



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

---



**ESTUDO DA REATIVIDADE DA 3,4-DIBROMOFURAN-  
2(5H)-ONA COMO ELETRÓFILO NA SÍNTESE DE  
HETEROCICLOS FUNCIONALIZADOS**

**Dissertação de Mestrado**

**Caio Costa Oliveira**

**Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha**

Salvador, junho de 2010



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA**



**GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E  
BIOATIVIDADE MOLECULAR**

**ESTUDO DA REATIVIDADE DA 3,4-DIBROMOFURAN-2(5H)-  
ONA COMO ELETRÓFILO NA SÍNTESE DE HETEROCICLOS  
FUNCIONALIZADOS**

**Caio Costa Oliveira**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

“

“Na vida, só vivemos aquilo que temos para contar”  
Gabriel Garcia Marquez

## Agradecimentos

Tecer agradecimentos é sempre uma tarefa difícil, pois nem sempre as palavras conseguem expressar fidedignamente o que sentimos. Mas vou me esforçar.

Realizar o mestrado não teria sido possível se durante minha formação acadêmica eu não tivesse contato com professores maravilhosos que me ensinaram a enxergar a Química como uma ciência desafiadora. Do CEFET, lembro com carinho, das Professoras e amigas, Rita Cerqueira, Cleide Riccio e Maria de Fátima Ribeiro. E na UFBA, dos Professores Francisco Andrade, Adelaide Viveiros e especialmente, ao Prof. Jorge David.

Ao Prof. Maurício Vitor, que apesar de não ter sido meu Professor em sala de aula, ensinou-me muitas coisas no laboratório e me emprestou vários reagentes, entre eles, o  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  que eu não devolvi e (surpresa!) está acabando.

Agradeço também aos meus colegas de laboratório que me suportaram pacientemente (?) durante todos estes anos. Aos antigos (Jailton Ferrari, Daniela Neves, Tamara Ângelo, Joelma Araújo, Fabiano Damasceno, Luís Fernandes, Tiago Lima, Fernando Macedo, Renata Aguiar, Camila Bitencourt e Vanessa Pereira), aos atuais [Carlos Iunes, Otelício Costa, Amenson Gomes, Michelle Quintino, Monique Marques, Lourenço Botelho, Sandra Alvarenga, (tem muita gente no grupo!) Raimundo Filho, Cláudio Serafim, Cristiane Neves, Joana de Portugal, Jamile Nascimento, José Tiago Correia] e ao híbrido (antigo, mas não sai do grupo) Airam Oliveira, MUITO OBRIGADO!

Ao Prof. José Ricardo Sabino (UFG) pelas análises de raio-x. Ao Prof. Ramon dos Santos El-Bachá e Diêgo Madureira Oliveira pelos testes com as células gliais.

Ao CNPq, Fapesb e Capes pelo suporte financeiro.

Nenhuma realização, profissional ou pessoal, teria sido possível se eu não contasse com o apoio incondicional dos meus pais, Edinaldo (Diabo Louro) e Ivana, durante toda minha vida. Em todas as minhas conquistas, grande parte do mérito é dedicado a vocês, que sempre incentivaram (e custearam) o meu estudo. Para completar, não poderia deixar de agradecer ao meu irmão lury, pela pessoa maravilhosa que sempre foi. É por estas e outras, que vocês são as pessoas mais importantes da minha vida e eu os amo.

Agradeço também aos meus queridos avós (Mimino e Edite).

Aos meus tios, Mário e Edilene, pelo apoio e paciência durante a rápida estadia, de 10 anos, em sua casa.

Agradeço à minha companheira, amiga e amor, Maria Constância pelos bons e maus momentos vividos nos últimos anos. Por ter paciência, e outras vezes fingiu tê-la no período em que escrevi essa dissertação. Muito obrigado, eu te amo.

Por fim, mas não menos importante. Agradeço ao Professor e amigo Silvio, por se esforçar para que a formação dos seus estudantes seja a melhor possível e por ter tido paciência e confiança durante o período que fiquei no GPSQ. O comprometimento e entusiasmo que dedica ao Grupo tornam-o um exemplo de Orientador. Agradeço também pelas cervejas, saídas e jantares (na excelente companhia de Kellen), além, é claro, por todas as caronas. MUITO OBRIGADO!

## Resumo

Neste trabalho foi realizado pela primeira vez, o estudo da reatividade da 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona como eletrófilo em síntese orgânica. Foram obtidas 10  $\alpha$ -bromo-enaminonas a partir da sua reação com aminas em rendimentos entre 23 e 92%. Além disto, a reação desta furanona, em meio básico, com *o*-hidróxi benzaldeídos promoveu a formação do núcleo 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona. Esta metodologia foi aplicada em uma síntese concisa de análogos estáveis do produto natural aurantricolídeo A.

## Abstract

This work represents the first time, the study of the reactivity of 3,4-dibromofuran-2 (5*H*)-one as electrophile in organic synthesis. We obtained 10  $\alpha$ -bromo-enaminones from its reaction with amines in yields between 23 and 92%. Moreover, the reaction of furanone in basic medium with *o*-hydroxy benzaldehydes promoted the formation of the 2*H*-furo[3,2-*b*] benzopyran-2-one nucleus. This methodology was applied in a concise synthesis of stable analogs of the natural product aurantricolídeo A.

# Sumário

<b>1. Introdução</b>	15
1.1. Aspectos Gerais	15
1.2. Aplicações Sintéticas do Ácido Mucobrômico (2)	19
1.2.1. Reações com nucleófilos de carbono.	19
1.2.2. Reação com Heteronucleófilos	26
1.2.3. Reações de Acoplamento Cruzado Mediado por Paládio	30
1.3. Aplicações Sintéticas da 3,4-dibromofuran-2(5 <i>H</i> )-ona (3)	35
1.3.1. Adição Nucleofílica à Carbonilas	35
1.3.2. Reações de acoplamento cruzado mediado por paládio	41
1.4. Considerações Finais	48
<b>2. Objetivo</b>	51
<b>3. Resultados e Discussão</b>	52
3.1. Estudo da Reatividade do Ácido Mucobrômico e Derivados Frente à Enaminonas	52
3.2. Adição Nucleofílica de Aminas à 3,4-dibromofuran-2(5 <i>H</i> )-ona (3).	58
3.3. Estudo do comportamento ambifílico da 3,4-dibromofuran-2(5 <i>H</i> )-ona (3) e seu emprego na síntese de heterociclos funcionalizados	73
3.4. Potencial aplicação de heterociclos contendo o núcleo 2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i> ]benzopiran-2-ona como fluoróforos em biologia molecular	88
<b>4. Conclusão</b>	92
<b>5. Parte Experimental</b>	94
<b>6. Espectros</b>	112
<b>7. Referências</b>	152



## Lista de Abreviaturas

Z	Alemão: Zusammem (junto)
E	Alemão: entgegen (oposto)
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
ddd	Duplo duplo dubleto
equi.	Equivalente
Cy	Grupo ciclohexila
Ph	Grupo Fenila
Me	Grupo metila
R	Grupo substituinte
Tf	Grupo trifila
IV	Infravermelho
et. al.	lat. et. alli (e outros)
m	Multiplete
q	Quarteto
RMN	Ressonância magnética nuclear
sl	Sinal largo
s	Singleto
TMS	Trimetilsilano

## Índice de Espectros

<b>Espectro 1</b>	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) do auto de Michael <b>76</b> .	112
<b>Espectro 2</b>	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) do aduto de Knoevenagel <b>13a</b> .	113
<b>Espectro 3</b>	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6) do aduto de homo-aldol <b>88</b> .	114
<b>Espectro 4</b>	RMN <sup>13</sup> C- (DMSO- <i>d</i> 6) do aduto de homo-aldol <b>88</b> .	115
<b>Espectro 5</b>	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) da α-bromo- enaminona <b>90</b> .	116
<b>Espectro 6</b>	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) da α-bromo- enaminona <b>90</b> .	117
<b>Espectro 7</b>	FITR da α-bromo- enaminona <b>90</b> (Pastilha de KBr).	118
<b>Espectro 8</b>	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>104a</b> .	119
<b>Espectro 9</b>	RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>104a</b> .	120
<b>Espectro 10</b>	FITR da α-bromo- enaminona <b>104a</b> (Pastilha de KBr).	121
<b>Espectro 11</b>	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>104c</b> .	122
<b>Espectro 12</b>	RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>104c</b> .	123
<b>Espectro 13</b>	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>107c</b> .	124
<b>Espectro 14</b>	RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>107c</b> .	125
<b>Espectro 15</b>	FITR da α-bromo- enaminona <b>107c</b> (Pastilha de KBr).	126
<b>Espectro 16</b>	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) da α-bromo- enaminona <b>104b</b> .	127
<b>Espectro 17</b>	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) da α-bromo- enaminona <b>104b</b> .	128
<b>Espectro 18</b>	FITR da α-bromo- enaminona <b>104b</b> (Pastilha de KBr).	129
<b>Espectro 19</b>	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) da α-bromo- enaminona <b>107a</b> .	130
<b>Espectro 20</b>	RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> ) da α-bromo- enaminona <b>107a</b> .	131
<b>Espectro 21</b>	FITR da α-bromo- enaminona <b>107a</b> (Pastilha de KBr).	132
<b>Espectro 22</b>	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) da α-bromo- enaminona <b>104d</b> .	133
<b>Espectro 23</b>	RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6/CDCl <sub>3</sub> ) da α-bromo- enaminona <b>104d</b> .	134
<b>Espectro 24</b>	FITR da α-bromo- enaminona <b>104d</b> (Pastilha de KBr).	135
<b>Espectro 25</b>	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>107e</b> .	136
<b>Espectro 26</b>	RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>107e</b> .	137
<b>Espectro 27</b>	FITR da α-bromo- enaminona <b>107e</b> (Pastilha de KBr).	138
<b>Espectro 28</b>	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>107b</b> .	139
<b>Espectro 29</b>	RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>107b</b> .	140
<b>Espectro 30</b>	FITR da α-bromo- enaminona <b>107b</b> (Pastilha de KBr).	141
<b>Espectro 31</b>	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>107d</b> .	142
<b>Espectro 32</b>	RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6) da α-bromo- enaminona <b>107d</b> .	143
<b>Espectro 33</b>	FITR da α-bromo- enaminona <b>107d</b> (Pastilha de KBr).	144
<b>Espectro 34</b>	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6) da enaminona <b>113a</b> .	145
<b>Espectro 35</b>	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6) da enaminona <b>113a</b> .	146
<b>Espectro 36</b>	RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6) da furobenzopiranona <b>128</b> .	147
<b>Espectro 37</b>	RMN <sup>13</sup> C (DMSO- <i>d</i> 6) da furobenzopiranona <b>128</b> .	148
<b>Espectro 38</b>	Espectro de massas da furobenzopiranona <b>143</b> .	149
<b>Espectro 39</b>	Espectro de massas da furobenzopiranona <b>144</b> .	150

<b>Espectro 40</b>	Espectro de massas da furobenzopiranona <b>145</b> .	151
<b>Espectro 41</b>	Espectro de massas da furobenzopiranona <b>153</b> .	152
<b>Espectro 42</b>	Espectro de massas da furobenzopiranona <b>142</b> .	153

# Índice de Esquemas

<b>Esquema 1</b>	Síntese do ácido mucobrômico ( <b>2</b> ).	18
<b>Esquema 2</b>	Redução de <b>2</b> com NaBH <sub>4</sub> .	18
<b>Esquema 3</b>	Equilíbrio configuracional e padrão de reatividade de ( <b>2</b> ).	19
<b>Esquema 4</b>	Reação aldólica de Mukayama entre <b>2</b> e SCA e SEE. <sup>15</sup>	21
<b>Esquema 5</b>	Origem da diastereosseletividade na formação de <b>9a</b> .	21
<b>Esquema 6</b>	Proposta mecanística para a reação tipo Knoevenagel entre <b>2</b> e β-dicarbonílicos.	22
<b>Esquema 7</b>	Formação de γ-alkilidenobutenolídeos promovido por DABCO.	24
<b>Esquema 8</b>	Proposta mecanística para a formação de <b>12a</b> e <b>12b</b> .	24
<b>Esquema 9</b>	Acilação de Friedel-Crafts catalisada por In(OTf) <sub>3</sub> .	25
<b>Esquema 10</b>	Regiosseletividade na acilação de Friedel-Crafts.	25
<b>Esquema 11</b>	Estudo visando a síntese do phomoidrido B.	26
<b>Esquema 12</b>	Síntese do ABT-963.	27
<b>Esquema 13</b>	Adição nucleofílica de formamidas a <b>2</b> .	27
<b>Esquema 14</b>	Síntese de 3-bromo-4-amino-γ-alcóxi-γ-furanonas.	28
<b>Esquema 15</b>	Possíveis rotas de substituição por heteronucleófilos.	28
<b>Esquema 16</b>	Substituição nucleofílica alílica catalisada por CsF.	30
<b>Esquema 17</b>	Mecanismo geral da reação de Suzuki.	31
<b>Esquema 18</b>	Mecanismo geral para a reação de Sonogashira.	31
<b>Esquema 19</b>	Diarilação de <b>2</b> via reação de Suzuki.	32
<b>Esquema 20</b>	Síntese do anidrido fotocromico <b>40</b> .	33
<b>Esquema 21</b>	Formação do butenolídeo deuterado <b>42</b> .	33
<b>Esquema 22</b>	Homodimerização decarboxilativa de <b>43</b> .	33
<b>Esquema 23</b>	Ariilação de <b>42</b> .	34
<b>Esquema 24</b>	4-aryl-γ-hidróxi-γ-furanonas.	34
<b>Esquema 25</b>	Nucleofilidade de <b>3</b> em meio básico.	35
<b>Esquema 26</b>	Proposta mecanística para a homo-aldol.	37
<b>Esquema 27</b>	Homo-aldol entre <b>3</b> e benzaldeído.	37
<b>Esquema 28</b>	Reação de Stille nas furanonas <b>61b-d</b> .	43
<b>Esquema 29</b>	Síntese de análogos de rubrolídeos.	45
<b>Esquema 30</b>	Síntese do rubrolídeo N ( <b>59a</b> ).	45
<b>Esquema 31</b>	Reação de Suzuki de <b>3</b> em sistema bifásico.	46
<b>Esquema 32</b>	Síntese do Vioxx.	46
<b>Esquema 33</b>	Síntese formal do nostoclídeo I ( <b>68a</b> ) e II ( <b>68b</b> ).	47
<b>Esquema 34</b>	Formação de alquil-furanonas via reação de Sonogashira.	48
<b>Esquema 35</b>	Resumo gráfico de compostos preparadas a partir de <b>2</b> .	49
<b>Esquema 36</b>	Resumo gráfico de compostos preparadas a partir de <b>3</b> .	49
<b>Esquema 37</b>	Reação de <b>2</b> com a enaminona <b>75</b> .	52
<b>Esquema 38</b>	Formação do aduto de Michael <b>76</b> .	52
<b>Esquema 39</b>	Reações de <b>13a</b> e <b>78</b> com enaminonas.	54

<b>Esquema 40</b>	Formação da $\alpha,\beta,\beta'$ -tribromo-acroleína ( <b>79</b> ) via reação de Hunsdiecker em <b>2</b> .	54
<b>Esquema 41</b>	Racionalização da reação de Knoevenagel entre <b>3</b> e aldeídos aromáticos.	55
<b>Esquema 42</b>	Tentativas de Knoevenagel entre <b>2</b> e benzaldeído ( <b>54</b> ) ou 6-nitro-piperonal ( <b>87</b> ).	56
<b>Esquema 43</b>	Reação de <b>3</b> e benzaldeído ( <b>54</b> ) na presença de morfolina ( <b>89</b> ).	56
<b>Esquema 44</b>	Métodos de síntese de $\alpha$ -halo-enaminonas.	58
<b>Esquema 45</b>	Síntese da $\alpha$ -bromo-enaminona <b>90</b> e sua estrutura de raio X.	58
<b>Esquema 46</b>	Síntese da $\alpha$ -bromo-enaminona <b>104a</b>	59
<b>Esquema 47</b>	Síntese das enaminonas <b>104b-d</b> utilizando $\text{NaHCO}_3$ como base de sacrifício.	61
<b>Esquema 48</b>	Mecanismo de formação das $\alpha$ -bromo-enaminonas.	62
<b>Esquema 49</b>	De-halogenação das enaminonas <b>104a-b</b> catalisada por $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .	66
<b>Esquema 50</b>	DMF como fonte de hidreto em de-halogenação catalisada por paládio.	66
<b>Esquema 51</b>	Proposta mecanística para a de-halogenação das enaminonas <b>104a-b</b> .	67
<b>Esquema 52</b>	Ressonância no sistema $\text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ das enaminonas.	67
<b>Esquema 53</b>	Possíveis aproximações para a formação de $\alpha$ -bromo-enaminonas derivadas de anilinas.	69
<b>Esquema 54</b>	Mecanismo geral para reação de Mizoroki-Heck.	71
<b>Esquema 55</b>	Retrossíntese para formação de heterociclos via reação de <b>3</b> e <i>o</i> -hidróxi-benzaldeídos.	73
<b>Esquema 56</b>	Síntese do heterociclo <b>128</b> e sua estrutura de raio-X.	73
<b>Esquema 57</b>	Proposta biossintética para a formação de <b>130</b> e <b>59c</b> .	74
<b>Esquema 58</b>	Síntese total do aurantricolídeo A ( <b>59c</b> ).	75
<b>Esquema 59</b>	Síntese dos derivados do salicilaldeído ( <b>127</b> ).	76
<b>Esquema 60</b>	Reações de <b>3</b> com salicilaldeídos substituídos na posição 5.	77
<b>Esquema 61</b>	Proposta mecanística para a formação do núcleo 2 <i>H</i> -furo[3,2- <i>b</i> ]benzopiran-2-ona.	78
<b>Esquema 62</b>	Reações entre <b>3</b> e aldeídos e fenóis.	79
<b>Esquema 63</b>	Síntese da furobenzopiranona <b>153</b> .	79
<b>Esquema 64</b>	Síntese do 6-hidróxi-piperonal ( <b>154</b> ).	80
<b>Esquema 65</b>	Síntese do 6-hidróxi-piperonal ( <b>154</b> ) via diazotação de <b>159</b> .	81
<b>Esquema 66</b>	Síntese e estrutura de raio-X de <b>161</b> .	81
<b>Esquema 67</b>	Síntese de furobenzopiranonas em meio aquoso, na presença de NaOH.	83
<b>Esquema 68</b>	Análise retrossintética para obtenção de análogos estáveis do aurantricolídeo A ( <b>59c</b> ).	84
<b>Esquema 69</b>	Proposta mecanística para a reação de Suzuki utilizando $\text{KHF}_2$ como base.	87
<b>Esquema 70</b>	Reação de Suzuki entre <b>128</b> e <b>162</b> na presença de KF e estrutura de raio-X de <b>131</b> .	86
<b>Esquema 71</b>	Síntese de análogos estáveis do aurantricolídeo A ( <b>59c</b> ).	87
<b>Esquema 72</b>	Rota sintética utilizada para obter o metilenodioxo-aurantricolídeo ( <b>163</b> ).	87
<b>Esquema 73</b>	Moléculas sintetizadas utilizando <b>3</b> como substrato.	93

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b>	Mudança de paradigmas na Síntese Orgânica	15
<b>Figura 2</b>	Evolução da síntese total: da uréia ( <b>1a</b> ) ao taxol ( <b>1f</b> )	16
<b>Figura 3</b>	A reação ideal.	17
<b>Figura 4</b>	Ácido mucobrômico ( <b>2</b> ) e 3,4-dibromofuran-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>3</b> ).	17
<b>Figura 5</b>	Butenolídeos polissubstituídos naturais.	19
<b>Figura 6</b>	Padrão de reatividade de <b>3</b> .	35
<b>Figura 7</b>	O núcleo $\delta$ -hidróxi- $\gamma$ -lactonas em produtos naturais.	38
<b>Figura 8</b>	Guanidinas cíclicas quirais.	38
<b>Figura 9</b>	Estruturas do rubrolídeo N, Vioxx e Auranticolídeo A.	41
<b>Figura 10</b>	Estrutura das aril-furanonas <b>64a-d</b> .	43
<b>Figura 11</b>	Aceptores de Michael utilizados em reações com enaminonas.	51
<b>Figura 12</b>	Estrutura geral e centros reativos de enaminonas.	51
<b>Figura 13</b>	Estrutura das enaminonas <b>77a-b</b> .	53
<b>Figura 14</b>	Aminas cíclicas secundárias e seus valores de pKa.	59
<b>Figura 15</b>	Diagrama de energia qualitativo para as reações de <b>3</b> com anilinas.	64
<b>Figura 16</b>	Barreira rotacional para a ligação C-N em diferentes substâncias.	68
<b>Figura 17</b>	Estruturas de raio-X das enaminonas <b>104b</b> , <b>104c</b> e <b>104d</b> .	68
<b>Figura 18</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ da enaminona <b>104c</b> .	70
<b>Figura 19</b>	Imagens de células de glioma (gL 15) marcadas com furobenzopirranonas fluorescentes.	88
<b>Figura 20</b>	<b>a-</b> Estrutura química do Hoechst 33258 ( <b>170</b> ); <b>b-</b> células coradas com <b>164</b> ; <b>c-</b> representação esquemática <b>164</b> (rosa) inserido na fenda do DNA.	89
<b>Figura 21</b>	Imagens fluorescentes de células de glioma em campo escuro. Todas as imagens foram realizadas com células incubadas com solução de <b>161</b> ( $\lambda_{\text{ex}}=340\text{nm}$ , $10\ \mu\text{M}$ em DMSO).	90

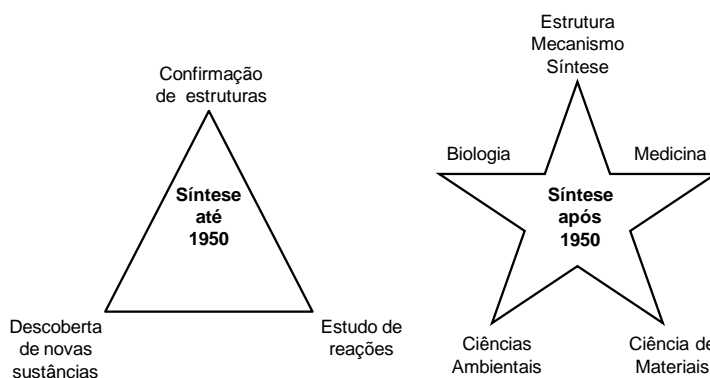
## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b>	Alilação do ácido mucobrômico ( <b>2</b> ) promovida por metal. <sup>14</sup>	20
<b>Tabela 2</b>	Reação de Knoevenagel entre <b>2</b> e $\beta$ -dicarbonílicos.	23
<b>Tabela 3</b>	Atividade antibacteriana das 3-bromo-4-amino- $\gamma$ -alcoxi- $\gamma$ -furanonas <b>29a-d</b> .	29
<b>Tabela 4</b>	Esterificação do carbonato <b>31</b> .	30
<b>Tabela 5</b>	Homo-aldol entre <b>45</b> e aldeídos aromáticos catalisada por trietilamina.	36
<b>Tabela 6</b>	Escolha do catalisador para reação homo-aldólica.	39
<b>Tabela 7</b>	Homo-aldol assimétrica entre <b>3</b> e aldeídos catalisada por <b>49h</b> .	40
<b>Tabela 8</b>	Reação de Suzuki mediada por Ag <sub>2</sub> O e AsPh <sub>3</sub> .	42
<b>Tabela 9</b>	Formação das aril-furanonas 57a-d via reação de Suzuki ou Stille.	44
<b>Tabela 10</b>	pKa das bases utilizadas na reação de Knoevenagel.	57
<b>Tabela 11</b>	Síntese das $\alpha$ -bromo-enaminonas ( <b>104b-d</b> ).	60
<b>Tabela 12</b>	Síntese das $\alpha$ -bromo-enaminonas <b>106a-e</b> .	62
<b>Tabela 13</b>	Condições reacionais testadas para a Mizoroki-Heck intramolecular em <b>104a</b> .	65
<b>Tabela 14</b>	$\alpha$ -bromo enaminonas cíclicas sintetizadas.	71
<b>Tabela 15</b>	Escolha da base para a reação de ciclização entre <b>3</b> e <b>127</b> em água.	82
<b>Tabela 16</b>	Escolha do método para a reação de Suzuki em <b>128</b> .	85

## 1. Introdução.

### 1.1. Aspectos Gerais.

A Síntese Orgânica é uma ciência em constante evolução. Até a década de cinquenta do século XX as atividades do sintético eram basicamente: (1) a elucidação estrutural de produtos naturais, (2) investigação de reações básicas e (3) preparação de novas substâncias químicas. Após este período, além da continuidade das atividades acima, que foram simplificadas por técnicas modernas, a associação com a biologia, medicina, ciências ambientais e de materiais tornou a Síntese Orgânica interdisciplinar.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Mudança de paradigmas na Síntese Orgânica.

Sob este panorama, em 2004, o prêmio Nobel em química E. J. Corey fez um comentário bastante apropriado no artigo intitulado “Impossible Dreams”:<sup>2</sup>

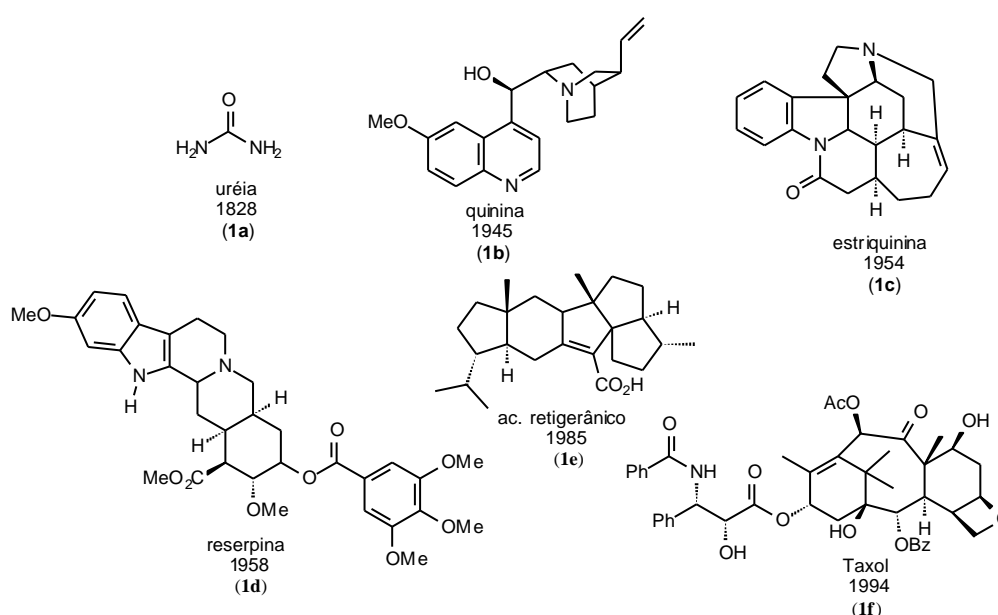
*“..eu acredito que a síntese química promoverá enormes contribuições para o progresso humano no próximo século, especialmente quando aliada à biologia e medicina. No entanto, estas evoluções não serão realizadas se não houver um grande e contínuo avanço das disciplinas fundamentais da Química.”*

Apesar de o comentário referir-se a um futuro próximo, o avanço da síntese a partir da segunda metade do século passado foi possível devido à grande evolução da química. A ressonância magnética nuclear tornou a determinação estrutural muito



mais veloz. A espectroscopia de massas por eletron spray (ESI-MS) tornou-se uma técnica importante na determinação de mecanismos de reações.

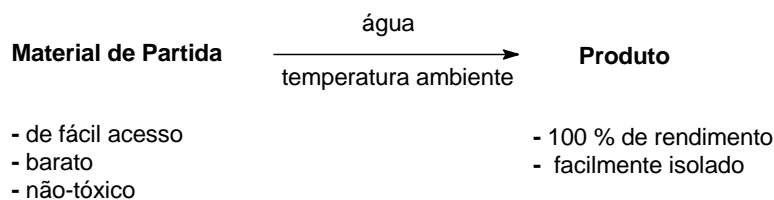
Além disso, o desenvolvimento de novas reações robustas e estereosseletivas tornou possível a síntese de moléculas cada vez mais complexas. Partindo de alvos com apenas um átomo de carbono, uréia (**1a**), sintetizada em 1828, por Wöhler, chegando a moléculas de grande complexidade como o Taxol<sup>®</sup> (**1f**), sintetizado por Holton e colaboradores em 1994.<sup>3</sup>



**Figura 2.** Evolução da síntese total: da uréia (**1a**) ao Taxol<sup>®</sup> (**1f**).

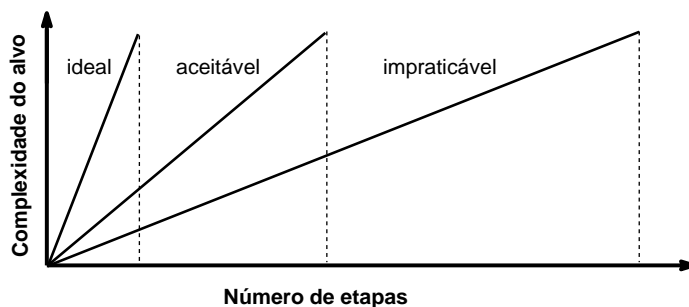
Dentre as metodologias sintéticas desenvolvidas nos últimos 60 anos, que promovem significativo aumento na complexidade do produto, merecem destaque: (1) as reações catalíticas assimétricas que deram o prêmio Nobel a William S. Knowles, R. Noyori e K. Barry Sharpless;<sup>4</sup> (2) as reações de Mizoroki-Heck, Suzuki, Sonogashira e metátese de olefinas e alcinos catalisadas por metais de transição;<sup>5</sup> (3) as reações assimétricas organocatalisadas a partir do início século XXI.<sup>6</sup>

Em 1992, Carlson propôs o conceito da reação ideal, que deve ser realizada em água, o material de partida de fácil acesso, barato, não-tóxico e o produto facilmente isolado em rendimento quantitativo (**Figura 3**).<sup>7</sup>



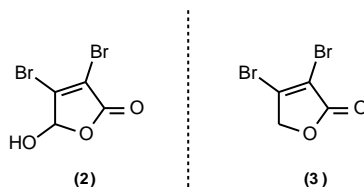
**Figura 3.** A reação ideal.

Complementarmente, Wender afirmou que a economia de etapas é o fator de maior influência na viabilidade de uma síntese (**Gráfico 1**),<sup>8</sup> pois determina o tempo, custo, geração de resíduos e escala do processo. Portanto, novas reações devem ser desenvolvidas para que os princípios da Química Verde sejam atendidos.<sup>9</sup>



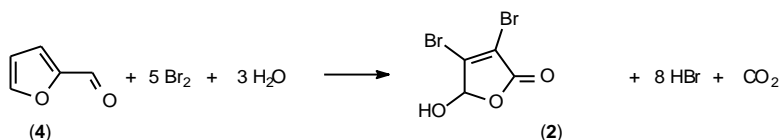
**Gráfico 1.** Viabilidade das sínteses orgânicas.

Uma das formas de obter, em poucas etapas, um aumento rápido na complexidade do alvo é trabalhar com moléculas polifuncionalizadas que possam atuar como eletrófilos ou nucleófilos. Dentre esta classe, merecem destaque as furanonas halogenadas como o ácido mucobrômico (**2**) e seu derivado reduzido, a 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**3**) (**Figura 4**).



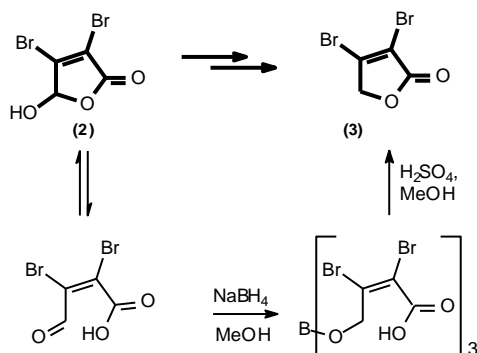
**Figura 4.** Ácido mucobrômico (**2**) e 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**3**).

O butenólídeo **2** é um excelente material de partida para sínteses orgânicas. Além de ser densamente funcionalizado, ele é obtido a partir da bromação do produto de biomassa, o furfural (**4**) (**Esquema 1**).<sup>10</sup>



**Esquema 1.** Síntese do ácido mucobrômico (**2**).

A furanona **3** é obtida a partir da redução em escala multigramada de **2** com  $\text{NaBH}_4$  (**Esquema 2**).<sup>11</sup>



**Esquema 2.** Redução de **2** com  $\text{NaBH}_4$ .

O interesse em estudar a reatividade de **2** e **3** é decorrente do grande número de produtos naturais e moléculas de interesse biológico que apresentam butenólídeos polissubstituídos em sua estrutura (**Figura 5**). Assim, o objetivo desta revisão é apresentar as aplicações sintéticas dos butenólídeos **2** e **3** nos últimos 10 anos, bem como a sua aplicação em síntese total.

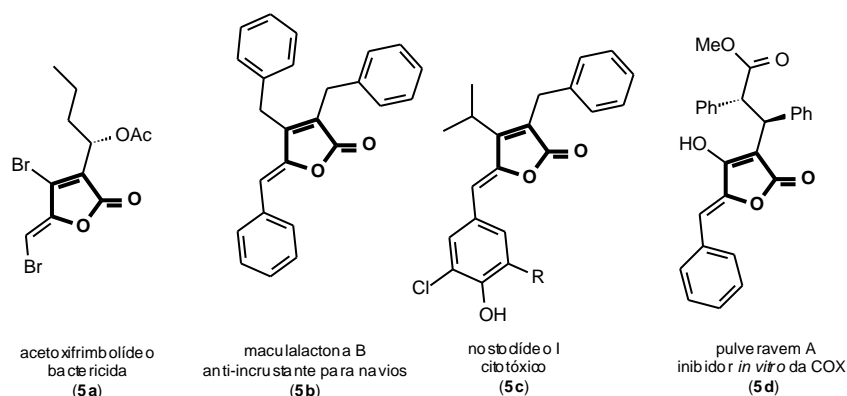
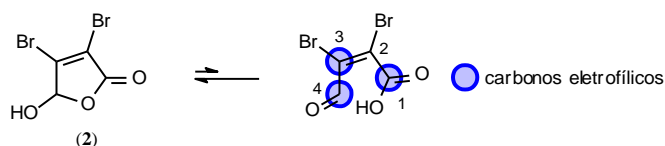


Figura 5. Butenólídeos polissubstituídos naturais.<sup>12</sup>

## 1.2. Aplicações Sintéticas do Ácido Mucobrômico (2).

### 1.2.1. Reações com nucleófilos de carbono.

O ácido mucobrômico (2) é um oxo-ácido que existe em equilíbrio entre as formas cíclica e acíclica. Os dados de infravermelho indicam que a primeira é predominante tanto no estado sólido quanto em solução, no entanto o padrão de reatividade de (Esquema 3).<sup>13</sup>

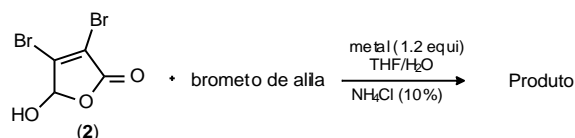



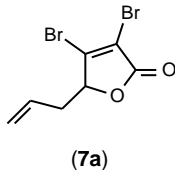
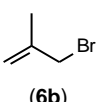
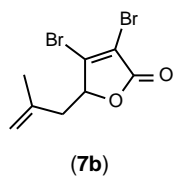
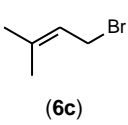
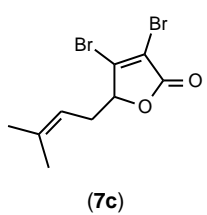
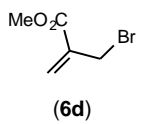
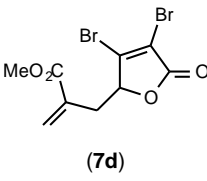
Esquema 3. Equilíbrio configuracional e padrão de reatividade de (2).

As duas carbonilas de 2 são bons centros eletrofílicos, pois estão conjugadas a grupos retiradores de elétrons. Adicionalmente, a ligação a um átomo de bromo torna C<sub>3</sub> um poderoso aceptor de Michael. Assim, a presença destes centros eletrofílicos faz de 2 um “synthon” para formação de butenólídeos C-substituídos via reação com nucleófilos de carbono.

Em 2003, Zhang e colaboradores reportaram a formação de  $\gamma$ -alil- $\gamma$ -butirolactonas a partir da reação de Barbier em THF/H<sub>2</sub>O entre (2) e brometos de alila primários com diferentes substituintes no grupo vinila (6a-d). A reação foi promovida por 20 % de excesso de In (índio) ou Sn (estanho) e NH<sub>4</sub>Cl catalítico (Tabela 1).<sup>14</sup>

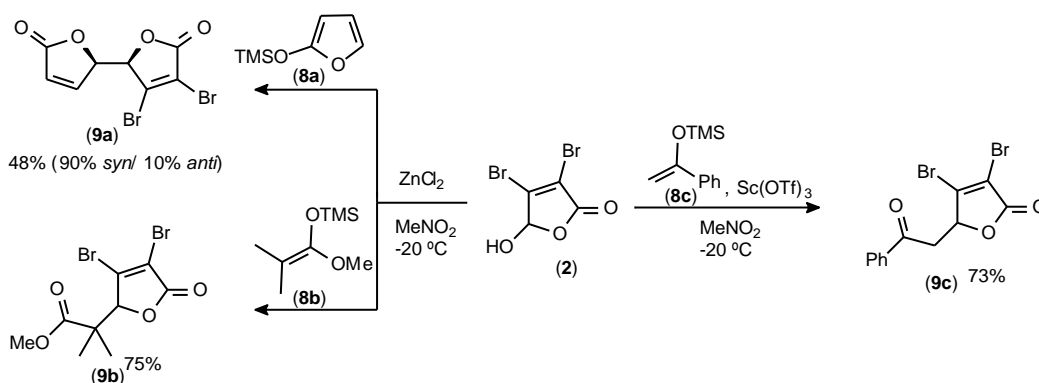
Tabela 1. Alilação do ácido mucobrômico (2) promovida por metal.



Entrada	Brometo de alila	Produto	Rendimento (%)	
			In	Sn
1	 (6a)	 (7a)	70	75
2	 (6b)	 (7b)	61	41
3	 (6c)	 (7c)	Não realizada	Não reagiu
4	 (6d)	 (7d)	74	Não realizada

Os rendimentos variaram entre 41 e 75%, no entanto, a reação de alilação ocorreu com excelentes quimio e regioseletividade, mas não é possível afirmar qual metal é o melhor promotor, pois a reação que não ocorreu na presença de estanho (entrada 3), não foi realizada com índio. O NH<sub>4</sub>Cl foi utilizado para promover a ativação da carbonila e polir a superfície do metal.

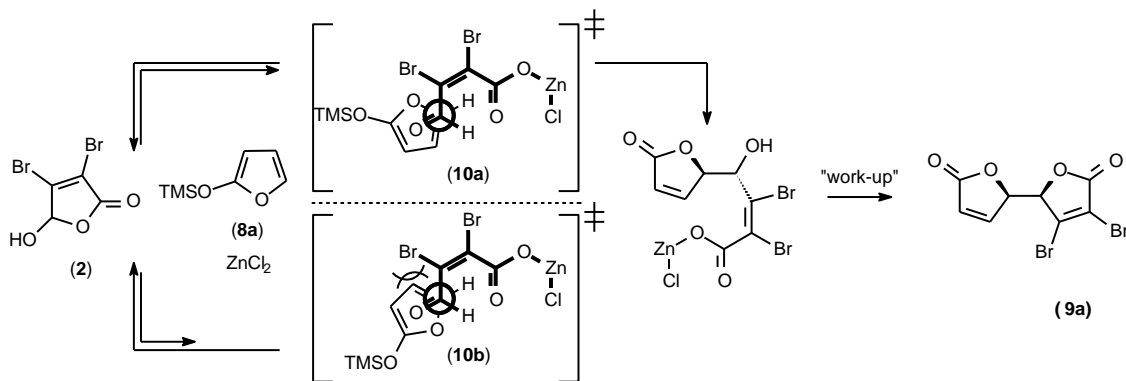
A reação homo-aldólica de Mukayama entre **2** e silil ceteno acetal (SCA-**8a** e **8b**) e silil enol éter (SEE-**8c**) representa um avanço na síntese de  $\gamma$ -butirolactonas- $\gamma$ -substituídas.<sup>15</sup> O butenolídeo **2** é instável em meio básico, assim, a tentativa de realizar a reação aldólica nas condições clássicas, teoricamente, não é viável.



**Esquema 4.** Reação aldólica de Mukayama entre **2** e SCA e SEE.

As reações aldólicas foram realizadas a baixas temperaturas, em MeNO<sub>2</sub>, utilizando 0.1 equivalentes do catalisador. O ZnCl<sub>2</sub> foi eficiente para a reação de **2** com os SCA **8a** e **8b**, promovendo a formação de **9a** e **9b** em 48 e 75% de rendimento, respectivamente. Utilizando o SEE **8c**, um nucleófilo mais poderoso que **8a** e **8b**, a formação da butirolactona **9c** só foi possível utilizando um ácido de Lewis mais duro, o Sc(OTf)<sub>3</sub>.

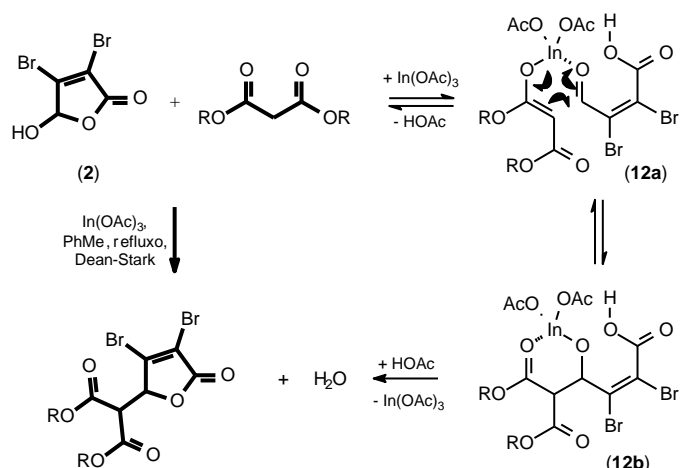
O ataque nucleofílico do SCA **8a** com **2** pode ocorrer via estados de transição diastereoméricos **10a** e **10b**. A proximidade entre o hidrogênio da posição 4 do furano e o bromo de **2** desfavorece a formação de **10b** (**Esquema 5**).



**Esquema 5.** Origem da diastereosseletividade na formação de **9a**.

A adição nucleofílica de um grupo metileno ativado a um aldeído ou cetona seguido de eliminação de uma molécula de água é conhecida como reação de Knoevenagel.<sup>16</sup> Nos métodos clássicos, esta reação é realizada em meio básico, tornando-a problemática para substratos instáveis nestas condições. Baseado nisto, Zhang estudou a reação de condensação entre **2** e dietil-malonato (**11a**) na presença de ácidos de Lewis.<sup>17</sup> Os melhores resultados foram obtidos quando a reação foi processada com  $ZnCl_2$  ou  $In(OAc)_3$  em tolueno, com remoção azeotrópica de água.

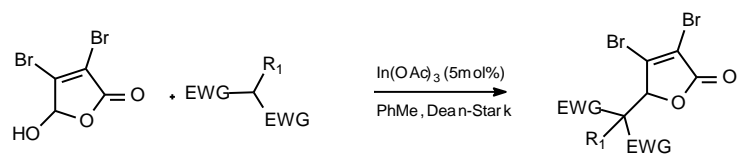
Esta reação de adição tipo Knoevenagel ocorre em duas etapas, adição nucleofílica do enolato do  $\beta$ -dicarbonílico ao ácido mucobromônico (**2**), seguido de lactonização do intermediário **12b**. O equilíbrio da reação é deslocado para a formação dos produtos quando é utilizado um Dean-Stark para a retirada da água formada no meio reacional (**Esquema 6**).

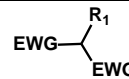
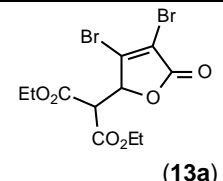
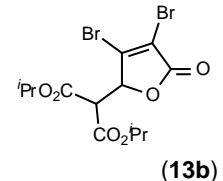
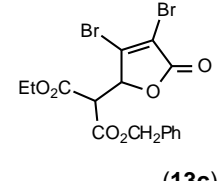
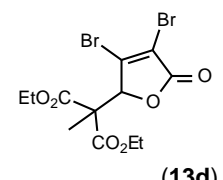
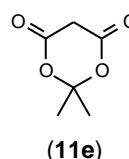
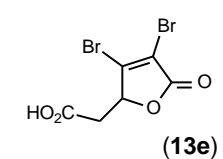
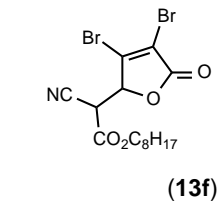


**Esquema 6.** Proposta mecanística para a reação tipo Knoevenagel entre **2** e  $\beta$ -dicarbonílicos.

A metodologia catalisada por  $ZnCl_2$  apresentou bons rendimentos com diversos  $\beta$ -dicarbonílicos. Contudo, o  $In(OAc)_3$  foi escolhido como melhor catalisador por promover a formação dos produtos em maior rendimento, menor tempo e maior turnover que o  $ZnCl_2$  (**Tabela 2**). Curiosamente, a reação de **2** com acetilacetona e acetoacetato de etila não forneceu o produto de Knoevenagel.

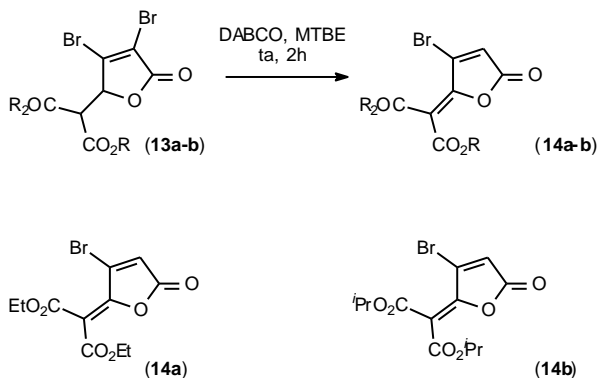
Tabela 2. Reação de Knoevenagel entre **2** e  $\beta$ -dicarbonílicos.



Entrada		Produto	Rendimento (%)
1	EtO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et (11a)		89
2	<sup>i</sup> PrO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr (11b)		91
3	EtO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph (11c)		89
4	EtO <sub>2</sub> C-CH(CH <sub>3</sub> )-CO <sub>2</sub> Et (11d)		78
5			60
6	NC-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> (11f)		69

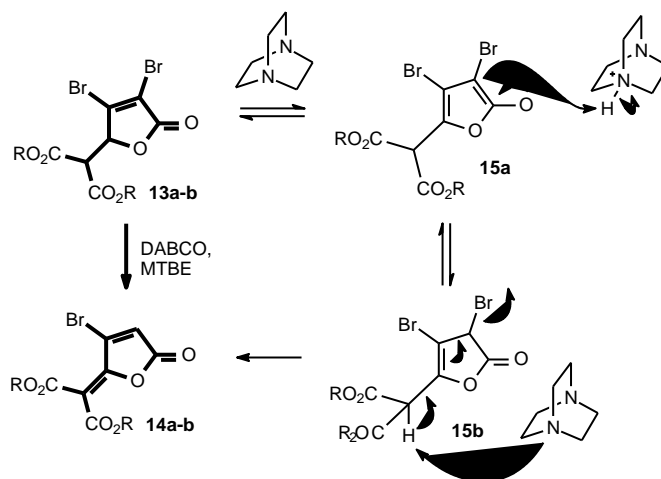
Em seguida, foi relatado que as moléculas **13a** e **13b** na presença de DABCO em solventes apróticos levam à formação de  $\gamma$ -alquilidenbutenolídeos **14a** e **14b** (Esquema 7).<sup>18</sup>





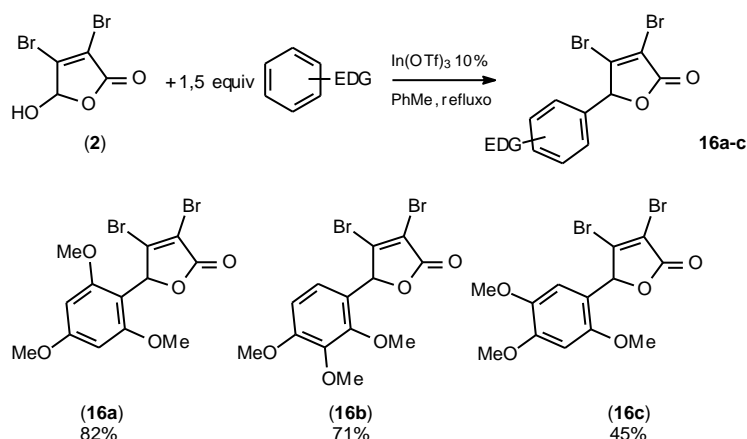
**Esquema 7.** Formação de  $\gamma$ -alquilidenobutenolideos promovido por DABCO.

A proposta mecanística para a formação dos alquilidenos **14a-b** foi racionalizada em três etapas, (1) enolização da lactona mediada por DABCO, (2) reação ácido-base do enol **15a** com o sal de amônio, formando a lactona  $\beta$ - $\gamma$  insaturada **15b** que por fim (3) sofre eliminação 1,4 mediada por DABCO, liberando HBr (**Esquema 8**).



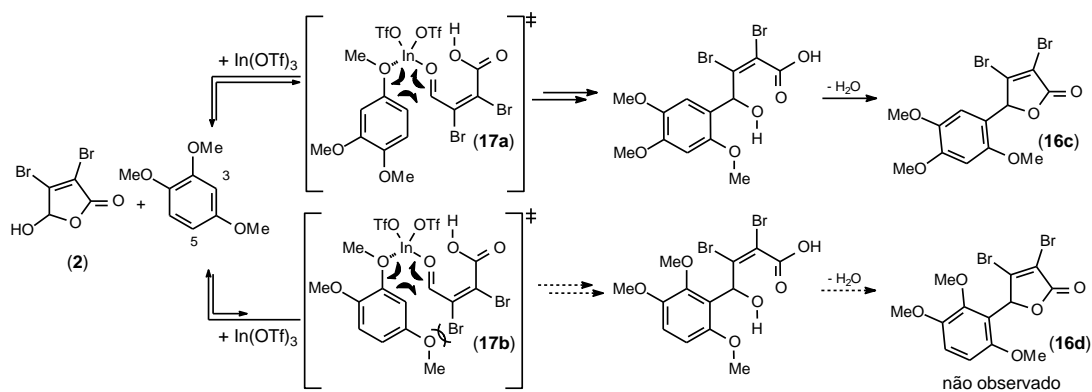
**Esquema 8.** Proposta mecanística para a formação de **12a** e **12b**.

Em mais um estudo sobre a reatividade do ácido mucobrômico (**2**) frente a C-nucleófilos, Zhang e colaboradores reportaram a síntese de  $\gamma$ -aril- $\gamma$ -butirolactonas via acilação de Friedel-Crafts catalisada  $\text{In}(\text{OTf})_3$ . A reação ocorreu apenas com anéis aromáticos substituídos por grupos doadores de elétrons (EDG), e foi seletiva para a posição *orto* em relação às metoxilas (**16a-c**) (**Esquema 9**).<sup>19</sup>



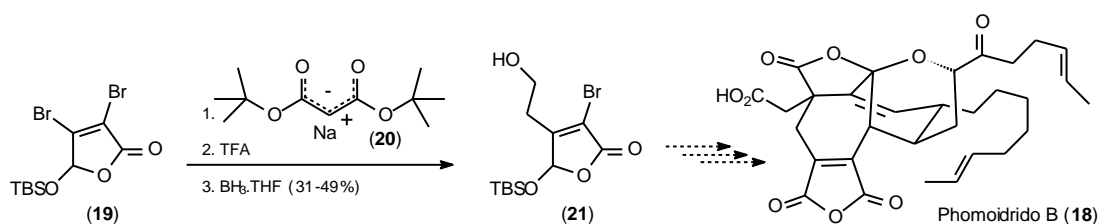
**Esquema 9.** Acilação de Friedel-Crafts catalisada por  $\text{In}(\text{OTf})_3$ .

A substituição eletrofílica aromática de **2** no 1,2,4-trimetóxi-benzeno ocorre regioseletivamente em  $\text{C}_5$  apesar de  $\text{C}_3$  também estar ativado pelo efeito doador de elétrons de duas metoxilas (**Esquema 10**). Isto pode ser justificado pelo fator repulsivo existente entre a metoxila em  $\text{C}_4$  do anel e o átomo de bromo presente em  $\text{C}_3$  de **2**, que levam a um estado de transição **17b**, que possui maior conteúdo energético que **17a**.



**Esquema 10.** Regioselectividade na acilação de Friedel-Crafts.

Durante o estudo visando a síntese biomimética do phomoidrido **B** (**18**), metabólito do fungo ATCC 74256, Sulikowski reportou a adição nucleofílica do carbânion **20** ao derivado **19** do ácido mucobrômico (**Esquema 11**).<sup>20</sup>



**Esquema 11.** Estudo visando a síntese do phomoidrido B.

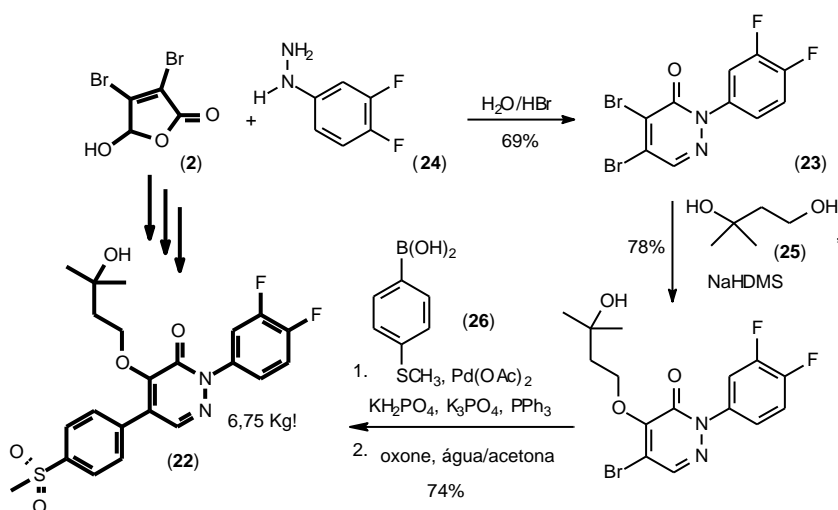
Após a adição de Michael, a acidificação do meio levou à remoção dos grupos *t*-butila e simultânea decarboxilação. O monoácido resultante foi reduzido para gerar o intermediário **21** em rendimentos que variaram entre 31-49%, para as três etapas.

### 1.2.2. Reação com Heteronucleófilos.

A versatilidade sintética de **2** é muito ampla em função deste eletrófilo poder reagir tanto com C-nucleófilos quanto com heteronucleófilos. A capacidade de poder funcionalizar todos os carbonos de **2** foi utilizada por Zhang e colaboradores na síntese, em escala multiquilograma, do ABT-963 (**22**), um inibidor seletivo da COX-2.<sup>21</sup>

Os inibidores seletivos a COX-2 são alvos de interesse para a indústria farmacêutica, pois, diferentemente dos antiinflamatórios não esteroidais (AINES), não provocam efeitos colaterais ao trato gastrointestinal.<sup>22</sup>

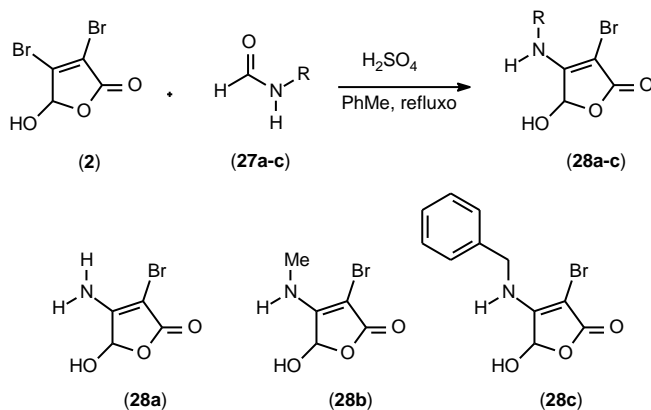
A piridazinona **23** foi sintetizada, em meio aquoso, a partir da reação da hidrazina (**24**) com **2**, atuando como bis-eletrófilo (**Esquema 12**).



