



UNICAMP

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

**Arilações de Heck com Sais de Diazônio:
Estudos Metodológicos e Aplicações nas Sínteses de
Ligantes Quirais, Produtos Naturais e Análogos.**

Tese de Doutorado

Angélica Venturini Moro

Orientador: **Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia**

Campinas, 16 de abril de 2010.

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA
UNICAMP**

M828a	Moro, Angélica Venturini. Arilações de Heck com sais de diazônio: estudos metodológicos e aplicações nas sínteses de ligantes quirais, produtos naturais e análogos / Angélica Venturini Moro. -- Campinas, SP: [s.n], 2010. Orientador: Carlos Roque Duarte Correia Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Arilação de Heck. 2. Sal de diazônio. 3. Produtos naturais. 4. Síntese orgânica. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	---

Título em inglês: Heck arylations with diazonium salts: methodology and applications in the synthesis of chiral ligands, natural products and analogues

Palavras-chaves em inglês: Heck arylation, Diazonium salts, Natural products, Organic synthesis

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Carlos Roque Duarte Correia (orientador), Alessandro Bolis Costa Simas (NPPN-UFRJ), Adriano Lisboa Monteiro (IQ-UFRGS), Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda (IQ-UNICAMP), Antonio Cláudio Herrera Braga (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 16/04/2010

*Essa tese é dedicada
à minha grande e maravilhosa família:*

*Ao meu marido, Diogo, amor da minha vida.
Que cumpre rigorosamente tudo que prometeu
“na alegria e na tristeza, ... todos os dias de nossas vidas”.
Seu amor e companheirismo foram e são indispensáveis.*

*Aos meus pais, Adelino e Matilde.
Aos meus irmãos, Darlene, Alcione e Glaci.
Aos cunhados, João e Ediana.
À sobrinha, Amanda.
O constante apoio e amor de vocês, compreendendo
as muitas vezes em que se fez necessária a
minha ausência, foi de extrema importância.*

Agradecimentos

Ao professor Roque que me acolheu e me ajudou a crescer como pessoa e como profissional. Seu apoio, motivação, respeito, confiança e paciência (principalmente nas horas de choro) foram de grande valia. Muito obrigada pela oportunidade, pela excelente orientação e pelo seu exemplo de profissional.

Aos meus amigos e colegas do Laboratório: Karen, Marla, Julio, Tonhão, Ricardo, Laura, Miriam, Marcelo, Gustavo, Pablo, Flávio, Paty Prediger, Luís Eduardo, Niltão, Rafael, Ryan, Paty Rezende, Damien, Francisco, Fernanda Bombonato, Jailton, Fernanda Siqueira, Larissa, Fernanda Zagato, André, Eduardo, Rodrigo, Jason, Luiz Henrique, Fernando, Andréa, Almas, Airton, Cristian, o meu muito obrigado pela amizade, parceria, conversa e apoio em todos os momentos desse período.

Ao Flávio pela amizade, colaboração e parceria nesses anos. Trabalhar com você foi um desafio e um prazer.

Ao Paulo Meira pela grande colaboração no trabalho da isoaltolactona.

Ao Diogo, pelas valiosas contribuições e colaboração nesse trabalho e pelas inúmeras vezes que dedicou seu tempo para me ajudar, ensinar e ouvir.

À Paty pela amizade e parceria de tantos anos.

Aos amigos e colegas do andar, especialmente: Bruno, Giovanni, Rodrigo, Juliana, Kristerson, Thaís, Manoel, Ilton, Cilene, Roberta, Rose, Vanessa, Valquírio, Dimas, Sávio, Carla, Leila, pela amizade e companheirismo. Enfim, a todos dos laboratórios do professor Pilli e Coelho pela parceria, empréstimo de reagentes e equipamentos.

Ao Diogo, Francisco, Manoel e Paty pela leitura desse trabalho e pelas correções e sugestões realizadas.

Aos professores do IQ, pelas valiosas contribuições à minha formação acadêmica.

Ao professor Fábio Gozzo e ao Amadeu pelas análises de massas.

Ao professor Julio Zukerman-Schpector pela análise de raios-X.

Aos professores Paulo César Muniz de Lacerda Miranda, Antônio Cláudio Herrera Braga e Wanda Pereira Almeida pelas contribuições no exame de qualificação.

Aos técnicos e funcionários do IQ: Edson, Dona Gilda, Tiago, Sônia, Anderson, Paula, Rita, Rinaldo, Márcia, Judite, pela colaboração, atenção e disponibilidade. Ao pessoal da CPG, em especial a Bel e a Isabel, pelo trabalho eficiente e exemplar.

À CAPES pela bolsa concedida no primeiro mês do meu doutorado.

À Fapesp pela bolsa concedida (05/05150-4) e auxílio financeiro.

Ao Instituto de Química da Unicamp, por ter proporcionado excelentes condições de estudo e trabalho.

À minha família Seibert Lüdtke, pelo amor e carinho com que sempre me acolhem.

Aos amigos do RS, que estão sempre na torcida.

A Deus, por iluminar o meu caminho.

Angélica Venturini Moro

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica/Titulação

2006 - 2010

Doutorado em Química.

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP.

Título: Arilações de Heck com Sais de Diazônio: Estudos Metodológicos e Aplicações nas Sínteses de Ligantes Quirais, Produtos Naturais e Análogos.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia.

Bolsista: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

2004 - 2006

Mestrado em Química.

Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, RS.

Título: Síntese Estereosseletiva de *Bis*- e *Tris*-calcogenetos Vinílicos.

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

2000 - 2003

Graduação em Química Industrial.

Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, RS.

Título: Hidroteluração de Aminas Acetilênicas.

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni.

Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Artigos completos publicados em periódicos

1. Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. New Chiral Triphenylprolinol Ligands for the Efficient Catalytic Asymmetric Arylation of Aldehydes *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *in press*.
2. Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. Highly Regio- and Stereoselective Heck Reaction of Allylic Esters with Arenediazonium Salts: Application to the Synthesis of Kavalactones. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3642 (artigo destacado em *Synfacts* **2009**, *11*, 1232).
3. Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. Heck arylation of styrenes with arenediazonium salts: short, efficient, and stereoselective synthesis of resveratrol, DMU-212, and analogues. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5668.
4. Meira, P. R. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. Stereoselective Heck-Matsuda Arylations of Chiral Dihydrofurans with Arenediazonium Tetrafluoroborates; An Efficient Enantioselective Total Synthesis of (-)-Isoalthalactone. *Synthesis* **2007**, 2279.
5. Borges, V. C.; Dadalt, G.; Savegnago, L.; Moro, A. V.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. 1,1,2-Tris-organoselenide alkene derivatives, but not 1,2-bis-organoselenide alkene derivatives, inhibited d-aminolevulinate dehydratase activity from human erythrocytic cells in vitro. *Toxicology in Vitro* **2007**, *21*, 387.
6. Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Moro, A. V.; Borges, V. C.; Santos, F. W.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. Bis-selenide alkene derivatives: A class of potential antioxidant and antinociceptive agents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **2006**, *83*, 221.
7. Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. Palladium-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of 2-Haloselenophenes: Synthesis of 2-Arylselenophenes, 5-Diarylselenophenes, and 2-Arylselenophenyl Ketones. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786.
8. Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. Highly Stereoselective *one-pot* Procedure to Prepare *bis*- and *tris*-Chalcogenide Alkenes via Addition of Disulfides and Diselenides to Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5257.
9. Borges, L. P.; Borges, V. C.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. Protective effect of diphenyl diselenide on acute liver damage induced by 2-nitropropane in rats. *Toxicology* **2005**, *210*, 1.
10. Zeni, G.; Barros, O. S. R.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Peppe, C. Hydrotelluration of aminoalkynes. *Chem. Commun.* **2003**, 1258.
11. Zeni, G.; Menezes, P. H.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. Stereoselective synthesis of (Z)-enynes via Pd(II)/Cu(I)-catalyzed cross-coupling reaction of bis-vinyl tellurides with 1-alkynes. *Synlett* **2001**, 1473.

12. Braga, A. L.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C.; Moro, A. V.; Zeni, G. Stereospecific formation of enynephosphonates via palladium-catalyzed cross-coupling reaction of beta-organotelluro vinylphosphonates with alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8563.

Resumos publicados em anais de eventos

1. Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. Highly Selective Heck Arylation of Allylic Esters with Arenediazonium Salts. 13th BMOS, 2009, São Pedro, SP.

2. Moro, A. V.; Correia, C. R. D.; Lüdtke, D. S. Síntese de novos aminoálcoois quirais via reação de Heck: Aplicação na arilação enantiosseletiva de aldeídos. 32^a RASBQ, 2009, Fortaleza, CE.

3. Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. Heck arylations of styrenes with arenediazonium salts: short and efficient stereoselective total synthesis of resveratrol and DMU-212. 2nd EuCheMS, 2008, Torino, Italy.

4. Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. Reação de Heck de estirenos com sais de diazônio: Síntese do Resveratrol e DMU-212. 31^a RASBQ, 2008, Águas de Lindóia, SP.

5. Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. Síntese Total da Iangonina. 31^a RASBQ, 2008, Águas de Lindóia, SP.

6. Moro, A. V.; Meira, P. R. R.; Correia, C. R. D. Heck arylation of chiral dihydrofuran with arenediazonium salts: A new and improved total synthesis of styryllactones and analogues. 12th BMOS, 2007, Itapema, SC.

7. Jesse, C. R.; Savegnago, L.; Moro, A. V.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. Antinociceptive Activity of *bis*-Selenide Alkene Derivatives. 34^a RASBBQ, 2005, Águas de Lindóia, SP.

8. Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Manarin, F. G.; Zeni, G. Highly Stereoselective one pot Procedure to Prepare *bis*- and *tris*-Chalcogenide Alkenes via Addition of Disulfides and Diselenides to Terminal Alkynes. 11th BMOS, 2005, Canela, RS.

9. Moro, A. V.; Prediger, P.; Zeni, G. Palladium-Catalyzed Suzuki Coupling of 2-Iodoselenophene with Boronic Acids. 11th BMOS, 2005, Canela, RS.

Apresentação Oral de Trabalho em Congresso

Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. Reação de Heck de estirenos com sais de diazônio: Síntese do Resveratrol e DMU-212. 31^a RASBQ, 2008, Águas de Lindóia, SP.

Prêmio

Aluna destaque da 48^a Turma de Química Industrial. CRQ 5^a Região - 2003.

Resumo

O presente trabalho foi centrado na arilação de Heck de diferentes olefinas com sais de diazônio e a aplicação dos produtos arilados na síntese de ligantes quirais, produtos naturais e análogos.

Nos estudos envolvendo arilação de Heck de estirenos com sais de diazônio foi desenvolvida uma metodologia eficiente, curta, regio- e estereosseletiva para a síntese do resveratrol, do DMU-212 e de análogos.

Na reação de Heck de ésteres alílicos com sais de diazônio uma alta quimio-, regio- e estereosseletividade foi obtida. Os ésteres alílicos arilados foram sintetizados em altos rendimentos e com retenção do tradicional grupo de saída. Também foi possível a arilação de ésteres alílicos cíclicos, que foram utilizados na síntese total de kavalactonas naturais.

A síntese total da (-)-isoaltolactona foi realizada com sucesso em 12 etapas com 13 % de rendimento global. A etapa-chave envolveu uma reação de Heck altamente estereosseletiva entre o sal de fenildiazônio e diidrofurano quiral. O grupo fenila introduzido diastereosseletivamente teve papel crucial no direcionamento dos demais centros estereogênicos da molécula.

Nos estudos visando a síntese da aza-altolactona, dificuldades inesperadas foram encontrados em algumas etapas, em especial na oxidação de álcoois a aldeídos pelo uso de protocolos tradicionais. Esses problemas foram contornados pela alteração da rota sintética, entretanto novos problemas na etapa de lactonização impediram a obtenção da aza-altolactona, até o momento.

Novos aminoálcoois quirais foram sintetizados pela arilação de enecarbamatos com sais de diazônio. Esses compostos foram empregados como ligantes quirais na arilação catalítica assimétrica de aldeídos e levaram aos diarilmetanóis em altos rendimentos e excessos enantioméricos.

Abstract

The present work was centered in the Heck arylation of several olefins with diazonium salts and application of the arylated products in the syntheses of chiral ligands, natural products and analogues.

In studies involving the Heck arylation of styrenes with diazonium salts an efficient, short, regio- and stereoselective synthesis of resveratrol, DMU-212 and analogues was developed.

In the Heck reaction of allylic esters with diazonium salts high chemo-, regio- and stereoselectivity was obtained. The arylated allylic esters were synthesized in high yields and with retention of the traditional leaving group. Moreover, the arylation of cyclic allylic esters was developed, and the products were used in the total synthesis of natural kavalactones.

The total synthesis of (-)-isoalatholactone was successfully accomplished in 12 steps in 13 % overall yield. The key-step involved highly stereoselective Heck arylation between the phenyldiazonium salt and chiral dihydrofuran. The phenyl group was introduced with high diastereoselectivity and had a crucial role in directing the formation of the remaining stereocenters of the molecule.

In the studies towards the synthesis of aza-altholactone, unexpected difficulties were found in some steps, particularly in the oxidation of alcohols to aldehydes by traditional protocols. These problems were circumvented by changing the synthetic route, but additional problems were found in the lactonization and hampered the obtention of the aza-altholactone, until the present moment.

New chiral amino alcohols were synthesized by arylation of enecarbamates with diazonium salts. These compounds were used as chiral ligands in the catalytic asymmetric arylation of aldehydes and the diarylmethanols were prepared in high yields and enantiomeric excesses.

Índice

<i>Lista de Tabelas</i>	xix
<i>Lista de Figuras</i>	xxi
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i>	xxiii
 Introdução Geral	 01
Objetivos Gerais	11
 Capítulo 1: Arilação de Heck de estirenos com sais de diazônio:	
Sínteses do resveratrol, DMU-212 e análogos.....	15
1.1. <i>Introdução</i>	17
1.2. <i>Objetivos</i>	26
1.3. <i>Resultados e Discussões</i>	28
1.4. <i>Considerações Finais e Conclusões</i>	36
 Capítulo 2: Arilação de Heck de ésteres alílicos com sais de diazônio:	
Sínteses da iangonina, (±)-metisticina e (±)-diidrometisticina	39
2.1. <i>Introdução</i>	41
2.1.1. <i>Arilação de Heck de sistemas alílicos</i>	41
2.1.2. <i>Kavalactonas</i>	45
2.2. <i>Objetivos</i>	49
2.3. <i>Resultados e Discussões</i>	50
2.4. <i>Considerações Finais e Conclusões</i>	67
 Capítulo 3: Arilação de Heck do diidrofurano quiral 124 com sais de diazônio:	
Síntese da (-)-isoaltolactona	69
3.1. <i>Introdução</i>	71
3.2. <i>Objetivos</i>	78
3.3. <i>Resultados e Discussões</i>	79
3.4. <i>Considerações Finais e Conclusões</i>	93

Capítulo 4: Arilação de Heck do enecarbamato endocíclico 147 com sais de diazônio. Parte A: Estudos visando a síntese da <i>aza-altolactona</i>	95
4.1. <i>Introdução</i>	97
4.2. <i>Objetivos</i>	98
4.3. <i>Resultados e Discussões</i>	100
4.4. <i>Considerações Finais e Conclusões</i>	132
 Capítulo 5: Arilação de Heck do enecarbamato endocíclico 147 com sais de diazônio. Parte B: Síntese de aminoálcoois quirais e aplicação	135
5.1. <i>Introdução</i>	137
5.2. <i>Objetivos</i>	144
5.3. <i>Resultados e Discussões</i>	145
5.4. <i>Considerações Finais e Conclusões</i>	159
 Conclusões Gerais	161
Parte Experimental	165
Referências Bibliográficas	303

Lista de Tabelas

Tabela 1	Avaliação do efeito do solvente na síntese do DMU-212	29
Tabela 2	Avaliação da quantidade e do tipo do catalisador na síntese do DMU-212	30
Tabela 3	Comparação de dados de RMN de ^1H do resveratrol	33
Tabela 4	Comparação de dados de RMN de ^{13}C do resveratrol	34
Tabela 5	Arilação de Heck de ésteres alílicos com sais de diazônio	51
Tabela 6	Estudo da arilação da olefina 68 com o sal de diazônio 44	57
Tabela 7	Comparação de dados de RMN de ^1H da iangonina	59
Tabela 8	Comparação de dados de RMN de ^{13}C da iangonina	59
Tabela 9	Comparação de dados de RMN de ^1H da metisticina	62
Tabela 10	Comparação de dados de RMN de ^1H da diidrometisticina	64
Tabela 11	Comparação de dados de RMN de ^{13}C da metisticina e diidrometisticina	64
Tabela 12	Estudo de diferentes catalisadores e aditivos na reação de Heck	81
Tabela 13	Estudo de diferentes quantidades de catalisador e olefina na reação de Heck	83
Tabela 14	Arilação de Heck do diidrofurano 124 com diferentes sais de diazônio	84
Tabela 15	Comparação de dados de RMN de ^1H da (-)-isoaltolactona	92
Tabela 16	Reação de Heck de diferentes enecarbamatos endocíclicos com o sal de diazônio 44	101
Tabela 17	Adição de ácido fenilborônico 208 ao aldeído 211 : Otimização das condições reacionais	149
Tabela 18	Reação de Heck do enecarbamato endocíclico 147 com sais de diazônio	151
Tabela 19	Arilação do <i>p</i> -tolualdeído com ácido fenilborônico com diferentes ligantes quirais	152
Tabela 20	Arilação assimétrica de aldeídos com ácidos borônicos	195

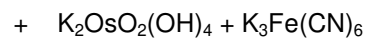
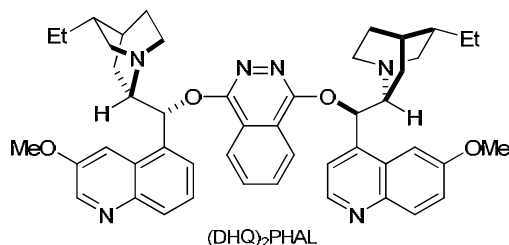
Lista de Figuras

Figura 1	Aplicações sintéticas da arilação de Heck com sais de diazônio	8
Figura 2	Estrutura do resveratrol	17
Figura 3	Concentração de resveratrol em uvas e vinhos	19
Figura 4	Estrutura do DMU-212	20
Figura 5	Espectro de RMN ^1H do composto 17 em CD_3COCD_3 a 250 MHz	33
Figura 6	Estruturas das principais kavalactonas	46
Figura 7	Espectro de RMN de ^1H da iangonina 60 em CDCl_3 a 250 MHz	58
Figura 8	Espectro de RMN de ^1H da metisticina 61 em CDCl_3 a 250 MHz	62
Figura 9	Espectro de RMN de ^1H da diidrometisticina 62 em CDCl_3 a 250 MHz	63
Figura 10	Estirilactonas naturais	72
Figura 11	Estrutura da (+)-isoaltolactona e da (+)-altolactona	72
Figura 12	Cromatograma da mistura diastereoisomérica 123a e 123b	82
Figura 13	Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 134 em CDCl_3 , a 300 MHz	86
Figura 14	Proposta para a origem da seletividade na reação de diidroxilação	87
Figura 15	Efeito anomérico	88
Figura 16	Espectro de RMN de ^1H da (-)-isoaltolactona (-)- 87 em CDCl_3 a 500 MHz ..	92
Figura 17	Percentual de novas entidades químicas registradas entre 1981-2008	98
Figura 18	Determinação da estereoquímica por experimento de NOESY 1D	105
Figura 19	Comparação de espectros de RMN do composto 150 a 25 °C e a 70 °C	108
Figura 20	Proposta para a origem da seletividade na reação de epoxidação	108
Figura 21	Espectros de RMN do composto 168	111
Figura 22	Espectros de IV dos compostos 150 e 172	114
Figura 23	Espectro de RMN ^1H do composto 172 em CDCl_3 a 250 MHz	115

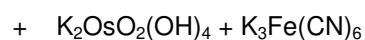
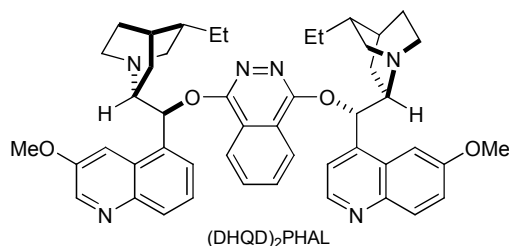
Figura 24	Espectro de RMN ^1H do composto 173 em CDCl_3 a 250 MHz	116
Figura 25	Espectro de RMN ^1H do composto 186 em CD_3OD a 250 MHz	121
Figura 26	Espectro de RMN ^1H do composto 186 em CD_3OD a 250 MHz a 57 °C	121
Figura 27	Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 191	128
Figura 28	Diarilmetanóis biologicamente ativos	137
Figura 29	Estados de transição preferenciais na arilação de aldeídos	141
Figura 30	Interação de orbitais envolvidas durante a transferência de Ph vs Et	142
Figura 31	Ligantes quirais utilizados na arilação assimétrica de aldeídos	143
Figura 32	Projeção ORTEP da estrutura de raios-X do composto 206b	146
Figura 33	Comparação da eficiência dos ligantes 205a e 205b com 204	150
Figura 34	Ligantes quirais sintetizados	152
Figura 35	Cromatograma do diarilmetanol 210 racêmico	154
Figura 36	Cromatograma do diarilmetanol 210 enantiomericamente enriquecido	154

Lista de siglas, abreviaturas e símbolos

AD-mix α

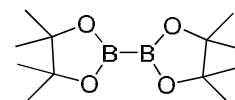


AD-mix β



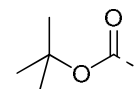
B₂pin₂

bis-pinacolato diboro



Boc

tert-butoxycarbonila

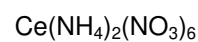


c

concentração

CAN

nitrato de cério (IV) e amônio



CCD

cromatografia em camada delgada

CCDC

Centro de Dados Cristalográficos de Cambridge

CG

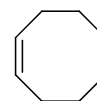
cromatografia gasosa

CoA

coenzima A

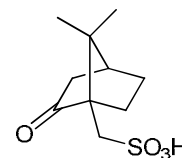
COD

1,5-ciclooctadieno



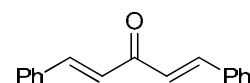
CSA

ácido 10-canforssulfônico



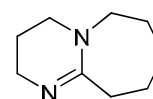
dba

dibenzilideno acetona

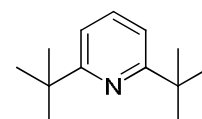
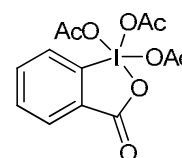
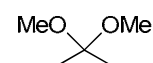
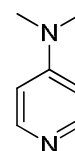
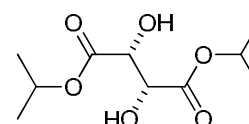
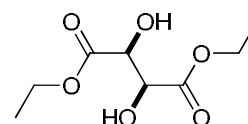
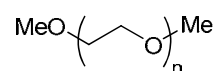
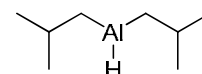
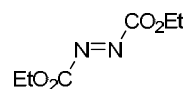
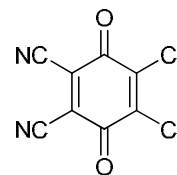


DBU

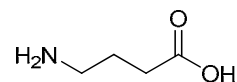
1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno



DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	azodicarboxilato de dietila
DHF	2,3-diidrofurano
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio
DiMPEG	dimetoxipolietilenoglicol
(-)-DET	(-)-tartarato de dietila
(+)-DIPT	(+)-tartarato de diisopropila
DMAP	<i>N,N</i> -dimetil-4-aminopiridina
2,2-DMP	2,2-dimetoxipropano
DMP	periodinana de Dess-Martin
dtbpy	2,6-di- <i>tert</i> -butilpiridina
<i>ee</i>	excesso enantiomérico
EM	espectrometria de massas
EMAR	espectrometria de massas de alta resolução
ESI	ionização por eletrospray

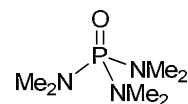


GABA ácido gama aminobutírico



HDL lipoproteína de alta densidade

HMPA hexametilfosforoamida

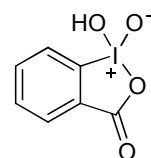


HPLC cromatografia líquida de alta eficiência

HWE Horner-Wadsworth-Emmons

Hz Hertz

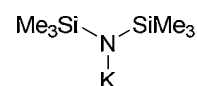
IBX ácido *o*-iodoxibenzóico



IV infravermelho

J constante de acoplamento

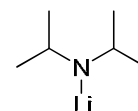
KHMDS *bis*(trimetilsilil)amideto de potássio



L ligante

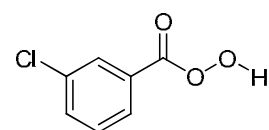
L* ligante quiral

LDA diisopropilamideto de lítio

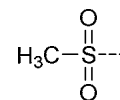


LDL lipoproteína de baixa densidade

*m*CPBA ácido *m*-cloroperbenzóico

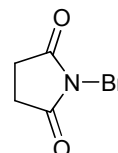


Ms mesila

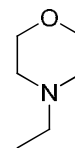


MW micro-ondas

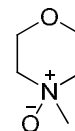
NBS *N*-bromo-succinimida



NEM *N*-etil-morfolina



NMO *N*-óxido de *N*-metilmorfolina



nOe efeito nuclear Overhauser

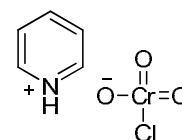
NOESY espectroscopia de efeito nuclear Overhauser

OXONE[®] peroximonossulfato de potássio

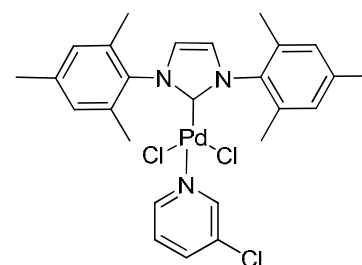


P.F. ponto de fusão

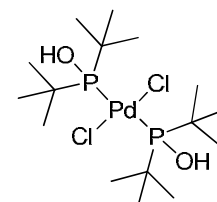
PCC clorocromato de piridínio



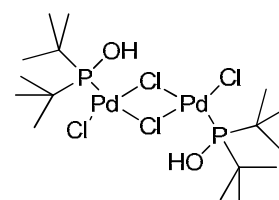
PEPPSI dicloro-[1,3-*bis*(diisopropilfenil)imidazolilideno)]-(3-cloropiridil)paládio(II)



POPd diidrogeno diclorobis(di-*tert*-butilfosfinito-*kP*) (2)-paladato

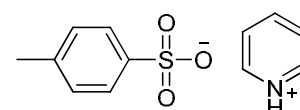


POPd 2 diidrogeno di- μ -clorodiclorobis(di-*tert*-butilfosfinito-*kP*) (2)-paladato

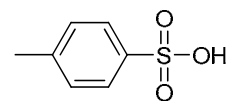


ppm partes por milhão

PPTS *p*-toluenossulfonato de piridínio



p-TSA ácido *p*-toluenossulfônico



py piridina



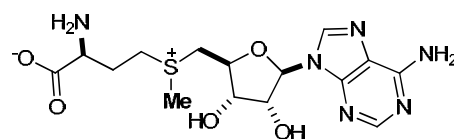
rd razão diastereoisomérica

R_f fator de retenção

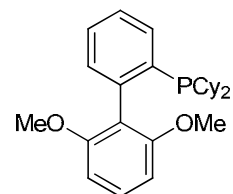
RMN ressonância magnética nuclear

S solvente

SAM S-adenosil-metionina

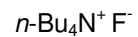


S-Phos 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil

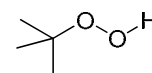


Cy = cicloexila

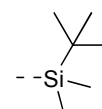
TBAF fluoreto de tetra-*n*-butilamônio



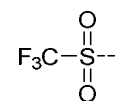
TBHP hidroperóxido de *tert*-butila



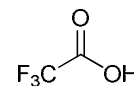
TBS *tert*-butildimetilsilila



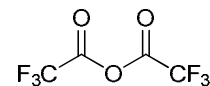
Tf trifluorometanossulfonila



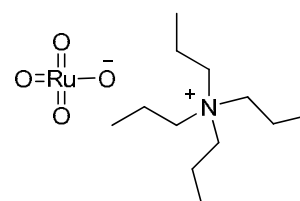
TFA ácido trifluoroacético



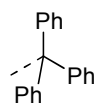
TFAA anidrido trifluoroacético



TPAP perrutenato de tetra-*n*-propilamônio



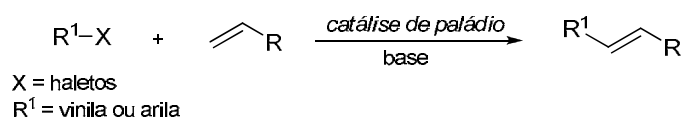
Tr	trítula
UV	ultravioleta
W	Watt
δ	deslocamento químico
$[\alpha]_D$	rotação óptica
λ	comprimento de onda



Introdução Geral

Reação de Heck

A reação de Heck é uma das mais importantes ferramentas sintéticas usadas pelos químicos orgânicos para a formação de ligação carbono-carbono.¹ Tradicionalmente, a reação de Heck é definida como a arilação ou vinilação de uma dupla ligação pelo uso de haletos de arila ou vinila, na presença de base e um catalisador de paládio (Esquema 1). Essa reação, promovida por paládio, foi descoberta no início da década de 1970 por Heck e Mizoroki e estudada mais intensamente por Heck, que fez valiosas contribuições mecanísticas, bem como estudos mais detalhados das condições reacionais. Por essas razões, essa reação é amplamente conhecida como reação de Heck.²



Esquema 1

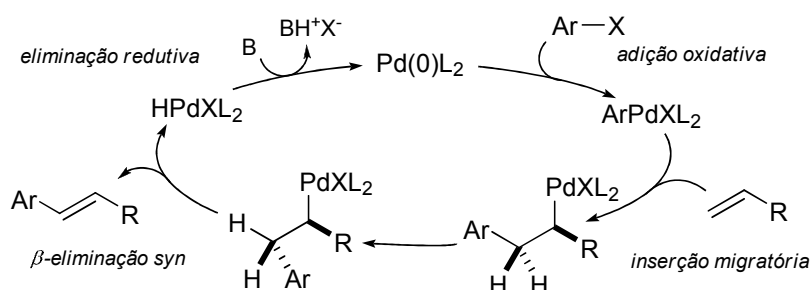
Desde sua descoberta, a reação de Heck tem sido ampliada para a utilização de vários substratos, com diferentes grupamentos X. A natureza desse grupamento, bem como as condições de reação, definem se a espécie de paládio envolvida no mecanismo da reação é neutra ou catiônica.

De maneira simplificada, o ciclo catalítico para a reação de arilação de Heck apresenta quatro etapas principais: adição oxidativa, inserção migratória ou carbopaladação, β -eliminação *syn* e eliminação redutiva (Esquema 2). A adição oxidativa é a etapa em que o paládio se insere na ligação Ar-X e o seu número de oxidação passa de zero a +2. Após a coordenação da dupla ligação à espécie de paládio, ocorre a

¹ (a) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009. (c) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K. M.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449. (d) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359. (e) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945. (f) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11771. (g) Phan, N. T. S.; Van der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 609. (h) Kchler, K.; Pröckl, S. S.; Kleist, W. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1585. (i) Schmidt, A. F.; Al Halaiqa, A.; Smirnov, V. V. *Synlett* **2006**, 2861. (j) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E. –I. Ed.; Wiley-Interscience: New York, 2002. (k) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; Wiley: Chichester, U.K., 2004.

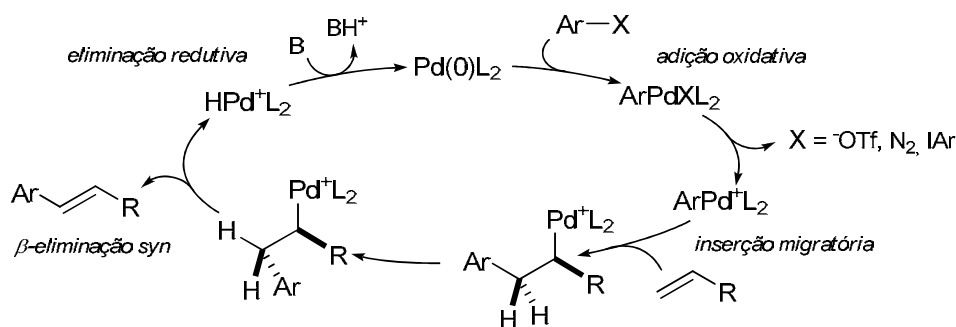
² (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Osaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.

inserção migratória que é a etapa em que a nova ligação C-C é formada, geralmente, de maneira concertada. Após a formação dessa ligação em sistemas acíclicos, ocorre uma rotação interna da ligação, posicionando um hidrogênio *syn* ao paládio. Dessa forma, acontece a β -eliminação *syn* de hidropaládio e formação do aduto de Heck. Por fim, a eliminação redutiva é a etapa em que uma base ou o próprio solvente promove a abstração de um próton da espécie HPdXL_2 , levando a redução da espécie de Pd(II) a Pd(0) e regenerando a espécie ativa de paládio ao ciclo catalítico. No mecanismo neutro há normalmente o envolvimento de cloretos, iodetos e brometos de arila ou vinila.



Esquema 2

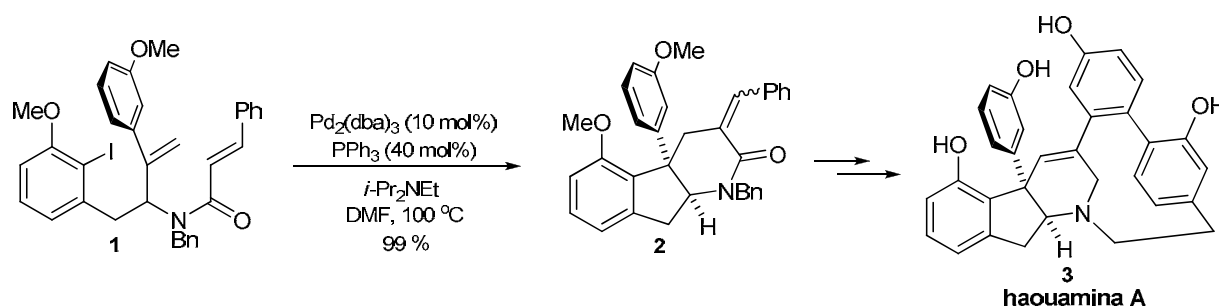
O mecanismo neutro pode ser convertido no mecanismo catiônico pela adição de sais fortemente complexantes com haletos, tais como sais de Ag^+ e TI^+ . Já quando triflatos, sais de diazônio e iodônio são empregados como substratos nessa reação, a mesma procede diretamente via mecanismo catiônico, sem necessidade de adição de aditivos (Esquema 3). Isso ocorre porque a ligação Pd-X é muito lábil e se ioniza facilmente após a adição oxidativa, dando origem à espécie catiônica de paládio.



Esquema 3

O desenvolvimento de reações de Heck catalíticas assimétricas na década de 1980 ampliou ainda mais a aplicação dessa metodologia.³ Atualmente essa reação é um método muito eficiente e robusto para a formação de ligação C-C, particularmente para a geração de estereocentros terciários e quaternários e também para formação de anéis via reação intramolecular.

As sínteses totais se beneficiaram enormemente da reação de Heck, que tem sido aplicada em ambas as suas variantes, intermolecular e intramolecular.⁴ Recentemente, Ishibashi e colaboradores realizaram a síntese formal da haouamina A **3**, utilizando como etapa-chave a reação de Heck em cascata (Esquema 4).⁵ Nesse processo a reação de Heck intramolecular é responsável pela formação de dois dos anéis presentes na molécula alvo.



Esquema 4

Apesar da sua eficiência, a reação de Heck tradicional envolvendo haletos ainda apresenta algumas limitações. Primeiro, o catalisador de paládio frequentemente requer a estabilização por fosfinas, que geralmente são sensíveis à oxidação, sendo necessária a utilização de atmosfera inerte para que a reação aconteça. Além disso, muitas fosfinas empregadas nessa reação são caras e tóxicas. Segundo, para obter conversão total, geralmente são necessários excessos grandes de um dos reagentes, o que pode ser desvantajoso se for uma matéria-prima valiosa ou um intermediário de difícil obtenção. Por fim, essas reações precisam ser conduzidas a altas temperaturas levando, em alguns casos, à formação de subprodutos e a desativação do catalisador.

³ Shibasaki, M.; Christopher, D. J. B.; Kojima, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7371.

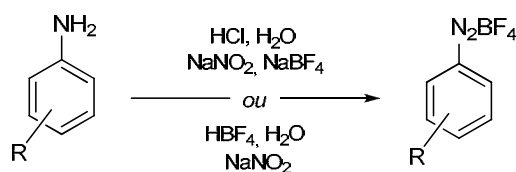
⁴ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442.

⁵ Taniguchi, T.; Zaimoku, H.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2624.

Reação de Heck com sais de diazônio

Dentre os diversos agentes arilantes disponíveis para a reação de Heck, os sais de diazônio estão entre os menos explorados, apesar de oferecerem algumas vantagens econômicas e ambientais quando comparados aos eletrófilos tradicionais (haletos e triflatos). As reações de Heck empregando sais de diazônio não requerem o uso de fosfinas como ligantes para estabilizar o paládio, consequentemente as reações podem ser realizadas em condições aeróbicas, tornando o processo experimental mais simples. Sais de diazônio também são mais eficientes, fornecendo os produtos arilados mais rapidamente, além de serem, em geral, mais baratos, por serem obtidos diretamente pela diazotação de anilinas. A sua eficiência e a velocidade da reação estão relacionadas com a facilidade com que o paládio realiza adição oxidativa na ligação C-N₂ gerando espécies de paládio catiônicas, altamente reativas, durante o ciclo catalítico. Consequentemente, as reações podem ser efetuadas em temperaturas mais brandas.⁶

Os sais de diazônio foram descobertos por Peter Griess em 1858, que acabou descobrindo diversas novas reações com este novo composto. Ao longo dos anos foi verificado que a estabilidade dos sais de diazônio está relacionada ao contra-íon empregado. Os tetrafluoroboratos de arenodiazônio são muito estáveis, podendo ser preparados em grande quantidade, estocados por meses e manuseados normalmente como outros reagentes. O método mais empregado para a síntese de tetrafluoroboratos de arenodiazônio envolve diazotação de anilinas com nitrito de sódio, na presença de HBF₄ ou HCl/NaBF₄ (Esquema 5).

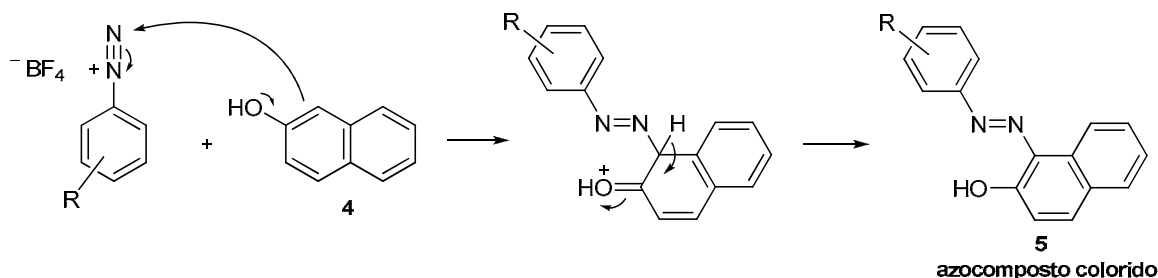


Esquema 5

Por se tratar de um sal, o acompanhamento das reações de Heck não pode ser feito por técnicas convencionais, como cromatografia em camada delgada (CCD) e

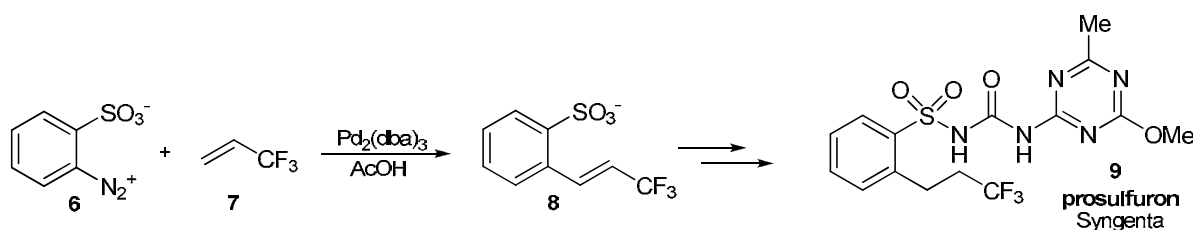
⁶ Roglans, A.; Pla-Quitana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4622.

cromatografia gasosa (CG). Por isso, o monitoramento da presença ou não de sal de diazônio no meio reacional é feito pelo teste do β -naftol (Esquema 6). Quando em contato com o sal de diazônio, o β -naftol **4** reage rapidamente para formar um azocomposto **5** fortemente colorido (geralmente vermelho), que pode ser identificado visualmente, indicando a presença do sal de diazônio.



Esquema 6

Os primeiros relatos da utilização de sais de diazônio em reação de Heck foram realizados por Matsuda em 1977.⁷ Por muitos anos essa reação foi pouco explorada, mas nos últimos anos tem despertado bastante interesse, principalmente pela praticidade experimental. Na indústria, o sal de diazônio **6** foi utilizado pela Syngenta na produção do herbicida prosulfuron[®] **9** (Esquema 7).⁸



Esquema 7

No que diz respeito à aplicação na síntese de substâncias de interesse biológico, Correia e colaboradores vem contribuindo significativamente nessa área, tendo aplicado a reação de Heck com sais de diazônio na síntese total de vários compostos biologicamente ativos, naturais ou não-naturais.⁹ Dentre eles destacam-se a síntese dos alcaloides naturais (-)-codonopsina **11** e (-)-codonopsinina **10**, do análogo do GABA

⁷ Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159.

⁸ de Vries, J. G. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1086.

(ácido gama amino butírico) baclofeno **16**, dos análogos do ácido acromélico **14**, do rolipram **12**, da paroxetina **13** e da policitrina A **15** (Figura 1).

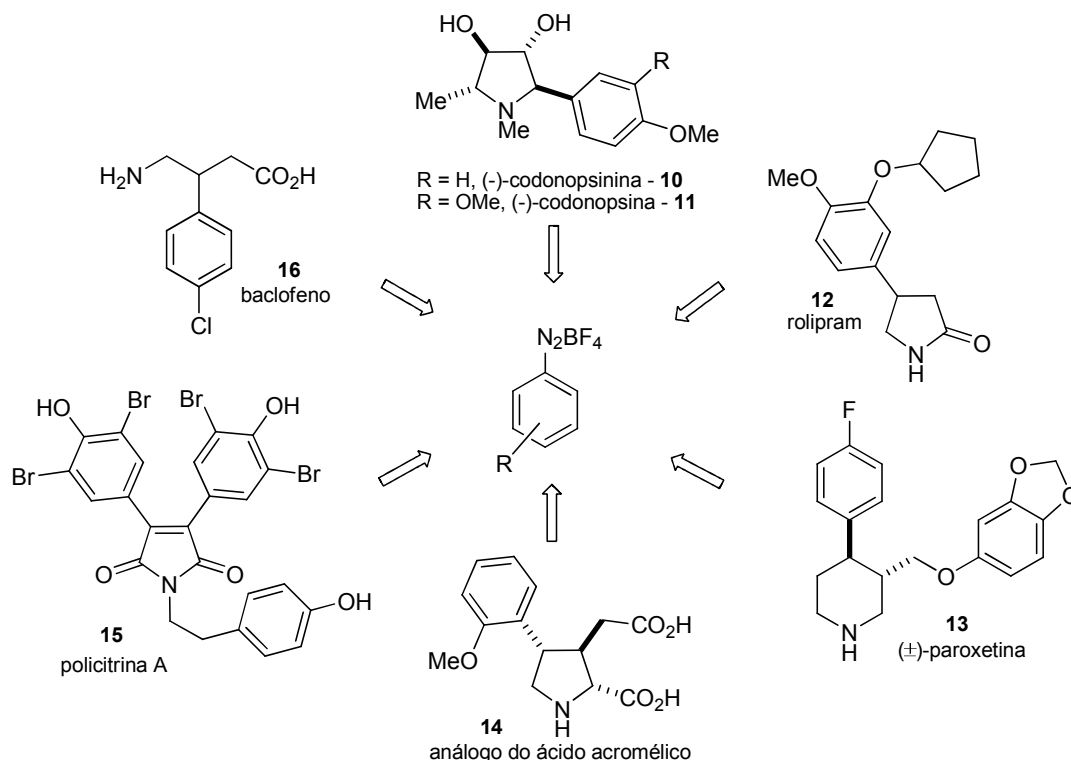
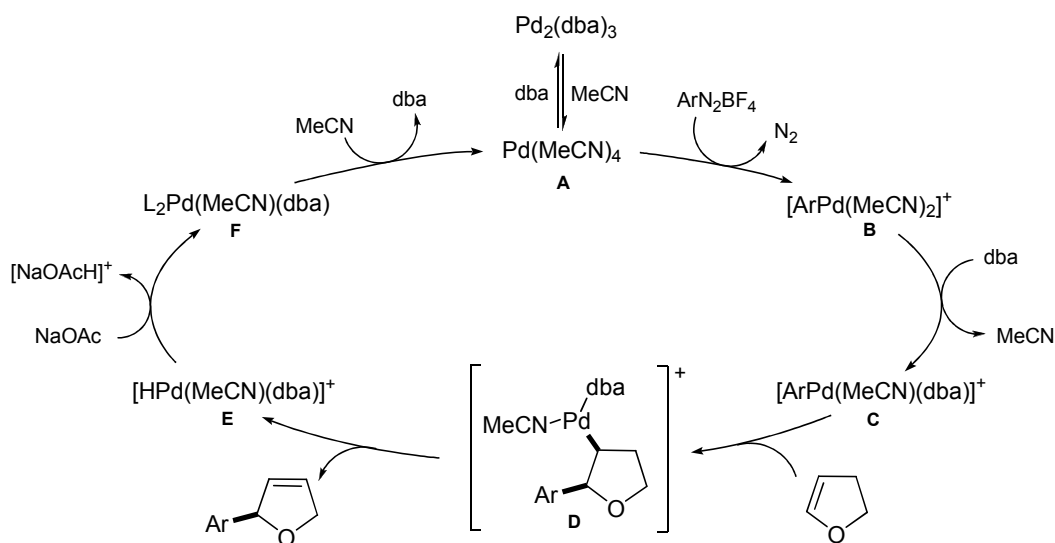


Figura 1. Aplicações sintéticas da arilação de Heck com sais de diazônio.

A proposta de ciclo catalítico envolvendo paládio catiônico recentemente foi reforçada por estudos de EM (ESI). Esses resultados mostram também as complexas interações que ocorrem na esfera de coordenação do paládio durante a reação de Heck com sal de diazônio (Esquema 8). Os estudos foram conduzidos na reação de arilação do 2,3-diidrofurano com o sal de diazônio, usando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalisador e

⁹ (a) Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083. (b) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3039. (c) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, 1037. (d) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741. (e) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305. (f) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553. (g) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D.; Montes de Oca, A. C. B.; Santos, M. A. G.; Santana, C. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050. (h) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1657. (i) Burtoloso, A. C. B.; Garcia, A. L. L.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2006**, 3145. (j) da Silva, K. P.; Godoi, M. N.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2815. (k) Barreto, R. L.; Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D.; Santana, C. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 435. (l) Barreto, R. L.; Nascimbem, L. B. L. R.; Correia, C. R. D. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2011. (m) Machado, A. H. L.; Souza, M. A.; Patto, D. S. C.; Azevedo, L. F. S.; Bombonato, F. I.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1222. (n) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1217.

acetonitrila como solvente, à temperatura ambiente.¹⁰ Os autores observaram que ocorrem mudanças de ligantes através de uma série de reações em equilíbrio. Inicialmente, as moléculas do solvente substituem o dba da esfera de coordenação do paládio para formar $\text{Pd}(\text{MeCN})_4$ **A**. Em seguida ocorre a etapa de adição oxidativa do $\text{Pd}(0)$ no sal de diazônio, dando origem a um intermediário catiônico de paládio **B**, pela extrusão de N_2 . O dba novamente volta à esfera de coordenação do paládio, gerando a espécie **C**, que parece ser a mais estável e reativa. Provavelmente, o intermediário **C** esteja envolvido na etapa de inserção migratória, levando a formação da nova ligação C-C. O intermediário **D** sofre β -eliminação *syn*, formando o aduto de Heck e o hidreto de paládio **E**. Neste caso ocorre alteração da posição da dupla ligação, porque no carbono α ao oxigênio não há hidrogênio *syn* ao paládio, que possa ser eliminado. A presença da base permite a redução do $\text{Pd}(\text{II})$ a $\text{Pd}(0)$ pela abstração de um próton do complexo de paládio. Por fim, pode ocorrer troca de ligantes no paládio, restituindo a espécie de paládio **A**.



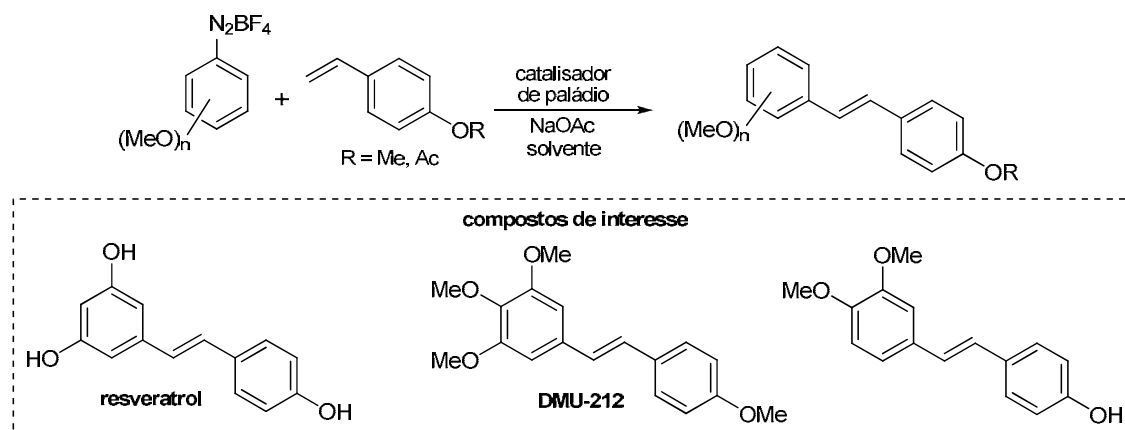
Esquema 8

¹⁰ (a) Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2514. (b) Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4389.

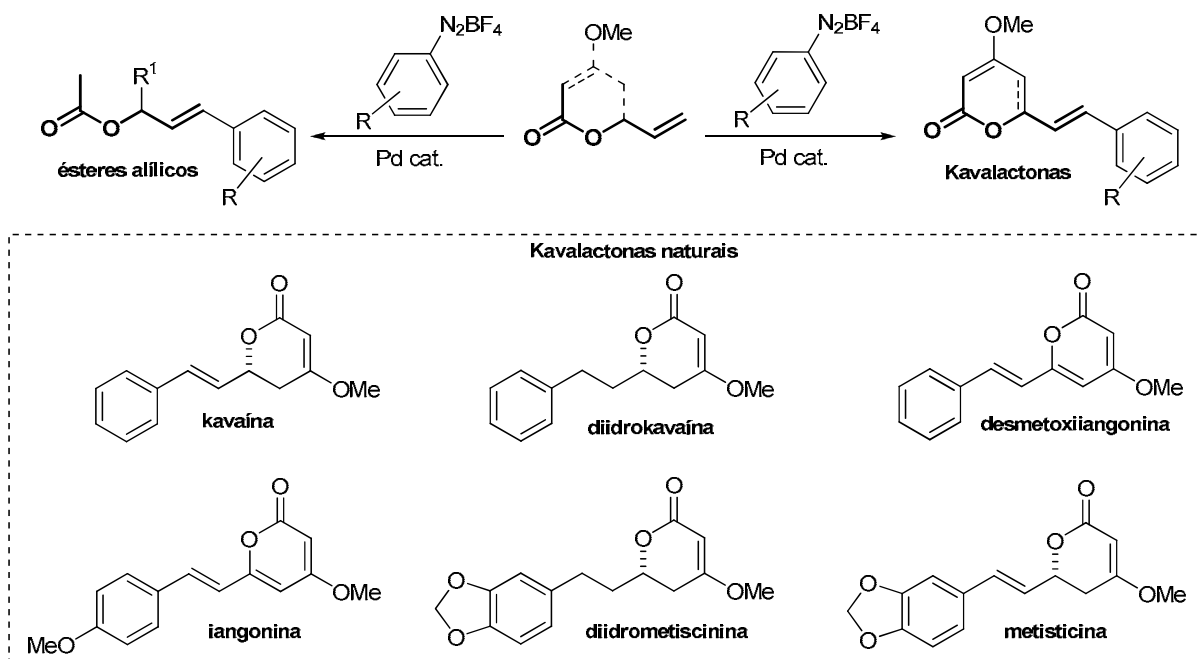
Objetivos Gerais

Em virtude do crescente interesse do nosso grupo de pesquisa no estudo metodológico e aplicação da arilação de Heck com sais de diazônio, os objetivos gerais desse trabalho foram:

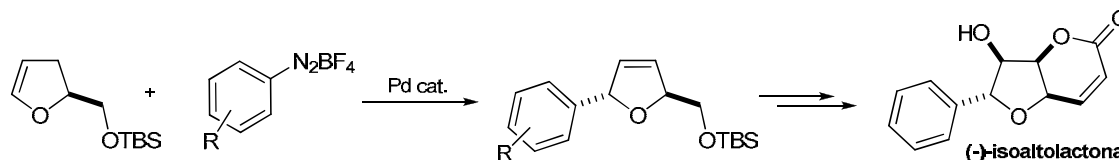
- estudar a reação de arilação de estirenos com sais de diazônio metoxilados e sua aplicação na síntese do resveratrol, do DMU-212 e análogos.



- estudar a reação de arilação de ésteres alílicos com sais de diazônio e aplicação da metodologia na síntese de kavalactonas naturais: kavaína, metisticina, diidro-kavaína, diidrometiscinina, desmetoxi-angonina e iangonina.

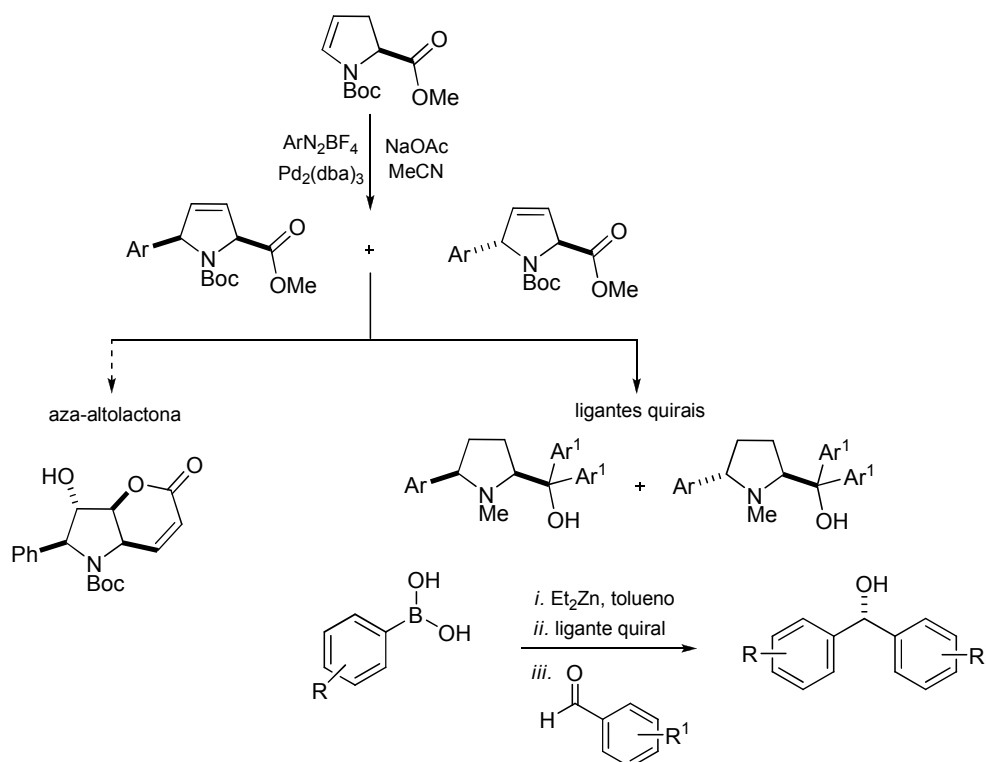


- estudar a reação de arilação de Heck de diidrofurano quiral com sais de diazônio e aplicação na síntese da (-)-isoaltolactona.



- aplicar a reação de arilação de Heck de enecarbamato endocíclico com sais de diazônio em:

- estudos visando a síntese da aza-altolactona.
- estudos para a síntese de aminoálcoois quirais e sua aplicação na arilação catalítica assimétrica de aldeídos.



*Capítulo 1: Arilação de Heck de estirenos com sais de diazônio:
Sínteses do resveratrol, DMU-212 e análogos*

1.1. Introdução

A grande procura da humanidade por meios que favoreçam uma vida saudável tem levado os pesquisadores à busca de novas substâncias capazes de satisfazer tais necessidades. O resveratrol **17**, substância presente em abundância no vinho tinto, parece ser capaz de combater a maioria dos problemas de saúde relacionados a uma alimentação muito calórica e assim, aumentar a expectativa de vida dos que sofrem com excesso de peso (Figura 2).¹¹

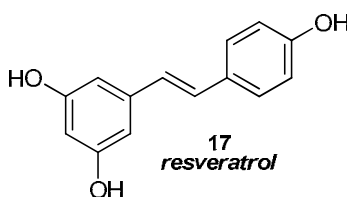


Figura 2. Estrutura do resveratrol.

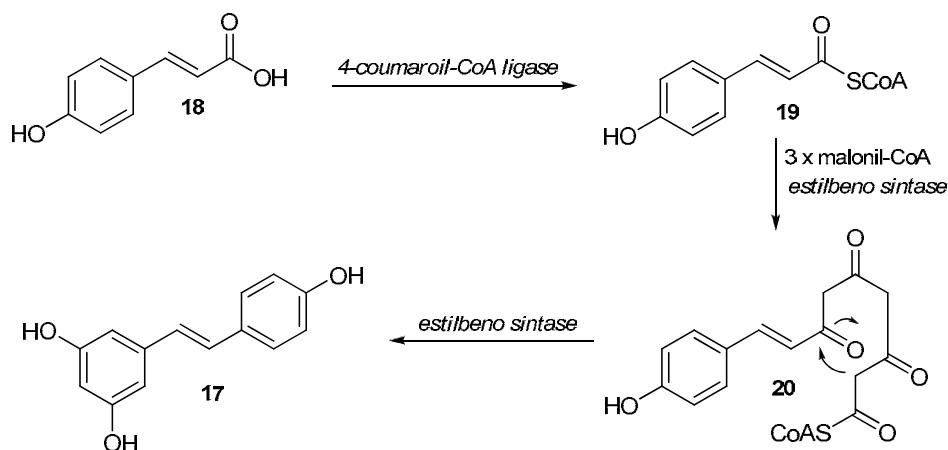
Essa pequena molécula vem sendo alvo de incontáveis estudos desde que os cientistas começaram a desconfiar dos benefícios do vinho para o sistema circulatório. Ainda nos anos 50, chamou a atenção o que ocorria na França, onde o seu povo tinha o hábito de alimentar-se de comidas bastante gordurosas e mesmo assim tinha um índice de mortes por doenças cardíacas menor do que outros países ocidentais (Paradoxo Francês). O mistério foi resolvido quando se percebeu uma diferença fundamental, eles bebiam vinhos diariamente durante as refeições.¹²

O resveratrol é uma fitoalexina, uma classe de compostos denominados antibióticos naturais, produzido por diversas plantas como eucalipto, amendoim, amora, nozes e uva. Nas plantas, a biossíntese do resveratrol é derivada da elongação do tioéster cinamoil-CoA **19** com três unidades malonil-CoA, pela ação da estilbeno sintase,

¹¹ (a) Baur, J. A.; Pearson, K. J.; Price, N. L.; Jamieson, H. A.; Lerin, C.; Kalra, A.; Prabhu, V. V.; Allard, J. S.; Lopez-Lluch, G.; Lewis, K.; Pistell, P. J.; Poosala, S.; Becker, K. G.; Boss, O.; Gwinn, D.; Wang, M.; Ramaswamy, S.; Fishbein, K. W.; Spencer, R. G.; Lakatta, E. G.; Couteur, D. L.; Shaw, R. J.; Navas, P.; Puigserver, P.; Ingram, D. K.; de Cabo, R.; Sinclair, D. A. *Nature* **2006**, *444*, 337. (b) Pivetta, N. *Revista Pesquisa FAPESP* **2005**, nº 112 (junho), 44.

¹² (a) Renaud, S.; De Lorgeril, M. *Lancet* **1992**, *339*, 1523. (b) Fouconneau, B.; Waffo-Teguo, P.; Huguet, F.; Barrier, L.; Decendit, A.; Merril, J. M. *Life Sci.* **1997**, *61*, 2103. (c) Jang, M.; Cai, L.; Udeani, G. O.; Slowing, K. V.; Thomas, C. F.; Beecher, C. W. W.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *Science* **1997**, *275*, 218.

uma enzima pertencente à família das poliketido sintase tipo III. O tetracetídeo resultante **20** é ciclizado e descarboxilado, fornecendo o resveratrol **17** (Esquema 9).¹³



Esquema 9

Na uva, esta fitoalexina é sintetizada como resposta ao stress causado por ataque de fungos ou pragas. O resveratrol é produzido como uma espécie de auto-proteção dos cachos a esta situação de stress sofrido pela planta, que geralmente acontece nas épocas de chuva.¹⁴ O resveratrol é um polifenol que pode ser encontrado em quantidades apreciáveis na casca e nas sementes de uvas pretas (Figura 3a) e em cada 100 g de uva existe cerca de 0,03 a 0,15 mg de resveratrol.¹⁵ Essa substância pertence à categoria dos flavonoides, que são os compostos que conferem cor, sabores e sensações como amargor e adstringência aos vinhos. Portanto, quanto mais intensa for a cor da uva e do vinho, maior o conteúdo em polifenóis. Souto e colaboradores realizaram estudos para quantificar as concentrações de resveratrol nos vinhos produzidos no Rio Grande do Sul, que é responsável por 90 % da produção nacional.¹⁶ De posse das concentrações de resveratrol encontradas em diferentes vinhos (Figura 3c), provenientes

¹³ (a) Joyce, S. A.; Brachmann, A. O.; Glazer, I.; Lango, L.; Schwär, G.; Clarke, D. J.; Bode, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1942. (b) Para uma revisão de poliketídeos veja: Hertweck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4688.

¹⁴ Gusman, J.; Malonne, H.; Atassi, G. *Carcinogenesis* **2001**, 22, 1111.

¹⁵ http://www.caveantiga.com.br/joomla/index.php?option=com_content&view=article&id=84:resveratrol&catid=34:noticias&Itemid=55, acessado em janeiro de 2010.

¹⁶ Souto, A. A.; Carneiro, M. C.; Seferin, M.; Senna, M. J. H.; Conz, A.; Gobbi, K. J. *Food Comp. Anal.* **2001**, 14, 441.

de uvas e safras diferentes, os autores verificaram que a concentração média dos vinhos gaúchos é maior do que valores divulgados para vinhos italianos, portugueses, americanos, dentre outros (Figura 3b).

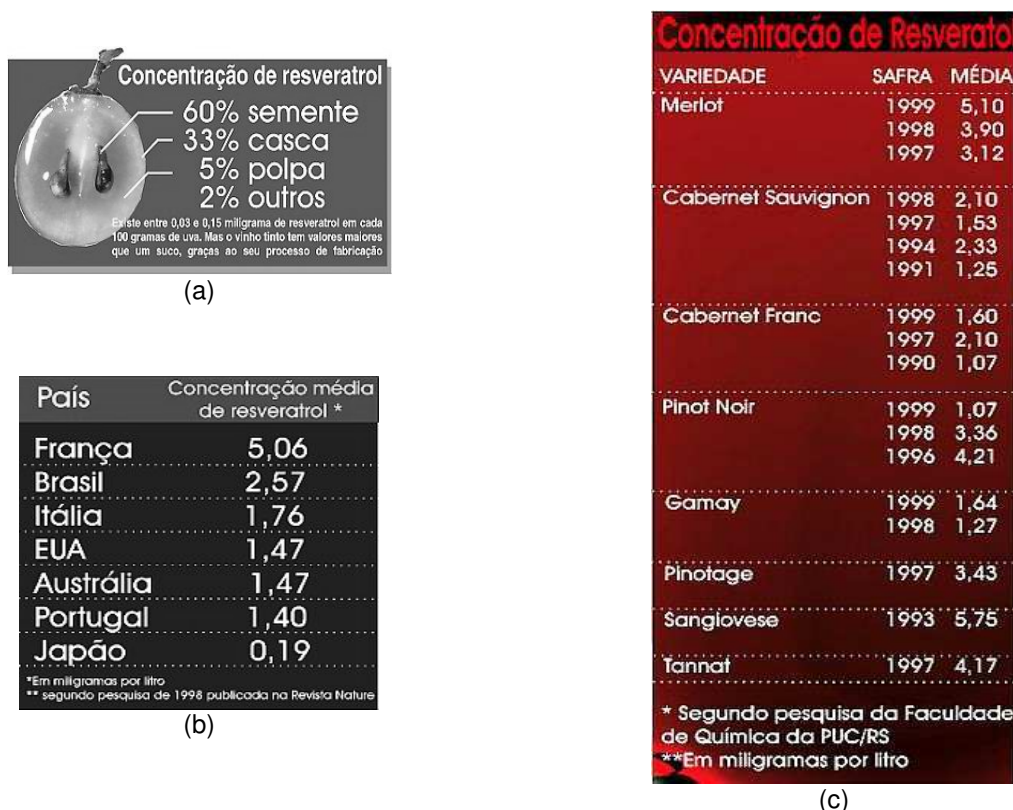


Figura 3. Concentração de resveratrol em uvas e vinhos.

O resveratrol **17** tem se apresentado como a molécula da longevidade, através de experimentos feitos em diversos laboratórios do mundo. Ele possui forte ação antioxidante, sendo capaz de neutralizar radicais livres formados pelo organismo, especialmente inibindo a peroxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), também conhecidas como colesterol “ruim”, e aumentar os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL), conhecidas como colesterol “bom”.¹⁷ Além disso, sua ação anti-radicaais livres impede a oxidação do colágeno, substância que dá sustentação à pele, retardando a formação de rugas, o que implica ainda mais no processo de envelhecimento.¹⁸

¹⁷ (a) Frankel, E. N.; Waterhouse, A. L.; Kinsella, J. E. *Lancet* **1993**, 341, 1103. (b) Frankel, E. N.; Waterhouse, A. L.; Teissedre, P. L. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, 43, 890. (c) Belguendouz, L.; Fremont, L.; Gozzelino, M. T. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, 55, 811.

¹⁸ Jang, D. S.; Kang, B. S.; Ryu, S. Y.; Chang, I. M.; Min, K. E.; Kim, Y. *Biochem. Pharmacol.* **1999**, 57, 705.

Esta pequena molécula também apresenta atividade contra diversos tipos de câncer,¹⁹ atividade anti-viral,²⁰ protege contra desordens inflamatórias,²¹ derrame e doenças cardíacas,²² sendo um dos mais eficazes agentes químicos preventivos contra o câncer que se conhece.²³

Por todas essas razões, a investigação sobre as atividades de análogos do resveratrol também tem recebido atenção.²⁴ Alguns análogos têm mostrado melhores atividades que o resveratrol, com destaque para o DMU-212 **21**, que possui forte atividade quimioprotetora e parece ser um agente anti-câncer superior ao resveratrol (Figura 4).²⁵

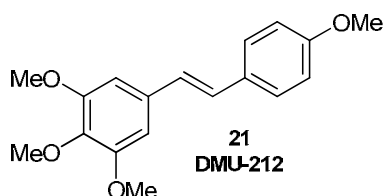


Figura 4. Estrutura do DMU-212.

Devido a pequena quantidade de resveratrol em uvas, esse composto não pode ser obtido facilmente em grande quantidade na sua forma pura por processos de extração. Consequentemente, métodos sintéticos viáveis e confiáveis que levem a obtenção do resveratrol e seus análogos são desejados e buscados pelos químicos orgânicos.

¹⁹ (a) Chanvitayapongs, S.; Draczynaka-Lusiak, B; Sun, A. *Neuroreport* **1997**, *8*, 1499. (b) Mgbonnyebi, O.; Russo, J.; Russo, I. *Int. J. Oncol.* **1998**, *12*, 865. (c) Bhat, K. P.; Lantvit, D.; Christov, K.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 7456. (d) Wang, Y.; Lee, K. W.; Chan, F. L.; Chen, S.; Leung, L. K. *Toxicol. Sci.* **2006**, *92*, 71.

²⁰ (a) Docherty, J. J.; Sweet, T. J.; Bailey, E.; Faith, S. A.; Booth, T. *Antiviral Res.* **2006**, *72*, 171. (b) Faith, S. A.; Sweet, T. J.; Bailey, E.; Booth, T.; Docherty, J. J. *Antiviral Res.* **2006**, *72*, 242.

²¹ Kimura, Y.; Okuda, H.; Arich, S. *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, *834*, 275.

²² Inamori, Y.; Kubo, M.; Tsujibo, H.; Ogawa, M.; Saito, Y.; Miki, Y.; Takemura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 887.

²³ (a) Pettit, G. R.; Grelish, M. P.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Chapuis, J. C.; Schmidt, J. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2534. (b) Roberti, M.; Pizzirani, D.; Simoni, D.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Bonora, C.; Buscemi, F.; Grimaudo, S.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3546. (c) Kim, S.; Ko, H.; Park, J. E.; Jung, S.; Lee, S. K.; Chun, Y. J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 160.

²⁴ (a) Andrus, M. B.; Liu, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5811. (b) Lee, H. J.; Seo, J. W.; Lee, B. H.; Chung, K. H.; Chi, D. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 463. (c) Yu, J.; Gaunt, J.; Spencer, J. B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4627.

²⁵ Sale, S. S; Tunstall, R.G.; Ruparelia, K. C.; Potter, G. A.; Steward, W. P.; Gescher, A. J. *Int. J. Cancer* **2005**, *115*, 194.

Do ponto de vista histórico, reações de Wittig e Horner-Wadsworth-Emmons foram os métodos iniciais escolhidos para a construção da unidade estilbeno presente no resveratrol. Entretanto, essas reações não catalisadas possuíam um limitado controle da configuração da dupla ligação, levando a misturas dos produtos *E* e *Z*.²⁶ Devido ao desenvolvimento de reações mediadas e catalisadas por metais de transição, vários métodos foram desenvolvidos para a preparação de sistemas estilbenos com melhores seletividades e rendimentos. Dentre esses métodos destacam-se aqueles catalisados por paládio, reações de Heck e Suzuki, e aqueles catalisados por rutênio, metátese de olefinas.²⁷

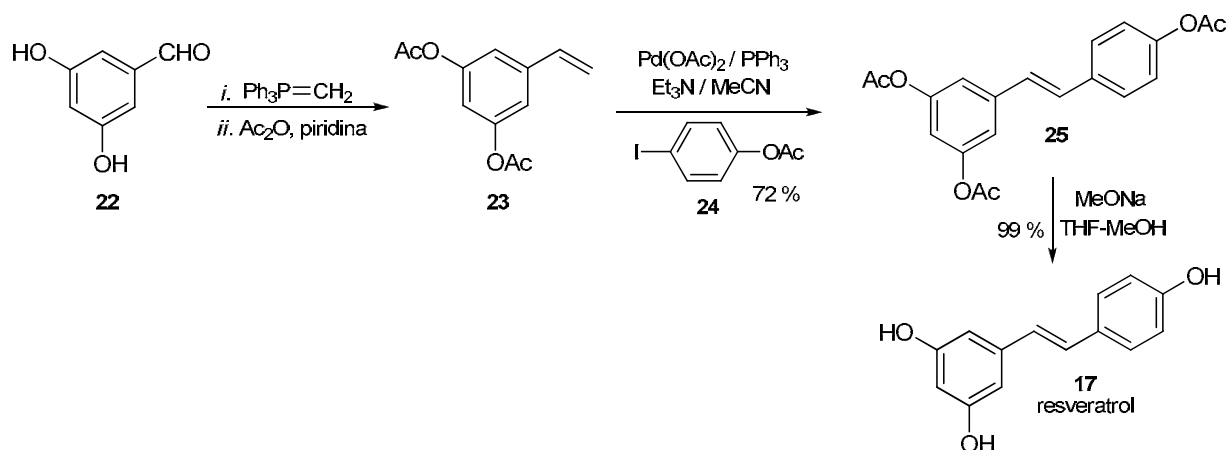
No que diz respeito à reação de Heck para a síntese do resveratrol, vários métodos foram descritos nos últimos anos, utilizando diferentes eletrófilos e sistemas catalíticos. Já para o DMU-212, poucos relatos envolvendo arilação de Heck foram encontrados.

Guiso e colaboradores realizaram a síntese do resveratrol utilizando uma reação de Heck entre o iodeto aromático **24** e a olefina **23** (Esquema 10).²⁸ Para tanto foi necessária a preparação do estireno **23** pela reação de Wittig do aldeído **22** com metilenofosforana. Em seguida, foi necessária a acetilação do aduto da Wittig para que bons resultados fossem obtidos na reação de Heck. Quando o composto não-acetilado foi usado diretamente na reação de arilação, somente 38 % de aduto de Heck foi obtido. Já quando o composto acetilado **23** foi empregado, o composto triacetilado **25** foi obtido em 72 % de rendimento, em uma reação catalisada por Pd(OAc)₂/PPh₃. Posterior deacetilação do aduto de Heck levou ao resveratrol **17**.

²⁶ (a) Cardona, M. L.; Fernandez, M. I.; Garcia, M. B.; Pedro, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 42, 2725. (b) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Verotta, L.; Aburjai, T. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 1082. (c) Shirai, R.; Takayama, H.; Nishkama, A.; Koiso, Y.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1997. (d) Cross, G. G.; Eisnor, C. R.; Gossage, R. A.; Jenkins, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2245.

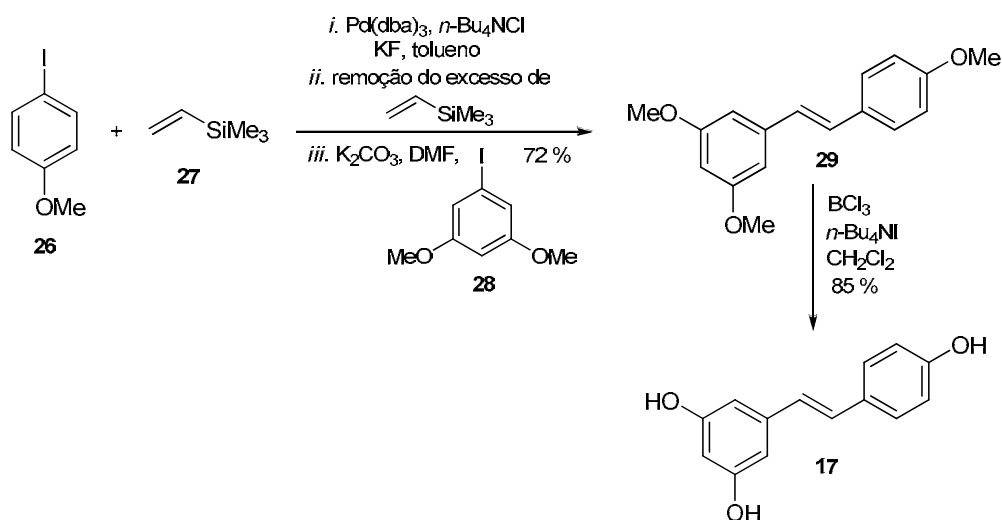
²⁷ Breve revisão sobre métodos catalíticos para a síntese de estilbenos: Ferré-Filmon, K.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2323.

²⁸ (a) Guiso, M.; Marra, C.; Farina, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 597. (b) Farina, A.; Ferranti, C.; Marra, C. *Nat. Prod. Res.* **2006**, 20, 247.



Esquema 10

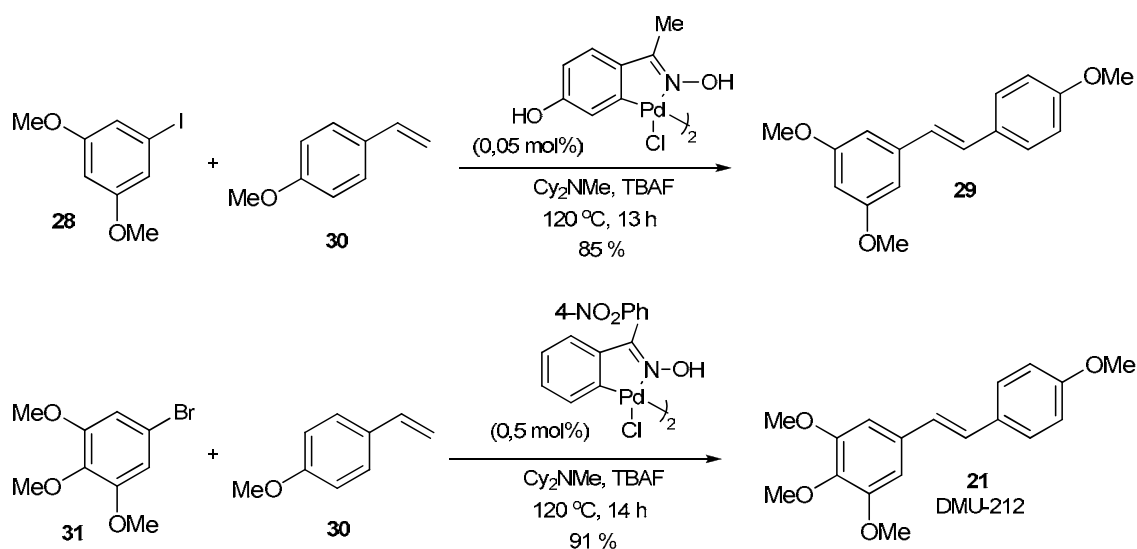
Jeffery e Ferber realizaram a síntese do resveratrol e derivados através de uma rota *one-pot*, altamente quimio-, régio- e estereosseletiva, catalisada por paládio (Esquema 11).²⁹ Para a síntese do resveratrol, o 4-metoxi-iodobenzeno **26** foi tratado com excesso de viniltrimetilsilano **27** sob condições de dessililação-arilação. Após a remoção do excesso de viniltrimetilsilano **27**, sob pressão reduzida, ocorreu uma nova arilação do 4-metoxiestireno formado com o iodeto **28**, levando ao composto **29** em 72 % de rendimento. Desmetilação com tricloreto de boro forneceu o resveratrol **17** em 85 % de rendimento.



Esquema 11

²⁹ Jeffery, T.; Ferber, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 193.

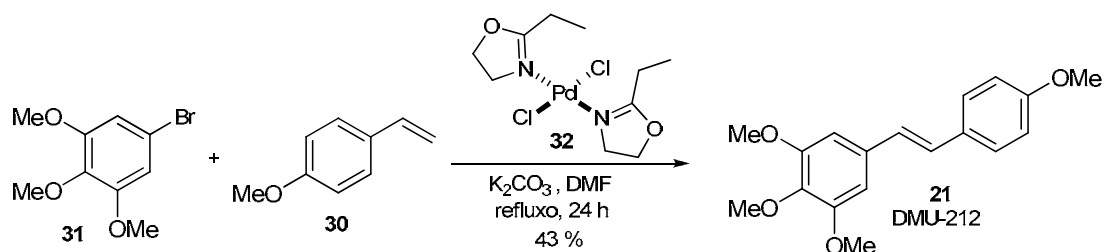
Nájera e colaboradores também empregaram iodetos e brometos aromáticos na reação de Heck para obtenção de estilbenos polimetoxilados. Entretanto, paladacíclos foram empregados como catalisadores nesse processo.³⁰ O estilbeno **29**, precursor do resveratrol, e o DMU-212 **21** foram obtidos em bons rendimentos, em reações conduzidas na presença de Cy₂NMe e fluoreto de tetrabutilamônio, realizadas em tubo selado a 120 °C (Esquema 12).



Gossage e colaboradores realizaram a síntese do DMU-212 através de uma reação de Heck entre o brometo **31** e o 4-metoxiestireno **30**, utilizando o catalisador **32**, que contém dois anéis oxazolinícos (Esquema 13). Mesmo realizando a reação em DMF sob refluxo por 24 horas o produto desejado foi obtido em somente 43% de rendimento.³¹

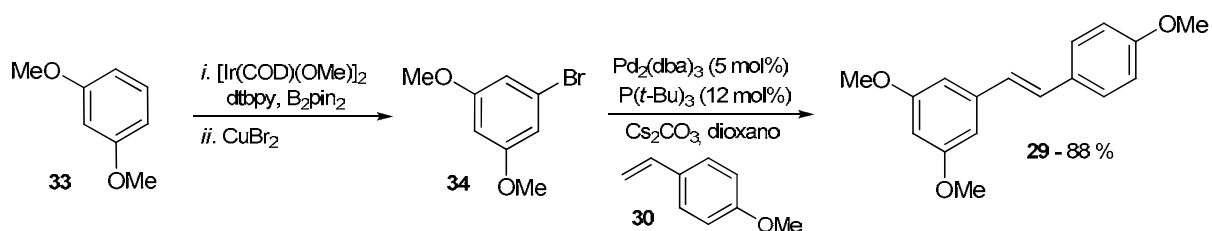
³⁰ (a) Botella, L.; Nájera, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5563. (b) Alacid, E.; Nájera, C. *ARKIVOC* **2008**, 50.

³¹ (a) Gossage, R. A.; Jenkins, H. A.; Yadav P. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *57*, 7689. (b) Cross, G. G.; Eisnor, C. R.; Gossage, R. A.; Jenkins, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2245.



Esquema 13

A rota proposta por Makabe e Iijima para a síntese do resveratrol utilizou como material de partida 1,2-dimetoxibenzeno **33**, que foi convertido no correspondente brometo **34** por tratamento com catalisador de irídio e subsequente adição de brometo de cobre (Esquema 14).³² De posse do brometo **34**, o mesmo foi submetido à reação de Heck com 4-metoxiestireno **30**, utilizando $Pd_2(dba)_3/P(t-Bu)_3$ como catalisador e Cs_2CO_3 como base. Nessas condições, o precursor do resveratrol **29** foi obtido em 88 % de rendimento com total controle estereosseletivo.

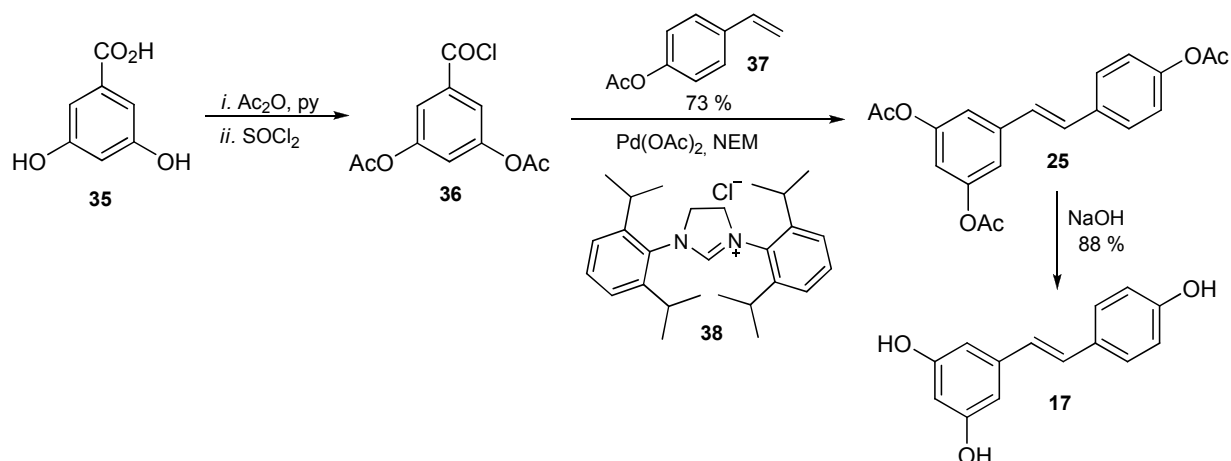


Esquema 14

Andrus e colaboradores realizaram a síntese do resveratrol via reação de Heck descarboxilativa (Esquema 15).³³ A rota sintética envolveu 4 etapas partindo do ácido resorcílico **35**, que foi inicialmente convertido ao correspondente cloreto de ácido **36**. Subsequente reação do cloreto formado **36** com a olefina **37**, catalisada por $Pd(OAc)_2$ e o ligante de carbeno **38**, levou a formação do estilbeno **25** em 73 % de rendimento. Posterior hidrólise dos grupos acetila através do tratamento com NaOH forneceu o resveratrol **17** em 88 % de rendimento.

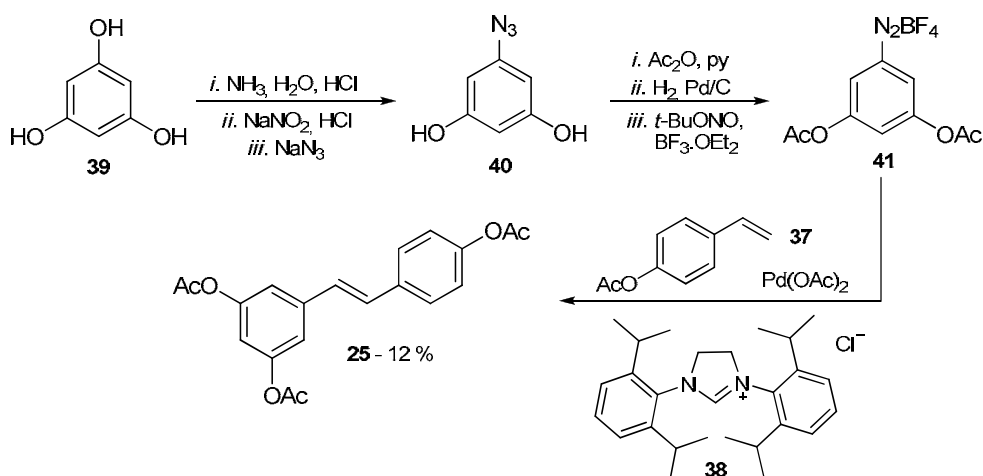
³² Iijima, T.; Makabe, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2009**, 73, 2547.

³³ (a) Andrus, M. B.; Liu, J.; Meredith, E. L.; Nartey, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4819. (b) Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2079.



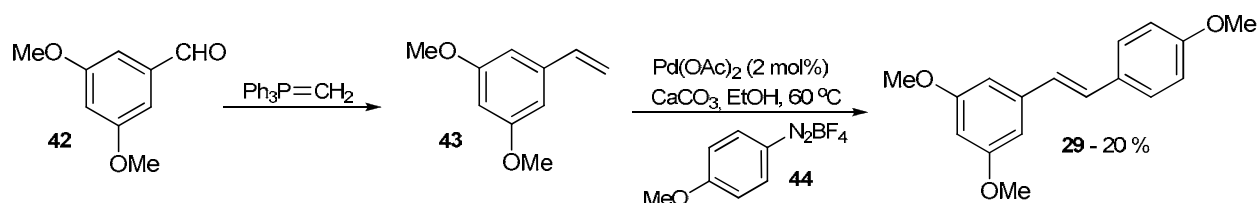
Esquema 15

Além de realizarem a síntese do resveratrol usando cloreto de ácido, os autores também investigaram a utilização do sal de diazônio **41**, como agente arilante (Esquema 16). Para a obtenção do sal de diazônio **41**, o floroglucinol **39** foi convertido na azida correspondente **40**, em 3 etapas. Posteriormente, uma sequência reacional envolvendo acetilação das hidroxilas, redução da azida à anilina e diazotação usando nitrito de *t*-butila, gerou o sal de diazônio desejado **41**. Quando este foi submetido à condição de arilação de Heck, o estilbeno **25** foi obtido em apenas 12% de rendimento. Em vista da baixa eficiência desse acoplamento, da longa e trabalhosa rota para a síntese do sal de diazônio, os autores consideraram a rota descarbonilativa superior.



Esquema 16

Recentemente, o grupo de pesquisa de Guiso tentou empregar sais de diazônio para a síntese do resveratrol e análogos.³⁴ Para a síntese do precursor trimetoxilado do resveratrol **29**, o sal de diazônio **44** foi empregado juntamente com 3,5-dimetoxiestireno **43** (Esquema 17). A reação foi catalisada por Pd(OAc)₂ em etanol, a 60 °C. Para ambas as reações realizadas com ou sem a presença de base CaCO₃, somente 20 % de rendimento do produto foi obtido. Novamente para essa metodologia, baixos rendimentos na reação de Heck envolvendo sais de diazônio foram encontrados.



Esquema 17

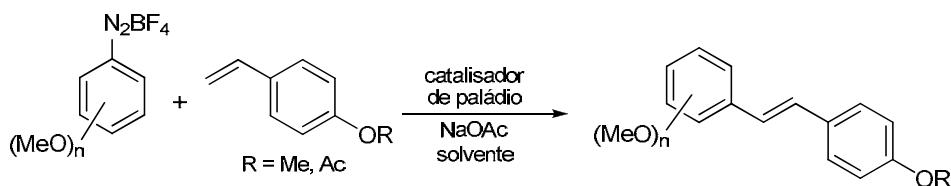
A reação de Heck já foi bastante investigada visando a síntese de importantes estilbenos e excelentes resultados foram alcançados quando haletos e cloretos ácidos foram empregados como substratos nessas reações. Entretanto, o emprego de sais de diazônio somente levou aos produtos desejados em baixos rendimentos.

1.2. Objetivos

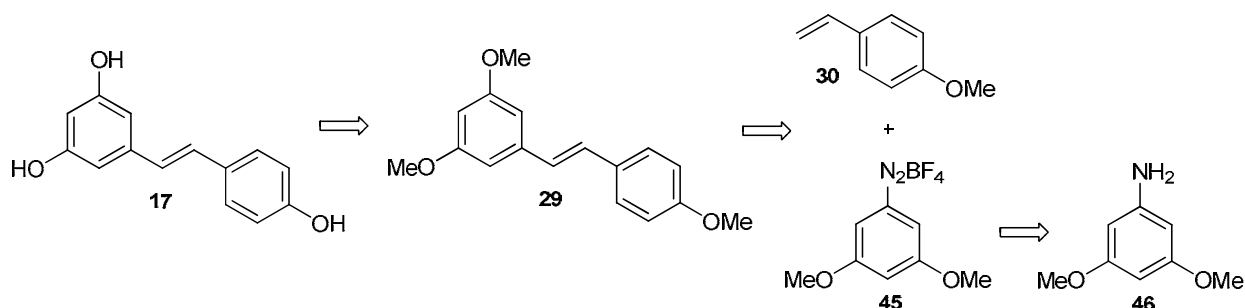
Em vista desses resultados desapontadores relatados por outros grupos de pesquisa quando sais de diazonio foram empregados como agentes arilantes, juntamente com o grande interesse de nosso grupo em reações de Heck envolvendo sais de diazônio, os objetivos desse trabalho foram:

- estudar sistematicamente a reação de arilação de Heck envolvendo sais de diazônio di- e tri-metoxilados com estirenos. Nesse estudo, planejou-se a avaliação de alguns parâmetros reacionais para a obtenção da melhor condição reacional, tais como: tipo e quantidade de catalisador de paládio, solvente, aditivos, temperatura e tempo reacional.

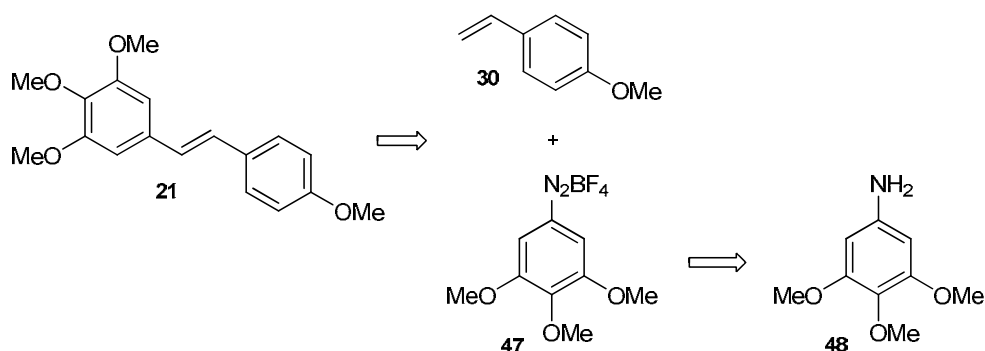
³⁴ Farina, A.; Ferranti, C.; Marra, C.; Guiso, M.; Norcia, G. *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 564.



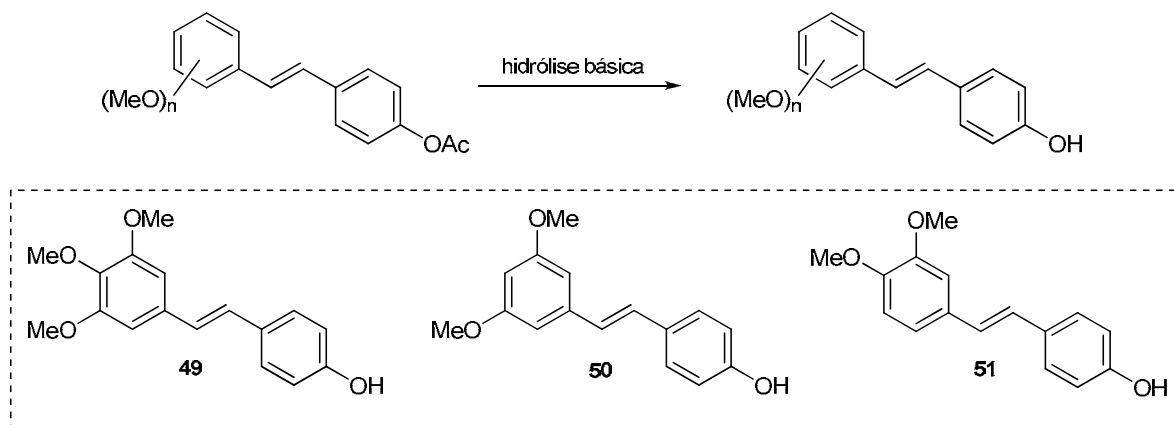
- aplicar a metodologia desenvolvida na síntese do produto natural resveratrol **17**, através de uma rota curta e eficiente. A análise retrossintética proposta para o resveratrol mostra que as hidroxilas livres presentes no produto poderiam ser obtidas por desmetilação de **29**, como já descrito na literatura. Já o aduto de Heck **29** seria obtido pela reação do estireno **30** com o sal de diazônio **45**, que por sua vez poderia ser obtido diretamente pela diazotação da anilina comercialmente disponível **46**.



- preparar o análogo sintético do resveratrol, o DMU-212, em bons rendimentos. Este, por sua vez, poderia ser obtido diretamente pela arilação do estireno **30**, com o sal de diazônio **47**, obtido a partir da anilina comercial **48**.



- utilizar a metodologia na preparação de análogos mono-hidroxilados pela hidrólise do aduto de Heck acetilado.

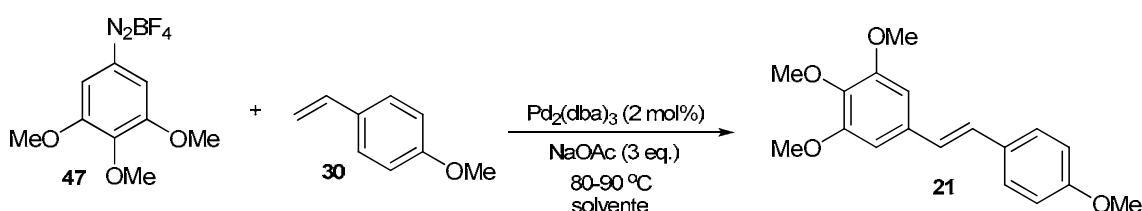


1.3. Resultados e Discussão

Inicialmente, optou-se por realizar os estudos visando a síntese do DMU-212, que seria obtido diretamente pela reação do 4-metoxiestireno **30** com o sal de diazônio **47**. Para tanto, fixou-se $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalisador, acetato de sódio como base, empregando quantidades equimolares dos dois reagentes **30** e **47**. Com base em estudos prévios realizados em nosso grupo de pesquisa, com olefinas isoladas ou contendo grupo retirador de elétrons, as reações foram conduzidas sob aquecimento de 80-90 °C.^{9h,j} Diferentes solventes foram avaliados, sendo que o tempo reacional foi determinado pelo consumo do sal de diazônio, verificado pelo teste do β -naftol (Tabela 1). Quando acetonitrila e solventes de caráter aromático como tolueno, benzeno e clorobenzeno foram empregados, baixos rendimentos foram obtidos (entradas 1-5). Quando ciclohexano, DME e MeOH foram utilizados, o aduto de Heck **21** não foi formado (entradas 6-8). Já para a reação realizada em benzonitrila, o DMU-212 **21** foi obtido ainda em um rendimento baixo de 47 %, mas a reação se mostrou bastante vigorosa, com forte evolução de nitrogênio em um curto tempo reacional (entrada 9). Com base nessa observação, uma nova reação em benzonitrila foi conduzida à temperatura ambiente e após 5 h, o DMU-212 foi obtido em 87 % de rendimento (entrada 10). Em todos os casos

apresentados na Tabela 1, o produto obtido foi avaliado por RMN ^1H e apenas o diastereoisômero de geometria *E* foi observado. A geometria da dupla ligação foi determinada a partir das constantes de acoplamento dos hidrogênios vinílicos ($J = 16,3$ Hz), no espectro de RMN ^1H .

Tabela 1. Avaliação do efeito do solvente na síntese do DMU-212.



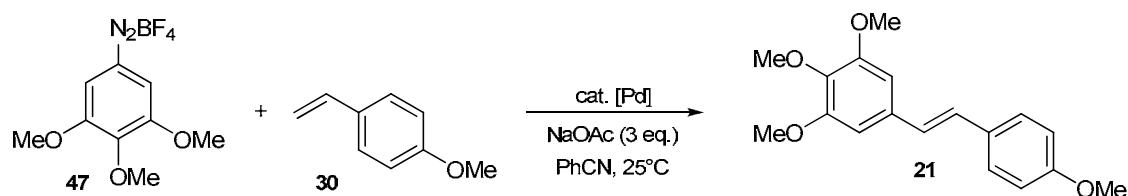
entrada ^a	solvente	tempo ^b	rendimento (%) ^c
1	MeCN	30 min.	33
2	tolueno	2 h	30
3	benzeno	3 h	25
4	clorobenzeno	30 min	25
5	tolueno-PhCN (9:1)	3 h	32
6	cicloexano	24 h	-
7	DME	24 h	-
8	MeOH	24 h	-
9	PhCN	10 min.	47
10 ^d	PhCN	5 h	87

(a) Reações realizadas empregando 1 equivalente de 4-metoxiestireno **30** e 1 equivalente do sal de diazônio **47**. (b) As reações foram isoladas após o consumo do sal de diazônio. (c) Rendimento obtido após purificação em coluna por cromatografia flash. (d) Reação realizada à temperatura ambiente.

De posse de uma condição que já fornecia o DMU-212 em alto rendimento e seletividade, mais algumas avaliações foram realizadas visando um maior refinamento das condições (Tabela 2). Quando uma maior quantidade de sal de diazônio (1,2 equivalente) foi testada, houve aumento no rendimento e redução do tempo reacional (entrada 1). Aumento ou diminuição da quantidade de catalisador não alterou o rendimento da reação, somente os tempos reacionais (entradas 1-4). Substituição do solvente benzonitrila por acetonitrila levou a formação do DMU-212 em apenas 68 % de rendimento. Visando a eliminação do ligante dba, que torna a reação um pouco mais

trabalhosa na purificação, devido à formação de produtos laterais, outras espécies catalíticas foram exploradas. As reações foram carregadas na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador e de alguns aditivos como CO, DHF, MeOH e $\text{P}(\text{O})\text{H}(\text{t-Bu})_2/\text{CO}$ (entradas 7-9), sendo que um bom rendimento somente foi obtido quando atmosfera de CO foi empregada para realizar a redução da espécie de Pd(II) a Pd(0) (entrada 6). Outras espécies de paládio disponíveis comercialmente, como PEPPSI, POPd, POPd 2 não levaram ao aduto de Heck (entradas 10-12).

Tabela 2: Avaliação da quantidade e do tipo do catalisador na síntese do DMU-212.

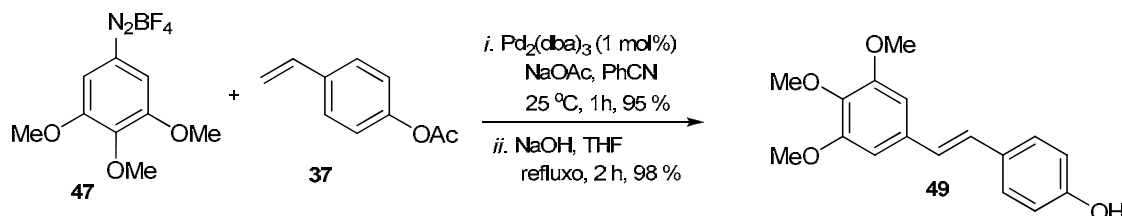


entrada ^a	catalisador (mol%)	aditivo	tempo	rend. (%) ^b
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2)	-	30 min.	93
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4)	-	30 min.	93
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1)	-	1 h	93
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,5)	-	24 h	91
5 ^c	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4)	-	1 h	68
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4)	CO	3 h	87
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4)	DHF	20 h	30
8	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4)	MeOH	1 h	-
9	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4)	$\text{P}(\text{O})\text{H}(\text{t-Bu})_2$ / CO	24 h	-
10	PEPPSI (4)	-	24 h	-
11	POPd (4)	-	24 h	-
12	POPd 2 (4)	-	24 h	-

(a) Reações realizadas empregando 1 equivalente de 4-metoxiestireno **30** e 1,2 equivalente do sal de diazônio **47**. (b) Rendimento obtido após purificação em coluna por cromatografia flash. (c) Reação usando acetonitrila como solvente.

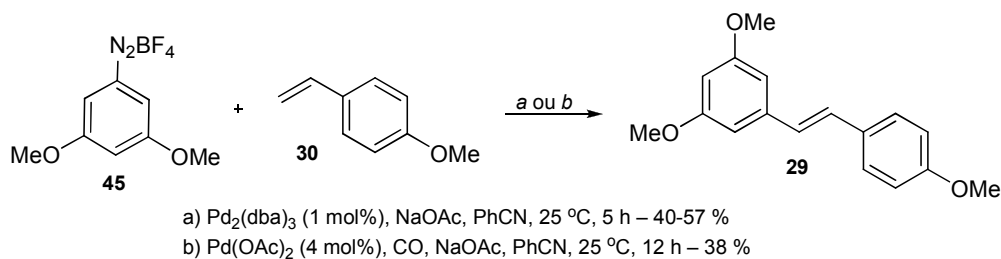
Desta forma, definiu-se como condição ideal para a síntese do DMU-212 o emprego de benzonitrila como solvente, 1,2 equivalente do sal de diazônio e 1 mol % de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (entrada 3). A quantidade de 1 mol% do catalisador foi definida como ideal, e não 0,5 mol%, por proporcionar a reação em um menor período de tempo.

A metodologia desenvolvida foi aplicada ao 4-acetoxiestireno **37** e o aduto de Heck foi obtido em 95 % de rendimento. Após hidrólise do grupo acetoxi com NaOH, sob refluxo, o estilbeno **49** foi formado em 98 % de rendimento (Esquema 18).



Esquema 18

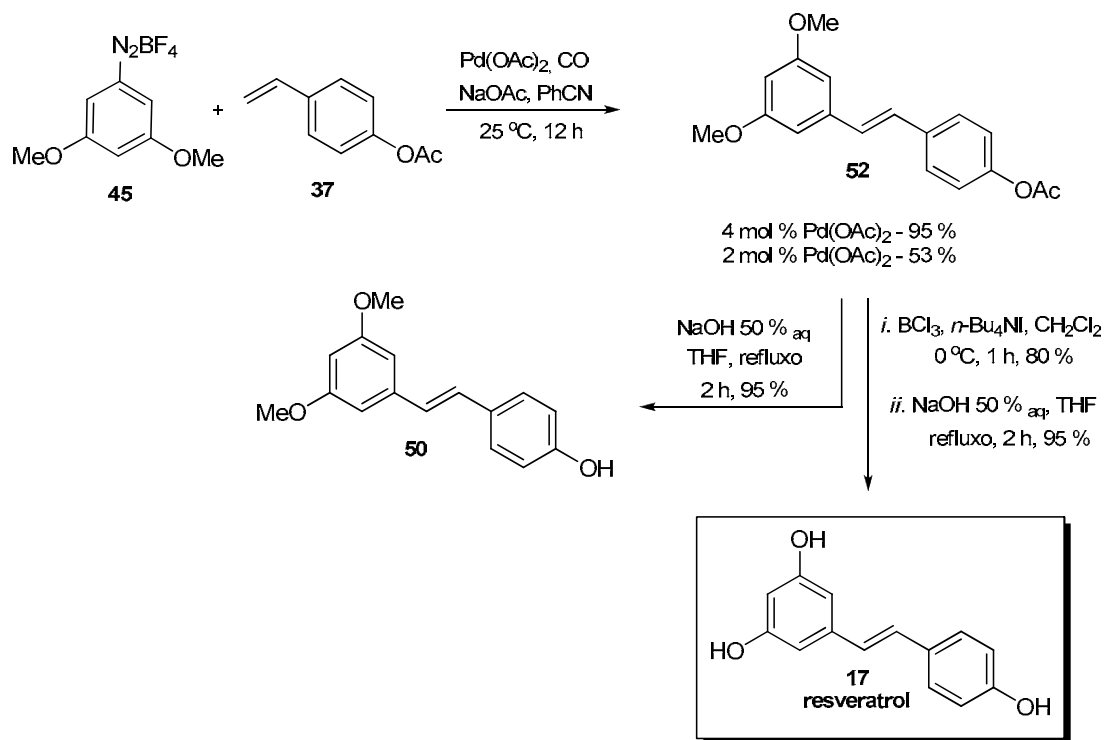
Para a síntese do resveratrol, a olefina **30** foi arilada com o sal de diazônio dimetoxilado **45**. Entretanto, o precursor do resveratrol **29** foi obtido em rendimentos baixos, nas duas melhores condições encontradas anteriormente (entradas 3 e 6, Tabela 2). Além disso, sob ambas as condições reacionais, muitos subprodutos foram formados na reação, o que dificultou a purificação do composto trimetoxilado **29** (Esquema 19).



Esquema 19

Em virtude da baixa eficiência dessa transformação, o 4-metoxiestireno **30** foi substituído pelo 4-acetoxiestireno **37** e o aduto de Heck **52** foi obtido em 95 % de rendimento, através de um processo catalítico limpo que utiliza 4 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ sob atmosfera de monóxido de carbono (Esquema 20). A redução da quantidade de catalisador de 4 para 2 mol% levou a um decréscimo significativo no rendimento. A síntese do resveratrol **17** foi completada pela desmetilação do composto **52**, usando BCl_3

na presença de $n\text{-Bu}_4\text{NI}$,³⁵ seguida da desacetilação, pelo tratamento com NaOH. O análogo mono-hidroxilado **50** do resveratrol foi preparado pela simples hidrólise básica do estilbeno **52**.



Esquema 20

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H obtidos para o resveratrol estão em acordo com os descritos na literatura e estão apresentados de forma comparativa na Tabela 3. O espectro de RMN de ^1H do resveratrol está mostrado na Figura 5.

³⁵ Brooks, P. R.; Wirtz, M. C.; Vetelino, M. G.; Rescek, D. M.; Woodworth, G. F.; Morgan, B. P.; Coe, J. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9719.

Tabela 3. Comparação de dados de RMN de ^1H do resveratrol.

Dados observados (250 MHz, CD_3COCD_3)	Dados da literatura ²⁹ (270 MHz, CD_3COCD_3)
6,26 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H)	6,30 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H)
6,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H)	6,57 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H)
6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)	6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H)
6,87 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H)	6,89 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H)
7,02 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H)	7,06 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H)
7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)	7,42 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H)
8,21 (s, 2H)	8,27 (s, 2H)
8,49 (s, 1H)	8,53 (s, 1H)

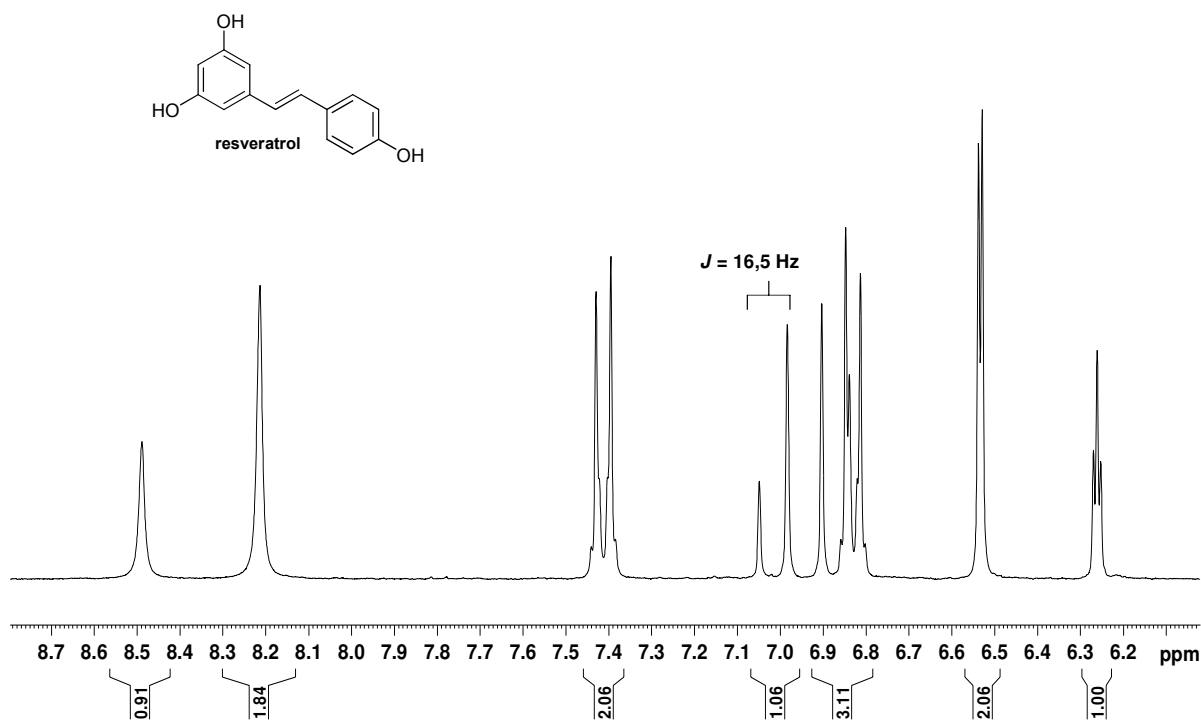


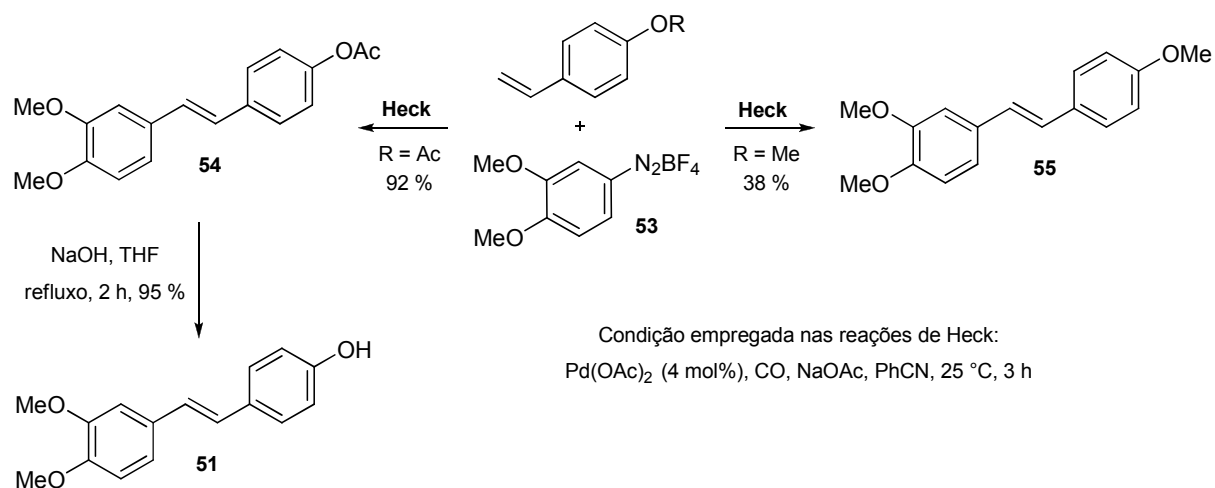
Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto **17** em CD_3COCD_3 a 250 MHz.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C obtidos para o resveratrol também estão em acordo com os descritos na literatura e estão apresentados de forma comparativa na Tabela 4.

Tabela 4. Comparação de dados de RMN de ^{13}C do resveratrol

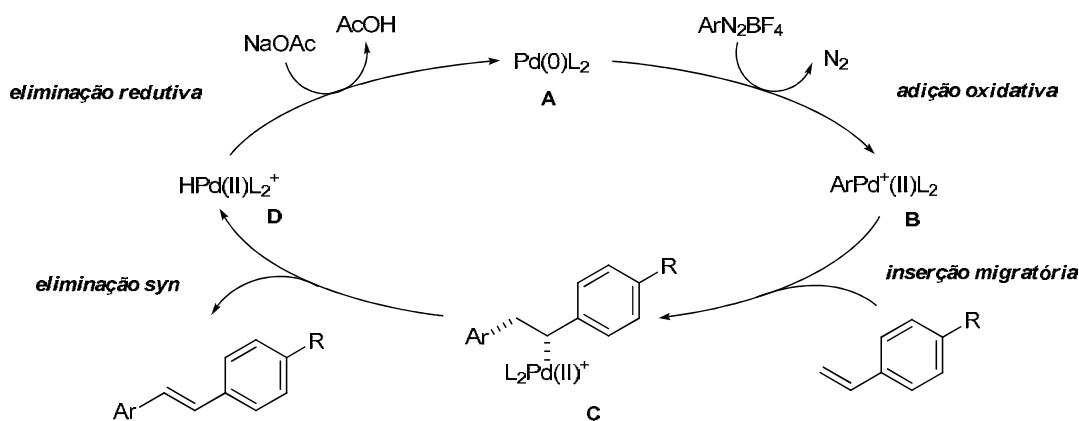
Dados observados (62,5 MHz, CD_3COCD_3)	Dados da literatura ²⁹ (75 MHz, CD_3COCD_3)
102,7	102,7
105,6	105,7
116,4	116,5
126,9	126,8
128,7	128,8
129,1	129,2
129,9	130,0
140,9	140,9
158,2	158,2
159,6	159,6

Dando continuidade aos estudos, a diferença de reatividade das duas olefinas **30** e **37** também foi avaliada frente ao sal de diazônio **53** (Esquema 21). Novamente, a olefina **37** com grupo $\text{R} = \text{Ac}$ reagiu mais eficientemente, fornecendo o produto **54** em 92 % de rendimento contra apenas 38 % de rendimento quando $\text{R} = \text{Me}$. Para essa segunda reação também foi encontrada dificuldade na purificação, devido à presença de diversos subprodutos. A remoção do grupo acetila do aduto de Heck **54** levou a preparação do análogo mono-hidroxilado **51**.



Esquema 21

Os resultados obtidos nas reações de Heck envolvendo o 4-acetoxiestireno **37** induziram uma tentativa de racionalização de seu comportamento superior na reação de Heck em comparação com o 4-metoxiestireno **30**. Para isso, foi necessária uma análise mais detalhada do ciclo catalítico catiônico proposto para a reação de Heck empregando sais de diazônio (Esquema 22).^{10,36} O ciclo catalítico inicia-se pela adição oxidativa da espécie de paládio zero **A** ao sal de diazônio, onde um complexo catiônico de paládio **B** é formado, pela extrusão de nitrogênio. Em seguida, o estireno se coordena a esse complexo catiônico de paládio, com o qual posteriormente ocorre a etapa de inserção migratória com formação da ligação C-C e da ligação C-Pd (intermediário **C**). Após, uma eliminação *syn* de hidreto de paládio resulta na formação do aduto de Heck e do hidropaládio **D**, que por reação com o acetato de sódio, regenera a espécie de paládio zero **A** ao meio reacional.

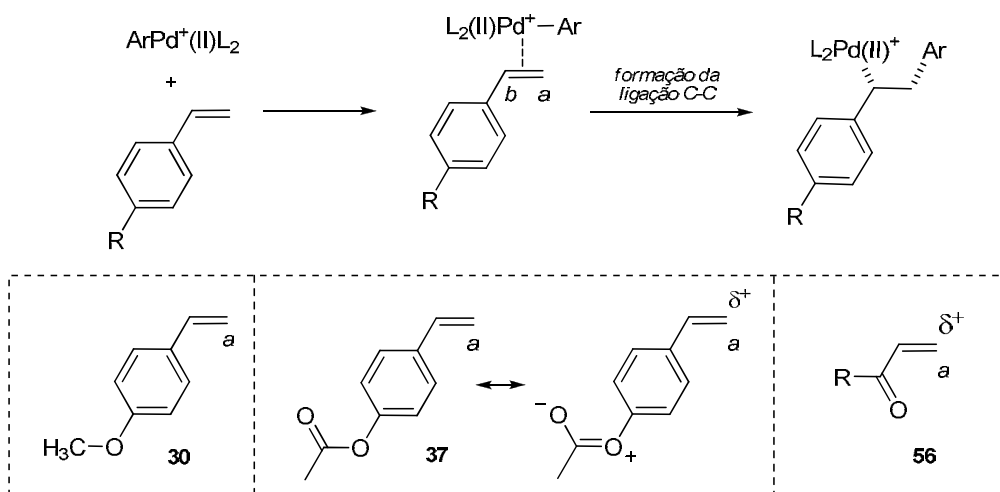


Esquema 22

Acredita-se que a etapa lenta da reação de Heck com sais de diazônio seja a inserção migratória, onde ocorre a formação da ligação C-C (Esquema 23). Nessa etapa, o grupo arila se liga ao carbono terminal da dupla ligação, devido a fatores estéricos, e o paládio se liga ao carbono interno da dupla ligação. Consequentemente, quanto menor a densidade de elétrons no carbono terminal da dupla ligação, menor seria a barreira energética para a formação da nova ligação C-C. Essa seria uma possível explicação para a diferença de reatividade encontrada para as duas olefinas estudadas nesse

³⁶ (a) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 2609. (b) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2.

trabalho, uma vez que o carbono “a” do 4-acetoxiestireno **37** apresenta menor densidade eletrônica que o carbono “a” do 4-metoxiestireno **30**. Esse maior caráter positivo do carbono “a” no 4-acetoxiestireno **37** é consequência da ressonância apresentada pelo grupo acetoxi, que minimiza o efeito mesomérico doador do oxigênio. Esses resultados vão ao encontro daqueles já obtidos com olefinas contendo grupos fortemente retiradores de elétrons **56**, que são excelentes substratos para a arilação de Heck.

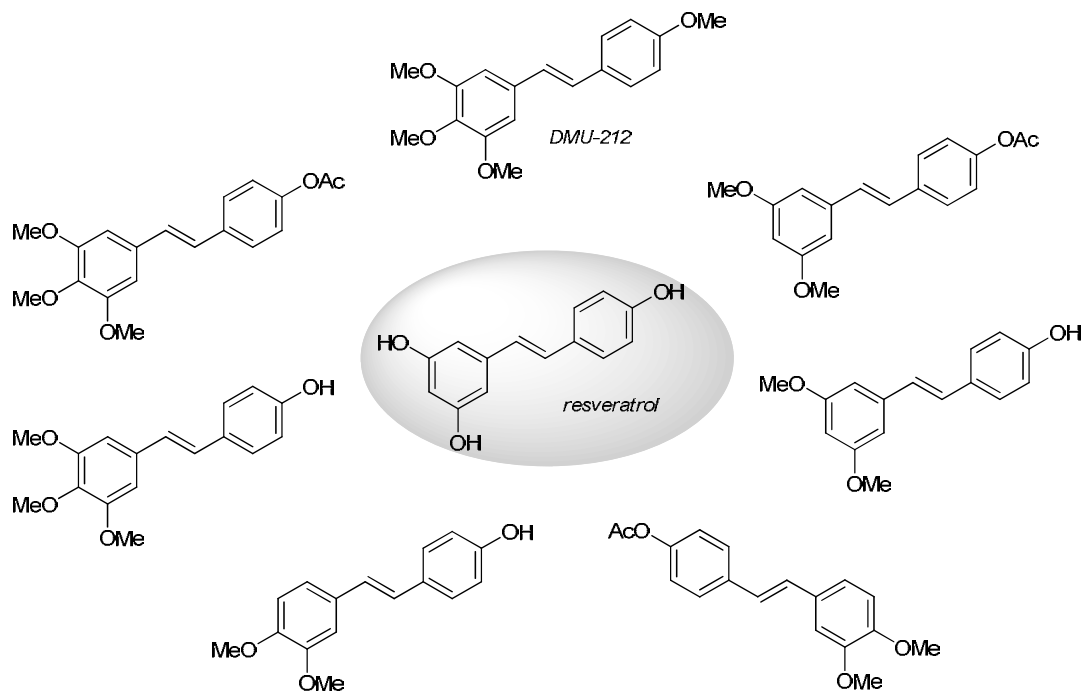


Esquema 23

1.4. Considerações Finais e Conclusão

O estudo da reação de Heck do 4-metoxiestireno **30** e 4-acetoxiestireno **37** com sais de diazônio di- e tri-metoxilados permitiu o desenvolvimento de uma metodologia simples e eficiente para a síntese de estilbenos. A arilação de Heck se mostrou altamente régio- e estereosseletiva, sendo que somente o isômero *E* foi formado em todas as reações. A diferença de reatividade entre as duas olefinas estudadas foi atribuída à diferença de densidade eletrônica no carbono terminal da dupla ligação, onde ocorre a formação da ligação C-C. Grupos fracamente doadores ou retiradores de elétrons ligados no anel estirênico favoreceriam a reação, por diminuir a densidade de elétrons nessa posição. Devido a essa diferença de reatividade, foi necessário alterar sutilmente a rota para a síntese do resveratrol, que foi sintetizado em um rendimento global de 72 % através de 3 etapas sintéticas. Além do DMU-212, que foi obtido em uma única etapa em

93 % de rendimento, outros análogos do resveratrol também foram preparados de maneira estereosseletiva, em altos rendimentos. A seguir estão mostrados os estilbenos naturais e não-naturais sintetizados nesse trabalho.



A metodologia desenvolvida possibilitou a utilização de sais de diazônio de maneira eficiente para a síntese do resveratrol, ao contrário do que já foi relatado por Andrus e Guiso. A rota sintética apresentada aqui revelou-se como uma das mais eficientes para a síntese do resveratrol e de análogos, devido ao reduzido número de etapas envolvidas e aos altos rendimentos e seletividade obtidos. Os resultados desse trabalho foram publicados na revista *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 5668.³⁷

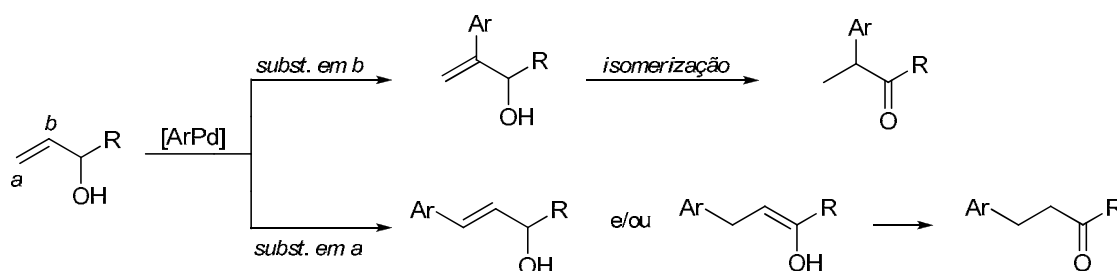
³⁷ Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5668.

