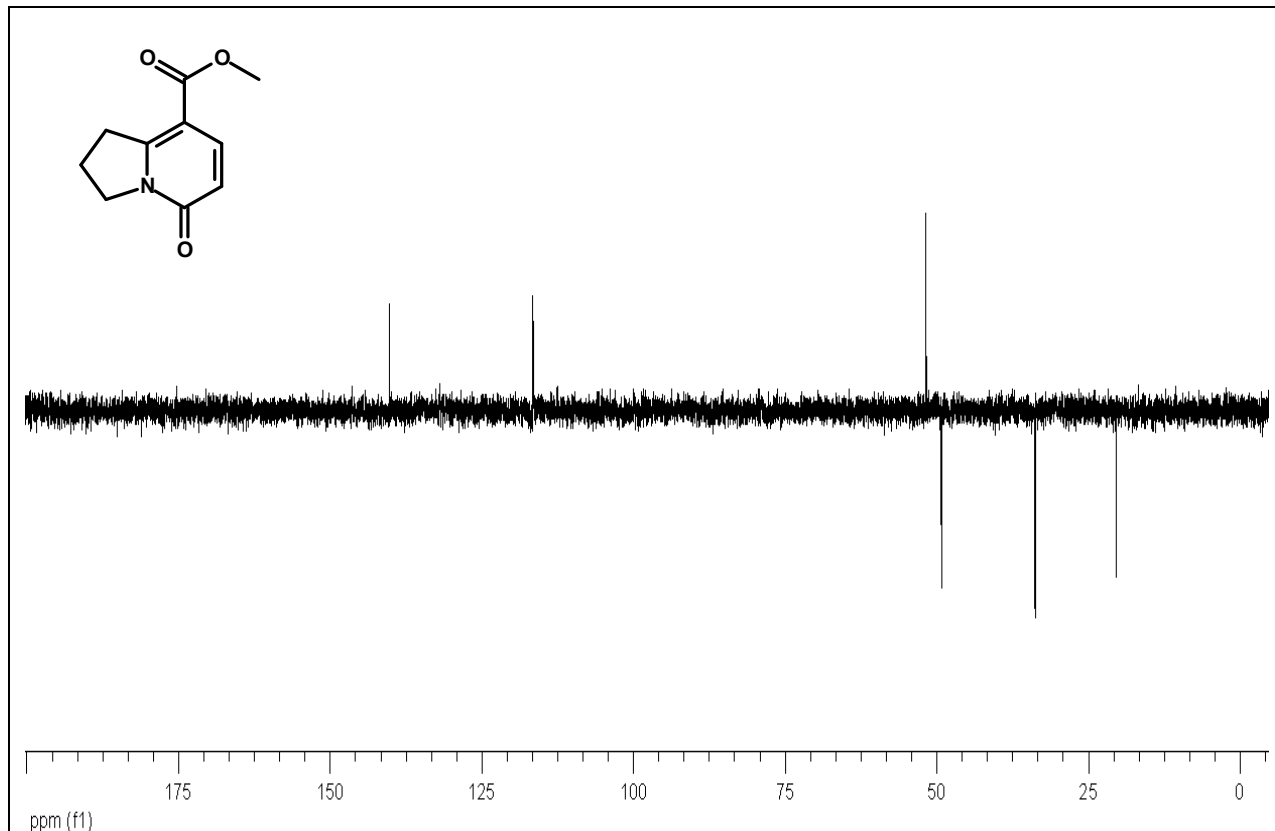


Espectro 119. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **111**.

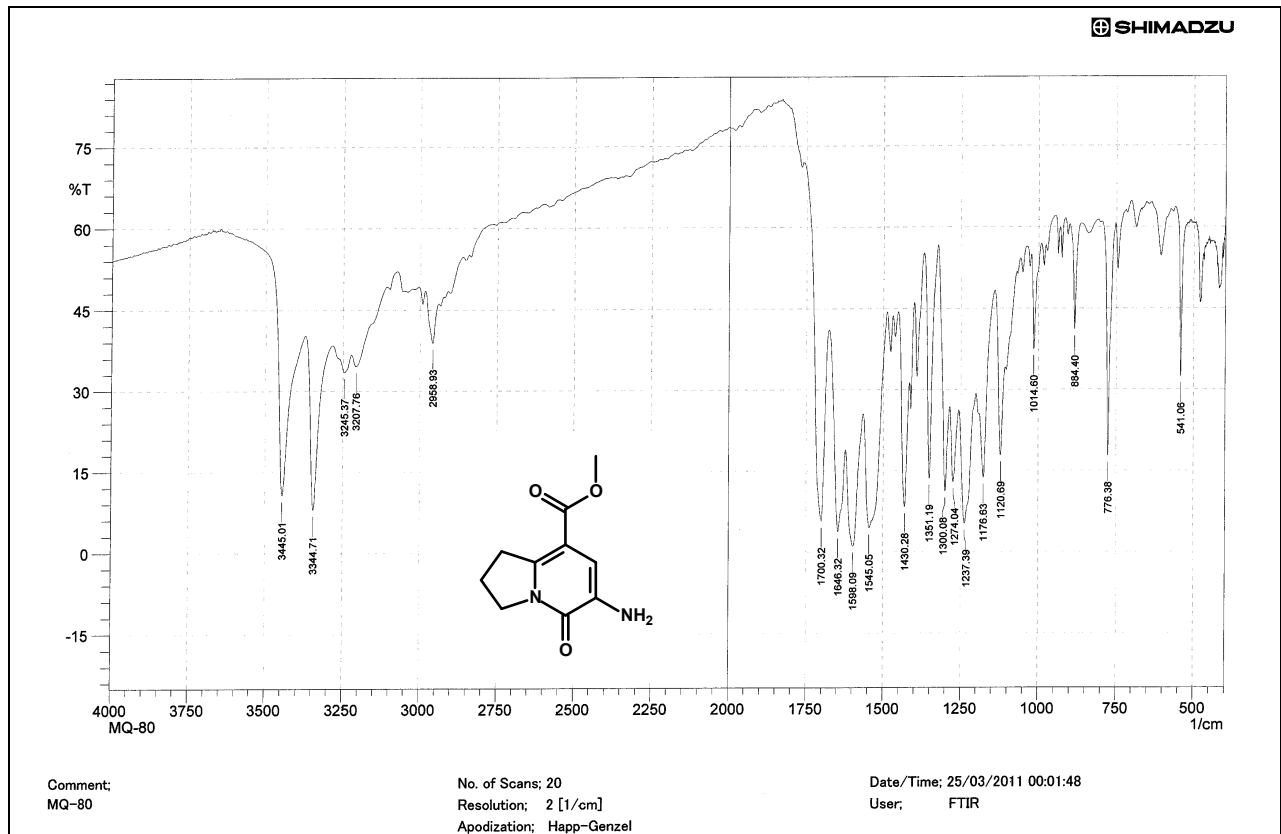




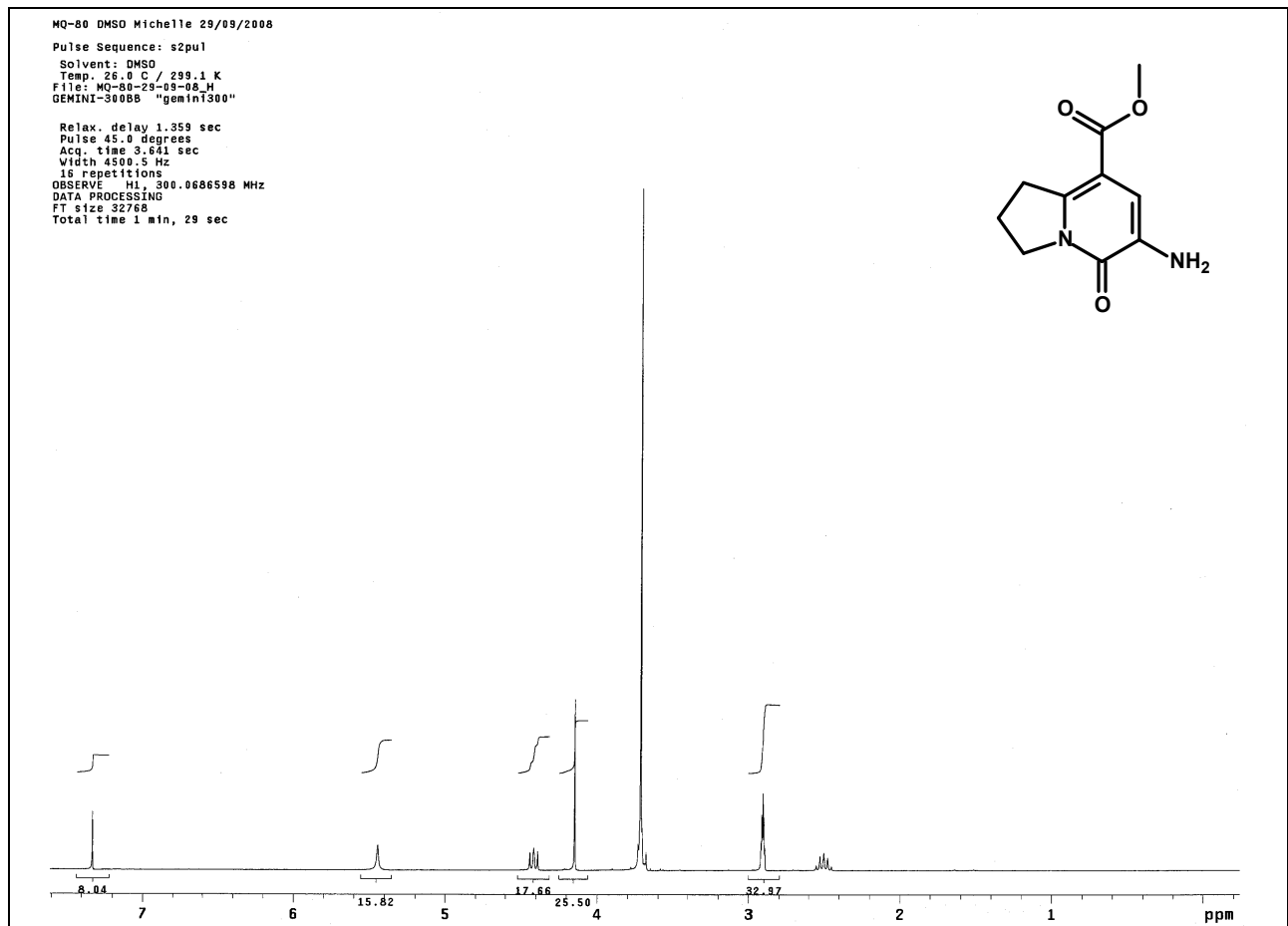
Espectro 122. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **112**.



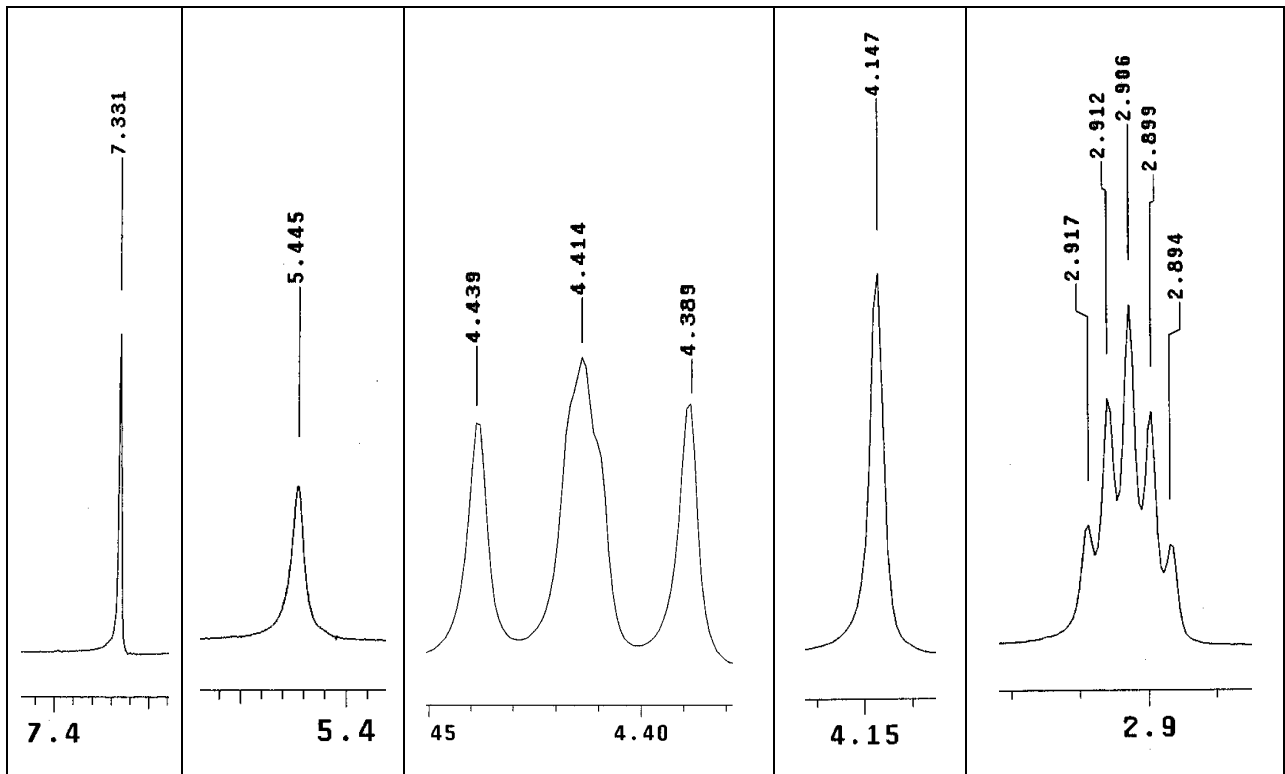
Espectro 123. DEPT 135 (75 MHz, CDCl_3) do composto **112**.



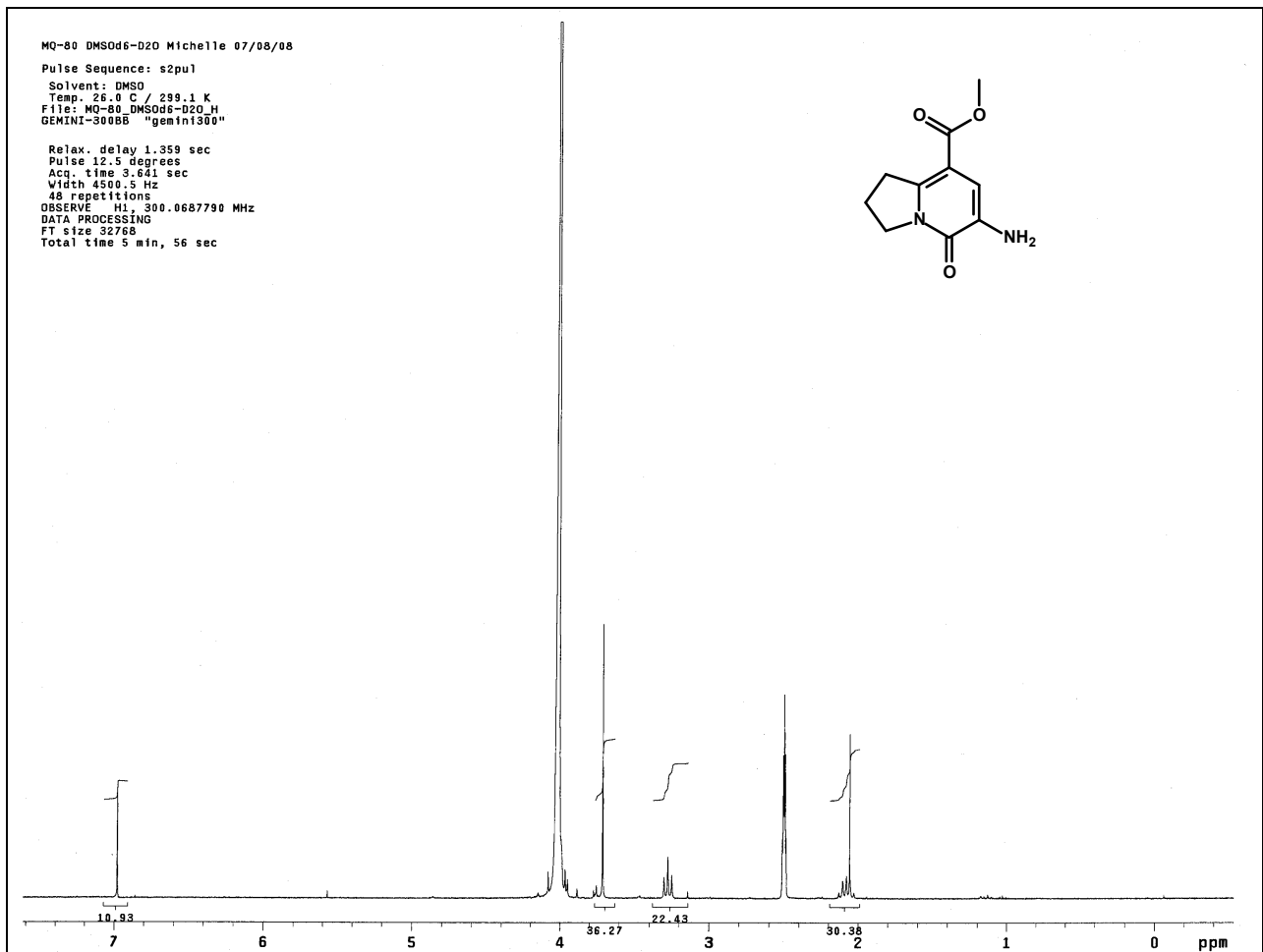
Espectro 124. Espectro na região do IV (KBr) do composto 113.



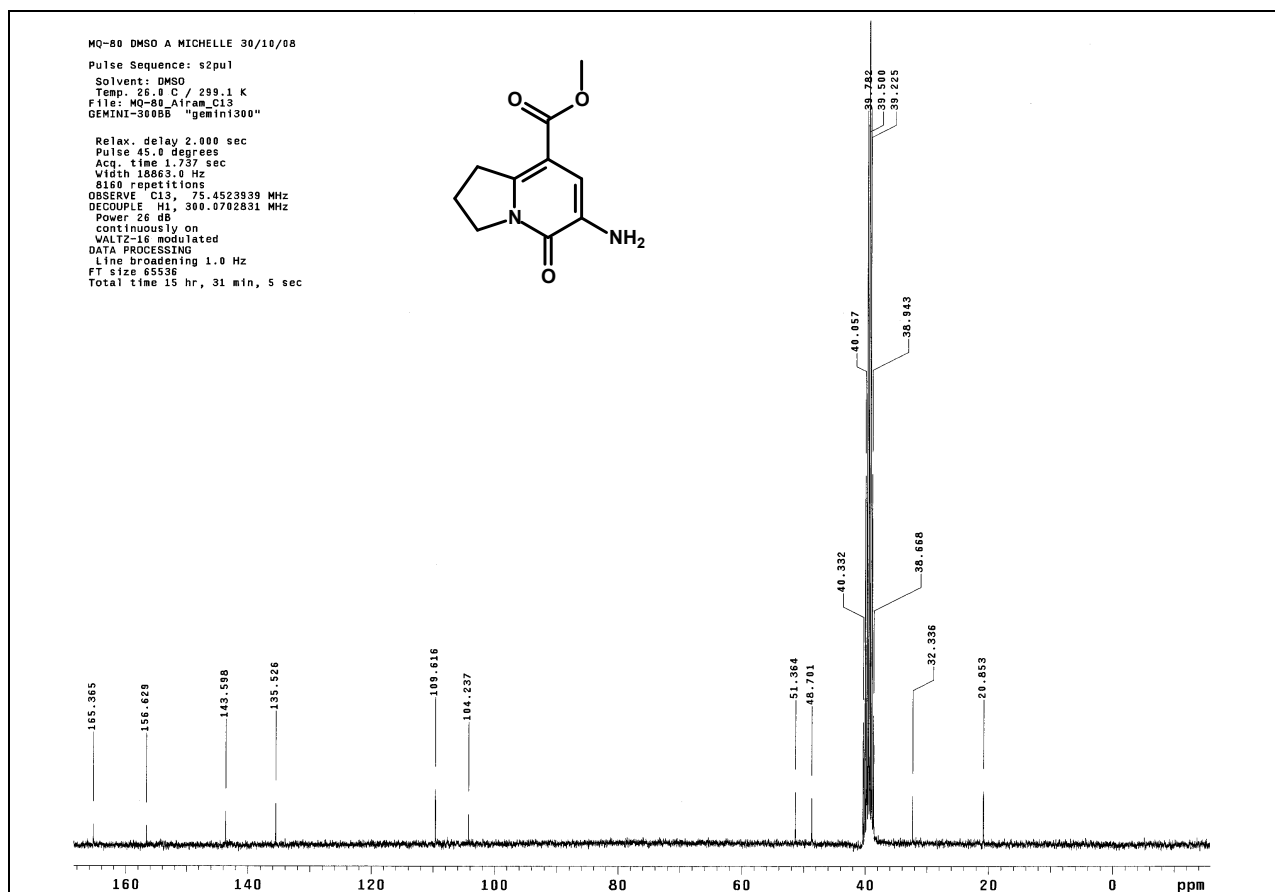
Espectro 125. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-D₆) do composto 113.



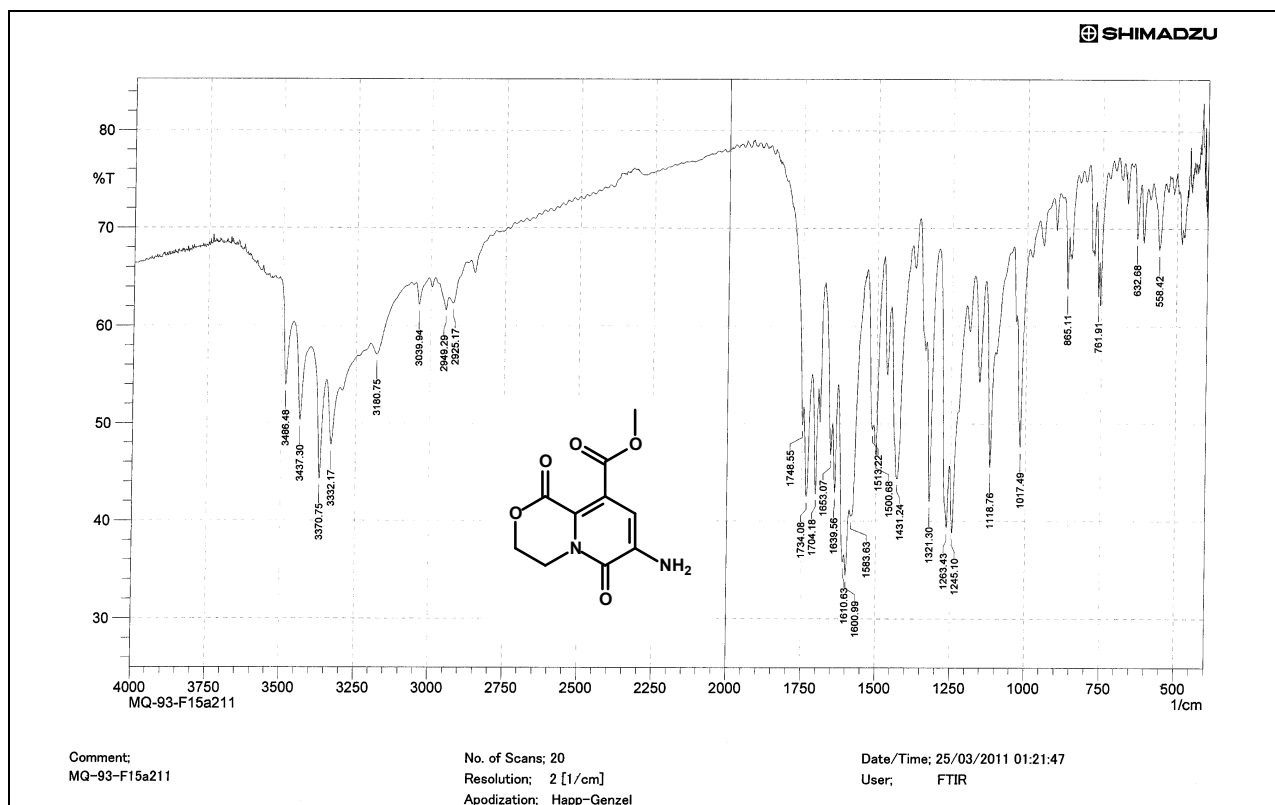
Espectro 126. Expansões no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-D₆) do composto **113**.