**Esquema 12.** Síntese do ABT-963.

Em seguida, o bromo na posição 3 de **23** foi seletivamente substituído pelo alcóxido primário de **25** em 78% de rendimento. Uma reação de Suzuki com o ácido borônico **26** e posterior oxidação do tio-éter com oxone<sup>®</sup> levaram à formação de **22** em 74% de rendimento. Nesta rota foram obtidos 6,75 Kg do antiinflamatório.

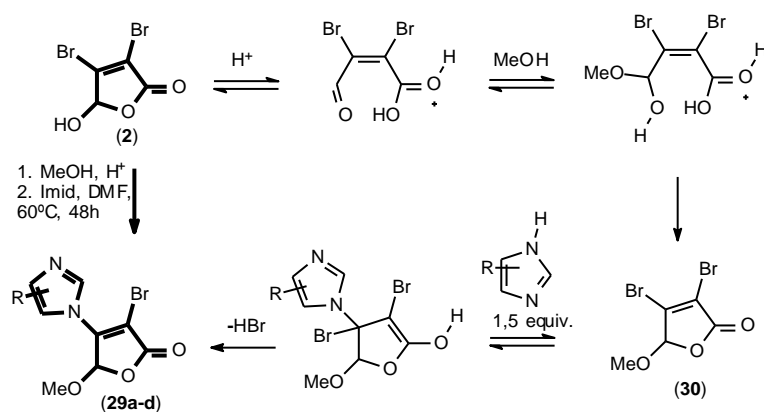
Na busca por novos antibióticos, Lattman relatou em 2005, a síntese de 3-bromo-4-amino- $\gamma$ -hidróxi- $\gamma$ -furanonas baseado na reação de **2** com formamidas primárias **27a-c** catalisada por H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Foram obtidas três  $\alpha$ -bromo-enaminonas **28a-c**, cujos rendimentos não foram reportados (**Esquema 13**).<sup>23</sup> Apesar do histórico de enaminonas com atividade antibacteriana, as moléculas **28a-c** não apresentaram bioatividade significativa.<sup>24</sup>



**Esquema 13.** Adição nucleofílica de formamidas a **2**.

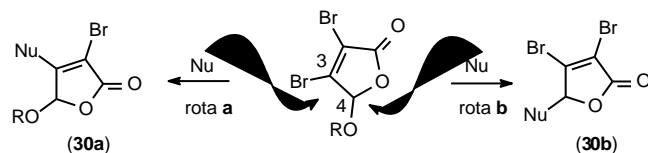
Ainda buscando potenciais antimicrobianos, Lattmann reportou a síntese de 3-bromo-4-imidazo- $\gamma$ -metóxi- $\gamma$ -furanonas (**29a-d**).<sup>25</sup> A substituição em C<sub>4</sub>, da hidroxila por uma metoxila, tornam as  $\alpha$ -bromo-enaminonas **29a-d** mais lipossolúveis que **28a-c**.

As butirolactonas **29a-d** foram sintetizadas em duas etapas: formação do éter metílico do ácido mucobrômico (**30**) via adição de metanol em meio ácido, seguido de adição nucleofílica de imidazóis em excesso (**Esquema 14**). Destas, apenas quatro (**29a-d**) demonstraram potencial como possíveis antibacterianos, com concentração inibitória mínima (MIC) entre 2-16  $\mu\text{g/g}$  para os microrganismos *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa* (**Tabela 3**).



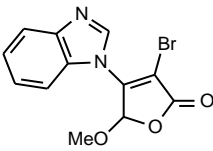
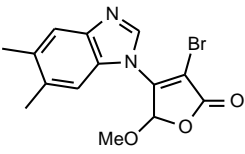
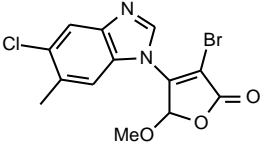
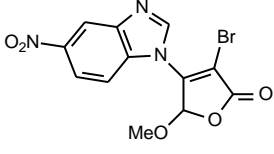
**Esquema 14.** Síntese de 3-bromo-4-imidazo- $\gamma$ -alcoxi- $\gamma$ -furanonas.

A substituição regioseletiva no C<sub>4</sub> (rota **b**) de derivados de **2** foi realizada por Zhang em 2003.<sup>26</sup> Esta metodologia representa um avanço significativo na química deste butenolídeo, uma vez que, ataques de heteronucleófilos tendem a ocorrer em C<sub>3</sub> via mecanismo de adição-eliminação (rota **a**) (**Esquema 15**).



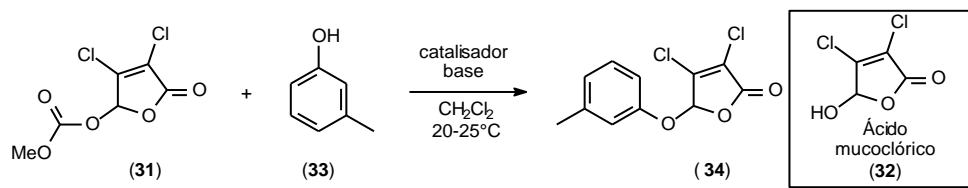
**Esquema 15.** Possíveis rotas de substituição por heteronucleófilos.

**Tabela 3.** Atividade antibacteriana das 3-bromo-4-imidazo- $\gamma$ -alcoxi- $\gamma$ -furanonas **29a-d**.

Entrada	$\alpha$ -bromo-enaminona	MIC ( $\mu\text{g/g}$ )		
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. eruginosa</i>
1	 ( <b>29a</b> )	4-8	4-8	8-16
2	 ( <b>29b</b> )	4-8	4-8	4-8
3	 ( <b>29c</b> )	2-4	4-8	2-4
4	 ( <b>29d</b> )	4-8	2-4	4-8

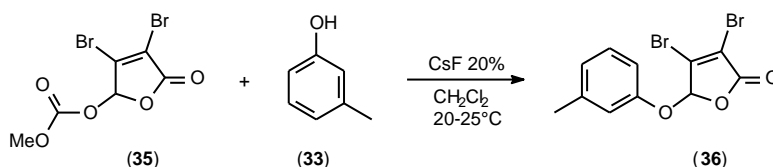
Inicialmente, a diferenciação entre a substituição vinílica que leva à **30a** e alílica que gera compostos como **30b** foi avaliada utilizando a reação de Tsuji-Trost. O estudo da eterificação do carbonato **31**, derivado do ácido mucoclórico (**32**), com *m*-cresol (**33**) apresentou bons resultados quando  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  foi utilizado como catalisador e CsF como base (**Tabela 4**). Na ausência da base, não houve formação do produto (**entrada 2**). A boa surpresa aconteceu quando a reação foi realizada sem o  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , pois o éter (**34**) foi obtido em 89% de rendimento. No entanto, o tempo reacional foi maior (**entrada 3**).

**Tabela 4.** Eterificação do carbonato **31**.<sup>26</sup>



Entrada	Catalisador	Base	Tempo(h)	Rendimento (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 3%	CsF 20%	4	83
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 3%	----	65	----
3	----	CsF 20%	7	89

Essa metodologia foi expandida para o carbonato bromado **35**, que na condição reacional otimizada, produziu **36** em 91% de rendimento (**Esquema 16**).

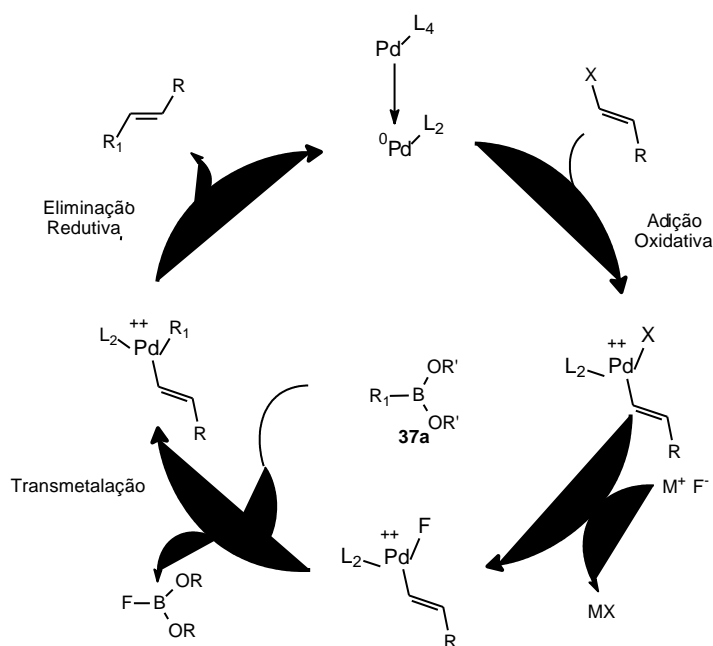


**Esquema 16.** Substituição nucleofílica alílica catalisada por CsF.

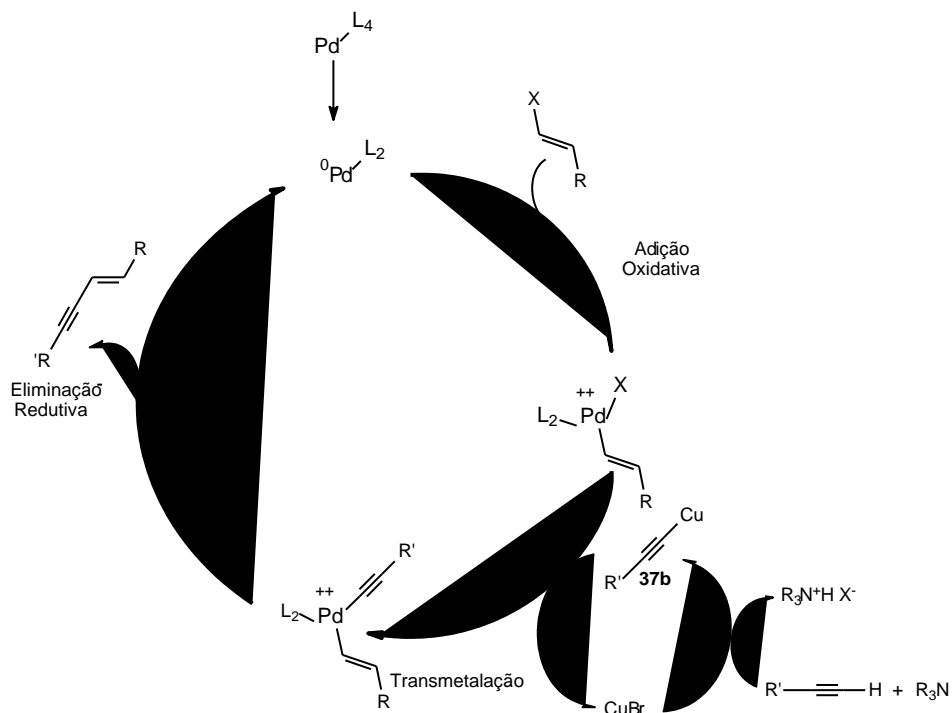
### 1.2.3. Reações de Acoplamento Cruzado Mediado por Paládio.

As reações de acoplamento catalisadas por paládio representam uma das mais importantes vias de formação de ligação C-C.<sup>27</sup> Dentre elas destacam-se as reações de Mizoroki-Heck, Suzuki e Sonogashira.

O mecanismo das reações de Suzuki (**Esquema 17**) e Sonogashira (**Esquema 18**) é composto por três etapas: (1) adição oxidativa do paládio ao haleto vinílico; (2) transmetalção com um organometálico nucleofílico; (3) eliminação redutiva.



**Esquema 17.** Mecanismo geral da reação de Suzuki.



**Esquema 18.** Mecanismo geral para a reação de Sonogashira.

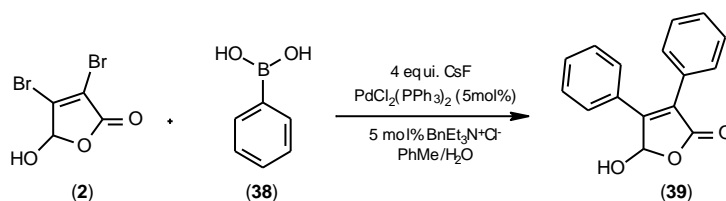
A primeira e a última etapa ocorrem da mesma forma nas duas reações. A principal diferença está relacionada quanto à natureza do nucleófilo durante a



transmetalização. Um organoboro (**37a** – **Esquema 17**) na reação de Suzuki ou um acetilídeo de cobre (**37b** – **Esquema 18**) na reação de Sonogashira.

Na reação de Suzuki a continuidade do ciclo catalítico depende da substituição, na esfera de coordenação do paládio, do halogênio por uma base (normalmente um fluoreto), enquanto que na Sonogashira a base é necessária para desprotonar o alcino complexado ao cobre.

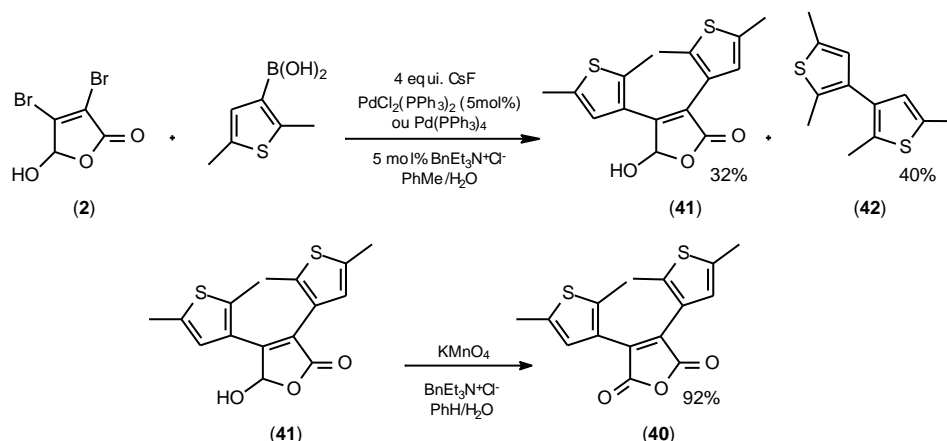
Como a presença de uma base é necessária para o sucesso dessas reações, a utilização de **2**, que apresenta função ácida e é instável em meio básico, representa um desafio como substrato para reações de acoplamento cruzado, principalmente nas reações em que o nucleófilo é uma base forte.<sup>28</sup> A única metodologia de acoplamento cruzado que emprega diretamente o ácido mucobrômico (**2**) foi descrita por Zhang e colaboradores em 2002. A diarilação de **2** foi possível ao utilizar excesso do ácido fenil-borônico (**38**) (**Esquema 19**).<sup>29</sup>



**Esquema 19.** Diarilação de **2** via reação de Suzuki.

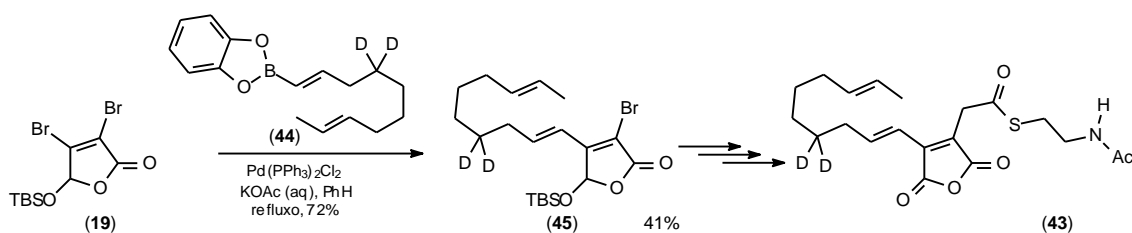
A utilização do sistema bifásico, na presença do catalisador de transferência de fase, evita a decomposição de **2**, já que o butenólídeo e a base solubilizam em fases distintas, tolueno e água respectivamente. O rendimento para esta reação não foi reportado. No entanto, quando o substrato foi o ácido mucoclórico (**31**), nas mesmas condições, **39** foi obtida em 71% de rendimento.

Essa metodologia foi utilizada por Krayushkin em 2004 para sintetizar anidrido fotocromico **40**. A reação de Suzuki forneceu o derivado **41** em 32% de rendimento. A substituição de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> não proporcionou maior formação do produto. Em ambos os casos o produto majoritário foi o bis-tiofeno **42**. A síntese foi concluída com a oxidação de **41** com KMnO<sub>4</sub> (**Esquema 20**).<sup>30</sup>



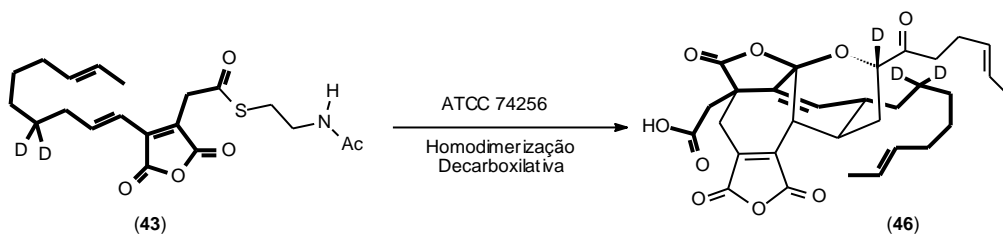
**Esquema 20.** Síntese do anidrido fotocromico **40**.

Em estudo visando comprovar a rota biossintética para a formação do metabólito de fungo phomoidrido B (**18**), o anidrido (**43**) foi obtido em várias etapas. A reação de Suzuki do silil-éter do ácido mucobromico (**19**) com o ácido fenil-borônico **44** produziu o butenolídeo deuterado **45** em 41% de rendimento. (**Esquema 21**).<sup>31</sup>



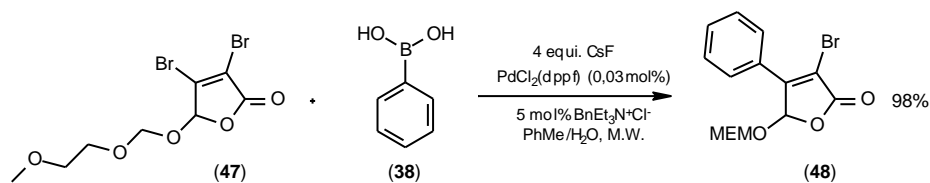
**Esquema 21.** Formação do butenolídeo deuterado **42**.

Após incubação de **43** e fermentação da cultura do fungo ATCC 74256, o phomoidrido B deuterado (**46**) foi isolado por HPLC. Este resultado indica que *provavelmente* a biossintese deste produto natural seja resultado da dimerização decarboxilativa de **43**. (**Esquema 22**).



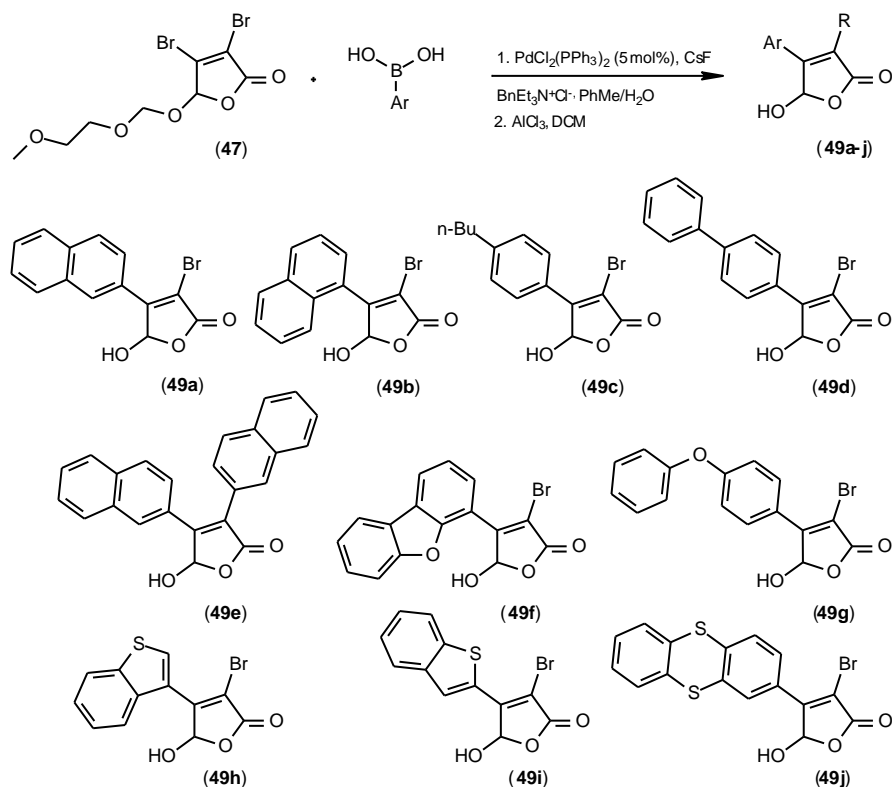
**Esquema 22.** Homodimerização decarboxilativa de **43**.

Em 2006, Gomez-Paloma e colaboradores reportaram a arilação do derivado de **2** protegido com metóxi-etóxi-metiléter (MEM) **47** via irradiação por microondas (**Esquema 23**).<sup>32</sup>



**Esquema 23.** Arilação de **42**.

Posteriormente, o mesmo grupo publicou um estudo que visava a descoberta de 4-aryl- $\gamma$ -hidróxi- $\gamma$ -furanonas (**49a-j**) com atividade antiinflamatória.<sup>33</sup> A síntese destas furanonas foi realizada a partir da arilação de **48** seguida da desproteção do grupo MEM como  $\text{AlCl}_3$  (**Esquema 24**).



**Esquema 24.** 4-aryl- $\gamma$ -hidróxi- $\gamma$ -furanonas.

Os testes *in vitro* apontaram a furanona **49i** como potencial antiinflamatório dose-dependente, atuando como inibidora da prostaglandina sintetase, com atividade semelhante à dexametasona.

Apesar do grande número de publicações sobre a reação de Mizoroki-Heck, a maioria delas empregam haletos de arila como substrato.<sup>34</sup> Haletos vinílicos são utilizados em menor frequência como substratos para esta reação.<sup>35</sup> Supostamente por isto, não existem até o momento, relatos de olefinação para o ácido mucobrômico e seus derivados via reação de Heck.

### 1.3. Aplicações Sintéticas da 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (**3**).

#### 1.3.1. Adição Nucleofílica à Carbonilas.

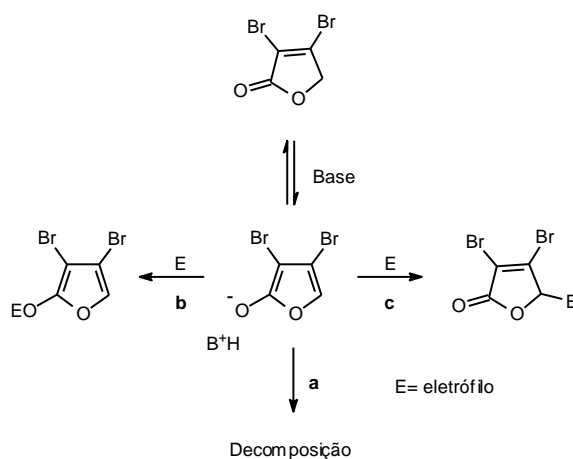
A furanona **3** apresenta reatividade diferenciada do ácido mucobrômico (**2**) principalmente por C<sub>4</sub> possuir caráter nucleofílico em meio básico, uma vez que os

hidrogênios ligados em C<sub>4</sub> são ácidos, o que confere caráter nucleofílico ao ânion (Figura 6).



Figura 6. Padrão de reatividade de **3**.

Em meio básico, na presença de um eletrófilo, a furanona **3**, além de se decompor (a), pode reagir via ataque nucleofílico do oxigênio (b) ou do carbono (c) (Esquema 25).

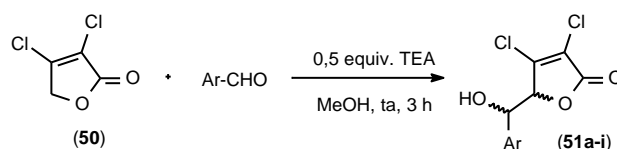


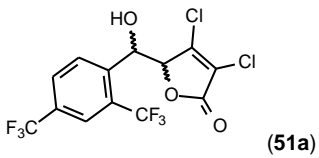
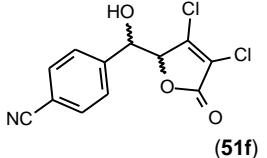
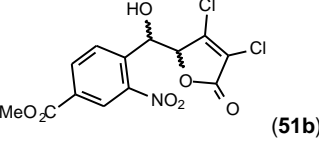
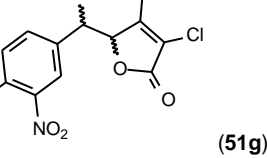
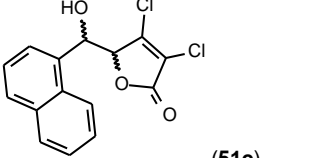
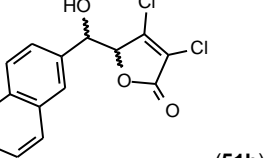
Esquema 25. Nucleofilidade de **3** em meio básico.

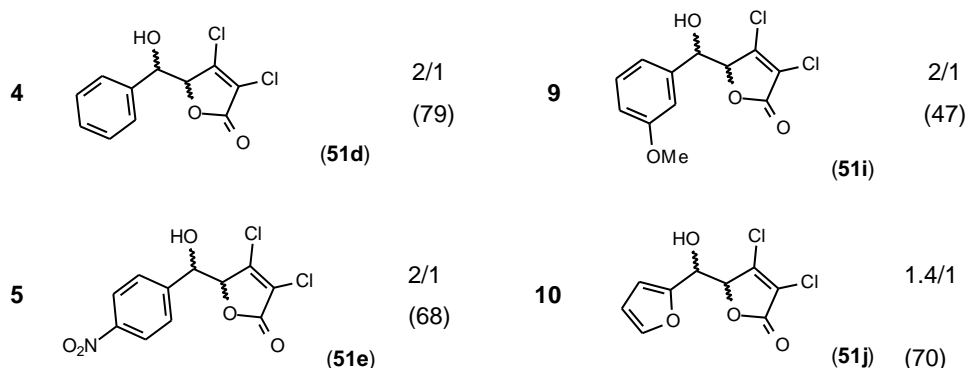
Em 2007, Zhang e colaboradores descreveram a homo-aldol entre a furanona **50** e diversos aldeídos e cetonas.<sup>36</sup> As reações foram realizadas em metanol na presença de 0,5 equivalentes de trietilamina (Tabela 5).

Nas reações com aldeídos aromáticos a relação entre os diastereômeros *syn/anti* foi de 2/1 para a maioria dos produtos, (entradas 4-9). Os resultados observados nas reações com 1-naftaldeído e o 2-naftaldeído indicam que a seletividade é maior para aldeídos *orto*-substituídos (entradas 3 e 8). Adicionalmente, a presença de grupos retiradores de elétrons na posição *orto* parece ser o principal fator responsável pela formação preferencial do isômero *syn*. (entradas 1 e 2).

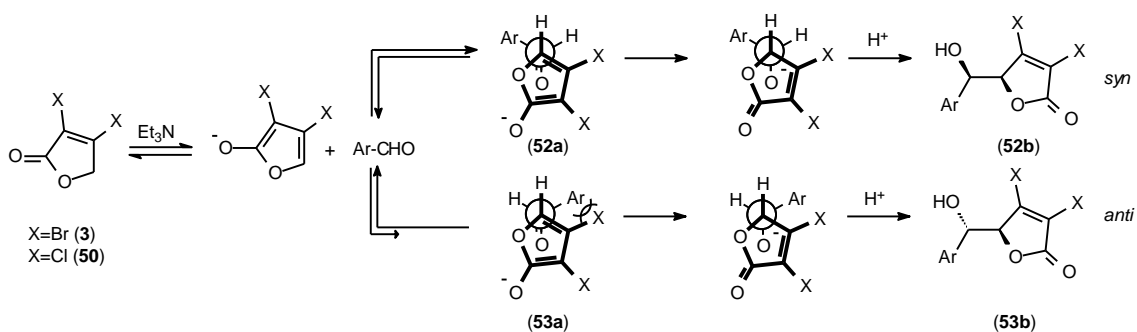
**Tabela 5.** Homo-aldol entre **45** e aldeídos aromáticos catalisada por trietilamina.



Entrada	Produto	<i>syn/anti</i> rend. (%)	Entrada	Produto	<i>syn/anti</i> rend. (%)
1	 <b>(51a)</b>	10/1 (66)	6	 <b>(51f)</b>	2/1 (60)
2	 <b>(51b)</b>	5/1 (64)	7	 <b>(51g)</b>	2/1 (52)
3	 <b>(51c)</b>	3/1 (50)	8	 <b>(51h)</b>	2/1 (50)

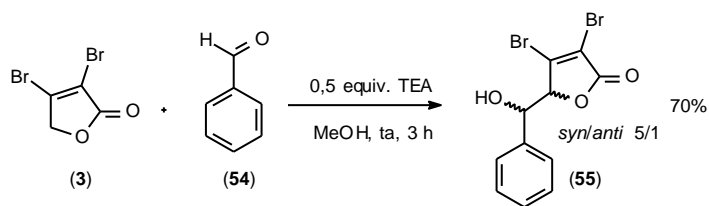


A racionalização do mecanismo da formação dos butenólídeos **51a-j** parte da enolização de **50** seguido do ataque nucleofílico à carbonila do aldeído. Como o metanol foi utilizado como solvente a aproximação *synclinal* deve ser favorecida uma vez que ocorre maximização do dipolo. Esta etapa pode ocorrer por dois estados de transição distintos **52a** e **53a**. O primeiro, que leva à formação do isômero *syn*, é favorecido por não apresentar interação *gauche* entre o anel aromático e o átomo de cloro ligado ao C<sub>3</sub> do enolato. A acidificação do meio leva à formação dos adutos de homo-aldol **53a** ou **53b** (Esquema 26).



**Esquema 26.** Proposta mecanística para a homo-aldol.

Para confirmar a hipótese de que a repulsão estérica entre o anel aromático e o substituinte em C<sub>3</sub> do enolato era um dos fatores que contribuía para a diastereosseletividade da reação, foi realizada a reação do benzaldeído (**54**) com 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**3**) (Esquema 27).



Esquema 27. Homo-aldol entre **3** e benzaldeído.

Nessa reação, a relação *syn/anti* dos produtos foi 5/1, enquanto que na homo-aldol com **50** foi de 2/1 (entrada 4-Tabela 5). O átomo de bromo é mais volumoso do que o átomo de cloro, aumentando assim o caráter repulsivo presente na aproximação **53a** (Esquema 26). Desta forma, a via que leva à formação do produto *syn* é favorecida.

O trabalho pioneiro de Zhang em relação a homo-aldol em furanonas halogenadas permitiu enxergar **3** como um synthon para a formação de  $\delta$ -hidróxi- $\gamma$ -furanonas, que é um núcleo comum em diversos produtos naturais (Figura 7).<sup>36</sup>

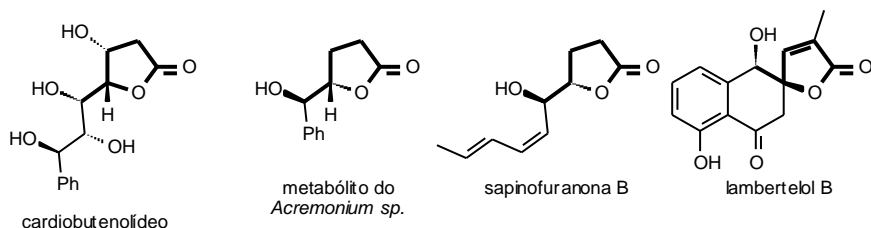
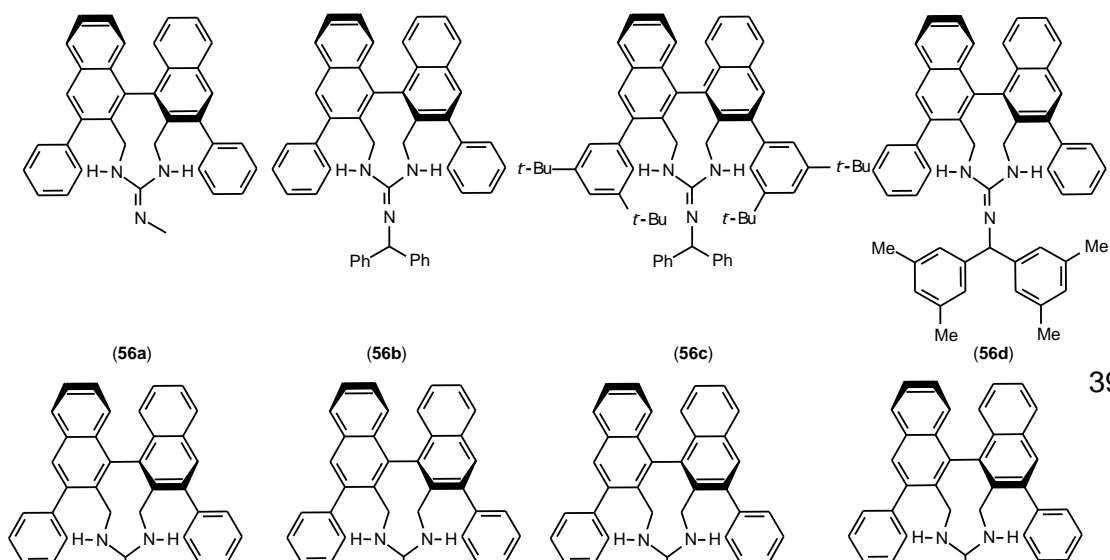


Figura 7. O núcleo  $\delta$ -hidróxi- $\gamma$ -lactonas em produtos naturais.

Neste cenário, Terada e colaboradores desenvolveram a homo-aldol assimétrica catalisada por guanidinas cíclicas quirais **56a-h** (Figura 8).<sup>37</sup> A criação de dois centros adjacentes de configuração definida em uma única etapa, com 100% de economia atômica, colocam esta reação em destaque na química de **3**.



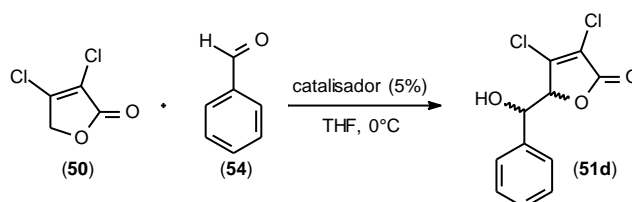


**Figura 8.** Guanidinas cíclicas quirais.

O catalisador foi escolhido avaliando a eficiência da formação de **51d** a partir da reação de **50** com benzaldeído (**54**). A guanidina **56a** promoveu a formação do produto em 15% de rendimento. A inserção de substituinte volumoso no nitrogênio em **56d** mostrou ser benéfica para aumentar o rendimento, no entanto, o tempo reacional ainda foi elevado.

A guanidina **56e**, substituída com anéis deficientes em elétrons, não apresentou atividade catalítica para esta reação. Os melhores resultados, com rendimentos acima de 70% e tempo reacional abaixo de oito horas só foram obtidos com **56g** e **56h**, sendo que este último foi escolhido por promover a reação em altos rendimentos e bons excessos diastereo e enantioméricos (**Tabela 6**).

**Tabela 6.** Escolha do catalisador para reação homo-aldólica.



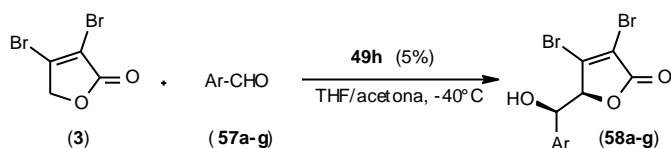
Entrada	Catalisador	Tempo (h)	Rend. (%)	syn/anti
1	<b>56a</b>	22	15	55/45
2	<b>56b</b>	22	54	27/73

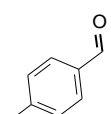
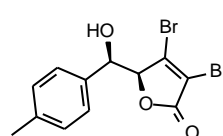
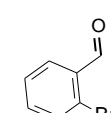
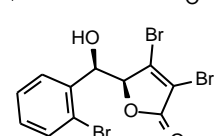
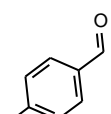
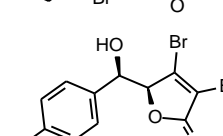

3	56c	22	57	34/66
4	56d	24	47	24/76
5	56e	24	>10	----
6	56f	24	51	36/64
7	56g	7	72	65/35
8	56h	4	78	73/27
9 <sup>a</sup>	56h	5	90	77/23

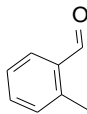
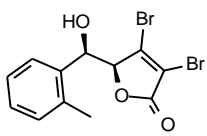
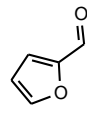
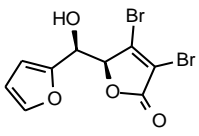
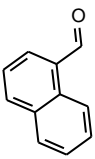
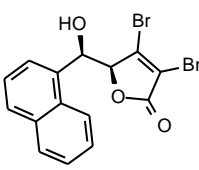
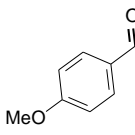
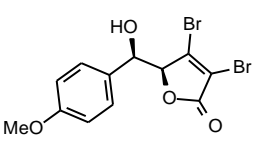
<sup>a</sup>Realizada a -40°C.

A adição de acetona como co-solvente aumentou a diastereosseletividade da reação em relação ao uso exclusivo de THF. Nestas condições, foram obtidas sete  $\delta$ -hidróxi- $\gamma$ -furanonas quirais **58a-g** derivadas de **3**, em rendimentos variaram entre 58 e 95% (Tabela 7).

Tabela 7. Homo-aldol assimétrica entre **3** e aldeídos catalisada por **49h**.<sup>37</sup>



Entrada	Ar-CHO	Produto	Rend.(%)	e.d(%)	e.e(%)
1			95	72	99
2			91	76	96
3			87	74	96
					

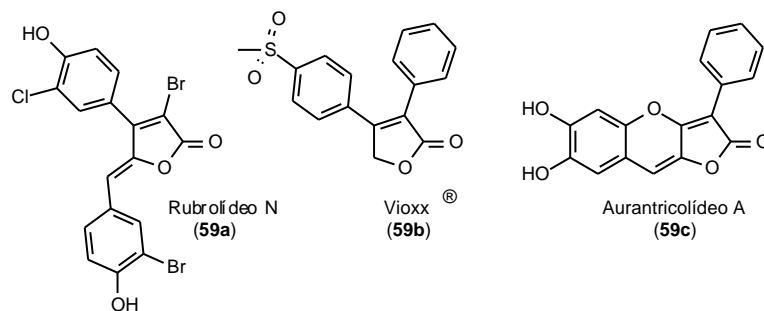
4			82	82	97
5			79	70	97
6			74	80	96
7			58	74	97

Mais uma vez os aldeídos *orto*-substituídos forneceram o produto de homoaldol em maior diastereosseletividade que o isômero *para* (**entradas 1,2,3 e 4**). A racionalização para explicar o rendimento não é óbvia, uma vez que, aldeídos ricos em elétrons, **57a** e **57g**, apresentaram resultados completamente distintos (**entradas 1 e 7**).

### 1.3.2. Reações de acoplamento cruzado mediado por paládio.

A presença de dois brometos vinílicos proporciona à 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**3**) uma posição de destaque na síntese de produtos naturais e não-naturais, sendo empregado como substrato para reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.

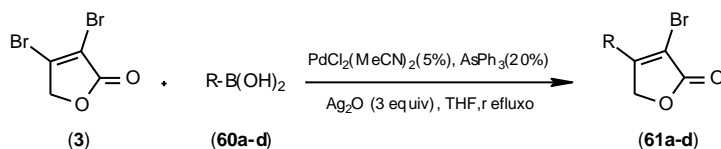
O metabólito citotóxico rubrolídeo N (**59a**), isolado da esponja marinha *Synoicum blochmanni*;<sup>38</sup> o antiinflamatório inibidor seletivo da COX-2, Vioxx® (**59b**), retirado do mercado em 2004;<sup>39</sup> e o pigmento fluorescente, aurantricolídeo A (**59c**), isolado do fungo *Tricholoma aurantium*,<sup>40</sup> são exemplos de furanonas substituídas em C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub>, que podem ser obtidas por reações de acoplamento em **3**. (**Figura 9**).

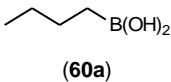
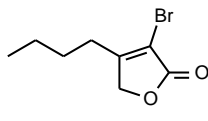
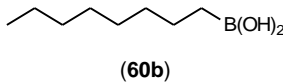
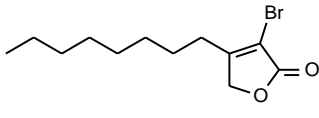


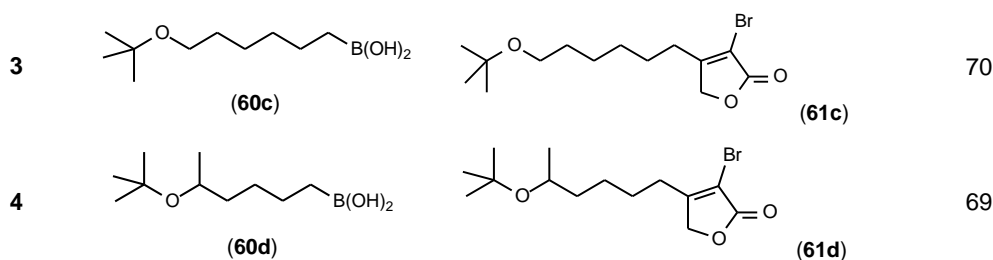
**Figura 9.** Estruturas do rubrolídeo N, Vioxx<sup>®</sup> e Aurantricolídeo A.

As duas primeiras metodologias de alquilação por reações de acoplamento de **3** foram descritas por Bellina e colaboradores.<sup>41,42</sup> Nestes trabalhos foram realizadas a substituição seletiva dos brometos vinílicos para a formação de 3,4-di-alquil-furanonas. A condição descrita pelos autores como ideal para a reação de Suzuki em C<sub>4</sub> utiliza 20 mol% de AsPh<sub>3</sub> e três equivalentes de Ag<sub>2</sub>O como base. O tamanho da cadeia e a presença de heteroátomo nos alquil-borônicos **60a-d** não forneceram mudanças significativas no rendimento das reações, que variaram entre 79 e 69% (**Tabela 8**).

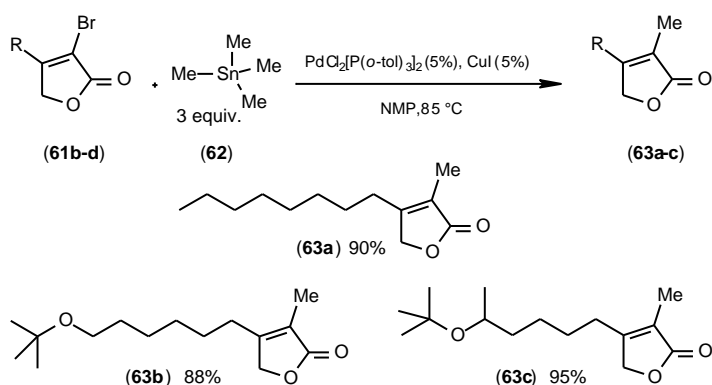
**Tabela 8.** Reação de Suzuki mediada por Ag<sub>2</sub>O e AsPh<sub>3</sub>.



Entrada	R-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	Rend. (%)
1	 (60a)	 (61a)	79
2	 (60b)	 (61b)	71



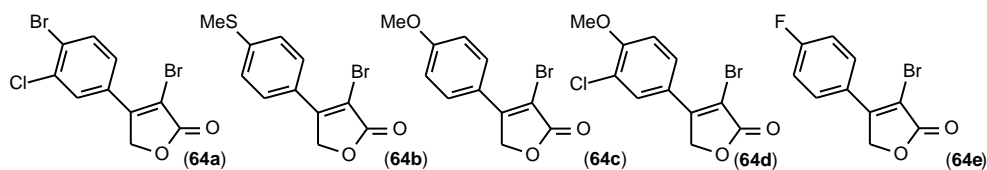
A síntese das furanonas 3,4-di-alkil-substituídas foi completada através de reação de Stille entre as alquil-furanonas **61b-d** com três equivalentes de tetrametil-estana (62) na presença de CuI (**Esquema 28**).



**Esquema 28.** Reação de Stille nas furanonas **61b-d**.

Rubrolídeos são metabólitos secundários isolados das esponjas *Ritterella rubra* e *Synoicum blochmanni*.<sup>38,44</sup> Estes produtos naturais, apesar de estruturalmente simples, apresentam diversos tipos de atividade biológica importantes, como inibição da proteína fosfatase, citotoxicidade contra células humanas cancerosas além de atuarem como antibióticos. Durante a síntese do rubrolídeo N (**59a**), Bellina expandiu, para os ácidos fenil-borônicos, a metodologia desenvolvida para a reação de Suzuki com os alquil-borônicos.<sup>43</sup>

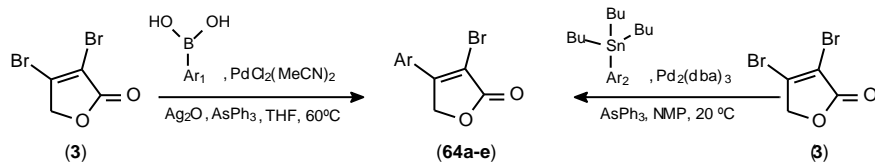
Além da reação de Suzuki, a síntese das 4-aryl-furanonas **64a-e** foi realizada através da reação de Stille com aril-tributil-estanas (**Figura 10**)<sup>42</sup> Quando o grupamento arila é o mesmo na estana ou no ácido borônico os rendimentos são equivalentes para as duas metodologias (**entradas 1-4 e 3-7-Tabela 9**).



**Figura 10.** Estrutura das aril-furanonas **64a-d**.

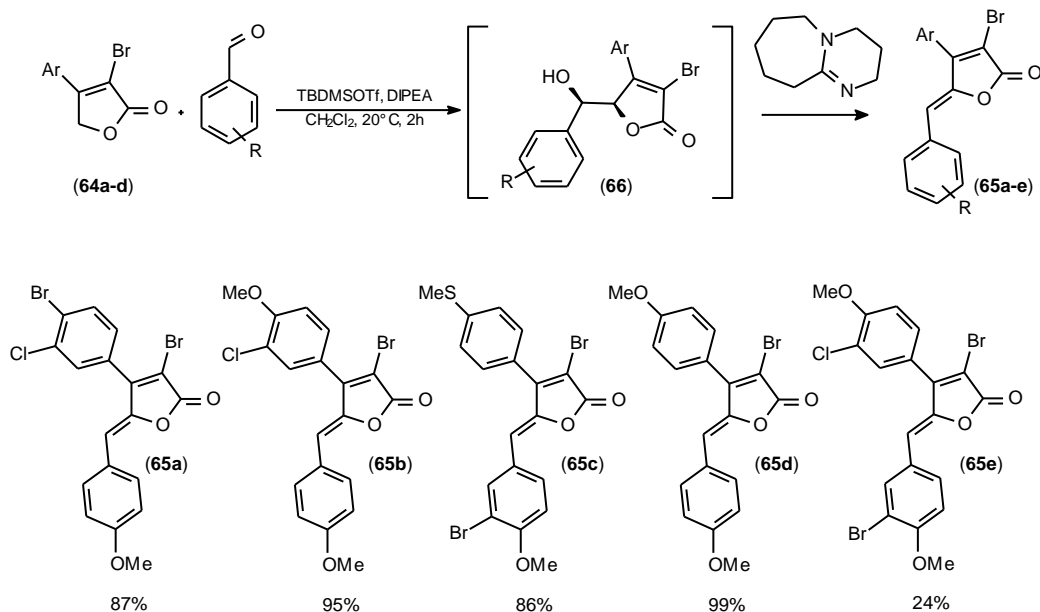
Acredita-se que, nas reações de Suzuki, a função da prata é complexar com o átomo de bromo após a adição oxidativa facilitando o ataque nucleofílico do grupamento arila ao paládio. Sem a presença do  $\text{Ag}_2\text{O}$  não é observada a formação do produto de acoplamento, mas sim, grande quantidade do produto de homo-acoplamento do ácido borônico.

**Tabela 9.** Formação das aril-furanonas 57a-d via reação de Suzuki ou Stille.



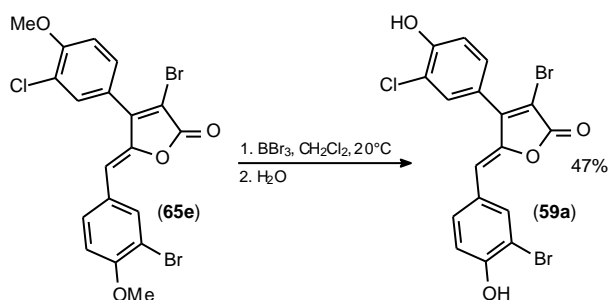
Entrada	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Rendimento (%)	Entrada	Ar-SnBu <sub>3</sub>	Rendimento(%)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	66	4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	59
2	3-Cl, 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	79	5	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	68
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61	6	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	58
			7	3-Cl, 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	73

De posse das 4-aryl-furanonas **64a-d** a síntese dos análogos de rubrolídeos **65a-e** foi realizada em duas etapas, via homo-aldol mediada por TBDMSOTf com *para*-anisaldeído ou 3-bromo-4metóxi-benzaldeído, seguido da desidratação do intermediário **66** com 2 equivalentes de DBU (**Esquema 29**).



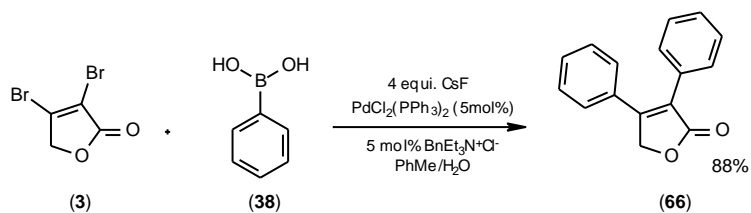
**Esquema 29.** Síntese de análogos de rubrolídeos.

O rubrolídeo N (**59a**) foi obtido em 47% de rendimento após desproteção das metoxilas em **65e** com 5 equivalentes de  $\text{BBr}_3$  em DCM (**Esquema 30**).



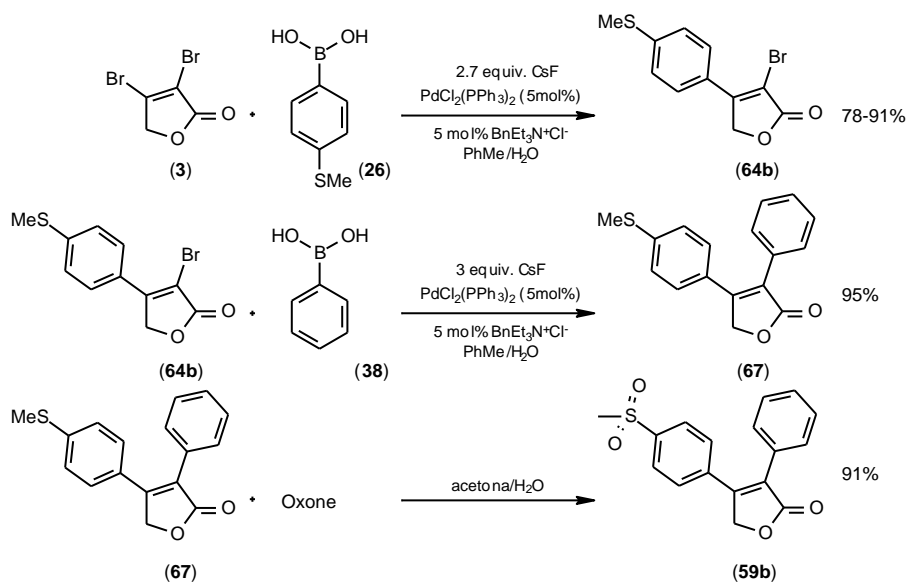
**Esquema 30.** Síntese do rubrolídeo N (**59a**).

Apesar da grande contribuição de Bellina em relação às reações de acoplamento na furanona **3**, somente em 2002 foi reportada uma metodologia na qual não era necessária a presença de reagentes caros e tóxicos como o  $\text{Ag}_2\text{O}$  e o  $\text{AsPh}_3$ , respectivamente. Neste trabalho, a furanona **3** foi di-arilada com 2,4 equivalentes do ácido fenil-borônico (**38**), em um sistema bifásico na presença de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , CsF e um catalisador de transferência de fase (**Esquema 31**).<sup>29</sup>



**Esquema 31.** Reação de Suzuki de **3** em sistema bifásico.

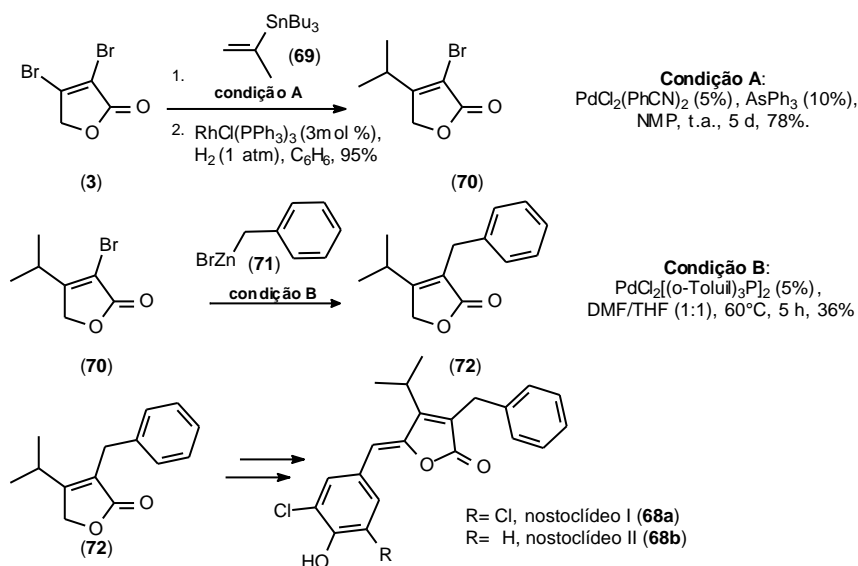
A aplicação desta metodologia na síntese do Vioxx (**59b**) partindo-se de **3** e realizada somente em três etapas demonstra o seu potencial sintético em reações de acoplamento cruzado mediado por paládio (**Esquema 32**).



**Esquema 32.** Síntese do Vioxx<sup>®</sup>.

Na busca por substâncias com potencial atividade citotóxica, assim como os rubrolídeos, Bellina e colaboradores publicaram a síntese formal do nostoclídeo I e II (**68a-b**) (**Esquema 33**),<sup>45</sup> e alquinil-furanonas (**Esquema 34**).<sup>46</sup>

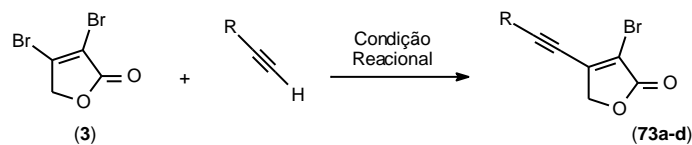




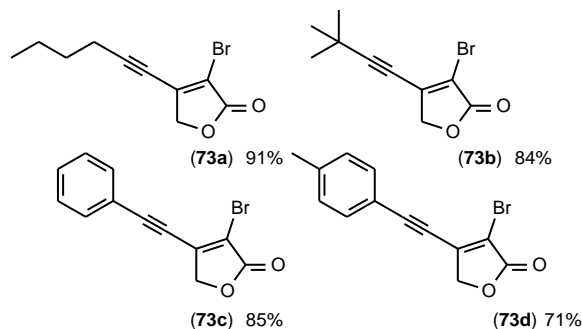
**Esquema 33.** Síntese formal do nostoclídeo I (**68a**) e II (**68b**).

Nesta síntese, formação das ligações C-C envolvem reações de acoplamento. Uma reação de Stille com a vinil-estanana (**69**), seguido de hidrogenação leva a formação de **70** que, após a reação de Negishi com o organozinco **71**, forma o intermediário **72**, que é o mesmo utilizado por Boukouvalas na síntese total de **68a-b**.<sup>47</sup> O rendimento de 36% desta última etapa ilustra como é complicada a utilização de furanonas enolizáveis em meio básico.

A formação das alquinil-furanonas **73a-d** partindo de **3** é a única referência para a reação de Sonogashira neste substrato. Apesar da alquinilação ter sido realizada com outros alcinos, a avaliação da citotoxicidade foi realizada somente para as moléculas **73a-d**. Estas substâncias apresentaram potente atividade citotóxica *in vitro* contra células cancerosas do pulmão, mama e do sangue. Estes resultados indicam estas alquinil-furanonas como potenciais drogas no tratamento destas neoplasias.