*Capítulo 2: Arilação de Heck de ésteres alílicos com sais de diazônio:
Sínteses da iangonina, ($\pm$)-metisticina e ($\pm$)-diidrometisticina*

2.1. Introdução

2.1.1. Arilação de Heck de sistemas alílicos

Álcoois alílicos são substratos amplamente estudados na reação de Heck com diferentes agentes arilantes, sendo que diversos produtos podem ser formados nessa reação, uma vez que o controle da seletividade em favor de um único isômero é difícil de ser alcançado.³⁸ Quando álcoois alílicos são arilados, o problema da baixa regioseletividade vem acompanhado de outro, que é a formação do composto carbonílico, ou por isomerização do álcool arilado, ou pela eliminação do paládio com o hidrogênio α à hidroxila. Consequentemente, quatro produtos arilados podem ser obtidos nessa reação de Heck (Esquema 24). Apesar das dificuldades, alguns trabalhos relatam um bom controle da seletividade na arilação de álcoois alílicos.³⁹



Esquema 24

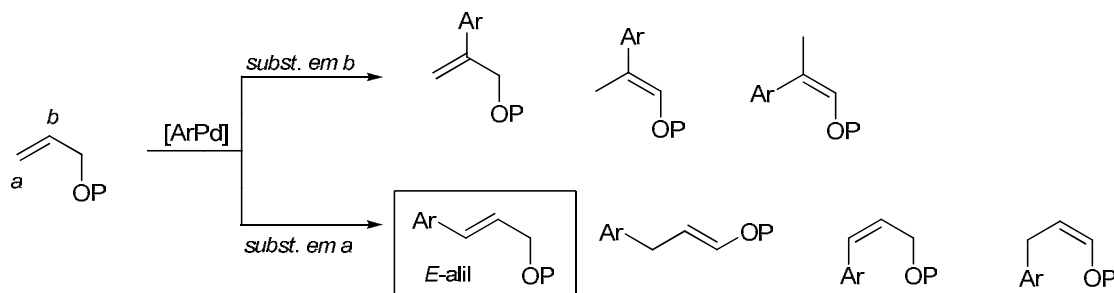
Quando álcoois alílicos protegidos foram avaliados frente à reação de arilação de Heck, os problemas de régio- e estereosseletividade ainda persistiram.⁴⁰ Nessa reação é possível a formação de 7 isômeros: 3 provenientes da entrada do grupo arila na posição

³⁸ (a) Bouquillon, S.; Ganchegui, B.; Estrine, B.; Hénin, F.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 634, 136. (b) Catellani, M.; Deledda, S.; Ganchegui, B.; Estrine, B.; Hénin, F.; Motte, E.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 473. (c) Masllorens, J.; Bouquillon, S.; Roglans, A.; Hénin, F.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3822. (d) Barbero, M.; Cadamuro, S.; Dughera, S. *Synthesis* **2006**, 3443. (e) Liu, S.; Thomson, N.; Pettman, A.; Hyder, Z.; Mo, J.; Xiao, J. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2008**, 279, 210. (f) Ambrogio, I.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Sgalla, S. *Synlett* **2009**, 620.

³⁹ (a) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2121. (b) Kang, S. K.; Lee, H. W.; Jang, S. B.; Kim, T. H.; Pyun, S. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2604. (c) Pei, W.; Mo, J.; Xiao, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3546. (d) Mo, J.; Xu, L.; Ruan, J.; Liu, S.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2006**, 3591. (e) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Ferola, V. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2596. (f) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2572.

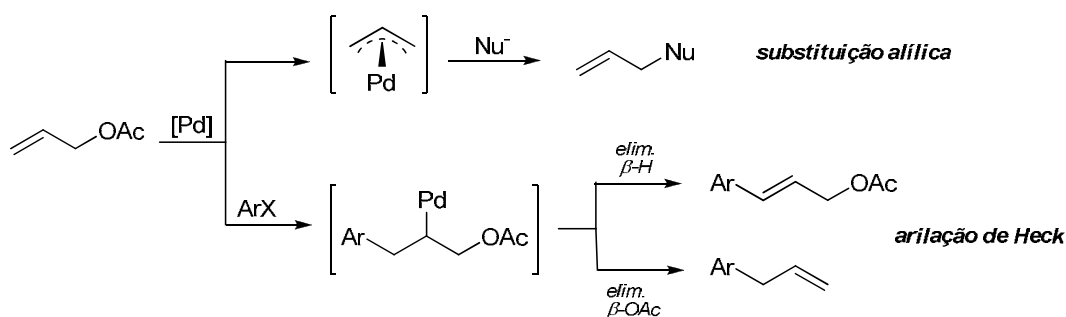
⁴⁰ (a) Berthiol, F.; Doicet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1367. (b) Ambrogio, I.; Fabrizi, G.; Cacchi, S.; Henriksen, S. T.; Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P. *Organometallics* **2008**, 27, 3187.

interna da dupla ligação e 4 provenientes da entrada do grupo arila na posição terminal. Em geral, uma mistura de compostos é obtida, sendo que o produto *E*-alil é formado preferencialmente (Esquema 25).



Esquema 25

Já ésteres alílicos são substratos desafiadores para reação de arilação de Heck por serem comumente usados na reação de Tsuji-Trost, onde o grupo acetóxi atua como grupo de saída, originando uma espécie π -alil paládio, que por ataque de um nucleófilo dá origem a um produto de substituição alílica (Esquema 26).⁴¹ Esse processo compete com a adição oxidativa do paládio zero ao haleto de arila. Para casos em que a adição oxidativa na ligação Ar-X ocorre, o paládio pode sofrer eliminação com o β -OAc,⁴² após a formação da ligação C-C, que compete com a eliminação de β -H desejada para a reação de Heck.



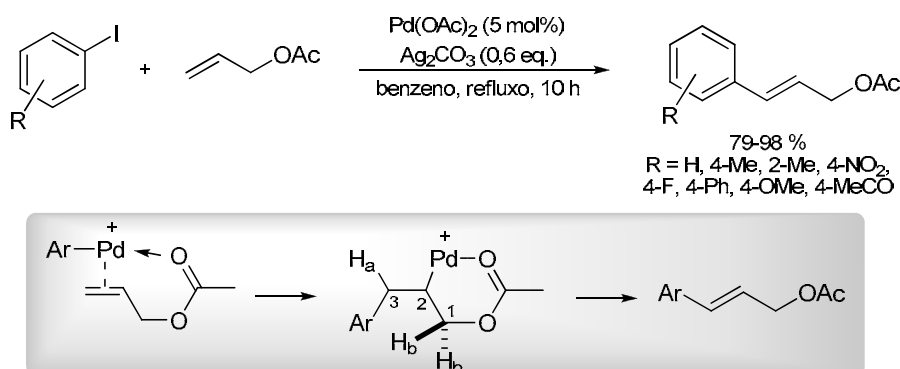
Esquema 26

⁴¹ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 106, 395.

⁴² (a) Mariampillai, B.; Herse, C.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4745. (b) Lautens, M.; Tayama, E.; Herse, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 72.

Além do interesse dos ésteres alílicos arilados, esses compostos podem ser convertidos nas correspondentes álcoois alílicos arilados, por hidrólise do grupo acetato, o que contornaria os problemas de seletividade da arilação direta dos álcoois. Recentemente, foram descritas algumas metodologias que demonstram seletividade em favor do aduto de Heck com retenção do tradicional grupo de saída.

Jiao e colaboradores realizaram a arilação de ésteres alílicos com iodetos e brometos de arila, na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador (Esquema 27). Após um estudo detalhado das condições reacionais, os autores encontraram que o uso de excesso do éster alílico (2 equivalentes), Ag_2CO_3 como aditivo e benzeno como solvente, levava ao aduto da Heck em alto rendimento e alta régio- e estereosseletividade.⁴³ Os autores justificaram a alta regiosseletividade observada, pela quelação entre o oxigênio carbonílico e o paládio. Essa quelação impediria a rotação da ligação C1-C2, e favoreceria a relação *syn* do paládio com o H_a , para que ocorra a eliminação de $\beta\text{-H}$.



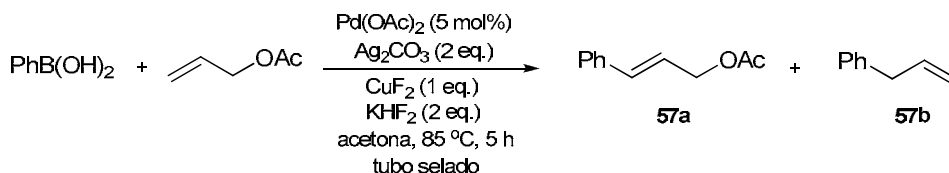
Esquema 27

Ácidos borônicos também foram avaliados como agente arilante na reação de Heck sob condições oxidativas.⁴⁴ No trabalho desenvolvido por Jiao e Su, as reações foram catalisadas por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, na presença de Ag_2CO_3 , CuF_2 e KHF_2 (Esquema 28). Nessas condições, o aduto de Heck **57**, foi obtido em 91 % de rendimento, com alta quimio-, régio- e estereosseletividade ($57\text{a}:57\text{b} = 98:2$, $E\text{-}57\text{a}:Z\text{-}57\text{a} = 20:1$). Vários ácidos borônicos com diferentes grupos funcionais foram empregados nessa reação,

⁴³ Pan, D.; Chen, A.; Su.; Zhou, W.; Li, S.; Jia, W.; Xiao, J.; Liu, Q.; Zhang, L.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4729.

⁴⁴ Su, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2980.

levando a uma série de ésteres alílicos arilados. Novamente, os autores explicam as seletividades observadas, devido à quelação entre o oxigênio carbonílico com o átomo de paládio.



Esquema 28

Em uma abordagem mais sucinta, Szabó e colaboradores sintetizaram um novo paladaciclo **58** e aplicaram na arilação de ésteres alílicos com sais de iodônio (Esquema 29).⁴⁵ O novo catalisador forneceu excelentes rendimentos e seletividades dos adutos de Heck, mas quando Pd(OAc)_2 foi empregado, resultados similares foram observados. Dessa forma, não se faz necessário o uso de um catalisador mais caro, para se obter ésteres alílicos arilados em bons rendimentos a partir de sais de ariliodônio.



Esquema 29

Cabe ressaltar que os dois últimos relatos apresentados nos Esquema 28 e Esquema 29 foram publicados quando nosso trabalho estava sendo finalizado para publicação.

Apesar das metodologias já descritas na literatura levarem ao aduto de Heck seletivamente, elas possuem algumas desvantagens, tais como: as reações são realizadas sob condições drásticas, excessos dos ésteres são empregados para obtenção de bons rendimentos, aditivos e oxidantes em quantidades superestequiométricas são necessários.

⁴⁵ Aydin, J.; Larsson, J. M.; Selander, N.; Szabó, K. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2852.

2.1.2. Kavalactonas

A *Piper methysticum* (kava-kava) é um arbusto nativo da Oceania que tem sido usado por mais de 3.000 anos pelos seus efeitos medicinais, tais como sedativo, relaxante muscular, diurético e ansiolítico.⁴⁶ As raízes são usadas na preparação de uma bebida consumida principalmente durante cerimônias de cunho social e religioso.⁴⁷ Essa bebida já foi descrita em várias publicações etnográficas como produtora de um efeito semelhante ao do álcool: estimulação psicomotora após o consumo de pequenas quantidades, incapacidade de ficar em pé ou andar e sono profundo após o consumo de grandes quantidades. Contudo, em contraste com o álcool, a kava não afeta o estado de consciência e os usuários concordam que o sono induzido pela substância é revigorante e não traz efeitos secundários (ressaca).⁴⁸

Desde 1990, os extratos da kava-kava são utilizados em diversos países no tratamento da ansiedade e desordens nervosas. Entretanto, em 2002, casos de hepatotoxicidade associados ao uso de cápsulas desse medicamento foram relatados na Suíça e na Alemanha, onde esse ansiolítico foi banido do mercado. Nos EUA, onde esses produtos são classificados como suplemento dietético, apenas foi lançado um programa de notificação voluntária de efeitos adversos. No Brasil, após relatos mundiais de hepatotoxicidade relacionados ao uso de kava-kava, esse medicamento é vendido sob prescrição médica. Os fitoterápicos que contêm kava-kava, disponíveis no mercado brasileiro, incluem os comercializados pelas farmácias de manipulação e os registrados na Anvisa. Diversos estudos têm sido realizados para comprovar ou não a hepatotoxicidade da kava-kava e seu possível mecanismo de ação. Muitas hipóteses têm sido propostas para explicar a diferença de toxicidade observada entre a kava comercializada e aquela tradicionalmente preparada pelos nativos da Oceania. A kava comercial é preparada pela extração de toda a planta, com etanol ou acetona, enquanto que a kava tradicional é consumida como infusão das raízes em água gelada. Isso sugere que solventes orgânicos podem extrair compostos tóxicos da planta. Além disso, o uso das partes aéreas da planta é também suspeito da toxicidade do extrato, ainda

⁴⁶ Bilia, A. R.; Gallori, S.; Vincieri, F. F. *Life Science* **2002**, 70, 2581.

⁴⁷ (a) Singh, Y. N.; Blumenthal, M. *Herbalgram* **1997**, 39, 33. (b) Whitton, P. A.; Lau, A.; Salisbury, A.; Whitehouse, J.; Evans, C. S. *Phytochemistry* **2003**, 64, 673.

⁴⁸ Scherer, J. *Adv. Nat. Therapy* **1998**, 15, 261.

mais que alcaloides citotóxicos, como a pipermetisticina, têm sido isolados dessa parte da planta.⁴⁹

Diversos componentes têm sido isolados das raízes da kava-kava, sendo que das dezoito lactonas isoladas, seis delas são conhecidas por promover os efeitos psicoativos: kavaína, desmetoxiangonina, metisticina, diidrocaína, diidrometiscinina e iangonina (Figura 6).⁵⁰

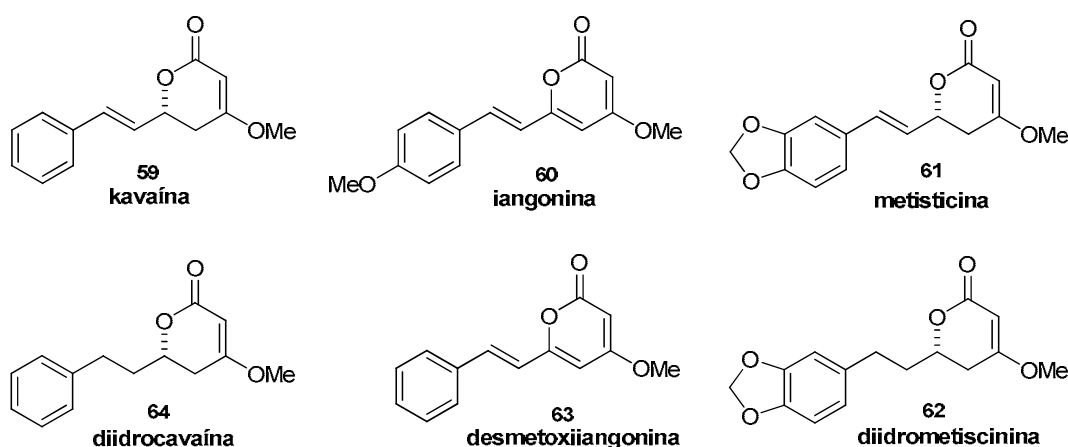


Figura 6. Estruturas das principais kavalactonas.

Essas kavalactonas têm sua atividade biológica amplamente estudada, tanto na forma de extratos, quanto na sua forma pura.⁵¹ Elas apresentam um esqueleto α -pirona comum, tipicamente 4-metoxi-2-pirona, com substituinte estirila aromático ou substituinte feniletila na posição C-6. A iangonina e a desmetoxiangonina, diferem das demais por serem aquirais, enquanto as outras possuem centro estereogênico no C-6.

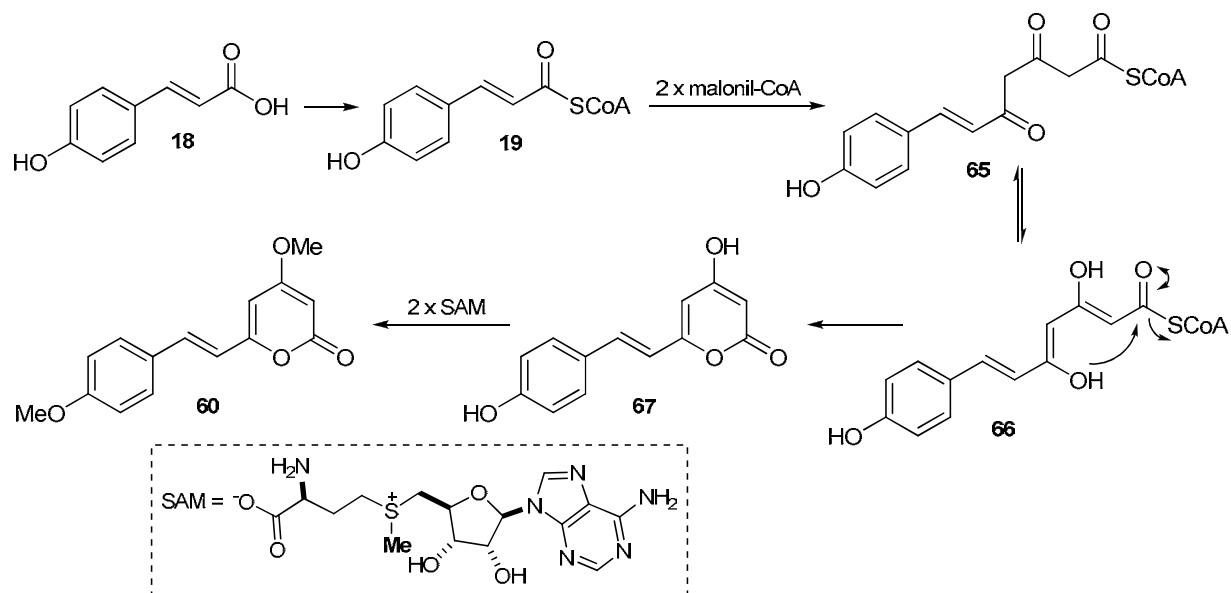
Nas plantas, a biossíntese proposta para a iangonina **60** iniciaria pela condensação do 4-hidroxi-cinamoil-CoA **19** e duas unidades malonil-CoA, similarmente à

⁴⁹ (a) Ernst, E. *British J. Clinical Pharm.* **2007**, *64*, 415. (b) Côte, C. S.; Kor, C.; Cohen, J.; Auclair, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *322*, 147.

⁵⁰ Bilia, A. R.; Bergonzi, M. C.; Lazari, D.; Vincieri, F. F. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 5016.

⁵¹ (a) Wruck, C. J.; Götz, M. E.; Herdegen, T.; Varoga, D.; Brandenburg, L.; Pufe, T. *Mol. Pharm.* **2008**, *73*, 1785. (b) Matsuda, H.; Hirata, N.; Kawaguchi, Y.; Naruto, S.; Takata, T.; Oyama, M.; Iinuma, M.; Kubo, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 834. (c) Ma, Y.; Sachdeva, K.; Liu, J.; Ford, M.; Yang, D.; Khan, I. A.; Chichester, C. O.; Yan, B. *Drug Metab. Dispos.* **2004**, *32*, 1317. (d) Duarte, F. L.; Duzzioni, M.; Mendes, B. G.; Pizzolatti, M. G.; Lima, T. C. M. *Pharm. Biochem. Behav.* **2007**, *86*, 150. (e) Avdeef, A.; Strafford, M.; Block, E.; Balogh, M. P.; Chambliss, W.; Khan, I. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *14*, 271. (f) Zou, L.; Henderson, G. L.; Harkey, M. R.; Sakai, Y.; Li, A. *Phytomedicine* **2004**, *11*, 285. (g) Wu, D.; Yu, L.; Nair, M. G.; DeWitt, D. L.; Ramsewak, R. S. *Phytomedicine* **2002**, *9*, 41. (h) Anke, J.; Fu, S.; Ramzan, I. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 192. (i) Tabudravu, J. N.; Jaspars, M. *South Pacific J. Nat. Sci.* **2005**, *23*, 26.

biossíntese do resveratrol (Esquema 30). Em seguida, ocorreria a ciclização do tautômero di-enólico do policetídeo formado. Duas reações de metilação promovidas pela *S*-adenosil metionina (SAM) completariam a sequência de biossíntese.⁵²



Esquema 30

Várias abordagens sintéticas já foram descritas na literatura para a síntese racêmica⁵³ e enantiopura⁵⁴ de kavalactonas. No que diz respeito ao emprego de reação de Heck na síntese desses compostos naturais, os primeiros relatos foram realizados por David e colaboradores utilizando iodetos aromáticos **69** e a olefina **68** (Esquema 31).⁵⁵ Nessa abordagem, empregando Pd(PPh₃)₄ como catalisador, os adutos de Heck **70a-c**

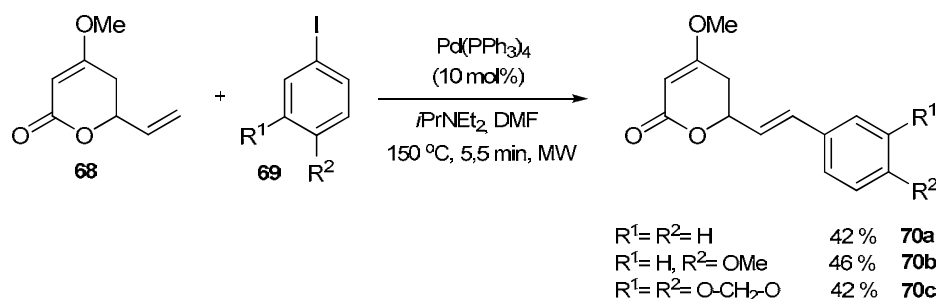
⁵² (a) Abe, I.; Watanabe, T.; Noguchi, H. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2447. (b) Pizzolatti, M. G.; Cunha, A., Jr.; Pereira, W. S.; Monache, F. D. *Biochem. Syst. Ecol.* **2004**, *32*, 603.

⁵³ (a) Pierres, C.; George, P.; Hijfthe, L. V.; Ducep, J.; Hibert, M.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3645. (b) Hashimoto, T.; Suganuma, M.; Fujiki, H.; Yamada, M.; Kohno, T.; Asakawa, Y. *Phytomedicine* **2003**, *10*, 309. (c) Younis, Y. M.; Al-Shihry, S. S. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 589. (d) Lygo, B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12859. (e) Israeli, Z. H.; Smismman, E. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4070. (f) Klohs, M. W.; Keller, K.; Williams, R. E. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1829.

⁵⁴ (a) Kamal, A.; Reddy, V.; Prabhakar, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1936. (b) Lin, L.; Chen, Z.; Yang, X.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1311. (c) Kamal, A.; Krishnaji, T.; Reddy, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1775. (d) Kamal, A.; Krishnaji, T.; Khanna, G. B. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8657. (e) Sabitha, G.; Sudhakar, K.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8599. (f) Smith, T. E.; Djang, M.; Velander, A. J.; Downey, C. W.; Carroll, K. A.; Alphen, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2317.

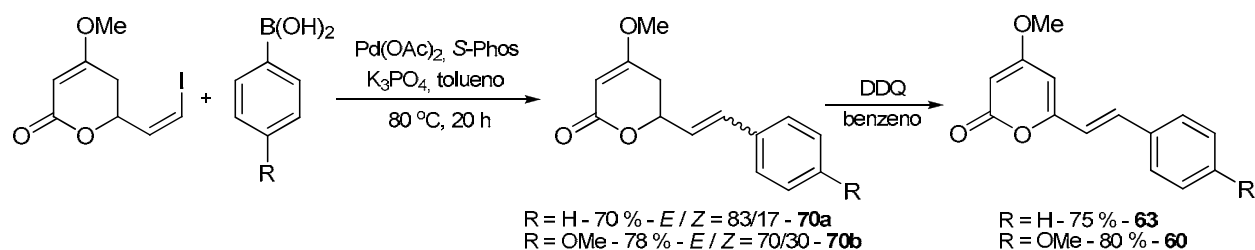
⁵⁵ Amaral, P. A.; Gouault, N.; Le Roch, M.; Eifler-Lima, V.; David, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6606.

foram obtidos em baixos rendimentos, mesmo realizando-se as reações em micro-ondas, a alta temperatura.



Esquema 31

Devido aos resultados desapontadores envolvendo reação de Heck tradicional os autores decidiram utilizar a reação de acoplamento de Suzuki (Esquema 32). Pela nova metodologia foi possível obter os precursores da iangonina e desmetoxiangonina em bons rendimentos, entretanto uma mistura de isômeros *Z* e *E* foi observada. Por fim, os compostos *E*-**70a** e *E*-**70b** foram tratados com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) e as kavalactonas naturais, desmetoxiangonina **63** e iangonina **60**, foram obtidas.



Esquema 32

Esse trabalho ressaltou a dificuldade de se realizar a reação de Heck tradicional em substratos não-ativados (dupla ligação isolada), como é o caso da olefina **68**.

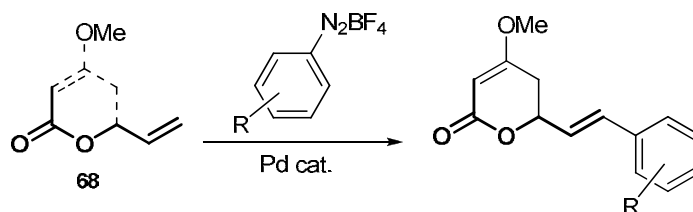
2.2. Objetivos

Em vista do grande interesse de nosso grupo em reações de Heck envolvendo sais de diazônio e sabendo de suas vantagens em relação aos eletrófilos tradicionais, os objetivos desse trabalho foram:

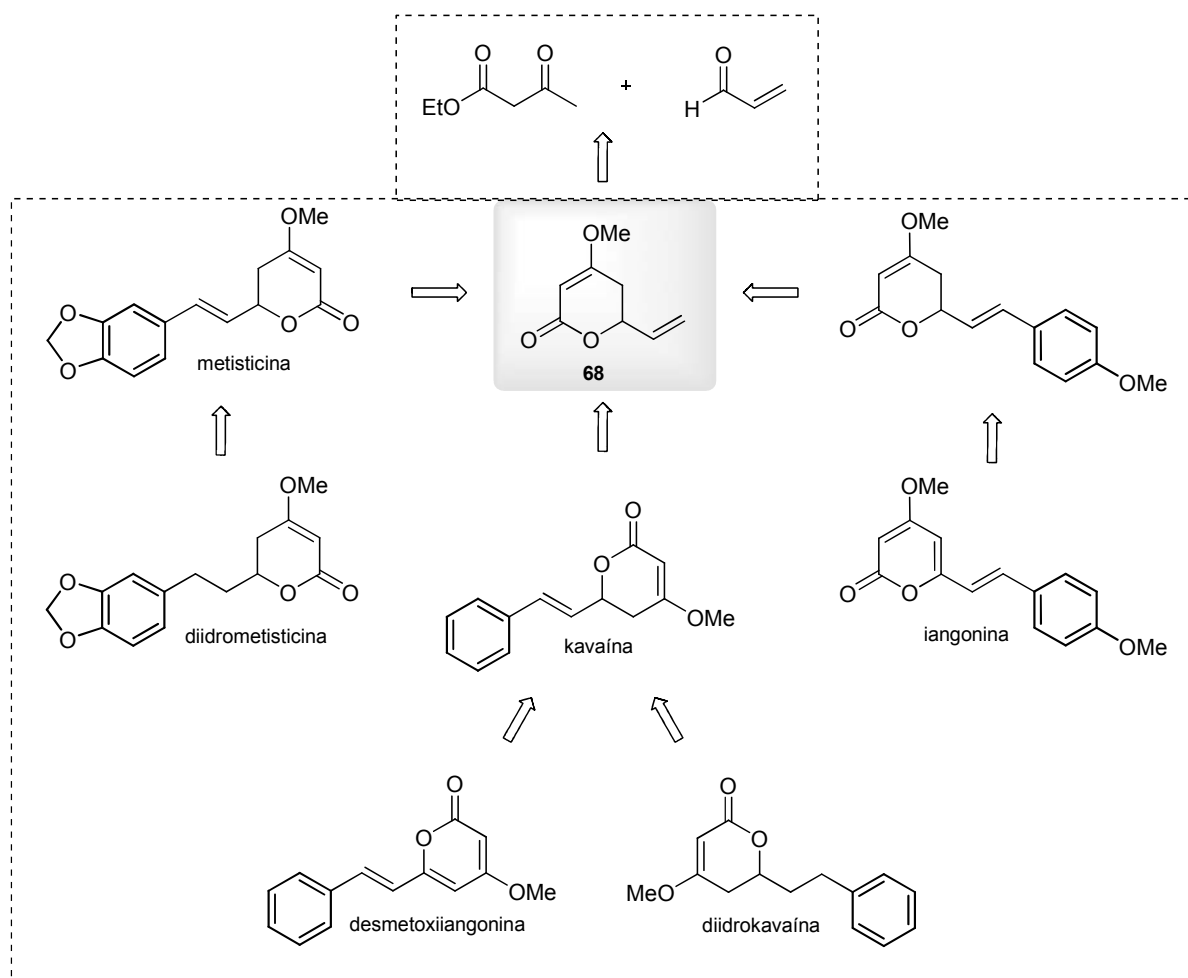
- avaliar a eficiência de sais de diazônio como agentes arilantes de ésteres alílicos, baseando-se na experiência prévia de que eles apresentam maior reatividade que os haletos correspondentes, devido a maior facilidade de adição oxidativa do paládio na ligação C-N₂, quando comparada à adição oxidativa da ligação C-X. Após obtenção de uma condição ideal, vários sais de diazônio com diferentes grupos funcionais seriam testados.



- aplicar a metodologia desenvolvida na arilação da lactona **68**, que pode ser considerada um éster alílico de natureza cíclica.

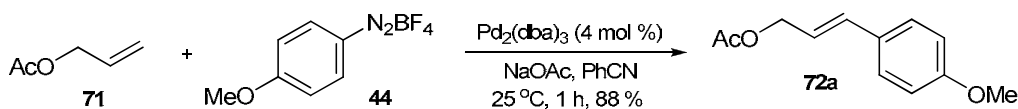


- utilizar a arilação de Heck da olefina **68** como etapa-chave na síntese de kavalactonas naturais. A reação de Heck forneceria diretamente o produto natural, ou este seria obtido a partir de simples transformações do aduto de Heck, tais como oxidação ou redução de ligações C-C. A olefina **68**, por sua vez, seria obtida a partir da condensação do acetoacetato de etila com acroleína, seguida de O-metilação.



2.3. Resultados e Discussões

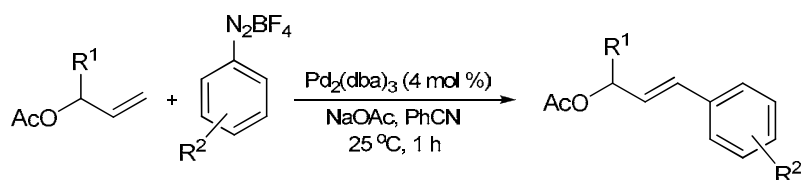
Inicialmente, a reação entre o éster alílico **71** e o sal de diazônio **44** foi conduzida sob a condição semelhante a encontrada para a síntese do DMU-212, que emprega $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalisador, NaOAc como base e benzonitrila como solvente, à temperatura ambiente por uma hora (Esquema 33). Nessas condições, o aduto de Heck **72a** foi obtido em 88 % de rendimento, com alta régio- e estereosseletividade em favor do isômero *E*, com retenção do tradicional grupo de saída. Tentativas de diminuição da quantidade de catalisador de 4 para 2 mol % e mudança do solvente de PhCN para MeCN resultaram em decréscimo dos rendimentos.



Esquema 33

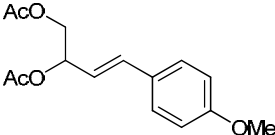
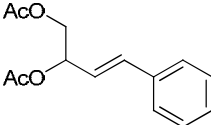
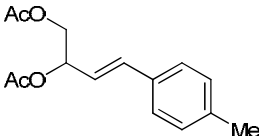
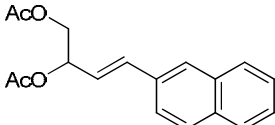
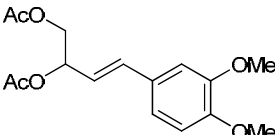
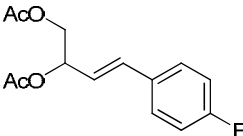
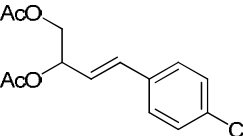
Em vista desse excelente resultado obtido logo nos primeiros testes, outros ésteres alílicos, bem como outros sais de diazônio foram avaliados nessa reação (Tabela 5). Aparentemente, a arilação é indiferente à natureza do sal de diazônio, uma vez que, diferentes sais de diazônio, funcionalizados com grupos doadores ou retiradores de elétrons, forneceram os adutos de Heck em excelentes rendimentos. Cabe salientar que substituintes halogenados no sal de diazônio foram bem tolerados nessas condições de reação, sem competição da adição oxidativa na ligação C-X, especialmente quando X=I. Este caso ilustra ainda mais claramente a quimiosseletividade obtida nas reações com sais de diazônio, já que dentre os três possíveis caminhos de adição oxidativa, somente foi observado a inserção do paládio na ligação C-N₂. Para todos os casos houve alta seletividade do isômero *E*, que foi formado exclusivamente, exceto para o sal de diazônio funcionalizado na posição *orto* com o grupo metóxi. Nesse caso, mistura de régio- e estereoisômeros foram obtidos em uma proporção de 30:1:1 [*E*:*Z*:*gem*] (entrada 13).

Tabela 5. Arilação de Heck de ésteres alílicos com sais de diazônio.

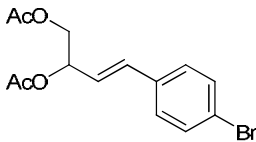
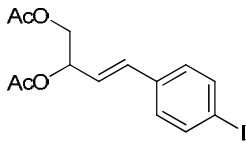
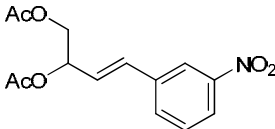
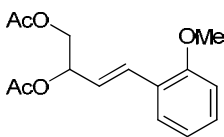
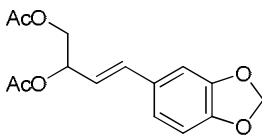


entrada	R ¹	R ²	produto	rend. (%)
1	H	4-OMe		72a - 88
2	<i>n</i> -Bu	4-OMe		72b - 68

continuação da Tabela 5

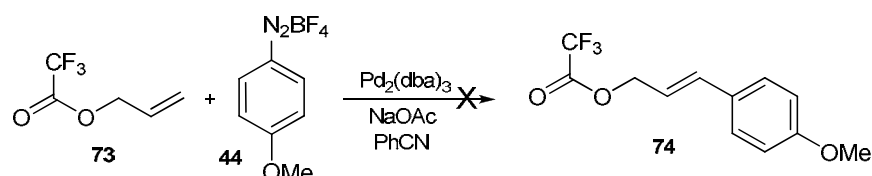
entrada	R ¹	R ²	produto	rend. (%)
3	CH ₂ OAc	4-OMe		72c - 95
4	CH ₂ OAc	H		72d - 88
5	CH ₂ OAc	4-Me		72e - 96
6	CH ₂ OAc	2-naftil		72f - 96
7	CH ₂ OAc	3,4-(OMe) ₂		72g - 92
8	CH ₂ OAc	4-F		72h - 95
9	CH ₂ OAc	4-Cl		72i - 93

continuação da Tabela 5

entrada	R ¹	R ²	produto	rend. (%)
10	CH ₂ OAc	4-Br		72j - 89
11	CH ₂ OAc	4-I		72k - 95
12	CH ₂ OAc	3-NO ₂		72l - 92
13	CH ₂ OAc	2-OMe		72m – 85 (30:1:1) (E:Z:gem)
14	CH ₂ OAc	3,4-(-OCH ₂ O-)		72n - 93

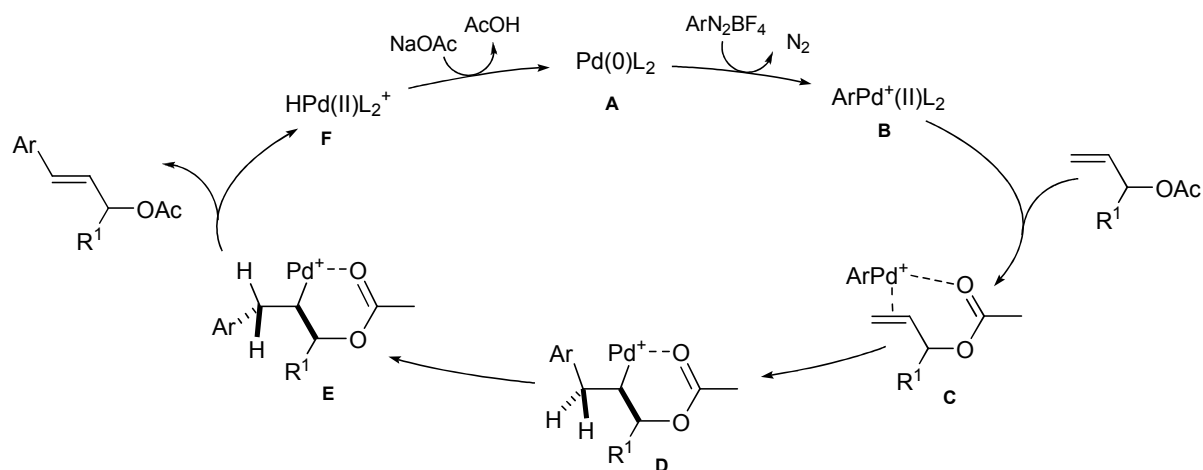
A natureza do grupamento éster também foi investigada. Entretanto, o trifluoracetato alílico **73**, nas condições previamente descritas, não forneceu o aduto de Heck **74** (Esquema 34). Acredita-se que neste caso o complexo π -alil paládio tenha sido formado, levando à decomposição da espécie de paládio ativa, uma vez que após a adição da olefina no meio reacional, sem a presença do sal de diazônio, houve alteração drástica da coloração. Para todos os ésteres da Tabela 5 a reação se mantinha escura, enquanto que para esse caso a adição da olefina levou a uma coloração amarela, e a adição de sal de diazônio não resultou em evolução de nitrogênio. Além disso, o teste do

β -naftol indicou a presença de sal de diazônio que não foi consumido, mesmo após longo tempo reacional. Em um experimento adicional onde a ordem de adição do sal de diazônio e olefina foi invertida, as mesmas características reacionais foram observadas.



Esquema 34

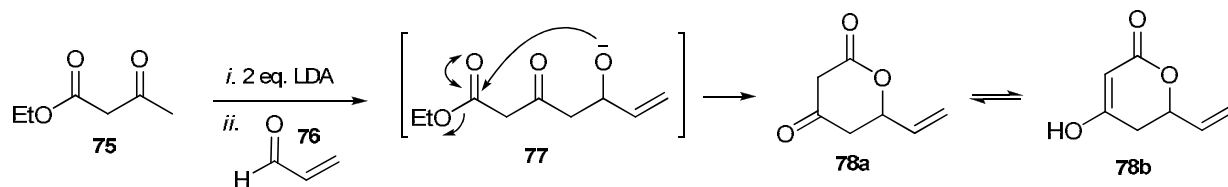
O ciclo catalítico proposto para a arilação de Heck de ésteres alílicos com sais de diazônio segue, em parte, àquele proposto por Jiao e colaboradores (Esquema 35). A adição oxidativa da espécie de paládio zero na ligação C-N₂ ocorre com extrusão de nitrogênio, formando a espécie de paládio catiônica **B**. A dupla ligação e o oxigênio carbonílico se coordenam ao intermediário arilpaládio **B**, resultando no intermediário **C**. Esse arranjo explicaria a alta regioseletividade observada durante a etapa de inserção migratória, que resulta no intermediário **D**. Nesta etapa, o grupo arila é transferido para o carbono terminal, enquanto o paládio catiônico permanece complexado com o oxigênio do grupo éster. Subsequentemente, ocorre rotação da ligação C-C, minimizando interações estéricas, seguida de β -eliminação de hidrogênio, fornecendo o aduto de Heck correspondente e a espécie hidropaládio catiônica **F**. A coordenação do paládio em um anel de seis membros previne a β -eliminação do hidrogênio α ao oxigênio, explicando a alta seletividade observada. Por fim, neutralização do hidropaládio por acetato de sódio (etapa de eliminação redutiva) regenera o Pd(0), que retorna ao ciclo catalítico.



Esquema 35

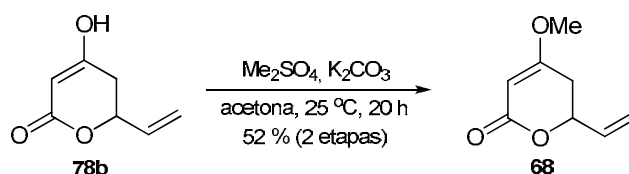
Motivados pelos excelentes resultados obtidos na arilação de ésteres alílicos, a metodologia foi aplicada na arilação da lactona **68**, que pode ser considerada um éster alílico de natureza cíclica. Além de testar essa metodologia em um novo substrato mais desafiador, essa investigação poderia agregar maiores informações sobre o papel da carbonila do éster durante o processo de arilação.

Efetivamente, o composto **78** foi preparado pela condensação aldólica do acetoacetato de etila **75** com acroleína **76**, seguida de lactonização. Inicialmente, o acetoacetato de etila **75** foi tratado com dois equivalentes de LDA (gerado a partir de diisopropilamina e *n*-BuLi). O diânion formado reagiu com a acroleína, pelo ataque do ânion mais reativo à ligação C=O, gerando o intermediário **77**, que rapidamente cicliza fornecendo, após eliminação de etóxido, a lactona **78a**. Essa lactona pode se apresentar na forma tautomérica enol **78b**, devido à maior conjugação pela formação do sistema α,β -insaturado (Esquema 36).



Esquema 36

A lactona **78b** em sua forma bruta foi submetida à reação de O-metilação, com sulfato de dimetila, na presença de carbonato de potássio em acetona (Esquema 37). Essa metilação foi realizada nessa etapa da rota, não só pela presença desse grupo no produto final, mas também como uma forma de prevenir um possível ponto de coordenação da espécie de paládio catiônica, que poderia atrapalhar a reação, uma vez que essa hidroxila encontra-se longe da dupla ligação a ser arilada.

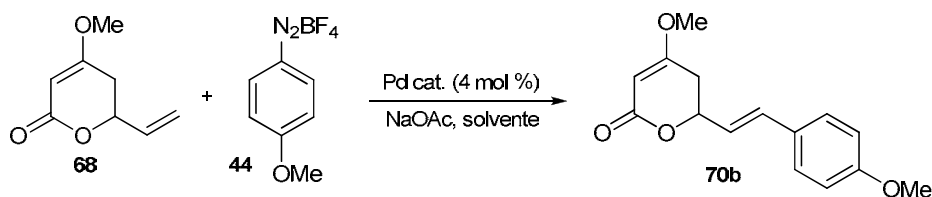


Esquema 37

O substrato **68**, quando submetido à reação com o sal de diazônio **44** nas condições descritas anteriormente, levou ao aduto de Heck **70b** em apenas 30 % de rendimento (entrada 1, Tabela 6). Esta menor reatividade possivelmente está atrelada à impossibilidade de coordenação simultânea do oxigênio carbonílico e da dupla ligação com o arilpaládio catiônico durante a etapa de inserção migratória. Devido a esse decréscimo de reatividade da olefina **68**, foi necessária uma nova avaliação das condições reacionais. Tomando como base os resultados obtidos para a síntese do DMU-212, uma das melhores condições encontradas naquele trabalho também foi aqui avaliada. Essa condição empregou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador, sendo que o $\text{Pd}(\text{II})$ foi reduzido a $\text{Pd}(0)$ com monóxido de carbono. Infelizmente, nessas condições, não houve consumo total da olefina **68** e o aduto de Heck **70b** foi obtido em apenas 20 % de rendimento, após 12 horas de reação (entrada 2). Em outra tentativa $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ foi utilizado como catalisador e metanol como solvente, sem a presença de base. Essa condição já foi descrita pelo nosso grupo de pesquisa para arilação de olefinas isoladas.^{9j} Entretanto, nesse caso não houve formação do produto arilado **70b** (entrada 3). Devido aos baixos rendimentos, optou-se pelo aumento da temperatura reacional para $80\text{ }^\circ\text{C}$. Usando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalisador, o aduto de Heck **70b** foi obtido de maneira régio- e estereosseletiva, com 68 % de rendimento (entrada 4). Um aumento na eficiência da reação foi alcançado pelo aquecimento sob irradiação de micro-ondas, que forneceu o

produto desejado **70b** em 85 % de rendimento, após 30 minutos de reação (entrada 5). Substituição de benzonitrila por acetonitrila levou a uma queda no rendimento reacional de 85 para 60 % (entrada 6), bem como a diminuição da quantidade de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ de 4 para 2 mol% (entrada 7). Quando o sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CO}$ foi empregado na reação, realizada em micro-ondas, não houve melhora significativa do rendimento, em comparação com a reação realizada à temperatura ambiente, mesmo utilizando 10 mol% do catalisador (entrada 8). Cabe salientar que todas as reações formaram exclusivamente o aduto de Heck de configuração *E*. Esta configuração foi atribuída com base no valor da constante de acoplamento verificada para os hidrogênios vinílicos, onde $J = 17,0 \text{ Hz}$.

Tabela 6. Estudo da arilação da olefina **68** com o sal de diazônio **44**.

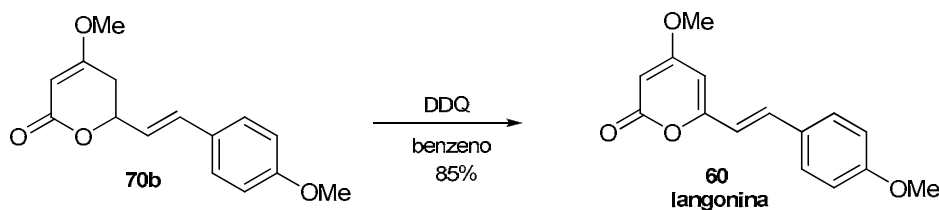


#	catalisador de Pd	solvente	T (°C)	t (h)	rend. (%) ^a
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	PhCN	25	12	30
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CO}$	PhCN	25	12	20
3 ^b	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	MeOH	80	12	nr
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	PhCN	80	5	68
5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	PhCN	80 (MW)	0,5	85
6	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	MeCN	80 (MW)	0,5	60
7 ^c	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	PhCN	80 (MW)	1	58
8	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CO}$	PhCN	80 (MW)	0,5	41

(a) Para todos os casos, não houve consumo total da olefina de partida. (b) Reação realizada sem NaOAc.

(c) Reação realizada com 2 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.

Para completar a síntese da iangonina **60**, o composto **70b** foi tratado com DDQ em benzeno, sob refluxo, fornecendo de maneira eficiente a kavalactona natural em 85 % de rendimento (Esquema 38).⁵⁵



Esquema 38

Pela análise do espectro de hidrogênio foi possível verificar claramente todos os sinais da iangonina, com destaque para o hidrogênio vinílico característico de olefinas *trans*, para a qual a constante de acoplamento foi 16,0 Hz (Figura 7).

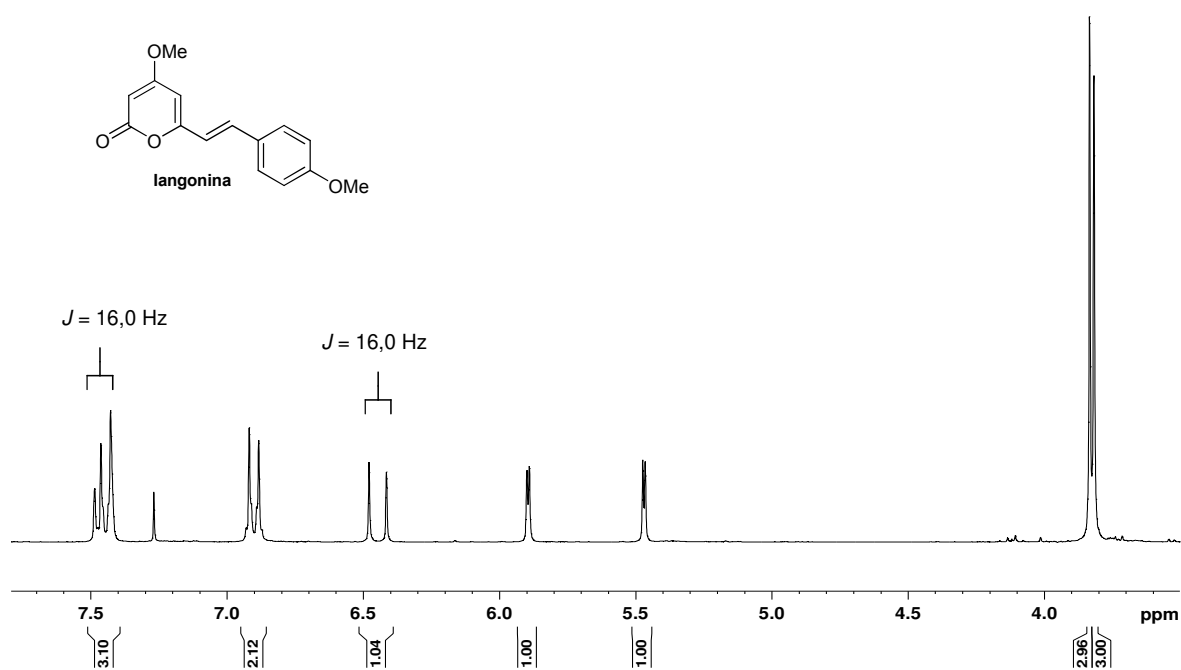


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H da iangonina **60** em CDCl_3 a 250 MHz.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H obtidos para a iangonina estão em acordo com os descritos na literatura e estão apresentados de forma comparativa na Tabela 7.

Tabela 7. Comparação de dados de RMN de ^1H da iangonina.

Dados observados (250 MHz, CDCl_3)	Dados da literatura ⁵⁵ (270 MHz, CDCl_3)	Dados da literatura ^{53d} (300 MHz, CDCl_3)
3,82 (s, 3H)	3,82 (s, 3H)	3,80 (s, 3H)
3,83 (s, 3H)	3,84 (s, 3H)	3,82 (s, 3H)
5,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	5,47 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H)	5,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)
5,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	5,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H)	5,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)
6,45 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	6,44 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H)	6,43 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)
6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)	6,90 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H)	6,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)
7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)	7,43-7,49 (m, 3H)	7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)
7,46 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)		7,44 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)

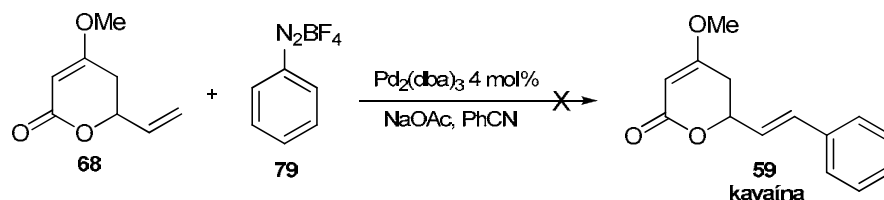
Os dados espectroscópicos de RMN de ^{13}C obtidos para a iangonina também estão em acordo com os descritos na literatura e estão apresentados de forma comparativa na Tabela 8.

Tabela 8. Comparação de dados de RMN de ^{13}C da iangonina.

Dados observados (62,5 MHz, CDCl_3)	Dados da literatura ⁵⁵ (67,5 MHz, CDCl_3)
55,3	55,4
55,9	55,9
88,3	88,4
100,5	100,4
114,3	114,4
116,3	116,4
128,0	129,0
129,0	130,8
135,4	135,5
159,1	159,2
160,7	160,8
164,2	164,2
171,2	171,3

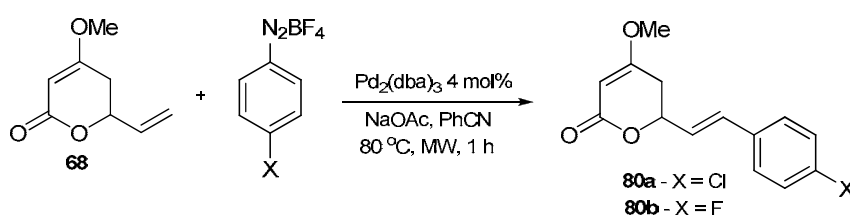
De posse de uma condição considerada satisfatória para a reação de Heck, essa metodologia foi estendida a outros sais de diazônio, visando a síntese de outras kavalactonas e análogos. A arilação da olefina **68** com o sal fenildiazônio **79** forneceria diretamente a kavaína **59** (Esquema 39). Contudo, ao final da reação, a kavalactona

desejada **59** não foi obtida. Devido à possibilidade de decomposição do sal de fenildiazônio pelo aquecimento, a reação foi conduzida à temperatura ambiente, mas novamente não foi possível a obtenção da kavaína.



Esquema 39

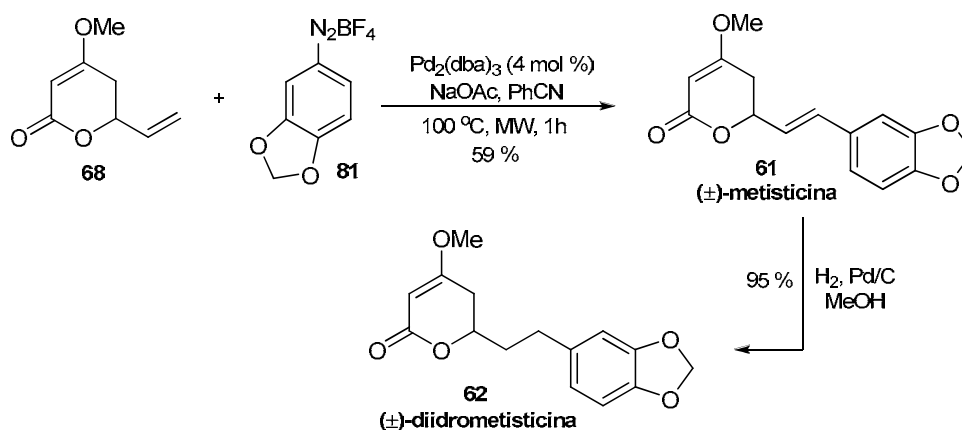
Quando os sais de *p*-clorofenildiazônio e *p*-fluorfenildiazônio foram empregados, não houve consumo total da olefina **68** e os produtos foram formados em rendimentos irrisórios (Esquema 40). A purificação e caracterização completa desses compostos ficaram impossibilitadas devido à pequena quantidade de produto formada e a dificuldade de separação por coluna cromatográfica, já que os compostos arilados apresentaram o mesmo R_f que a olefina de partida. Essas reações também foram realizadas com aquecimento tradicional a 80 °C e com adição de sal de diazônio em pequenas porções, em um total de 3 equivalentes, mas mesmo assim não se observou o consumo total da olefina de partida, nem melhora no rendimento.



Esquema 40

Visando a obtenção da metisticina **61**, a olefina **68** foi arilada com o sal de diazônio **81** (Esquema 41). O melhor rendimento alcançado para esse composto foi de 59 %, quando a reação foi conduzida a 100 °C sob irradiação de micro-ondas. Mesmo após uma hora de reação, sob forte aquecimento, não houve consumo de toda a olefina de partida. Pelo teste do β -naftol foi verificado que não havia mais sal de diazônio no

meio reacional. Nova reação, com adição gradual e extra de sal de diazônio, não alterou o resultado obtido. Acredita-se que a espécie de paládio tenha se decomposto no meio reacional ou se agregado, o que levaria à perda da espécie ativa do catalisador. Nesse caso, adições gradativas ou extras de sal de diazônio não contornariam o problema. Como tentativa de manter a espécie ativa de catalisador no meio reacional, 1 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ foi adicionado de meia em meia hora, até um total de 4 mol%. Infelizmente, nessa reação houve queda acentuada do rendimento (<20 %). Por fim, a síntese total da diidrometisticina **62** foi completada por hidrogenação catalítica da metisticina **61**. Usando Pd/C, metanol e atmosfera de hidrogênio foi possível obter a kavalactona natural **62** em 95 % de rendimento (Esquema 41).



Esquema 41

A análise do espectro de hidrogênio revela que os sinais obtidos para a metisticina condizem com a estrutura do composto (Figura 8). O produto com dupla ligação *E*, obtido exclusivamente, foi confirmado pelas constantes de acoplamento dos hidrogênios vinílicos, $J = 15,8$ Hz.

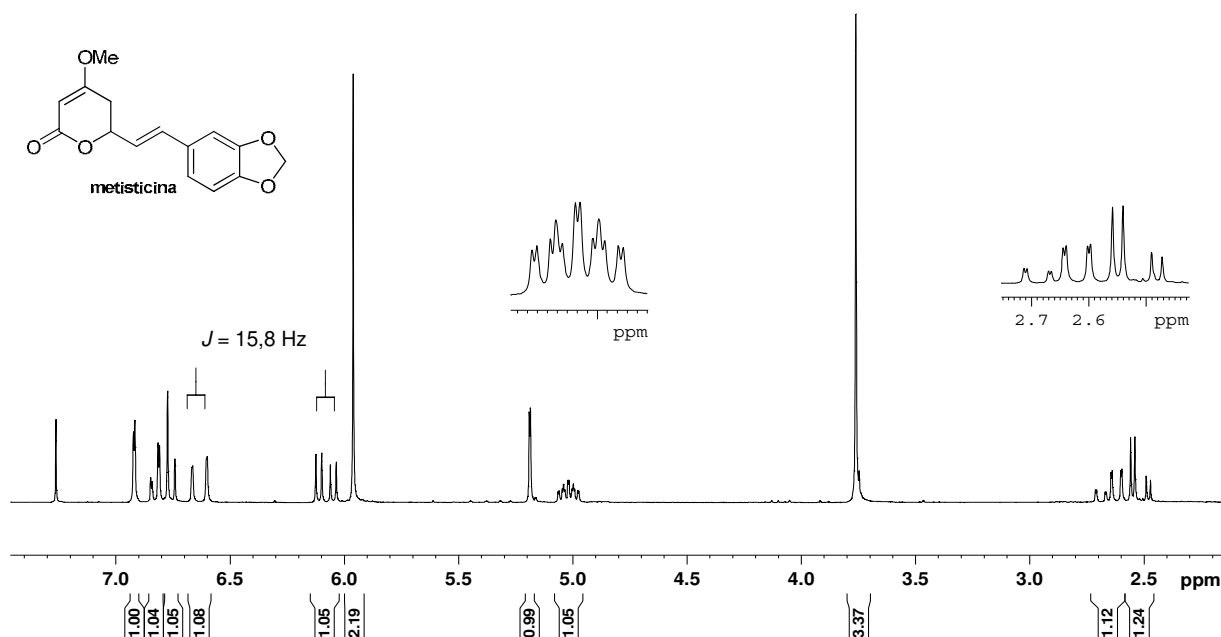


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H da metisticina **61** em CDCl_3 a 250 MHz.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H obtidos para a metisticina estão em acordo com os descritos na literatura e estão apresentados de forma comparativa na Tabela 9. Note que alguns sinais foram obtidos com maior resolução, o que permitiu uma melhor atribuição da multiplicidade destes hidrogênios.

Tabela 9. Comparação de dados de RMN de ^1H da metisticina.

Dados observados (250 MHz, CDCl_3)	Dados da literatura ⁵⁵ (270 MHz, CDCl_3)
2,52 (dd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 4,5$ Hz, 1H)	2,62 (m, 2H)
2,66 (ddd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 10,8$ Hz, $J^3 = 1,3$ Hz, 1H)	
3,77 (s, 3H)	3,77 (s, 3H)
4,98-5,07 (m, 1H)	5,00-5,07 (m, 1H)
5,19 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H)	5,19 (s, 1H)
5,97 (s, 2H)	5,97 (s, 2H)
6,08 (dd, $J^1 = 15,8$ Hz, $J^2 = 6,3$ Hz, 1H)	6,08 (dd, $J^1 = 15,9$ Hz, $J^2 = 6,5$ Hz, 1H)
6,64 (dd, $J^1 = 15,8$ Hz, $J^2 = 1,0$ Hz, 1H)	6,64 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H)
6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	6,85 (m, 2H)
6,83 (dd, $J^1 = 8,0$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H)	
6,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H)	6,92 (s, 1H)

A eficiente hidrogenação da metisticina pode ser verificada pelo espectro de hidrogênio, onde os sinais referentes aos hidrogênios vinílicos em 6,08 e 6,64 ppm desaparecem e o sinal em 5,19 ppm se deslocou para cerca de 4,35 ppm (Figura 9).

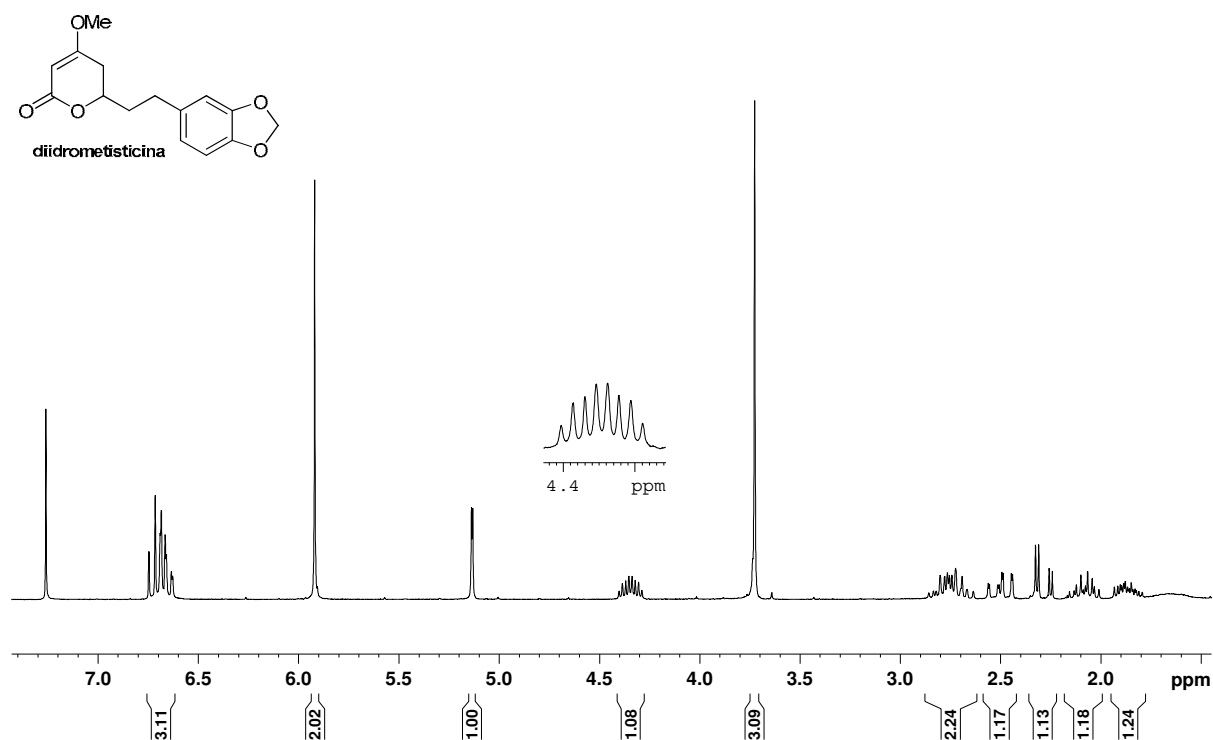


Figura 9. Espectro de RMN de ¹H da diidrometisticina **62** em CDCl₃ a 250 MHz.

Os dados espectroscópicos de RMN de ¹H obtidos para a diidrometisticina estão em acordo com os descritos na literatura e estão apresentados de forma comparativa na Tabela 10. Uma pequena diferença de atribuição foi verificada na região de 2,64-2,86 ppm, onde os dois multipletos puderam ser melhores visualizados em um aparelho de 400 MHz. Essa pequena diferença não comprometeu a confirmação da estrutura da diidrometisticina.

Tabela 10. Comparação de dados de RMN de ^1H da diidrometisticina.

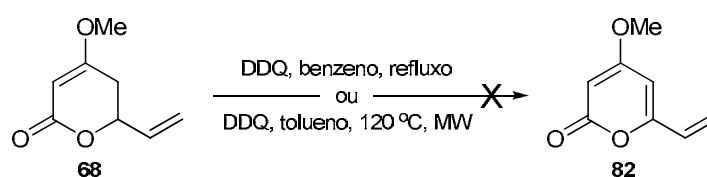
Dados observados (250 MHz, CDCl_3)	Dados da literatura⁵⁵ (400 MHz, CDCl_3)
1,79-1,93 (m, 1H)	1,82-1,92 (m, 1H)
2,01-2,17 (m, 1H)	2,03-2,15 (m, 1H)
2,28 (dd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, 1H)	2,29 (dd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 3,9$ Hz, 1H)
2,50 (ddd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 12,0$ Hz, $J^3 = 1,5$ Hz, 1H)	2,49 (ddd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 12,0$ Hz, $J^3 = 1,4$ Hz, 1H)
2,64-2,86 (m, 2H)	2,69-2,84 (m, 1H)
	2,81-2,95 (m, 1H)
3,73 (s, 3H)	3,72 (s, 3H)
4,29-4,40 (m, 1H)	4,30-4,39 (m, 1H)
5,13 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H)	5,13 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H)
5,92 (s, 2H)	5,91 (s, 2H)
6,64 (dd, $J^1 = 7,8$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz, 1H)	6,64 (dd, $J^1 = 7,9$ Hz, $J^2 = 1,4$ Hz, 1H)
6,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H)	6,68 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H)
6,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H)	6,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H)

Por fim, a comparação dos sinais de RMN de ^{13}C para os dois compostos confirma de forma inequívoca a obtenção das kavalactonas naturais (Tabela 11).

Tabela 11. Comparação de dados de RMN de ^{13}C da metisticina e diidrometisticina.

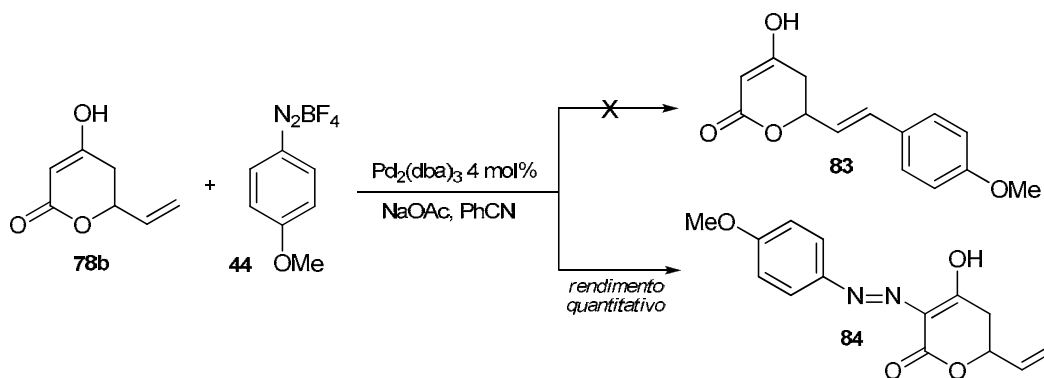
metisticina - 61		diidrometisticina - 62	
Dados observados (62,5 MHz, CDCl_3)	Dados da literatura⁵⁵ (67,5 MHz, CDCl_3)	Dados observados (62,5 MHz, CDCl_3)	Dados da literatura⁵⁵ (100 MHz, CDCl_3)
33,3	33,4	30,7	30,7
56,1	56,0	33,0	33,0
76,0	75,9	36,6	36,5
90,5	90,6	56,0	56,0
101,2	101,2	74,6	74,6
105,8	105,8	90,3	90,3
108,3	108,3	100,8	100,8
121,7	121,7	108,3	108,2
123,6	123,6	108,8	108,8
130,1	130,1	121,3	121,2
132,9	132,9	134,6	134,5
147,8	147,8	145,8	145,8
148,1	148,1	147,7	147,7
166,8	166,7	167,3	167,2
172,3	172,3	172,7	172,7

Como mostrado anteriormente, a arilação da olefina **68** não se mostrou um processo trivial e alguns problemas foram encontrados. Então, nossa atenção se dirigiu para a preparação do substrato **82**, a partir de **68** (Esquema 42). Acredita-se que a olefina **82** teria uma maior reatividade, devido a sua maior conjugação, se assemelhando à reatividade de estirenos. Naturalmente, a condição testada foi aquela que levou a desidrogenação do composto **70b**, usando DDQ. Contudo, a olefina **82** não foi obtida, mesmo em uma reação realizada em tolueno e aquecimento a 120 °C no micro-ondas.



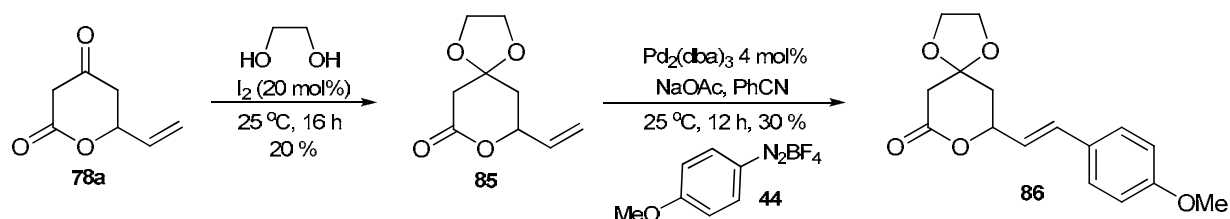
Esquema 42

Em vista disso, a arilação da olefina **78b** também foi avaliada (Esquema 43). Nesse caso, ao invés da reação de Heck, ocorreu instantaneamente a formação quantitativa do azocomposto **84**, pelo ataque do enol ao nitrogênio eletrofílico do sal de diazônio (Reação de Japp-Klingemann). Como essa reação lateral não requer a presença de paládio, um experimento foi conduzido na ausência de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e confirmou a obtenção quantitativa do azocomposto **84**. Esse resultado reafirma a necessidade de metilação da hidroxilactama **78b** previamente a reação de Heck.



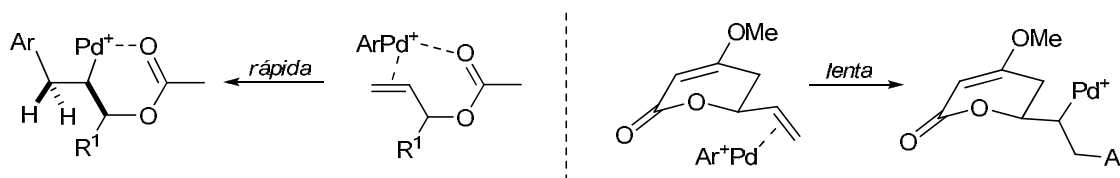
Esquema 43

Visando verificar se a eficiência da arilação está vinculada somente à participação do éster na etapa de inserção migratória, outras variações estruturais que afetam aspectos eletrônicos do substrato foram efetuadas. Então, optou-se por preparar a olefina **85** (Esquema 44). Esta, por sua vez, não possui o sistema α,β -insaturado, o que a tornaria mais semelhante aos ésteres alílicos anteriormente usados, que forneceram os produtos arilados em bons rendimentos, usando condições brandas de reação. Para obtenção dessa olefina **85**, a carbonila do composto **78a** foi protegida pelo uso de etilenoglicol e iodo. Após 16 horas de reação o produto desejado foi obtido em apenas 20 % de rendimento. Mesmo assim, a reação de Heck pode ser avaliada com a olefina **85** e os resultados foram desencorajadores. Na reação realizada à temperatura ambiente, o aduto de Heck foi obtido em rendimento similar àquele obtido com olefina **68** (em torno de 30 %). Não foi possível separar o produto formado **86** do material de partida **85**.



Esquema 44

Esse resultado sugeriu que a diferença de reatividade para os dois sistemas seria fortemente dependente da capacidade de coordenação simultânea da dupla ligação e do grupo éster ao paládio. Na olefina **68** essa coordenação não seria possível devido à restrição rotacional imposta pelo sistema cíclico (Esquema 45).



Esquema 45

2.4. Considerações Finais e Conclusão

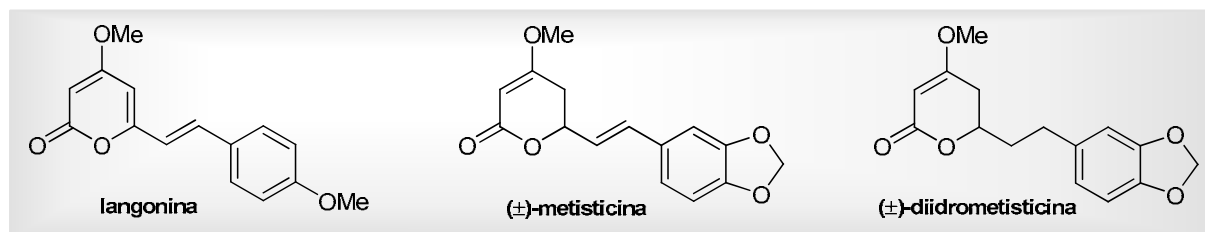
O estudo da reação de Heck de ésteres alílicos com sais de diazônio permitiu o desenvolvimento de uma nova metodologia simples e eficiente para a síntese de vários ésteres alílicos arilados com retenção do tradicional grupo de saída. Não foi observada competição entre a reação de Heck e a reação de Tsuji-Trost, exceto para o éster trifluoracetilado. A etapa de adição oxidativa do paládio ocorreu quimiosseletivamente na ligação C-N₂. A arilação de Heck se mostrou altamente régio- e estereosseletiva, sendo que somente o isômero *E* foi formado em quase todas as reações, em altos rendimentos. A arilação procedeu em condições brandas, idênticas as utilizadas na arilação de estirenos. A natureza do grupo substituinte no sal de diazônio não influenciou na reatividade e mesmo substituintes halogenados foram bem tolerados nessas condições, sem competição da adição oxidativa na ligação C-X, especialmente quando X=I.

A metodologia desenvolvida empregando sais de diazônio se mostrou superior aquelas descritas por Jiao e Szabó, que empregam outros agentes arilantes. O processo de arilação ocorreu em condições brandas, sem necessidade de excessos dos ésteres para obtenção de bons rendimentos. Além disso, sais de diazônio foram muito reativos frente a ésteres alílicos e nenhum aditivo ou outro artifício precisou ser utilizado.

A alta regiosseletividade da reação foi explicada devido à possível coordenação simultânea do paládio à dupla ligação e ao oxigênio carbonílico. Essa coordenação não só estabilizaria o paládio, dando uma sobrevida a ele para que a etapa de inserção migratória ocorra, mas também diminuiria a barreira energia para a transferência do grupo arila. Além disso, após a inserção, essa coordenação fixaria uma das ligações C-C, impedindo a rotação. Consequentemente, só houve formação da dupla ligação na posição original, pela eliminação de hidropaládio.

Através de algumas alterações na metodologia foi possível a arilação da lactona **68**, que possui restrição rotacional, com os sais de diazônio **44** e **81**. O aduto de Heck **70b**, obtido em bom rendimento e seletividade, foi utilizado na síntese total da iangonina **60**. Já o aduto de Heck **61** corresponde a metisticina, outra kavalactona natural. Com a metisticina em mãos, uma simples hidrogenação da dupla ligação levou a diidrometisticina **62**. Infelizmente, a metodologia não permitiu a síntese das outras três kavalactonas, porque não foi possível a arilação da olefina **68** com o sal fenildiazônio. A

seguir estão mostradas três das seis kavalactonas mais importantes, sintetizadas nesse trabalho.



Os resultados desse trabalho foram publicados na revista *Organic Letters* **2009**, 11, 3642,⁵⁶ que foi destacado na revista *Synfacts* **2009**, 11, 1232.

⁵⁶ Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3642.

***Capítulo 3: Arilação de Heck do diidrofurano quiral 124
com sais de diazônio: Síntese da (-)-isoaltolactona***

3.1. Introdução

Os produtos naturais são utilizados pela humanidade há muito tempo. A busca por alívio da dor e cura de doenças pela ingestão de ervas e folhas talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização de produtos naturais. A história do desenvolvimento das civilizações orientais e ocidentais é rica em exemplos da utilização de recursos naturais na medicina, no controle de pragas e em mecanismos de defesa.⁵⁷

O potencial quimioterapêutico de árvores asiáticas do gênero *Goniothalamus* foi reconhecido há muitos anos, sendo que algumas destas espécies são tradicionalmente utilizadas como remédios populares. Seu uso é bem conhecido na Malásia, onde os extratos das sementes de *Goniothalamus amuyon* são usados para o tratamento de edemas e reumatismos. Já as folhas queimadas da *Goniothalamus sesquipetalis* são usadas como repelente de insetos pelos nativos dessa região.⁵⁸

O gênero *Goniothalamus* compreende 115 espécies que se distribuem entre áreas tropicais e sub-tropicais. Estudos realizados por McLaughlin e colaboradores com plantas desse gênero levaram à descoberta, isolamento e caracterização de uma série de estililactonas, acetogeninas, alcaloides e flavonoides.⁵⁹

As estililactonas são um grupo diverso de metabólitos secundários que apresentam várias atividades biológicas. Vários desses membros possuem atividade citotóxica contra células cancerosas (câncer de mama, cólon, rim e pâncreas), atividade antiinflamatória e antibiótica, ação como imunossupressores e agente antifertilidade.⁶⁰

Devido ao amplo espectro de atividades biológicas apresentadas por essa classe de compostos, vários grupos têm dedicado esforços para a síntese total das estililactonas.⁶¹ Apesar de estudos também terem sido realizados a fim de elucidar os mecanismos de ação destes metabolitos, até o momento, pouco se conhece sobre o

⁵⁷ Viegas Jr, C.; Bolzani, V. S. *Química Nova* **2006**, 29, 326.

⁵⁸ Shing, T. K. M.; Tsui, H. -C.; Zhou, Z. -H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3121.

⁵⁹ (a) Fang, X. -P.; Anderson, J. E.; Chang, C. -J.; Fanwick, P. E.; McLaughlin, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1655. (b) Fang, X. -P.; Anderson, J. E.; Chang, C. -J.; Fanwick, P. E.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 1034. (c) Fang, X. -P.; Anderson, J. E.; Chang, C. -J.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9751.

⁶⁰ de Fatima, A.; Modolo, L. V.; Conejero, L. S.; Pilli, R. A.; Ferreira, C. V.; Khon, L. K.; de Carvalho, J. E. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 3371.

⁶¹ Para revisões de sínteses de estililactonas veja: (a) Zhao, G.; Wu, X. Y.; Zhang, Y. Z. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, 2, 333. (b) Mondon, M.; Gesson, J. -P. *Curr. Org. Synth.* **2006**, 3, 41.

modo de ação desses compostos a nível celular. Porém, tem sido sugerido que a lactona α,β -insaturada nessas moléculas é um grupo farmacofórico importante e atuaria como aceptor de Michael, podendo se ligar covalentemente aos substratos biológicos.⁶²

As estilirlactonas possuem um esqueleto básico de 13 átomos de carbono e um fragmento estilil ou pseudo-estiril ligado à lactona. Existem mais de 30 diferentes estilirlactonas, com diferentes padrões estruturais, que variam desde piranonas e furanonas simples, até sistemas bicíclicos mais complexos, tais como pirano-piranonas, furano-piranonas e furano-furanonas (Figura 10).²²

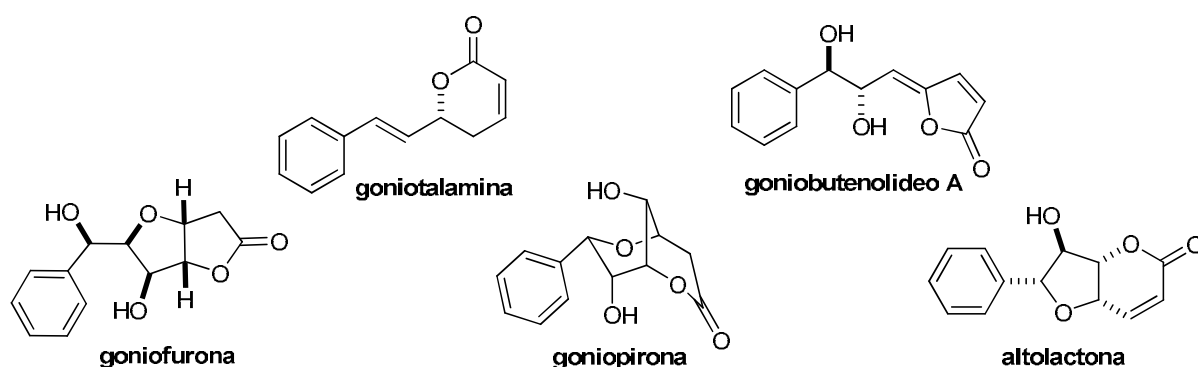


Figura 10. Estilirlactonas naturais.

A isoaltolactona **87** e a altolactona **88** apresentam uma unidade furano-piranona α,β -insaturada, com o anel tetraidrofurano tetrassubstituído e 4 centros estereogênicos consecutivos (Figura 11). Essas moléculas possuem uma unidade estrutural comum, diferindo apenas na configuração dos centros estereogênicos em C-2 e C-3. Essa diferença configuracional tem impulsionado o desenvolvimento de rotas estereosseletivas flexíveis, que permitam a obtenção de ambos os diastereoisômeros.

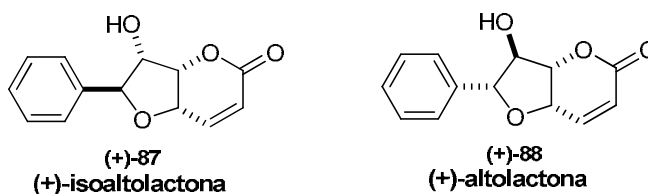
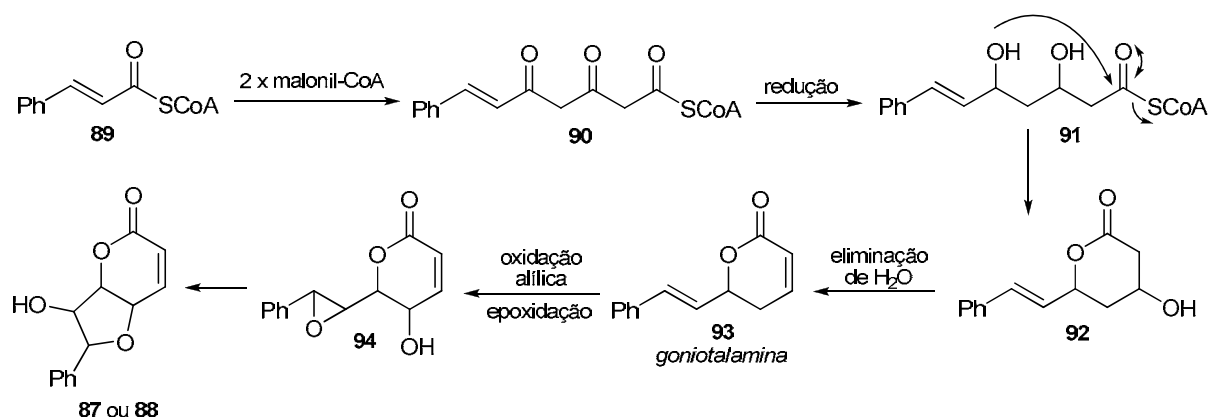


Figura 11. Estrutura da (+)-isoaltolactona e da (+)-altolactona.

⁶² Harris, J. M.; Li, M.; Scott, J. G.; O'Doherty, G. A. In "Strategies and Tactics in Organic Synthesis", Vol. 5, Harmata, M. Ed.; Elsevier Academic Press: London; 2004; p.221.

A biossíntese proposta para a altolactona e a isoaltolactona apresenta uma rota comum, que se iniciaria pela elongação do tioéster cinamoil-CoA **89** com duas unidades malonil-CoA (Esquema 46). Em seguida, redução das cetonas e lactonização forneceriam o composto **92**. Este, por sua vez, sofreria eliminação de água para formar a mais simples estililactona, a goniotalamina **93**. Oxidação alílica, seguida de epoxidação geraria o composto **94**. Nessa etapa, dependendo da face da dupla ligação que é epoxidada, a altolactona ou a isoaltolactona seriam formadas. Por fim, o ataque do álcool ao epóxido levaria a formação da lactona **87** ou **88**.⁶³



Esquema 46

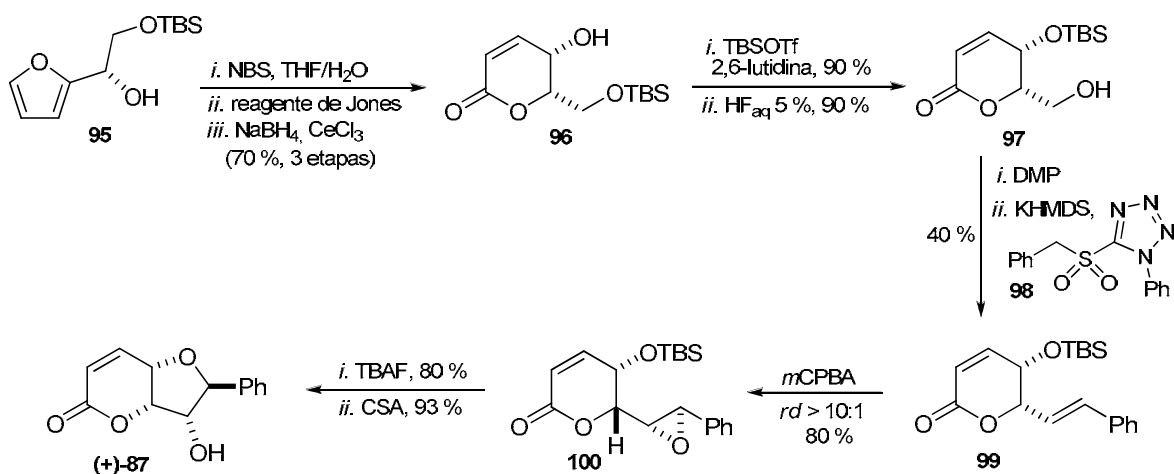
Desde o seu isolamento e caracterização⁶⁴ algumas abordagens sintéticas foram publicadas para a preparação da (+)-isoaltolactona e da (+)-altolactona (compostos naturais) e para os enantiômeros não-naturais.⁶⁵ A seguir serão apresentadas as sínteses já realizadas da isoaltolactona.

⁶³ (a) Sam, T. W.; Sew-Yeu, C.; Matsjeh, S.; Gan, E. K.; Razak, D.; Mohamed, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2541. (b) Colegate, S. M.; Din, L. B.; Lattif, A.; Salleh, K. M.; Samsudin, M. W.; Skelton, B. H.; Tadano, K.; White, A. H.; Zakaria, Z. *Phytochemistry* **1990**, 29, 1701. (c) Fang, X.; Anderson, J. E.; Qiu, X.; Kozlowski, J. F.; Chang, C.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1563.

⁶⁴ Goh, S. H.; Chung, V. C.; Sha, C. K.; Mak, T. C. W. *Phytochemistry* **1990**, 29, 1704.

⁶⁵ (a) Gesson, J.; Jacquesy, J.; Mondon, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3945. (b) Gesson, J.; Jacquesy, J.; Mondon, M. *Tetrahedron* **1989**, 45, 2627. (c) Kang, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5915. (d) Gillhouley, J. G.; Shing, T. K. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 976. (e) Shing, T. K. M.; Gillhouley, J. G. *Tetrahedron* **1994**, 50, 8685. (f) Shing, T. K. M.; Tsui, H.; Zhou, Z. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3121. (g) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Honda, T. *Synlett* **1993**, 653. (h) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2493. (i) Mukai, C.; Hirai, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6619. (j) Favre, A.; Carreaux, F.; Deligny, M.; Carboni, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4900. (l) Enders, D.; Barbion, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2842. (m) Prasad, K. R.; Gholap, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2.

O'Doherty e Harris realizaram a síntese da (+)-isoaltolactona usando o álcool furílico **95**, obtido a partir do furfural (Esquema 47).⁶⁶ Para a obtenção do álcool **95** de maneira enantiosseletiva foi utilizada a olefinação de Peterson e a diidroxilação assimétrica de Sharpless com AD-mix-β. O composto **95** foi tratado com *N*-bromo-succinimida (NBS), produzindo uma hemiacetal piranona, através da expansão oxidativa do anel (Reação de Achmatowicz). Tratamento sequencial do bruto reacional com reagente de Jones e NaBH₄/CeCl₃, forneceu a lactona **96** em 70 % de rendimento e 92 % ee. Posteriores proteção e desproteção seletiva levaram a obtenção do composto **97**, que foi oxidado ao aldeído com periodinana de Dess-Martin (DMP). O tratamento do aldeído com o ânion da sulfona **98** levou a olefina *trans* **99**, em 40 % de rendimento. Oxidação da dupla ligação com ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*CPBA) forneceu o epóxido **100** em 80 % de rendimento. Desproteção seguida de ciclização concluiu a síntese da (+)-isoaltolactona **(+)-87**, em um rendimento global de 10 %.



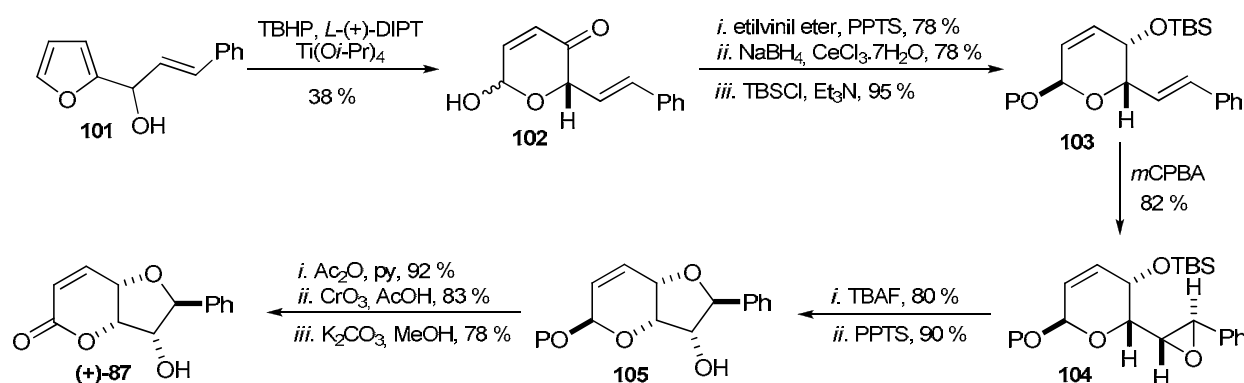
Esquema 47

Na abordagem feita por Pan e colaboradores para a síntese da (+)-isoaltolactona, os autores utilizaram a resolução cinética do composto **101**, pelo tratamento com hidroperóxido de *t*-butila (TBHP), quantidade catalítica de *L*-(+)-tartarato de diisopropila e tetraisopropóxido de titânio (Esquema 48).⁶⁷ A piranona **102** teve sua hidroxila protegida

⁶⁶ (a) O'Doherty, G. A.; Harris, J. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2983. (b) O'Doherty, G. A.; Harris, J. M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5161.

⁶⁷ Peng, X.; Li, A.; Lu, J.; Wang, Q.; Pan, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6799.

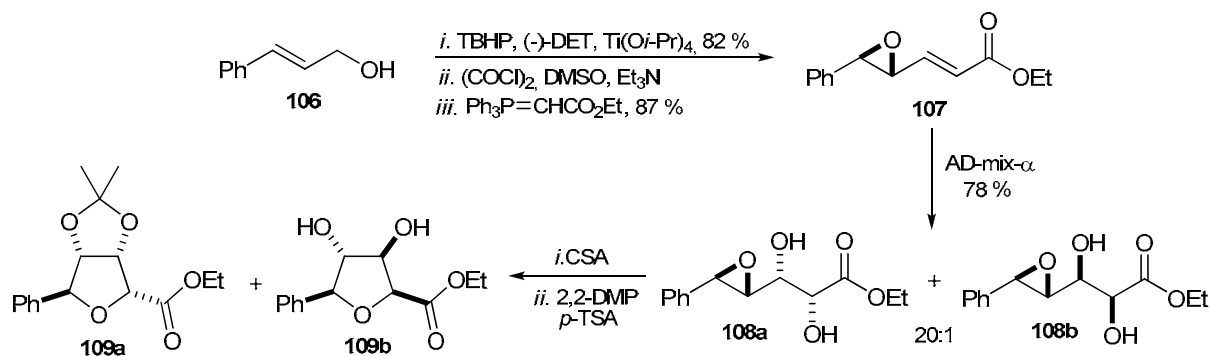
com etil vinil éter, fornecendo a mistura α - e β -etoxi etil éter. O isômero α foi reduzido com NaBH_4 e CeCl_3 e o álcool resultante foi protegido com TBS. A dupla estilênica no composto **103** foi oxidada com *m*CPBA, fornecendo o epóxido **104**, em 82 % de rendimento. Desproteção, seguida de ciclização, que ocorre pelo ataque da hidroxila livre ao epóxido, forma o composto **105**. Sucessivas reações de proteção, oxidação e desproteção levaram a obtenção da (+)-isoaltolactona **(+)-87**, em um rendimento global de 6 %.



Esquema 48

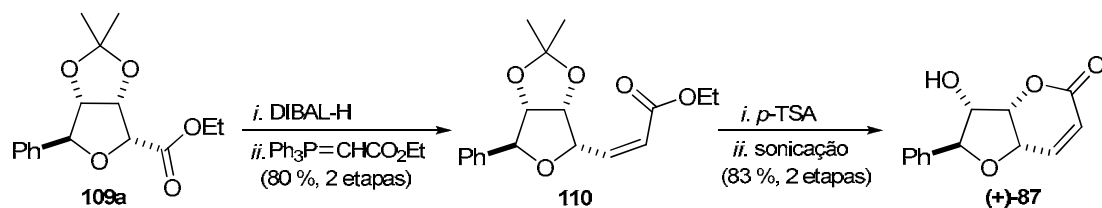
Yadav e colaboradores descreveram a síntese de ambos os enantiômeros da isoaltolactona e da altolactona (Esquema 49).⁶⁸ A síntese foi iniciada com uma epoxidação assimétrica de Sharpless do álcool cinâmico **106**, seguida de oxidação de Swern. O aldeído obtido foi submetido à olefinação de Wittig, para fornecer o éster α,β -insaturado *E* **107**. Uma dihidroxilação assimétrica de Sharpless com AD-mix- α possibilitou a obtenção dos compostos **108a** e **108b**, em uma proporção de 20:1. Os dois isômeros não puderam ser separados, então a mistura foi tratada com quantidade catalítica de ácido canforssulfônico, para levar aos tetraidrofuranos correspondentes. Posterior reação com 2,2-dimetoxipropano forneceu o acetonídeo **109a** proveniente do diol *cis*, enquanto que o diol *trans* **109b** não reagiu, o que possibilitou a separação dos compostos.

⁶⁸ (a) Yadav, J. S.; Rajaiah, G.; Raju, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5831. (b) Yadav, J. S.; Raju, K.; Rao, P. P.; Rajaiah, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3283.



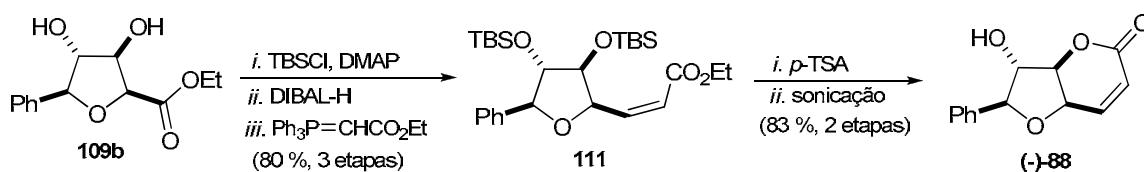
Esquema 49

O éster **109a** foi reduzido ao aldeído e submetido novamente a uma olefinação de Wittig com um ílideo estabilizado para fornecer o éster α,β -insaturado **110**, em 80 % de rendimento para as duas etapas. Posterior tratamento com quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TSA) e sonicação levaram a isoaltolactona **(+)-87** (Esquema 50).



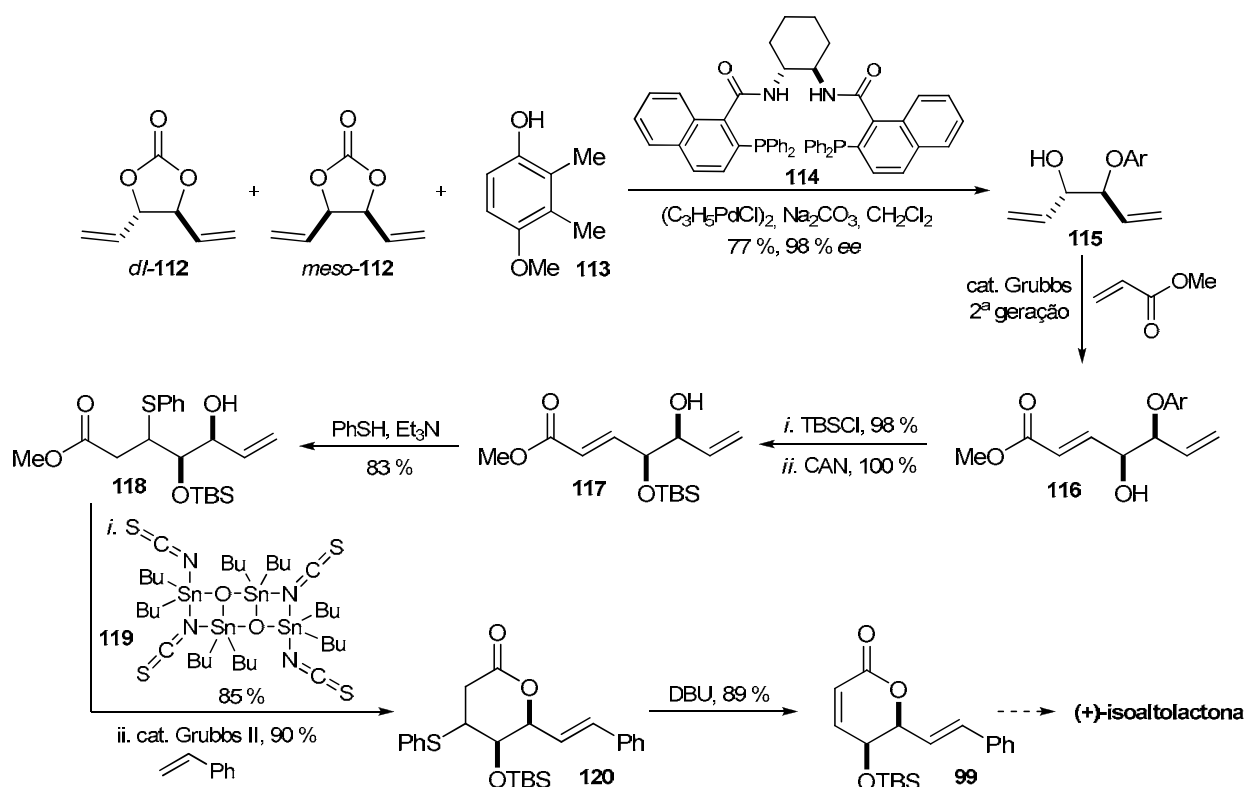
Esquema 50

Já o diol *trans* **109b** foi protegido com TBSCl, reduzido com DIBAL e transformado no *cis*-éster **111**. Da mesma forma que antes, o éster α,β -insaturado **111** foi tratado com quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico e sonicação levando a altolactona **(-)-88** (Esquema 51).



Esquema 51

Recentemente, Trost e colaboradores realizaram a síntese formal da (+)-isoaltolactona (Esquema 52).⁶⁹ Para tanto, utilizaram a mistura de diastereoisômeros do carbonato **112**, obtido pela dimerização redutiva da acroleína e ciclização com carbonato de dietila. A mistura de carbonatos foi submetida à dessimetração via um complexo π -alil paládio quiral, utilizando o fenol **113** como nucleófilo. O dieno formado sofreu metátese cruzada com acrilato de metila. Manipulação de grupos protetores, seguida da adição conjugada de tiofenol ao sistema α,β -insaturado forneceu o composto **118**. A lactona foi formada por transesterificação usando o catalisador de Otera **119** e uma nova metátese cruzada inseriu o grupo fenila. Por fim, eliminação promovida por DBU levou a lactona α,β -insaturado **99**, completando assim a síntese formal da (+)-isoaltolactona.

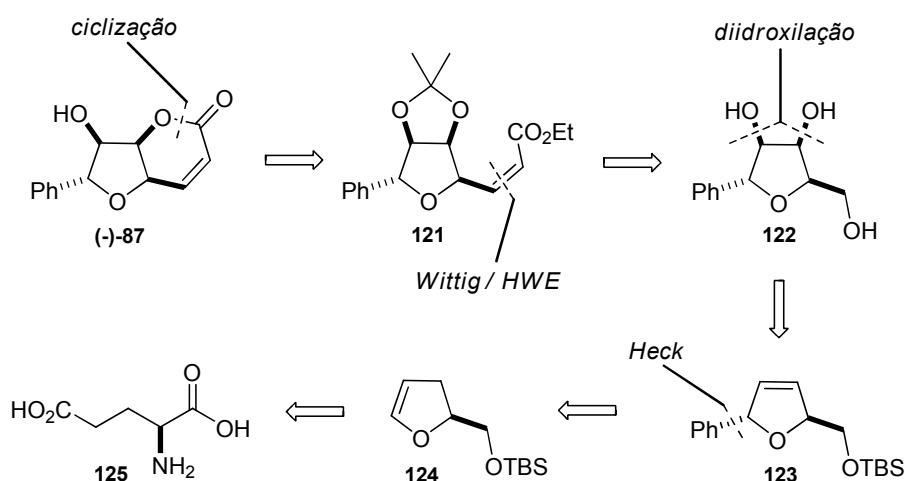


⁶⁹ Trost, B. M.; Aponick, A.; Stanzl, B. N. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9547.

3.2. Objetivos

Considerando-se a importância biológica e o limitado número de sínteses propostas para a isoaltolactona, pretendeu-se estudar detalhadamente a reação de Heck entre o sal de fenildiazônio e o diidrofurano quiral **124** e aplicar essa reação como etapa-chave na síntese da (-)-isoaltolactona.

Através de uma análise retrossintética para a (-)-isoaltolactona **(-)-87** (enantiômero do produto natural), pode-se observar que o anel piranona dessa estrutura poderia ser formado por uma ciclização da espécie **121**, após a desproteção do acetonídeo em meio ácido. O éster α,β -insaturado **121** com configuração *Z*, poderia ser obtido a partir do triol **122**, através de reações sequenciais de proteção, oxidação de Swern e olefinação de Wittig ou Horner-Wadsworth-Emmons (HWE). O triol **122** seria obtido a partir de uma diidroxilação estereosseletiva de um aduto de Heck **123**, previamente desprotegido. Essa diidroxilação seria dirigida pela hidroxila livre presente no substrato e pelo impedimento estérico causado pelo grupo fenila. O aduto de Heck **123** poderia ser preparado pela reação da olefina **124** com sal de fenildiazônio **79**, catalisada por paládio. A olefina **124**, por sua vez, pode ser obtida na sua forma enantiomericamente pura, a partir do ácido *L*-glutâmico **125**.



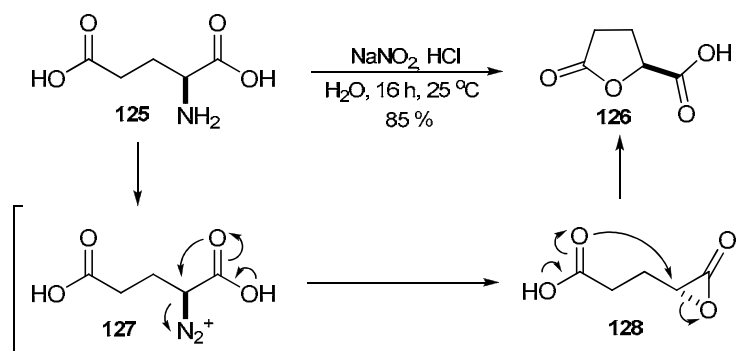
De acordo com a análise retrossintética, a etapa chave para a síntese da (-)-isoaltolactona seria a reação estereosseletiva de Heck entre o 1,2-diidrofurano e o sal de

fenildiazônio. Portanto, para o sucesso da síntese proposta, fez-se necessário um estudo metodológico das condições reacionais, visando a otimização dessa etapa.

3.3. Resultados e Discussão

Para a síntese da (-)-isoaltolactona, usou-se um material de partida de baixo custo e disponível comercialmente, o ácido *L*-glutâmico. Cabe salientar, que o produto natural, a (+)-isoaltolactona, seria derivada do ácido *D*-glutâmico, mas devido a não disponibilidade e seu alto custo, optou-se pela síntese do enantiômero não-natural. Porém, todos os resultados obtidos nesse trabalho podem ser aplicados para a síntese do produto natural.

Inicialmente, preparou-se a lactona **126**, pelo tratamento do ácido *L*-glutâmico **125** com nitrito de sódio, em meio ácido (Esquema 53).⁷⁰ A lactonização ocorreu com retenção total de configuração do centro assimétrico, via um processo de dupla inversão. O mecanismo envolve assistência do grupo carboxila vizinho, na decomposição do íon diazônio **127**, levando a uma lactona de 3 membros muito instável **128**. Pelo ataque do outro grupo carboxila, ocorre a abertura do anel de 3 membros e a formação da lactona de 5 membros **126**.⁷¹ O produto foi obtido em 85 % de rendimento, sendo utilizado na próxima etapa reacional sem prévia purificação.

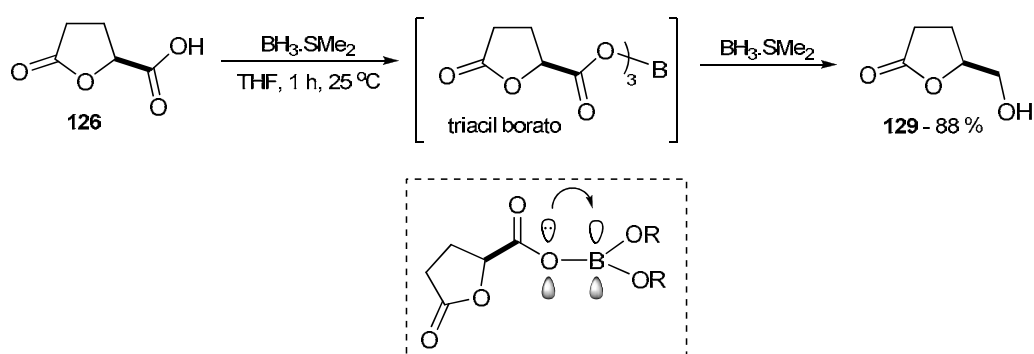


Esquema 53

⁷⁰ Wrona, I. E.; Gabarda, A. E.; Evano, G.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15026.

⁷¹ Gringore, O. H.; Rouessac, F. P. *Org. Syn.* **1990**, *7*, 99.

A redução seletiva do grupo carboxila foi efetuada com o agente redutor $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, que levou à obtenção da hidróxi-lactona **129** em 88 % de rendimento (Esquema 54).⁷⁰ O BH_3 é um excelente redutor para ácidos carboxílicos, porque forma inicialmente um triacil borato, com evolução de hidrogênio. Com isso, o oxigênio próximo do boro fica com seu par de elétrons dividido entre a conjugação com o grupo carbonílico e o orbital vazio do boro. Esses triacil boratos são mais reativos do que os ésteres correspondentes e são facilmente reduzidos até com um redutor fraco como o BH_3 .

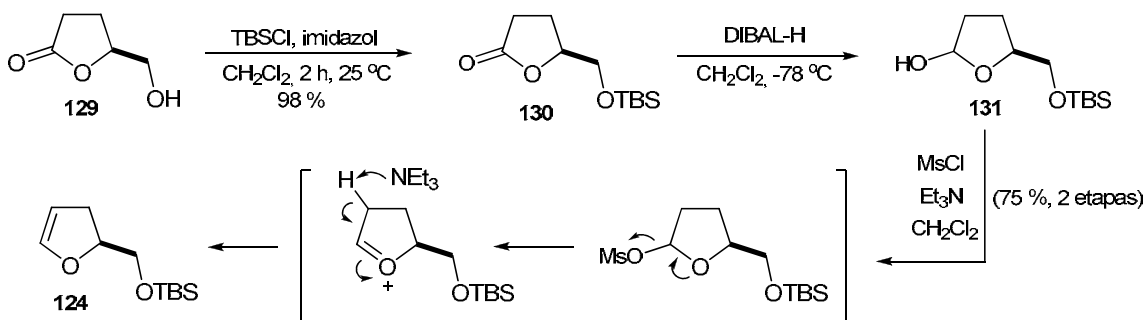


Esquema 54

A hidróxi-lactona **129** foi tratada com TBSCl e imidazol, conduzindo à lactona protegida **130** em 98 % de rendimento (Esquema 55).⁷² O composto **130** foi submetido a uma nova reação de redução, agora pelo uso de DIBAL-H, para formar o lactol correspondente. Em seguida, o lactol **131** foi tratado com cloreto de mesila, na presença de trietilamina. Após refluxo, o diidrofurano quiral **124** desejado foi obtido em 75 % de rendimento para as duas etapas.⁷³

⁷² Takle, A.; Kocienski, P. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4503.

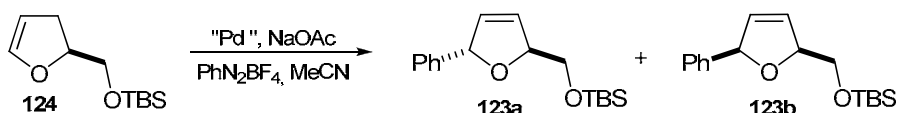
⁷³ Paquette, L. A.; Brand, S.; Behrens, C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2010.



Esquema 55

A arilação do diidrofurano **124** com sais de diazônio já havia sido estudada pelo Dr. Paulo R. R. Meira, durante seu Pós-Doutorado em nosso grupo de pesquisa e uma primeira avaliação da rota proposta para a síntese da isoaltolactona já havia sido verificada. Dando continuidade a esses estudos, o diidrofurano **124** foi arilado com o sal fenildiazônio. Na Tabela 12, estão listados os resultados obtidos para diferentes catalisadores testados, bem como para alguns aditivos empregados.

Tabela 12. Estudo de diferentes catalisadores e aditivos na reação de Heck.



entrada ^a	catalisador	aditivo	<i>trans</i> : <i>cis</i> ^d	rend. (%) ^e
1	Pd(OAc) ₂	anisol/DHF	92:08	20
2 ^b	Pd(OAc) ₂	anisol/DHF	92:08	24
3 ^c	Pd(OAc) ₂	CO	92:08	37
4	Pd ₂ (dba) ₃	-	92:08	55
5	POPd	-	-	-
6	POPd	anisol/DHF	-	-
7	PEPPSI	-	-	-

^a Todas as reações foram realizadas com 2 mol % de catalisador, 3 eq. de NaOAc e 1 eq. de PhN₂BF₄. ^b Reação realizada a 40 °C. ^c Reação conduzida sob atmosfera de monóxido de carbono. ^d Proporção determinada por CG. ^e Rendimentos isolados.

Todas as reações foram conduzidas em acetonitrila como solvente, na presença de 3 equivalentes de acetato de sódio como base. Quando Pd(OAc)₂ foi empregado

como catalisador, realizou-se a redução da espécie de Pd(II) a Pd(0) pelo uso de diidrofurano (DHF). Através desse procedimento acredita-se que uma fina suspensão de Pd(0) tenha sido formada e essa espécie seria estabilizada pelo uso de anisol. Essa condição havia fornecido bons resultados quando o sal de diazônio substituído com o grupo OMe foi empregado. No entanto, para o sal fenildiazônio obteve-se baixo rendimento do aduto de Heck (entrada 1, Tabela 12). Mesmo conduzindo-se a reação a uma temperatura de 40 °C, o rendimento reacional não aumentou significativamente (entrada 2, Tabela 12). Uma outra maneira para reduzir a espécie de Pd(II) a Pd(0) emprega atmosfera de monóxido de carbono. Fazendo uso desse método o aduto de Heck foi obtido em baixo rendimento, sendo observado uma série de produtos laterais (entrada 3, Tabela 12). Alterando-se a fonte de paládio para Pd₂(dba)₃, houve uma melhora no rendimento da reação e o produto arilado foi obtido em 55 % de rendimento (entrada 4, Tabela 12). Outros dois catalisadores de paládio também foram empregados, o POPd e o PEPPSI. Mas, essas espécies de paládio não se mostraram eficientes para essa reação, pois não houve consumo dos materiais de partida (entradas 5, 6 e 7, Tabela 12).

Para todas as reações que forneceram o produto arilado, uma boa estereosseletividade foi observada, sendo que o aduto *trans* foi obtido majoritariamente numa proporção de 92:08, determinada por CG (Figura 12).

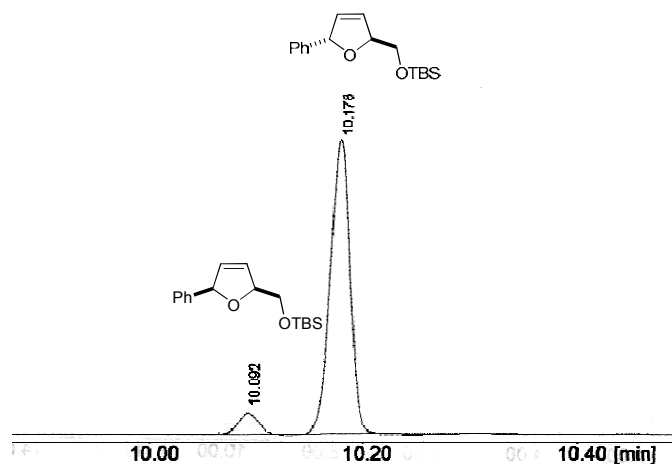
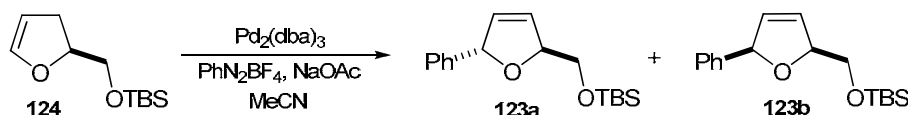


Figura 12. Cromatograma da mistura diastereoisomérica **123a** e **123b**.

Apesar da boa estereosseletividade, o rendimento da reação ainda era insatisfatório. Então, novos testes foram realizados variando-se as quantidades de catalisador e de olefina no meio reacional (Tabela 13).

Tabela 13. Estudo de diferentes quantidades de catalisador e olefina na reação de Heck.



entrada	mol % de cat.	eq. de 124	<i>trans:cis</i> ^a	rend. (%) ^b
1	2	1,0	92:08	55
2	2	1,2	93:07	60
3	2	1,3	92:08	63
4	2	1,5	94:06	85
5	2	1,7	93:07	66
6	4	1,0	92:08	70
7	5	1,0	91:09	69
8	4	1,1	93:07	85
9	4	1,2	94:06	90

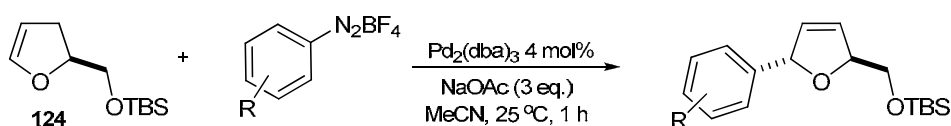
^a Proporção determinada por CG. ^b Rendimentos isolados.

Pela análise da Tabela 13, observou-se que o aumento da quantidade de olefina **124** até 1,5 equivalentes, elevou consideravelmente o rendimento da reação (entradas 1-4). Entretanto, quando 1,7 equivalentes da olefina foram utilizados, houve diminuição do rendimento (entrada 5). Quando a quantidade de catalisador foi aumentada, de 2 para 4 mol%, melhores resultados também foram alcançados (compare entradas 1 e 6). Com o aumento de ambos, catalisador e olefina, a reação apresentou um melhor desempenho, fornecendo o aduto de Heck em 90 % de rendimento, com manutenção da alta estereosseletividade (entrada 9).

Com o intuito de avaliar a abrangência da metodologia, outros sais de diazônio foram empregados juntamente com o diidrofurano quiral **124** (Tabela 14). Quando sais de diazônio funcionalizados com grupos doadores de elétrons foram empregados, os adutos de Heck foram obtidos em altos rendimentos e seletividades (entradas 2 e 7). Bons resultados também foram verificados com o sal de bifenildiazônio e o sal de naftildiazônio

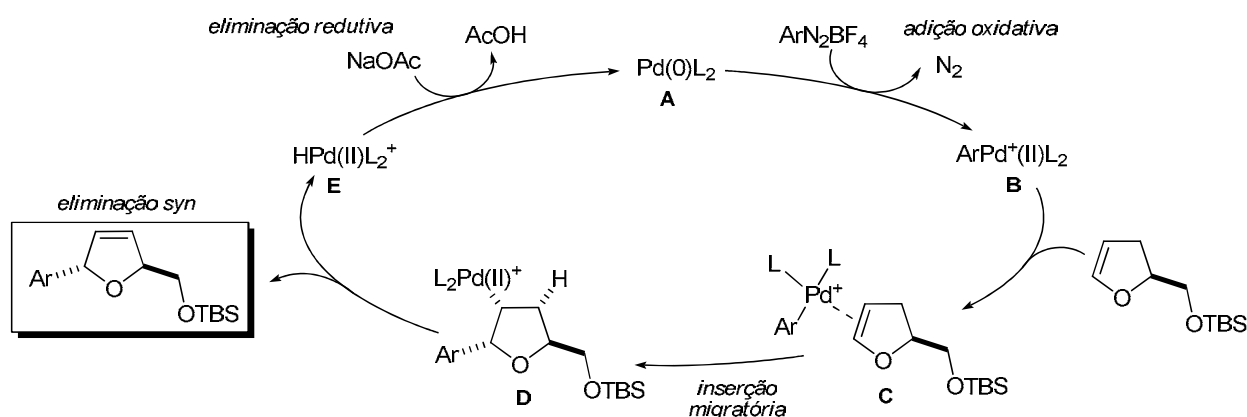
(entradas 3 e 4). Um grupo moderadamente doador de elétrons, como o 4-NHCO₂Me, ou fracamente retirador de elétrons, como 4-F, forneceram rendimentos satisfatórios do aduto de Heck (entradas 5 e 6). Observou-se que quanto mais fortemente retirador de elétrons o grupo presente no sal de diazônio, pior o resultado obtido. Para os casos contendo Br, NO₂ e 3,4-(Cl)₂ nenhum produto arilado foi formado.

Tabela 14. Arilação de Heck do diidrofurano **124** com diferentes sais de diazônio.



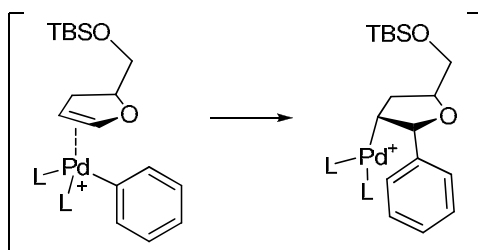
#	R	<i>trans:cis</i>	rend. (%)	#	R	<i>trans:cis</i>	rend. (%)
1	H	94:06	123 - 90	6	4-F	94:06	136 - 78
2	4-OMe	95:05	132 - 92	7	4-Cl	92:08	137 - 47
3	bifenil	95:05	133 - 89	8	3-NO ₂	-	-
4	β-naftil	93:07	134 - 84	9	4-Br	-	-
5	4-NHCO ₂ Me	94:06	135 - 80	10	3,4-(Cl) ₂	-	-

O mecanismo catiônico para a arilação do diidrofurano quiral **124** empregando sais de diazônio está apresentado no Esquema 56. A adição oxidativa da espécie de paládio zero **A** ao sal de diazônio ocorre e um complexo catiônico de paládio **B** é formado. Em seguida, o diidrofurano se coordena a esse complexo catiônico, onde posteriormente ocorre a etapa de inserção migratória na ligação Pd-C, com o paládio se ligando à posição mais rica em elétrons (intermediário **C**). Dada a impossibilidade de rotação da ligação C-C do sistema cíclico, o paládio sofre eliminação com o hidrogênio do carbono vizinho, levando ao aduto de Heck com migração da dupla ligação. O hidropaládio **D**, por reação com o acetato de sódio, regenera a espécie de paládio zero ao meio reacional.



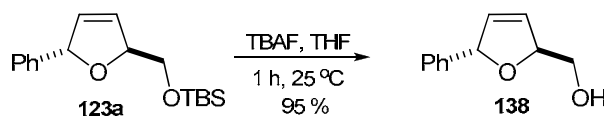
Esquema 56

A formação majoritária do isômero *trans* pode ser atribuída à aproximação preferencial do arilpaládio pela face menos impedida da olefina, na etapa de inserção migratória, como está mostrado no Esquema 57. Confirmação inequívoca da formação majoritária do aduto *trans* foi alcançada no final desse trabalho com a obtenção da (-)-isoaltolactona.



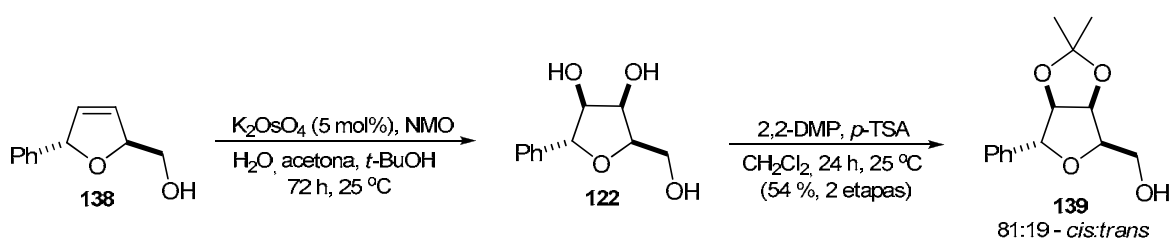
Esquema 57

Como os dois diastereoisômeros **123a** e **123b** não puderam ser separados por coluna cromatográfica, a mistura foi submetida à etapa de desproteção, pelo uso de fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF). Os álcoois obtidos foram separados, mas não foi possível a obtenção de uma amostra pura do álcool *cis* minoritário (Esquema 58).

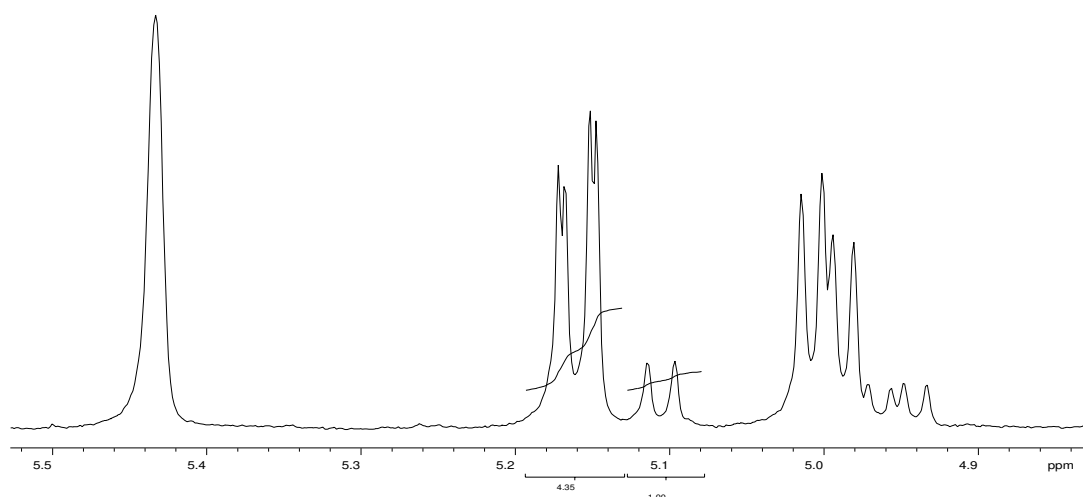


Esquema 58

De posse do composto **138**, realizou-se a reação de diidroxilação utilizando quantidade catalítica de tetróxido de ósmio, gerado a partir de osmiato de potássio, e excesso de *N*-óxido *N*-metil morfolina (NMO) (Esquema 59).⁷⁴ O triol bruto **122** foi tratado com excesso de 2,2-dimetoxipropano e quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico, gerando o acetonídeo **139** em 54 % de rendimento com uma mistura diastereoisomérica de 81:19, favorecendo o composto *trans:cis:cis* (diastereosseletividade relacionada à reação de diidroxilação). A proporção dos isômeros foi determinada pela análise do espectro de RMN ¹H (Figura 13).



Esquema 59


 Figura 13. Ampliação do espectro de RMN de ¹H do composto **139** em CDCl₃ a 300 MHz.

⁷⁴ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973.

A seletividade observada para a diidroxilação pode ser explicada pelo impedimento estérico exercido pela fenila em uma das faces do substrato. Além disso, há a possibilidade do álcool primário atuar como direcionador da diidroxilação.⁷⁵ Ambos os efeitos podem ocorrer simultaneamente, já que levam ao mesmo diastereoisômero. Na Figura 14, estão mostrados os possíveis estados de transição para essa reação.

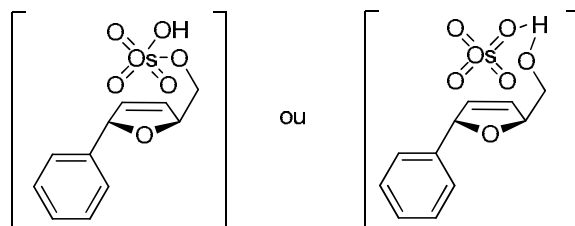


Figura 14. Proposta para a origem da seletividade na reação de diidroxilação.