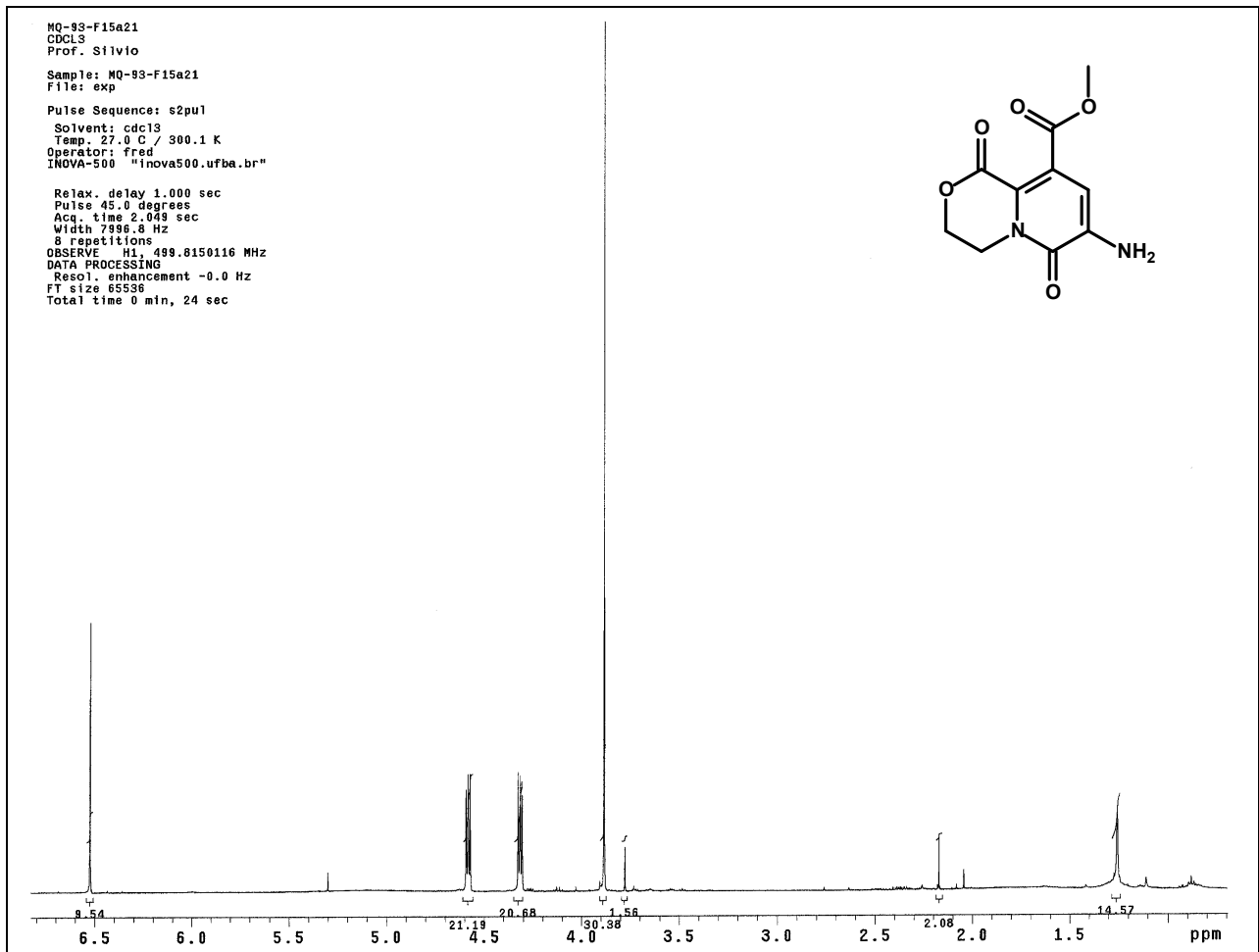
Espectro 127. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-D₆/D₂O) do composto **113**.



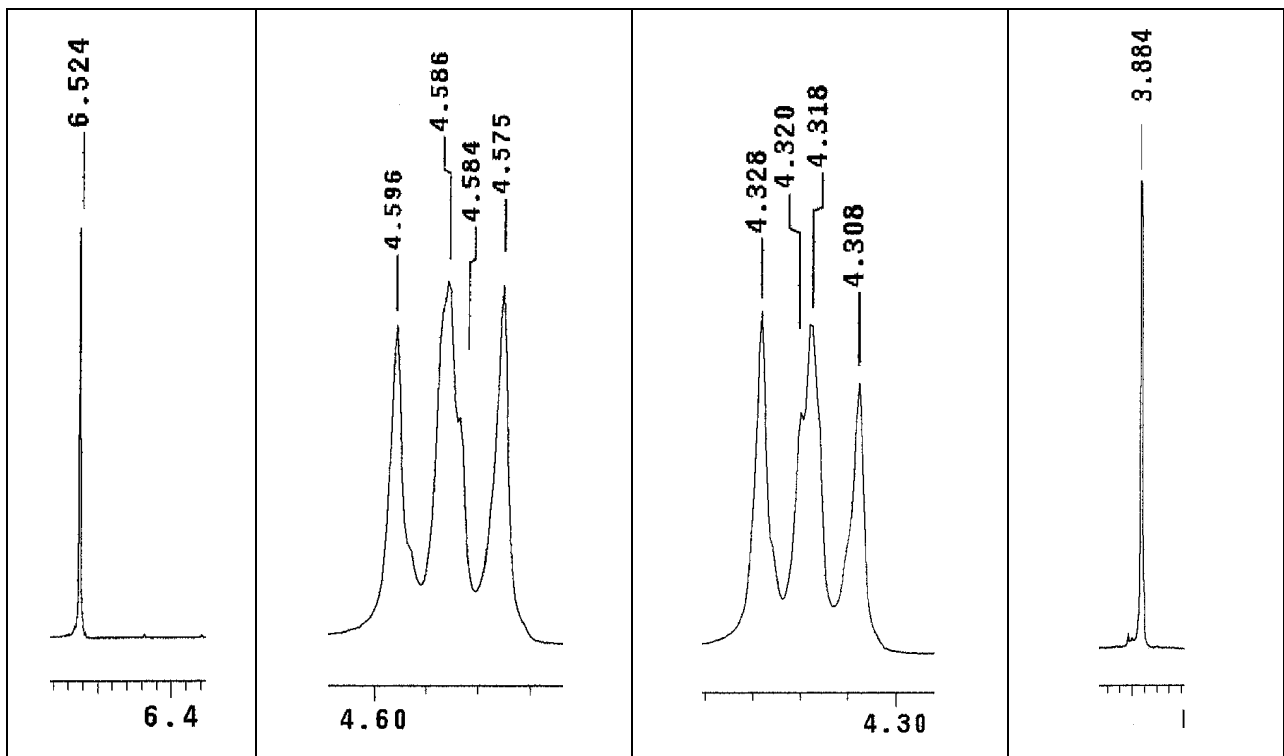
Espectro 128. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, DMSO-D₆) do composto 113.



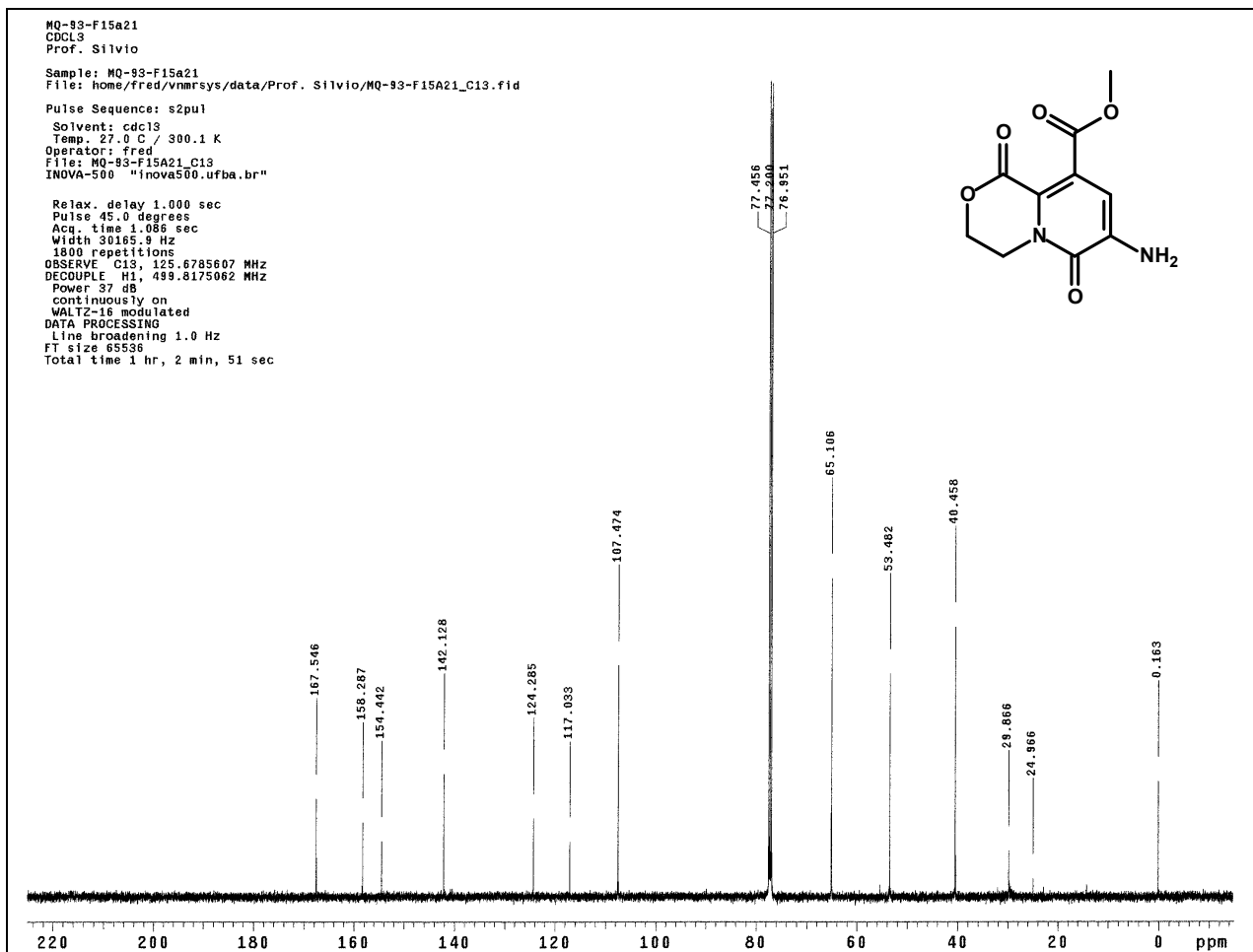
Espectro 128. Espectro na região de IV (KBr) do composto 118.



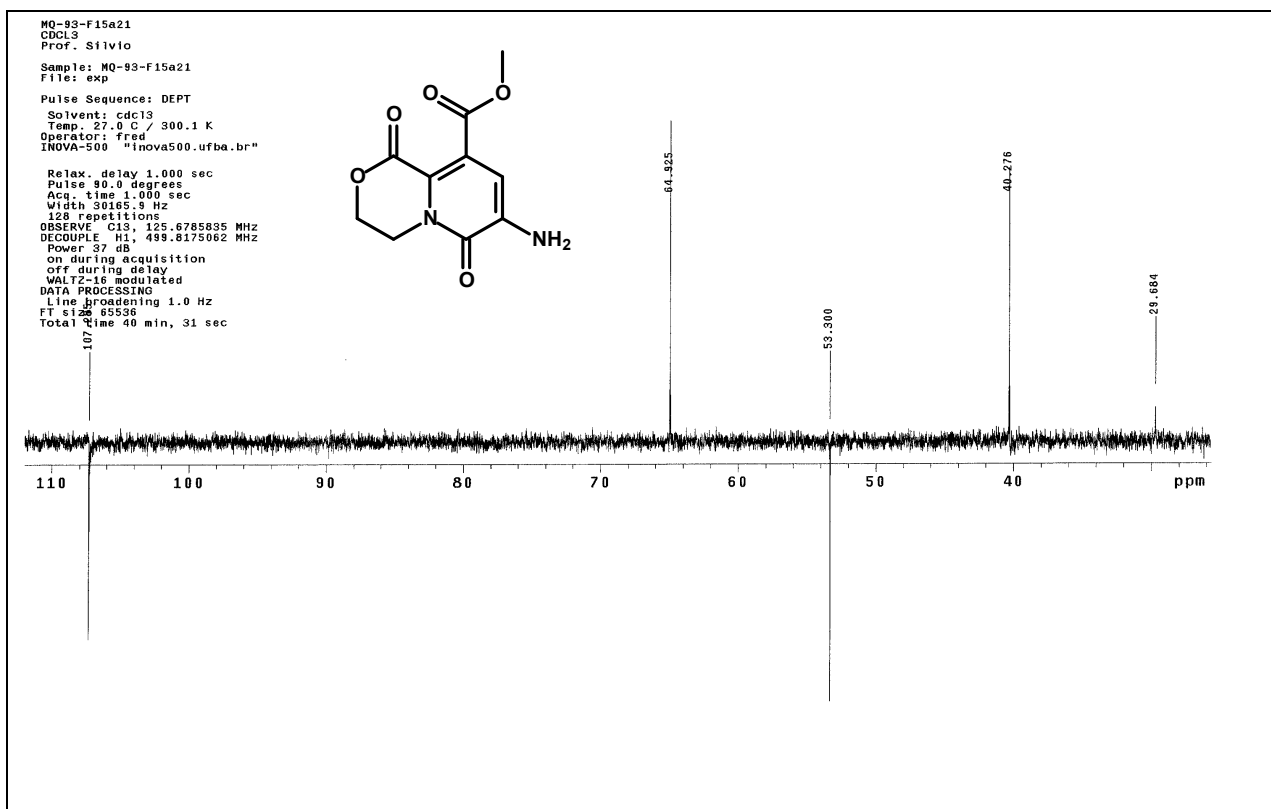
Espectro 130. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **118**.



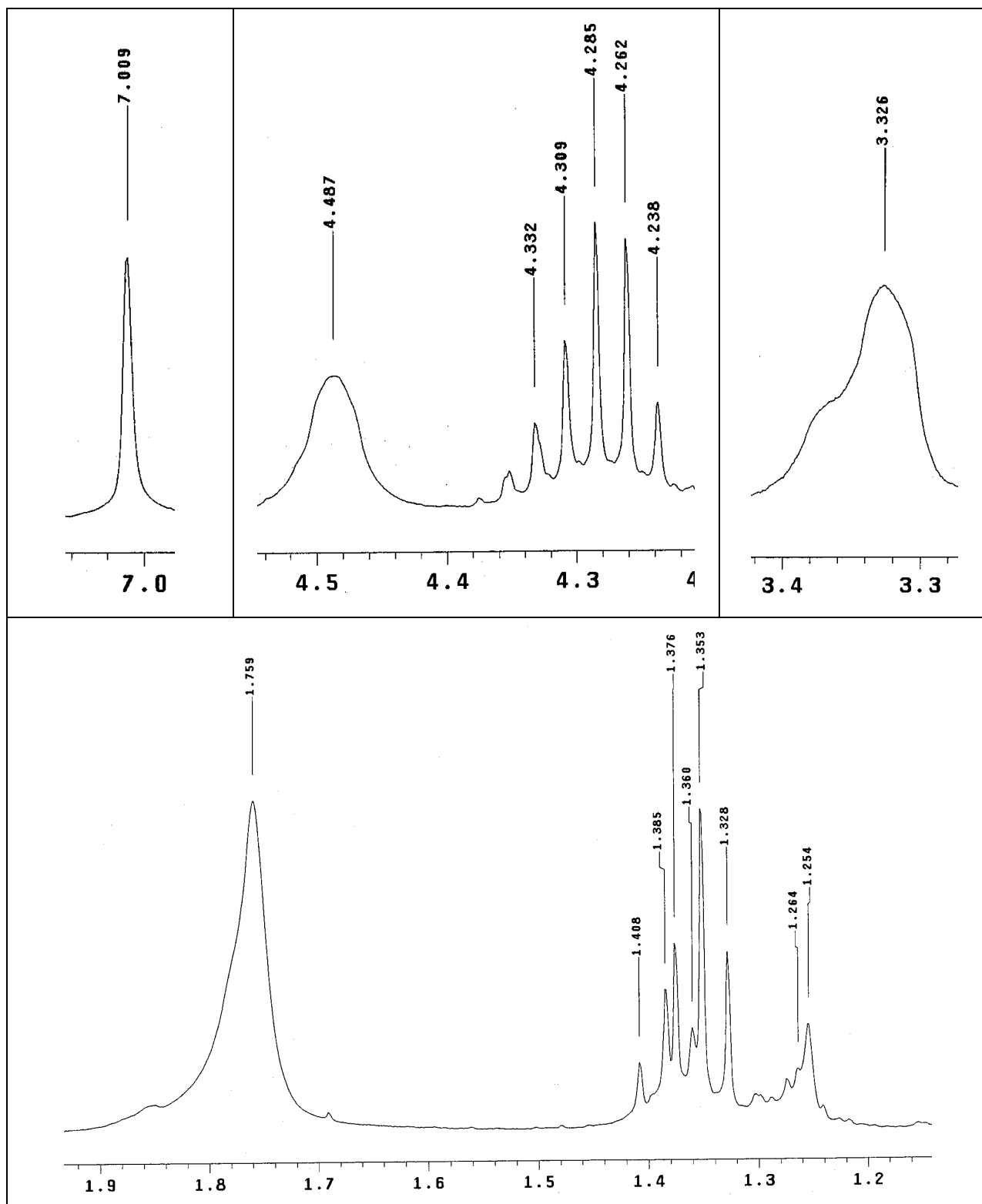
Espectro 131. Expansões no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **118**.



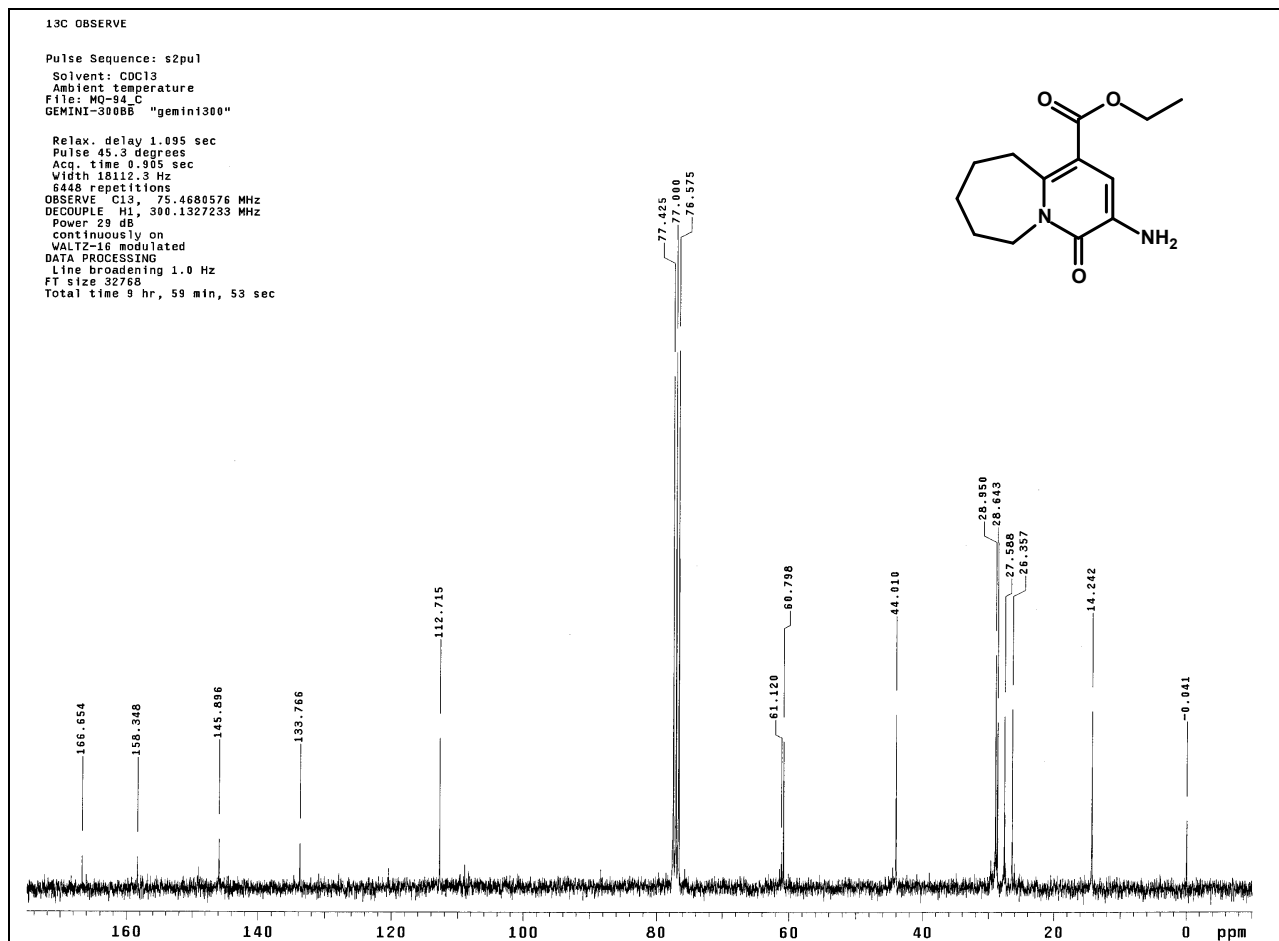
Espectro 132. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) do composto **118**.



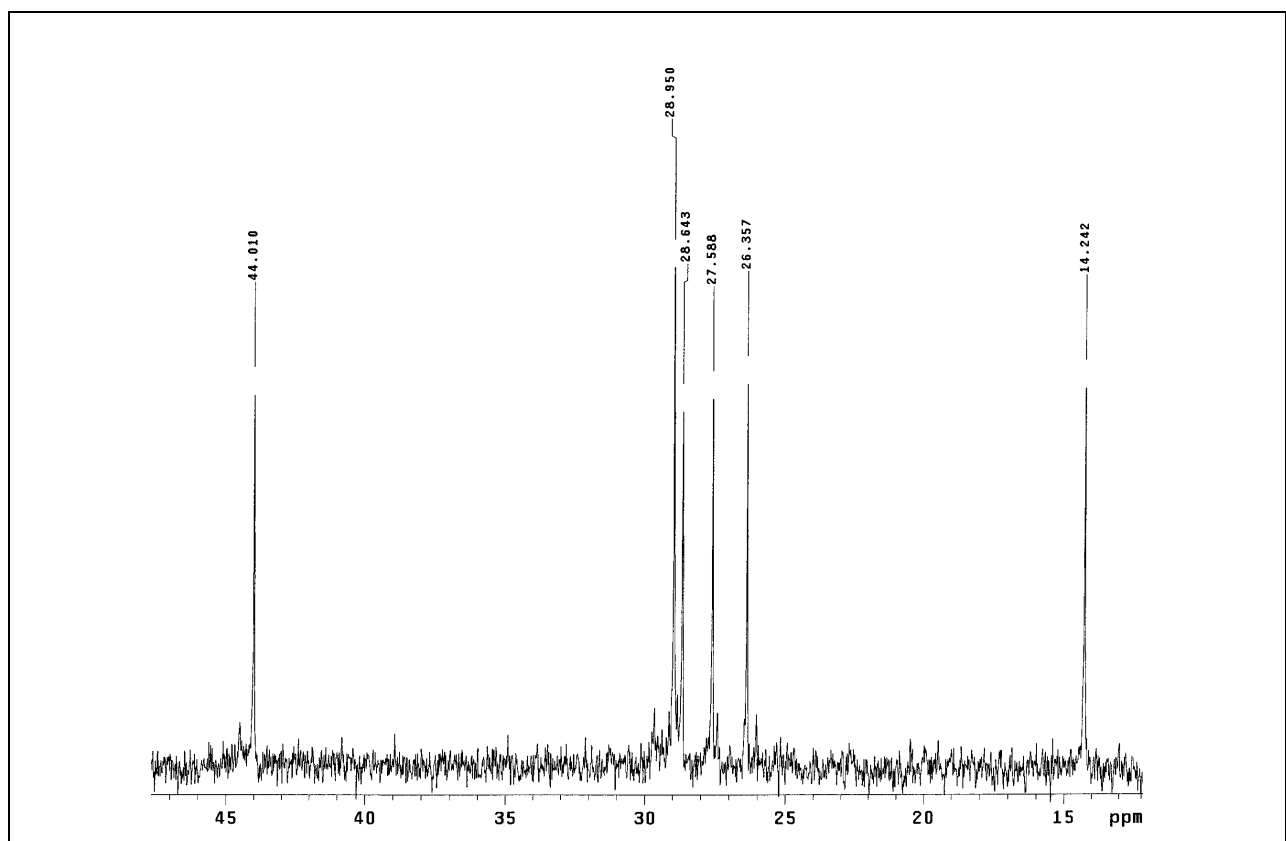
Espectro 133. DEPT 135 (500 MHz, CDCl_3) do composto **118**.



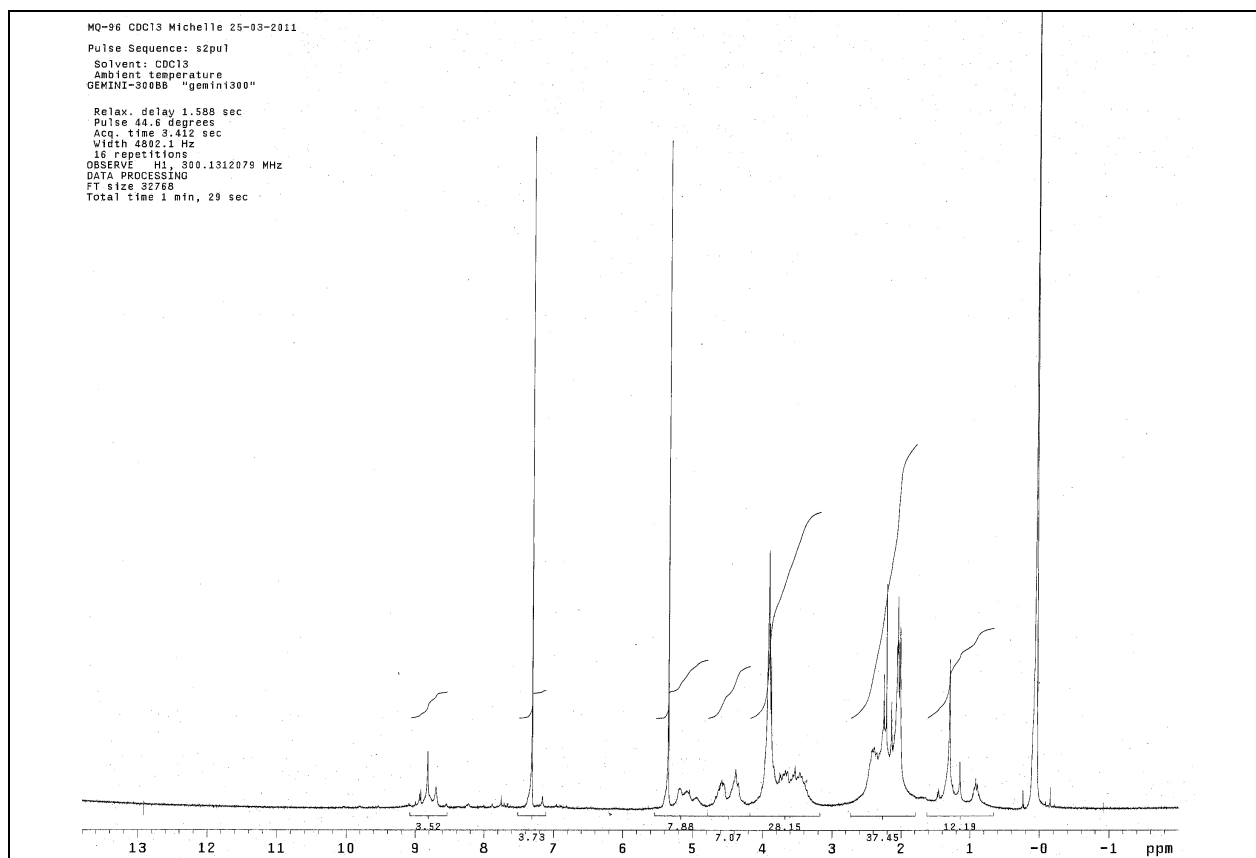
Espectro 136. Expansões no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 119.