Condição Reacional: PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> (5%), CuI (10%), P(2-furil)<sub>3</sub>, KF (4 equi), BnEt<sub>3</sub>N<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, 60 °C.



**Esquema 34.** Formação de alquinil-furanonas via reação de Sonogashira.<sup>46</sup>

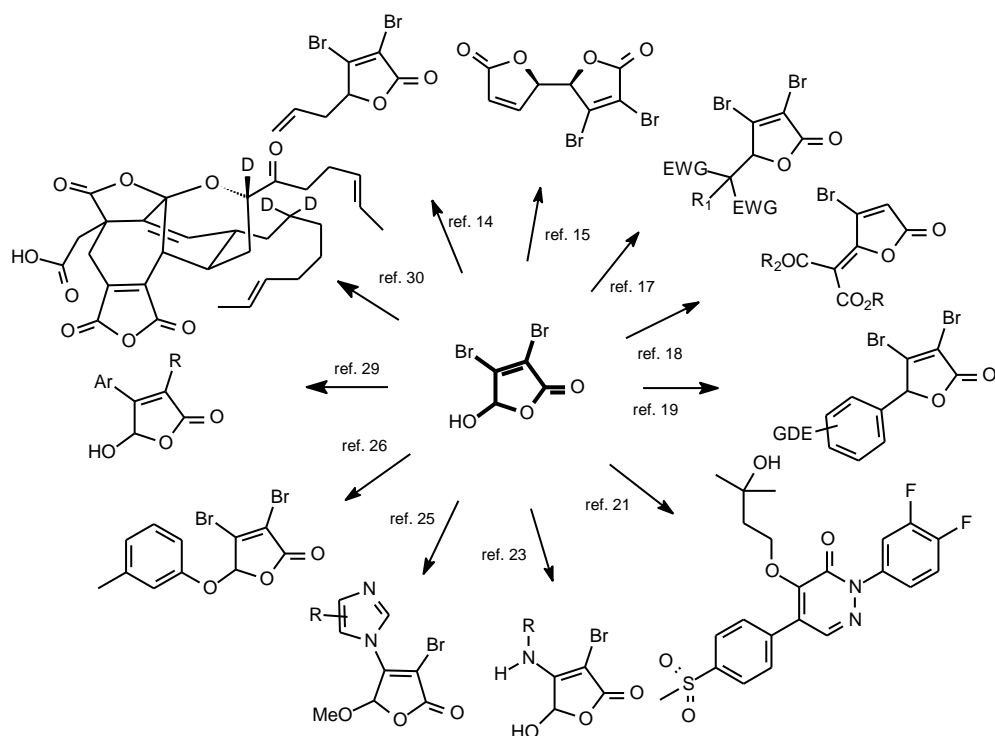
#### 1.4. Considerações Finais.

O estudo da reatividade do o ácido mucobrômico (**2**) e da 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**3**) apresentou significativo avanço desde o início do século XXI, o que refletiu no desenvolvimento de processos sustentáveis, com aumento da economia atômica e redução de custos e resíduos.

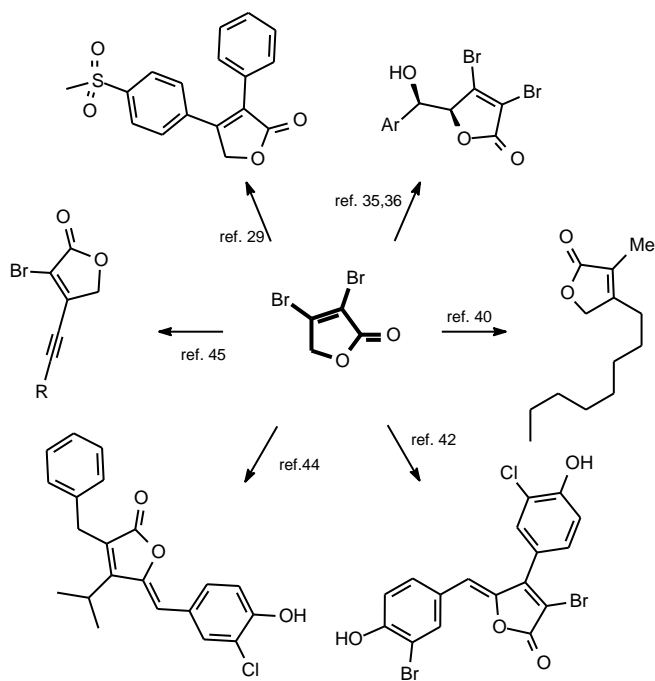
No entanto, muitos desafios ainda persistem. Por exemplo, reações de acoplamento cruzado para **2** e **3** podem ser estendidas a outros metais além do paládio, as transformações em meio básico ainda são problemáticas para as duas furanonas.

Tão importante quanto estes aspectos, é a investigação da capacidade de **3** atuar como eletrófilo, pois não há registros deste padrão reacional na literatura.

Finalmente, os butenolídeos **2** e **3**, por serem polifuncionalizados e várias reações químico e estereosseletiva de formação de ligação C-C e C-heteroátomo já terem sido descritas em bons rendimentos, podem ser qualificados como valiosos synthons para a construção de moléculas complexas (**Esquema 35**) e (**Esquema 36**).



**Esquema 35.** Resumo gráfico de compostos preparadas a partir de **2**.



**Esquema 36.** Resumo gráfico de compostos preparadas a partir de **3**.

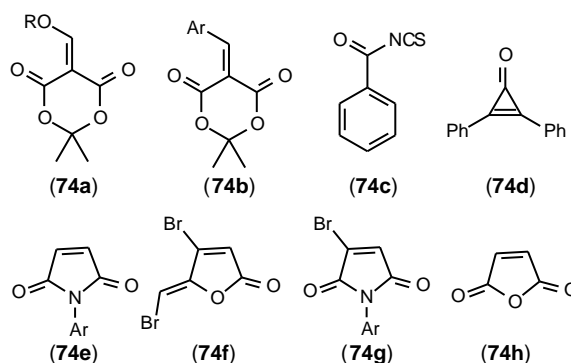
## 2. Objetivo.

O objetivo deste trabalho é obter heterociclos funcionalizados explorando a reatividade da 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**3**) como eletrófilo em síntese orgânica.

### 3. Resultados e Discussão.

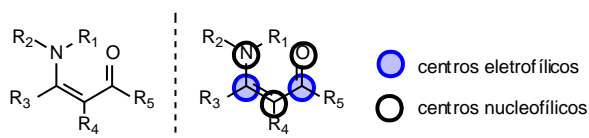
#### 3.1. Estudo da Reatividade do Ácido Mucobrômico e Derivados Frente à Enaminonas.

Dentre as linhas de pesquisa do Grupo de Pesquisa em Síntese Química e Bioatividade Molecular (GPSQ), destaca-se o estudo sistemático da reatividade de enaminonas frente a aceptores de Michael. Neste sentido, vários eletrófilos já foram empregados nestes estudos (**Figura 11**).<sup>48</sup> Assim, o ácido mucobrômico (**2**) foi escolhido por não existirem relatos, até o momento, de reações entre eles, por ser polifuncionalizado e obtido facilmente pela bromação, em escala multigrama, do furfural (**Esquema 1**-Página 18).<sup>10</sup>



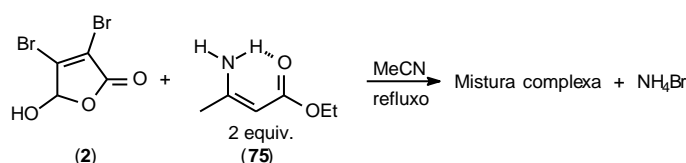
**Figura 11.** Aceptores de Michael utilizados em reações com enaminonas.

Enaminonas são substâncias que apresentam o sistema conjugado N-C=C-C=O e possuem centros nucleofílicos e eletrofílicos. Os primeiros estão localizados no nitrogênio, oxigênio e no carbono  $\alpha$ -carbonílico, enquanto que os outros carbonos do sistema  $\pi$  conjugado, são eletrofílicos (**Figura 12**).<sup>49</sup>



**Figura 12.** Estrutura geral e centros reativos de enaminonas.

A primeira tentativa de reagir o ácido mucobrômico (**2**) com enaminonas foi realizada na presença de dois equivalentes de **75** em acetonitrila, sob refluxo. Após trinta minutos de reação havia grande quantidade de sólido no meio reacional e **2** não era detectado por CCD. A análise do sobrenadante indicava à formação de uma mistura complexa, da qual não foi possível isolar nenhum produto. O precipitado foi caracterizado como sendo  $\text{NH}_4\text{Br}$  (**Esquema 37**).

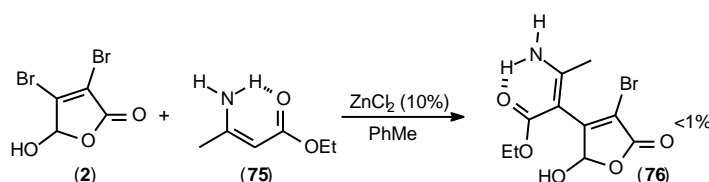


**Esquema 37.** Reação de **2** com a enaminona **75**.

Para verificar a estabilidade térmica dos reagentes, **2** e **75** foram aquecidos isoladamente em acetonitrila. Como não houve decomposição, este fator foi eliminado

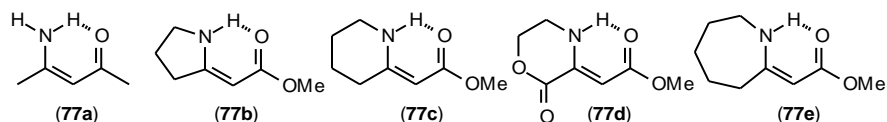
para justificar a complexidade da mistura formada. Em experimentos realizados a -10, 0 e 25°C não foi possível obter nenhum produto além de NH<sub>4</sub>Br.

A substituição da acetonitrila por metanol, etanol, THF, tolueno ou DMF, bem como a catálise ácida por Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CuCl<sub>2</sub>, não foram benéficas. O único produto obtido nas reações entre **2** e **75** foi um óleo lilás, extremamente sensível à luz, cuja análise de <sup>1</sup>H-RMN sugere ser aduto de Michael **76**. No espectro foi possível observar a presença dos hidrogênios da hidroxila (δ 1,2 ppm) e do acetal (8,7 ppm), e os provenientes da enaminona, exceto o olefínico que deveria aparecer entre δ 5 e 6 ppm, respectivamente. Esta reação foi realizada em tolueno, catalisada por ZnCl<sub>2</sub> anidro. **76** foi obtido em menos de 1% de rendimento como um óleo lilás, que decompõe em presença de luz. (**Esquema 38**).



**Esquema 38.** Formação do aduto de Michael **76**.

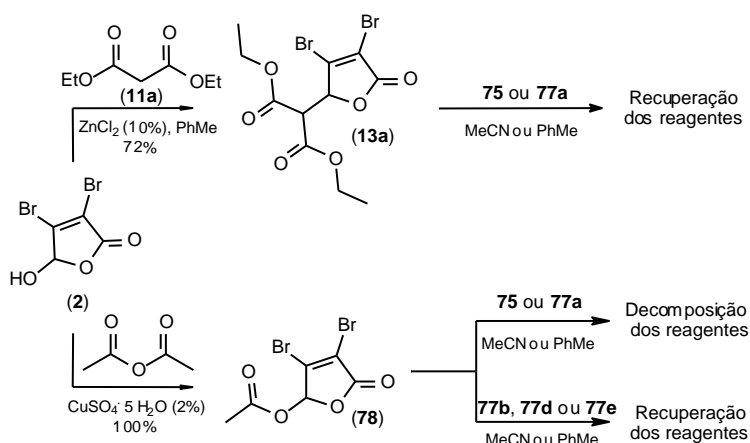
Substituindo **75** por **77a** os resultados foram semelhantes, decomposição dos reagentes e formação de NH<sub>4</sub>Br. Para verificar se a substituição do grupo NH<sub>2</sub> por enaminonas N,N substituídas mudaria este cenário, foram realizadas várias reações com as enaminonas **77b-e**, mas com nenhuma delas foi possível obter um produto com massa significativa.



**Figura 13.** Estrutura das enaminonas **77a-b**.

A formação de misturas complexas nas reações do ácido mucobromídico (**2**) com enaminonas pode ser atribuída às suas características antagônicas em relação ao pH do meio, já que **2** é um ácido instável em meio básico, e enaminonas são bases, instáveis em meio ácido.

Para tentar diminuir a decomposição das enaminonas no meio reacional, foram sintetizados o derivado acetilado **78** do ácido mucobromico (**2**) e o aduto de Knoevenagel **13a**. O primeiro foi obtido quantitativamente na reação com anidrido acético (1,4 equivalentes) e  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  catalítico, adaptando uma metodologia descrita em 2006 por Heravi para acetilação de fenóis.<sup>50</sup> Este método foi escolhido devido à baixa geração de resíduos quando comparada às condições clássicas de acetilação, nas quais, o anidrido acético é utilizado como solvente. A reação de **2** com dietil-malonato (**11a**), catalisada por  $\text{ZnCl}_2$ , produziu **13a** em 72% de rendimento.<sup>17</sup> Apesar destas modificações no núcleo do ácido mucobromico (**2**), as reações do derivado acetilado **78** com as enaminonas **75** ou **77a** formaram misturas complexas, já com as enaminonas cíclicas **77b**, **77c**, e **77e** não houve reação e parte dos reagentes foram recuperados. O malonato substituído (**13a**) não reagiu com enaminonas, provavelmente devido ao impedimento estérico do carbono  $\beta$ -carbonílico da furanona (**Esquema 39**).

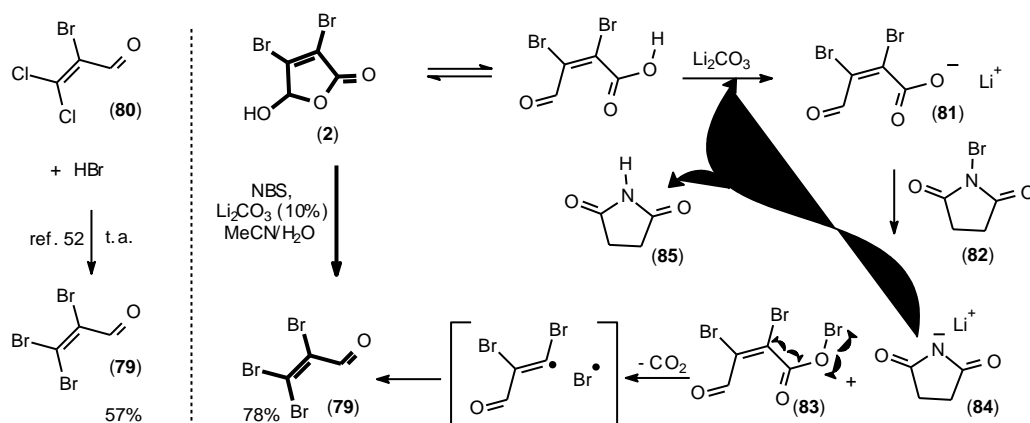


**Esquema 39.** Reações de **13a** e **78** com enaminonas.

Na busca de novos aceptores de Michael derivados do ácido mucobromico que pudessem reagir com enaminonas, foram sintetizadas a  $\alpha,\beta,\beta'$ -tribromo-acroleína (**79**) e a 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (**3**), esta última em 96% de rendimento pela redução do ácido mucobromico com  $\text{NaBH}_4$  (**Esquema 2**-Página 18).<sup>11</sup> O aldeído **79** foi obtido em 78% adaptando a metodologia desenvolvida por Roy para a reação de Hunsdiecker com ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>51</sup> Na única síntese descrita para **79** ele é obtido pela adição de HBr à acroleína **80**.<sup>52</sup> Uma proposta mecanística para a reação de Hunsdiecker inicia com a formação do sal de lítio do ácido mucobromico



(**81**), que ataca nucleofílicamente a NBS (**82**) para formar o intermediário **83**. O mecanismo da decarboxilação ainda não está estabelecido, contudo, a via radicalar é a mais aceita.<sup>16</sup> A reação ácido-base de **84** com **2** regenera o ciclo catalítico promovido pelo lítio (**Esquema 40**).<sup>52</sup>



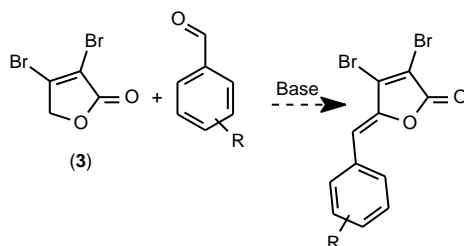
**Esquema 40.** Formação da α,β,β'-tribromo-acroleína (**79**) via reação de Hunsdiecker em **2**.

Os resultados das reações de **79** com as enaminonas **77b**, **77c** e **77e** foram frustrantes, uma vez que, nas condições reacionais testadas, não ocorria consumo dos reagentes. Uma possível explicação para a não formação dos adutos de Michael pode ser atribuída à repulsão do nucleófilo com a nuvem eletrônica dos átomos de bromo na posição β de **79**.

As reações de enaminonas cíclicas e acíclicas com **3** também apresentaram problemas de execução, uma vez que esta furanona decompõe em meio ácido ou básico. Em reações com **75** ou **77a** há formação de mistura complexa. Com as enaminonas **77b-e** não ocorre reação, na temperatura ambiente ou sob refluxo, em tolueno, metanol, acetonitrila, THF ou DMF. A adição de catalisadores ácidos [Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CuCl<sub>2</sub>, CuSO<sub>4</sub>, ZnCl<sub>2</sub>] ou bases (triethylamina, DABCO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>) levaram à decomposição de **3**. Esta instabilidade em meio ácido ou básico ratifica o pequeno número de artigos que utilizam esta furanona como material de partida em síntese.

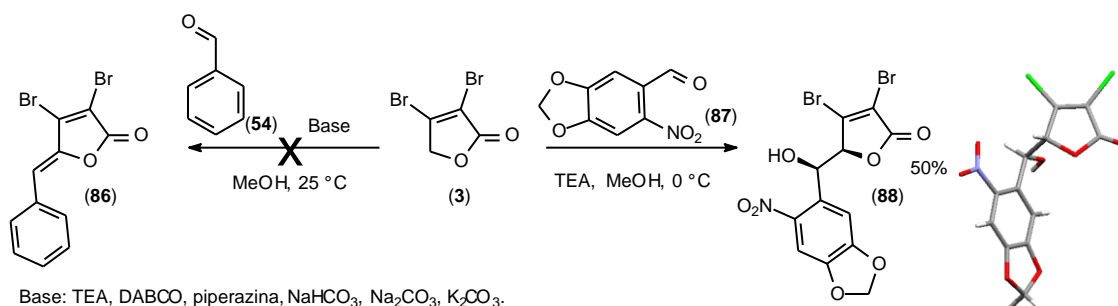
Esse conjunto de resultados tornou inviável o estudo da reatividade do ácido mucobromico (**2**) e dos seus derivados (**3**, **13a**, **78**, **79**) como eletrófilos em reações com enaminonas. Assim, um projeto inédito, no qual seria investigada a utilização de **3** em reações de Knoevenagel, foi racionalizado. Com isto, os brometos vinílicos seriam

preservados. Além disto, por não ser enolizável, este produto não seria instável em meio ácido ou básico (**Esquema 41**).



**Esquema 41.** Racionalização da reação de Knoevenagel entre **3** e aldeídos aromáticos.

A tentativa de Knoevenagel foi realizada, em metanol, com dois equivalentes de benzaldeído (**54**) e 1,6 equivalentes de trietilamina. Nestas condições, houve decomposição da furanona e nenhum produto foi obtido. Diminuindo a quantidade da base para 1 ou 0,5 equivalentes o cenário não modificou. A substituição da trietilamina por bases orgânicas (DABCO, piperazina) ou inorgânicas ( $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) não promoveu a formação do aduto de Knoevenagel **86**. A utilização de outros aldeídos aromáticos monossustituídos com grupos doadores ou retiradores de elétrons não modificou o perfil da reação. Com o 6-nitro-piperonal (**87**), o produto de homo-aldol **88** foi obtido em 50% de rendimento. A estereoquímica do produto em torno da ligação C-C formada foi confirmada por cristalografia de raio-X (**Esquema 42**).

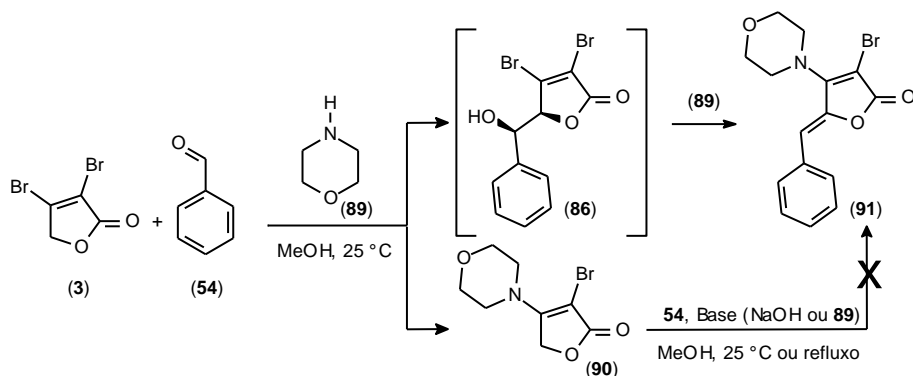


Base: TEA, DABCO, piperazina,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

**Esquema 42.** Tentativas de Knoevenagel entre **2** e benzaldeído (**54**) ou 6-nitro-piperonal (**87**).

Quando a morfolina (**89**) foi utilizada como base foram obtidos dois produtos,  $\alpha$ -bromo-enaminona (**90**) e o aduto de Knoevenagel (**91**) em 34 e 19% de rendimento, respectivamente. As tentativas de converter **90** em **91** na presença de  $\text{NaOH}$  ou

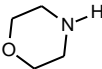

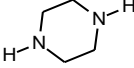

morfolina falharam, indicando que a formação de **91** provém do ataque nucleofílico, *in situ*, da morfolina ao intermediário **86**. A estereoquímica da dupla ligação em **91** foi confirmada por cristalografia de raio-X (**Esquema 43**).



**Esquema 43.** Reação de **3** e benzaldeído (**54**) na presença de morfolina (**89**).

A formação de **91**, promovida exclusivamente quando a morfolina foi empregada pode ser explicada pela diferença de basicidade entre ela e as outras bases utilizadas. Comparando o valor de pKa dos ácidos conjugados destas bases percebe-se que ela é a menos básica e, conseqüentemente, a taxa de degradação de **3** diminui (**Tabela 10**)

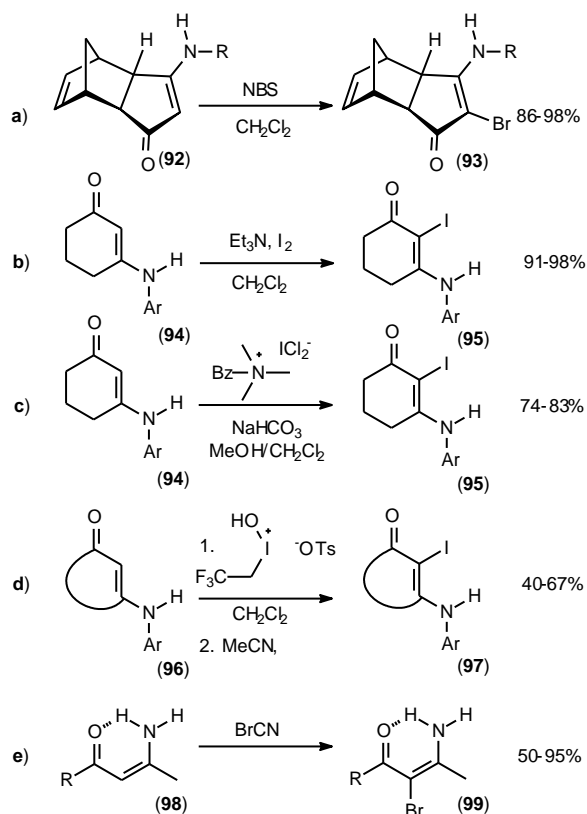
**Tabela 10.** pKa das bases utilizadas na reação de Knoevenagel.

Entrada	Base	pKa (BaseH)
1	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	6,4
2		7,4
3		8,6
4		9,8
5	CO <sub>3</sub> <sup>-2</sup>	10,3
6		10,8

Essa reação pode ser considerada uma das mais importantes do projeto, pois revelou que **3** poderia comportar-se como aceptor de Michael em reações com aminas e que poderia atuar simultaneamente como eletrófilo e nucleófilo, dependendo da natureza do outro reagente. Estes dois padrões de reatividade foram estudados e serão discutidos separadamente nos próximos tópicos.

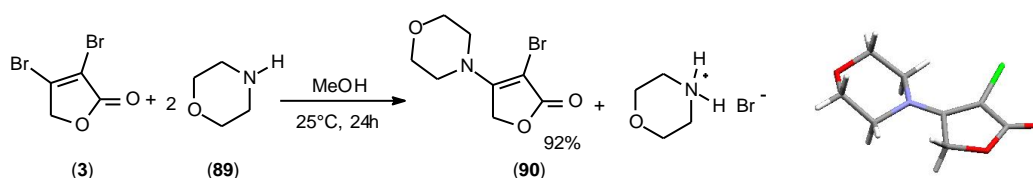
### 3.2. Adição Nucleofílica de Aminas à 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**3**).

A adição nucleofílica da morfolina (**89**) à 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**3**) formando a  $\alpha$ -halo-enaminona cíclica (**90**) mostrou que é possível sintetizar esta importante classe de enaminonas em condições reacionais brandas e com materiais de baixa toxicidade. Os métodos mais comuns de sintetizá-las se dão pela adição de aminas a heterociclos halogenados (**Esquemas 13 e 14**-Páginas 27 e 28),<sup>23,25</sup> ou pela halogenação de enaminonas pré-formadas (**Esquema 44**).<sup>53</sup>



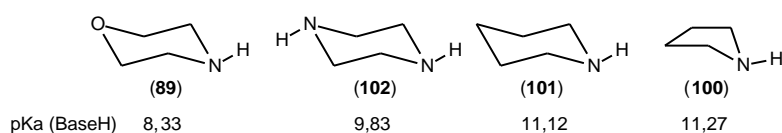
**Esquema 44.** Métodos de síntese de  $\alpha$ -halo-enaminonas.

Visando a obtenção da enaminona **90**, quantidades equimolares de **3** e morfolina (**89**) foram solubilizadas em metanol e mantidos a 25 °C. A reação foi acompanhada por CCD e após 5 dias ainda era possível detectar **3**. Com a adição de mais um equivalente de **89** a reação terminou em 2 horas. Este fato pode ser explicado pela protonação da amina pelo HBr liberado durante a formação da  $\alpha$ -bromo-enaminona. Repetindo a reação com dois equivalentes de **89**, toda furanona foi consumida em 24 horas e **90** foi obtido, como um sólido amarelo, em 92% de rendimento. A estrutura de raio-X indica completa coplanaridade dos carbonos ligados ao nitrogênio (**Esquema 45**).



**Esquema 45.** Síntese da  $\alpha$ -bromo-enaminona **90** e sua estrutura de raio X.

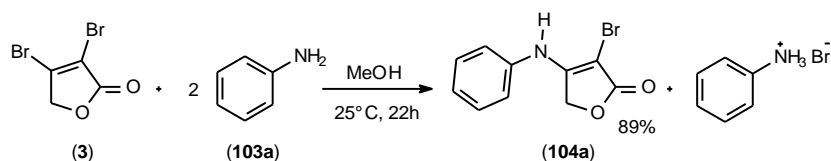
Substituindo o metanol por éter ou acetona houve formação de mistura complexa. No entanto, a reação a 0°C, em acetona, produziu **90** em apenas 35% de rendimento. Após confirmação que o solvente ideal era metanol, buscou-se a síntese de outras enaminonas. Por analogia à morfolina, foram utilizadas aminas cíclicas secundárias, mas os resultados foram desastrosos. As reações com pirrolidina (**100**), piperidina (**101**) e piperazina (**102**) levaram exclusivamente à decomposição dos reagentes. A menor basicidade da morfolina (**89**) em relação às aminas **100**, **101** e **102** pode ser apontada como fator principal, uma vez que a furanona **3** sofre decomposição em meio básico. O efeito homo anomérico existente entre o par de elétrons do nitrogênio e o orbital antiligante C-O pode ser apontado como um dos fatores que justificam a sua menor basicidade quando comparada com as outras aminas (**Figura 14**).



**Figura 14.** Aminas cíclicas secundárias e valores de pKa dos seus ácidos conjugados.

Mesmo aminas mais nucleofílicas como butilamina [pKa(BaseH)= 10,59], benzilamina [pKa(BaseH)= 9,34] e ciclo-hexilamina [pKa(BaseH)= 10,64], não promoveram a formação de  $\alpha$ -bromo-enaminonas. Isto indica que, para as aminas alifáticas, o determinante para o sucesso da reação é a menor basicidade e não o poder nucleofílico.

Sabendo que as reações com aminas alifáticas apresentavam problemas devido à basicidade do nucleófilo, foi racionalizada a formação das  $\alpha$ -bromo-enaminonas utilizando derivados da anilina, cujos valores de pKa do ácido conjugado estão abaixo de 7.<sup>54</sup> A reação de **3** com dois equivalentes de anilina (**103a**) forneceu a enaminona **104a**, após 22 horas, em 89% de rendimento (**Esquema 46**).

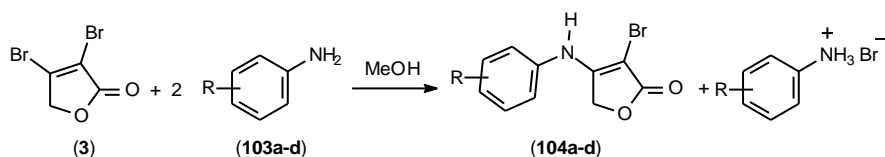


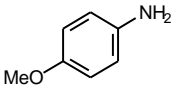
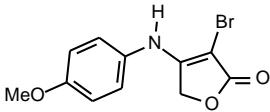
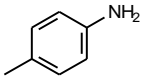
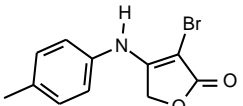
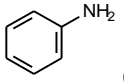
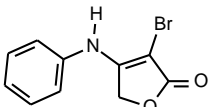
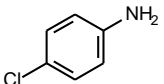
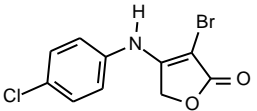
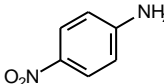
**Esquema 46.** Síntese da  $\alpha$ -bromo-enaminona **104a**.

As reações de **3** com *p*-anisidina (**103b**) e *p*-toluidina (**103c**) forneceram as  $\alpha$ -bromo-enaminonas (**104b-c**) em menor tempo reacional, 5 e 14 horas, respectivamente. Os rendimentos foram comparáveis ao da formação de **104a**, 80% para as duas enaminonas. Utilizando a *p*-cloro-anilina (**103d**) a reação durou 73 horas e **104d** foi obtida em 78% de rendimento (**Tabela 11**).

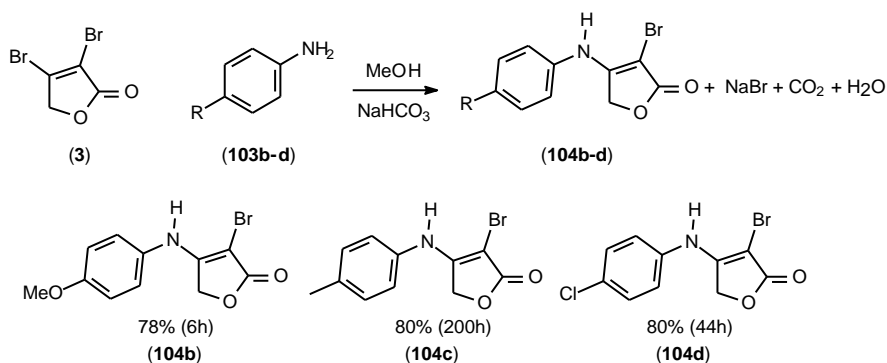
Não houve formação de produto ou decomposição da furanona **3** quando a *p*-nitro-anilina (**105**) foi utilizada, nem mesmo sob aquecimento. A linearidade entre os valores de pKa das anilinas **103a-d** e a cinética reacional para a formação das  $\alpha$ -bromo-enaminonas (**104a-d**) sugerem fortemente que, contrariamente ao que foi observado para as aminas alifáticas, o sucesso das reações com aminas aromáticas depende da nucleofilicidade da anilina (**Tabela 11**).

**Tabela 11.** Síntese das  $\alpha$ -bromo-enaminonas (**104b-d**).



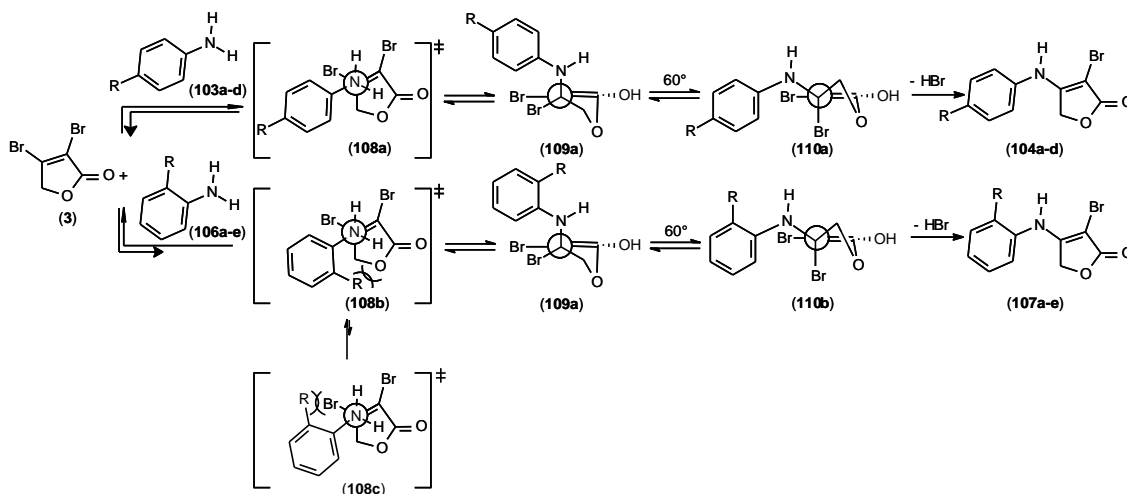
Entrada	Anilina	pKa	$\alpha$ -bromo-enaminonas	Tempo(h)	Rend.(%)
1	 (103b)	5,29	 (104b)	5	82
2	 (103c)	5,12	 (104c)	14	80
3	 (103a)	4,58	 (104a)	22	89
4	 (103d)	3,98	 (104d)	73	78
5	 (105)	1,02	-----		

Nessas reações, um equivalente da anilina é utilizado para neutralizar o HBr liberado. O emprego de 100% de excesso de um reagente não condiz com o contexto atual da química orgânica sintética, pois além de aumentar a geração de resíduos torna o processo inadequado quando o preço do reagente é elevado. Para resolver este problema, foram testadas várias bases que pudessem neutralizar este ácido. O  $\text{NaHCO}_3$  foi escolhido como base de sacrifício após a realização de uma reação controle, na qual, em quantidade equimolar a **3**, em metanol, o desaparecimento da furanona foi observado em torno de 24 horas de reação. Utilizando trietilamina ou  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , o tempo reacional foi de 4 horas. Nesta nova condição, quantidades equimolares de **3**, anilina e bicarbonato, as enaminonas **104b**, **104c**, **104d** foram obtidas em rendimentos comparáveis aos do método anterior, 78, 87 e 87%, respectivamente (**Esquema 47**).



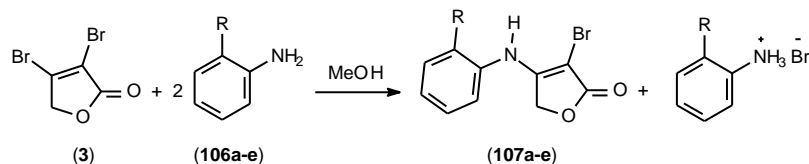
**Esquema 47.** Síntese das enaminonas **104b-d** utilizando  $\text{NaHCO}_3$  como base de sacrifício.

A formação das  $\alpha$ -bromo-enaminonas derivadas da *o*-anisidina (**106a**), *o*-fenileno-diamina (**106b**), *o*-toluidina (**106c**),  $\alpha$ -naftilamina (**106d**), *o*-cloro-anilina (**106e**) foi obtida em rendimentos moderados a bons. Para estas aminas, não foi possível observar uma relação linear entre  $\text{pK}_a$  e o tempo reacional. No entanto, quando comparada com os isômeros *para*, a formação das enaminonas foi muito mais lenta (**Tabela 12**) e a substituição nucleofílica via adição/eliminação é desfavorecida para as anilinas com substituintes em *orto*. Isto pode ser explicado através da formação do estado de transição **108b** ou **108c**. O caráter repulsivo entre o grupo R e o anel da furanona é mais acentuado do que o existente em **108a**, no qual as posições *orto* são substituídas por átomos de hidrogênios. Um giro de  $60^\circ$  em torno da ligação C3-C4 em **109a-b** orienta a ligação C-Br paralela à nuvem  $\pi$  (**110a-b**) para que ocorra a eliminação do brometo (**Esquema 48**).



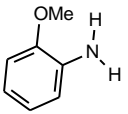
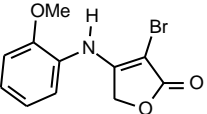
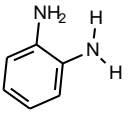
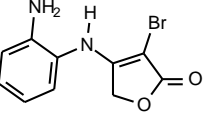
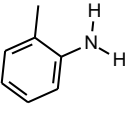
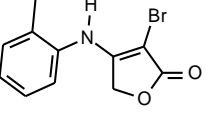
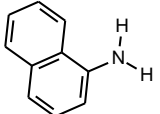
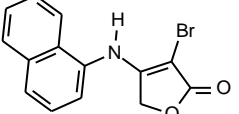
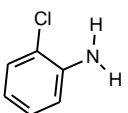
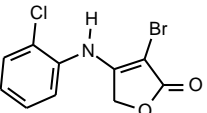
**Esquema 48.** Mecanismo de formação das  $\alpha$ -bromo-enaminonas.

**Tabela 12.** Síntese das  $\alpha$ -bromo-enaminonas **107a-e**.



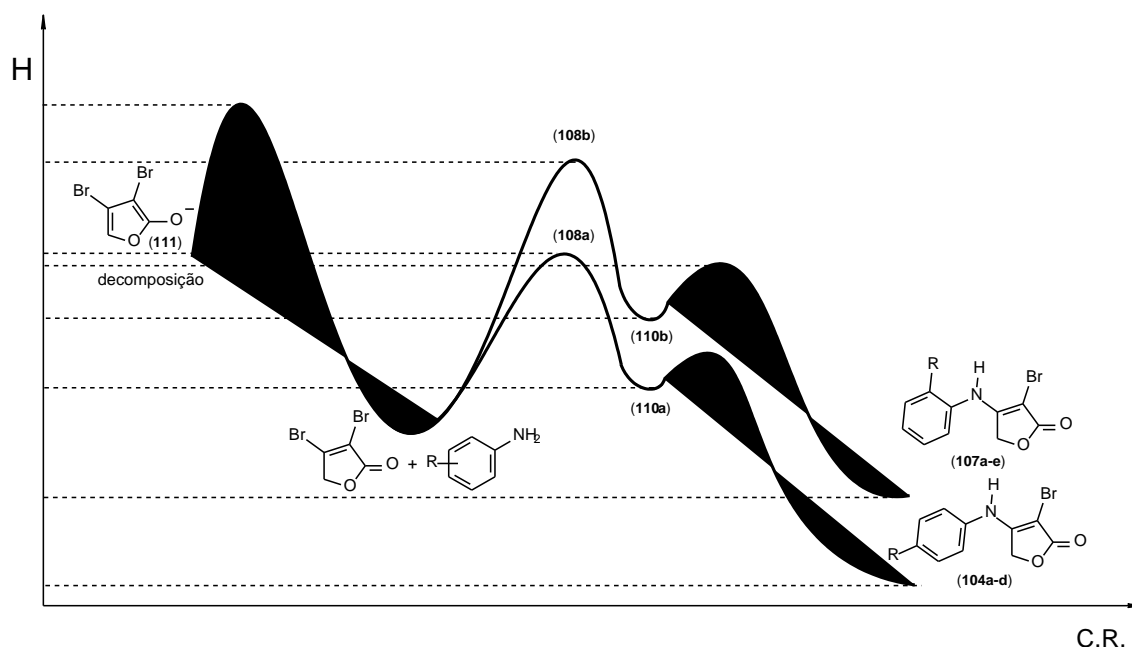
Entrada	Anilina	pKa	$\alpha$ -bromo-enaminonas	Tempo(h)	Rend.(%)
---------	---------	-----	----------------------------	----------	----------



1	 (106a)	4,49	 (107a)	216	61
2	 (106b)	4,47	 (107b)	14	75
3	 (106c)	4,39	 (107c)	288	72
4	 (106d)	3,92	 (107d)	168	57
5	 (106e)	2,64	 (107e)	120	23

O rendimento das reações, com as anilinas **106a-e** são, em geral, menores do que os observados para as aminas aromáticas *para*-substituídas. Provavelmente, a competição entre a Michael e a reação ácido-base, que leva à decomposição da furanona, é responsável pela diferença entre os rendimentos na formação de **107a-e**, e é governada por um balanço ténue entre a nucleofilicidade e a basicidade da amina. Os resultados com  $\alpha$ -naftilamina (**106d**) e *o*-cloro-anilina (**106e**) ilustram bem esta suposição. Estas aminas são as menos básicas e produziram **107d** e **107e** (Tabela 12, entradas 4 e 5) nos menores rendimentos entre todas as  $\alpha$ -bromo-enaminonas. No entanto, os tempos reacionais foram menores do que as reações com *o*-anisidina (**106a**) e *o*-toluidina (**106c**). Nas reações com as anilinas *para*-substituídas os menores tempos de reação estavam relacionados ao maior poder nucleofílico da amina, mas isto não se aplica às reações com **106d** e **106e**. Nestes casos, o menor tempo reacional é devido a maior taxa de degradação da furanona **3** via reação ácido-base e não pela formação do aduto de Michael. O mesmo acontece nas reações com a *o*-anisidina (**106a**) e *o*-toluidina (**106c**). A formação do estado de transição **108b-c** com **106a** é desfavorecido, comparado a **106c**, devido ao maior volume da metoxila em relação à metila. Assim, a enaminona **107a** é obtida em menor rendimento do que **107c**.

Com esse conjunto de dados, é possível racionalizar um diagrama de energia qualitativo para a formação destas enaminonas. A reação da 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (**3**) com anilinas promovem a formação de  $\alpha$ -bromo-enaminonas cíclicas, e este processo é exotérmico devido à formação de uma ligação C-N (75 Kcal/mol) que é mais forte que a ligação quebrada, C-Br (66 Kcal/mol). Reações com anilinas *para*-substituídas são favorecidas, em relação aos isômeros *orto*, por que a repulsão entre o hidrogênio de C2 e o anel da furanona é menor do que a provocada pelos substituintes de **107a-e**. Existe uma competição entre a adição de Michael e a reação ácido-base que forma do homo-enolato (**111**) e leva à decomposição de **3** (**Figura 15**).



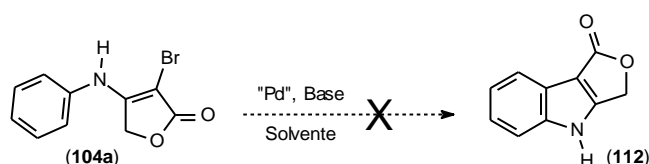
**Figura 15.** Diagrama de energia qualitativo para as reações de **3** com anilinas.

Na tentativa de aumentar o potencial sintético das  $\alpha$ -bromo-enaminonas obtidas, foram testadas diversas condições de formação de indóis, via reação intramolecular de Mizoroki-Heck. No entanto, em nenhuma delas o indol **112** foi obtido e **104** era recuperada (**Tabela 13**).

A catálise por paládio zero-valente [Pd<sub>2</sub>(bda)<sub>3</sub>], ou divalente [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e PdCl<sub>2</sub>] foi ineficiente, mesmo com a substituição do solvente da reação (tolueno, *o*-xileno, diclorometano, dioxano e trietilamina) e da base (NaHCO<sub>3</sub>, NaOAc, KHF<sub>2</sub> e

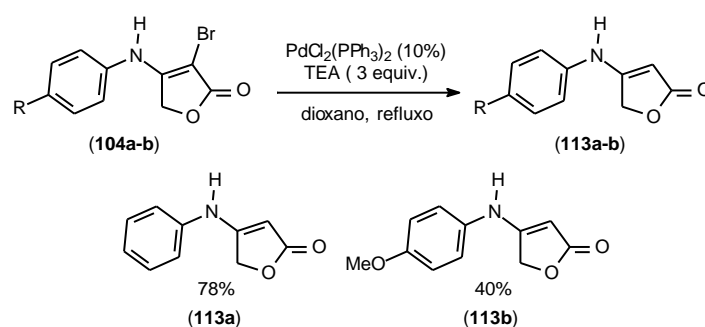
triethylamina) (**Tabela 13**). A repetição das reações em condições anidras não alterou o resultado delas. Curiosamente, quando a reação foi realizada em dioxano sob aquecimento (**entrada 11**) o produto de de-halogenação da enaminona (**113a**) foi obtido em 78%. O mesmo padrão reacional foi observado quando a enaminona **104b** foi utilizada. Os rendimentos para estas reações não foram otimizados. (**Esquema 48**).

**Tabela 13.** Condições reacionais testadas para a Mizoroki-Heck intramolecular em **104a**.



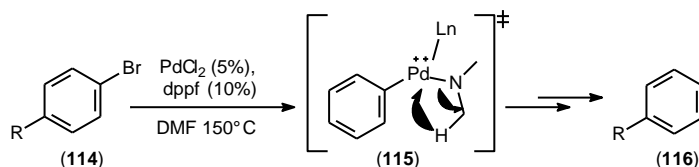
Entrada	Condição reacional
1	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10%), NaHCO <sub>3</sub> (3 equiv.), PhMe, refluxo
2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10%), KHF <sub>2</sub> (3 equiv.), PhMe, refluxo
3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10%), TEA (3 equiv.), PhMe, 25 °C
4	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10%), TEA (3 equiv.), PPh <sub>3</sub> (10%), PhMe, 25 °C
5	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10%), TEA (3 equiv.), PPh <sub>3</sub> (10%), <i>o</i> -Xileno, refluxo
6	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10%), KHF <sub>2</sub> (3 equiv.), DCM, refluxo
7	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10%), TEA <sub>(solvente)</sub> , refluxo
8	PdCl <sub>2</sub> (10%), NaOAc (2 equiv.), Dioxano, refluxo

9	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (10%), TEA (3 equiv.), Dioxano, refluxo
10	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10%), TEA (3 equiv.), Dioxano, 25 °C
11	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (10%), TEA (3 equiv.), Dioxano, refluxo



**Esquema 49.** De-halogenação das enaminonas **104a-b** catalisada por PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

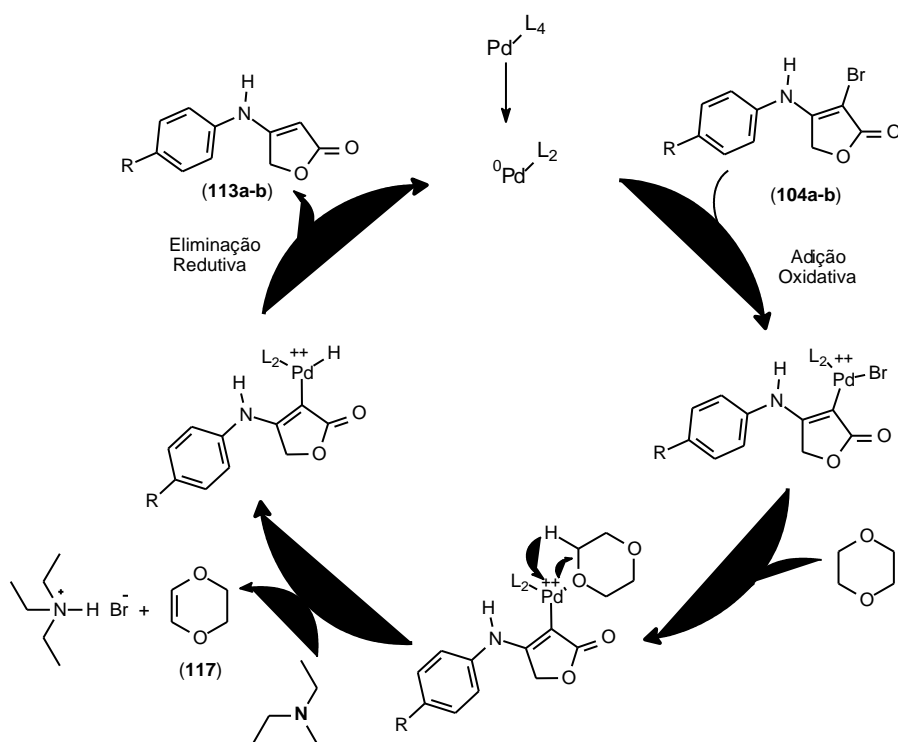
Nas reações de de-halogenação catalisadas por paládio, as fontes do hidreto são na maioria da vezes álcoois primários e secundários (utilizados com solvente), hidrogênio molecular, formiatos e hidretos de estanho, boro ou alumínio.<sup>55</sup> Em um dos raros exemplos que não utilizam as substâncias citadas, Muzart reportou, em 2007, a de-halogenação de brometos de arila (**114**) catalisada por PdCl<sub>2</sub>. Neste trabalho, a fonte de hidreto provém da β-eliminação do hidrogênio metílico da dimetilamina oriunda da decomposição da DMF (**Esquema 50**).<sup>56</sup>



**Esquema 50.** DMF como fonte de hidreto em de-halogenação catalisada por paládio.

Apesar da metodologia de de-halogenação das α-bromo-enaminonas utilizar TEA, ela não pode ser apontada como fonte de hidreto pois os produtos **113a-b**, não foram observados quando esta amina foi utilizada como solvente (**entrada 7**), ou

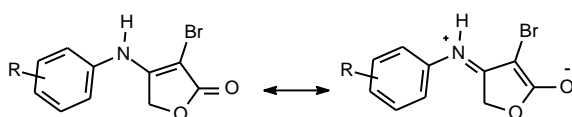
quando a reação foi realizada em tolueno ou *o*-xileno (**entradas 3-5**). A de-halogenação só foi observada quando o dioxano foi utilizado como solvente. Este fato sugere que a  $\beta$ -eliminação ocorre com o hidrogênio do metileno vizinho ao oxigênio, seguido de isomerização da dupla para formar o 1,4 dioxeno (**117**) (**Esquema 51**).



**Esquema 51.** Proposta mecanística para a de-halogenação das enaminonas **104a-b**.

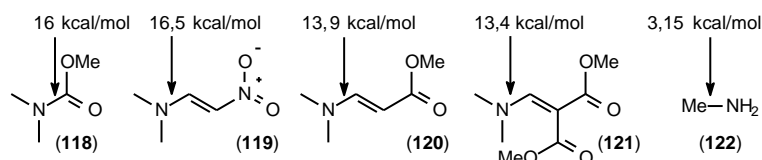
A não formação do núcleo indólico, via reação de Mizoroki-Heck intramolecular, com  $\alpha$ -bromo-enaminonas, pode estar relacionada a dois fatores: 1- alta barreira rotacional em torno da ligação C-N e 2- dificuldade na etapa da carbopalação do ciclo catalítico, discutidos a seguir.

As enaminonas **89**, **104a-d** e **106a-e**, podem ser consideradas como carbamatos vinílicos. Assim, a conjugação dos elétrons do nitrogênio em direção à carbonila aumenta significativamente a barreira rotacional em torno da ligação C-N (**Esquema 52**).



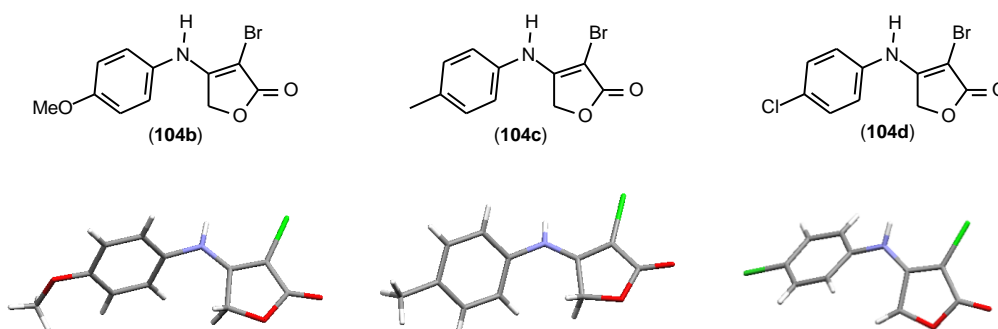
**Esquema 52.** Ressonância no sistema N-C=C-C=O das enaminonas.

Quanto maior o efeito “push-pull” no sistema conjugado, maior será o caráter de dupla ligação entre o carbono e o nitrogênio. Uma série que ilustra bem este fenômeno foi apresentada por Fleming em seu livro sobre orbitais moleculares.<sup>57</sup> Considerando a barreira rotacional para o carbamato **118**, percebe-se claramente que, em sistemas conjugados, a rotação da ligação C-N aumenta à medida que o efeito retirador de elétrons do grupo aceptor torna-se maior. Os compostos vinílicos apresentados possuem barreira rotacional entre 13 e 16,5 kcal/mol, enquanto que para uma molécula simples, como a metilamina (**122**) é de 3,15 kcal/mol (**Figura 16**).<sup>58</sup>

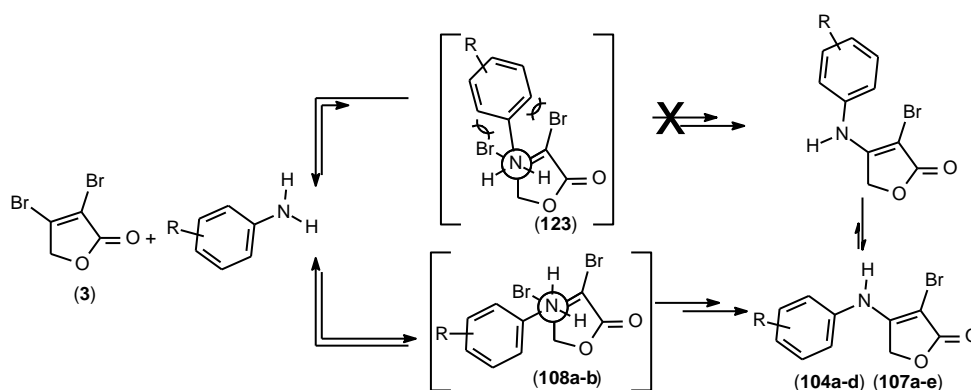


**Figura 16.** Barreira rotacional para a ligação C-N em diferentes substâncias.

Os dados de raio-X revelaram que o anel aromático das enaminonas **104b-d** apresentam, no estado sólido, posição oposta ao brometo vinílico (**Figura 17**). O produto no qual a fenila encontra-se do mesmo lado do bromo não é observado, pois a aproximação que leva à sua formação apresenta interação *gauche* do anel aromático com os dois átomos de bromo de **3** e o equilíbrio conformacional não deve ocorrer pois a barreira rotacional é elevada e giros em torno da ligação C-N não são esperados (**Esquema 53**)



**Figura 17.** Estruturas de raio-X das enaminonas **104b**, **104c** e **104d**.



**Esquema 53.** Possíveis aproximações para a formação de  $\alpha$ -bromo-enaminonas derivadas de anilinas.

A extensão da conjugação entre o par de elétrons do nitrogênio e a carbonila das  $\alpha$ -bromo-enaminonas pode ser comprovada experimentalmente, ao analisar o espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio de **104c** (**Figura 18**). Neste espectro, todos os hidrogênios do anel aromático apresentam-se como um singlete e não como um par de dubletos, típicos de anéis aromáticos *para* substituídos por grupos de natureza eletrônica diferentes. Isto indica que a capacidade do nitrogênio de doar elétrons para o anel ocorre na mesma extensão da metila, tornando os quatro hidrogênios do anel aromático isócronos. Assim, apesar de química e magneticamente distintos, estes quatro hidrogênios comportam-se como tal.