Cabe destacar que a formação do acetonídeo de 5 membros foi favorecida energeticamente, ao invés do acetonídeo de 6 membros, no qual uma das metilas obrigatoriamente ficaria em axial, levando a interações desestabilizantes 1,3-diaxiais. Evidência em favor do acetonídeo de 5 membros foi obtida pela análise do espectro de hidrogênio onde as duas metilas são vistas separadamente em 1,36 e 1,58 ppm, por estarem em ambientes químicos diferentes. Além disso, a formação do acetonídeo de 5 membros foi confirmada pela análise do espectro de carbono-13, onde as metilas são observadas em 24,7 e 26,2 ppm. Em anéis de 6 membros, normalmente as metilas são observadas em aproximadamente 19 e 25 ppm (Figura 15).⁷⁶ Essa maior diferença de deslocamento químico entre as metilas do anel de 6 membros ocorre devido ao efeito anomérico que existe nesse sistema, que faz com que uma das metilas fique mais protegida em relação à outra. Nesse efeito, há uma doação de densidade eletrônica dos pares de elétrons livres dos oxigênios para o orbital σ^* C-CH₃, o que faz com que a metila em axial seja mais protegida. Esse tipo de interação não é possível no anel de 5 membros, pois não há sobreposição efetiva dos orbitais moleculares envolvidos.

⁷⁵ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307.

⁷⁶ (a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945. (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099.

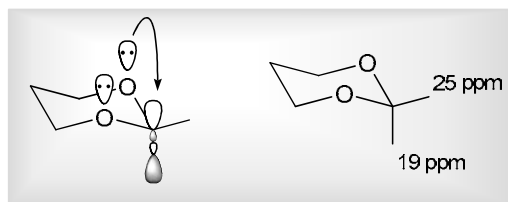
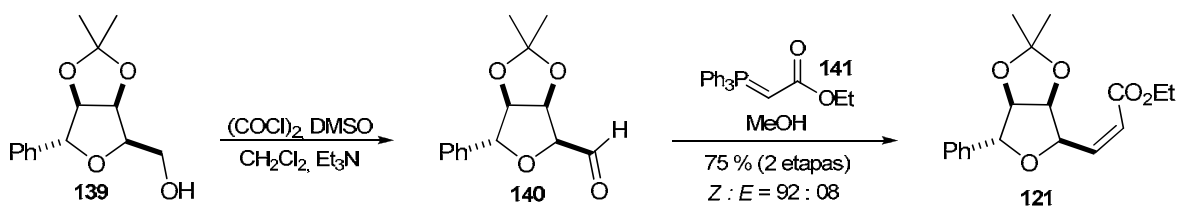


Figura 15. Efeito anomérico.

Até esse ponto foram concluídas as instalações de todos os centros estereogênicos conforme necessário para a síntese da (-)-isoaltolactona.

Seguindo a proposta retrosintética, foi realizada uma oxidação de Swern do álcool primário **139**, que forneceu o aldeído correspondente **140** em um alto grau de pureza, não sendo necessária nenhuma purificação (Esquema 60). A reação de Wittig entre o aldeído **140** e o ílideo **141** forneceu o éster α,β -insaturado **121** em 75 % de rendimento (2 etapas), com formação preferencial do isômero com geometria *Z*, conforme verificado por RMN de ^1H (92:08).

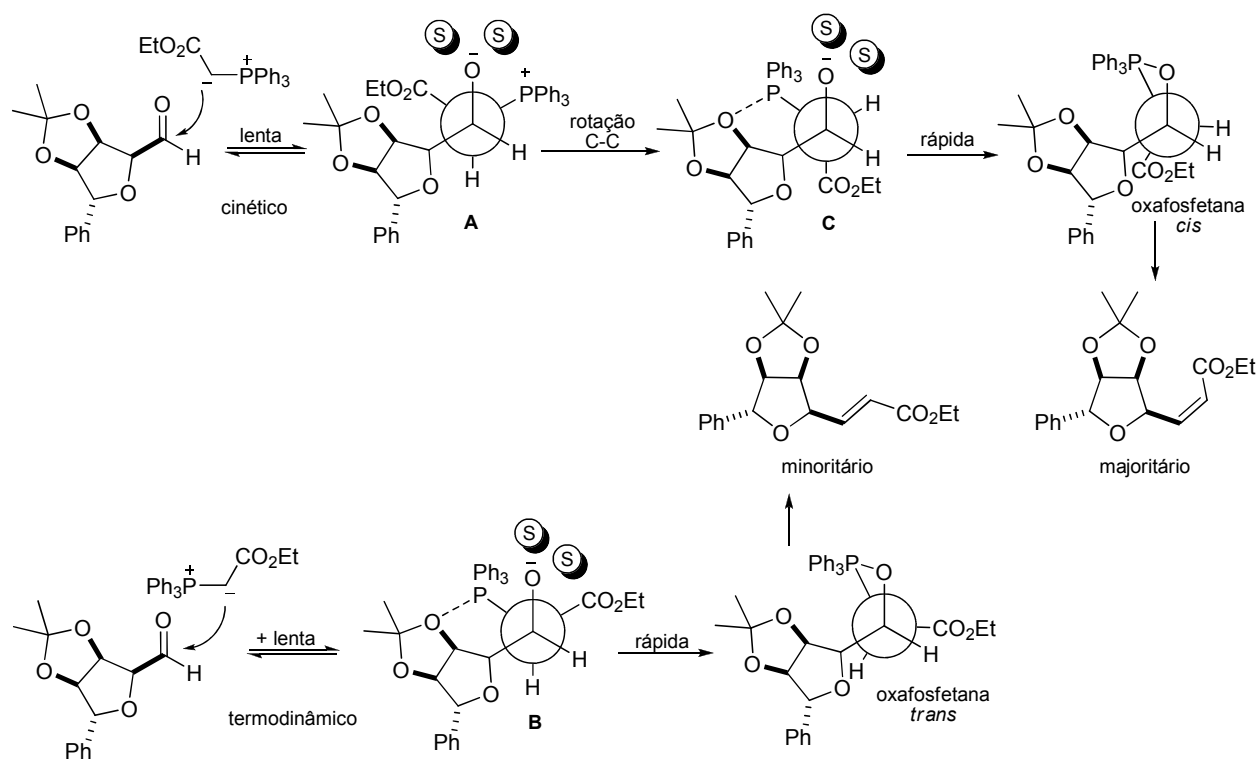


Esquema 60

A alta seletividade observada para a olefina *Z* está de acordo com resultados descritos na literatura para a olefinação de aldeídos contendo grupos oxigenados com fosforanas estabilizadas (Esquema 61).⁷⁷ Na reação de Wittig, a adição do ílideo ao aldeído pode levar a dois diastereoisômeros **A** e **B**. A proporção entre eles determina a proporção do alceno obtido, já que a eliminação da oxafosfetana é estereoespecífica. Em geral, fosforanas estabilizadas formam o produto termodinâmico *E*, pois há possibilidade de haver equilíbrio entre as betaínas. Entretanto, reações de Wittig com fosforanas estabilizadas, quando conduzidas em metanol, resultam em um decréscimo na

⁷⁷ (a) Valverde, S.; Martin-Lomas, M.; Herradon, B.; Garcia-Ochoa, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1895. (b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

seletividade em favor do isômero *E*. A seletividade *Z* prevalece quando, além de usar metanol como solvente, há um grupo alcóxi no carbono β em relação ao aldeído. Aparentemente, ambos os fatores contribuem para aumentar a seletividade *Z*. Para o caso em questão, o uso de metanol como solvente tem papel fundamental na seletividade da reação, uma vez que auxilia na estabilização por solvatação da betaína **A**, que é o produto cinético da reação, e do seu confôrmero **C**. Consequentemente, a solvatação evita a reversibilidade da reação e a oxafosfetana *cis* é formada. Além disso, o grupo alcóxi na posição β em relação ao aldeído coordena-se ao fósforo, levando a uma estabilização adicional. Após a decomposição da oxafosfetana *cis*, o éster α,β -insaturado *Z* é obtido como produto majoritário.

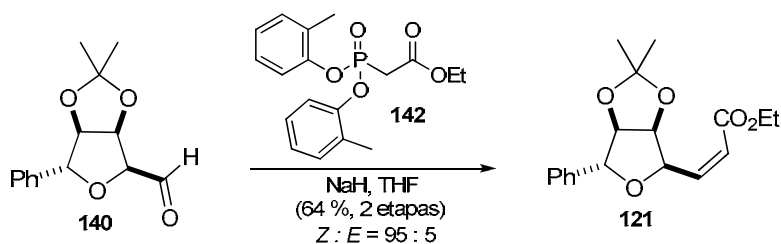


Esquema 61

Como método alternativo, avaliou-se a reação de Horner-Wadsworth-Emmons empregando o éster fosfonato **142** desenvolvido por Ando (Esquema 62).⁷⁸ Segundo

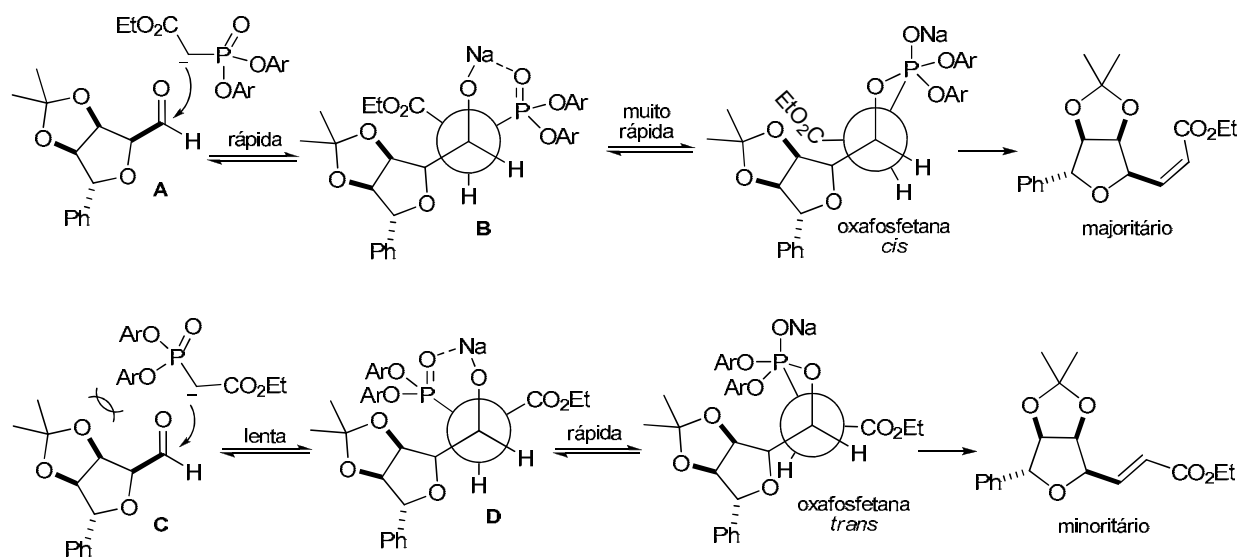
⁷⁸ Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934.

esse autor, o uso desse fosfonato **142** leva a excelentes rendimentos e seletividades na obtenção de olefinas *Z*. Então, o fosfonoéster **142** foi tratado com NaH em THF e submetido à reação com o aldeído **140**. O éster α,β -insaturado **121** foi obtido em 64 % de rendimento com proporção *Z:E* de 95:5.



Esquema 62

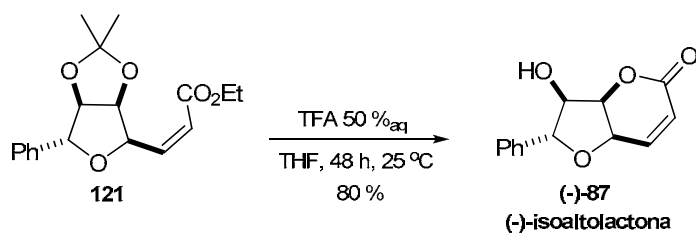
Em geral, na reação de HWE usando fosfonatos estabilizados o produto *E* é obtido majoritariamente. A reação é controlada termodinamicamente, ocorrendo interconversão entre as oxafosfetanas diastereoisoméricas. Uma vez que essa velocidade de interconversão é mais rápida que a eliminação para a formação da olefina, a oxafosfetana *trans*, mais estável, predomina resultando no produto *E*. Entretanto, o fosfonato de Ando leva seletivamente à olefina *Z* (Esquema 63). Isso ocorre porque durante o ataque do ânion fosfonato ao aldeído, o grande volume estérico causado pelos dois grupos *o*-cresol ligados ao fósforo favorecem a aproximação **A**, onde interações estéricas são minimizadas. O intermediário **B** formado é rapidamente convertido na oxafosfetana *cis*, devido à grande eletrofilicidade do átomo de fósforo, originada pela presença dos dois grupos aromáticos. Existem diferenças significativas na velocidade de formação da espécie **D**, devido a severas interações estéricas entre o grupo R do aldeído e os grupamentos arila, durante a aproximação **C**, que desfavorecem a formação do produto *E*.



Esquema 63

As duas metodologias testadas para a instalação do éster α,β -insaturado Z foram eficientes e forneceram o produto desejado em bons rendimentos e altas seletividades. Cabe destacar que a reação de HWE foi de mais fácil purificação porque os subprodutos formados são solúveis em água, enquanto que a reação de Wittig gera óxido de trifenilfosfina, tornando a purificação laboriosa.

A última etapa da síntese consistiu na remoção do grupo acetonídeo e concomitante lactonização, pelo uso do ácido trifluoracético (TFA) em água (Esquema 64). A reação ocorreu de maneira limpa, sendo que a (-)-isoaltolactona (-)-87 foi obtida em 80 % de rendimento.



Esquema 64

Na Figura 16 está mostrado o espectro de hidrogênio obtido para a (-)-isoaltolactona. Observou-se que ocorreu a remoção do grupo protetor acetonídeo e ciclização, já que os sinais das metilas e da etila desapareceram.

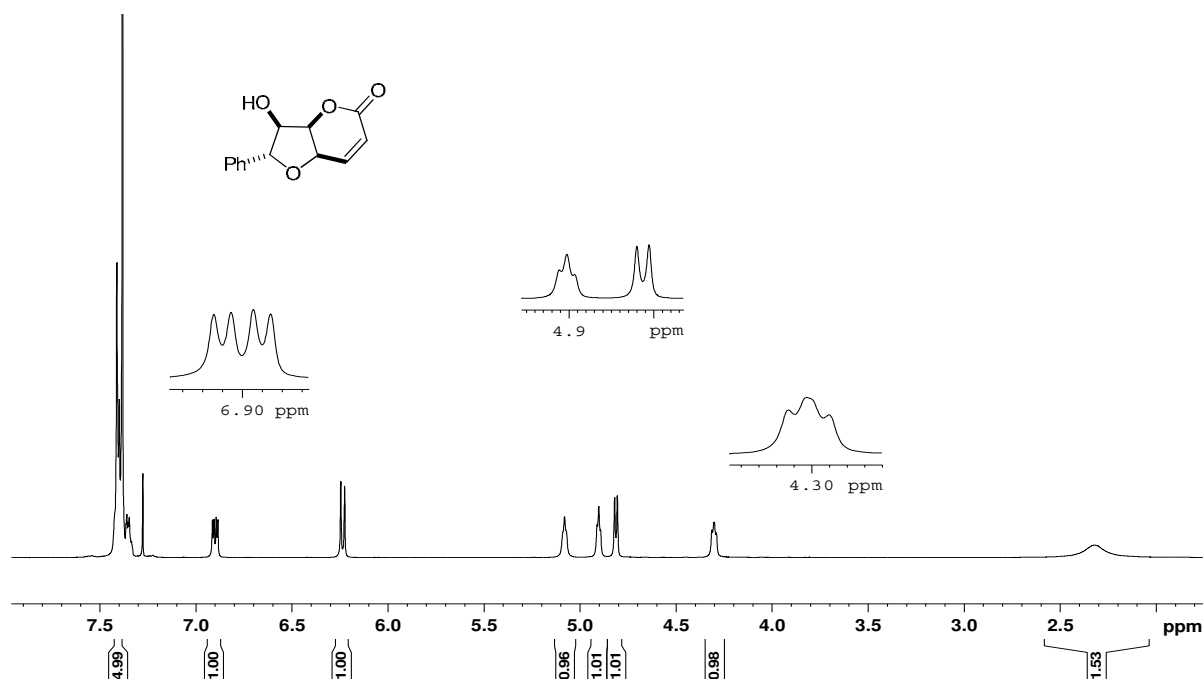


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H da (-)-isoaltolactona (-)-87 em CDCl_3 a 500 MHz.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H obtidos para a (-)-isoaltolactona estão em acordo com os descritos na literatura e estão apresentados de forma comparativa na Tabela 15.

Tabela 15. Comparação de dados de RMN de ^1H da (-)-isoaltolactona.

Dados observados (500 MHz, CDCl_3)	Dados da literatura ⁶⁸ (200 MHz, CDCl_3)	Dados da literatura ⁶⁷ (400 MHz, CDCl_3)
2,30 (sl, 1H)	3,31 (sl, 1H)	2,86 (sl, 1H)
4,25-4,30 (m, 1H)	4,26-4,29 (m, 1H)	4,28 (m, 1H)
4,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H)	4,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H)	4,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H)
4,86 (t, $J^1 = 5,5$ Hz, $J^2 = 4,4$ Hz, 1H)	4,86 (t, $J^1 = 5,5$ Hz, $J^2 = 4,4$ Hz, 1H)	4,89 (t, $J^1 = 5,5$ Hz, $J^2 = 4,5$ Hz, 1H)
5,05 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H)	5,07 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H)	5,07 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H)
6,20 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H)	6,20 (dd, $J^1 = 10,0$, $J^2 = 0,7$ Hz, 1H)	6,23 (dd, $J^1 = 10,2$, $J^2 = 1,1$ Hz, 1H)
6,85 (dd, $J^1 = 10,0$ Hz, $J^2 = 4,5$ Hz, 1H)	6,85 (dd, $J^1 = 9,9$ Hz, $J^2 = 4,8$ Hz, 1H)	6,89 (dd, $J^1 = 10,2$ Hz, $J^2 = 4,8$ Hz, 1H)
7,25-7,40 (m, 5H)	7,25-7,40 (m, 5H)	7,26-7,42 (m, 5H)

Os dados de RMN de ^{13}C obtidos para a (-)-isoaltolactona foram idênticos aos relatados na literatura e estão disponíveis na parte experimental. O valor de rotação óptica específica da (-)-isoaltolactona, aqui sintetizada, foi de $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -24,5$ (c 0,2, EtOH). Por comparação com valores da literatura, onde $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32,2$ (c 0,3, EtOH), foi possível confirmar a obtenção da (-)-isoaltolactona.

3.4. Considerações Finais e Conclusão

A reação de Heck entre o sal de fenildiazônio e o diidrofurano quiral **124** se mostrou bastante eficiente, uma vez que o aduto de Heck *trans* pode ser obtido em alto rendimento e alta diastereosseletividade. Alguns sais de diazônio foram avaliados e a reação se mostrou sensível à natureza do sal de diazônio empregado. Em geral, sais de diazônio contendo grupos doadores de elétrons forneceram o aduto de Heck em altos rendimentos e seletividades enquanto que sais de diazônio contendo grupos retiradores de elétrons se mostraram mais resistentes à arilação.

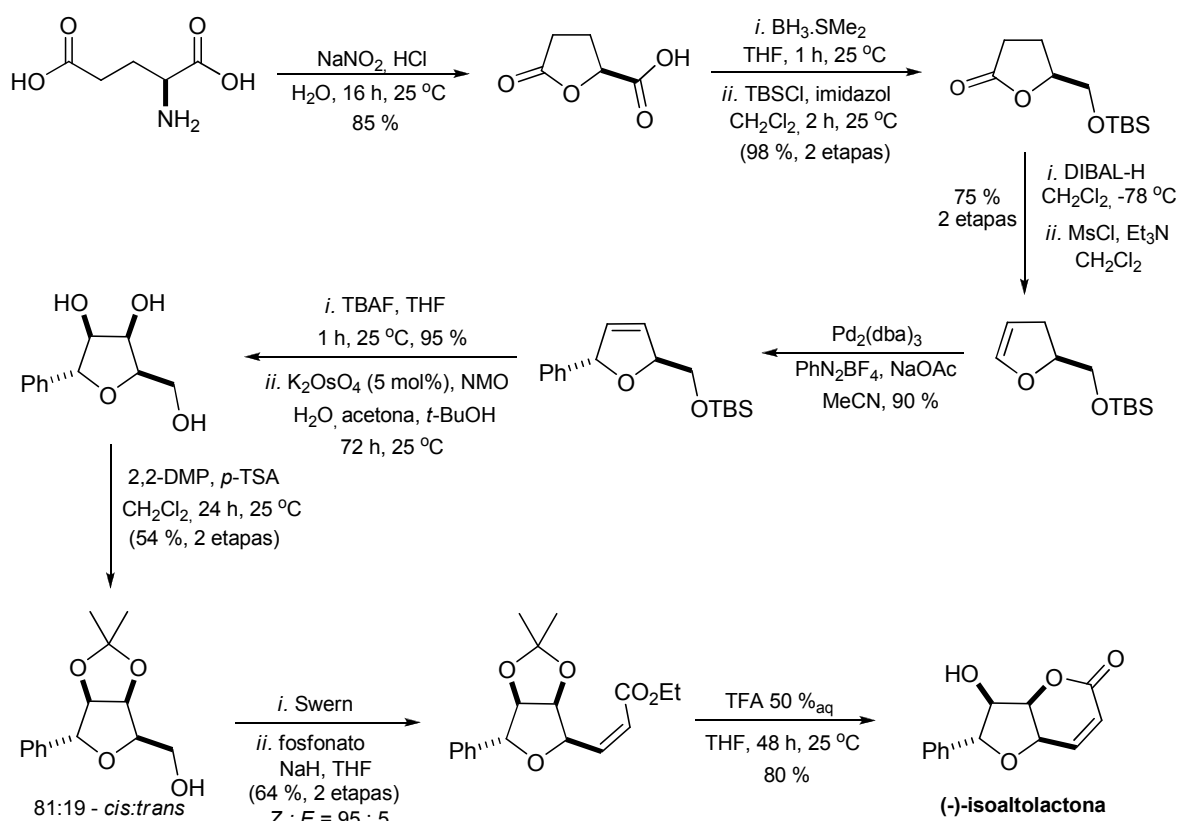
A estratégia sintética adotada para a síntese da (-)-isoaltolactona envolveu etapas eficientes e seletivas. A presença do grupamento fenila, inserido pela reação de Heck altamente diastereosseletiva, direcionou a formação dos dois centros estereogênicos remanescentes, através de uma reação de dihidroxilação.

Na preparação do sistema α,β -insaturado *Z* o fosfonato desenvolvido por Ando proporcionou um aumento na seletividade da olefinação, enquanto que a reação de Wittig forneceu melhor rendimento.

Portanto, a (-)-isoaltolactona foi obtida em um rendimento global de 13 %, em 12 etapas, partindo-se do ácido *L*-glutâmico, um material de partida de baixo custo e disponível comercialmente. Essa rota sintética apresenta-se como uma alternativa igual ou superior as já existentes para a síntese da (-)-isoaltolactona, sendo possível ainda a aplicação dessa estratégia para a síntese da (+)-isoaltolactona.

Os resultados desse trabalho foram publicados na revista *Synthesis* **2007**, 2279.⁷⁹

⁷⁹ Meira, P. R. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Synthesis* **2007**, 2279.



Capítulo 4: Arilação de Heck do enecarbamato endocíclico 147 com sais de diazônio. Parte A: Estudos visando a síntese da aza-altolactona

4.1. Introdução

Ao longo da história, a natureza tem abastecido as necessidades básicas dos seres humanos, uma das quais é a provisão de medicamentos para o tratamento de um amplo espectro de doenças. A natureza fornece valiosas e contínuas contribuições, não somente como fonte de agentes potencialmente quimioterapêuticos, mas também de compostos protótipos que fornecem a base e a inspiração para a síntese total ou semi-síntese de novas e eficientes drogas.

Os produtos naturais podem ser considerados como estruturas pré-validadas biologicamente, já que foram selecionados por evolução para interagir com sistemas biológicos proteicos como enzimas e receptores. Além disso, esses compostos, em seu processo de biossíntese, foram reconhecidos e sofreram modificações estruturais através de interações com sistemas enzimáticos. Isso apresenta relevância no processo de desenvolvimento de novos medicamentos, já que em sua maioria, os fármacos são destinados a interagir com algum tipo de alvo proteico.⁸⁰

No entanto, frequentemente a estrutura original do produto natural não se torna o medicamento final. É importante salientar que o produto natural não é biossintetizado no organismo para o mesmo fim com que ele é utilizado no contexto de desenvolvimento de novos medicamentos. Portanto, o refinamento da estrutura, através da síntese de análogos ocupa um papel central na otimização da eficiência de ação, biodisponibilidade, estabilidade, interação com o alvo e das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas.⁸¹

A Figura 17 mostra o percentual de novas entidades químicas registradas no período de janeiro de 1981 a outubro de 2008. Esses dados indicam que 67 % dos compostos são formalmente sintéticos, mas 30 % desse valor corresponde a compostos inspirados em produtos naturais. Portanto, a proporção de compostos totalmente sintéticos, livres de inspiração em produtos naturais é de 37 %. Considerando-se categorias de doenças, 68 % dos anti-infecciosos (anti-bacterianos, -fúngicos, -parasíticos e -virais) foram classificados como derivados ou inspirados em produtos

⁸⁰ (a) Ganesan, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 340. (b) Harvey, A. L. *Drug. Discov. Today* **2008**, 13, 894.

⁸¹ (a) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8329. (b) Hübel, K.; Leßmann, T.; Waldmann, H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1361

naturais, enquanto que 80 % dos medicamentos para tratamento de câncer enquadram-se nessa categoria.⁸²

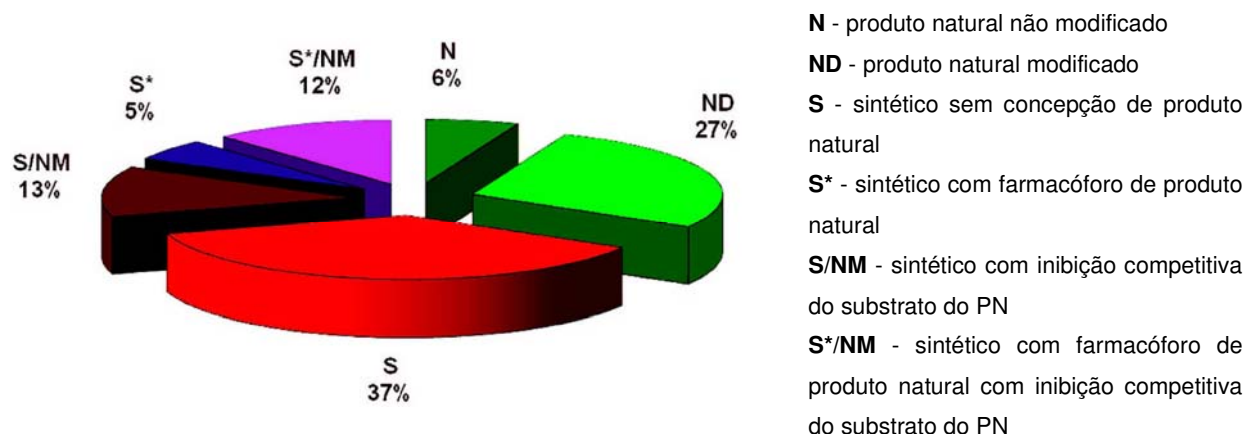


Figura 17. Percentual de novas entidades químicas registradas entre 1981-2008.

Como pode ser visto, a natureza é uma fonte inesgotável e rica de diferentes compostos naturais com interessantes atividades biológicas. E, a síntese orgânica, frequentemente, complementa a natureza no fornecimento de diversas moléculas.

Uma classe de compostos naturais que tem recebido crescente atenção são as esterilactonas, que mostram grande toxicidade para um amplo espectro de células tumorais humanas, incluindo câncer de mama, cólon, rim e pâncreas.⁸³ Dentre as várias lactonas dessa classe, a goniotalamina e a altolactona estão entre as mais citotóxicas, induzindo a apoptose de células cancerosas via estresse oxidativo.⁸⁴

4.2. Objetivos

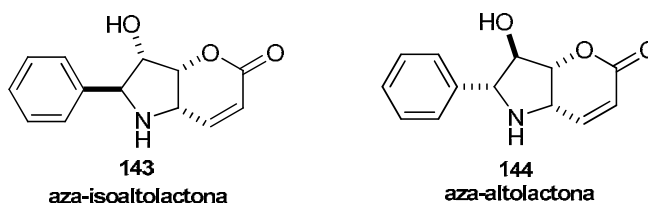
Como análogos de produtos naturais podem apresentar similar ou superior atividade biológica, o objetivo principal desse trabalho foi sintetizar o análogo nitrogenado

⁸² (a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461. (b) Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012.

⁸³ Tian, Z.; Chen, S.; Zhang, Y.; Huang, M.; Shi, L.; Huang, F.; Fong, C.; Yang, M.; Xiao, P. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 181.

⁸⁴ (a) Wiart, C. *eCAM* **2007**, *4*, 299. (b) Inayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Taniguchi, N. *Toxicology Lett.* **2002**, *131*, 153.

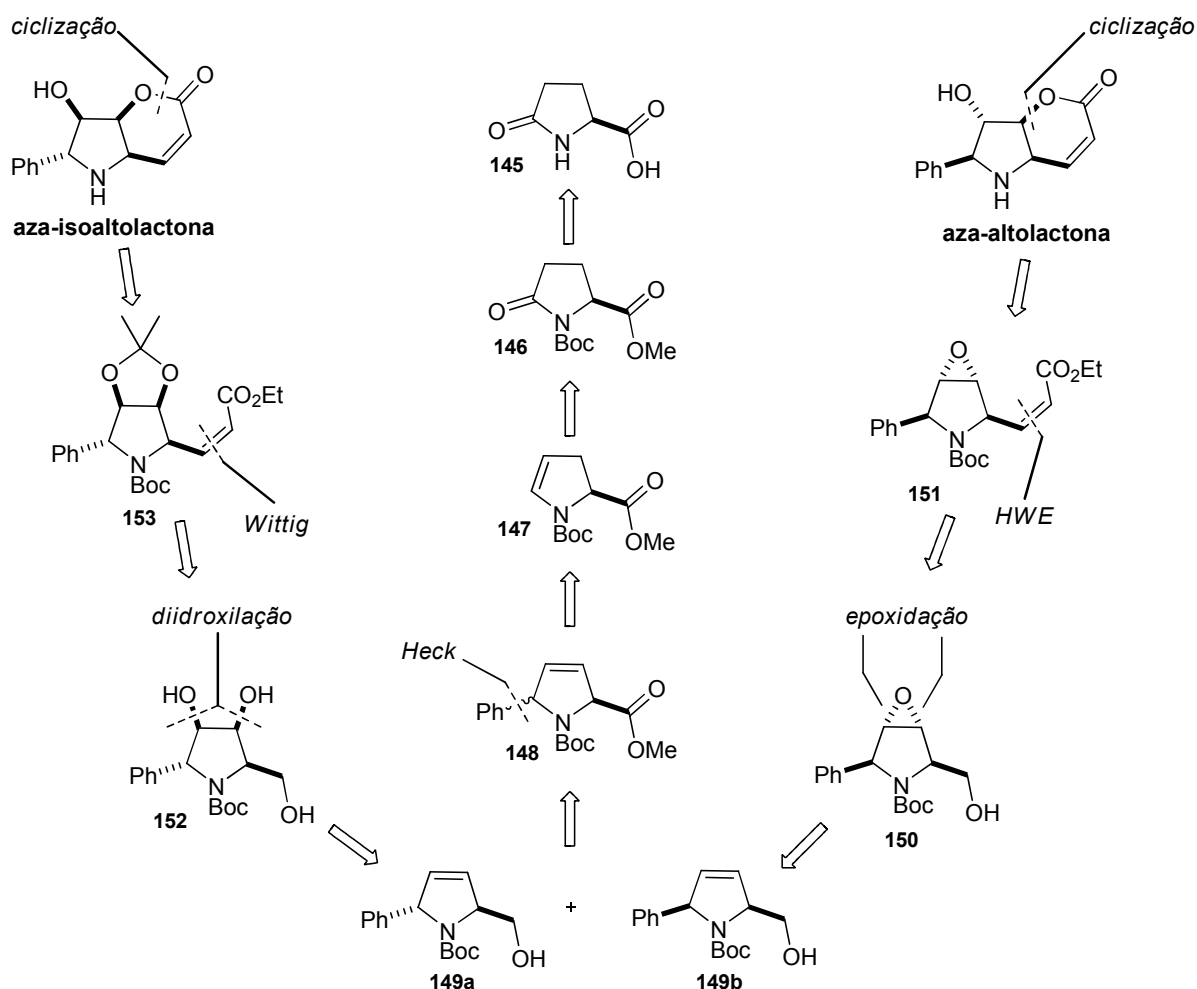
da altolactona, a aza-altolactona. Pela mesma rota proposta o análogo nitrogenado da isoaltolactona também seria obtido, a aza-isoaltolactona.



A convergência entre as duas rotas sintéticas seria até a reação de Heck entre o sal de diazônio e o enecarbamato endocíclico **147**. Nessa etapa já é documentado no nosso grupo de pesquisa, que essa reação de Heck fornece os dois isômeros em proporções similares.^{9e} Pode-se observar que a aza-isoaltolactona poderia ser obtida de maneira similar à rota empregada para a síntese da isoaltolactona, enquanto que, a aza-altolactona poderia ser obtida por uma sequência reacional envolvendo o aduto de Heck *cis*. O presente trabalho abordará somente os estudos relacionados com a síntese da aza-altolactona. Os resultados envolvendo a síntese da aza-isoaltolactona foram realizados durante o mestrado de Marcelo Rodrigues dos Santos e os resultados estão compilados em sua dissertação de mestrado.⁸⁵

Através da análise retrossintética, observa-se que o anel piranona da aza-altolactona poderia ser obtido a partir da espécie **151** em meio fracamente ácido. Nessa etapa a sequência desejada seria a hidrólise do éster ao ácido carboxílico e ciclização dessa espécie pelo ataque do ácido carboxílico ao epóxido, juntamente com a retirada do grupo Boc. O éster α,β -insaturado **151**, com configuração *Z*, poderia ser obtido a partir do álcool **150**, através de duas etapas reacionais: oxidação da função álcool a aldeído e posterior olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons. O epóxido **150** poderia ser gerado pela oxidação da olefina **149b**, obtida pela reação de Heck entre o enecarbamato endocíclico **147** e o sal de fenildiazônio **79**.

⁸⁵ Santos, M. R. *Dissertação de Mestrado*, IQ/Unicamp, agosto 2008.



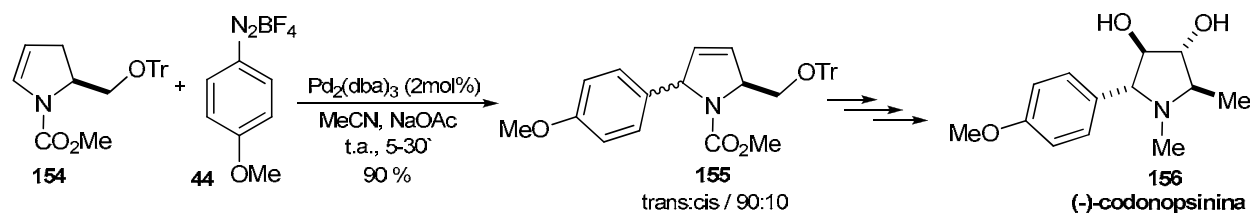
Cabe salientar que não há sínteses descritas na literatura para esses compostos não-naturais. Por questões de praticidade e custos, os estudos visaram a síntese do análogo nitrogenado do enantiômero não-natural da altolactona.

4.3. Resultados e Discussão

Antes de iniciar a discussão dos resultados desse trabalho, serão apresentados os resultados já desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa na arilação de enecarbamatos com sais de diazônio. Esses trabalhos prévios forneceram a base para a síntese proposta.

Há alguns anos, a arilação de enecarbamatos com sais de diazônio vem sendo estudada e aplicada na síntese de substâncias de interesse, como é o caso da (-)-

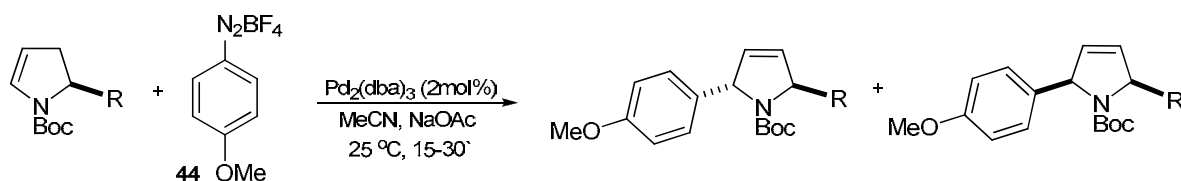
codonopsinina **156** (Esquema 65). Para a síntese desse alcaloide o enecarbamato endocíclico **154** foi arilado com o sal de diazônio **44**. A reação de Heck, utilizada como etapa-chave na síntese total, empregou $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalisador, NaOAc como base e acetonitrila como solvente. A reação foi extremamente rápida, fornecendo o aduto de Heck **155** em alto rendimento e seletividade.^{9b}



Esquema 65

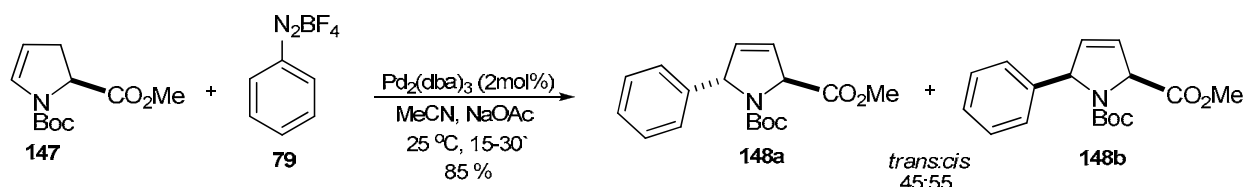
Em 2003, um estudo mais amplo foi realizado, onde diferentes enecarbamatos endocíclicos foram testados frente a sais de diazônio, mostrando que a seletividade da reação de Heck foi influenciada por variações estruturais na olefina e no sal de diazônio. Quando o sal de diazônio **44** foi empregado diferentes seletividades foram encontradas, dependendo do grupamento R da olefina (Tabela 16). Observou-se que grupamentos mais volumosos resultaram em ótima seletividade em favor do isômero *trans*. Já grupamentos menos volumosos levaram a queda na diastereosseletividade.^{9e}

Tabela 16. Reação de Heck de diferentes de enecarbamatos endocíclicos com o sal de diazônio **44**.



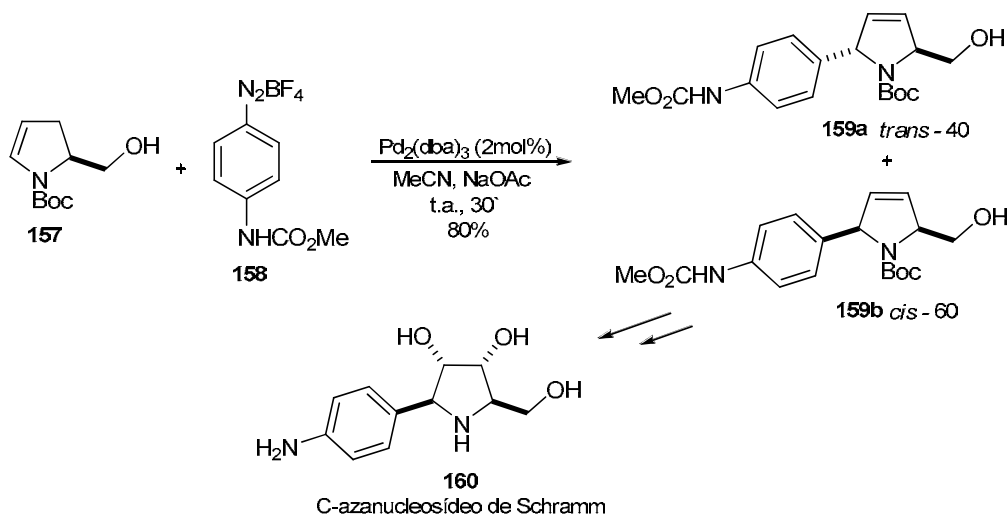
entrada	R	trans:cis	rend. (%)
1	CH_2OTBDPS	92:08	92
2	CH_2OTr	90:10	96
3	CH_2OH	48:52	95
4	CO_2Me	86:14	90
5	CONMe(OMe)	49:51	82

Quando o enecarbamato, contendo R = CO₂Me, foi arilado com o sal fenildiazônio **79** houve uma queda brusca na seletividade, quando comparada à arilação com o sal de diazônio **44** (compare Esquema 66 com entrada 4 da Tabela 16). Além disso, o isômero *cis* **148b** foi obtido como majoritário.



Esquema 66

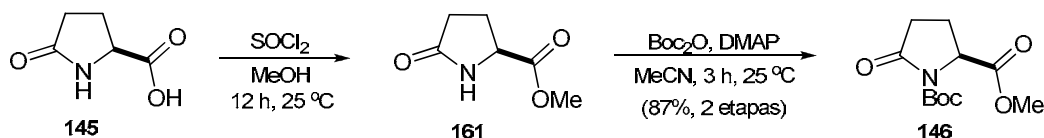
Nesse trabalho também foi sintetizado o C-azanucleosídeo de Schramm **160**, através da reação entre o sal de diazônio **158** com a olefina **157**, escolhida pela necessidade da obtenção do aduto de Heck *cis* **159b**. Portanto, a reação forneceu os dois isômeros, que foram separados, e o isômero *cis* **159b** foi utilizado na síntese do anti-protozoário **160** (Esquema 67).



Esquema 67

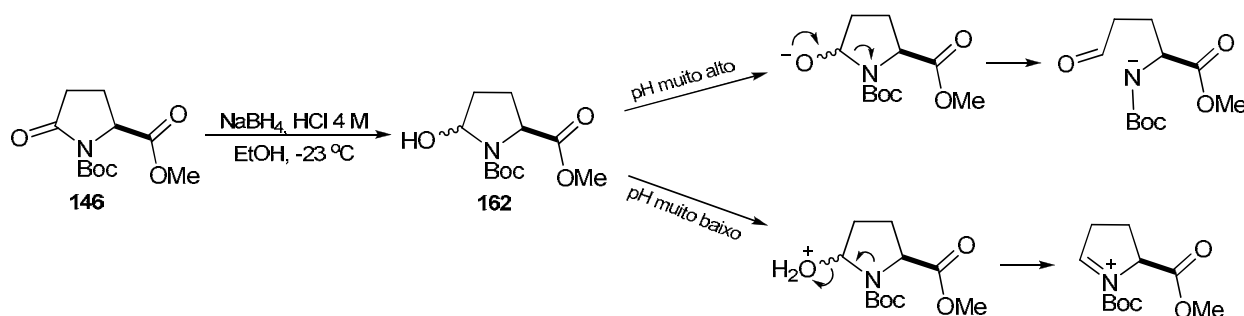
Com base nesses dados, o enecarbamato **147** foi preparado, uma vez que forneceria a mistura equimolar dos adutos de Heck *cis* e *trans*, necessários para a síntese das duas aza-estirilactonas.

Inicialmente, o ácido *L*-piroglutâmico **145** foi esterificado, pelo uso de cloreto de tionila e metanol, originando o éster metílico **161**, que foi protegido com dicarbonato de di-*tert*-butila (Boc_2O), na presença de *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP). A lactama **146** foi convenientemente obtida em 87 % de rendimento para as duas etapas (Esquema 68).



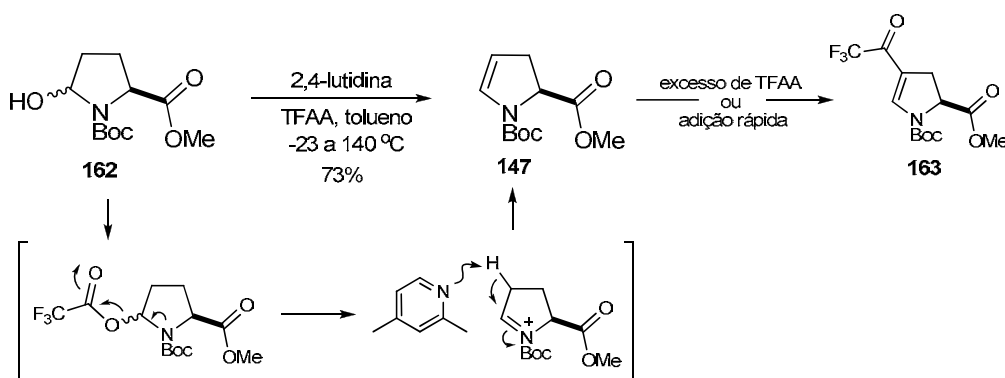
Esquema 68

A lactama **146** foi reduzida com boroidreto de sódio em etanol, com adição periódica de HCl ao meio reacional para evitar a formação de subprodutos e fornecer o hemiaminal **162** (Esquema 69). A adição de HCl foi necessária para que o íon imínio fosse formado e pudesse ser reduzido por NaBH_4 . Apesar de ser uma maneira muito elegante para a redução da lactama na presença do grupo éster, o protocolo é muito sensível ao pH da reação. Se o pH reacional for muito alto, pode ocorrer restituição da carbonila e abertura do sistema. Se o pH for muito baixo pode ocorrer protonação do lactamol e formação do *N*-acil imínio, além de queda do grupamento Boc. Ambos os intermediários podem gerar produtos laterais que levam a queda no rendimento reacional.



Esquema 69

Posteriormente, o lactamol bruto **162** foi submetido à reação de eliminação usando anidrido trifluoroacético (TFAA) e 2,4-lutidina em tolueno (Esquema 70). Nessa reação, foi necessária a adição cautelosa e lenta do TFAA a baixa temperatura, a fim de minimizar a reação de acilação da olefina, que geraria o trifluoracetato **163**. A eficiência do processo também está diretamente relacionada à quantidade de TFAA adicionado, dessa maneira quantidade equimolar deve ser usada.⁸⁶



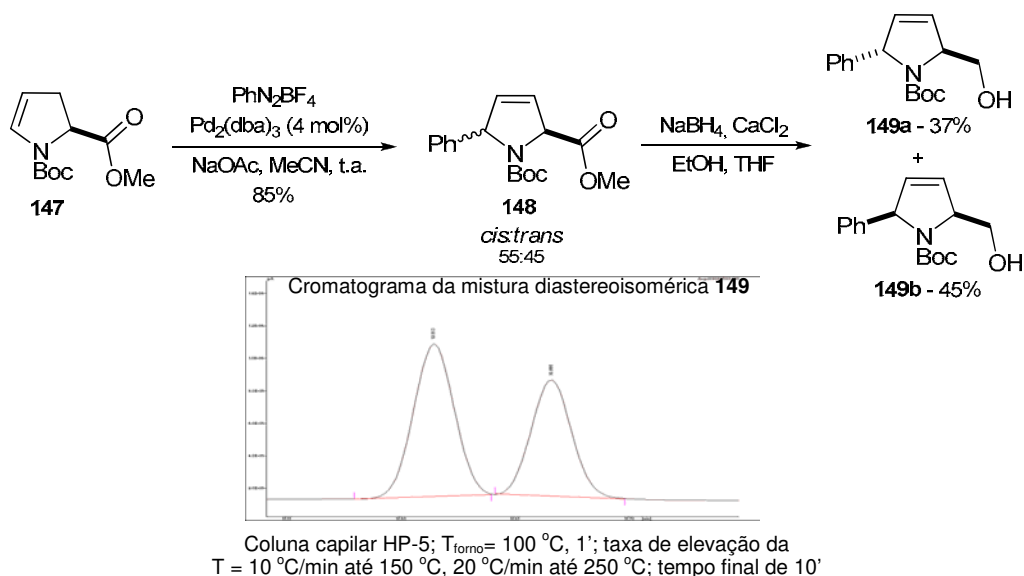
Esquema 70

O enecarbamato endocíclico **147** foi submetido à reação de Heck com sal de fenildiazônio **79**, sob catálise de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, conforme já descrito. A reação ocorreu rapidamente, fornecendo os produtos de arilação de Heck **148** em um rendimento de 85 %, com uma mistura diastereoisomérica de 55:45, verificada por cromatografia gasosa. A mistura diastereoisomérica foi analisada por RMN de ^1H e ^{13}C , fornecendo um espectro bastante complexo, devido à presença dos dois diastereoisômeros e seus respectivos rotâmeros. A visualização de rotâmeros em espectros de ressonância magnética nuclear é um fenômeno comumente observado em compostos que contêm o sistema N-C(O). Isso ocorre devido à alta barreira rotacional desses sistemas, que faz com que o espectro de ressonância registre a presença de duas conformações. Correia e colaboradores, utilizando RMN ^1H e cálculos *ab initio*, verificaram que a barreira da ligação N-C(O) em *N*-carbometoxiprolinatos é da ordem de 17 kcal.mol^{-1} , podendo ser maior ou menor, dependendo dos substituintes no anel pirrolidínico.⁸⁷ Embora os espectros dos adutos de Heck **148** possuam um grau elevado de complexidade, foi possível verificar a presença

⁸⁶ Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6646.

⁸⁷ Fontoura, L. A. M.; Rigotti, I. J. C.; Correia, C. R. D. *J. Mol. Struct.* **2002**, 609, 73.

do sistema aromático introduzido pela reação de Heck e ainda os sinais na região de 5,6-6,0 ppm referentes aos hidrogênios vinílicos da nova olefina formada. Como não foi possível a separação dos isômeros por cromatografia em coluna, a mistura **148** foi reduzida pelo tratamento com boroidreto de sódio na presença de cloreto de cálcio. Após a redução, foi possível a separação de maneira eficiente dos dois isômeros, sendo que o composto *trans* **149a** foi obtido em 37 % de rendimento e o composto *cis* **149b** foi obtido em um rendimento de 45 % (Esquema 71).



Esquema 71

Para a determinação estrutural de cada composto foram utilizados experimentos de NOESY 1D. No isômero *cis*, a irradiação dos hidrogênios referentes ao CH_2 , causou um incremento de 1,14 % nos hidrogênios aromáticos. No caso do isômero *trans*, a irradiação do hidrogênio H-4 provocou um incremento nos sinais correspondentes aos hidrogênios do CH_2 (Figura 18).

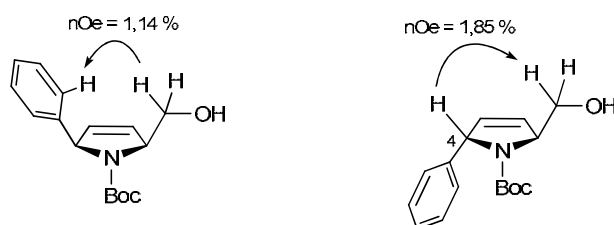
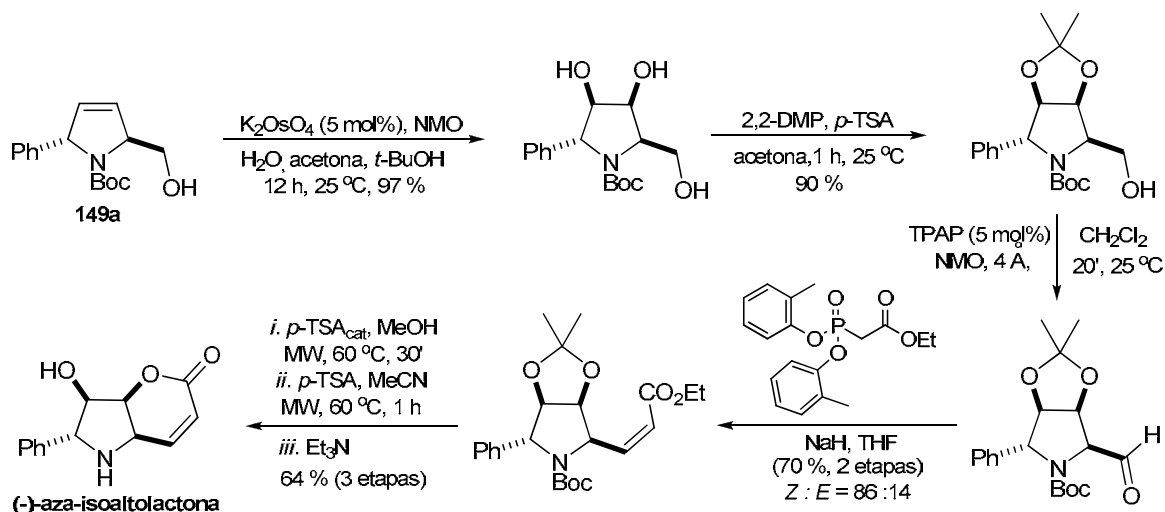
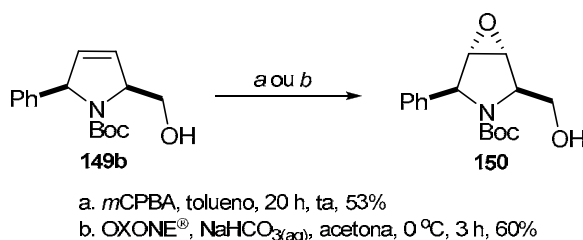


Figura 18. Determinação da estereoquímica por experimento de NOESY 1D.

A partir desse ponto, cada isômero sofreu transformações adequadas para a obtenção das duas aza-estirilactonas. O isômero *trans* **149a** foi utilizado, com sucesso, pelo estudante de mestrado Marcelo Rodrigues dos Santos na síntese da (-)-aza-isoaltolactona (Esquema 72).⁸⁵



Já o isômero *cis* **149b** foi empregado na rota proposta para a síntese da aza-altolactona, que envolvia como etapa seguinte, a oxidação da dupla ligação ao epóxido correspondente. Para tanto, o composto **149b** foi oxidado com *m*CPBA em tolueno para formar o epóxido **150** em 53 % de rendimento.⁸⁸ Um método alternativo e igualmente eficiente empregou dimetildioxirano como agente epoxidante.⁸⁹ Este, por sua vez, foi gerado *in situ* a partir da reação entre OXONE[®] e acetona, na presença de uma solução tampão aquosa de NaHCO₃ (Esquema 73).

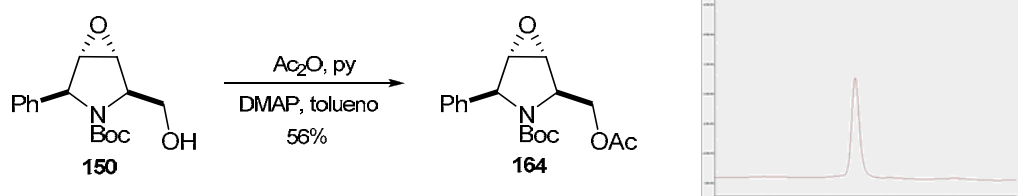


Esquema 73

⁸⁸ Garcia, A. L. L. *Tese de Doutorado*, IQ/Unicamp, dezembro, 2008.

⁸⁹ Ferraz, H. M. C.; Muzzi, R. M.; Vieira, T. O.; Viertler, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5021.

Para as duas reações somente um diastereoisômero foi obtido, embora o espectro de RMN ^1H e ^{13}C possa sugerir o contrário, devido ao grande número de sinais presentes. Para comprovar que os sinais observados nos espectros de RMN ^1H se referiam à presença de rotâmeros e não de diastereoisômeros, realizou-se a acetilação do álcool primário (Esquema 74). Para tanto, o mesmo foi tratado com anidrido acético, piridina e quantidades catalíticas de DMAP. O acetato **164** foi obtido em 56 % de rendimento e analisado por cromatografia gasosa, onde se observou a presença de um único sinal. A mesma amostra foi analisada por RMN ^1H e o espectro apresentou alteração na proporção entre os sinais, quando comparado com o espectro do álcool **150**. Essa alteração nas proporções dos rotâmeros é perfeitamente normal e esperada, devido a diferenças na restrição rotacional de cada composto.



Esquema 74

A utilização de temperaturas altas durante as análises de RMN de ^1H e ^{13}C também foi uma forma de verificar sinais referentes aos rotâmeros. Isso porque em uma temperatura mais elevada há um aumento da energia do sistema, eliminando restrições rotacionais entre os grupos. Dessa forma, o álcool **150** foi analisado por RMN de ^1H e ^{13}C , em CD_3CN como solvente, à temperatura ambiente e a $70\text{ }^\circ\text{C}$. Comparando-se os espectros nas diferentes temperaturas verifica-se que os sinais coalescem no espectro realizado a $70\text{ }^\circ\text{C}$. Essas observações podem ser visualizadas de forma bem clara em algumas regiões do espectro de ^1H e ^{13}C (Figura 19).

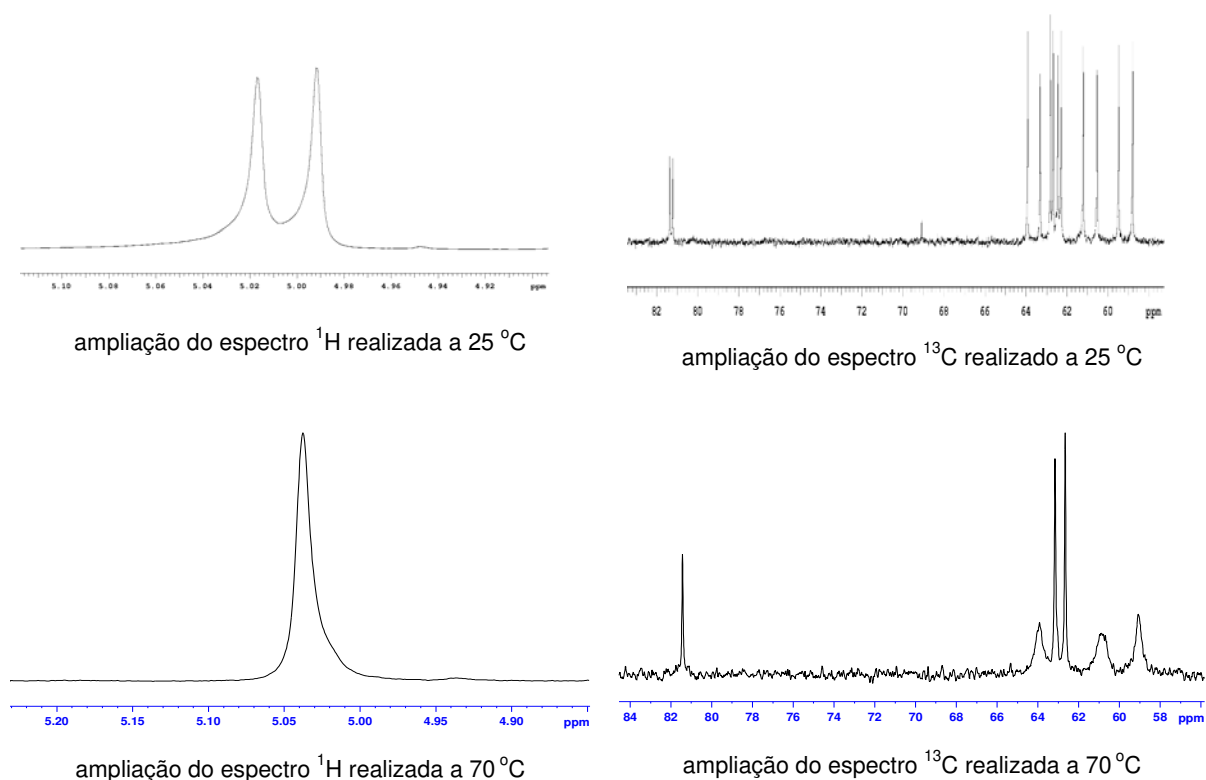


Figura 19. Comparação de espectros de RMN do composto **150** a 25 °C e a 70 °C.

Na literatura há vários casos de epoxidação e outras reações que são dirigidas por grupos coordenantes vizinhos.⁷⁵ Entretanto, para o nosso caso, acredita-se que essa coordenação da hidroxila com o agente epoxidante, por ligações de hidrogênio, seja rompida ou impedida facilmente, devido ao volume estérico fornecido pelo grupamento fenila, *cis* ao substituinte hidroximetileno (Figura 20).

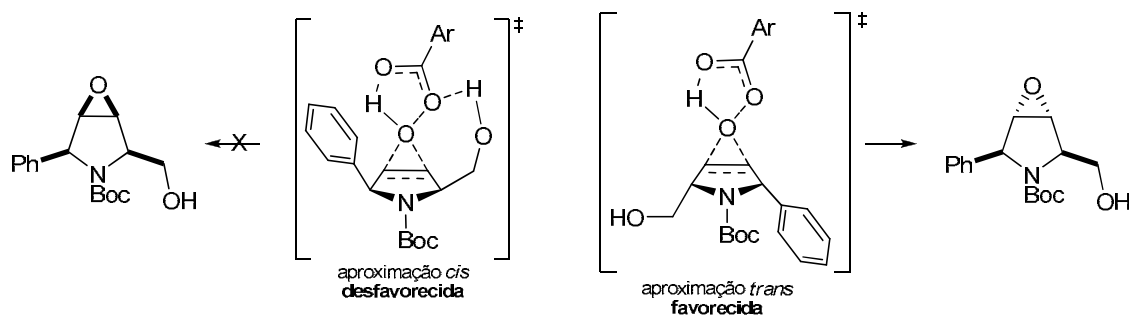
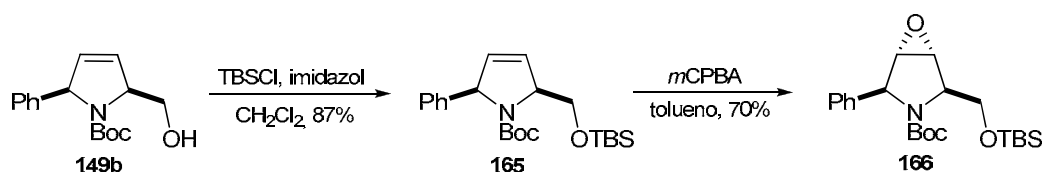


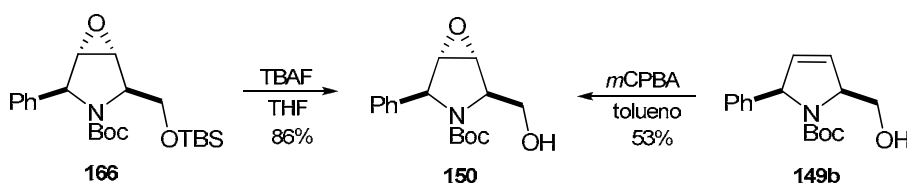
Figura 20. Proposta para a origem da seletividade na reação de epoxidação.

Com o intuito de verificar essa hipótese, a hidroxila livre foi convertida no éter de silício correspondente, por tratamento com TBSCl, na presença de imidazol em diclorometano e o produto **165** foi obtido em 87 % de rendimento (Esquema 75). Dessa forma qualquer tipo de coordenação do substrato com o agente epoxidante ficou prevenida e obrigatoriamente a aproximação do oxidante se daria pela face α da dupla ligação. Então, o produto protegido **165** foi submetido à epoxidação tanto com *m*CPBA, quanto com dimetildioxirano. O melhor resultado foi obtido com *m*CPBA e o epóxido **166** foi isolado em 70 % de rendimento.



Esquema 75

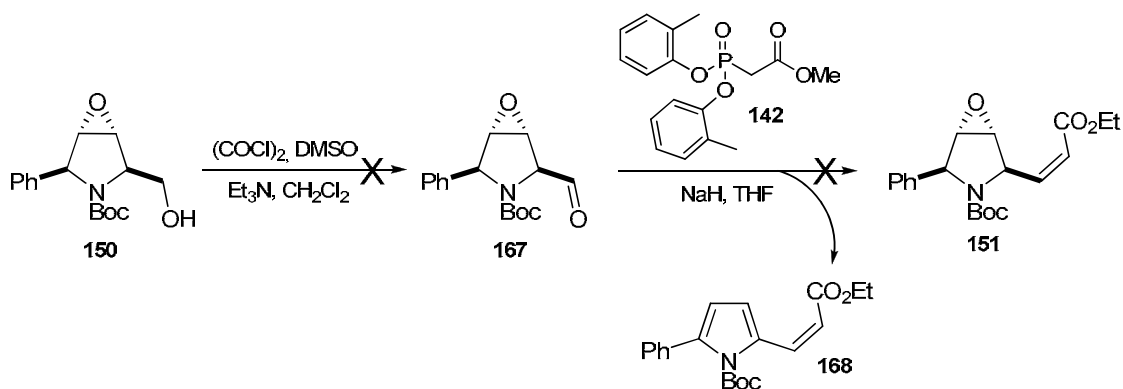
Através da desproteção da hidroxila do composto **166** com TBAF em THF, o álcool obtido foi analisado por RMN de ^1H e o espectro resultante comparado com o produto obtido pela reação de epoxidação direta da olefina **149b**. Como esperado, os compostos provenientes das duas rotas distintas apresentam espectros idênticos, tratando-se, portanto do mesmo composto **150** (Esquema 76).



Esquema 76

De posse do epóxido de configuração desejada **150**, partiu-se para a síntese do aldeído **167** pela oxidação da função álcool. Em um primeiro momento optou-se por realizar a oxidação de Swern, que emprega cloreto de oxalila, DMSO, trietilamina e

diclorometano (Esquema 77).⁹⁰ Por cromatografia em camada delgada, verificou-se o consumo do material de partida **150** e a presença de um composto mais apolar. O produto proveniente da reação de oxidação foi isolado e o bruto foi utilizado imediatamente na próxima etapa, devido à possibilidade de instabilidade do aldeído formado. Então, o fosfonato **142** foi tratado com NaH em THF e submetido à reação com o aldeído sintetizado. Essa sequência reacional, oxidação de Swern e olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, não forneceu o éster α,β -insaturado desejado **151**. Alguns compostos foram formados, sendo que um, dos identificados, foi o sistema aromatizado **168** (pirrol). Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C confirmam a formação de **168** (Figura 21).



Esquema 77

Uma avaliação mais detalhada dessa sequência de reação revelou que a aromatização estava acontecendo ainda durante a reação de oxidação de Swern. Tentativas de conduzir a reação em menores tempos durante a etapa de formação do aldeído foram realizadas, mas os resultados obtidos anteriormente se repetiram.

⁹⁰ Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.

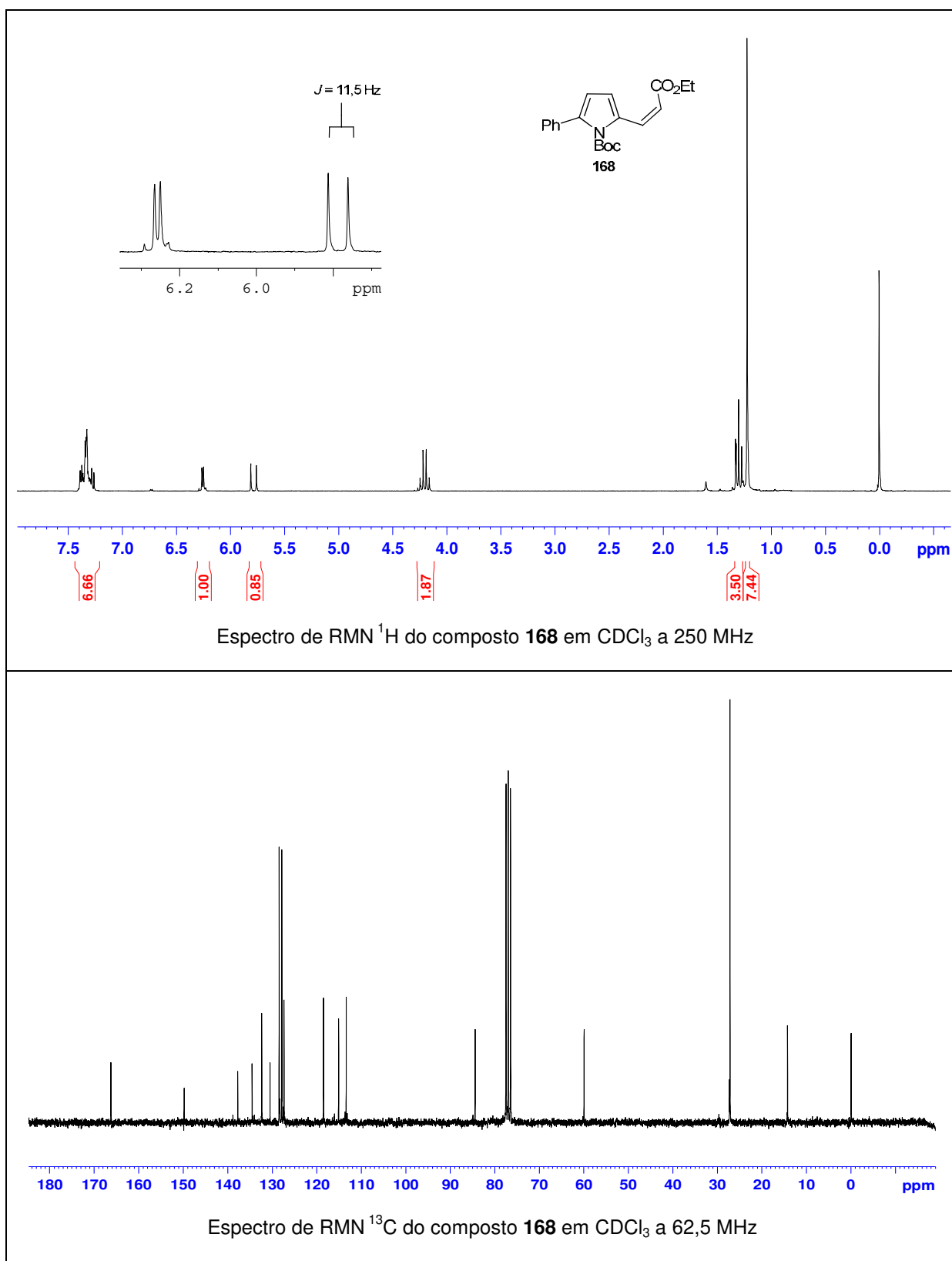
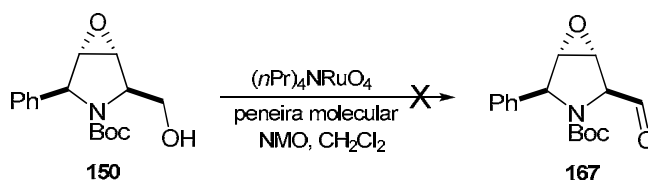


Figura 21. Espectros de RMN do composto **168**.

Como o perrutenato de tetra-*n*-propilamônio (TPAP) é um oxidante brando para álcoois e havia apresentado bons resultados na síntese da aza-isoaltolactona, fornecendo o aldeído em apenas 20 minutos, esse reagente foi avaliado na oxidação do álcool **150** (Esquema 78).⁹¹ Apesar dessa condição reacional ser aplicada em outros substratos de maneira eficiente⁹² e com tempos reacionais muito curtos, para o nosso caso, mesmo após 12 horas de reação não se observou a formação do aldeído desejado **167**. O material de partida foi recuperado parcialmente e observou-se formação de 2 compostos que não puderam ser identificados. Na busca de melhores resultados, a quantidade de TPAP foi aumentada de 5 para 10 mol%, sem causar qualquer influência na reação.



Esquema 78

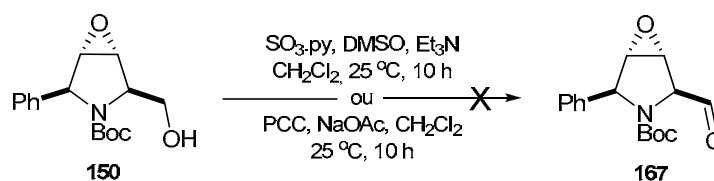
Um outro protocolo empregado eficientemente em várias sínteses utiliza SO₃.py e DMSO para transformar álcoois em aldeídos (Esquema 79).⁹³ Contudo, novamente não houve consumo do material de partida. Com o objetivo de empregar condições mais drásticas, que forçassem a oxidação do álcool, utilizou-se PCC juntamente com acetato de sódio em diclorometano.⁹⁴ Após 10 horas não se observou nenhuma reação, sendo que o álcool **150** se manteve intacto.

⁹¹ Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625.

⁹² Langer, P. *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 728.

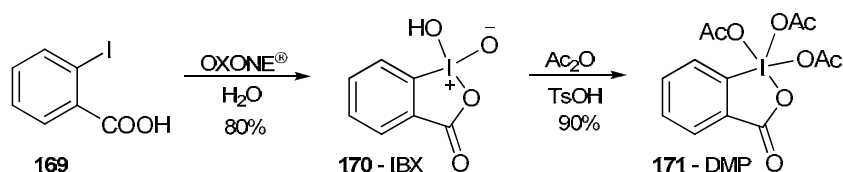
⁹³ (a) Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2149. (b) Solladié-Cavallo, A.; Azyat, K.; Schmitt, M.; Welter, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1055.

⁹⁴ Kozikowski, A. P.; Nieduzak, T. R.; Konoike, T.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5167.



Esquema 79

Desde os anos 1980, oxidantes a base de iodo hipervalente também têm encontrado inúmeras aplicações em síntese orgânica, realizando transformações em substratos bastante elaborados, em condições brandas de reação.⁹⁵ Dentre os diversos reagentes de iodo hipervalente, destacam-se o ácido 2-iodoxibenzóico **170** (IBX) e a periodinana de Dess-Martin **171** (DMP).⁹⁶ Na busca de um oxidante eficiente para o nosso sistema, esses dois reagentes foram preparados através de uma rota fácil e não-tóxica (Esquema 80).⁹⁷ O ácido 2-iodobenzóico **169** foi tratado com OXONE® em meio aquoso fornecendo, após 5 horas de reação, o IBX **170** em 80 % de rendimento. A pureza e qualidade desse reagente foram verificadas por ponto de fusão, onde se observa um P.F de 235 °C (P.F._{lit} = 233 °C, dec.), sendo que o mesmo funde de forma explosiva, se decompondo. Uma parte do IBX **170** foi convertido na periodinana de Dess-Martin **171**, através da reação com anidrido acético e ácido *p*-toluenossulfônico. A DMP **171** foi obtida em 90 % de rendimento e teve seu ponto de fusão verificado, que foi idêntico ao descrito na literatura (P.F._{lit} = 134 °C), confirmando sua qualidade.



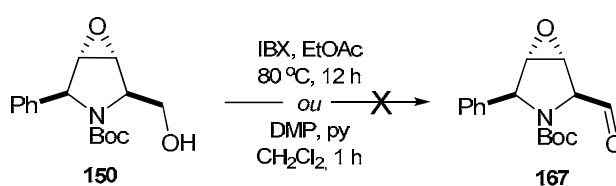
Esquema 80

⁹⁵ Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086.

⁹⁶ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.

⁹⁷ (a) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899. (b) Frigerio, M.; Santagostina, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

O IBX foi empregado na tentativa de oxidar o álcool **150**, tanto em DMSO à temperatura ambiente, quanto em acetato de etila sob refluxo (Esquema 81).⁹⁸ O uso de IBX fica limitado aos solventes mencionados, devido à sua baixa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos. Nas duas reações envolvendo IBX, o álcool **150** não foi consumido e o aldeído **167** não foi formado. Já quando a periodinana de Dess-Martin foi empregada no nosso sistema, houve rapidamente o consumo do material de partida **150** e formação de um único produto mais apolar.⁹⁹



Esquema 81

Este foi isolado e caracterizado por infravermelho, onde se observa um novo estiramento C=O em 1742 cm^{-1} e o desaparecimento da banda de OH, sendo um forte indício da formação da função aldeído (Figura 22).

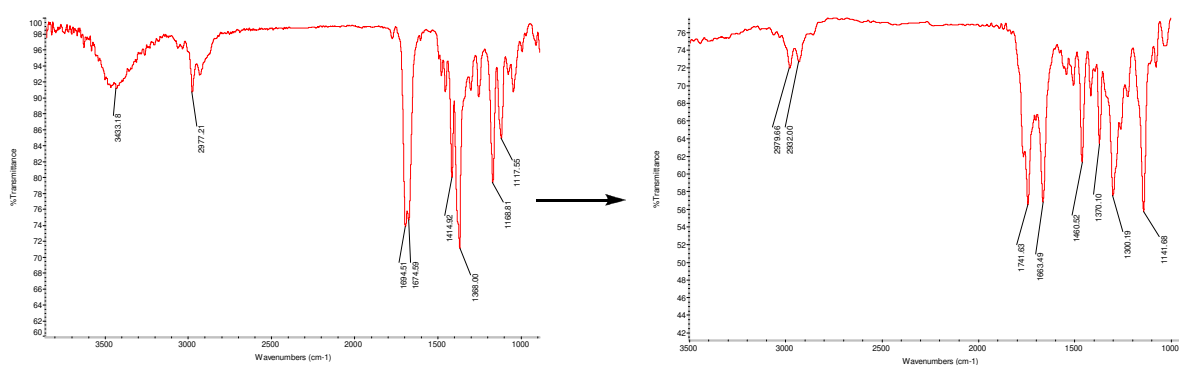


Figura 22. Espectros de IV dos compostos **150** e **172**.

⁹⁸ More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3001.

⁹⁹ Smith, A. B., III; Lin, Q.; Doughty, V. A.; Zhuang, L.; McBriar, M. D.; Kerns, J. K.; Brook, C. S.; Murase, N.; Nakayama, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 196.

O bruto reacional foi analisado imediatamente por RMN ^1H e confirmou a formação da função aldeído pela presença de um singlete em 9,99 ppm, entretanto pela análise do espectro observou-se que houve novamente a aromatização do sistema (Figura 23).

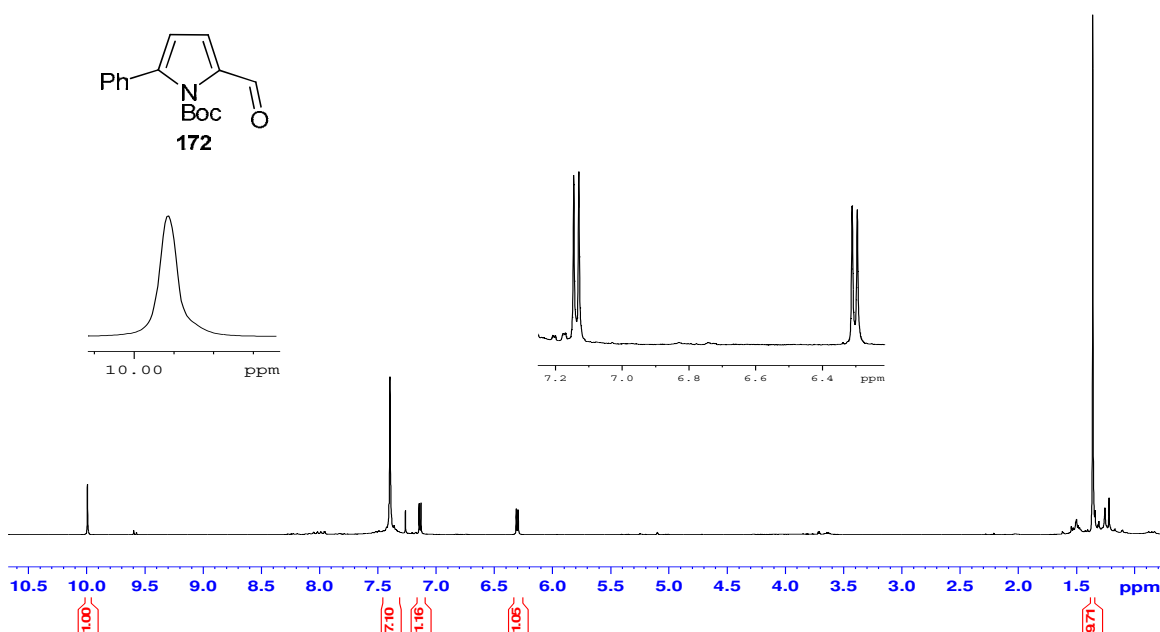
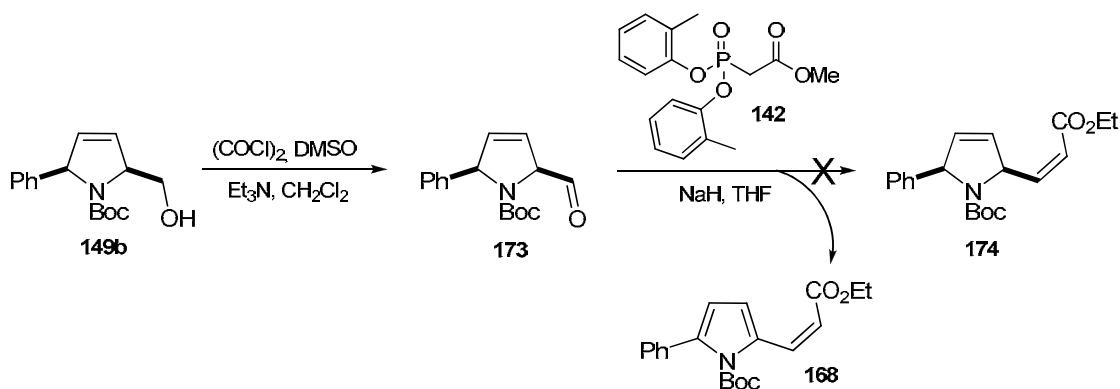


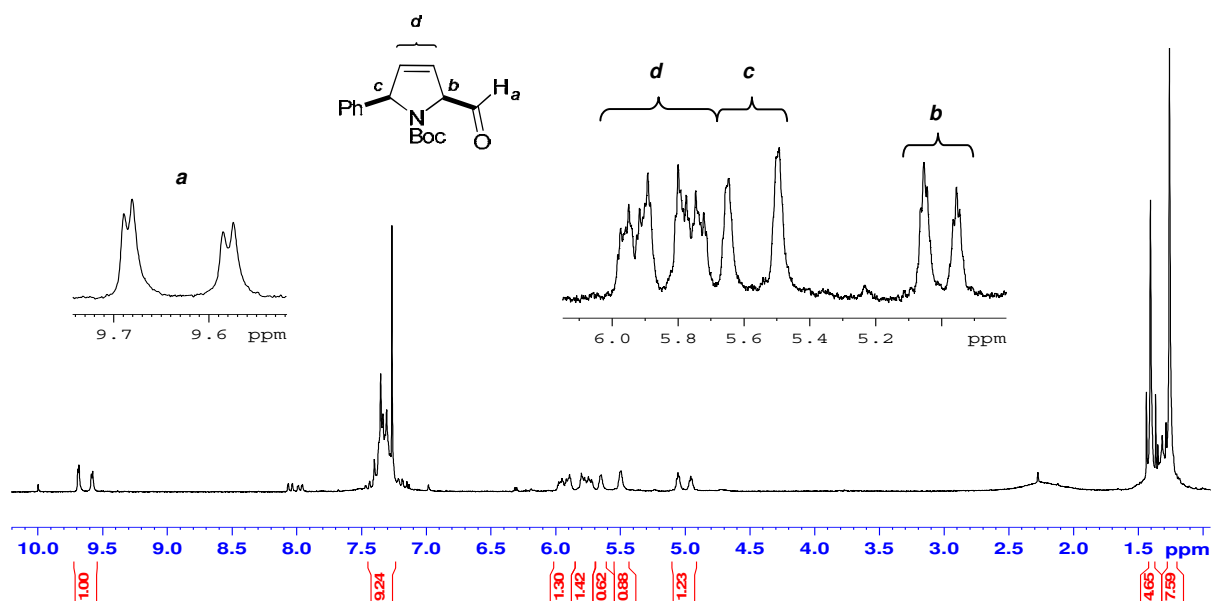
Figura 23. Espectro de RMN ^1H do composto **172** em CDCl_3 a 250 MHz.

Em paralelo a essas reações de oxidação sobre o substrato **150**, reações de oxidação também foram conduzidas sobre o substrato **149b**, contendo a dupla ligação, como uma tentativa de obter o aldeído desejado, sem aromatização do sistema. Como ponto de partida optou-se por empregar a oxidação de Swern, que utilizou inicialmente a mistura de DMSO e cloreto de oxalila em diclorometano para formar o sal clorossulfônico. O álcool **149b** foi adicionado a esta mistura, seguido da adição de trietilamina, necessária para decomposição do ílideo de enxofre e formação do produto oxidado **173**. Por CCD verificou-se o consumo do material de partida e com o intuito de evitar qualquer processo de decomposição, o composto foi isolado e o bruto reacional foi submetido imediatamente à olefinação de HWE, com o fosfonato **142**. Infelizmente, uma série de produtos foi observada, sendo que o majoritário foi identificado e caracterizado como sendo o já conhecido pirrol **168** (Esquema 82).

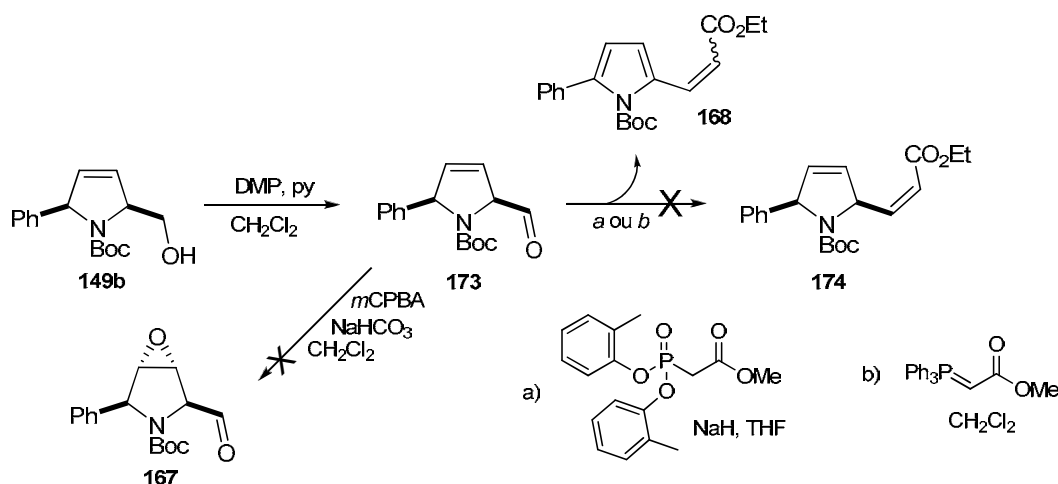


Esquema 82

A condição que emprega TPAP como agente oxidante também foi testada nesse substrato **149b** e não foi eficiente. Entretanto, quando a periodinana de Dess-Martin **171** foi empregada, na presença de piridina e em diclorometano, acredita-se que o aldeído desejado **173** tenha sido obtido, após 2 horas de reação. Essa hipótese está fundamentada no espectro de RMN ^1H da amostra bruta, onde se observa a presença de dois dubletos em 9,57 e 9,68 ppm ($J = 2$ Hz), devido à presença de rotâmeros, e ainda, a existência de sinais duplicados na região de 5 a 6 ppm. Na Figura 24 está mostrado o espectro e a atribuição sugerida.

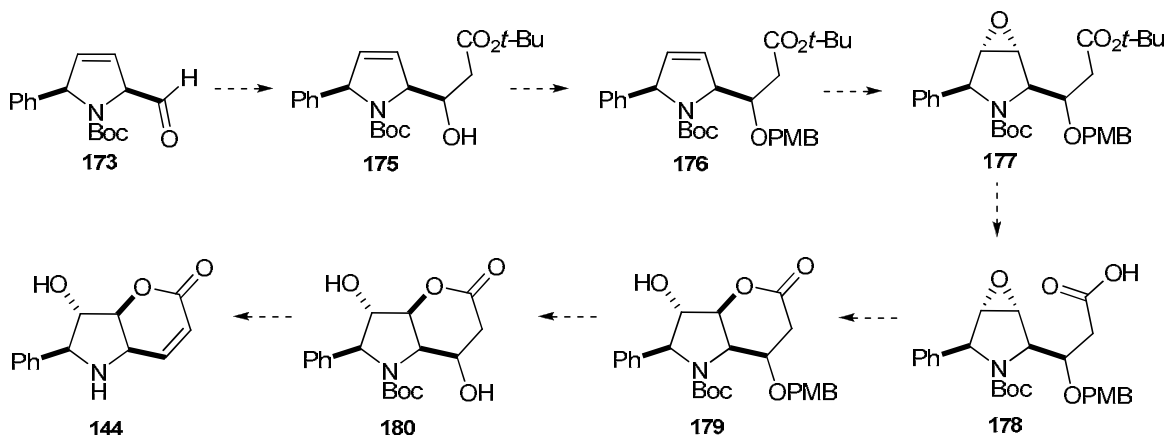

 Figura 24. Espectro de RMN ^1H do composto **173** em CDCl_3 a 250 MHz.

O aldeído preparado pela oxidação de Dess-Martin foi submetido tanto à olefinação de HWE, quanto à reação de Wittig (Esquema 83). Para os dois casos, o sistema α,β -insaturado foi formado, mas com aromatização do anel de cinco membros. Para a reação de Wittig, a olefina de configuração *E* foi obtida preferencialmente. Uma rota alternativa envolvendo a epoxidação do substrato **173** foi realizada sem sucesso.



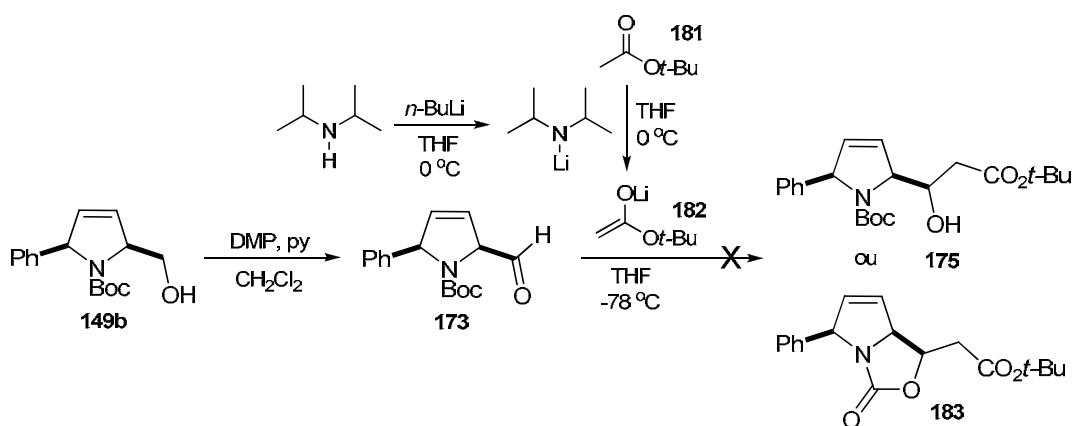
Esquema 83

Já que as olefinações de HWE e Wittig não resultaram nos produtos desejados, mas sim, nos compostos aromatizados, nosso interesse se voltou para a utilização do aldeído **173** frente a outras reações. Nessa nova estratégia, o aldeído **173** seria submetido a uma reação aldólica. O álcool formado **175** seria protegido e a dupla ligação seria epoxidada. O grupamento ácido seria responsável pela abertura do epóxido com formação da lactona. Por fim, o sistema α,β -insaturado seria formado por eliminação da hidroxila do composto **180** (Esquema 84).



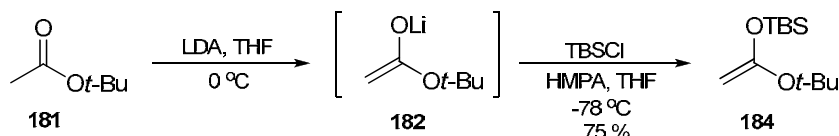
Esquema 84

Inicialmente, o enolato de lítio **182** foi adicionado ao aldeído **173** para a instalação da cadeia lateral (Esquema 85). O enolato **182** foi preparado *in situ*, pela desprotonação do hidrogênio α -carbonílico do acetato de *t*-butila **181** com LDA. Esse enolato foi cuidadosamente canulado, à baixa temperatura, sobre o aldeído **173**, previamente preparado pela oxidação de Dess-Martin. A reação foi mantida a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 2 horas e depois desse período verificou-se, por CCD, o consumo de todo material de partida **173**. Após o isolamento de todos os compostos formados na reação, nenhum foi caracterizado como um dos produtos desejados. Nessa reação além do álcool **175** poderia ter se formado o bíciclo **183**, pelo ataque do alcóxido ao Boc.



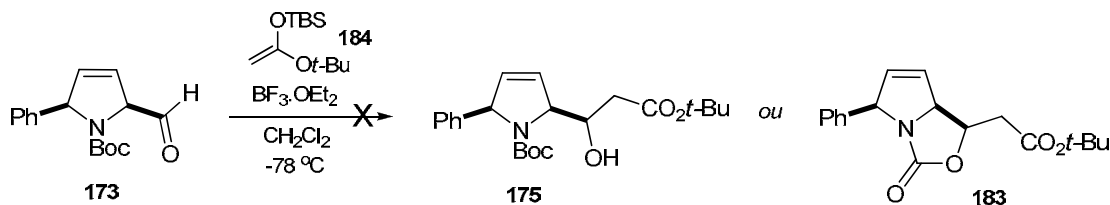
Esquema 85

Como a reação aldólica, com enolato de lítio, não resultou no produto desejado **175**, optou-se por utilizar a reação aldólica de Mukaiyama, que não utiliza condições básicas.¹⁰⁰ Para tanto, foi necessária a preparação do enolsilano **184** pelo tratamento do acetato de *t*-butila **181** com LDA, seguida da adição de cloreto de *t*-butildimetilsilano, na presença de HMPA (Esquema 86).



Esquema 86

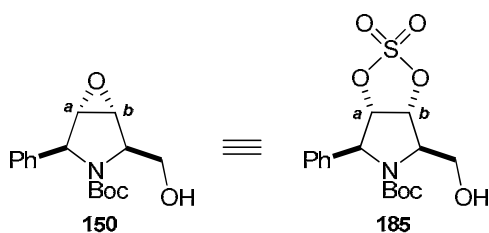
De posse do enolsilano **184**, submeteu-se o aldeído **173** às condições da reação aldólica de Mukaiyama, utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis em diclorometano, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema 87). Após meia hora de reação observou-se o consumo de todo o aldeído de partida, entretanto, nenhum dos compostos formados na reação era o álcool **175** ou o biclo **183**. Através da análise dos espectros de RMN ^1H dos compostos obtidos, não foi possível identificar de que composto se tratava.



Esquema 87

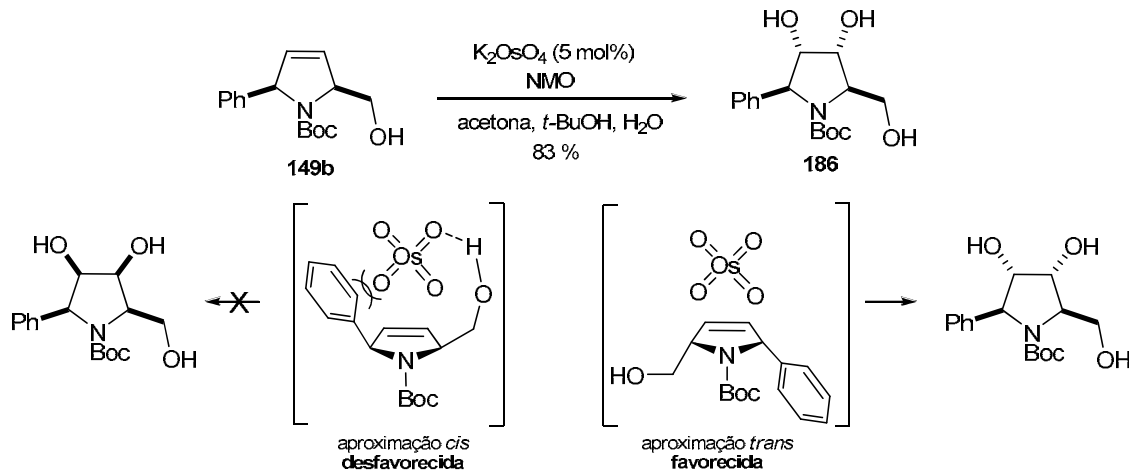
Em vista desses resultados desapontadores empregando o composto **173**, uma nova abordagem foi avaliada. Nela o sulfato **185** seria usado como equivalente sintético do epóxido **150**, para a geração dos centros *trans* nas posições *a* e *b*, presentes no produto final (Esquema 88). Nossa intenção era construir um composto com uma estrutura mais rígida, com menor possibilidade de abertura, e consequentemente, de aromatização.

¹⁰⁰ Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503.



Esquema 88

Para a obtenção do sulfato **185** foi necessário a preparação do triol **186**, pela diidroxilação do composto **149b** (Esquema 89). O triol desejado **186** foi obtido de maneira eficiente e seletiva em 83 % de rendimento, pelo uso de osmiato de potássio como catalisador e NMO como co-oxidante. Somente um produto de diidroxilação foi observado, proveniente da aproximação do reagente de ósmio pela face menos impedida da dupla ligação, o que resultou no triol de configuração desejada **186**. Ficou descartada, para esse caso, a participação do álcool livre como grupo direcionador, já que o impedimento do grupo arila é bem pronunciado para o substrato *cis*.



Esquema 89

A formação de um único produto proveniente da diidroxilação foi comprovada pela comparação entre os espectros de RMN de ^1H realizados à temperatura ambiente e a 57 °C. No experimento realizado sob aquecimento foi observada a coalescência dos sinais, comprovando que a duplicação dos sinais se refere à restrição rotacional da molécula e não a presença de diastereoisômeros (compare Figura 25 e Figura 26).

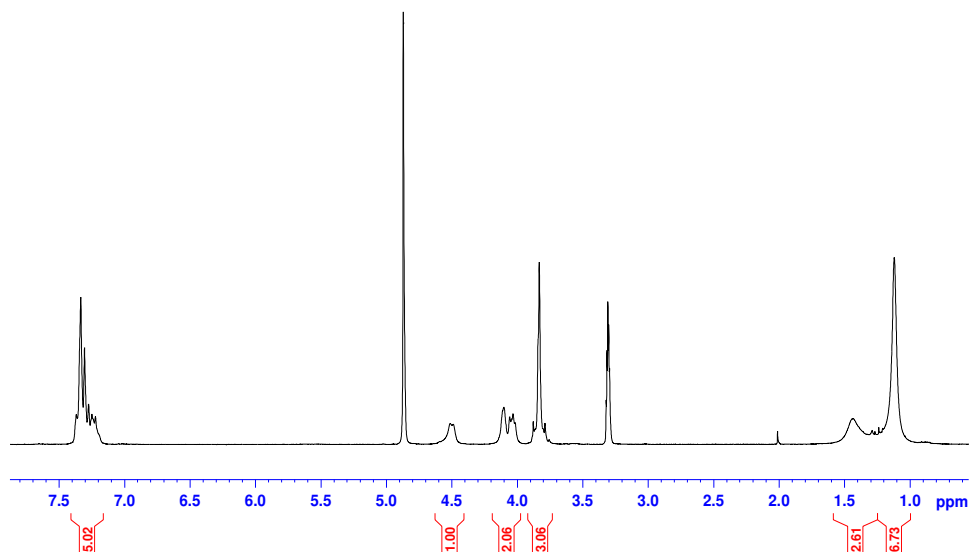


Figura 25. Espectro de RMN ^1H do composto **186** em CD_3OD a 250 MHz.

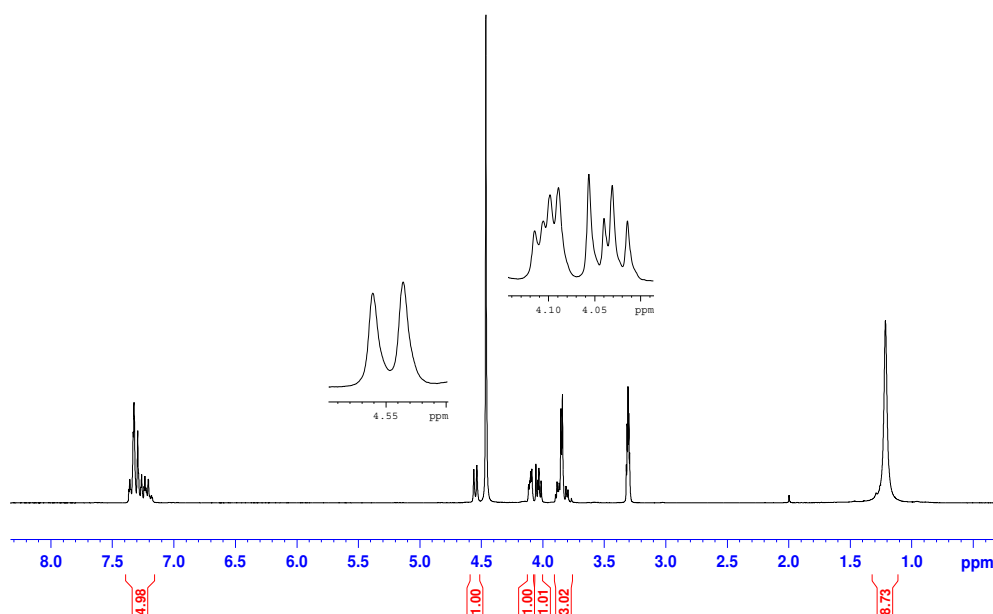
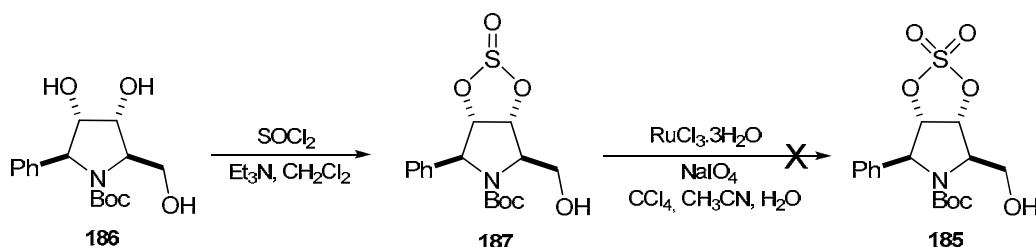


Figura 26. Espectro de RMN ^1H do composto **186** em CD_3OD a 250 MHz a 57 °C.

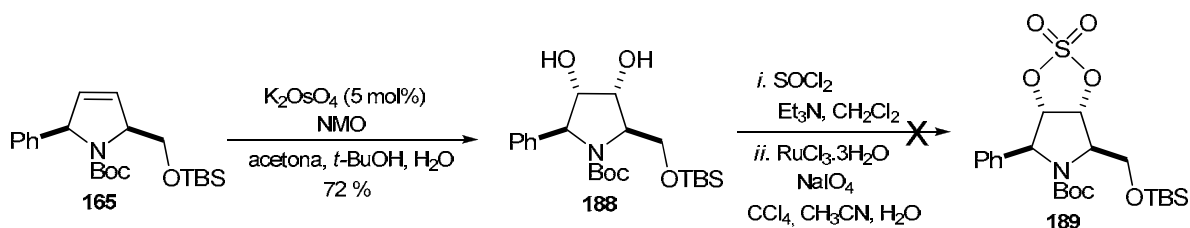
Em seguida, o triol **186** foi tratado com cloreto de tionila, trietilamina em diclorometano (Esquema 90). Após 48 horas, o sulfito **187** foi isolado e o produto bruto utilizado na próxima etapa da reação. Essa segunda etapa consistiu na oxidação desse sulfito com $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ como catalisador e periodato de sódio como co-oxidante. A

reação se mostrou bastante suja, com formação de uma série de produtos e o sulfato desejado **185** não foi obtido.¹⁰¹



Esquema 90

Para verificar se o problema na obtenção do sulfato **185** não se devia a presença de uma hidroxila primária livre no substrato **186**, a mesma foi protegida na forma de seu éter de silício. O álcool protegido **165** foi diidroxilado, nas mesmas condições anteriormente descritas, levando ao diol **188** em 72 % de rendimento (Esquema 91). A condição para a preparação do sulfato foi aplicada ao diol **188**, porém, o composto desejado **189** não foi observado. Pela análise dos espectros de RMN ¹H, não foi possível identificar quais compostos foram formados na reação, mas verificou-se que alguns não apresentavam os sinais dos grupos protetores Boc e TBS. A ausência dos grupos protetores pode ser uma explicação para o grande número de subprodutos formados durante a reação, devido a reações laterais dessas funções.

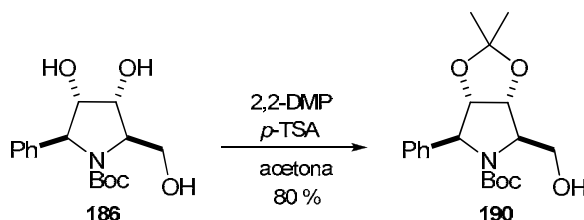


Esquema 91

Frente às várias dificuldades encontradas ao longo do caminho sintético, uma outra proposta foi realizada em paralelo fazendo uso do acetonídeo **190**. Esse acetonídeo foi obtido em 80 % de rendimento, pela reação do triol **186** com 2,2-

¹⁰¹ Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538.

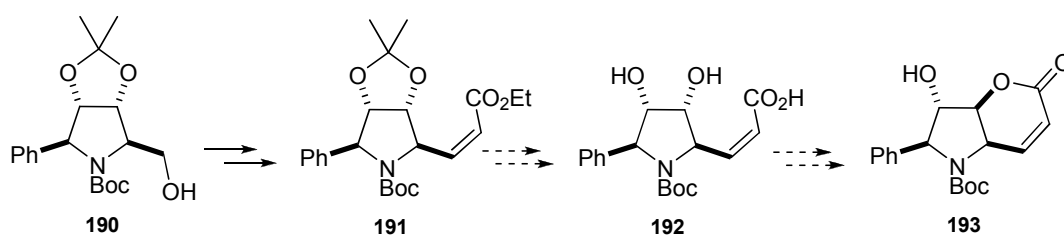
dimetoxipropano em acetona, com ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador (Esquema 92).



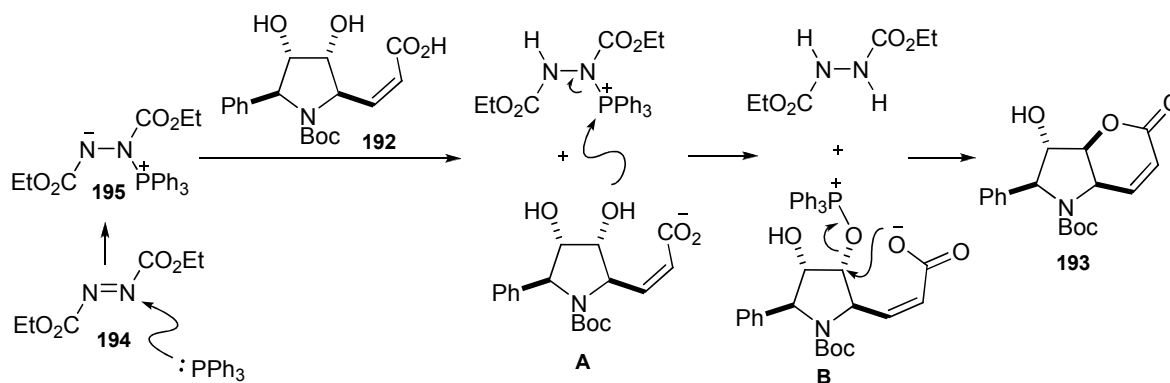
Esquema 92

Nessa estratégia planejou-se a oxidação do álcool **190**, evitando-se a aromatização do sistema, como verificado anteriormente para os substratos contendo epóxido e dupla ligação. O aldeído formado seria submetido à olefinação de HWE e o éster **191** seria hidrolisado ao ácido carboxílico. O grupo acetonídeo seria removido e uma reação de Mitsunobu intramolecular promoveria a ciclização e formação do anel de 6 membros **193** (Esquema 93). A reação de Mitsunobu envolve a transformação de um álcool em um bom grupo de saída, através da reação com trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietila **194**. O mecanismo envolve inicialmente o ataque da trifenilfosfina ao azodicarboxilato de dietila (DEAD), resultando em um intermediário zwitteriônico **195**. Posterior remoção do próton do ácido carboxílico e ataque da hidroxila ao átomo de fósforo forma o intermediário **B**. Por fim, uma reação de substituição nucleofílica leva ao produto com inversão da configuração. Dessa forma, a lactona de 6 membros seria formada nessa etapa de reação.¹⁰²

¹⁰² Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, San Diego, USA, 2005.

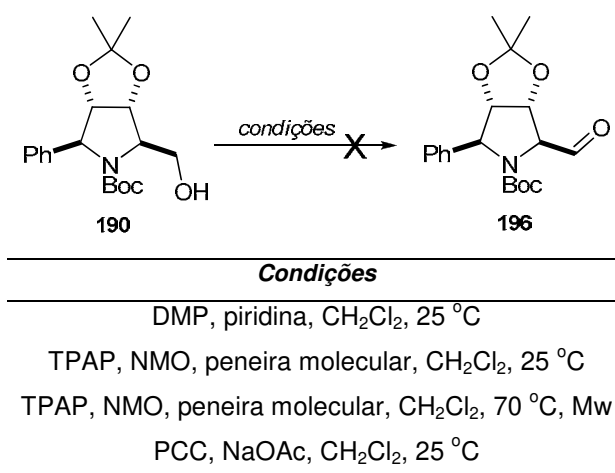


Reação de Mitsunobu



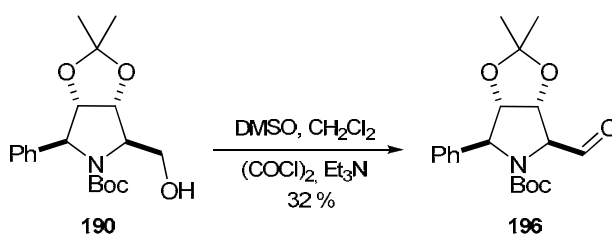
Esquema 93

Dando continuidade, a oxidação do álcool primário **190** ao aldeído **196** foi avaliada (Esquema 94). Infelizmente, o álcool **190** também se mostrou bastante resistente à oxidação de Dess-Martin, oxidação de Ley (TPAP) e oxidação com PCC. Todas as reações foram acompanhadas por CCD e não se observou o consumo do material de partida, mesmo após longos tempos reacionais. A oxidação de Ley do álcool **190** também foi realizada, sem sucesso, sob irradiação de micro-ondas, com uma potência de 300 W, durante 30 minutos, a 70 °C (Esquema 94).



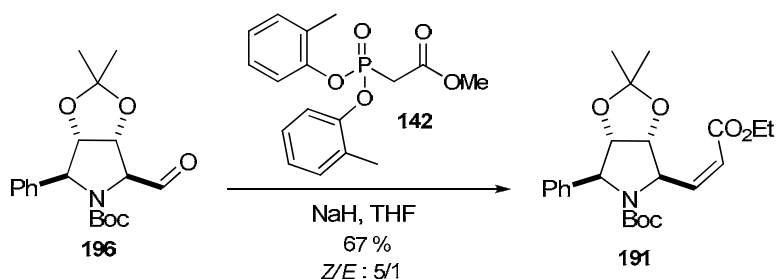
Esquema 94

Resultados mais encorajadores foram obtidos com a oxidação de Swern, onde o aldeído **196** foi obtido em 32 % de rendimento (Esquema 95).



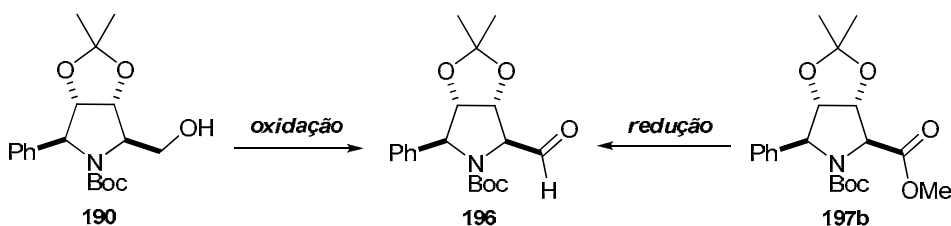
Algumas alterações foram feitas no protocolo da reação de Swern, tais como aumento da quantidade dos reagentes, alteração dos tempos e temperaturas reacionais. Mesmo assim, o aldeído **196** nunca foi obtido em rendimento superior a 32 %. Cabe salientar que a reavaliação da pureza e qualidade dos reagentes também foi realizada.

Embora a etapa de oxidação do álcool **190** ao aldeído **196** tenha apresentado problemas, a etapa seguinte de olefinação de HWE ocorreu de maneira satisfatória. O éster α,β -insaturado **191** foi obtido em 67 % de rendimento com proporção de *Z:E* de 5:1.



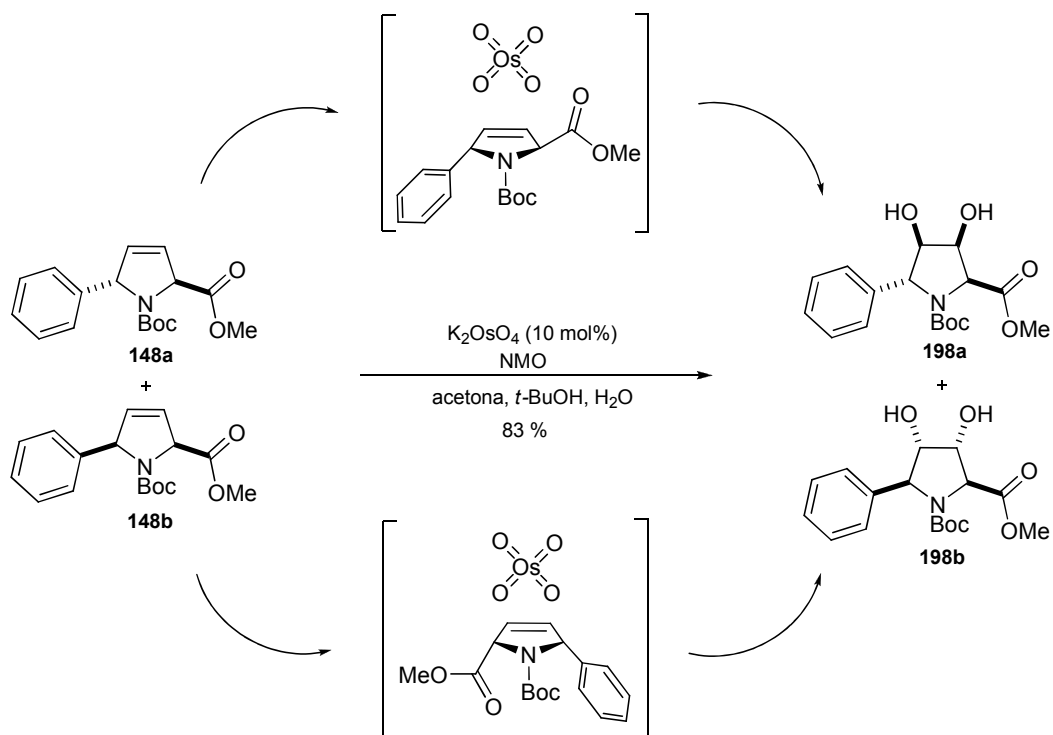
Esquema 96

Como não foi possível contornar os problemas de oxidação e estando esgotadas nossas melhores tentativas, optou-se por realizar um caminho mais desafiador para preparação do aldeído **196**. Este, seria obtido pela redução controlada do éster **197b**, à baixa temperatura com DIBAL-H (Esquema 97).



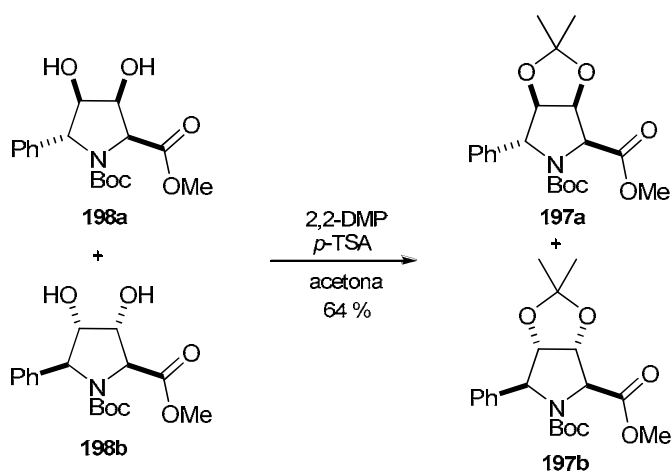
Esquema 97

Para a obtenção do composto **197b**, foram necessárias duas etapas de reação a partir da mistura de diastereoisômeros **148** obtidos na reação de Heck. Inicialmente, essa mistura de isômeros foi diidroxilada, pelo uso de osmiato de potássio como catalisador e NMO como co-oxidante (Esquema 98). Cabe salientar que cada isômero teria, provavelmente, sua diidroxilação sendo realizada na face menos impedida, ou seja, contrária ao grupamento arila. O impedimento estérico seria o responsável pela seleção da face a ser diidroxilada, já que não havia a presença de nenhuma hidroxila que pudesse direcionar a aproximação do agente oxidante. Consequentemente, os dióis formados nessa reação seriam os **198a** e **198b**. Várias combinações de solventes foram avaliadas para realizar a separação desses dois dióis por coluna cromatográfica, contudo somente foi possível uma separação parcial do diol mais apolar. Em vista disso, a mistura de isômeros **198**, obtida em 83 % de rendimento, foi utilizada na próxima etapa de reação.



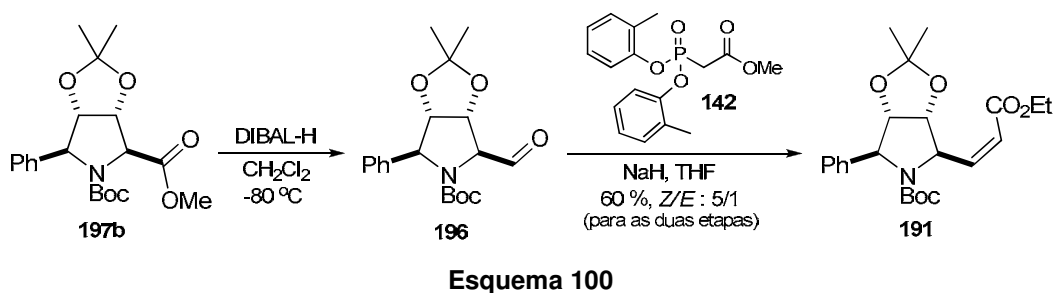
Esquema 98

A proteção das duas hidroxilas livres foi realizada pela preparação do seu respectivo acetonídeo **197**. Esse acetonídeo foi obtido em 64 % de rendimento, pelo uso de 2,2-dimetoxipropano em acetona, com ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador (Esquema 99). Nessa etapa da síntese foi possível a separação dos dois diastereoisômeros **197a** e **197b** e sua caracterização.

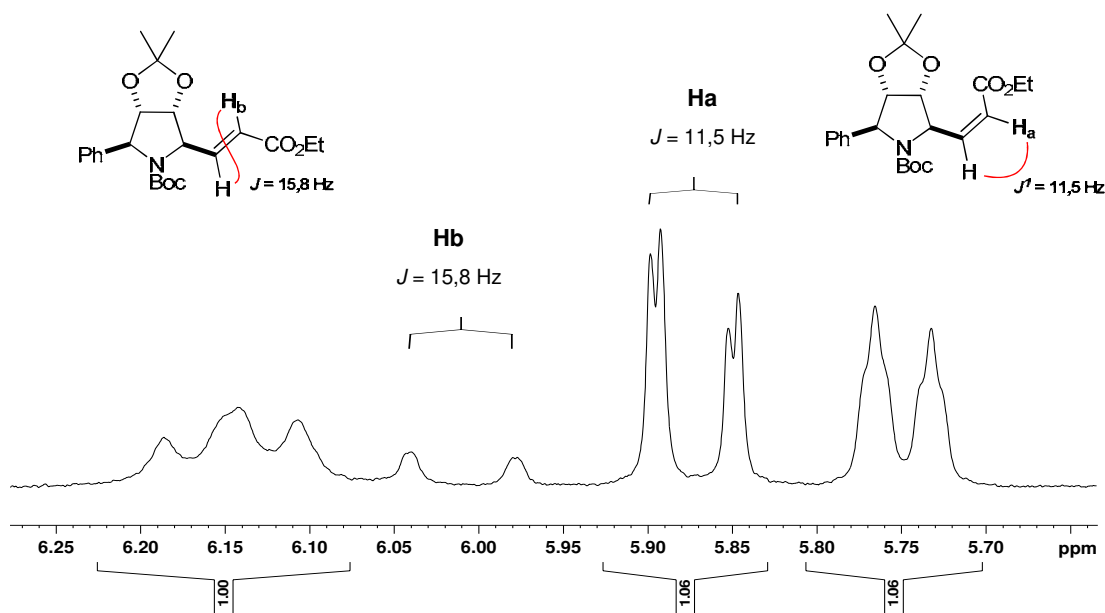


Esquema 99

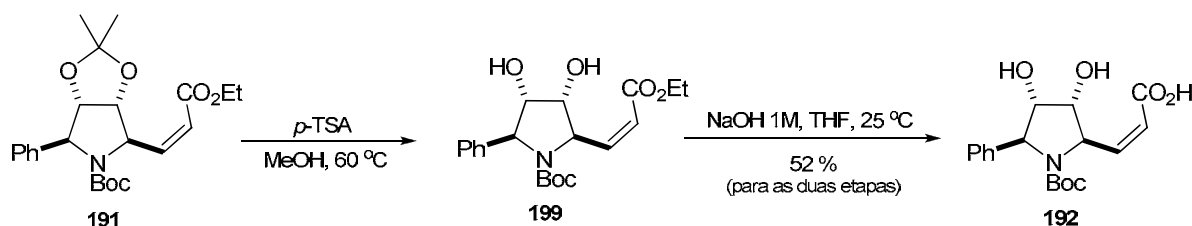
De posse do éster **197b**, a próxima etapa envolveu a redução de maneira controlada ao respectivo aldeído **196**. Essa reação foi realizada com sucesso pela adição lenta e cautelosa do DIBAL-H, a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. O aldeído bruto, por apresentar um grau de pureza satisfatório, foi submetido diretamente à olefinação de HWE (Esquema 100). O produto **191** foi obtido em 60 % de rendimento, em uma proporção de *Z*:*E* de 5:1.



A preparação do aldeído **196** pela redução do éster **197b** contornou um dos maiores problemas até então enfrentados, a oxidação, e ainda diminuiu uma etapa sintética. A proporção entre os isômeros *E* e *Z* foi atribuída pela análise do espectro de RMN de ^1H do composto **191**. Como se observa foi possível visualizar separadamente cada sinal vinílico dos dois diastereoisômeros, que foram diferenciados pela constante de acoplamento (Figura 27).



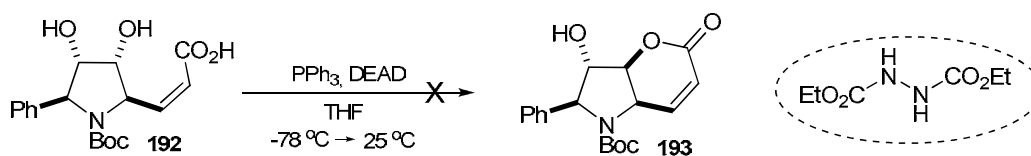
Dando continuidade a rota sintética, o composto **191** foi tratado com quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico, para a remoção do acetonídeo e teve seu éster hidrolisado ao correspondente ácido carboxílico **192**, pelo tratamento com hidróxido de sódio 1M (Esquema 101).



Esquema 101

Tanto o éster **199** quanto o ácido **192** apresentaram espectros de RMN de ^1H condizentes com sua estrutura. A forte influência dos rotâmeros tornou o espectro de ^{13}C de difícil interpretação pouco contribuindo para a confirmação da estrutura. A caracterização completa com confirmação inequívoca da ausência de epimerização, não foi possível até o momento. A alta polaridade da amostra limitou o número de técnicas analíticas a serem utilizadas. Em princípio, acredita-se que a epimerização não tenha ocorrido, devido à utilização de condições brandas de hidrólise.