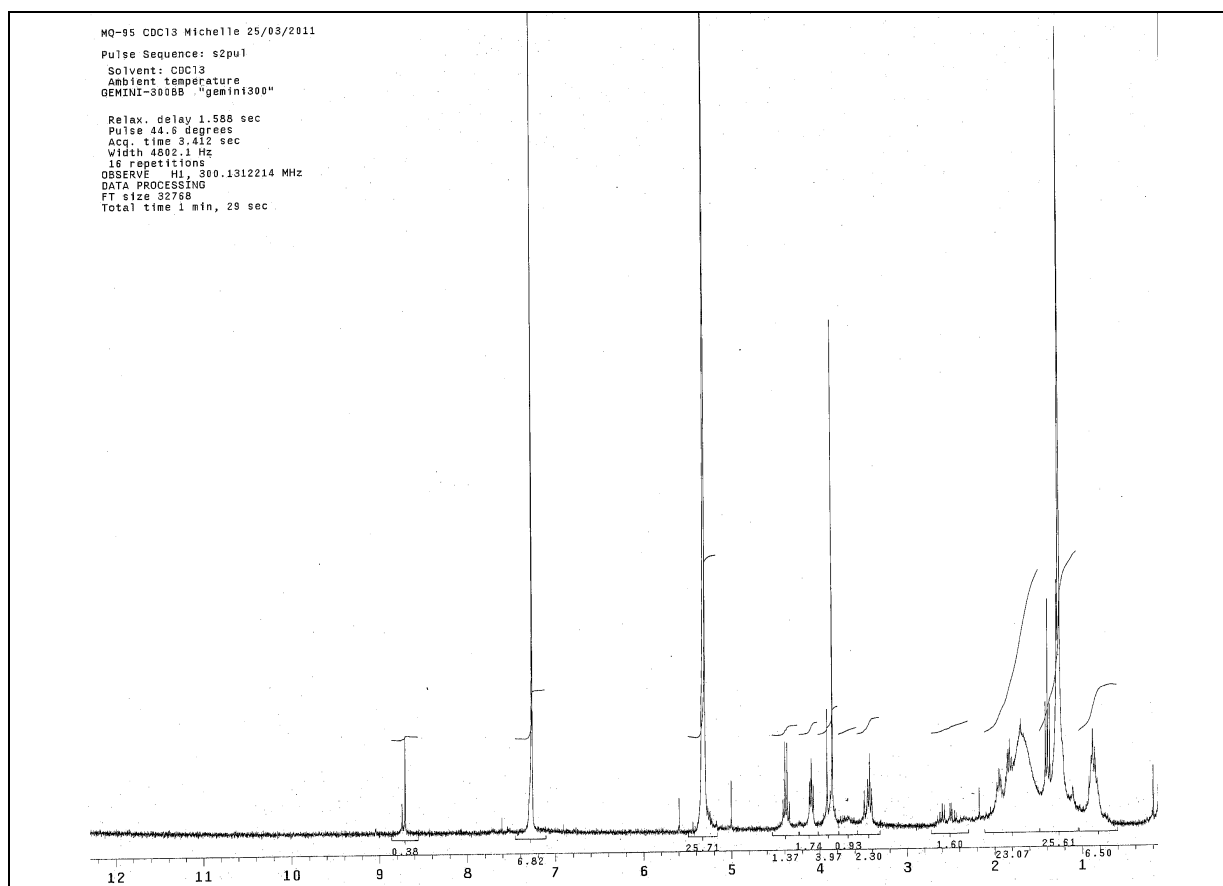
Espectro 137. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **119**.



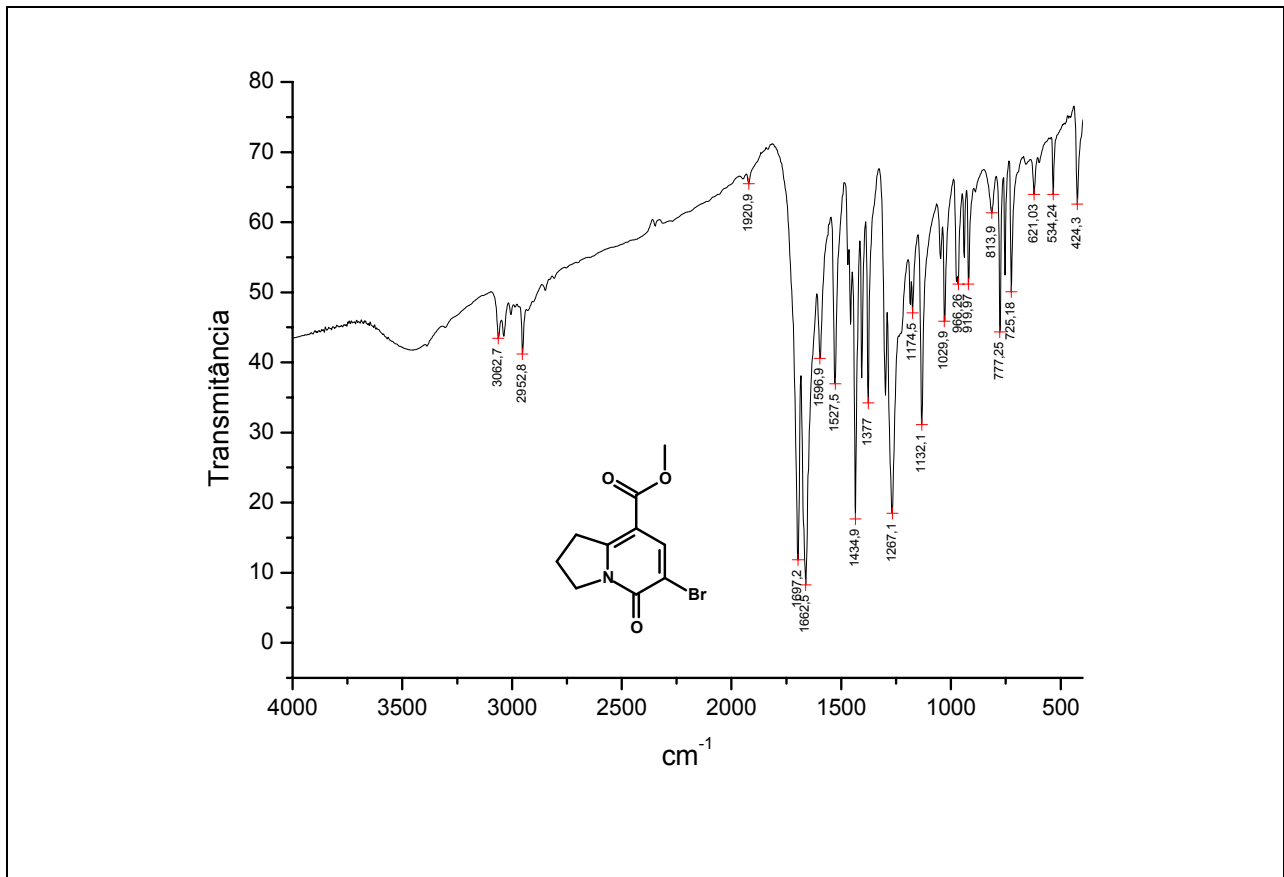
Espectro 138. Expansão no espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **119**.



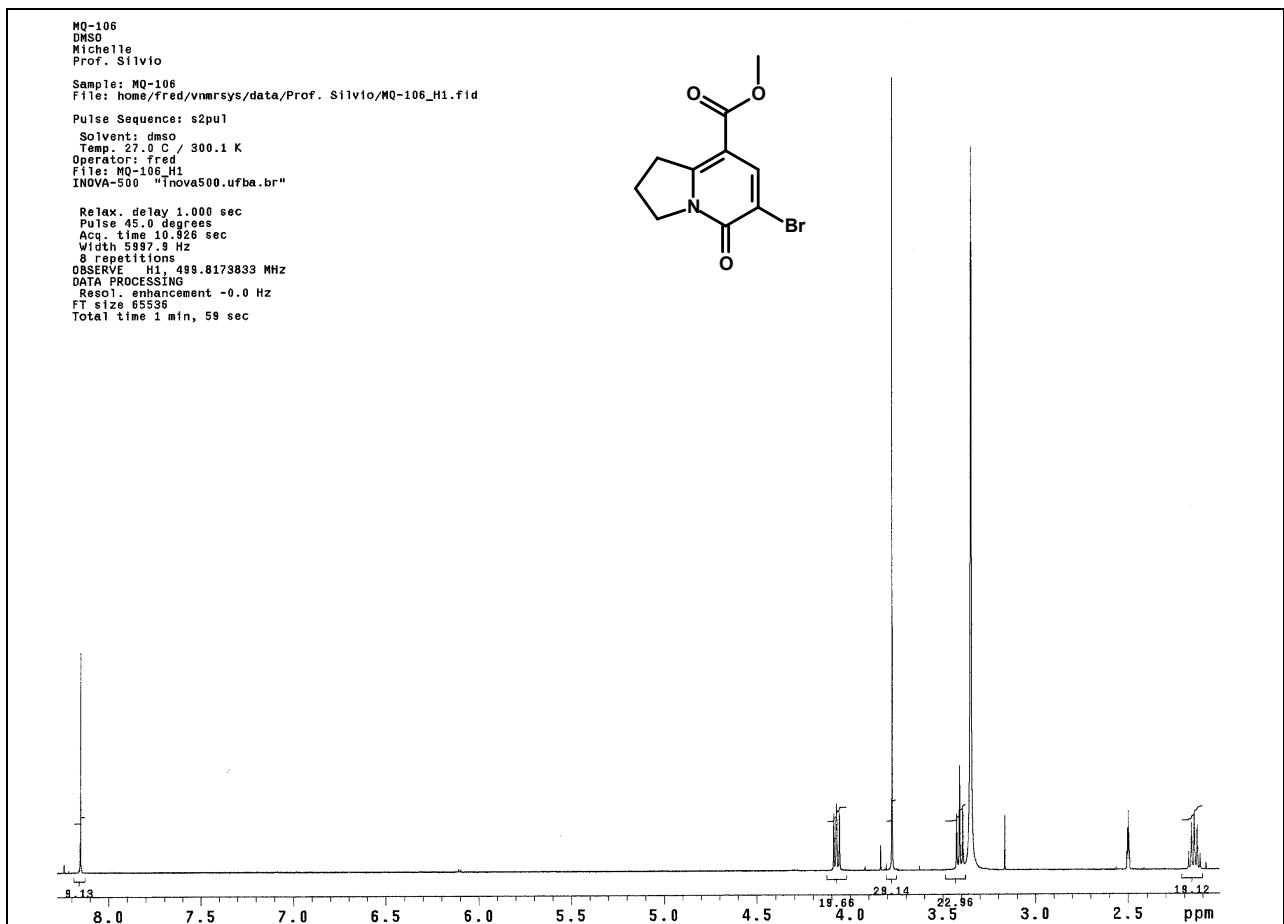
Espectro 139. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da mistura complexa obtida da reação de Curtius com **85c**.



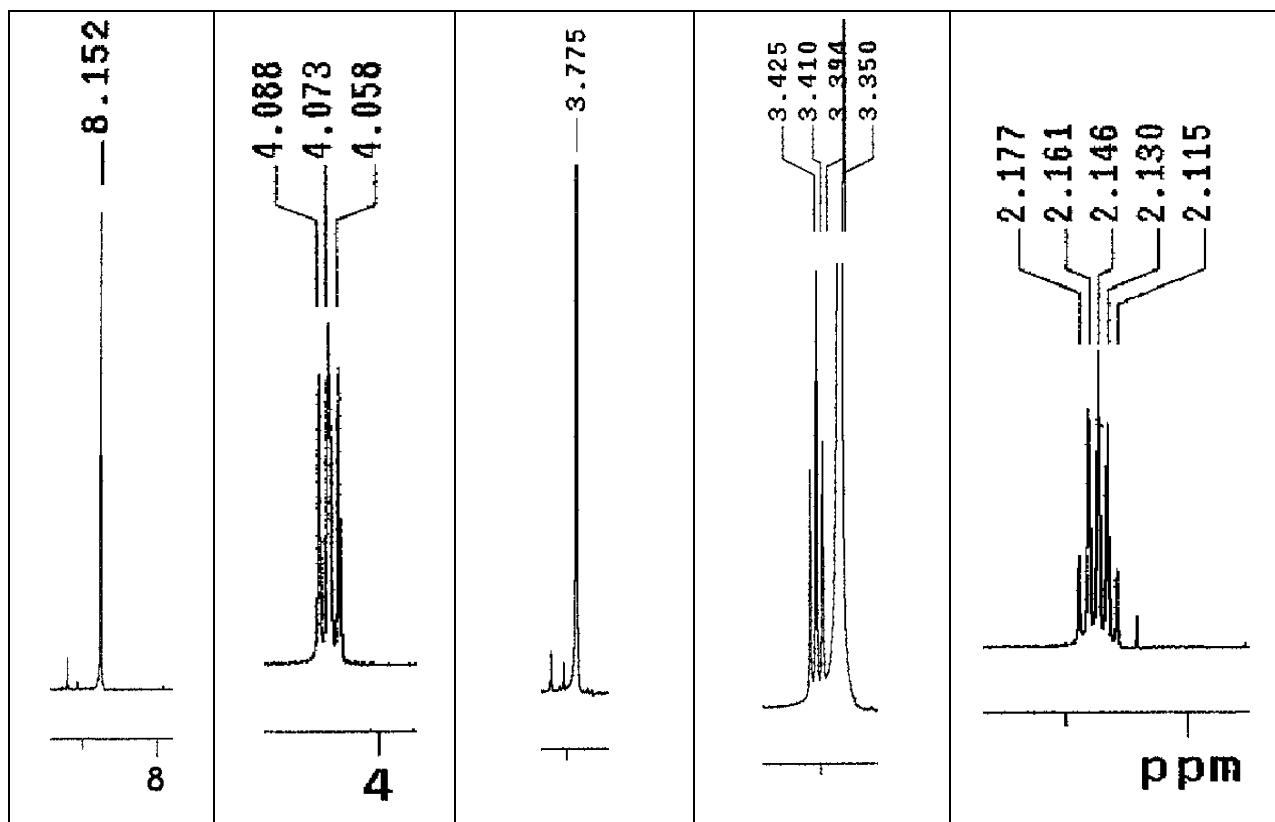
Espectro 140. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da mistura complexa obtida da reação de Curtius com **86**.



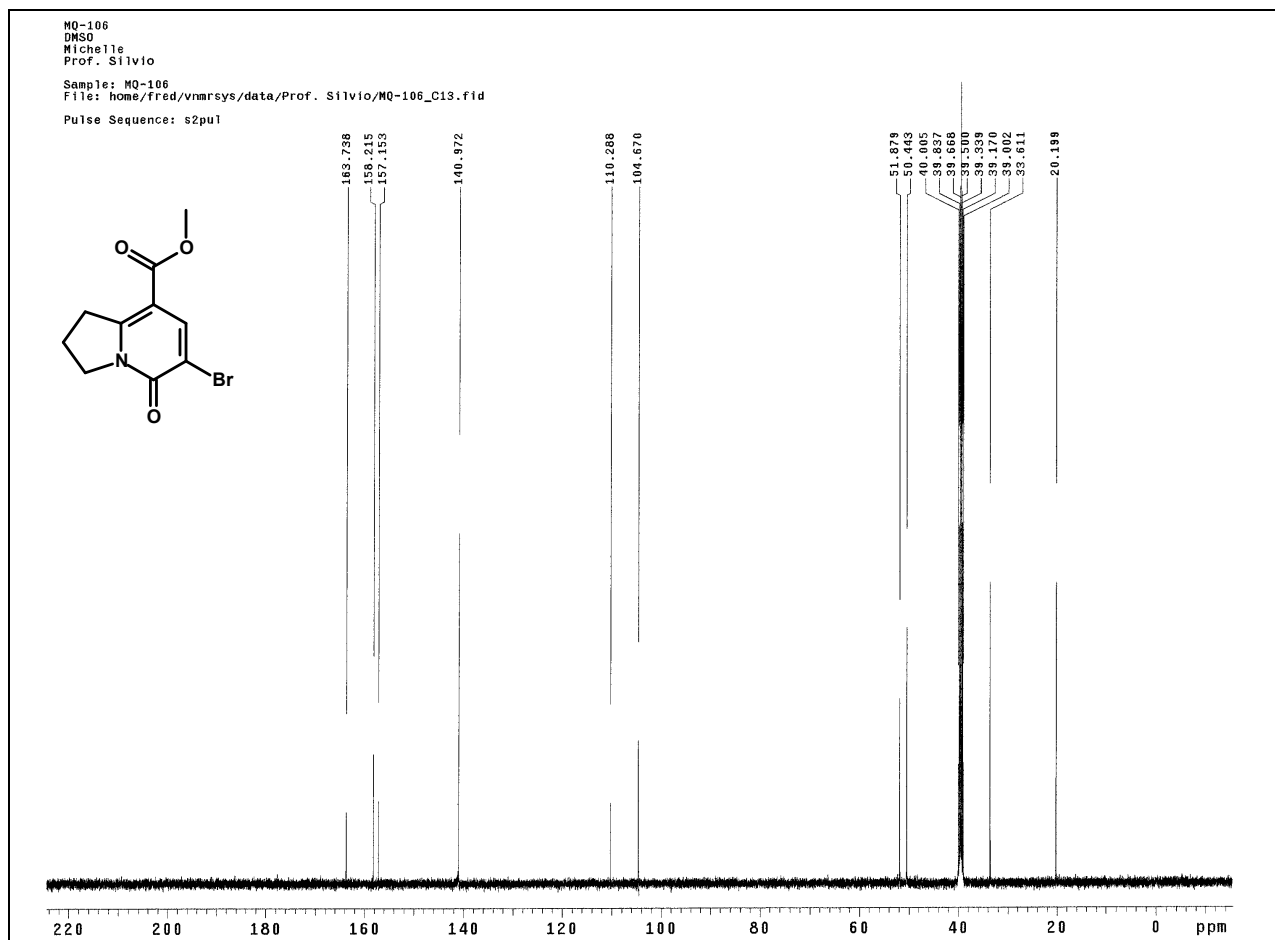
Espectro 141. Espectro na região do IV (KBr) do composto **122**.



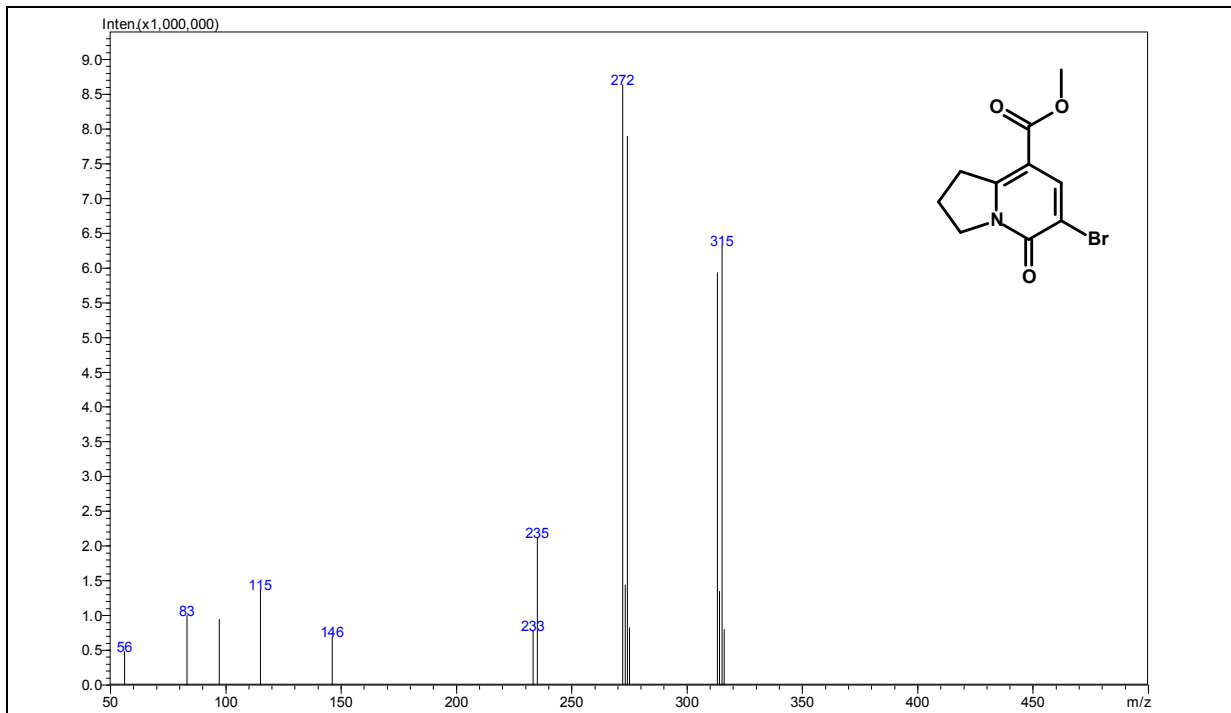
Espectro 142. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto **122**.



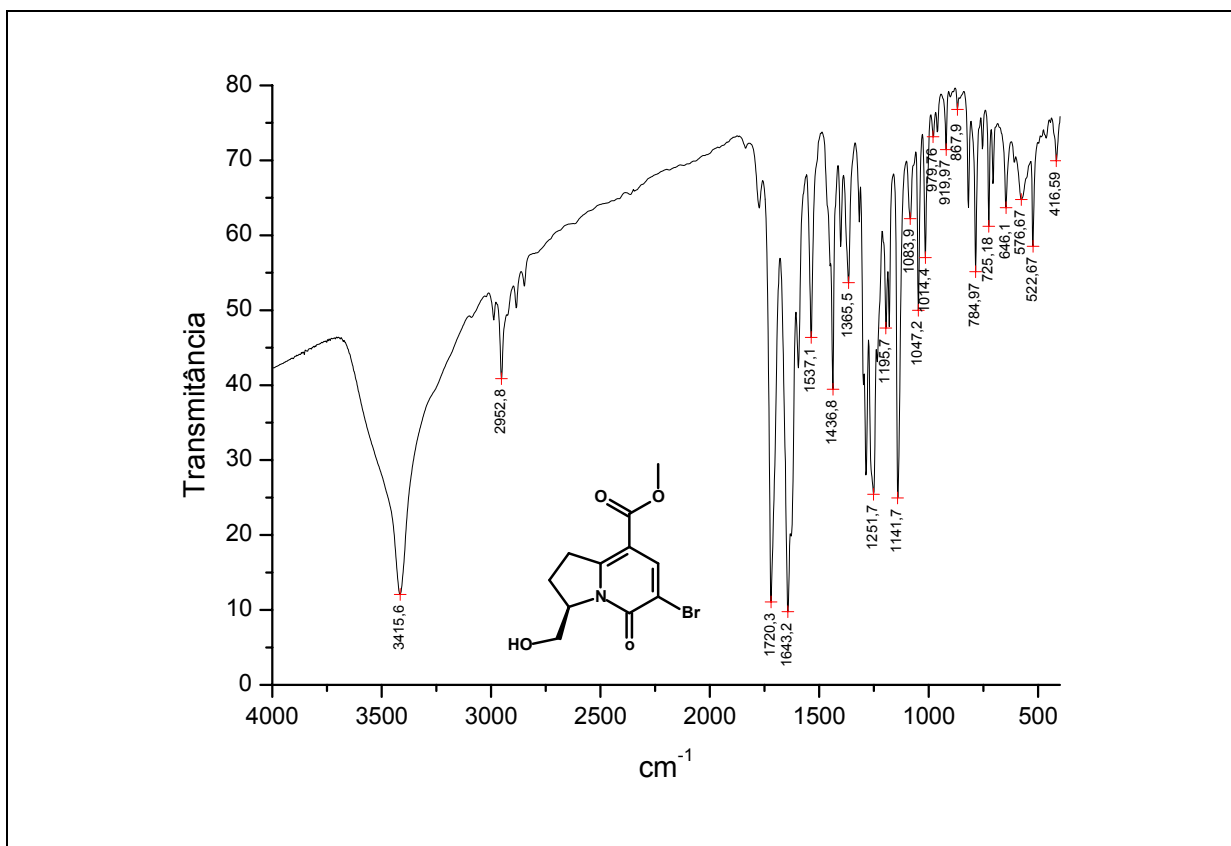
Espectro 143. Expansões no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto **122**.