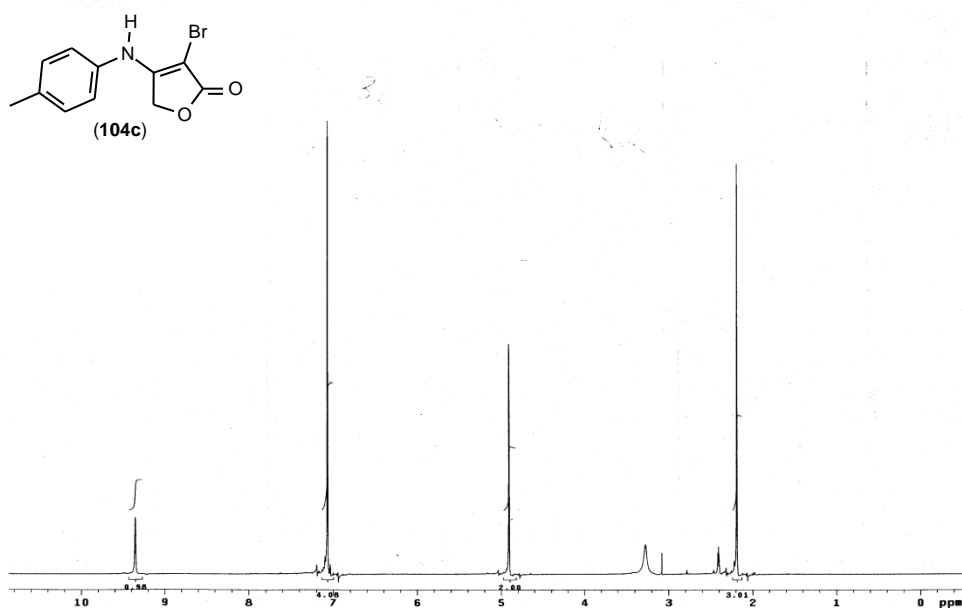
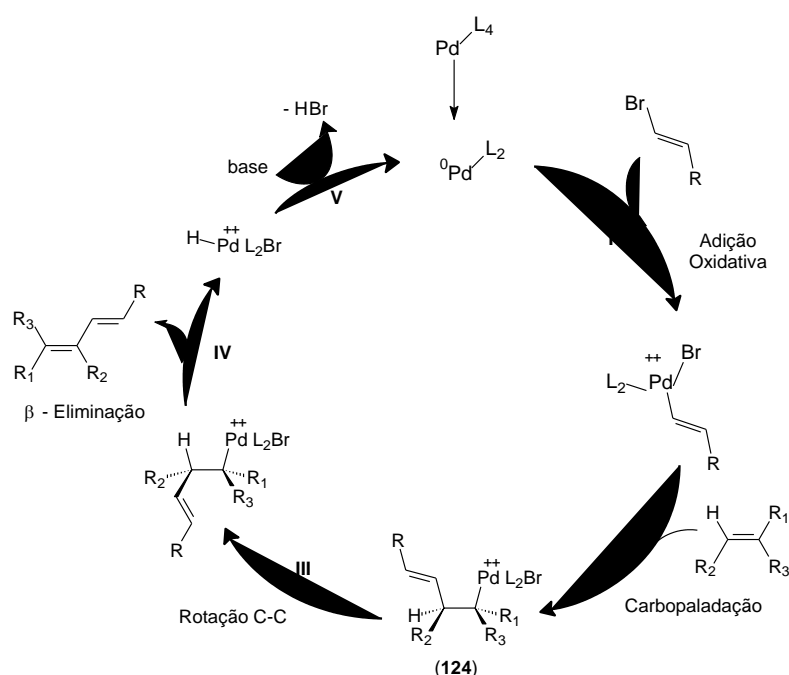


Figura 18. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da enaminona **104c**.

No mecanismo geral para a reação de Mizoroki-Heck a etapa de adição *syn* do organo-paládio (produto da adição oxidativa) ao alceno é conhecida como carbopaladação (**Esquema 54**). Nas reações com as enaminonas **104a-b**, além da orientação espacial inapropriada entre o brometo vinílico e o anel aromático, a carbopaladação apresentaria alto conteúdo energético, pois implicaria na destruição do caráter aromático da fenila. Por isto, a continuidade do ciclo catalítico teria cinética lenta e a reação de de-halogenação prevalece após a adição oxidativa.

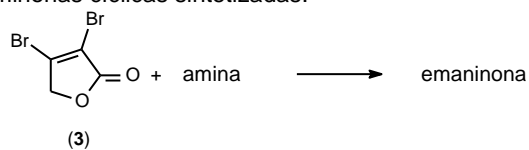


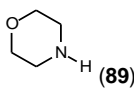
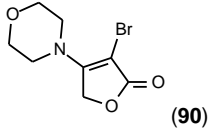
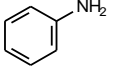
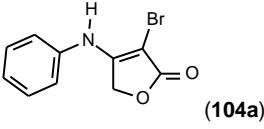
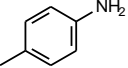
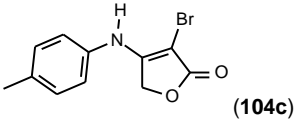
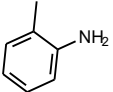
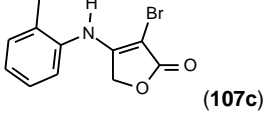
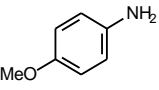
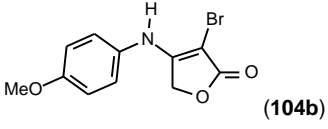
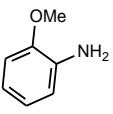
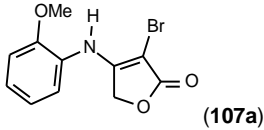
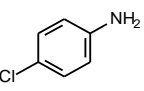
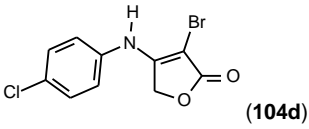
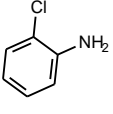
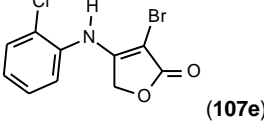
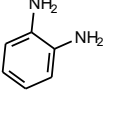
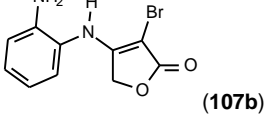
**Esquema 54.** Mecanismo geral para reação de Mizoroki-Heck.

Apesar da formação dos indóis não ter sido possível, a síntese das  $\alpha$ -bromo-enaminonas representa um importante avanço na química da furanona **3**, pois é o primeiro relato na qual ela atua como eletrófilo. Com esta metodologia foram obtidas 10  $\alpha$ -bromo enaminonas cíclicas em rendimentos entre 23 e 92% (**Tabela 14**).

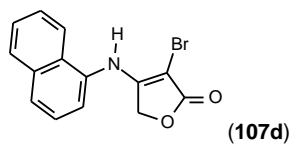
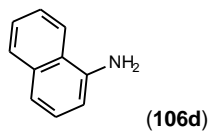


Tabela 14.  $\alpha$ -bromo enaminonas cíclicas sintetizadas.



Entrada	Amina	Enaminona	Rendimento (%)
1	 (89)	 (90)	92 (65) <sup>a</sup>
2	 (103a)	 (104a)	89
3	 (103c)	 (104c)	80 (80) <sup>a</sup>
4	 (106c)	 (107c)	72
5	 (103b)	 (104b)	82 (78) <sup>a</sup>
6	 (106a)	 (107a)	61
7	 (103d)	 (104d)	78 (80) <sup>a</sup>
8	 (106e)	 (107e)	23
9	 (106b)	 (107b)	75

10



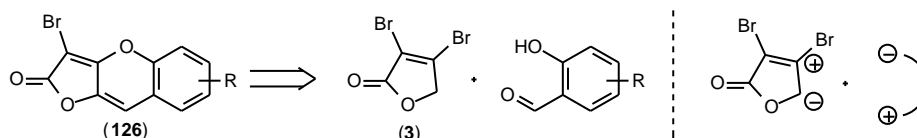
57

---

<sup>a</sup> Rendimento quando NaHCO<sub>3</sub> foi utilizado como base de sacrifício.

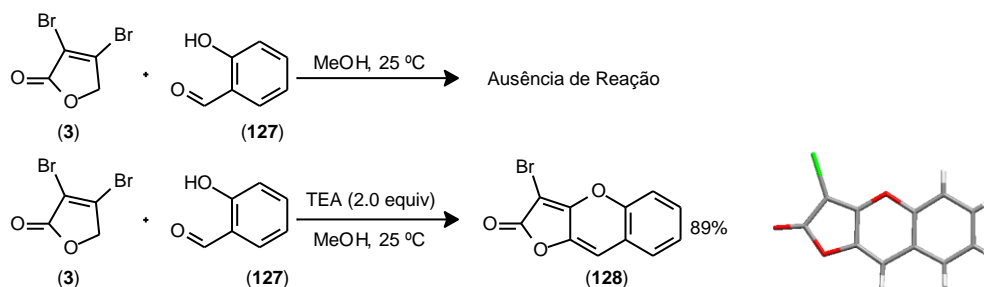
### 3.3. Estudo do comportamento ambifílico da 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (**3**) e seu emprego na síntese de heterociclos funcionalizados.

A formação do aduto de Michael **91** a partir da reação de **3** com benzaldeído (**54**) e morfolina mostrou que esta furanona poderia reagir simultaneamente como eletrófilo (Michael) e nucleófilo (Knoevenagel) (**Esquema 43**-Página 56). Assim, com a descoberta do comportamento ambidentado da furanona **3**, foi racionalizada a possibilidade de reagir-la com outras moléculas que também apresentassem este padrão de reatividade. Desta forma, seria possível obter heterociclos em apenas uma etapa. Os aldeídos aromáticos mais simples que apresentam este padrão de substituição são os *o*-hidróxi-benzaldeídos (**Esquema 55**).



**Esquema 55.** Retrossíntese para formação de heterociclos via reação de **3** e *o*-hidróxi-benzaldeídos.

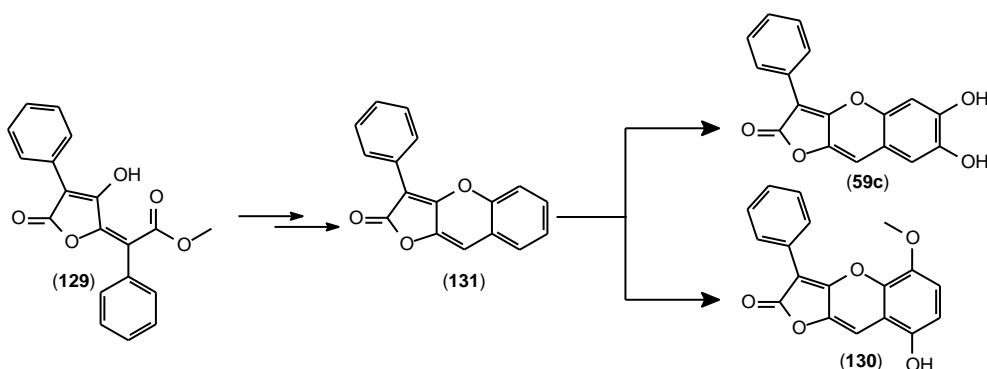
Na ausência de base não é observada reação entre **3** e aldeídos, além disto, reações de Michael nesta furanona implicam na eliminação de HBr que consome um equivalente da base. Assim, reações com quantidades sub-estequiométricas da base não seriam possíveis. Na primeira condição testada foram utilizados um equivalente de salicilaldeído (**127**) e dois de trietilamina e o triciclo **128** foi obtido em 89% de rendimento (**Esquema 56**). Diminuindo a quantidade da base para 0,5 equivalentes, o triciclo foi obtido em menos de 10% de rendimento.



**Esquema 56.** Síntese do heterociclo **128** e sua estrutura de raio-X.

substituindo a trietilamina por morfolina (**89**) houve formação de mistura complexa, no entanto, era possível identificar por CCD a presença do triciclo **128** e da enaminona (**90**). Com a utilização de bases inorgânicas como  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOAc}$  também não foi possível obter **128** e a decomposição de **3** era observada. Utilizando metanol como solvente e di-isopropil-etilamina ou  $\text{NaOH}$  como bases, a purificação foi trabalhosa e os rendimentos baixos, 14 e 30% respectivamente para a obtenção **128**.

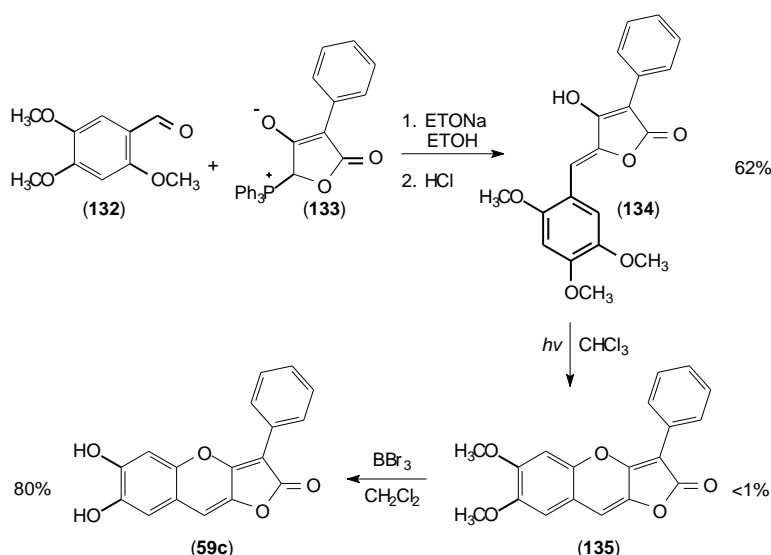
A estrutura *2H-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona* presente em **128**, é um núcleo raro entre os heterociclos. Sua ocorrência foi descrita recentemente, pois alguns fungos como o *Tricholoma aurantium* e o *Pulveroboletus ravenelii* produzem-o como metabolitos secundários, biossintetizados a partir do ácido vulpínico (**129**) para dar origem a alguns pigmentos, como o aurantricolídeo A (**59c**)<sup>59</sup> e o pulverolídeo (**130**),<sup>60</sup> respectivamente, em cada espécie (**Esquema 57**).



**Esquema 57.** Proposta biossintética para a formação de **130** e **59c**.

O aurantricolídeo A foi isolado como um sólido laranja que apresentava forte fluorescência quando em solução. No entanto é instável tanto em estado sólido quanto dissolvido em diversos solventes. A sua estrutura foi confirmada por síntese total, na qual a formação do núcleo *2H-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona* ocorreu em rendimentos insatisfatórios para fins preparativos. Esta rota representa a única descrição, até o momento, na literatura para a formação deste núcleo. O alquilideno **134** foi obtido pela reação de Wittig entre 2,4,5 trimetóxi-benzaldeído (**132**) e o ilídeo **133**. A etapa chave da síntese é a reação de ciclização fotoquímica e promoveu a formação de **135** em 1% de rendimento a partir da irradiação de **134** em 289nm com lâmpada de mercúrio. A remoção das metilas com  $\text{BBr}_3$  forneceu o aurantricolídeo A (**59c**) em 80% rendimento.

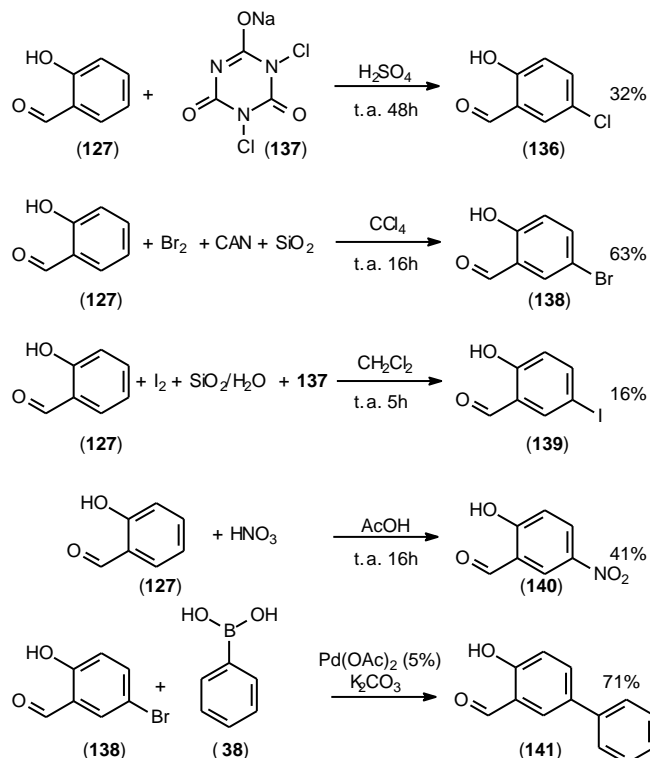
Esta síntese foi realizada para comprovar a estrutura de **59c** devido à novidade do núcleo, descrito pela primeira vez na literatura. Apesar da síntese ter sido realizada em três etapas, o rendimento global foi 0,5%, devido ao baixo rendimento para a formação do núcleo *2H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona (**Esquema 58**).<sup>59</sup>



**Esquema 58.** Síntese total do aurantricolídeo A (**59c**).

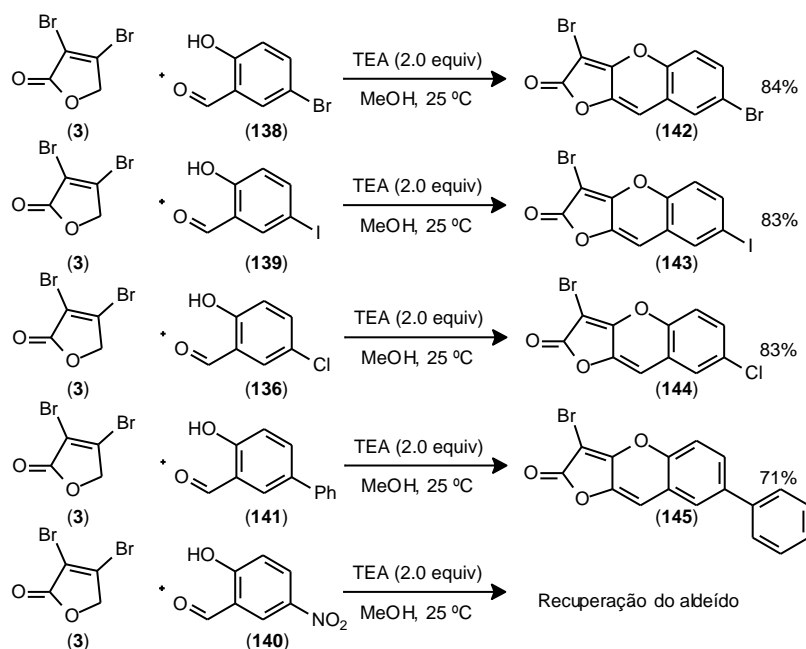
Inspirado no bom resultado da reação de ciclização entre **3** e salicilaldeído (**127**) a metodologia foi expandida para outros *o*-hidróxi-benzaldeídos a fim de obter outras moléculas contendo o núcleo *2H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona, desenvolvendo assim, uma rota sinteticamente versátil para este heterociclo. Para isto foram sintetizados, inicialmente, derivados halogenados do salicilaldeído (**127**). O 5-cloro-salicilaldeído (**136**) foi obtido em 32% pela reação de **127** com o sal monossódico do ácido dicloro-cianúrico (**137**) em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Esta reação foi realizada na escala de 10mmol, quando o *scale-up* foi feito para 50 mmol ao adicionar o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> houve intenso desprendimento de cloro e carbonização dos reagentes.<sup>61</sup> A reação de **127** com Br<sub>2</sub> em CCl<sub>4</sub>, na presença de CAN e sílica levou à formação do 5-bromo-salicilaldeído (**138**) em 63% de rendimento.<sup>62</sup> O 5-iodo-salicilaldeído (**139**) foi sintetizado em 16% pela reação de **127** com I<sub>2</sub>, **137**, empregando sílica umedecida, em diclorometano.<sup>63</sup> A nitração de **127** com HNO<sub>3</sub> em AcOH produziu o 5-nitro-salicilaldeído (**140**) em 41% de rendimento.<sup>64</sup> A reação de Suzuki entre **138** e o ácido fenil borônico (**38**) produziu o produto de acoplamento **141** em 71% de rendimento.<sup>65</sup> Apesar dos rendimentos para

as reações de derivatização do salicilaldeído (**127**) terem sido modestos, as reações não foram otimizadas (**Esquema 59**).



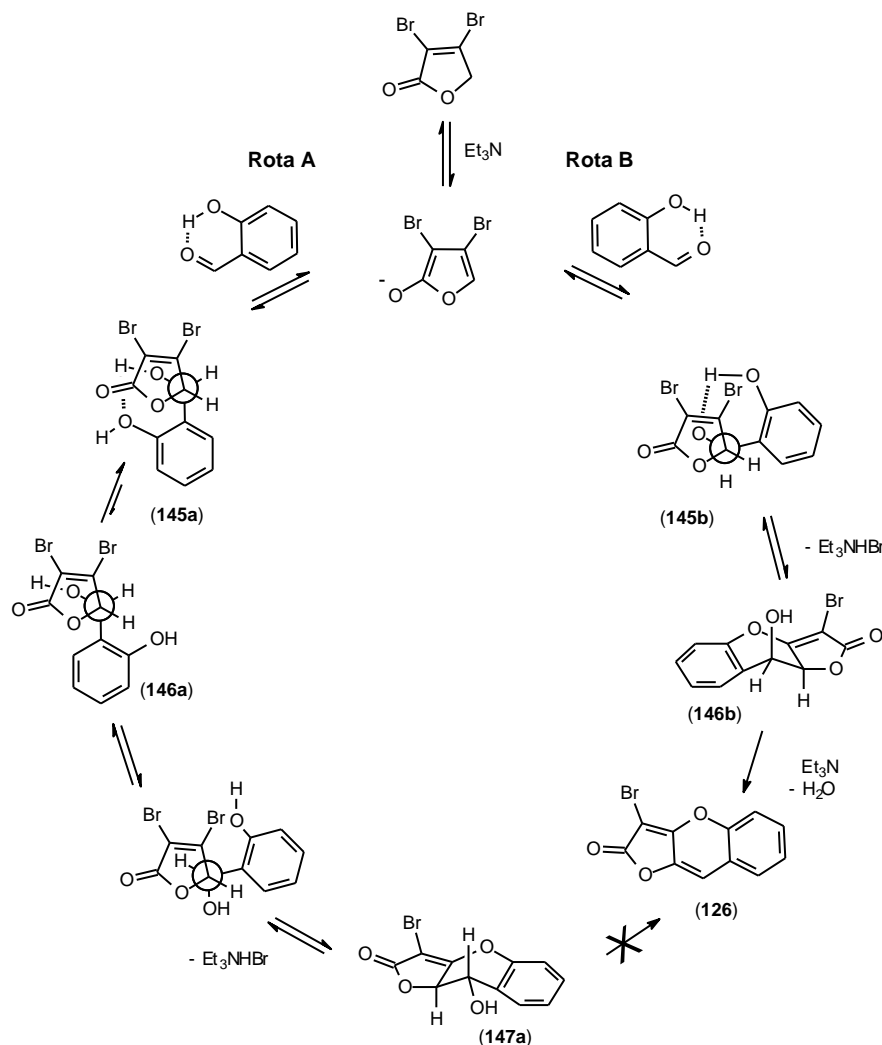
**Esquema 59.** Síntese dos derivados do salicilaldeído (**127**).

Empregando a condição reacional otimizada com o salicilaldeído (**127**), as reações da 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**3**) com 5-bromo-salicilaldeído (**138**) e 5-iodo-salicilaldeído (**139**) apresentaram rendimentos de 84 e 83% para os triciclos bromado (**142**) e iodado (**143**) respectivamente. Quando o 5-cloro-salicilaldeído (**136**) foi utilizado, o triciclo clorado **144** foi obtido em 83% de rendimento. A reação de ciclização com o aldeído **141** produziu a furobenzopiranona **145** em 71% de rendimento. Todavia, não houve reação com o 5-nitro-salicilaldeído (**140**), indicando que a hidroxila deve ser rica em elétrons para que a reação ocorra. Todos os sólidos obtidos apresentavam fluorescência azul quando em solução em solventes orgânicos. (**Esquema 60**).



**Esquema 60.** Reações de **3** com salicilaldeídos substituídos na posição 5.

O mecanismo desta reação pode ser racionalizado como um processo dominado no qual a primeira etapa é uma homo-aldol seguida de adição de Michael e por fim uma desidratação. A aproximação *synclinal* do homoenolato é favorecida em solventes polares como o metanol. Entre as duas rotas diastereoméricas possíveis (**Rotas A** e **B**) a primeira etapa deve ser mais favorável na **Rota A** considerando que o aduto de homoaldol **145a** apresenta menor repulsão estérica do que a apresentada em **145b**. No entanto, para que a hidroxila fenólica tenha orientação adequada para que a reação de Michael ocorra são necessárias a quebra da ligação de hidrogênio intramolecular, que é desfavorecida energeticamente, e um giro em torno da nova ligação formada. Ainda assim, o produto desta Michael formaria o triciclo **147a** cuja orientação da hidroxila com o hidrogênio da nova ligação seria *syn* e a eliminação não ocorreria. Na **Rota B**, apesar do fator estérico desfavorecer a formação de **145b**, este já apresenta geometria adequada para a reação de Michael e a eliminação já que a relação estereoquímica entre o hidrogênio e a hidroxila é *anti*. (**Esquema 61**).

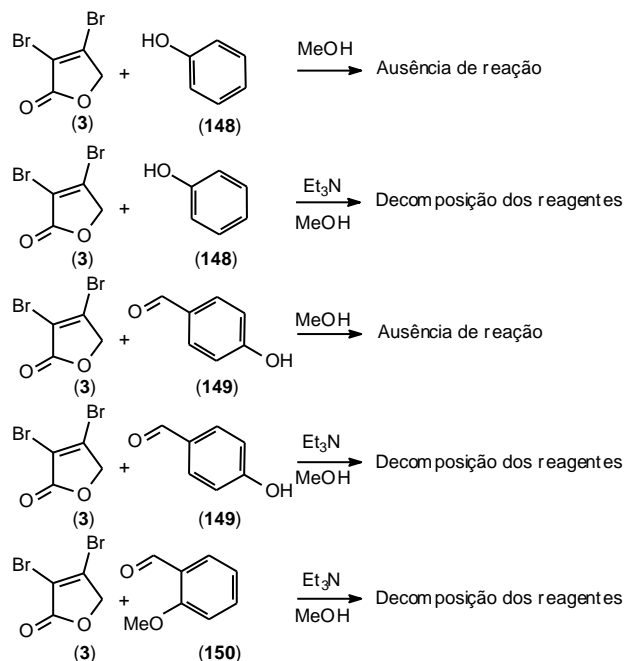


**Esquema 61.** Proposta mecanística para a formação do núcleo 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona.

Essa proposta mecanística foi baseada em uma série de reações controles realizadas para compreender a ordem destes eventos. Por exemplo, na ausência de base não há reação de **3** com fenol (**148**) ou 4-hidróxi-benzaldeído (**149**), indicando que não há adição de Michael de fenóis à furanona, e quando a base é adicionada ocorre decomposição dos reagentes. Nas mesmas condições da ciclização (MeOH e TEA), não é possível obter nenhum produto de Knoevenagel com aldeídos aromáticos, nem mesmo com o *o*-anissaldeído (**150**) que é eletronicamente semelhante ao salicilaldeído (**127**). Este último resultado indica que o sucesso da reação está baseado na ativação da carbonila pela ligação de hidrogênio intramolecular do salicilaldeído. Além disto, caso a reação de Knoevenagel ocorresse antes da Michael, o produto apresentaria configuração *Z*, semelhante aos alquilidenos **65a-e**, e a

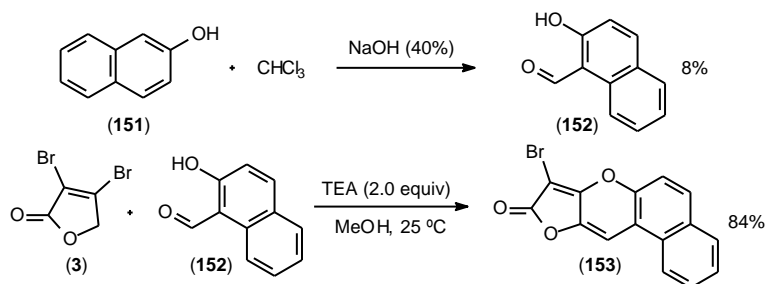


hidroxila dos *o*-hidróxi-benzaldeídos não teria orientação adequada para atacar o carbono  $\beta$  da furanona (**Esquema 62**).



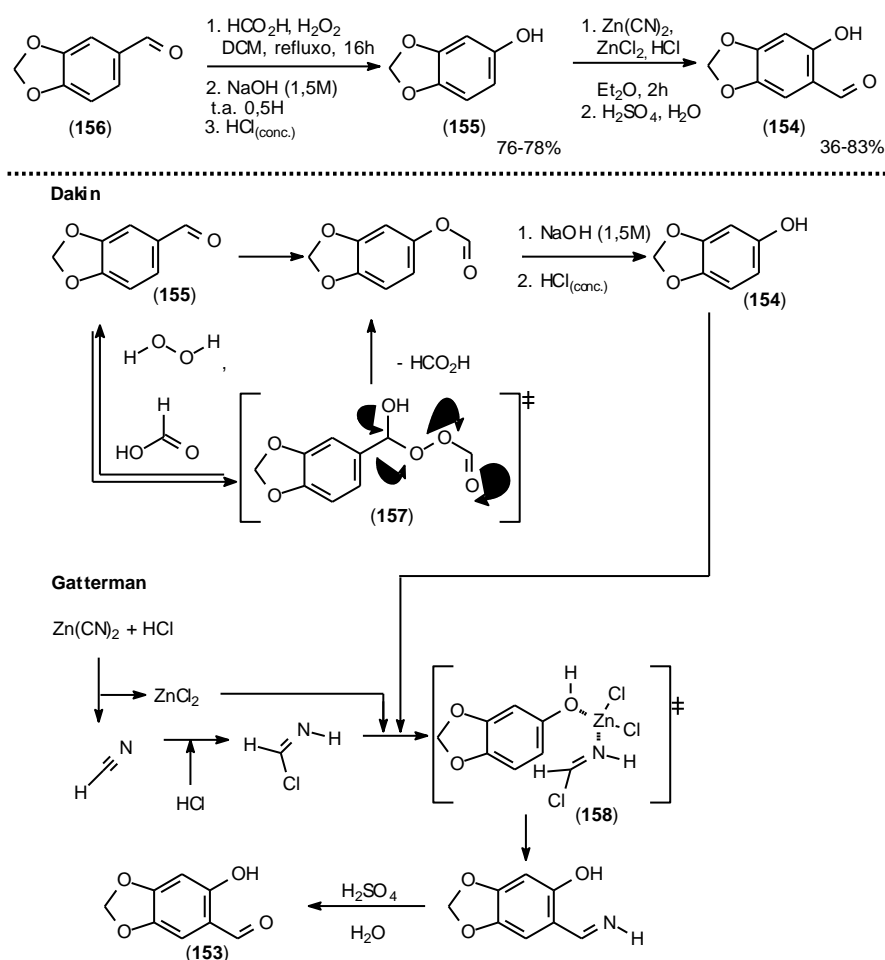
**Esquema 62.** Reações entre **3** e aldeídos e fenóis.

Como os resultados com os derivados do salicilaldeído foram satisfatórios, foram sintetizados novos *o*-hidróxi-benzaldeídos a fim de aumentar o escopo dessa reação de ciclização. A reação de Reimmer-Tiemann do  $\beta$ -naftol (**151**) dissolvido em solução de NaOH 40% forneceu o 2-hidróxi-1-naftaldeído (**152**) em 8% de rendimento,<sup>66</sup> que ao reagir com **3** produziu um sólido amarelo fluorescente (**153**) tanto no estado sólido quanto em solução muito diluídas, já que a sua solubilidade em solventes orgânicos é muito baixa (**Esquema 63**).



**Esquema 63.** Síntese da furobenzopiranona **153**.<sup>66</sup>

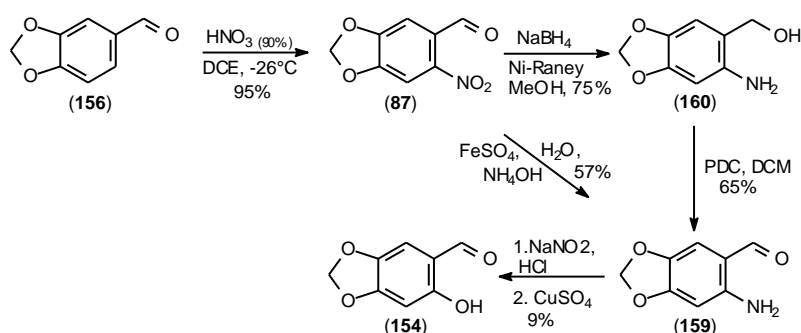
Visando obter um *o*-hidróxi-benzaldeídos com padrão de substituição semelhante ao aurantricolídeo A (**59c**), foi sintetizado o 6-hidróxi-piperonal (**154**) a partir da reação de Gatterman no sesamol (**155**).<sup>67</sup> Esta reação é muito perigosa, pois é necessária a geração de HCN *in situ* durante 2 horas. Antes de obter o primeiro resultado positivo com esta metodologia, houveram várias tentativas sem sucesso para esta formulação. O sesamol (**155**) foi obtido pela reação de Dakin, em escala multigrama, do piperonal (**156**) com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e ácido fórmico (**Esquema 64**).<sup>68</sup>



**Esquema 64.** Síntese do 6-hidróxi-piperonal (**154**).

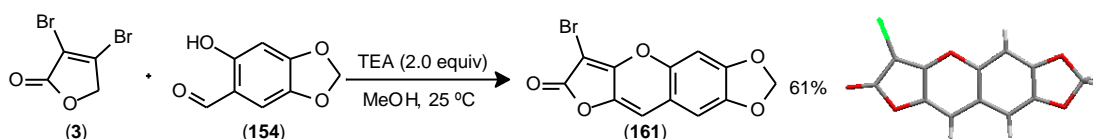
Essa rota, apesar do perigo da reação de Gatterman, foi mais eficiente de que a diazotização do 6-amino-piperonal (**159**). Este aldeído foi obtido por duas rotas distintas a partir do 6-nitro-piperonal (**87**).<sup>69</sup> Na primeira, o grupo nitro foi reduzido

seletivamente por uma mistura de  $\text{NH}_4\text{OH}$  e  $\text{FeSO}_4$  em 57% de rendimento.<sup>70</sup> A outra rota envolveu a redução da carbonila e do grupo nitro por  $\text{NaBH}_4$  e Ni-Raney em 75% de rendimento, em seguida, o amino-álcool (**160**) foi oxidado com PDC para fornecer (**159**) em 65% de rendimento.<sup>71</sup> Nesta rota, apesar de ocorrer em duas etapas, a purificação do produto foi mais fácil do que a redução com  $\text{FeSO}_4$ . Diversas tentativas de obter **154** pela diazotação de **159** foram realizadas, no entanto o único resultado positivo ocorreu quando a decomposição do sal de diazônio foi realizada em solução saturada de  $\text{CuSO}_4$  (**Esquema 65**).<sup>72</sup>



**Esquema 65.** Síntese do 6-hidróxi-piperonal (**154**) via diazotação de **159**.

A reação do aldeído **154** com a furanona **3** teve um perfil diferente dos outros aldeídos, pois neste caso a conversão foi de 46% com rendimento de 40% para a formação de **161** (baseado na quantidade total do aldeído), e considerando somente o aldeído que reagiu o rendimento foi 87%. Este resultado pode ser explicado pela baixa reatividade da carbonila de **154** devido à presença de três grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático. Como a quantidade de base no meio é grande e a reação aldólica é lenta nesta reação, a quantidade de **3** que é degradada é maior do que nas outras reações com os outros o-hidróxi-benzaldeídos. O rendimento da reação aumentou para 61% quando três equivalentes da furanona foram adicionados lentamente ao meio reacional. Este sólido foi o que se apresentou mais fluorescente entre as furobenzopirranonas sintetizadas (**Esquema 66**).

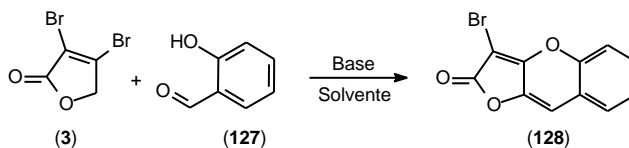


**Esquema 66.** Síntese e estrutura de raio-X de **161**.

A purificação de todas as furobenzopiranonas sintetizadas foi realizada apenas por extração e recristalização. Ao final da reação o metanol era evaporado, o resíduo dissolvido em clorofórmio, lavado com água e a esta solução era adicionado hexano, após uma noite no freezer os produtos eram obtidos por filtração. Apesar de simples, este processo envolve a utilização de três solventes orgânicos de conhecida toxicidade. Baseado nisto, foi decidido reinvestigar a síntese das furobenzopiranonas utilizando água como solvente.

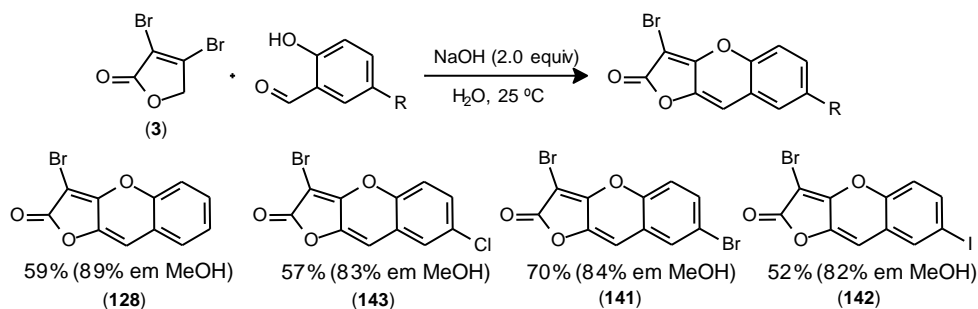
A reação de ciclização utilizada como modelo foi entre **3** e salicilaldeído (**127**) para produzir **128**. A primeira base empregada foi a trietilamina, e o rendimento foi de 59%. No entanto, a purificação apenas por filtração não foi possível uma vez que o sólido estava impregnado por um contaminante escuro (**entrada 1-Tabela 15**). A utilização de NaOH ou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> levou à formação de **128** em 59 e 60% de rendimento, respectivamente (**entradas 2 e 3**). Como a furanona **3** não é solúvel em água, para verificar se este era o motivo dos menores rendimentos quando comparado à metodologia convencional (MeOH e TEA). Mesmo utilizando uma mistura (3:2) de água e EtOH não houve acréscimo no rendimento (**entrada 4**). Mudando a base para LiOH, houve um pequeno acréscimo no rendimento, mas devido ao seu maior custo, não foi escolhida como a base ideal. (**entrada 5**). Quando NaOH foi utilizada em metanol o rendimento da reação foi de 30% (**entrada 6**). Com a utilização de bases inorgânicas fracas como NaOAc e NaHCO<sub>3</sub>, a furanona **3** foi detectada em traços no meio reacional (**entrada 7 e 8**). Baseando-se nos rendimentos e baixo custo, a base escolhida para a reação de ciclização em água foi o NaOH (**Tabela 15**).

Tabela 15. Escolha da base para a reação de ciclização entre **3** e **127** em água.



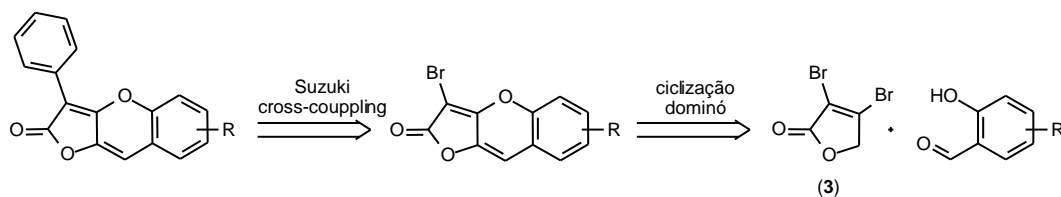
Entrada	Base	Solvente	Rend. (%)
1	Et <sub>3</sub> N	H <sub>2</sub> O	59
2	NaOH	H <sub>2</sub> O	59
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	60
4	NaOH	H <sub>2</sub> O/EtOH	59
5	LiOH	H <sub>2</sub> O	67
6	NaOH	MeOH	30
7	NaOAc	H <sub>2</sub> O	----
8	NaHCO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	----

As reações de **3** com salicilaldeído (**127**), 5-cloro-salicilaldeído (**136**) 5-bromo-salicilaldeído (**138**) e 5-iodo-salicilaldeído (**139**) produziram, respectivamente, as furobenzopiranonas **128**, **143**, **141** e **142** em rendimentos entre 52 e 79%. Todos os rendimentos foram menores do que os obtidos pela metodologia convencional (82-89%), no entanto para obter estes produtos com elevado grau de pureza é necessário apenas filtrá-los do meio reacional. Desta forma, a geração de resíduos diminui significativamente quando comparado com as reações realizadas em metanol (**Esquema 67**).



**Esquema 67.** Síntese de furobenzopiranonas em meio aquoso, na presença de NaOH.

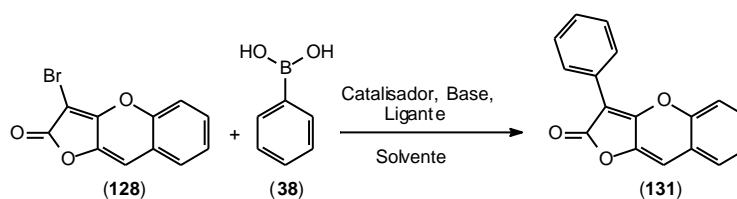
De posse das furobenzopiranonas, a síntese de análogos estáveis do aurantricolídeo A (**59c**) seria completada pela reação de Suzuki para realizar o acoplamento entre o ácido fenil-borônico (**38**) e o brometo vinílico  $\alpha$ -carbonílico dos heterociclos (**Esquema 68**).



**Esquema 68.** Análise retrossintética para obtenção de análogos estáveis do aurantricolídeo A (**59c**).

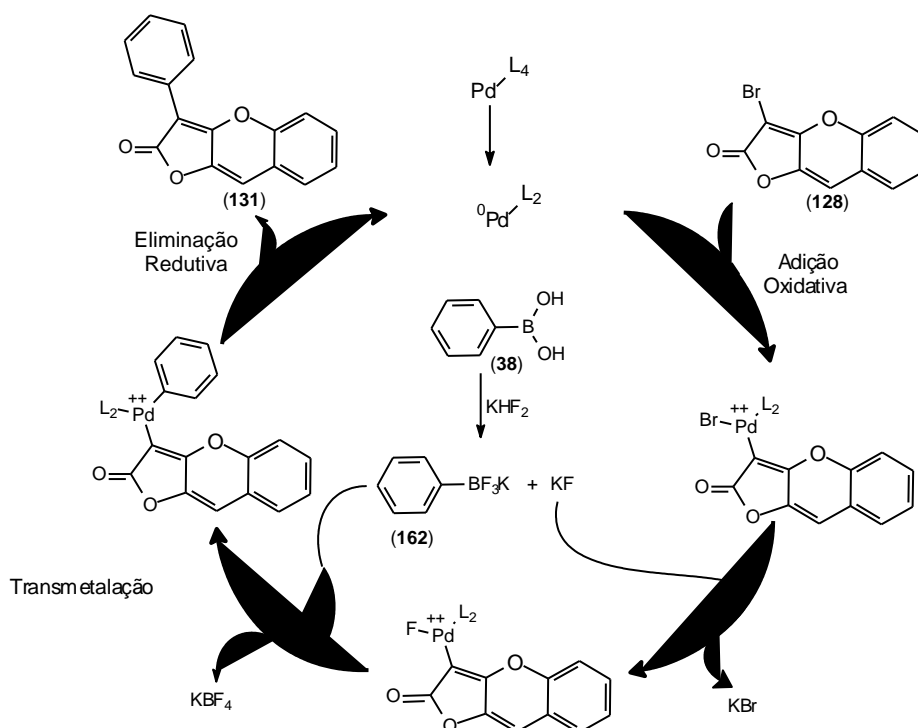
Apesar de existirem diversos protocolos para a reação de Suzuki, poucos são os exemplos no qual a arilação é realizada no carbono  $\alpha$ -carbonílico.<sup>73</sup> Para realizar este acoplamento, foram testadas diversas reações entre **128** e **38**. Inicialmente, a reação foi realizada em tolueno, na presença de KF e 10% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, mas não houve consumo de **128** (**Tabela 16- entrada 1**). O KF foi utilizado com baseado no trabalho de Zhang que apontava os benefícios desta base para as reações de Suzuki.<sup>29</sup> A adição de trifetil-fosfina em quantidades sub-estequiométricas não alterou o perfil da reação (**entradas 2 e 3**). Quando uma mistura de tolueno e água foi utilizada como solvente, com Bu<sub>4</sub>NCl e mantendo o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como catalisador, **131** foi detectado em pequena quantidade no meio reacional. Este resultado indicou que a reação não estava ocorrendo provavelmente devido à insolubilidade do KF em tolueno (**entrada 4**). Mantendo as mesmas condições reacionais, mas substituindo o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> por PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, **131** foi obtido em 51% de rendimento (**entrada 5**). Animadoramente, a troca do KF por KHF<sub>2</sub> forneceu o produto de acoplamento **131** em 93% de rendimento como um sólido amarelo fluorescente, no estado sólido e em solução (**entrada 6**).

Tabela 16. Escolha do método para a reação de Suzuki em **128**.



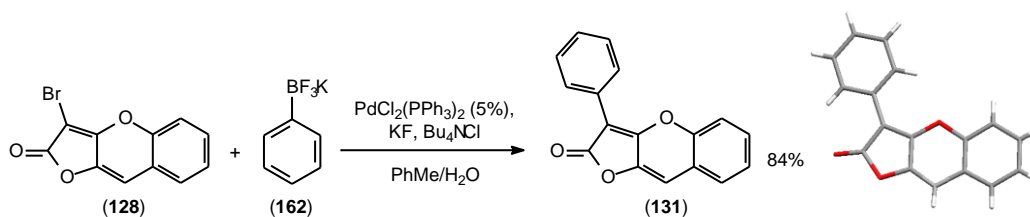
Entrada	Catalisador (10%)	Base	Solvente	Ligante	Rend. (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	KF	PhMe	----	----
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	KF	PhMe	PPh <sub>3</sub>	----
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	KF	PhMe	PPh <sub>3</sub>	----
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	KF	PhMe/H <sub>2</sub> O	----	Traços
5	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	KF	PhMe/H <sub>2</sub> O	----	51
6	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	KHF <sub>2</sub>	PhMe/H <sub>2</sub> O	----	93

O KHF<sub>2</sub> foi selecionado para atuar como base na reação de Suzuki, por ser utilizado na transformação de ácidos borônicos em trifluoroboratos, que são espécies mais nucleofílicas. Até o momento, não existe relato na literatura da formação de trifluoroboratos seguido da reação de acoplamento em um processo “one-pot”. Uma proposta mecanística para esta reação de Suzuki começa com a adição oxidativa do paládio em **128**. Em seguida, o fluoreto proveniente da formação do fenil-trifluoroborato de potássio (**162**) substitui o brometo na esfera de coordenação do paládio. A substituição do fluoreto pela fenila de **162** e a eliminação reductiva do paládio promovem a formação de **131** e regenera o catalisador (**Esquema 69**).



**Esquema 69.** Proposta mecanística para a reação de Suzuki utilizando  $\text{KHF}_2$  como base.

Para comprovar a hipótese de que a reação estava ocorrendo devido à formação do fenil-trifluoroborato de potássio (**162**), foi realizada uma reação controle utilizando este sal e KF como base (**Esquema 70**). Nestas condições o produto de acoplamento **131** foi obtido em 84% de rendimento, muito acima do que foi observado para reação com KF e com o ácido fenil-borônico (**38**) (**entrada 5 - Tabela 15**).

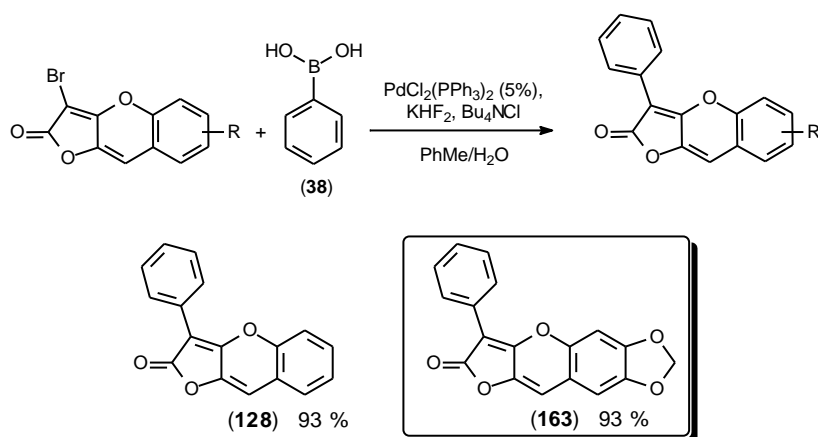


**Esquema 70.** Reação de Suzuki entre **128** e **162** na presença de KF e estrutura de raio-X de **131**.

A metodologia de arilação com ácido fenil-borônico (**38**) e  $\text{KHF}_2$  foi otimizada, passando a utilizar 5% do catalisador. Assim, foram obtidas as moléculas **128** e **161** em excelentes rendimentos. Estes produtos são análogos estáveis do produto natural

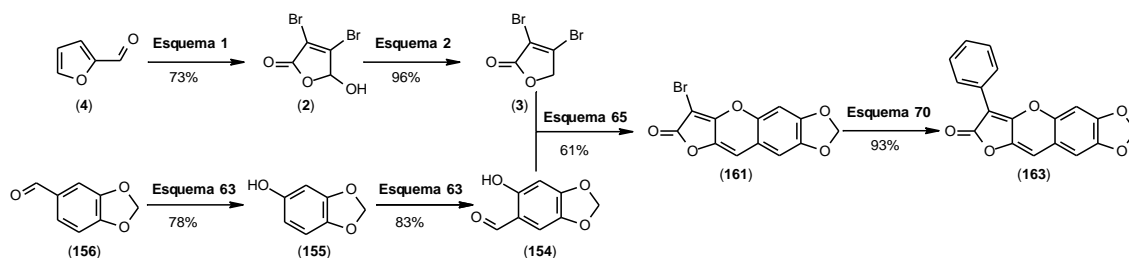


aurantricolídeo A (**59c**). Curiosamente a furobenzopiranona **153** não reagiu nestas condições (**Esquema 71**).



**Esquema 71.** Síntese de análogos estáveis do aurantricolídeo A (**59c**).

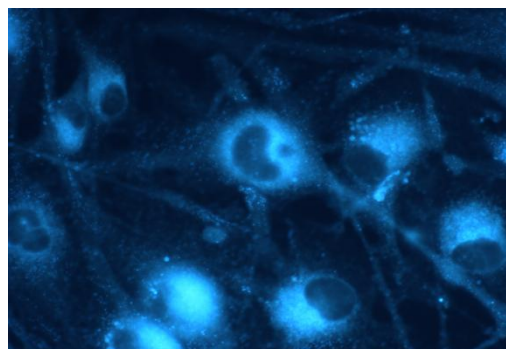
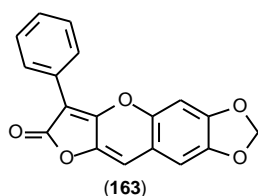
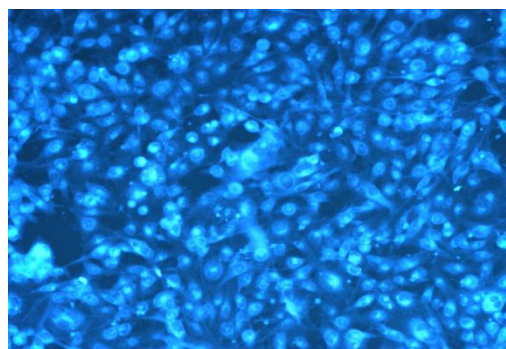
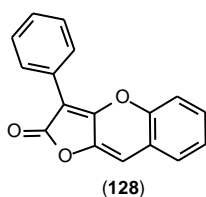
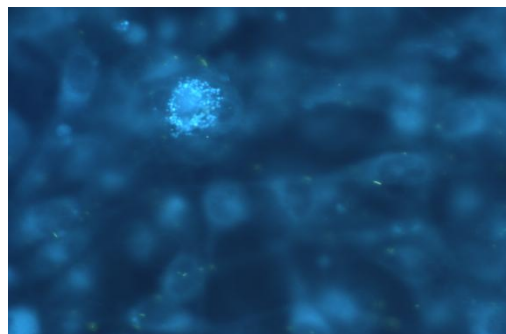
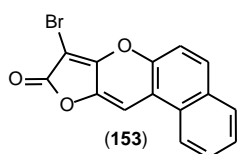
O metilenodioxi-aurantricolídeo (**163**) é um análogo estável do aurantricolídeo A (**59c**) e foi sintetizado por rota convergente, partindo do furfural (**4**) para obter a 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**3**), e do piperonal (**156**) para formar o 6-hidróxi-piperonal (**154**). Considerando todas as etapas o rendimento global para a síntese de **163** é 26%. Todavia, esta rota torna-se mais atrativa considerando que o ácido mucobromico (**2**) e o aldeído **154** são comerciais. Assim, o rendimento global para a obtenção de **163** aumenta para 54% (**Esquema 72**).



**Esquema 72.** Rota sintética utilizada para obter o metilenodioxo-aurantricolídeo (**163**).

### 3.4. Potencial aplicação de heterociclos contendo o núcleo *2H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona como fluoróforos em biologia molecular.