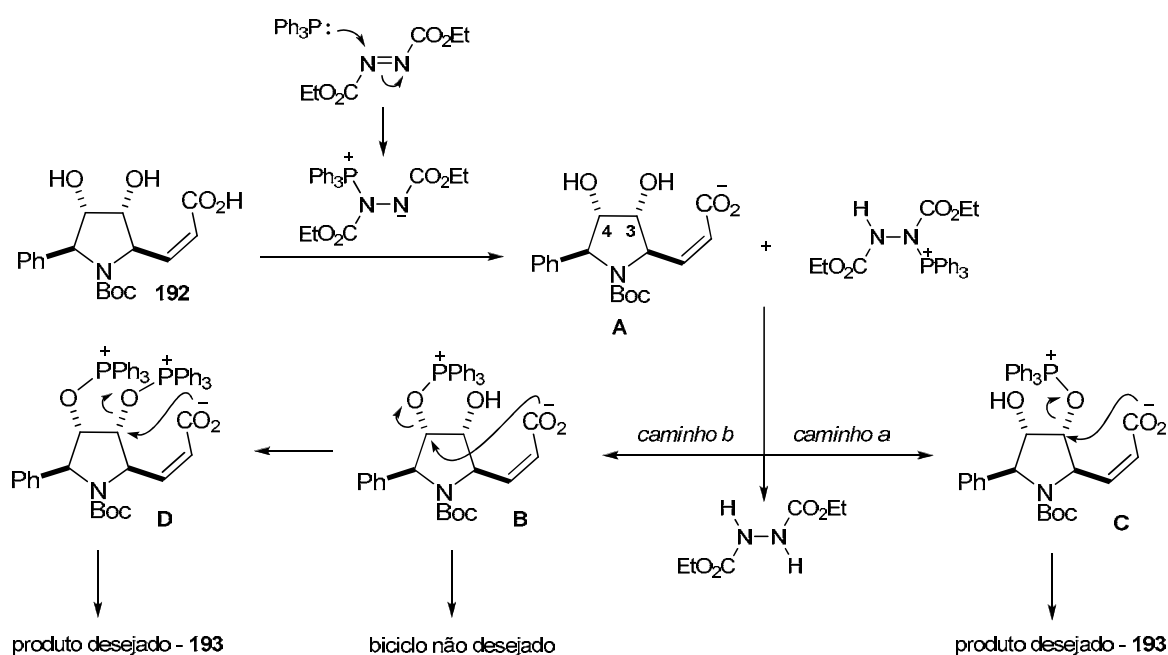
A reação de Mitsunobu foi utilizada, visando a obtenção da lactona presente na aza-altolactona com inversão da configuração do álcool em C-3 (Esquema 102).¹⁰³ Infelizmente, não se observou consumo do material de partida **192** e a lactona **193** não foi alcançada. Cabe destacar que ao final de todas as tentativas frustradas, a diamina foi obtida. Isso indica que o intermediário gerado *in situ*, pela reação de PPh_3 com o DEAD, foi formado.



Esquema 102

¹⁰³ (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 01.

Baseado nessas observações acredita-se que possa ter ocorrido primeiramente o ataque do oxigênio 4 (menos impedido) ao átomo de fósforo reativo (caminho b, Esquema 103). Isso poderia causar um alto impedimento estérico ou repulsão eletrônica próximo ao oxigênio 3, dificultando ou proibindo a formação do intermediário **D**. Dessa forma, ao final da reação o material de partida seria recuperado, uma vez que a ciclização do intermediário **B** e formação do biciclo não seria um processo favorecido.

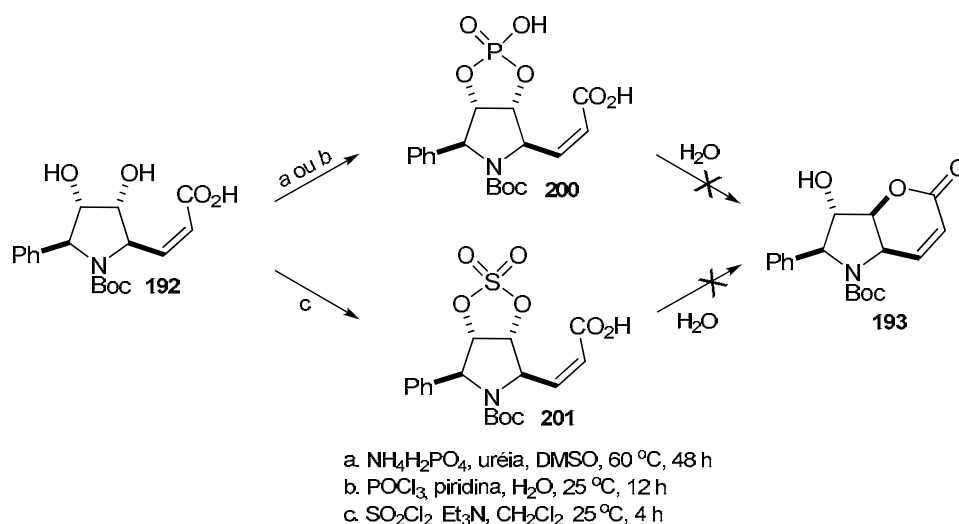


Esquema 103

Outras formas de ativação da hidroxila em C-3 foram avaliadas, tais como a preparação dos respectivos fosfatos¹⁰⁴ e sulfatos (Esquema 104).¹⁰⁵ Em ambos os casos poderiam acontecer a ciclização *in situ*, pelo ataque do carboxilato à nova função formada. Para as duas tentativas de preparação do fosfato **200**, não se observou consumo do material de partida. Já quando o diol **192** foi tratado com cloreto de sulfurila houve decomposição do material de partida e o sulfato **201** não foi obtido.

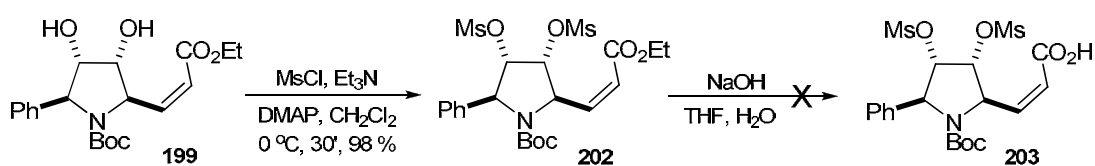
¹⁰⁴ Powner, M. W.; Gerland, B.; Sutherland, J. D. *Nature* **2009**, 459, 239.

¹⁰⁵ Davis, A. S.; Ritthiwigrom, T.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4868.



Esquema 104

Alternativamente, o diol **199** foi transformado no bis-mesilato **202** em 98 % de rendimento. Esta foi uma forma encontrada para obtenção de um bom grupo de saída na posição 3, de maneira fácil e rápida. O bis-mesilato **202** foi tratado com soluções de hidróxido de sódio em diferentes concentrações (0,1 M, 1 M e 4 M), visando a hidrólise do éster ao ácido **203**. Nas concentrações mais baixas não se observou reação, já quando NaOH 4 M foi empregado, ocorreu decomposição do material de partida. (Esquema 105).



Esquema 105

Algumas reações ainda serão realizadas nesse trabalho visando a síntese da aza-altolactona.

4.4. Considerações Finais e Conclusão

Considerando-se os objetivos propostos e analisando-se os resultados alcançados ao longo desse período algumas considerações podem ser feitas.

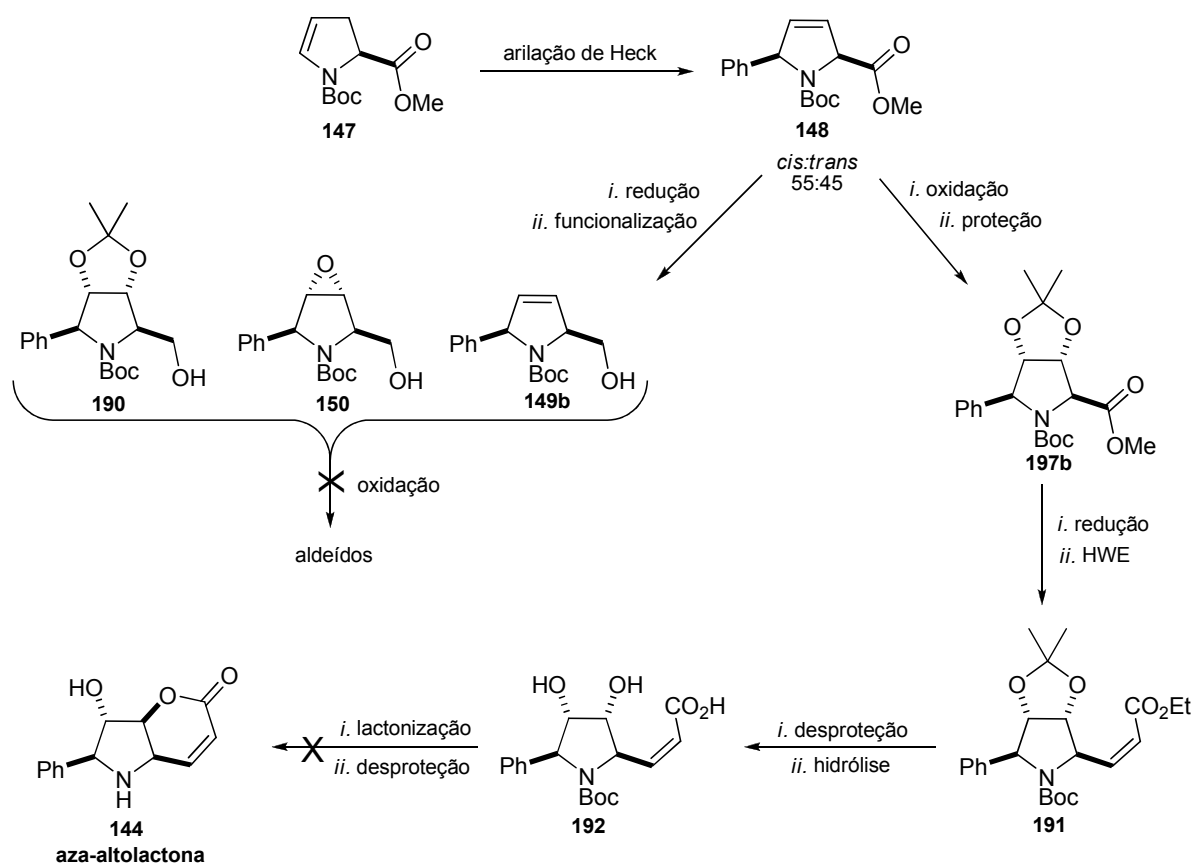
A rota proposta inicialmente forneceu um resultado satisfatório quanto à obtenção do epóxido, cujo fator determinante para a formação estereosseletiva foi o impedimento estérico causado pelo grupamento fenila, introduzido pela reação de Heck. Entretanto, dificuldades não esperadas foram encontradas na etapa de oxidação do álcool **150** ao aldeído **167**. Surpreendentemente, observou-se uma baixa reatividade do composto frente aos potentes oxidantes TPAP, PCC, SO₃.py e IBX. Ainda, a tensão do anel e a existência de um hidrogênio α-carbonílico, favoreceu a aromatização do sistema em meio básico. Isso ocorreu quando as condições de Swern e Dess-Martin foram empregadas. Um número considerável de experimentos foi realizado tentando sanar esse problema, tanto no substrato contendo o grupo epóxido, quanto no substrato contendo a dupla ligação. Entretanto, ainda não foi possível contornar esse problema.

Frente aos maus resultados, novas propostas surgiram, tais como a utilização do sulfato **185** como equivalente sintético do epóxido **150**. Infelizmente, não foi possível a preparação do sulfato desejado.

A oxidação do álcool **190** também falhou, mas esse problema foi contornado pela redução controlada do éster **197b**. De posse do aldeído **196**, as etapas subsequentes para se chegar a aza-altolactona **144** envolveram uma eficiente olefinação de HWE, retirada do grupo acetonídeo liberando o diol e hidrólise do éster ao ácido carboxílico.

Para obtenção da aza-altolactona faltaria apenas a reação de Mitsunobu e desproteção do grupamento Boc. Contudo, o substrato **192** se mostrou inerte frente à condição de Mitsunobu empregada. Abordagens alternativas foram testadas em paralelo, mas não foram eficientes para solucionar o problema e fornecer a lactona de 6 membros.

Nos estudos visando a síntese da aza-altolactona vários caminhos sintéticos foram traçados tentando contornar os problemas. Alguns avanços foram conseguidos, mas ainda há alguns testes a serem realizados visando a síntese da aza-altolactona.



Capítulo 5: Arilação de Heck do enecarbamato endocíclico 147 com sais de diazônio. Parte B: Síntese de aminoálcoois quirais e aplicação

5.1. Introdução

Os diarilmetanóis quirais são valiosos precursores para a síntese de compostos biológica e farmacologicamente importantes,¹⁰⁶ tais como, a orfenadrina e a neobenodina, que apresentam atividade anti-histamínica e anti-colinérgica (Figura 28).¹⁰⁷ Já a carbinoxamina¹⁰⁸ é um antagonista histamínico H₁, usado no tratamento de doenças alérgicas, bem como o hidrocloreto da cetirizina que é extremamente seletivo para receptores do tipo H₁ e é comercializado na sua forma enantiomericamente pura (S) desde 2002.¹⁰⁹ O (S)-BMS-184394 é um potente anti-carcinogênico, particularmente ativo para câncer de mama e leucemia.¹¹⁰

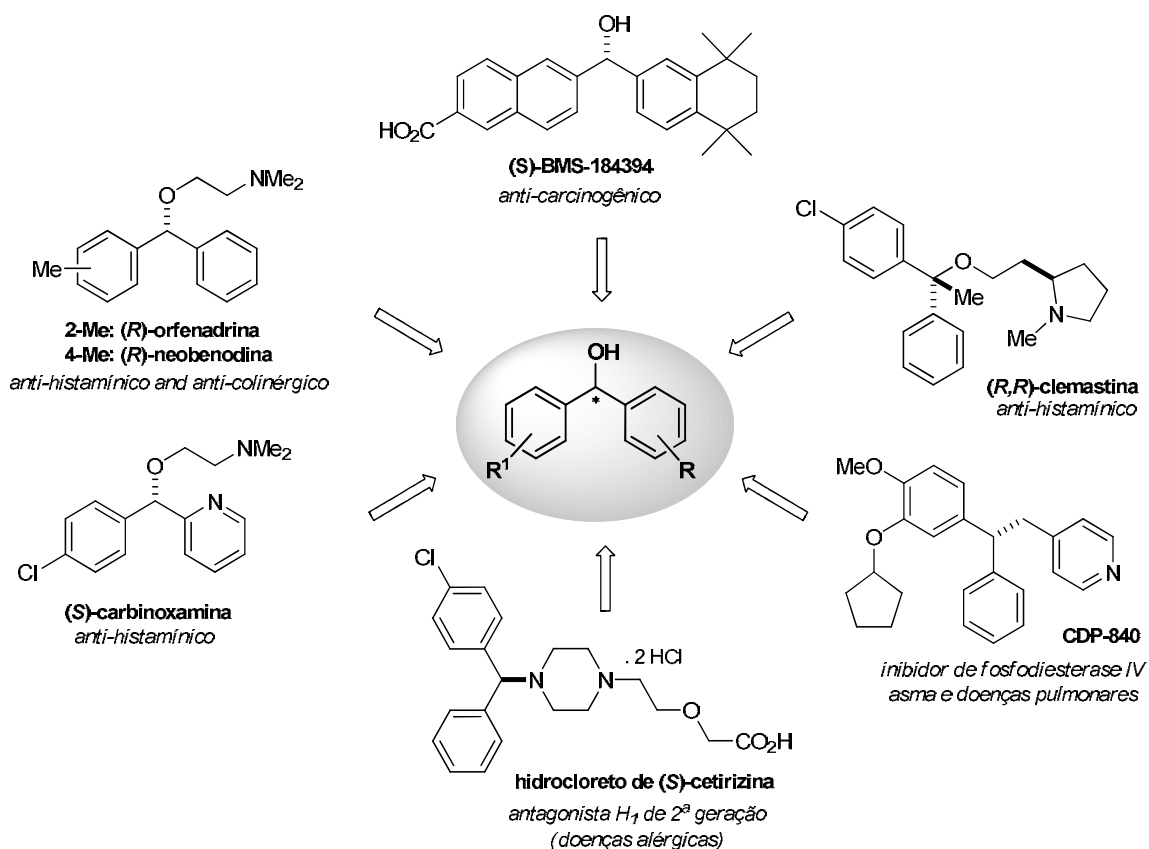


Figura 28. Diarilmetanóis biologicamente ativos.

¹⁰⁶ Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 454.

¹⁰⁷ Rekker, R. F.; Timmerman, H.; Harms, A. F.; Nauta, W. T. *Arzneim.-Forsch.* **1971**, 21, 688.

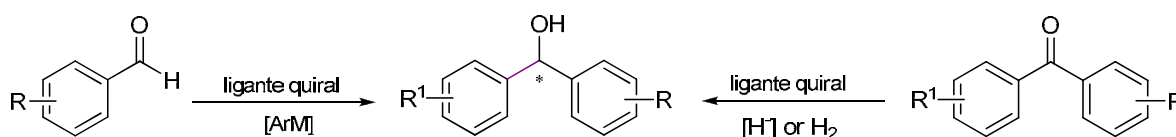
¹⁰⁸ Barouth, V.; Dall, H.; Hite, G. *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 834.

¹⁰⁹ Devalia, J. L.; De Vos, C.; Hanotte, F.; Baltes, E. *Allergy* **2001**, 56, 50.

¹¹⁰ Klaholz, B. P.; Mitschler, A.; Moras, D. *J. Mol. Biol.* **2000**, 302, 155.

Além da sua aplicação direta, os diarilmetanóis também são precursores para a síntese de diarilalquilmetanos quirais, através de uma substituição nucleofílica com completa inversão da configuração. Um exemplo representativo é a síntese do CDP-840, que é um potente inibidor da enzima fosforodiesterase-4, que está implicada em doenças pulmonares e asma (Figura 28).¹¹¹

De forma geral, as duas maneiras mais diretas de obtenção de diarilmetanóis quirais são por adição de um reagente organometálico a um aldeído, na presença de ligante quiral, ou por redução de cetonas diarílicas de maneira seletiva (Esquema 106). Entretanto, neste último caso, para que os álcoois secundários sejam obtidos em bons excessos enantioméricos é necessário que a cetona possua uma diferença acentuada de efeito estérico ou eletrônico entre os anéis.¹¹²



Esquema 106

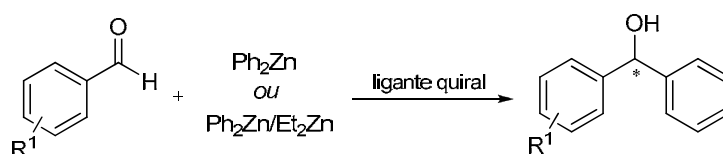
No que diz respeito à adição de organometálicos a aldeídos de maneira controlada, um grande progresso tem sido alcançado na adição de reagentes organozinco a aldeídos, usando aminoálcoois quirais como ligantes, e produtos com altos excessos enantioméricos vem sendo obtidos.¹¹³ A adição de reagentes diarilzinco a aldeídos apresenta um desafio maior do que a adição de dialquilzinco. Isso porque, reagentes dialquilzinco não são capazes de se adicionar a aldeídos na ausência de um ligante, já, por exemplo, o difenilzinco reage com aldeídos à temperatura ambiente. Consequentemente são necessários ligantes quirais mais eficientes, que superem a reação não assimétrica.

¹¹¹ (a) Bolshan, Y.; Chen, C. Y.; Chilenski, J. R.; Gosselin, F.; Mathre, D. J.; O'Shea, P. D.; Roy, A.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111. (b) O'Shea, P. D.; Chen, C. Y.; Chen, W. R.; Dagneou, P.; Frey, L. F.; Grabowski, E. J. J.; Marcantonio, K. M.; Reamer, R. A.; Tan, L.; Tillyer, R. D.; Roy, A.; Wang, X.; Zhao, D. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3021.

¹¹² Carreira, E. M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.

¹¹³ (a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. (b) Pu, L.; Yu, H. –B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.

As abordagens iniciais para a preparação de diarilmetanóis envolviam a adição à aldeídos do reagente altamente reativo, o difenilzinco,¹¹⁴ ou ainda, de um reagente mais brando, oriundo da mistura de difenilzinco e dietilzinco (Esquema 107).¹¹⁵ Entretanto, essas metodologias sofrem de uma séria limitação: o escopo do grupo arila a ser transferido está limitado ao grupo fenil, uma vez que o único reagente diarilzinco disponível comercialmente é o difenilzinco.



Esquema 107

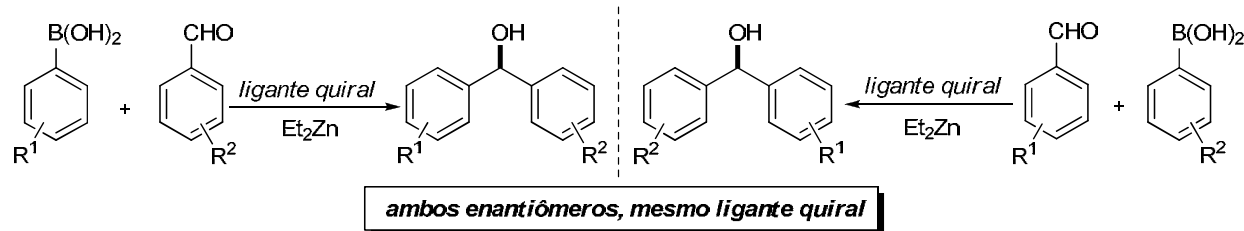
Em vista da necessidade de métodos que permitissem a transferência enantiosseletiva de um número maior de grupos arila substituídos, Bolm e colaboradores desenvolveram um protocolo que prepara ariletilzinco *in situ*, pela reação de ácidos borônicos com dietilzinco.¹¹⁶ Esse método de troca boro-zinco permite a exploração de uma variedade mais ampla de grupos arila a serem transferidos, uma vez que uma gama bastante grande de ácidos borônicos é obtida comercialmente ou pode ser facilmente preparadas a partir dos haletos correspondentes. Ainda mais interessante é a possibilidade de se preparar ambos os enantiômeros de um dado produto, utilizando-se o mesmo ligante quiral, apenas por escolha apropriada dos dois componentes da reação: ácido borônico e aldeído (Esquema 108).¹¹⁷

¹¹⁴ (a) Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444. (b) Huang, W. S.; Hu, Q. S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *62*, 7940.

¹¹⁵ (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465. (b) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.

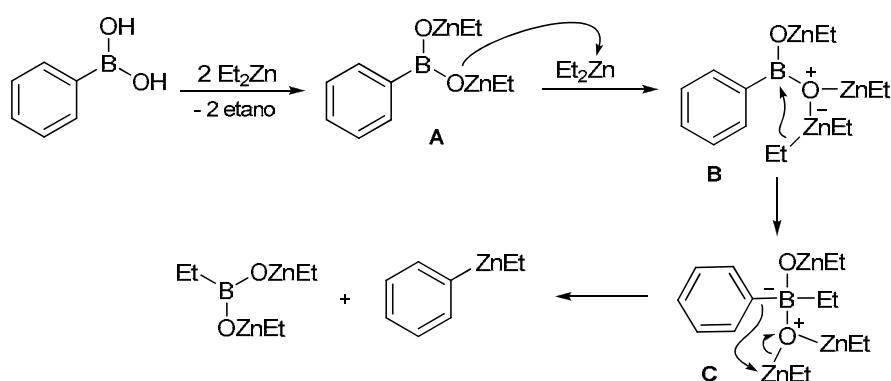
¹¹⁶ Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.

¹¹⁷ Para uma revisão recente, veja: Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.



Esquema 108

Baseado em estudos teóricos, a troca B-Zn deve ocorrer segundo a sequência reacional mostrada no Esquema 109. O dietilzinco, quando adicionado sobre o ácido borônico, remove os dois prótons ácidos, originando o intermediário **A** e liberando etano. O par de elétrons do oxigênio ataca uma terceira molécula de dietilzinco, formando o intermediário **B**. Nesse momento, o grupo etil é transferido para o orbital vazio do átomo de boro. Em seguida, o grupo arila se liga ao zinco, com clivagem da ligação Zn-O, dando origem ao reagente PhZnEt.¹¹⁸

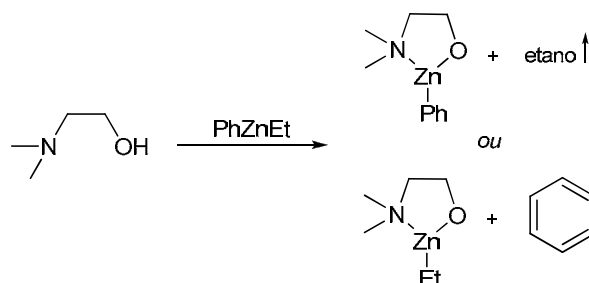


Esquema 109

A reação do ligante quiral com PhZnEt poderia levar a dois diferentes complexos: um contendo o grupo fenila, com liberação de etano, e o outro contendo etila, com liberação de benzeno no meio reacional (Esquema 110). Alguns experimentos de medida de liberação de gás, realizados por Pericàs, indicam que o anel de cinco membros,

¹¹⁸ Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1098.

substituído com etila, seria favorecido. Entretanto, a formação do complexo substituído com fenila não foi descartada.



Esquema 110

Independentemente da espécie formada entre o ligante quiral e o PhZnEt, ocorre coordenação dessa espécie de zinco com o oxigênio do aldeído e uma molécula adicional de PhZnEt, levando a um estado de transição tricíclico, de acordo com a proposta de Noyori (Figura 29).¹¹⁹ Em geral, os principais estados de transição são o *anti-trans* e o *anti-cis*. Os demais, *syn-trans* e *syn-cis*, são energeticamente desfavorecidos. Normalmente o estado de transição *anti-trans* é favorecido sobre o *anti-cis* já que interações pseudo-axiais da arila (aldeído) com o R (zinco) são evitadas.

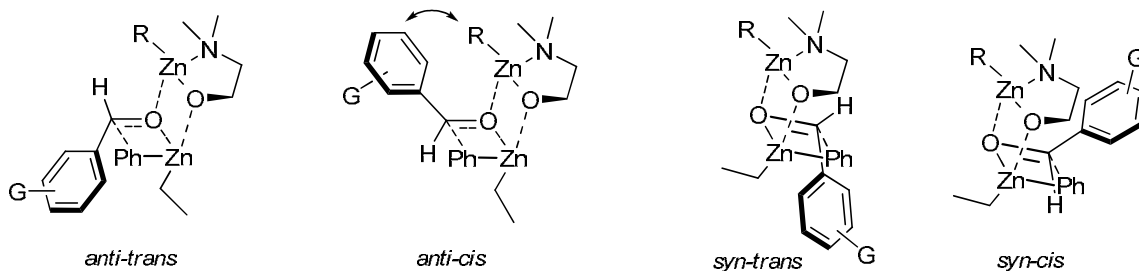


Figura 29. Estados de transição preferenciais na arilação de aldeídos.

A análise das energias dos possíveis estados de transição mostra que a transferência do grupo arila é sempre de energia mais baixa quando comparada com a transferência do grupo etila. Isso pode ser explicado por uma sobreposição de orbitais π da arila simultaneamente com o zinco e com o π^* da C=O (Figura 30). Essa sobreposição fornece uma estabilização adicional ao sistema e não pode ser observada quando o

¹¹⁹ (a) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327. (b) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800.

grupo a ser transferido é a etila. Portanto, mesmo na presença de um excesso de 100 vezes do reagente Et_2Zn , transferência seletiva da arila é esperada.¹²⁰

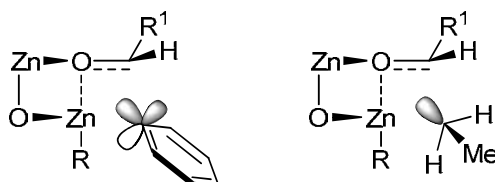
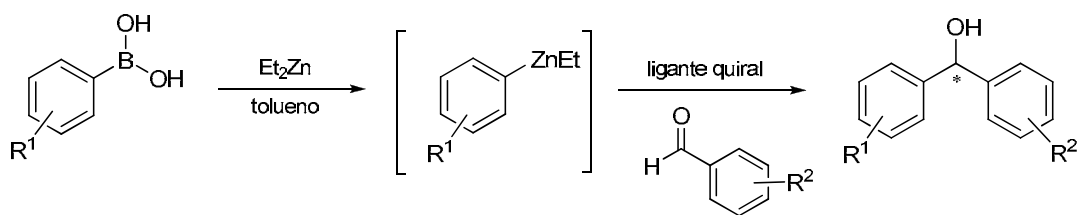


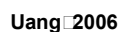
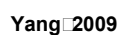
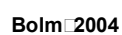
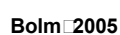
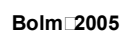
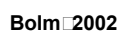
Figura 30. Interação de orbitais envolvidas durante a transferência de Ph vs Et.

Nos últimos anos vários ligantes foram sintetizados e aplicados na arilação enantiosseletiva de aldeídos, empregando a metodologia de troca boro-zinco (Esquema 111). Na Figura 31 estão apresentados os ligantes quirais já descritos como eficientes catalisadores para a síntese de diarilmetanóis.¹¹⁷



Esquema 111

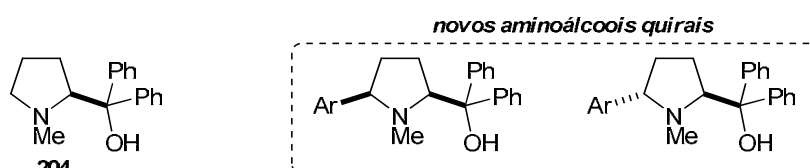
¹²⁰ (a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548. (b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.



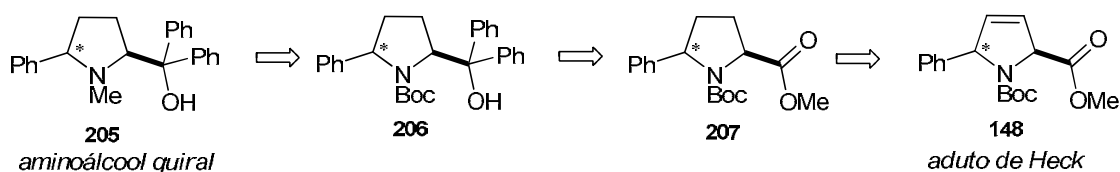
3

5.2. Objetivos

Dentre os vários trabalhos publicados nessa área, um em especial chamou nossa atenção por empregar um ligante derivado da prolina.¹²¹ Como recentemente o nosso grupo de pesquisa tem voltado o seu interesse para a catálise assimétrica, tanto na área de organocatálise quanto na organometálica, uma colaboração foi estabelecida com o Prof. Diogo Lüdtkke da USP-SP, visando a síntese de novos aminoálcoois quirais e sua aplicação na arilação enantiosseletiva de aldeídos.



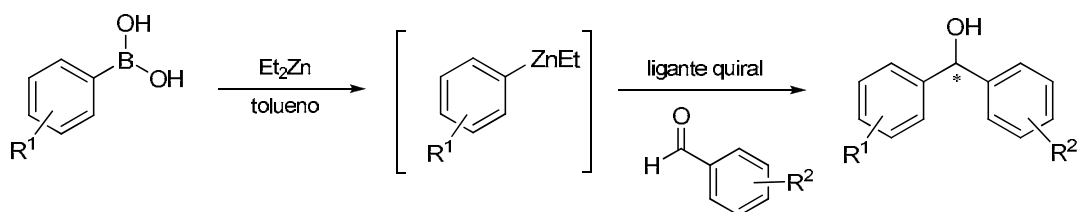
Baseado nesse precedente nosso desejo foi utilizar os adutos da arilação de Heck de enecarbamatos, como precursores para a síntese de novos ligantes quirais. Através de uma análise retrosintética, esses ligantes **205** poderiam ser obtidos a partir da redução do grupo Boc do composto **206**. Este, por sua vez, poderia ser obtido pela adição de PhMgBr ao éster **207**. A dupla ligação isolada presente no aduto de Heck **148** seria hidrogenada para gerar o composto saturado **207**. Uma característica interessante dessa rota seria a possibilidade de preparação de ambos os diastereoisômeros dos ligantes quirais.



Tendo em mãos os novos aminoálcoois quirais, os objetivos seguintes foram:

- aplicá-los como ligantes na arilação de aldeídos com ácidos borônicos.
- encontrar uma condição reacional que formasse os diarilmetanóis em altos níveis de enantiosseleção.

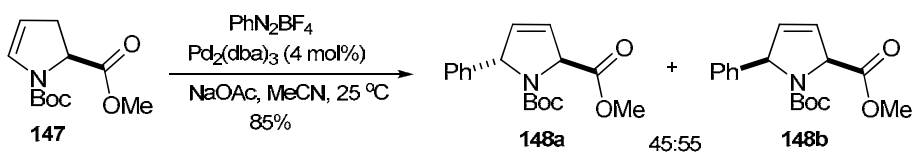
¹²¹ Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7827.



- comparar o ligante contendo o grupo arila, introduzido pela reação de Heck, com o ligante **204** já descrito. Verificar se o novo centro estereogênico exerceria influência na seletividade e na eficiência catalítica.
- identificar o melhor ligante.
- aplicar a metodologia para outros aldeídos e ácidos borônicos.

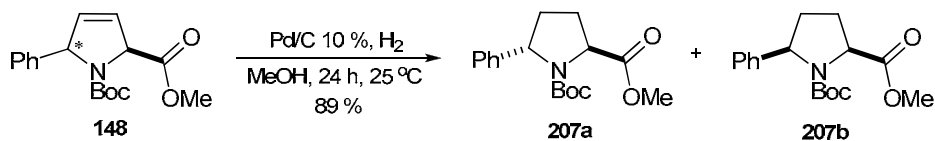
5.3. Resultados e Discussão

Inicialmente os testes foram direcionados para a síntese dos dois aminoálcoois, provenientes da arilação de Heck com o sal fenildiazônio. Como já mostrado no capítulo 5, a arilação de Heck do enecarbamato **147** ocorreu rapidamente com o sal fenildiazônio à temperatura ambiente, na presença de 4 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalisador e NaOAc como base (Esquema 112). Nessas condições os adutos de Heck **148a** e **148b** foram formados em 85 % de rendimento, com uma pequena seletividade em favor do isômero *cis* **148b**. Cabe lembrar que nessa etapa não foi possível a separação desses dois diastereoisômeros.



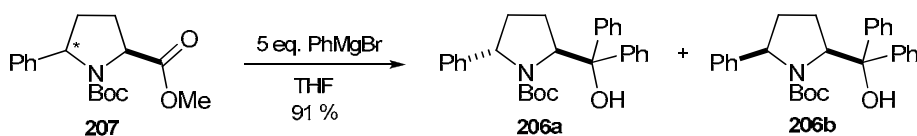
Esquema 112

Essa mistura diastereoisomérica foi hidrogenada pelo uso de atmosfera de H_2 , na presença de Pd/C como catalisador (Esquema 113). Após 24 horas, o derivado saturado **207** foi obtido em 89 % de rendimento, e novamente a mistura de isômeros não pode ser separada.



Esquema 113

A próxima etapa envolveu a di-arilação da mistura de ésteres **207** com o reagente de Grignard. Para tanto, cinco equivalentes do brometo de fenilmagnésio foram preparados e adicionados sobre o éster e os produtos **206a** e **206b** foram obtidos em 91 % de rendimento (Esquema 114). Nesse estágio, foi possível a separação parcial dos diastereoisômeros e sua caracterização.



Esquema 114

Por difração de raios-X, realizada pelo Prof. Júlio Zukerman-Schpector na UFSCar, foi possível atribuir a estereoquímica correta para cada diastereoisômero. Na Figura 32 está mostrada a estrutura, obtida por esta análise, do diastereoisômero *cis*.

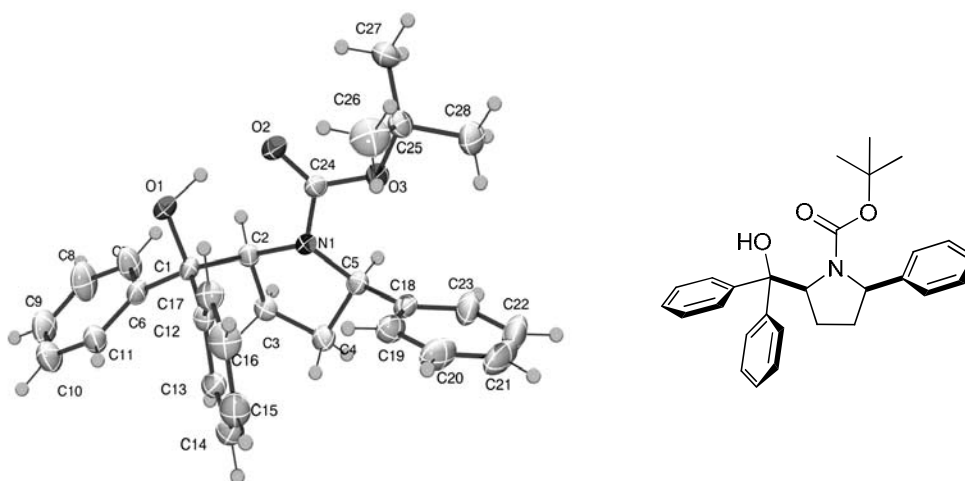
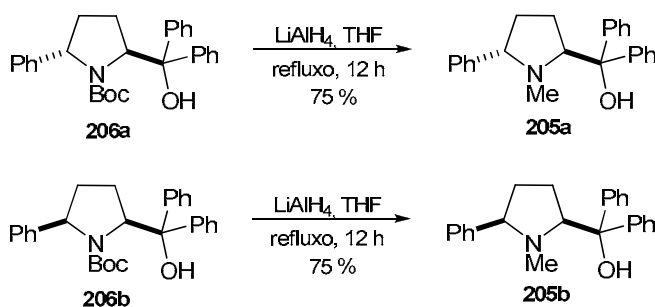


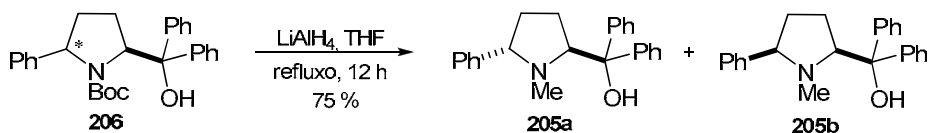
Figura 32. Projeção ORTEP da estrutura de raios-X do composto **206b**.

Em seguida, sabendo-se da estereoquímica de cada composto, os mesmos foram conduzidos separadamente para a última etapa da síntese. Então, cada isômero quando submetido à redução com hidreto de alumínio e lítio deu origem a amina terciária **205a** e **205b** em 75 % de rendimento (Esquema 115).



Esquema 115

Como as duas aminas apresentaram uma diferença de R_f consideravelmente grande, principalmente quando comparadas com os precursores protegidos com *N*-Boc, a mistura de diastereoisômeros **206a** e **206b** passou a ser reduzida, sem prévia separação. Dessa maneira quando a mistura de diastereoisômeros **206a** e **206b** foi reduzida com hidreto de alumínio e lítio, foi possível a separação total dos dois isômeros **205a** e **205b** (Esquema 116).

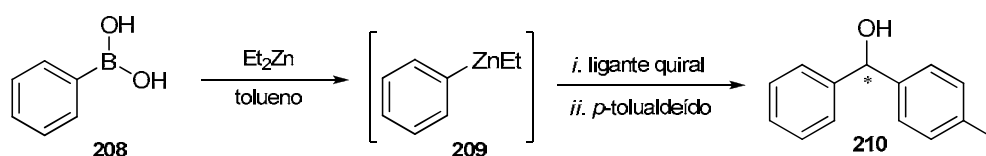


Esquema 116

Dessa forma, a separação dos isômeros pode ser feita somente no final da rota e é uma característica interessante, porque torna o trabalho experimental mais prático e menos dispendioso, além de diminuir o número de reações e purificações a serem realizadas.

De posse dos dois aminoálcoois quirais **205a** e **205b**, iniciaram-se os testes desses compostos como ligantes quirais na arilação enantiosseletiva de aldeídos. Os testes iniciais foram feitos com o ácido fenilborônico **208** como fonte de arila transferível e

p-tolualdeído como eletrófilo. A troca boro-zinco ocorreu mediante tratamento do ácido fenilborônico **208** com dietilzinco, resultando no intermediário PhZnEt **209**, que efetivamente é a espécie nucleofílica que se adiciona ao aldeído, para gerar o diarilmetanol quiral **210** (Esquema 117).



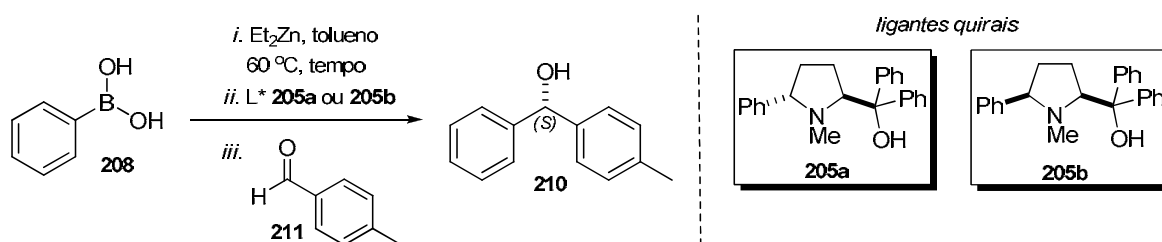
Esquema 117

Inicialmente a condição testada foi aquela na qual a troca B-Zn foi realizada mediante tratamento do ácido fenilborônico **208** com Et_2Zn , em tolueno, por 12 horas, a $60\text{ }^\circ\text{C}$,¹²² gerando assim o intermediário PhZnEt. Após a geração desse intermediário, 10 mol% do aminoálcool **205a** foi adicionado, seguido do *p*-tolualdeído **211**. Manteve-se a reação à temperatura de $25\text{ }^\circ\text{C}$ e o diarilmetanol **210** foi isolado em 98 % de rendimento e com 75 % de excesso enantiomérico (entrada 1, Tabela 17). Visando avaliar a influência da temperatura sobre a seletividade da reação de transferência do grupo arila, a reação foi conduzida a $0\text{ }^\circ\text{C}$, a partir da adição do *p*-tolualdeído **211**. Nessas condições, observou-se um aumento significativo do excesso enantiomérico de 75 para 96 % (entrada 2). Baseado em um trabalho recente, onde os autores estimam que o tempo necessário para a troca B-Zn é de cerca de 30 minutos, realizou-se essa troca pelo período de 1 hora. Interessantemente, houve uma queda no ee quando o tempo de troca B-Zn foi diminuído (entrada 3). Acredita-se que o intermediário PhZnEt foi formado, independente do tempo de troca B-Zn, porque o produto de arilação foi obtido em bons rendimentos. Entretanto, esse menor valor ee pode ser devido a uma pequena quantidade de ácido borônico residual, que não é consumido totalmente em um período de troca menor, prejudicando a complexação do catalisador com o aldeído. A partir desse dado, todas as reações foram conduzidas com um tempo de troca B-Zn de 12 h. Em seguida, a diminuição na quantidade do ligante **205a**, de 10 para 5 mol%, levou a uma queda significativa tanto no rendimento quanto no ee (entrada 4). A diminuição da temperatura para $-40\text{ }^\circ\text{C}$, forneceu o produto em apenas 60 % de rendimento e com

¹²² Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixao, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.

excelente *ee* de 98 % (entrada 5). Uma reação também foi realizada a -20 °C, e observou-se um rendimento quantitativo e um *ee* de 91 % (entrada 6). Todos os diarilmetanóis **210** apresentaram a configuração *S*, quando o ligante **205a** foi empregado. Quando o ligante **205b** (10 mol%) foi testado na mesma reação de arilação do *p*-tolualdeído **211**, a 0 °C, o álcool secundário **210** foi obtido em 86 % de rendimento e 95 % de *ee* (entrada 7). Novamente, quando a reação foi realizada a -20 °C houve uma diminuição no *ee* (entrada 8). Com o intuito de aumentar o *ee* da reação, 10 mol % de dimetoxipoli(etilenoglicol) (DiMPEG) foi empregado. Alguns trabalhos relataram melhoras na reação pelo uso desse aditivo, que inibiria uma possível reação lateral causada por ácidos de Lewis aquirais, como o Ph₂Zn.¹²³ Entretanto, além de queda significativa na enantiosseletividade, o DiMPEG prejudicou também o rendimento da reação (entradas 9 e 10). É interessante ressaltar que o diarilmetanol **211** obtido com os ligantes **205a** e **205b** apresentou a mesma configuração *S*, em todas as reações.

Tabela 17. Adição de ácido fenilborônico **208** ao aldeído **211**: Otimização das condições reacionais.



#	L* (mol %)	T (°C)	rend. (%)	ee (%) ^a
1	205a - 10	25	98	75
2	205a - 10	0	98	96
3 ^b	205a - 10	0	98	90
4	205a - 05	0	72	74
5	205a - 10	-40	60	98
6	205a - 10	-20	99	91
7	205b - 10	0	86	95
8	205b - 10	-20	80	90
9 ^c	205a - 10	0	51	84
10 ^c	205b - 10	0	46	82

(a) Os excessos enantioméricos foram determinados por HPLC em fase estacionária quiral, em coluna Chiralcel OD-H, λ = 254 nm, hexano / *i*-PrOH 90:10, 0,5 mL/min. A configuração absoluta foi determinada por comparação do tempo de retenção com dados da literatura. (b) Tempo de troca B-Zn foi de 1 h. (c) Utilizou-se 10 mol% de DiMPEG (dimetóxi-poli(etilenoglicol)) como aditivo.

¹²³ Rudolph, F.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997.

Uma comparação direta com o ligante **204** mostra que os novos ligantes **205a** e **205b** são mais eficientes para a promoção da arilação do *p*-tolualdeído, evidenciando que a introdução de um grupo fenila adicional melhora o desempenho do catalisador formado. Isso foi verificado porque foram necessários 20 mol% de **204** para que o diarilmetanol **210** fosse obtido em bom ee, enquanto que 10 mol% do ligante **204** levou a queda drástica da seletividade, 35 % ee. Os ligantes **205a** e **205b** levaram ao produto **210** em alto ee com apenas 10 mol%, e tanto o ligante *trans* **205a**, quanto o ligante *cis* **205b** levaram ao mesmo enantiômero *S*, em níveis comparáveis de enantiosseleção (Figura 33). Cabe salientar que a utilização de quantidades inferiores a 10 mol% de ligantes nessa reação de arilação são raros na literatura. Comumente, as reações são conduzidas com 10 ou 20 mol% de ligante quiral.

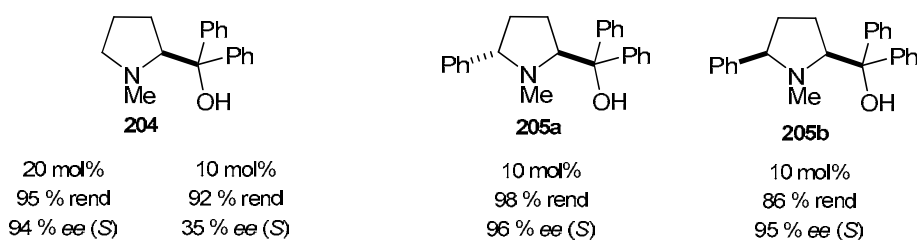
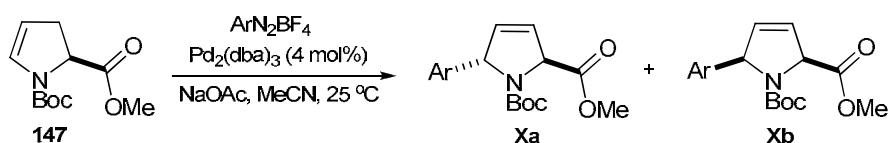


Figura 33. Comparação da eficiência dos ligantes **205a** e **205b** com **204**.

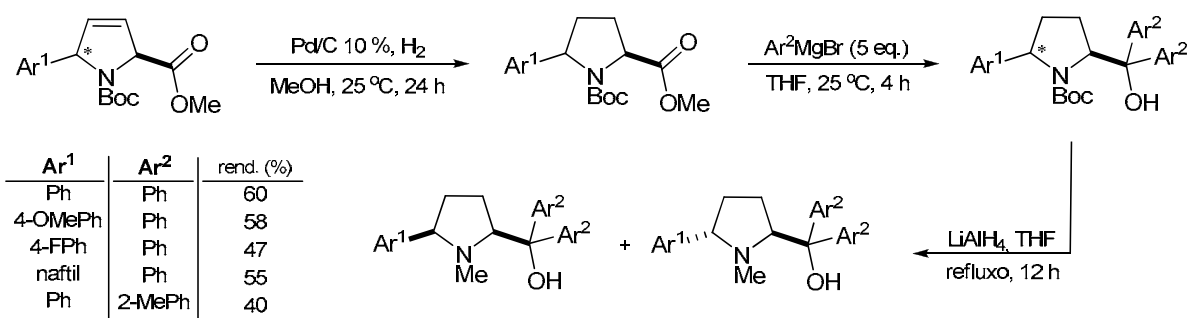
Em vista da excelente seletividade obtida utilizando o ligante **205**, variações na estrutura do ligante foram idealizadas. Nesse sentido, a reação de Heck foi conduzida frente a outros sais de diazônio. Conforme já descrito em publicações anteriores, curiosamente o sal de diazônio **44**, contendo o grupo 4-OMe, levou a formação preferencial do aduto de Heck *trans*, em uma seletividade de 85:15, enquanto que os demais sais de diazônio não favoreceram significativamente a formação de um dos diastereoisômeros. No entanto, para todos os casos o aduto *cis* foi levemente preferido. Todos os produtos arilados foram obtidos em bons rendimentos, exceto quando o sal de diazônio, contendo o grupo cloro, foi empregado. Essa reação forneceu o produto arilado em rendimento inferior a 20 %, com formação de uma série de subprodutos, que dificultaram a purificação. Por esse motivo, a síntese dos ligantes não foi realizada com esse aduto.

Tabela 18. Reação de Heck do enecarbamato endocíclico **147** com sais de diazônio.


Ar	rend. (%)	<i>trans</i> : <i>cis</i> ^a	X
Ph	85	45:55	148
4-OMePh	90	85:15	212
β-naftil	70	42:58	213
4-FPh	82	44:56	214
4-ClPh	<20	50:50	215

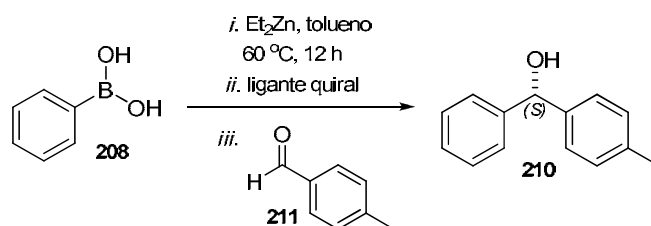
(a) Proporção determinada por CG ou por RMN de ^1H dos adutos desprotegidos.

Depois de purificados, os adutos de Heck foram submetidos à hidrogenação catalítica, seguida de adição de reagente de Grignard (Esquema 118). Os compostos foram apenas filtrados em sílica e conduzidos a próxima etapa. A reação de redução com LiAlH_4 foi utilizada para todos os casos e as amins correspondentes foram obtidas. Os rendimentos variaram de 40 a 60 % para as 3 últimas etapas da síntese combinadas e os isômeros foram separados somente após a redução do *N*-Boc.


Esquema 118

Na Figura 34 estão mostrados, de forma mais clara, os compostos sintetizados, que foram aplicados como ligantes quirais na arilação do *p*-tolualdeído com o ácido fenilborônico (Tabela 19).

Tabela 19. Arilação do *p*-tolualdeído com ácido fenilborônico com diferentes ligantes quirais.



#	L* (10 mol %)	rend. (%)	ee (%) ^a
1	205a	98	96
2	205b	86	95
3	216a	99	90
4	216b	99	82
5	217a	97	86
6	217b	99	84
7	218a	85	86
8	218b	99	78
9	219a	81	82
10	219b	81	80

(a) Os excessos enantioméricos foram determinados por HPLC em fase estacionária quiral, em coluna Chiralcel OD-H, $\lambda = 254$ nm, hexano / *i*-PrOH 90:10, 0,5 mL/min. A configuração absoluta foi determinada por comparação do tempo de retenção com dados da literatura.

ligantes quirais

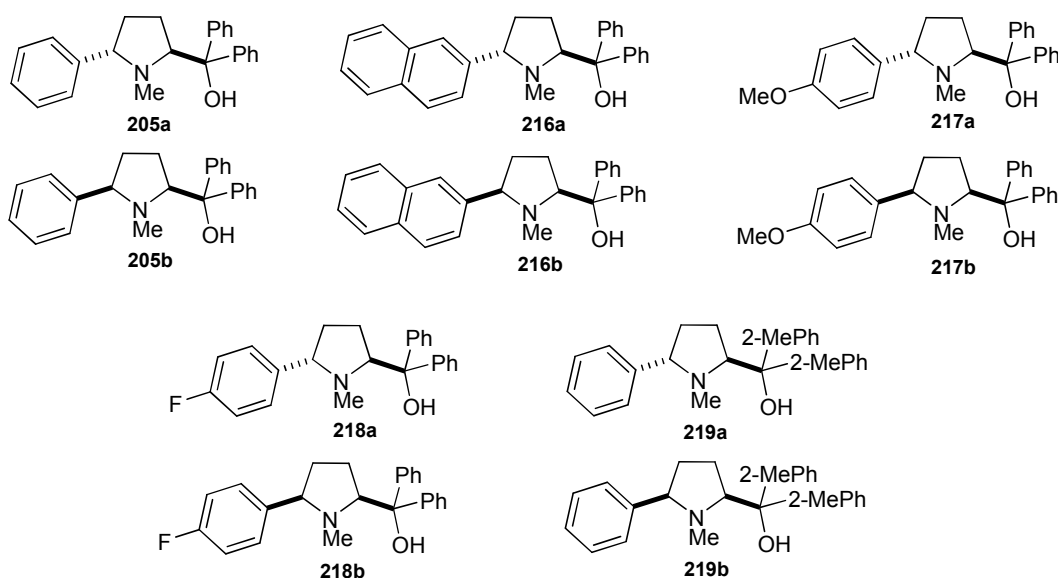


Figura 34. Ligantes quirais sintetizados.

Para melhor comparação dos dados, os resultados obtidos com os ligantes contendo o grupo Ph estão mostrados nas entradas 1 e 2 da Tabela 19. A condição que levou a esses resultados foi estendida para os demais ligantes preparados. Quando o grupo Ar^1 , proveniente da reação de Heck, foi alterado de Ph para naftil, rendimentos similares foram obtidos, entretanto, uma queda na enantiosseletividade da reação de arilação foi observada (entradas 3 e 4). O padrão de substituição do grupo Ph também foi avaliado. A presença de um grupo doador ou retirador de elétrons no anel influenciou negativamente o excesso enantiomérico do álcool secundário obtido (entradas 5-8). Com a hipótese de que grupos mais volumosos vizinhos à hidroxila poderiam aumentar a seletividade da transferência do grupo arila, dois grupos *o*-toluila foram inseridos pela adição de Grignard. No entanto, o produto de arilação obtido na presença desses ligantes foi formado em níveis inferiores de enantiosseletividade (entradas 9 e 10). Novamente, para todos os casos estudados, o produto *S* foi obtido majoritariamente, independentemente da configuração em C-5 do ligante. Portanto, o ligante **205a** foi identificado como o mais ativo fornecendo o diarilmetanol em maior rendimento e enantiosseletividade.

Os excessos enantioméricos dos diarilmetanóis obtidos foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência por comparação com um padrão racêmico. As condições de separação empregadas foram as seguintes: coluna com fase estacionária quiral Chiralcel OD-H; como eluente foi usado uma mistura de hexano/*i*-PrOH 90:10, com fluxo de 0,5 mL/min; detector de UV com $\lambda = 254$ nm. Na Figura 35 observa-se o cromatograma do padrão racêmico, enquanto que na Figura 36 está mostrado o cromatograma do produto de arilação obtido na presença do ligante **205a**.

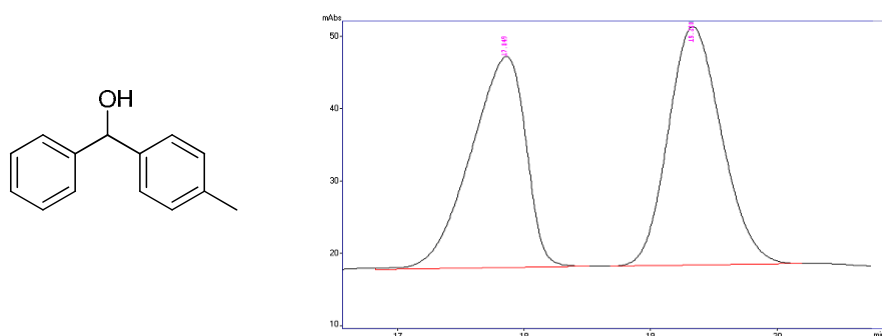


Figura 35: Cromatograma do diarilmetanol **210** racêmico.

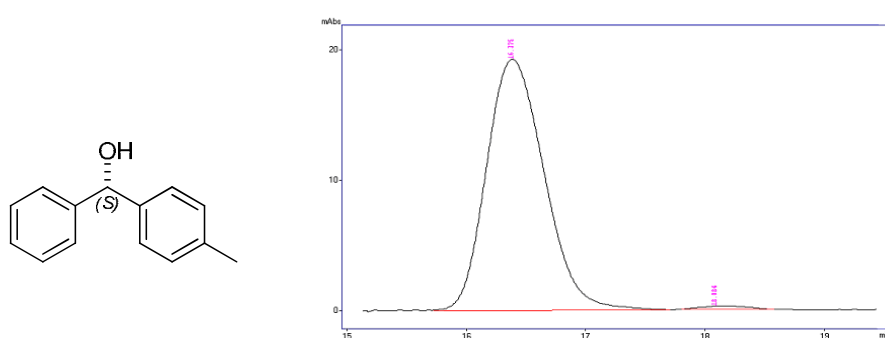
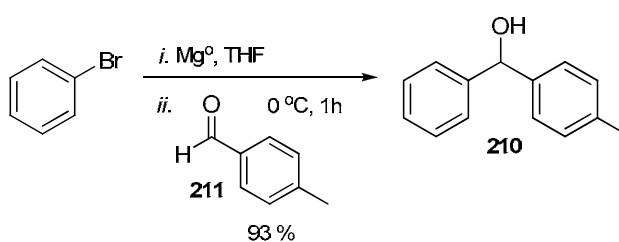


Figura 36: Cromatograma do diarilmetanol **210** enantiomericamente enriquecido.

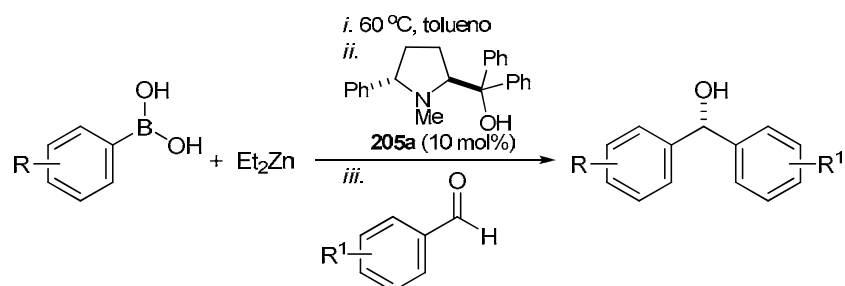
O álcool secundário racêmico **210** foi obtido pela adição de brometo de fenilmagnésio ao *p*-tolualdeído **211**, a 0 °C, em 93 % de rendimento (Esquema 119).



Esquema 119

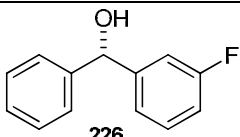
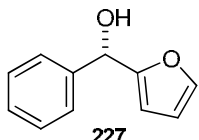
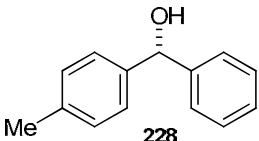
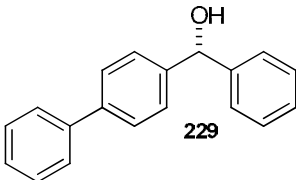
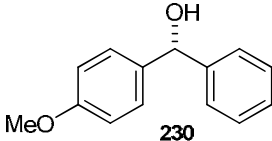
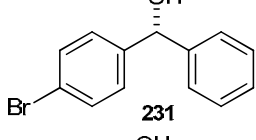
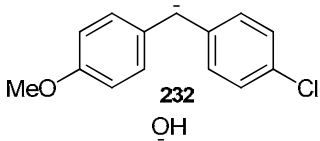
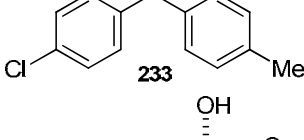
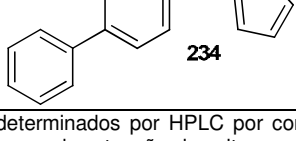
Visando ampliar o escopo dessa metodologia e explorar a abrangência do ligante **205a**, uma variedade mais ampla de ácidos borônicos e aldeídos com diferentes propriedades estéricas e eletrônicas foram estudados nessa reação. Os resultados estão mostrados na Tabela 20.

Tabela 20. Arilação assimétrica de aldeídos com ácidos borônicos.



entrada	R	R ¹	produto	rend. (%)	ee (%) ^a
1	H	4-Me	 210	98	96
2	H	2-Me	 220	91	92
3	H	4-Cl	 221	94	87
4	H	2-Cl	 222	93	85
5	H	4-Br	 223	94	86
6	H	2-Br	 224	92	86
7	H	4-OMe	 225	91	87

continuação da Tabela 20

entrada	R	R ¹	produto	rend. (%)	ee (%) ^a
8	H	3-F	 226	75	80
9	H	Ar = 2-furil	 227	89	92
10	4-Me	H	 228	90	84
11	4-Ph	H	 229	98	96
12	4-OMe	H	 230	83	77
13	4-Br	H	 231	96	92
14	4-OMe	4-Cl	 232	71	70
15	4-Cl	4-Me	 233	98	94
16	4-Ph	Ar = 2-furil	 234	98	97

(a) Os excessos enantioméricos dos diarilmetanóis foram determinados por HPLC por comparação com um padrão racêmico e a configuração absoluta atribuída por comparação com os tempos de retenção descritos na literatura (para mais detalhes, veja parte experimental).

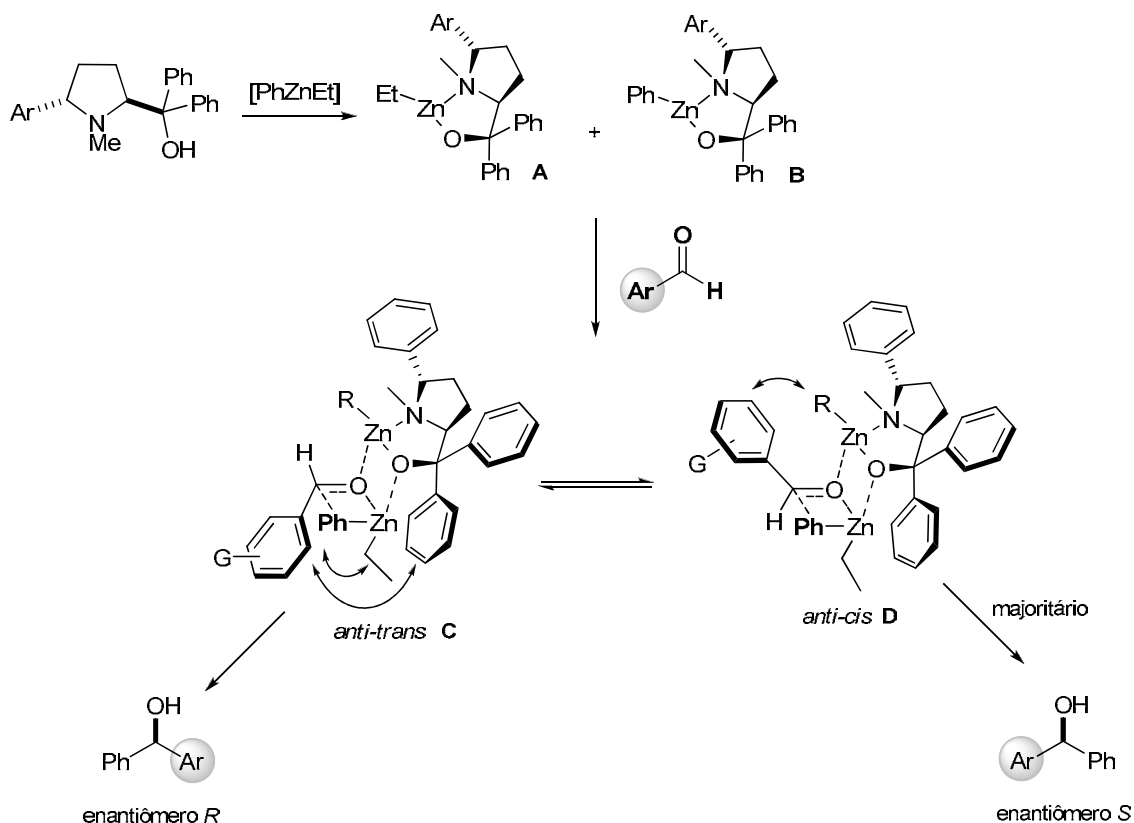
As reações de arilação do *o*- e *p*-tolualdeído ocorreram de maneira branda e eficiente, com transferência do grupo fenila ocorrendo em altos rendimentos e excessos enantioméricos (entradas 1 e 2). A arilação de aldeídos aromáticos substituídos com halogênios resultaram nos produtos correspondentes em bons excessos enantioméricos, embora uma pequena queda na enantiosseleção tenha sido observada, comparando-se com o *p*-tolualdeído (entradas 3-7). Interessantemente, a posição do halogênio no anel aromático não exerce influência significativa na enantiosseletividade da reação. A arilação do aldeído heteroaromático, 2-furaldeído, forneceu o fenil-heteroarilmetanol em alto rendimento e 92 % de ee (entrada 9). Com o objetivo de examinar a competência do sistema catalítico na transferência de grupos arila substituídos, a reação de uma variedade de ácidos borônicos com benzaldeído foi avaliada. Felizmente, a eficiência do sistema catalítico foi mantida e a reação de arilação do benzaldeído utilizando os ácidos 4-bifenilborônico e 4-bromofenilborônico resultou nos diarilmetanóis correspondentes em excelentes excessos enantioméricos (entradas 11 e 13). Uma queda no excesso enantiomérico foi observada quando o ácido 4-metóxfenil borônico foi utilizado, tanto na arilação do benzaldeído (entrada 12) como do 4-clorobenzaldeído (entrada 14).

Uma outra característica interessante dessa metodologia é a preparação de ambos os enantiômeros de um dado produto, usando o mesmo ligante quiral, pela simples combinação apropriada de ácido borônico e aldeído. A utilização do ligante **205a** levou à adição do ácido *p*-toluilborônico e do ácido *p*-bromoborônico ao benzaldeído em altos rendimentos e ee's de 84 e 92 %, respectivamente (compare as entradas 1 e 10 e 5 e 13). Dessa forma, a síntese de ambos os enantiômeros do *p*-toluil(fenil)metanol e *p*-bromofenil(fenil)metanol foram obtidos de maneira eficiente, utilizando-se o mesmo enantiômero do ligante quiral. Por fim, a síntese de diarilmetanóis quirais com substituintes em ambos os grupos arila foi estudada. Esses produtos também puderam ser obtidos de maneira eficiente quando variações estruturais foram realizadas simultaneamente no ácido borônico e aldeído. O processo de arilação ocorreu de maneira seletiva e os álcoois secundários quirais foram, em geral, obtidos com alto rendimento e enantiosseletividade. Por exemplo, a reação entre o ácido *p*-clorofenil borônico e *p*-tolualdeído levou ao produto correspondente em 94 % de ee e rendimento essencialmente quantitativo (entrada 15). Adicionalmente, a arilação do 2-furfural com

ácido 4-bifenilborônico resultou no álcool secundário quiral em excelente rendimento e ee (97 %, entrada 16).

Cabe destacar que após todas as reações de arilação de aldeídos, o ligante quiral **205a** foi recuperado (>90 %) e reutilizado em novas reações sem perda da eficiência catalítica e da enantiosseletividade.

O modelo de estado de transição amplamente utilizado para prever a enantiosseletividade de reações de adição de composto organozinco a aldeídos aparentemente não explica a obtenção preferencial do enantiômero *S*. O estado de transição *anti-trans* é atribuído como sendo o de mais baixa energia. Entretanto, para o nosso caso, acredita-se que o estado de transição *anti-cis* seja favorecido e explica a obtenção do enantiômero *S* majoritariamente (Esquema 120). Não foram considerados os estados de transição *syn-trans* e *syn-cis* porque possuem energias muito elevadas.

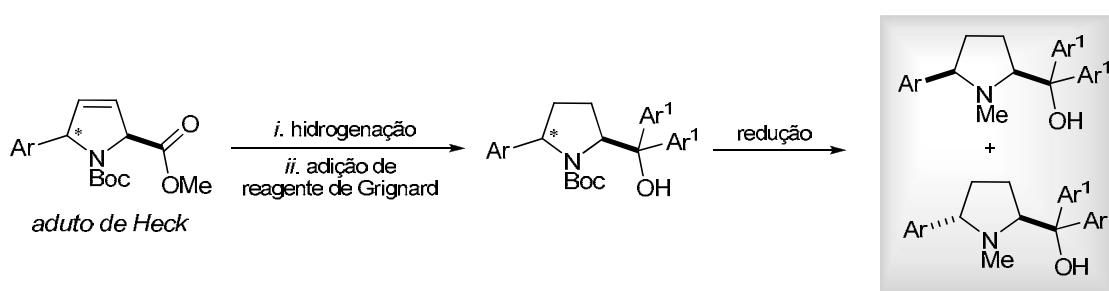


Esquema 120

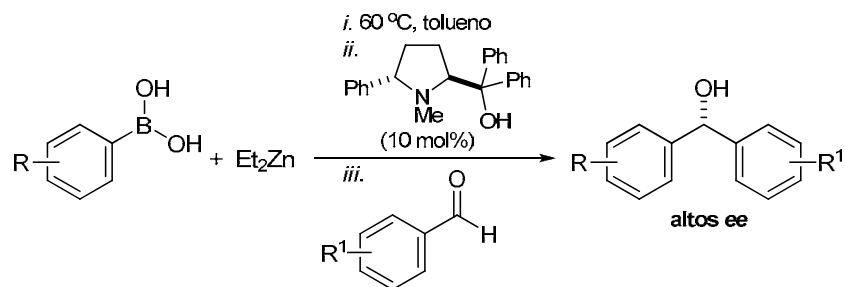
Acredita-se que o estado de transição *anti-trans* seja desfavorecido, devido às interações repulsivas entre o grupo arila do aldeído com o grupo arila do ligante e a etila ligada ao zinco. Já no arranjo *anti-cis* essas interações desfavoráveis seriam evitadas. Há a possibilidade de interação repulsiva entre a arila do aldeído e o R ligado ao outro átomo de zinco. Acredita-se, no entanto, que se R for arila, há a possibilidade de ocorrer uma interação atrativa do tipo π - π entre os anéis aromáticos, estabilizando esse estado de transição. Dessa forma, esse ET explicaria a formação preferencial do produto com a configuração *S*. Conforme se observa nos dois estados de transição considerados, o grupamento arila proveniente da reação de Heck não influencia na seletividade de face, mas aparentemente torna o arranjo do estado de transição mais compacto.

5.4. Considerações Finais e Conclusão

A rota sintética para a síntese de novos aminoálcoois quirais, utilizando a reação de arilação de Heck de enecarbamatos com sais de diazônio como etapa-chave para a inserção do grupo arila, mostrou-se concisa e eficaz. Os aminoálcoois foram obtidos em bons rendimentos globais, sendo que os diastereoisômeros só foram separados ao final de todo o processo. Por ser uma rota prática, com um número diminuído de etapas e de purificações, possibilitou a síntese de dez novos aminoálcoois.



Quando esses novos aminoálcoois foram testados como ligantes quirais na arilação do *p*-tolualdeído, todos forneceram o diarilmetanol em altos rendimentos e excessos enantioméricos. O ligante de melhor desempenho foi aplicado com sucesso frente a uma grande variedade de aldeídos e ácidos borônicos.



Até o momento uma explicação definitiva sobre o estado de transição envolvido na formação do enantiômero preferencial não foi alcançada. Acredita-se que cálculos teóricos contribuiriam significativamente para elucidar essa questão. Entretanto, já é fato consumado que o novo ligante proveniente da reação de Heck levou a resultados comparáveis ou superiores aos já descritos na literatura.

Os resultados desse trabalho foram recentemente aceitos para publicação no *European Journal Organic Chemistry* **2010**.

Conclusões Gerais

A versatilidade das arilações de Heck empregando sais de diazônio com diferentes olefinas foi ilustrada ao longo desse trabalho. Dos vários resultados obtidos, alguns merecem destaque, tais como:

- a rota para a síntese do resveratrol e DMU-212 se apresentou como uma das mais eficientes para a síntese desses compostos e de análogos, devido ao reduzido número de etapas e aos altos rendimentos e seletividades obtidos.

- a metodologia para arilação de ésteres alílicos com sais de diazônio se mostrou a melhor alternativa para a obtenção desses sistemas arilados com retenção do grupo acetóxi, em comparação com os métodos já descritos que empregam iodetos, sais de iodônio e ácidos borônicos.

- a arilação da olefina funcionalizada com uma lactona permitiu uma abordagem interessante e alternativa para a síntese de alguns membros das kavalactonas a partir de um material de partida em comum.

- a rota desenvolvida para a síntese da isoaltolactona foi extremamente eficiente, sendo uma alternativa superior ou igual às rotas descritas para a síntese dessa interessante molécula. Além disso, ilustra de maneira elegante a aplicação de sal de diazônio em síntese total. A arilação de Heck do diidrofurano quiral levou a inserção diastereosseletiva do grupo arila, que posteriormente foi responsável por direcionar a formação dos demais centros estereogênicos da molécula-alvo.

- a reação de Heck de enecarbamatos com sal de fenildiazônio forneceu dois isômeros que apresentaram uma grande e inesperada diferença de reatividade frente a algumas reações envolvidas para a síntese das aza-estirilactonas. Diversos derivados do aduto de Heck *cis* se mostraram bastante resistentes a reações de oxidação do álcool primário, dificultando a obtenção de um intermediário-chave na rota traçada para a síntese da aza-altolactona. Rotas alternativas levaram a avanços na síntese do análogo nitrogenado, que, entretanto, ainda não foi concluída.

- pela primeira vez a reação de Heck com sais de diazônio foi utilizada com sucesso na síntese de ligantes quirais. Esses novos ligantes quirais foram aplicados na arilação catalítica e assimétrica de aldeídos e os diarilmetanóis foram formados em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos. Os resultados obtidos nesse trabalho são superiores ou comparáveis aos já descritos para essa reação envolvendo diferentes ligantes.

Parte Experimental

Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente através de diversas empresas fornecedoras, tais como a Merck, Acros, Aldrich, Fluka, Synth e Vetec, e não foram purificados, exceto quando mencionados. Os catalisadores $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PEPPSI e POPd foram obtidos comercialmente. As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente seco (estufa anidra a 160 °C por no mínimo 4 horas) e flambado. Diisopropilamina, piridina, 2,4-lutidina, trietilamina, dimetilsulfóxido, benzeno, dimetilformamida, acetonitrila e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetraidrofurano foi tratado com hidreto de cálcio e após sódio metálico e benzofenona, sendo destilado imediatamente antes do uso. Metanol e etanol foram tratados com magnésio e iodo (I_2) e destilados antes do uso. Cloreto de oxalila, 2,2-dimetoxipropano, acroleína, anidrido trifluoracético, e aldeídos (empregados no capítulo 5) foram destilados sob atmosfera inerte imediatamente antes do uso. A trifenilfosfina foi recristalizada em hexano e depois seca sob vácuo (2 mmHg) a 60 °C por 72 horas. O ácido *p*-toluenosulfônico foi seco em bomba de alto vácuo a 100 °C por 1 hora antes do uso. O cloreto de cálcio foi seco em estufa anidra por 24 horas. Peneira molecular foi ativada a 160 °C, sob vácuo (0,8 mmHg) por 6 horas. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

Todas as reações, extrações e colunas cromatográficas foram conduzidas em capelas bem ventiladas.

Reações em microondas

As reações conduzidas sob irradiação de microondas foram efetuadas em um aparelho CEM Discover[®], em tubo selado e com “cooling” ligado para a obtenção da potência máxima.

Métodos cromatográficos

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia “flash”) utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 - 400 mesh).²⁴⁷ Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. O acompanhamento reacional foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), em cromatofolhas com sílica gel 60 F₂₅₄ suportadas em placas de alumínio Merck (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos foi feita em lâmpada de UV e com revelador de ácido fosfomolibdico 5 % em etanol.

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 6890, utilizando-se coluna semi-capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm). As análises por CG foram realizadas utilizando-se a seguinte “condição padrão”: T(injetor) = 250 °C; T(detector) = 270 °C; T (inicial) = 150 °C; Tempo (inicial) = 0,33 min.; taxa = 10 °C/min.; T(final) = 200 °C; Tempo (final) = 1 min.; taxa A = 15 °C/min.; T(final) = 300 °C; Tempo (final) = 4,00 min.; gás de arraste: N₂; detector: FID.

As análises por cromatografia em fase líquida (HPLC) foram realizadas em aparelho Shimadzu, empregando colunas com fase estacionária quiral (Chiralcel OD-H, OB ou Chiralpak AD-H). As condições específicas para cada amostra estão detalhadas juntamente com os dados do composto.

Métodos espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram obtidos nos aparelhos Bruker 250, Varian Gemini 300 e Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciado pelo sinal do solvente deuterado empregado. A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN de ¹H foi indicada segundo a convenção: s (singleto), sl (sinal largo), d (dubleto), t (triplete), td (triplo dubleto), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo triplete), ddt (duplo duplo triplete) e m (multiplete).

²⁴⁷ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

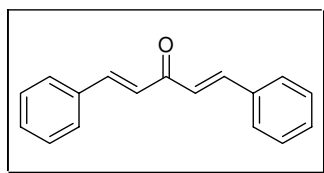
Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Thermo Nicolet (aplicação da amostra como filme sobre o cristal de Ge) ou em um aparelho Perkin-Elmer (pastilhas de KBr). As frequências de absorção foram expressas em cm^{-1} .

Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho Microquímica MQAPF-301. Os nomes das estruturas foram atribuídos utilizando o programa ChemBioDraw Ultra 11.0.

Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada $[\alpha]$ foram observados nos aparelhos LEP A2, equipado com lâmpada de sódio (589 nm), sendo reportados como segue: $[\alpha]_D$ (c (g/100 mL), solvente).

Reagentes preparados

dibenzilidenoacetona – dba



Em um erlenmeyer, preparou-se uma solução de hidróxido de sódio (25 g, 625 mmol) em etanol (200 mL) e água (250 mL). A temperatura de 25 °C, adicionou-se metade de uma mistura de benzaldeído (26,5 g, 250 mmol) e acetona (7,30 g, 125 mmol), sob forte agitação. Após 15 minutos o restante da mistura foi adicionado e a agitação foi mantida por mais 30 minutos. O precipitado amarelo formado foi filtrado sob vácuo em funil de vidro sinterizado e lavado várias vezes com água (3x100 mL). O sólido foi seco em dessecador contendo pastilhas de hidróxido de sódio sob pressão reduzida, até peso constante e recristalizado em acetato de etila. Obteve-se 2,57 g (88 %) do produto como um sólido amarelo. P.F.: 111-112 °C, lit.: 112 °C.²⁴⁸

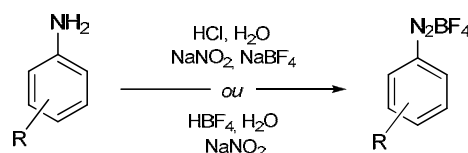
tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) – $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

Em um erlenmeyer, preparou-se uma solução de dba (1,95 g, 8,30 mmol, 3,3 equivalentes), acetato de sódio (1,65 g, 20,1 mmol, 8 equivalentes) e metanol (65 mL). A temperatura de 50 °C adicionou-se o acetato de paládio (0,561g, 2,5 mmol). A mistura foi agitada por 4 horas a 40 °C, e o precipitado formado foi filtrado e lavado com água,

²⁴⁸ Ukai, T.; Kawazura, H.; Ishii, Y. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 65, 253.

acetona e seco sob vácuo. Obteve-se 1,29 g (90 %) do produto desejado como um sólido escuro. P.F.: 155-156 °C; lit.: 152-155 °C.²⁴⁹

Procedimentos para a preparação de sais de diazônio



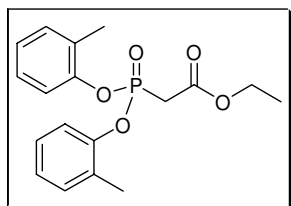
Condição A: Em um erlenmeyer, foram adicionadas a anilina desejada (20 mmol), água (5 mL) e ácido clorídrico (5 mL). Após 20 minutos sob forte agitação o sistema foi resfriado a -10 °C e uma solução de nitrito de sódio (1,8 g, 26 mmol) em água (3,6 mL) foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura abaixo de -5 °C. Após 10 minutos uma solução de tetrafluorborato de sódio (3,0 g, 27,5 mmol) em água (6 mL) foi adicionada formando um precipitado. Após 15 minutos, éter etílico foi adicionado e o precipitado foi filtrado em funil de Büchner. O sólido foi dissolvido em acetona e filtrado novamente. Ao filtrado adicionou-se éter etílico, e após resfriamento em um banho de gelo, o precipitado formado foi filtrado e seco em bomba de alto vácuo. Os sais de diazônio foram armazenados sob refrigeração e protegidos da luz. Antes do uso, os compostos foram recristalizados novamente.

Condição B: Em um erlenmeyer, foram adicionadas a anilina (10 mmol), água (5 mL) e o HBF₄ (4,4 mL, 20 mmol). Após 15 minutos, sob forte agitação, o sistema foi resfriado a 0 °C e uma solução de nitrito de sódio (1,37 g, 20 mmol) em água (2 mL) foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura abaixo de 0 °C. Após a adição de toda a solução de nitrito de sódio, a reação foi agitada vigorosamente por 15 minutos e ácido sulfâmico (1,45 g, 15 mmol) foi adicionado em pequenas porções. Após o término da adição, a reação foi mantida sob forte agitação por mais 15 minutos e o sólido formado foi filtrado em funil de Büchner e lavado com éter etílico. O sólido foi dissolvido em acetona e filtrado

²⁴⁹ Takahashi, Y.; Ito, T.; Sakai, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1065.

novamente. Ao filtrado adicionou-se éter etílico gelado que levou a precipitação do sal de diazônio. O sal de diazônio foi filtrado e seco em bomba de alto vácuo.

etil (di-*o*-toluulfosfono)acetato - 142



Em um balão, adicionou-se pentacloreto de fósforo (11,6 g, 55,75 mmol) sob trietilfosfonoacetato (5,0 g, 22,3 mmol) a 0 °C (reação exotérmica). Após 10 minutos, a mistura foi aquecida a 75 °C durante 10 horas. Destilação do bruto reacional foi realizada para remoção de $P(O)Cl_3$ e de excesso de PCl_5 . O composto clorado

(4,45 g, 21,69 mmol) foi dissolvido em benzeno (30 mL), resfriado a 0 °C, e tratado com uma solução de *o*-cresol (4,69 g, 43,38 mmol) e trietilamina (6,1 mL, 43,38 mmol) diluída em benzeno (5 mL). Após agitação por 1 hora a 25 °C, a mistura foi filtrada e o filtrado diluído em acetato de etila (20 mL), lavado sucessivamente com solução 1 M de hidróxido de sódio (60 mL), solução saturada de cloreto de amônio (60 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50 mL). As fases orgânicas foram secas com $MgSO_4$ e o bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash”, utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (90:10). Obteve-se 5,82 g (75 %) do produto desejado como um óleo amarelo.

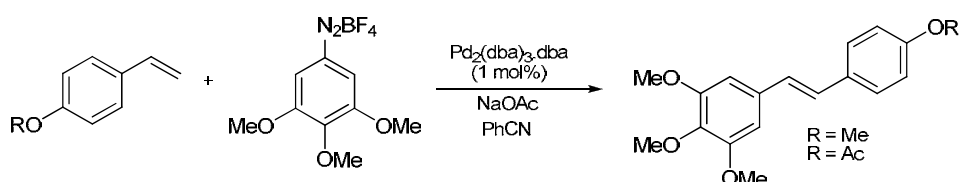
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 2,26 (s, 6H); 3,34 (d, $J_{H-P} = 22,0$ Hz, 2H); 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 7,05-7,18 (m, 6H); 7,20-7,31 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 14,1; 16,3; 34,7 (d, $J_{C-P} = 136,7$ Hz); 61,9; 85,6; 120,1; 125,2; 126,9; 129,0; 131,3; 148,5; 148,6; 164,5.

Capítulo 1

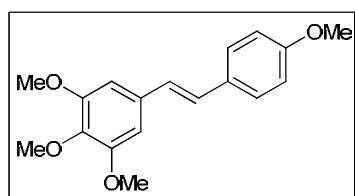
Arilação de Heck de estirenos com sais de diazônio: Sínteses do resveratrol, DMU-212 e análogos.

Procedimento para arilação de Heck catalisada por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$



Em um balão ou tubo de ensaio foram adicionados o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,0035 g, 1 mol%), o acetato de sódio (0,081g, 0,9 mmol) e a benzonitrila (2 mL). Em seguida, adicionou-se o estireno **30** ou **37** (0,3 mmol) e o sal de diazônio **47** (0,103 g, 0,36 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação até a finalização da liberação de nitrogênio. A reação foi filtrada em sílica e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila.

(*E*)-1,2,3-trimetóxi-5-(4-metoxiestiril)benzeno - DMU-212 – 21



Rendimento: 93 %. $t = 40$ min.

Purificação: hexano:acetato de etila (85:15).

P.F.: 158-159 °C-dec.; lit.: 159-160 °C-dec.

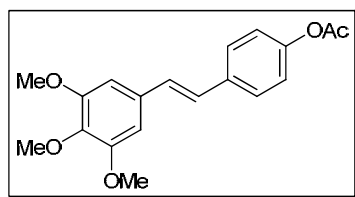
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 3,84 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,92 (s, 6H); 6,72 (s, 2H); 6,88 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,00 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 55,3; 56,1; 60,9; 103,3; 114,1; 126,5; 127,6; 127,7; 130,0; 133,4; 137,6; 153,4; 159,3.

IV (filme, cm^{-1}) 2929, 2835, 1585, 1511, 1246, 1123.

EM (m/z) 301 ($\text{M}+1$), 300 (M), 285, 225, 44.

(*E*)-1,2,3-trimetóxi-5-(4-acetoxiestiril)benzeno – E1



Rendimento: 95 %. $t = 1$ h.

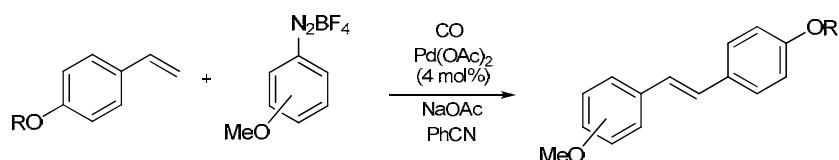
Purificação: hexano:acetato de etila (80:20).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,31 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,92 (s, 6H); 6,73 (s, 2H); 7,00 (s, 2H); 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

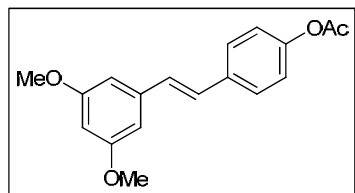
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 21,1; 56,1; 61,0; 103,6; 121,8; 127,1; 127,3; 128,9; 132,9; 135,0; 138,0; 150,0; 153,4; 169,5.

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 21,1; 56,1; 61,0; 103,6; 121,8; 127,1; 127,3; 128,9; 132,9; 135,0; 138,0; 150,0; 153,4; 169,5.

Procedimento para arilação de Heck catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CO}$



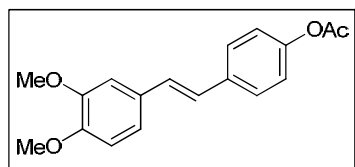
Em um balão foram adicionados o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,0026 g, 4 mol%) e o acetato de sódio (0,081 g, 0,9 mmol). Evacuou-se o sistema em alto vácuo e purgou-se com monóxido de carbono. Mantendo a atmosfera de CO, adicionou-se a benzonitrila (2 mL), o estireno **30** ou **37** (0,3 mmol) e o sal de diazônio (0,36 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente. Após esse período, a reação foi filtrada em sílica e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (85:15).

(E)-1,3-dimetóxi-5-(4-acetoxiestiril)benzeno – 52

Rendimento: 95 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,31 (s, 3H); 3,84 (s, 6H); 6,41 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H); 6,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H); 7,00 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 7,04-7,11 (m, 3H); 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

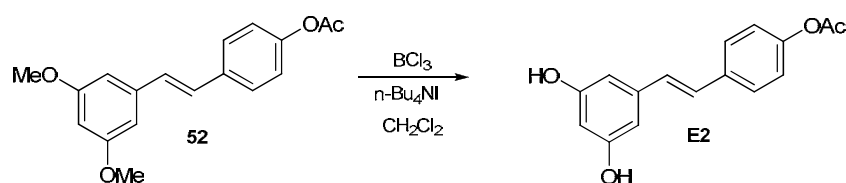
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 21,1; 55,4; 100,1; 104,6; 121,8; 127,5; 128,2; 129,0; 135,0; 139,2; 150,1; 161,0; 169,4.

(E)-1,2-dimetóxi-5-(4-acetoxiestiril)benzeno – 54

Rendimento: 92 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,31 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 6,98-7,11 (m, 5H); 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 21,1; 55,85; 55,92; 108,7; 111,2; 119,9; 121,8; 125,7; 127,1; 128,7; 130,3; 135,3; 149,0; 149,1; 149,8; 169,5.

Reação de desmetilação - (E)-1,3-hidróxi-5-(4-acetoxiestiril)benzeno – E2

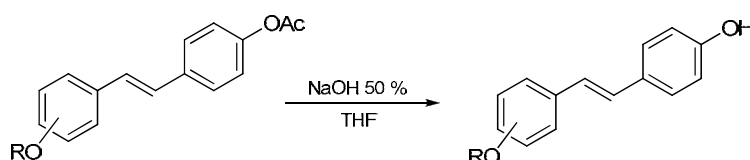
Em um balão sob atmosfera de argônio, preparou-se uma solução do estilbeno **52** (0,09 g, 0,3 mmol) em diclorometano seco (1 mL). Em seguida, adicionou-se o $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (0,44 g, 1,2 mmol). A reação foi resfriada a 0 °C e a solução 1 M de BCl_3 em diclorometano (1,2 mL, 1,2 mmol) foi adicionada lentamente. Após 10 minutos, permitiu-se o aquecimento da reação a temperatura ambiente e esta foi agitada por aproximadamente 1 hora. Após esse período, solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada a 0 °C. A solução resultante ficou sob agitação durante 1 hora à

temperatura ambiente. Após esse período, a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente hexano:acetato de etila (50:50). Rendimento: 80 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CD_3COCD_3) δ 2,25 (s, 3H); 6,37 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H); 7,07-7,12 (m, 4H); 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,27 (s, 2H).

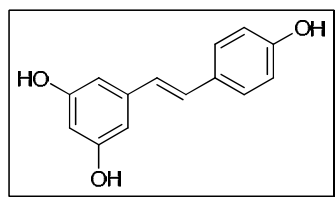
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_3COCD_3) δ 20,1; 105,2; 102,3; 122,0; 127,3; 129,0; 135,0; 139,4; 150,4; 158,7; 168,8; 205,2.

Reação de desacetilação



Em um balão dissolveu-se o estilbeno desejado (0,2 mmol) em THF (2 mL). A essa mistura adicionou-se lentamente a solução de 50 % de NaOH (2 mL) e a reação foi refluxada por 2 horas. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada a 0°C e HCl 2 M foi adicionado até pH = 3. Então, a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 e filtradas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente hexano: acetato de etila.

(*E*)-1,3-hidróxi-5-(4-hidroxiestiril)benzeno – Resveratrol – 17

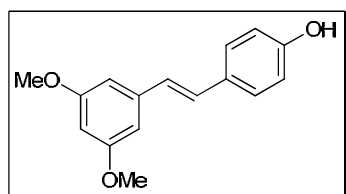


Rendimento: 95 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CD_3COCD_3) δ 6,26 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H); 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,87 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,21 (s, 2H); 8,49 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_3COCD_3) δ 102,7; 105,6; 116,4; 126,9; 128,7; 129,1; 129,9; 140,9; 158,2; 159,6.

(E)-1,3-dimetóxi-5-(4-hidroxiestiril)benzeno – 50



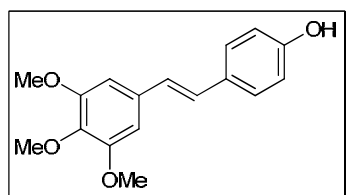
Rendimento: 95 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CD_3COCD_3) δ 3,80 (s, 6H); 6,37 (t, J = 2,0 Hz, 1H); 6,73 (d, J = 2,0 Hz, 2H); 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,44 (d, J

= 8,5 Hz, 2H); 8,52 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_3COCD_3) δ 54,7; 99,2; 104,1; 115,5; 125,7; 127,9; 128,9; 129,0; 140,0; 157,4; 161,2.

(E)-1,2,3-trimetóxi-5-(4-hidroxiestiril)benzeno – 49

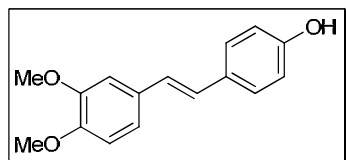


Rendimento: 98 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CD_3COCD_3) δ 3,72 (s, 3H); 3,86 (s, 6H); 6,83-6,87 (m, 4H); 6,97 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,12 (d, J = 16,5 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,50 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_3COCD_3) δ 55,5; 59,7; 103,6; 115,5; 125,8; 127,7; 129,2; 133,6; 137,8; 153,6; 157,2; 205,4.

(E)-1,2-dimetóxi-5-(4-hidroxiestiril)benzeno – 51

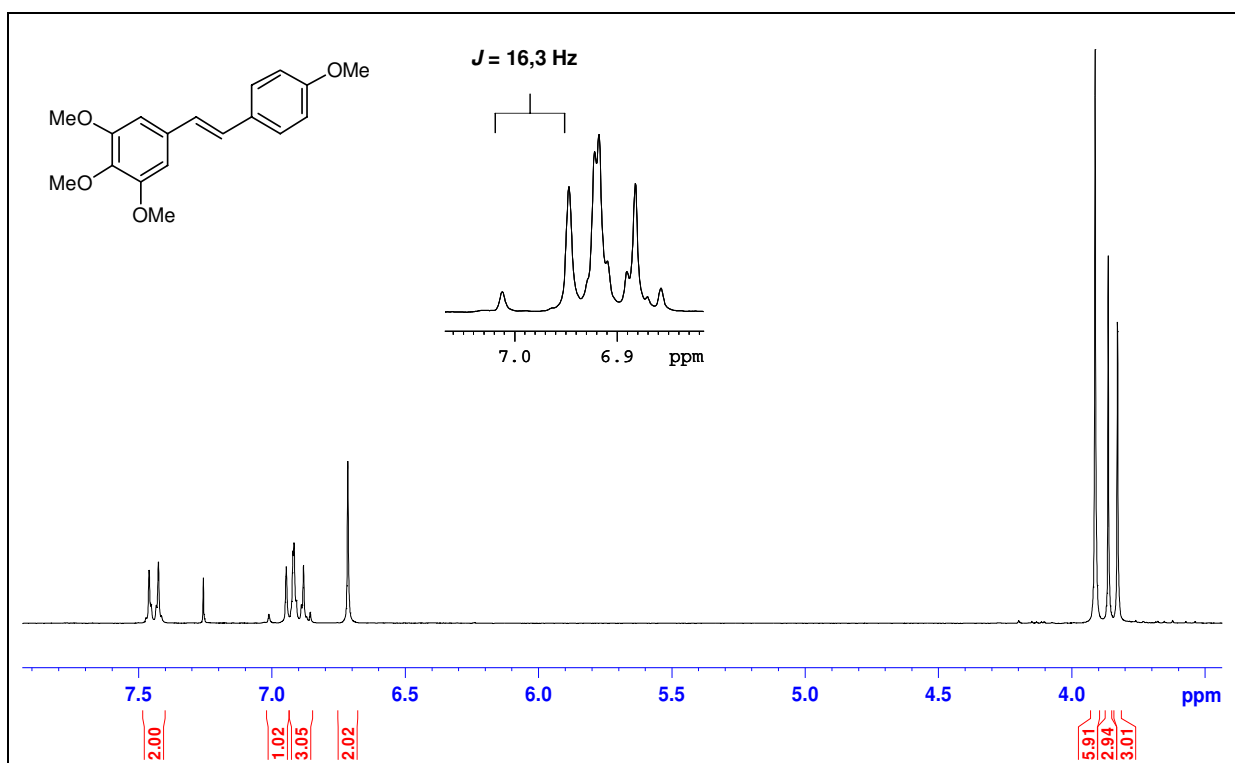


Rendimento: 95 %.

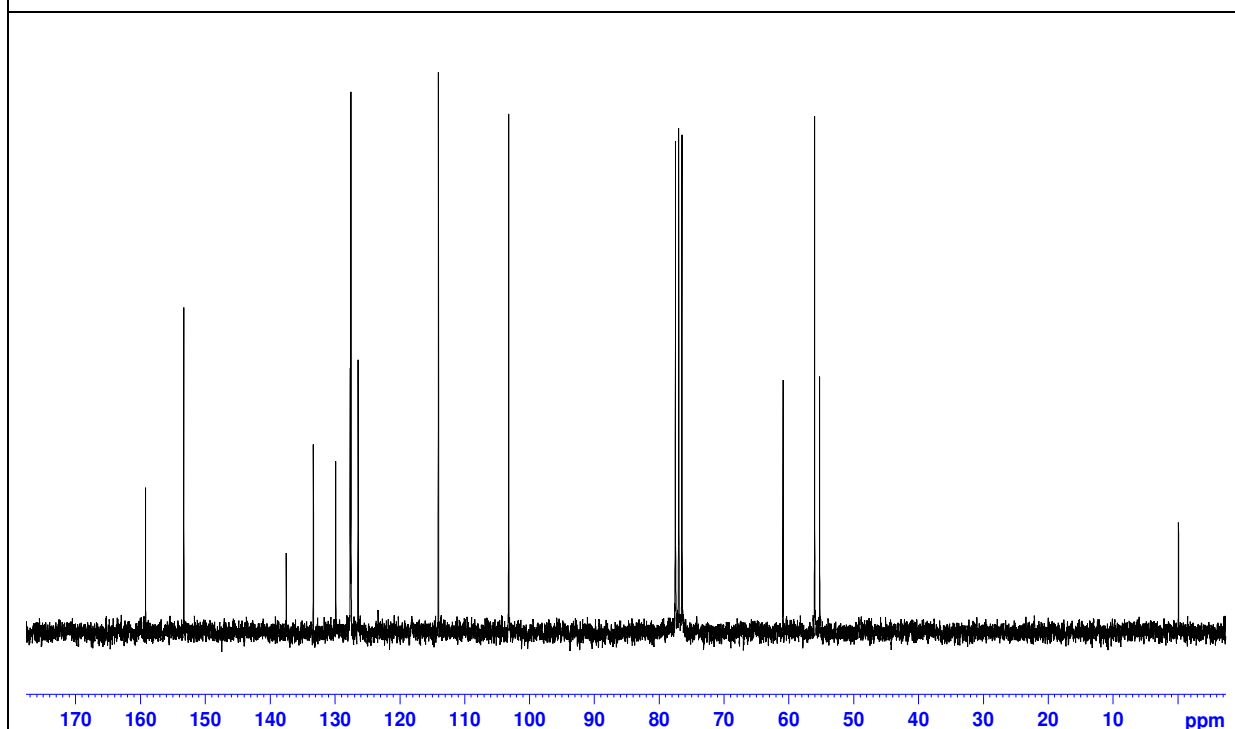
RMN de ^1H (250 MHz, CD_3COCD_3) δ 3,80 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,08-6,99 (m, 3H); 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H);

8,41 (s, 1H).

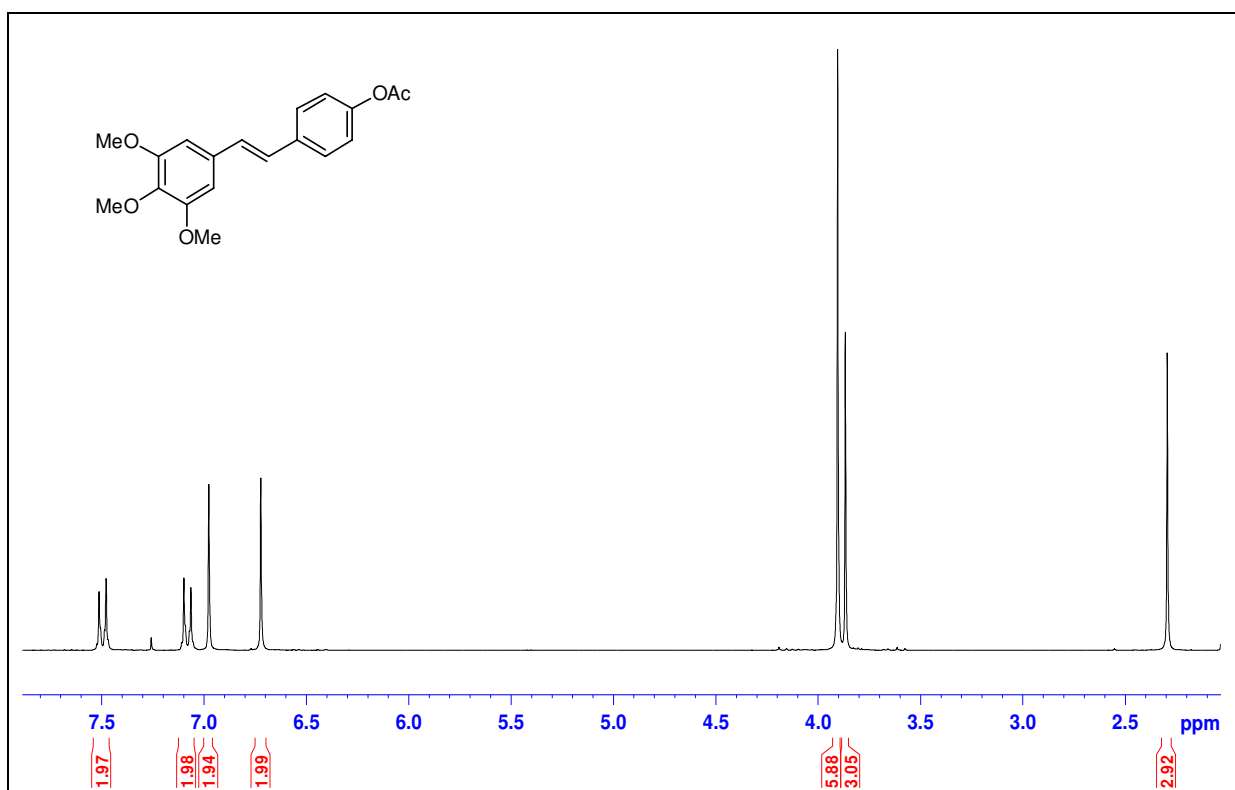
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_3COCD_3) δ 56,1; 56,2; 110,2; 112,9; 116,5; 120,4; 126,6; 127,4; 128,5; 130,4; 132,1; 150,0; 150,6; 157,9.



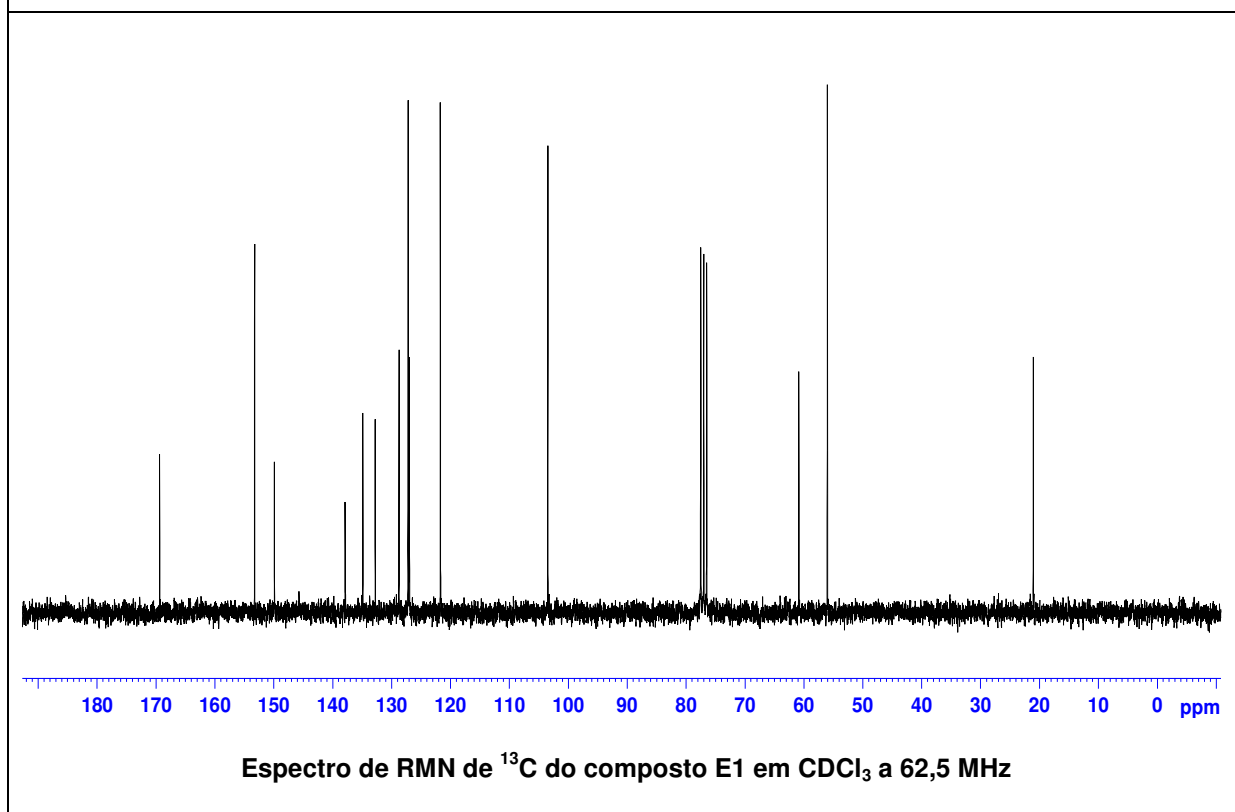
Espectro de RMN de ^1H do composto 21 em CDCl_3 a 250 MHz



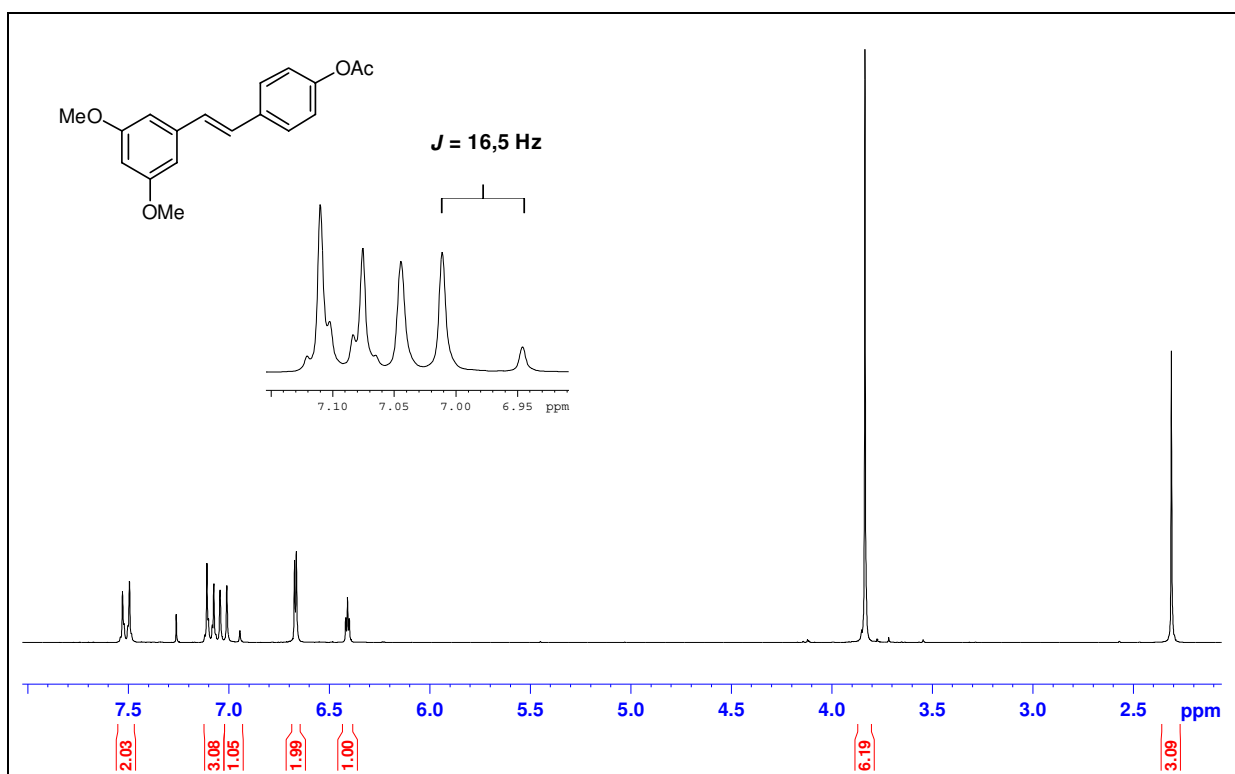
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21 em CDCl_3 a 62,5 MHz



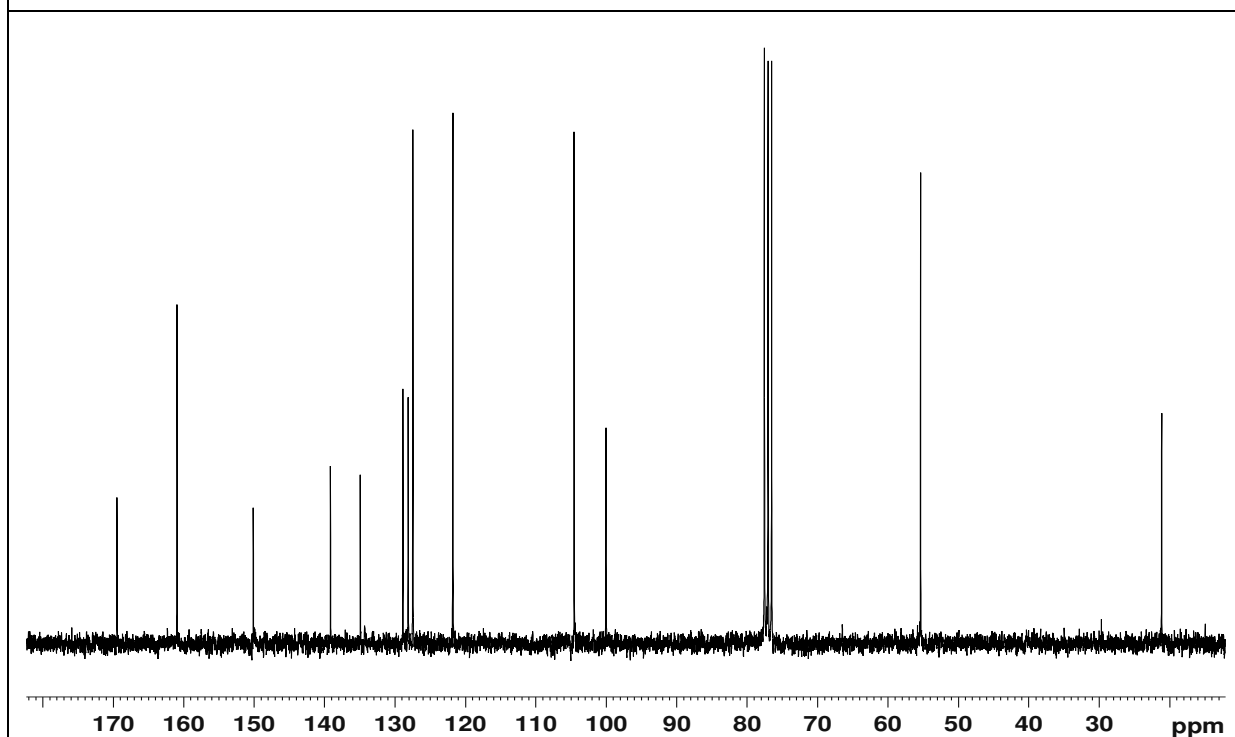
Espectro de RMN de ¹H do composto E1 em CDCl₃ a 250 MHz



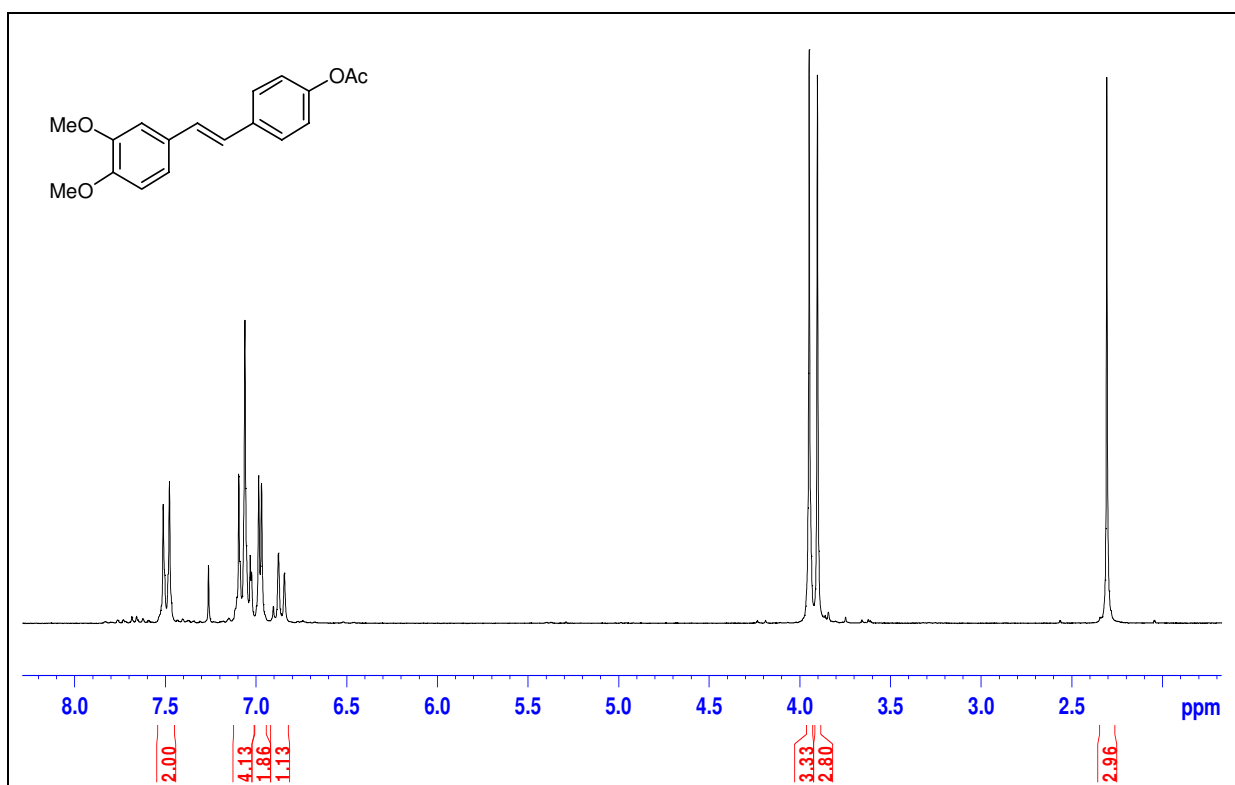
Espectro de RMN de ¹³C do composto E1 em CDCl₃ a 62,5 MHz



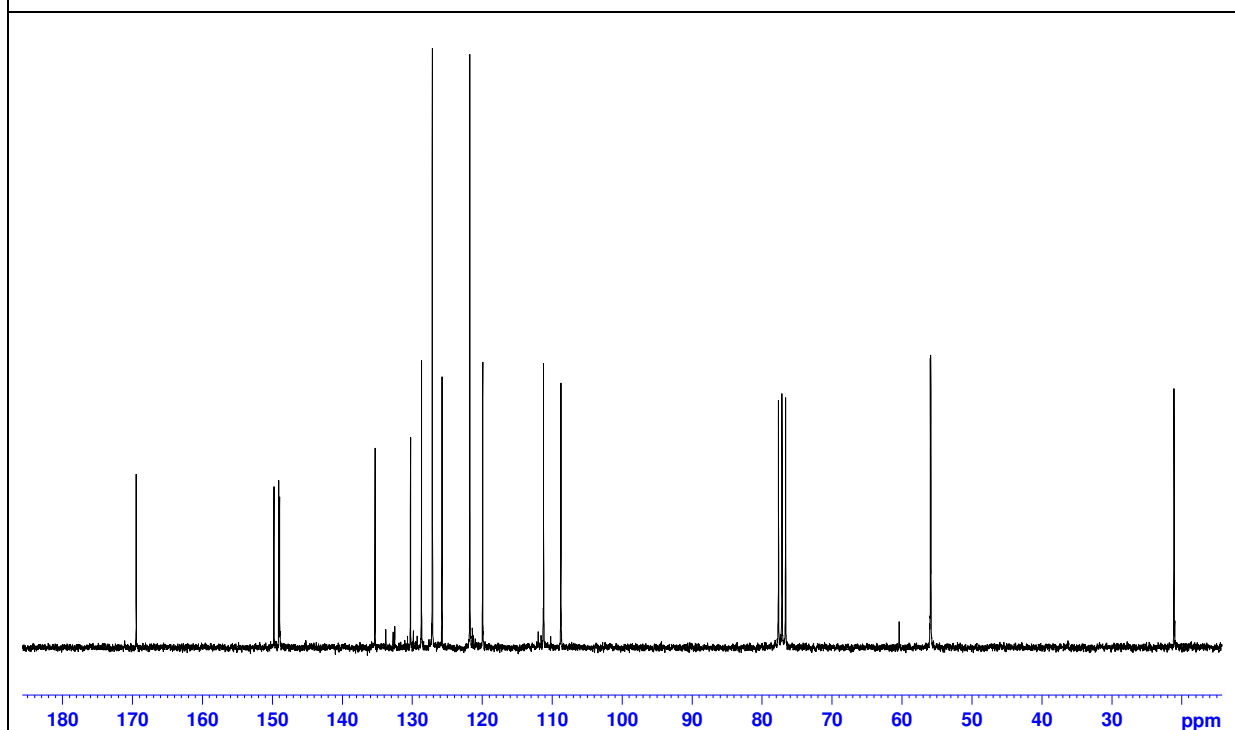
Espectro de RMN de ^1H do composto 52 em CDCl_3 a 250 MHz



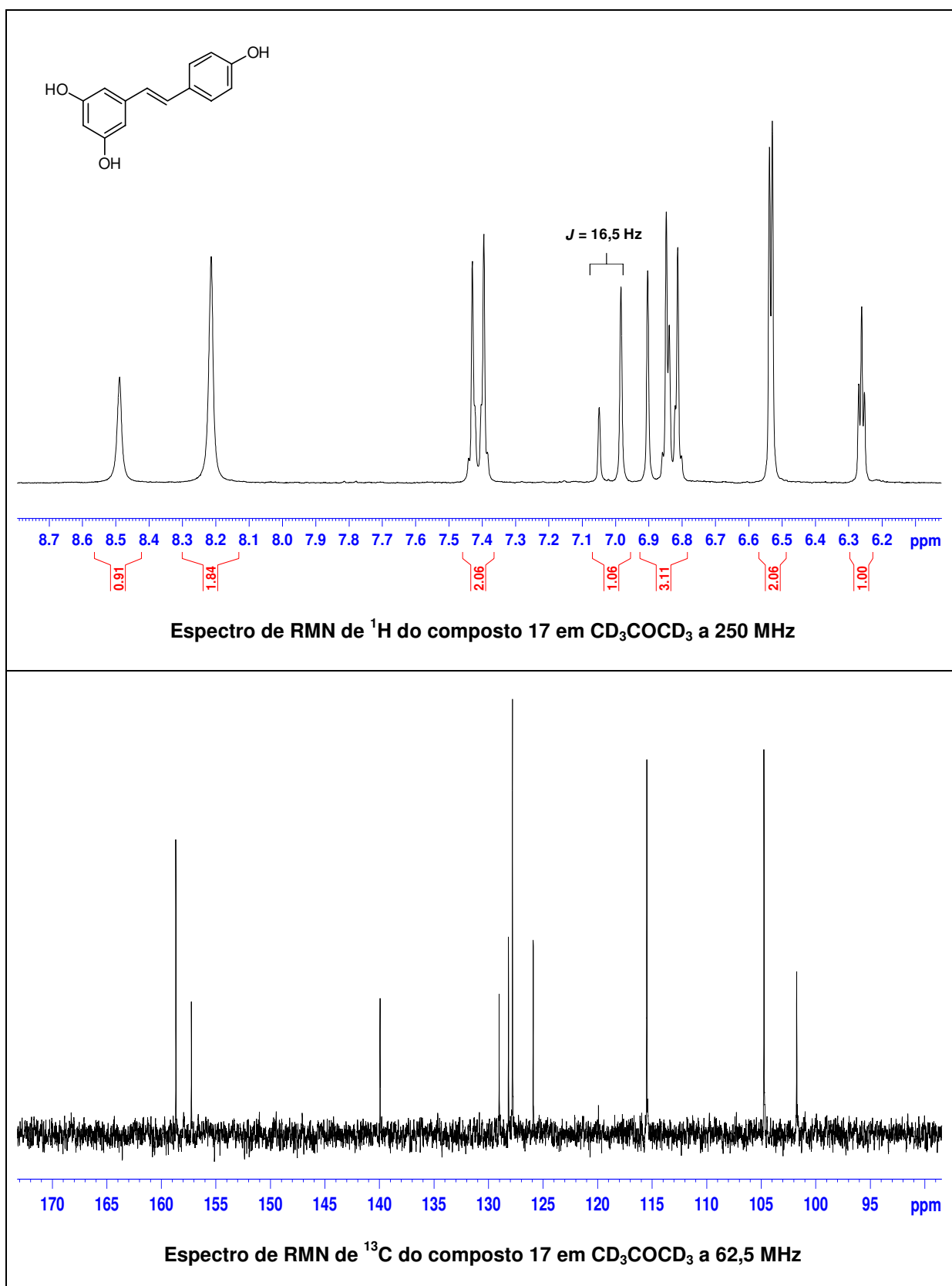
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 52 em CDCl_3 a 62,5 MHz

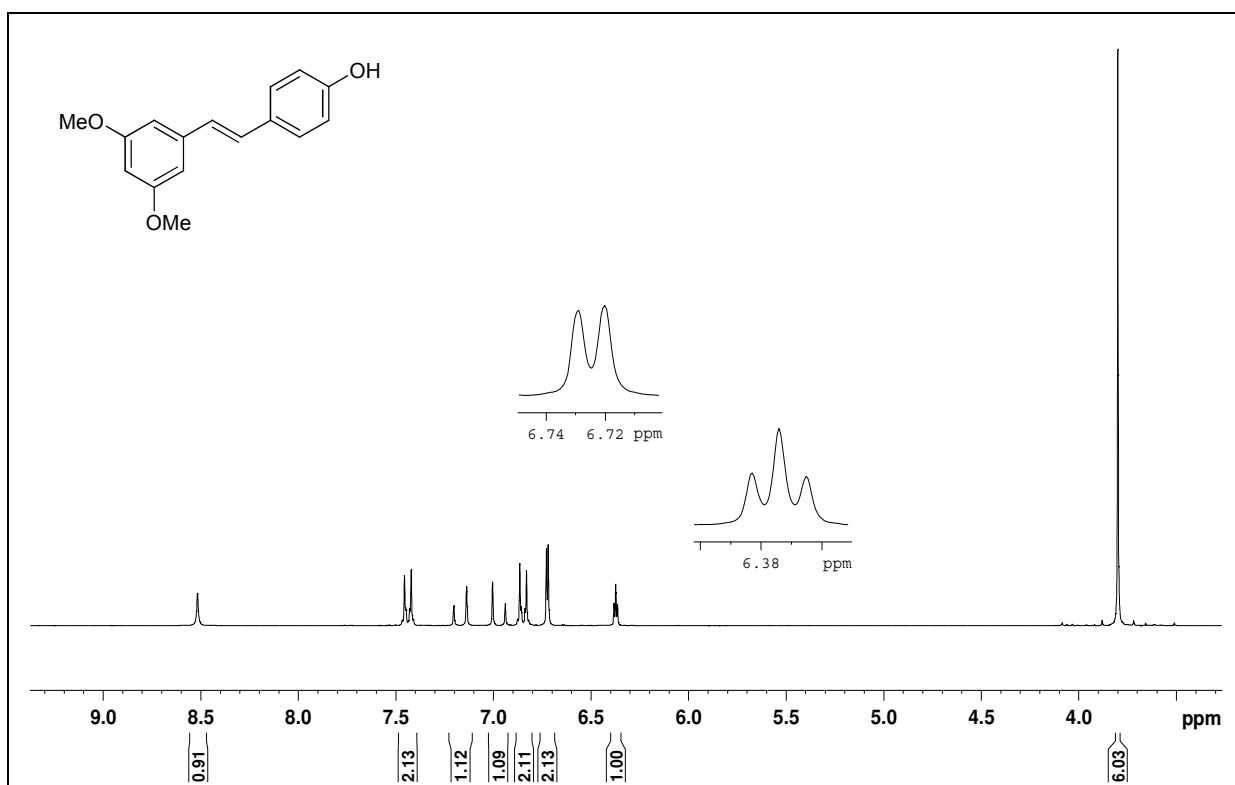


Espectro de RMN de ¹H do composto 54 em CDCl₃ a 250 MHz

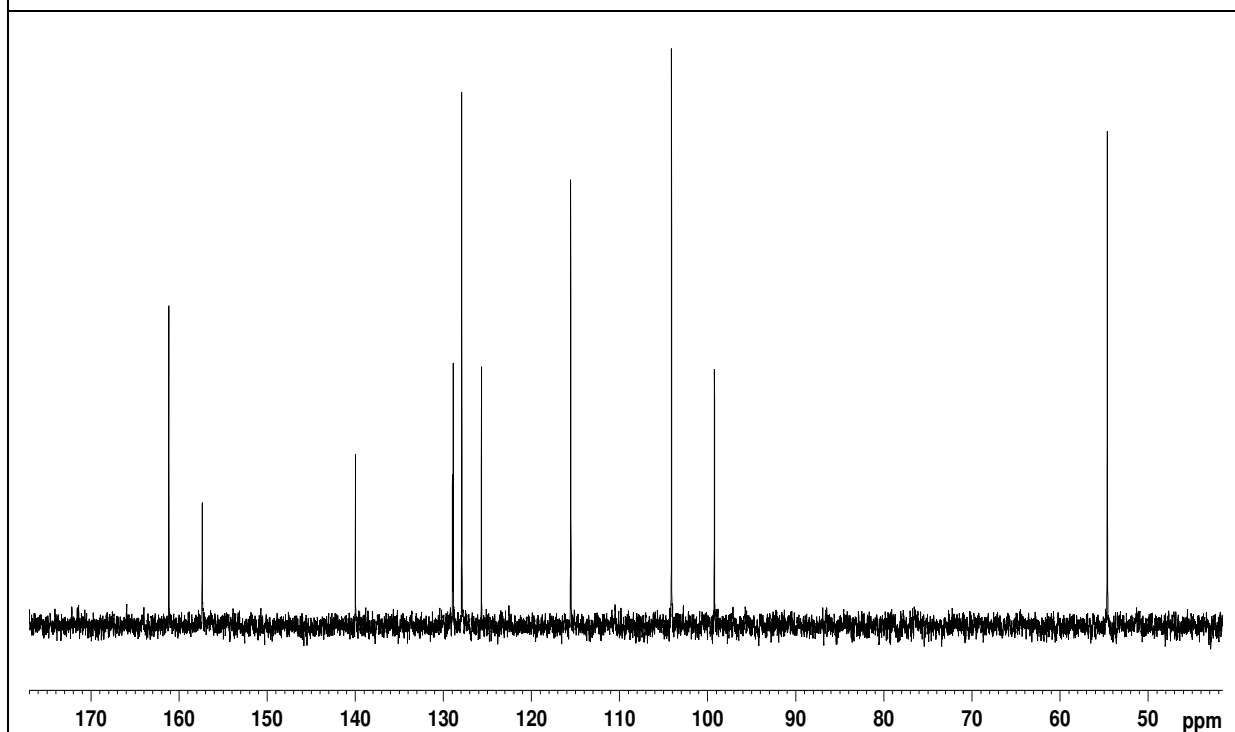


Espectro de RMN de ¹³C do composto 54 em CDCl₃ a 62,5 MHz

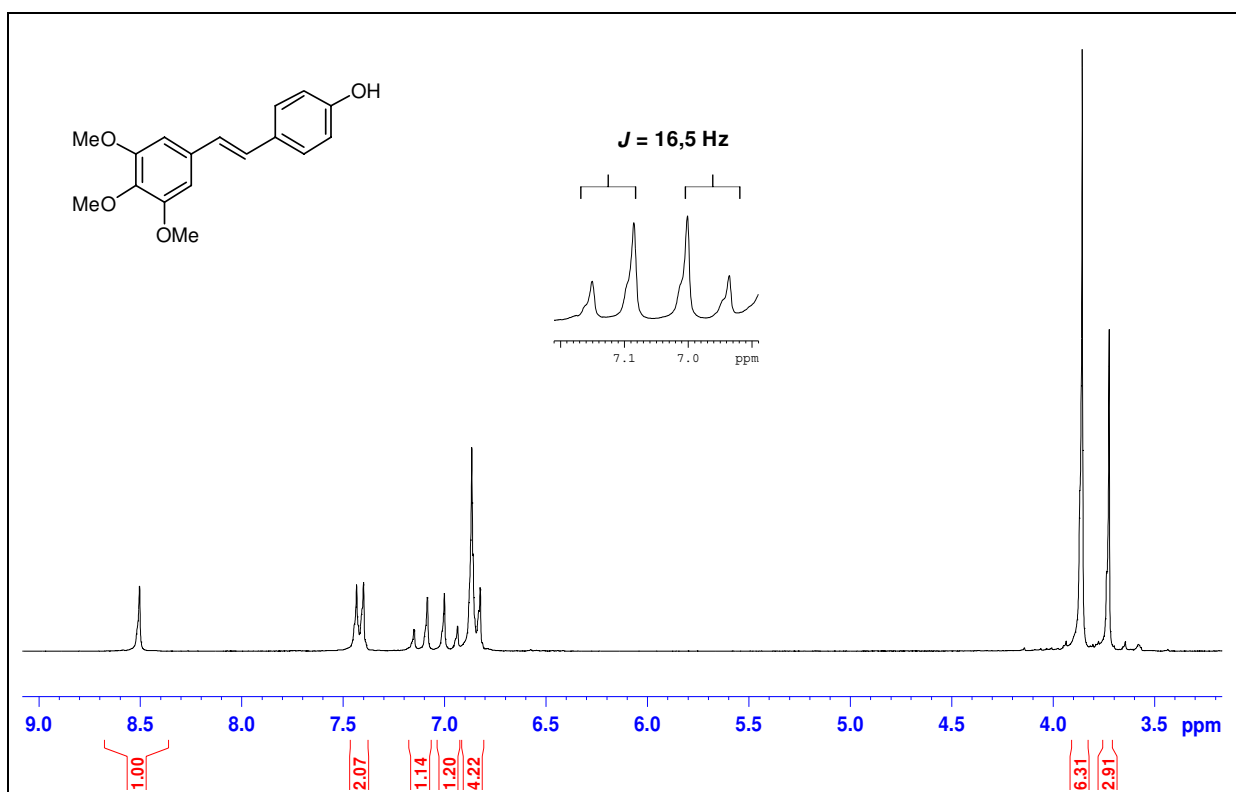




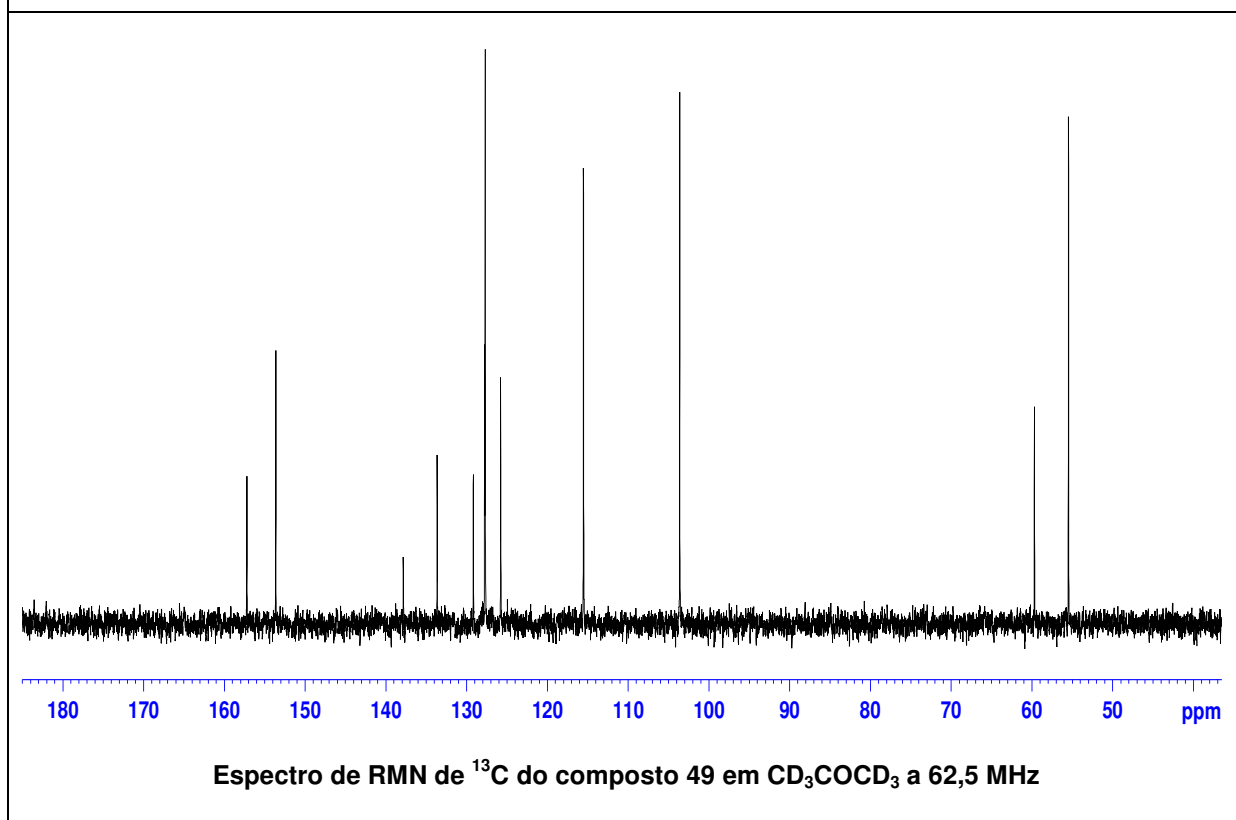
Espectro de RMN de ¹H do composto 50 em CD₃COCD₃ a 250 MHz



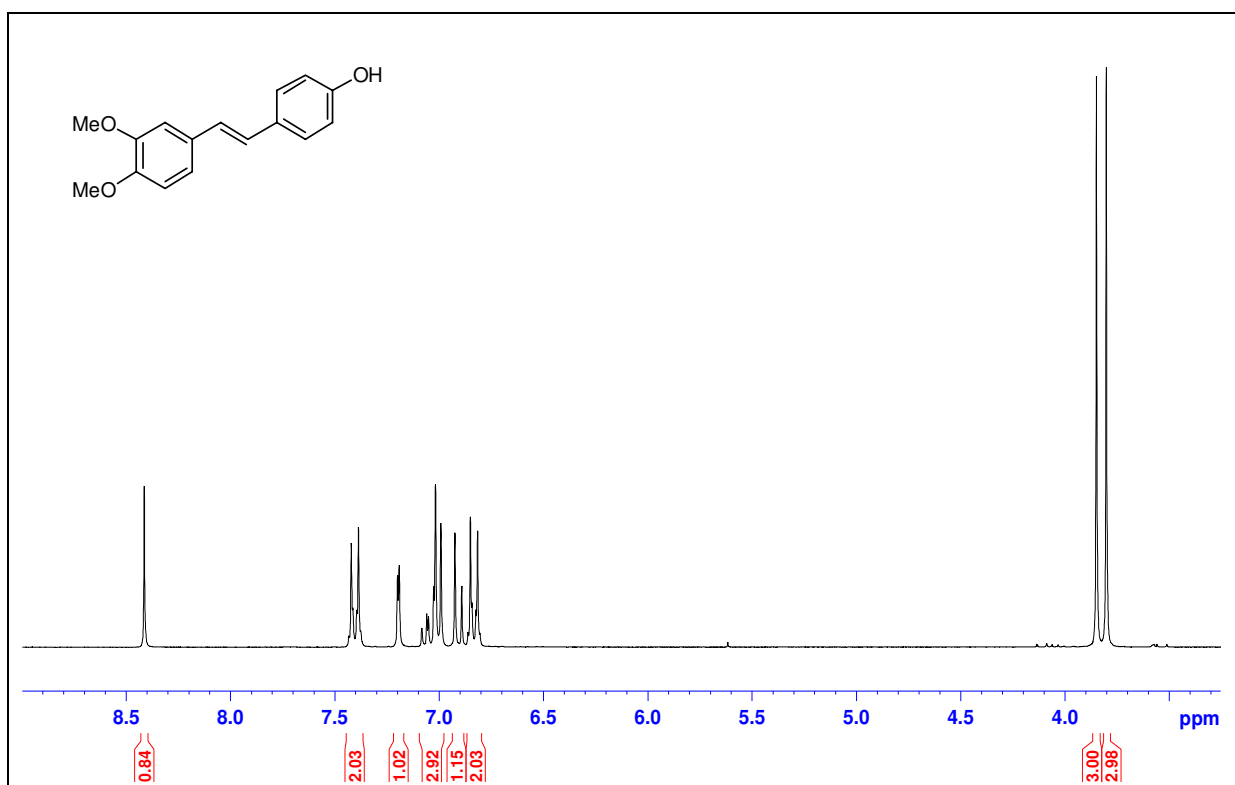
Espectro de RMN de ¹³C do composto 50 em CD₃COCD₃ a 62,5 MHz



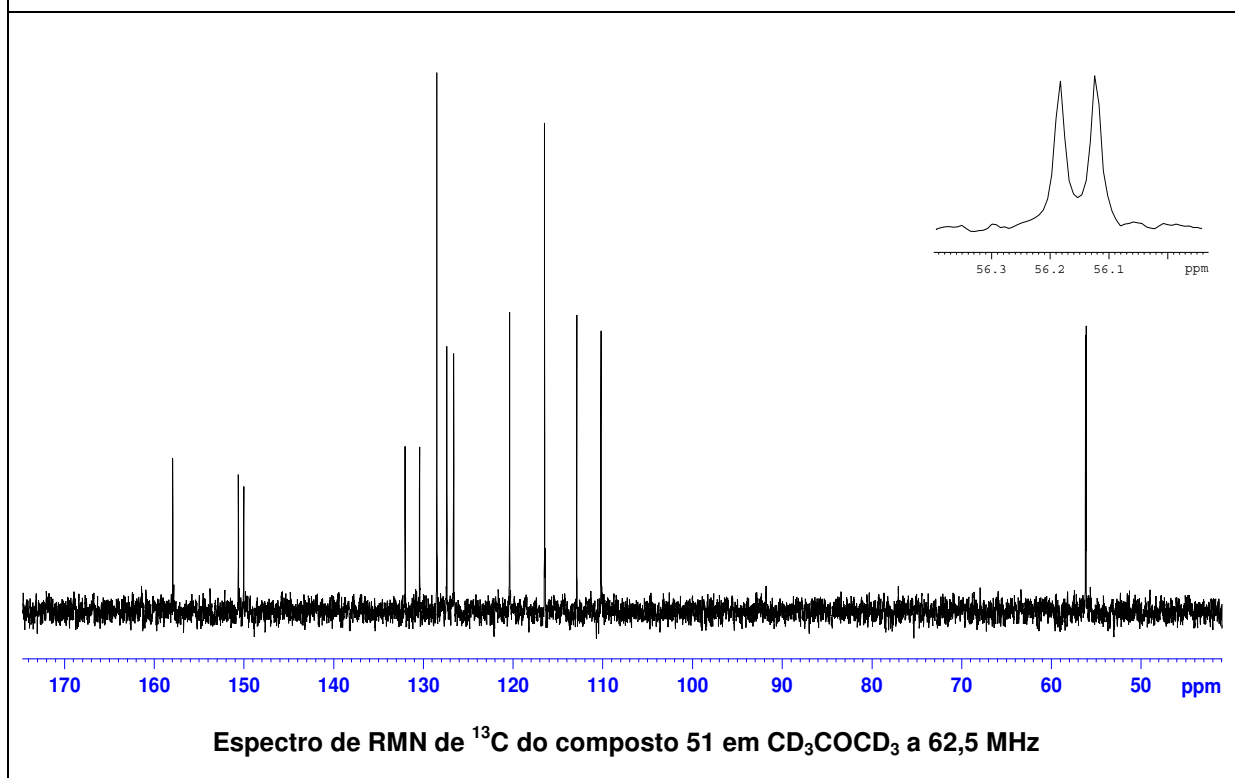
Espectro de RMN de ^1H do composto 49 em CD_3COCD_3 a 250 MHz



Espectro de RMN de ^{13}C do composto 49 em CD_3COCD_3 a 62,5 MHz



Espectro de RMN de ¹H do composto 51 em CD₃COCD₃ a 250 MHz

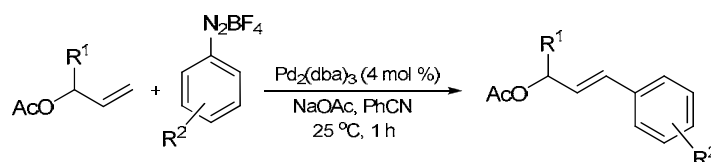


Espectro de RMN de ¹³C do composto 51 em CD₃COCD₃ a 62,5 MHz

Capítulo 2

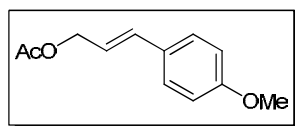
Arilação de Heck de ésteres alílicos com sais de diazônio: Sínteses da iangonina, (±)-metisticina e (±)-diidrometisticina.