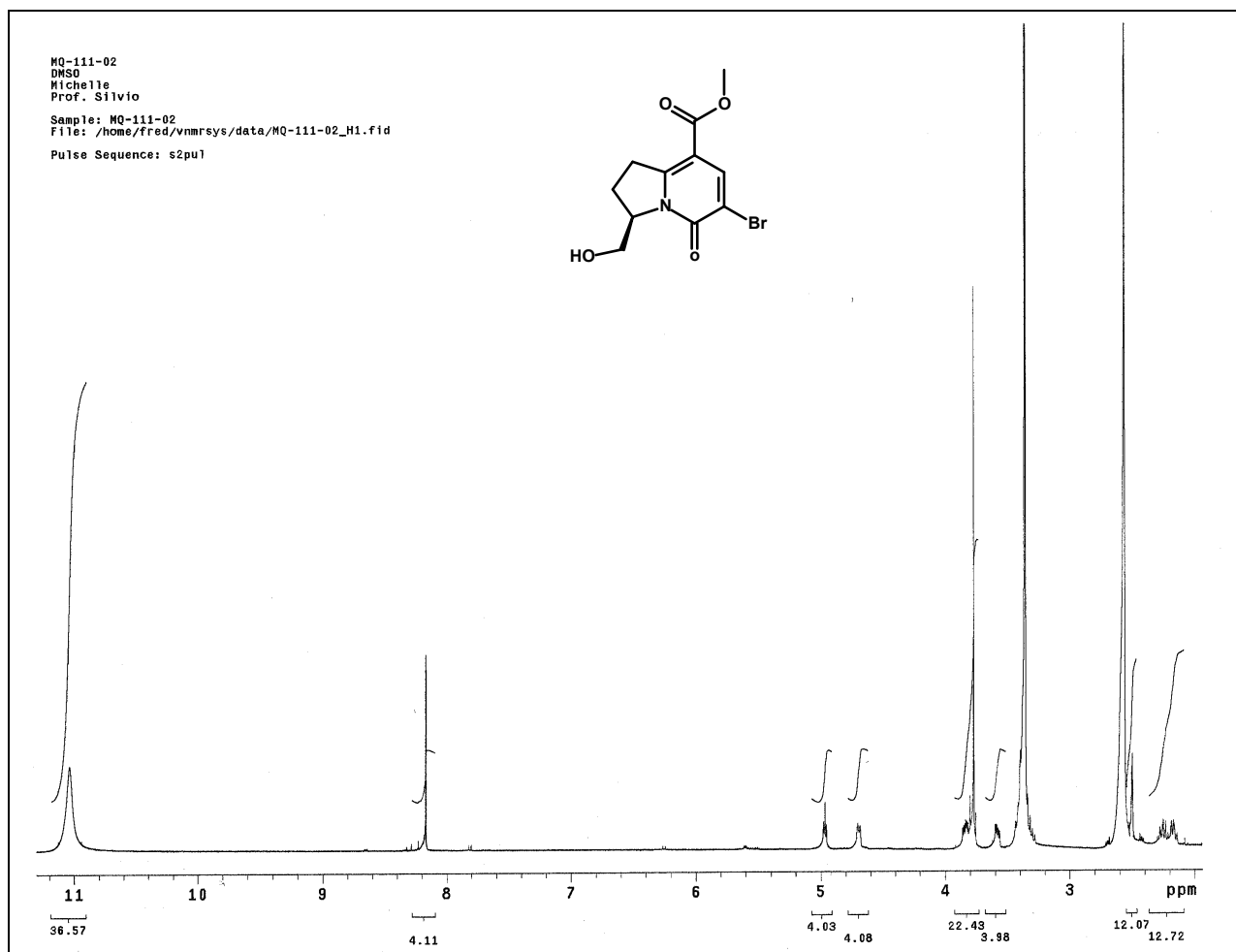
Espectro 144. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- D_6) do composto **122**.



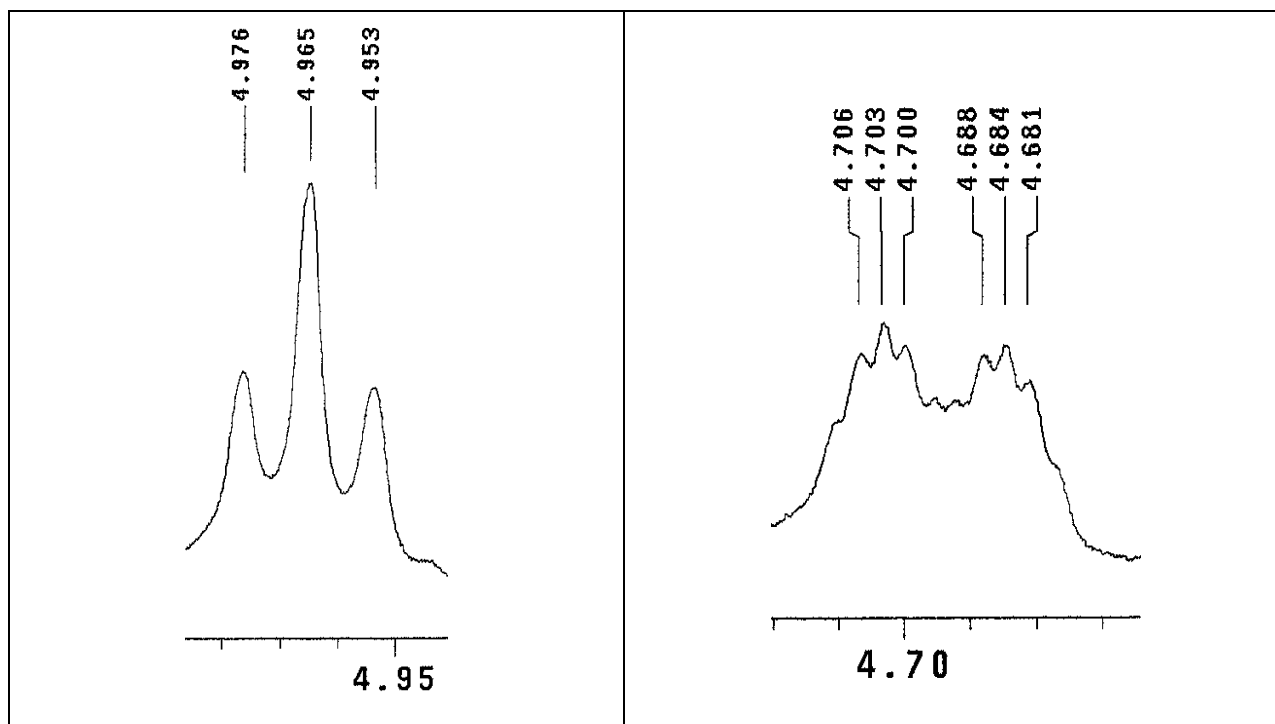
Espectro 145. Espectro de massa do composto **122**.



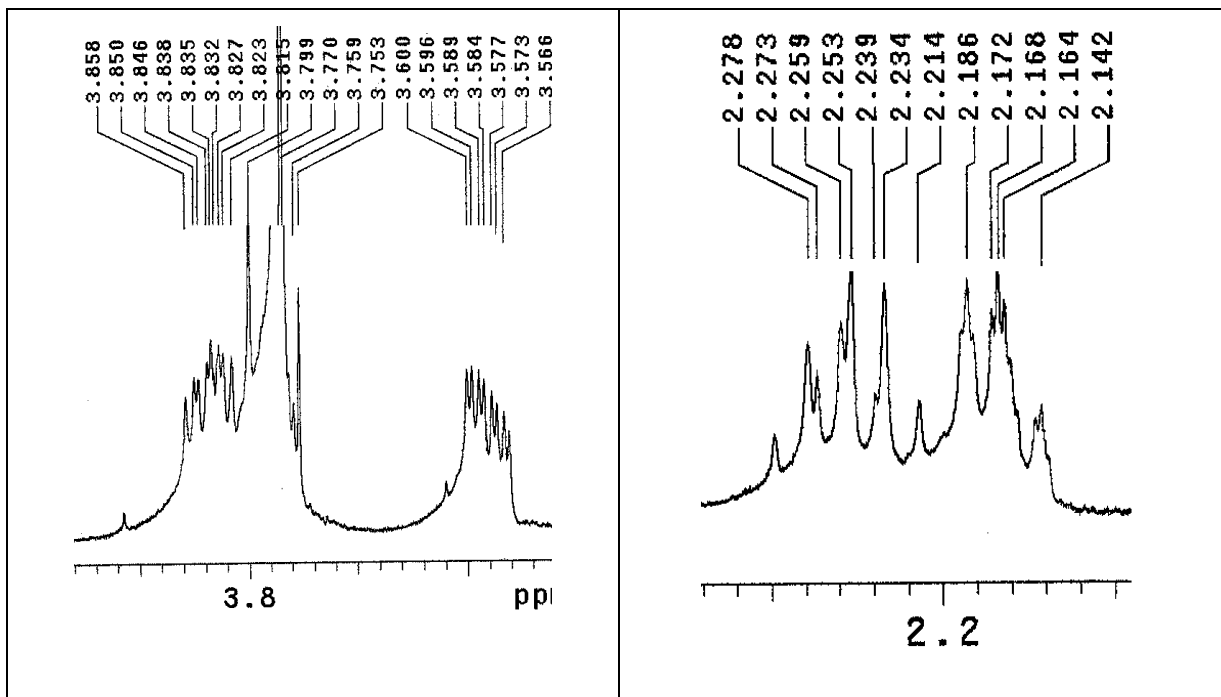
Espectro 146. Espectro na região do IV (KBr) do composto **123**.



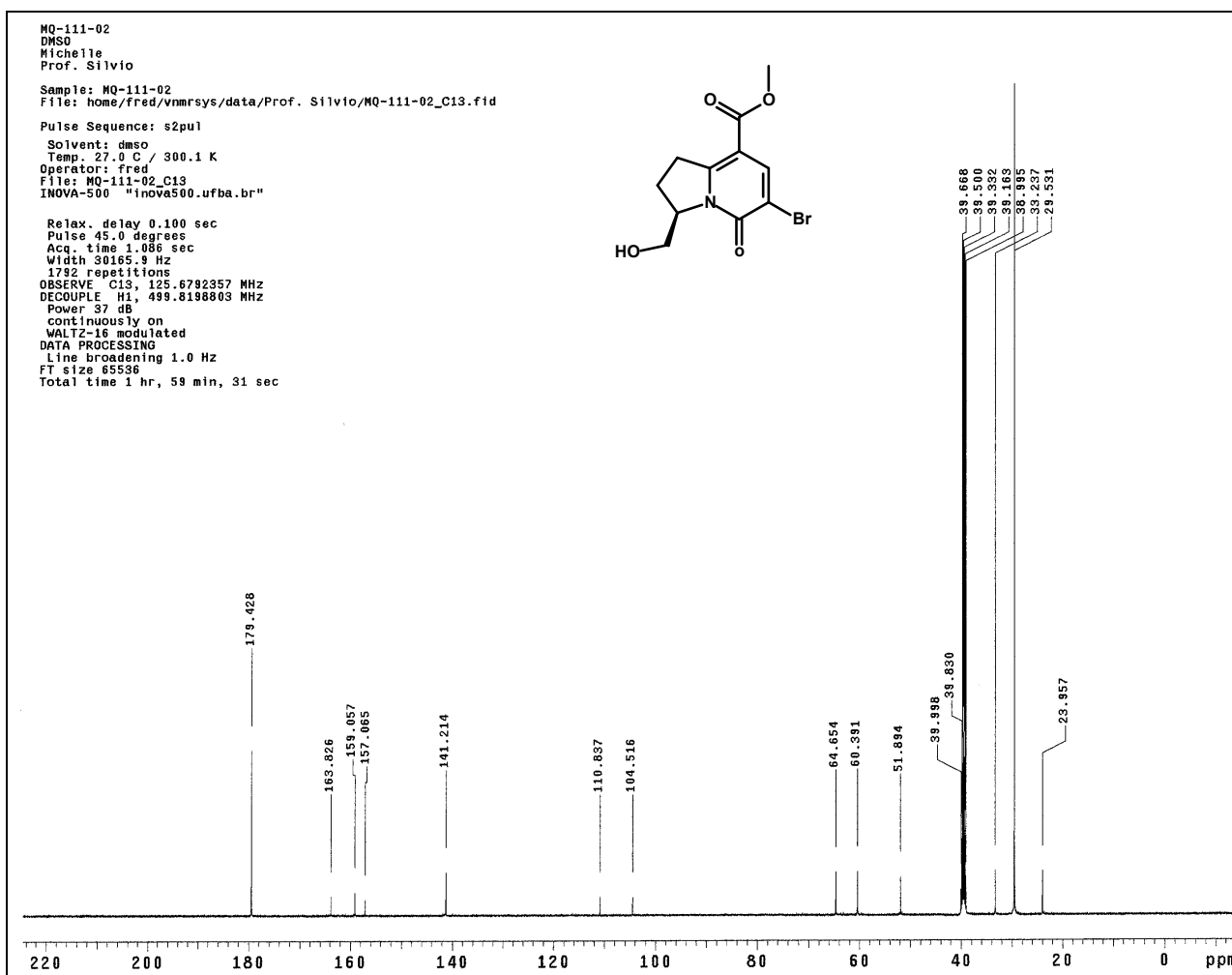
Espectro 147. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto **123**.



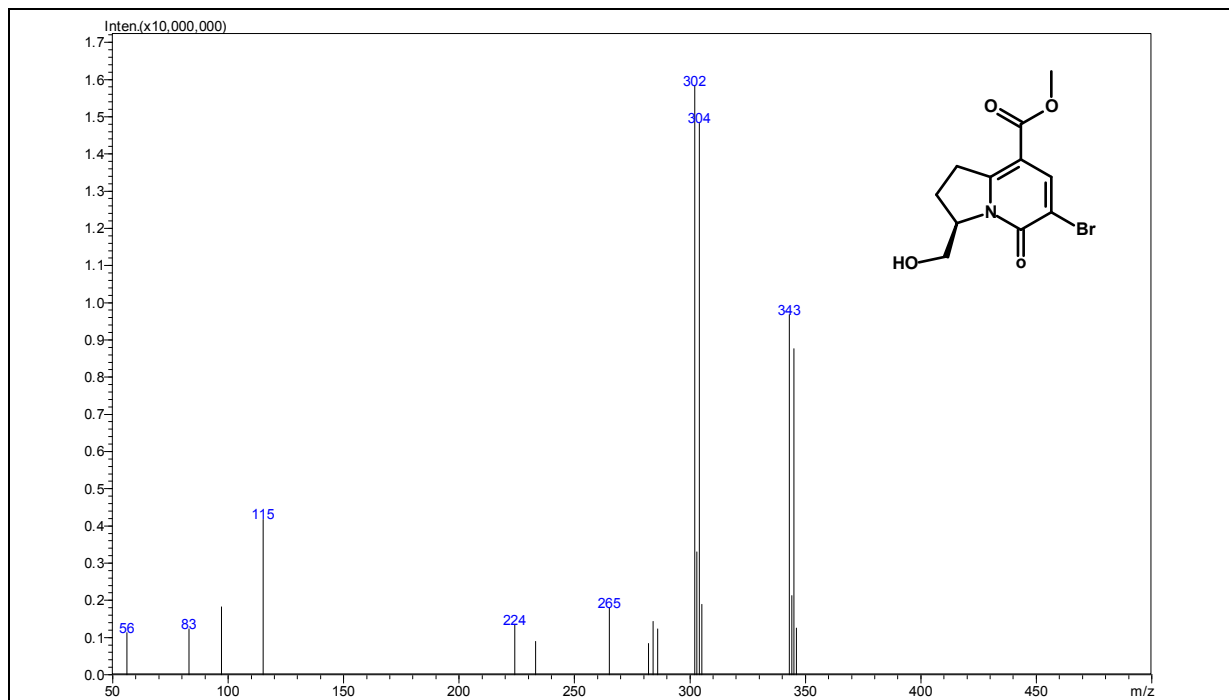
Espectro 148. Expansão 1 no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto **123**.



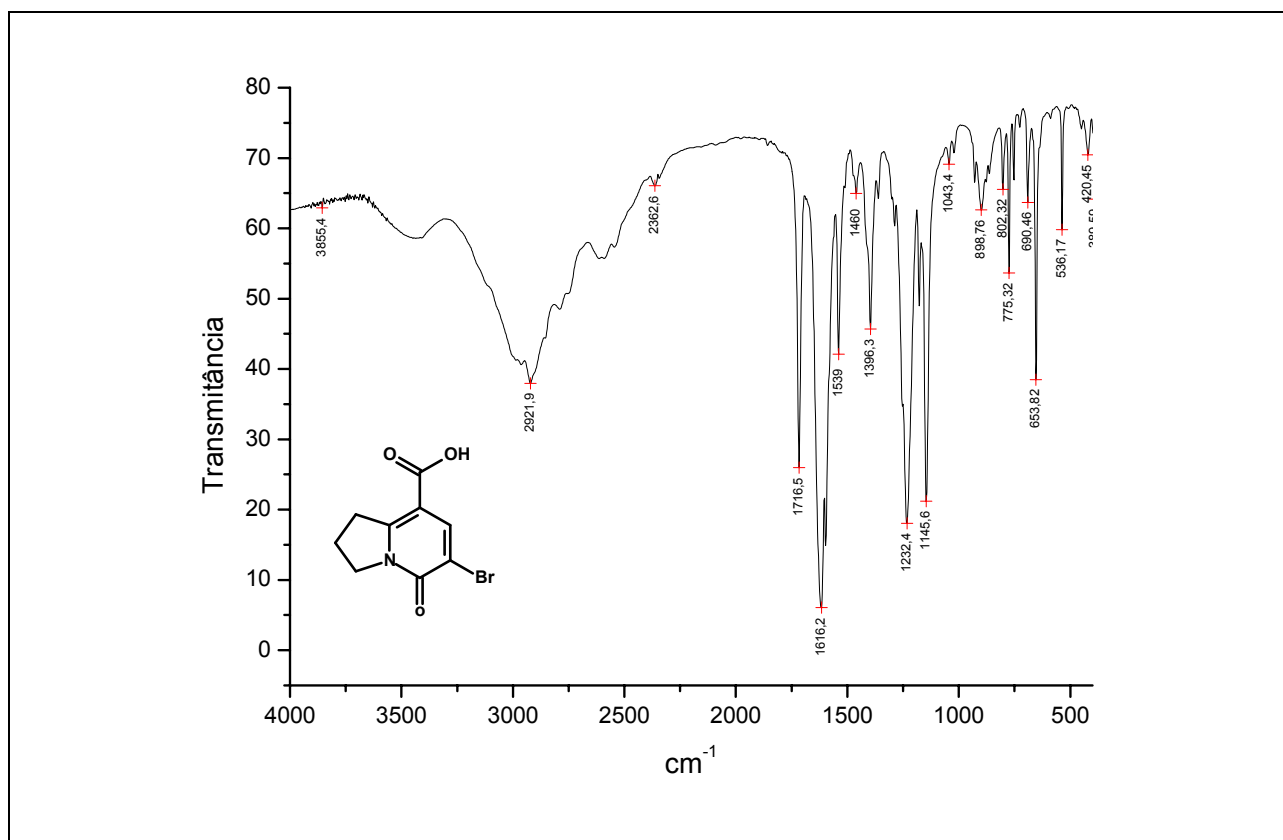
Espectro 149. Expansão 2 no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-D_6) do composto **123**.



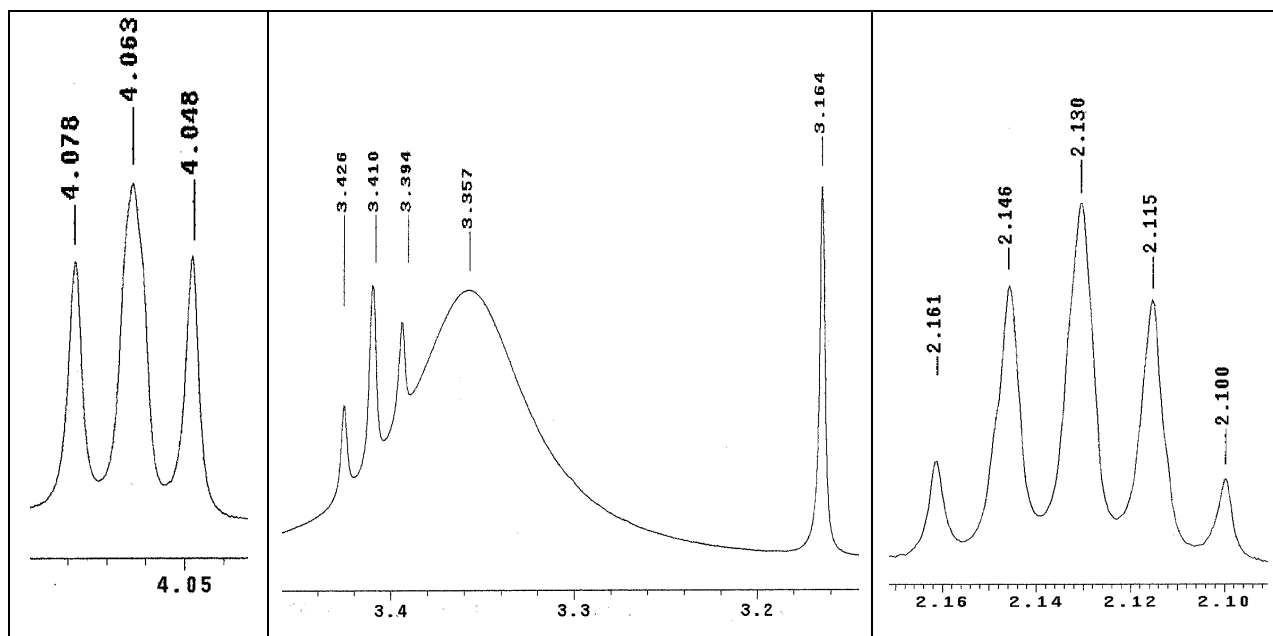
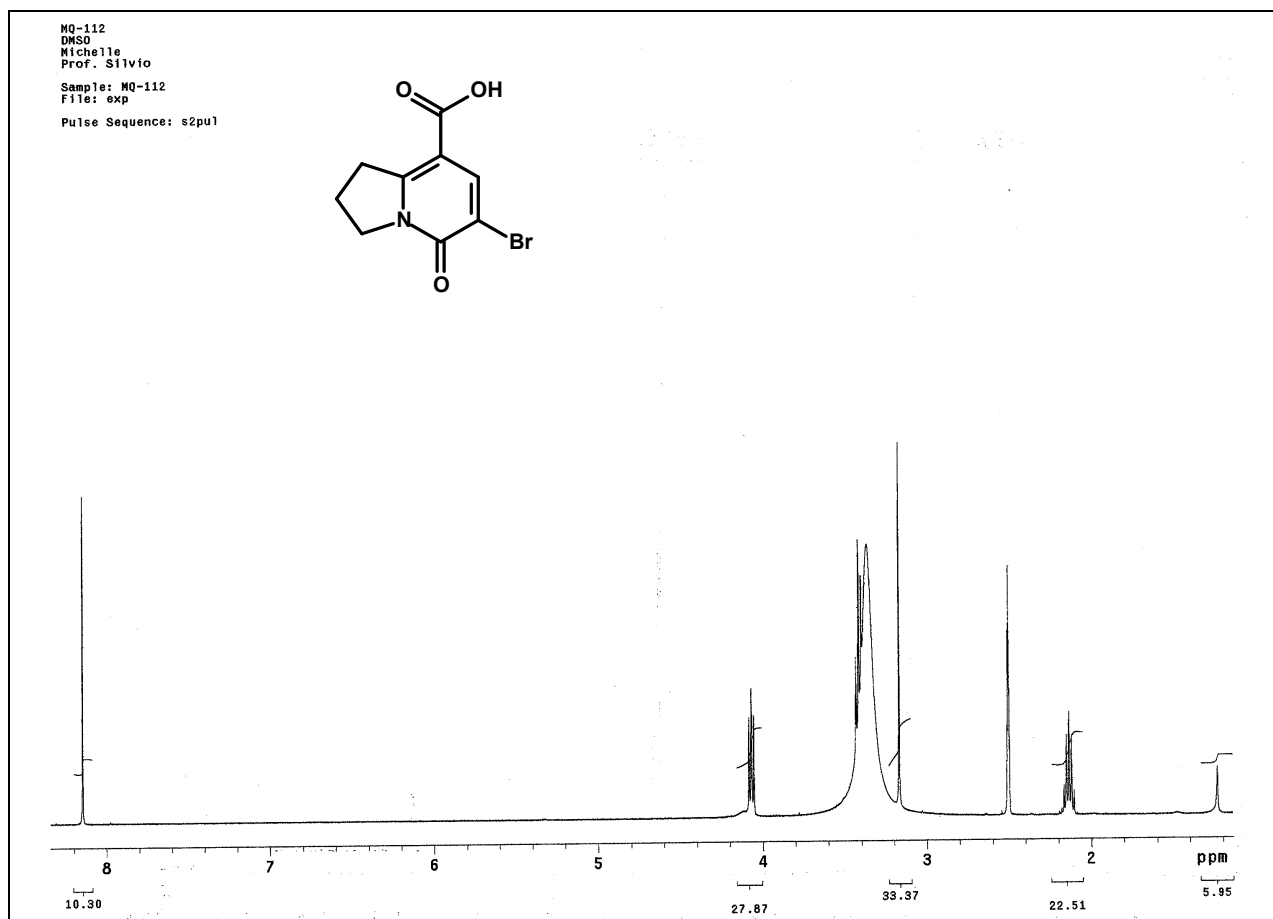
Espectro 150. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO-D_6) do composto **123**.