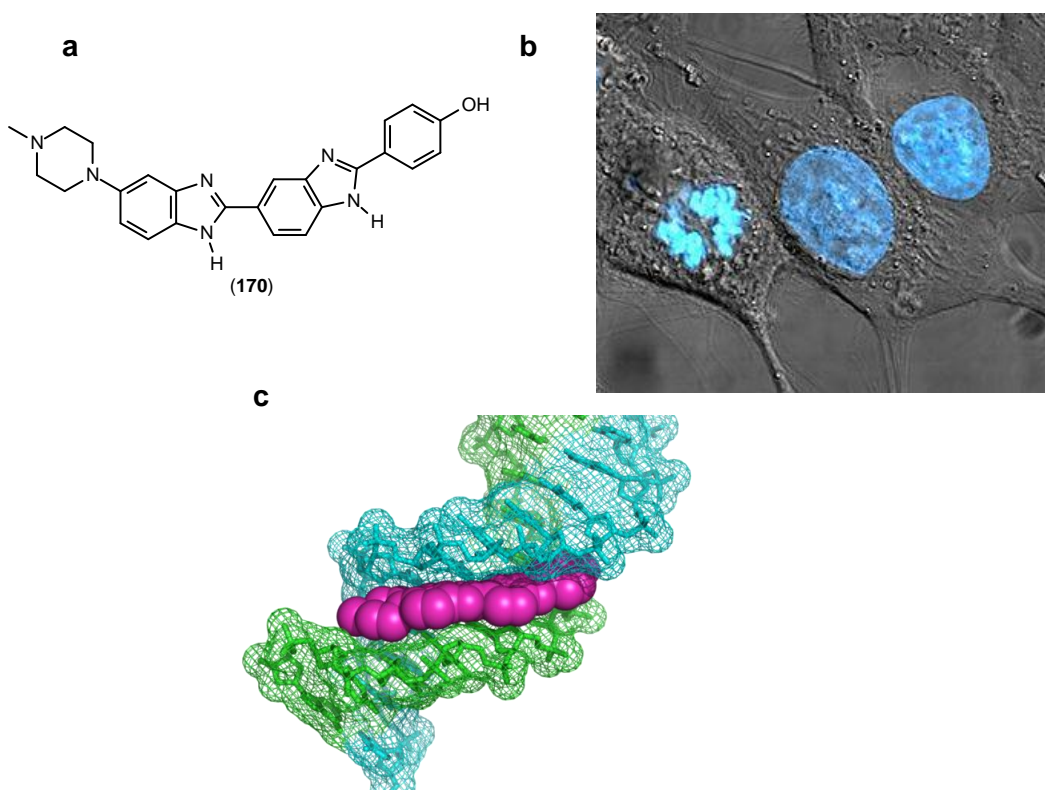
Todas as moléculas, sintetizadas neste trabalho, contendo o núcleo *2H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona apresentaram intensa fluorescência no estado sólido ou em solução. Contudo, o mais fluorescente foi o metilendioxi-aurantricolídeo A (**163**). Este fato pode ser explicado devido ao efeito “push-pull” de elétrons, no qual a porção metilendioxi funciona como doadora e a carbonila como aceptora. Esta capacidade de produzir soluções fluorescentes em baixas concentrações foi utilizada para marcação de células tumorais do sistema nervoso central (**Figura 19**



**Figura 19.** Imagens de células de glioma (gL 15) marcadas com furobenzopiranonas fluorescentes.

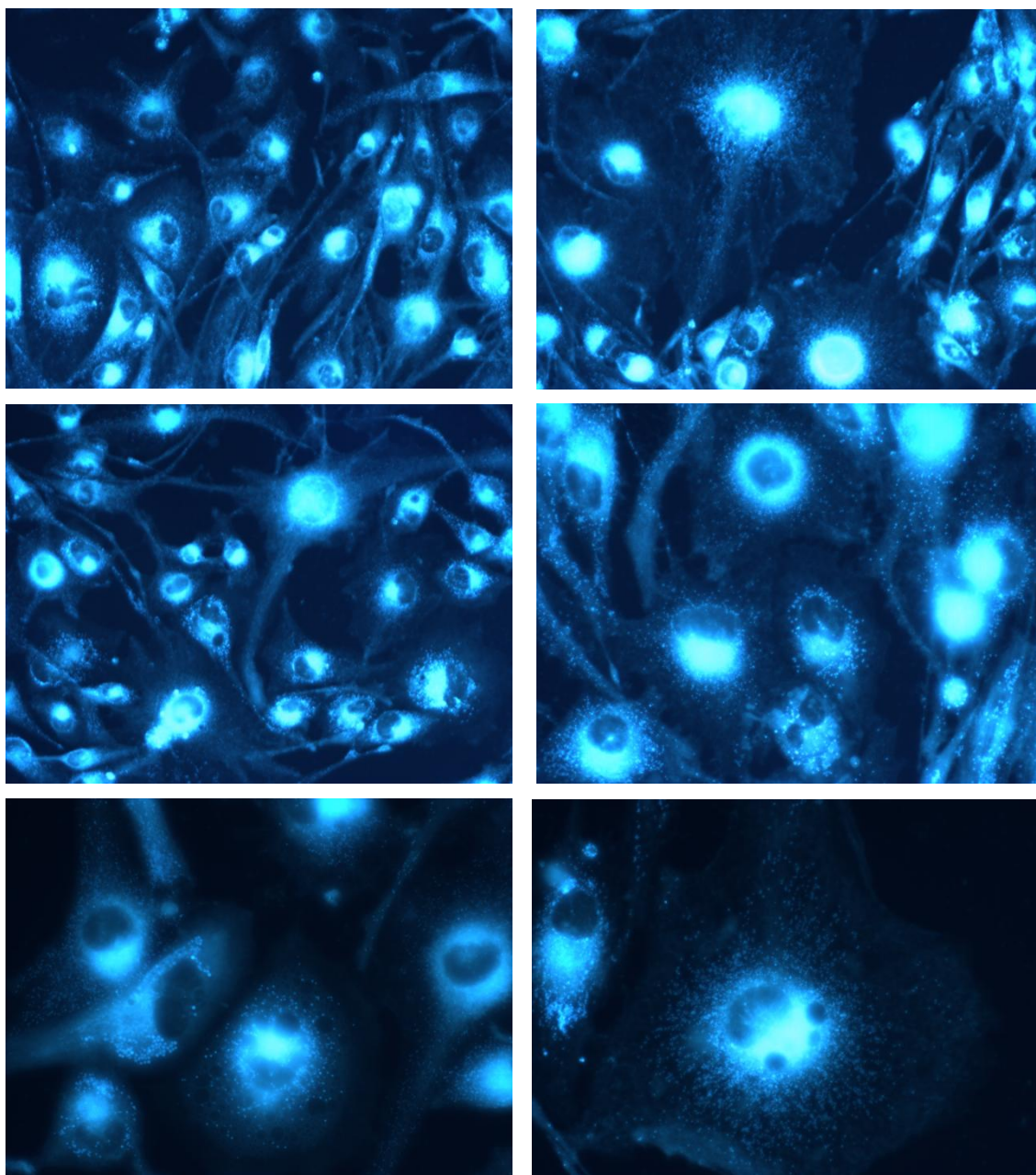
A avaliação da capacidade de atuação como marcadores celulares das moléculas contendo o núcleo 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopirran-2-ona foi realizada em parceria com o Prof. Dr. Ramon dos Santos El-Bachá no Laboratório de Neuroquímica e Biologia Celular do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia e apesar de todas as moléculas testadas apresentarem tal capacidade a continuidade do projeto foi desenvolvido apenas com o metilendioxi-aurantricolídeo A (**163**) que é o heterociclo mais fluorescente. A marcação foi realizada utilizando solução 10µM de **163** em DMSO, a absorção celular, pelas células do glioma (gL 15), foi imediata e corou apenas unidades citoplasmáticas.

Um dos marcadores celulares mais utilizados em microscopia é o Hoechst 33258 (**164**). Seu mecanismo de ação está relacionado com a sua capacidade de intercalar-se entre as fitas de DNA por meio de ligações com os ácidos nucléicos, por este motivo ele cora especificamente o núcleo das células (**Figura 20**). No entanto este tipo de interação torna **164** especialmente mutagênico, exigindo vários cuidados durante o seu manuseio.<sup>74</sup>



**Figura 20.** a- Estrutura química do Hoechst 33258 (**170**); b- células coradas com **164**; c- representação esquemática **164** (rosa) inserido na fenda do DNA.<sup>74</sup>

Diferentemente do Hoechst 33258 (**164**), o metilendioxi-aurantricoliea A (**163**) forma soluções estáveis que podem ser manuseadas na presença de luz. Além disto, a análise cromatográfica do extrato das células marcadas indicam que não há metabolização celular de **163**, indicando que *provavelmente* o mecanismo de ação de deste fluoróforo seja somente por intercalação com as organelas celulares que são coradas. (Figura 21).

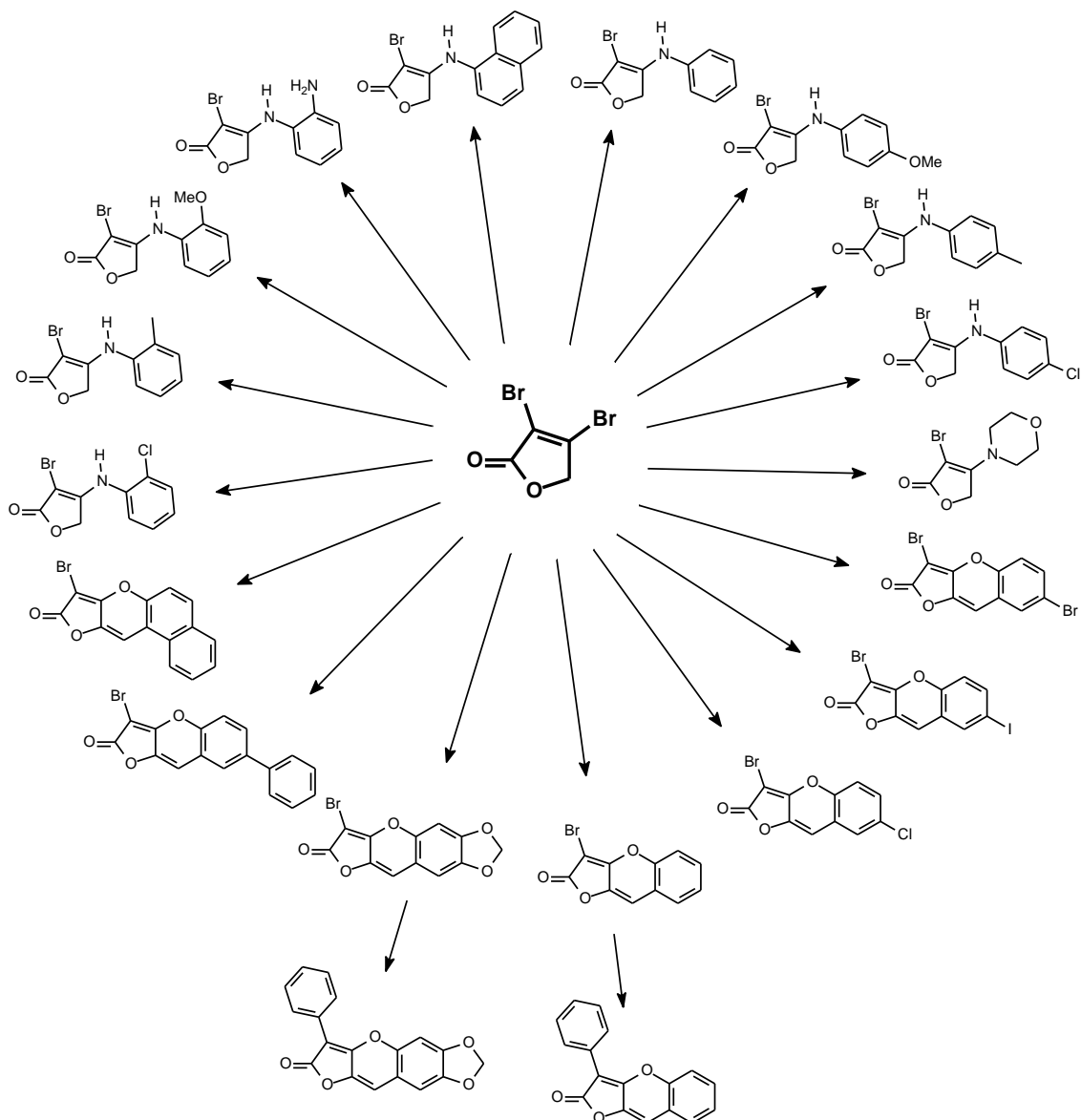


**Figura 21.** Imagens fluorescentes de células de glioma em campo escuro. Todas as imagens foram realizadas com células incubadas com solução de **163** ( $\lambda_{ex}=340nm, 10 \mu M$  em DMSO).

Os resultados obtidos indicam o metilendioxi-aurantricolídeo (**163**) como potencial marcador celular. Estudos estão em curso para identificar, especificamente, por qual estrutura celular a substância tem afinidade, mas os estudos preliminares já apontam o composto como alternativa para os fluoróforos tradicionalmente utilizados em microscopia e imunodeteção.

## 4. Conclusão.

Neste trabalho, foi descrito pela primeira vez, o estudo da reatividade da 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**3**) como eletrófilo em síntese orgânica. Com a reação desta furanona com aminas foi possível obter dez enaminonas cíclicas  $\alpha$ -bromadas, que são intermediários versáteis na síntese de heterociclos, em bons rendimentos para maioria das reações. Além disto, a purificação destes compostos envolve apenas técnicas de baixo custo, como extração e recristalização. Adicionalmente a esta metodologia, o caráter ambifílico de **3** foi empregado nas reações com *o*-hidróxi-benzaldeídos no desenvolvimento de um método eficiente de síntese do núcleo 2*H*-furo[3,2-*b*]benzopiran-2-ona em um processo dominó que envolve uma homo-aldol, seguida de adição de Michael e desidratação. Assim, foram sintetizadas sete furobenzopiranonas e dois análogos estáveis, todos fluorescentes, do produto natural aurantricolídeo A (**59c**) (**Esquema 73**). Dentre elas, o metilendioxi-aurantricolídeo (**163**) apresentou-se como o mais fluorescente e por isto foi testado como marcador celular para células tumorais do sistema nervoso central e apresentou resultados promissores.



**Esquema 73.** Moléculas sintetizadas utilizando **3** como substrato.

## 5. Parte Experimental.

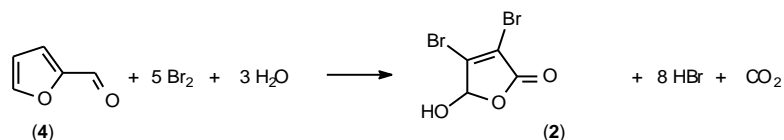
### 5.1- Generalidades

Os pontos de fusão foram obtidos em aparelho Microquímica MQAPF 301 e não foram corrigidos. Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos no aparelho FT-IR BOMEM MB 100, com número de ondas em  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando pastilhas de KBr ou janelas de NaCl. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos no aparelho Varian Gemini 300, cujos deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm, tendo como padrão interno tetrametilsilano ( $^1\text{H}$ -RMN), clorofórmio deuterado ( $^{13}\text{C}$ -RMN) e DMSO- $d_6$  ( $^{13}\text{C}$ -RMN). Os espectros são tabulados, quando for o caso, na ordem de núcleos, multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete; sl, sinal largo) e constante de acoplamento em Hz. Os dados de raios-X foram coletados em um difratômetro Nonius CAD-4 do Instituto de Física/UFG. Os reagentes preparados, e que são comerciais, tiveram o ponto de fusão (P.F.) comparados com os descritos em catálogos de reagentes (Aldrich, Fluka).



## 5.2. Experimental.

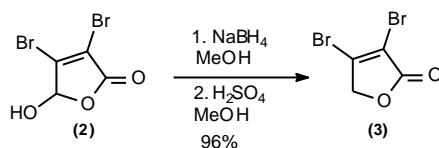
### 1- Síntese do ácido mucobrômico **(2)**.<sup>10</sup>



Adicionar lentamente 148 mL de bromo a uma mistura de 45mL de furfural **(4)** e 450mL de água, contida em um balão de três bocas (para acoplar o funil de adição, o termômetro e o condensador). A reação é realizada em banho de gelo e a temperatura do meio reacional não deve exceder 5 °C. Após a adição do bromo, o meio é aquecido até refluxo por 30 minutos. Em seguida, o condensador e o termômetro são removidos, para que seja acoplado um sistema de destilação à vácuo (usar trompa d'água). A destilação foi realizada até secura do meio reacional. O sólido obtido foi lavado com solução diluída de bissulfito de sódio e água gelada e após recristalização em água, forneceu o ácido mucobrômico em 97g (73% de rendimento).

P.F. 121-123°C (lit. 121-124)

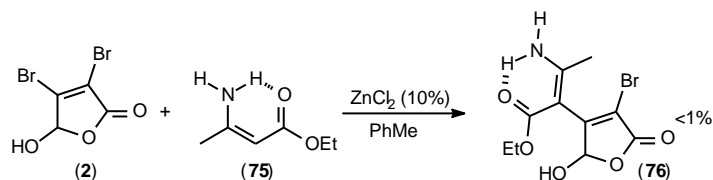
### Síntese da 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona **(3)**.<sup>11</sup>



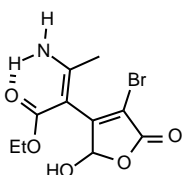
A uma solução de **(2)** (30,0g, 116,6mmol), resfriada a 0°C, foi adicionado durante 15 minutos o NaBH<sub>4</sub> (6,61g, 174mmol). Após a adição, a reação foi mantida sob agitação por 30 minutos. Em seguida, foram adicionados 55mL de solução 10% de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> em metanol e a mistura foi agitada por mais 30 minutos a 0°C. A suspensão formada foi diluída em 1,5L de éter e lavada com 4x 200mL de brine. Depois de seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada, a fase orgânica forneceu a furanona **3** em 27g (96% de rendimento).

P.F. 90-91 °C (lit. 90-91°C)

## 2- Síntese de **76**.

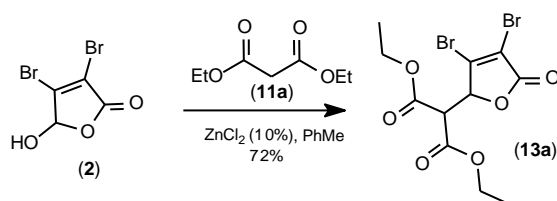


0,5 mmol de **2** (0.129 g), 1 mmol da enaminona **75** e 0,05 mmol de  $\text{ZnCl}_2$  (14mg) foram dissolvidos em tolueno e aquecidos até refluxo, com um Dean-Stark acoplado ao sistema. Ao final da reação (5 dias), o tolueno foi evaporado e o resíduo purificado por coluna cromatográfica [hexano/ acetato (4/1)] para fornecer, nas primeira frações, o aduto de Michael **76** em 1,3 mg (<math><1\%</math> de rendimento) . Este sólido decompõe rapidamente na presença de luz.

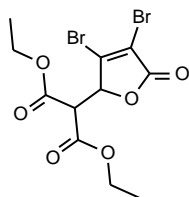


$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (s, 1H), 1.42 (t, 3H), 2.85 (s, 3H) 4.41 (q, 2H), 8.70 (s, 1H)

## 3- Síntese de **13a**.<sup>17</sup>

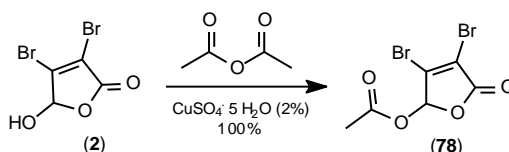


Uma mistura de 10 mmol de **2** (2,567g), 10mmol de **11a** (1,602g) e 1mmol de  $\text{ZnCl}_2$  foi suspensa em 250 mL de tolueno e aquecidos, utilizando Dean-Stark, até refluxo por 62 horas. Ao final deste período, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por coluna cromatográfica [hexano/ acetato (4/1)] para fornecer, nas primeira frações, o aduto de Knoevenagel **13a** em 72% de rendimento. A estrutura deste produto foi confirmada ao comparando o espectro de  $^1\text{H-NMR}$  com o descrito na literatura.



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (t, 6H), 3.96 (d, 1H), 4.16 (q, 4H), 5.62 (d, 2H).

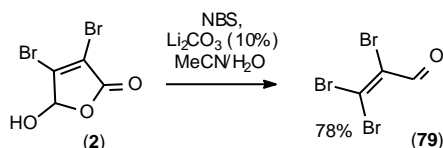
#### 4- Síntese de **78**.<sup>50</sup>



A uma mistura de 5 mmol (1,29g) de **2** e 0,1mmol de  $\text{CuSO}_4$  (25 mg) foram adicionados 7mmol (0,69 mL) de anidrido acético. A suspensão foi mantida sob agitação por 24 horas. Ao final deste período, foram adicionados 40 mL de solução 10% de  $\text{NaHCO}_3$ . A solução formada foi lavada com 3x 20mL de DCM e após evaporação deste solvente, o derivado acetilado **78** foi obtido em 1,49g ( 100% de rendimento).

P. F. 53-55 °C (lit. 54-55 °C)

#### 5- Síntese de **79**.<sup>52</sup>

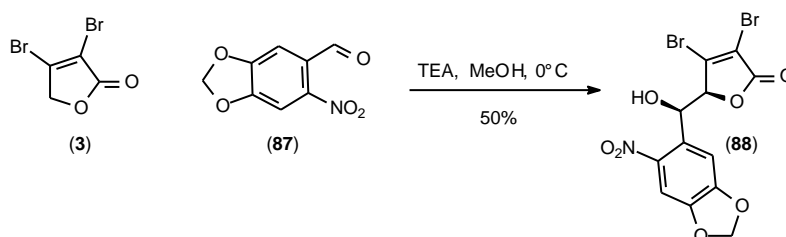


A uma solução do  $\text{LiOAc}$  (0,06g, 1mmol) em 22 mL (97/3) de acetonitrila e água foi adicionado o ácido mucobromico (**2**) (2,57g, 10mmol). Após 5 minutos de agitação, a NBS (1,86g, 10,5mmol) foi adicionada. Após 11 horas sob agitação, o solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em 200mL de DCM. Esta solução foi extraída com 2x 50mL de brine e 1x 50 mL de solução saturada de bicarbonato de

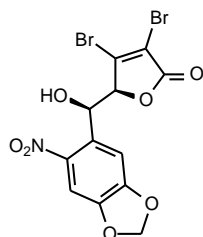
sódio. Depois de evaporada, a fase orgânica forneceu **79** em 2,1g (78% de rendimento). Este sólido deve ser armazenado no freezer, pois decompõem lentamente na temperatura ambiente.

P.F. 67-68 °C (Lit. 63-64 °C)<sup>52</sup>

Síntese de produto de homo-aldol **88**.

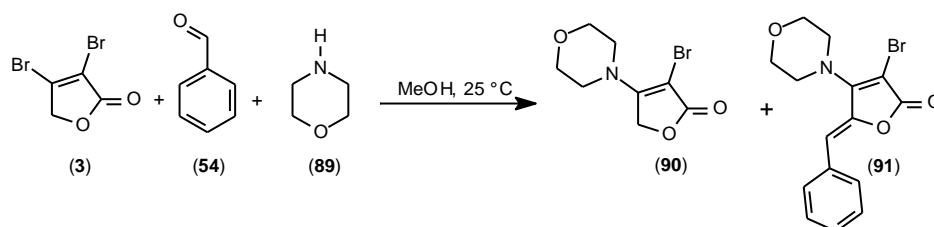


A uma solução, resfriada a 0°C, da furanona **3** (0,1 g, 0,41mmol) e do aldeído **87** (0,068g, 0,35mmol) foram adicionados 0,11 mL de trietilamina (0,8mmol). Após o término da reação (5 horas), o solvente foi evaporado, o resíduo dissolvido em 20 mL clorofórmio e lavado com 3x 5 mL de água. Depois de seca com MgSO<sub>4</sub>, a fase orgânica teve seu volume reduzido à metade, então foi adicionado hexano até a solução ficar turva. Esta mistura foi levada ao freezer para fornecer, após 24h, o aduto **88** em 76mg (50% de rendimento).

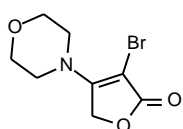


Sólido marrom claro; IR  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3598, 1767, 1606, 1520; <sup>1</sup>H NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>)  $\delta$  5.51 (s, 1H), 5.69 (d, *J* 5.1 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* 5.4 Hz, 2H), 6.37 (d, *J* 5.4 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.73 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>)  $\delta$  167.31, 152.81, 148.04, 147.98, 141.13, 134.78, 108.66, 105.44, 104.27, 87.25, 65.83 .

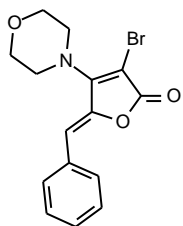
Síntese da  $\alpha$ -bromo-enaminona **90** e do aduto de Knoevenagel **91**.



A uma solução da furanona (0,613 g, 2,54 mmol) e benzaldeído (0,531 g, 5 mmol), em 20 mL de metanol, foram adicionados 0,356 mL de morfolina (0,349g, 4 mmol). A reação foi mantida sob agitação, na temperatura ambiente, por 16 horas. Ao final deste período, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por coluna cromatográfica (hexano:acetato 4:1). As primeiras frações forneceram o aduto de Knoevenagel em 0,162 g (19%, P.F. 149-154 °C). As seguintes forneceram a enaminona, impura, em 0,3 g. Após recristalização em acetato de etila, a enaminona foi obtida em 0,21 g (34%, P.F. 128-129 °C)

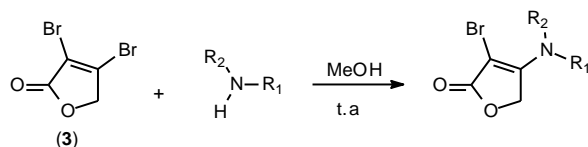


**90** Sólido amarelo, P.F. 128-129 °C; IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  1766, 1029, 990;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.63-3.66 (m, 4H), 3.78-3.81 (m, 5H), 4.71 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.41, 159.26, 72.80, 67.52, 66.17, 47.10. Rend. 34%



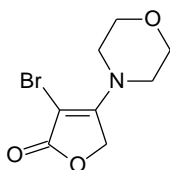
**91** Sólido amarelo, P.F. 149-154 °C; IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  2867, 1742, 1727, 1621, 1450;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.69-3.72 (t, 4H), 3.85-3.88 (t, 4H), 6.126 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.71-7.44 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  50.85, 67.07, 85.33, 111.10, 128.80, 129.18, 130.54, 132.17, 157.11, 165.43. Rend. 19%

## Procedimento geral para a síntese das $\alpha$ -bromo-enaminonas

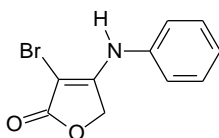


*Método com 2 equivalentes da amina* - Uma solução da furanona **3** (0,24g, 1mmol) com a amina (2mmol) em 10 mL de metanol é mantida na temperatura ambiente até total consumo de **3**. Após este período, o metanol é evaporado, o resíduo dissolvido em 20 mL de clorofórmio e lavado com 3x5 mL de água. Depois de seca com  $\text{MgSO}_4$ , a fase orgânica teve seu volume reduzido à metade, então adiciona-se hexano até a solução ficar turva. Esta mistura foi levada ao freezer para fornecer, após uma noite, a enaminona como um sólido cristalino.

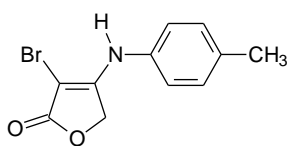
*Método com base de sacrifício* - Uma suspensão da furanona **3** (0,24g, 1mmol) com a amina (1mmol) e  $\text{NaHCO}_3$  (0,084g, 1mmol) em 10 mL de metanol é mantida na temperatura ambiente até total consumo de **3**. Após este período, o metanol é evaporado, o resíduo suspenso em 20 mL de clorofórmio e lavado com 3x5 mL de água. Depois de seca com  $\text{MgSO}_4$ , a fase orgânica teve seu volume reduzido à metade, então foi adicionado hexano até a solução ficar turva. Esta mistura foi levada ao freezer para fornecer, após uma noite, a enaminonas como sólidos cristalinos.



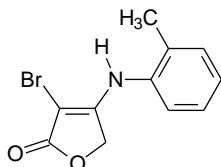
**90** sólido amarelo, P.F. 128-129  $^{\circ}\text{C}$ ; IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  2360, 1766, 1029, 990;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.63-3.66 (m, 4H), 3.78-3.81 (m, 5H), 4.71 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.41, 159.26, 72.80, 67.52, 66.17, 47.10. Rend. 92% (65%, com  $\text{NaHCO}_3$ )



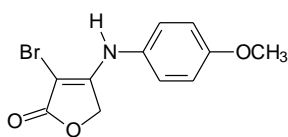
**104a** sólido amarelo, P.F. 165-167  $^{\circ}\text{C}$ ; IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  3204, 1745, 1637, 1179;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 4.97 (s, 1H), 7.09 (t,  $J$  7.2 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  7.2 Hz, 2H), 7.28 (t,  $J$  7.2 Hz, 2H), 9.47 (s, 1H),  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.22, 162.16, 138.73, 129.85, 125.74, 123.05, 74.66, 67.99. Rend. 89%



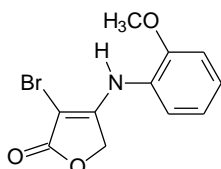
**104c** sólido marrom, P.F. 146-148 °C; IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  3229, 3072, 1730, 1627, 1049;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.19 (s, 3H) 4.91 (s, 2H), 7.07 (s, 4H), 9.36 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.23, 162.37, 136.10, 135.22, 130.25, 123.41, 73.98, 67.83, 21.04. Rend. 80% (80%, com  $\text{NaHCO}_3$ )



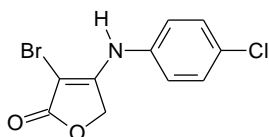
**107c** sólido marrom, P.F. 166-167 °C; IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  3227, 3042, 2933; 2836, 1713, 1611, 1036;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.15 (s, 3H) 4.65 (s, 2H), 7.11-7.22 (m, 4H), 9.16 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.69, 162.91, 136.48, 135.23, 131.30, 127.92, 127.36, 127.17, 72.40, 67.57, 18.12. Rend. 72%



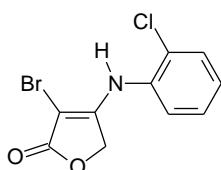
**104b** sólido verde, P.F. 135-138 °C; IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  3175, 3067, 1723, 1631, 1025;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.72 (s, 3H) 4.65 (s, 2H), 6.82 (d,  $J$  10 Hz 2H), 6.85 (sl, 1H), 7.00 (d,  $J$  10 Hz 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.17, 161.74, 158.58, 129.73, 125.40, 115.16, 76.00, 67.18, 55.75. Rend. 82% (78%, com  $\text{NaHCO}_3$ )



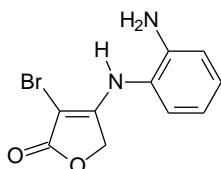
**107a** sólido marrom, P.F. 100-105 °C; IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  3300, 3072, 1727, 1632 1050;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.82 (s, 3H) 4.88 (s, 2H), 6.81-6.88 (m, 3H), 7.03-7.08 (m, 2H) 7.13 (sl, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.50, 160.01, 150.30, 126.95, 126.06, 121.29, 119.42, 111.61, 78.41, 67.70, 56.14. Rend. 61%



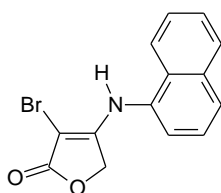
**104d** sólido verde, P.F. 152-154 °C (Condition A), or yellow solid, 135-138 °C (Condition B); IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  3191, 3088, 2928, 1728, 1620, 1050;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.79 (s, 1H) 4.86 (s, 2H), 6.97 (d,  $J$  8.7 Hz, 2H), 7.30 (d,  $J$  8.7 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ / $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.17, 161.09, 137.25, 130.26, 129.48, 124.44, 75.74, 67.84. Rend. 78% (80%, com  $\text{NaHCO}_3$ )



**107e** sólido verde, P.F. 149-151 °C; IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  3214, 3038, 1731, 1626, 1045;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.82 (s, 2H), 7.25-7.47 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 1H), 9.53 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.95, 161.314, 134.33, 130.17, 129.88, 129.22, 128.53, 127.87, 73.49, 67.30. Rend. 23%

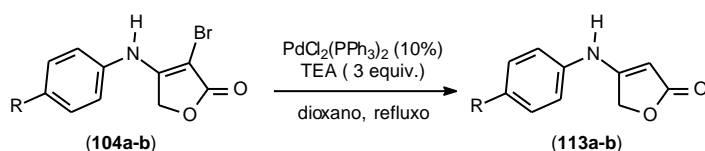


**107b** sólido amarelo, P.F. 166-169 °C; IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  3456, 3360, 3230, 3028, 1701, 1616, 1042;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.90 (sl, 2H), 4.67 (s, 2 H), 6.30 (sl, 1H), 6.77-6.85 (m, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.86, 163.82, 154.24, 128.90, 128.45, 122.44, 116.75, 116.22, 72.27, 67.62. Rend. 75%

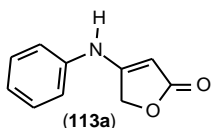


**107d** sólido marrom, P.F. 151-155 °C; IR  $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$  3441, 3218, 1741, 1609, 1396, 1030;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.84 (s, 2H), 7.51-7.63 (m, 4H), 7.89-7.92 (dd,  $J$  6.9 Hz and  $J$  2.7 Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.18, 162.49, 133.80, 133.17, 129.43, 128.20, 127.32, 126.70, 126.63, 125.55, 123.76, 122.83, 72.65, 67.19. Rend. 57%.

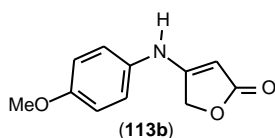
Procedimento geral para a de-halogenação das  $\alpha$ -bromo-enaminonas **104a-b**.



Uma suspensão da enaminona (0,5mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,035g, 0,05mmol) e trietilamina (0,15g, 1,5mmol) em dioxano degaseificado e seco, foi mantida sob refluxo até toda a enaminona ter sido consumida. Ao final deste período, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por coluna cromatográfica, tendo como eluente uma mistura de acetato de etila/hexano (7/3).

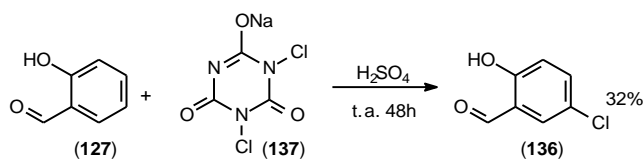


Sólido marrom claro, P.F. 201-203 °C (lit. 220-221 °C);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,92 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 7,05 (t, 1H); 7,19 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 9,68 (s, 1H)



Sólido marrom claro,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,94 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 7,05 (d, 2H); 7,21 (d, 2H), 9,60 (s, 1H)

Síntese do 5-cloro-salicilaldeído (**136**)<sup>61</sup>

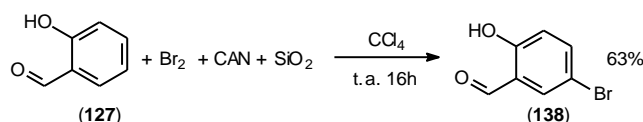




Uma suspensão do salicilaldeído (**127**) (1,22g, 10mmol) e de **137** (0,79g, 3,6mmol) em 4 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e mantidos sob agitação por 48 horas na temperatura ambiente. Após este período, o meio reacional foi vertido em 40mL de água gelada, neutralizado com NaHCO<sub>3</sub> e extraído com 3x 30mL de DCM. O resíduo da evaporação do DCM foi purificado por coluna cromatográfica, tendo como eluente, uma mistura de hexano/acetato (4/1). O 5-cloro-salicilaldeído (**136**) foi obtido em 0,5g (32% de rendimento).

P.F. 98-99 °C (lit. 100-102 °C)

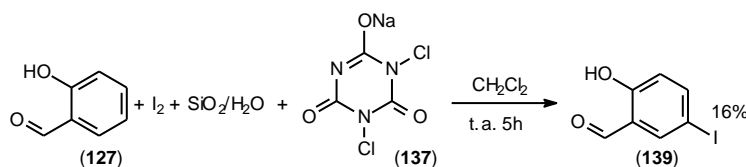
#### Síntese do 5-bromo-salicilaldeído (**138**)<sup>62</sup>



A uma suspensão do salicilaldeído (**127**) (2,0g, 16mmol) em 20 mL de CCl<sub>4</sub>, foram adicionados 0,022g de CAN, sílica (4g) e 0,9mL de bromo (2,62g, 16mmol). Após 16 horas de reação, o meio reacional foi diluído com 30 mL de DCM, lavado com 30 mL de solução diluída de tiosulfato de sódio e depois com água. Depois de evaporada, a fase orgânica forneceu um sólido impuro, que foi recristalizado com DCM e hexano, para fornecer 5-bromo-salicilaldeído (**138**) em 63% de rendimento (2,1g).

P.F. 101-103 °C (lit. 102-106 °C)

#### Síntese do 5-iodo-salicilaldeído (**139**)<sup>63</sup>

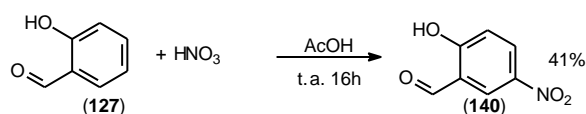


Uma suspensão do salicilaldeído (**127**) (1,22g, 10mmol), **137** (3,27g, 1,5mmol), iodo (2,54g, 10mmol) e sílica umedecida (1:1) em 100mL de DCM, foi mantida sob agitação por 5 horas. Após este período o meio reacional foi filtrado e o resíduo triturado com 20 mL de DCM. O combinado das fases orgânicas foi lavado com 3x 20 mL de solução diluída de tiosulfato de sódio e depois com água. Depois de

evaporada, a fase orgânica forneceu um sólido impuro, que foi recristalizado com DCM e hexano, para fornecer 5-iodo-salicilaldeído (**139**) em 0,38g (16% de rendimento).

P.F. 100-101 °C (lit. 98-100 °C)

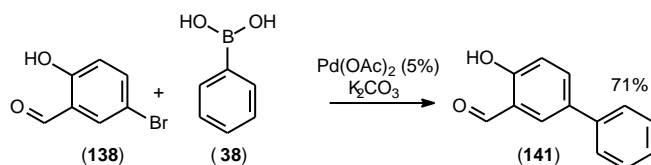
#### Síntese do 5-nitro-salicilaldeído (**140**)<sup>64</sup>



A uma solução, resfriada a 0°C, de **127** (2,33g, 19,1mmol) em 13 mL de ácido acético, foram adicionados lentamente 1,72 mL de HNO<sub>3</sub> (65%). Após a adição do ácido, a reação foi aquecida a 50 °C por 30 minutos. Em seguida adicionou-se gelo picado ao meio e o precipitado foi filtrado e redissolvido em solução fervente de NaOH (1mol/L). Depois de resfriada na geladeira, houve formação de um sólido que foi filtrado, acidificado com HCl (20%) e posteriormente, recristalizado em AcOH (20%) para fornecer o 5-nitro-salicilaldeído (**140**) em 1,3g (41% de rendimento).

P.F. 124-125 °C (lit. 125-126 °C)

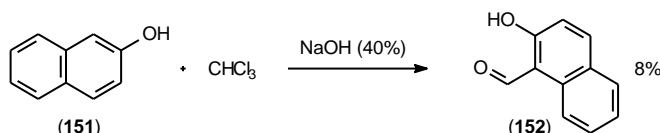
#### Síntese do 5-fenil-salicilaldeído (**141**)<sup>65</sup>



Uma suspensão, em 9mL de água degaseificada, contendo **138** (0,3g, 1,5mmol), **38** (0,18g, 1,5mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,015g, 0,07mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,62g, 4,5mmol) foi mantida sob agitação na temperatura ambiente por 20 horas. Ao final deste período, adicionou-se HCl (10%) até a solução ficar com pH=1. Esta solução foi lavada com 3x 20mL de acetato de etila, e o resíduo da fase orgânica foi purificado por coluna cromatográfica, tendo como eluente uma mistura de hexano/acetato (4/1). O 5-fenil-salicilaldeído (**141**) foi obtido em 0,21g (71% de rendimento).

P.F. 96-98 °C (lit. 96-97 °C)

### Síntese do 2-hidróxi-1-naftaldeído (**152**)<sup>66</sup>

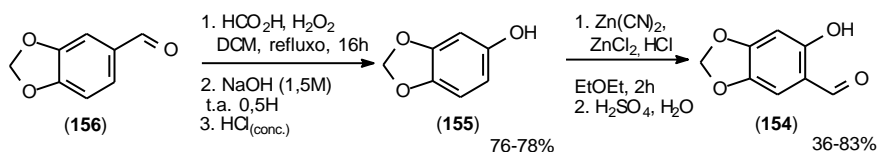


Uma solução do  $\beta$ -naftol (**151**) (7,0g, 49mmol) em 5,4 mL NaOH 40% foi aquecida a 65 °C. Então, foram adicionados 0,049g de  $\text{Bu}_4\text{NCl}$  dissolvido 6,4 mL de solução 30/1 de dioxano e isopropanol. Ao final desta etapa o meio ficou homogêneo, então, foram adicionados 5,1 mL de clorofórmio, lentamente para que a temperatura do meio não ultrapassasse 70°C. Em seguida, a reação foi mantida sob aquecimento (65-70°C) por 1 hora. O sólido formado após o resfriamento, foi filtrado e lavado com 20 mL de NaOH 1% e 30 mL de dioxano/NaOH 1% (30/1). O sólido restante foi suspenso em 10 mL de HCl 15% e mantido sob agitação por 1 hora. Esta solução foi lavada com 3x20 mL de clorofórmio, que forneceu após evaporação, 2-hidróxi-1-naftaldeído (**152**) em 0,67 g (8% de rendimento).

P.F. 69-72 °C (lit. 80-82°C)

### Síntese do 6-hidróxi-piperonal (**154**)

Método A.



*Síntese do sesamol* (**155**).<sup>68</sup> A uma solução do piperonal (**156**) (10g, 66,6 mmol) em 340 mL de DCM, foram adicionados 16 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  e 9,4 mL de ácido fórmico. Esta mistura foi mantida sob refluxo por 20 horas. Após este período, a reação foi resfriada e 300 mL de NaOH (1,5 mol/L) foram adicionados e a mistura agitada por 30 minutos. Em seguida, as fases foram separadas e a orgânica foi evaporada. Ao resíduo obtido, foram adicionados 230 mL de metanol e a fase aquosa alcalina. Esta solução foi aquecida por mais 30 minutos e após resfriamento, foi lavada

com 2x 200 mL de DCM. Em seguida, a fase aquosa foi acidificada até pH=1 com HCl (37%) e lavada com 3x 300 mL de DCM. Depois de evaporado, o combinado das últimas lavagens com DCM é evaporado para fornecer o sesamol (**155**) em 7,2 g (78% de rendimento).

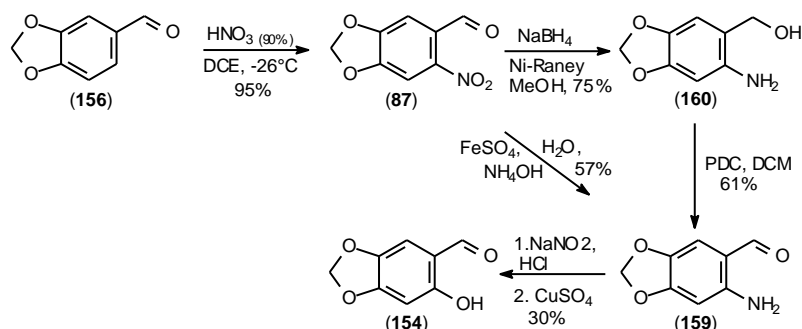
P.F. 62-64 °C (lit. 62-65 °C)

*Síntese do 6-hidróxi-piperonal (**154**).*<sup>67</sup> Em um balão de duas bocas (acoplar condensador e tubo para borbulhar HCl) de 150mL, uma mistura de sesamol (**155**) (3,0g, 21,7mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (3,83g, 32,6 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (0,74 g, 5,43 mmol), NaCl (poucos miligramas) foi suspensa em 75 mL de éter anidro. A esta mistura, foi borbulhado HCl seco por 2 horas. Após 20 minutos a solução ficou verde e houve formação de um sólido verde. É possível visualizar o consumo do Zn(CN)<sub>2</sub> durante o curso da reação. Com aproximadamente 1 hora de adição de HCl, ocorre dissolução de todos os sólidos e um novo sólido verde é formado e o HCl é borbulhado ao meio por mais 1 hora. Após este período, o borbulhamento do gás é interrompido, o éter é decantado e o sólido é lavado com 2 x 5 mL de éter. A este sólido, são adicionados 50 mL de água (ocorre intenso desprendimento de gás) e 3 gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Este sistema foi submetido a refluxo por 30 minutos. Ao final deste período, o sistema foi resfriado e sólido filtrado, dissolvido em DCM. Esta solução foi seca com MgSO<sub>4</sub> e evaporada, para fornecer o 6-hidróxi-piperonal (**154**) em 3,00g (83% de rendimento).

P.F. 121-124 °C (lit. 121-124 °C)

*Notas da síntese-* 1) O HCl seco foi gerado pela adição lenta de 200 mL de HCl (37%) em 200g de CaCl<sub>2</sub> anidro, e antes de chegar ao meio reacional possuiu por um trap com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%); 2) O borbulhador de HCl deve estar no meio da solução, pois o nível do éter diminui no decorrer da reação; 3) A agitação deve ser eficiente, pois o sólido formado na reação adere à bagueta; 4) As mangueiras utilizadas para a passagem do HCl devem ser as menores possíveis e as conexões devem estar envoltas por fita veda-rosca; 5) Os reagentes sólidos devem estar secos e finamente particulados.

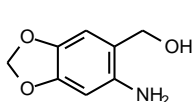
Método B



*Síntese do 6-nitro-piperonal (87).*<sup>69</sup> A uma solução, resfriada a  $-26^{\circ}\text{C}$ , do piperonal (**156**) em 5 mL de 1,2- dicloroetano, foram adicionados, lentamente, 2,5 mL de  $\text{HNO}_3$  (90%). Após a adição, a reação foi mantida sob agitação por 6,5 horas a  $-15^{\circ}\text{C}$ . Ao final deste período, a reação foi vertida em 50 mL de água gelada e lavada com 3x 20 mL de AcOEt. As fases orgânicas foram agrupadas, secas em  $\text{MgSO}_4$  e evaporada para fornecer o **87** contaminado com piperonal (**156**). Após recristalização com  $\text{CHCl}_3$ /hexano o 6-nitro-piperonal (**87**) foi obtido em 1,48 g (95% de rendimento).

P.F.  $93-94^{\circ}\text{C}$  (lit.  $93-94^{\circ}\text{C}$ )

*Síntese do amino-álcool (160).*<sup>71</sup> A uma suspensão resfriada a  $0^{\circ}\text{C}$ , do nitro-piperonal (**87**) (0,43g, 2,2 mmol) com 0,013 g de Ni-Raney em 8 mL de metanol, adicionou-se o  $\text{NaBH}_4$  (0,2g, 5,3 mmol) em pequenas porções. Após a adição do  $\text{NaBH}_4$  a reação terminou em 10 minutos. O Ni-Raney foi filtrado do meio, e a solução restante foi diluída com 20 mL de DCM e lavada com 3x 5 mL de água. Depois de evaporada, a fase orgânica forneceu um sólido impuro, que após recristalização com DCM/hexano, forneceu **160** em 0,28g (75% de rendimento)



$^1\text{H NMR}$  (DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  4.27 (d, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.92 (t, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.66 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  146.45, 141.33, 137.88, 117.63, 108.18, 99.83, 96.92, 60.74. .

*Síntese do 6-amino-piperonal (159)- a)* A uma solução de **160** (0,11g, 0,67 mmol), foi adicionada sob forte agitação, uma solução de piridinium dicromato (0,353g, 0,94

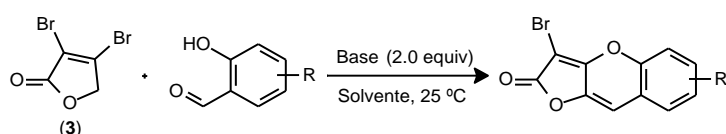
mmol) em 20mL de DCM. Após 18 horas de reação, o meio reacional foi filtrado em celite e a solução obtida foi lavada com 3x 10 mL de água. Depois de evaporada, a fase orgânica forneceu um sólido impuro, que foi recristalizado com DCM/hexano para fornecer o 6-amino-piperonal (**159**) em 0,067g (61% de rendimento).

*Síntese do 6-amino-piperonal (159).*<sup>70</sup> b) A uma solução fervente, de FeSO<sub>4</sub> (3,6g, 24,5 mmol) em 20 mL de água, foram adicionados 15 mL de solução aquosa fervente do 6-nitro-piperonal (**87**) (0,36g, 1,86 mmol). Em seguida, foram adicionados 4 mL de NH<sub>4</sub>OH (concentrado). O meio reacional tornou-se escuro e foi mantido sob aquecimento por 5 minutos. Em seguida, a reação foi filtrada sob vácuo e o resíduo lavado com 50 mL de água quente. Depois de resfriado, o combinado das fases aquosas foi lavado com 3x 50 mL de DCM. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo recristalizado com DCM/hexano para fornecer o 6-amino-piperonal (**159**) em 0,157g (57% de rendimento).

P.F. 104-106°C (lit. 103-105°C)

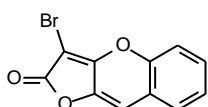
*Síntese do 6-hidróxi-piperonal (154).*<sup>72</sup> A uma suspensão do 6-amino-piperonal (**159**) (4,8 g, 29,1 mmol) em 140 mL de H<sub>2</sub>O foram adicionados, sob forte agitação, 4,5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (80%). Em seguida, uma solução contendo 2,0g de NaNO<sub>2</sub> em 20 mL de água foi adicionada lentamente. Após 30 minutos, a solução foi filtrada e adicionada gota a gota em 50 mL de solução saturada fervente de CuSO<sub>4</sub>. Esta solução foi resfriada, o seu pH foi aumentado até 13 pela adição de NaOH 20% e lavada com 3x 30 mL de DCM. Em seguida, a fase aquosa foi acidificada até pH=1 e extraída com 3x 30 mL de DCM. O combinado, destas últimas frações orgânicas, foi evaporado e forneceu o 6-hidróxi-piperonal (**154**) em 0,45g (9% de rendimento).

### Procedimento geral para a síntese das furobenzopiranonas

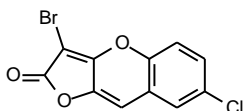


*Método utilizando trietilamina e metanol-* A uma mistura da furanona **3** (0,24g, 1 mmol) e do *o*-hidróxi-benzaldeído (1 mmol) em 10 mL de metanol, são adicionados 0,28 mL (2 mmol) de trietilamina. Após o consumo de **3** (aproximadamente 3h), o solvente é evaporado, o resíduo dissolvido em 30-50 mL de clorofórmio, lavado com 3x10mL de água. Depois de seca com MgSO<sub>4</sub>, a fase orgânica teve seu volume reduzido à metade, então foi adicionado hexano até a solução ficar turva. Esta mistura foi levada ao freezer para fornecer, após uma noite, as furobenzopiranonas como sólidos pouco densos.

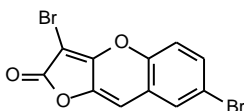
*Método utilizando água e NaOH-* A uma suspensão da furanona **3** (0,24g, 1 mmol) e do *o*-hidróxi-benzaldeído (1 mmol) em 10 mL de água, é adicionado o NaOH (0,08g, 2 mmol) e imediatamente é observada a formação do produto. O tempo reacional é menor que 1h para todos os aldeídos utilizados. Após o consumo de **3**, o produto é filtrado do meio, lavado com 1-2 mL de etanol gelado e seco ao ar, para fornecer as furobenzopiranonas em alto grau de pureza.



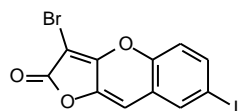
**128** sólido marrom claro, P.F. 205-207 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 7.41 (sl, 2H), 7.55 (sl, 1H), 7.63 (sl, 1H), 7.71 (sl, 1H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 164.41, 160.07, 150.29, 141.77, 130.61, 129.72, 126.42, 121.16, 117.29, 107.36, 75.56. Rend. 89% (59%, com NaOH e água)



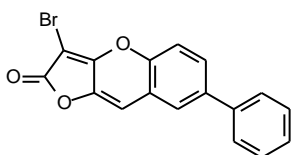
**144** sólido marrom claro, P.F. 213- 215 °C; Caracterizado por Espectrometria de Massas **MS** *m/z* (%) 299 (10) M+2 301 (12.5) M+4 303 (4), 298 (82.5) M+2 300 (100) M+4 (25). Massa esperada = 299,51



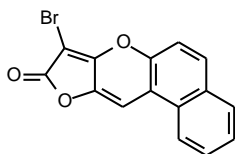
**142** sólido marrom claro, P.F. 221-224 °C; Caracterizado por Espectrometria de Massas **MS** *m/z* (%) 341 (53) M+2 343 (100) M+4 345 (56). Massa esperada = 344,04



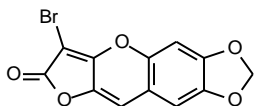
**144** sólido marrom claro, P.F. 233(decompõe) °C; Caracterizado por Espectrometria de Massas **MS** *m/z* (%) 391 (10) M+2 393 (12), 390 (100) M+2 (92). Massa esperada = 391,00



**145** sólido marrom claro, P.F. 205-207 °C; Caracterizado por Espectrometria de Massas **MS** *m/z* (%) 341 (18) M+2 343 (15), 340 (100) M+2 342 (97). Massa esperada = 341,20

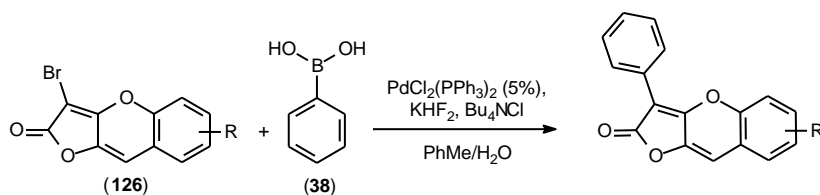


**153** sólido amarelo, P.F. 272-273 °C,  $^1\text{H NMR}$  (DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  7.65 (t, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.58 (d, 1H); **MS**  $m/z$  (%) 314 (93) e  $M+2$  316 (85), 151 (100). Massa esperada = 314,15

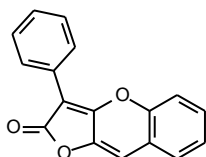


**161** sólido amarelo, P.F. 222-224 °C. Caracterizado por cristalografia de raio-X

### Procedimento geral para a reação de Suzuki.

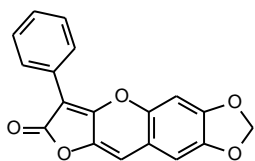


Uma mistura da furobenzopirano **126** (0,2 mmol), ácido fenil-borônico (**38**) (0,037g, 0,3 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (7 mg, 0,01 mmol),  $\text{KHF}_2$  (0,047g, 0,6 mmol) e  $\text{Bu}_4\text{NCl}$  (3 mg, 0,01 mmol), foi suspensa em 8 mL de mistura degaseificada de tolueno e água (1/1). Este sistema foi aquecido a 100 °C até total consumo de **126**. Ao final deste período, a mistura é resfriada e 20 mL de clorofórmio são adicionados e a mistura é lavada com 3x 10 mL de água. Depois de evaporada, a fase orgânica fornece o produto de acoplamento impuro. A purificação pode ser realizada por duas recristalizações seguidas com  $\text{CHCl}_3$ /hexano, ou por coluna cromatográfica. Neste caso, o eluente é uma mistura de hexano/acetato (4/1).



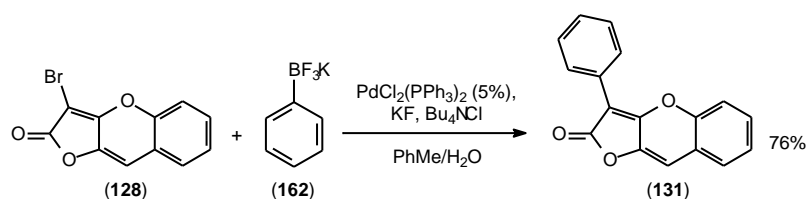
**131** Sólido amarelo, P.F. 182-184 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.82 (1H); 7.30-7.58 (m, 6H), 8.18 (d, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 166.63, 156.72, 150.27, 129.21, 128.83, 128.54, 128.3, 127.74, 126.68, 125.39, 120.62, 116.83, 104.91, 97.16





**163** Sólido amarelo P.F. 223-225 °C  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.01 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.47 (t, 2H), 8.16 (d, 2H).