Procedimento geral para arilação de ésteres alílicos



Em um balão ou tubo de ensaio foram adicionados o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,012 g, 4 mol%), o acetato de sódio (0,081g, 0,9 mmol) e a benzonitrila (2 mL). Em seguida, adicionou-se o éster alílico (0,3 mmol) e o sal de diazônio (0,36 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação até cessar a liberação de nitrogênio. A reação foi filtrada em sílica e concentrada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (85:15).

(E)-3-(4-metoxifenil)alil acetato – 72a



Rendimento: 88 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,09 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,70 (dd, $J^1 = 6,8$ Hz, $J^2 = 1,3$ Hz, 2H); 6,15 (dt, $J^1 = 15,8$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, 1H); 6,61 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H).

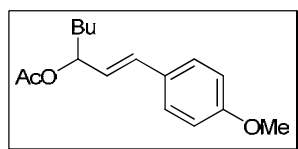
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 21,0; 55,2; 65,3; 114,0; 120,8; 127,8; 128,9; 134,0; 159,6; 170,9.

IV (filme, cm^{-1}) 1737, 1607, 1513, 1245, 1031.

EM (m/z, ESI) 207 (M+1), 206 (M), 163, 147, 103.

EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$: 206,0942; encontrado: 206,0943.

(E)-1-(4-metoxifenil)hept-1-en-3-il acetato – 72b



Rendimento: 68 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 0,9 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H); 1,26-1,43 (m, 4H); 1,61-1,80 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 5,38 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H); 5,98 (dd, $J^1 = 16,0$ Hz, $J^2 = 7,5$ Hz, 1H); 6,55 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

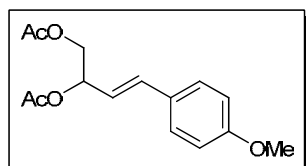
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 14,0; 21,4; 22,5; 27,4; 34,3; 55,3; 75,1; 113,9; 125,6; 127,7; 129,1; 132,1; 159,4; 170,4.

IV (filme, cm^{-1}) 1735, 1607, 1512, 1245, 1034.

EM (m/z, EI) 262 (M), 202 (M-AcOH), 173, 159, 121.

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$ (M-AcOH): 202,1358; encontrado: 202,1355.

(E)-4-(4-metoxifenil)but-3-eno-1,2-diil diacetato – 72c



Rendimento: 95 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,08 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,17 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 7,3$ Hz, 1H); 4,32 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 5,64 (tdd, $J^1 = 7,3$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, $J^3 = 0,8$ Hz, 1H); 5,98 (dd, $J^1 = 16,0$ Hz, $J^2 = 7,5$ Hz, 1H); 6,65 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

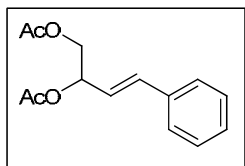
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 20,8; 21,2; 55,3; 65,1; 72,3; 114,0; 120,6; 127,9; 128,5; 134,2; 159,8; 170,1; 170,7.

IV (KBr, cm^{-1}) 1733, 1606, 1512, 1254, 1232, 1040.

EM (m/z, ESI) 219, 218, 176, 159.

EMAR calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$: 278,1154; encontrado: 278,1147.

(E)-4-fenilbut-3-eno-1,2-diil diacetato – 72d



Rendimento: 88 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,08 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 4,18 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 4,33 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 5,67 (tdd, $J^1 = 7,0$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, $J^3 = 1,0$ Hz, 1H); 6,12 (dd, $J^1 = 16,0$

Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 6,71 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,28-7,34 (m, 5H).

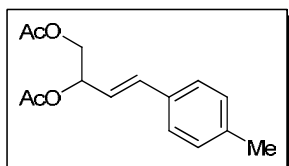
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 20,7; 21,1; 64,9; 72,0; 123,0; 126,7; 128,3; 128,6; 134,4; 135,8; 170,0; 170,6.

IV (filme, cm^{-1}) 1740, 1221.

EM (m/z, ESI) 188 (M-AcOH), 146, 145, 115.

EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (M-AcOH): 188,0837; encontrado: 188,0840.

(E)-4-*p*-tolilbut-3-eno-1,2-diil diacetato – 72e



Rendimento: 96 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,08 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 4,17 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 4,32 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 5,65 (tdd, $J^1 = 7,1$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, $J^3 = 0,8$ Hz, 1H);

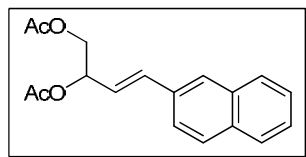
6,06 (dd, $J^1 = 16,0$ Hz, $J^2 = 7,3$ Hz, 1H); 6,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 20,8; 21,1; 21,2; 65,0; 72,2; 121,9; 126,5; 129,3; 133,0; 134,4; 138,3; 170,2; 170,8.

IV (KBr, cm^{-1}) 1742, 1515, 1242, 1224, 1040.

EM (m/z, ESI) 202 (M-AcOH), 160, 129, 128, 115.

EMAR calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (M-AcOH): 202,0994; encontrado: 202,0994.

(E)-4-(naftalen-2-il)but-3-eno-1,2-diil diacetato – 72f

Rendimento: 96 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,09 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 4,22 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 4,38 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, 1H); 5,72 (tdd, $J^1 = 7,0$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, $J^3 = 1,0$ Hz, 1H); 6,24

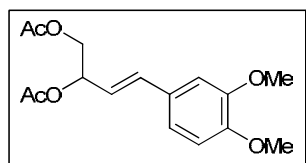
(dd, $J^1 = 16,0$ Hz, $J^2 = 7,3$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,41-7,51 (m, 2H); 7,57 (dd, $J^1 = 8,6$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H); 7,75-7,82 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 20,8; 21,1; 65,0; 72,1; 123,3; 123,3; 126,2; 126,4; 127,1; 127,6; 128,1; 128,3; 133,23; 133,24; 133,4; 134,5; 170,1; 170,7.

IV (KBr, cm^{-1}) 1738, 1726, 1251, 1227, 1041.

EM (m/z, ESI) 299 (M+1), 298, 264, 263.

EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 298,1205; encontrado: 298,1203.

(E)-4-(3,4-dimetoxifenil)but-3-eno-1,2-diil diacetato – 72g

Rendimento: 92 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,08 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,17 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 7,3$ Hz, 1H); 4,33 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 5,65 (tdd, $J^1 = 7,0$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, $J^3 = 1,0$ Hz, 1H); 5,98 (dd, $J^1 = 15,8$ Hz, $J^2 = 7,3$ Hz, 1H); 6,65 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 6,82

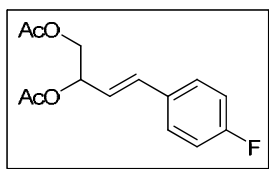
(d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,92-6,95 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 20,8; 21,2; 55,8; 55,9; 65,0; 72,2; 108,9; 111,0; 120,1; 120,9; 128,8; 134,4; 149,0; 149,4; 170,1; 170,7.

IV (filme, cm^{-1}) 1739, 1602, 1513, 1224.

EM (m/z, EI) 308 (M), 248 (M-AcOH), 206, 193, 175, 115.

EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$: 308,1260; encontrado: 308,1242.

(E)-4-(4-fluorfenil)but-3-eno-1,2-diil diacetato – 72h

Rendimento: 95 %.

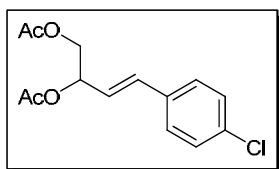
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,08 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 4,17 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 4,33 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, 1H); 5,64 (tdd, $J^1 = 7,1$ Hz, $J^2 = 3,9$ Hz, $J^3 = 1,0$ Hz, 1H); 6,04 (dd, $J^1 = 16,0$ Hz, $J^2 = 7,3$ Hz, 1H); 6,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,02 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,35 (dd, $J^1 = 8,6$ Hz, $J^2 = 5,5$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 20,8; 21,1; 64,9; 72,0; 115,6 (d; $J = 21,2$ Hz); 122,7 (d; $J = 1,9$ Hz); 128,3 (d; $J = 8,1$ Hz); 131,9 (d; $J = 3,1$ Hz); 133,3; 162,7 (d; $J = 246,2$ Hz); 170,1; 170,7.

IV (filme, cm^{-1}) 1741, 1601, 1510, 1226, 1044.

EM (m/z, ESI) 206 (M-AcOH), 164, 151, 133.

EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FO}_2$ (M-AcOH): 206,0743; encontrado: 206,0738.

(E)-4-(4-clorofenil)but-3-eno-1,2-diil diacetato – 72i

Rendimento: 93 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,08 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 4,17 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 4,33 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 5,65 (tdd, $J^1 = 6,8$ Hz, $J^2 = 3,9$ Hz, $J^3 = 1,0$ Hz, 1H); 6,09 (dd, $J^1 = 16,0$ Hz, $J^2 = 7,3$ Hz, 1H); 6,65 (dd, $J^1 = 16,0$ Hz, $J^2 = 1,0$ Hz, 1H); 7,30 (s, 4H).

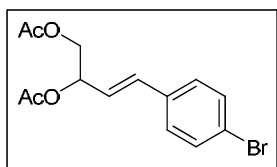
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 20,8; 21,1; 64,8; 71,9; 123,7; 127,9; 128,8; 133,1; 134,0; 134,3; 170,1; 170,7.

IV (filme, cm^{-1}) 1741, 1221, 1044.

EM (m/z, EI) 282 (M), 222 (M-AcOH), 180, 167, 145.

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$: 282,0659; encontrado: 282,0666.

(E)-4-(4-bromofenil)but-3-eno-1,2-diil diacetato – 72j



Rendimento: 89 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,08 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 4,17 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 4,35 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 5,64 (tdd, $J^1 = 7,0$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, $J^3 = 1,0$ Hz, 1H); 6,11 (dd, $J^1 = 16,0$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 6,64 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

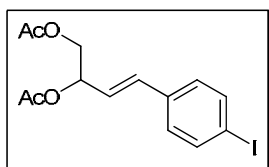
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 20,8; 21,1; 64,8; 71,9; 122,2; 123,9; 128,2; 131,7; 133,1; 134,7; 170,0; 170,6.

IV (KBr, cm^{-1}) 1731, 1251, 1226, 1044.

EM (m/z, EI) 326 (M), 266 (M-AcOH), 226, 211, 145, 128.

EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (M-AcOH): 265,9942; encontrado: 265,9958.

(E)-4-(4-iodofenil)but-3-eno-1,2-diil diacetato – 72k



Rendimento: 95 %.

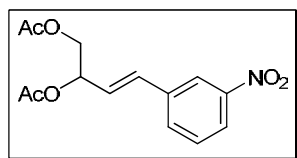
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,08 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 4,17 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 4,32 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 5,64 (tdd, $J^1 = 7,0$ Hz, $J^2 = 3,5$ Hz, $J^3 = 1,0$ Hz, 1H); 6,12 (dd, $J^1 = 16,0$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 6,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 20,8; 21,1; 64,8; 71,8; 93,8; 124,0; 128,4; 133,2; 135,3; 137,7; 170,1; 170,7.

IV (KBr, cm^{-1}) 1731, 1251, 1226, 1044.

EM (m/z, EI) 374 (M), 314 (M-AcOH), 259, 145, 128.

EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{IO}_4$: 374,0015; encontrado: 374,0019.

(E)-4-(3-nitrofenil)but-3-eno-1,2-diil diacetato – 72l

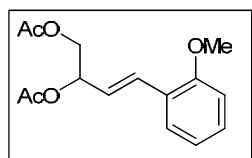
Rendimento: 92 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,09 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 4,19 (dd, $J^1 = 12,0$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, 1H); 4,35 (dd, $J^1 = 12,0$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 5,68 (tdd, $J^1 = 6,8$ Hz, $J^2 = 3,9$ Hz, $J^3 = 1,1$ Hz, 1H); 6,28 (dd, $J^1 = 16,0$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, 1H); 6,75 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 8,12 (ddd, $J^1 = 8,1$ Hz, $J^2 = 2,2$ Hz, $J^3 = 1,0$ Hz, 1H); 8,25 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 20,7; 21,0; 64,6; 71,5; 121,2; 122,8; 126,6; 129,6; 131,7; 132,5; 137,6; 148,6; 170,0; 170,6.

IV (KBr, cm^{-1}) 1732, 1534, 1351, 1250, 1223, 1035.

EM (m/z, EI) 233 (M-AcOH), 191, 178, 144, 115.

(E)-4-(2-metoxifenil)but-3-eno-1,2-diil diacetato – 72m

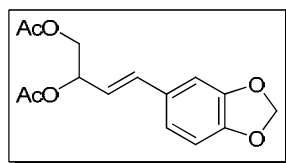
Rendimento: 85 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,09 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,18 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 7,3$ Hz, 1H); 4,34 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 5,68 (tdd, $J^1 = 7,3$ Hz, $J^2 = 3,9$ Hz, $J^3 = 1,0$ Hz, 1H); 6,16 (dd, $J^1 = 16,3$ Hz, $J^2 = 7,3$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,24 (td, $J^1 = 7,5$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H); 7,40 (dd, $J^1 = 7,5$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 20,8; 21,2; 55,3; 65,1; 72,5; 110,8; 120,5; 123,4; 124,7; 127,2; 129,4; 129,5; 156,9; 170,1; 170,7.

IV (KBr, cm^{-1}) 1742, 1598, 1490, 1245, 1224, 1044, 1028.

EM (m/z, EI) 278 (M), 218 (M-AcOH), 163, 145, 115.

(E)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)but-3-eno-1,2-diil diacetato – 72n

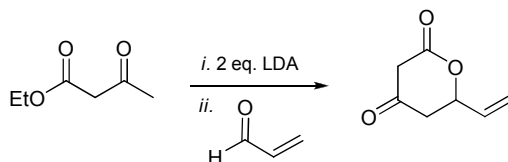
Rendimento: 93 %.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,07 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 4,15 (dd, $J^1 = 11,5$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 4,31 (dd, $J^1 = 11,5$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 5,62 (tdd, $J^1 = 7,1$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, $J^3 = 1,0$ Hz, 1H); 5,94 (dd, $J^1 = 15,8$ Hz, $J^2 = 7,3$ Hz, 1H); 5,95 (s, 2H), 6,61 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,82 (dd, $J^1 = 8,0$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H); 6,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 20,8; 21,1; 65,0; 72,1; 101,1; 105,7; 108,3; 121,1; 121,7; 130,2; 134,2; 147,8; 148,1; 170,1; 170,7.

IV (KBr, cm^{-1}) 1742, 1503, 1491, 1248, 1039.

EM (m/z, EI) 292 (M), 232 (M-AcOH), 190, 177, 115.

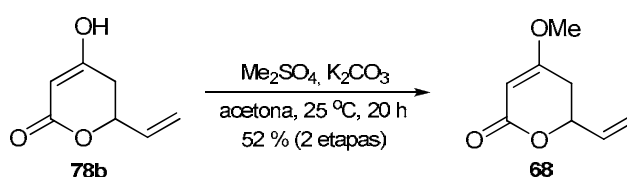
4-hidroxi-6-vinil-5,6-diidro-2H-piran-2-ona – 78

Em um balão sob atmosfera de argônio, preparou-se uma solução de diisopropilamina (2,6 g, 18,5 mmol) e THF seco (35 mL). A mistura reacional foi resfriada a 0 °C e *n*-BuLi (18,5 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada a essa temperatura por 45 minutos e então acetoacetato de etila (1 mL, 7,7 mmol) foi adicionado lentamente por 20 minutos. Após esse período, acroleína destilada (0,55 mL, 8,5 mmol) foi adicionada lentamente e a reação foi mantida mais 20 minutos a 0 °C. Água gelada (100 mL) foi acrescentada e a reação foi deixada por uma hora à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com éter etílico (60 mL) e a fase aquosa acidificada com HCl até pH = 1, à 0 °C e extraída com diclorometano (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e evaporadas sob pressão reduzida. Um óleo denso amarelo foi obtido com 92 % de rendimento, sendo utilizado na próxima etapa reacional sem prévia purificação.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,65 (dd, $J^1 = 18,0$ Hz, $J^2 = 9,3$ Hz, 1H); 2,82 (dd, $J^1 = 18,0$ Hz, $J^2 = 3,8$ Hz, 1H); 3,45 (d, $J = 19,3$ Hz, 1H); 3,60 (d, $J = 19,3$ Hz, 1H); 5,15-5,26 (m, 1H); 5,40 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H); 5,47 (dd, $J^1 = 17,3$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H); 5,94 (ddd, $J^1 = 17,3$ Hz, $J^2 = 10,5$ Hz, $J^3 = 5,3$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 42,9; 47,0; 75,1; 119,1; 133,3; 166,9; 199,4.

4-metoxi-6-vinil-2H-piran-2-ona – 68



Em um balão sob atmosfera de argônio, adicionou-se o composto **78b** (1 g, 7,14 mmol) e acetona (20 mL). A esta solução, acrescentou-se K_2CO_3 (1,97 g, 14,3 mmol) e Me_2SO_4 (1,35 mL, 14,3 mmol). A suspensão foi agitada durante 20 horas à temperatura ambiente e, então diluída com acetato de etila (60 mL) e lavada com solução de HCl 0,5 M (60 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia “flash” utilizando como eluente hexano:acetato de etila (50:50) para fornecer 0,57 g (52 %) do produto metilado.

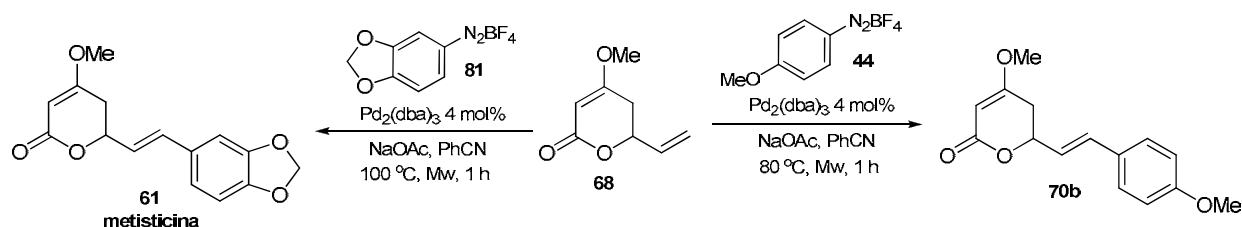
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,37-2,68 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,85-4,94 (m, 1H); 5,16 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); 5,30 (dt, $J^1 = 10,0$ Hz, $J^2 = 1,2$ Hz, 1H); 5,42 (dt, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 1,2$ Hz, 1H); 5,95 (ddd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 10,0$ Hz, $J^3 = 5,5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 32,8; 56,1; 75,8; 90,4; 118,0; 134,7; 166,8; 172,3.

IV (filme, cm^{-1}) 3015, 2970, 2946, 1739, 1616, 1380, 1229, 1204.

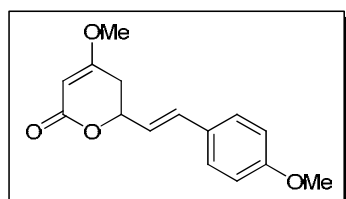
EM (m/z, EI) 153 (M-1), 110, 68, 55, 40.

Procedimento para arilação de Heck da olefina **68**



Em um tubo (próprio para uso em microondas) foi adicionado o acetato de sódio (0,041 g, 0,5 mmol), o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,006 g, 4 mol%) e a benzonitrila (1 mL). Em seguida a olefina **68** (0,024 g, 0,15 mmol) e o sal de diazônio **44** ou **81** (0,17 mmol) foram adicionados. O meio reacional foi aquecido a 80 ou 100 °C em microondas, em uma potência máxima de 300 W. Após 1 hora de reação o bruto reacional foi filtrado em sílica e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (50:50).

(*E*)-4-metoxi-6-(4-metoxi estiril)-5,6-diidro-2*H*-piran-2-ona – **70b**.



Rend.: 85 %.

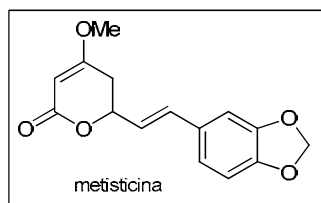
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,52 (dd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 4,8$ Hz, 1H); 2,67 (ddd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 10,0$ Hz, $J^3 = 1,3$ Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,98-5,07 (m, 1H); 5,18 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H); 6,11 (dd, $J^1 = 17,5$ Hz, $J^2 = 6,5$ Hz, 1H); 6,66 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 33,6; 55,5; 56,3; 76,2; 90,8; 114,3; 123,4; 128,2; 128,6; 133,1; 160,0; 167,1; 172,6.

IV (filme, cm^{-1}) 3015, 2970, 2946, 1739, 1366, 1228, 1217.

EM (m/z, EI) 260 (M), 232, 161, 134, 121, 98, 68.

(E)-6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)vinil)-4-metoxi-5,6-diidro-2H-piran-2-ona – metisticina - 61.



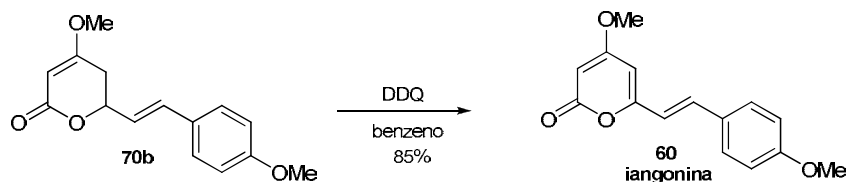
Rendimento: 59 % (95 % brmp).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,52 (dd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 4,5$ Hz, 1H); 2,66 (ddd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 10,8$ Hz, $J^3 = 1,3$ Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 4,98-5,07 (m, 1H); 5,19 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H); 5,97 (s, 2H); 6,08 (dd, $J^1 = 15,8$ Hz, $J^2 = 6,3$ Hz, 1H); 6,64 (dd, $J^1 = 15,8$ Hz, $J^2 = 1,0$ Hz, 1H); 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,83 (dd, $J^1 = 8,0$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H); 6,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 33,3; 56,1; 76,0; 90,5; 101,2; 105,8; 108,3; 121,7; 123,6; 130,1; 132,9; 147,8; 148,1; 166,8; 172,3.

IV (filme, cm^{-1}) 1706, 1624, 1489, 1249, 1220, 1031.

(E)-4-metoxi-6-(4-metoxi estiril)-2H-piran-2-ona – iangonina – 60



Em um balão sob atmosfera de argônio, adicionou-se o composto **70b** (0,04 g, 0,15 mmol) e benzeno seco (2 mL). A esta solução acrescentou-se DDQ (0,042 g, 0,18 mmol) e a reação foi refluxada por 2 horas. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada em celite e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (50:50), fornecendo 0,044 g da iangonina, o que corresponde a 85 % de rendimento.

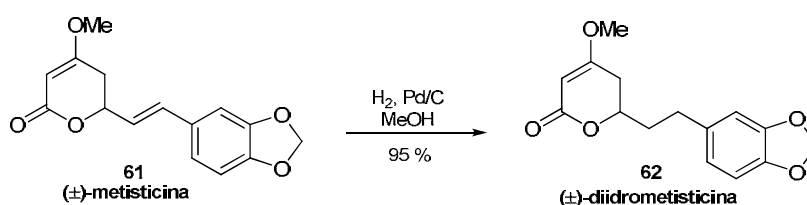
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 3,82 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 5,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 5,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,45 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,46 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 55,3; 55,9; 88,3; 100,5; 114,3; 116,3; 128,0; 129,0; 135,4; 159,1; 160,7; 164,2; 171,2.

IV (filme, cm^{-1}) 3016, 2970, 1736, 1366, 1229, 1216.

EM (m/z, EI) 258 (M), 230, 215, 187, 159, 115, 89, 69.

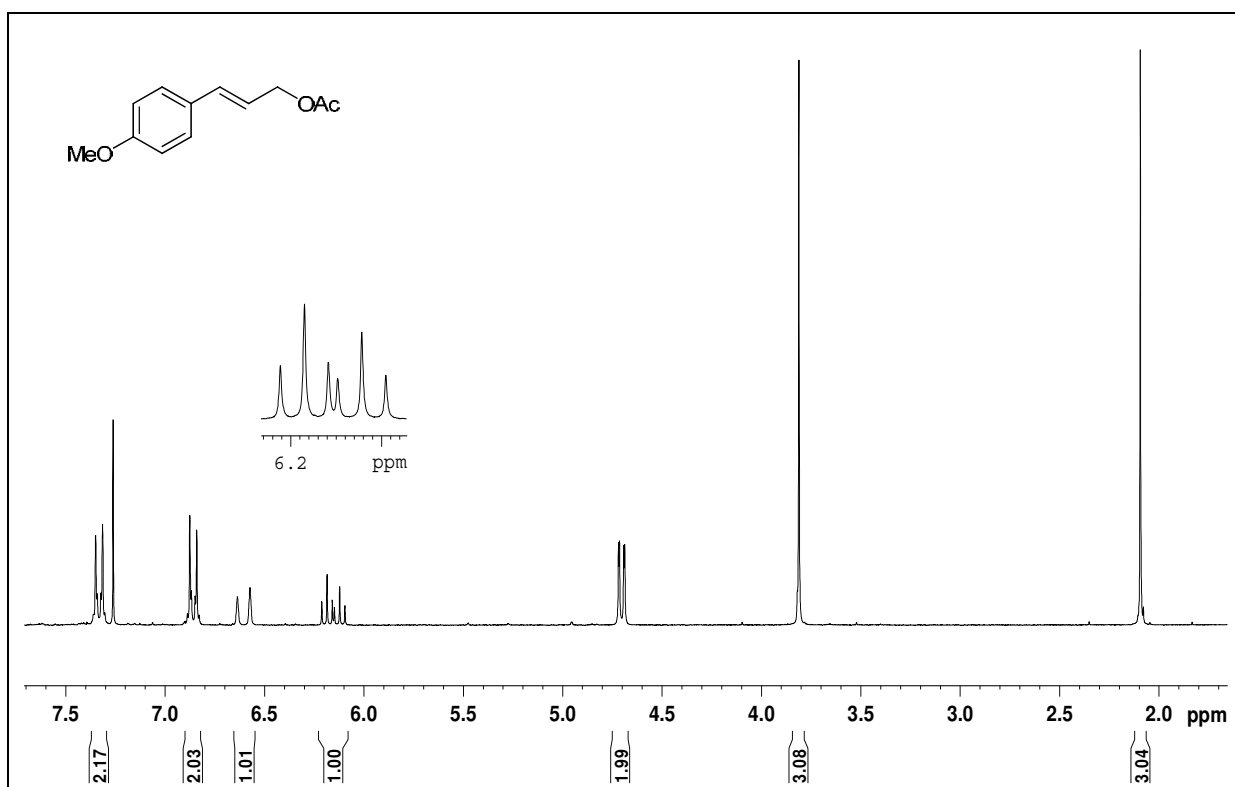
6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)etil)-4-metoxi-5,6-diidro-2H-piran-2-ona-diidrometisticina – 62



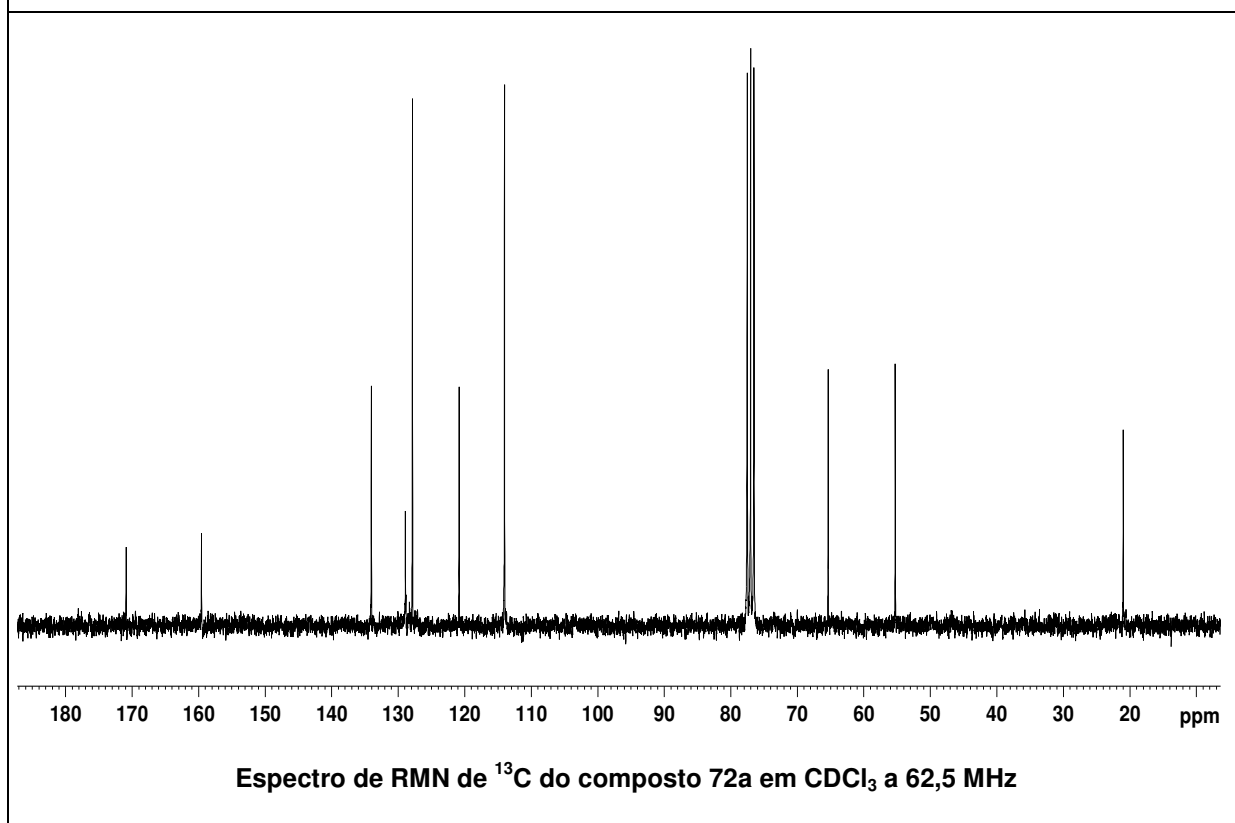
Um balão, sob atmosfera de hidrogênio, foram adicionados o aduto de Heck **61** (0,041 g, 0,15 mmol) e metanol seco (3 mL), seguido da adição de Pd/C 10 % (20 % m/m, 0,009 g). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. Após esse período, a mistura reacional bruta foi filtrada em uma camada de celite e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (hexano:acetato de etila 50:50), para fornecer a (±)-diidrometisticina em 95 % de rendimento.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1,79-1,93 (m, 1H); 2,01-2,17 (m, 1H); 2,28 (dd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, 1H); 2,50 (ddd, $J^1 = 17,0$ Hz, $J^2 = 12,0$ Hz, $J^3 = 1,5$ Hz, 1H); 2,64-2,86 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,29-4,40 (m, 1H); 5,13 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 5,92 (s, 2H); 6,64 (dd, $J^1 = 7,9$ Hz, $J^2 = 1,4$ Hz, 1H); 6,68 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H); 6,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H).

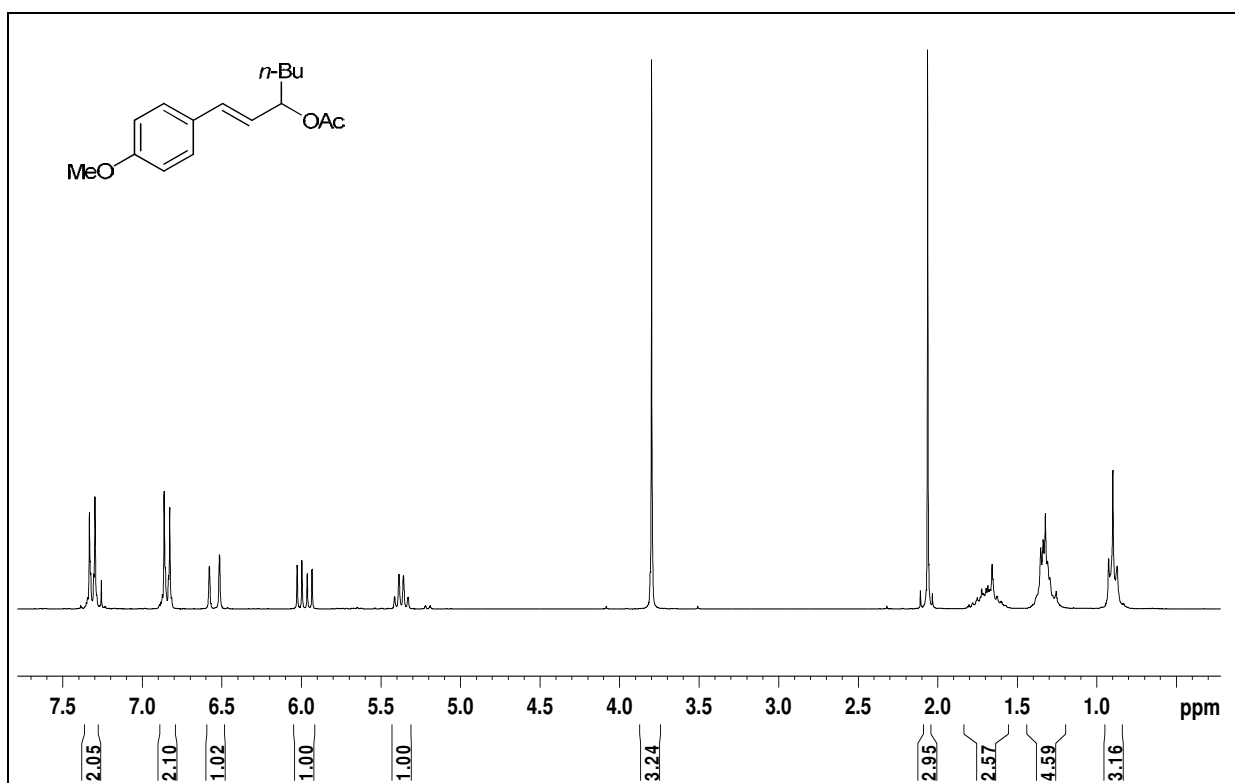
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 30,7; 33,0; 36,6; 56,0; 74,6; 90,3; 100,8; 108,3; 108,8; 121,3; 134,6; 145,8; 147,7; 167,3; 172,7.



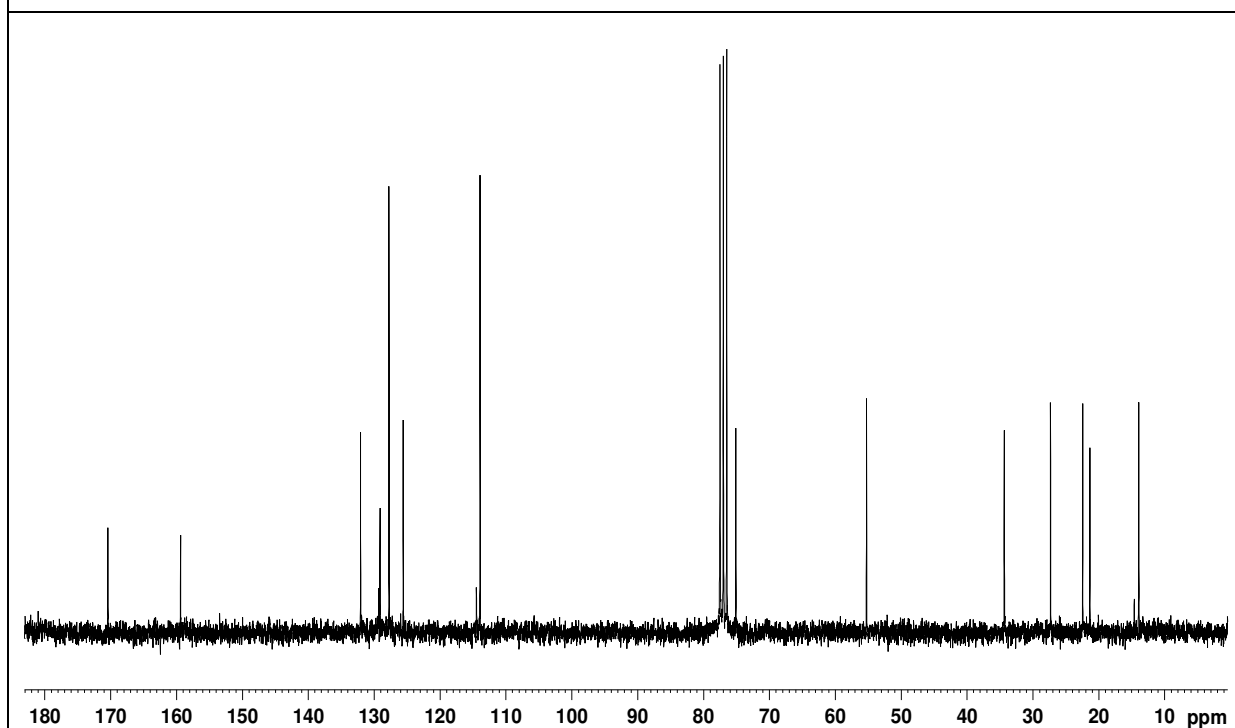
Espectro de RMN de ¹H do composto 72a em CDCl₃ a 250 MHz



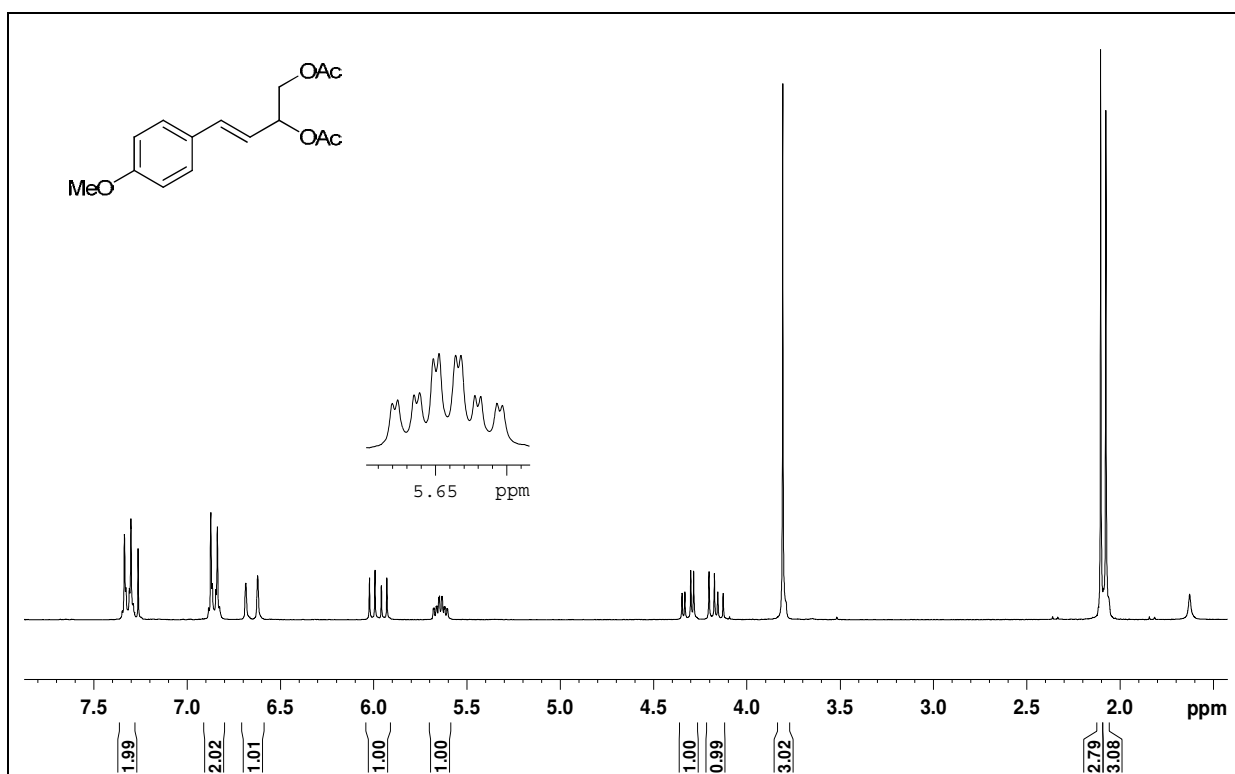
Espectro de RMN de ¹³C do composto 72a em CDCl₃ a 62,5 MHz



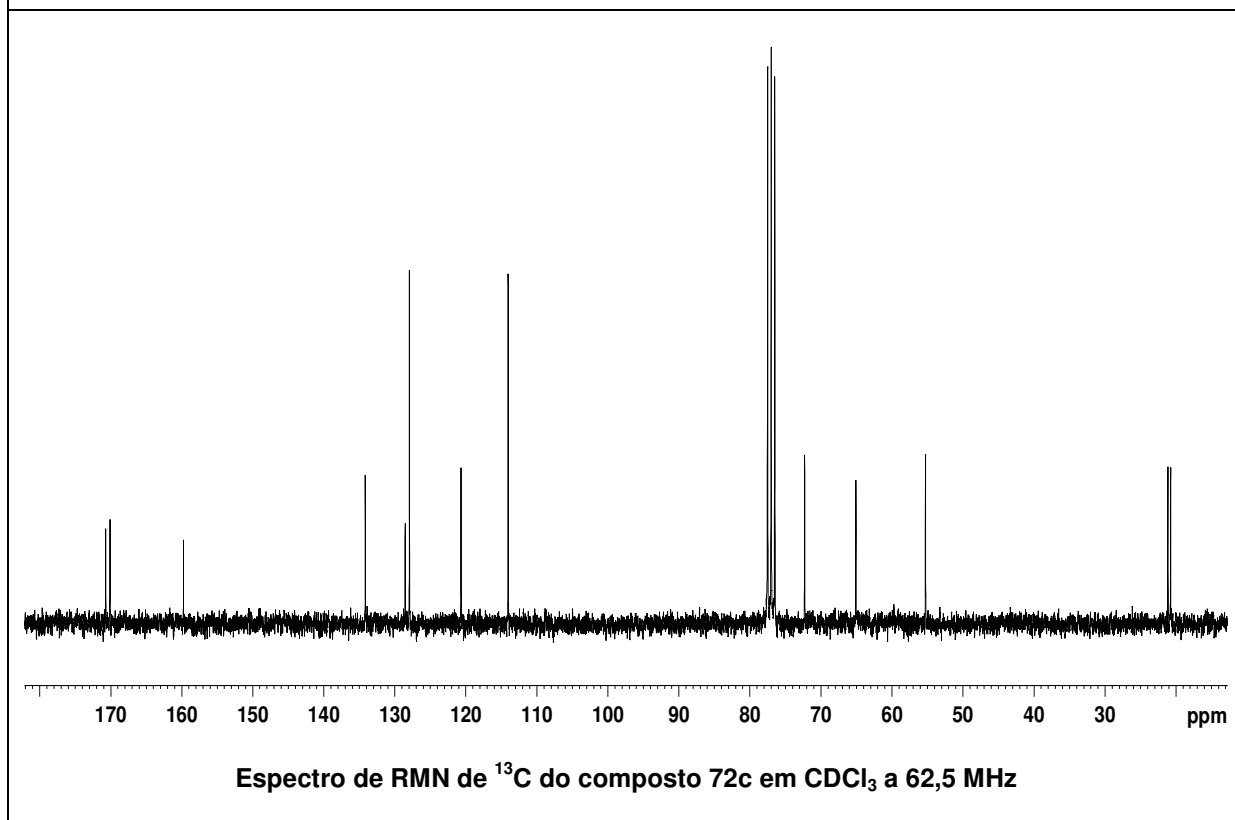
Espectro de RMN de ¹H do composto 72b em CDCl₃ a 250 MHz



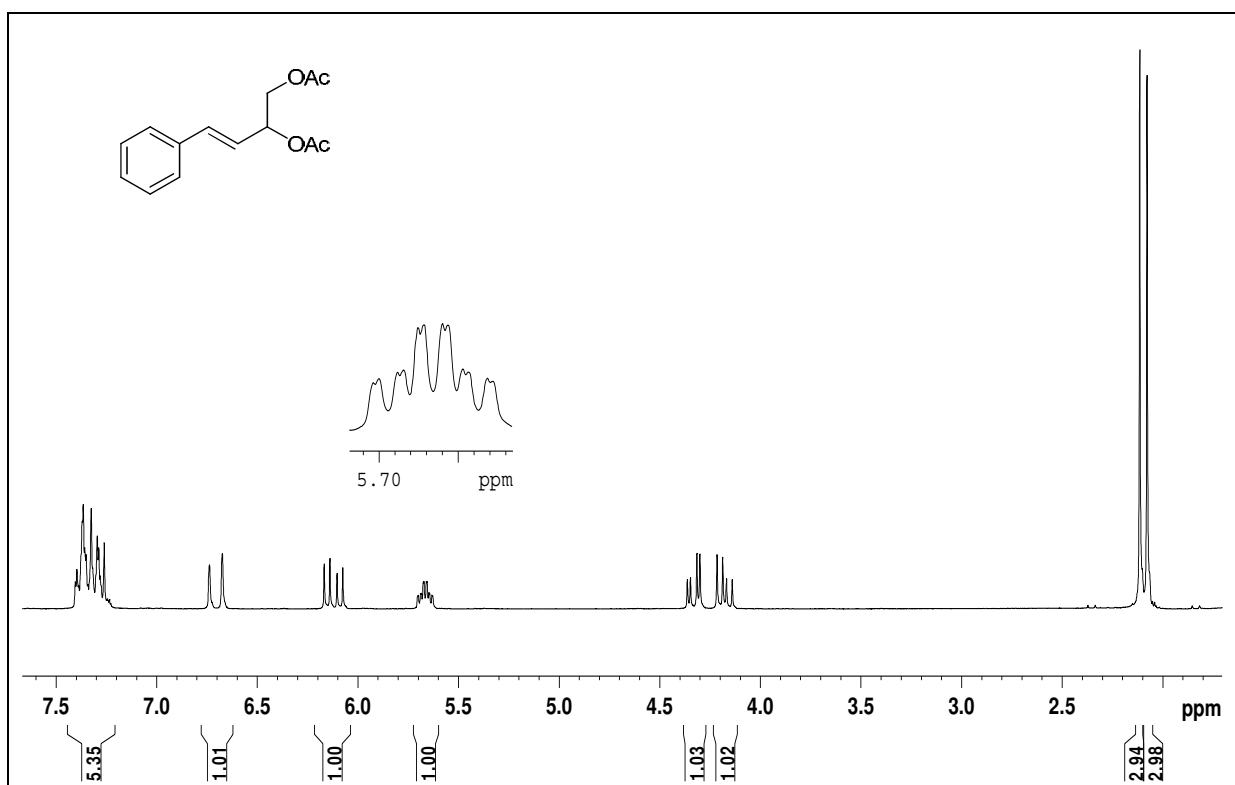
Espectro de RMN de ¹³C do composto 72b em CDCl₃ a 62,5 MHz



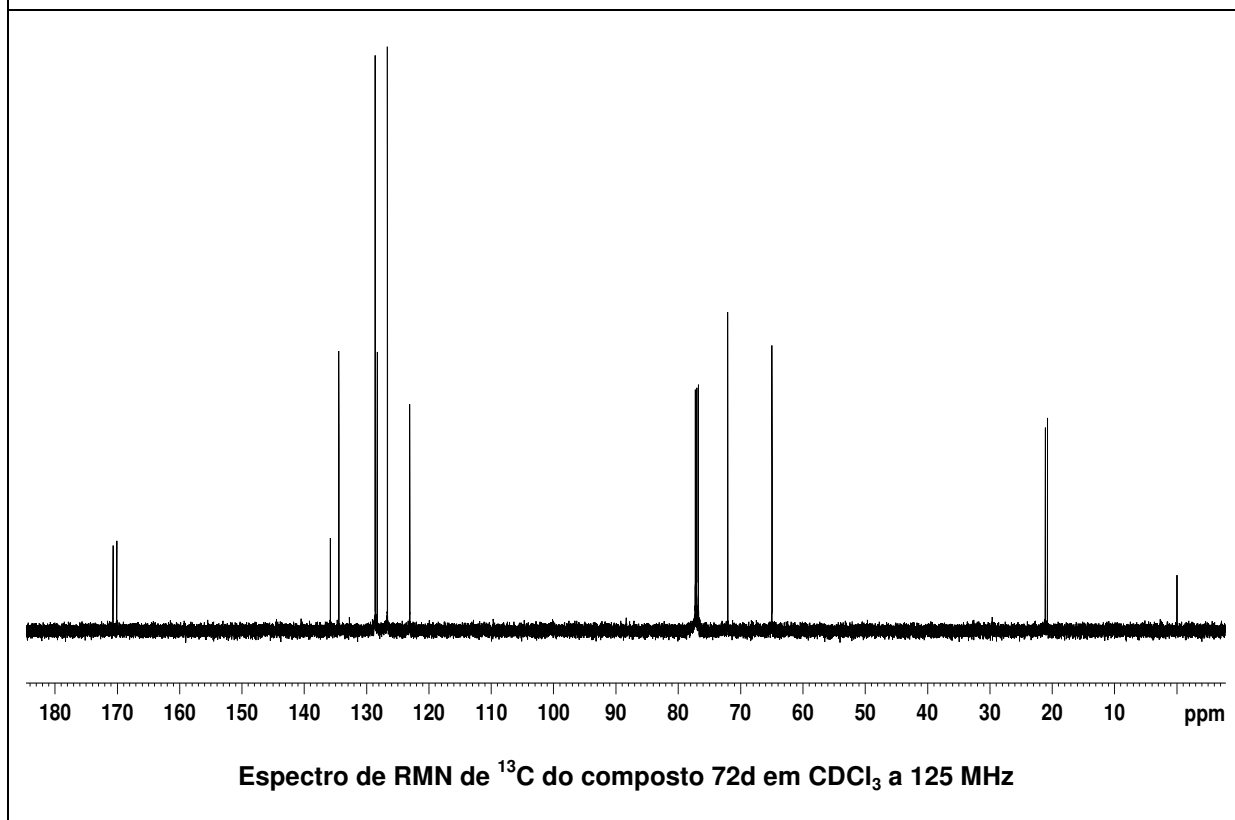
Espectro de RMN de ¹H do composto 72c em CDCl₃ a 250 MHz



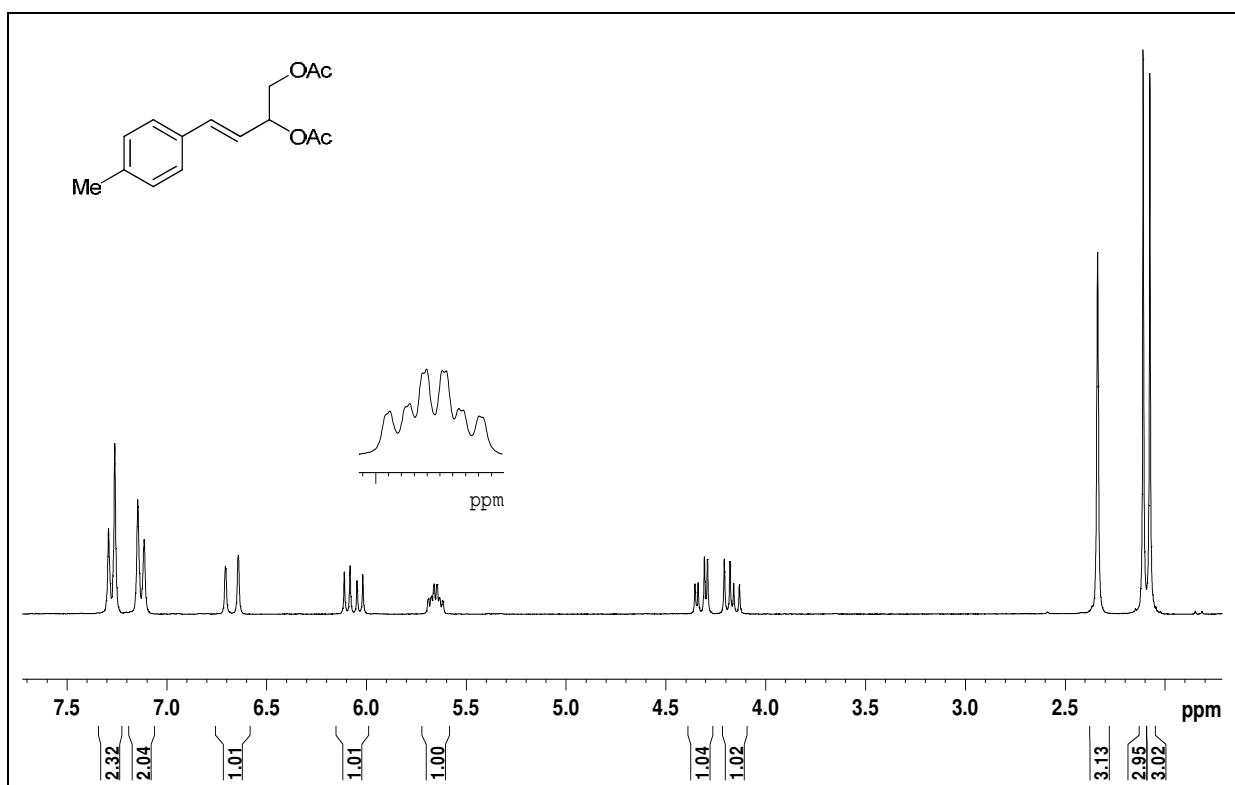
Espectro de RMN de ¹³C do composto 72c em CDCl₃ a 62,5 MHz



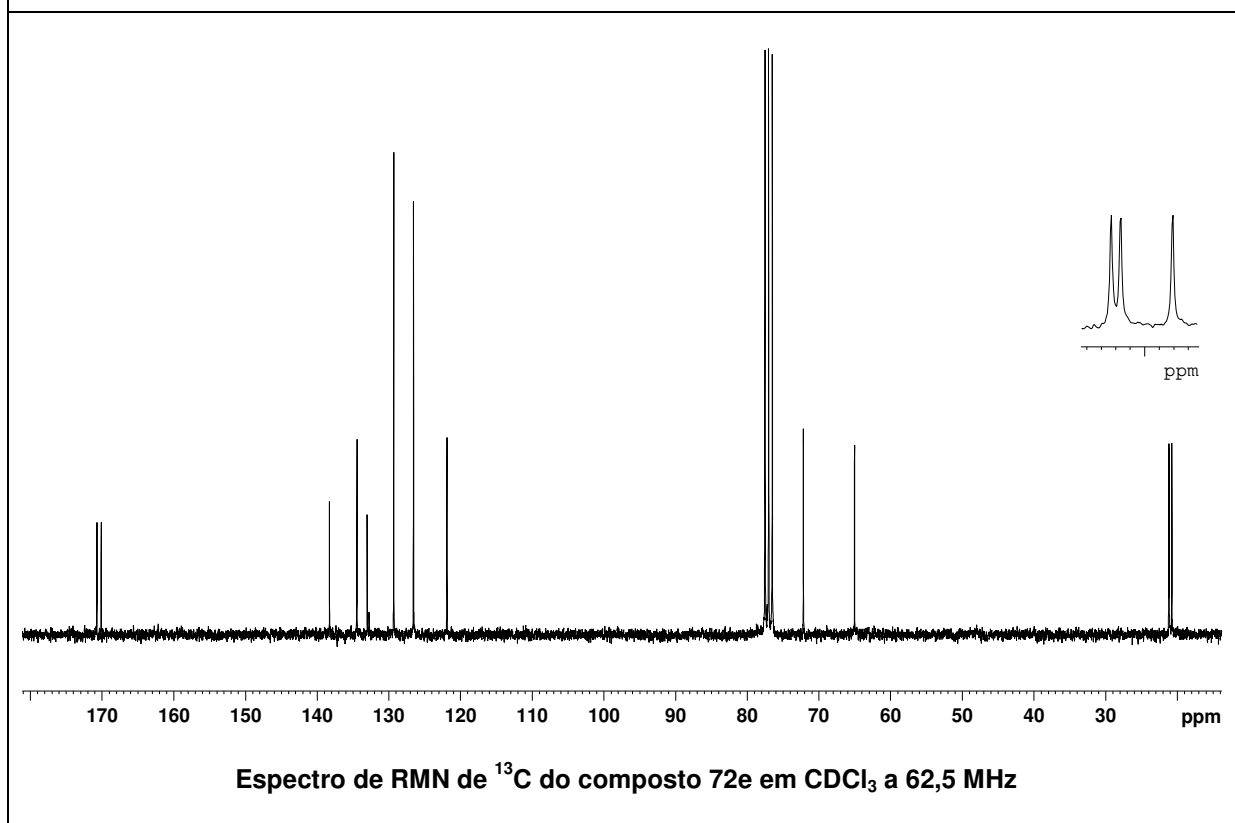
Espectro de RMN de ¹H do composto 72d em CDCl₃ a 250 MHz



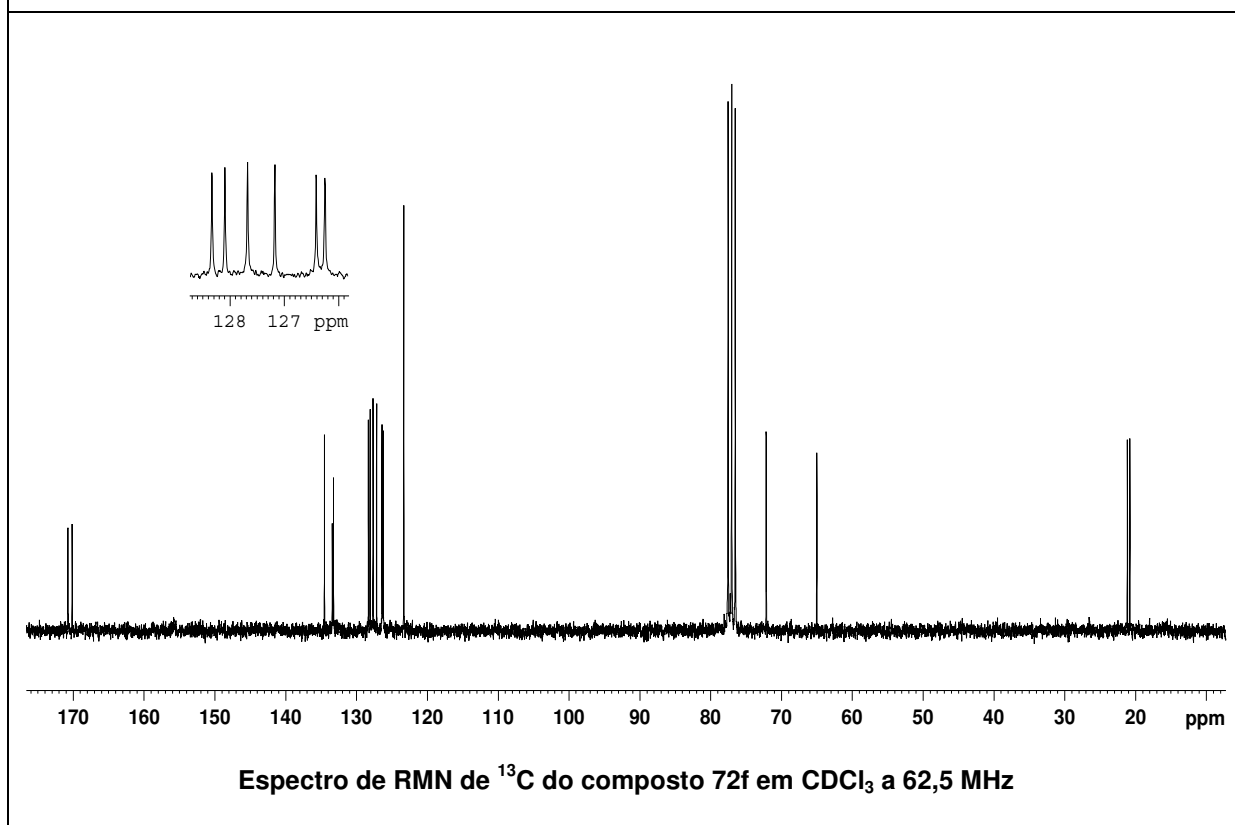
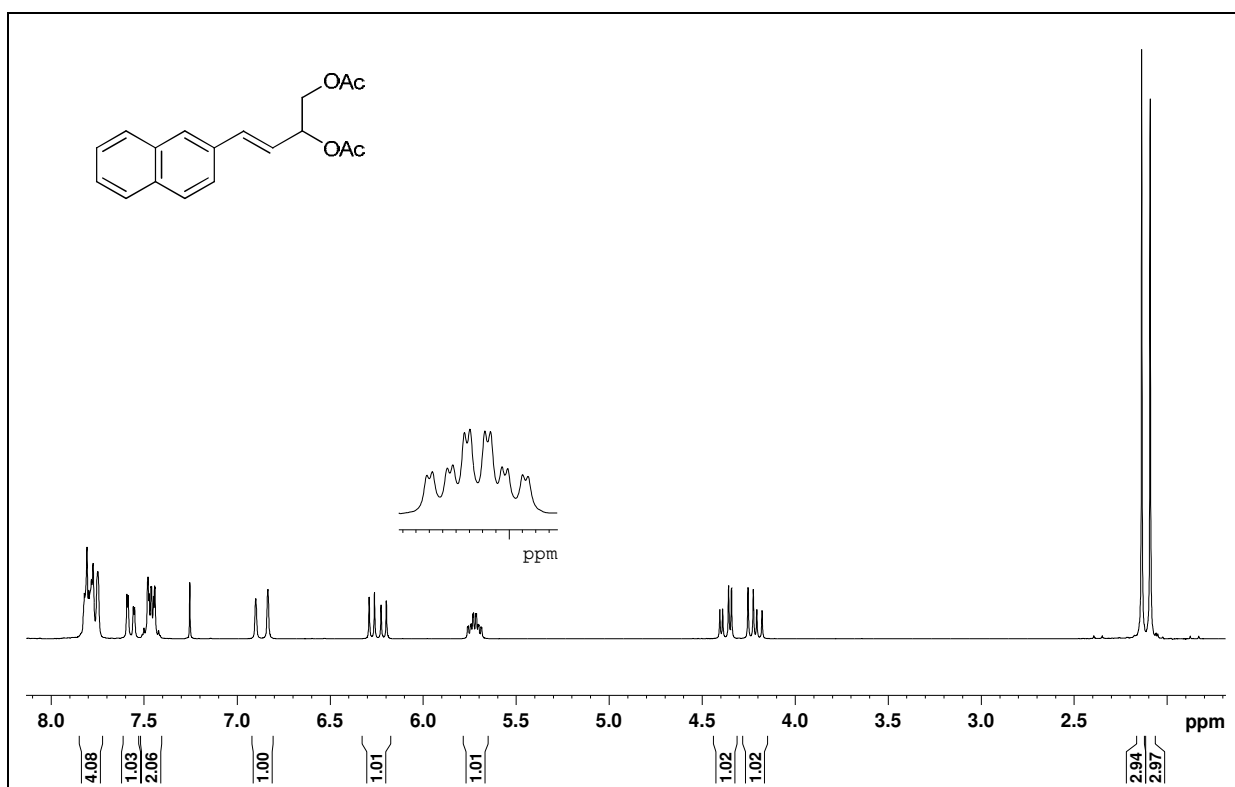
Espectro de RMN de ¹³C do composto 72d em CDCl₃ a 125 MHz

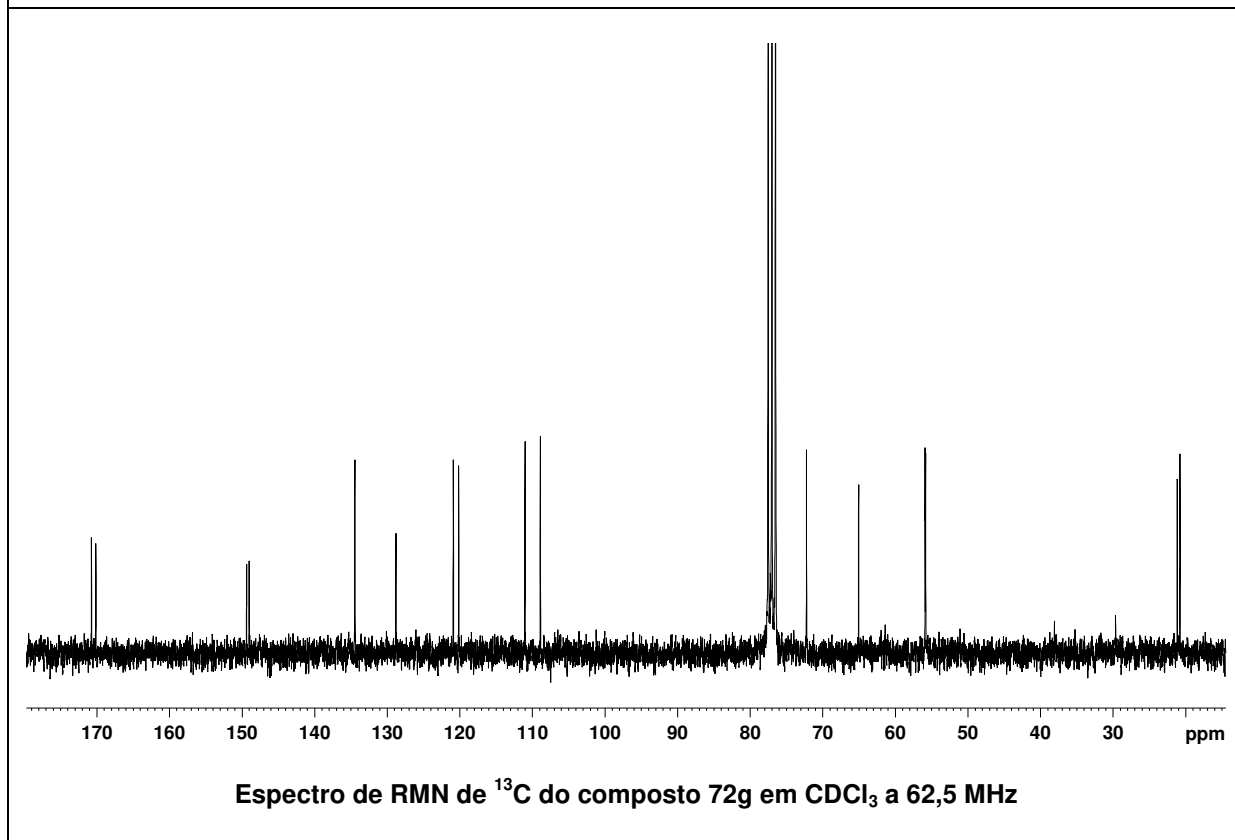
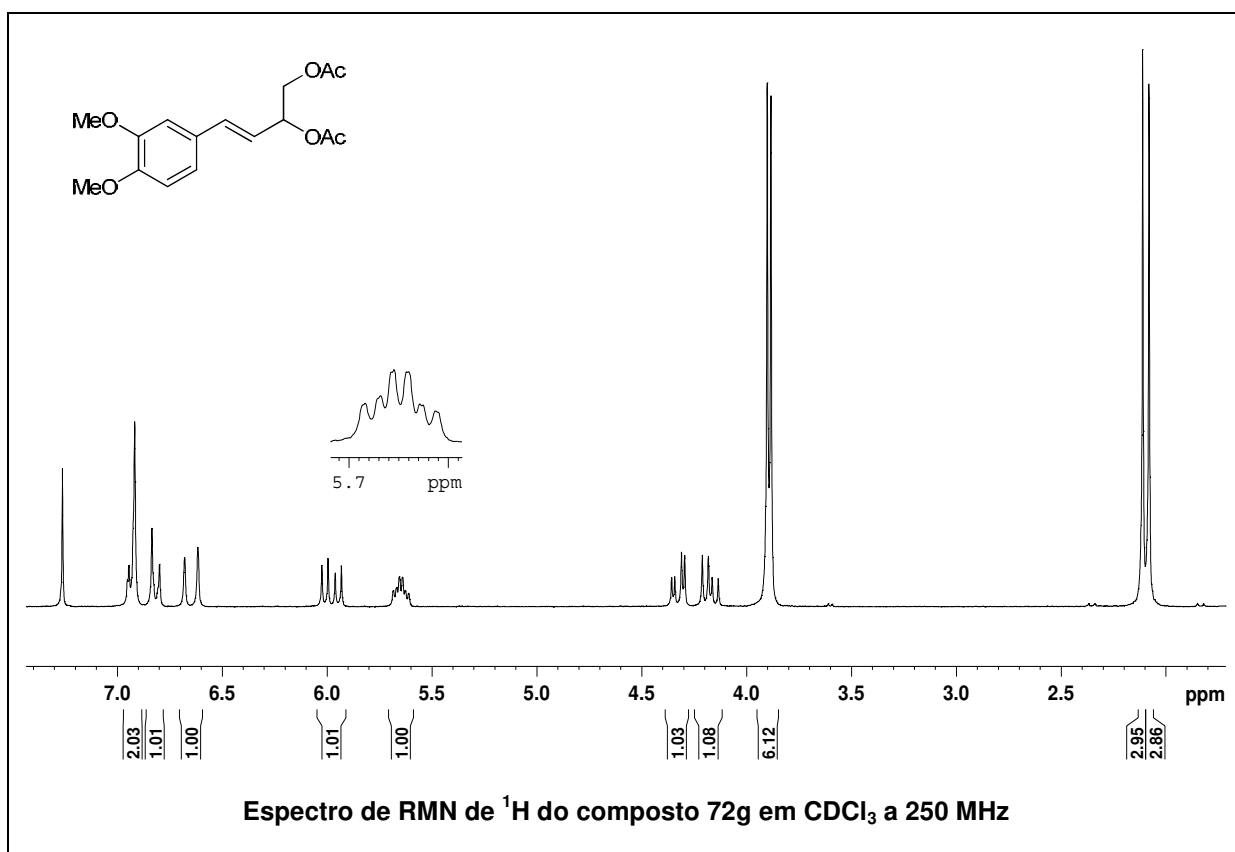


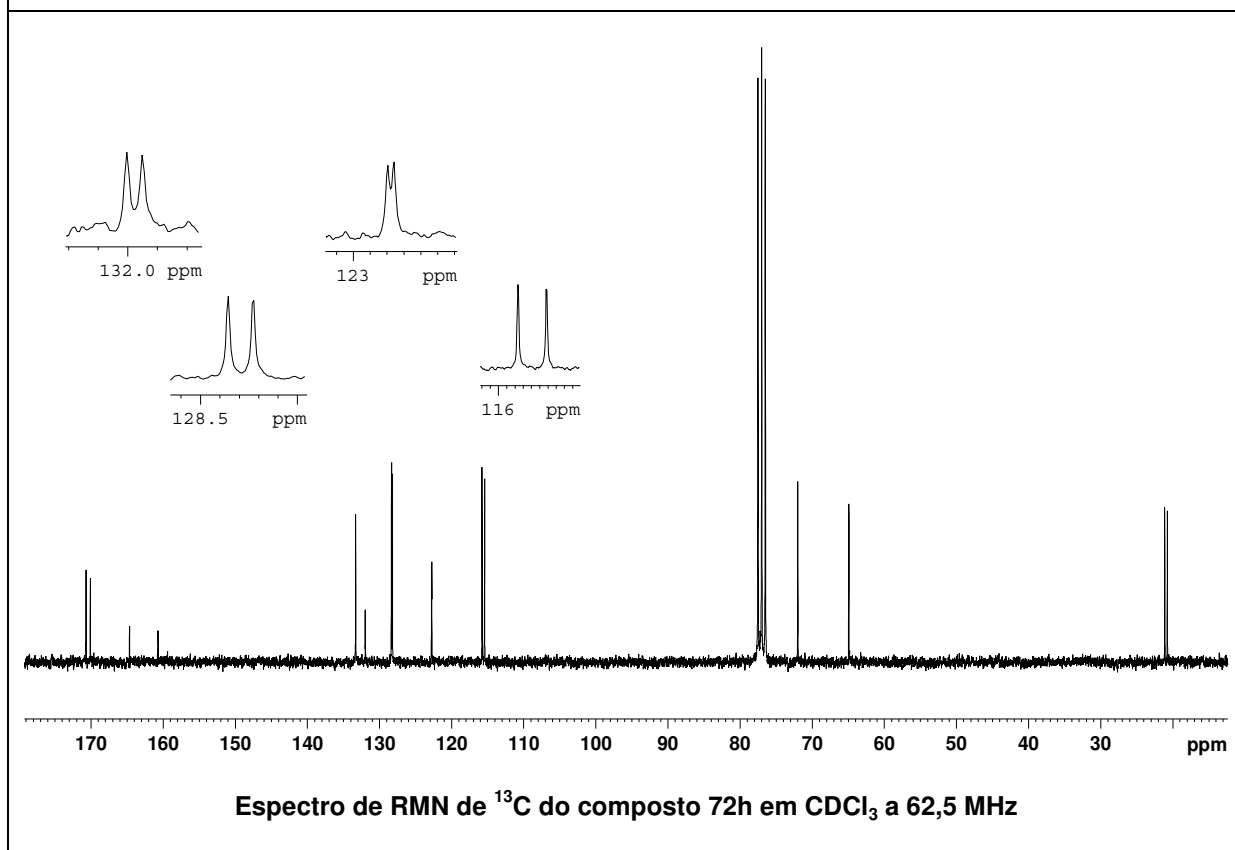
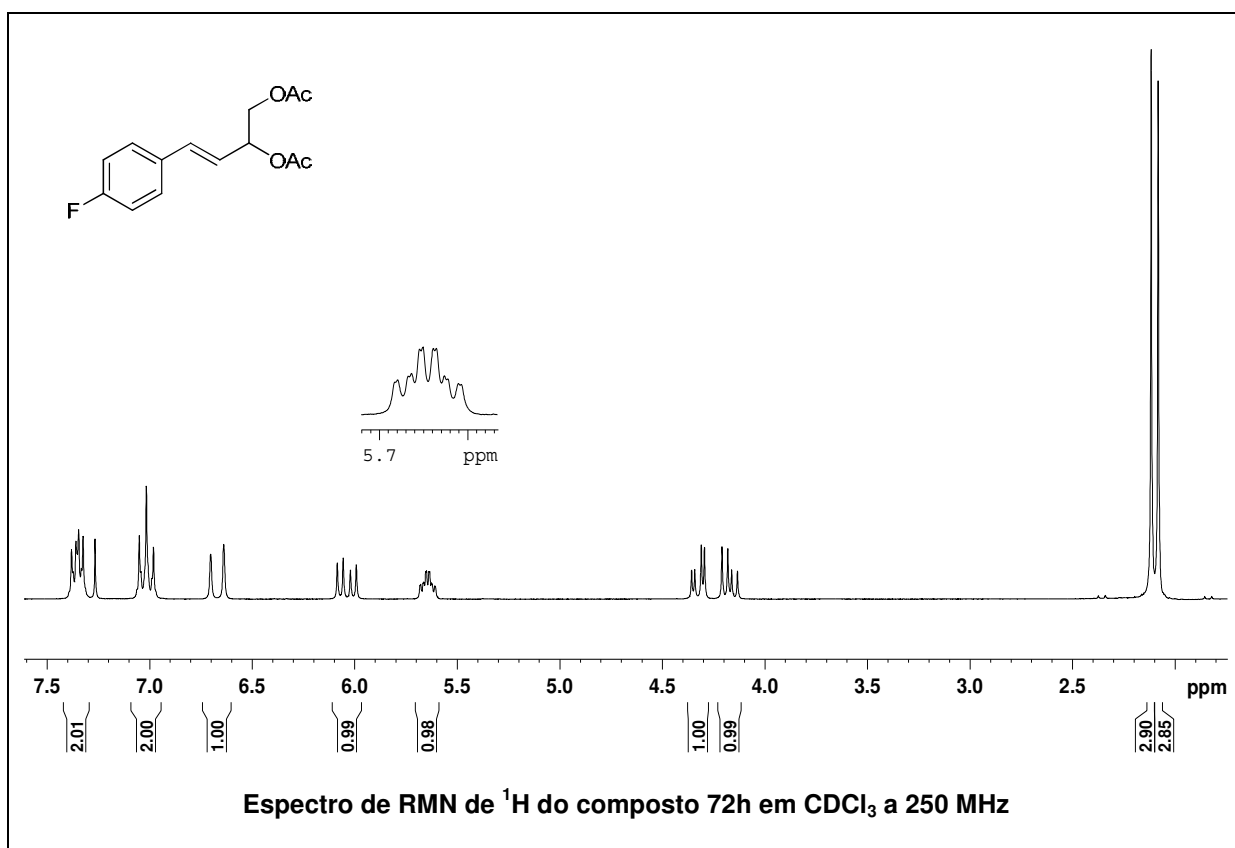
Espectro de RMN de ¹H do composto 72e em CDCl₃ a 250 MHz

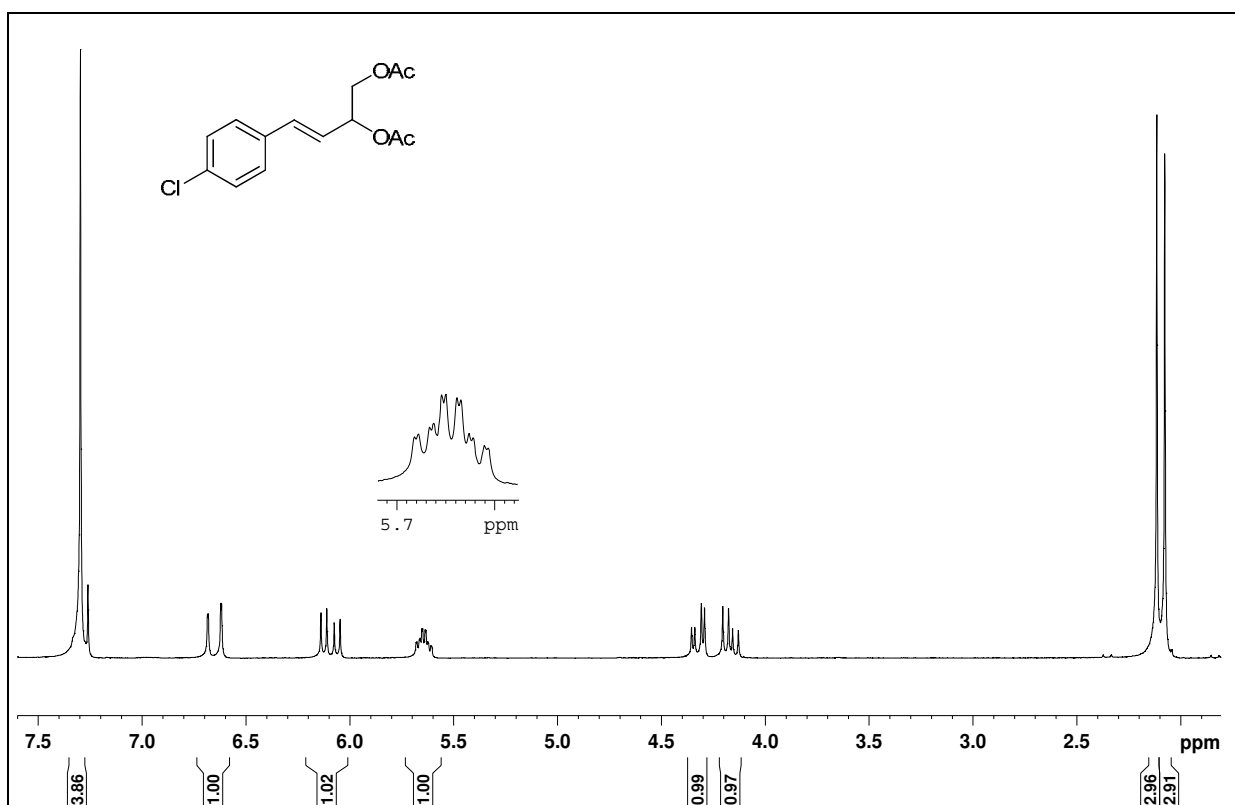


Espectro de RMN de ¹³C do composto 72e em CDCl₃ a 62,5 MHz

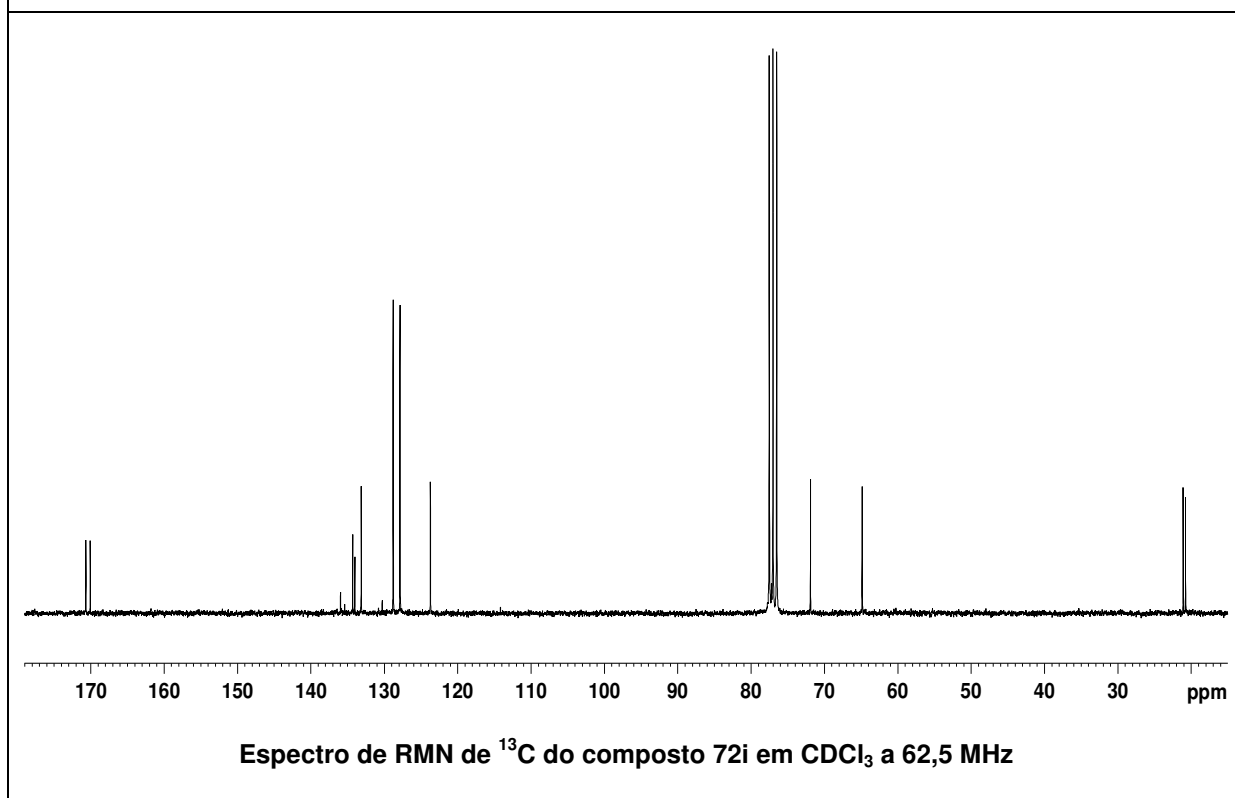




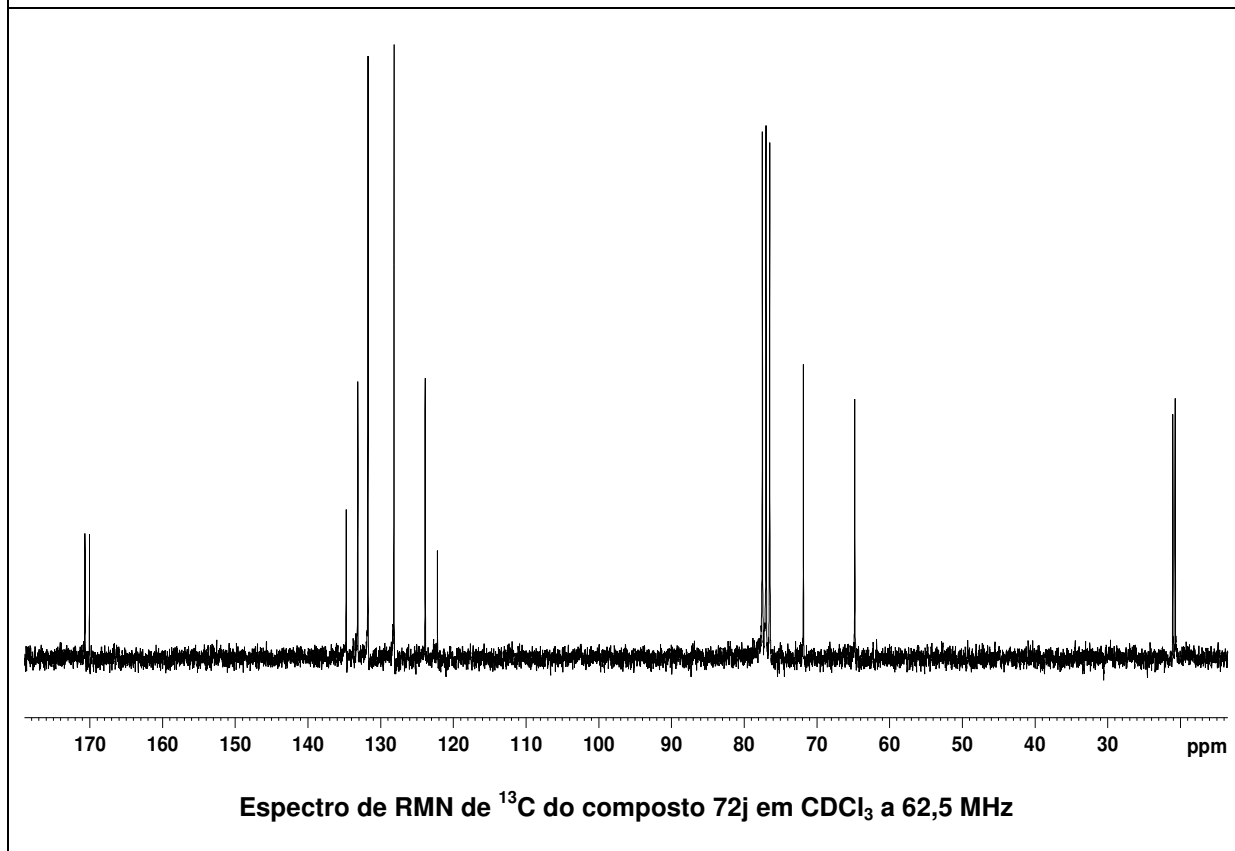
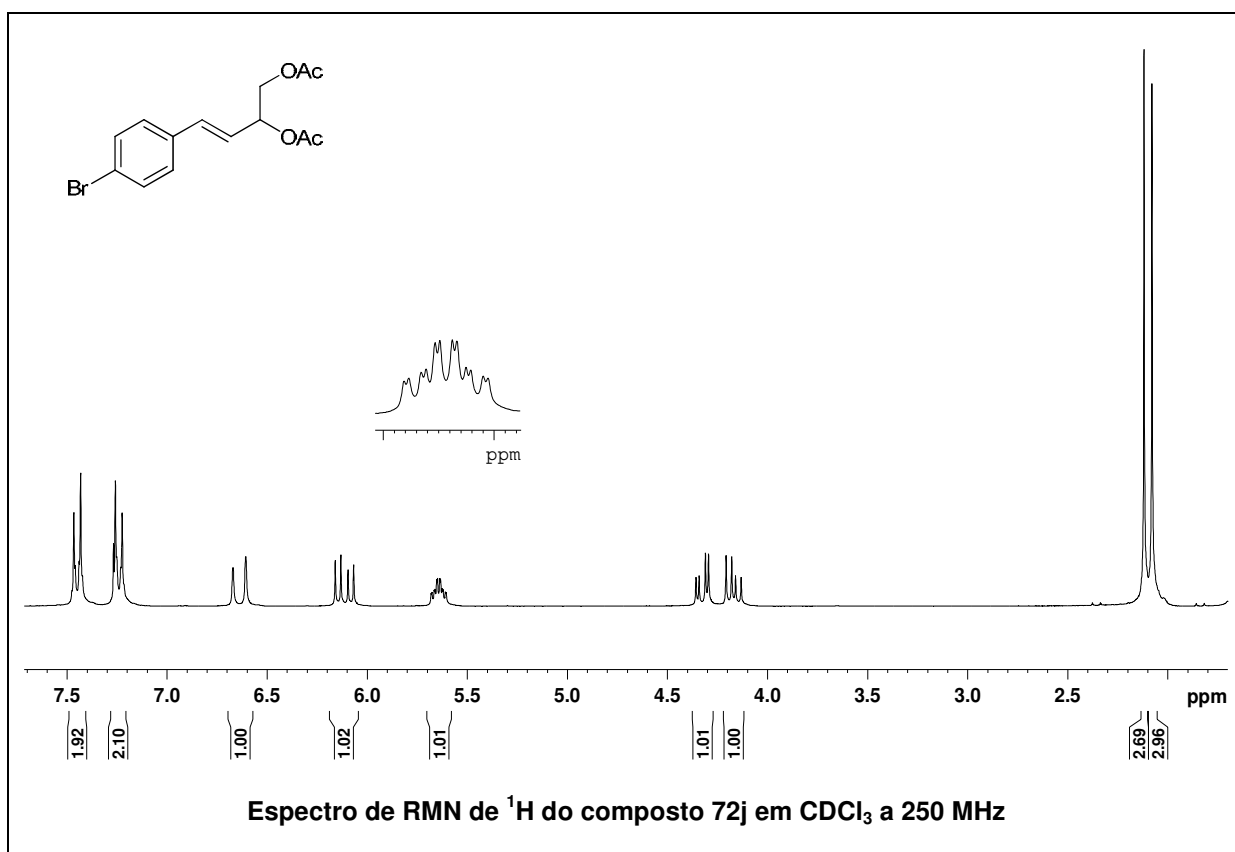


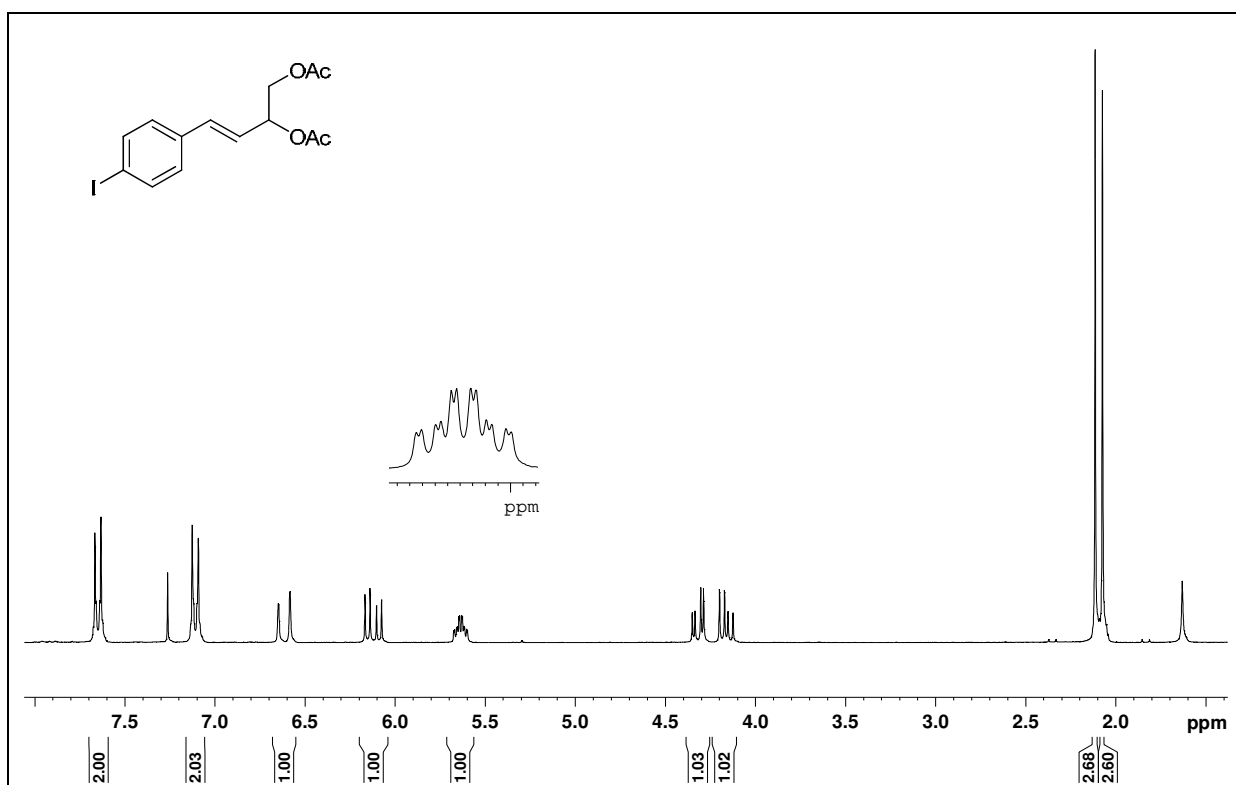


Espectro de RMN de ¹H do composto 72i em CDCl₃ a 250 MHz

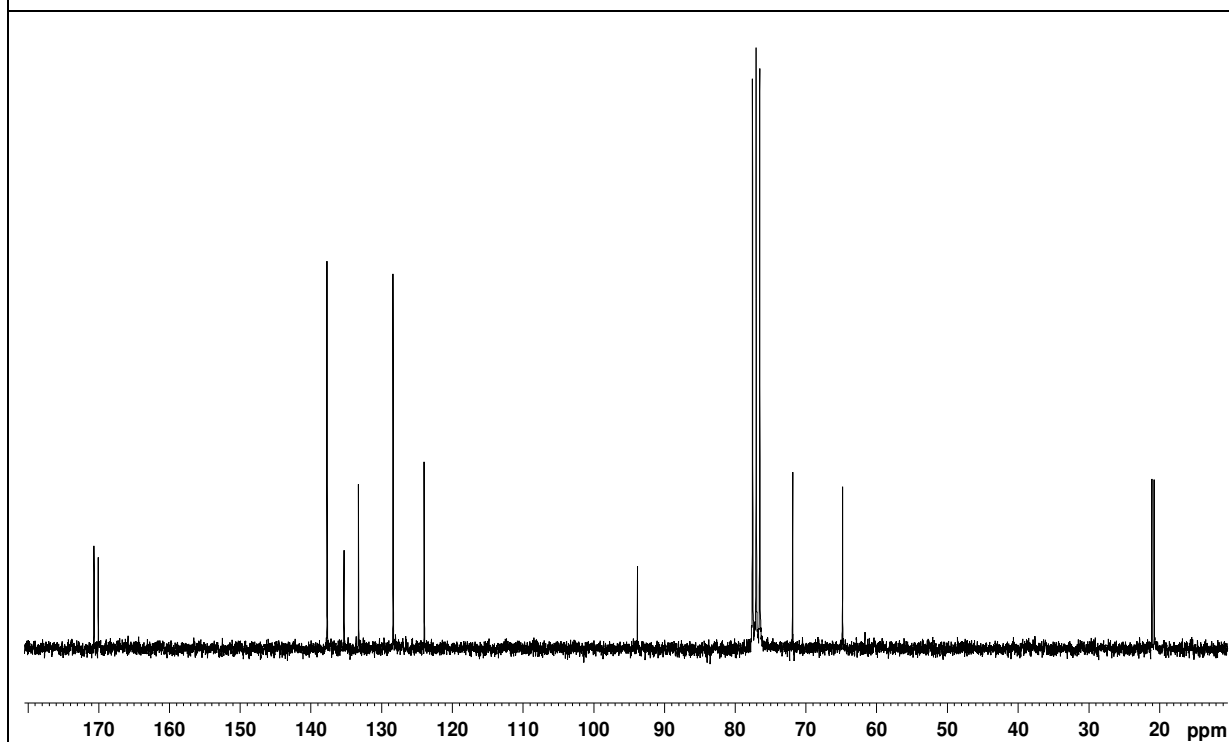


Espectro de RMN de ¹³C do composto 72i em CDCl₃ a 62,5 MHz

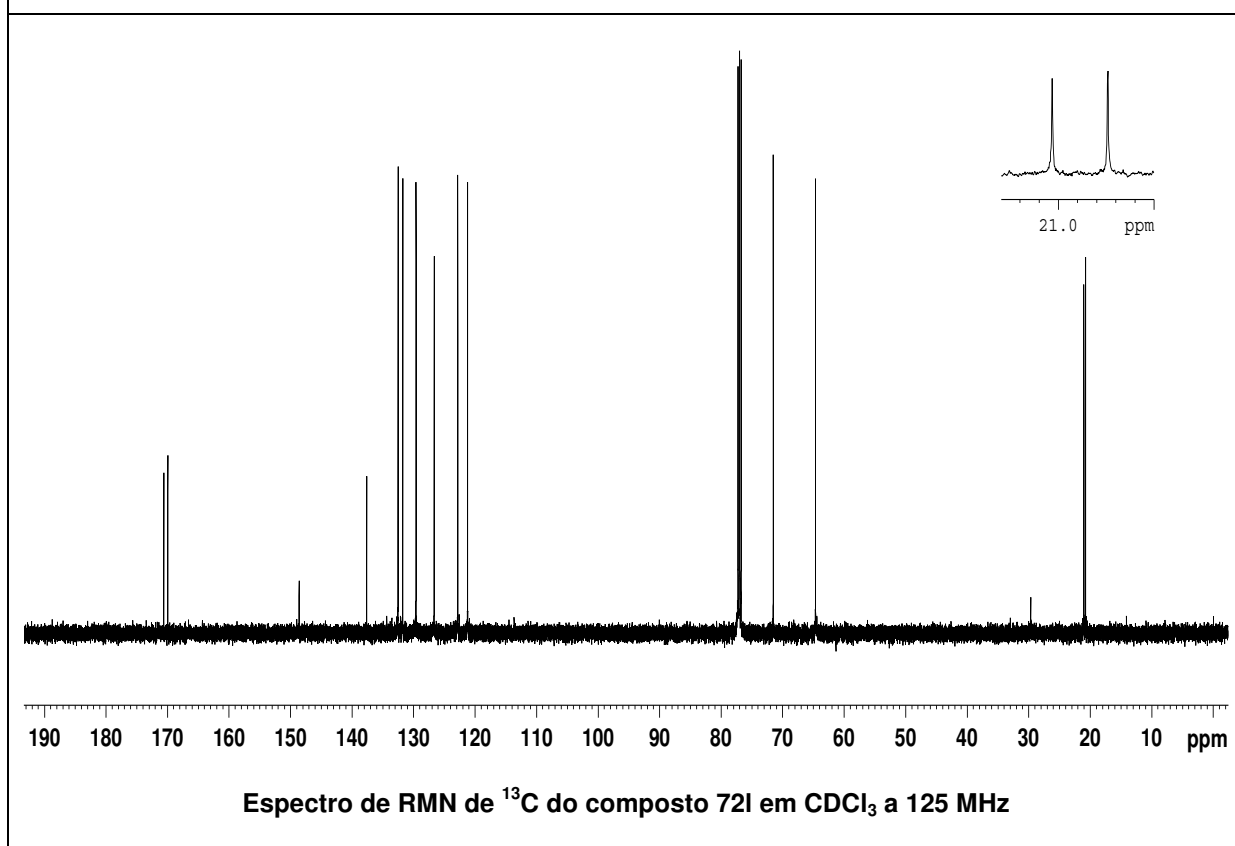
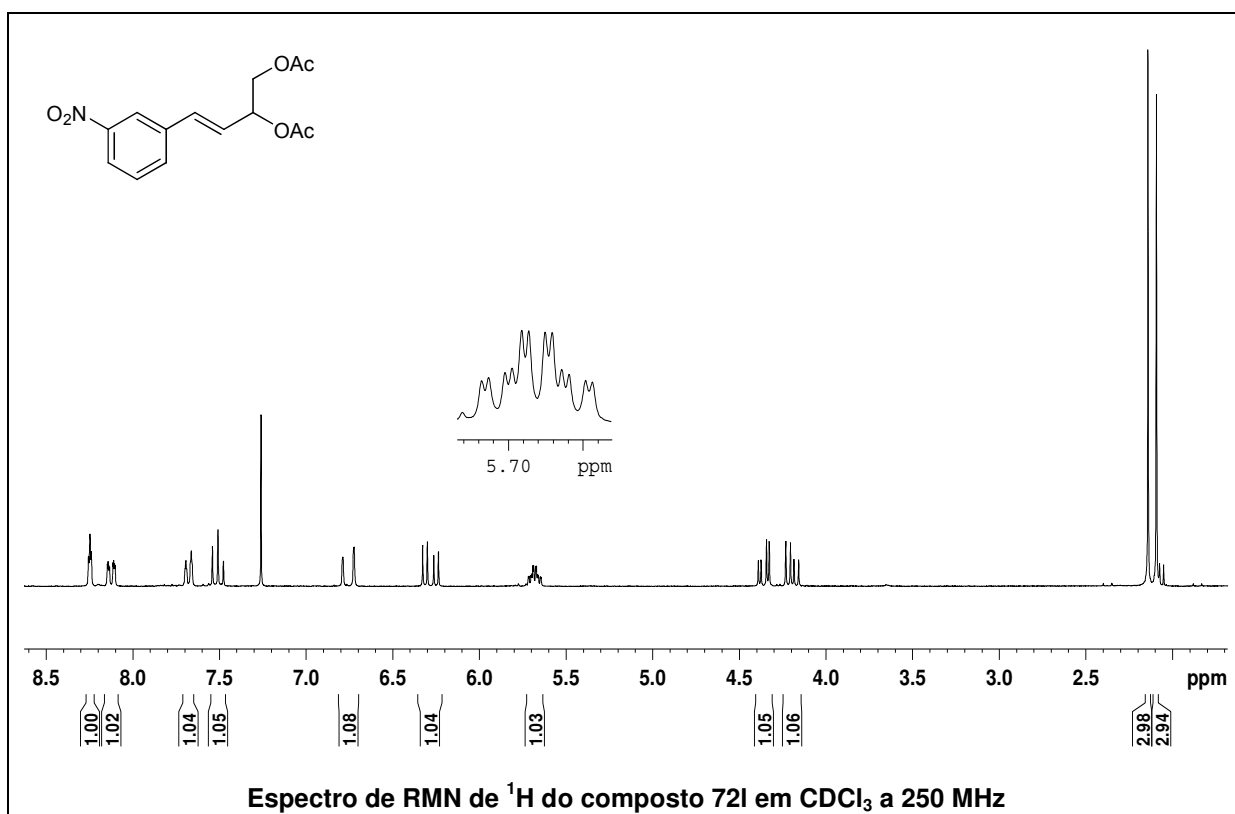