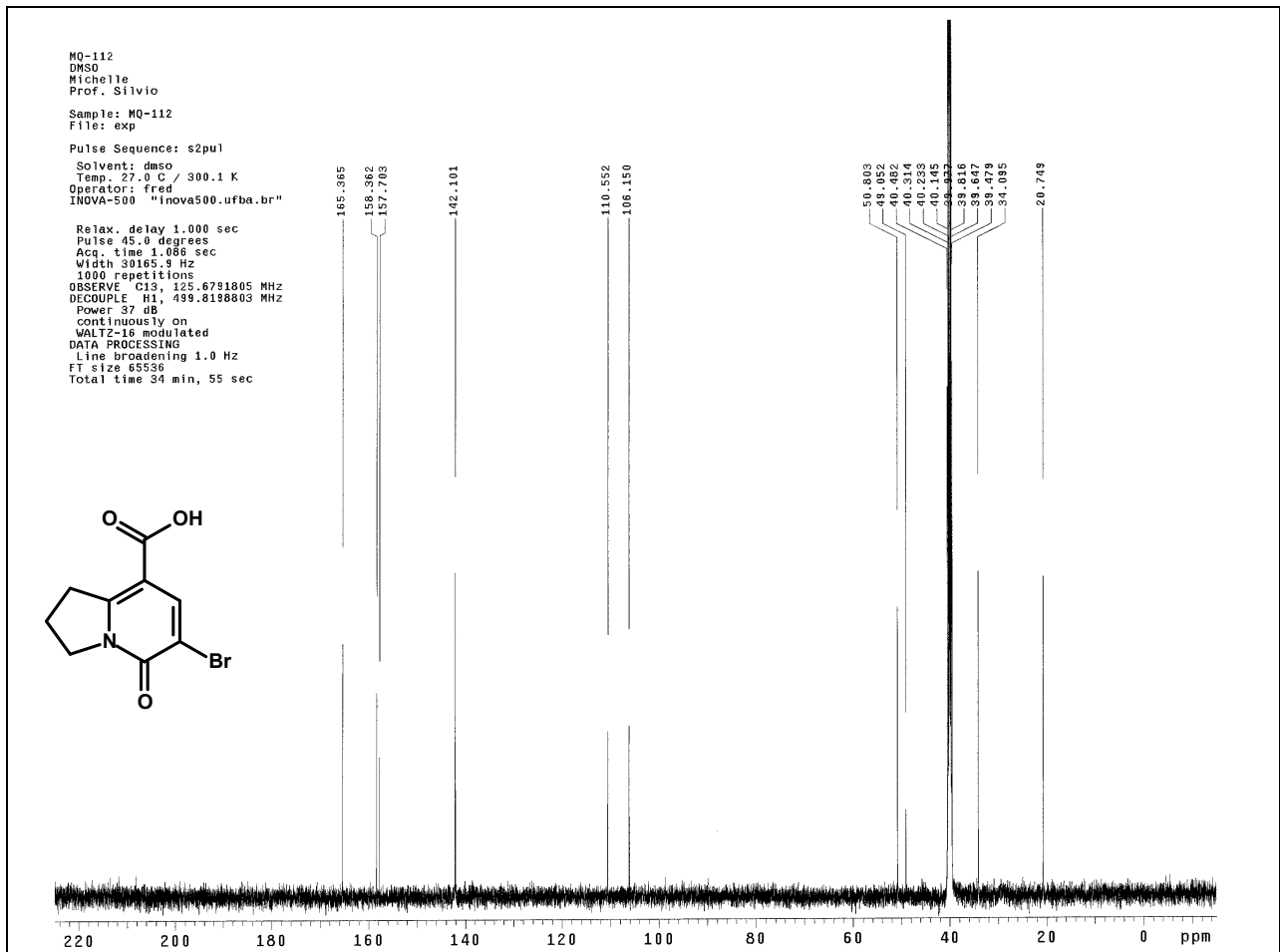


Espectro 151. Espectro de massa do composto **123**.

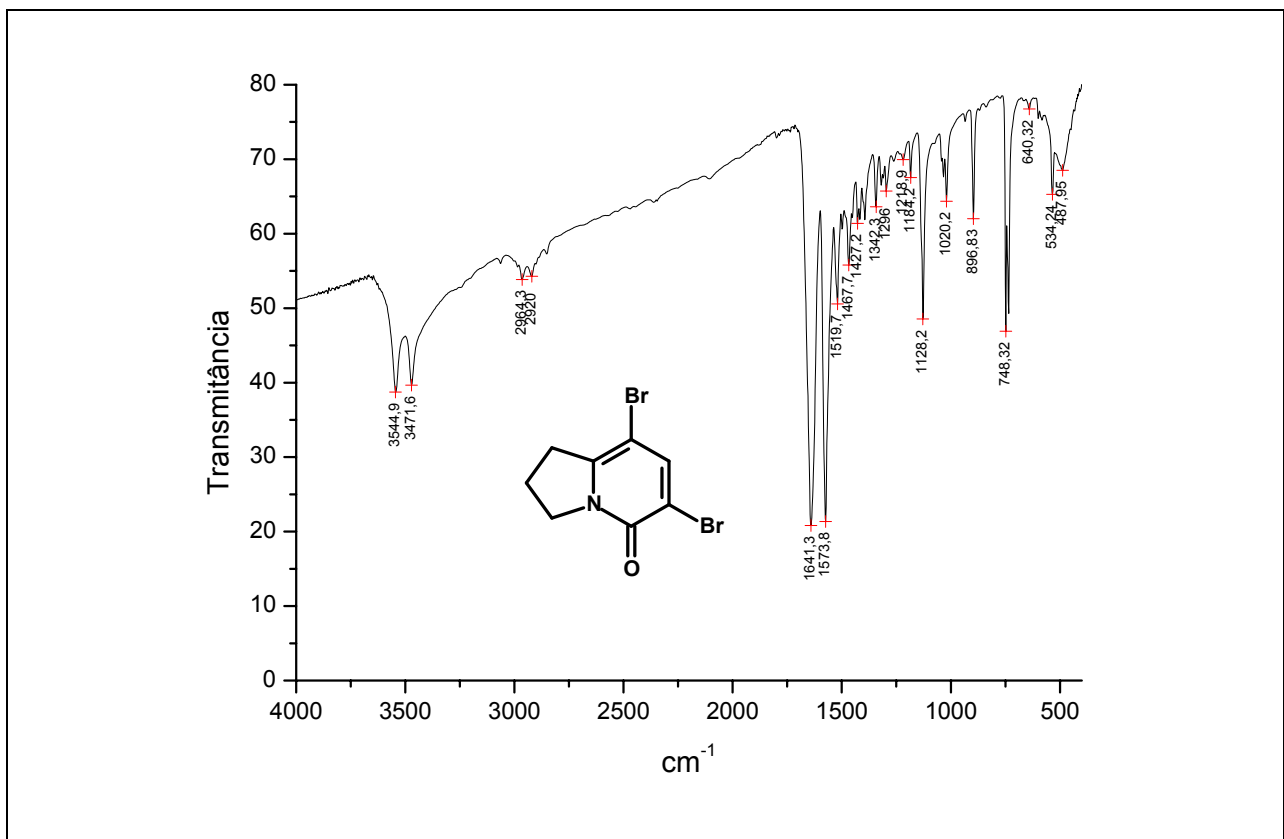


Espectro 152. Espectro na região do IV (KBr) do composto **124**.

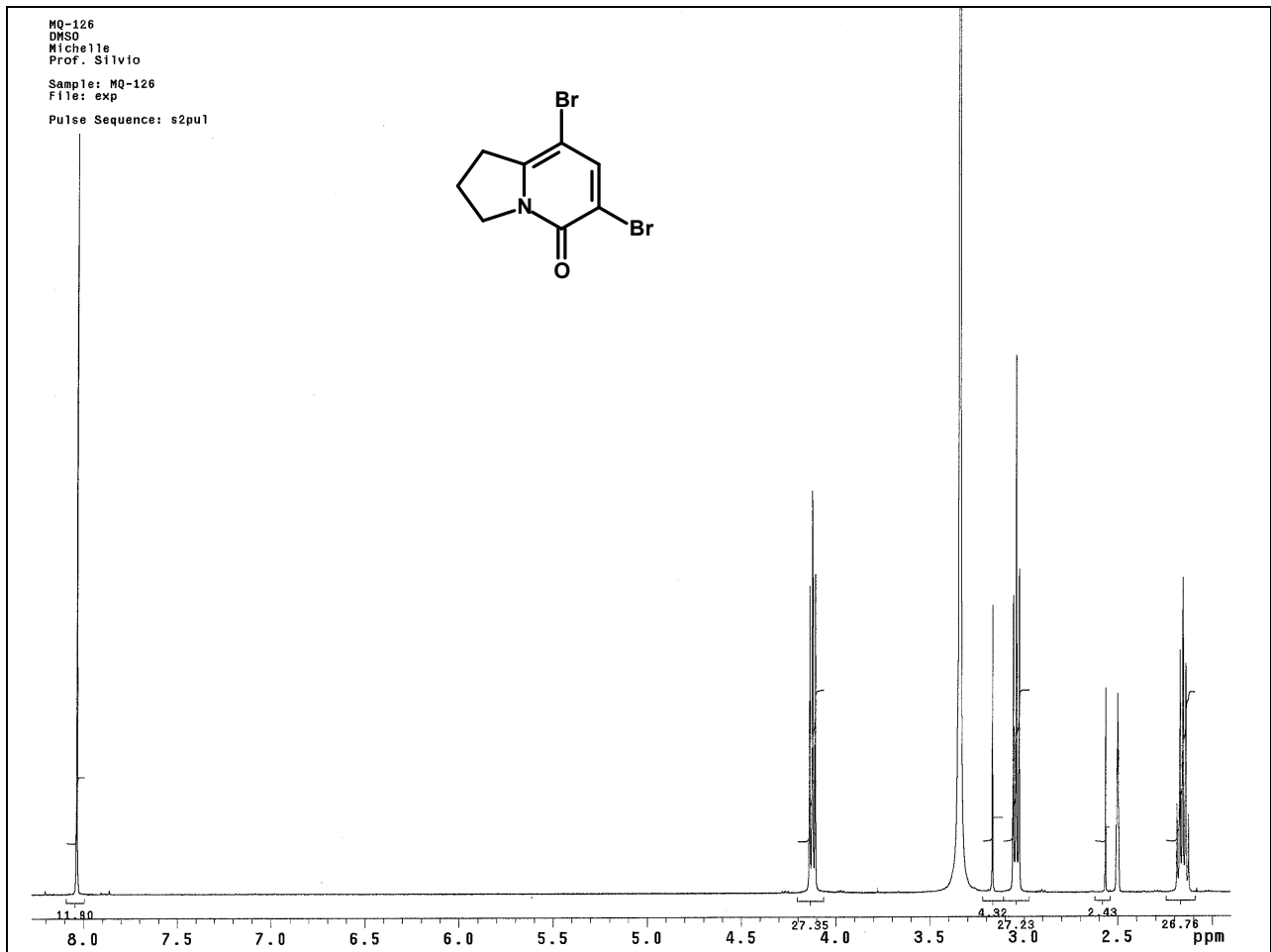




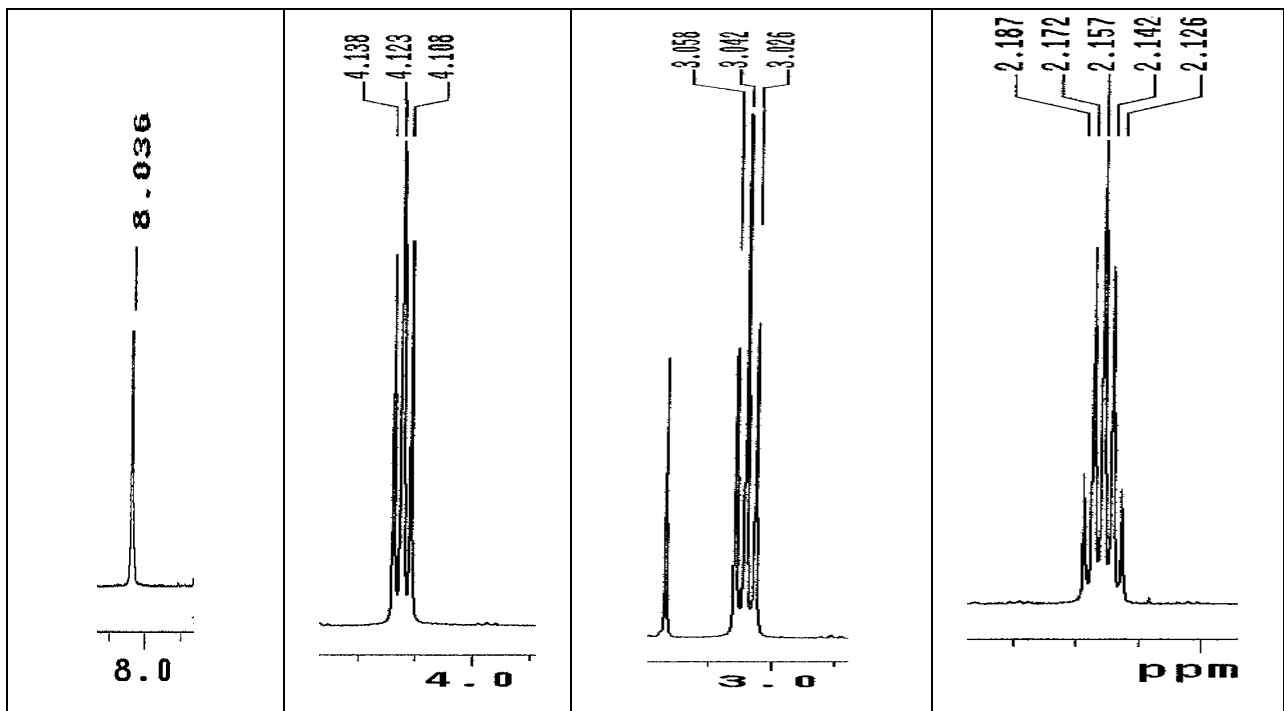
Espectro 155. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- D_6) do composto **124**.



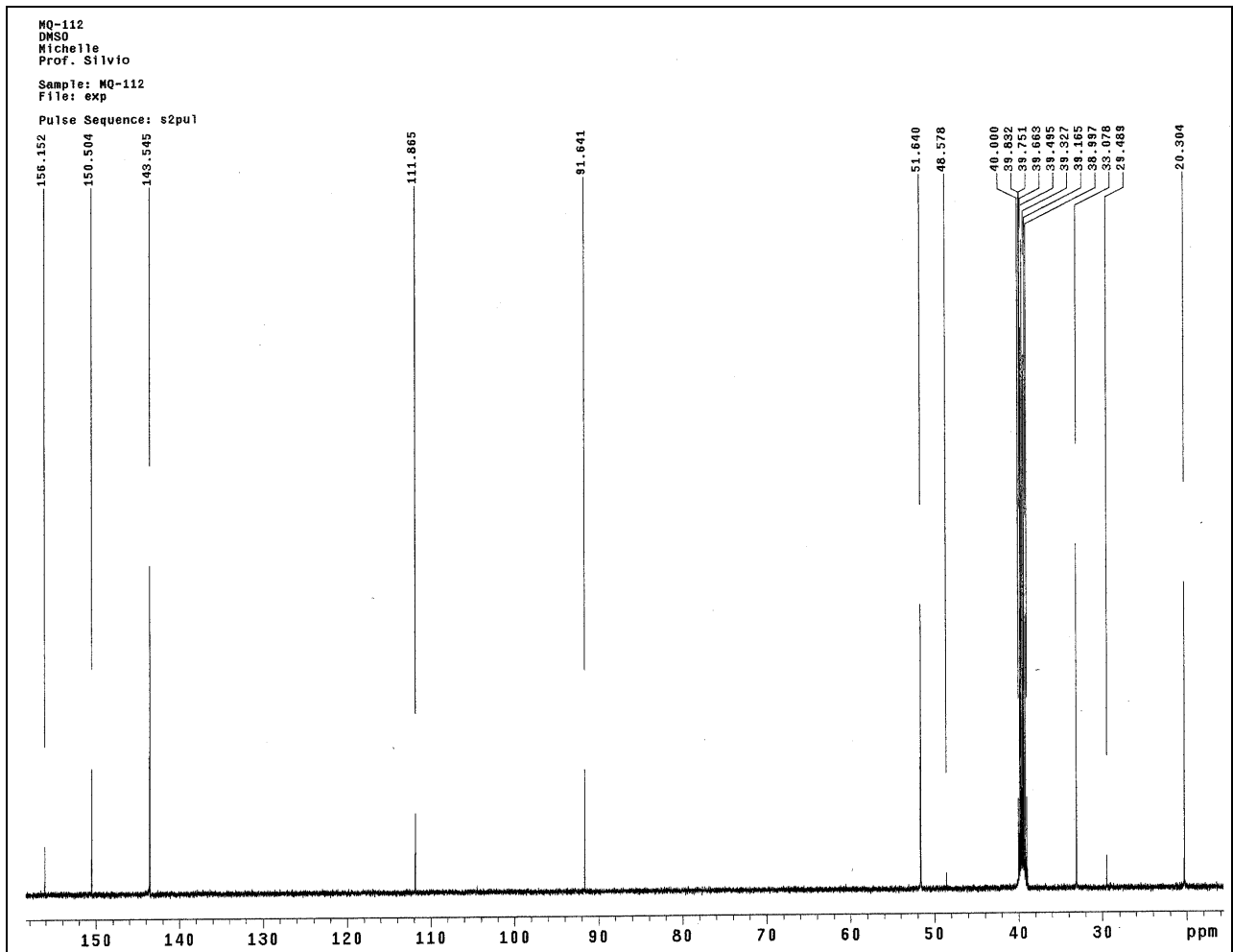
Espectro 156. Espectro na região do IV (KBr) do composto **125**.



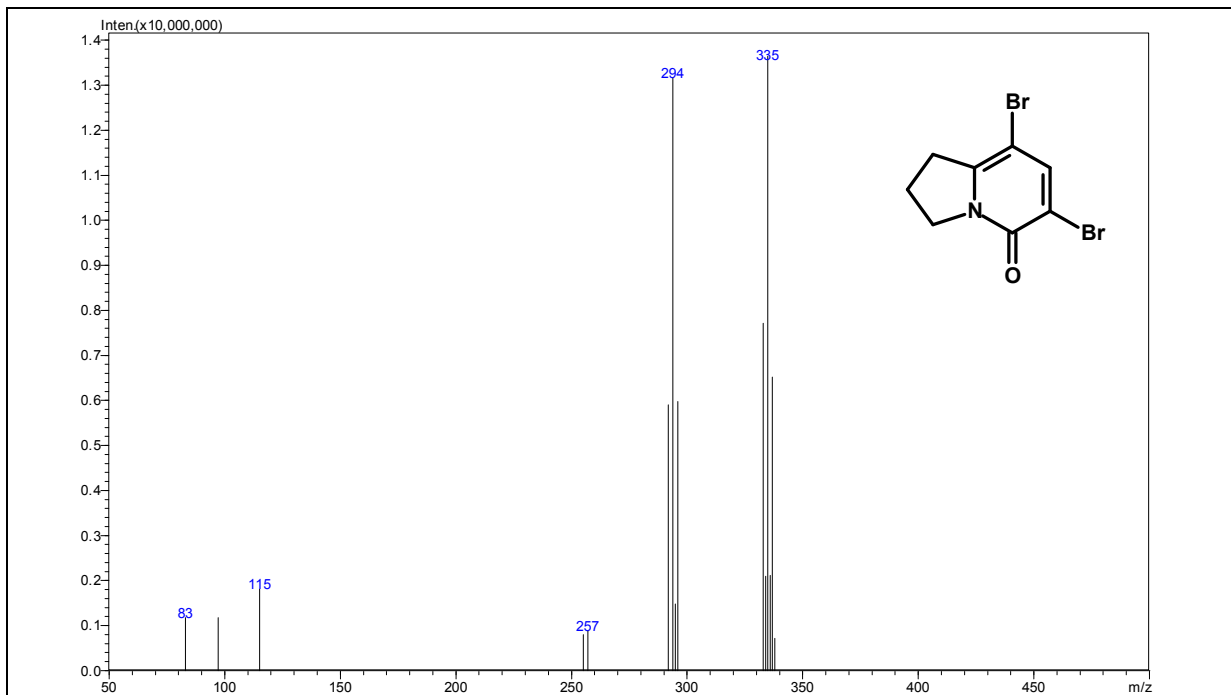
Espectro 157. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 125.



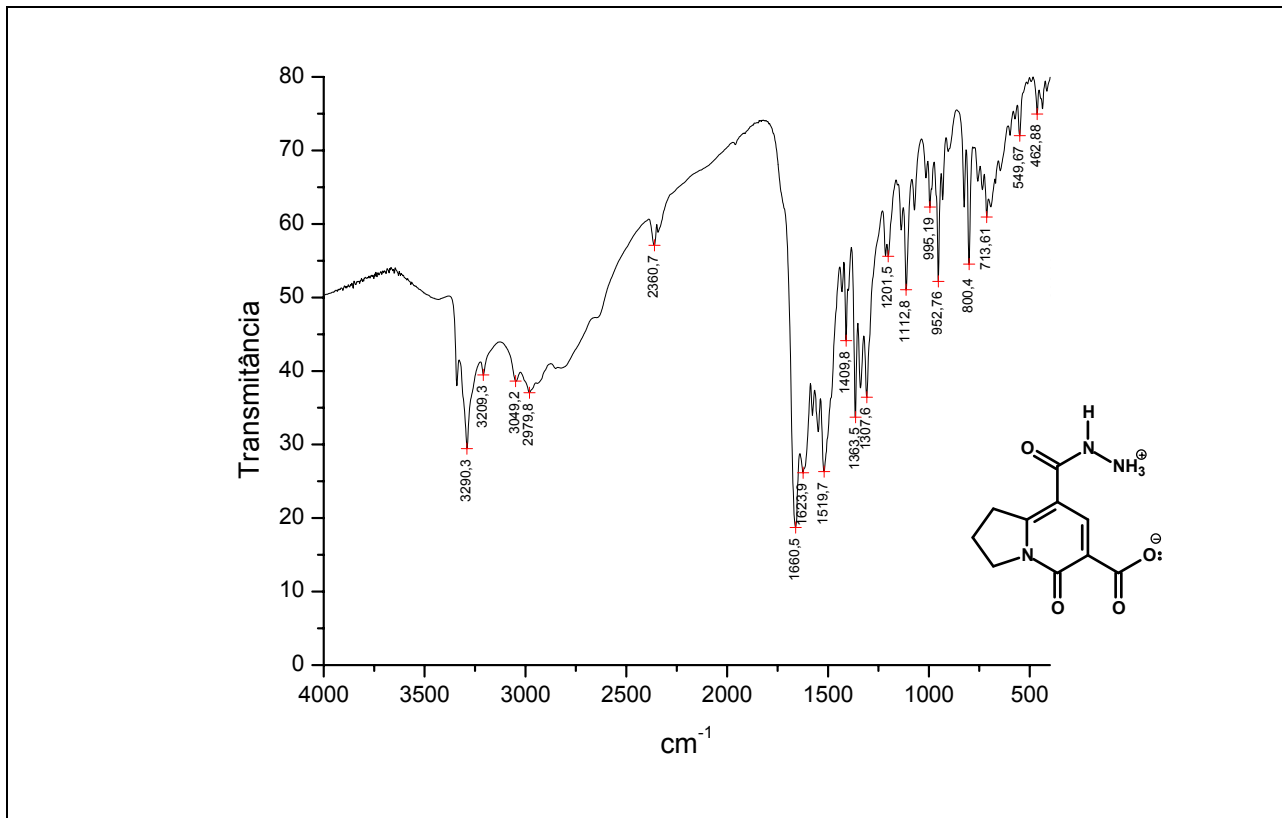
Espectro 158. Expansões no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- D_6) do composto 125.



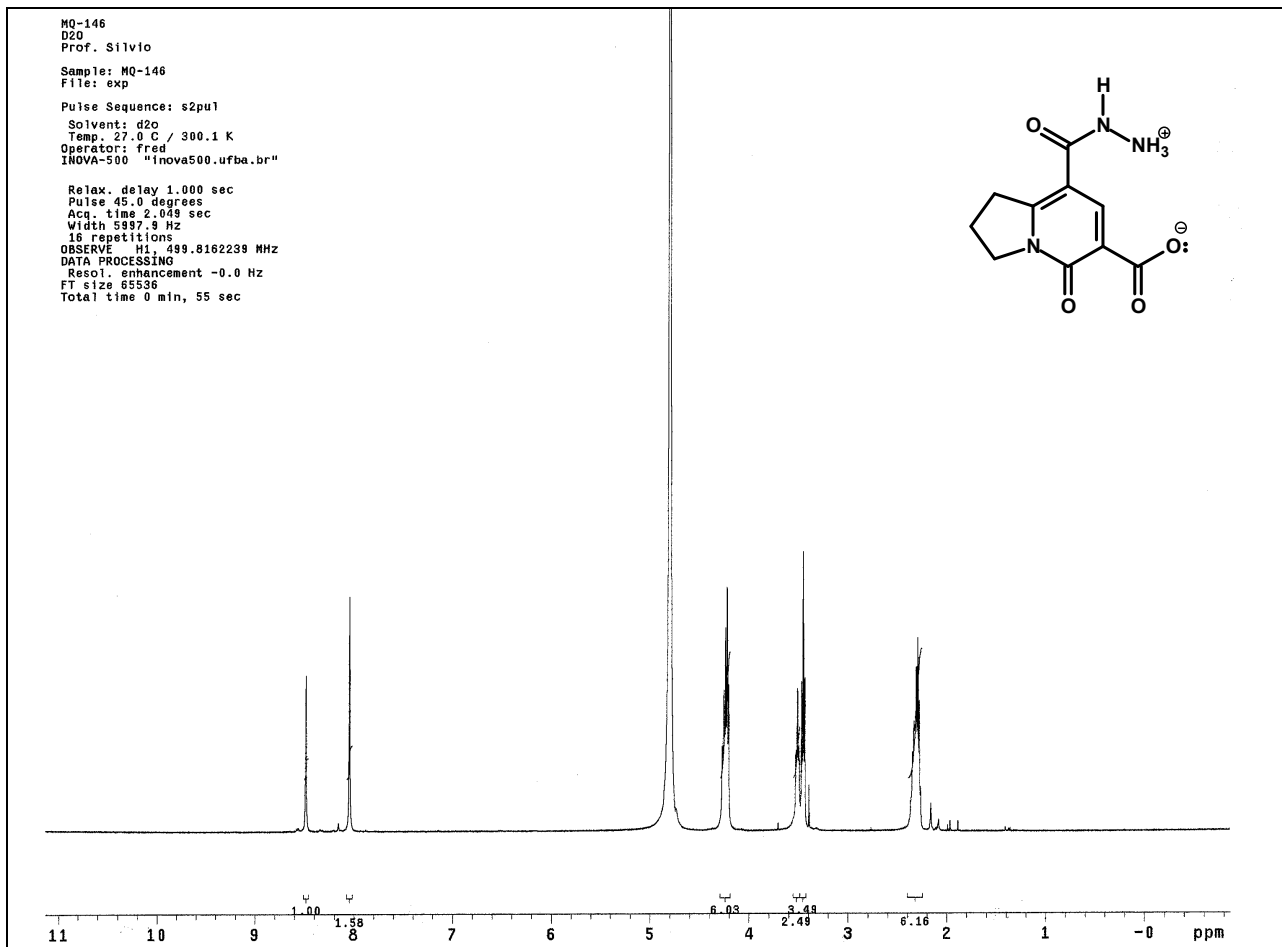
Espectro 159. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO- D_6) do composto **125**.