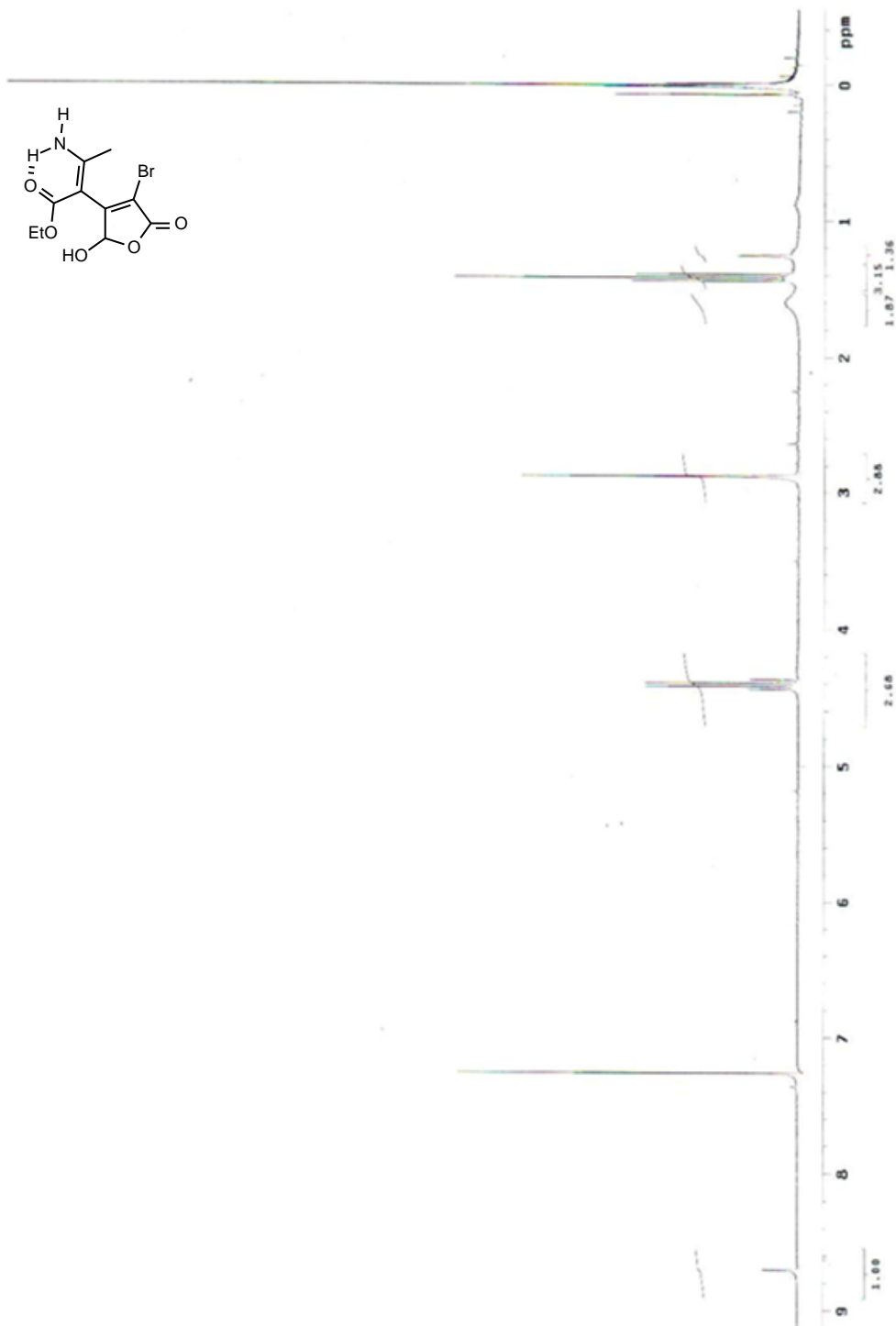
### Reação de Suzuki utilizando fenil-trifluoroborato de potássio (**162**)



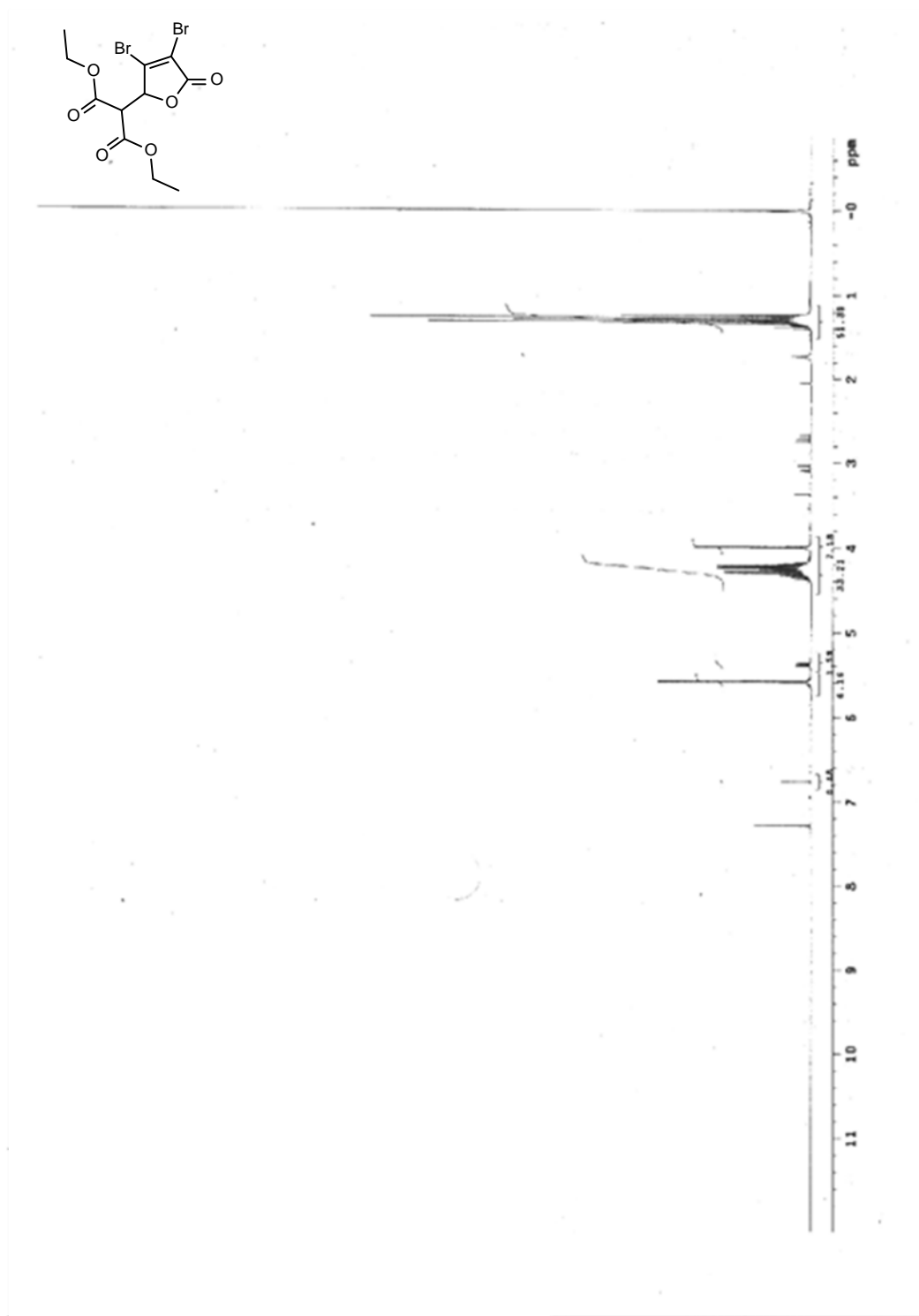
Uma mistura da furobenzopiranona **128** (26mg, 0,1 mmol), ácido fenil-trifluoroborato de potássio (**162**) (0,037g, 0,2 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (3 mg, 0,005 mmol), KF (0,018g, 0,3 mmol) e  $\text{Bu}_4\text{NCl}$  (2 mg, 0,005 mmol), foi suspensa em 10 mL de mistura degaseificada de tolueno e água (1/1). Este sistema foi aquecido a 100 °C por 18 horas. Ao final deste período, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por coluna cromatográfica, tendo como eluente uma mistura de hexano/acetato (4/1). O produto de acoplamento **131** foi obtido em 0,02g (84% de rendimento - conversão 90%).

## 6. Espectros.

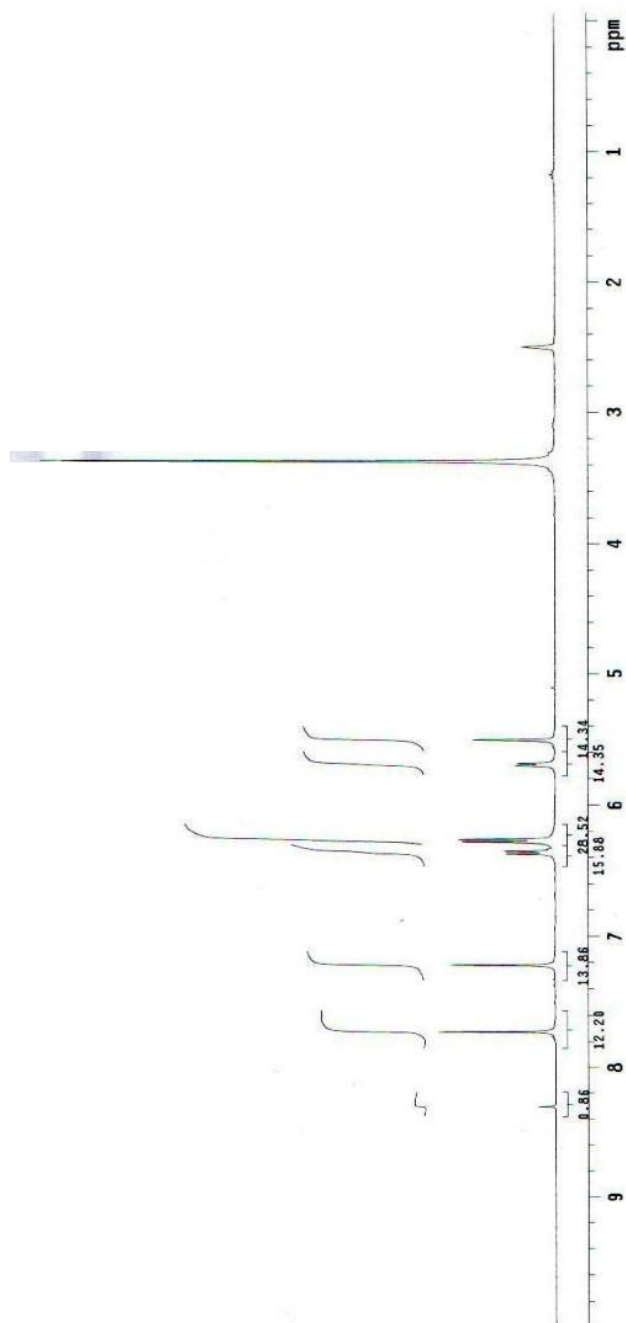
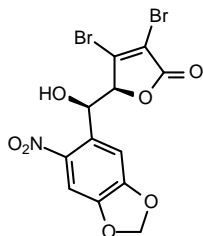
**Espectro 1.**  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) do auto de Michael **76**.



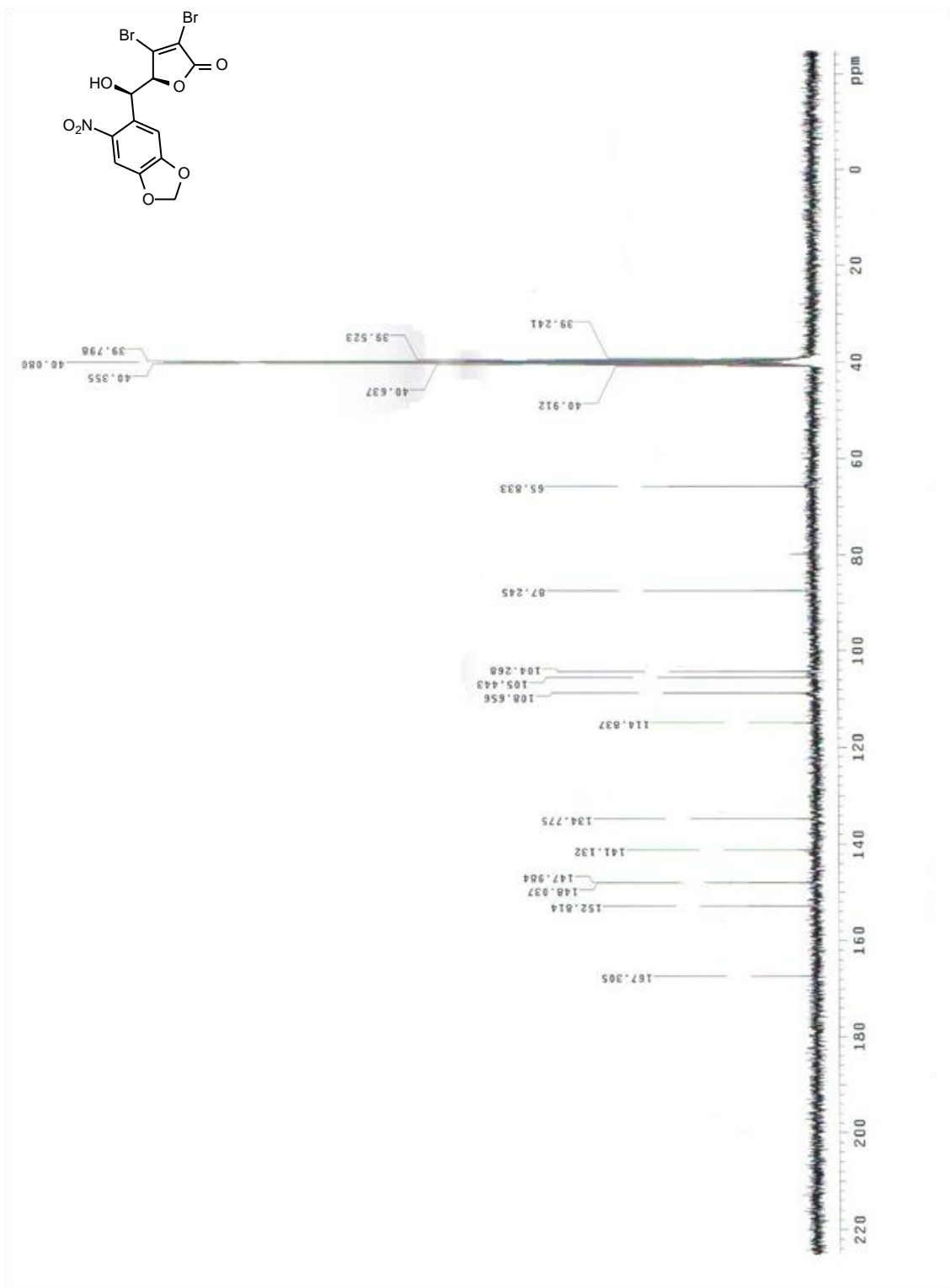
**Espectro 2.** <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) do aduto de Knoevenagel **13a**.



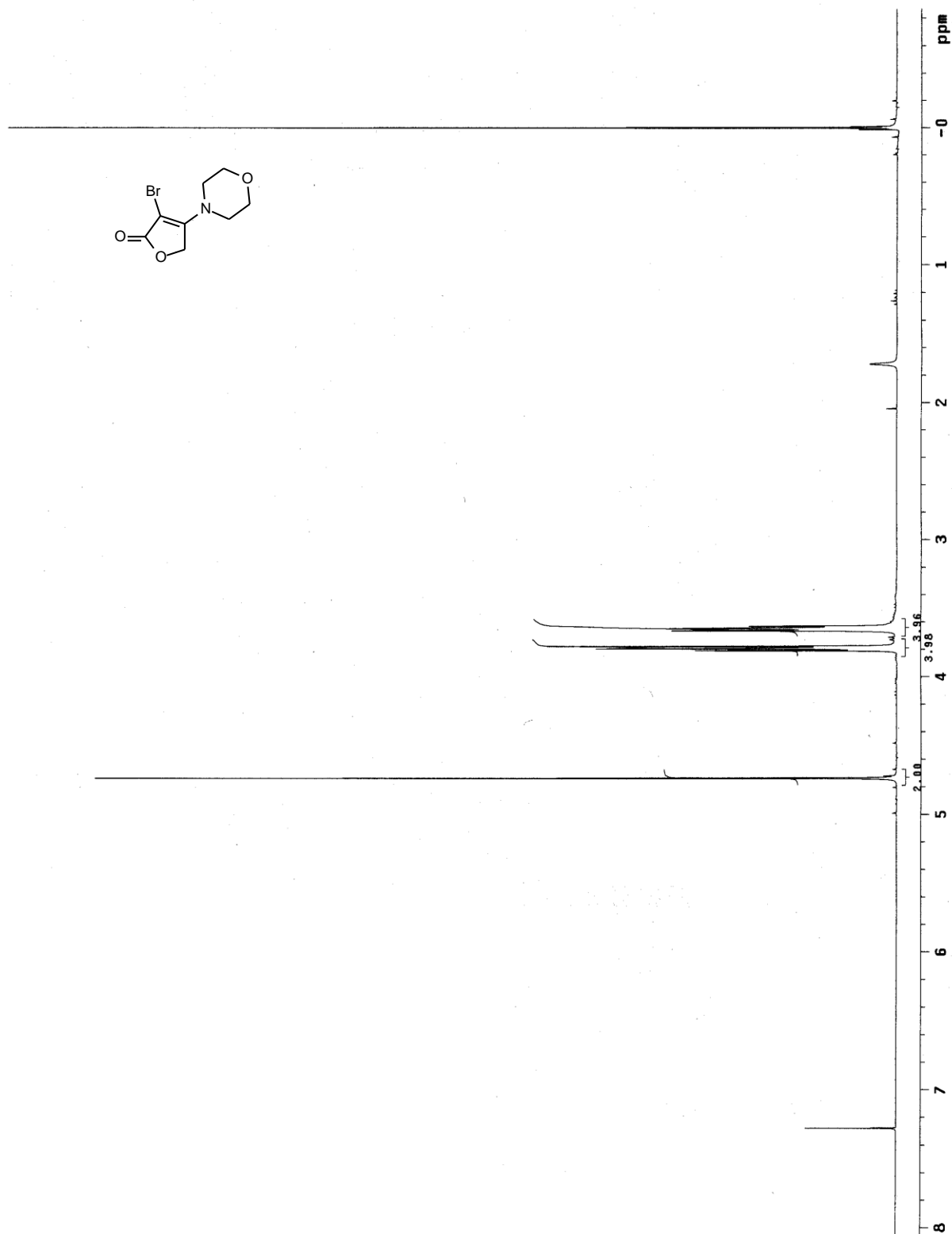
Espectro 3. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) do aduto de homo-aldol 88.



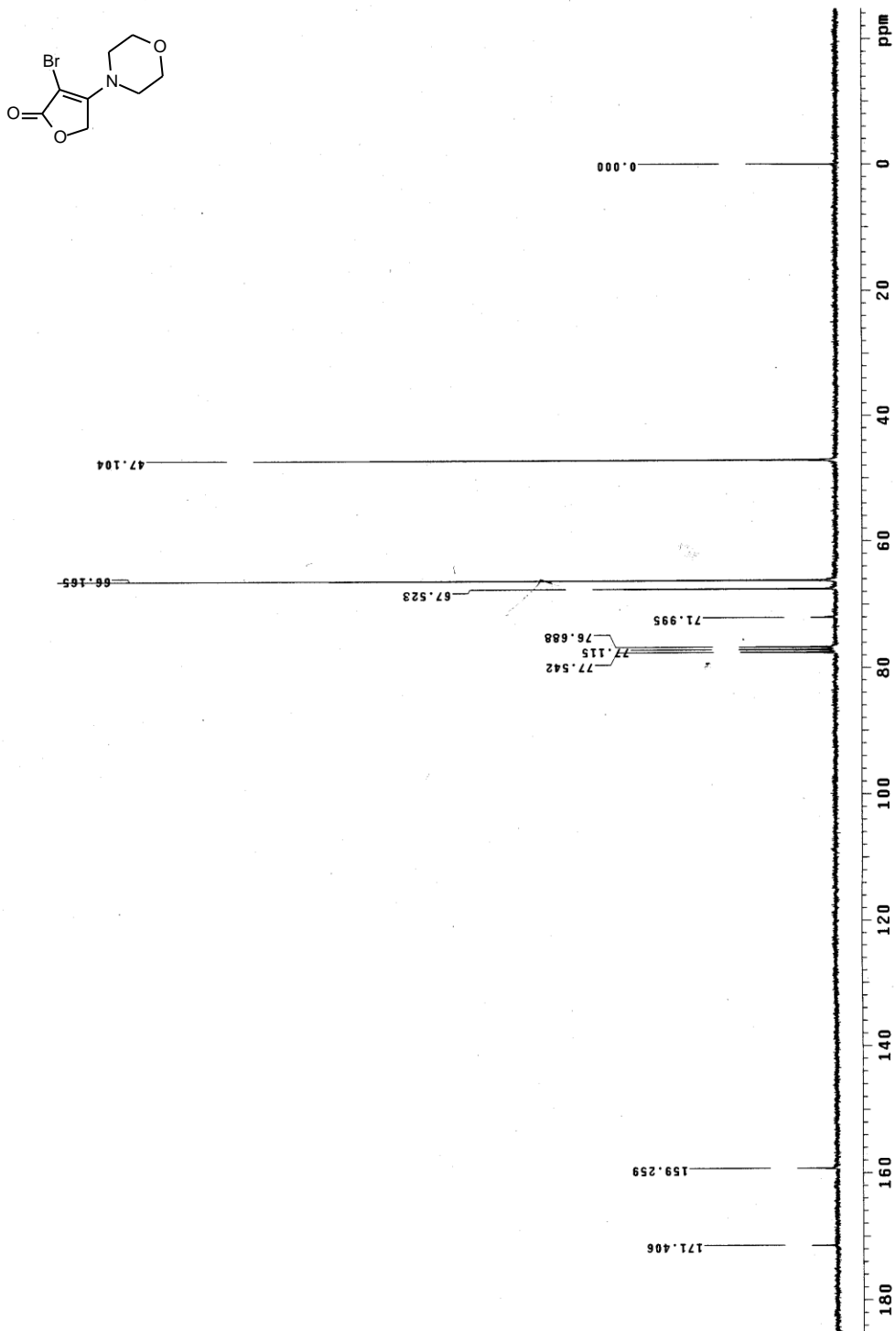
Espectro 4.  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) do aduto de homo-aldol **88**.



Espectro 5.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **90**.

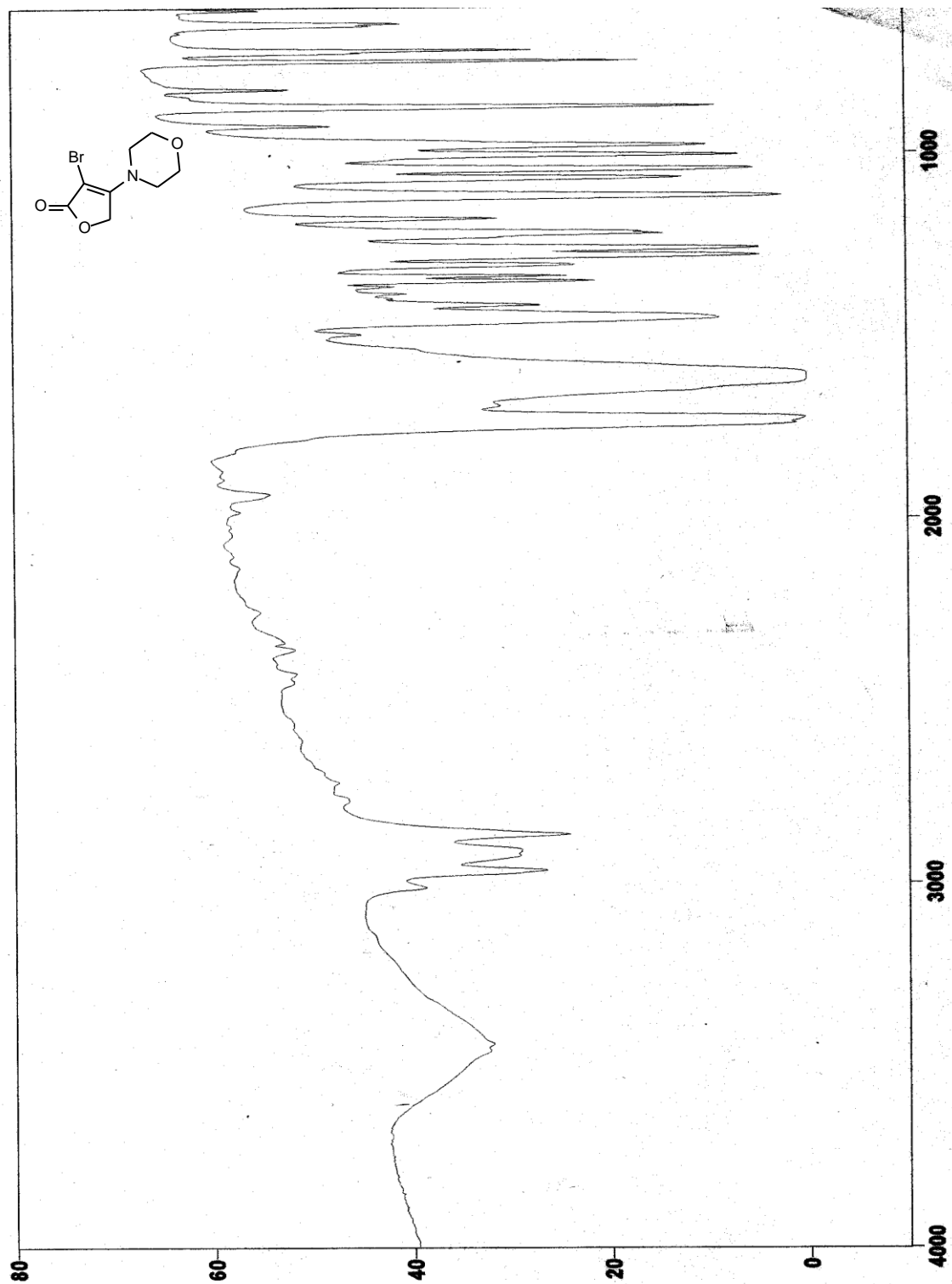


Espectro 6.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **90**.

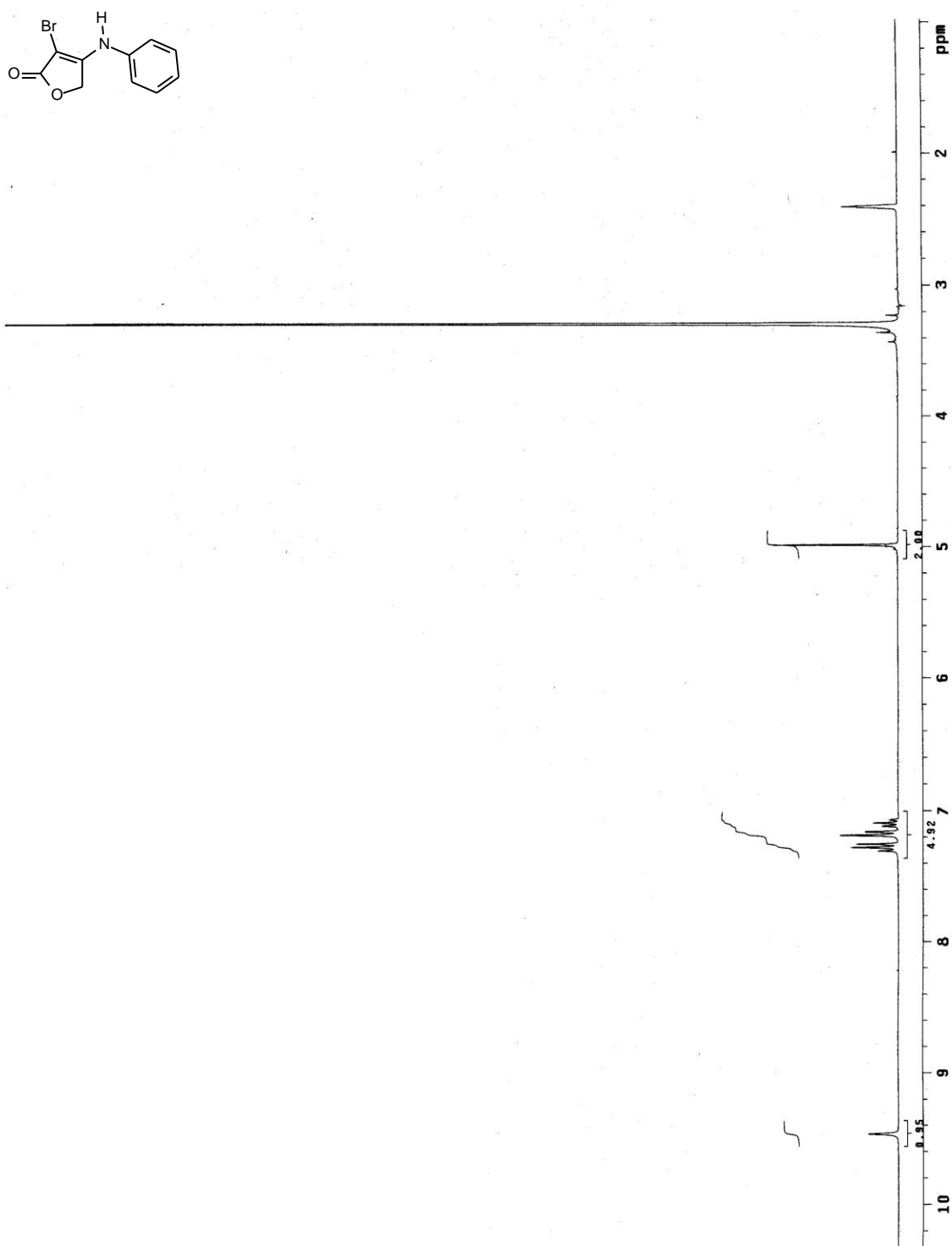




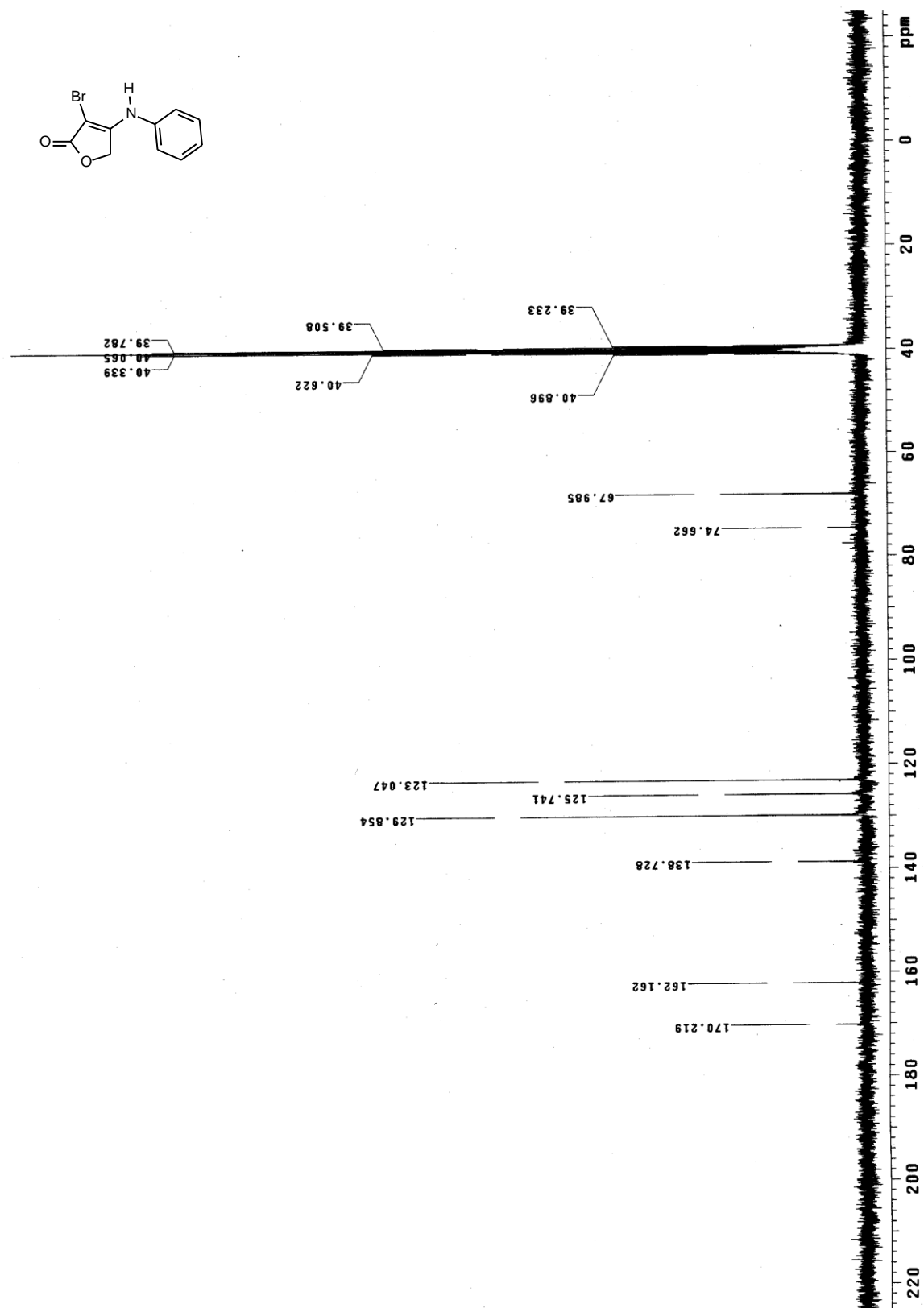
Espectro 7. FITR da  $\alpha$ -bromo- enaminona **90** (Pastilha de KBr).



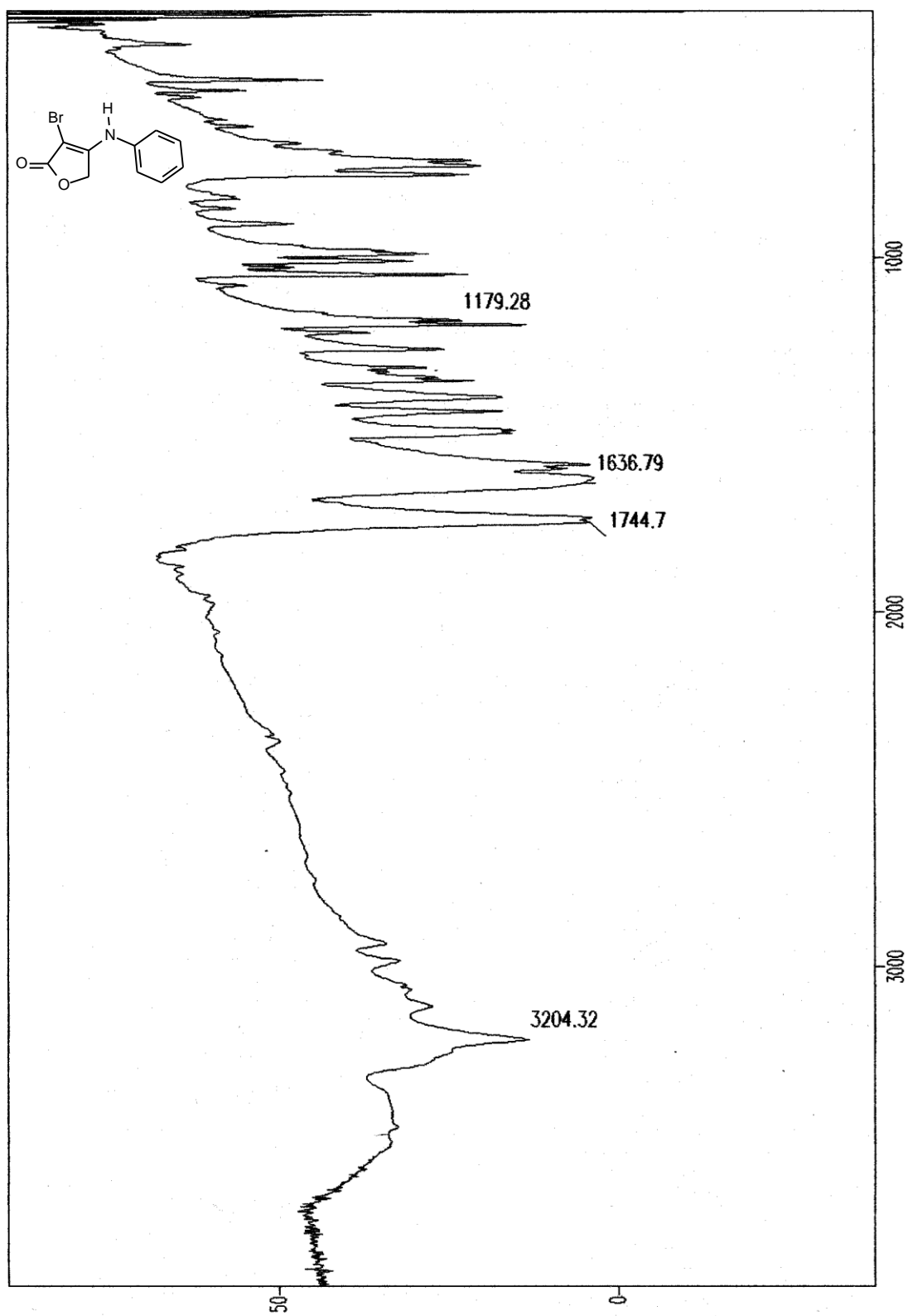
Espectro 8.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **104a**.



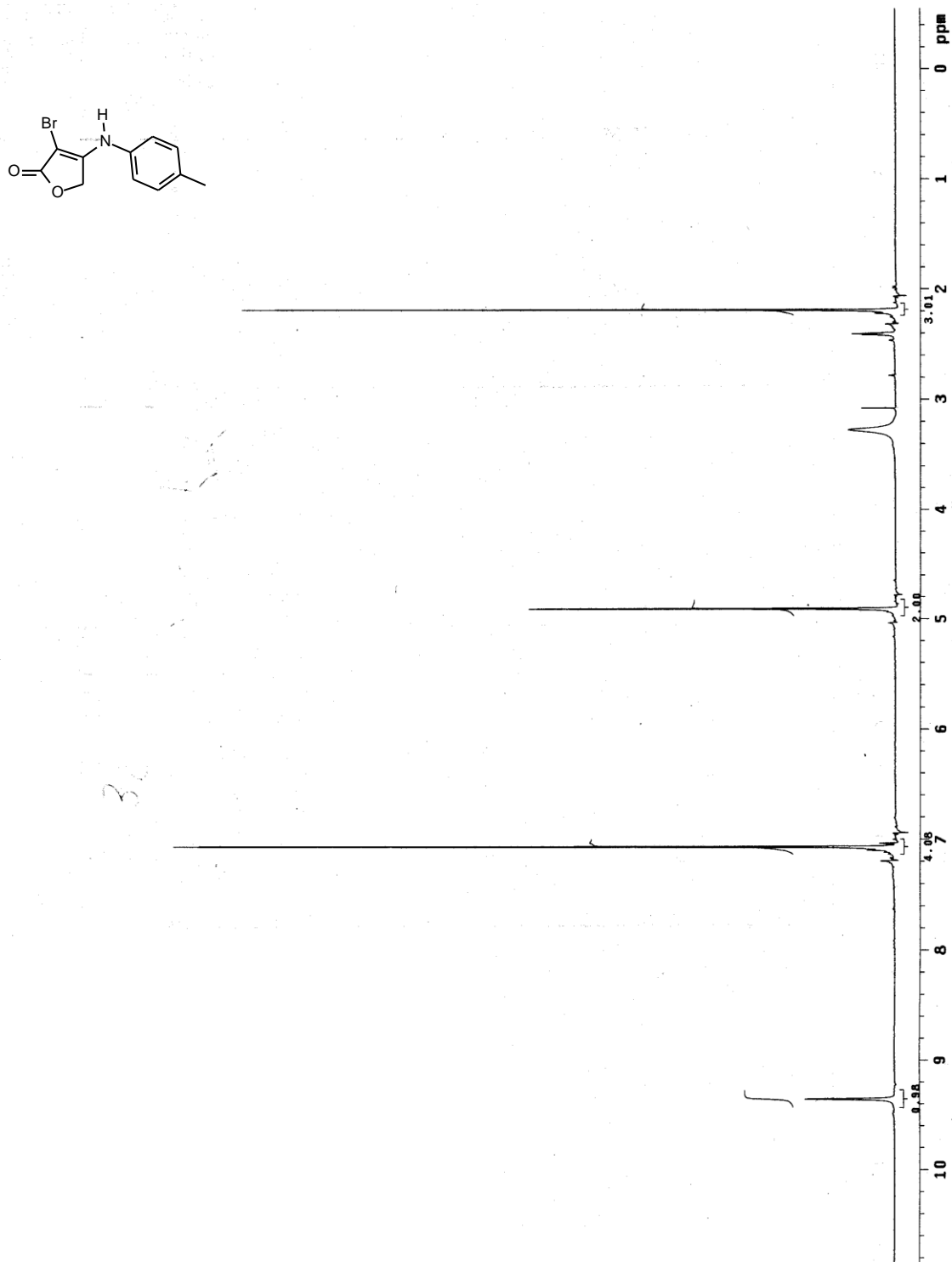
Espectro 9.  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **104a**.



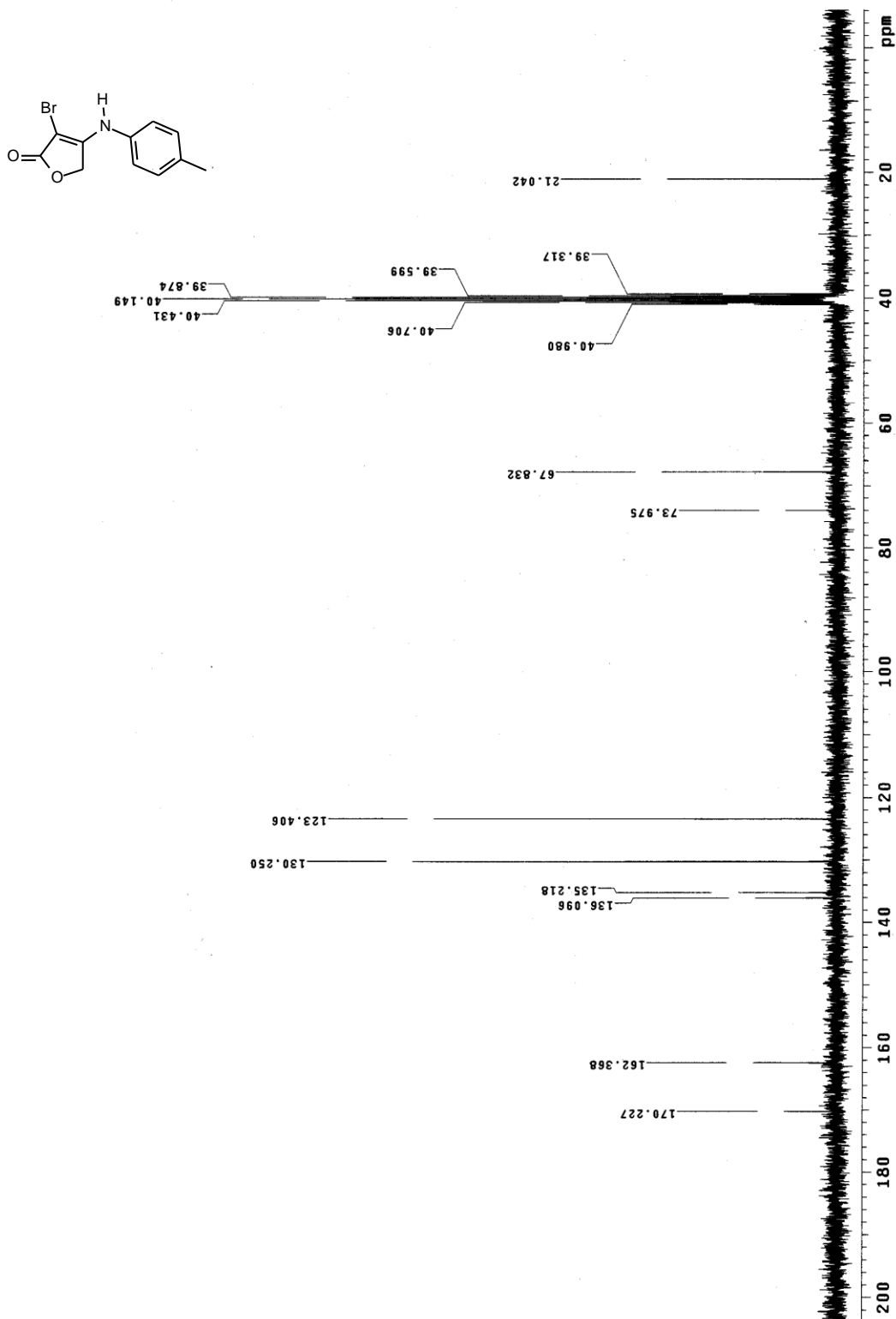
Espectro 10. FITR da  $\alpha$ -bromo- enaminona **104a** (Pastilha de KBr).



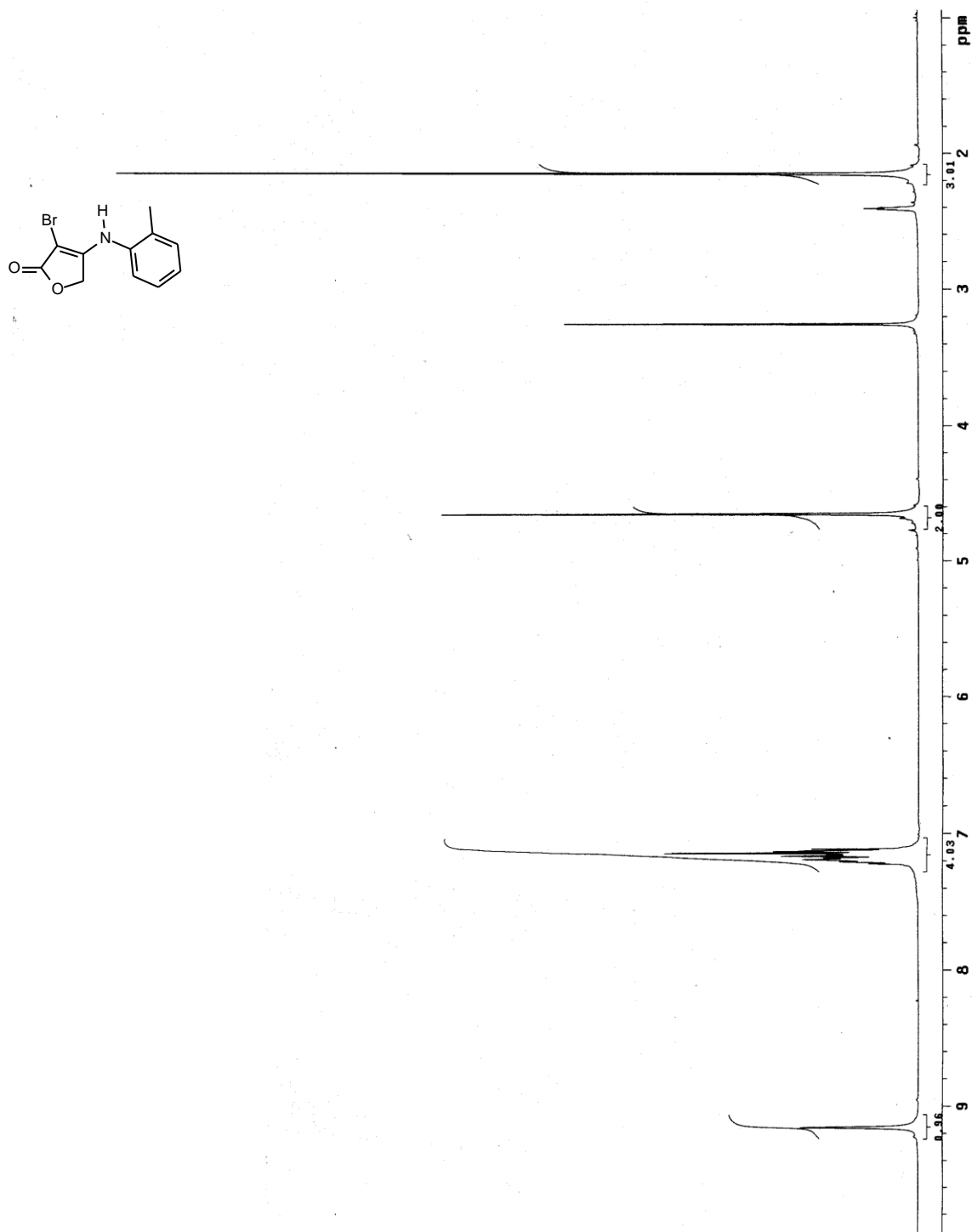
Espectro 11.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **104c**.



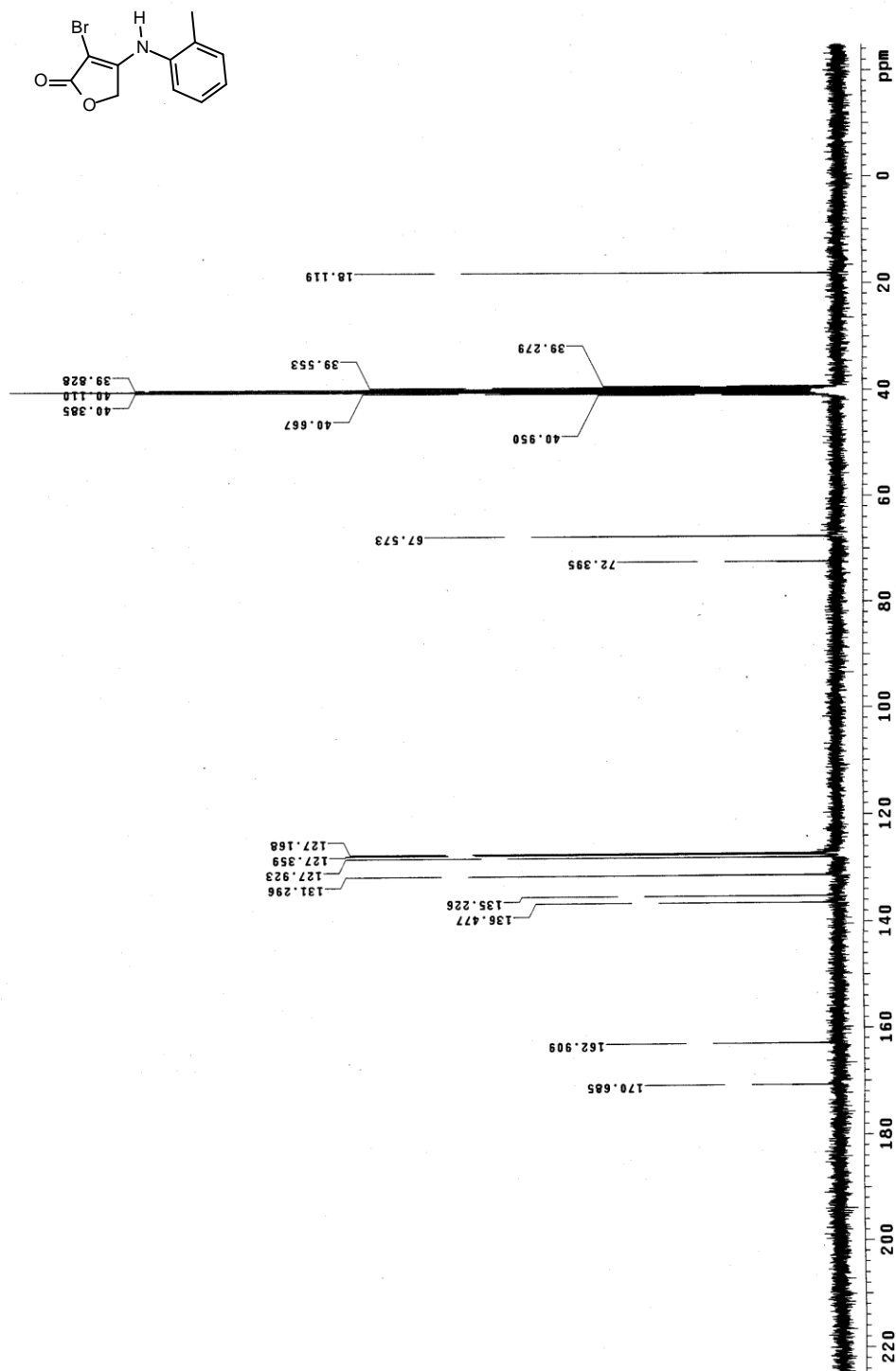
Espectro 12.  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **104c**.



**Espectro 13.**  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **107c**.

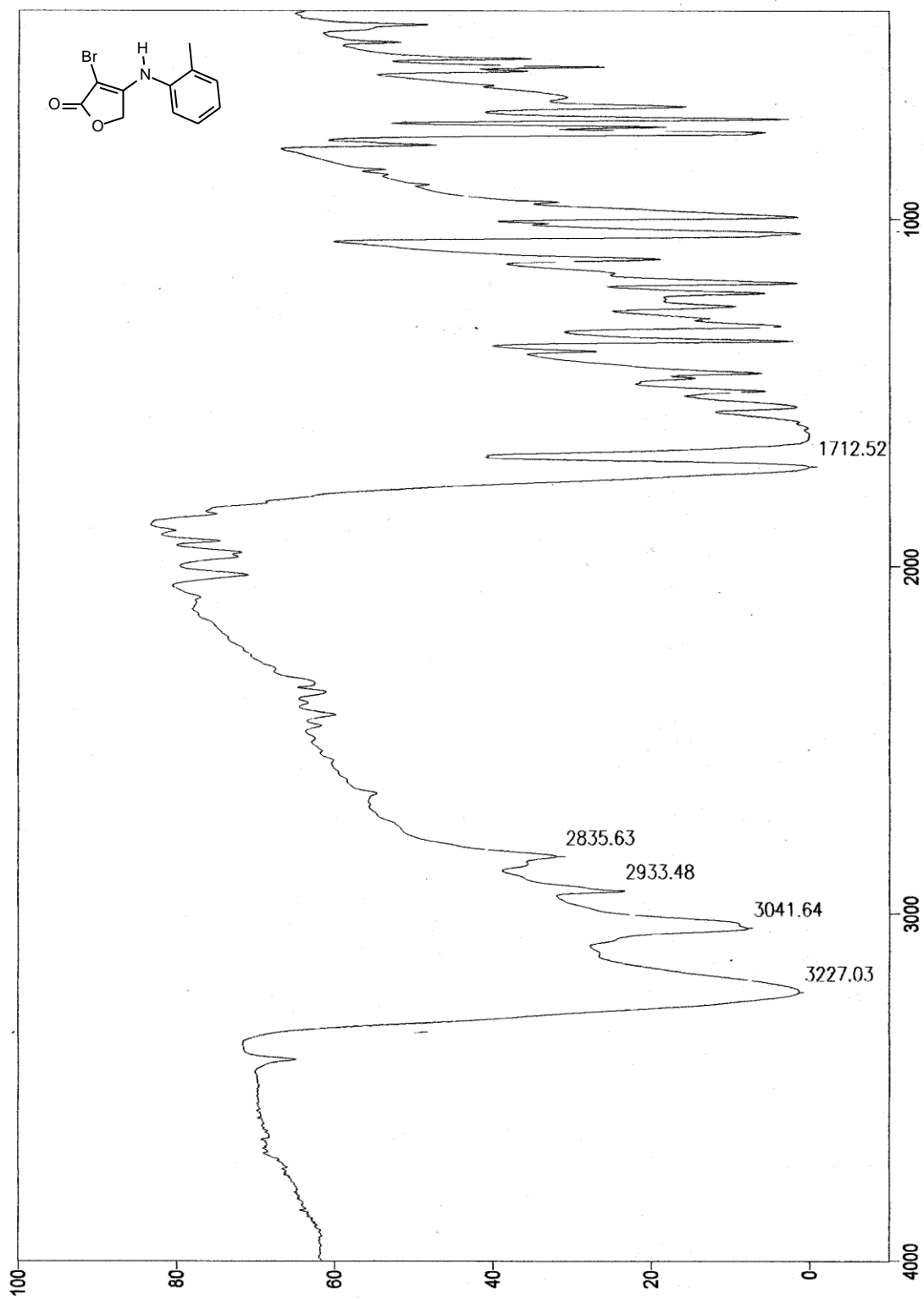


Espectro 14.  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona 107c.