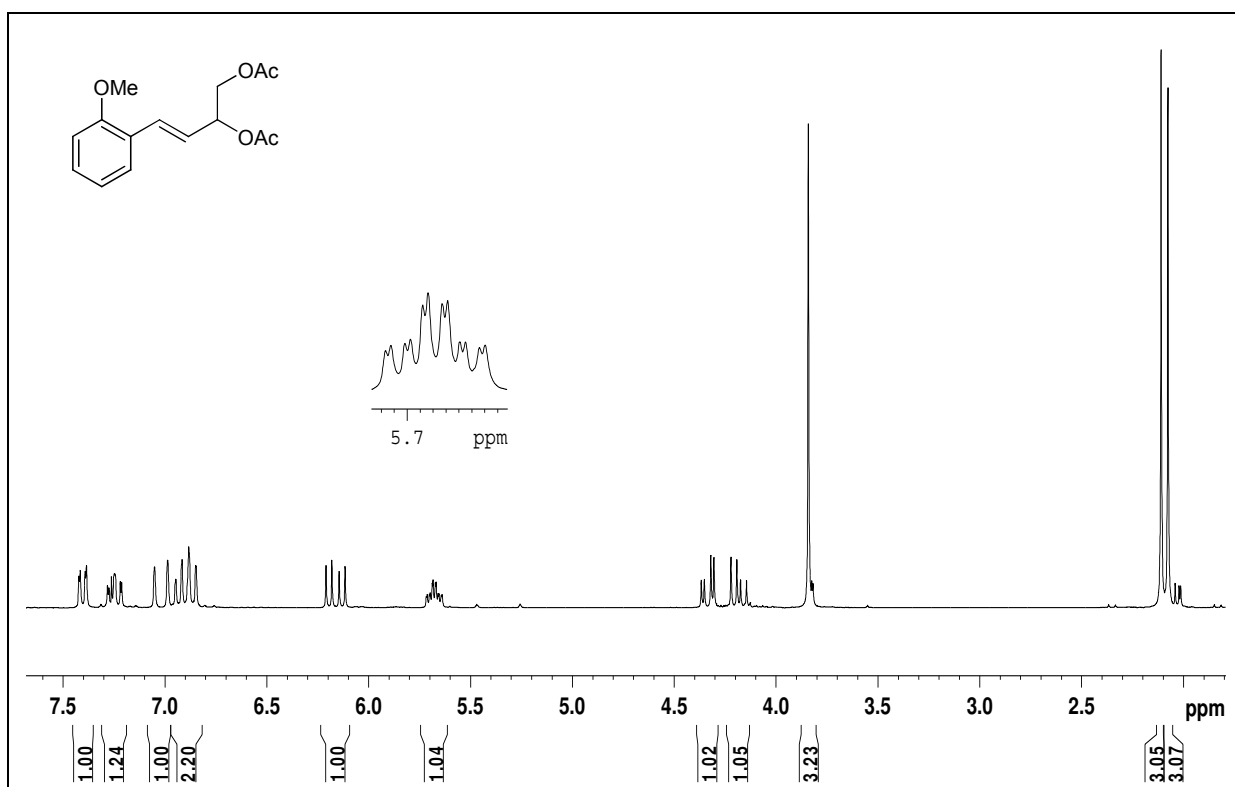


Espectro de RMN de ^1H do composto 72k em CDCl_3 a 250 MHz

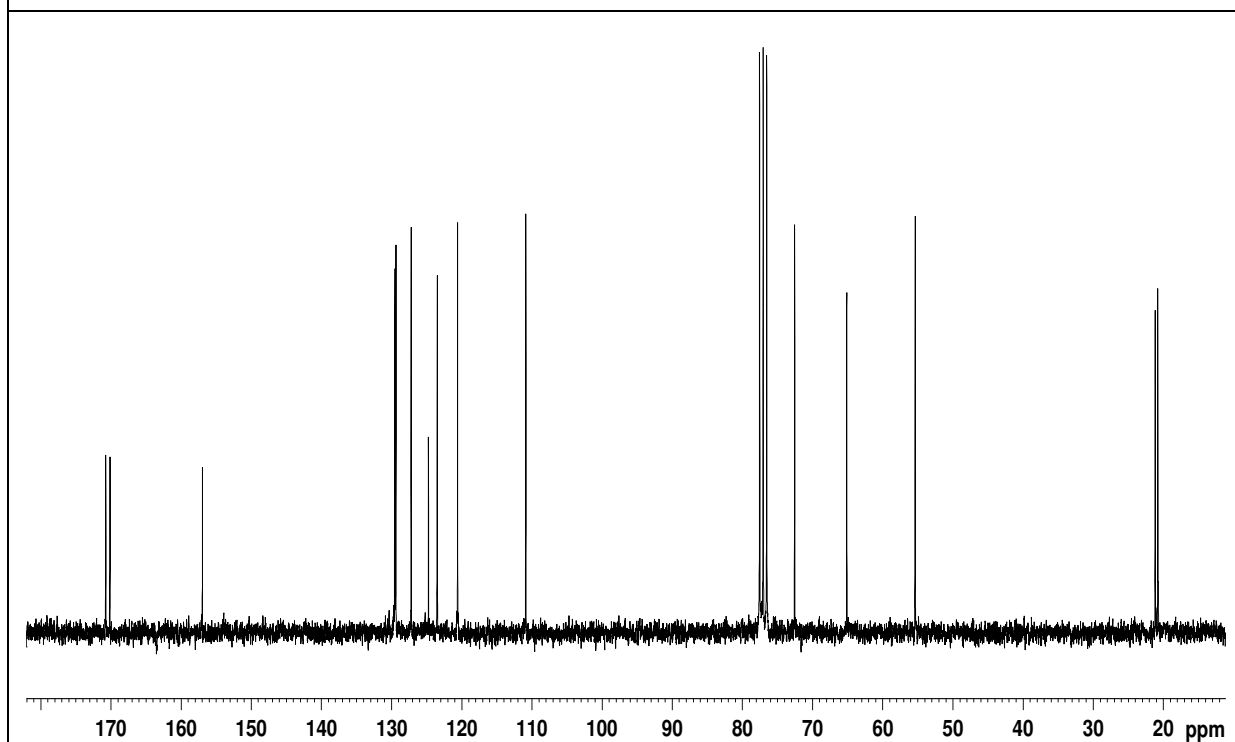


Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72k em CDCl_3 a 62,5 MHz

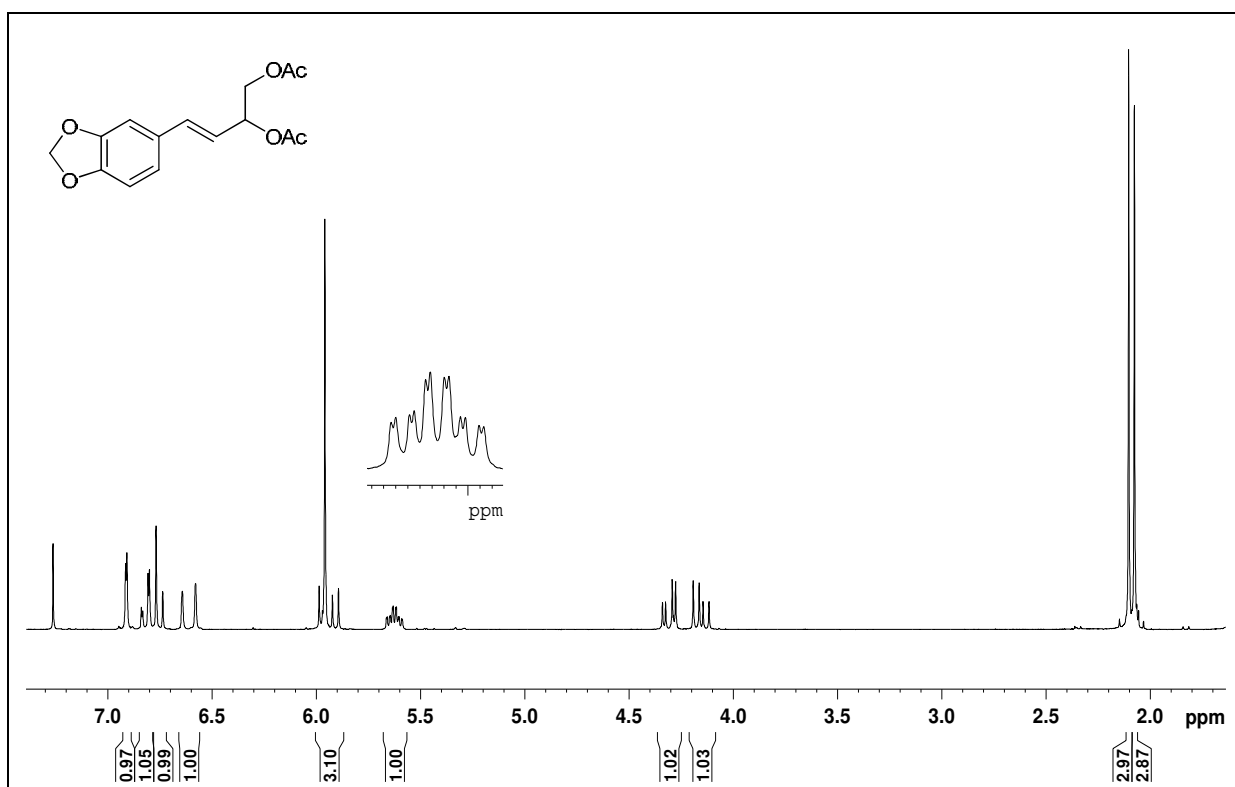




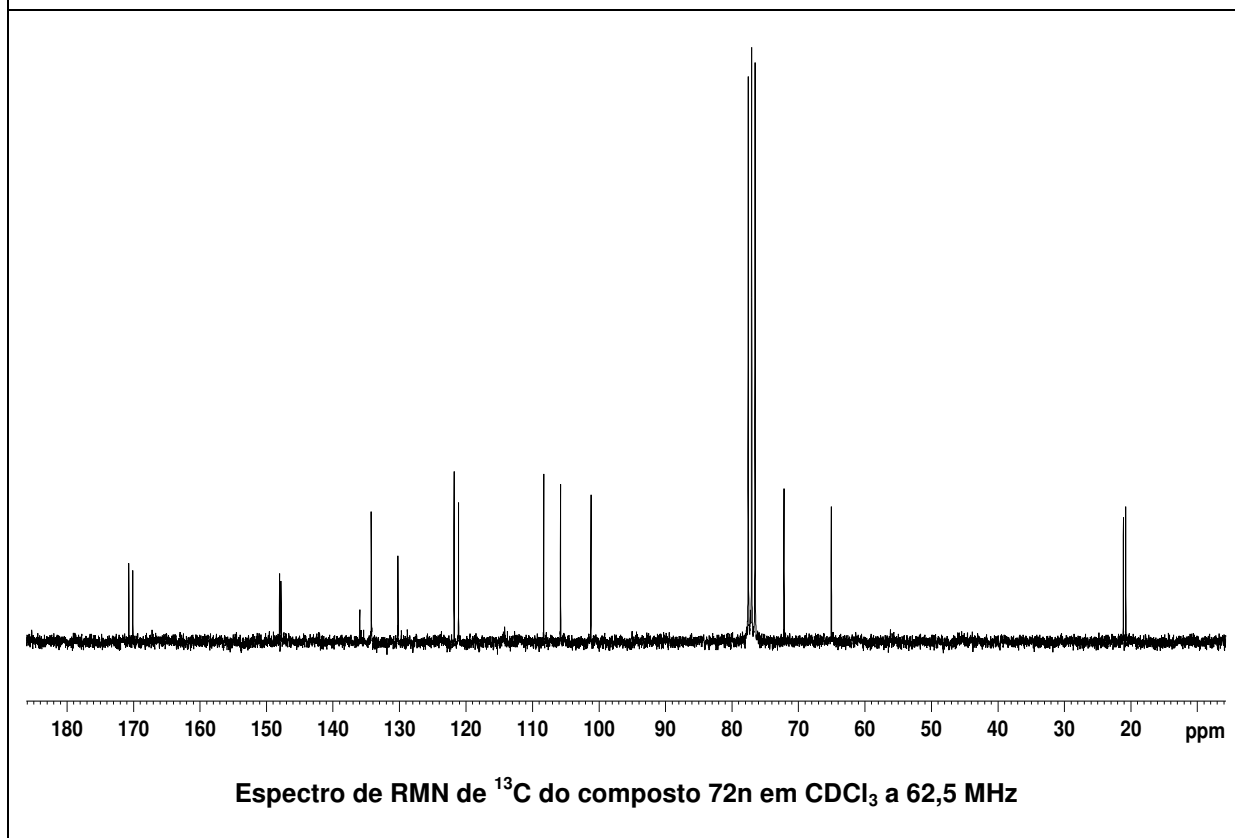
Espectro de RMN de ^1H do composto 72m em CDCl_3 a 250 MHz



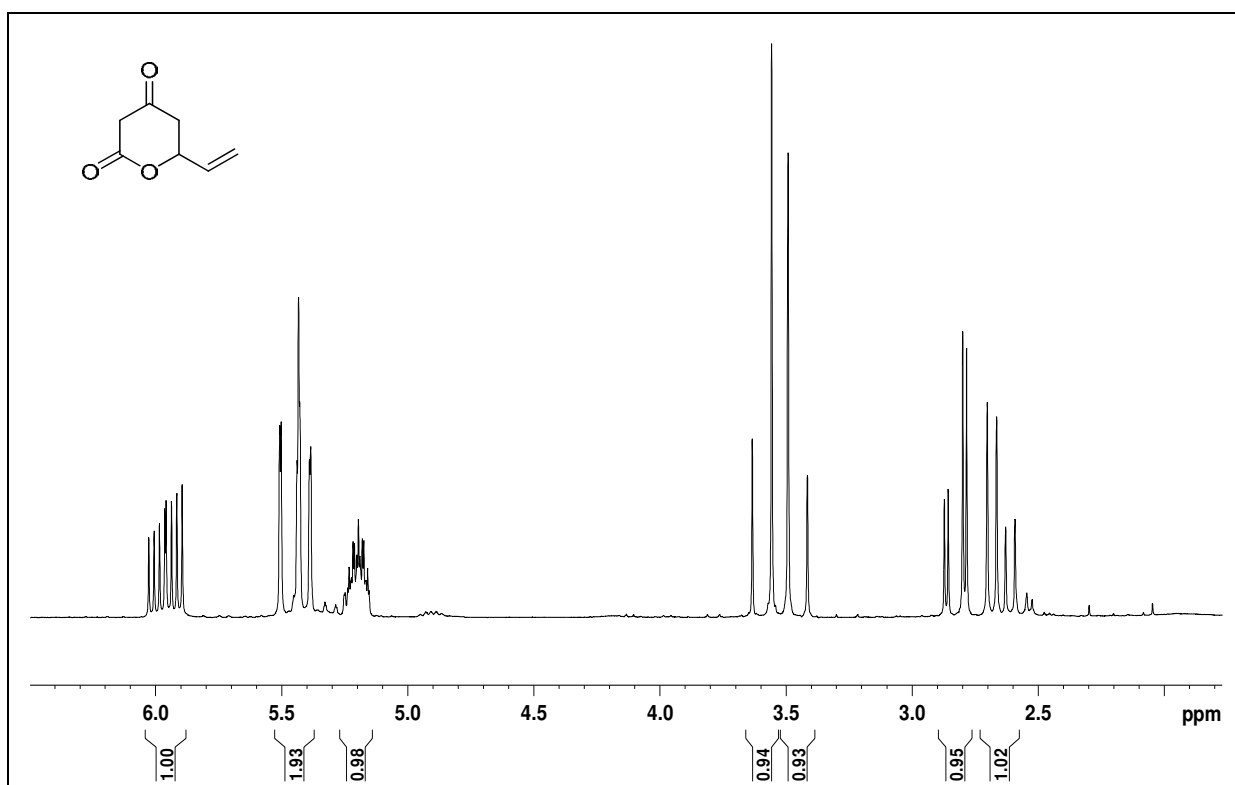
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72m em CDCl_3 a 62,5 MHz



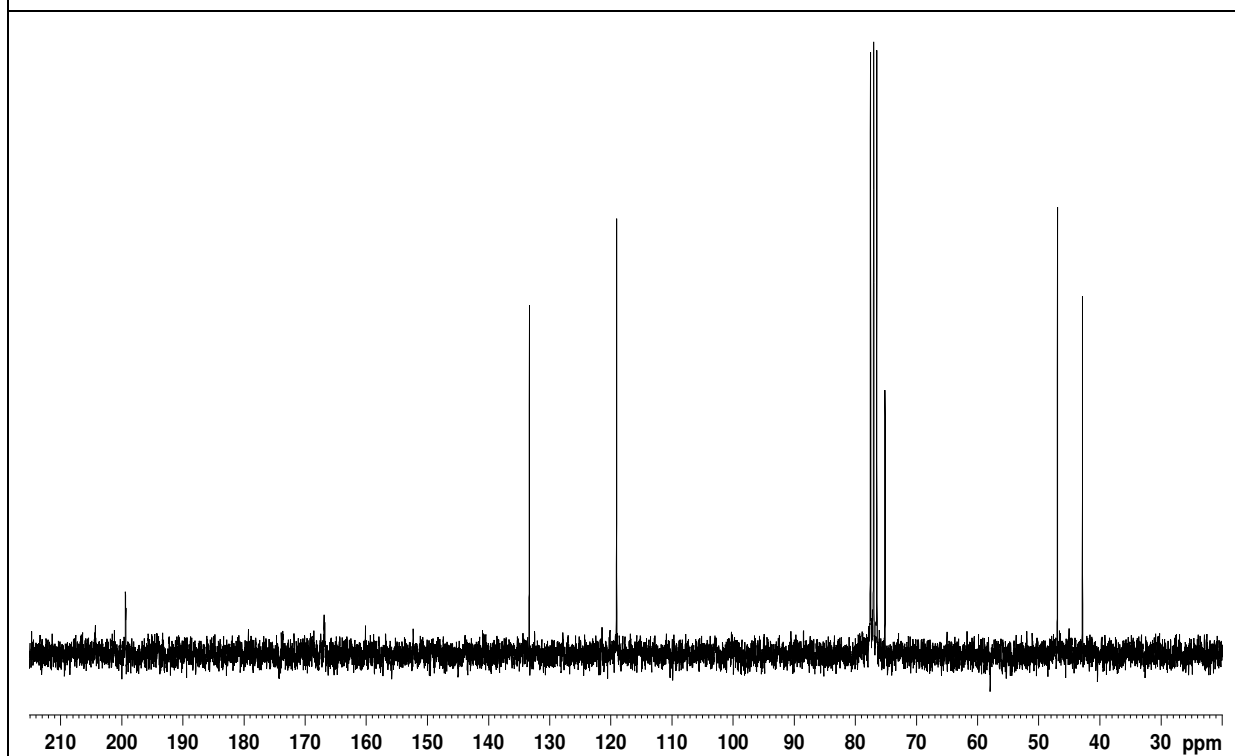
Espectro de RMN de ^1H do composto 72n em CDCl_3 a 250 MHz



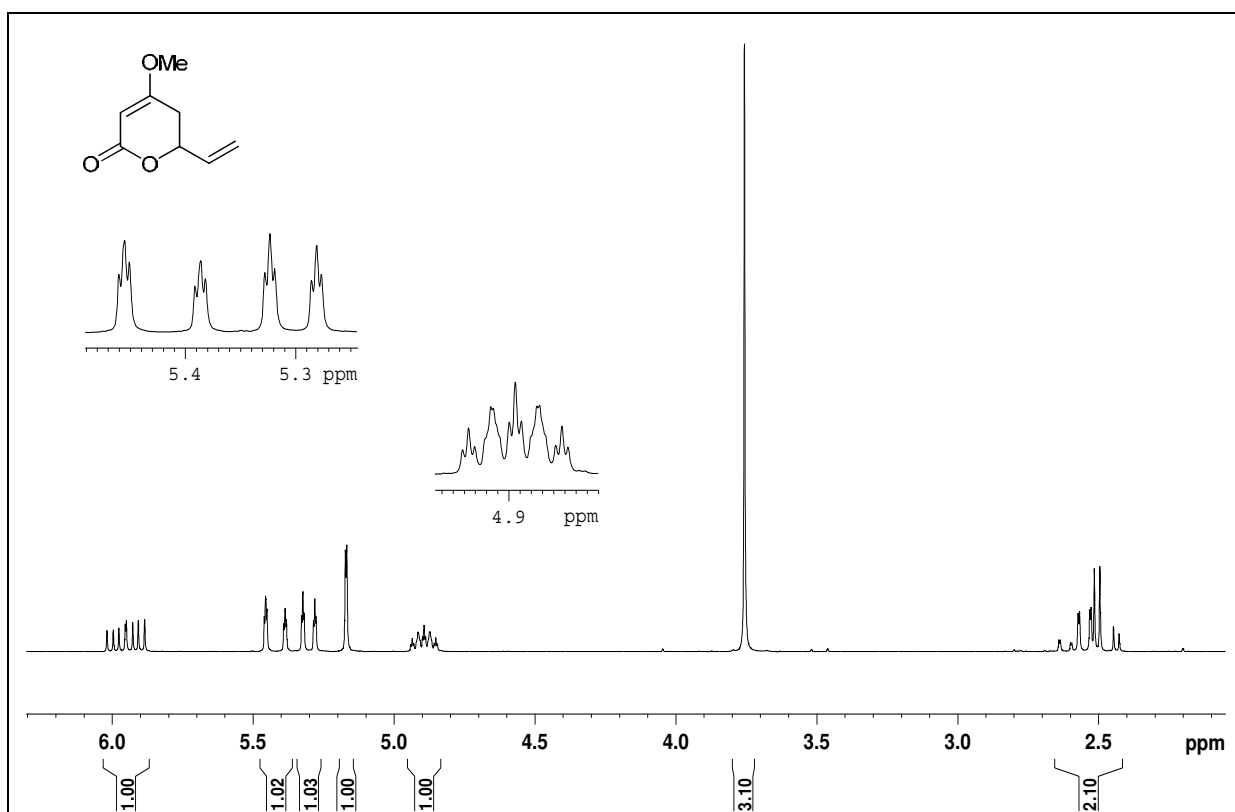
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72n em CDCl_3 a 62,5 MHz



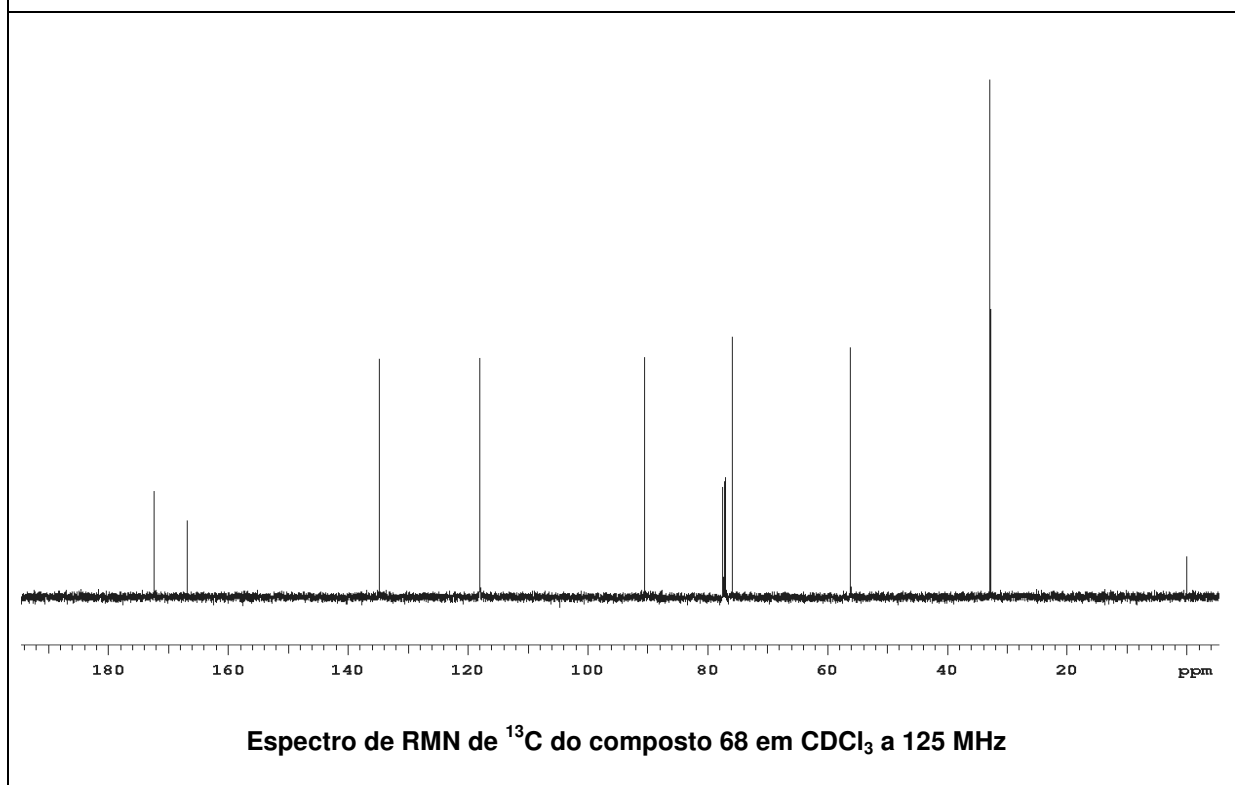
Espectro de RMN de ¹H do composto 78 em CDCl₃ a 250 MHz



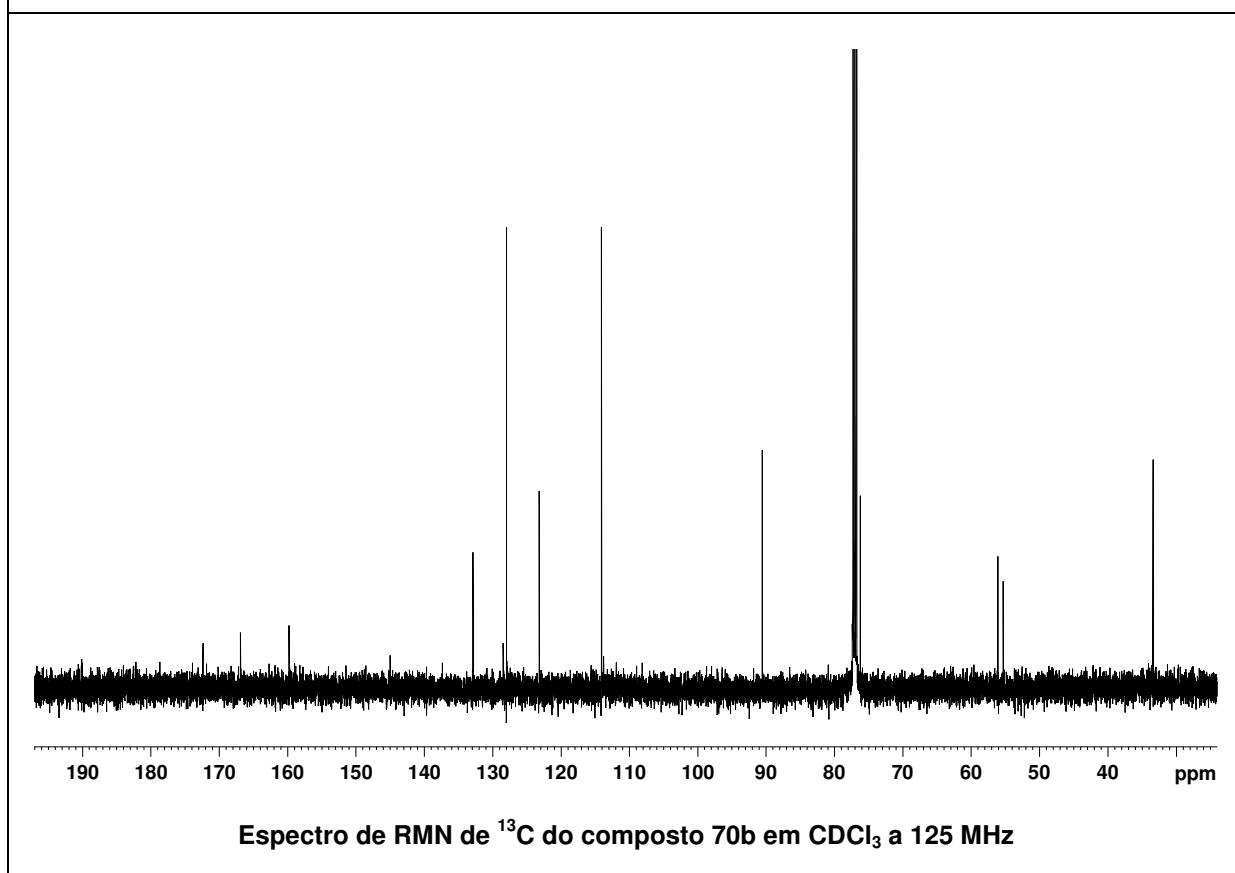
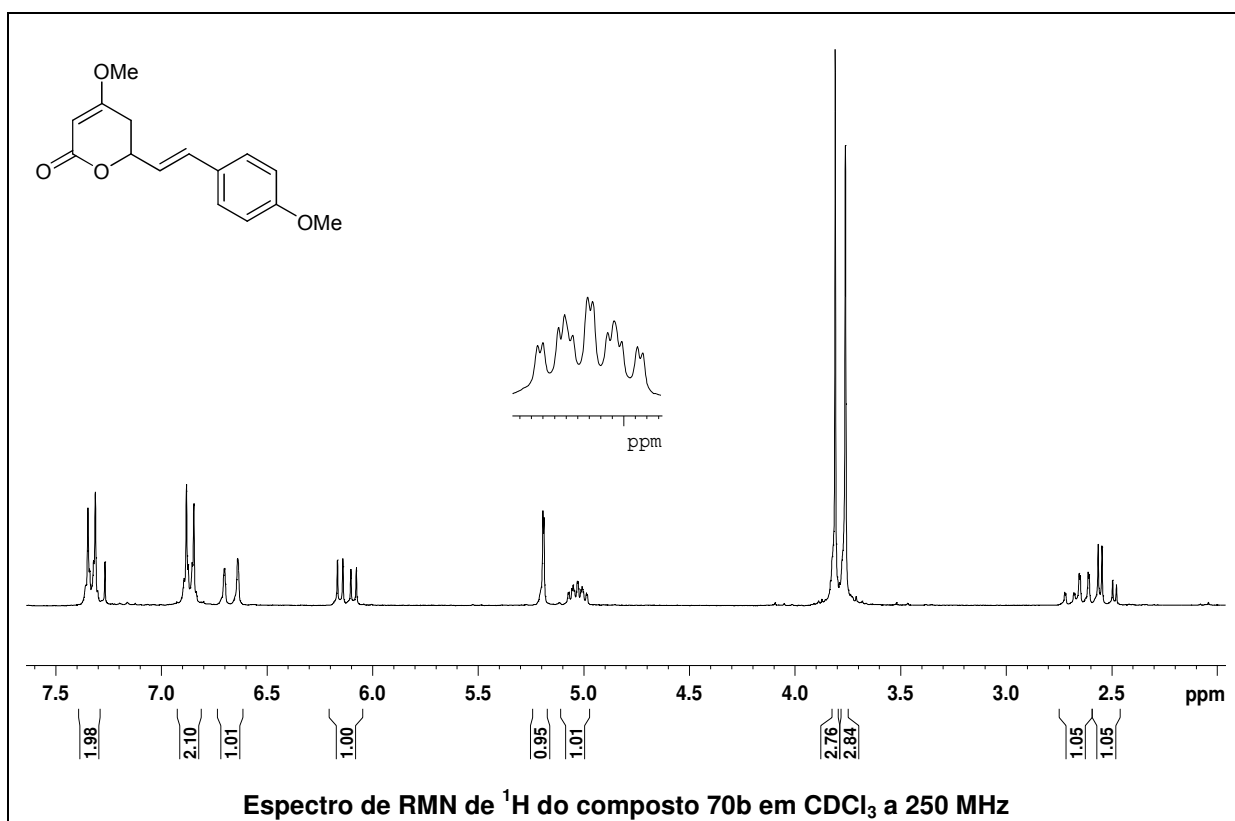
Espectro de RMN de ¹³C do composto 78 em CDCl₃ a 62,5 MHz

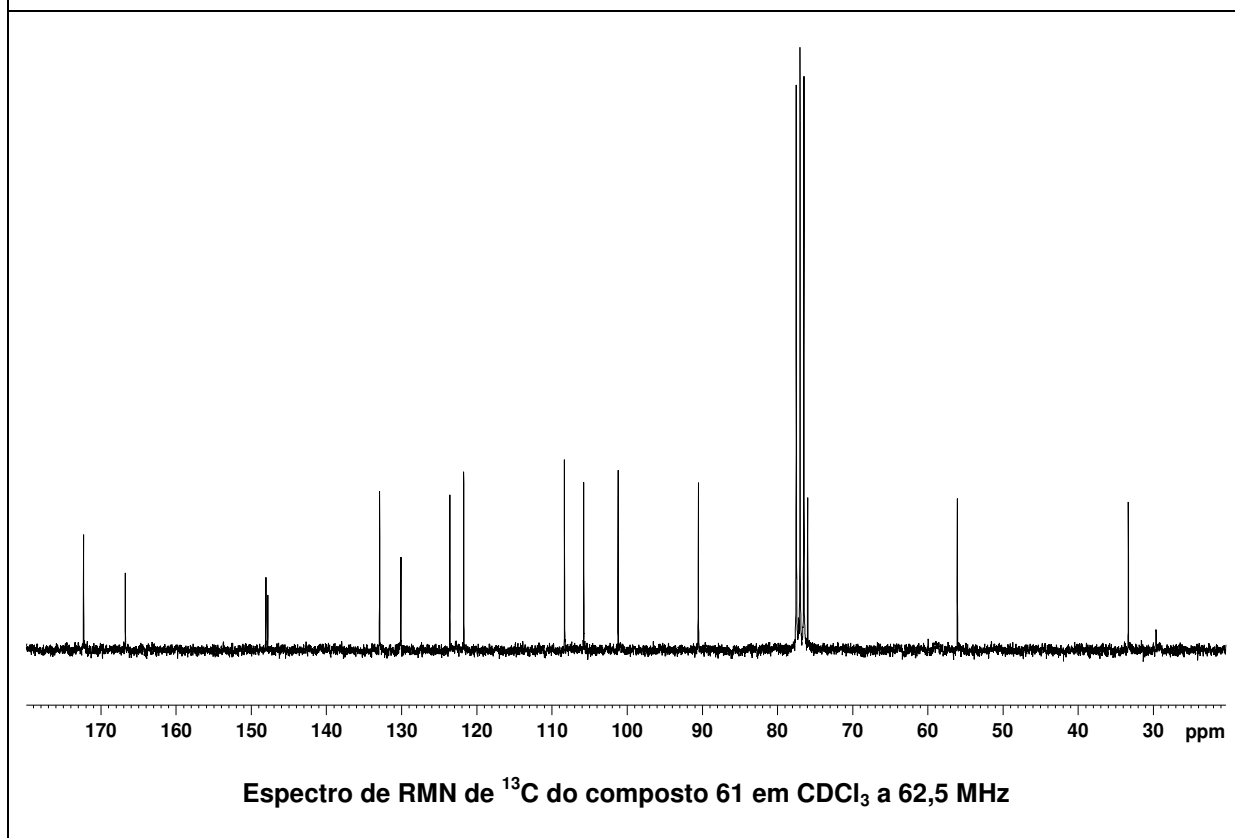
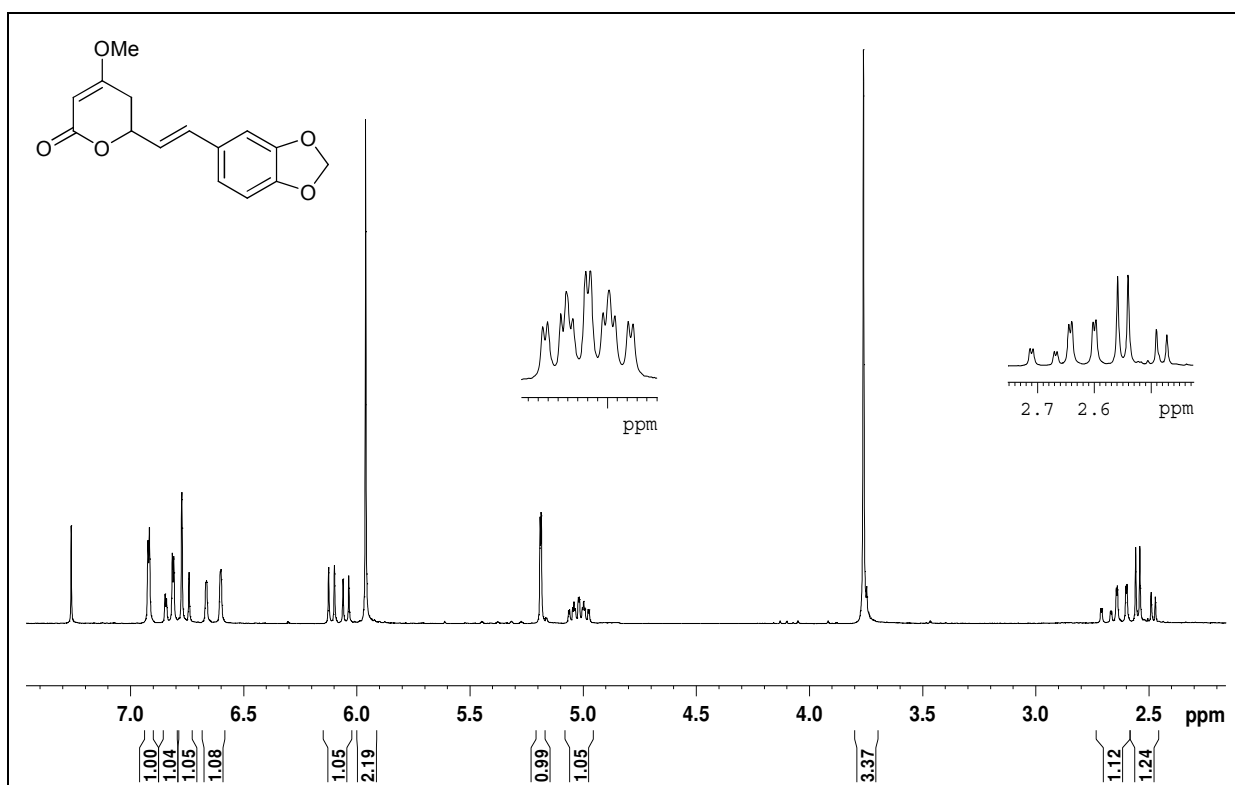


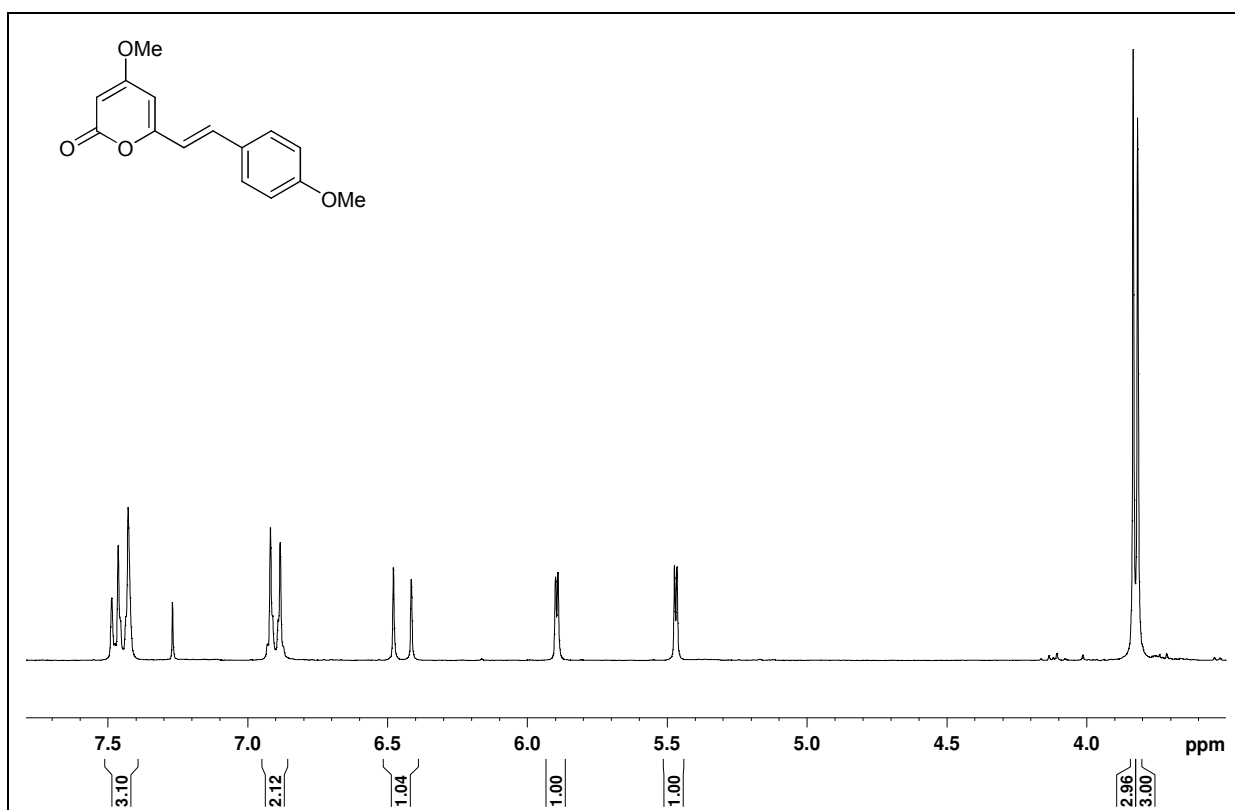
Espectro de RMN de ¹H do composto 68 em CDCl₃ a 250 MHz



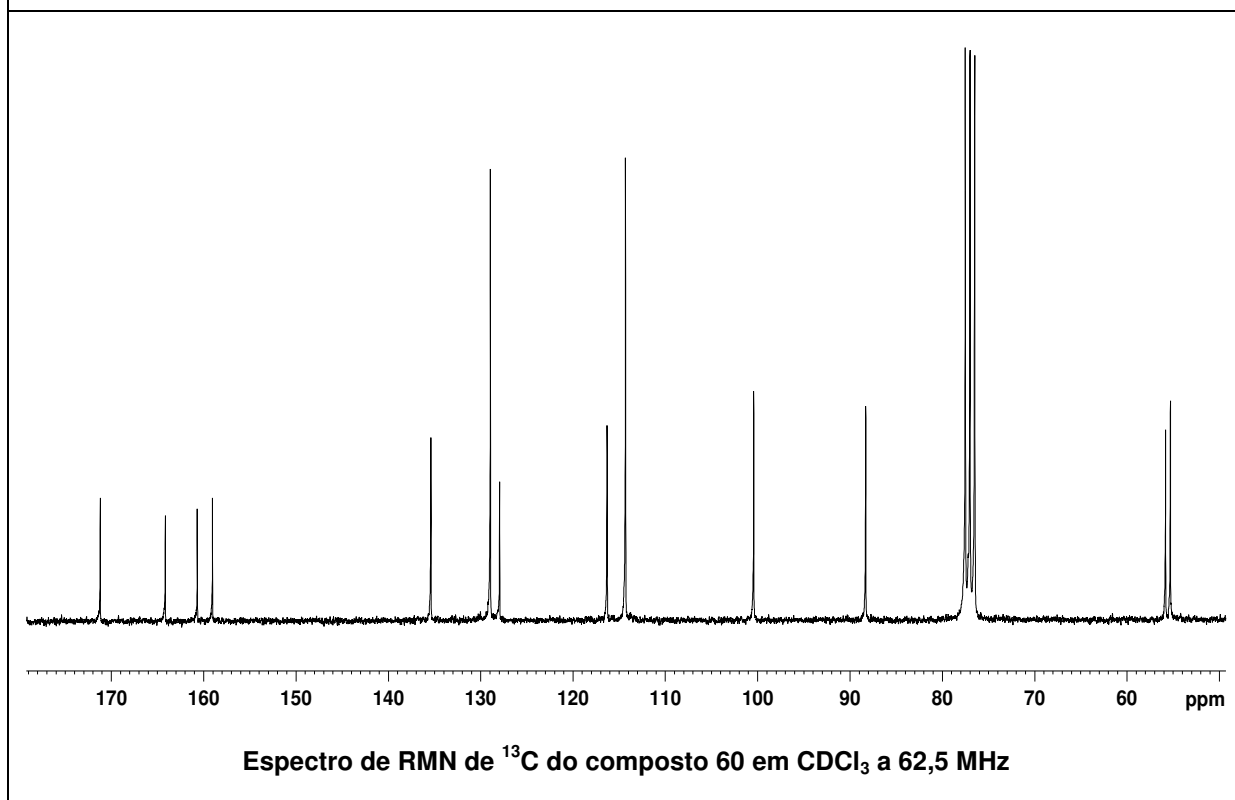
Espectro de RMN de ¹³C do composto 68 em CDCl₃ a 125 MHz



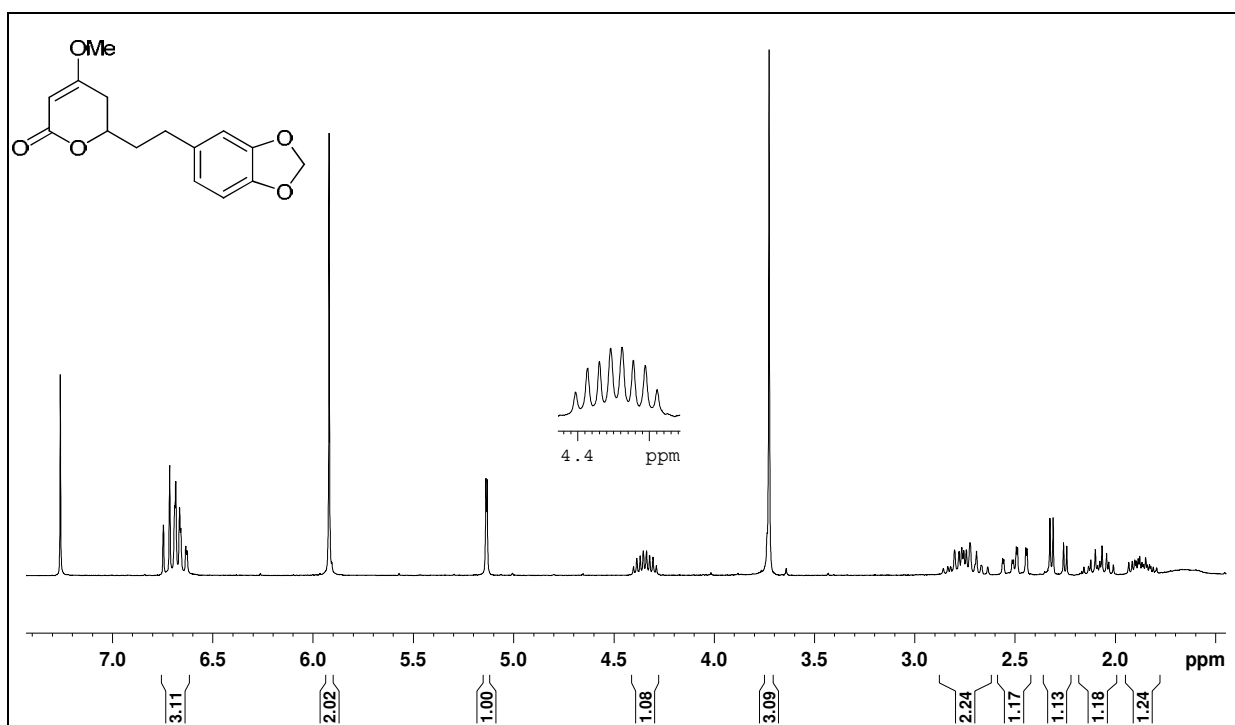




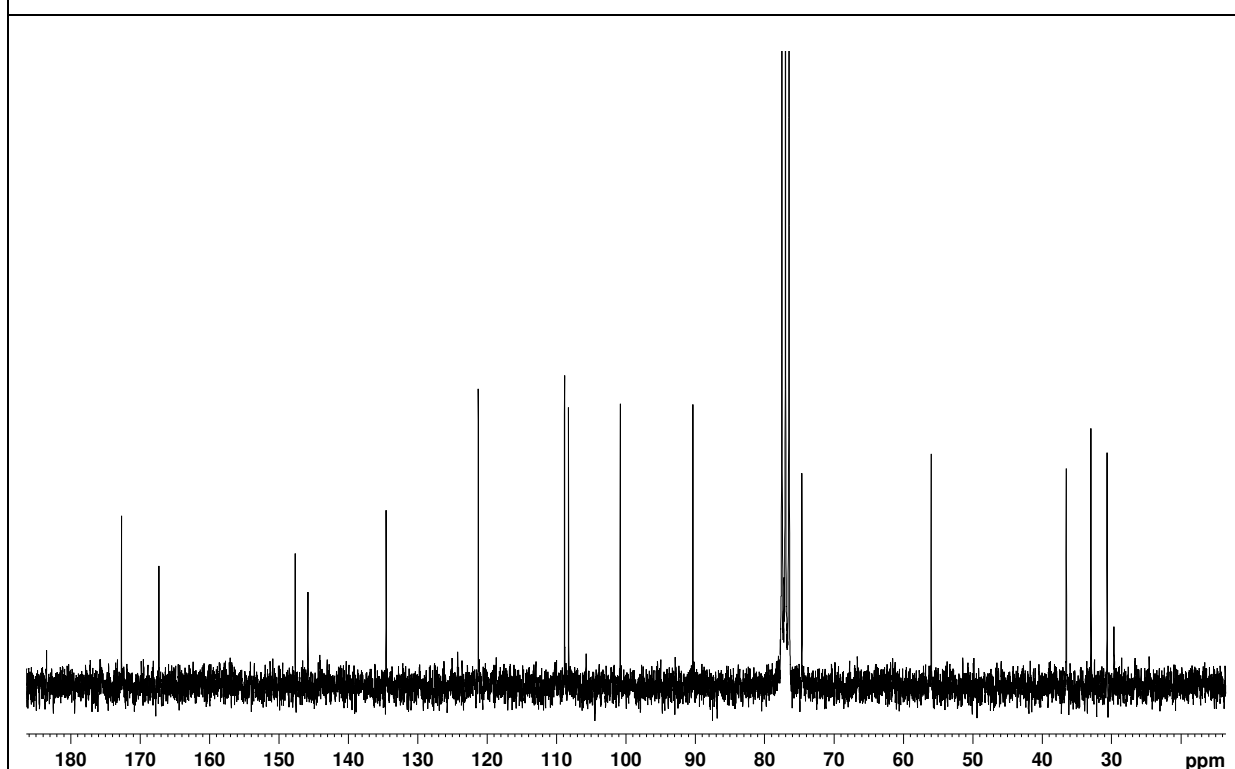
Espectro de RMN de ¹H do composto 60 em CDCl₃ a 250 MHz



Espectro de RMN de ¹³C do composto 60 em CDCl₃ a 62,5 MHz



Espectro de RMN de ¹H do composto 62 em CDCl₃ a 250 MHz

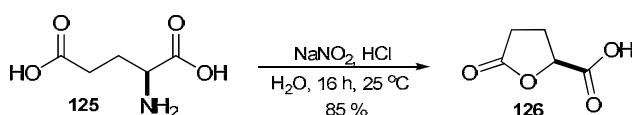


Espectro de RMN de ¹³C do composto 62 em CDCl₃ a 62,5 MHz

Capítulo 3

Arilação de Heck de diidrofurano quiral com sais de diazônio: Síntese da (-)-isoaltolactona.

ácido (S)-5-oxotetraidrofuran-2-carboxílico – 126

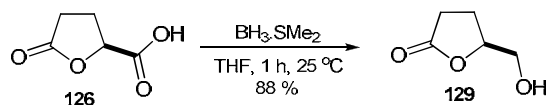


Em um erlenmeyer, preparou-se uma solução do ácido *L*-glutâmico **125** (20 g, 136 mmol) em água (136 mL) e HCl 2 M (80 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C e uma solução de NaNO_2 (11 g, 163 mmol) em água (80 mL) foi adicionada por 2 horas. Depois da completa adição, a mistura foi agitada por 16 horas à temperatura ambiente. Após esse período, a fase aquosa foi saturada com NaCl sólido e extraída com acetato de etila (4 x 100 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo viscoso, que após armazenado sob refrigeração resultou em 15 g (85 %) de um sólido branco. O material bruto foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,07-2,16 (m, 1H); 2,41-2,46 (m, 3H); 4,90-4,93 (m, 1H); 13,25 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 25,4; 26,8; 75,4; 171,7; 176,9.

IV (filme, cm^{-1}) 3111, 2978, 2960, 1784, 1715, 1240, 1149, 1063.

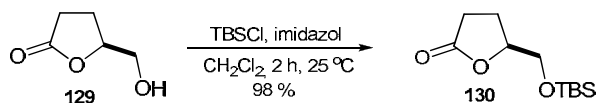
(S)-5-(hidroximetil)diidrofuran-2(3H)-ona – 129

Em um balão sob atmosfera de argônio, foi preparada uma solução do ácido **126** (7,8 g, 60 mmol) em THF seco (54 mL). A esta solução foi adicionada $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (7,2 mL, 72 mmol), à temperatura ambiente, sob agitação, durante 30 minutos. A solução foi agitada por 1 hora e então metanol (20 mL) foi adicionado. A solução levemente turva foi agitada por 30 minutos, sendo então concentrada sob pressão reduzida, fornecendo um óleo amarelo. O produto bruto foi dissolvido em uma mistura 1:1 de benzeno / etanol (2 x 40 mL) e o solvente foi evaporado. O resíduo foi novamente dissolvido em benzeno (3 x 32 mL) e concentrado para a remoção do $\text{B}(\text{OEt})_3$, fornecendo 6 g (88 %) de um óleo incolor. O material bruto apresentou pureza satisfatória sendo utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,09-2,34 (m, 2H); 2,49-2,70 (m, 2H); 3,67 (dd, $J^1 = 12,6$ Hz, $J^2 = 4,6$ Hz, 1H); 3,92 (dd, $J^1 = 12,6$ Hz, $J^2 = 2,8$ Hz, 1H); 4,49 (sl, 1H); 4,62-4,69 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 23,1; 28,5; 64,0; 80,8; 177,8.

IV (filme, cm^{-1}) 3400, 1782, 1158.

(S)-5-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)diidrofuran-2(3H)-ona – 130

Em um balão sob atmosfera de argônio, foram adicionados o álcool **129** (5,8 g, 50 mmol) e diclorometano seco (160 mL). Em seguida, imidazol (4,7 g, 70 mmol) e cloreto de *tert*-butildimetilsilila (9,2 g, 60 mmol) foram adicionados, formando uma suspensão branca. A reação foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Após esse período, a mistura reacional foi diluída com diclorometano (30 mL). A fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio saturado e a fase aquosa extraída com diclorometano (3 x 30 mL). As

fases orgânicas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (80:20), fornecendo 10,9 g (95 %) do produto.

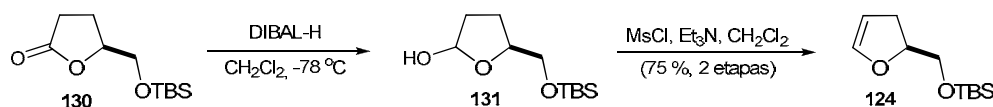
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13$ (c 1,0, CHCl_3); lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,8$ (c 1,0, CHCl_3).⁷⁰

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 2,11-2,33 (m, 2H); 2,41-2,67 (m, 2H); 3,68 (dd, $J^1 = 11,4$ Hz, $J^2 = 2,9$ Hz, 1H); 3,86 (dd, $J^1 = 11,4$ Hz, $J^2 = 2,9$ Hz, 1H); 4,55-4,62 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -5,4; -5,3; 18,3; 23,6; 25,8; 28,6; 65,0; 80,0; 177,3.

IV (filme, cm^{-1}) 2940, 2900, 2870, 1780, 1470, 1370, 1265.

(*S*)-*tert*-butil((2,3-diidrofuran-2-il)metoxi)dimetilsilano – 124



Em um balão sob atmosfera de argônio, foi preparada uma solução da lactona **130** (2,3 g, 10 mmol) em diclorometano seco (12 mL). Uma solução de hidreto de diisobutilalumínio em tolueno - DIBAL-H (9 mL, 13 mmol) foi adicionada gota a gota, a -78°C . Após 30 minutos, metanol (0,4 mL) foi cautelosamente adicionado, e à mistura reacional foi adicionada uma solução saturada de sal de Rochelle - tartarato de sódio e potássio (12 mL) a 0°C sob agitação. Decorridos 60 minutos após início da agitação, a mistura foi filtrada em celite e o resíduo lavado com éter (30 mL). A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 30 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O lactol **131** foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

Em seguida, o lactol bruto **131** foi dissolvido em diclorometano seco (25 mL), sob atmosfera de argônio e resfriado a -20°C . Adicionou-se então trietilamina (4,2 mL, 30 mmol) e cloreto de mesila (1,1 mL, 13 mmol). A suspensão branca resultante foi agitada a esta temperatura por mais 30 minutos. Após, a reação foi mantida sob refluxo por 3 horas. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com água, seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi filtrado em funil

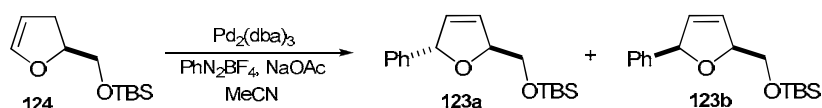
contendo sílica, lavando-se com diclorometano, evitando-se a purificação por cromatografia “flash”, devido à instabilidade do material. Obteve-se 1,62 g (75 % para as duas etapas) de um óleo incolor volátil.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 2,39 (ddt, $J^1 = 15,1$ Hz, $J^2 = 7,3$ Hz, $J^3 = 2,5$ Hz, 1H); 2,63 (ddt, $J^1 = 15,1$ Hz, $J^2 = 10,2$ Hz, $J^3 = 2,2$ Hz, 1H); 3,61 (dd, $J^1 = 10,8$ Hz, $J^2 = 4,9$ Hz, 1H); 3,71 (dd, $J^1 = 10,8$ Hz, $J^2 = 6,0$ Hz, 1H); 4,55-4,64 (m, 1H); 4,85 (dd, $J^1 = 5,3$ Hz, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H); 6,26 (dd, $J^1 = 4,9$ Hz, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -5,2; -5,1; 18,5; 26,0; 31,2; 65,3; 81,4; 98,9; 144,9.

IV (filme, cm^{-1}) 3110, 2960, 2940, 2900, 2870, 1625, 1475, 1470, 1390, 1365, 1260.

***tert*-butildimetil(((2*S*,5*S*)-5-fenil-2,5-diidrofuran-2-il)metoxi)silano – 123**



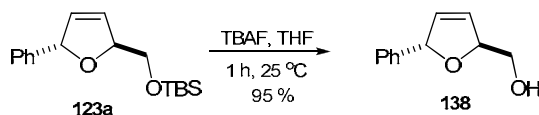
Em um balão foram adicionados a olefina **124** (0,079 g, 0,36 mmol) e acetonitrila (2 mL). Em seguida, adicionou-se acetato de sódio (0,097 g, 1,08 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,014 g, 4 mol%) e o tetrafluorborato de fenildiazônio **79** (0,058 g, 0,3 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação por 15 minutos, quando se observou o final da liberação de nitrogênio. O bruto reacional foi filtrado em sílica e concentrado sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (90:10), fornecendo 0,078 g (90 %) do aduto de Heck.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (s, 6H); 0,92 (s, 9H); 3,66 (dd, $J^1 = 11,5$ Hz, $J^2 = 5,3$ Hz, 1H); 3,81 (dd, $J^1 = 11,5$ Hz, $J^2 = 3,1$ Hz, 1H); 5,03-5,10 (m, 1H); 5,81 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H); 5,93 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H); 5,99 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H); 7,25-7,36 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -5,4; -5,3; 18,3; 25,8; 65,0; 84,0; 85,0; 123,0; 124,2; 124,5; 124,8; 125,8; 141,2.

IV (filme, cm^{-1}) 2954, 2928, 2856, 1255, 1084.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M} + \text{H}$): 291,1780; encontrado: 291,1697.

((2S,5S)-5-fenil-2,5-diidrofuran-2-il)metanol – 138

Em um balão foram adicionados o composto **123a** (0,29 g, 1 mmol) e THF (1 mL). A esta mistura foi adicionado fluoreto de *n*-tetrabutylamônio 1,0 M em THF (1,2 mL, 1,2 mmol). Após 1 hora adicionou-se água (10 mL) e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO_4 , filtradas e os solventes removidos sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia “flash” utilizando como eluente hexano:acetato de etila (70:30) para fornecer 0,158 g (90 %) do álcool como um óleo amarelado.

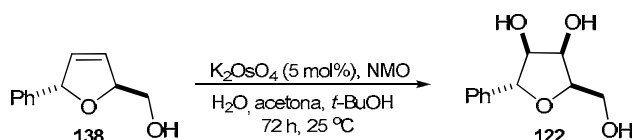
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -385$ (*c* 0,4, CHCl_3).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,64 (dd, $J^1 = 11,5$ Hz, $J^2 = 5,3$ Hz, 1H); 3,80 (dd, $J^1 = 11,5$ Hz, $J^2 = 3,1$ Hz, 1H); 5,12-5,18 (m, 1H); 5,85 (dt, $J^1 = 5,5$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz, 1H); 5,89 (dt, $J^1 = 6,2$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz, 1H); 6,00 (dt, $J^1 = 6,2$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz, 1H); 7,25-7,37 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 65,0; 87,4; 88,0; 126,3; 126,5; 128,0; 128,5; 132,3; 141,3.

IV (filme, cm^{-1}) 3403, 2916, 2870, 1453, 1063, 1034.

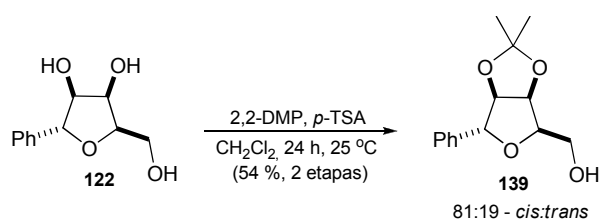
EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$): 177,0916; encontrado: 177,0878.

(2S,4S,5S,3R)-2-hidroximetil-5-feniltetraidro-3,4-furandiol – 122

Em um balão, dissolveu-se a olefina **138** desprotegida (0,106 g, 0,6 mmol) em uma mistura de solventes H_2O /acetona/*t*-BuOH (0,42:0,17:0,07 mL). A esta solução adicionou-se *N*-óxido-*N*-metil-morfolina – NMO (0,21 g, 1,8 mmol) e osmiato de potássio -

K_2OsO_4 (0,011 g, 5 mol%). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 72 horas. Após este período, adicionou-se solução saturada de bissulfito de sódio (3 mL) e a mistura permaneceu sob agitação por mais 30 minutos. Em seguida, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL) e as fases orgânicas foram secas com $MgSO_4$, filtradas e os solventes removidos sob pressão reduzida. O triol **122** obtido foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

(4*S*,6*S*,6*aS*,3*aR*)-2,2-dimetil-6-fenilperidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il-metanol – 139



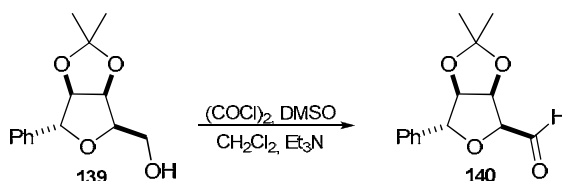
Em um balão sob atmosfera de argônio, preparou-se uma mistura do triol **122** (0,126 g, 0,6 mmol), ácido *p*-toluenossulfônico seco (0,011 g, 0,06 mmol) e 2,2-dimetoxipropano - 2,2-DMP (2,5 mL) em diclorometano seco (9 mL) à temperatura ambiente. Após 24 horas de agitação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio (5 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (10 mL). As fases orgânicas foram secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando como eluente hexano:acetato de etila (50:50), fornecendo 0,1 g (54 % para as duas etapas) do acetonídeo.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (s, 3H); 1,58 (s, 3H); 2,55 (sl, 1H); 3,93-4,03 (m, 2H); 4,05-4,12 (m, 1H); 4,78 (dd, $J^1 = 5,9$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, 1H); 4,95 (dd, $J^1 = 6,2$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H); 5,22 (s, 1H); 7,21-7,36 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 24,7; 26,2; 61,4; 80,4; 81,6; 84,5; 87,5; 113,1; 125,5; 127,5; 128,6; 138,5.

IV (filme, cm^{-1}) 3452, 2985, 2936, 1373, 1209, 1069, 1047.

EMAR (ESI): calculado para $C_{14}H_{18}O_4$ (M + H): 251,1283; encontrado: 251,1273.

(3a*S*,6*S*,6a*S*,4*R*)-2,2-dimetil-6-fenilperidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carbaldeído – 140

solubilizado em THF seco (0,3 mL) foi adicionado e a reação permaneceu sob agitação por 1 hora. A mistura reacional foi tratada com solução saturada de cloreto de amônio e extraída com éter etílico. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente hexano:acetato de etila 80:20. Obteve-se 0,025 g (64 % para as duas etapas) de produto.

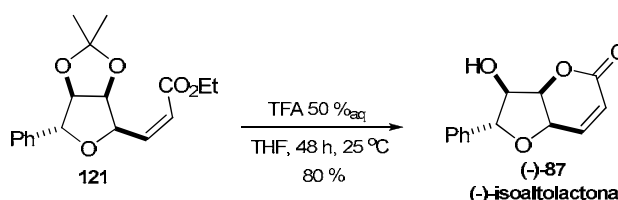
$[\alpha]_D^{20} = -82,0$ (c 1,43, CHCl_3); lit. $[\alpha]_D^{20} = -97,3$ (c 1,50, CHCl_3).^{68a}

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,55 (s, 3H); 4,15 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H); 4,93-5,03 (m, 2H); 5,21 (s, 1H); 5,34-5,42 (m, 1H); 5,95 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 1,4$ Hz, 1H); 6,42 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 6,7$ Hz, 1H); 7,21-7,36 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 14,1; 24,9; 26,3; 60,3; 78,2; 83,0; 85,0; 87,3; 112,7; 120,9; 125,5; 127,4; 128,6; 138,5; 145,5; 165,6.

EM (m/z, ESI) 319 ($\text{M}+1$), 273, 215, 197.

(3aS,2R,3R,7aR)-3-hidroxi-2-fenil-3,3a,5,7a-tetraidro-2H-furo[3,2-b]piran-5-ona – (-)-isoaltolactona ((-)-87)



Em um balão, preparou-se uma solução do éster α,β -insaturado **121** (0,032 g, 0,1 mmol) em THF seco (0,2 mL). A essa solução foi adicionado uma solução aquosa de ácido trifluoroacético 50% (2 mL). A reação foi agitada por 48 horas a temperatura ambiente, sendo então concentrada a pressão reduzida, onde forneceu um sólido. O produto foi purificado por cromatografia “flash”, utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (60:40), obtendo-se 0,009 g (80 % para as duas etapas) de produto final.

$[\alpha]_D^{23} = -24,5$ (c 0,2, EtOH); lit. $[\alpha]_D^{20} = -32,2$ (c 0,3, EtOH).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (sl, 1H); 4,25-4,31 (m, 1H); 4,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,86 (t, $J^1 = 5,5$ Hz, $J^2 = 4,4$ Hz, 1H); 5,05 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H); 6,20 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H); 6,85 (dd, $J^1 = 9,9$ Hz, $J^2 = 4,5$ Hz, 1H); 7,25-7,40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 67,7; 78,4; 78,6; 83,1; 122,4; 125,6; 128,1; 128,5; 138,6; 141,7; 161,9.

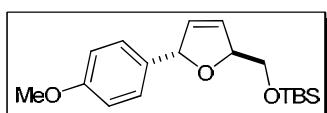
IV (filme, cm^{-1}) 3500, 3030, 1730, 1645.

EMAR (ESI): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (M + H): 233,0814; encontrado: 233,0808.

Procedimento Geral para arilação do diidrofurano quiral **124**

Em um balão foram adicionados a olefina **124** (0,079 g, 0,36 mmol) e acetonitrila (2 mL). Em seguida, adicionou-se acetato de sódio (0,097 g, 1,08 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,014 g, 4 mol%) e o sal de diazônio (0,3 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação por 15 minutos, quando se observou o final da liberação de nitrogênio. O bruto reacional foi filtrado em sílica e concentrado sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila.

tert-butil(((2*S*,5*S*)-5-(4-metoxifenil)-2,5-diidrofuran-2-il)metoxi)dimetilsilano – **132**



Rendimento: 92 %; *trans:cis* = 95:05.

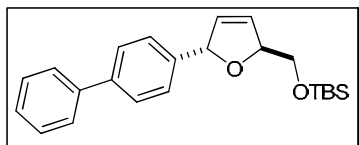
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 3,65 (dd, $J^1 = 10,2$ Hz, $J^2 = 6,8$ Hz, 1H); 3,75-3,84 (m, 4H); 5,01 (m, 1H); 5,75-5,78 (m, 1H); 5,90-5,92 (m, 1H); 5,99-6,01 (m, 1H); 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -5,4; -5,3; 18,4; 25,9; 55,3; 66,0; 86,9; 87,7; 113,8; 127,9; 128,2; 131,3; 133,9; 159,3.

IV (filme, cm^{-1}) 2953, 2929, 2856, 1512, 1248, 1077, 834, 777.

EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (M + H): 321,1886; encontrado: 321,1915.

(((2S,5S)-5-(bifenil-4-il)-2,5-diidrofuran-2-il)metoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano – 133



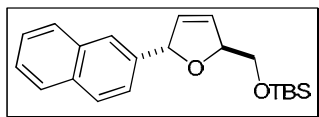
Rendimento: 89 %; *trans:cis* = 95:05.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (s, 6H); 0,92 (s, 9H); 3,70 (dd, $J^1 = 10,0$ Hz, $J^2 = 5,0$ Hz, 1H); 3,81 (dd, $J^1 = 10,0$ Hz, $J^2 = 5,0$ Hz, 1H); 5,06-5,12 (m, 1H); 5,84-5,88 (m, 1H); 5,69-6,05 (m, 2H); 7,29-7,46 (m, 5H); 7,55-7,59 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -5,30; -5,30; 18,4; 25,9; 66,0; 87,2; 87,8; 126,8; 127,1; 127,2; 127,3; 128,3; 128,7; 131,1; 140,7; 140,8; 140,9.

IV (filme, cm^{-1}) 2953, 2928, 2856, 1253, 1076, 836, 763.

***tert*-butildimetil(((2S,5S)-5-(naftalen-2-il)-2,5-diidrofuran-2-il)metoxi)silano – 134**



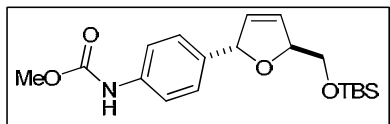
Rendimento: 84 %; *trans:cis* = 93:07.

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 0,10 (s, 6H); 0,93 (s, 9H); 3,72 (dd, $J^1 = 10,3$ Hz, $J^2 = 5,5$ Hz, 1H); 3,83 (dd, $J^1 = 10,3$ Hz, $J^2 = 5,5$ Hz, 1H); 5,12-5,18 (m, 1H); 5,97-6,06 (m, 3H); 7,39-7,54 (m, 3H); 7,76-7,84 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -5,3; -5,2; 18,4; 25,9; 66,1; 87,4; 88,2; 124,4; 125,1; 125,8; 126,0; 127,7; 128,0; 128,2; 128,3; 131,3; 133,1; 133,3; 139,3.

IV (filme, cm^{-1}) 2952, 2929, 2856, 1255, 1078, 834, 779.

Carbamato de metil 4-((2S,5S)-5-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2,5-diidrofuran-2-il)fenila – 135



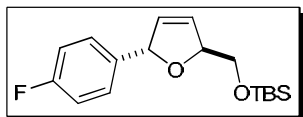
Rendimento: 80 %; *trans:cis* = 94:06.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,78 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 3,66 (dd, $J^1 = 10,3$ Hz, $J^2 = 5,7$ Hz, 1H); 3,75-3,80 (m, 4H); 5,02-5,05 (m, 1H); 5,75-5,78 (m, 1H); 5,89-5,92 (m, 1H); 5,97-6,00 (m, 1H); 6,78 (sl, 1H); 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -5,4; -5,3; 18,3; 25,9; 52,3; 66,0; 87,0; 87,6; 118,7; 127,2; 128,2; 131,2; 136,8; 137,4; 154,0.

IV (filme, cm^{-1}) 3333, 2953, 2929, 2857, 1715, 1600, 1536, 1224, 1070, 835, 780.

***tert*-butil(((2*S*,5*S*)-5-(4-fluorofenil)-2,5-diidrofuran-2-il)metoxi)dimetilsilano – 136**



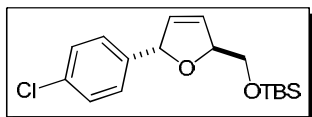
Rendimento: 78 %; *trans:cis* = 94:06.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,08 (s, 6H); 0,91 (s, 9H); 3,67 (dd, $J^1 = 10,5$ Hz, $J^2 = 5,7$ Hz, 1H); 3,77 (dd, $J^1 = 10,5$ Hz, $J^2 = 4,8$ Hz, 1H); 5,01-5,08 (m, 1H); 5,76-5,80 (m, 1H); 5,89-5,92 (m, 1H); 5,98-6,02 (m, 1H); 6,98-7,04 (m, 2H); 7,24-7,28 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -5,2; -5,3; 18,4; 25,9; 65,9; 87,2; 87,4; 115,3 (d, $^2J = 22,0$ Hz); 128,2 (d, $^3J = 8,5$ Hz); 128,4; 131,1; 37,6; 162,4 (d, $^1J = 244,0$ Hz).

IV (filme, cm^{-1}) 2953, 2928, 2857, 1510, 1225, 1076, 837, 778.

***tert*-butil(((2*S*,5*S*)-5-(4-clorofenil)-2,5-diidrofuran-2-il)metoxi)dimetilsilano – 137**

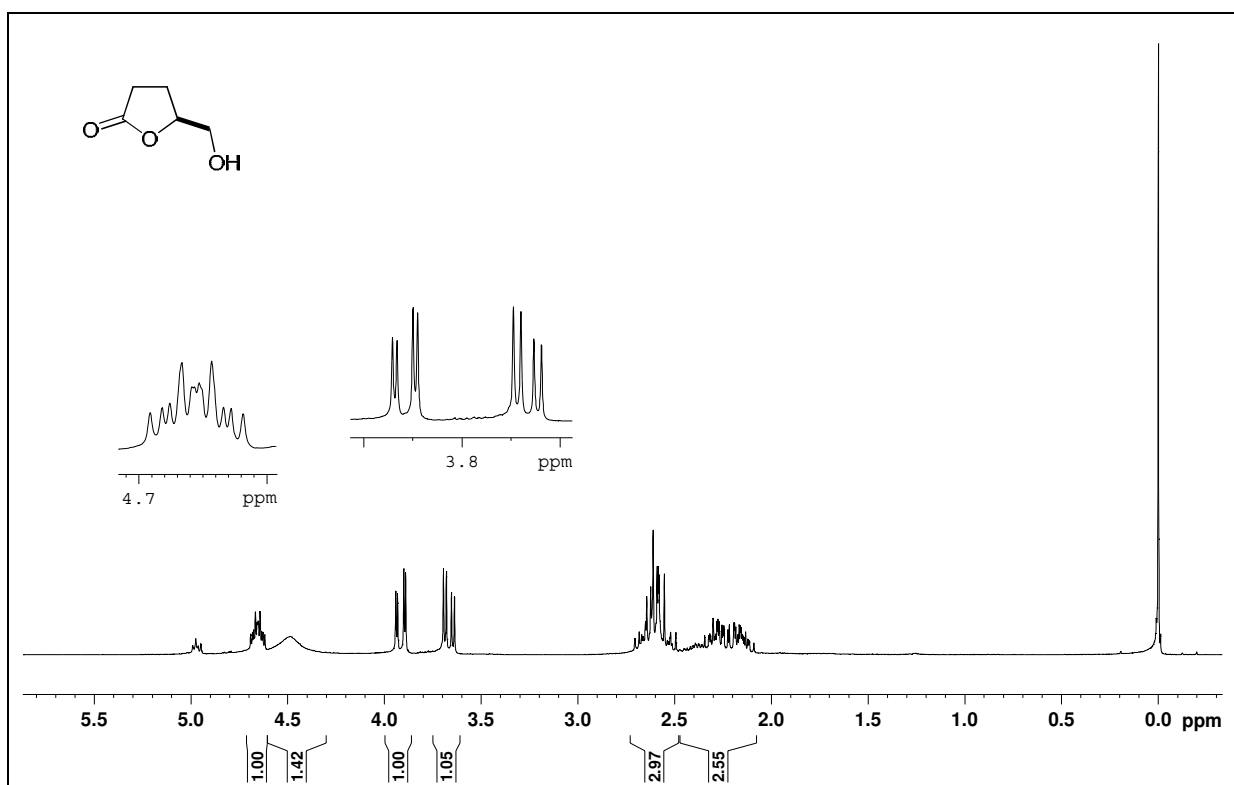


Rendimento: 47 %; *trans:cis* = 92:08.

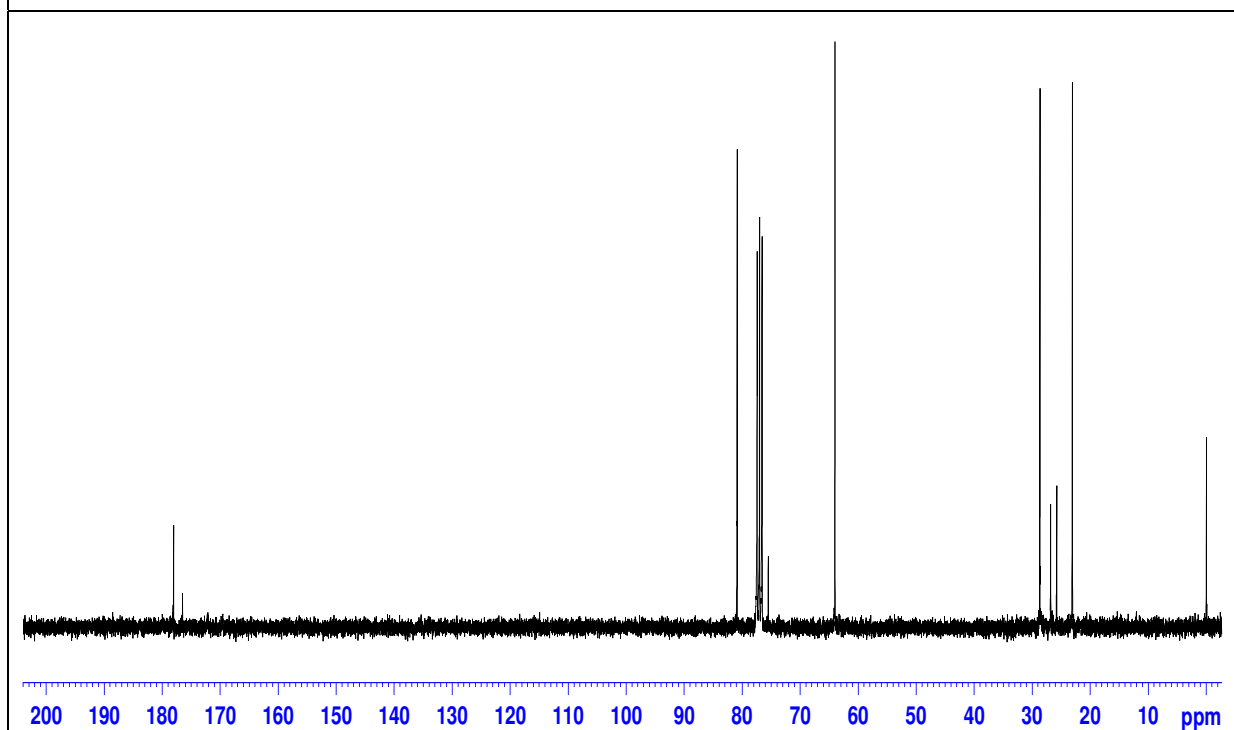
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 3,67 (dd, $J^1 = 10,8$ Hz, $J^2 = 5,5$ Hz, 1H); 3,77 (dd, $J^1 = 10,5$ Hz, $J^2 = 4,5$ Hz, 1H); 5,04-5,07 (m, 1H); 5,77-5,79 (m, 1H); 5,90-5,92 (m, 1H); 5,99-6,00 (m, 1H); 7,23 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,31 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ -5,4; -5,3; 18,4; 25,9; 65,9; 87,3; 87,4; 127,8; 128,4; 128,6; 131,0; 133,5; 140,4.

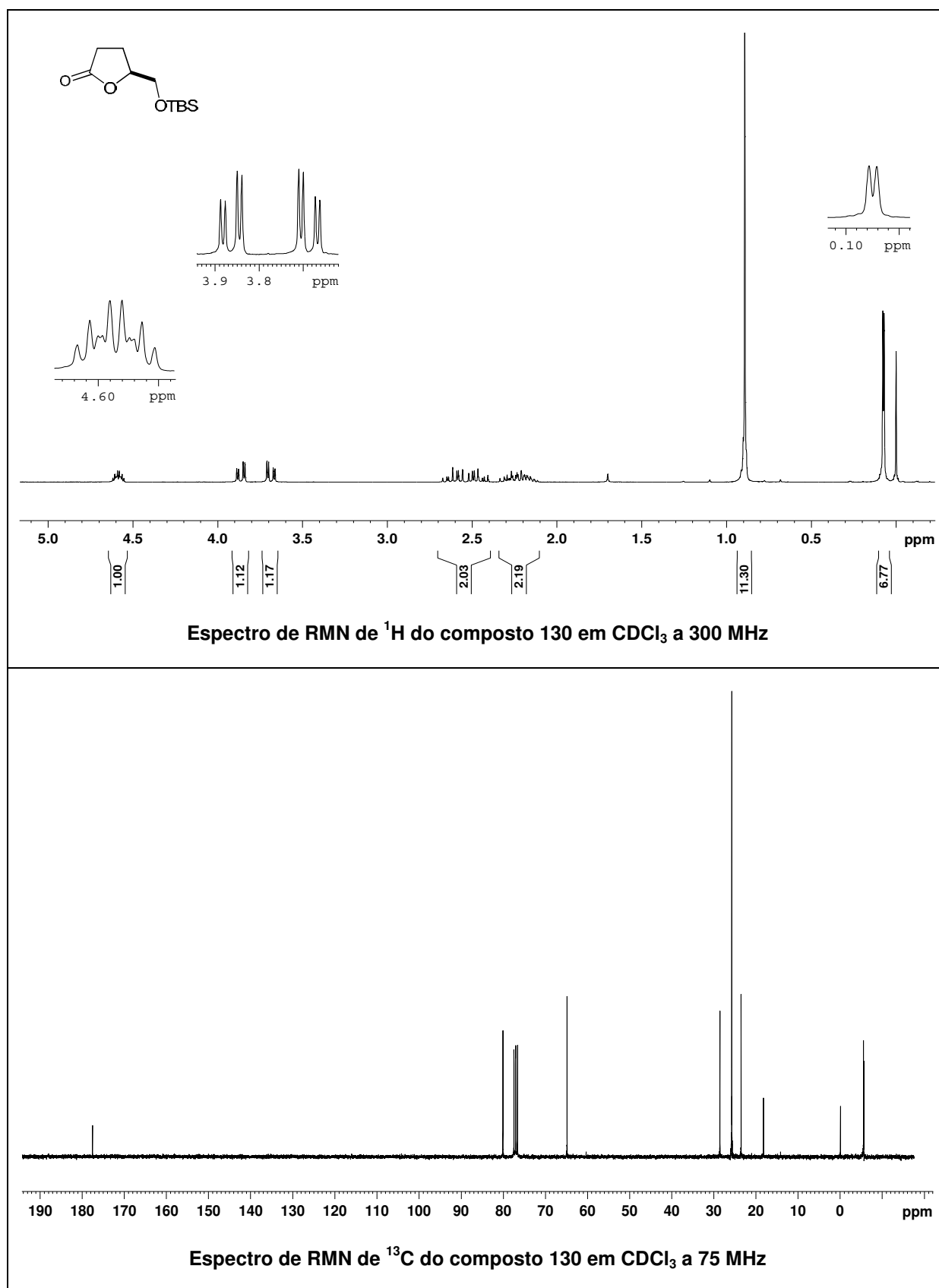
IV (filme, cm^{-1}) 2923, 2853, 1090, 837.

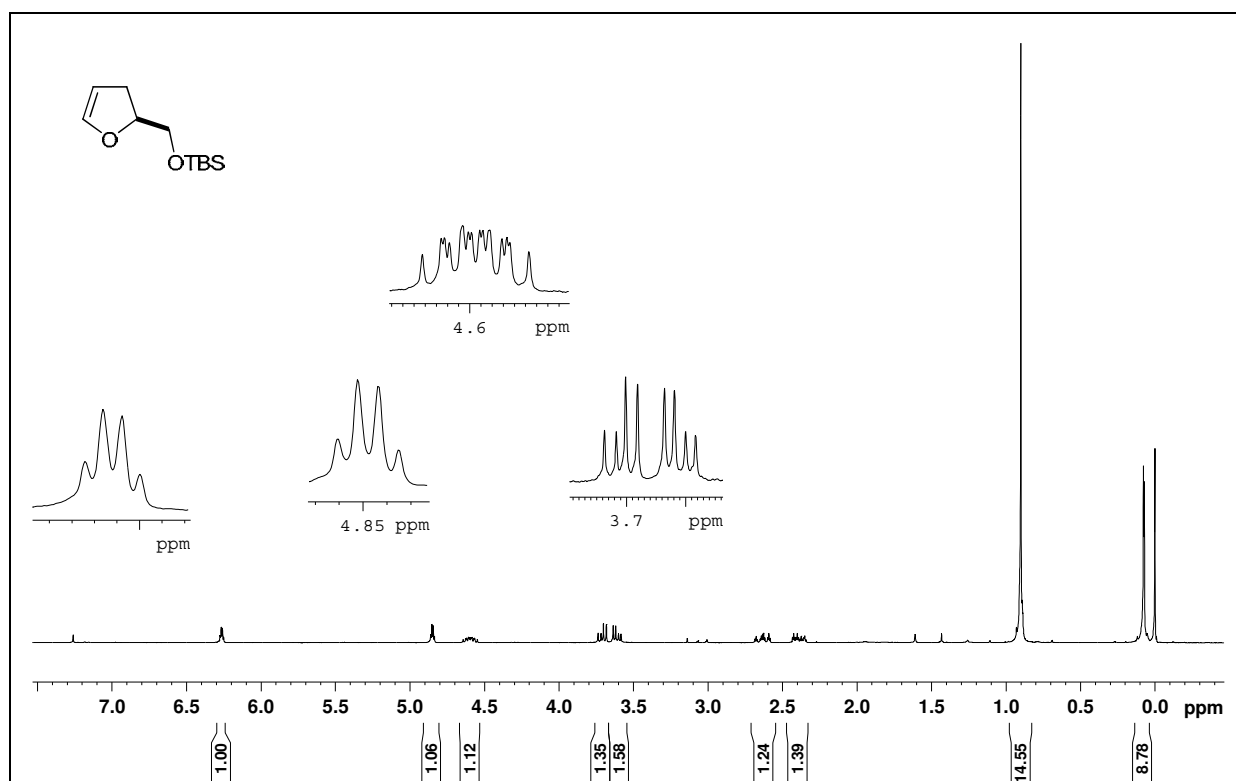


Espectro de RMN de ¹H do composto 129 em CDCl₃ a 300 MHz

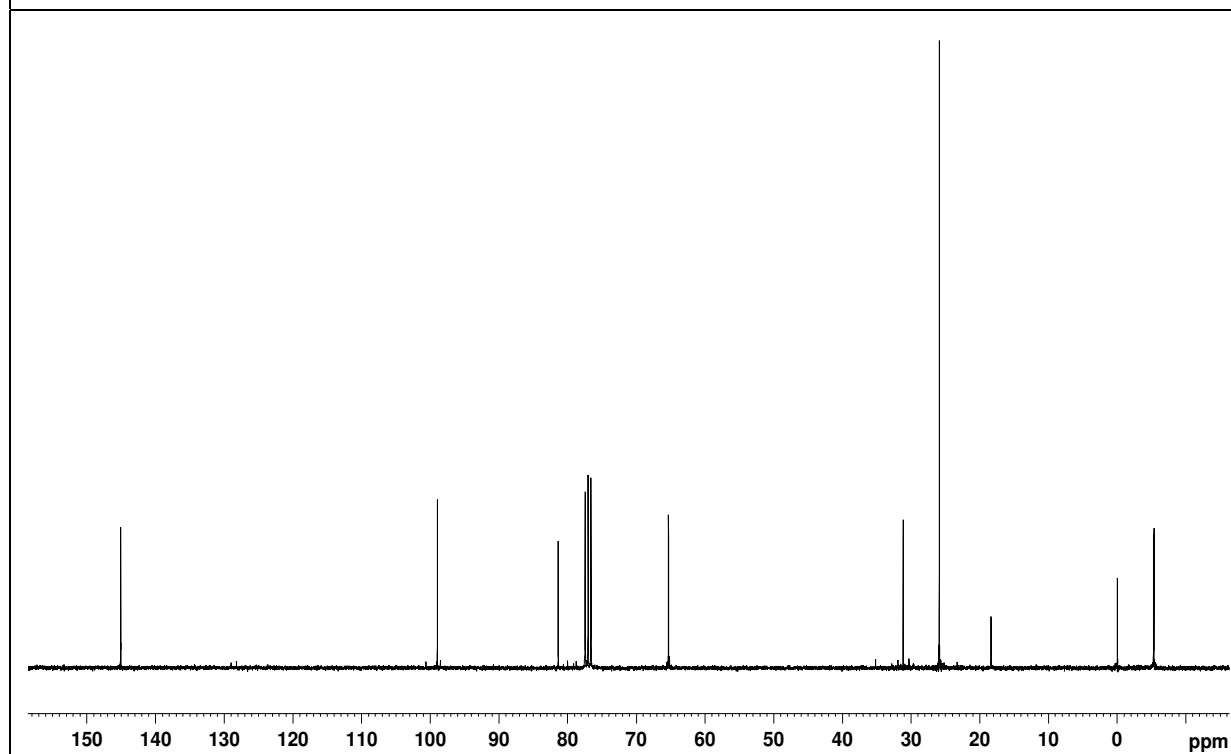


Espectro de RMN de ¹³C do composto 129 em CDCl₃ a 75 MHz

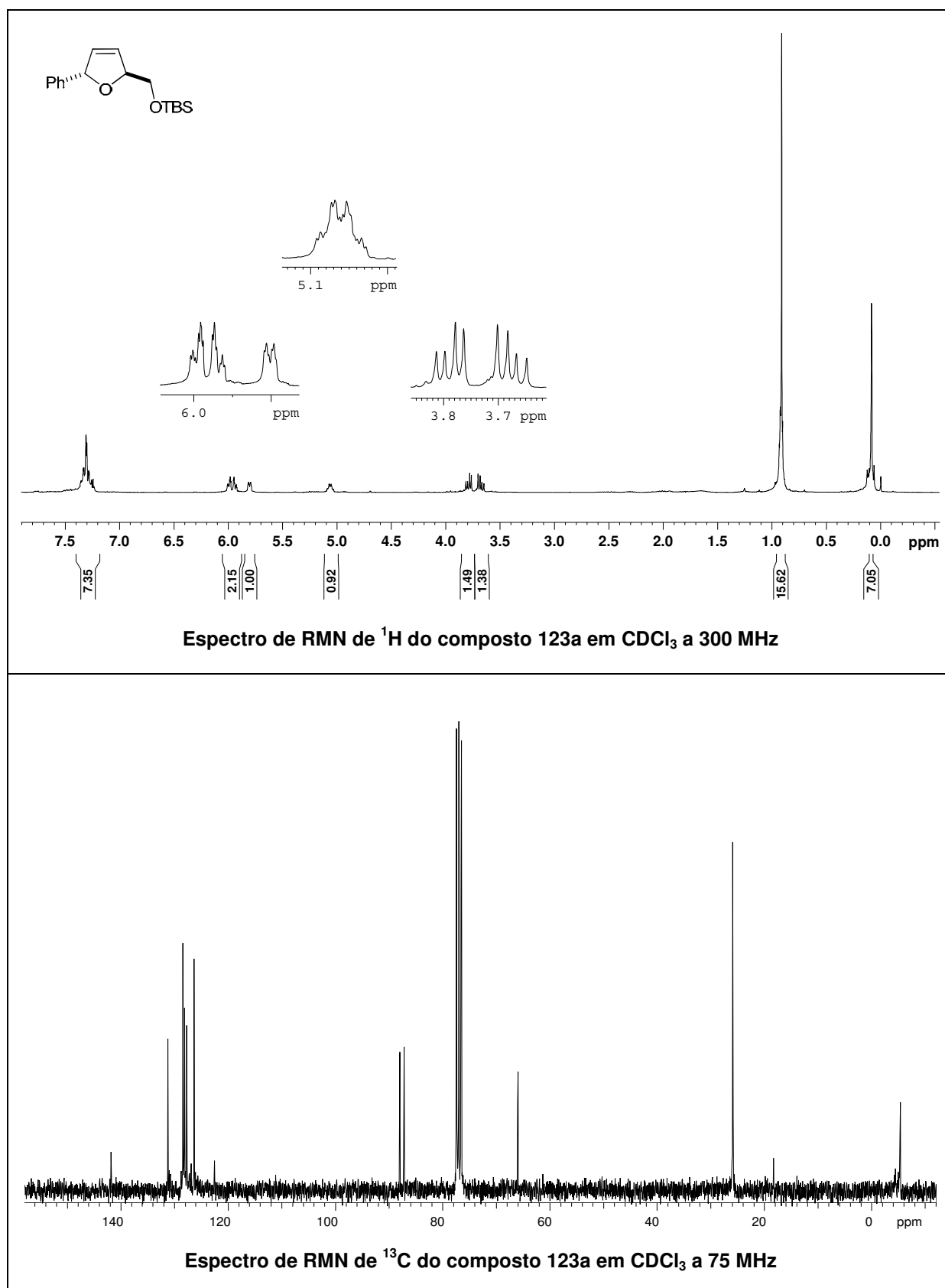


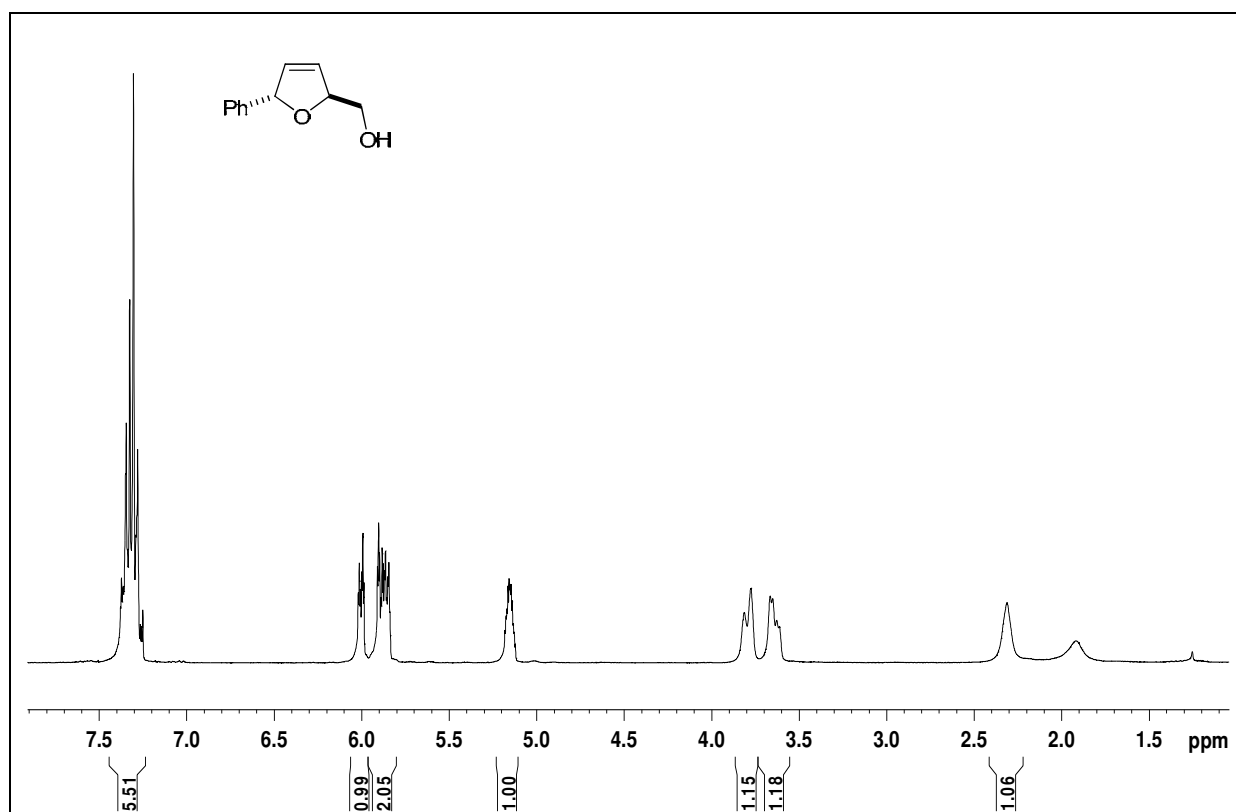


Espectro de RMN de ¹H do composto 124 em CDCl₃ a 300 MHz

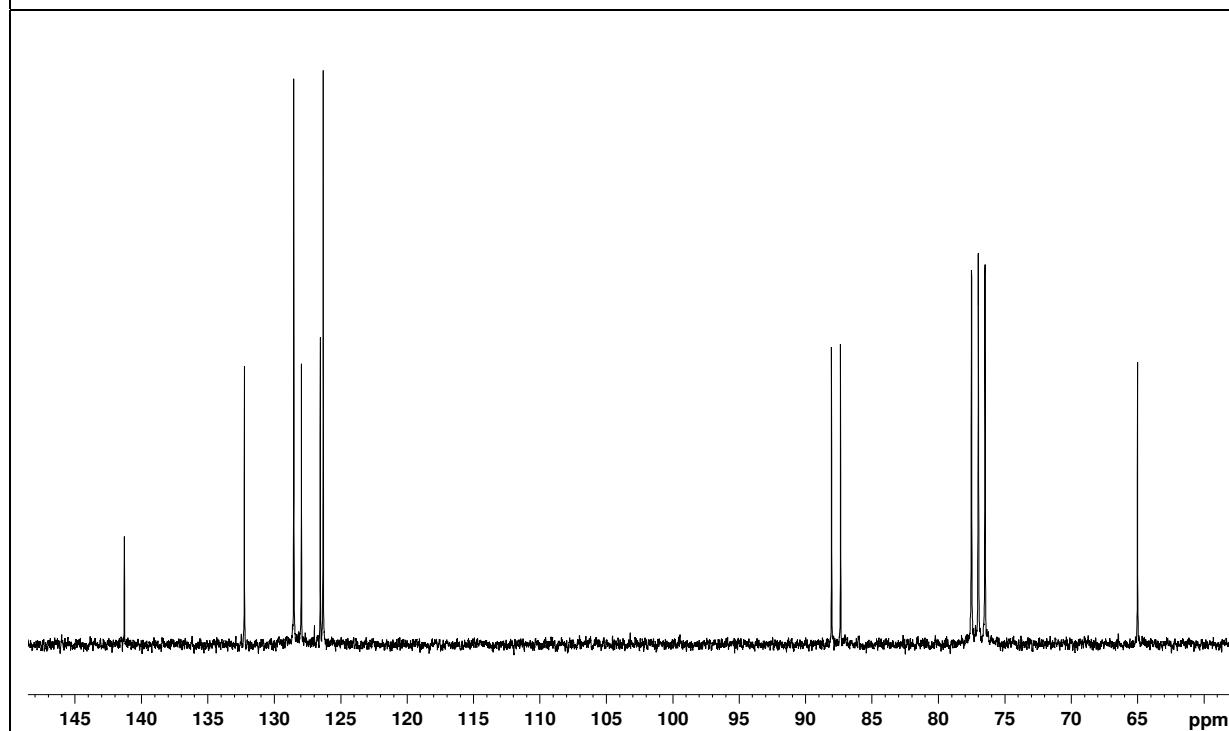


Espectro de RMN de ¹³C do composto 124 em CDCl₃ a 75 MHz

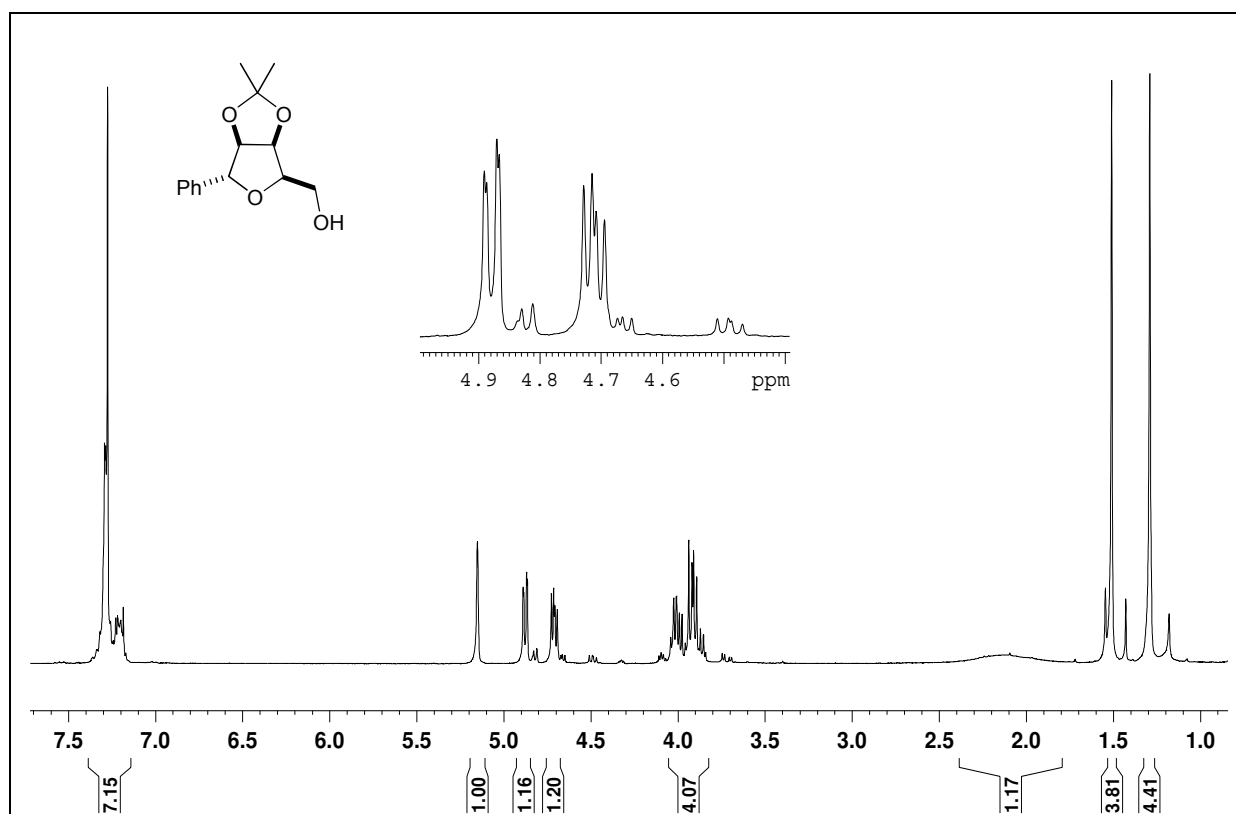




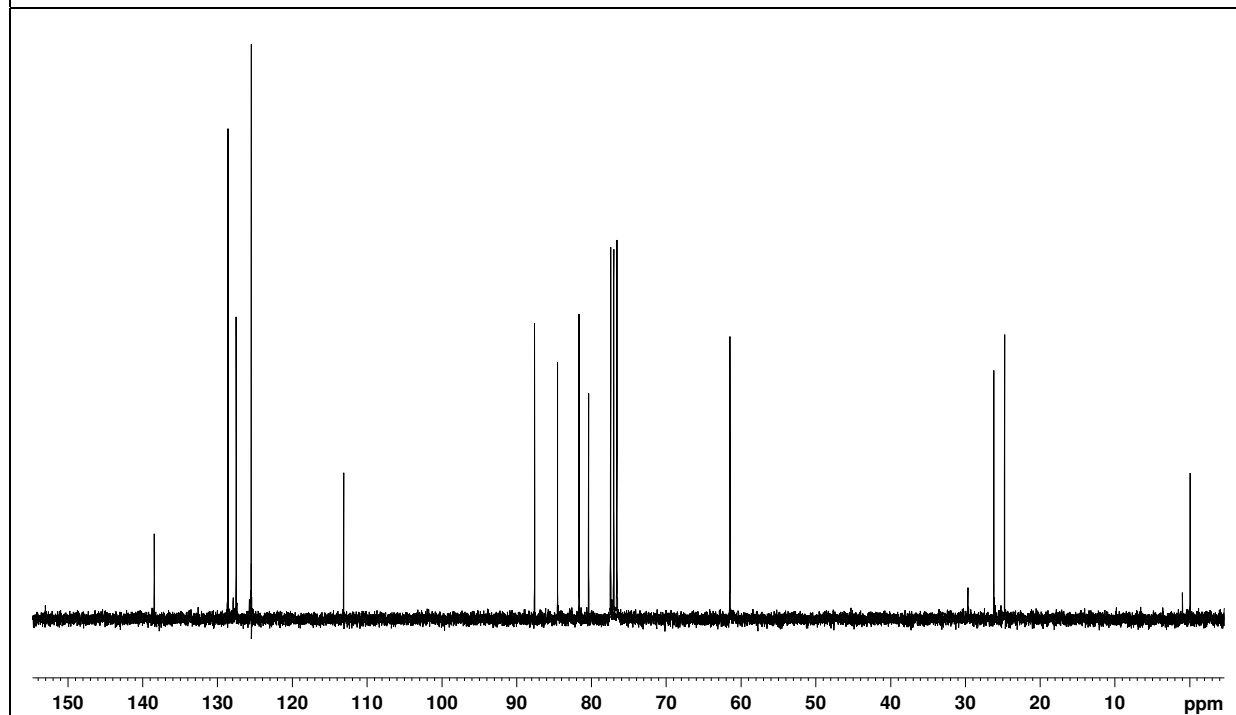
Espectro de RMN de ¹H do composto 138 em CDCl₃ a 300 MHz



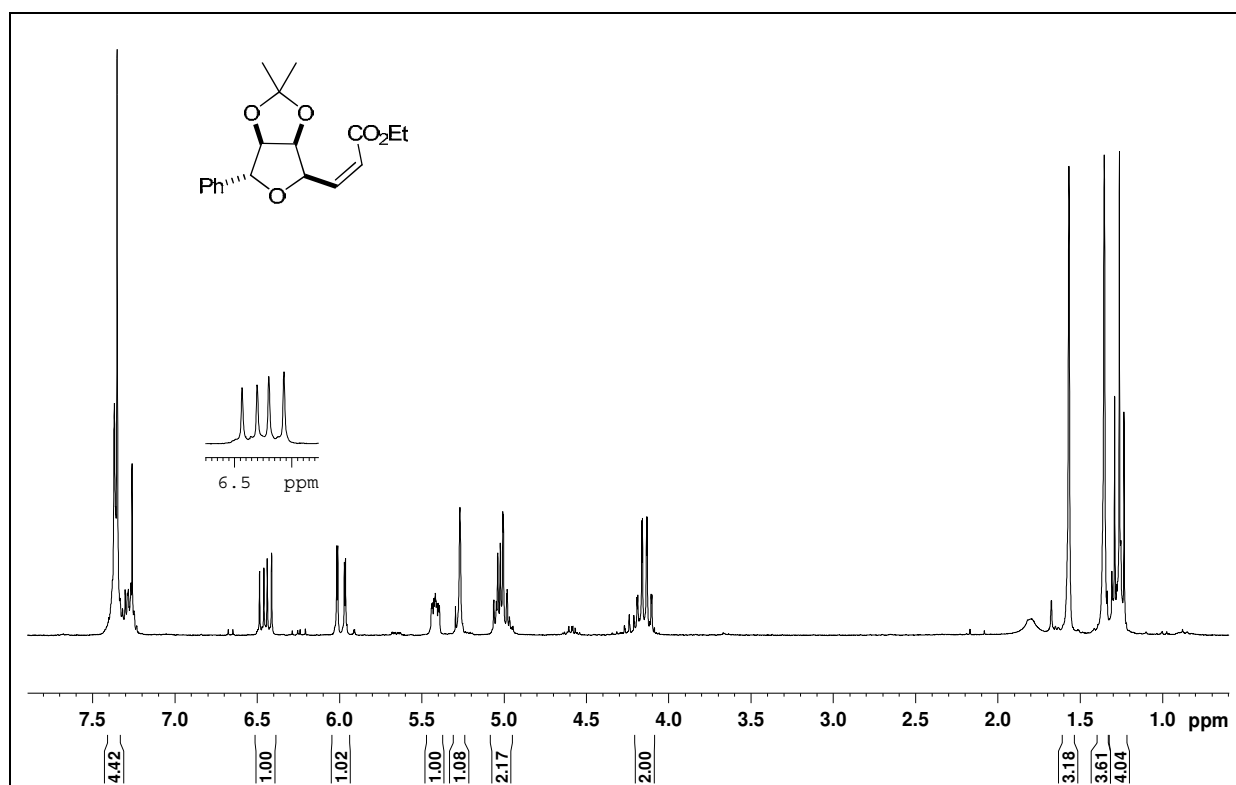
Espectro de RMN de ¹³C do composto 138 em CDCl₃ a 62,5 MHz



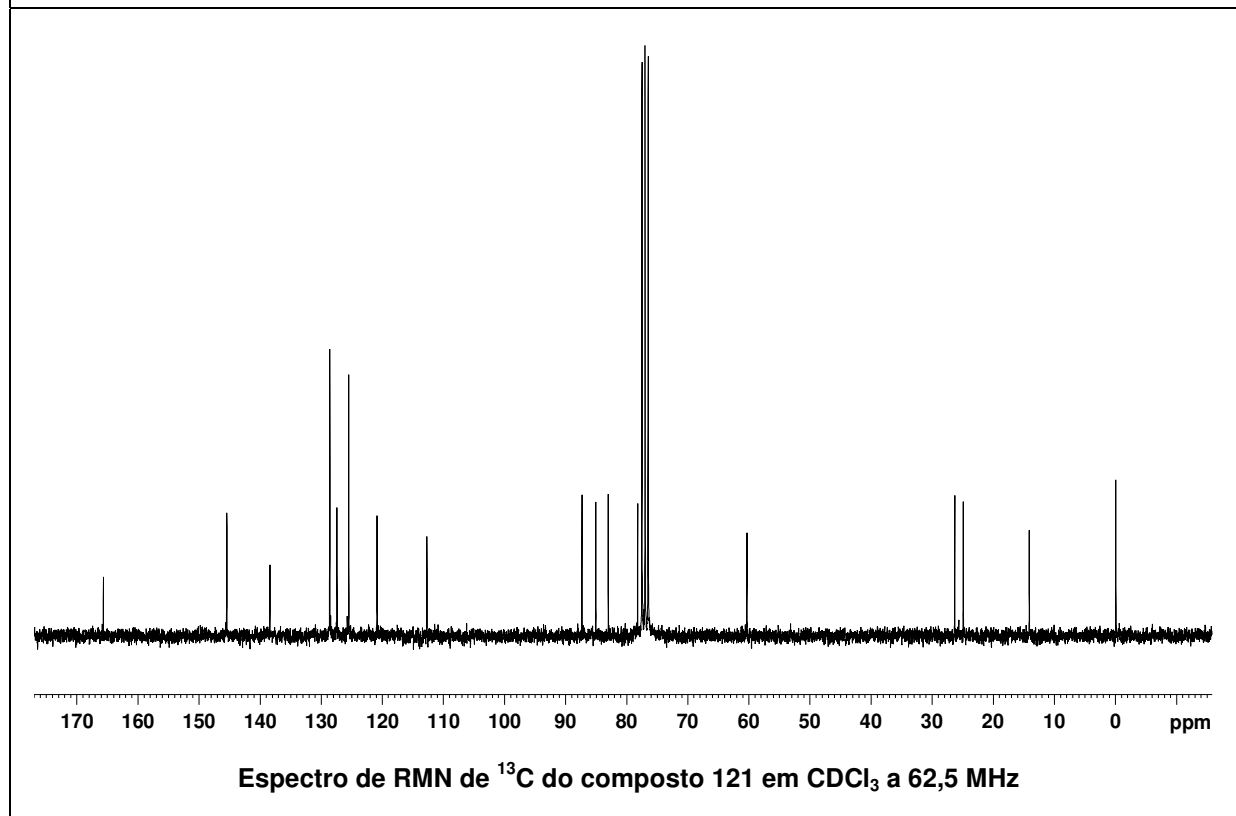
Espectro de RMN de ¹H do composto 139 em CDCl₃ a 300 MHz



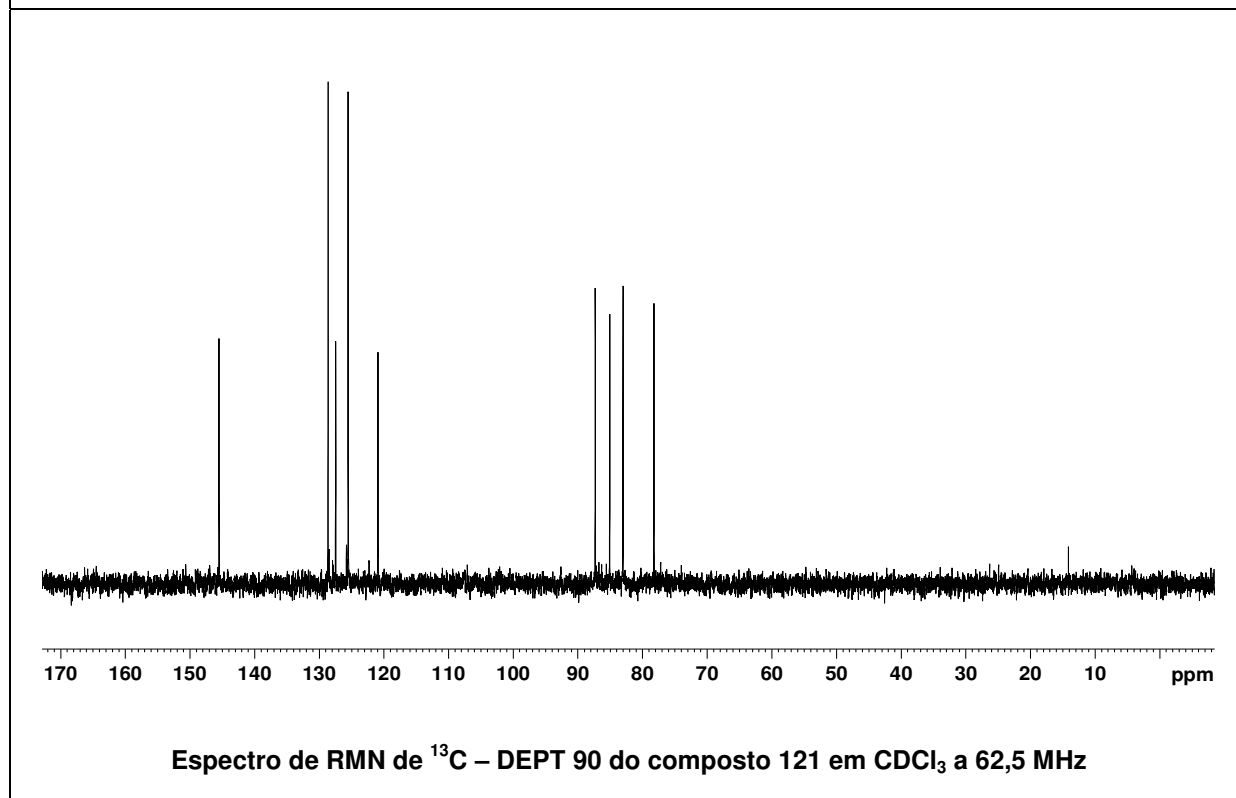
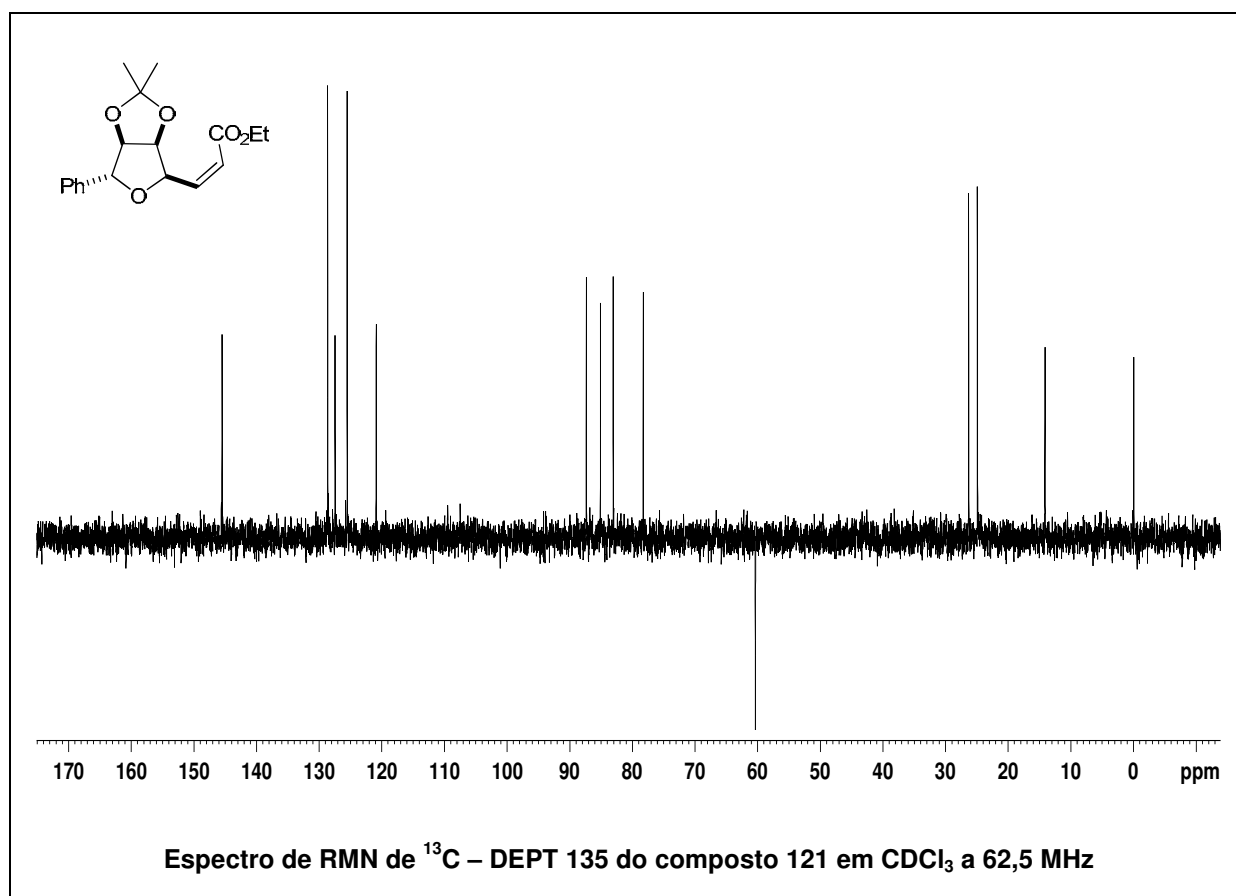
Espectro de RMN de ¹³C do composto 139 em CDCl₃ a 75 MHz