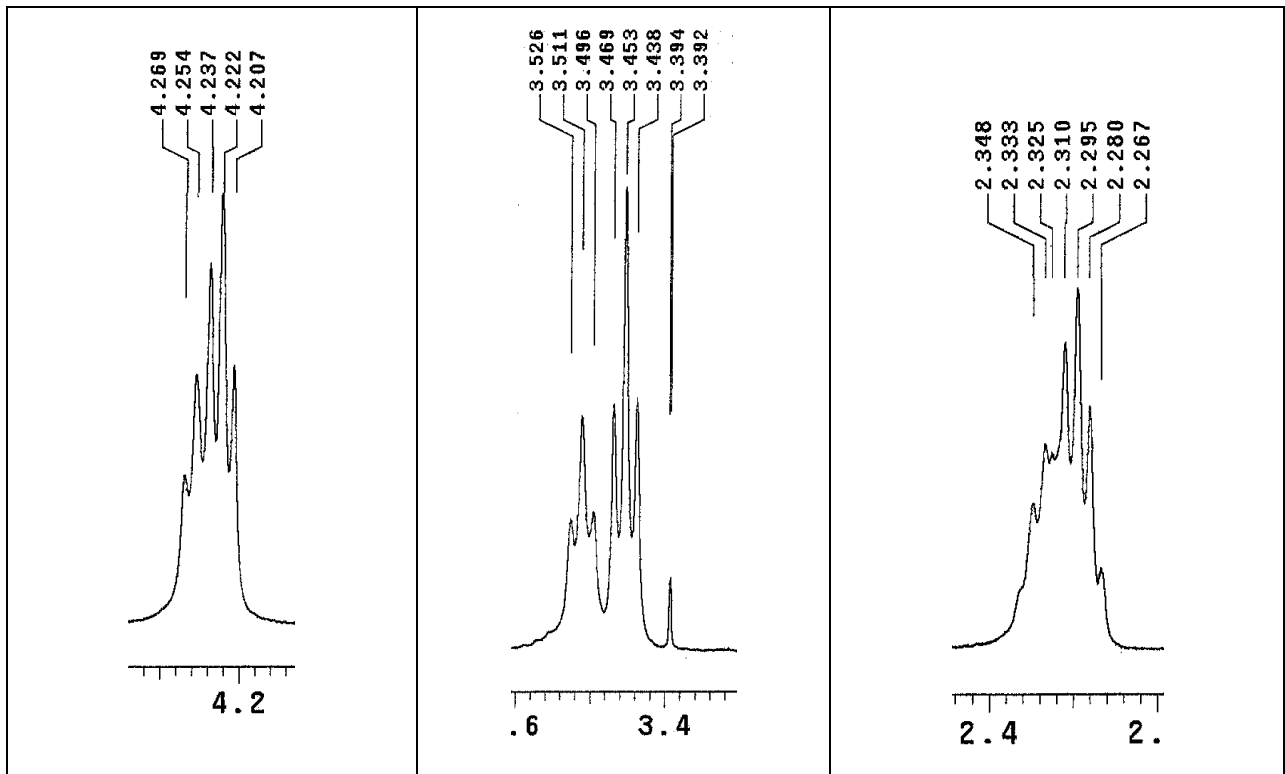
Espectro 160. Espectro de massa do composto **125**.



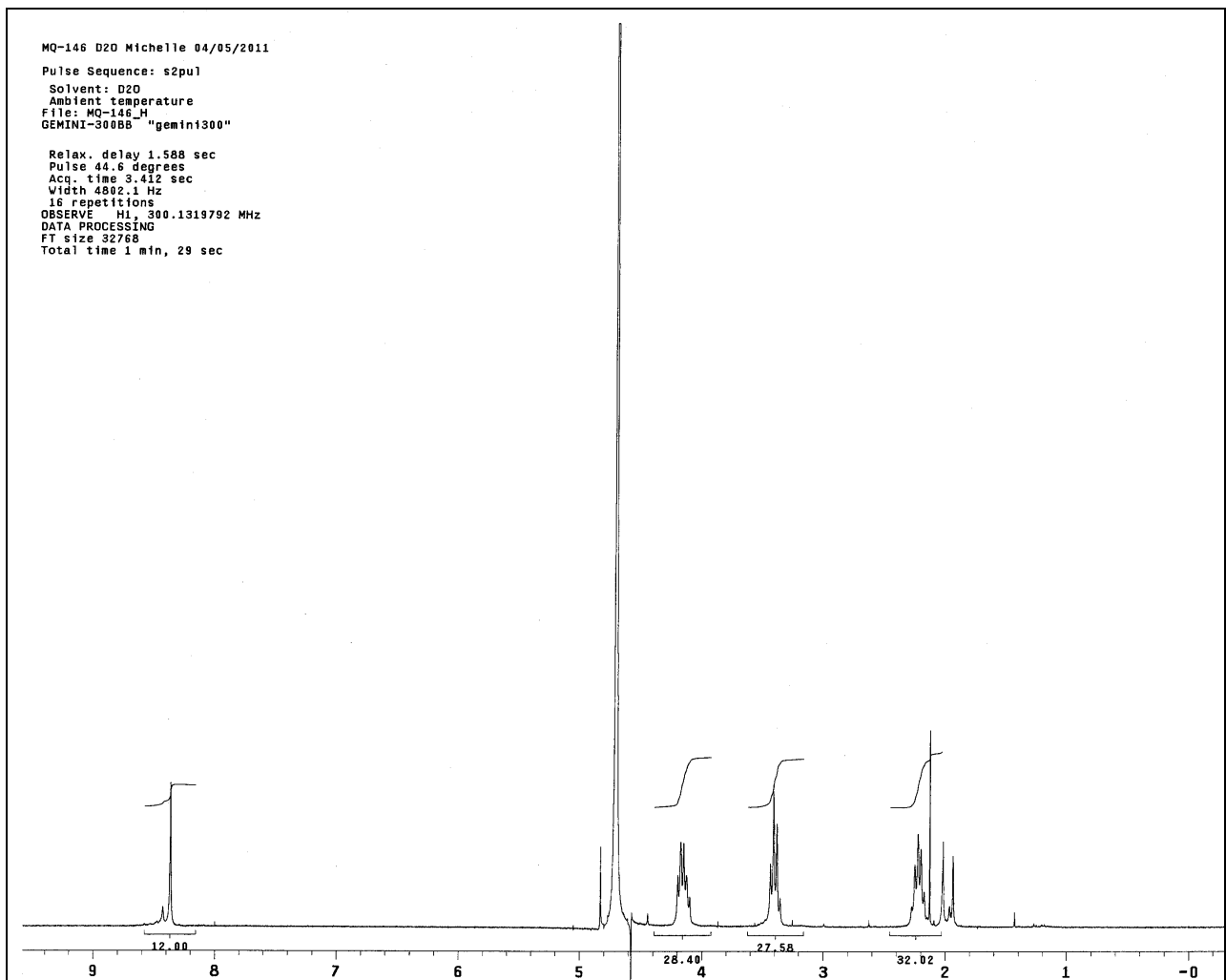
Espectro 161. Espectro na região do IV (KBr) do composto 128.



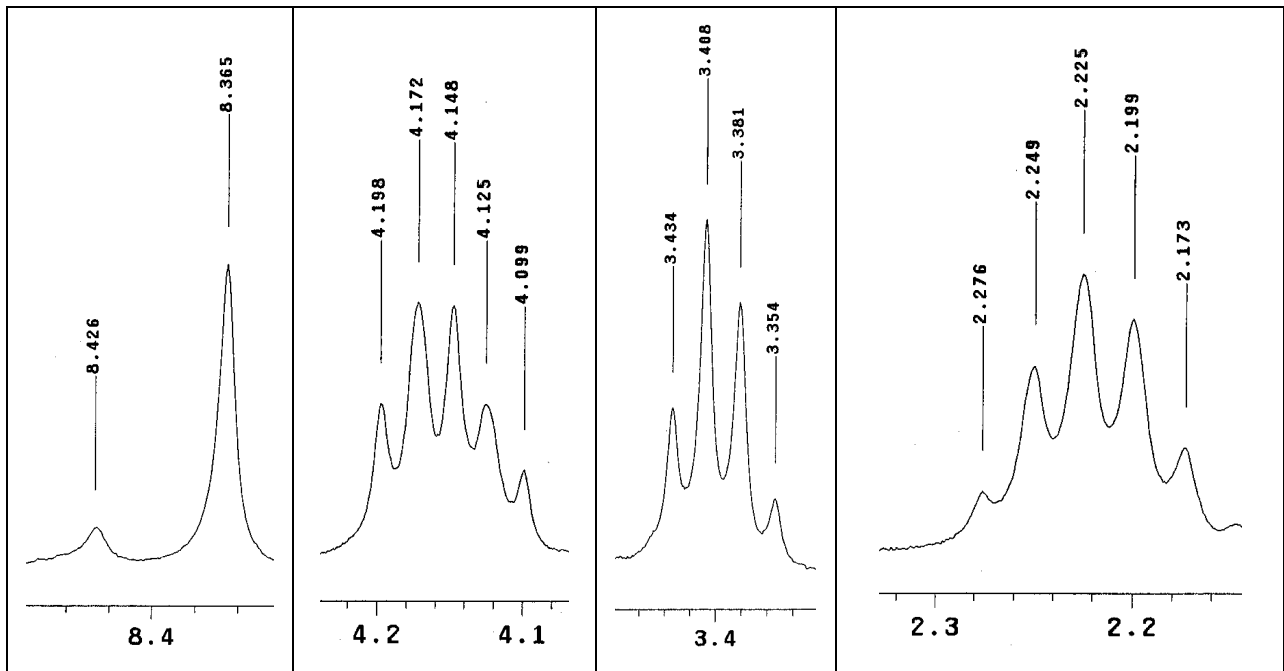
Espectro 162. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) do composto 128.



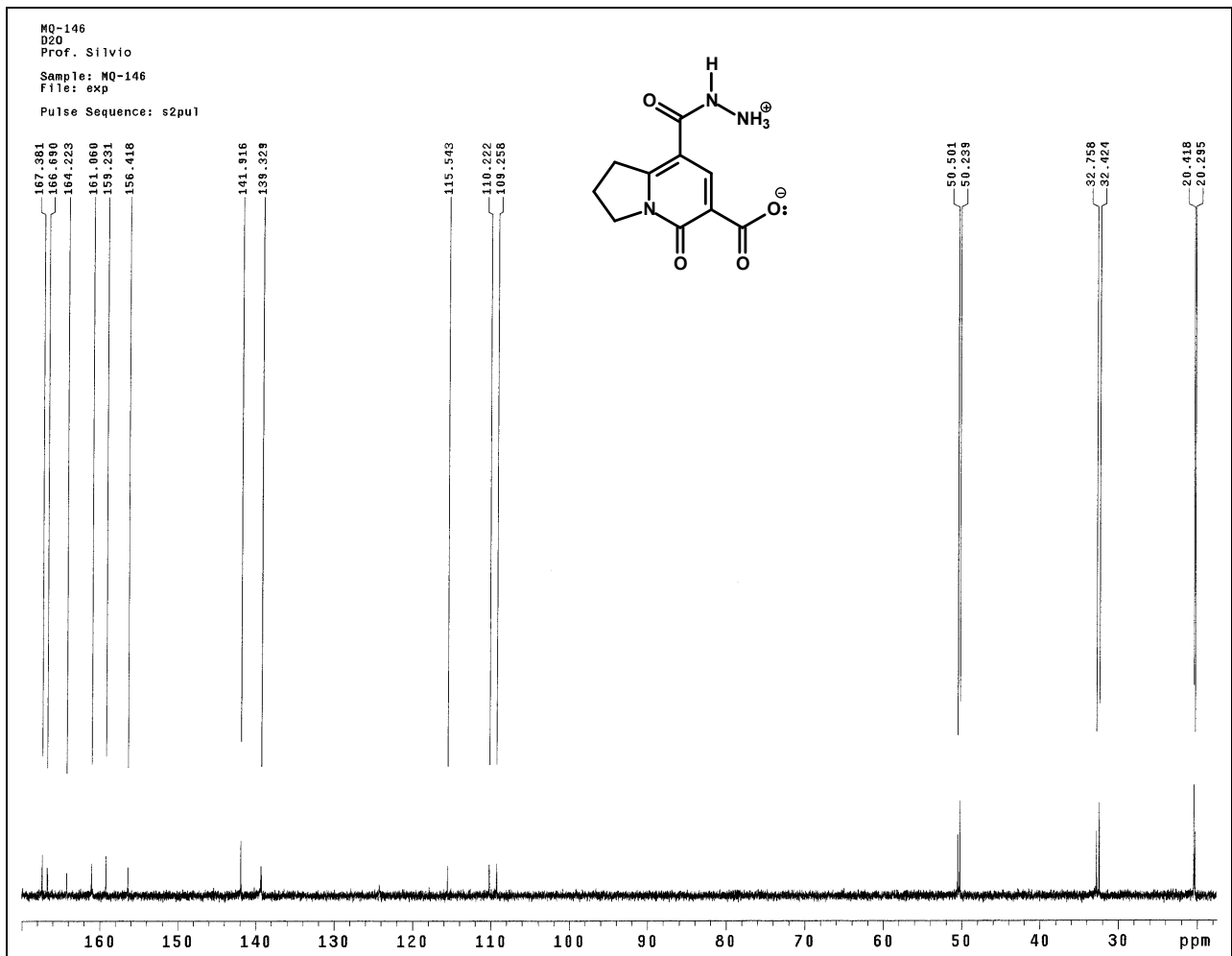
Espectro 163. Expansão no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) do composto **128**.



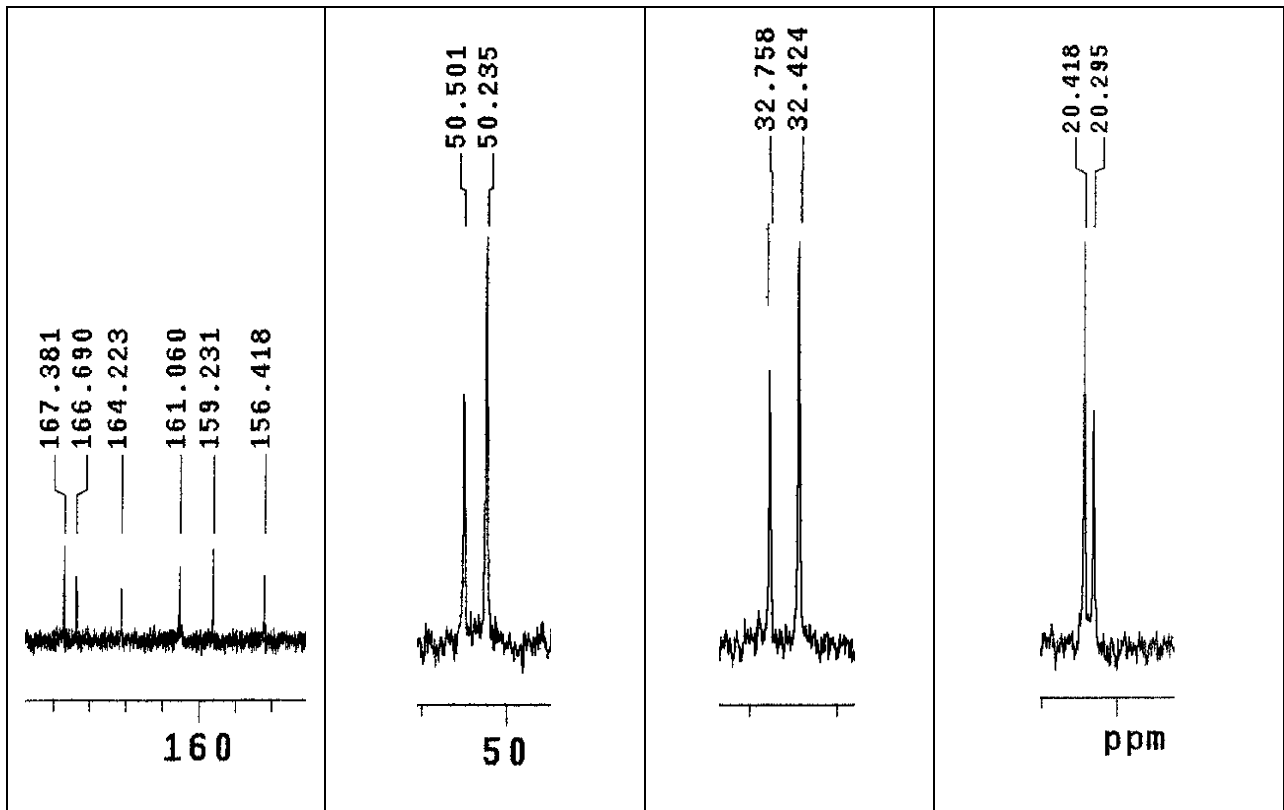
Espectro 164. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) do composto **128**.



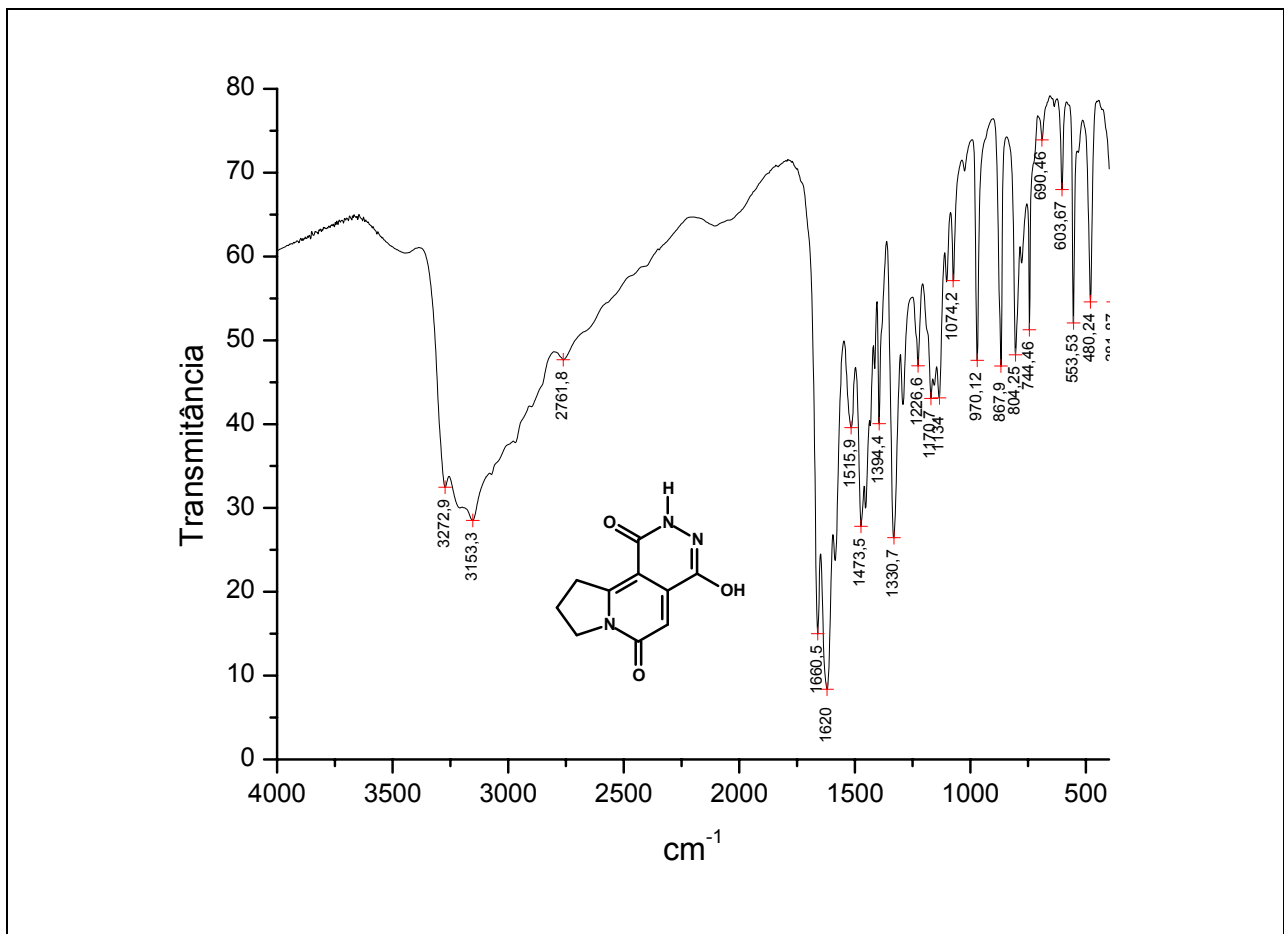
Espectro 165. Expansão no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) do composto **128**.



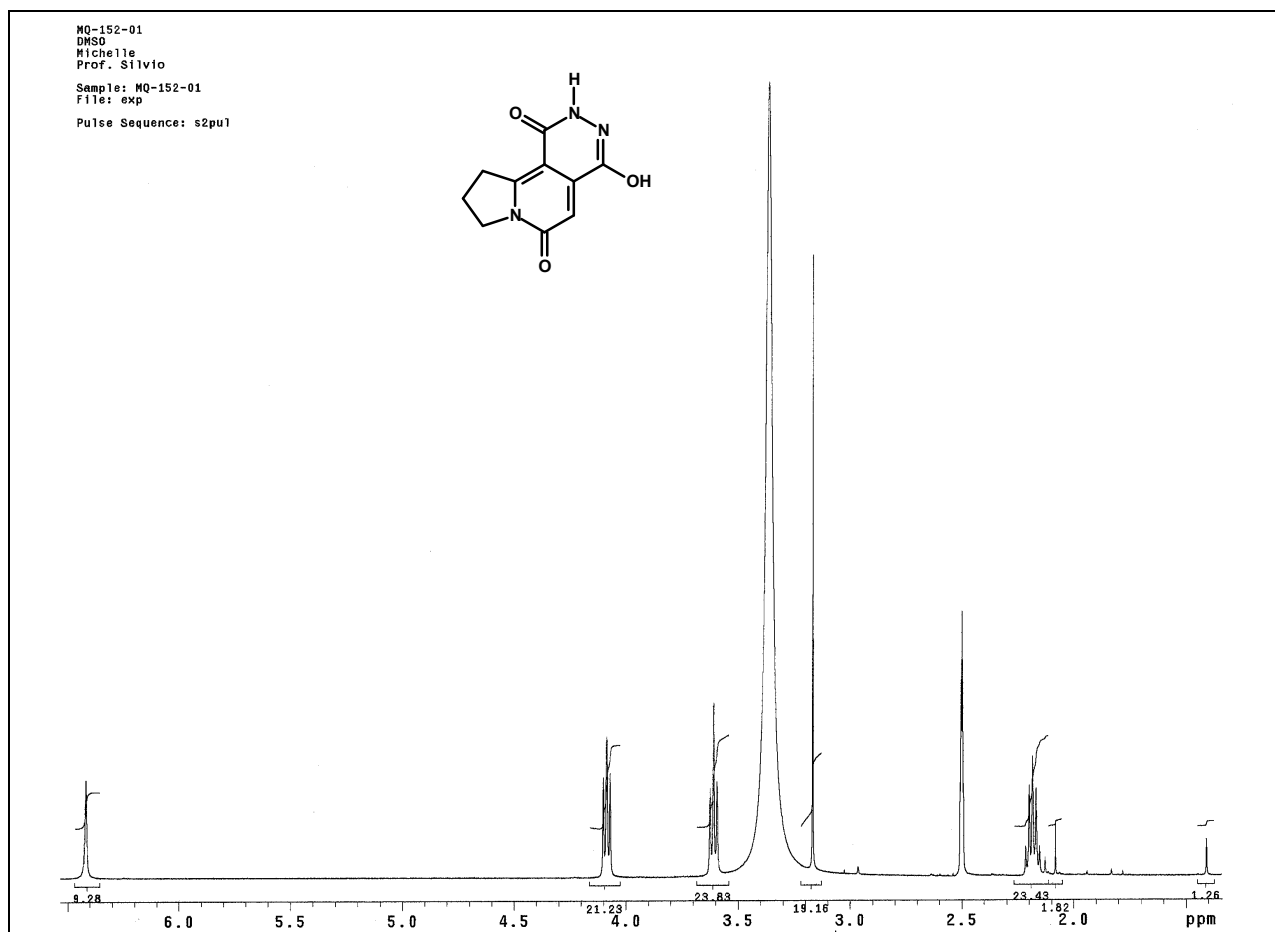
Espectro 166. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, D_2O) do composto **128**.