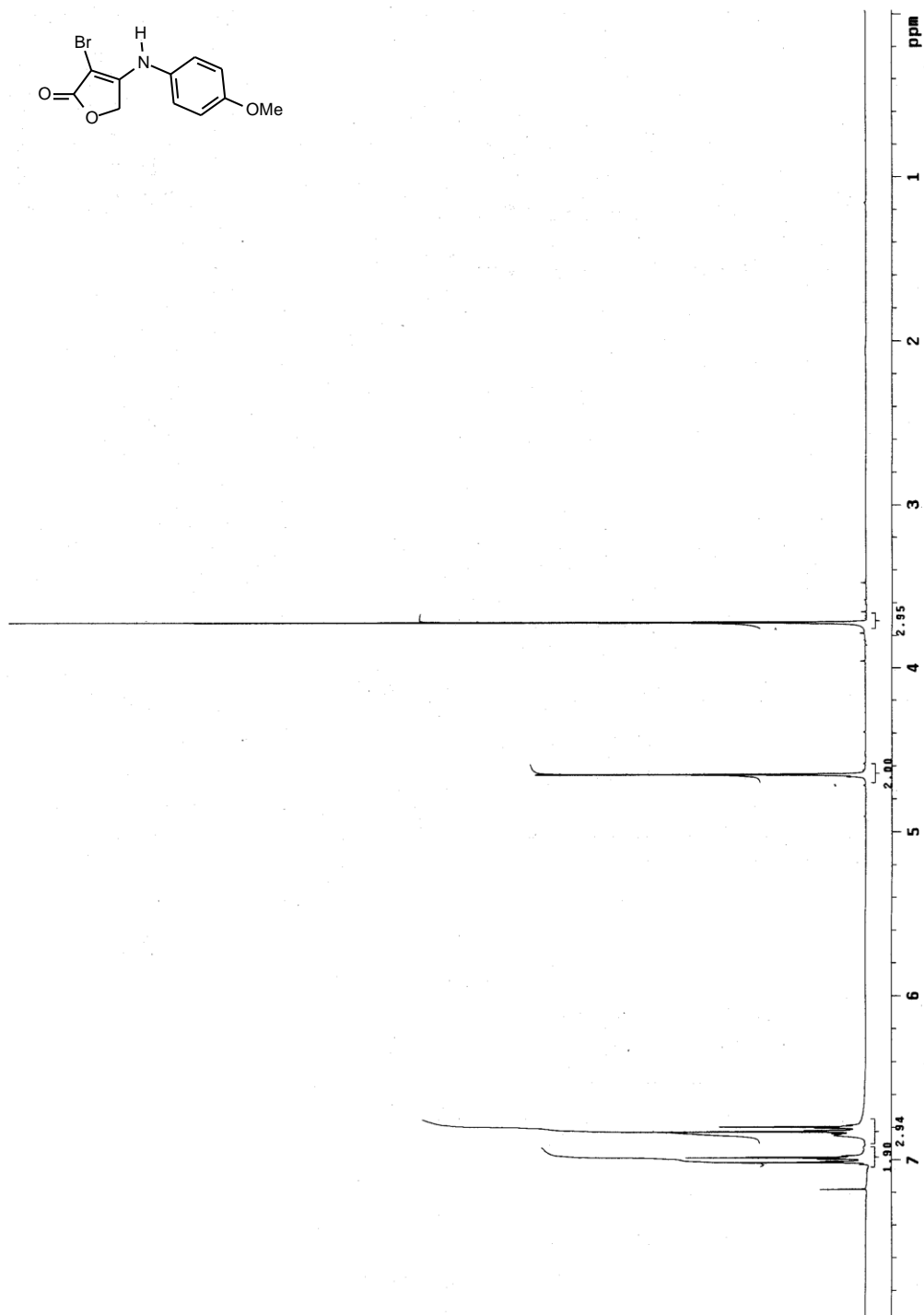




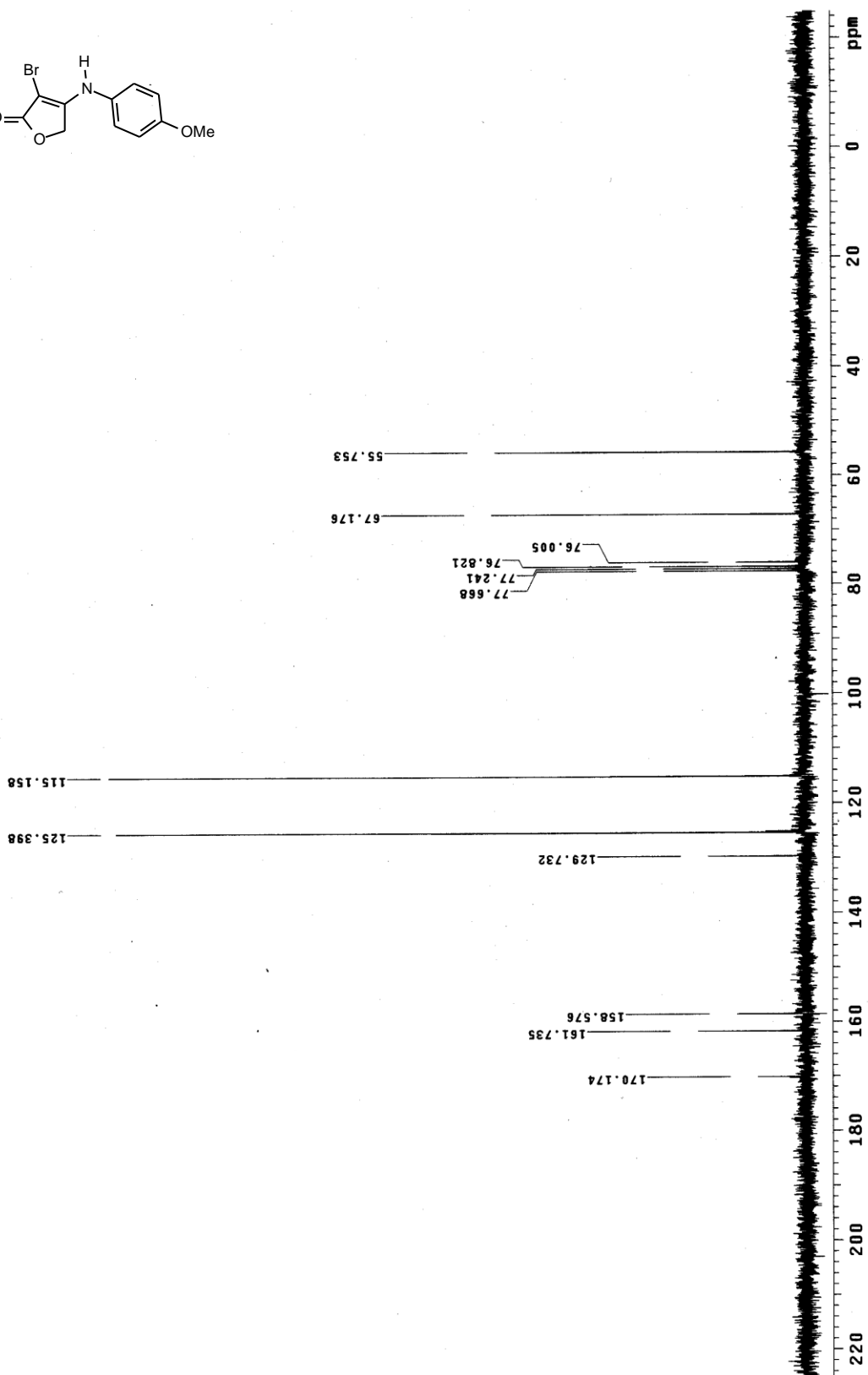
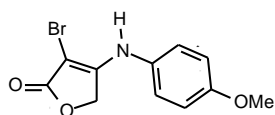
Espectro 15. FITR da  $\alpha$ -bromo- enaminona **107c** (Pastilha de KBr).



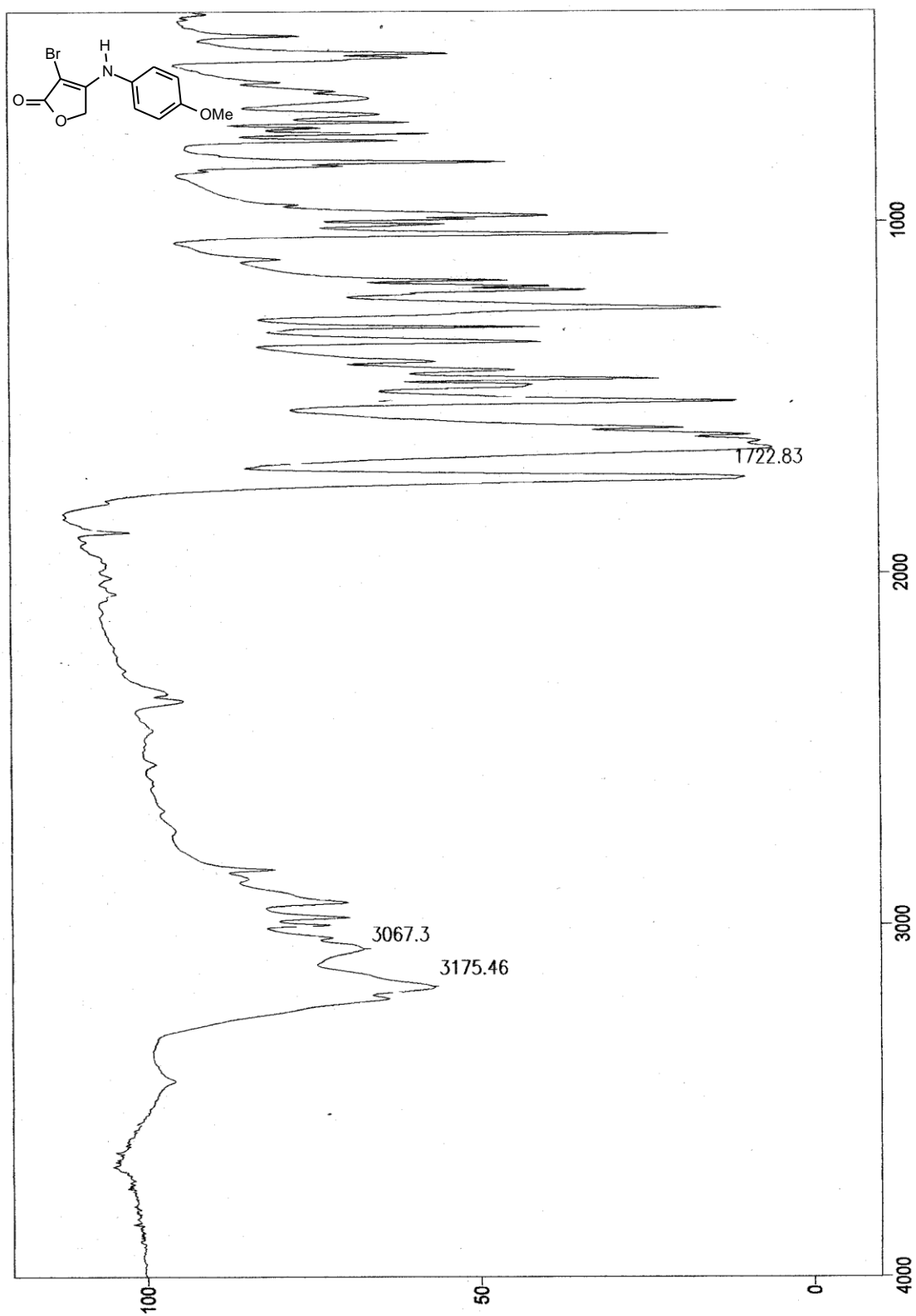
Espectro 16.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **104b**.



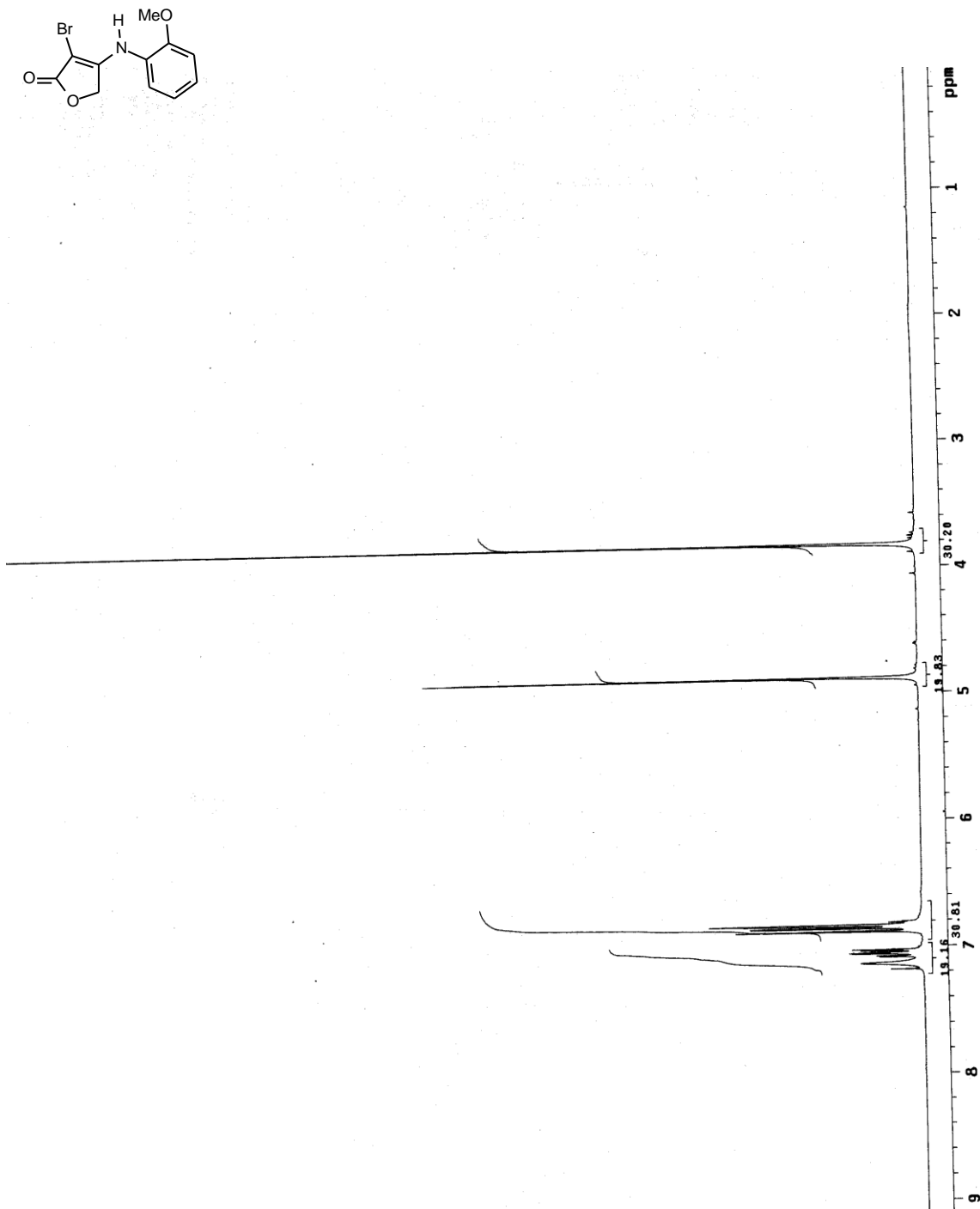
Espectro 17.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **104b**.



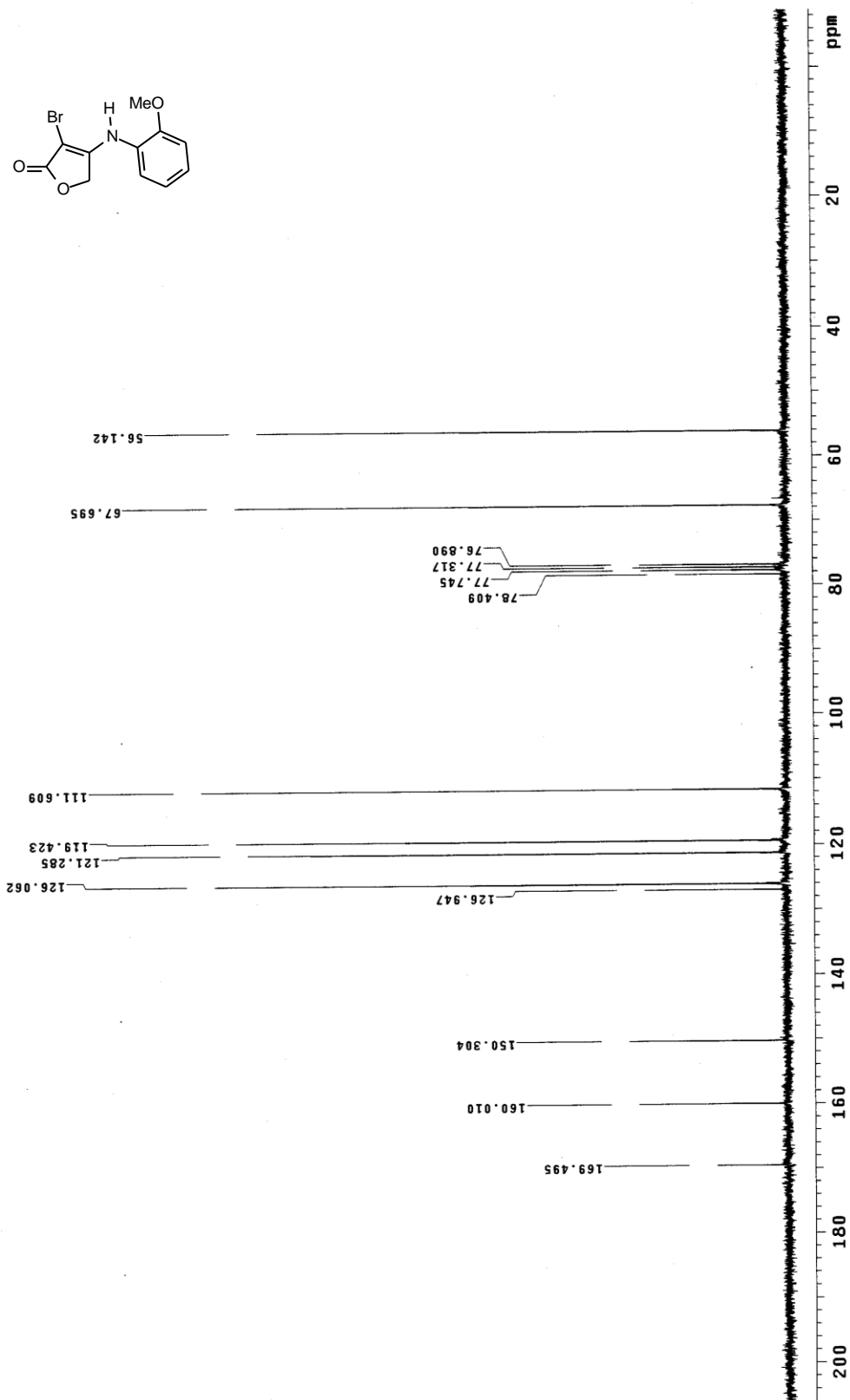
Espectro 18. FITR da  $\alpha$ -bromo- enaminona **104b** (Pastilha de KBr).



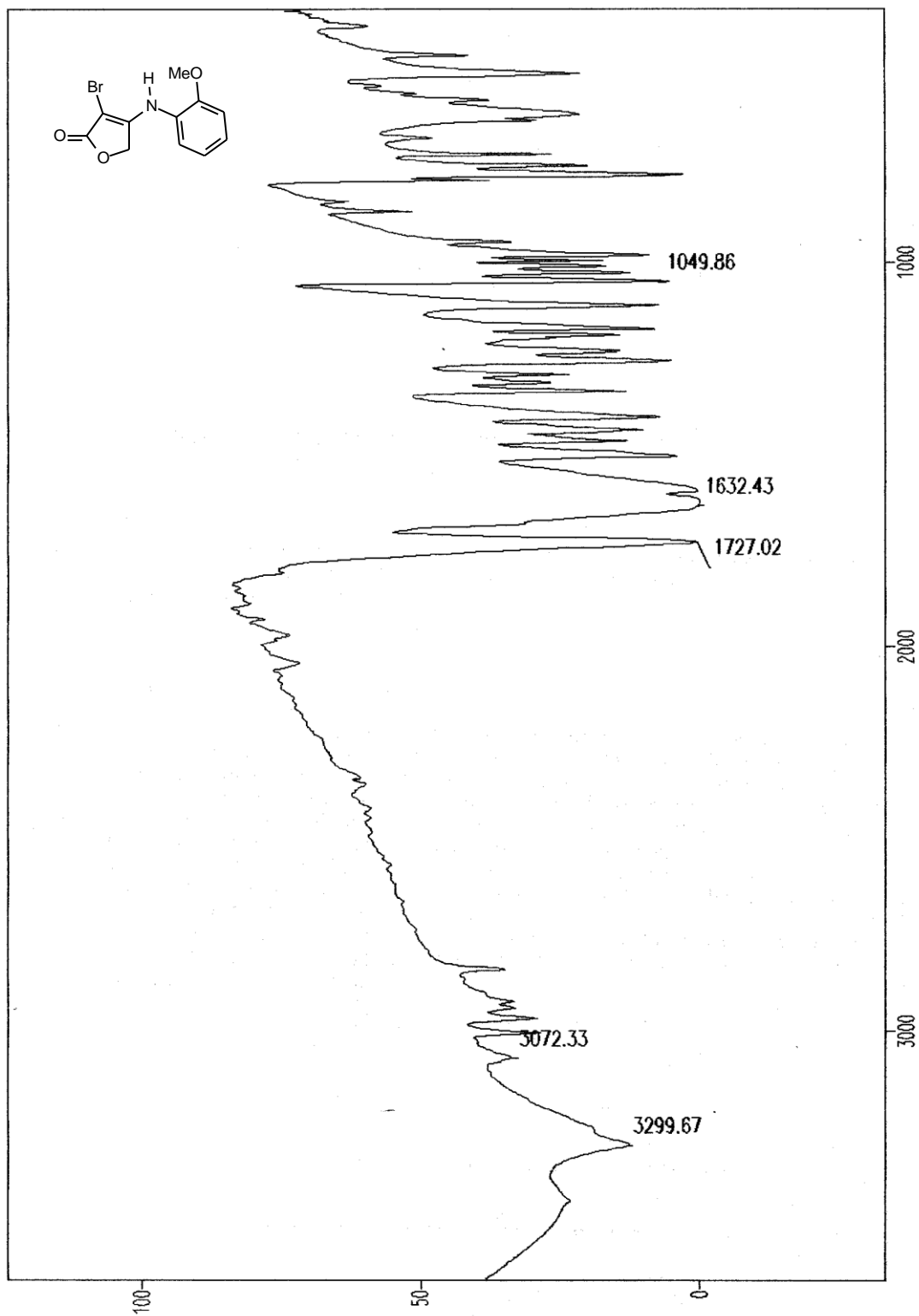
Espectro 19.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **107a**.



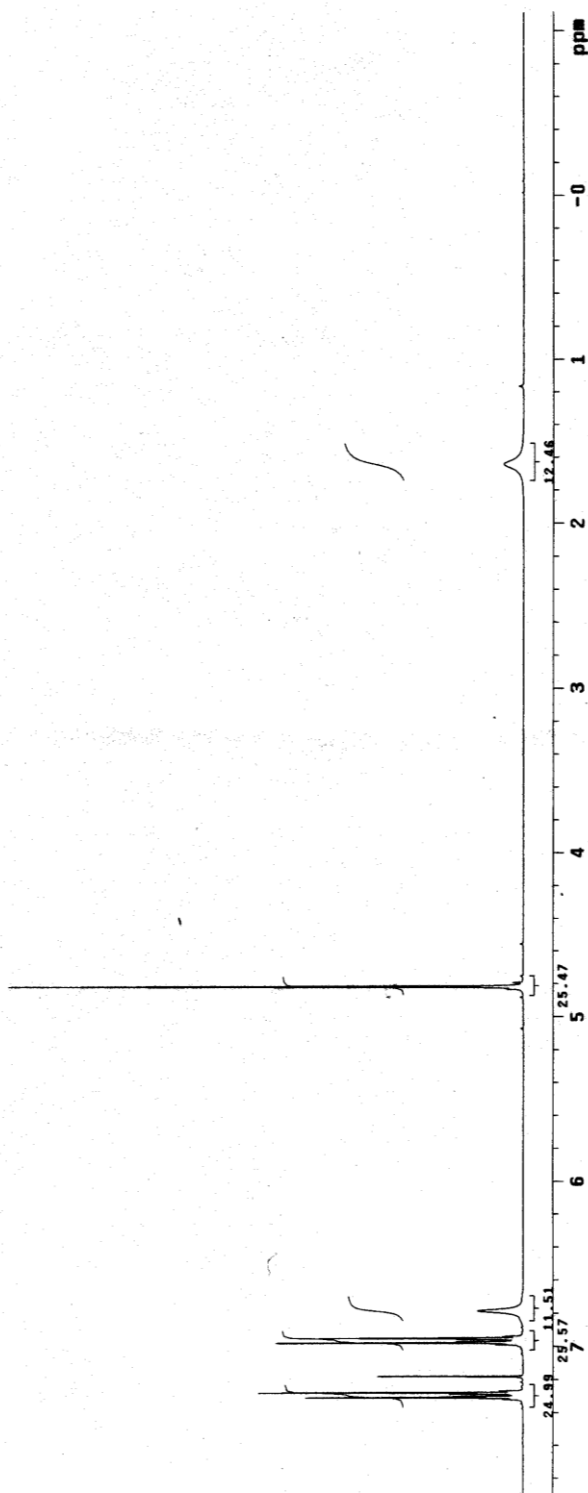
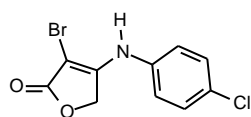
Espectro 20.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona 107a.



**Espectro 21.** FITR da  $\alpha$ -bromo- enaminona **107a** (Pastilha de KBr).

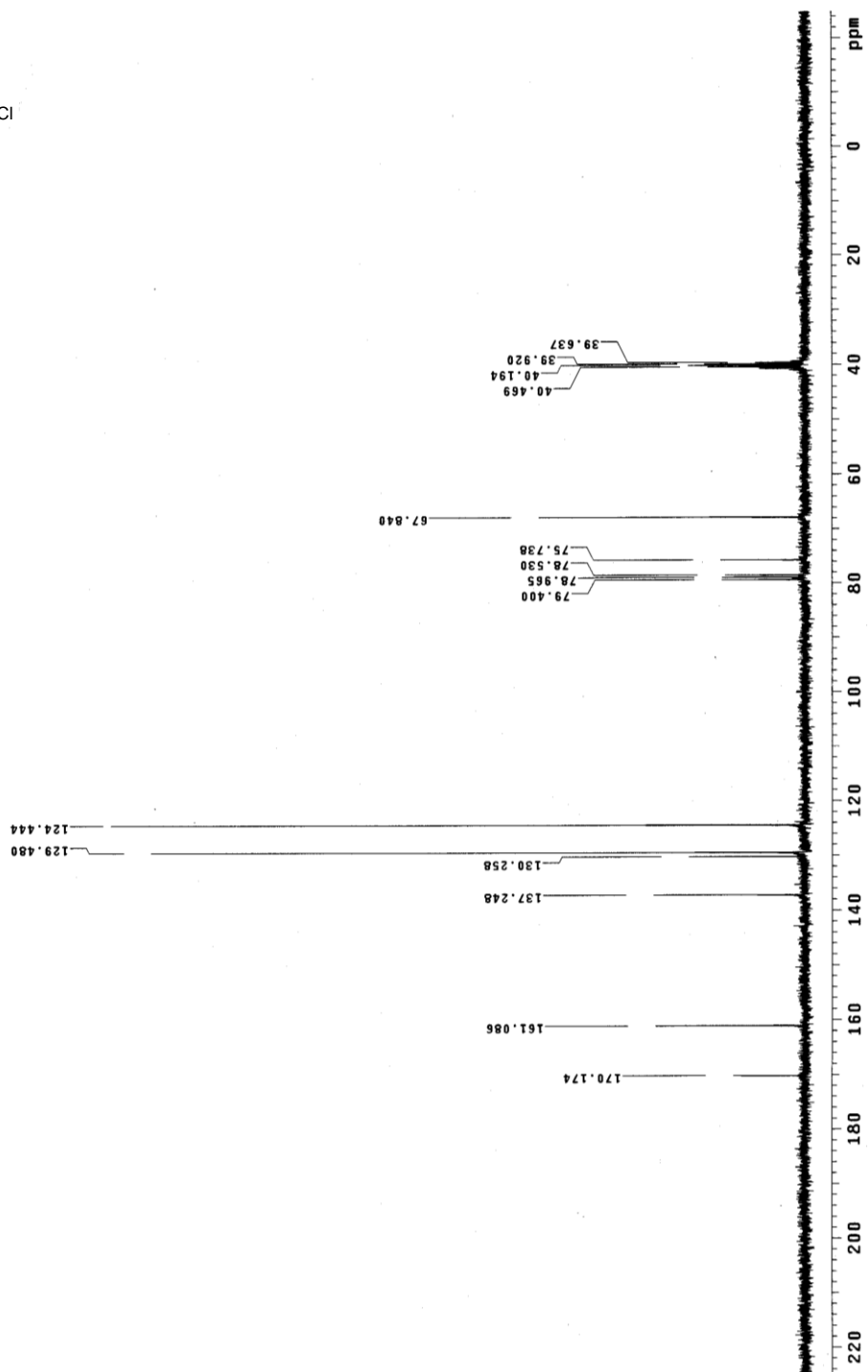
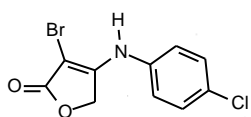


Espectro 22.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **104d**.

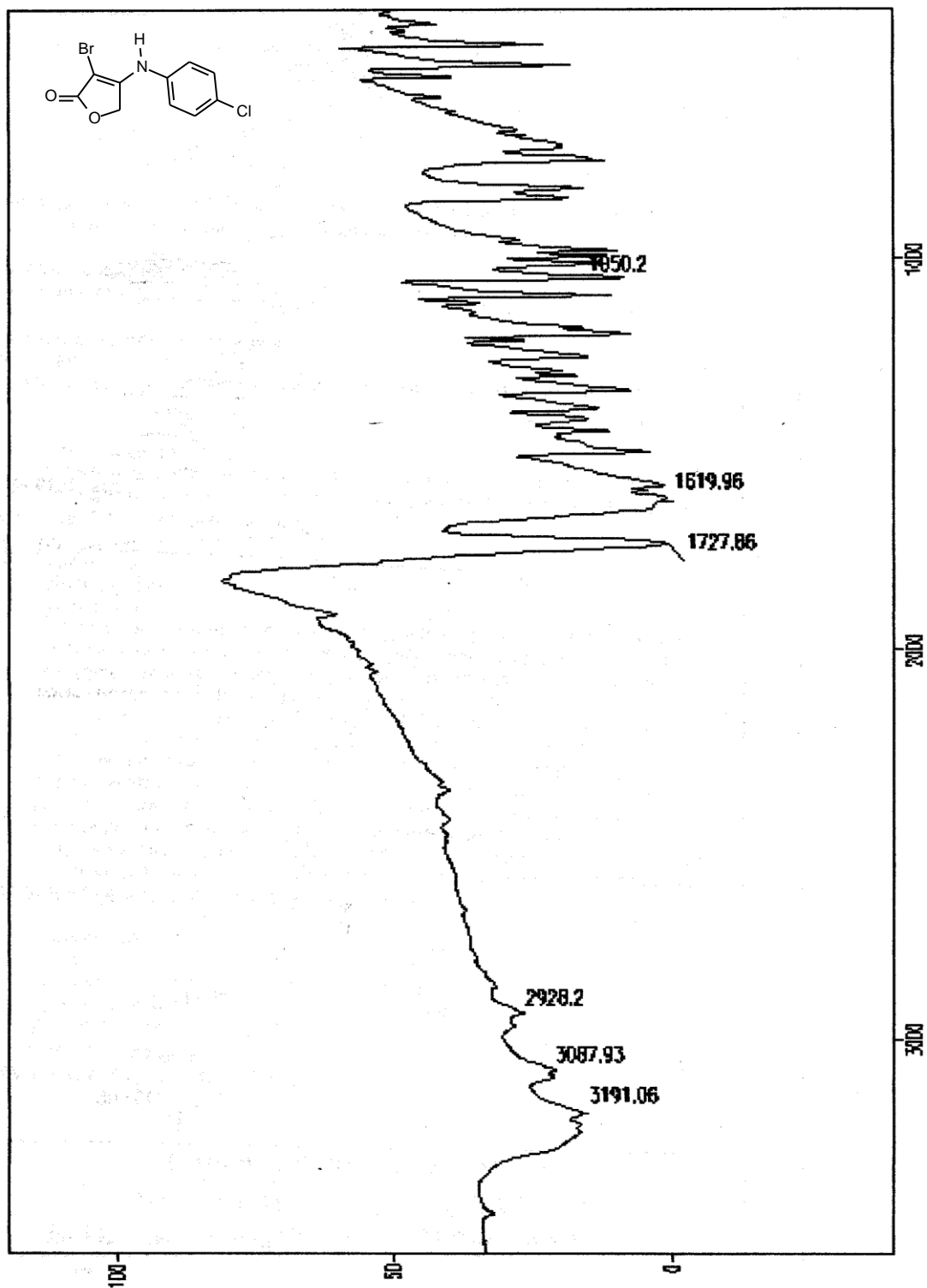




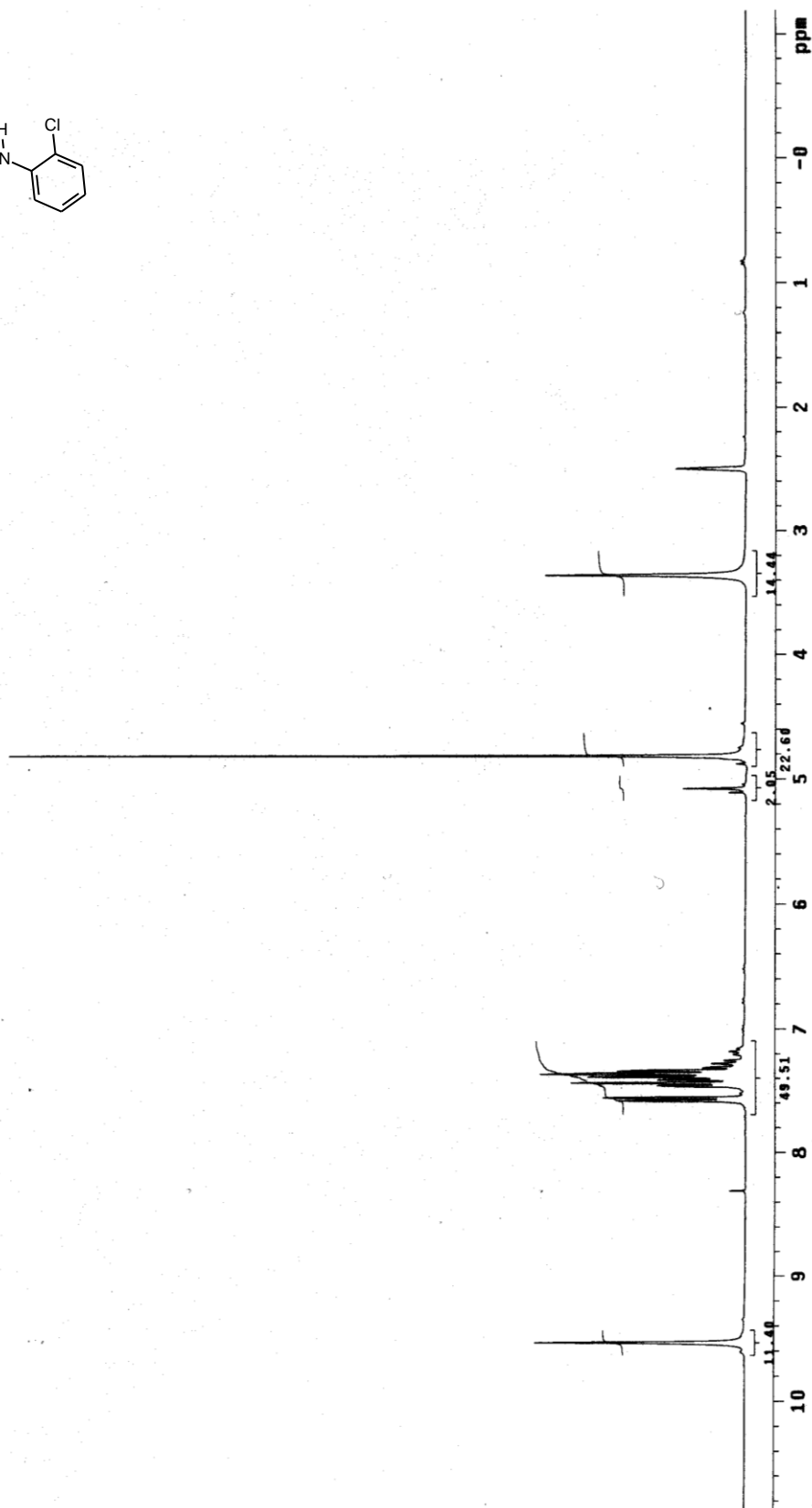
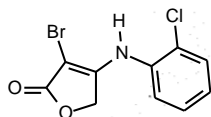
**Espectro 23.**  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ /CDCl $_3$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **104d**.



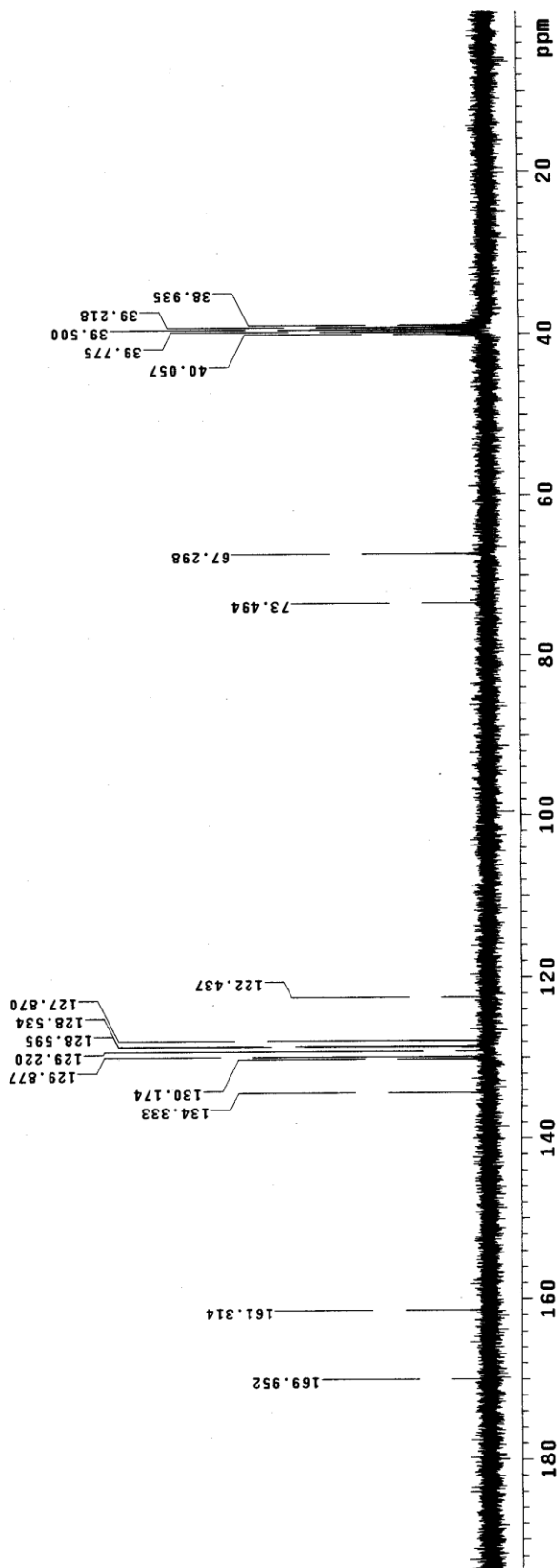
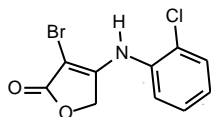
**Espectro 24.** FITR da  $\alpha$ -bromo- enaminona **104d** (Pastilha de KBr).



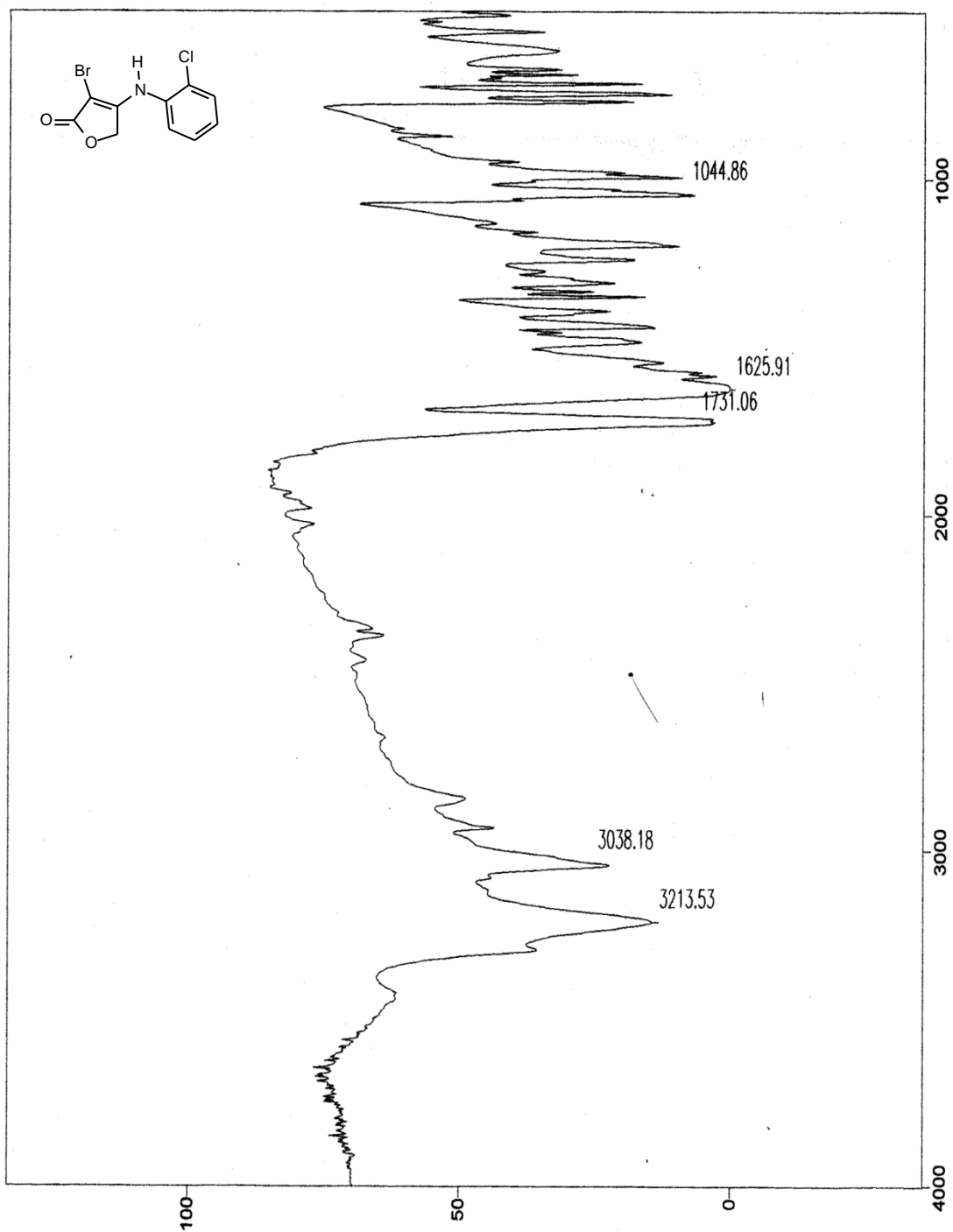
Espectro 25.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{D}_6$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona 107e.



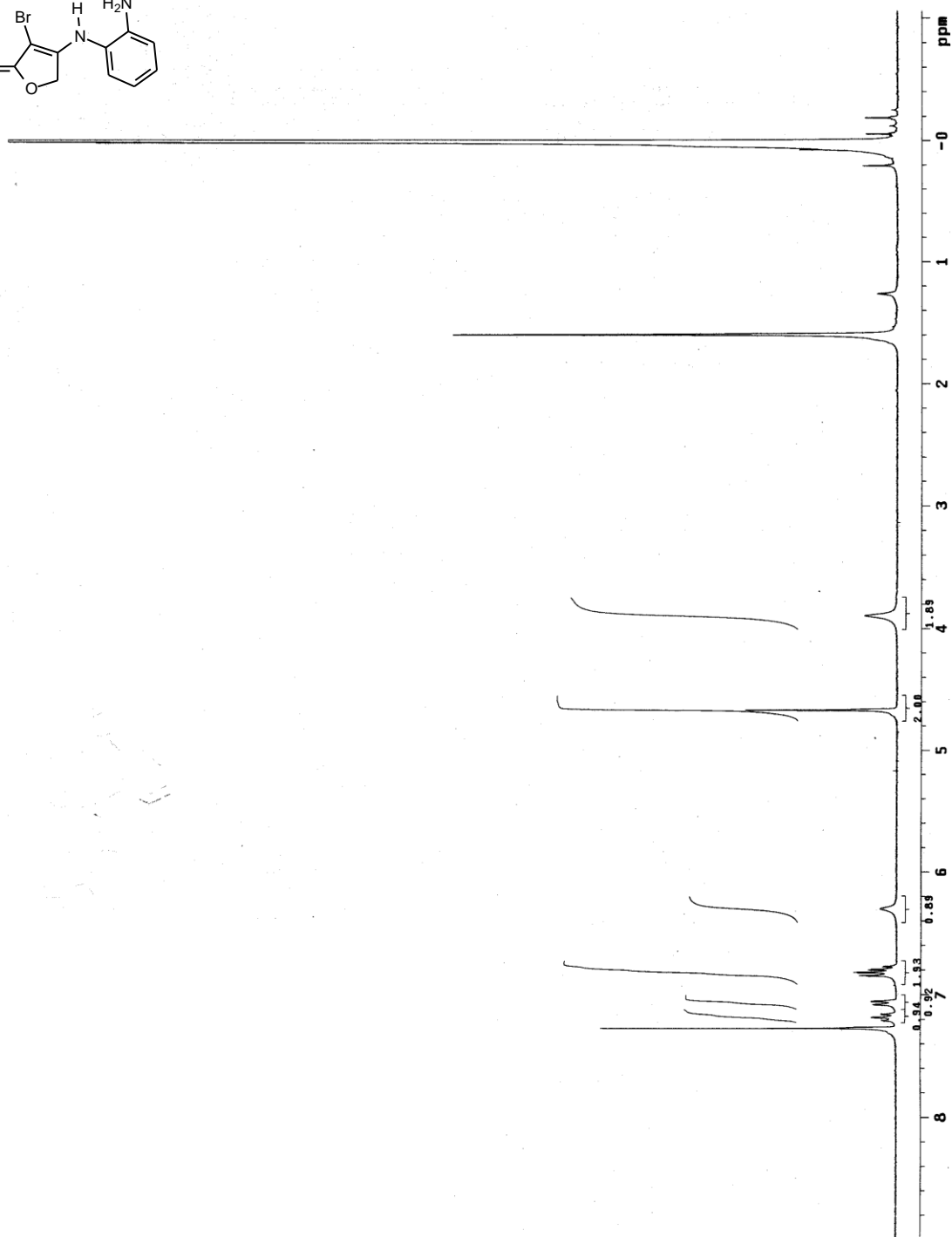
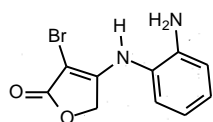
Espectro 26.  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona 107e.



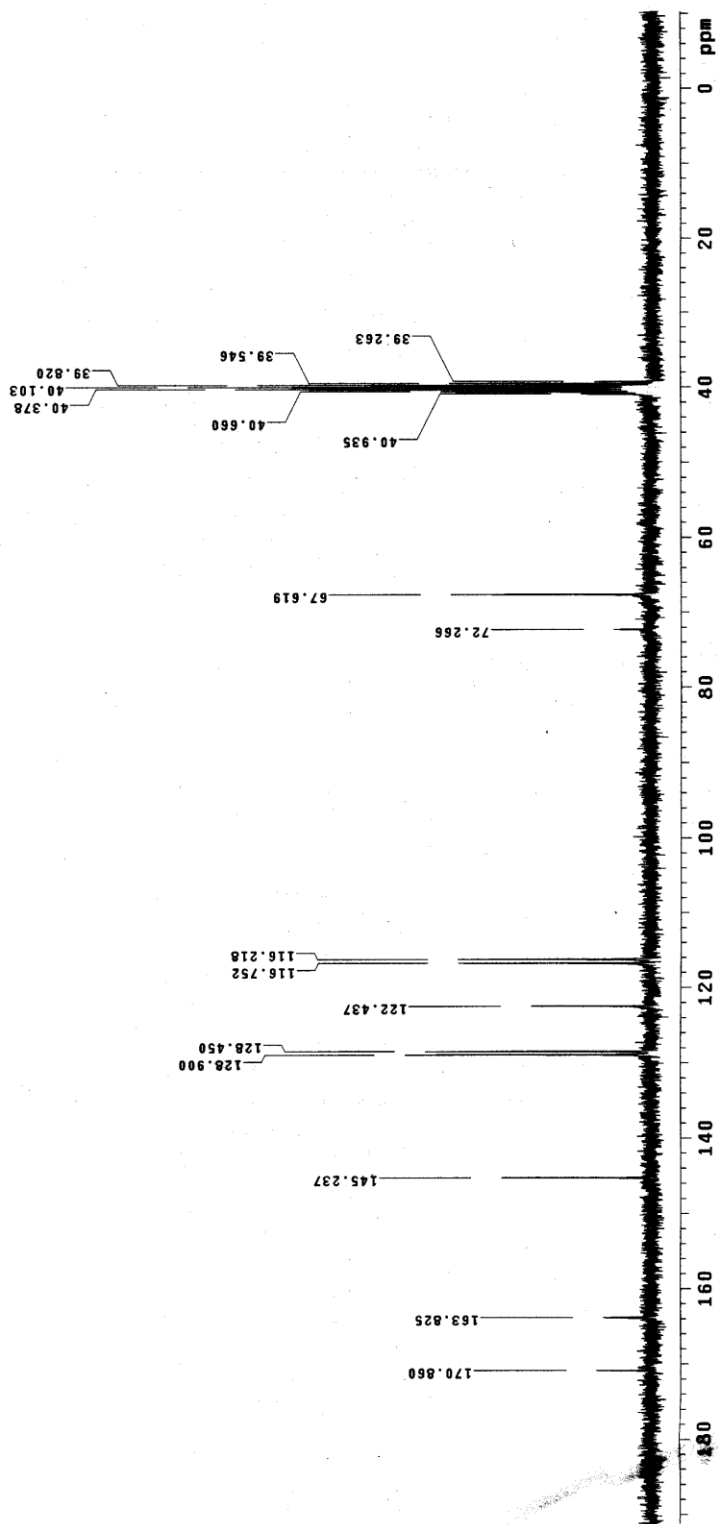
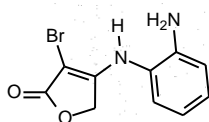
Espectro 27. FITR da  $\alpha$ -bromo- enaminona **107e** (Pastilha de KBr).



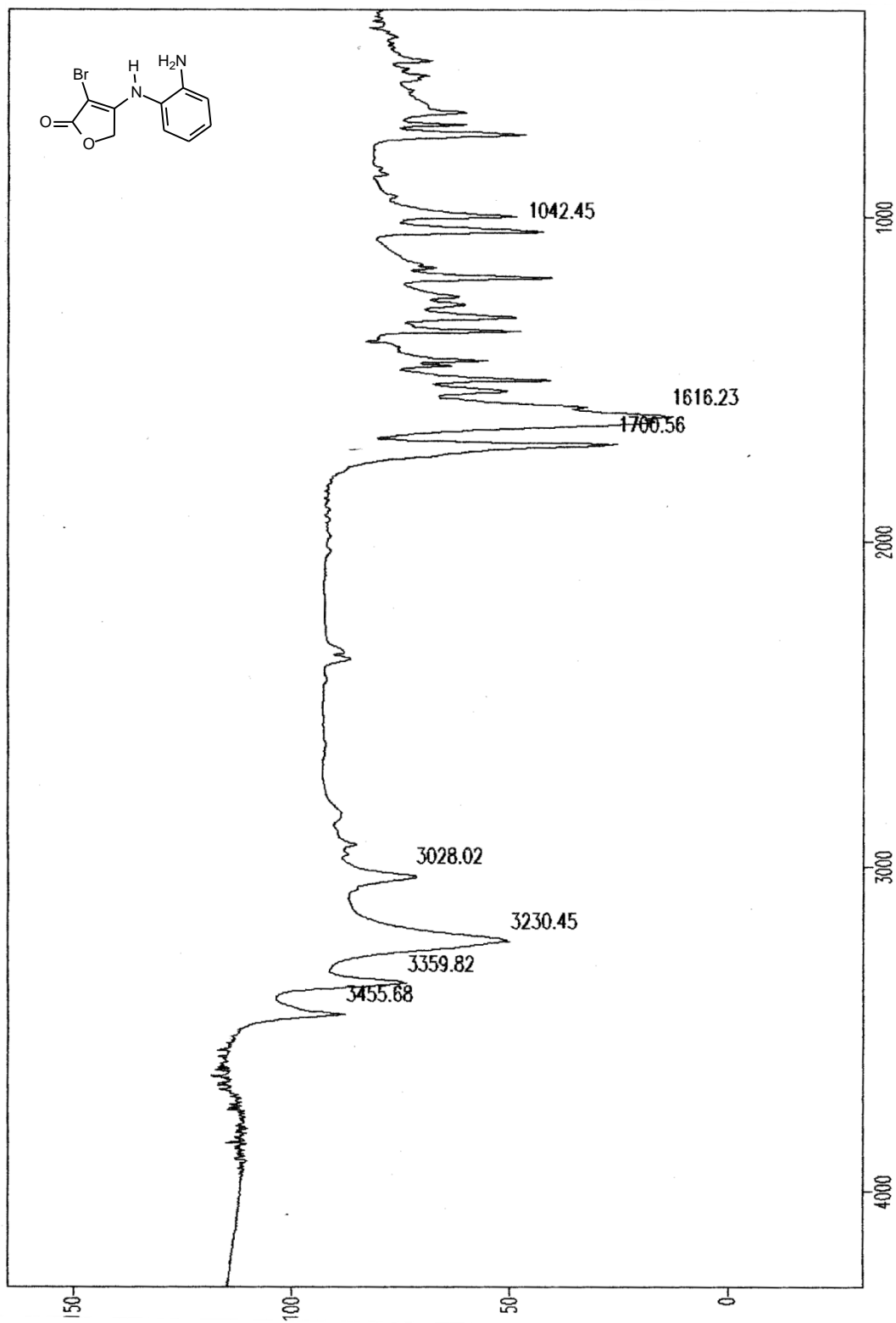
**Espectro 28.**  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **107b**.



Espectro 29.  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **107b**.

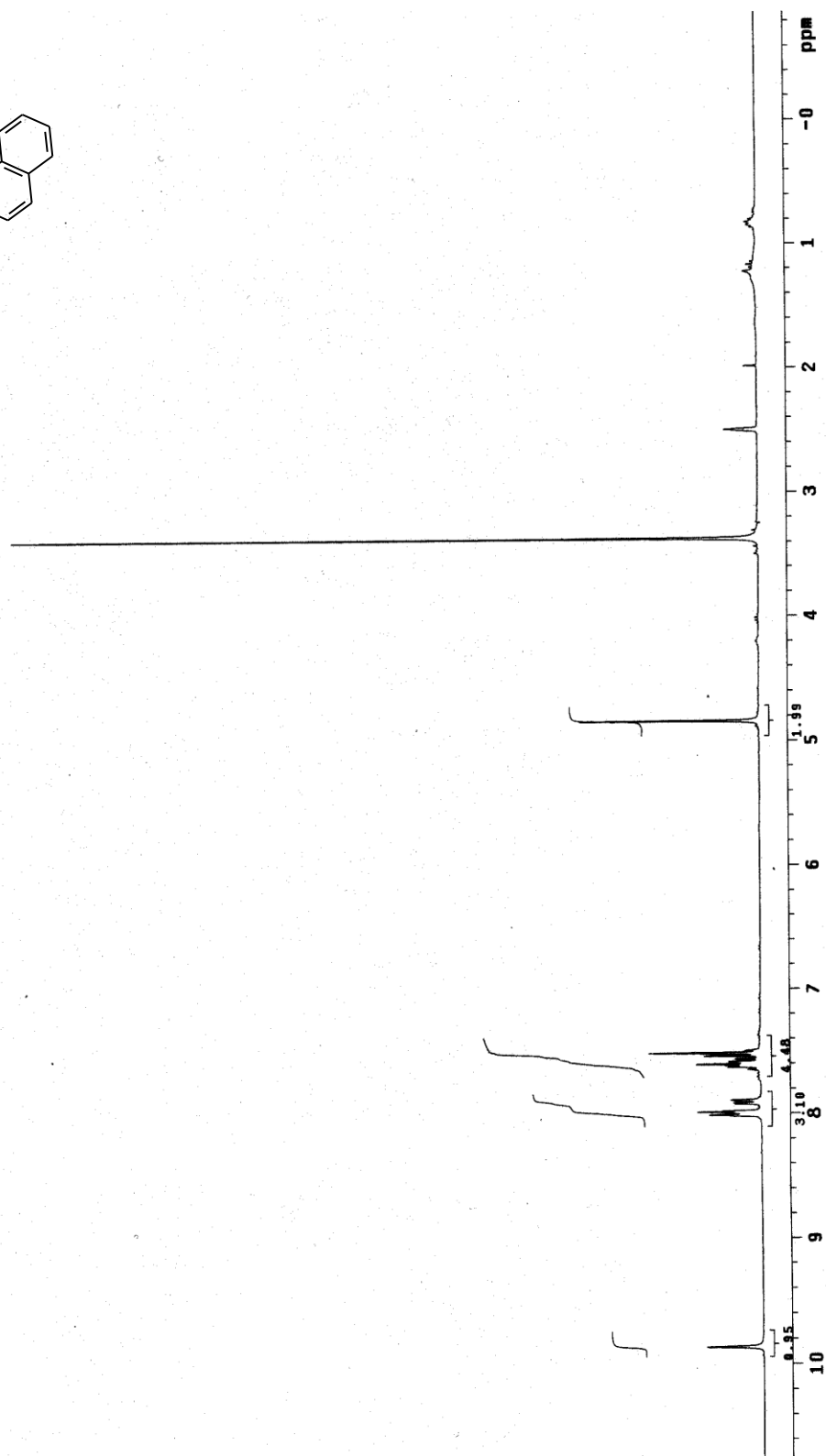
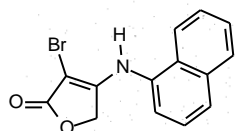


Espectro 30. FITR da  $\alpha$ -bromo- enaminona **107b** (Pastilha de KBr).