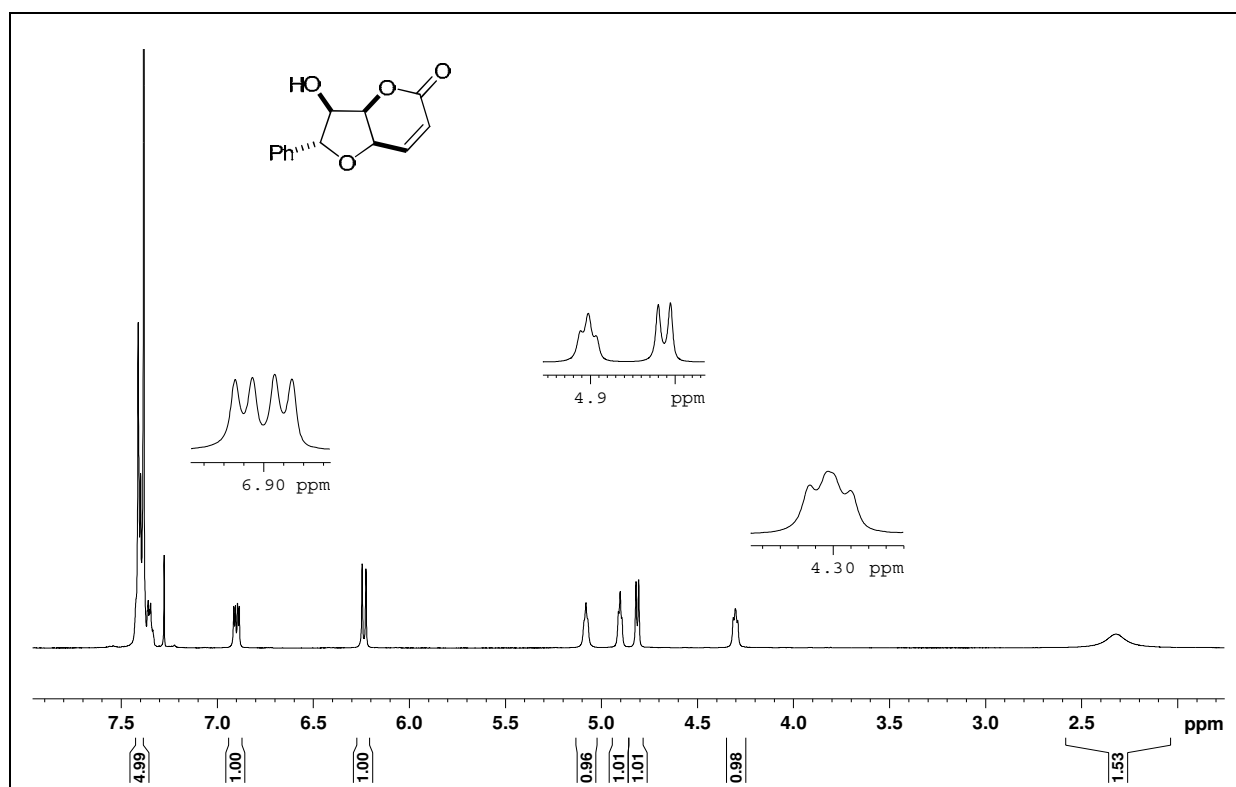


Espectro de RMN de ¹H do composto 121 em CDCl₃ a 250 MHz

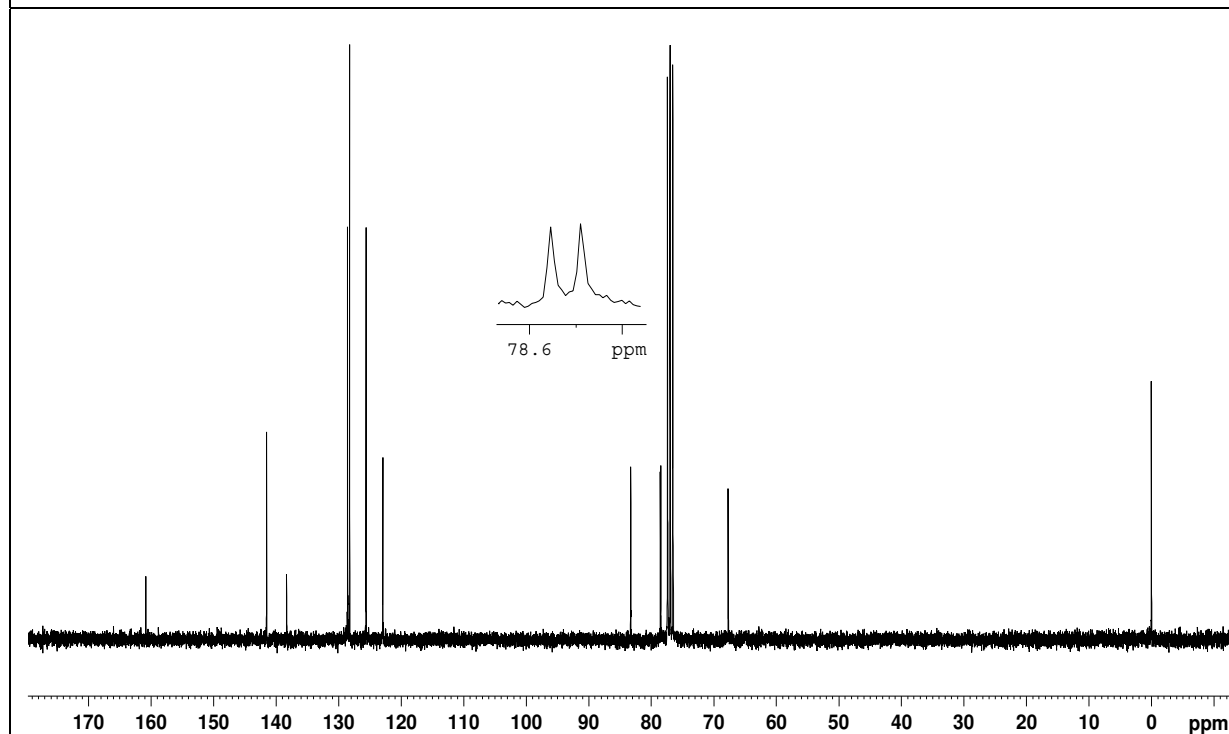


Espectro de RMN de ¹³C do composto 121 em CDCl₃ a 62,5 MHz

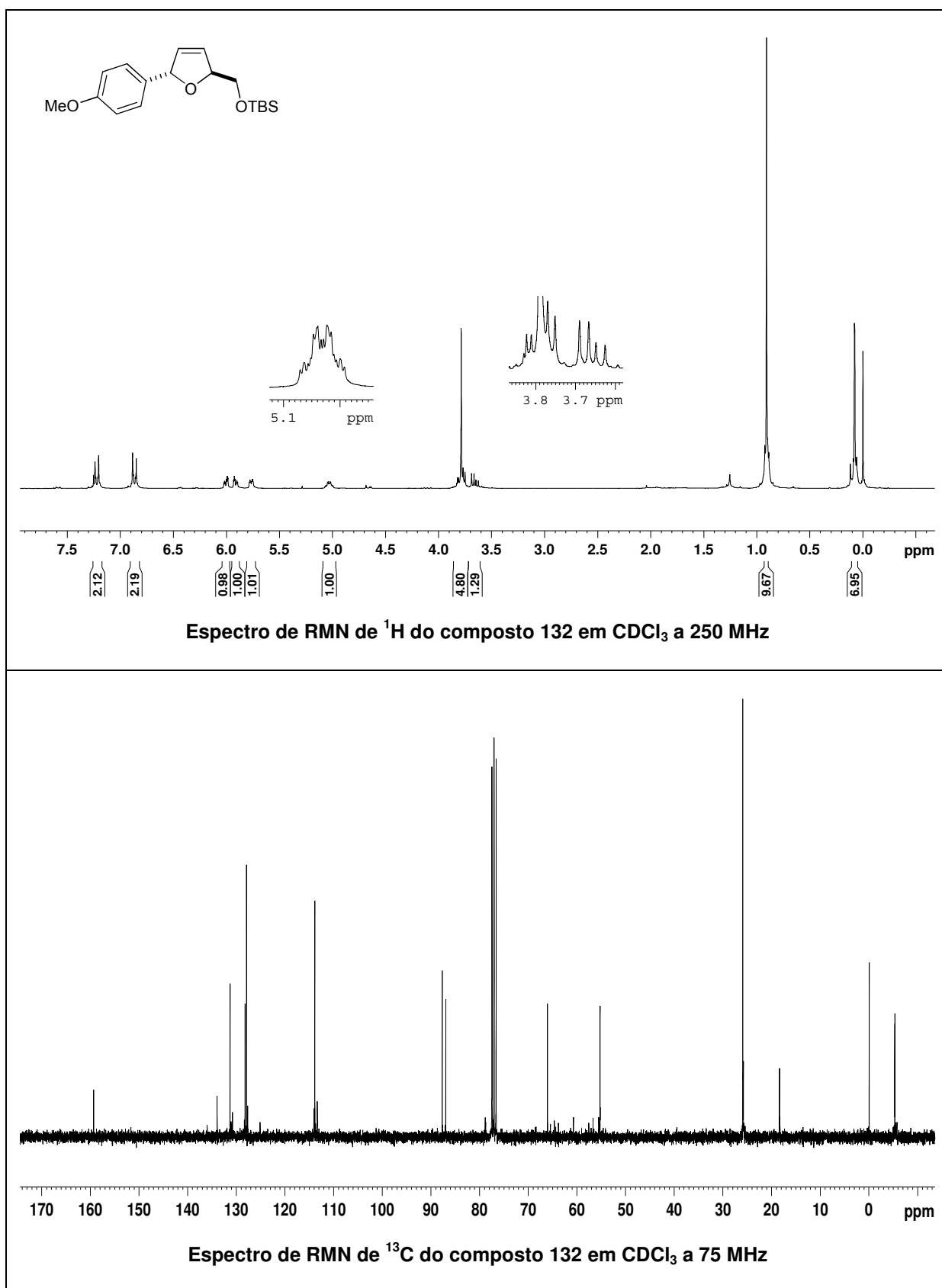


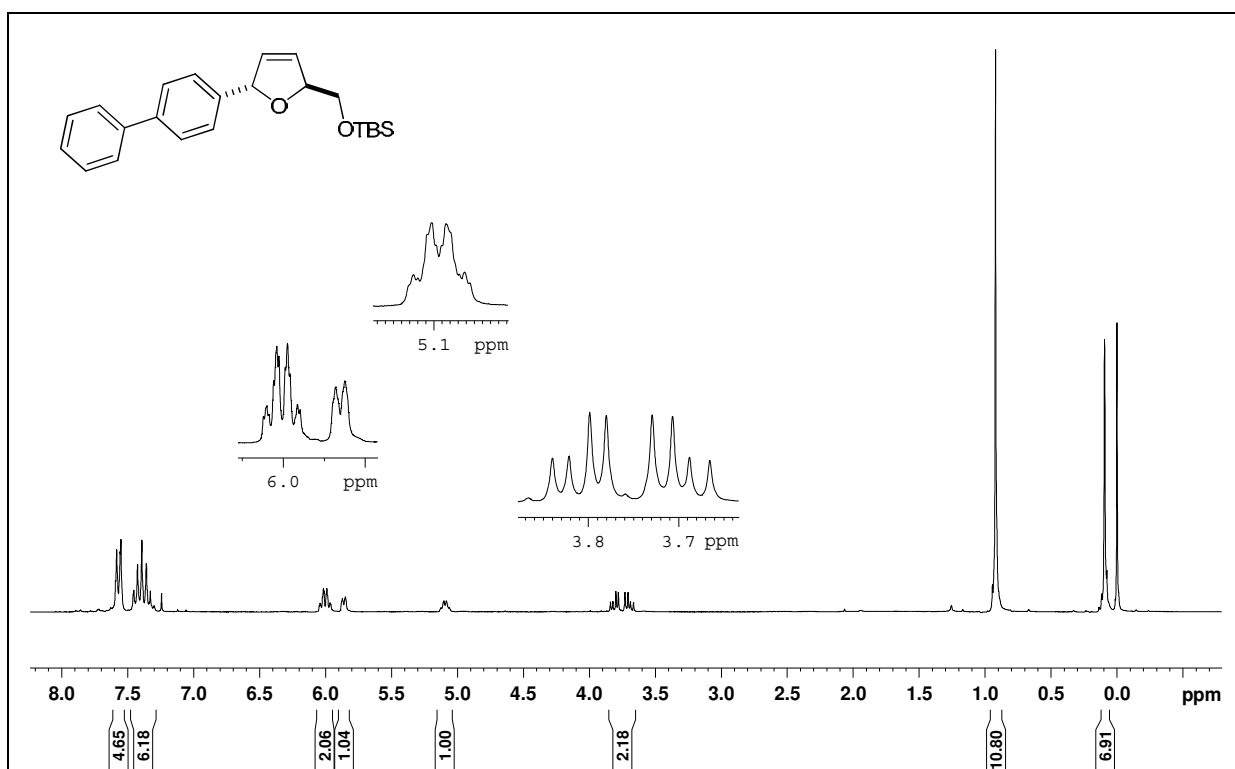


Espectro de RMN de ^1H do composto 87 em CDCl_3 a 500 MHz

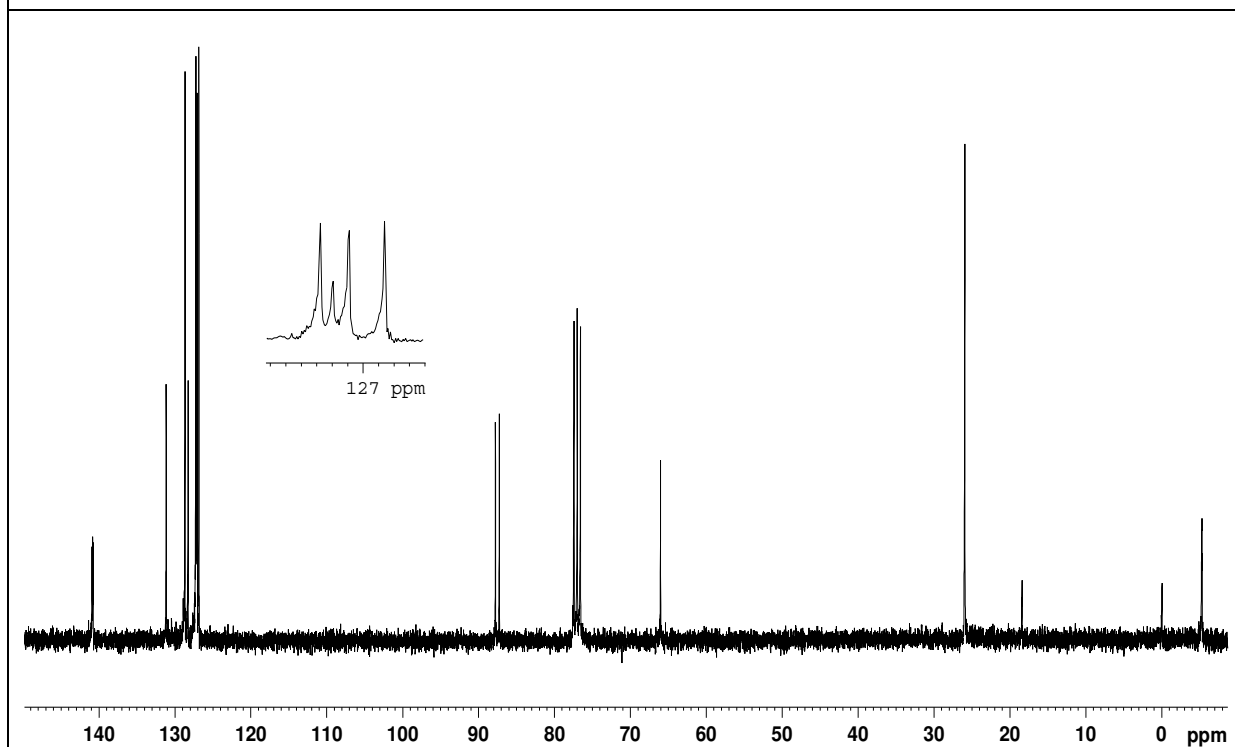


Espectro de RMN de ^{13}C do composto 87 em CDCl_3 a 75 MHz

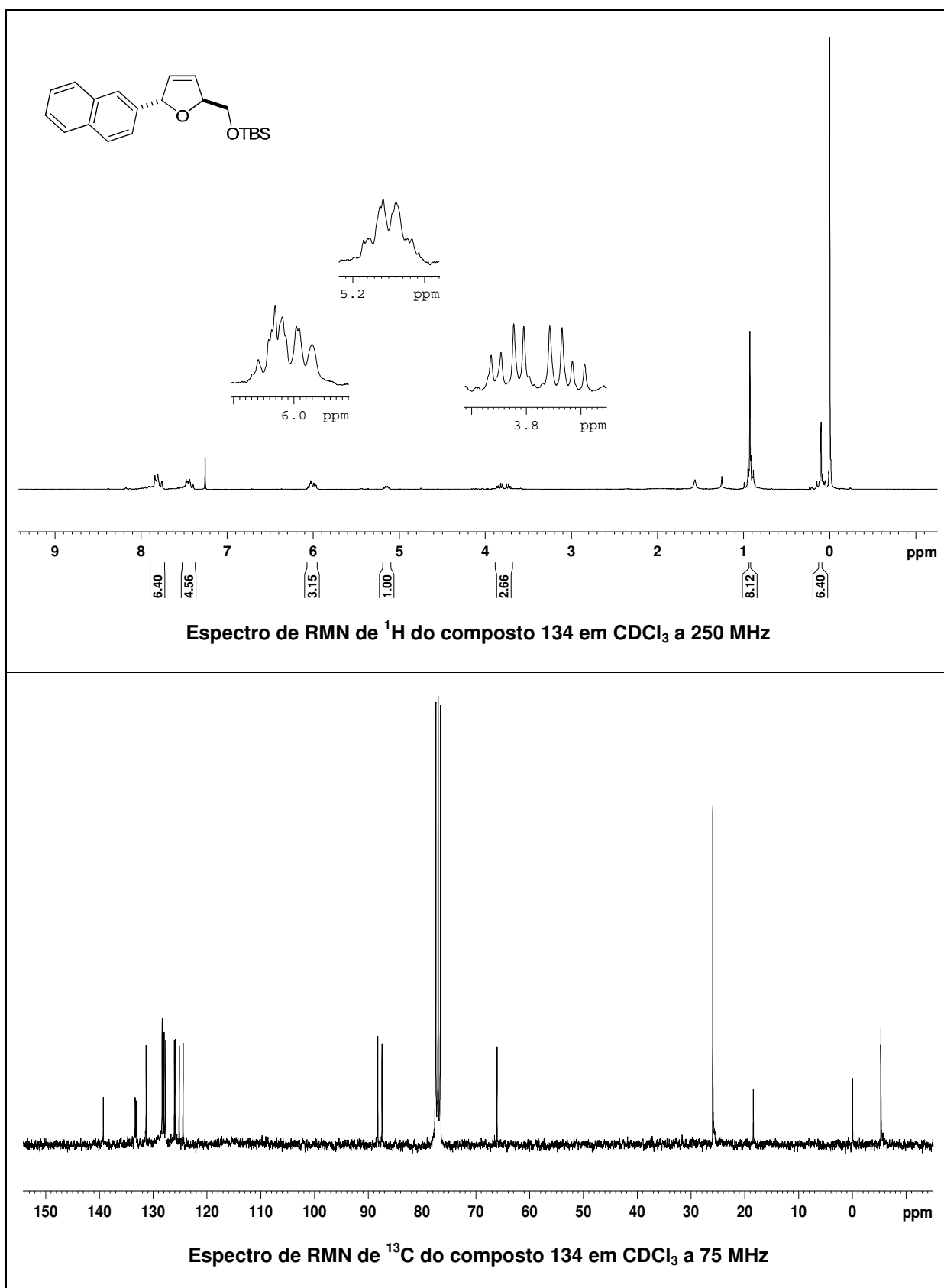


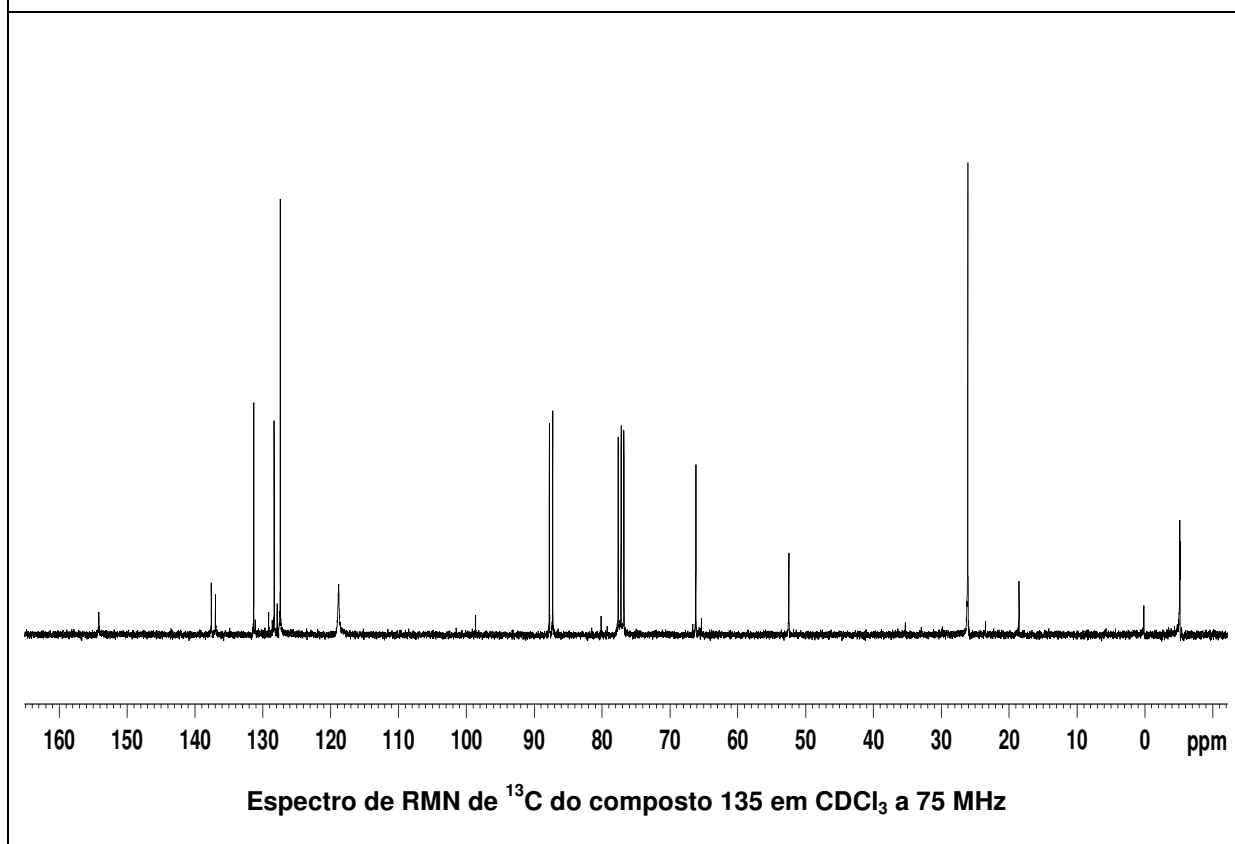
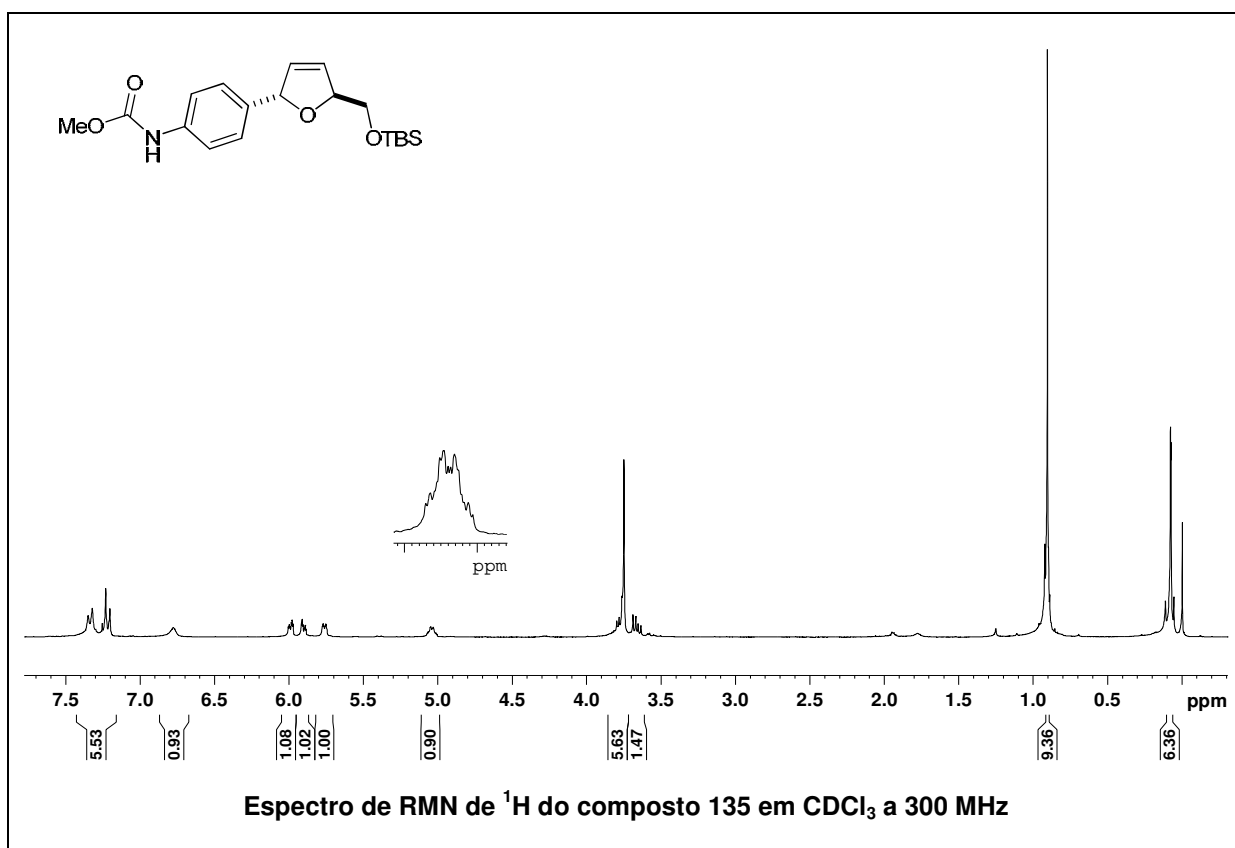


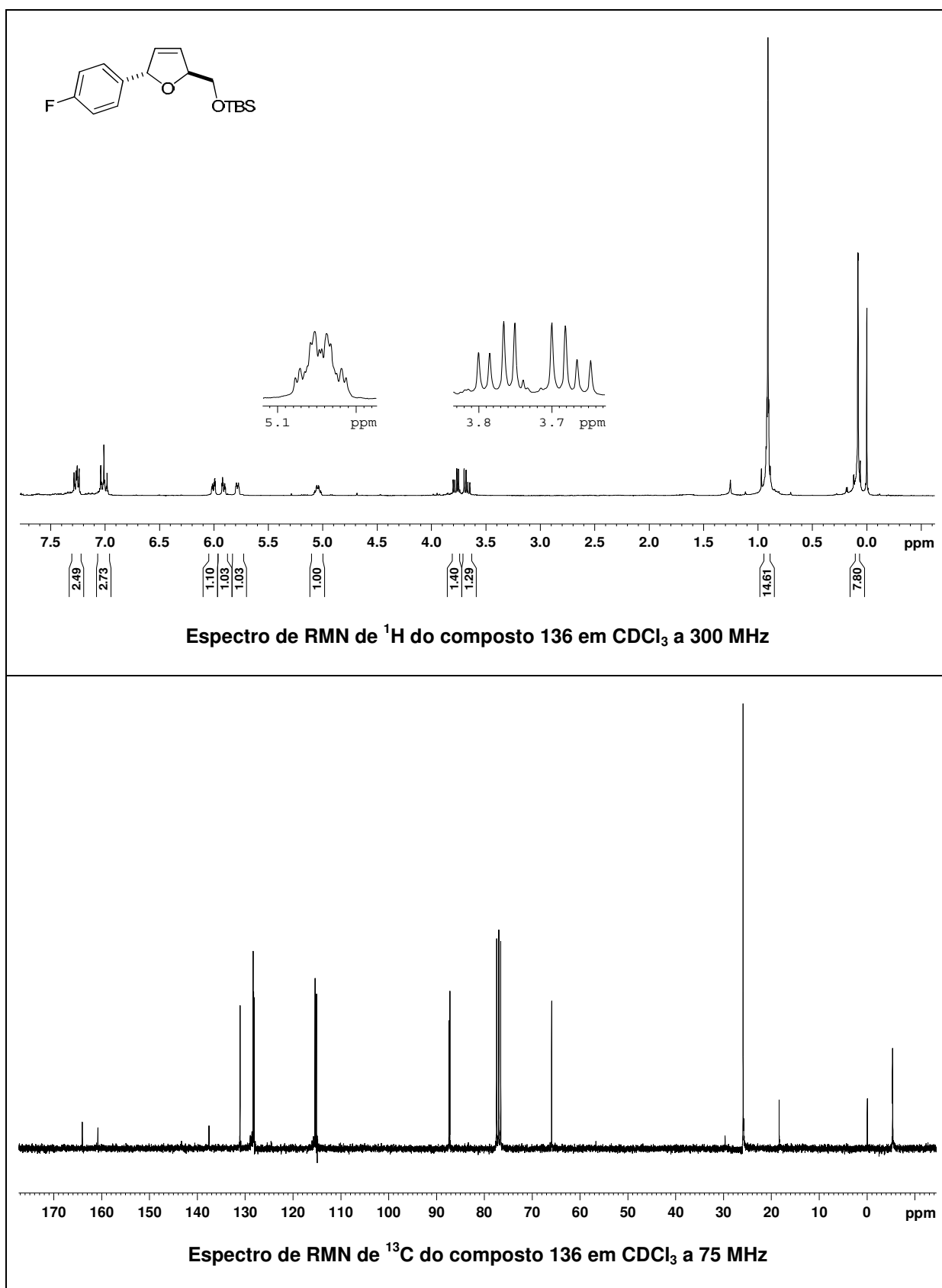
Espectro de RMN de ^1H do composto 133 em CDCl_3 a 250 MHz



Espectro de RMN de ^{13}C do composto 133 em CDCl_3 a 75 MHz





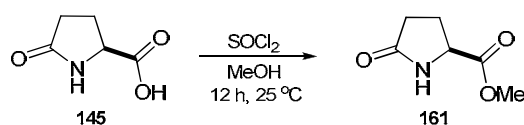


Capítulo 4

Arilação de Heck do enecarbamato endocíclico 147 com sais de diazônio:

Parte A: Estudos visando a síntese da aza-altolactona

2-carboxilato (S)-metil 5-oxopirrolidina – 161



Em um balão, preparou-se uma solução do ácido *L*-piroglutâmico **145** (3,9 g, 30 mmol) em metanol (100 mL). A mistura foi resfriada a -20 °C e cloreto de tionila (2,5 mL, 33 mmol) foi adicionado lentamente. Depois da completa adição, permitiu-se o aumento da temperatura e a mistura foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente. Após esse período, o solvente foi evaporado e a amostra diluída em clorofórmio (30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 30 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo viscoso obtido foi utilizado bruto na próxima etapa, sem qualquer purificação.

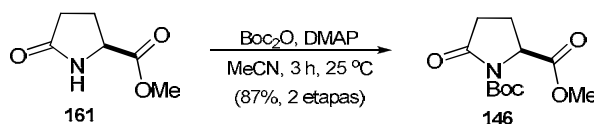
$[\alpha]_D^{20} = +0,9$ (*c* 2,8, H₂O).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 2,15-2,49 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 4,26-4,31 (m, 1H); 7,36 (sl, 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 24,4; 29,0; 52,3; 55,3; 172,8; 179,0.

IV (filme, cm⁻¹) 3251, 2956, 1739, 1698, 1208.

EM (m/z, ESI) 143 (M⁺), 84, 41.

1,2-dicarboxilato-(S)-1-*tert*-butil 2-metil 5-oxopirrolidina – 146

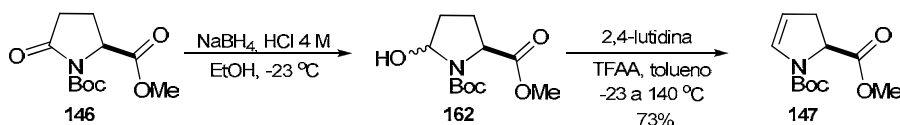
Em um balão sob atmosfera de argônio, preparou-se uma solução da lactama **161** (9,4 g, 66 mmol) em acetonitrila seca (180 mL). Adicionou-se DMAP (0,4 g, 3,28 mmol) e dicarbonato de di-*tert*-butila (16,3 g, 75 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em éter dietílico (100 mL) e extraído com solução aquosa de ácido cítrico 10 % (3 x 80 mL) e solução saturada de NaCl (80 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (60:40), fornecendo 13,9 g (87 %) do produto.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -82,0$ (c 1,43, CHCl_3).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H); 1,97-2,08 (m, 1H); 2,23-2,71 (m, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,61 (dd, $J^1 = 9,0$ Hz, $J^2 = 3,3$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 21,4; 27,8; 31,1; 52,5; 58,8; 83,5; 149,2; 171,8; 173,2.

IV (filme, cm^{-1}) 2994, 2959, 2926, 1756, 1738, 1703, 1312, 1147.

1,2-dicarboxilato-(S)-1-*tert*-butil 2-metil 2,3-diidro-1*H*-pirrol – 147

Em um balão sob atmosfera de argônio, foi preparada uma solução do éster **146** (1,8 g, 7,4 mmol) em etanol (45 mL). O sistema reacional foi resfriado a -23 °C e boroidreto de sódio (2,3 g, 60 mmol) foi adicionado lentamente. Após 10 minutos, iniciou-se a adição controlada de uma solução de HCl 4 M. Cabe salientar que essa adição deve

ser realizada durante 1,5 horas, com adições a cada 5 minutos. Após esse período, verteu-se essa solução ácida sobre gelo e extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio (3 x 30 mL). O lactamol obtido **162** foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

Em um balão sob atmosfera de argônio, adicionou-se o lactamol bruto **162**, tolueno (42 mL) e 2,4-lutidina (4,2 mL, 36 mmol). Essa solução foi resfriada à -23 °C e uma solução de TFAA 1 M em tolueno (7 mL, 7 mmol) foi adicionada. O banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida à temperatura ambiente por uma hora. Para finalizar a reação, esta foi aquecida a 140 °C durante 20 minutos. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto foi diretamente purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (80:20). Após as duas etapas reacionais o produto foi obtido com 82 % de rendimento (1,38 g).

$[\alpha]_D^{20} = -102$ (c 0,89, CHCl₃).

RMN de ¹H (250 MHz, C₆D₆, rotâmeros) δ 1,49 (s, 9H); 2,37-2,69 (m, 2H); 3,41 (s, 3H); 4,47 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 5,5$ Hz, 0,5H); 4,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 4,74 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 5,5$ Hz, 0,5H); 6,59 (t, $J = 2,0$ Hz, 0,5H); 6,88 (t, $J = 2,0$ Hz, 0,5H).

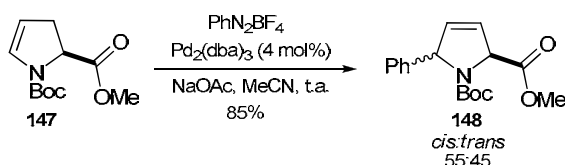
RMN de ¹³C (62,5 MHz, C₆D₆, rotâmeros) δ 28,0; 35,5; 51,3; 58,1; 80,0; 104,4; 130,1; 151,1; 171,7.

IV (filme, cm⁻¹) 2970, 1742, 1709, 1399, 1367, 1134.

EM (m/z, ESI) 227, 127, 68, 57, 41.

EMAR calculado para C₁₁H₁₇NO₄: 227,1157; encontrado: 227,1159.

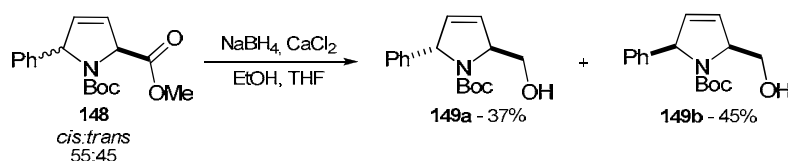
1,2(2*H*,5*H*)-dicarboxilato-(2*S*)-1-*tert*-butil 2-metil 5-fenil-1*H*-pirrol – 148



Em um balão foram adicionados a olefina **147** (0,088 g, 0,39 mmol) e a acetonitrila (2 mL). Em seguida, adicionou-se acetato de sódio (0,13 g, 1,58 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,016 g, 4 mol%) e o tetrafluorborato de fenildiazônio **79** (0,09 g, 0,47 mmol). O meio reacional

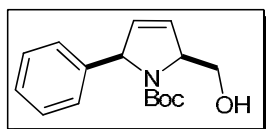
foi mantido sob agitação por 15 minutos, quando se observou o final da liberação de nitrogênio. O bruto reacional foi filtrado em sílica e concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (70:30), fornecendo 0,1 g (85 %) do aduto de Heck .

Procedimento para redução do aduto de Heck



Em um balão sob atmosfera de argônio, foi preparada uma solução do aduto de Heck **148** (0,53 g, 1,74 mmol) em THF (5 mL) e etanol (10 mL). Em seguida, CaCl_2 (0,56 g, 5,1 mmol) foi adicionado e após sua dissolução, adicionou-se NaBH_4 (0,46 g, 12 mmol). Esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e uma solução de K_2CO_3 2 M (12 mL) foi adicionada. Logo após, solução saturada de NaHCO_3 (12 mL) foi acrescentada e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (70:30), fornecendo 0,38 g (80 %) do produto.

1-carboxilato-(2*S*,5*R*)-*tert*-butil 2-(hidroximetil)-5-fenil-2,5-diidro-1*H*-pirrol – 149b



$[\alpha]_D^{20} = +76,1$ (c 1,0, AcOEt).

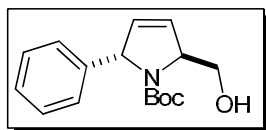
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (s, 9H); 3,75-3,97 (m, 2H); 4,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 5,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 5,47 (s, 1H); 5,69-

5,76 (m, 2H); 7,24-7,37 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 28,1; 68,1; 68,5; 69,7; 81,1; 125,4; 127,0; 127,5; 128,3; 131,5; 141,1; 156,8.

IV (filme, cm^{-1}) 3418, 2976, 1696, 1669, 1394, 1367, 1170.

1-carboxilato-(2S,5S)-*tert*-butil 2-(hidroximetil)-5-fenil-2,5-diidro-1H-pirrol – 149a



$[\alpha]_D^{20} = -203,4$ (*c* 1,14, AcOEt).

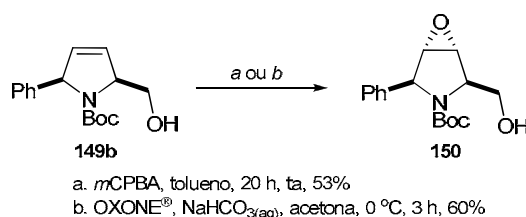
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1,13 (s, 6H); 1,26 (s, 4H); 3,72 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 6,5$ Hz, 1H); 3,91 (dd, $J^1 = 11,8$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz, 1H); 5,00-5,06 (m, 1H); 5,37-5,41 (m, 1H); 5,68 (dt, $J^1 = 6,3$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz, 1H); 5,76 (dt, $J^1 = 6,3$ Hz, $J^2 = 2,0$ Hz, 1H); 7,14-7,35 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 27,9; 67,2; 68,7; 69,5; 80,6; 125,5; 126,5; 127,4; 128,3; 132,2; 142,0; 155,9.

IV (filme, cm^{-1}) 3349, 2975, 2930, 1656, 1411, 1135.

EM (*m/z*, EI) 276 (*M* + 1), 244, 188, 144, 115, 57.

3-carboxilato (1R,2R,4S,5S)-*tert*-butil 2-(hidroximetil)-4-fenil-6-oxa-3-azabicyclo [3.1.0] hexano – 150



Condição a: Em um balão, dissolveu-se o composto **149b** (0,055 g, 0,2 mmol) em tolueno (2,5 mL). A esta solução adicionou-se *m*CPBA e a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Após este período, adicionou-se solução saturada de bissulfito de sódio (5 mL) e a mistura permaneceu sob agitação por mais 30 minutos. Em seguida, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL) e as fases orgânicas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e os solventes removidos sob pressão reduzida. O epóxido formado **150** foi purificado através de cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (60:40), fornecendo 0,031 g (53 %) do produto epoxidado.

Condição b: Em um balão, dissolveu-se o composto **149b** (0,041 g, 0,15 mmol) em acetona (2,5 mL). O sistema é resfriado a 0 °C e uma solução aquosa de NaHCO₃ (0,24 g em 1 mL de H₂O, 2,8 mmol) é adicionada. Uma solução de oxone em água (0,48 g em 1,6 mL de H₂O, 1,6 mmol) é adicionada na sequência e a reação é mantida a 0 °C por 3 horas. Após esse tempo, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 2 horas. Após este período, adicionou-se solução saturada de cloreto de sódio (5 mL) e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e os solventes removidos sob pressão reduzida. O epóxido formado **26** foi purificado através de cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (60:40), fornecendo 0,034 g (60 %) do produto epoxidado.

$[\alpha]_D^{20} = +19,7$ (*c* 0,8, AcOEt).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ 1,30 (s, 7H); 1,46 (s, 2H); 2,55 (sl, 1H); 3,63 (sl, 1,6H); 3,72-3,85 (m, 0,6H); 3,88-3,91 (m, 1,8H); 4,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 0,2H); 4,36 (t, *J* = 5,5 Hz, 0,8H); 5,05 (s, 0,8H); 5,20 (s, 0,2H); 7,28-7,41 (m, 5H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ 28,2; 28,4; 57,4; 58,1; 59,4; 60,2; 61,1; 61,3; 61,9; 62,8; 62,9; 63,9; 80,9; 81,3; 126,6; 126,8; 127,8; 127,9; 128,7; 128,8; 137,9; 138,0; 154,9; 156,7.

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN, rotâmeros) δ 1,29 (s, 4,5H); 1,43 (s, 4,5H); 2,28 (sl, 1H); 3,18 (t, *J* = 5,5 Hz, 0,5 H); 3,41 (t, *J* = 5,5 Hz, 0,5 H); 3,53-3,67 (m, 1,5 H); 3,75-3,86 (m, 1,5H); 4,04 (dd, *J*¹ = 8,3 Hz, *J*² = 4,0 Hz, 0,5 H); 4,09 (dd, *J*¹ = 7,3 Hz, *J*² = 5,5 Hz, 0,5 H); 4,99 (s, 0,5H); 5,02 (s, 0,5H); 7,29-7,39 (m, 5H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃CN, rotâmeros) δ 28,1; 28,2; 58,8; 59,5; 60,5; 61,2; 62,3; 62,4; 62,7; 62,8; 63,3; 63,9; 81,2; 81,4; 128,2; 128,3; 128,9; 129,0; 129,7; 129,8; 139,9; 140,0; 156,1; 156,7.

RMN de ¹H (250 MHz, CD₃CN, 70 °C) δ 1,39 (s, 9H); 3,10 (sl, 1H); 3,66-3,69 (m, 2H); 3,77 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 3,82-3,89 (m, 1H); 4,10-4,15 (m, 1H); 5,04 (s, 1H); 7,28-7,44 (m, 5H).

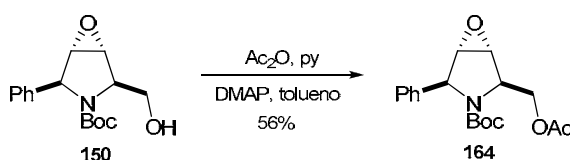
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_3CN , 70 °C) δ 28,9; 59,1; 60,9; 62,6; 63,1; 63,9; 81,4; 128,3; 128,9; 130,0; 140,2; 156,7.

IV (filme, cm^{-1}) 3433, 2977, 1694, 1674, 1415, 1368, 1169.

EM (m/z, EI) 292 (M+1), 248, 160, 142, 75, 57.

EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$: 314,1368; encontrado: 314,1320.

3-carboxilato (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-*tert*-butil 2-(acetoximetil)-4-fenil-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano – 164

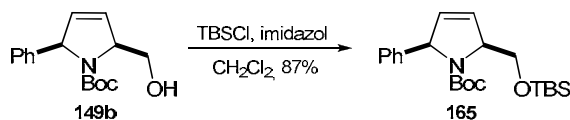


Em um balão sob atmosfera de argônio, preparou-se uma solução do álcool **150** (0,008 g, 0,027 mmol) em tolueno (1 mL). A esta solução adicionou-se piridina (0,15 mL), alguns cristais de DMAP e anidrido acético (0,5 mL). A reação foi mantida 4 horas a temperatura ambiente e a solução saturada de cloreto de sódio foi adicionada. A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (80:20), fornecendo 0,005 g (56 %) do produto.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , rotâmeros) δ 1,24 (s, 5H); 1,40 (s, 4H); 1,90 e 1,91 (2s, 3H); 3,61-3,66 (m, 2H); 4,01-4,38 (m, 3H); 4,97 (s, 0,6H); 5,12 (s, 0,4H); 7,21-7,32 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 , rotâmeros) δ 20,7; 28,3; 28,4; 29,7; 57,4; 57,7; 57,8; 58,1; 59,6; 60,3; 61,8; 62,5; 62,7; 63,0; 80,9; 81,0; 126,5; 126,6; 127,7; 127,8; 128,5; 128,7; 137,5; 137,9; 154,6; 154,7; 170,5; 170,6.

1-carboxilato-(2*S*,5*R*)-*tert*-butil 2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-fenil-2,5-diidro-1*H*-pirrol – 165



Em um balão sob atmosfera de argônio, foram adicionados o álcool **149b** (0,378 g, 1,37 mmol) e diclorometano seco (5,5 mL). Em seguida, imidazol (0,128 g, 1,91 mmol) e cloreto de *tert*-butildimetilsilila (0,24 g, 1,63 mmol) foram adicionados, formando uma suspensão branca. A reação foi agitada por 12 horas à temperatura ambiente. A fase orgânica foi lavada com cloreto de amônio saturado (10 mL) e a fase aquosa extraída com diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (95:05), fornecendo 0,463 g (87 %) do produto protegido.

$[\alpha]_D^{20} = +28,8$ (c 1,58, AcOEt).

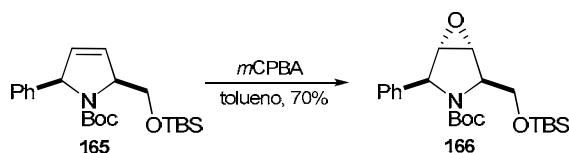
RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ 0,09 (s, 6H); 0,92 (s, 9H); 1,27 (s, 6H); 1,46 (s, 3H); 3,58 (t, *J* = 8,8 Hz, 0,4H); 3,79 (t, *J* = 7,5 Hz, 0,6H); 4,05-4,18 (m, 1H); 4,56-4,65 (m, 1H); 5,41 (sl, 0,6H); 5,57 (sl, 0,4H); 5,70-5,80 (m, 1H); 5,96-5,98 (m, 1H); 7,20-7,33 (m, 5H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ -5,3; -5,2; 18,4; 28,2; 28,5; 29,7; 65,0; 66,2; 66,7; 68,9; 69,3; 79,7; 79,9; 127,1; 127,2; 127,3; 127,9; 128,2; 128,3; 130,3; 141,5; 142,2; 154,7.

IV (filme, cm⁻¹) 3008, 2967, 1741, 1372, 1222.

EM (m/z, EI) 389 (M), 276, 244, 188, 144, 73, 57.

3-carboxilato-(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-*tert*-butil 2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-fenil-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano – 166



Em um balão, dissolveu-se o composto **165** (0,222 g, 0,57 mmol) em tolueno (7 mL). A esta solução adicionou-se *m*CPBA (0,85 g, 2,8 mmol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Após este período, adicionou-se solução saturada de bissulfito de sódio (20 mL) e a mistura permaneceu sob agitação por mais 30 minutos. Em seguida, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e as fases orgânicas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e os solventes removidos sob pressão reduzida. O epóxido formado **166** foi purificado através de cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (90:10), fornecendo 0,16 g (70 %) do produto epoxidado.

$[\alpha]_D^{20} = +17,2$ (*c* 1,56, AcOEt).

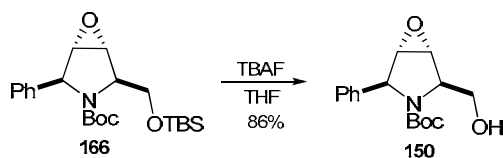
RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ 0,09 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,89 (s, 5H); 0,91 (s, 4H); 1,29 (s, 5H); 1,45 (s, 4H); 3,56-4,22 (m, 5H); 4,99 (s, 0,5 H); 5,15 (s, 0,5H); 7,25-7,39 (m, 5H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ -5,45; -5,37; 18,2; 25,8; 28,2; 28,2; 58,4; 58,5; 59,4; 60,2; 60,5; 60,7; 62,0; 62,0; 62,5; 62,9; 80,1; 80,4; 126,7; 126,8; 127,5; 127,6; 128,4; 128,6; 138,1; 138,7; 154,8.

IV (filme, cm⁻¹) 3014, 2969, 2949, 1738, 1367, 1228, 1216.

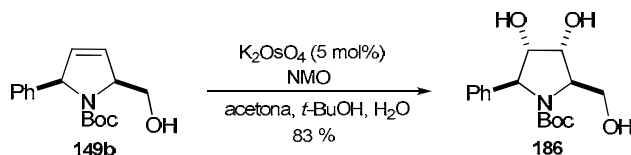
EM (m/z, EI) 306, 260, 248, 160, 142, 132, 73.

3-carboxilato (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-*tert*-butil 2-(hidroximetil)-4-fenil-6-oxa-3-azabicyclo [3.1.0] hexano – 150



Em um balão adicionou-se o composto **166** (0,128 g, 0,32 mmol) e THF (2 mL). A esta mistura foi adicionado fluoreto de *n*-tetrabutylamônio 1,0 M em THF (0,38 mL, 0,38 mmol), à 0 °C. Após 2 horas à temperatura ambiente, adicionou-se água (5 mL) e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO₄, filtradas e os solventes removidos sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia “flash” utilizando como eluente hexano:acetato de etila (60:40) para fornecer 0,79 g (86 %) do álcool.

1-carboxilato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-*tert*-butil 3,4-diidroxi-2-(hidroximetil)-5-fenilpirrolidina – 186



Em um balão, dissolveu-se a olefina **149b** (0,057 g, 0,2 mmol) em uma mistura de solventes H₂O/acetona/*t*-BuOH (0,42:0,18:0,07 mL). A esta solução adicionou-se *N*-óxido-*N*-metil-morfolina – NMO (0,07 g, 0,6 mmol) e osmiato de potássio - K₂OsO₄ (0,004 g, 5 mol%). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 48 horas. Após este período, adicionou-se uma solução saturada de bissulfito de sódio (3,0 mL) e a mistura permaneceu sob agitação por mais 30 minutos. Em seguida, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL) e as fases orgânicas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e os solventes removidos sob pressão reduzida. O produto bruto foi

purificado por cromatografia “flash” utilizando como eluente hexano:acetato de etila (20:80), fornecendo 0,052 g (83 %) do triol **186**.

$[\alpha]_D^{20} = -43$ (c 0,7, MeOH).

RMN de ^1H (250 MHz, CD_3OD , 57 °C) δ 1,21 (s, 9H); 3,77-3,90 (m, 3H); 4,03 (dd, $J^1 = 6,3$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, 1H); 4,10 (dd, $J^1 = 4,1$ Hz, $J^2 = 2,5$ Hz, 1H); 4,55 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H); 7,17-7,37 (m, 5H).

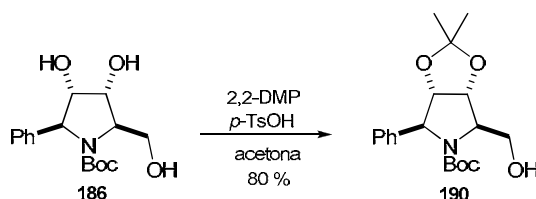
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_3OD , 57 °C) δ 28,6; 63,4; 67,7; 68,5; 73,5; 79,9 81,5; 127,5; 128,0; 129,3; 143,7; 157,7.

IV (filme, cm^{-1}) 3309, 1666, 1413, 1148, 1105.

EM (m/z, EI) 310 ($M+1$), 254, 210.

EMAR: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5 + \text{H}$: 310,1654; encontrado: 310,1965.

5-carboxilato de (3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-*tert*-butil 4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-6-fenildiidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-(4*H*) – 190



Em um balão sob atmosfera de argônio, preparou-se uma mistura do triol **186** (0,052 g, 0,17 mmol), ácido *p*-toluenossulfônico seco (0,003 g, 0,017 mmol) e 2,2-dimetoxipropano - 2,2-DMP (0,73 mL) em acetona seca (1 mL) à temperatura ambiente. Após 12 horas de agitação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio (5 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (5 mL). As fases orgânicas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando como eluente hexano:acetato de etila (50:50), fornecendo 0,047 g (80 %) do acetonídeo.

$[\alpha]_D^{20} = -5$ (c 1,0, CHCl_3).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , 55 °C) δ 1,31 (s, 9H); 1,33 (s, 3H); 1,56 (s, 3H); 3,72-3,85 (m, 2H); 4,27 (td, $J^1 = 5,1$ Hz, $J^2 = 2,0$ Hz, 1H); 4,52 (dd, $J^1 = 5,6$ Hz, $J^2 = 2,0$ Hz, 1H); 4,62 (dd, $J^1 = 5,6$ Hz, $J^2 = 2,0$ Hz, 1H); 5,04 (sl, 1H); 7,19-7,35 (m, 5H).

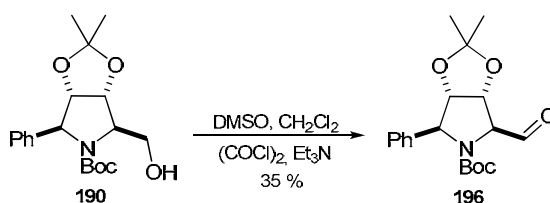
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 , 55 °C) δ 25,5; 27,5; 28,1; 64,5; 66,6; 68,8; 80,8; 81,6; 86,6; 112,2; 125,7; 127,2; 128,5; 141,1; 155,9.

IV (filme, cm^{-1}) 3452, 1694, 1674, 1394.

EM (m/z, EI) 372 ($\text{M}+\text{Na}$), 316, 272.

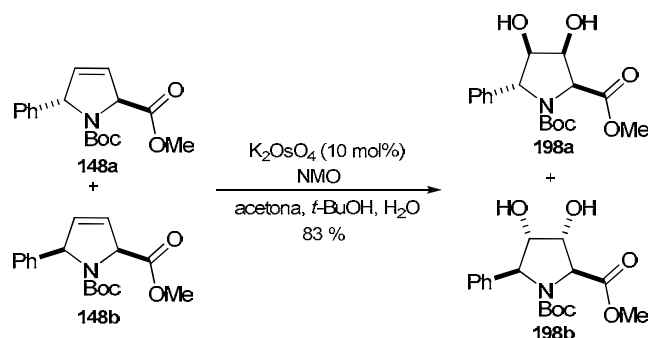
EMAR: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5 + \text{Na}$: 372,17869; encontrado: 372,17829.

5-carboxilato de (3a*R*,4*S*,6*S*,6a*S*)-*tert*-butil 4-formil-2,2-dimetil-6-fenildiidro-3a*H*-[1,3] dioxolo[4,5-*c*]pirrol-(4*H*) – 196



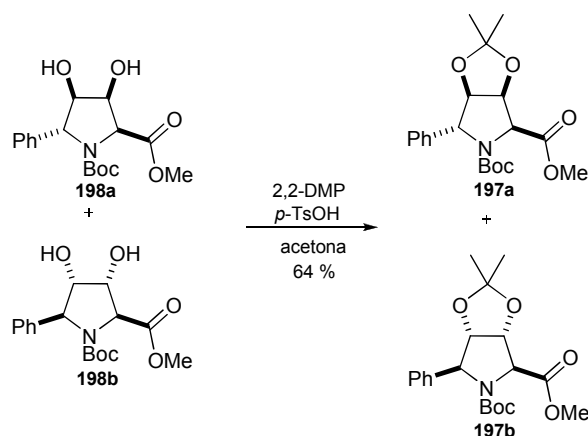
Em um balão sob atmosfera de argônio, adicionou-se dimetilsulfóxido seco (0,024 mL, 0,363 mmol) e diclorometano seco (1 mL). O sistema reacional foi resfriado a -78 °C e cloreto de oxalila (0,018 mL, 0,181 mmol) foi adicionado lentamente. Após 15 minutos, uma solução do álcool **190** (0,05 g, 0,165 mmol) em diclorometano seco (0,5 mL) foi adicionada, gota a gota, ao meio reacional. Após 1 hora, trietilamina seca (0,12 mL, 0,825 mmol) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada a -78 °C por 20 minutos. Após este período, a reação foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas e água (2 mL) foi adicionada. A mistura reacional foi diluída com éter etílico (2 mL) e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (2 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (3 mL), secas com MgSO_4 e concentradas à pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando como eluente hexano:acetato de etila (70:30), fornecendo 0,020 g (35 %) do aldeído.

1,2-dicarboxilato-(2S)-1-*tert*-butil 2-metil 3,4-diidroxi-5-fenilpirrolidina (mistura de isômeros) – **198**



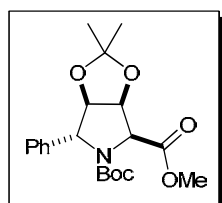
Em um balão, dissolveu-se a olefina **148** (0,1 g, 0,33 mmol) em uma mistura de solventes H_2O /acetona/*t*-BuOH (0,69:0,3:0,12 mL). A esta solução adicionou-se *N*-óxido-*N*-metil-morfolina – NMO (0,116 g, 0,99 mmol) e osmiato de potássio - K_2OsO_4 (0,013 g, 10 mol%). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 48 horas. Após este período, adicionou-se solução saturada de bissulfito de sódio (3 mL) e a mistura permaneceu sob agitação por mais 30 minutos. Em seguida, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (5 mL) e as fases orgânicas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e os solventes removidos sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia “flash” utilizando como eluente hexano:acetato de etila (40:60), fornecendo 0,071 g (64 %) da mistura de dióis **198**. Não foi possível a separação de forma eficiente dessa mistura de diastereoisômeros por cromatografia “flash”, portanto a mesma foi utilizada diretamente na próxima etapa de reação.

Procedimento para a preparação dos acetonídeos 197



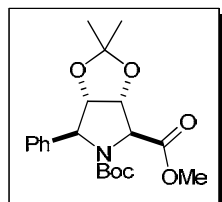
Em um balão sob atmosfera de argônio, preparou-se uma mistura dos dióis **198a** e **198b** (0,071 g, 0,21 mmol), ácido *p*-toluenossulfônico seco (0,0038 g, 0,022 mmol) e 2,2-dimetoxipropano - 2,2-DMP (0,91 mL) em acetona seca (2 mL) à temperatura ambiente. Após 12 horas de agitação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio (5 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando como eluente hexano:acetato de etila (80:20). Os dois isômeros puderam ser separados, sendo que o isômero mais apolar **197b** foi obtido em 0,031 g, enquanto o isômero mais polar **197a** foi obtido em 0,017 g (64 % rendimento da reação para a formação dos dois acetonídeos).

4,5-dicarboxilato de (3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-5-*tert*-butil 4-metil 2,2-dimetil-6-fenildiidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-(4*H*) – 197a



RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ 1,13 (s, 6H); 1,27 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,48 e 1,50 (2s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,57-4,62 (m, 1H); 4,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,45H); 4,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,55H); 5,04-5,12 (m, 1H); 5,14 (s, 0,55H); 5,28 (s, 0,45H); 7,10-7,16 (m, 2H); 7,27-7,38 (m, 3H).

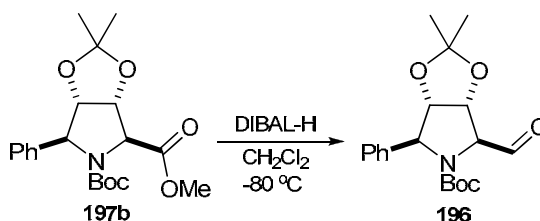
4,5-dicarboxilato de (3a*R*,4*S*,6*S*,6a*S*)-5-*tert*-butil 4-metil 2,2-dimetil-6-fenildiidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-(4*H*) – 197b



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , rotâmeros) δ 1,22 e 1,40 (2s, 9H); 1,32 (s, 3H); 1,61 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,41-4,60 (m, 2H); 4,80-4,83 (m, 1H); 5,00 (sl, 0,6H); 5,17 (sl, 0,4H); 7,22-7,38 (m, 3H); 7,52 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).

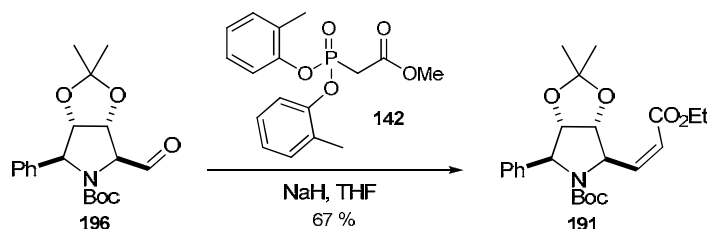
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 , rotâmeros) δ 25,4; 27,5; 27,9; 52,5, 66,4; 67,1; 67,8; 80,7; 81,1; 81,8; 86,4; 86,9; 112,8; 126,2; 127,3; 128,4; 139,4; 140,3; 153,4; 153,9; 171,6.

carboxilato de (3a*R*,4*S*,6*S*,6a*S*)-*tert*-butil 4-formil-2,2-dimetil-6-fenildiidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-5(4*H*) – 196



Em um tubo longo, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o substrato **197b** (0,151 g, 0,4 mmol) e diclorometano seco (2 mL). O sistema foi resfriado a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ pelo uso de banho de gelo seco e éter etílico. Após o resfriamento, iniciou-se a adição do DIBAL-H (0,42 mmol, solução 1,5 M em tolueno), de forma lenta e cautelosa, sendo que o agente redutor deve escorrer pelas paredes do tubo sendo resfriado para que entre em contato com a mistura reacional. A reação foi mantida a essa temperatura por 30 minutos e uma solução do sal de Rochelle foi adicionada. A mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente e extraída com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e evaporadas. O bruto reacional foi utilizado na próxima etapa, sem prévia purificação.

5-carboxilato de (3a*R*,4*R*,6*S*,6a*S*)-*tert*-butil 4-((*Z*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-2,2-dimetil-6-fenildiidro-3a*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-(4*H*) – 191



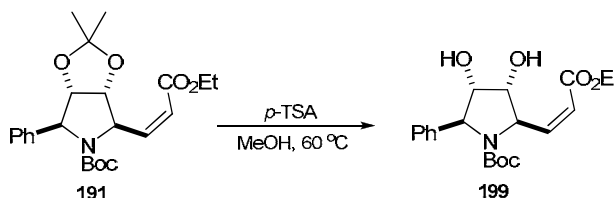
Em um balão sob atmosfera de argônio, uma suspensão de hidreto de sódio (0,008 g, 0,184 mmol, dispersão 60% em óleo mineral) em THF seco (1 mL) foi preparada a 0 °C e a esta foi adicionado (*o*-cresol)₂P(O)CH₂COOEt **142** (0,064 g, 0,184 mmol) em THF seco (0,5 mL). Após 10 minutos de agitação, o aldeído **196** (0,016 g, 0,046 mmol) solubilizado em THF seco (1 mL) foi adicionado e a reação permaneceu sob agitação por 1 hora. A mistura reacional foi tratada com solução saturada de cloreto de amônio e extraída com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente hexano:acetato de etila: (75:25). Obteve-se 0,013 g (67 %) do éster **191**.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 1,35 (s, 9H); 1,59 (s, 3H); 1,62 (s, 3H); 4,22 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H); 4,56 (dd, *J*¹ = 5,5 Hz, *J*² = 1,8 Hz, 1H); 4,71 (dd, *J*¹ = 5,5 Hz, *J*² = 1,8 Hz, 1H); 5,13 (sl, 1H); 5,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 5,87 (dd, *J*¹ = 11,5 Hz, *J*² = 1,5 Hz, 1H); 6,11-6,19 (m, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H).

EM (m/z, EI) 418 (M+1), 374, 372, 360, 328, 314.

EMAR: calculado para C₂₃H₃₁NO₆ + Na: 440,2049; encontrado: 440,2050; calculado para C₂₃H₃₁NO₆ + H: 418,2229; encontrado: 418,2228.

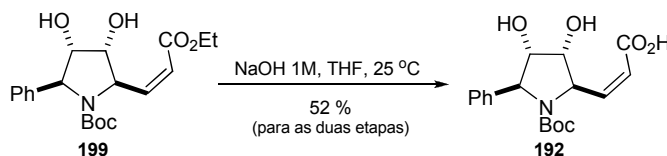
1-carboxilato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-*tert*-butil 2-((*Z*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-3,4-diidroxi-5-fenilpirrolidina – 199



Em um balão, adicionou-se o substrato **191** (0,058 g, 0,135 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (aproximadamente 0,003 g) em metanol (2 mL). A reação foi aquecida a 60 °C por 5 horas. Após esse período, a mistura reacional foi tratada com solução saturada de cloreto de sódio e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente hexano:acetato de etila (50:50).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,17-1,45 (m, 12H); 3,13 (sl, 1H); 4,08 (sl, 2H); 4,22 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H); 4,90-5,40 (m, 3H); 6,05 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H); 6,61 (sl, 1H); 7,20-7,40 (m, 5H).

ácido (*Z*)-3-((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3,4-diidroxi-5-fenilpirrolidin-2-il)acrílico – 192

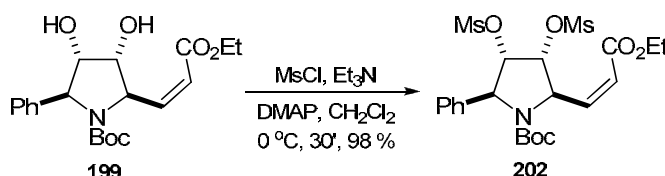


Em um balão contendo o substrato **199** (0,020 g, 0,053 mmol) solubilizado em etanol (0,3 mL), uma solução NaOH 1 M (0,13 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e HCl 1 M (0,053 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi evaporada para remoção do etanol e mais HCl 1 M (0,071 mL) foi adicionado. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas à pressão reduzida. O produto foi

purificado por cromatografia “flash” usando como eluente acetato de etila:metanol:ácido acético (94:5:1). O produto foi obtido em 52 % de rendimento para as 2 etapas.

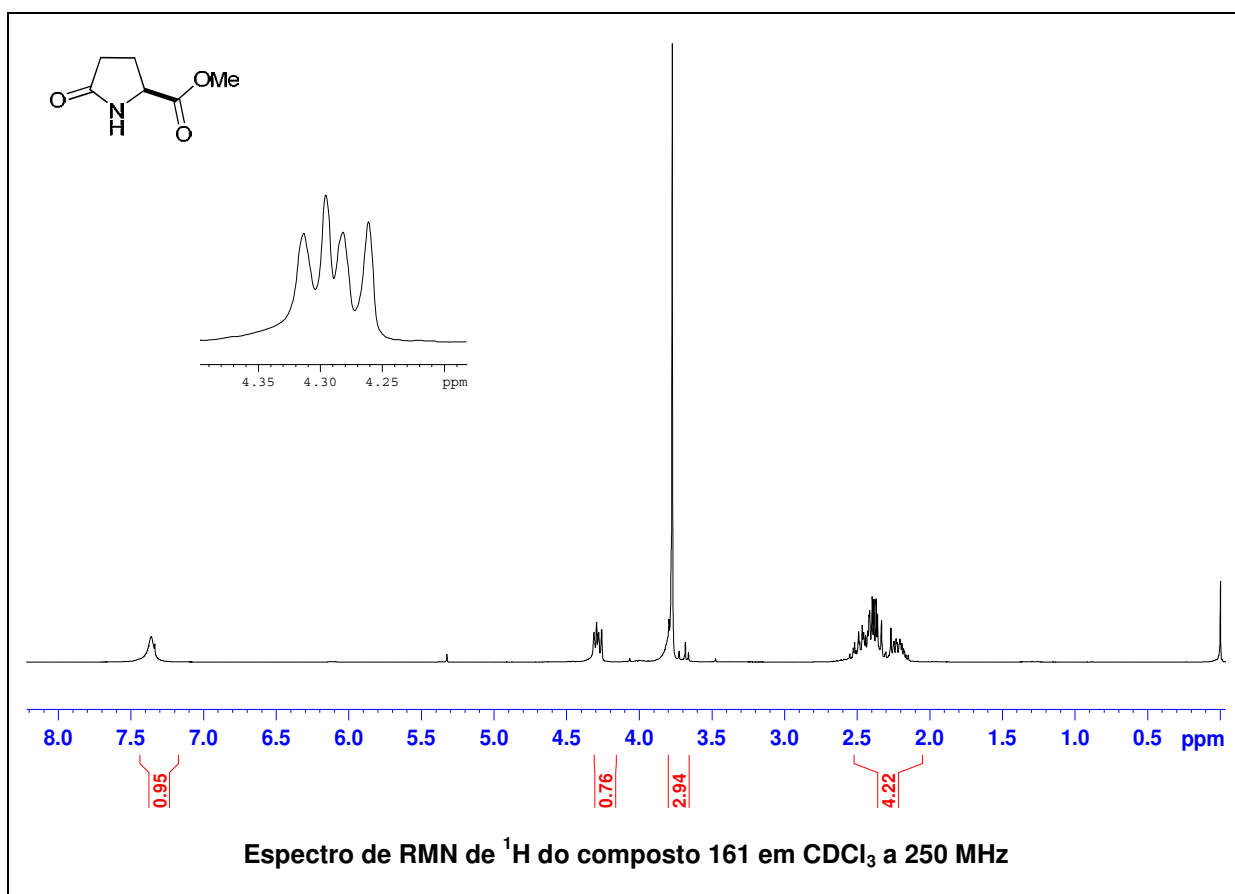
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1,10-1,50 (m, 9H); 4,14 (sl, 2H); 4,83 (sl, 1H); 5,34 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H); 6,07 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H); 6,46 (dd, $J^1 = 11,5$ Hz, $J^2 = 8,0$ Hz, 1H); 7,20-7,43 (m, 5H).

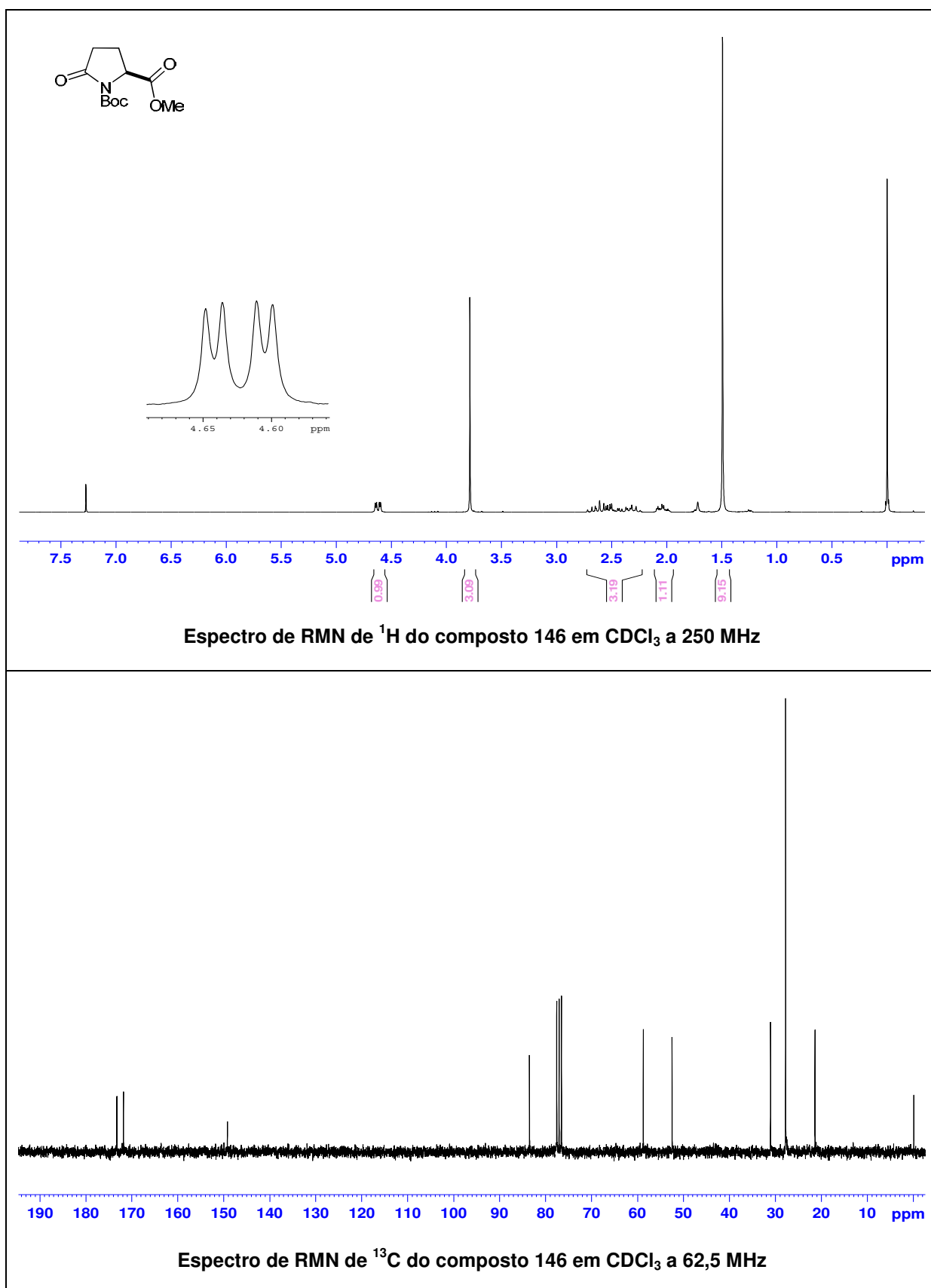
1-carboxilato de (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-*tert*-butil 2-((*Z*)-3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-3,4-bis(metilsulfonilo)-5-fenilpirrolidina – 202

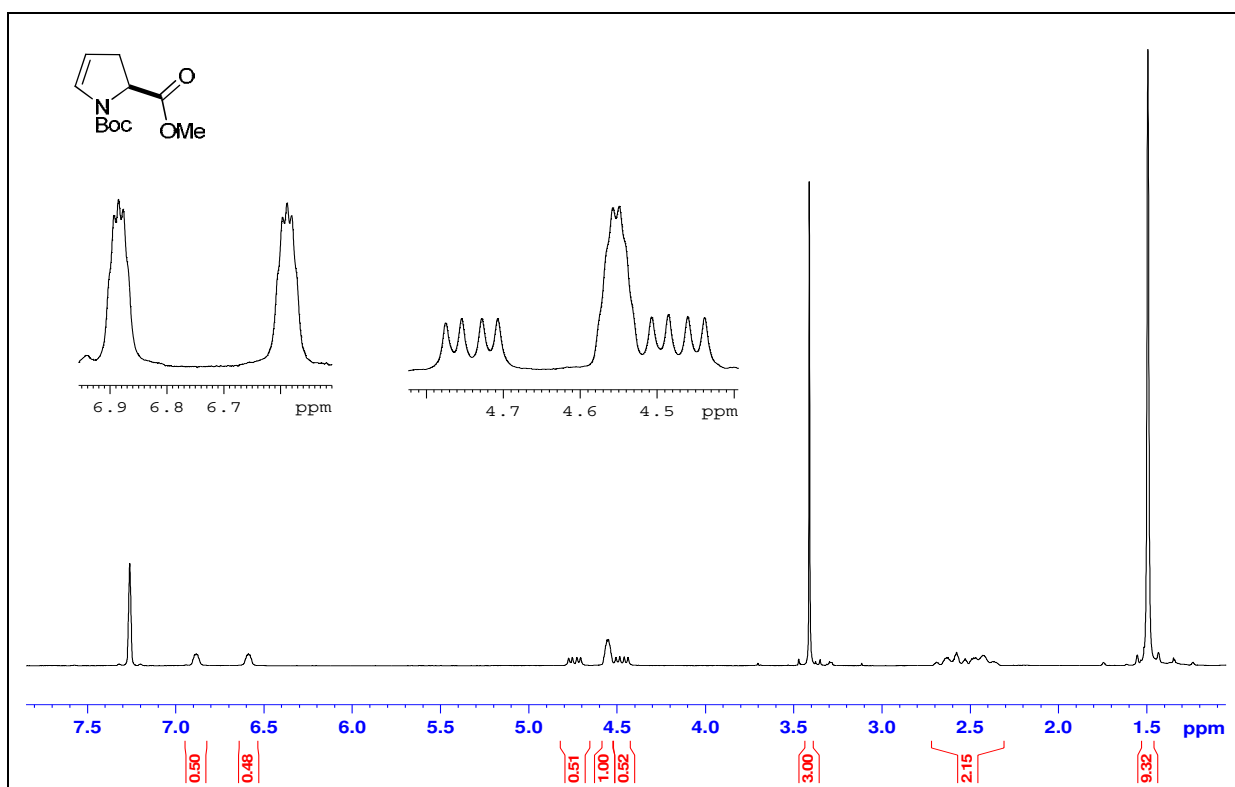


Em um balão sob atmosfera de argônio, adicionou-se o substrato **199** (0,018 g, 0,046 mmol) e diclorometano seco (1 mL). A mistura reacional foi resfriada a 0 °C e trietilamina (0,016 mL, 0,012 mmol), cloreto de mesila (0,007 mL, 0,12 mmol) e DMAP (1 cristal) foram adicionados. A reação foi agitada a 0 °C por 30 minutos e água gelada foi adicionada lentamente. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente hexano:acetato de etila (50:50). O produto foi obtido em 98 % de rendimento.

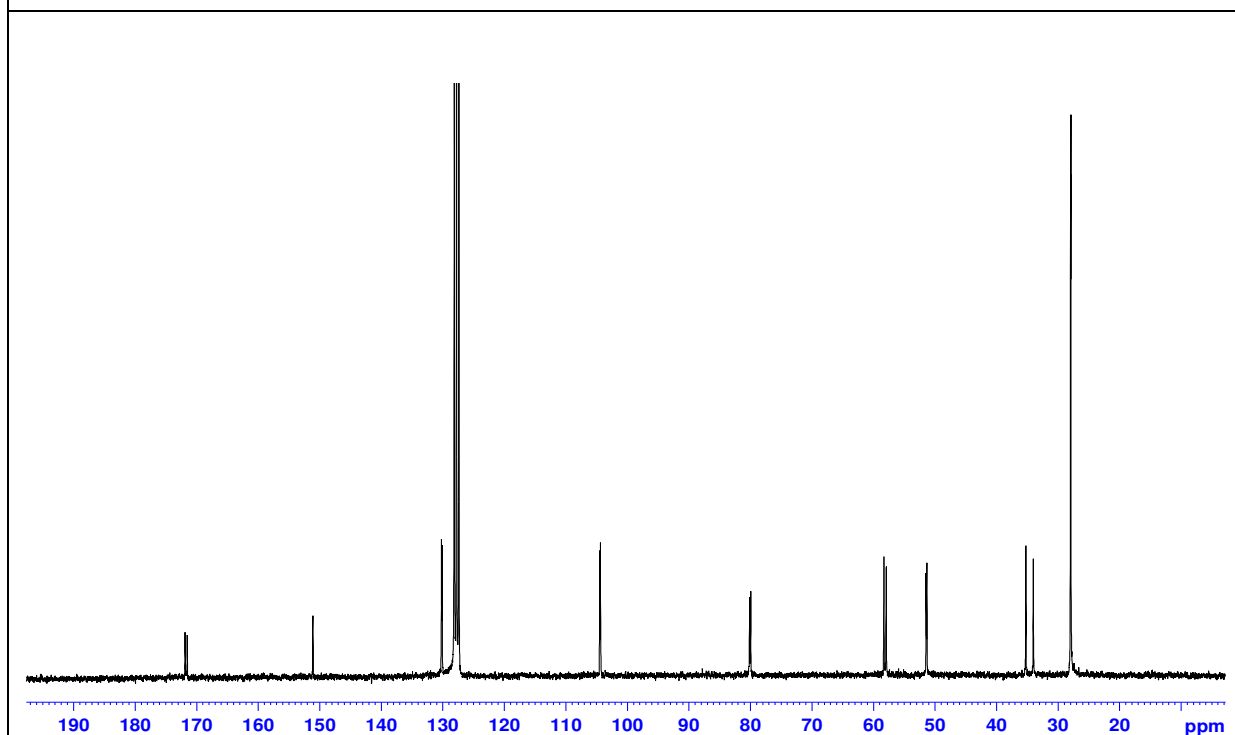
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1,05-1,40 (m, 12H); 2,90 (sl, 3H); 3,33 (sl, 3H); 4,22 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H); 4,89 e 5,05 (2 sl, 3H); 5,69 (sl, 1H); 6,07 (dd, $J^1 = 11,3$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H), 6,33 (sl, 1H); 7,29-7,45 (m, 5H).



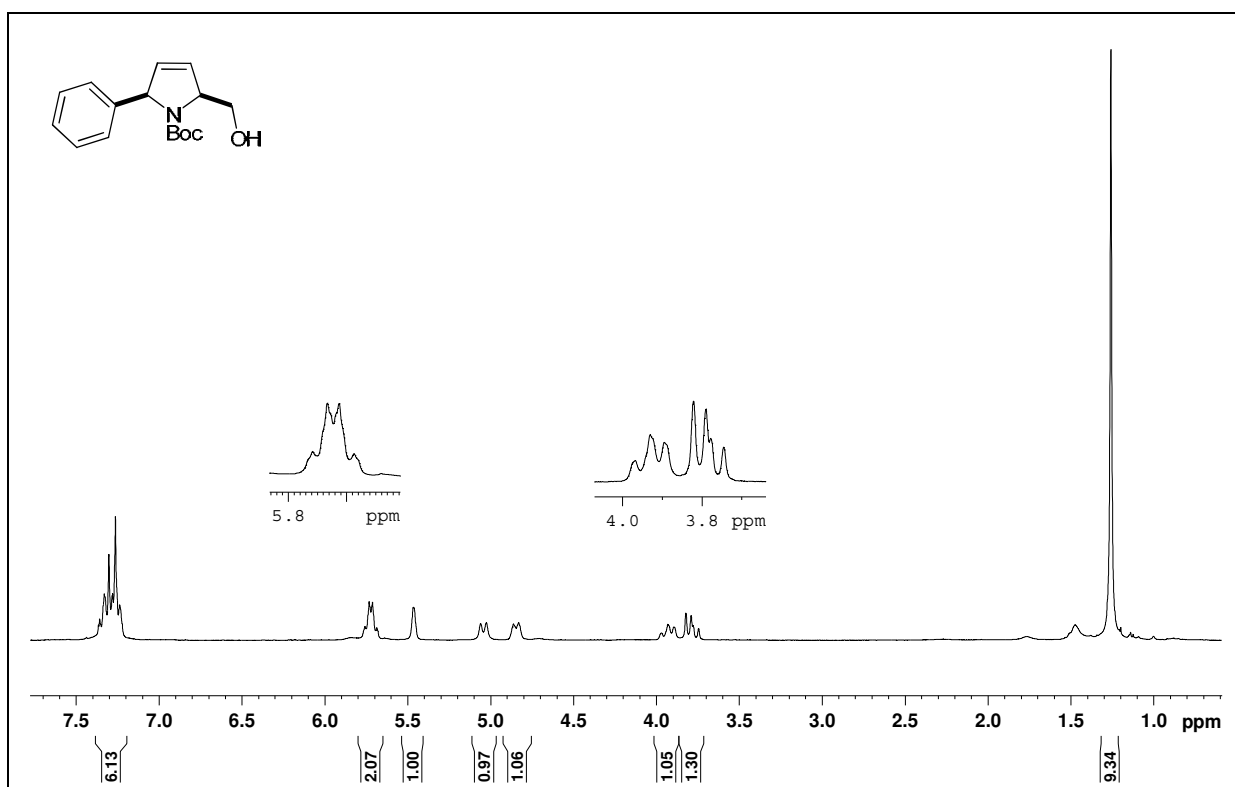




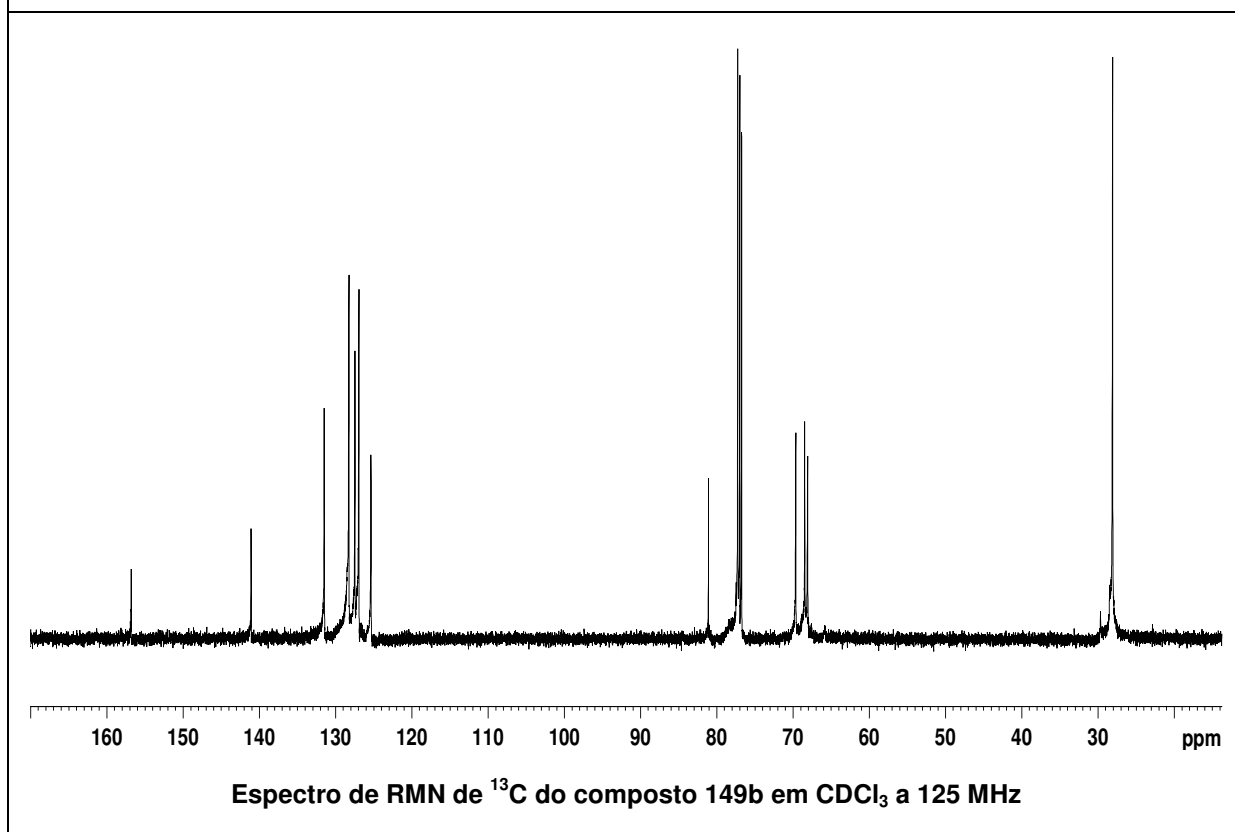
Espectro de RMN de ¹H do composto 147 em C₆H₆ a 250 MHz



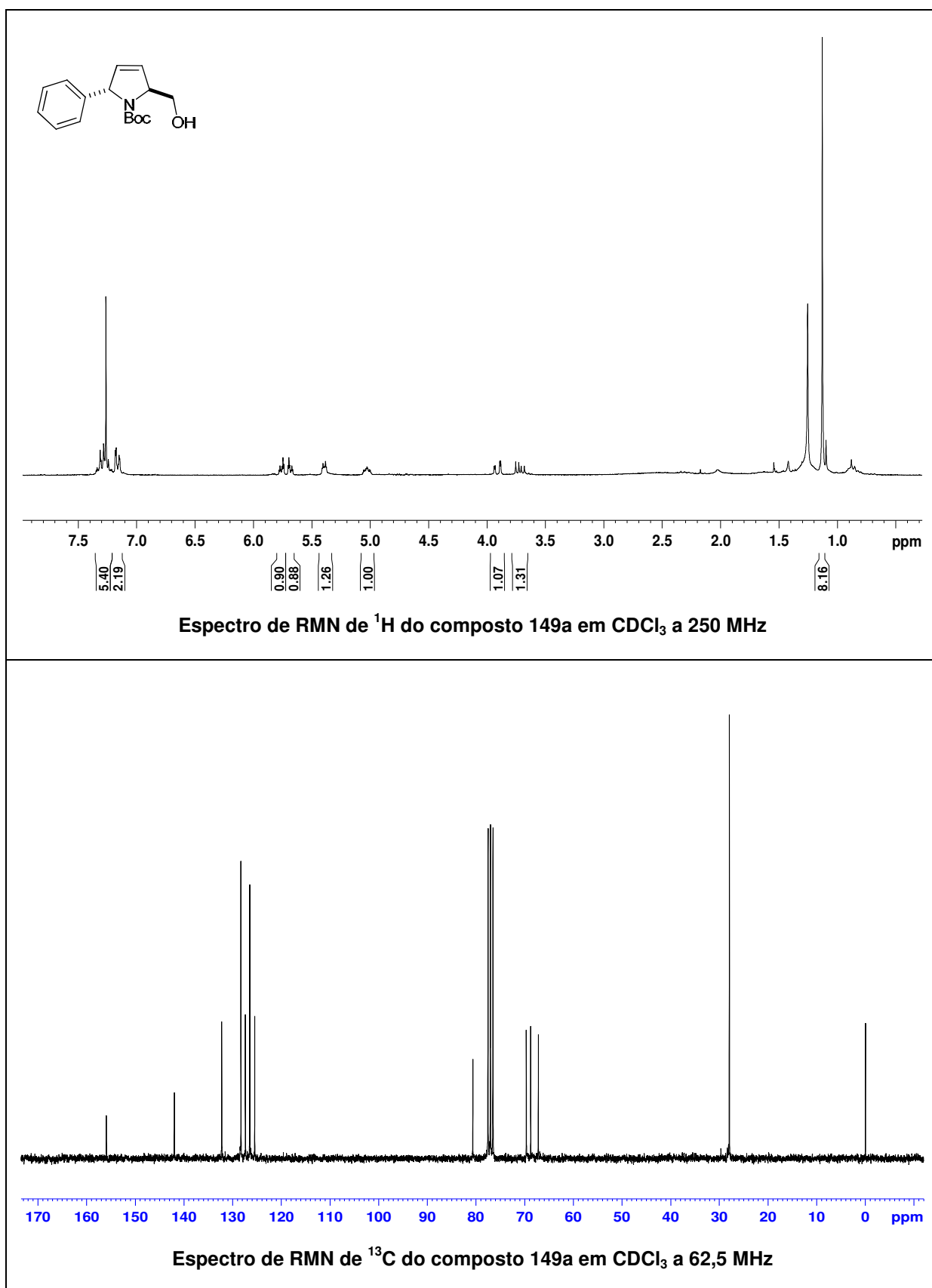
Espectro de RMN de ¹³C do composto 147 em C₆H₆ a 62,5 MHz

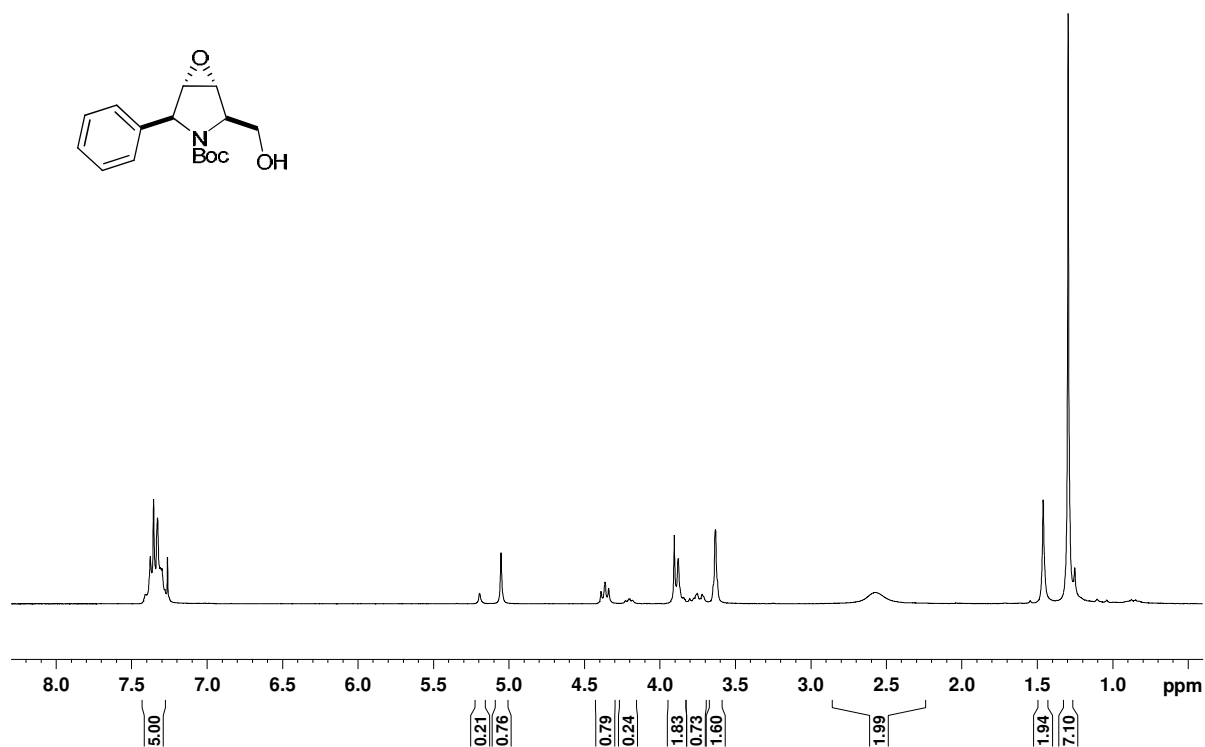
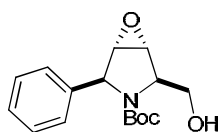


Espectro de RMN de ¹H do composto 149b em CDCl₃ a 250 MHz

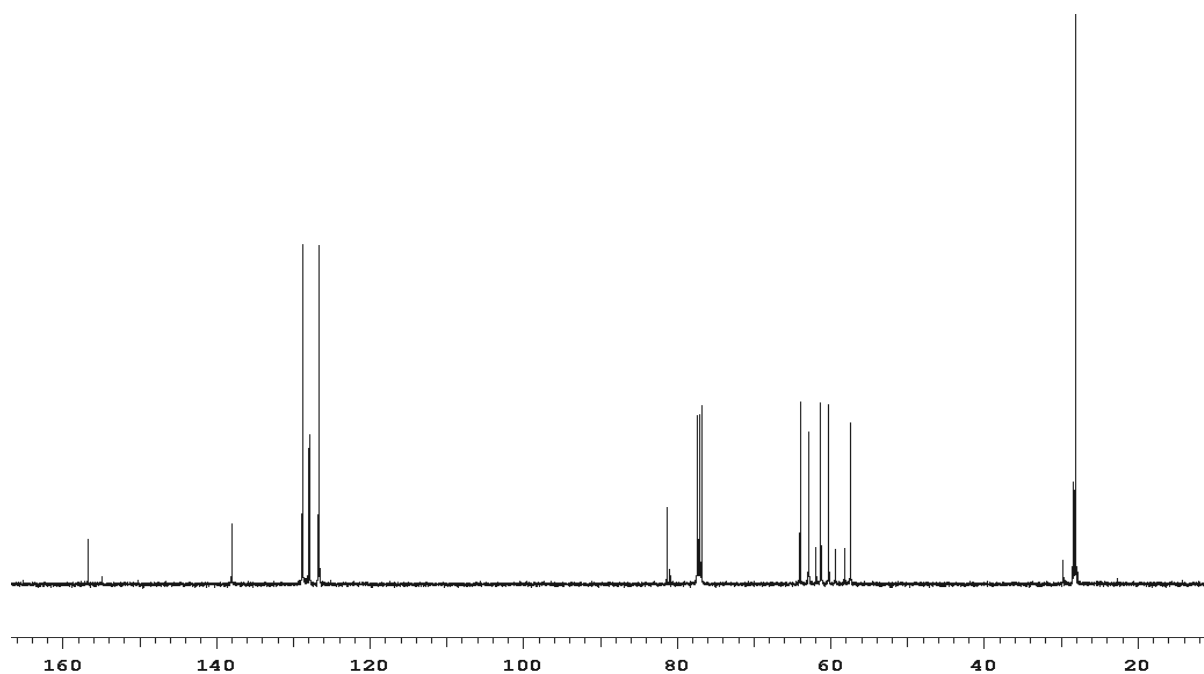


Espectro de RMN de ¹³C do composto 149b em CDCl₃ a 125 MHz

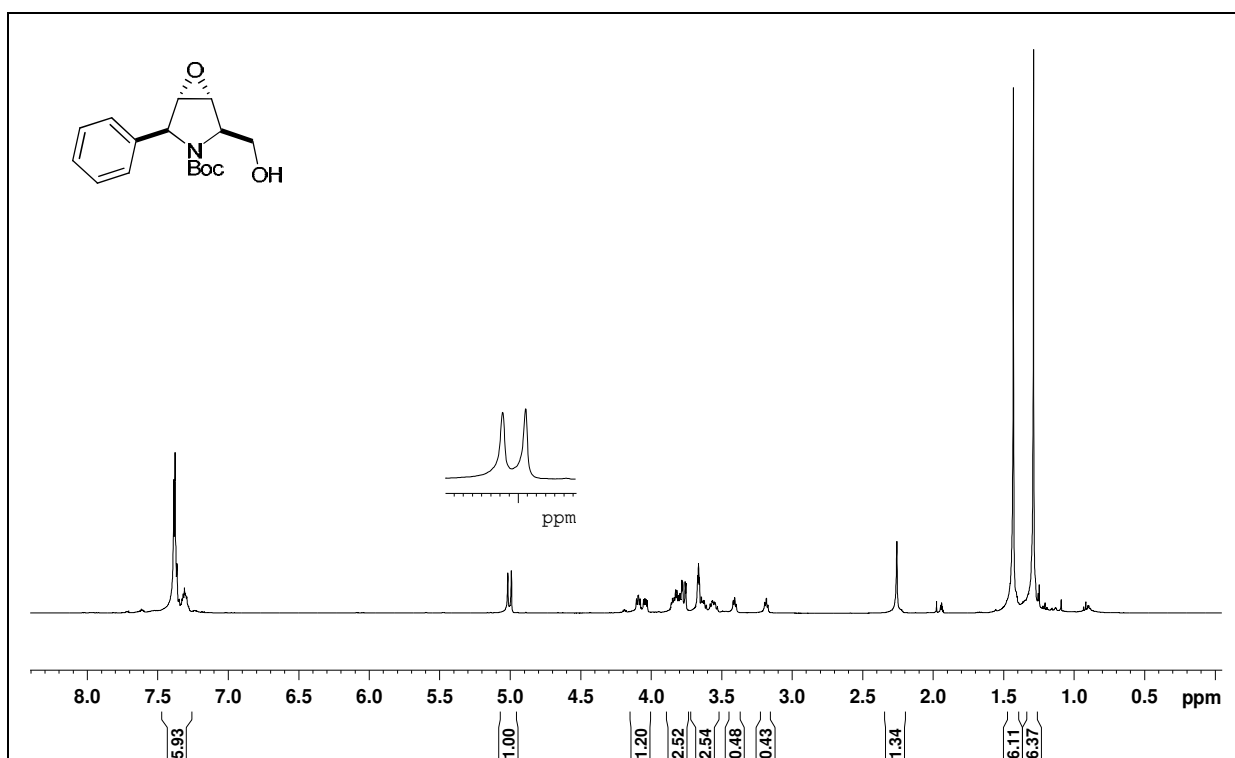




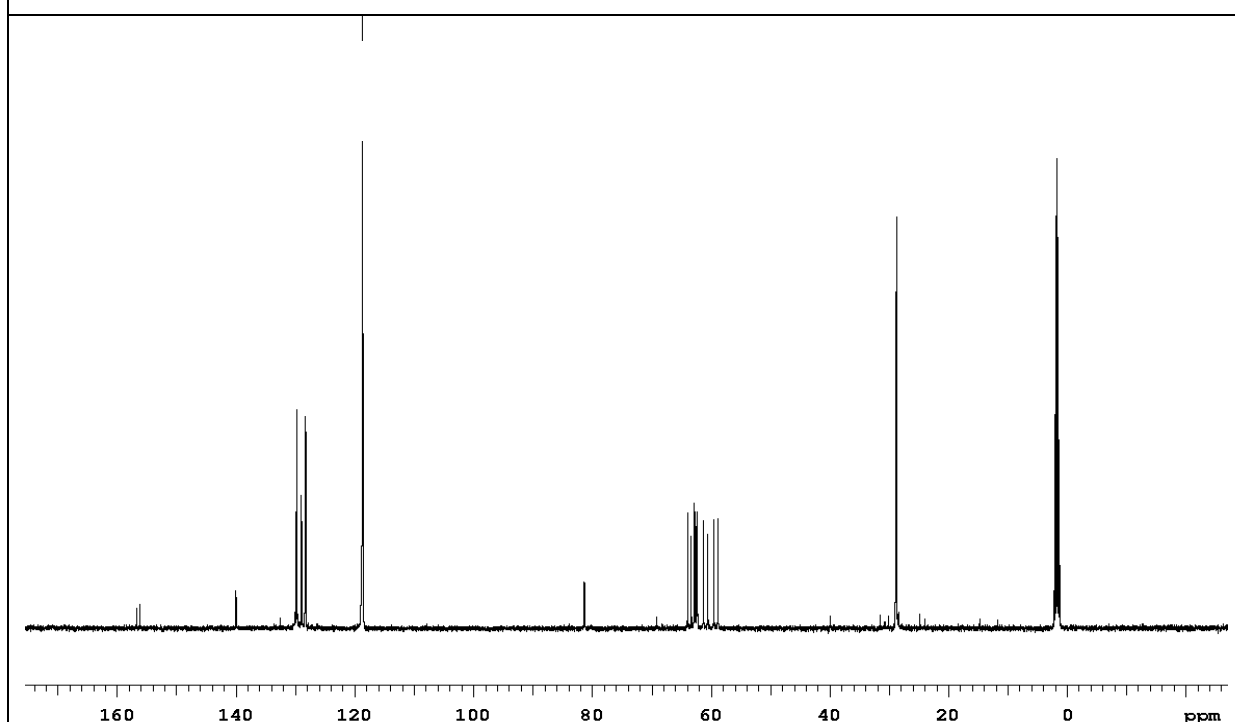
Espectro de RMN de ^1H do composto 150 em CDCl_3 a 250 MHz



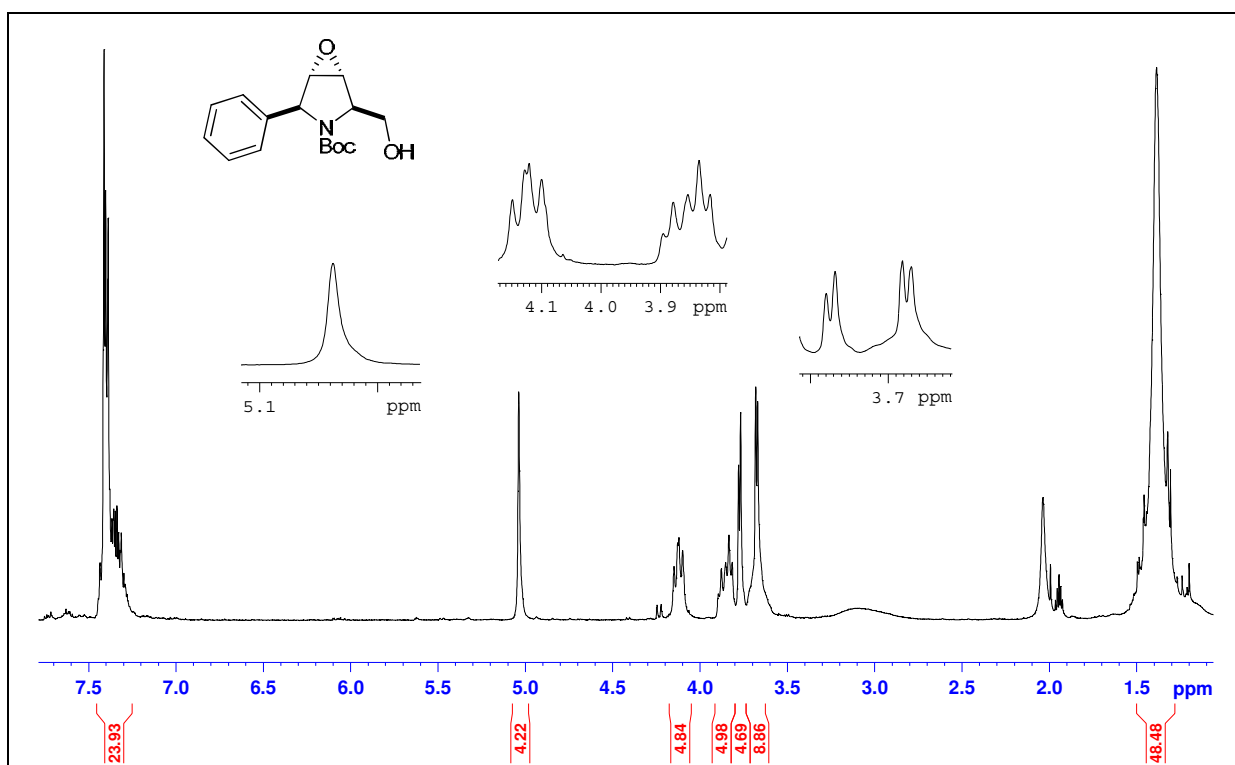
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 150 em CDCl_3 a 125 MHz



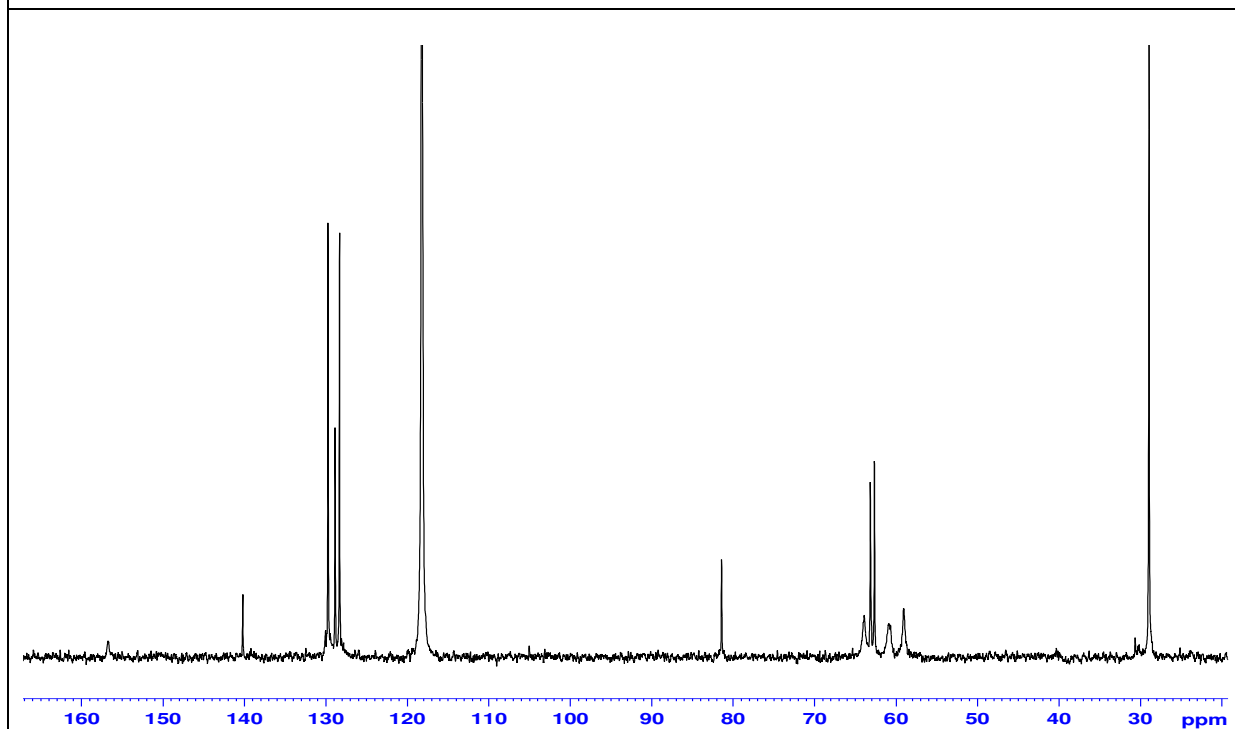
Espectro de RMN de ¹H do composto 150 em CD₃CN a 500 MHz



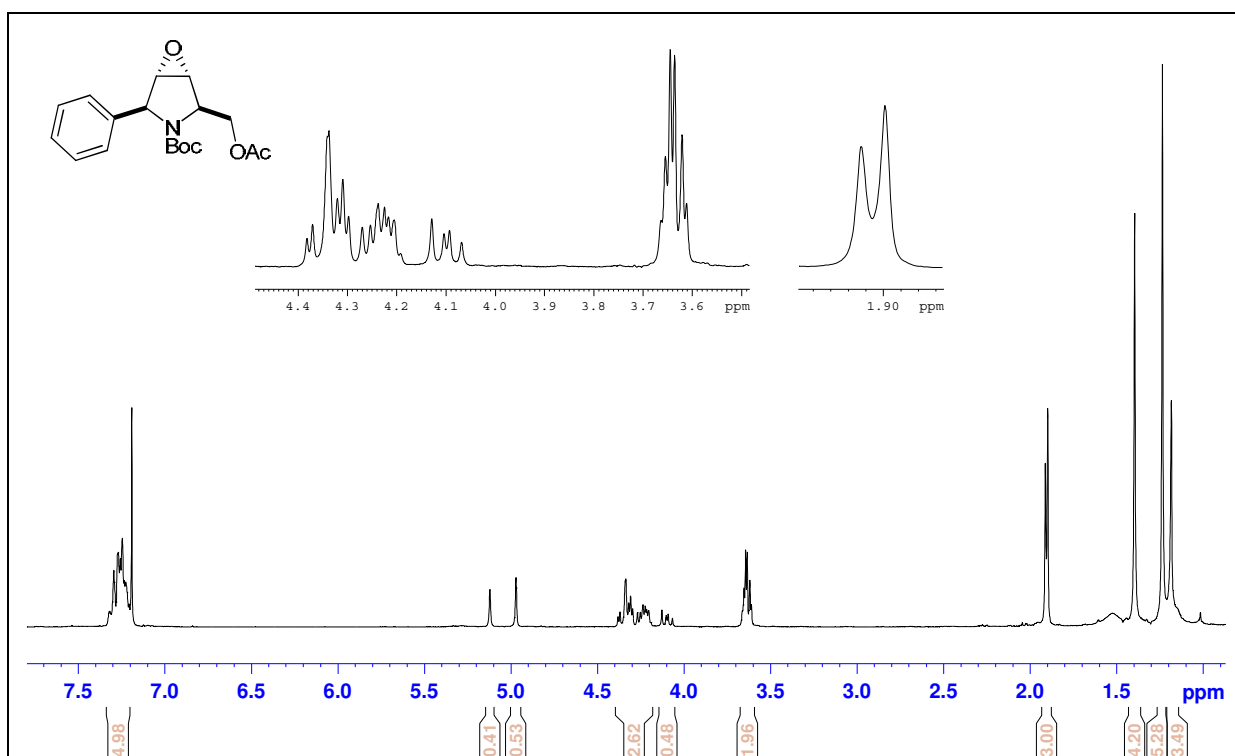
Espectro de RMN de ¹³C do composto 150 em CD₃CN a 125 MHz



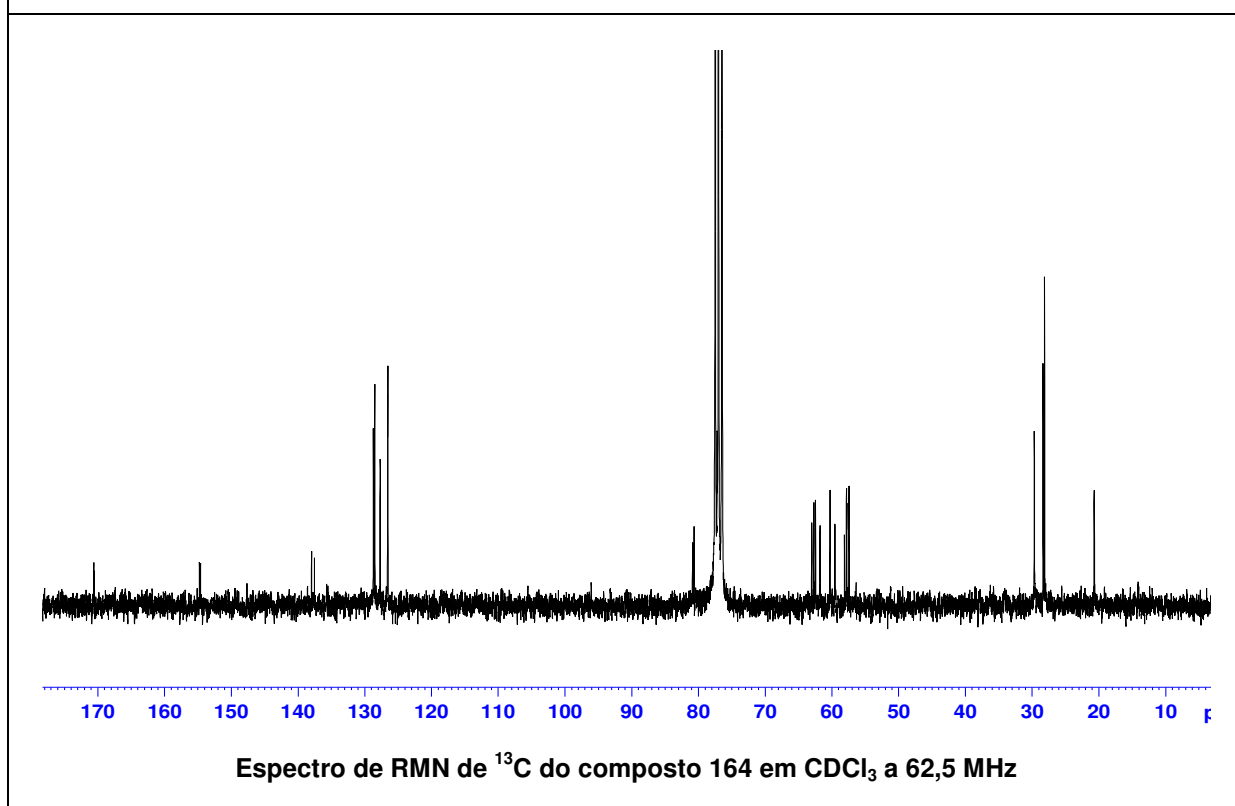
Espectro de RMN de ¹H do composto 150 em CD₃CN a 250 MHz a 70 °C



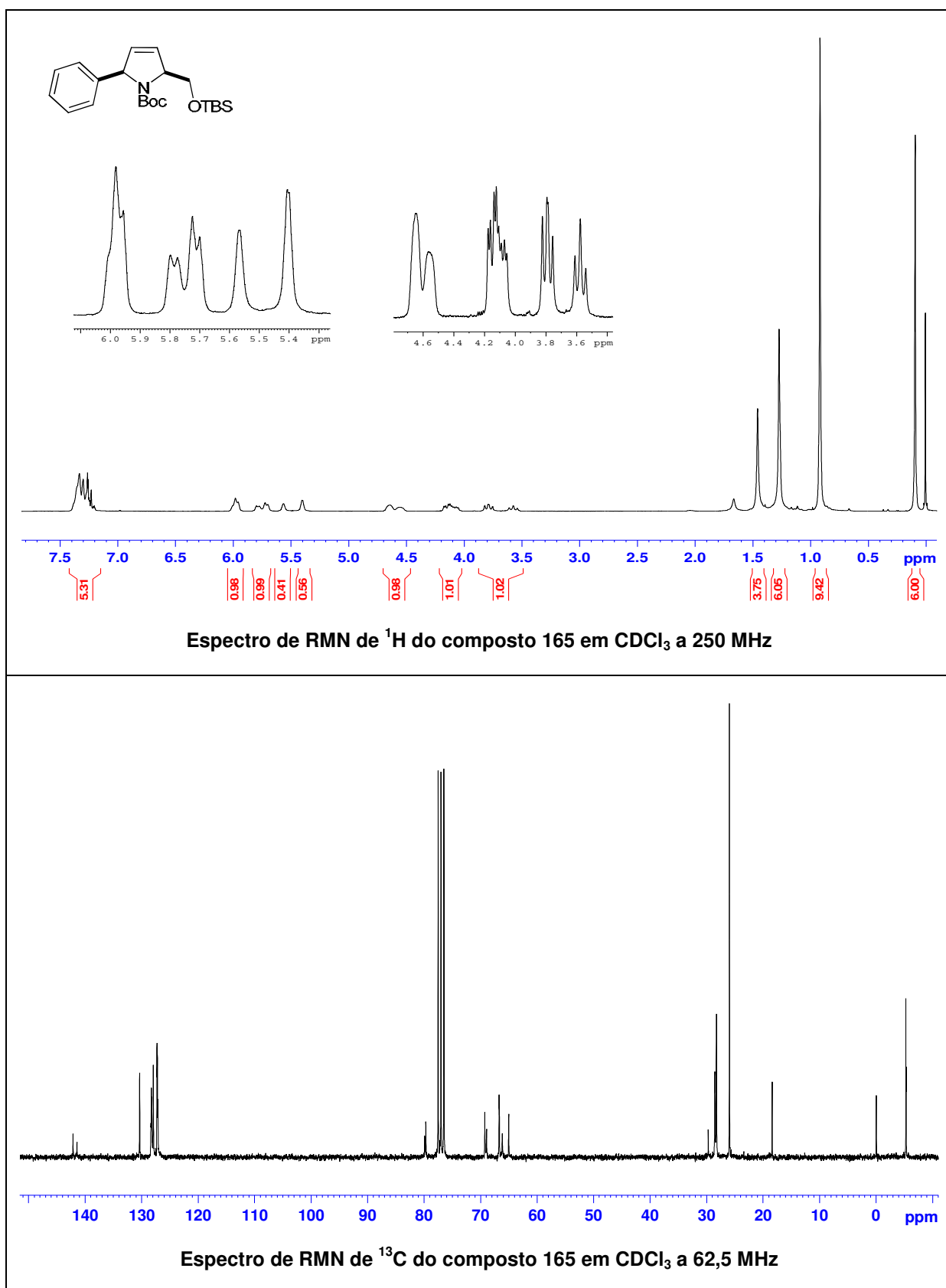
Espectro de RMN de ¹³C do composto 150 em CD₃CN a 62,5 MHz a 70 °C

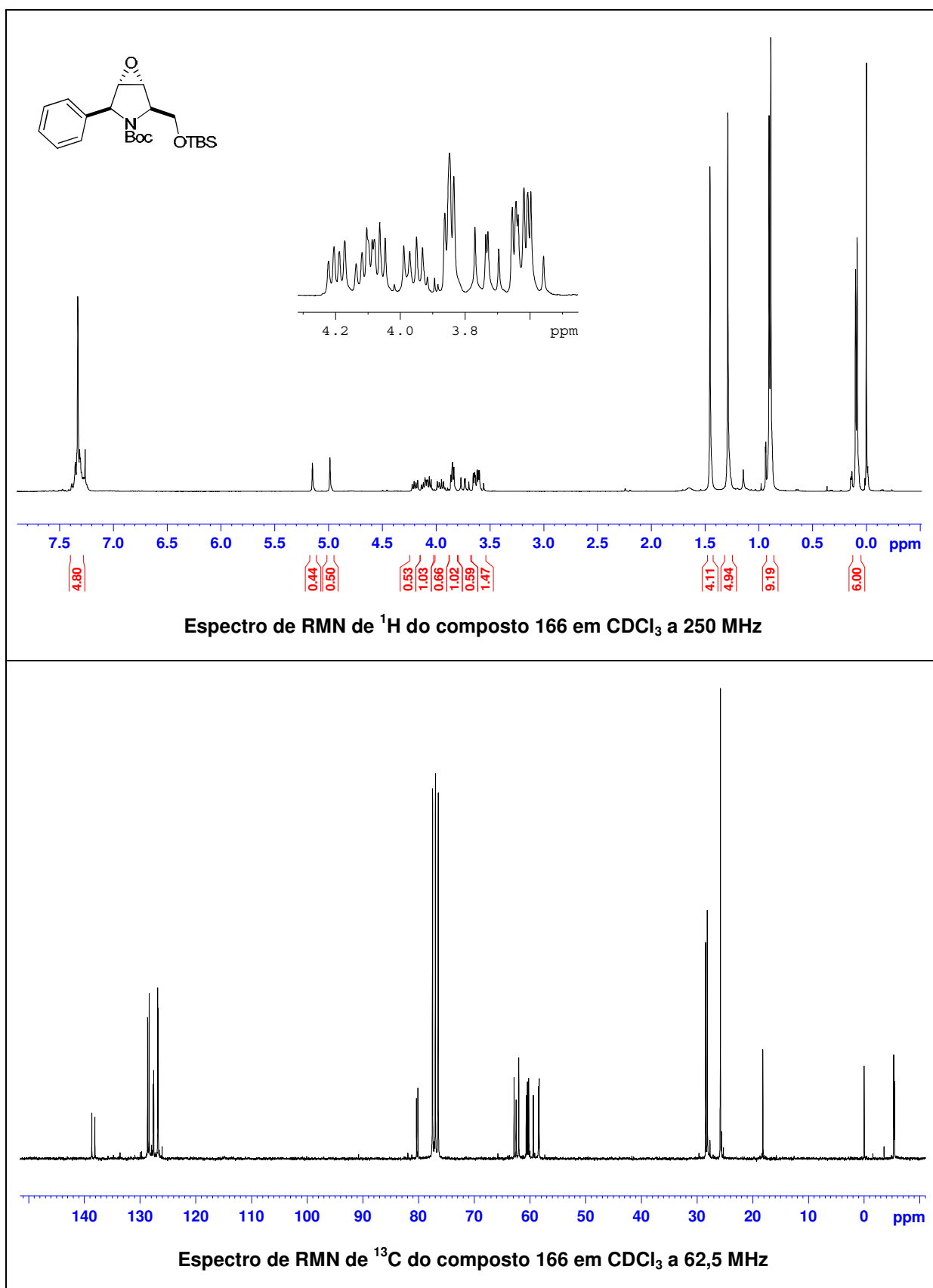


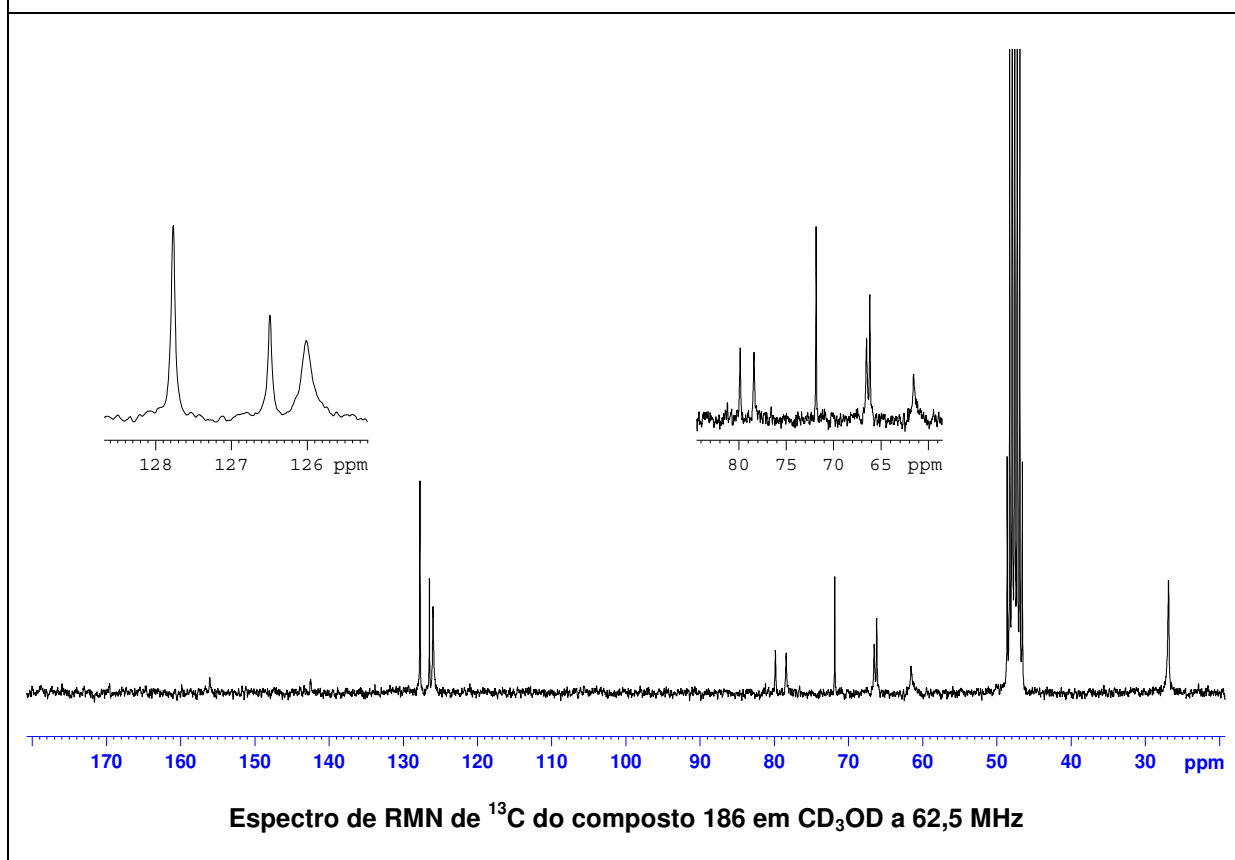
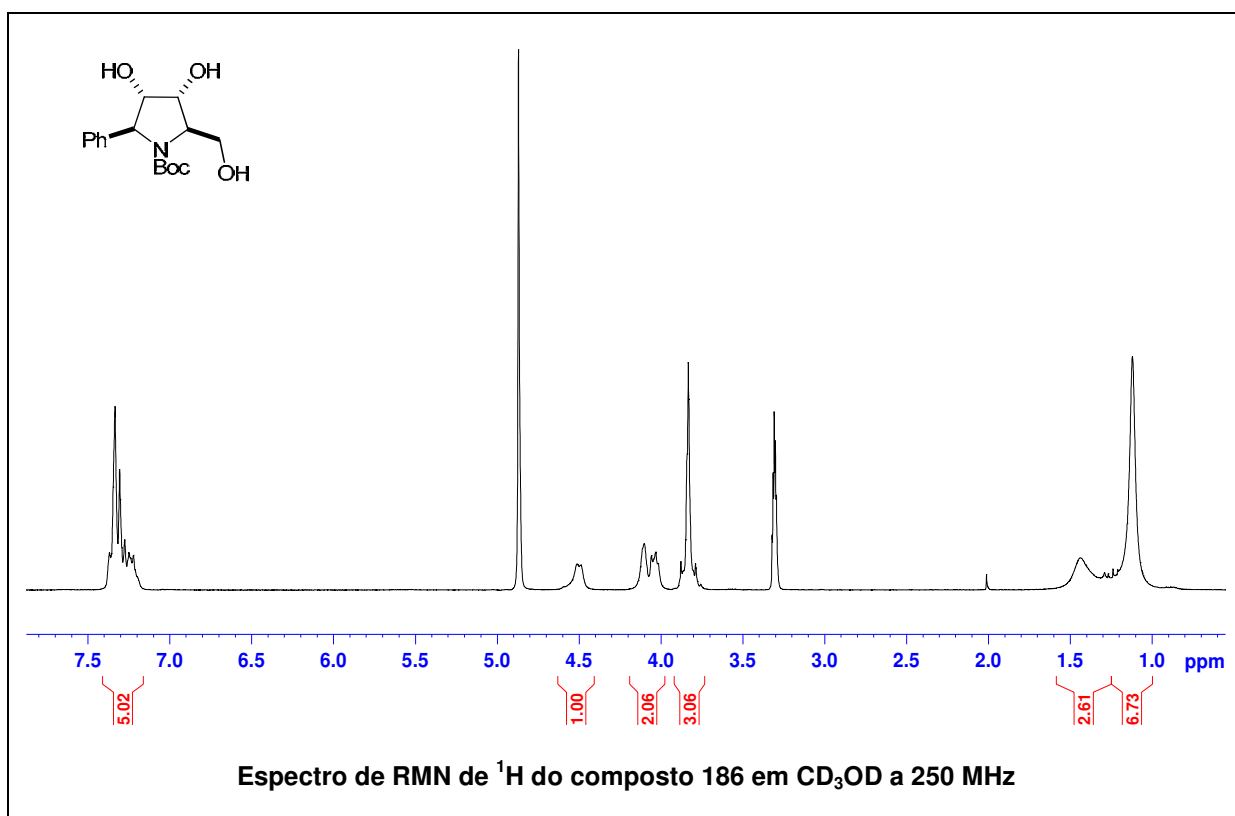
Espectro de RMN de ¹H do composto 164 em CDCl₃ a 300 MHz

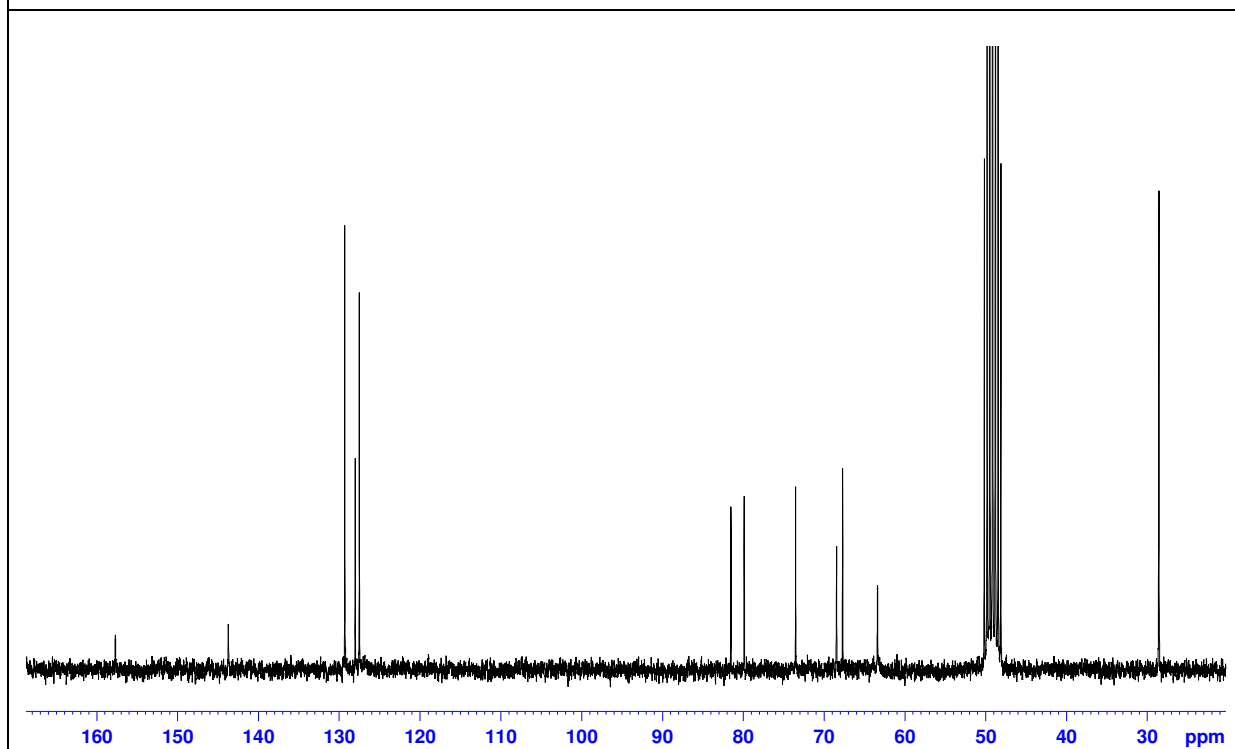
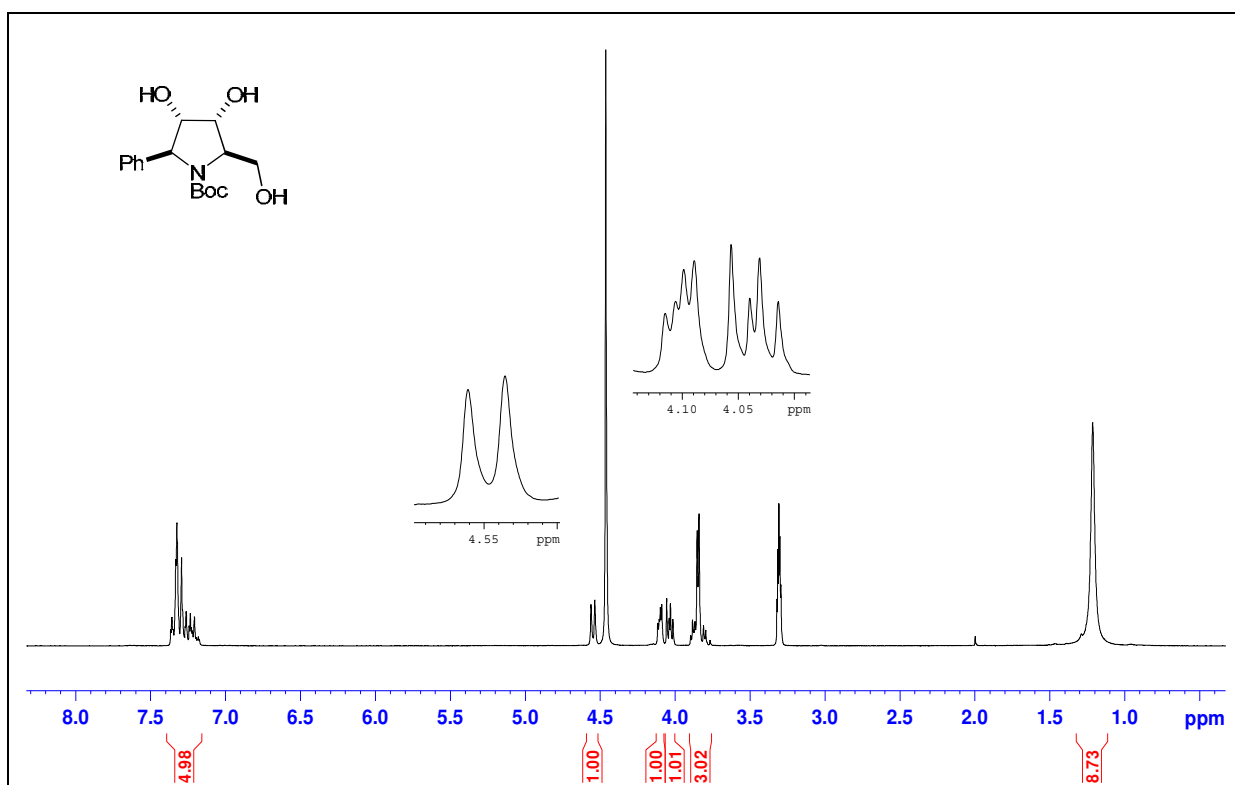