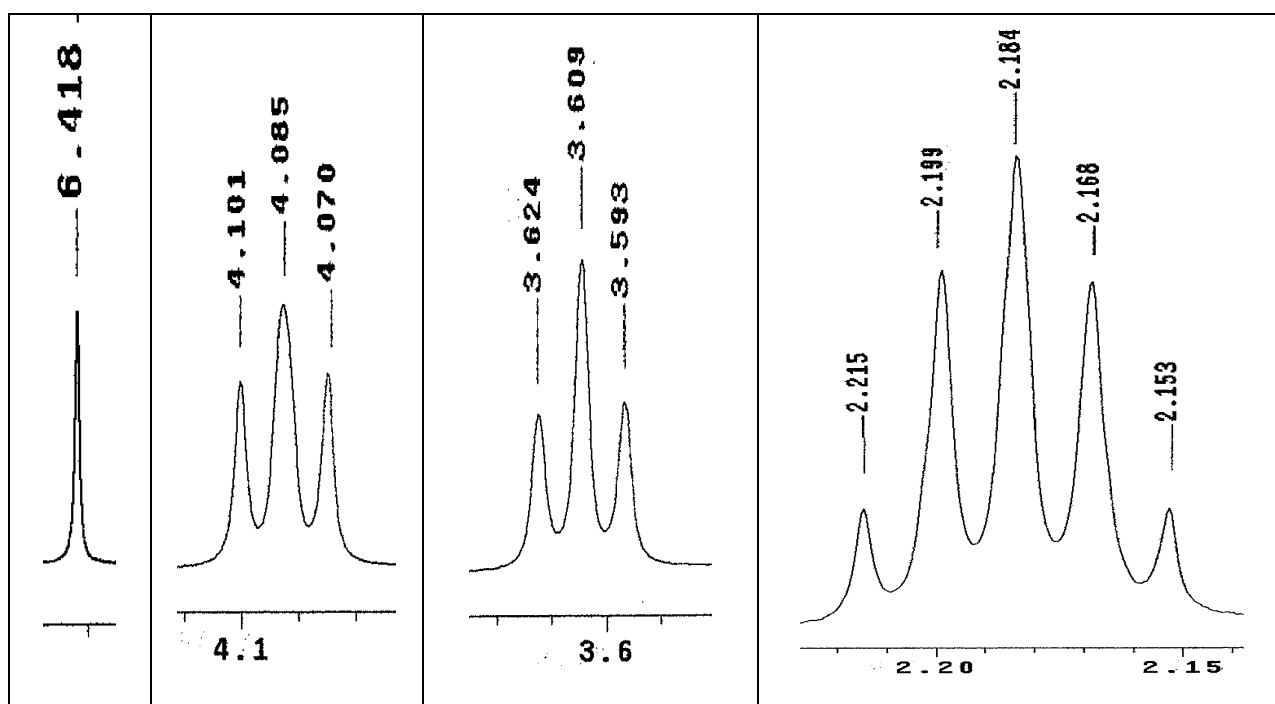
Espectro 167. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, D_2O) do composto 128.



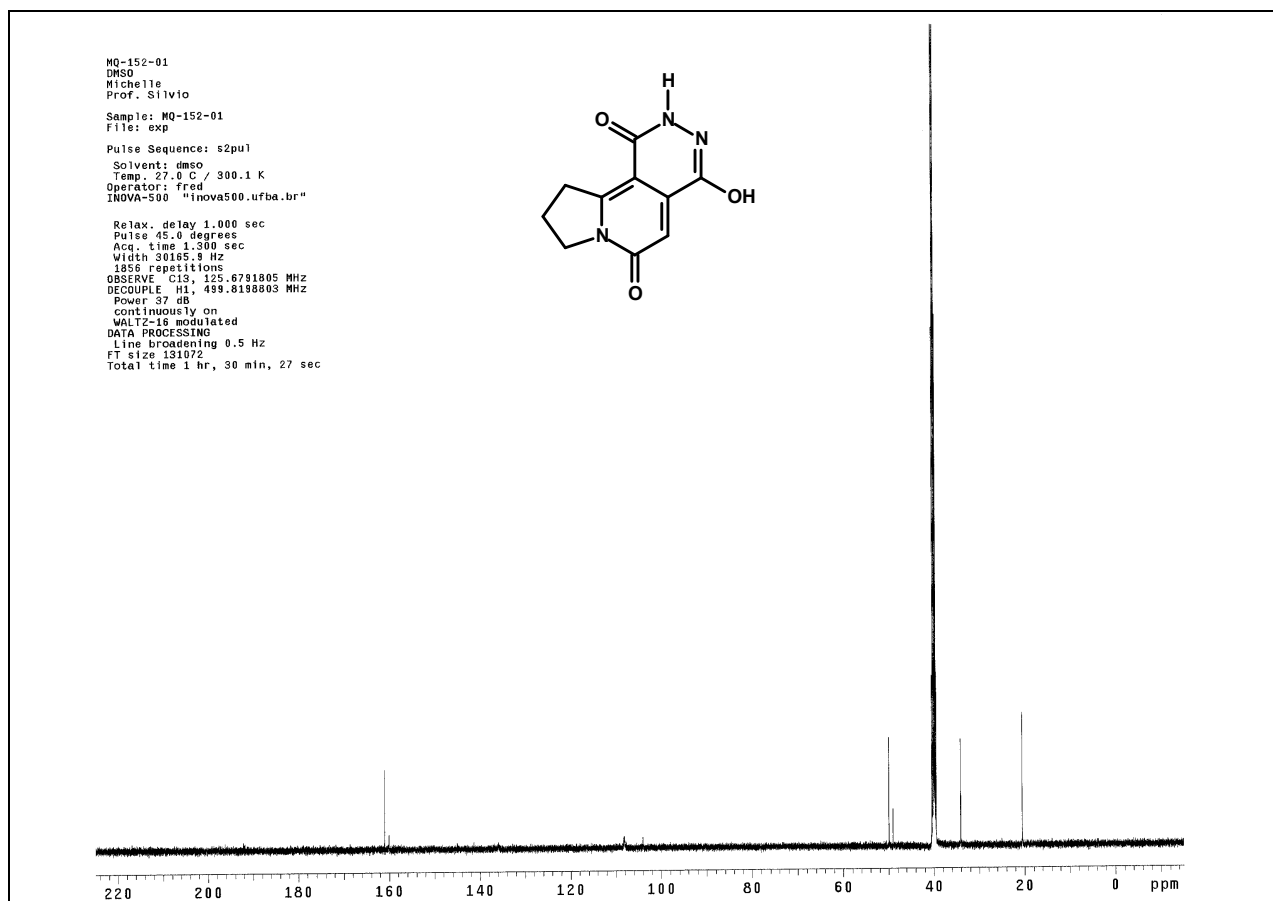
Espectro 168. Espectro na região do IV (KBr) do composto 130.



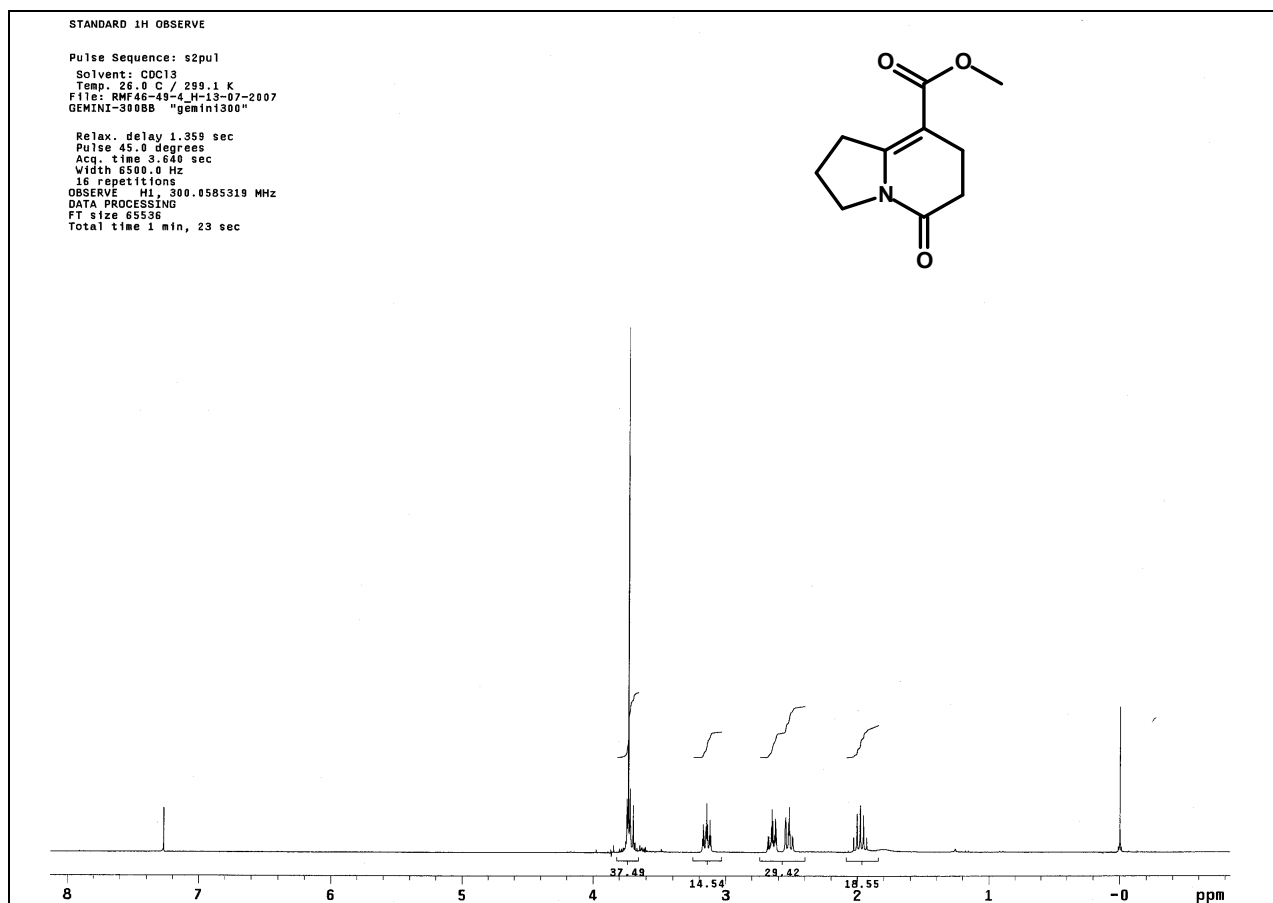
Espectro 169. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-D_6) do composto **130**.



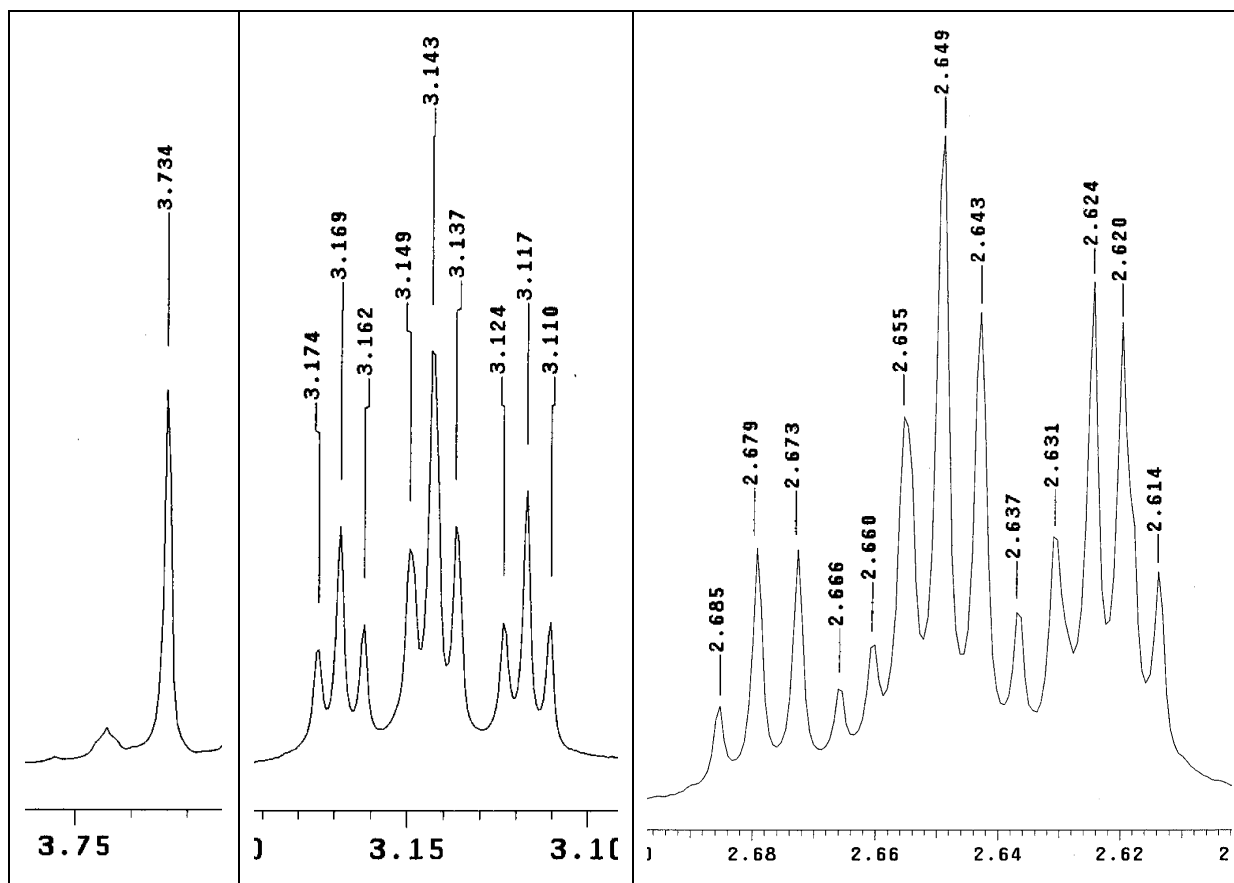
Espectro 170. Expansões no espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-D_6) do composto **130**.



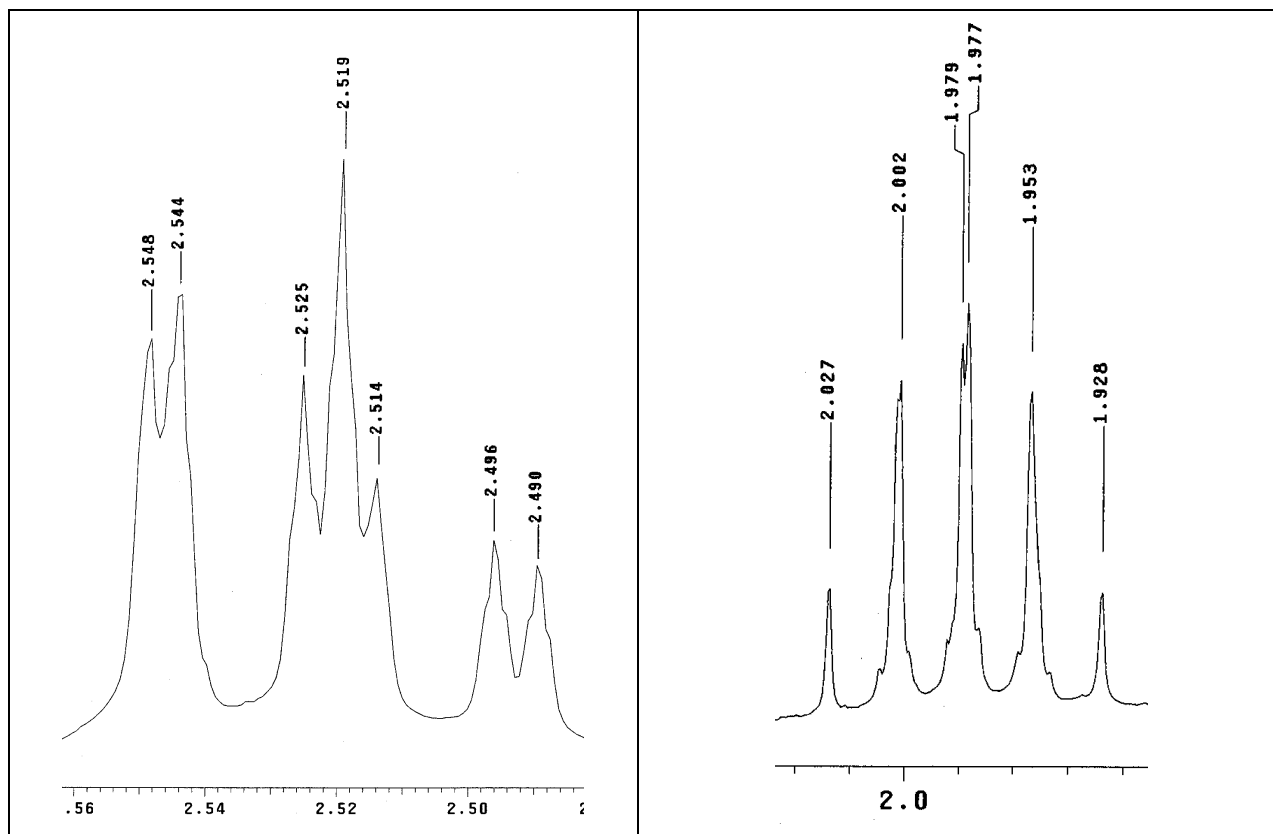
Spectro 171. Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, DMSO-D_6) do composto **130**.



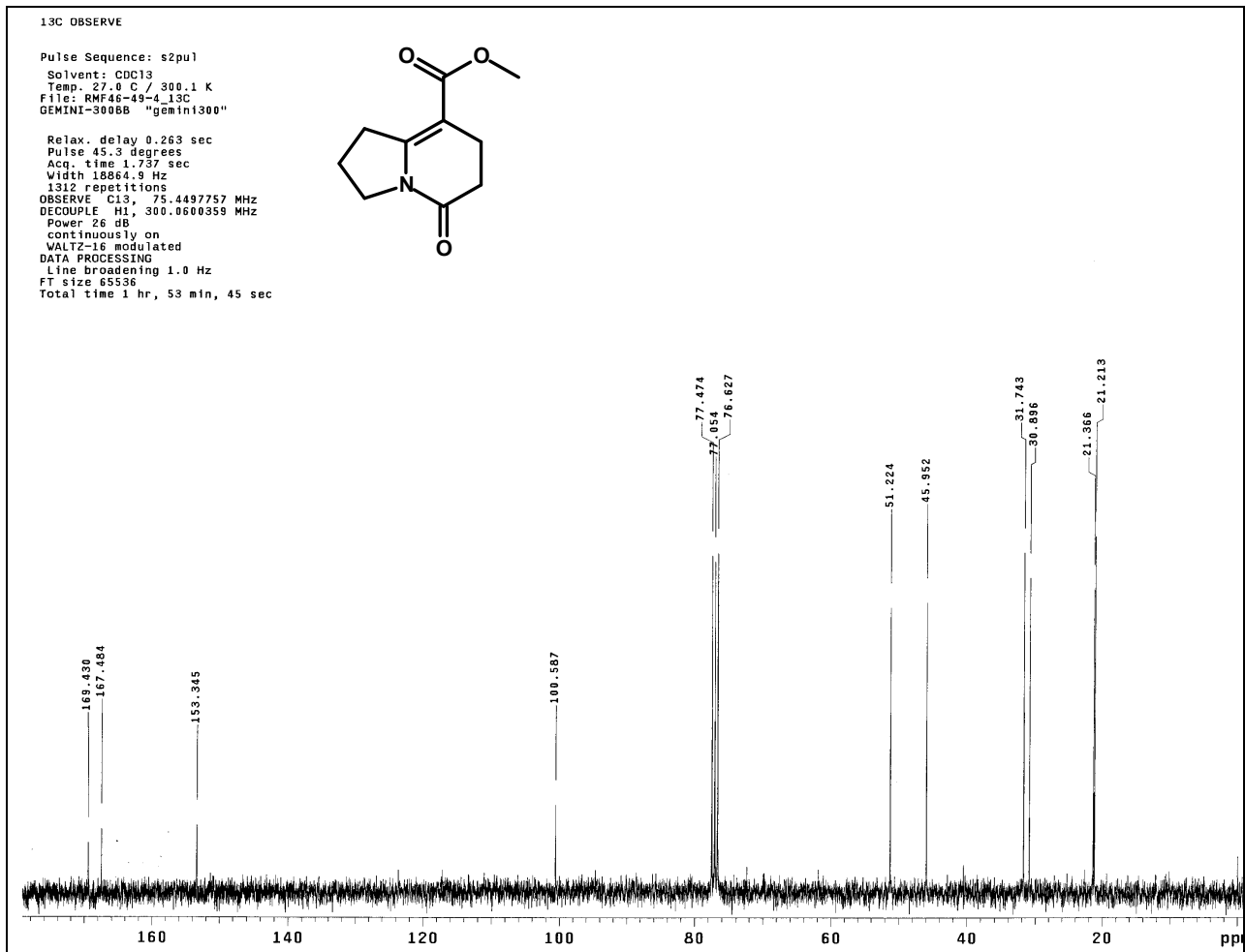
Spectro 172. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **137**.



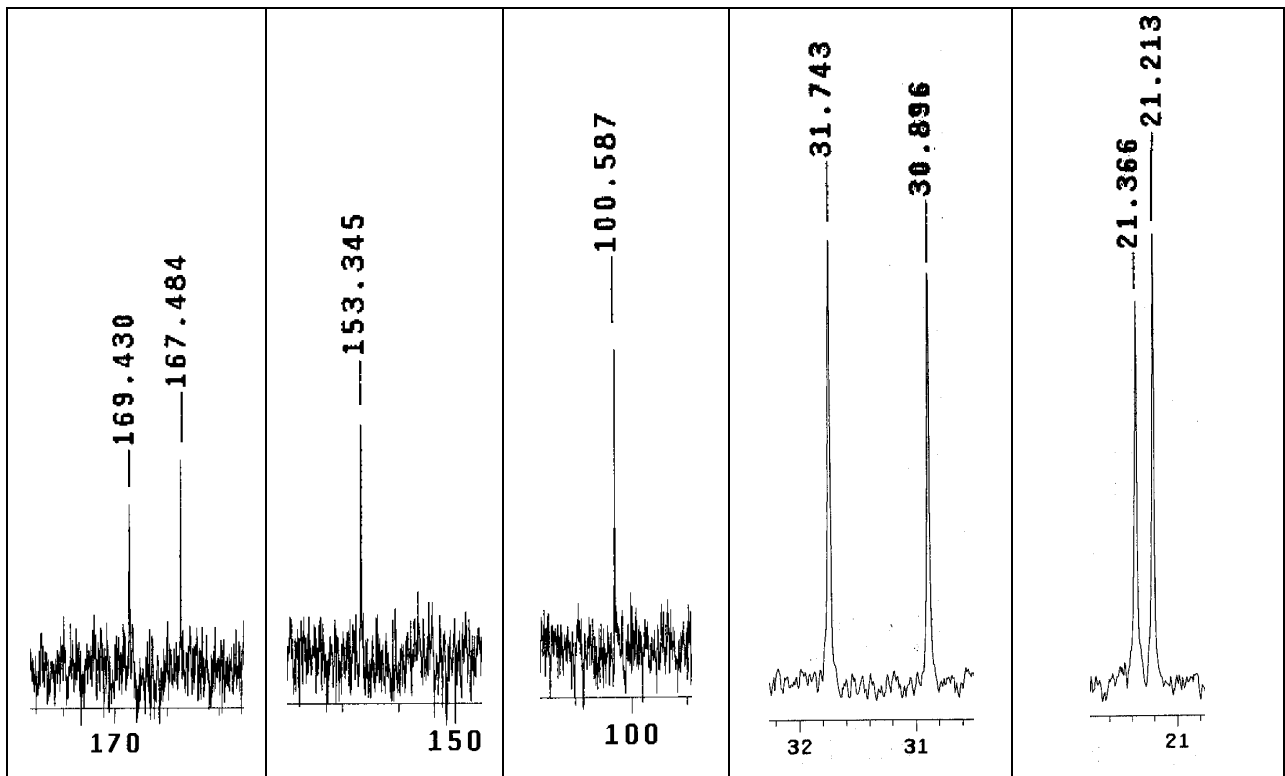
Espectro 173. Expansões 1 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **137**.



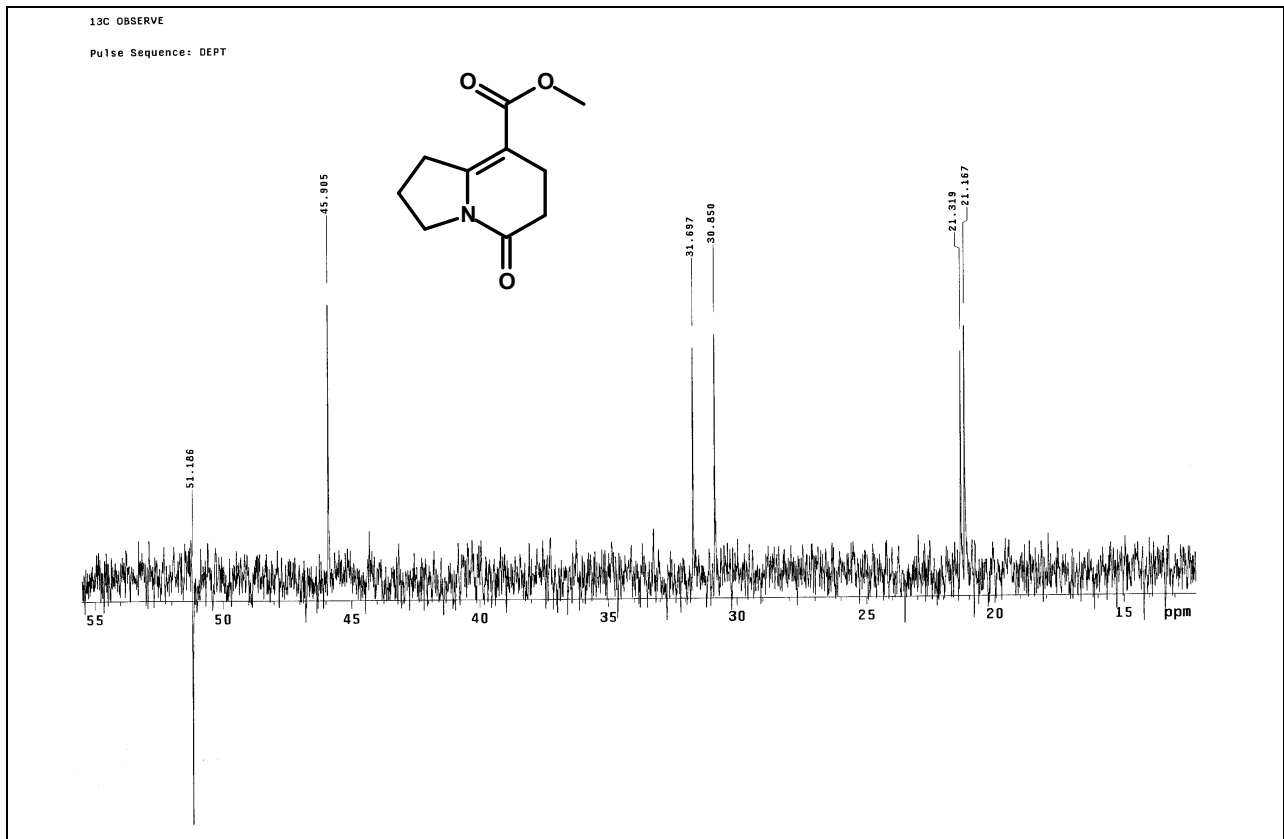
Espectro 174. Expansões 2 no espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **137**.