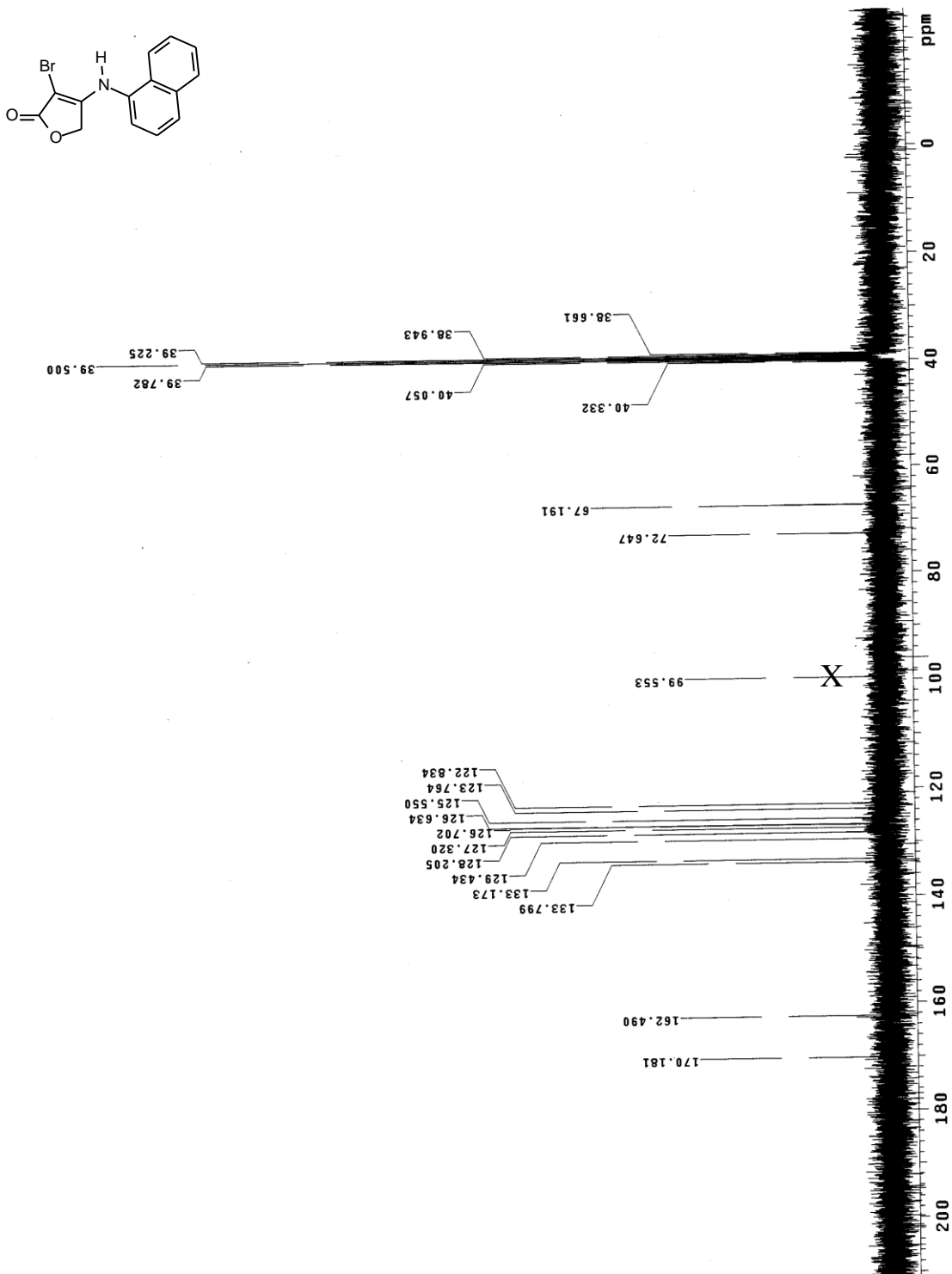




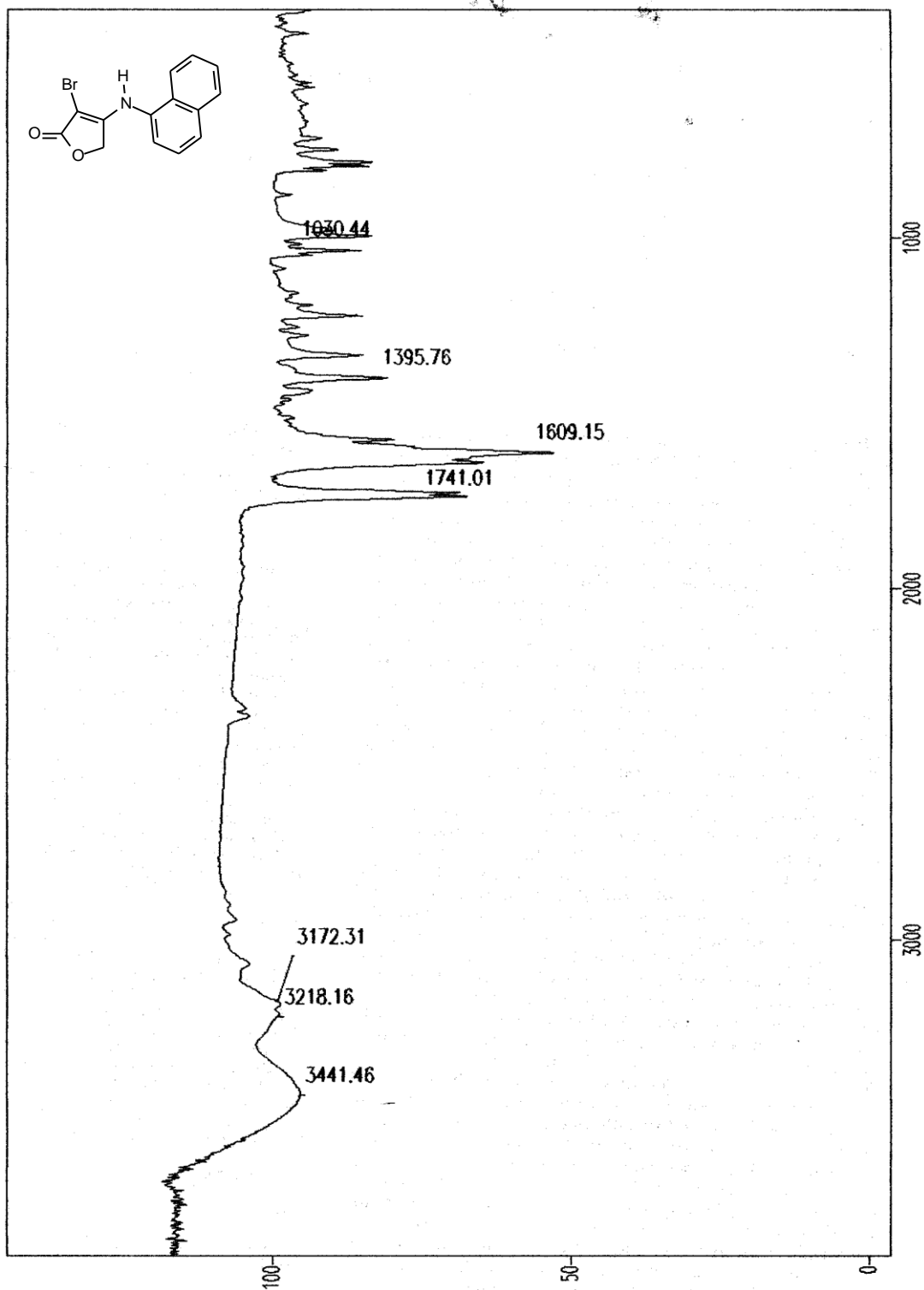
Espectro 31.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona **107d**.



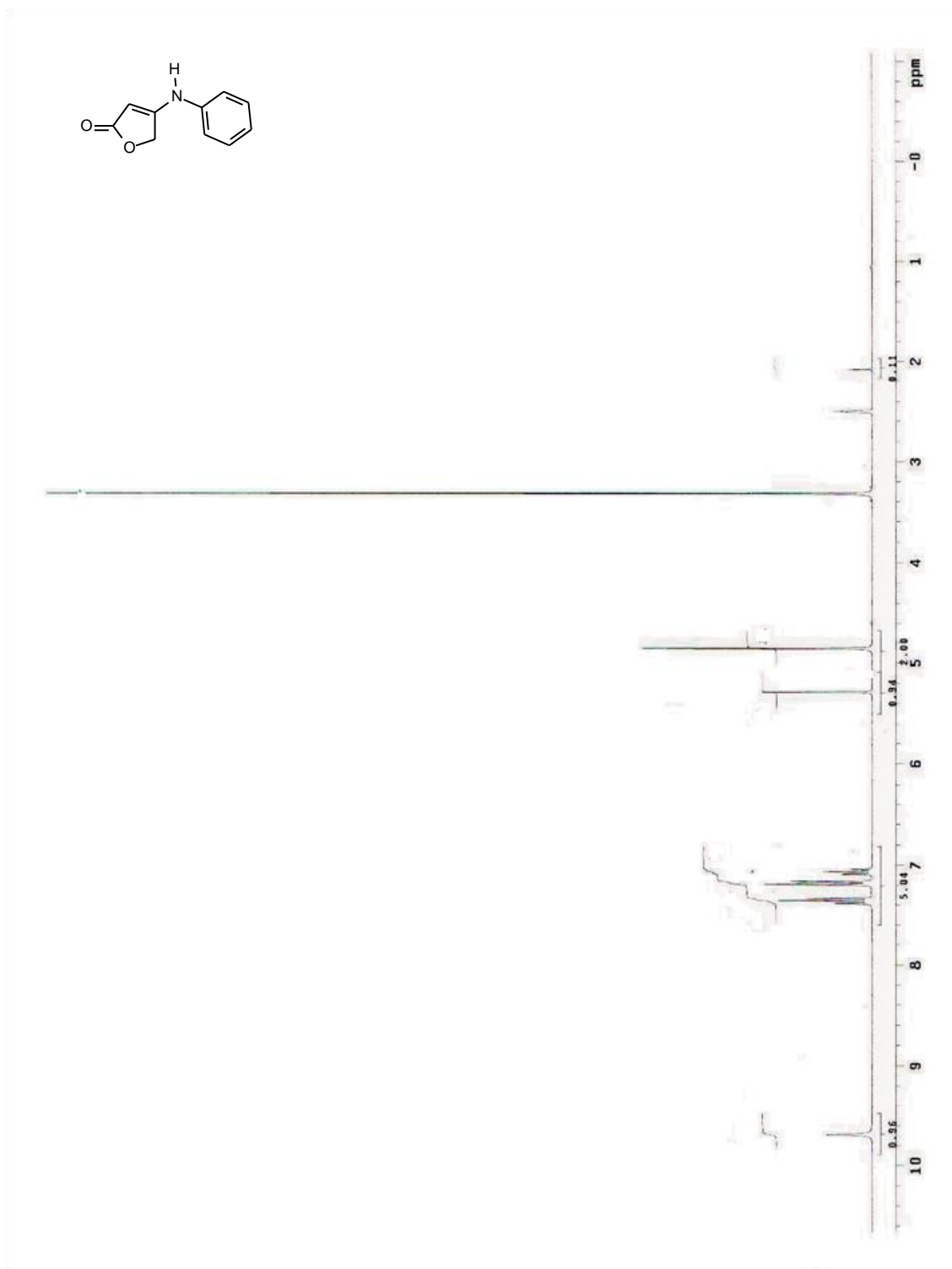
Espectro 32.  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) da  $\alpha$ -bromo- enaminona 107d.



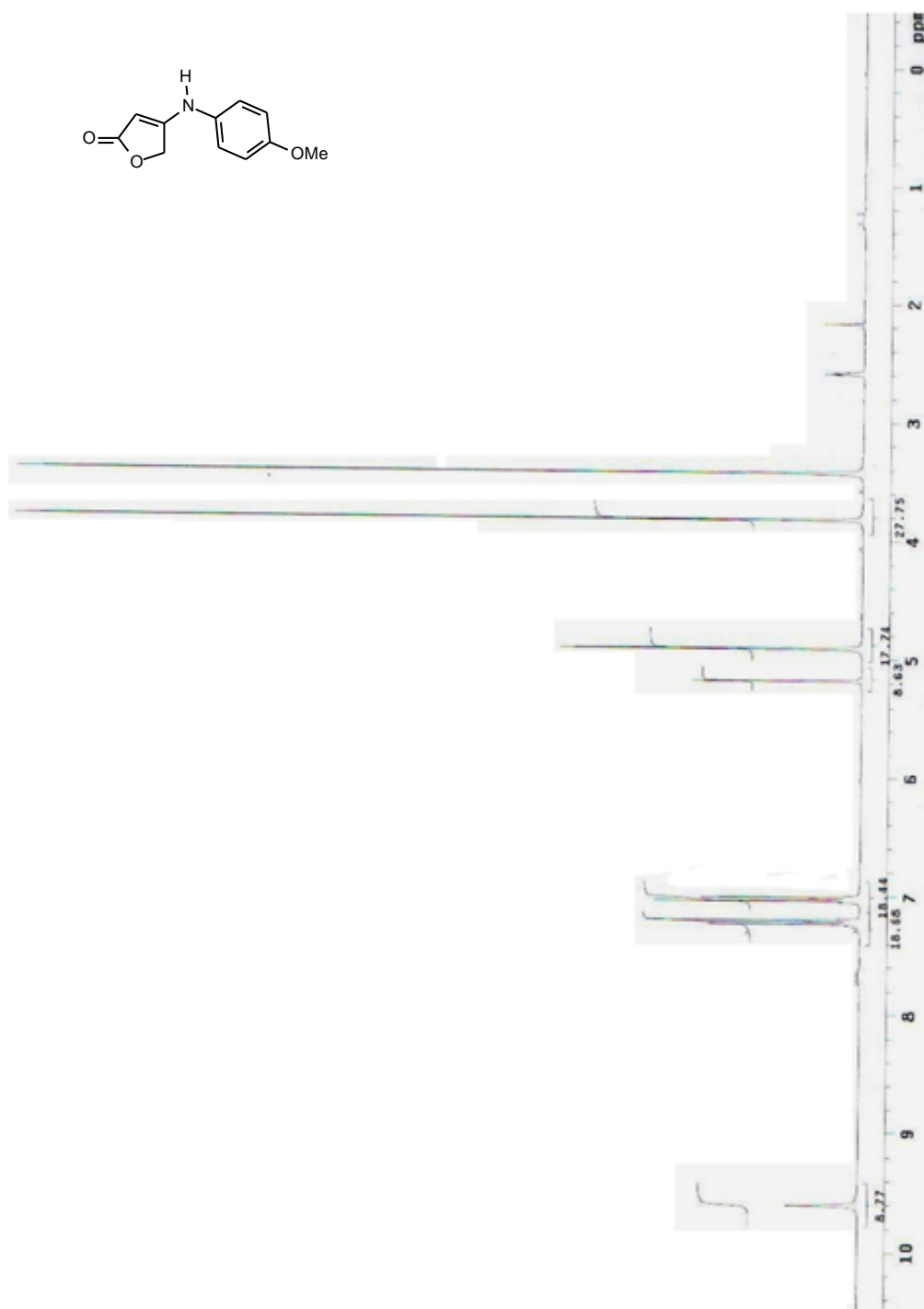
**Espectro 33.** FITR da  $\alpha$ -bromo- enaminona **107d** (Pastilha de KBr).



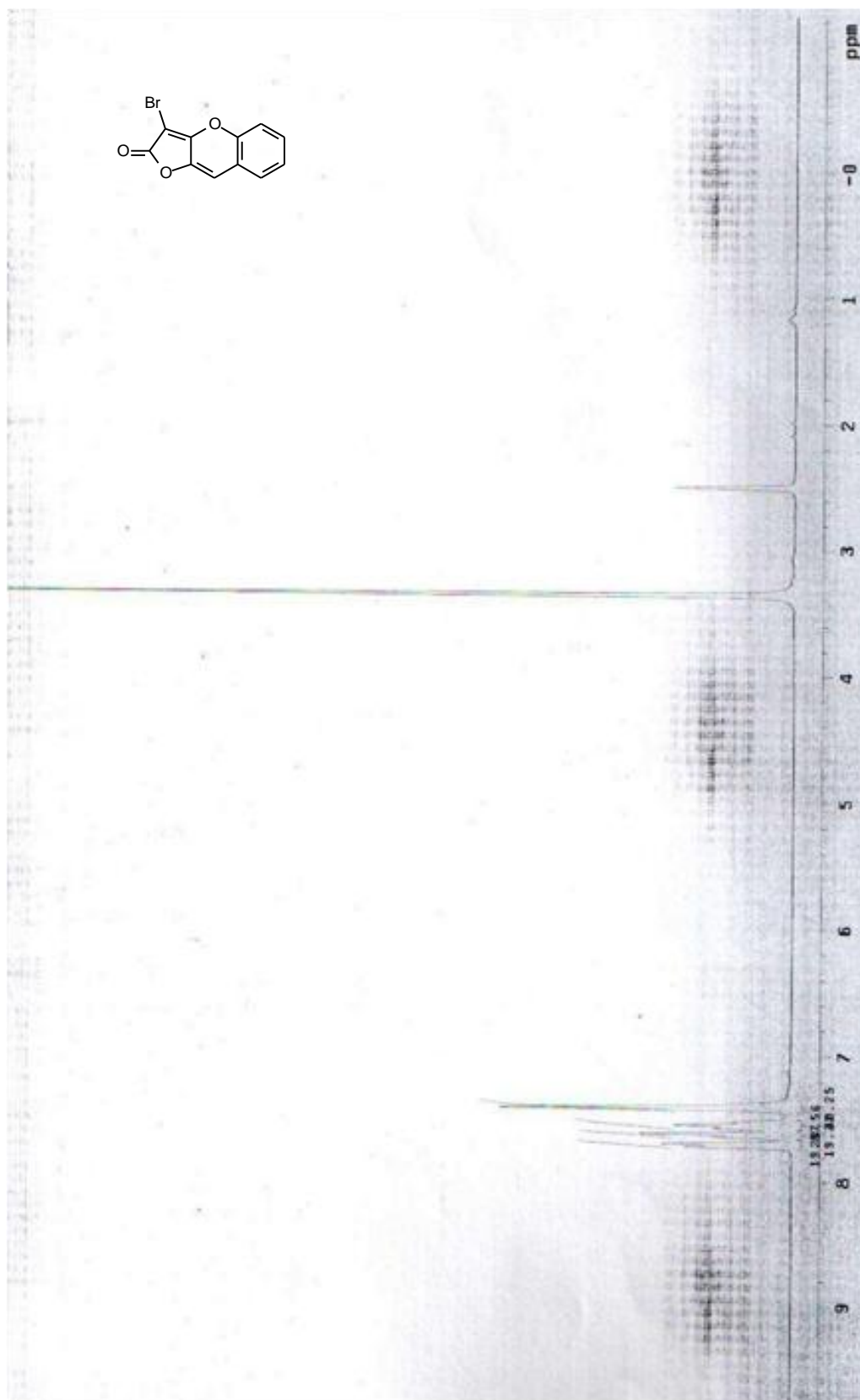
**Espectro 34.**  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) da enaminona **113a**.



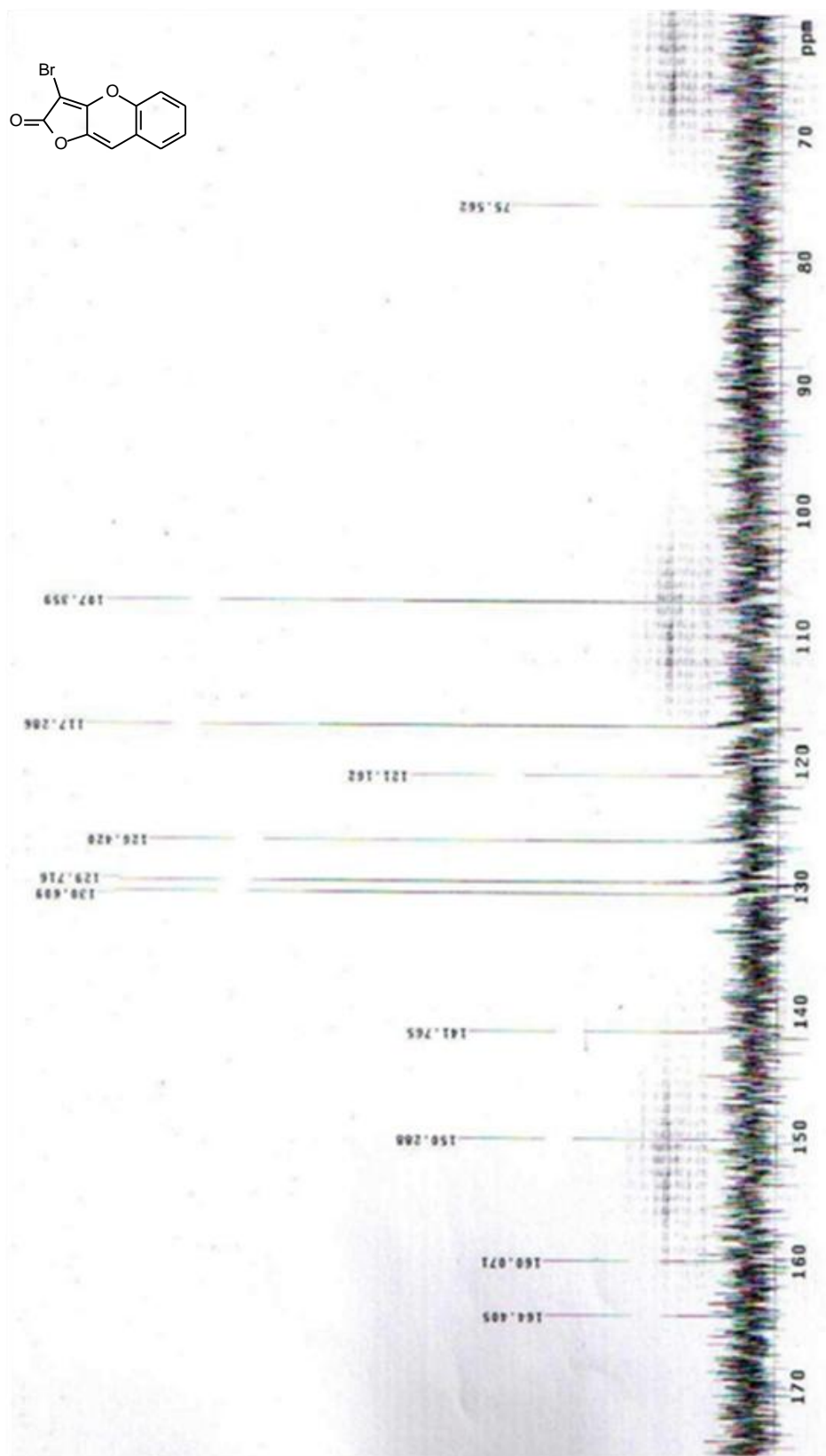
Espectro 35.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) da enaminona 113a.



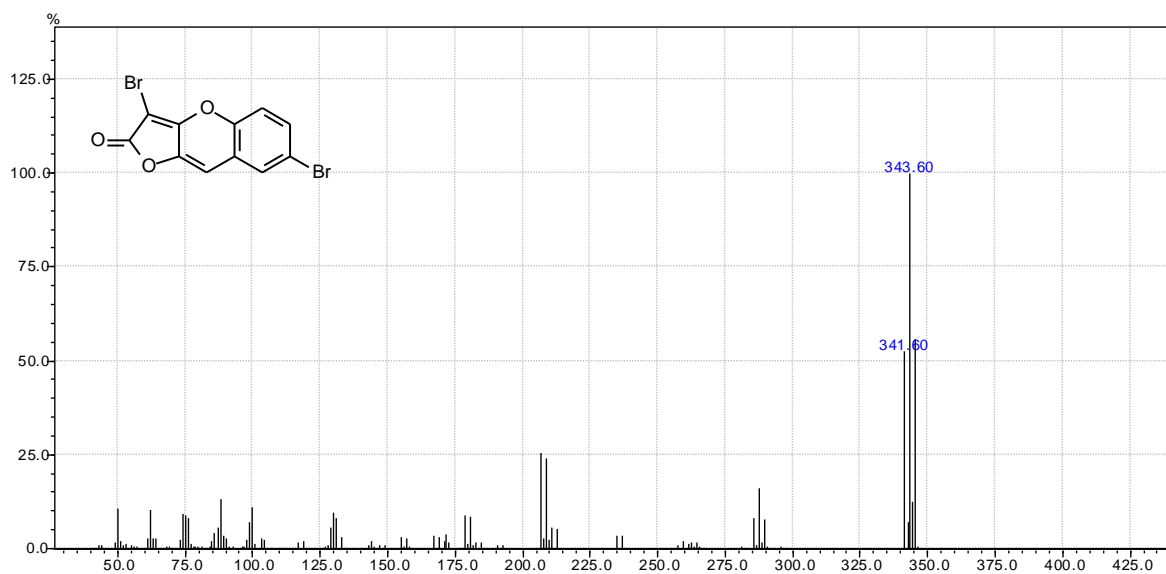
Espectro 36.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) da furobenzopirano 128.



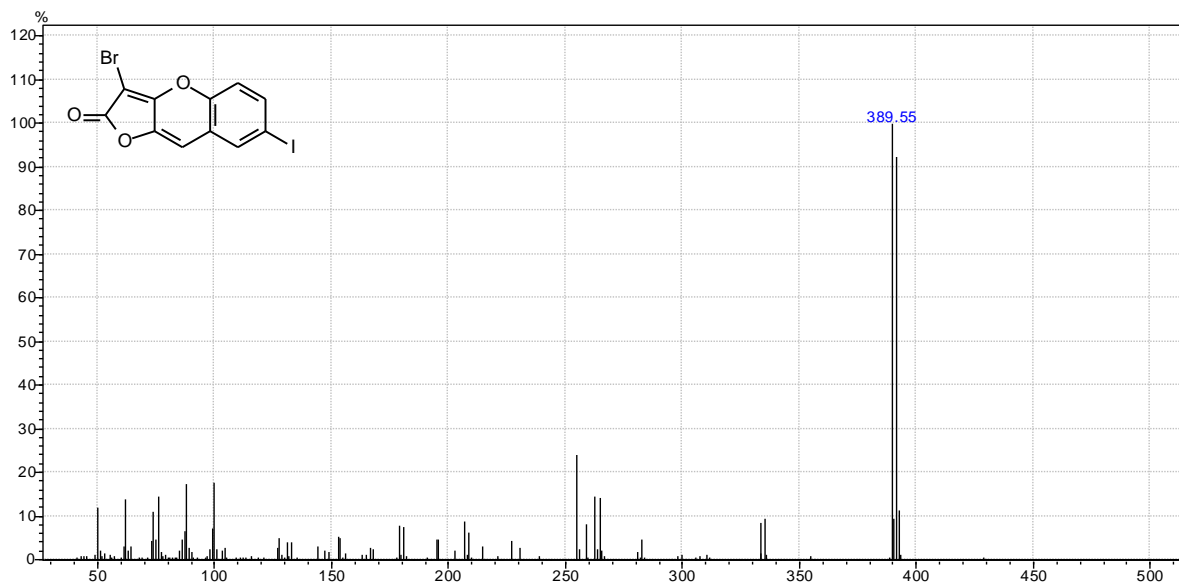
Espectro 37.  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) da furobenzopiranona 128.



**Espectro 38.** Espectro de massas da furobenzopiranona **142**.

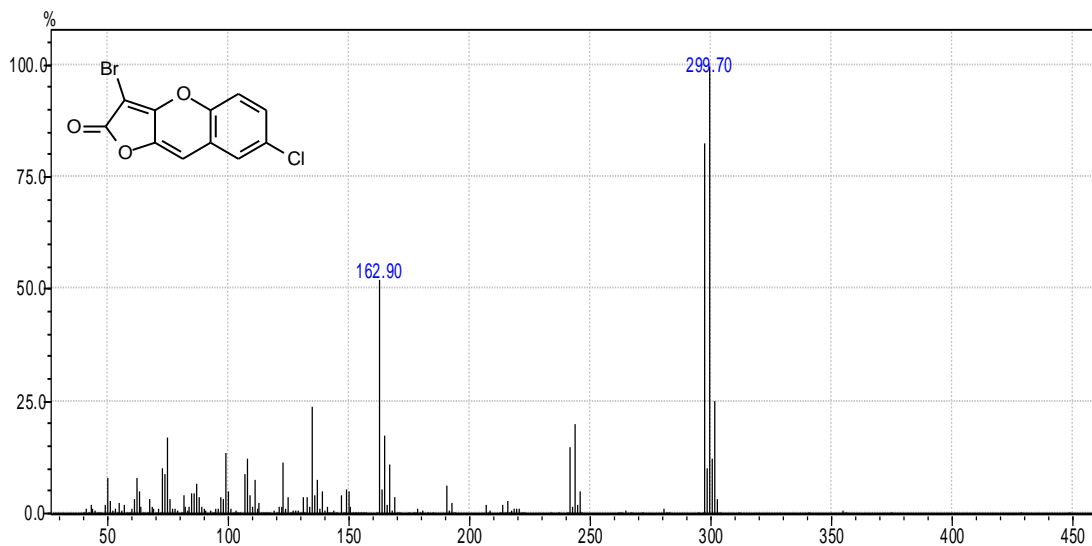


**Espectro 39.** Espectro de massas da furobenzopiranona **143**.

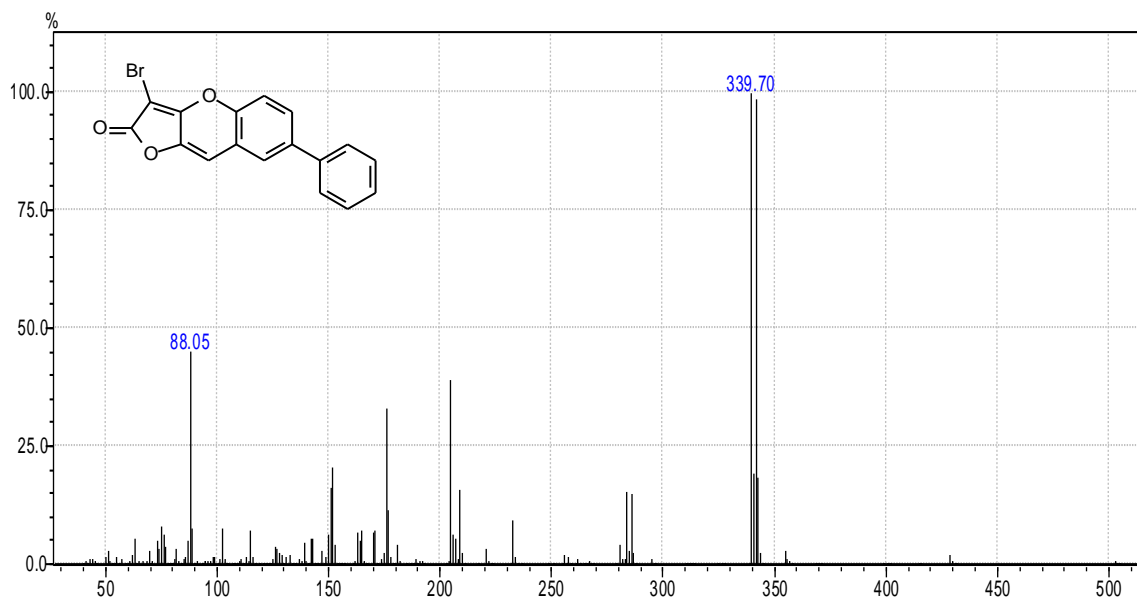




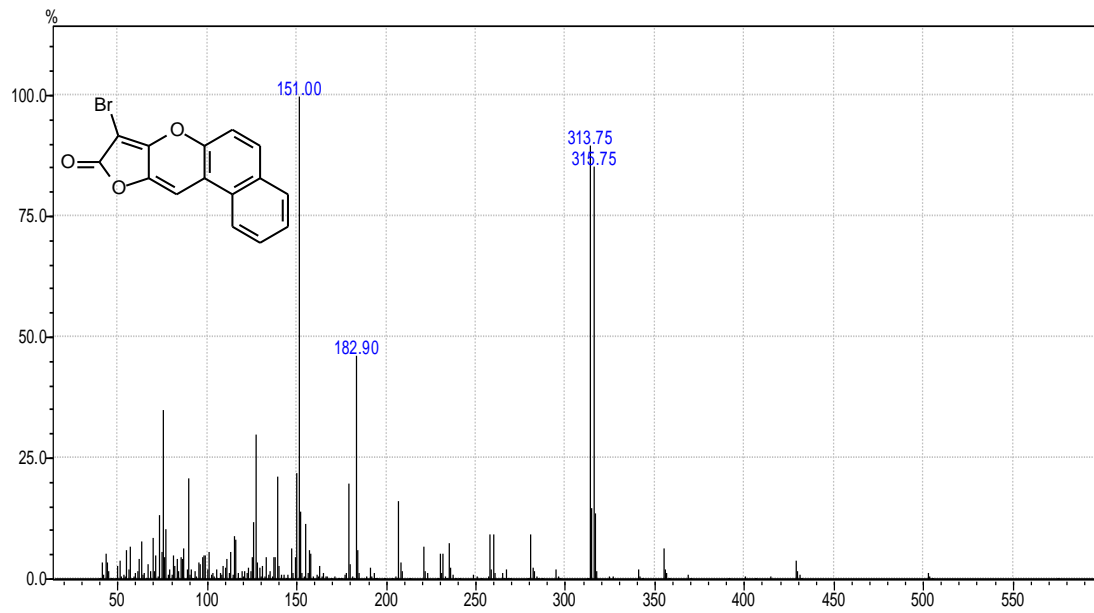
**Espectro 40.** Espectro de massas da furobenzopirano **144**.



**Espectro 41.** Espectro de massas da furobenzopirano **145**.



**Espectro 42.** Espectro de massas da furobenzopirano **153**.



## 7. Referências.

- 1- HUDLICKÝ, Thomás; REED, Josephine W. *The Way of Synthesis*. 2007, Wiley-VCH.
- 2- “...I believe that chemical synthesis will make enormous contributions to human progress in the next century especially when coupled to biology and medicine. However, those developments will not be fully realized without great and continuing advances in the central disciplines of chemistry.” COREY, E. J. Impossible dreams. *J. Org. Chem.* 2004, vol. 69, n. 9, pp. 2917–2919.
- 3- **1a)** WÖHLER, F. Ueber künstliche bildung des harnstoffs. 1828, vol 88, n. 2, 253-256 **1b)** WOODWARD, R. B.; DOERING, W.E. The total synthesis of quinine. *J. Am. Chem. Soc.* 1945, vol. 67, pp. 860-874 **1c)** WOODWARD, R. B.; CAVA, Michael P.; OLLIS, W. D.; HUNGER, A.; DAENIKER, H. U.; SCHENKER, K. The total synthesis of strychnine. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, vol. 76, pp. 4749-4751. **1d)** WOODWARD, R. B.; BADER, F. E.; BICKEL, H.; FREY, A. J.; KIERSTEAD, R. W. The total synthesis of reserpine. *Tetrahedron* 1958, vol. 2, pp. 1-57. **1e)** COREY, E. J.; DESAI, Manoj C.; ENGLER Thomas A. Total synthesis of (+/-)-retigeranic acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, vol. 107, pp. 4339-4341. **1f)** HOLTON, Robert A.; SOMOZA, Carmen; KIM, Hyeong Baik; LIANG, Feng; BIEDIGER, Ronald J.; BOATMAN, P. Douglas; SHINDO, Mitsuru; SMITH, Chase C.; KIM, Soekchan; NADIZADEH, Hossain; SUZUKI, Yukio; TAO, Chunlin; VU, Phong; TANG, Suhan; ZHANG, Pingsheng; MURTHI, Krishna K.; GENTILE, Lisa N.; LIU, Jyanwei H. First total synthesis of taxol. 1. Functionalization of the B ring. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, vol. 116, pp. 1597-1598.
- 4- Nobel Prize website. [http:// www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org), acessado em abril de 2010.
- 5- de MEIJERE, Armin; DIEDERICH, François. *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*. 2004, Wiley-VCH.
- 6- BERKESSEL, Albrecht; GRÖGER, Harald. *Asymmetric organocatalysis: from biomimetic concepts to applications in asymmetric synthesis*. 2005, Wiley-VCH.

- 7- CARLSON, Rolf; CARLSON, Johan. *Design and Optimization in Organic Synthesis*. 1992, vol. 24, Elsevier.
- 8- Wender group research. [http// www.organiclinks.net](http://www.organiclinks.net), acessado em abril de 2010.
- 9- LANCASTER, Mike. Principles of Sustainable and Green Chemistry. *Handbook of Green Chemistry and Technology*. Ed. CLARK, James H.; MACQUARRIE, Duncan. 2002, Blackwell Science.
- 10- TAYLOR, G. A. Mucobromic acid. *Organic Synthesis Collective*. vol. 4, pp. 688-689.
- 11- BELLINA, Fabio; ROSSI, Renzo. An efficient and inexpensive multigram synthesis of 3,4-dibromo- and 3,4-Dichlorofuran-2(5H)-one. *Synthesis*. 2007, n. 12, pp. 1887-1889.
- 12- KAR, Anirban; GOGOI, Sanjib; ARGADE, Narshinha P. Synthesis of naturally occurring bioactive butyrolactones: maculalactones A–C and nostoclode. *Tetrahedron*. 2005, vol. 61, pp. 5297–5302.
- 13- MOORE, R. D.; KATON J. E. The vibrational spectra and structure of mucochloric and mucobromic acids. *Appl. Spectrosc.* 1978, vol. 32, n. 2, pp. 145–151.
- 14- ZHANG, Ji; BLAZECKA, Peter G.; BELMONT, Daniel; BERVEN, Heide. Metal-mediated allylation of mucohalic acids: facile formation of  $\gamma$ -allylic  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -butyrolactones. *Tetrahedron Lett.* 2003, vol. 44, pp. 5579-5582.
- 15- ZHANG, Ji; CURRAN, Timothy T; BELMONT, Daniel; DAVIDSON, James G. Mucohalic acid in Lewis acid catalyzed Mukaiyama aldol reaction: a concise method for highly functionalized  $\gamma$ -substituted  $\gamma$ -butenolides. *Tetrahedron Lett.* 2005, vol. 46, pp. 2029–2032.
- 16- KURTI, Laszlo; CZAKO, Barbara. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. 2005, Elsevier.
- 17- ZHANG, Ji; CURRAN, Timothy T; BELMONT, Daniel; DAS SARMA, Koushik; DAVIDSON, James G. Efficient synthesis of novel  $\gamma$ -substituted  $\gamma$ -butenolides by Lewis acid catalyzed addition of metal enolates of active methylene compounds to mucohalic acids. *J. Org. Chem.* 2005, vol. 70, pp. 5890–5895.

18- ZHANG, Ji; CURRAN, Timothy T; DAS SARMA, Koushik. Efficient formation of novel and versatile building blocks from mucohalic acids: new substitute for tetronic acid and  $\gamma$ -alkylidenebutenolide. *Tetrahedron Lett.* 2005, vol. 46, pp. 6433–6436.

19- ZHANG, Ji; CURRAN, Timothy T; BLAZECKA, Peter G. Lewis and Brønsted acid catalyzed Friedel–Crafts hydroxyalkylation of mucohalic acids: a facile synthesis of functionalized  $\gamma$ -aryl  $\gamma$ -butenolides. *Tetrahedron Lett.* 2007, vol. 48, pp. 2611–2615.

20- SULIKOWSKI, Gary A.; AGNELLI, Fabio; LIU, Weidong; CORBETT, R. Michael; LUO, Zhushou; HERSHBERGER, Stefan J. Progress toward a Biomimetic Synthesis of Phomoidride B. *Org. Lett.* 2002, vol. 4, pp. 1451–1454.

21- ZHANG, Ji; KERDESKY, Francis A. J.; LEANNA, M. Robert; LI, Wenke; LALLAMAN, John E.; JI, Jianguo; MORTON, Howard E. An efficient multikilogram synthesis of abt-963: a selective cox-2 inhibitor. *Org. Process Res. Dev.* 2006, vol. 10, pp. 512–517.

22- RITTER, J. M.; RANG, H. P.; DALE, M. M.; FLOWER, R. J.. *Farmacologia.* 2007, Elsevier.

23- LATTMANN, Eric; SATTAYASAI, Nison; NIAMSANIT, Suwanna; DUNN, Simon. Synthesis and antibacterial activities of 5-hydroxy-4-amino-2(5H)-furanones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, vol. 15, pp. 919–921.

24- EDAFIOGHOA, Ivan O.; PHILLIPSA, Oludotun A.; UDOB, Edet E.; SAMUELA, Santosh; RETHISH, Beigy. Synthesis, antibacterial and anticonvulsant evaluations of some cyclic enaminones. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, vol. 44, pp. 967-975.

25- LATTMANN, Eric; SATTAYASAI, Nison; SCHWALBE, Carl S.; NIAMSANIT, Suwanna; BILLINGTON, Davic C.; LATTMANN, Pornthip; LANGLEY, Christopher A.; SINGH, Harjit; DUNN, Simon. Novel anti-bacterials against MRSA: synthesis of focused combinatorial libraries of tri-substituted 2(5H)-furanones. *Curr. Drug. Disc. Technology.* 2006, vol. 3, n. 2, pp.125-134.

26- ZHANG, Ji; CURRAN, Timothy T; BELMONT, Daniel; BLAZECKA, Peter G; PFLUM, Derek. Further Utilization of Mucohalic Acids: Palladium-Free, Regioselective Etherification and Amination of  $\alpha,\beta$ -Dihalo  $\gamma$ -Methoxycarbonyloxy and  $\gamma$ -Acetoxy Butenolides. *Org. Lett.* 2003, vol. 5, pp. 5015–5017.

- 27- TSUJI, Jiro. *Palladium in organic synthesis*. 2009, Springer Berlin Heidelberg.
- 28- HARTWIG, John. *Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis*. 2009, University Science Books.
- 29- ZHANG, Ji; BLAZECKA, Peter G.; BELMONT, Daniel; DAVIDSON, James G. Reinvestigation of mucohalic acids, versatile and useful building blocks for highly functionalized  $\alpha,\beta$ -unsaturated- $\gamma$ -butyrolactones. *Org. Lett.* 2002, vol. 4, n. 25, pp. 4559-4561.
- 30- SHORUNOV, S. V.; STOYANOVICH, F. M.; KRAYUSHKIN, M. M. Synthesis of 3,4-bis(2,5-dimethyl-3-thienyl)furan-2,5-dione from mucobromic acid. *Russ.Chem.Bull. Int.Ed.* 2004, vol. 53, n. 10, pp 2238-2240.
- 31- SULIKOWSKI, Gary A.; AGNELLI, Fabio; SPENCER, Paul; KOOMEN, John M.; RUSSELL, David H. Studies on the biosynthesis of phomoidride b (cp-263,114): evidence for a decarboxylative homodimerization pathway. *Org. Lett.* 2002, vol. 4, pp. 1447–1450.
- 32- GOMEZ-PALOMA, Luigi; AQUINO, Maurizio; BRUNO, Ines. Regioselective Entry to Bromo- $\gamma$ -hydroxybutenolides: Useful Building Blocks for Assembling Natural Product-Like Libraries. *Org. Lett.* 2006, vol. 8, pp. 4831-4834.
- 33- GOMEZ-PALOMA, Luigi; GUERRERO, Maria D.; AQUINO, Maurizio; BRUNO, Ines; TERCENIO, María C.; PAYA, Miguel; RICCIO, Raffaele. Synthesis and Pharmacological Evaluation of a Selected Library of New Potential Anti-inflammatory Agents Bearing the  $\gamma$ -Hydroxybutenolide Scaffold: a New Class of Inhibitors of Prostanoid Production through the Selective Modulation of Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 Expression. *J. Med. Chem.* 2007, vol. 50, pp. 2176-2184.
- 34- BELETSKAYA, Irina P.; CHEPRAKOV, Andrei V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.*, 2000, vol. 100, pp. 3009–3066.; DOUNAY, Amy B.; OVERMAN, Larry E. The Asymmetric Intramolecular Heck Reaction in Natural Product Total Synthesis. *Chem. Rev.* 2003, vol. 103, pp. 2945–2964.
- 35- SHIBASAKI, M.; VOGL, E.M. The palladium-catalysed arylation and vinylation of alkenes-enantioselective fashion. *J. Organomet. Chem.* 1999, n. 576, 1-15.; SMITH,

C.R.; RAJANBABU, T.V. Low pressure vinylation of aryl and vinyl halides via Heck–Mizoroki reactions using ethylene. *Tetrahedron* 2010, vol. 66, pp. 1102–1110.

36- ZHANG, Ji; DAS SARMA, Koushik; CURRAN, Timothy T. Novel Synthons from Mucochloric Acid: The first use of  $\alpha,\beta$ -dichloro- $\gamma$ -butenolides and  $\gamma$ -butyrolactams for direct vinylogous aldol addition. *J. Org. Chem.* 2007, vol. 72, pp. 3311-3318.

37- UBE, Hitoshi; SHIMADA, Naoki; TERADA, Masahiro. asymmetric direct vinylogous aldol reaction of furanone derivatives catalyzed by an axially chiral guanidine base. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *in press*, DOI: 10.1002/anie.200906647.

38- ORTEGA, María J.; ZUBÍA Eva; OCAÑA José M.; NARANJO, Santiago; SALVÁ Javier. *Tetrahedron* 2000, vol. 56, pp. 3963-3967.

39- Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA. [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) acessado em abril de 2010.

40- KLOSTERMEYER, Dörte; KNOPS, Liliana; SINDLINGER, Tilman; POLBORN, Kurt; STEGLICH Wolfgang. Novel benzotropolone and 2H-furo[3,2-b]benzopyran-2-one pigments from *Tricholoma aurantium* (agaricales). *Eur. J. Org. Chem.* 2000, n° 4, pp. 603-609.

41- BELLINA, Fabio; ROSSI, Renzo; ANSELMINI, Chiara. Synthesis of 4-alkyl-3-bromo-2(5H)-furanones and unsymmetrically disubstituted 3,4-dialkyl-2(5H)-furanones by palladium-catalyzed cross-coupling reactions. *Tetrahedron Lett.* 2001, vol. 42, pp. 3851–3854.

42- BELLINA, Fabio; ROSSI, Renzo; RAUGEI, Elisa. Selective synthesis of unsymmetrical 3,4-disubstituted and 4-substituted 2(5H)-furanones. *Synlett* 2000, n. 12, pp. 1749-1752.

43- BELLINA, Fabio; ROSSI, Renzo; ANSELMINI, Chiara; VIEL, Stéphane; MANNINA, Luisa. Selective synthesis of (Z)-4-aryl-5-[1-(aryl)methylidene]-3-bromo-2(5H)-furanones. *Tetrahedron* 2001, vol. 57, pp. 9997-10007.

44- PEARCE, A. Norrie; CHIA, Elizabeth W.; BERRIDGE, Michael V.; MAAS, Elizabeth W.; PAGE, Michael J.; WEBB, Victoria L.; HARPER, Jacquie L.; COPP, Brent R. *E/Z*-Rubrolide, an Anti-inflammatory Halogenated Furanone from the New Zealand Ascidian *Synoicum* n. sp. *J. Nat. Prod.* 2007, vol. 70, pp. 111-113.

- 45- BELLINA, Fabio; ROSSI, Renzo. Synthetic applications of 3,4-dihalo-2(5H)-furanones: A formal total synthesis of nostoclidides I and II. *Synthesis*, 2002, n. 18, pp. 2729-2732.
- 46- BELLINA, Fabio; ROSSI, Renzo; FALCHI, Elisabetta. Regioselective synthesis of cytotoxic 4-(1-alkynyl)-substituted 2-(5H)-furanones. *Tetrahedron* 2003, vol. 59, pp. 9091–9100.
- 47- BOUKOUVALAS, John; MALTAIS, François; LACHANCE, Nicolas. Furanolate-based strategy for sequential 2,3,4-trisubstitution of butenolide: total synthesis of nostoclidides I and II. *Tetrahedron Lett.* 1994, vol. 35, pp. 7897-7900.
- 48- a) CUNHA, S.; ROCHA, Zênis Novais da. Reatividade de ciclopropenonas frente a nucleófilos e sua correlação com potenciais de redução em meio aprótico. *Quím. Nova*, 2008, vol. 31, pp. 788-792. b) CUNHA, S.; SILVA, F. D.; FERRARI, Jailton. New alkaloid-like heterocycles via formal aza-[3+2] cycloaddition reaction of cyclic enaminones with cyclopropenones. *Tetrahedron Lett.* vol. 48, pp. 5795-5798, 2007
- 49- FERRAZ, Helena M. C; PEREIRA, Fernando L. C. Síntese de enaminonas. *Quím. Nova*. 2004, vol.27, pp. 89-95
- 50- HERAVI, Majid M.; BEHBAHANI, Farahnaz K.; ZADSIRJAN, Vahideh; OSKOOIE, Hossien A. Copper(II) sulfate pentahydrate (CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O): a green catalyst for solventless acetylation of alcohols and phenols with acetic anhydride. *J. Braz. Chem. Soc.* 2006, vol.17, n.5, pp. 1045-1047
- 51- DAS, J. P.; ROY, S. Catalytic Hunsdiecker Reaction of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carboxylic Acids: How Efficient Is the Catalyst? *J. Org. Chem.* 2002, vol. 67, pp. 7861-7864.
- 53- a) RAMESH, Namakkal G.; HEIJNE, Erik H.; KLUNDER, Antonius J. H.; ZWANENBURG, Binne. An efficient regioselective halogenation of 5-amino-endo-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]deca-4,8-dien-3-ones. *Tetrahedron* 2002, vol. 58, pp. 1361-1368. b) KIM, Jeong Mi; NA, Jeong Eun; KIM, Jae Nyoung.  $\alpha$ -Iodination of enaminones using the modified Johnson's procedure: the use of I<sub>2</sub> and Et<sub>3</sub>N. *Tetrahedron Lett.* 2003, vol. 44, pp. 6317–6318. c) KORDIK, Cheryl P.; REITZ, Allen B. Unexpected  $\alpha$ -Chlorination of Tertiary Enaminones using Benzyltrimethylammonium Dichloriodate. *J. Org. Chem.* 1996, vol. 61, pp. 5644–5645. d) PAPOUTSIS, Ioannis; SPYROUDIS, Spyros; VARVOGLIS, Anastasios; CALLIES, Jeffrey A.; ZHDANKIN, Viktor V. Novel



trifluoroethylidonium salts from cyclic enamines and their thermal decomposition. *Tetrahedron Lett.* 1997, vol. 38, pp. 8401-8404. e) ALBEROLA, Angel; ANDRES, Celia; ORTEGA, Alfonso González; PEDROSA, Rafael; VICENTE, Martina. Cyanogen Bromide as a Useful Brominating Agent, Synthesis of  $\alpha$ -Bromo- $\beta$ -Aminoenones. *Synth. Commun.* 1986, vol. 16, pp. 1161-1164.

55- ALONSO, Francisco; BELETSKAYA, Irina P; YUS, Miguel. Metal-mediated reductive hydrodehalogenation of organic halides. *Chem. Rev.* 2002, vol 102, pp. 4009-4092.

56- MUZART, Jacques; ZAWISZA, Anna Maria. Pd-catalyzed reduction of aryl halides using dimethylformamide as the hydride source. *Tetrahedron Lett.* 2007, vol. 48, pp. 6738-6742.

57- FLEMING, Ian. Molecular orbitals and organic chemistry reactions (Student edition). 2009, Wiley.

58- CAREY, Francis A.; Sundberg, Richard J. Advanced organic chemistry, Part A: Structure and mechanisms. 2007, Springer.

59- KLOSTERMEYER, Dörte; KNOPS, Liliana; SINDLINGER, Tilman; POLBORN, Kurt; STEGLICH, Wolfgang. Novel Benzotropolone and 2H-Furo[3,2-b]benzopyran-2-one Pigments from *Tricholoma aurantium* (Agaricales). *Eur. J. Org. Chem.* 2000, pp. 603-609.

60- ZHANG, Ling; WANG, Fei; DONG, Ze-Jun; STEGLICH, Wolfgang, LIU, Ji-Kai. A new butenolide-type fungal pigment from the mushroom *pulveroboletus ravenelii*. *Heterocycles.* 2006, vol 68, pp. 1455-1458.

61- MENDONCA, Gabriela Fonseca; MAGALHAES, Rejane Ramos; MATTOS, Marcio C. S.; ESTEVES, Pierre M. Trichloroisocyanuric acid in H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: an efficient superelectrophilic reagent for chlorination of isatin and benzene derivatives. *J. Braz. Chem. Soc.* 2005, vol.16, n.4, pp. 695-698.

62- WANG, Li; JING, Huanwang; BU, Xiuli; CHANG, Tao; JIN, Lili; LIANG Yongmin. Bromination of aromatic aldehydes catalyzed by ceric ammonium nitrate and silica gel. *Catalysis Communications.* 2007, vol. 8, pp. 80–82.

- 63- AKHLAGHINIA, Batool; RAHMANI, Marzieh. A mild and simple iodination of phenols with trichloroisocyanuric acid/ i<sub>2</sub> /wet sio<sub>2</sub> system. *J. Braz. Chem. Soc.* 2010, vol 21, pp. 3-6.
- 64- BIENIEK, Michal; MICHROWSKA, Anna; GULAJSKI, Lukasz; GRELA, Karol. A practical larger scale preparation of second-generation hoveyda-type catalysts. *Organometallics.* 2007, vol. 264, pp. 1096-1099.
- 65- DOSHI, Jignesh M.; TIAN, Defeng; XING, Chengguo. Structure-activity relationship studies of ethyl 2-amino-6-bromo-4-(1-cyano-2-ethoxy-2-oxoethyl)-4*h*-chromene-3-carboxylate (ha 14-1), an antagonist for antiapoptotic bcl-2 proteins to overcome drug resistance in cancer. *J. Med. Chem.* 2006, vol. 49, pp. 7731-7739
- 66- KALECHITS, G. V.; OSINOVSKII, A. G.; MATVEENKO, Yu. V.; OL'KHOVIK, V. K. Synthesis of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde under conditions of heterogeneous catalysis. *Russian Journal of Applied Chemistry.* 2002, vol. 75, n. 6, pp. 962-964.
- 67- DEMYTTEAERE, Jan; VAN SYNGEL, Kris; MARKUSSE, A. Peter; VERVISH, Styn; DEBENEDETTI, Silvia; DE KIMPE, Nobert. Synthesis of 6 methoxy-4*H*-1 benzopyran-7-ol, a character donating component of the fragrance of *Wisteria simensis*. *Tetrahedron.* 2002, vol. 58, pp. 2163-2166.
- 68- PANSEGRAU; Paul D.; MUNSON; Brant P. Method for the production of alkoxy- and aryloxy-phenols. *United States Patent.* 1998, n. 5,840,997.
- 69- MURPHY, Bryan P. Efficient Synthesis of 5,6-Diacetoxyindole: A Stable Eumelanin Precursor. *J. Org. Chem.* 1985, vol. 50, pp. 5875-5877.
- 70- BORGERT, Marston Taylor, ELDER, Frank Rose. The synthesis of 6-hydroxypiperonylic acid and incidental compounds. *J. Am. Chem. Soc.* 1929, vol. 51, pp. 532-539.
- 71- POGORELIĆ, Ivan; FILIPAN-LITVIĆ, Mirela; MERKAŠ, Sonja; LJUBIĆ, Goranka; CEPANEC, Ivica; LITVIĆ, Mladen. Rapid, efficient and selective reduction of aromatic nitro compounds with sodium borohydride and Raney nickel. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* 2007, n. 274, pp. 202–207.

72- ARNOLD, Richardt; BORDWELL, Frederick. Studies in the veratrole and methylenedioxybenzene series. *J. Am. Chem. Soc.* 1942, vol.64, pp. 2983-2986.

73- NEGISHI, Ei-ichi. Novel and selective  $\alpha$ -substitution of ketones and other carbonyl compounds based on Pd-catalyzed cross coupling of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl derivatives containing  $\alpha$ -halogen or  $\alpha$ -metal groups. *J. Organomet. Chem.* 1999, n. 576 pp.179-194.

74- VEGA, M.C.; GARCIA SAEZ, I.; AYMAMI, J.; ERITJA, R.; VAN DER MAREL, G.A.; VAN BOOM, J.H., RICH, A.; COLL, M. Three-dimensional crystal structure of the  $\alpha$ -tract dna dodecamer d(cgcaaattgcg) complexed with the minor-groove-binding drug hoehchst 33258. *Eur.J.Biochem.* 1994, n. 222, pp. 721-726.