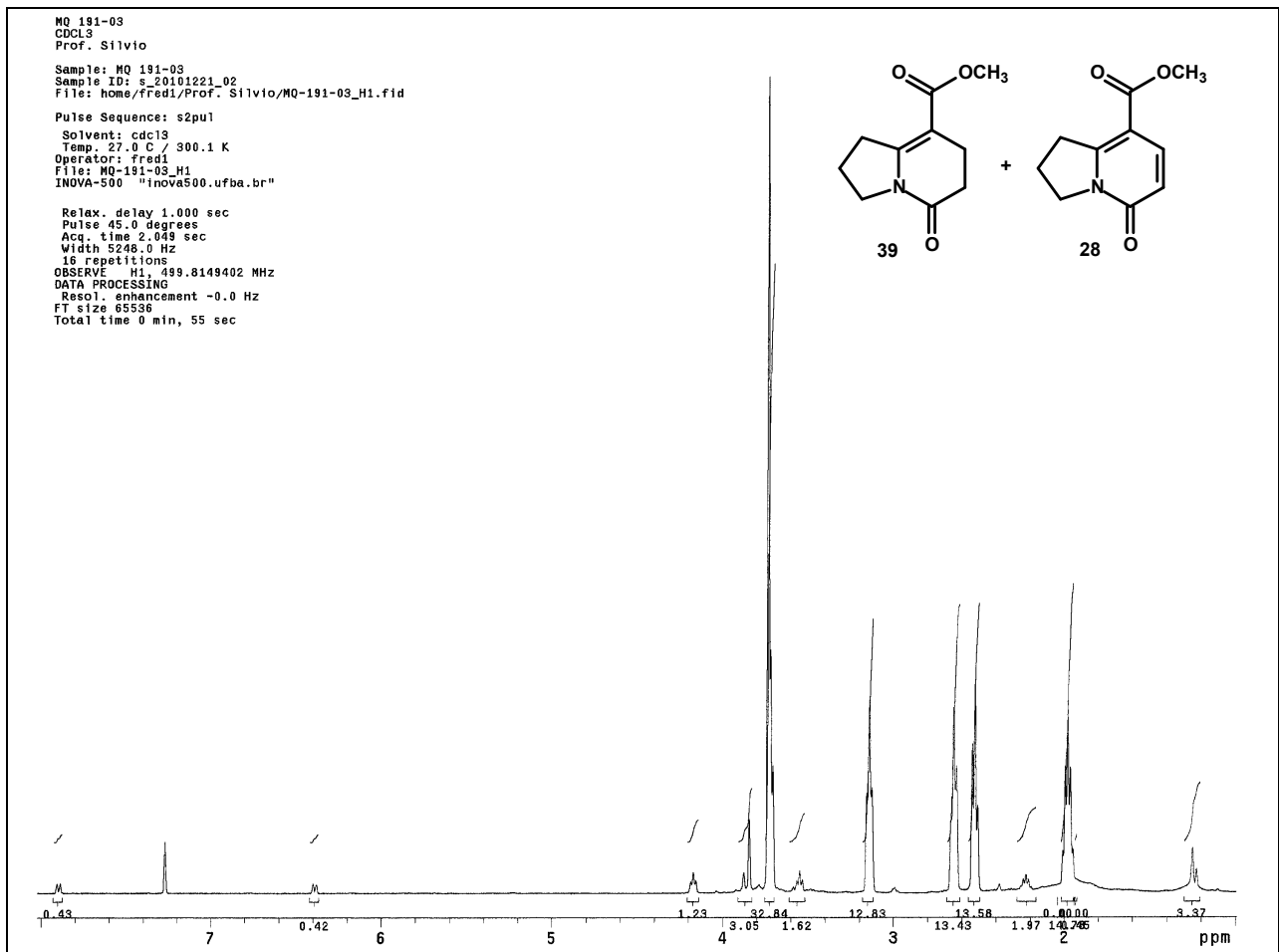
Espectro 175. Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **137**.



Espectro 176. Expansões no espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, CDCl_3) do composto **137**.



Espectro 177. DEPT 135 (300 MHz, CDCl₃) do composto **137**.



Espectro 178. Espectro de RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃) da mistura entre os compostos **137** e **112**.

Anexo 2. Dados cristalográficos

Tabela 18. Dados cristalinos e de refinamento para o composto **85c**.

Identification code	85c	
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₅ N O ₇	
Formula weight	321.28	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	monoclínico	
Space group	P21	
Unit cell dimensions	a = 9.9284(13) Å	α = 90°.
	b = 6.7509(9) Å	β = 92.929(3)°.
	c = 10.6662(16) Å	γ = 90°.
Volume	713.97(17) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.494 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.120 mm ⁻¹	
F(000)	336	
Crystal size	0.34 x 0.25 x 0.11 mm ³	
Theta range for data collection	1.91 to 33.84°.	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 13, -10 ≤ k ≤ 8, -16 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	10735	
Independent reflections	4100 [R(int) = 0.0276]	
Completeness to theta = 33.84°	79.1 %	
Max. and min. transmission	0.9869 and 0.9603	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4100 / 1 / 202	
Goodness-of-fit on F ²	1.038	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0421, wR2 = 0.1008	
R indices (all data)	R1 = 0.0582, wR2 = 0.1099	
Absolute structure parameter	-0.6(10)	
Largest diff. peak and hole	0.257 and -0.168 e.Å ⁻³	

Tabela 19. Comprimentos (Å) das ligações do composto **85c**.

Átomos	Comprimento	Átomos	Comprimento
C(11)-O(7)	1.205(3)	C(4)-C(3)	1.4127(18)
C(11)-O(8)	1.337(2)	C(4)-C(14)	1.4842(18)
C(11)-C(12)	1.492(3)	C(3)-H(3)	0.9300
N(1)-C(5)	1.3573(17)	C(8)-C(10)	1.521(3)
N(1)-C(1)	1.3910(16)	C(8)-C(7)	1.524(2)
N(1)-C(8)	1.4898(16)	C(8)-H(8)	0.9800
O(1)-C(1)	1.2390(16)	C(6)-C(7)	1.531(2)
O(2)-C(9)	1.323(2)	C(6)-H(6 ^a)	0.9700
O(2)-H(2)	0.8200	C(6)-H(6B)	0.9700
O(3)-C(9)	1.2054(18)	C(7)-H(7 ^a)	0.9700
O(4)-C(14)	1.3274(19)	C(7)-H(7B)	0.9700
O(4)-C(13)	1.441(2)	C(12)-H(12A)	0.9600
O(5)-C(14)	1.2013(19)	C(12)-H(12B)	0.9600
O(8)-C(10)	1.4347(18)	C(12)-H(12C)	0.9600
C(2)-C(3)	1.3640(18)	C(13)-H(13A)	0.9600
C(2)-C(1)	1.4382(17)	C(13)-H(13B)	0.9600
C(2)-C(9)	1.4942(19)	C(13)-H(13C)	0.9600
C(5)-C(4)	1.3757(18)	C(10)-H(10A)	0.9700
C(5)-C(6)	1.5004(18)	C(10)-H(10B)	0.9700

Tabela 20. Ângulos (°) das ligações do composto 85c.

Átomos	ângulos	Átomos	ângulos
O(7)-C(11)-O(8)	121.85(18)	O(3)-C(9)-O(2)	120.91(14)
O(7)-C(11)-C(12)	126.9(2)	O(3)-C(9)-C(2)	122.92(14)
O(8)-C(11)-C(12)	111.27(19)	O(2)-C(9)-C(2)	116.16(13)
C(5)-N(1)-C(1)	125.35(11)	C(5)-C(6)-C(7)	104.17(12)
C(5)-N(1)-C(8)	113.24(10)	C(5)-C(6)-H(6A)	110.9
C(1)-N(1)-C(8)	121.29(10)	C(7)-C(6)-H(6A)	110.9
C(9)-O(2)-H(2)	109.5	C(5)-C(6)-H(6B)	110.9
C(14)-O(4)-C(13)	117.64(15)	C(7)-C(6)-H(6B)	110.9
C(11)-O(8)-C(10)	115.77(15)	H(6A)-C(6)-H(6B)	108.9
C(3)-C(2)-C(1)	120.60(11)	C(8)-C(7)-C(6)	105.50(12)
C(3)-C(2)-C(9)	119.79(13)	C(8)-C(7)-H(7A)	110.6
C(1)-C(2)-C(9)	119.60(12)	C(6)-C(7)-H(7A)	110.6
N(1)-C(5)-C(4)	119.67(11)	C(8)-C(7)-H(7B)	110.6
N(1)-C(5)-C(6)	108.82(11)	C(6)-C(7)-H(7B)	110.6
C(4)-C(5)-C(6)	131.51(12)	H(7A)-C(7)-H(7B)	108.8
C(5)-C(4)-C(3)	117.92(11)	C(11)-C(12)-H(12A)	109.5
C(5)-C(4)-C(14)	121.28(12)	C(11)-C(12)-H(12B)	109.5
C(3)-C(4)-C(14)	120.80(12)	H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
O(1)-C(1)-N(1)	119.74(12)	C(11)-C(12)-H(12C)	109.5
O(1)-C(1)-C(2)	125.82(12)	H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
N(1)-C(1)-C(2)	114.44(11)	H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(2)-C(3)-C(4)	121.94(12)	O(4)-C(13)-H(13A)	109.5
C(2)-C(3)-H(3)	119.0	O(4)-C(13)-H(13B)	109.5
C(4)-C(3)-H(3)	119.0	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
N(1)-C(8)-C(10)	106.57(13)	O(4)-C(13)-H(13C)	109.5
N(1)-C(8)-C(7)	101.79(11)	H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
C(10)-C(8)-C(7)	115.43(15)	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
N(1)-C(8)-H(8)	110.9	O(8)-C(10)-C(8)	106.77(13)
C(10)-C(8)-H(8)	110.9	O(8)-C(10)-H(10A)	110.4
C(7)-C(8)-H(8)	110.9	C(8)-C(10)-H(10A)	110.4
O(5)-C(14)-O(4)	124.18(13)	O(8)-C(10)-H(10B)	110.4
O(5)-C(14)-C(4)	125.20(14)	C(8)-C(10)-H(10B)	110.4
O(4)-C(14)-C(4)	110.62(12)	H(10A)-C(10)-H(10B)	108.6

Tabela 21. Dados cristalinos e de refinamento para o composto 122.

Identification code	mq109	
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₀ Br N O ₃	
Formula weight	272.10	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 7.7860(8) Å	α = 108.163(5)°.
	b = 8.0690(7) Å	β = 92.982(5)°.
	c = 9.0000(8) Å	γ = 107.993(5)°.
Volume	504.05(8) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.793 Mg/m ³	
Absorption coefficient	4.062 mm ⁻¹	
F(000)	272	
Crystal size	0.11 x 0.10 x 0.07 mm ³	
Theta range for data collection	2.41 to 27.58°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 8, -11 ≤ l ≤ 11	
Reflections collected	4177	
Independent reflections	2221 [R(int) = 0.0547]	
Completeness to theta = 27.58°	95.6 %	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.7641 and 0.6635	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2221 / 0 / 138	
Goodness-of-fit on F ²	1.193	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0573, wR2 = 0.1328	
R indices (all data)	R1 = 0.0998, wR2 = 0.1759	
Extinction coefficient	0.130(17)	
Largest diff. peak and hole	0.779 and -0.740 e.Å ⁻³	

Tabela 22. Comprimentos (Å) das ligações do composto **122**.

Átomos	Comprimento	Átomos	Comprimento
Br(1)-C(1)	1.885(5)	O(3)-C(10)	1.433(6)
O(2)-C(9)	1.197(6)	N(1)-C(4)	1.374(7)
O(3)-C(9)	1.331(6)	N(1)-C(8)	1.391(7)
N(1)-C(7)	1.487(7)	C(8)-O(1)	1.225(6)
C(8)-C(1)	1.450(8)	C(5)-C(4)	1.494(7)
C(5)-C(6)	1.515(9)	C(5)-H(5B)	0.9700
C(5)-H(5A)	0.9700	C(6)-C(7)	1.517(9)
C(6)-H(6A)	0.9700	C(2)-C(1)	1.357(8)
C(6)-H(6B)	0.9700	C(2)-C(3)	1.427(7)
C(2)-H(2)	0.9300	C(9)-C(3)	1.475(7)
C(4)-C(3)	1.381(7)	C(7)-H(7A)	0.9700
C(7)-H(7B)	0.9700	C(10)-H(10B)	0.9600
C(10)-H(10A)	0.9600	C(10)-H(10C)	0.9600

Tabela 23. Ângulos (°) das ligações do composto 122.

Átomos	ângulos	Átomos	ângulos
C(9)-O(3)-C(10)	116.1(5)	C(4)-N(1)-C(8)	126.9(5)
C(4)-N(1)-C(7)	113.0(4)	C(8)-N(1)-C(7)	120.1(4)
O(1)-C(8)-N(1)	121.1(5)	O(1)-C(8)-C(1)	126.7(5)
N(1)-C(8)-C(1)	112.2(4)	C(4)-C(5)-C(6)	105.1(4)
C(4)-C(5)-H(5A)	110.7	C(6)-C(5)-H(5A)	110.7
C(4)-C(5)-H(5B)	110.7	C(6)-C(5)-H(5B)	110.7
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.8	C(5)-C(6)-C(7)	108.0(5)
C(5)-C(6)-H(6A)	110.1	C(7)-C(6)-H(6A)	110.1
C(5)-C(6)-H(6B)	110.1	C(7)-C(6)-H(6B)	110.1
H(6A)-C(6)-H(6B)	108.4	C(1)-C(2)-C(3)	120.7(5)
C(1)-C(2)-H(2)	119.7	C(3)-C(2)-H(2)	119.7
O(2)-C(9)-O(3)	122.4(5)	O(2)-C(9)-C(3)	123.3(5)
O(3)-C(9)-C(3)	114.3(5)	C(2)-C(1)-C(8)	123.0(5)
C(2)-C(1)-Br(1)	121.4(4)	C(8)-C(1)-Br(1)	115.6(4)
N(1)-C(4)-C(3)	118.8(5)	N(1)-C(4)-C(5)	109.5(4)
C(3)-C(4)-C(5)	131.7(5)	N(1)-C(7)-C(6)	103.5(4)
N(1)-C(7)-H(7A)	111.1	N(1)-C(7)-H(7B)	111.1
C(6)-C(7)-H(7A)	111.1	C(6)-C(7)-H(7B)	111.1
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.0	C(4)-C(3)-C(2)	118.4(5)
C(4)-C(3)-C(9)	124.7(5)	C(2)-C(3)-C(9)	117.0(4)
O(3)-C(10)-H(10A)	109.5	O(3)-C(10)-H(10B)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5	O(3)-C(10)-H(10C)	109.5
H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5	H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5

Michelle Pereira Quintino
Curriculum Vitae

Dados Pessoais

Nome Michelle Pereira Quintino
Nome em citações bibliográficas QUINTINO, M. P.
Sexo feminino

Filiação Jair Quintino Moreira e Doraci Maria Pereira Quintino
Nascimento 15/12/1979 - Itajubá/MG - Brasil
Carteira de Identidade 3975205 SPTC-GO - GO - 14/09/2006
CPF 93072562172

Endereço residencial Rua T-65, nº1077, Ap. 304, Bloco-A,
Setor Bueno - Goiania
74230-120, GO - Brasil
Telefone: 062 82438932

Endereço profissional

-
- Brasil

Endereço eletrônico

e-mail para contato : quintino.michelle@gmail.com
e-mail alternativo : michellepquintino@yahoo.com.br

Formação Acadêmica/Titulação

2007 - 2011 Doutorado em Química.
Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Brasil
Título: REATIVIDADE DE HETEROCICLOS NITROGENADOS OBTIDOS VIA AZA-ANELAÇÃO FORMALI [3+3] DE ENAMINONAS, Ano de obtenção: 2011
Orientador: Silvio do Desterro Cunha
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Palavras-chave: aza-anelação, enamionas, 2-piridonas
Áreas do conhecimento : Química
Setores de atividade : Educação

2005 - 2007 Mestrado em Química.
Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiania, Brasil
Título: Síntese, caracterização e estudo da reatividade de complexos de cobre(II) com N-benzoil-guanidinas, Ano de obtenção: 2007
Orientador: Aparecido Ribeiro de Soiza
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

1998 - 2001 Graduação em Química.
Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiania, Brasil

Atuação profissional

1. **Braspelco Indústria e Comércio de Couros Ltda - BPLC**

Vínculo institucional

2002 - 2004 Vínculo: Colaborador , Enquadramento funcional: Produção , Carga horária: 44, Regime: Dedicção Exclusiva

2. Colégio Mérito - CM

Vínculo institucional

2002 - 2002 Vínculo: Colaborador , Enquadramento funcional: Educação , Carga horária: 40, Regime: Integral

3. Colégio de Aplicação Alfredo Nasser - EDAN

Vínculo institucional

2001 - 2001 Vínculo: Colaborador , Enquadramento funcional: Educação , Carga horária: 40, Regime: Dedicção Exclusiva

Idiomas

Inglês Compreende Bem , Fala Razoavelmente, Escreve Razoavelmente, Lê Bem

Espanhol Compreende Razoavelmente , Fala Pouco, Escreve Pouco, Lê Bem

Produção em C, T& A

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1. QUINTINO, M. P., SOUSA, A. R., CUNHA, S., SABINO, J. R. catena-Poly[[[1-benzoyl-2-(2-hydroxyethyl)-3-(2-pyridyl)-guanidine]chloridocopper(II)] chloride 0.61-hydrate]. Acta Crystallographica. Section C, Crystal Structure Communications. , v.64, p.m94 - m96, 2008.

Referências adicionais : Inglês. Meio de divulgação: Vários

Apresentação de Trabalho

1. QUINTINO, M. P., CUNHA, S., SABINO, J. R., ROCHA, Z. N.

Estudo químico, eletroquímico e computacional da reatividade de indolizidinonas em reações de redução, 2011. (Congresso, Apresentação de Trabalho)

Palavras-chave: Indolizidinonas, reações de redução, Eletroquímica

Áreas do conhecimento : Química

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso; Local: Santa Catarina; Cidade: Florianópolis; Evento: 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Química

2. QUINTINO, M. P., CUNHA, S., SABINO, J. R.

Modificações estruturais em biclos 2-piridonas, 2010. (Congresso, Apresentação de Trabalho)

Palavras-chave: 2-piridonas, Modificações estruturais

Áreas do conhecimento : Química

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso; Local: São Paulo; Cidade: Águas de Lindóia; Evento: 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Química

3. QUINTINO, M. P., CUNHA, S.

Síntese Prática e Eficiente do Derivado do Ácido Rubazóico 4,4'-MetilidenoIbis(1-fenil-3-metil-5-pirazolona), 2010. (Congresso, Apresentação de Trabalho)

Palavras-chave: Ácido Rubazóico

Áreas do conhecimento : Química

Referências adicionais : Brasil/Português; Local: Alagoas; Cidade: Maceió; Evento: III Workshop Norte, Nordeste e centro-oeste de Síntese Orgânica; Inst.promotora/financiadora: Universidade Federal de Alagoas

4. QUINTINO, M. P., CUNHA, S.

Estudo Comparativo da Síntese de 2-piridonas via Aza-anelação de Enaminonas com os Derivados Etoxi e Metoximetilênico do Ácido de Meldrum, 2009. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

Áreas do conhecimento : Química

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso; Local: Pernambuco; Cidade: Recife; Evento: II Workshop de Síntese Orgânica do Norte-Nordeste; Inst.promotora/financiadora: Universidade Federal Rural de Pernambuco

5. QUINTINO, M. P., CUNHA, S., SABINO, J. R., SOUZA, A. R.

Crystal and Molecular Structure of a Guanidine Derivative and the Copper(II) Complex, 2008. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

Áreas do conhecimento : Física,Química

Referências adicionais : Brasil/Inglês. Meio de divulgação: Impresso; Local: São Paulo; Cidade: Águas de Lindóia; Evento: XXXI Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Física

6. QUINTINO, M. P., CUNHA, S., SABINO, J. R., SOUZA, A. R., BRITO, C. C. B., FERREIRA, R. M. M.
Síntese e Estudo estrutural de 1,3,5-triazinas via Cicloadição de Carbodiimidas Geradas "in situ" a partir de Tiouréias, 2008. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

Áreas do conhecimento : Química

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso; Local: São Paulo; Cidade: Águas de Lindóia; Evento: 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Química

7. QUINTINO, M. P., CUNHA, S., SABINO, J. R., SOUZA, A. R.

The X-rays Crystal Structure of Chloro[N-benzoyl-N'(2-hidroxyethyl)-N''(2-pyridinyl)guanidine] copper(II) Chloride Monohydrate, 2007. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

Áreas do conhecimento : Física,Química

Referências adicionais : Brasil/Inglês. Meio de divulgação: Impresso; Local: Minas Gerais; Cidade: São Lourenço; Evento: XXX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Física

8. QUINTINO, M. P., SABINO, J. R., SOUZA, A. R., CUNHA, S., PADILHA JR., J.

The X-rays Crystal Structure of Dichloro[N-benzoyl-N'(4-methylphenyl)-N''(2-pyridinyl)guanidine] copper(II): A Comparative Study, 2007. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

Áreas do conhecimento : Física,Química

Referências adicionais : Brasil/Inglês. Meio de divulgação: Impresso; Local: Minas Gerais; Cidade: São Lourenço; Evento: XXX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Física

9. QUINTINO, M. P., SOUZA, A. R., CUNHA, S., VENCATO, I., SABINO, J. R., LARIUCCI, C.

Guanidines Reactivity in the Synthesis of Copper(II) complexes, 2006. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso; Local: XXIX Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada; Cidade: São Lourenço - MG; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Física

10. QUINTINO, M. P., SOUSA, A. R., CUNHA, S., SABINO, J. R., VENCATO, I., LARIUCCI, C.

Reatividade de Guanidinas na Síntese de Complexos de Cobre(II), 2006. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso; Local: 29ª Reunião Anual da sociedade Brasileira de Química; Cidade: Águas de Lindóia - SP; Inst.promotora/financiadora: Sociedade Brasileira de Química

11. QUINTINO, M. P., SOUZA, A. R., CUNHA, S., SABINO, J. R., VENCATO, I., LARIUCCI, C.

Síntese e estrutura de Raios-X de um complexo polimérico de cobre(II) com a guanidina 2-[2-hidroxietilamina(fenilcarbonilimina)metilamina]piridina (bpeg), 2006. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

Áreas do conhecimento : Química

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso; Cidade: Salvador; Evento: XLVI CONGRESSO BRASILEIRO DE QUÍMICA; Inst.promotora/financiadora: Associação Brasileira de Química

12. QUINTINO, M. P., SOUSA, A. R., CUNHA, S.

Estudo da Reatividade de Guanidinas com Metais de Transição: Síntese e Caracterização, 2005. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

Referências adicionais : Estados Unidos/Português. Meio de divulgação: Impresso; Local: II Congresso de Pesquisa, Ensino e Extensão da UFG; Cidade: Goiânia - GO; Inst.promotora/financiadora: Universidade Federal de Goiás

13. QUINTINO, M. P., SOUSA, A. R.

Síntese e caracterização de um Complexo de Cromio(III) com Ácido Nicotínico (Niacin), 2000. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso; Local: XL Congresso Brasileiro de Química; Cidade: Recife - PE; Inst.promotora/financiadora: Associação Brasileira de Química

Eventos
Participação em eventos

1. **34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2011. (Congresso)
2. Apresentação Oral no(a) **III Workshop Norte, Nordeste e centro-oeste de Síntese Orgânica**, 2010. (Outra) Síntese Prática e Eficiente do Derivado do Ácido Rubazóico 4,4'-MetilidenoIbis(1-fenil-3-metil-5-pirazolona).
3. **33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2010. (Congresso)
4. **II Workshop de Síntese Orgânica do Norte-Nordeste**, 2009. (Congresso)
5. **31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2008. (Congresso)
6. **29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2006. (Congresso)
7. **XLVI Congresso Brasileiro de Química CBQ**, 2006. (Congresso)
8. **II Congresso de Pesquisa, Ensino e Extensão da UFG**, 2005. (Congresso)
9. **XL Congresso Brasileiro de Química**, 2000. (Congresso)
10. **XXXIX Congresso Brasileiro de Química**, 1999. (Congresso)

Totais de produção
Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódico.....	1
Apresentações de Trabalhos (Congresso).....	13

Eventos

Participações em eventos (congresso).....	9
Participações em eventos (outra).....	1