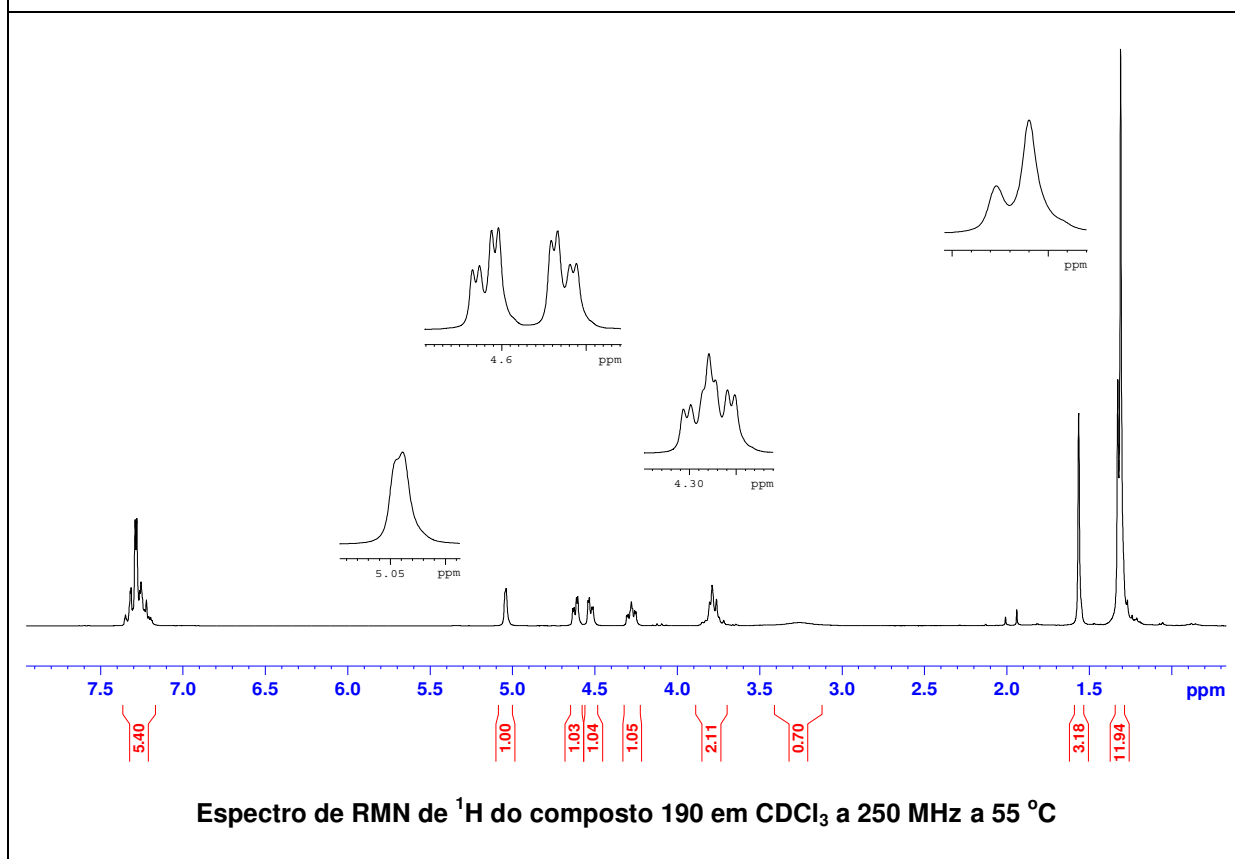
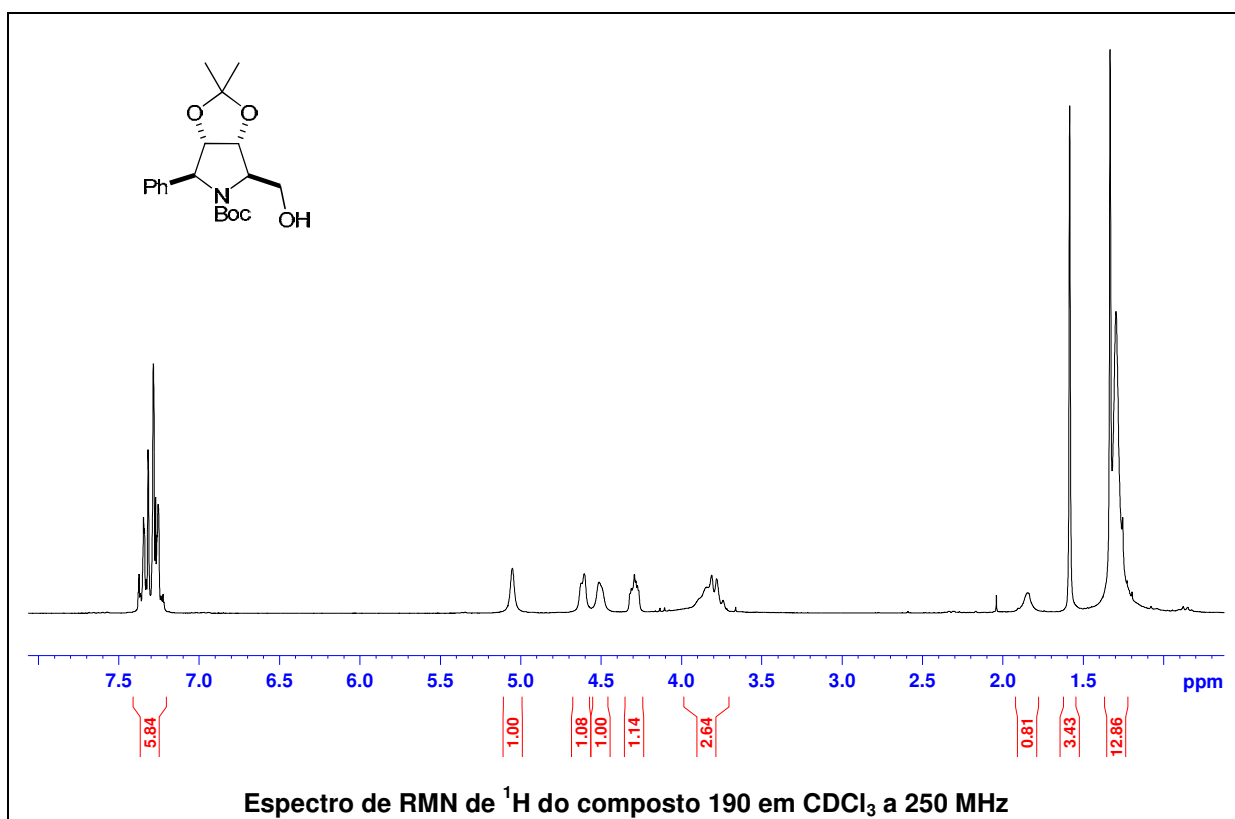
Espectro de RMN de ¹³C do composto 164 em CDCl₃ a 62,5 MHz

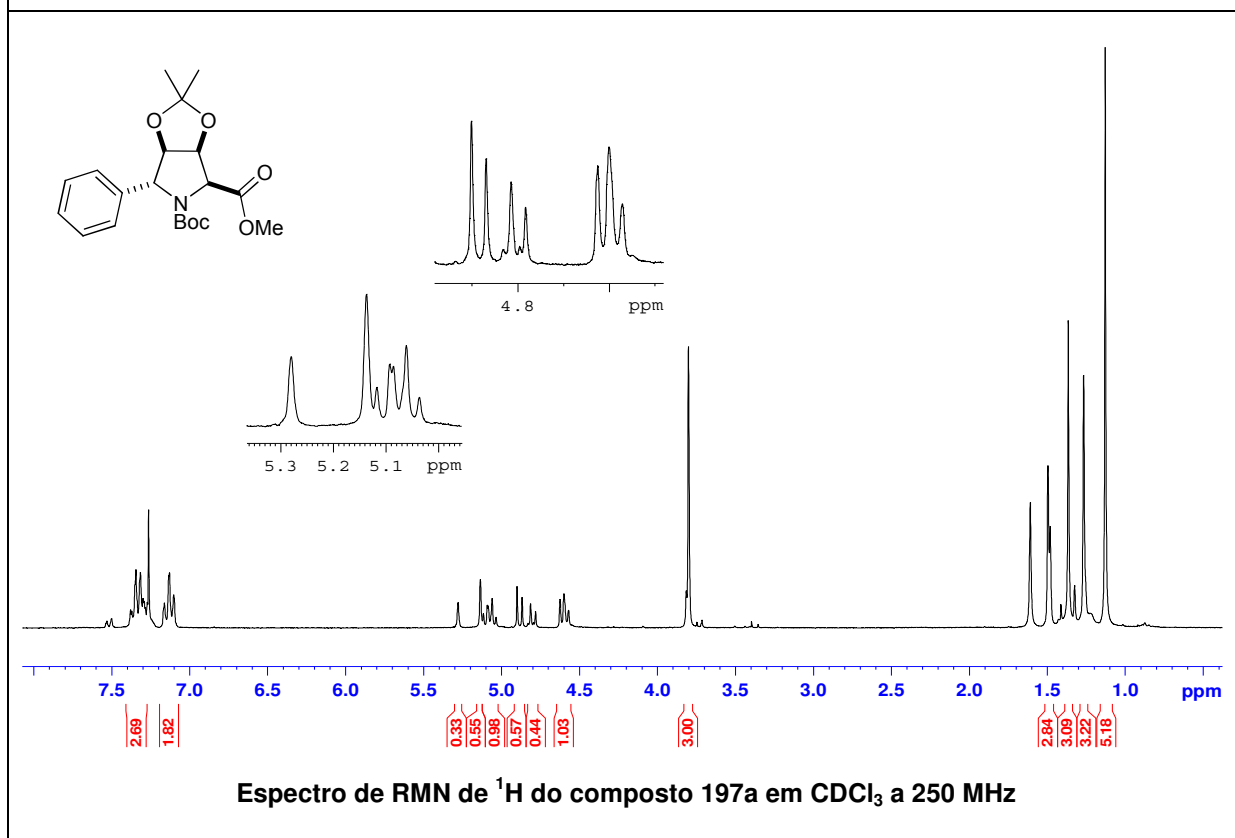
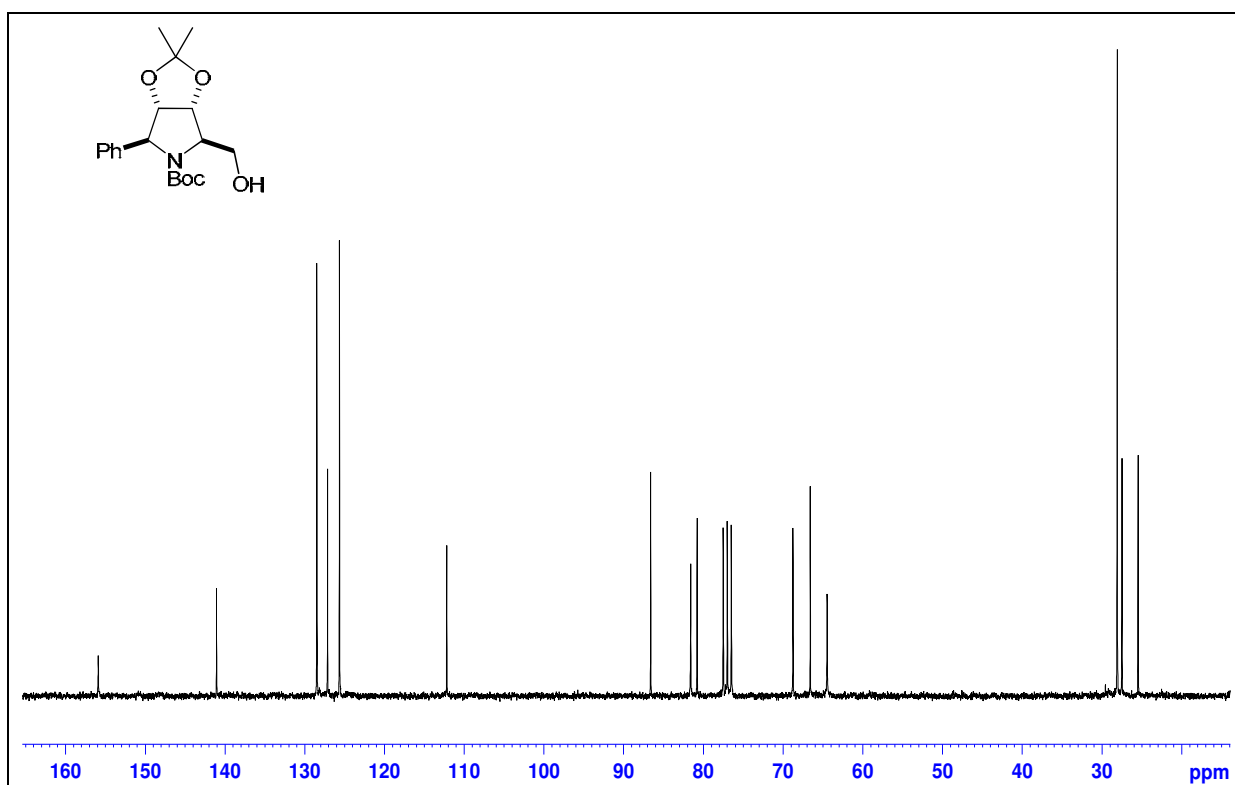


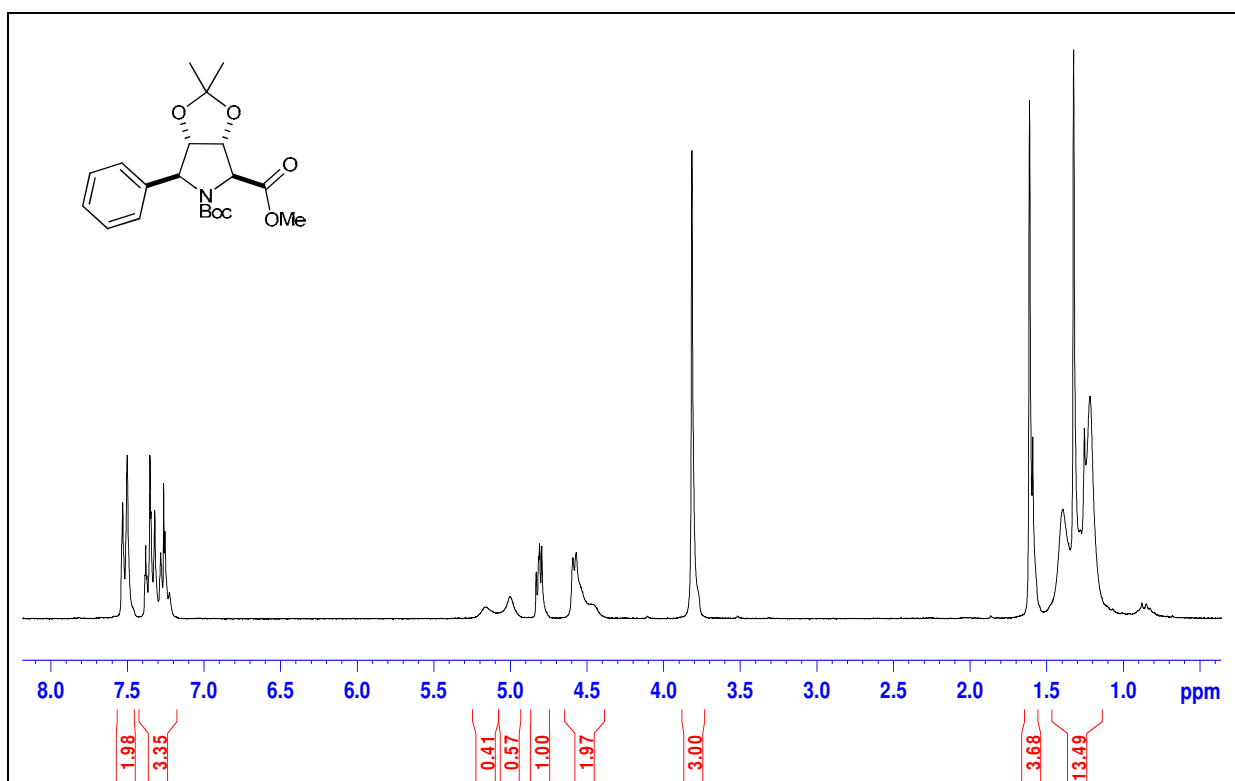




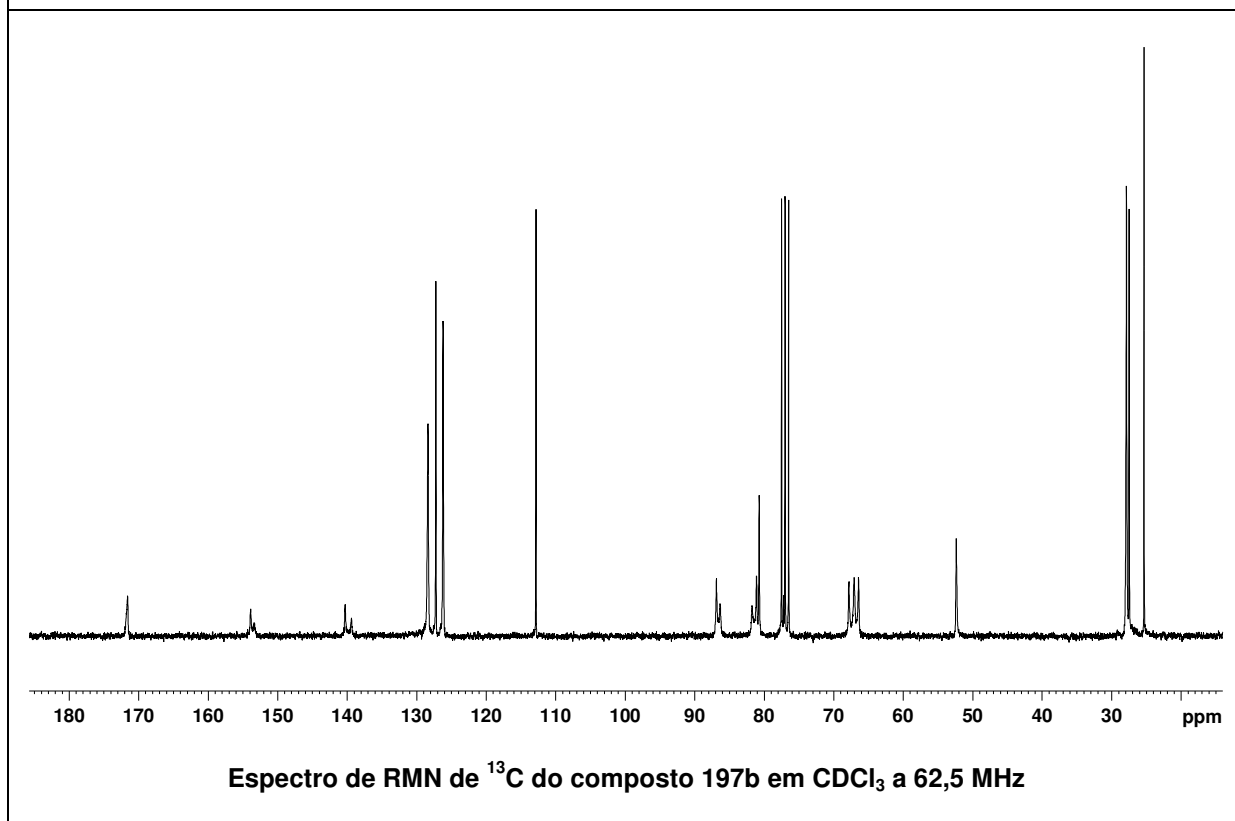




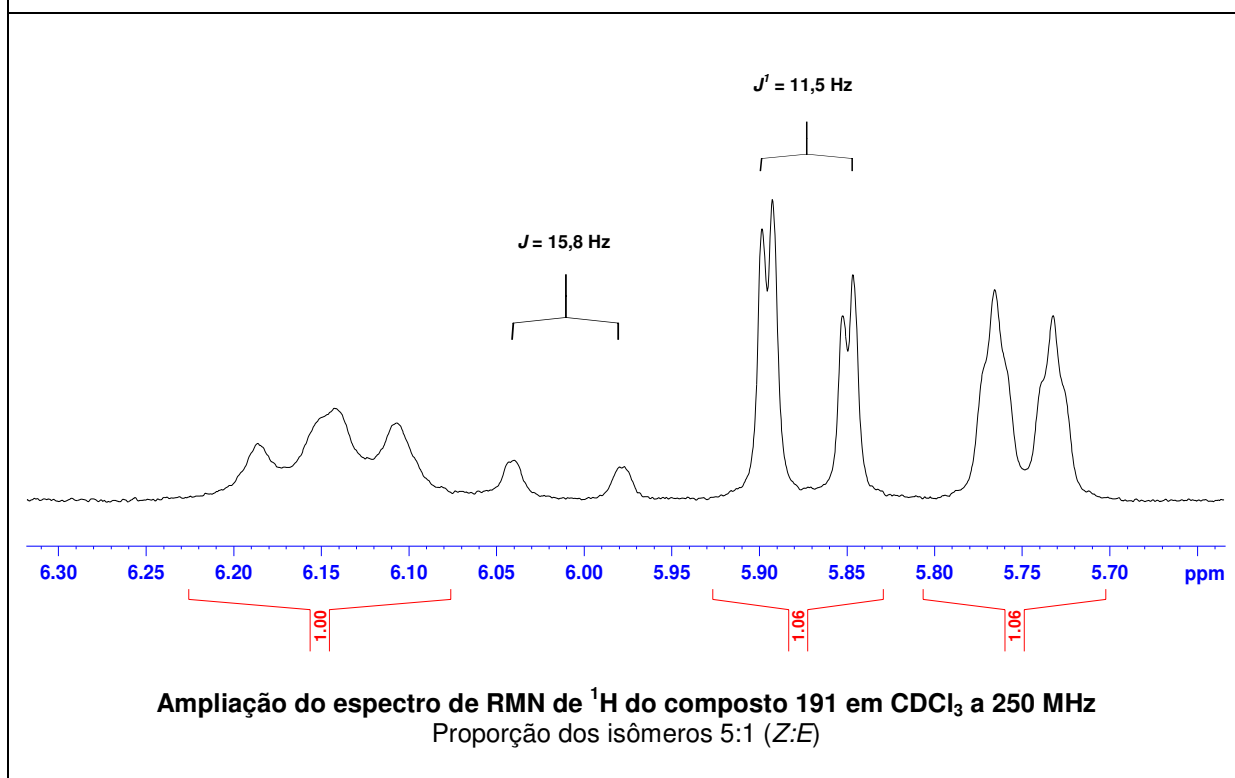
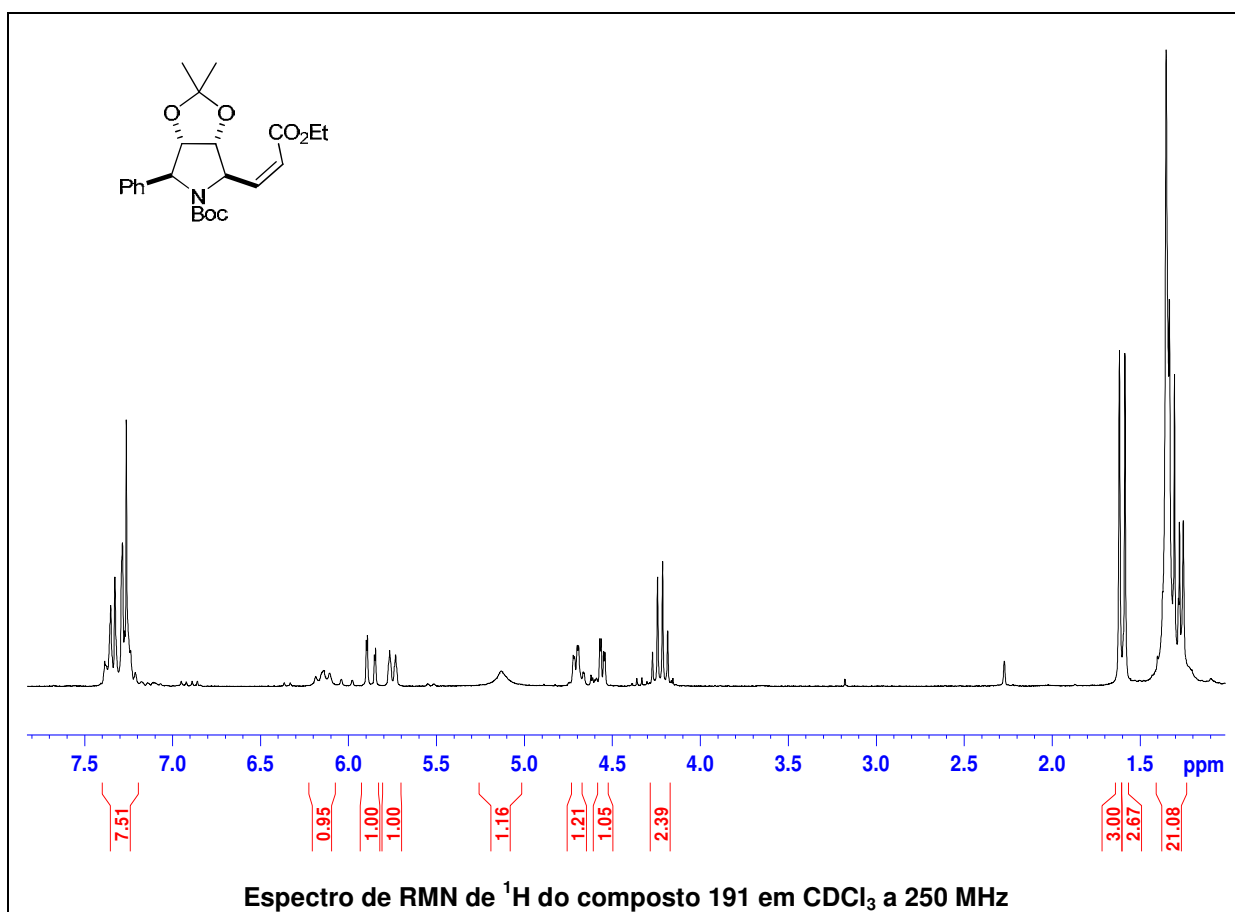


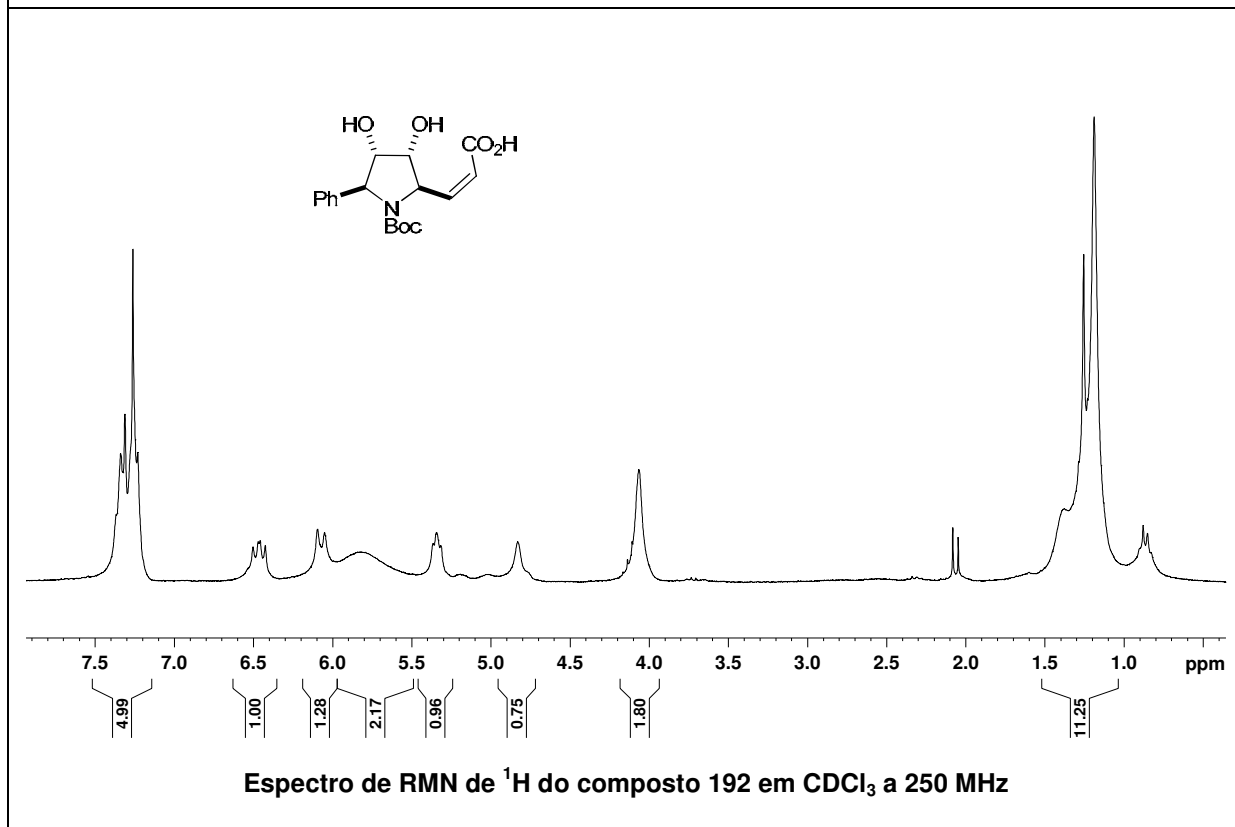
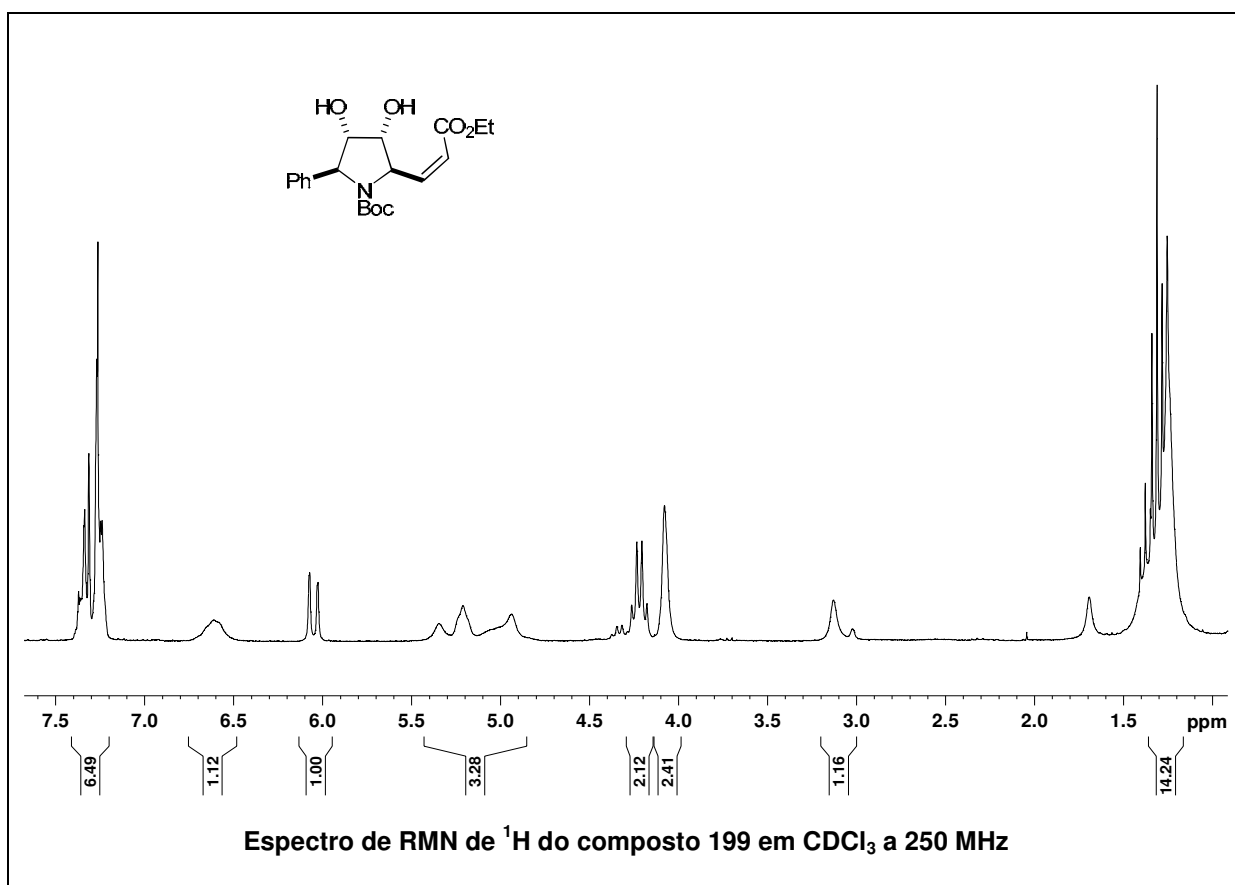


Espectro de RMN de ¹H do composto 197b em CDCl₃ a 250 MHz



Espectro de RMN de ¹³C do composto 197b em CDCl₃ a 62,5 MHz



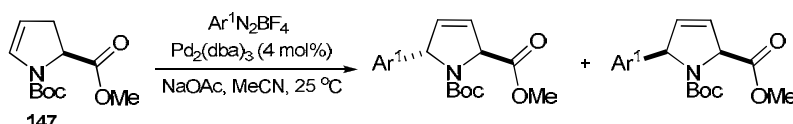


Capítulo 5

Arilação de Heck do enecarbamato endocíclico **147** com sais de diazônio:

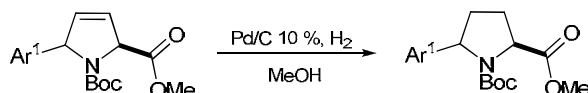
Parte B: *Síntese de aminoálcoois quirais e aplicação*

Procedimento geral para a arilação do enecarbamato endocíclico **147**



Em um balão foram adicionados o enecarbamato **147** (1,13 g, 5 mmol) e acetonitrila (23 mL). À suspensão resultante foram então adicionados $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 mol%, 200 mg), acetato de sódio (1,6 g, 15 mmol, 3 equiv.) e o sal de arenodiazônio (6,5 mmol, 1,3 equiv.). A reação foi agitada à temperatura ambiente e o progresso reacional foi monitorado pela evolução de N_2 . Após cessado o borbulhamento de nitrogênio, a mistura reacional bruta foi filtrada em uma camada de sílica e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (hexano:acetato de etila como eluentes) para fornecer os produtos arilados, como uma mistura inseparável de diastereoisômeros, que foi usada diretamente na etapa seguinte.

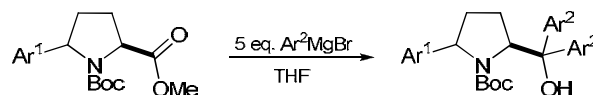
Procedimento geral para hidrogenação dos adutos de Heck



Em um balão adicionou-se o aduto de Heck (2,63 mmol) e o sistema foi purgado sob alto vácuo. Uma bexiga de H_2 foi conectada ao sistema e metanol (53 mL) foi adicionado. Em seguida, Pd/C 10 % (0,16 g, 20% m/m) foi adicionado e a reação foi

mantida a temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período, o bruto reacional foi filtrado em celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi submetido à próxima etapa sem prévia purificação.

Procedimento geral de adição de reagente de Grignard ao éster



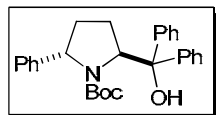
Balão 1: Em um balão de 2 bocas, sob argônio, munido de condensador de refluxo, adicionou-se magnésio metálico previamente ativado (0,28 g, 11,7 mmol) e o sistema reacional foi flambado. Após o sistema voltar à temperatura ambiente um cristal de iodo foi adicionado. Em seguida, THF seco (14 mL) foi acrescentado ao meio reacional e o brometo aromático (1,26 mL, 11,7 mmol) foi adicionado lentamente. Inicialmente foi necessário um leve aquecimento da reação até observar-se o desaparecimento da cor amarela do iodo em solução. A adição contínua do brometo mantém o sistema sob aquecimento (reação exotérmica).

Balão 2: Em um balão de duas bocas, sob argônio, adicionou-se o éster (2,34 mmol) e THF seco (7 mL). Essa mistura foi resfriada a 0 °C e o reagente de Grignard (preparado previamente no Balão 1) foi adicionado lentamente via cânula. Após a adição de todo o reagente de Grignard permitiu-se o aquecimento da reação à temperatura ambiente. Após 4 horas, adicionou-se uma solução 2 M de NaOH (20 mL). Filtrou-se o bruto reacional através de uma camada de celite lavando sucessivas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e os solventes removidos sob vácuo.

Quando Ar¹ = Ar² = Ph, o bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente hexano:acetato de etila (90:10) e os dois isômeros puderam ser parcialmente separados e caracterizados (rendimento total: 91 %, 0,913 g).

Para todos os exemplos sintetizados não se faz necessário à separação dos dois diastereoisômeros nessa etapa reacional. Então, a mistura de isômeros pode ser simplesmente filtradas em sílica e submetidas à reação de redução.

carboxilato de 1-(2*S*,5*S*)-*tert*-butil 2-(hidroxidifenilmetil)-5-fenilpirrolidina – 206a



$[\alpha]_D^{20} = -135$ (c 0,68, CHCl_3).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 0,74-0,97 (m, 1H); 1,10 (s, 9H); 1,14-1,41 (m, 1H); 1,87-1,95 (m, 1H); 2,28-2,46 (m, 1H); 4,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 5,33 (dd, $J^1 = 7,8$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H); 6,33 (sl, 1H), 7,04 (dd, $J^1 = 6,8$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 2H); 7,17-7,42 (m, 11H); 7,48 (dd, $J^1 = 8,1$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 2H).

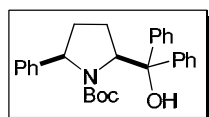
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 27,2; 27,8; 32,2; 63,8; 65,9; 80,7; 82,1; 124,8; 124,8; 126,4; 127,1; 127,3; 127,7; 127,8; 128,3; 128,5; 143,8; 146,1; 147,0; 158,4.

IV (filme, cm^{-1}) 3503, 1677, 1372, 1346, 1165.

EM (m/z, EI) 452 ($\text{M}+\text{Na}$), 396, 378, 352, 334.

EMAR calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_3 + \text{Na}$: 452,2201; encontrado: 452,2189.

carboxilato de 1-(2*S*,5*R*)-*tert*-butil 2-(hidroxidifenilmetil)-5-fenilpirrolidina – 206b



$[\alpha]_D^{20} = -113$ (c 1,0, CHCl_3).

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (s, 9H); 1,19-1,39 (m, 2H); 1,96 (dtd, $J^1 = 12,6$ Hz, $J^2 = 7,1$ Hz, $J^3 = 1,8$ Hz, 1H); 2,12-2,37 (m, 1H); 4,64 (dd, $J^1 = 10,3$ Hz, $J^2 = 7,0$ Hz, 1H); 5,09 (dd, $J^1 = 9,3$ Hz, $J^2 = 2,5$ Hz, 1H); 6,44 (sl, 1H); 6,85-6,89 (m, 2H); 7,14-7,35 (m, 9H); 7,44-7,48 (m, 2H); 7,53-7,57 (m, 2H).

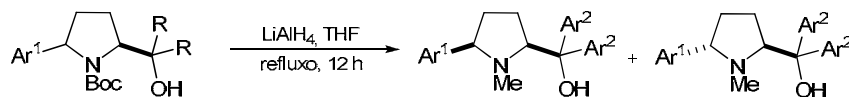
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 27,8; 29,0; 34,1; 64,8; 67,9; 81,2; 81,3; 125,8; 126,3; 126,9; 127,0; 127,5; 127,5; 127,7; 127,8; 128,5; 143,4; 143,7; 147,2; 159,2.

IV (filme, cm^{-1}) 3370, 1655, 1350.

EM (m/z, EI) 357, 356, 313, 312, 216.

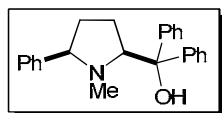
EMAR calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_3 + \text{H}$: 430,2382; encontrado: 430,2340.

Redução dos compostos *N*-Boc protegidos com LiAlH_4



Em um balão sob argônio, adicionou-se o LiAlH_4 (0,77 g, 19,8 mmol) e THF seco (5 mL). Essa mistura foi resfriada a 0 °C e uma solução do composto *N*-Boc (1,32 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada. A reação foi agitada sob refluxo por 12 horas. Após esse período, resfriou-se o sistema a 0 °C e uma solução 4 M de NaOH (5 mL) foi adicionada. A mistura reacional foi filtrada através de uma camada de celite. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” usando como eluente hexano:acetato de etila (90:10) e os dois isômeros puderam ser separados.

((2*S*,5*R*)-1-metil-5-fenilpirrolidin-2-il)difenilmetanol – 205b



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +115$ (*c* 1,02, CHCl_3).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,66 (s, 3H); 1,68-1,83 (m, 2H); 1,92-2,03 (m, 2H); 3,54 (dd, $J^1 = 10,8$ Hz, $J^2 = 6,0$ Hz, 1H); 3,89 (dd, $J^1 = 9,8$ Hz, $J^2 = 4,0$ Hz, 1H); 4,97 (sl, 1H); 7,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,19-7,33 (m, 9H); 7,58 (dd, $J^1 = 8,5$ Hz, $J^2 = 1,0$ Hz, 2H); 7,68 (dd, $J^1 = 8,5$ Hz, $J^2 = 1,0$ Hz, 2H).

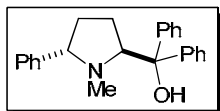
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 28,2; 34,5; 41,0; 72,5; 73,4; 77,8; 125,3; 125,4; 126,1; 126,2; 126,9; 127,2; 128,0; 128,1; 128,4; 142,6; 146,6; 148,0.

IV (filme, cm^{-1}) 3428, 3263, 1449.

EM (*m/z*, ESI) 209, 167.

EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO} + \text{H}$: 344,2014; encontrado: 344,2083.

((2S,5S)-1-metil-5-fenilpirrolidin-2-il)difenilmetanol – 205a



$[\alpha]_D^{20} = +12$ (c 1,0, CHCl₃).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,62 (s, 3H); 1,66-1,88 (m, 2H); 2,14-2,35 (m, 2H); 4,25-4,34 (m, 2H); 7,06-7,36 (m, 11H); 7,61 (dd, $J^1 = 8,3$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 2H); 7,69 (dd, $J^1 = 8,3$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 2H).

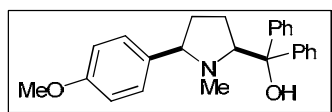
RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 29,0; 31,5; 38,4; 70,6; 71,2; 77,3; 125,25; 125,26; 126,1; 126,1; 126,9; 127,8; 128,0; 128,1; 128,3; 142,8; 147,0; 148,3.

IV (filme, cm⁻¹) 3415, 1490, 705.

EM (m/z, ESI) 344, 331, 326.

EMAR (ESI) calculado para C₂₄H₂₅NO + H: 344,2014; encontrado: 344,2012.

((2S,5R)-5-(4-metoxifenil)-1-metilpirrolidin-2-il)difenilmetanol – 217b



$[\alpha]_D^{20} = +118$ (c 1,0, CHCl₃).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,64 (s, 3H); 1,69-1,84 (m, 2H); 1,88-2,04 (m, 2H); 3,50 (dd, $J^1 = 10,3$ Hz, $J^2 = 5,8$ Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,87 (dd, $J^1 = 9,3$ Hz, $J^2 = 4,3$ Hz, 1H); 4,99 (sl, 1H); 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,07-7,18 (m, 2H); 7,23-7,32 (m, 6H); 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

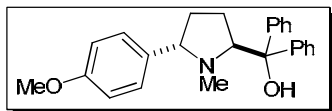
RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 28,1; 34,5; 40,8; 55,2; 72,4; 72,8; 77,8; 113,8; 125,3; 125,4; 126,1; 126,2; 127,9; 128,0; 128,1; 134,5; 146,7; 148,1; 158,8.

IV (KBr, cm⁻¹) 3371, 3283, 1512, 1248.

EM (m/z, EI) 355, 190.

EMAR (EI) calculado para C₂₅H₂₅NO (M-H₂O): 355,1936; encontrado: 355,1935.

((2S,5S)-5-(4-metoxifenil)-1-metilpirrolidin-2-il)difenilmetanol – 217a



$[\alpha]_D^{20} = +1$ (c 1,0, CHCl₃).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (s, 3H); 1,64-1,89 (m, 2H); 2,11-2,31 (m, 2H); 3,76 (m, 3H); 4,19-4,28 (m, 2H); 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,05-7,15 (m, 4H); 7,19-7,30 (m, 4H); 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

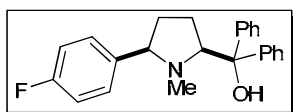
RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 29,0; 31,4; 38,3; 55,1; 70,3; 70,4; 77,2; 113,6; 125,1; 125,2; 126,1; 126,1; 127,9; 128,0; 128,9; 134,5; 147,0; 148,9; 158,4.

IV (filme, cm⁻¹) 3352, 1511, 1246.

EM (m/z, EI) 355, 276, 190, 105, 77.

EMAR (EI) calculado para C₂₅H₂₅NO (M-H₂O): 355,1936; encontrado: 355,1919.

((2S,5R)-5-(4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-2-il)difenilmetanol – 218b



$[\alpha]_D^{20} = +116$ (c 1,0, CHCl₃).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,64 (s, 3H); 1,69-1,85 (m, 2H); 1,88-2,08 (m, 2H); 3,52 (dd, *J*¹ = 10,5 Hz, *J*² = 5,8 Hz, 1H); 3,89 (dd, *J*¹ = 9,0 Hz, *J*² = 4,3 Hz, 1H); 4,87 (sl, 1H); 6,94-7,03 (m, 2H); 7,06-7,19 (m, 2H); 7,22-7,31 (m, 6H); 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

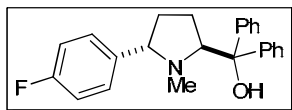
RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 28,1; 34,6; 40,9; 72,4; 72,7; 77,8; 115,3 (d, *J* = 21,3 Hz); 125,3; 125,4; 126,1; 126,2; 128,0; 128,1; 128,4 (d, *J* = 7,5 Hz); 138,2 (d, *J* = 3,1 Hz); 146,5; 147,9; 162,0 (d, *J* = 243,8 Hz).

IV (filme, cm⁻¹) 3352, 1508, 1223.

EM (m/z, EI) 343, 178, 167, 165, 105.

EMAR (EI) calculado para C₂₄H₂₂FN (M-H₂O): 343,1736; encontrado: 343,1731.

((2S,5S)-5-(4-fluorofenil)-1-metilpirrolidin-2-il)difenilmetanol – 218a



$[\alpha]_D^{20} = +9$ (c 1,0, CHCl₃).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,59 (s, 3H); 1,63-1,72 (m, 1H); 1,76-1,88 (m, 1H); 2,13-2,31 (m, 2H); 4,23 (dd, $J^1 = 8,5$ Hz, $J^2 = 4,8$ Hz, 1H); 4,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H); 6,96-7,06 (m, 2H); 7,09-7,17 (m, 4H); 7,18-7,31 (m, 4H); 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H).

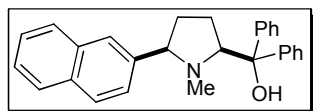
RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 28,9; 31,5; 38,3; 70,3; 70,5; 77,2; 115,1 (d, $J = 21,3$ Hz); 125,2; 125,2; 126,1; 126,1; 128,0; 128,1; 129,2 (d, $J = 7,5$ Hz); 138,3 (d, $J = 3,1$ Hz); 146,9; 148,2; 161,7 (d, $J = 243,1$ Hz).

IV (KBr, cm⁻¹) 3292, 1508, 709.

EM (m/z, EI) 343, 182, 178, 165, 105, 77.

EMAR (EI) calculado para C₂₄H₂₂FN (M-H₂O): 343,1736; encontrado: 343,1714.

((2S,5R)-1-metil-5-(naftalen-2-il)pirrolidin-2-il)difenilmetanol – 216b



$[\alpha]_D^{20} = +110$ (c 1,0, CHCl₃).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,70 (s, 3H); 1,77-1,91 (m, 2H); 1,97-2,06 (m, 2H); 3,73 (dd, $J^1 = 9,5$ Hz, $J^2 = 6,0$ Hz, 1H); 3,96 (dd, $J^1 = 9,3$ Hz, $J^2 = 4,5$ Hz, 1H); 5,06 (sl, 1H); 7,09-7,19 (m, 2H); 7,25-7,34 (m, 4H); 7,41-7,52 (m, 3H); 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,69-7,73 (m, 3H); 7,79-7,85 (m, 3H).

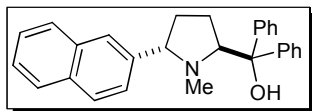
RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 28,3; 34,4; 41,0; 72,5; 73,5; 77,8; 124,8; 125,3; 125,4; 125,6; 126,0; 126,0; 126,2; 126,2; 127,6; 127,6; 128,0; 128,1; 128,4; 133,0; 133,3; 140,0; 146,7; 148,0.

IV (KBr, cm⁻¹) 3424, 1449, 708.

EM (m/z, EI) 375, 296, 210.

EMAR (EI) calculado para C₂₈H₂₅N (M-H₂O): 375,1987; encontrado: 375,1945.

((2S,5S)-1-metil-5-(naftalen-2-il)pirrolidin-2-il)difenilmetanol – 216a



$[\alpha]_D^{20} = +1$ (*c* 1,0, CHCl₃).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,67 (s, 3H); 1,75-1,94 (m, 2H); 2,23-2,42 (m, 2H); 4,38 (dd, *J*¹ = 8,5 Hz, *J*² = 4,3 Hz, 1H); 4,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H); 7,06-7,35 (m, 8H); 7,43-7,51 (m, 2H); 7,60-7,66 (m, 3H); 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

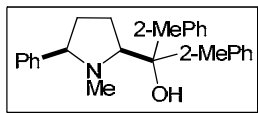
RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 29,1; 31,6; 38,5; 70,9; 71,2; 77,3; 125,3; 125,3; 125,7; 126,0; 126,1; 126,2; 126,2; 126,6; 127,6; 127,8; 128,0; 128,1; 128,2; 132,5; 133,2; 140,4; 147,0; 148,3.

IV (KBr, cm⁻¹) 3432, 1449, 746.

EM (m/z, EI) 375, 210, 182, 105.

EMAR (EI) calculado para C₂₈H₂₅N (M-H₂O): 375,1987; encontrado: 375,1984.

((2S,5R)-1-metil-5-fenilpirrolidin-2-il)di *o*-tolilmetanol – 219b



$[\alpha]_D^{20} = +87$ (*c* 1,0, CHCl₃).

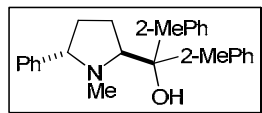
RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (s, 3H); 1,55-1,73 (m, 1H); 1,90-2,02 (m, 1H); 2,03-2,26 (m, 8H); 3,47 (dd, *J*¹ = 11,5 Hz, *J*² = 5,5 Hz, 1H); 3,81 (dd, *J*¹ = 8,8 Hz, *J*² = 3,8 Hz, 1H); 4,45 (sl, 1H); 6,86 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 6,95-7,30 (m, 11H); 7,32-7,42 (m, 1H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 21,5; 22,8; 29,6; 35,8; 41,3; 73,5; 73,5; 77,2; 123,8; 125,2; 126,6; 126,8; 126,8; 127,0; 127,2; 128,5; 128,5; 129,1; 132,0; 132,6; 135,4; 139,0; 142,7; 143,5.

IV (filme, cm⁻¹) 3422, 1490, 1455.

EM (m/z, EI) 353, 195, 160.

EMAR (EI) calculado para C₂₆H₂₇N (M-H₂O): 353,2144; encontrado: 353,2118.

((2S,5S)-1-metil-5-fenilpirrolidin-2-il)di o-tolilmetanol – 219a

$[\alpha]_D^{20} = +154$ (*c* 1,5, CHCl₃).

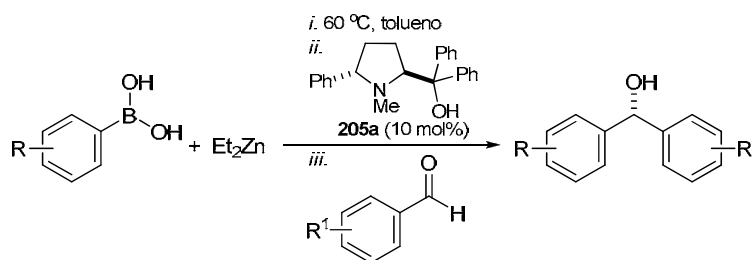
RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (s, 3H); 1,63-1,70 (m, 1H); 2,02-2,29 (m, 8H); 2,30-2,46 (m, 1H); 4,22-4,32 (m, 2H); 6,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 6,93-7,28 (m, 10H); 7,50-7,69 (m, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ 21,7; 22,7; 29,9; 32,4; 38,4; 70,2; 71,1; 77,2; 123,8; 124,9; 126,72; 126,76; 126,82; 127,7; 128,3; 128,3; 129,0; 132,2; 132,5; 136,0; 138,5; 142,0; 143,2; 143,7.

IV (filme, cm⁻¹) 3399, 1454, 739.

EM (m/z, EI) 353, 195, 160.

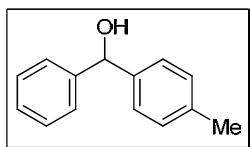
EMAR (EI) calculado para C₂₆H₂₇N (M-H₂O): 353,2144; encontrado: 353,2112.

Procedimento geral para a arilação assimétrica de aldeídos

Em um balão de fundo redondo, sob atmosfera de argônio, adicionou-se lentamente, dietilzinco (2,1 mmol, solução em tolueno), a uma solução do ácido borônico (0,72 mmol) em tolueno (1,5 mL). Após agitar-se por 12 h a 60 °C, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e uma solução do aminoálcool quiral (10 mol%) foi introduzida. A reação foi agitada por 15 minutos, resfriada a 0 °C e o aldeído (0,3 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada por 6 h a 0 °C e neutralizada pela adição de água e solução saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Purificação do bruto reacional por cromatografia “flash”

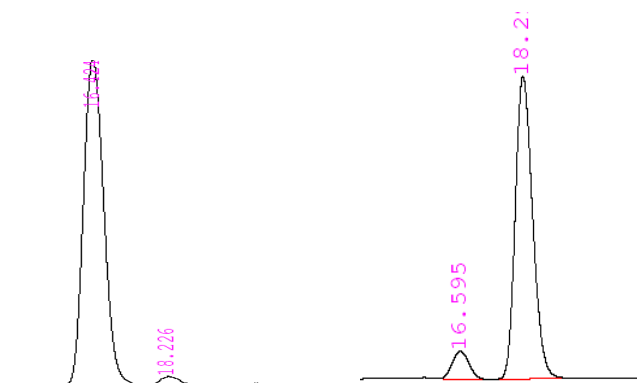
eluindo-se com uma mistura de hexano e acetato de etila, forneceu os diarilmetanóis puros.

fenil(*p*-tolil)metanol - 210 and 228¹²²



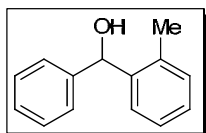
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,27 (sl, 1H); 2,31 (s, 3H); 5,77 (s, 1H); 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,22-7,37 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 21,1; 76,0; 126,4; 126,5; 127,4; 128,4; 129,1; 137,2; 140,9; 143,9.



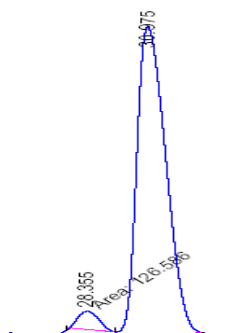
Condições de separação por HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0,5 mL/min, (S): 16,5 min, (R): 18,2 min.

fenil(*o*-tolil)metanol – 220



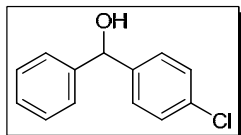
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,17 (sl, 1H); 2,42 (s, 3H); 6,00 (s, 1H); 7,11-7,38 (m, 8H); 7,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 19,4; 73,4; 126,1; 126,2; 127,1; 127,5; 127,6; 128,5; 130,5; 135,3; 141,4; 142,8.



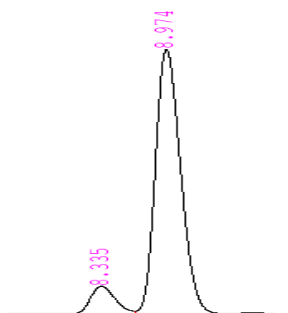
Condições de separação por HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH 98:02, 0,5 mL/min, (R): 28,3 min, (S): 30,9 min.

(4-clorofenil)(fenil)metanol – 221



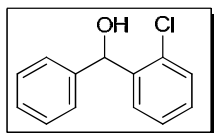
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,51 (sl, 1H); 5,74 (s, 1H); 7,22-7,33 (m, 9H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 75,5; 126,5; 127,7; 127,8; 128,5; 128,6; 133,2; 142,1; 143,3.



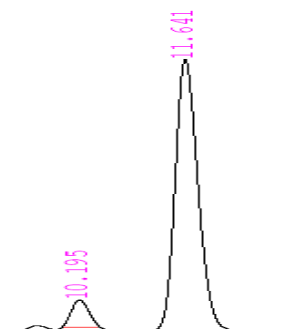
Condições de separação por HPLC: Chiralpak AD-H, hexano/*i*-PrOH 90:10, 1,0 mL/min, (*R*): 8,3 min, (*S*): 9,0 min.

(2-clorofenil)(fenil)metanol – 222^{115b}

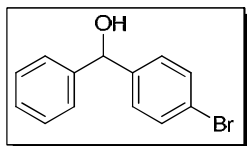


RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 6,23 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 7,22 (dt, $J^1 = 7,5$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H); 7,25-7,32 (m, 3H); 7,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,39 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,60 (dd, $J^1 = 8,0$ Hz, $J^2 = 1,5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 72,7; 126,9; 127,1; 127,8; 128,0; 128,5; 128,8; 129,5; 132,5; 141,0; 142,2.

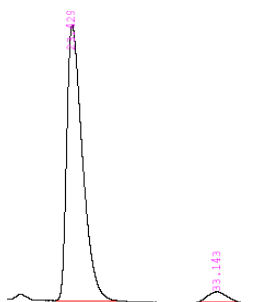


Condições de separação por HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH 95:05, 1,0 mL/min, (*R*): 10,2 min, (*S*): 11,6 min.

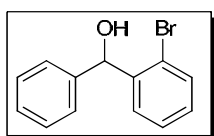
(4-bromofenil)(fenil)metanol – 223 e 231

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,41 (sl, 1H); 5,65 (s, 1H); 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,16-7,26 (m, 5H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 75,6; 121,3; 126,5; 127,8; 128,2; 128,6; 131,5; 142,6; 143,3.

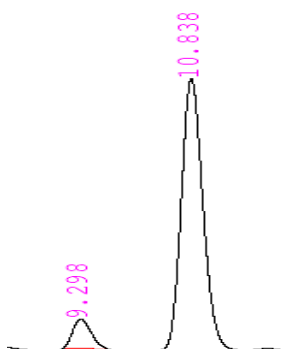


Condições de separação por HPLC: Chiralcel OB, hexano/*i*-PrOH 90:10, 0,5 mL/min, (*R*): 23,4 min, (*S*): 33,1 min.

(2-bromofenil)(fenil)metanol – 224²⁵⁰

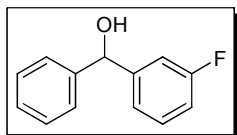
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2,38 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 6,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 7,14 (dt, J^1 = 7,5 Hz, J^2 = 1,5 Hz, 1H); 7,27 (tt, J^1 = 7,5 Hz, J^2 = 1,5 Hz, 1H); 7,30-7,36 (m, 3H); 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,53 (dd, J^1 = 8,0 Hz, J^2 = 1,5 Hz, 1H); 7,58 (dd, J^1 = 8,0 Hz, J^2 = 2,0 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 74,8; 122,8; 127,0; 127,7; 127,8; 128,4; 128,5; 129,1; 132,8; 142,1; 142,5.



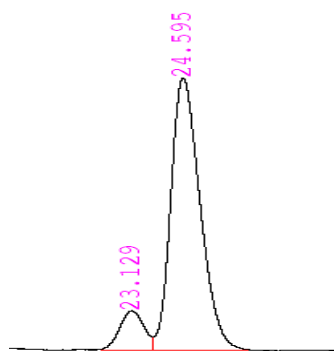
Condições de separação por HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH 90:10, 1,0 mL/min, (*R*): 9,3 min, (*S*): 10,8 min.

²⁵⁰ Lu, G.; Kwong, F. Y.; Ruan, J. W.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4115.

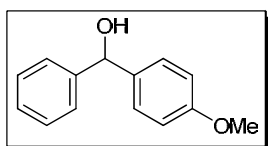
(3-fluorofenil)(fenil)metanol – 226

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (s, 1H); 5,82 (s, 1H); 6,94 (tdd, $J^1 = 8,3$ Hz; $J^2 = 2,5$ Hz; $J^3 = 0,8$ Hz, 1H); 7,08-7,17 (m, 2H); 7,24-7,37 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 75,6 (d; $J = 1,9$ Hz); 113,4 (d, $J = 21,9$ Hz); 114,4 (d, $J = 21,3$ Hz); 122,0 (d, $J = 2,5$ Hz); 126,5; 127,9; 128,6; 129,9 (d, $J = 8,1$ Hz); 143,3; 146,2; 163,0 (d, $J = 243,7$ Hz).

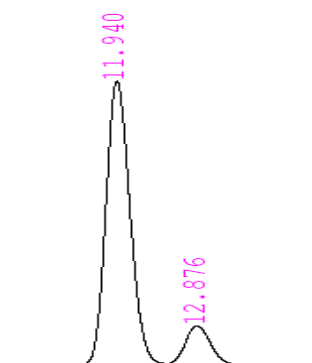


Condições de separação por HPLC: Chiralcel OB, hexano/*i*-PrOH 95:05, 0,5 mL/min, (*R*): 23,1 min, (*S*): 24,6 min.

(4-metoxifenil)(fenil)metanol – 225 and 230

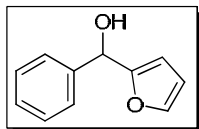
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,22 (sl, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,24-7,39 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 55,2; 75,8; 113,8; 126,4; 127,4; 127,9; 128,4; 136,1; 144,0; 159,0.



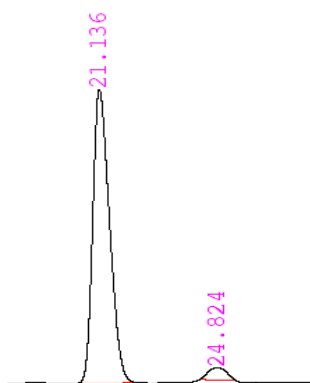
Condições de separação por HPLC: Chiralpak AD-H, hexano/*i*-PrOH 90:10, 1,0 mL/min, (*R*): 11,9 min, (*S*): 12,8 min.

furan-2-il(fenil)metanol – 227



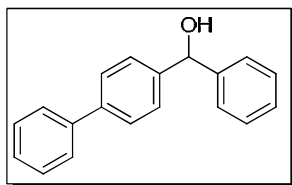
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,46 (sl, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,11 (dt, $J^1 = 3,3$ Hz, $J^2 = 0,8$ Hz, 1H), 6,31 (dd, $J^1 = 3,3$ Hz, $J^2 = 1,8$ Hz, 1H), 7,26-7,46 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 70,1; 107,4; 110,2; 126,6; 128,1; 128,5; 140,7; 142,5; 155,9.



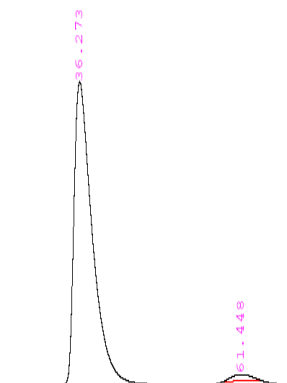
Condições de separação por HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH 97:03, 1,0 mL/min, (*S*): 21,1 min, (*R*): 24,8 min.

bifenil-4-il(fenil)metanol – 229



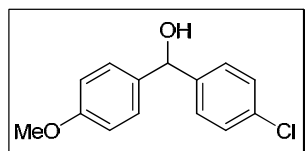
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,41 (sl, 1H); 5,74 (s, 1H); 7,11-7,34 (m, 10H); 7,42-7,48 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 76,0; 126,5; 126,9; 127,0; 127,2; 127,3; 127,6; 128,5; 128,7; 140,4; 140,7; 142,8; 143,7.



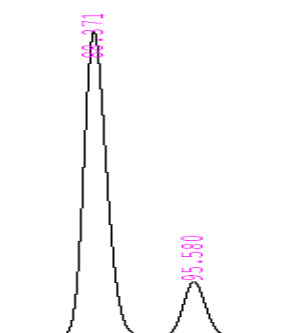
Condições de separação por HPLC: Chiralcel OB, hexano/*i*-PrOH 95:05, 1,0 mL/min, (*R*): 36,3 min, (*S*): 61,4 min.

(4-clorofenil)(4-metoxifenil)metanol – 232²⁵¹



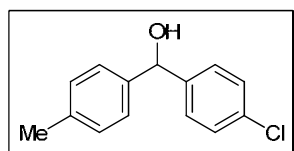
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (sl, 1H); 3,77 (s, 3H); 5,73 (s, 1H); 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,28 (s, 4H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 55,2; 75,1; 113,9; 127,7; 127,9; 128,5; 133,0; 135,7; 142,4; 159,1.



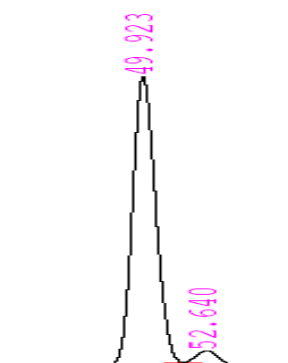
Condições de separação por HPLC: Chiralcel OD-H, $\lambda=216$ nm, hexano/*i*-PrOH 98:02, 0,5 mL/min, (S): 88,3 min, (R): 95,5 min.

(4-clorofenil)(*p*-tolil)metanol – 233



RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,31 (s, 3H), 5,70 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,26 (s, 4H).

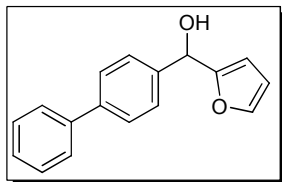
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 21,1; 75,3; 126,4; 127,7; 128,5; 129,2; 133,0; 137,5; 140,5; 142,3.



Condições de separação por HPLC: Chiralcel OD-H, hexano/*i*-PrOH 98:02, 0,5 mL/min, (R): 49,9 min, (S): 52,6 min.

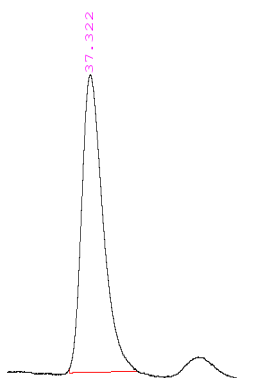
²⁵¹ Wang, M. C.; Zhang, Q. J.; Zhao, W. X.; Wang, X. D.; Ding, X.; Jing, T. T.; Song, M. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168.

bifenil-4-il(furan-2-il)metanol – 234

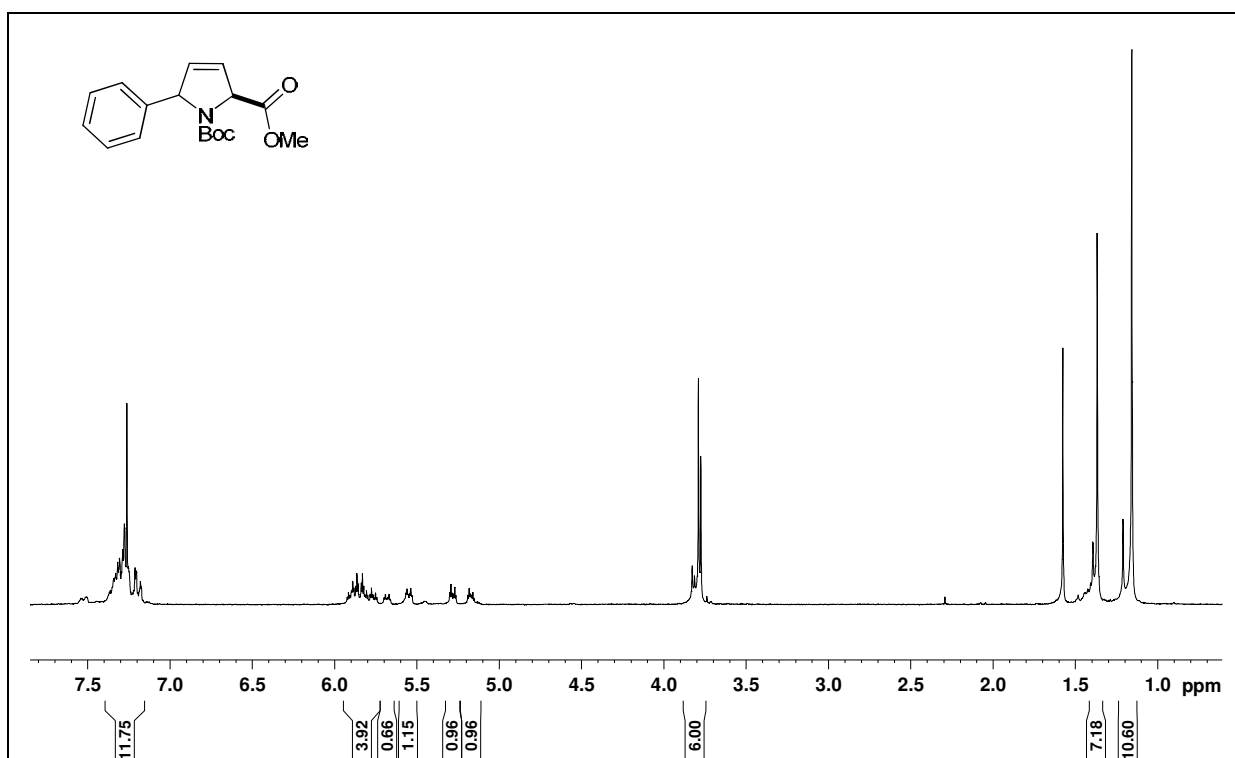


RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 2,58 (sl, 1H); 5,85 (s, 1H); 6,16 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 6,32 (dd, $J^1 = 3,3$ Hz, $J^2 = 2,0$ Hz, 1H); 7,30-7,51 (m, 6H); 7,55-7,62 (m, 4H).

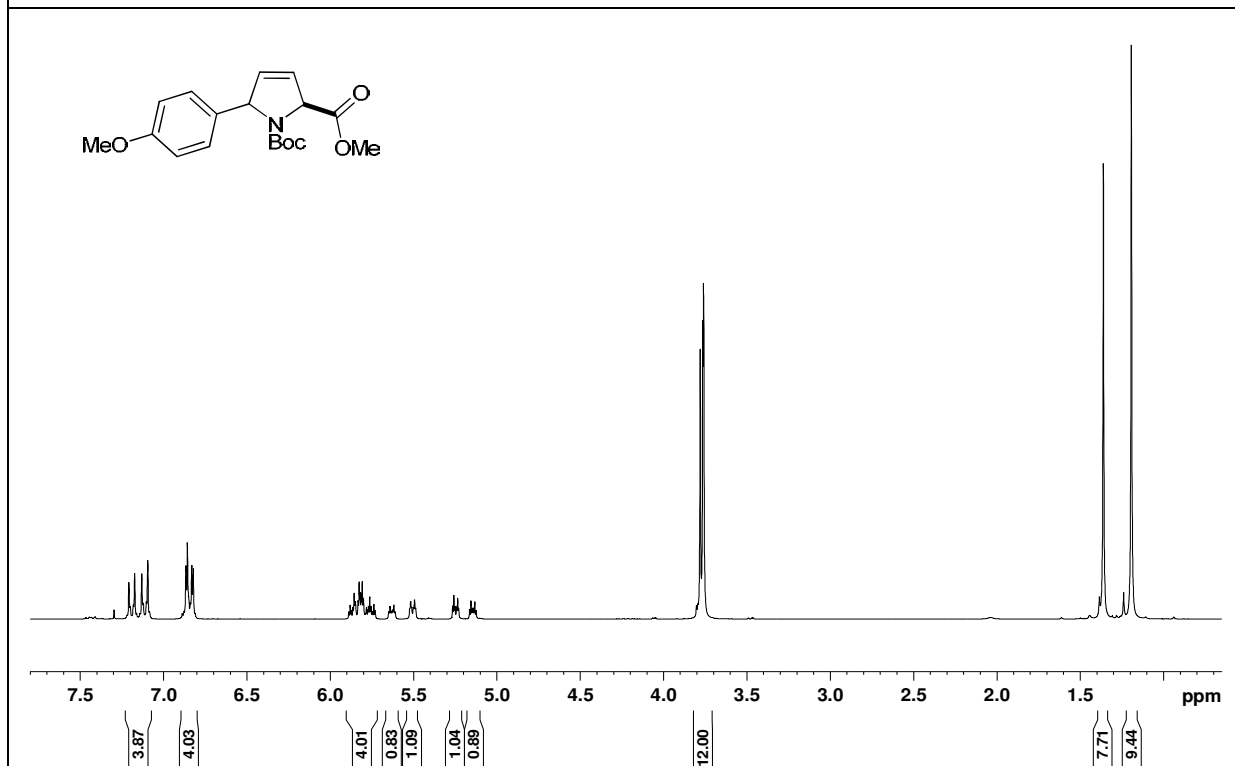
RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ 70,0; 107,5; 110,2; 127,0; 127,1; 127,2; 127,3; 128,7; 139,8; 140,7; 140,9; 142,6; 155,8.



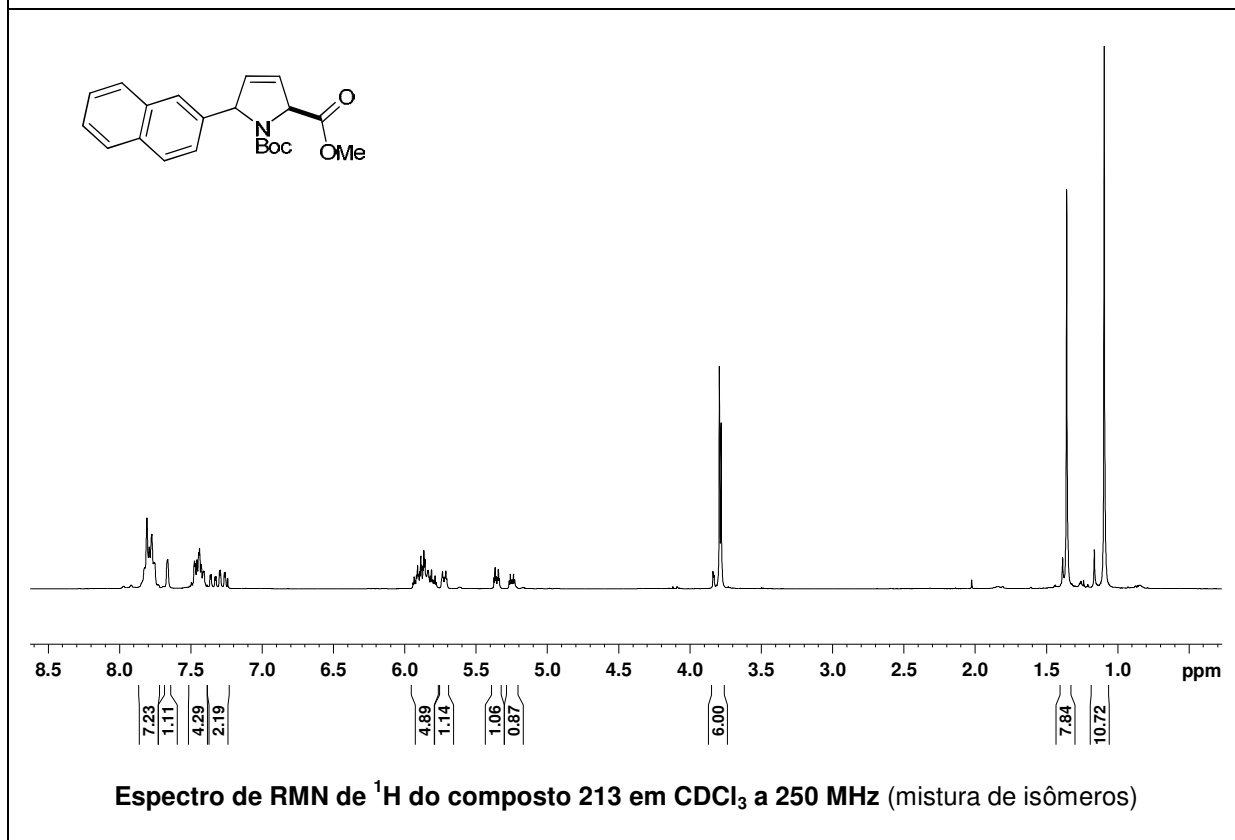
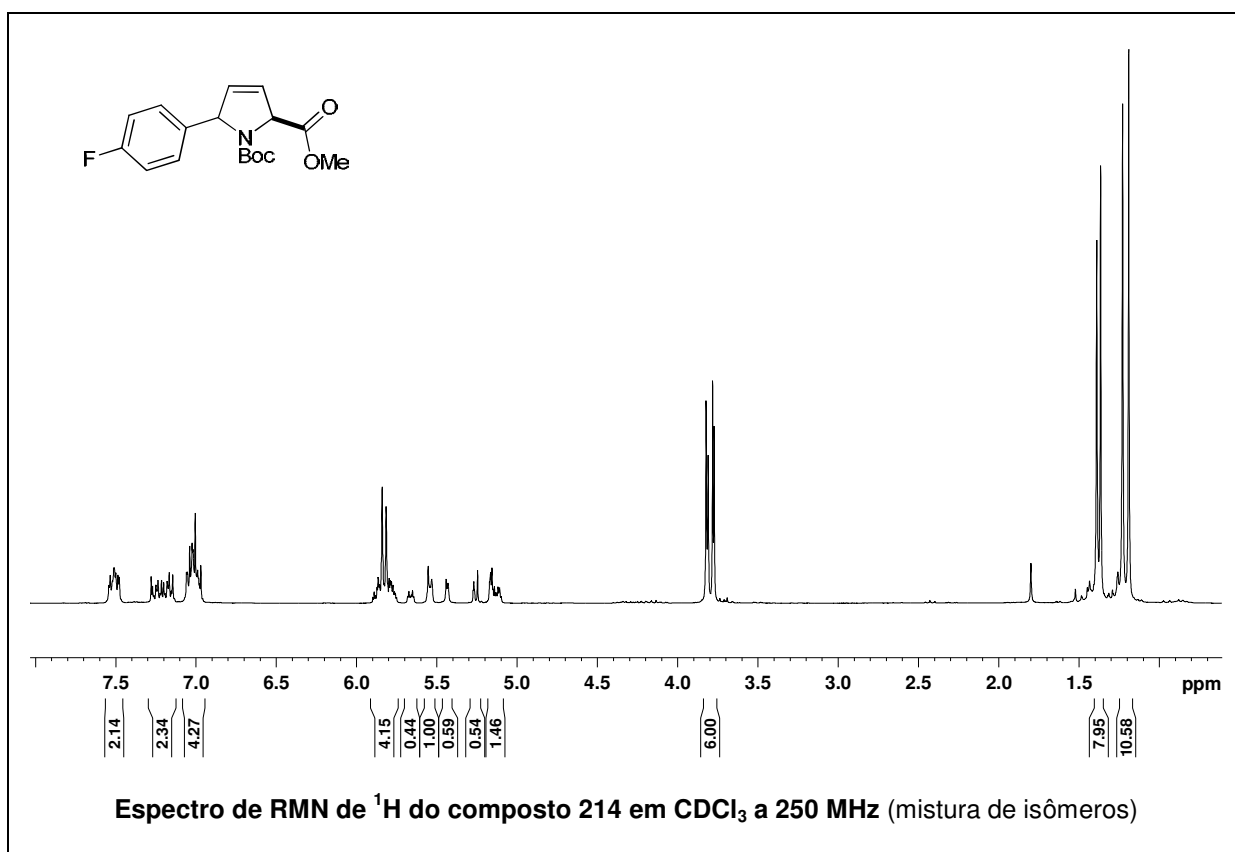
Condições de separação por HPLC: Chiralcel OB, hexane/*i*-PrOH 95:05, 1,0 mL/min, (*S*): 37,3 min, (*R*): 49,9 min.

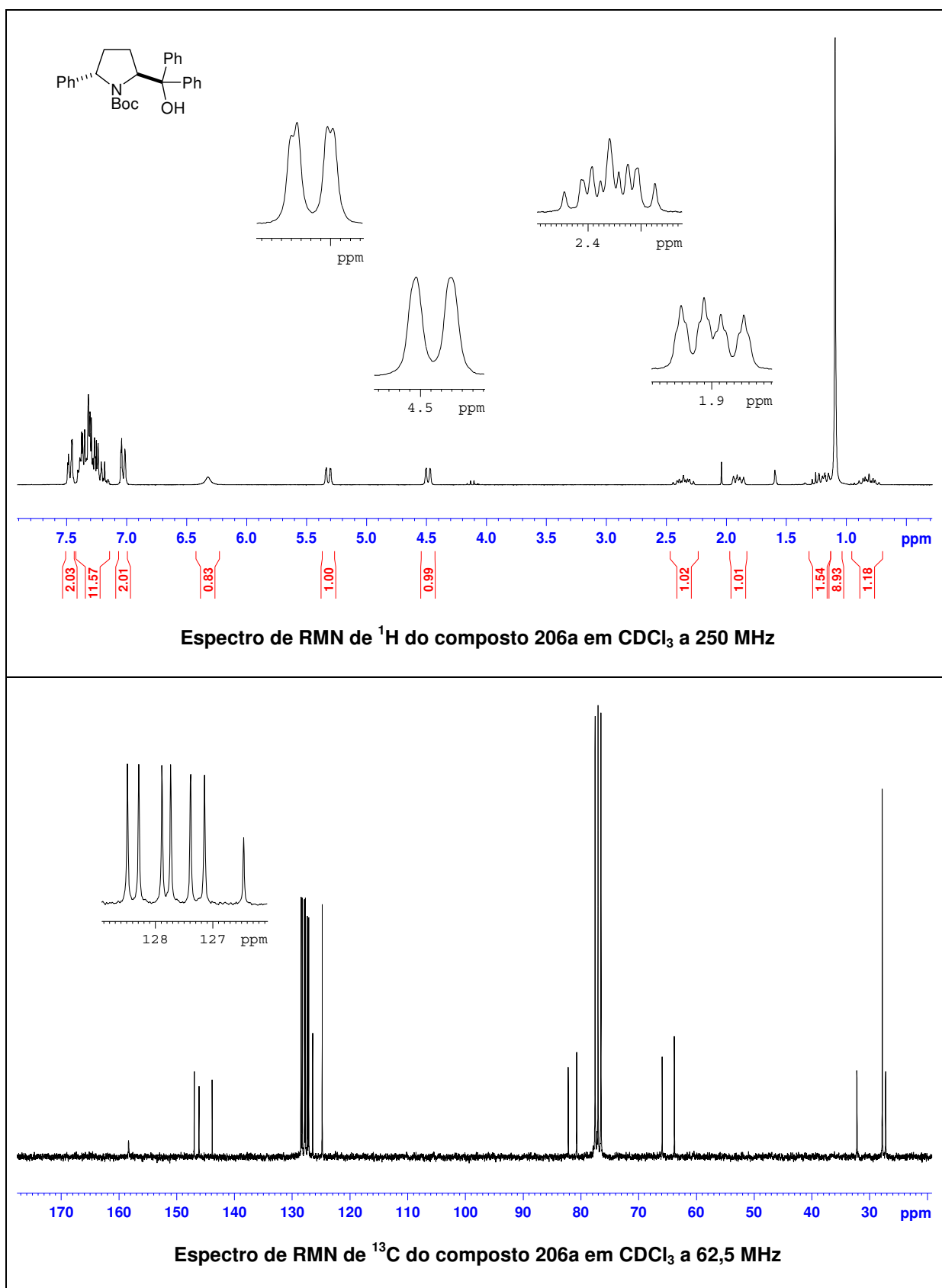


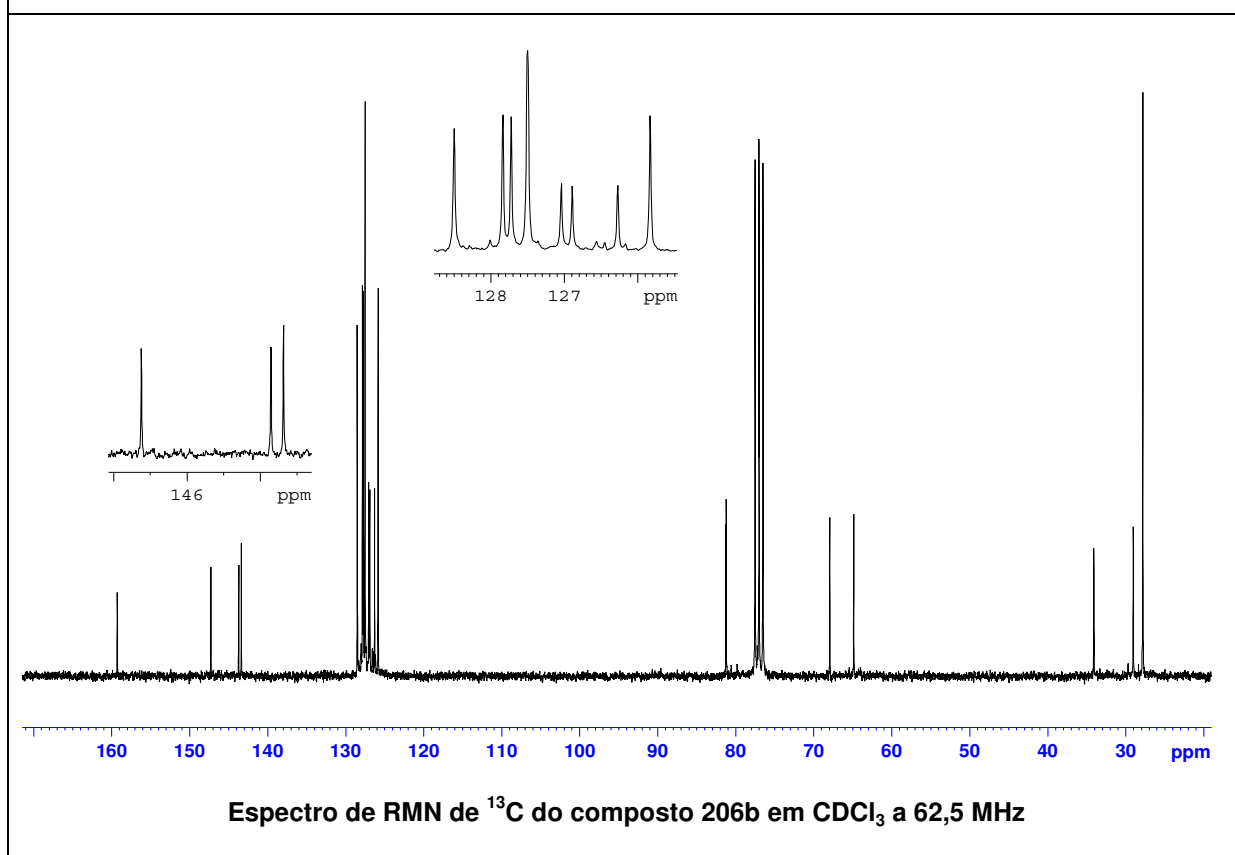
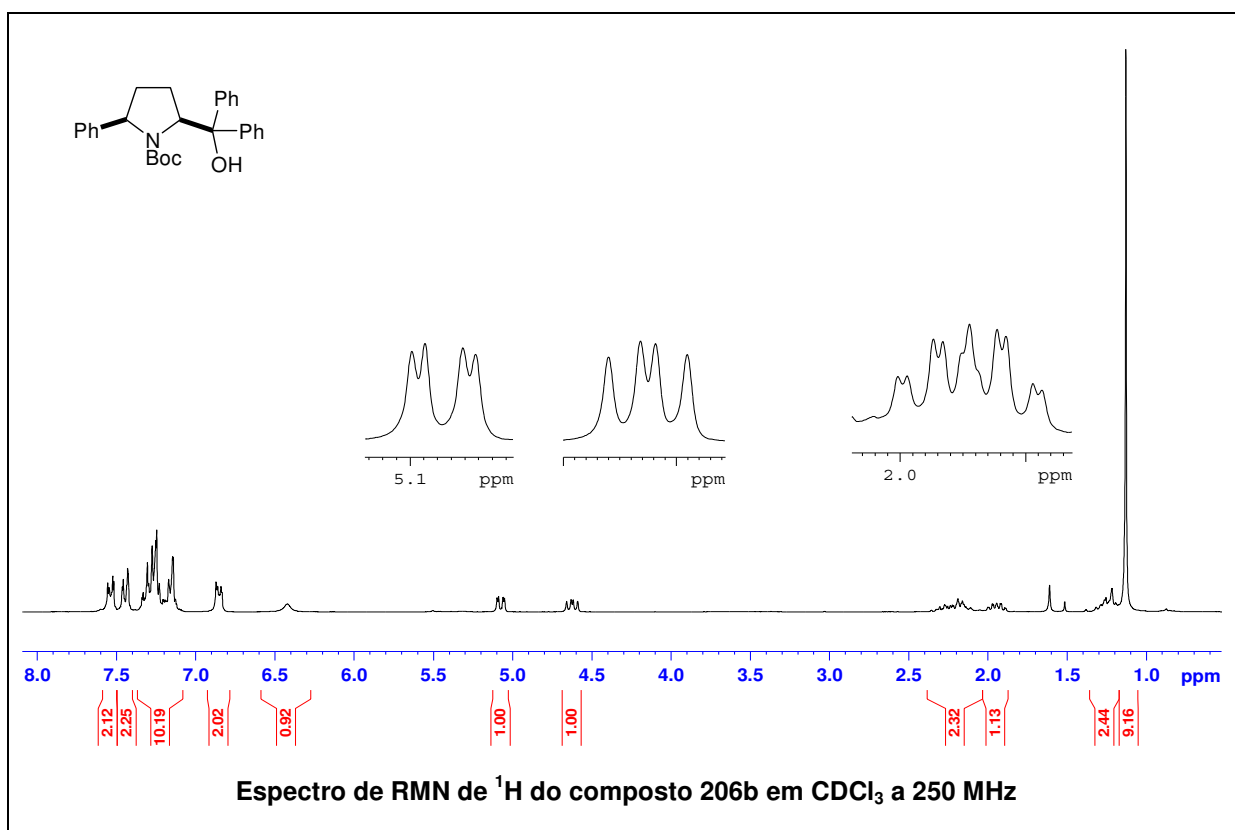
Espectro de RMN de ¹H do composto 148 em CDCl₃ a 250 MHz (mistura de isômeros)

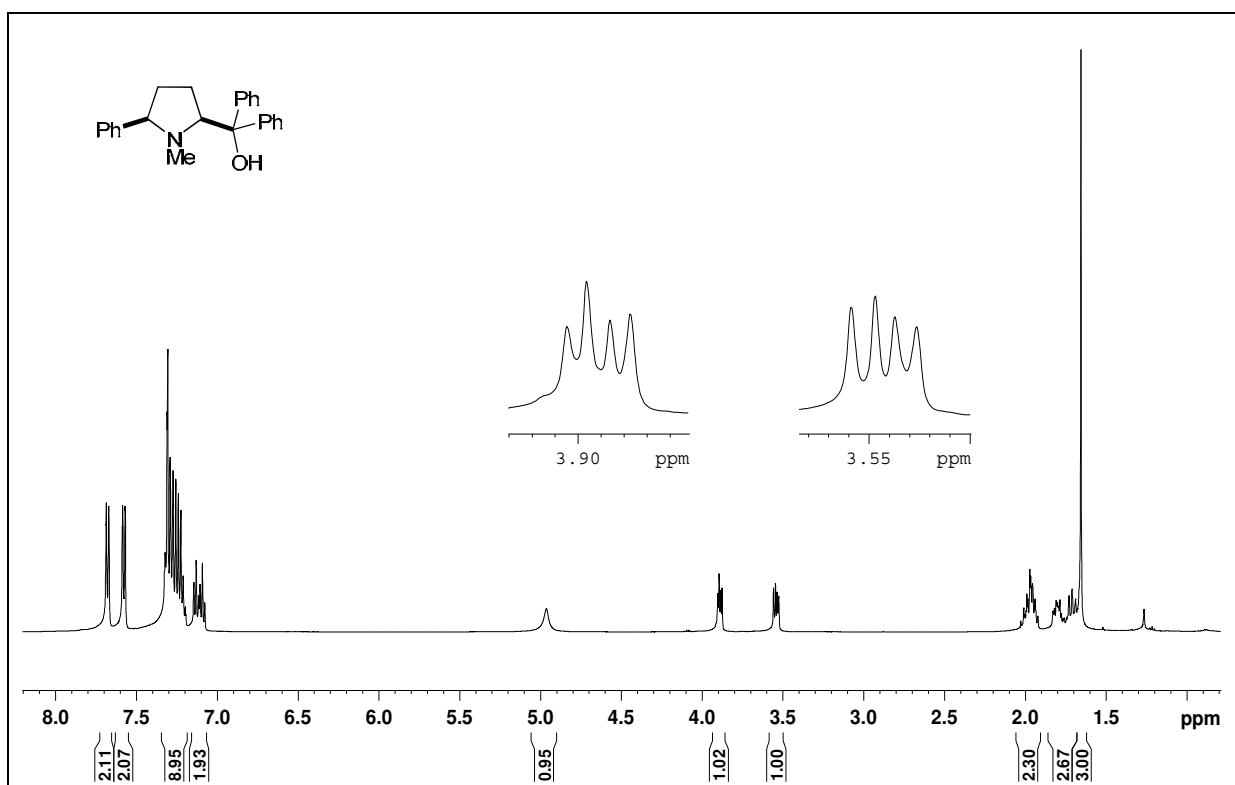


Espectro de RMN de ¹H do composto 212 em CDCl₃ a 250 MHz (mistura de isômeros)

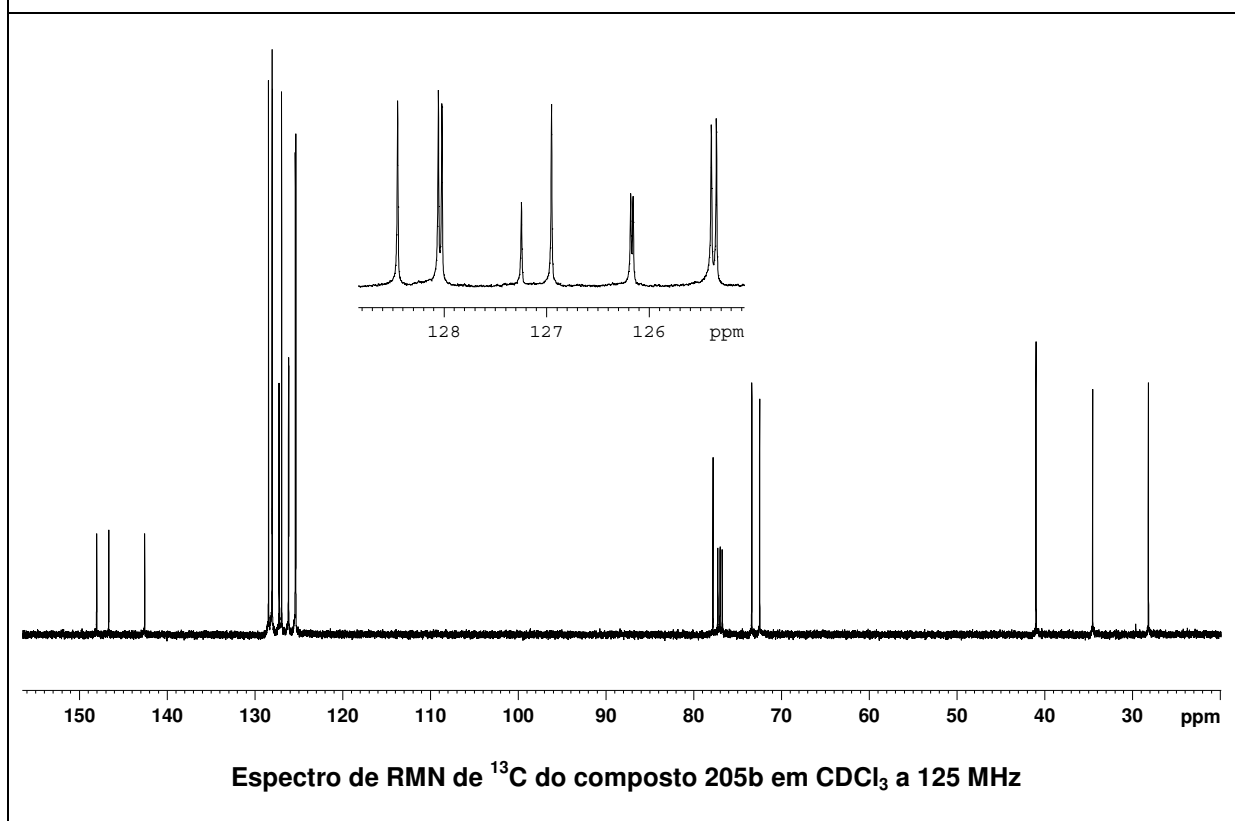




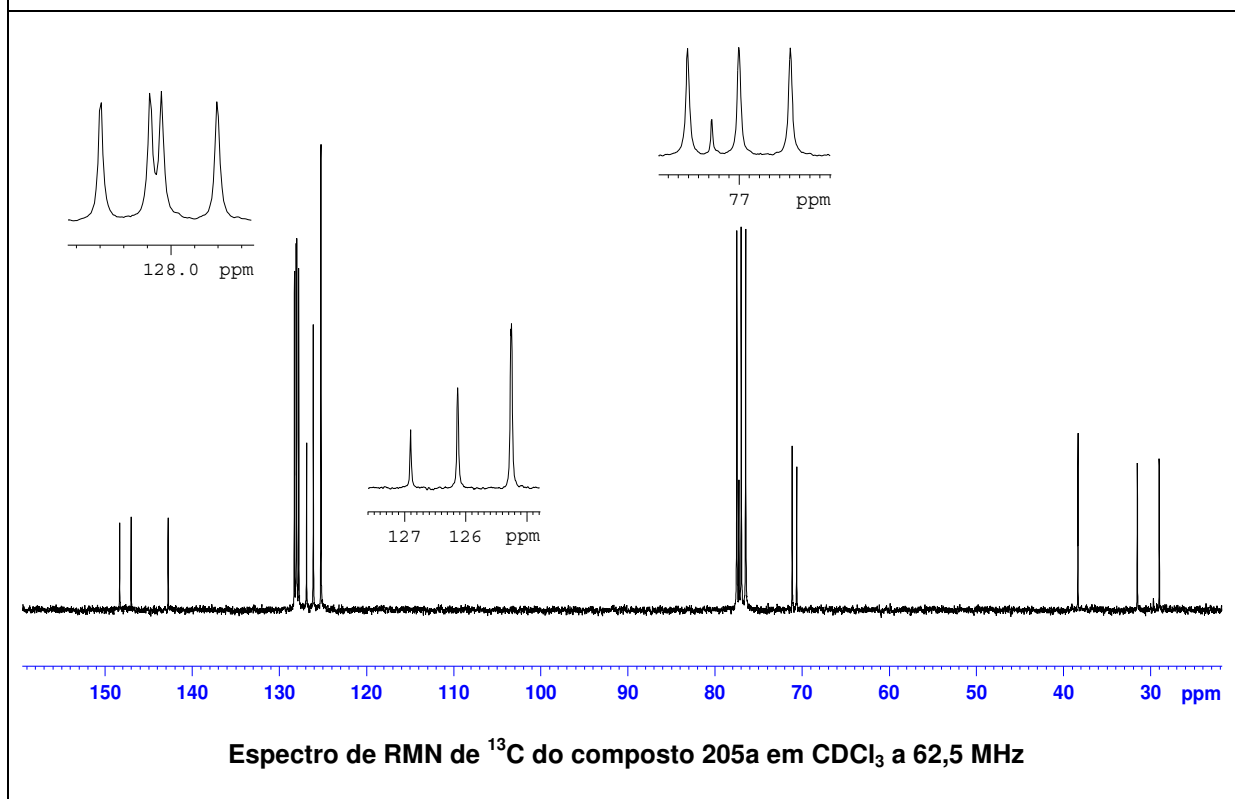
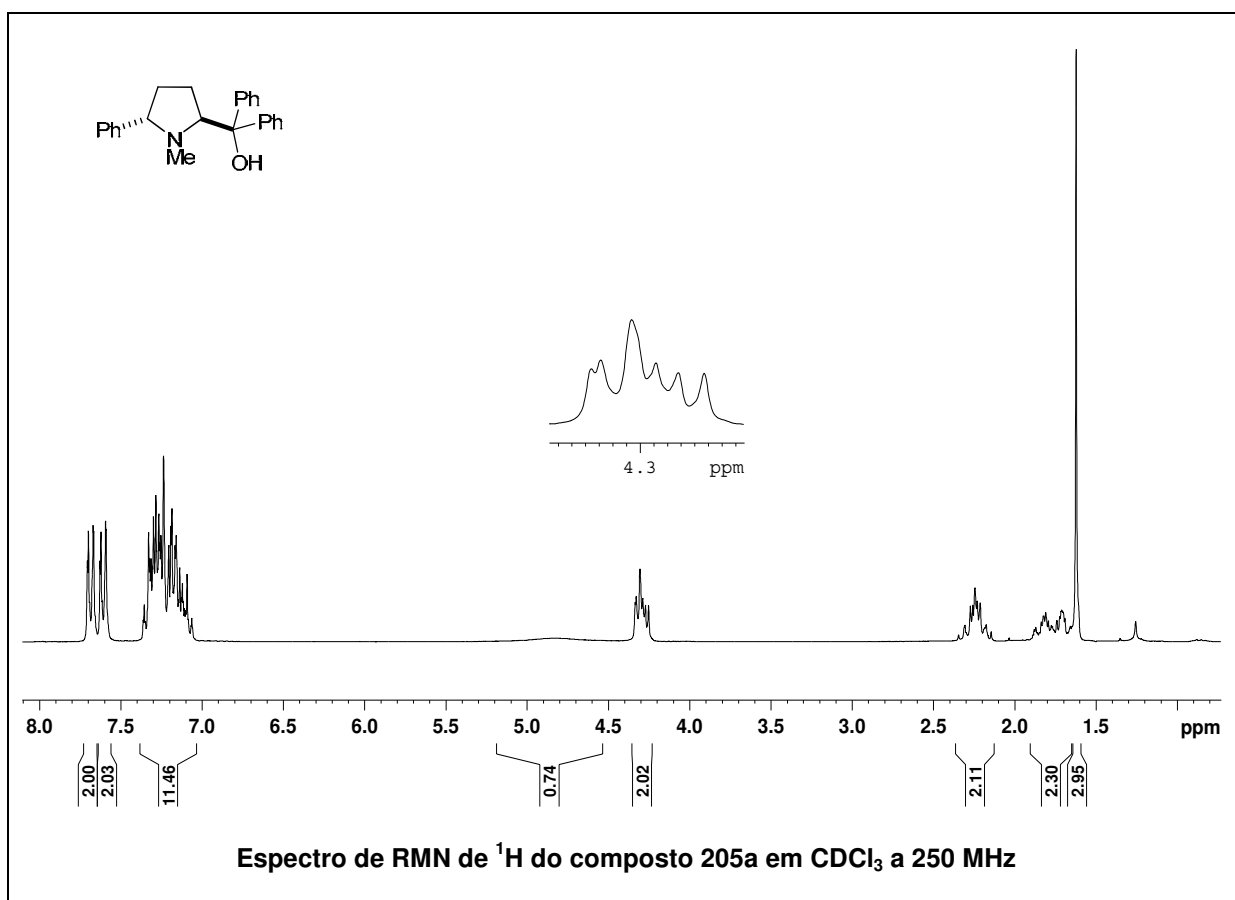


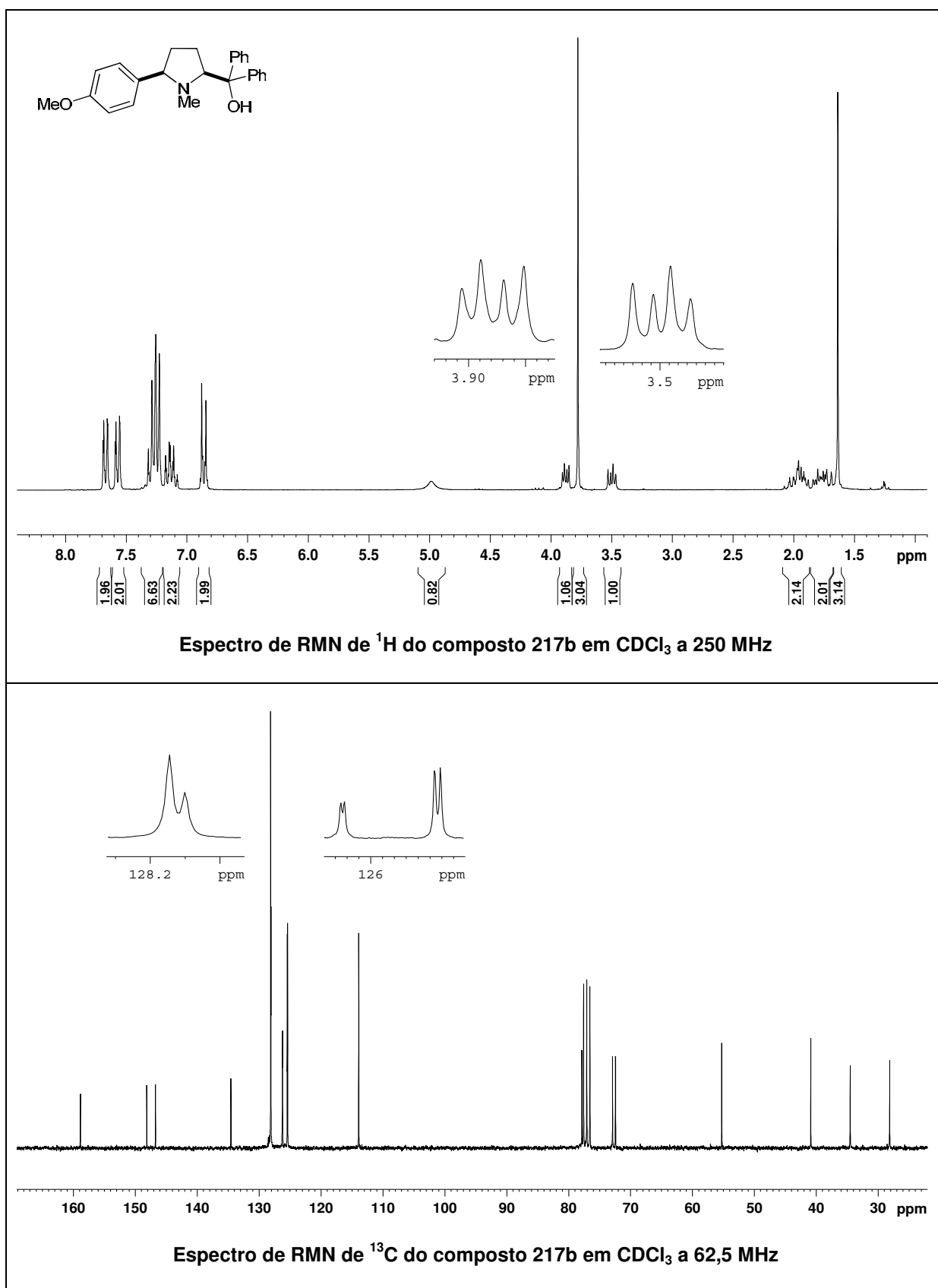


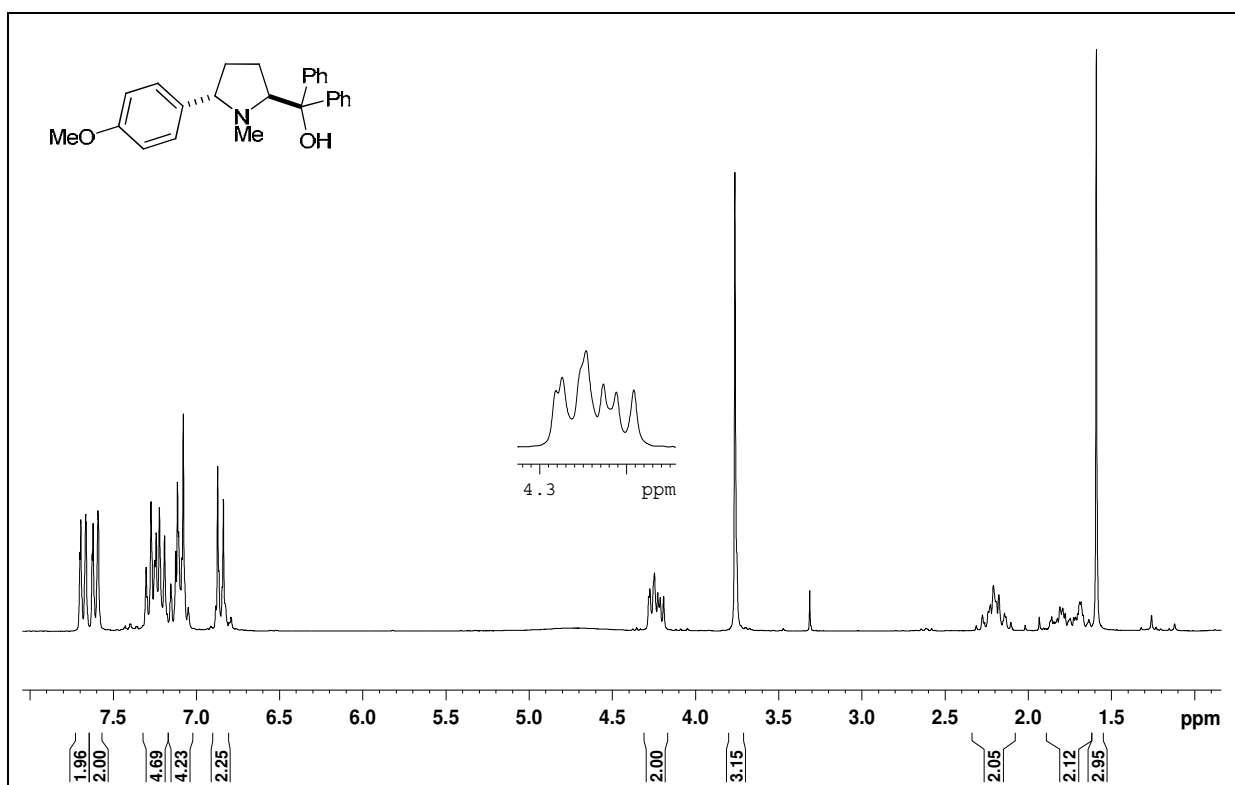
Espectro de RMN de ¹H do composto 205b em CDCl₃ a 500 MHz



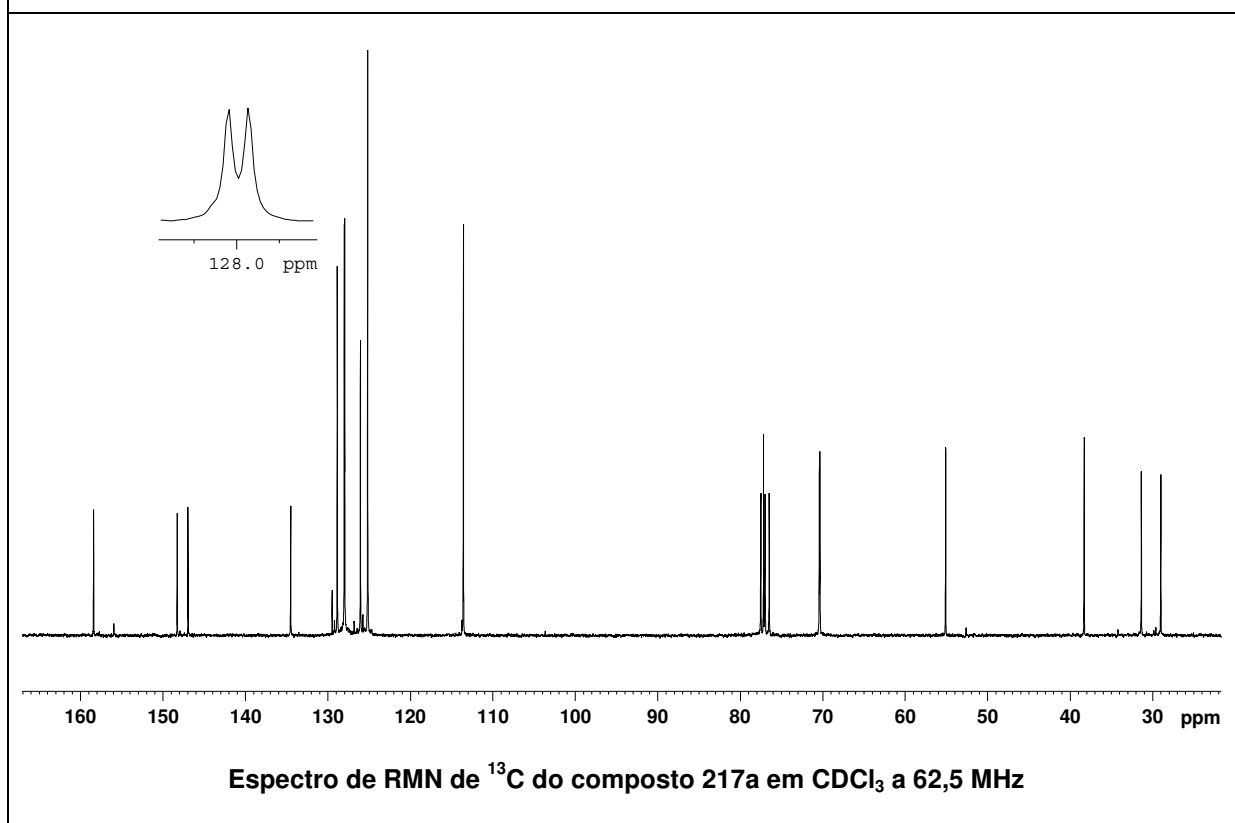
Espectro de RMN de ¹³C do composto 205b em CDCl₃ a 125 MHz



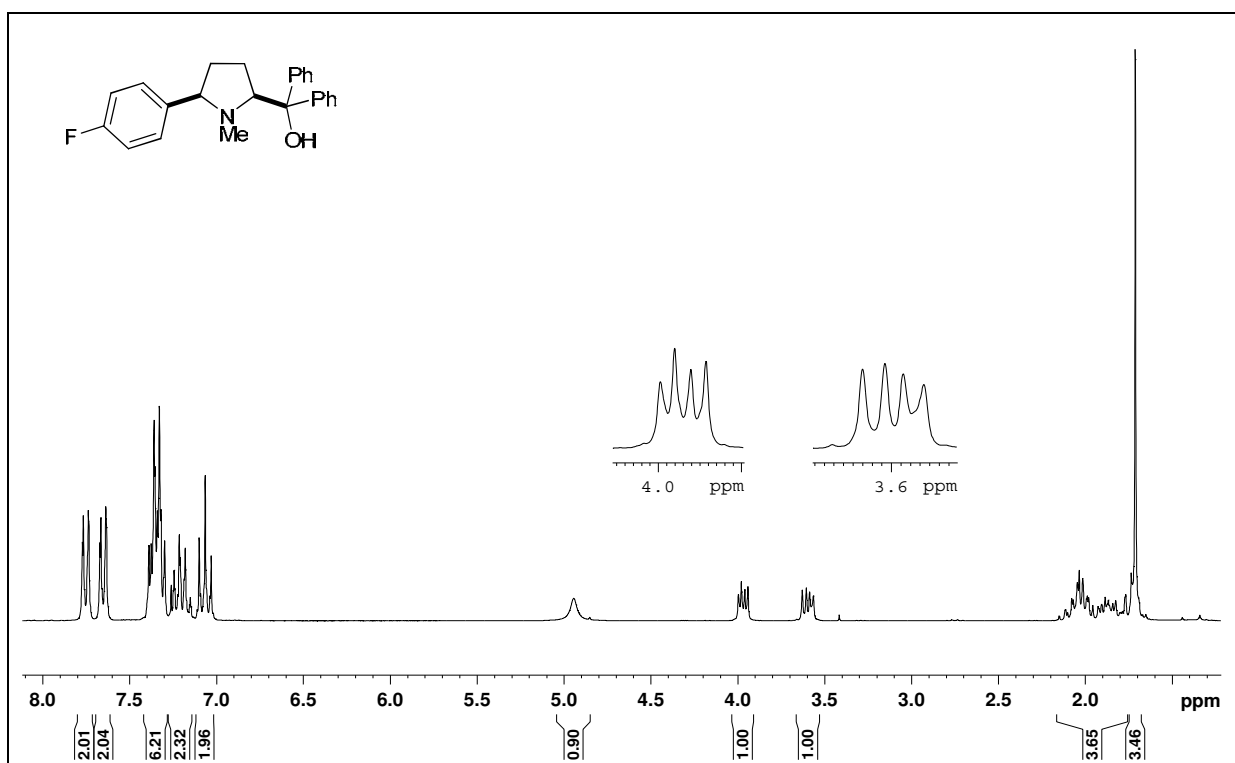




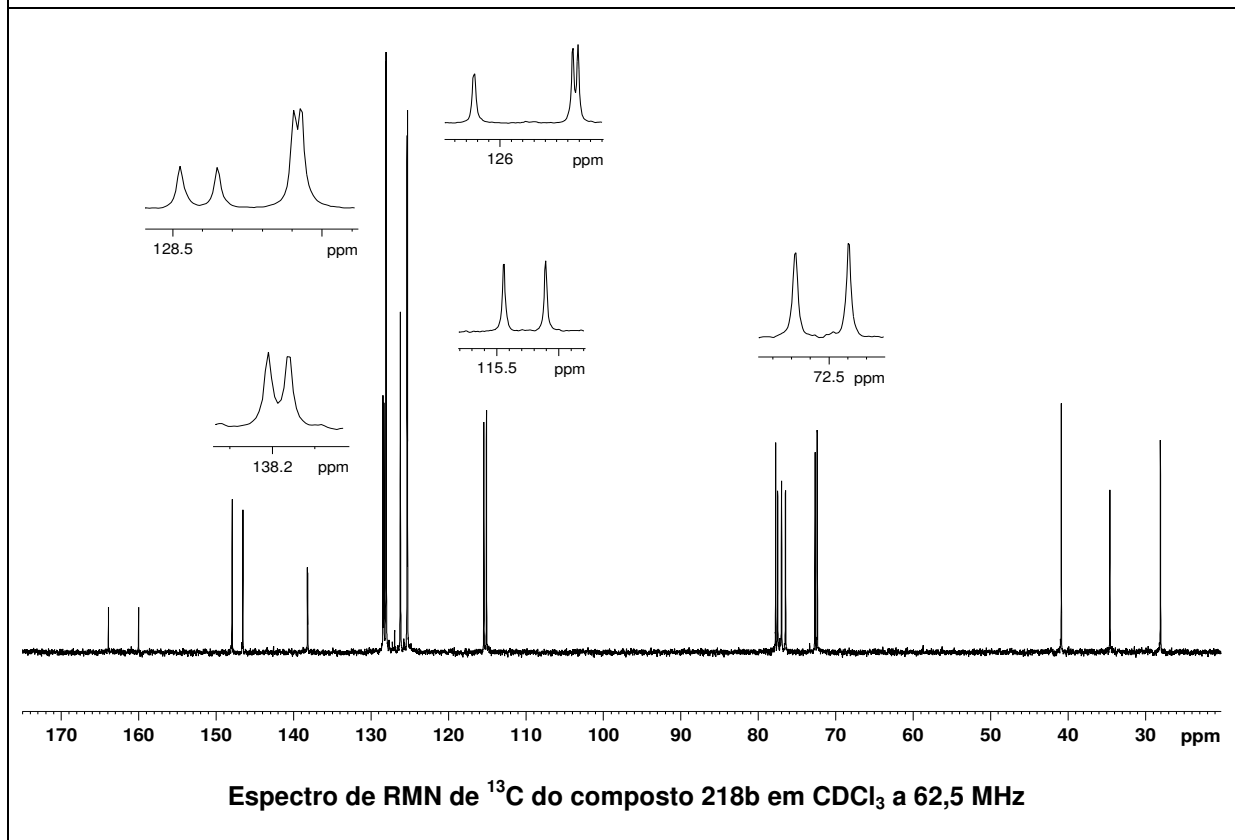
Espectro de RMN de ¹H do composto 217a em CDCl₃ a 250 MHz



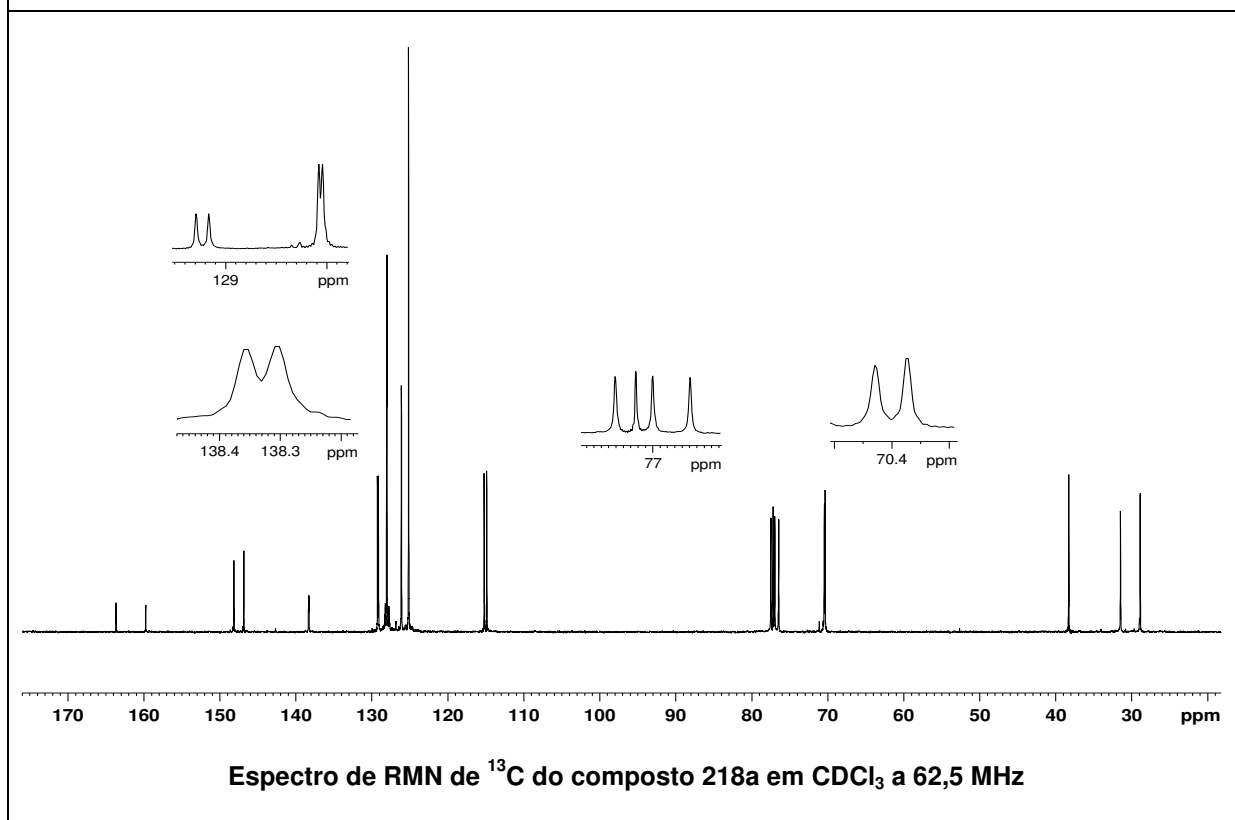
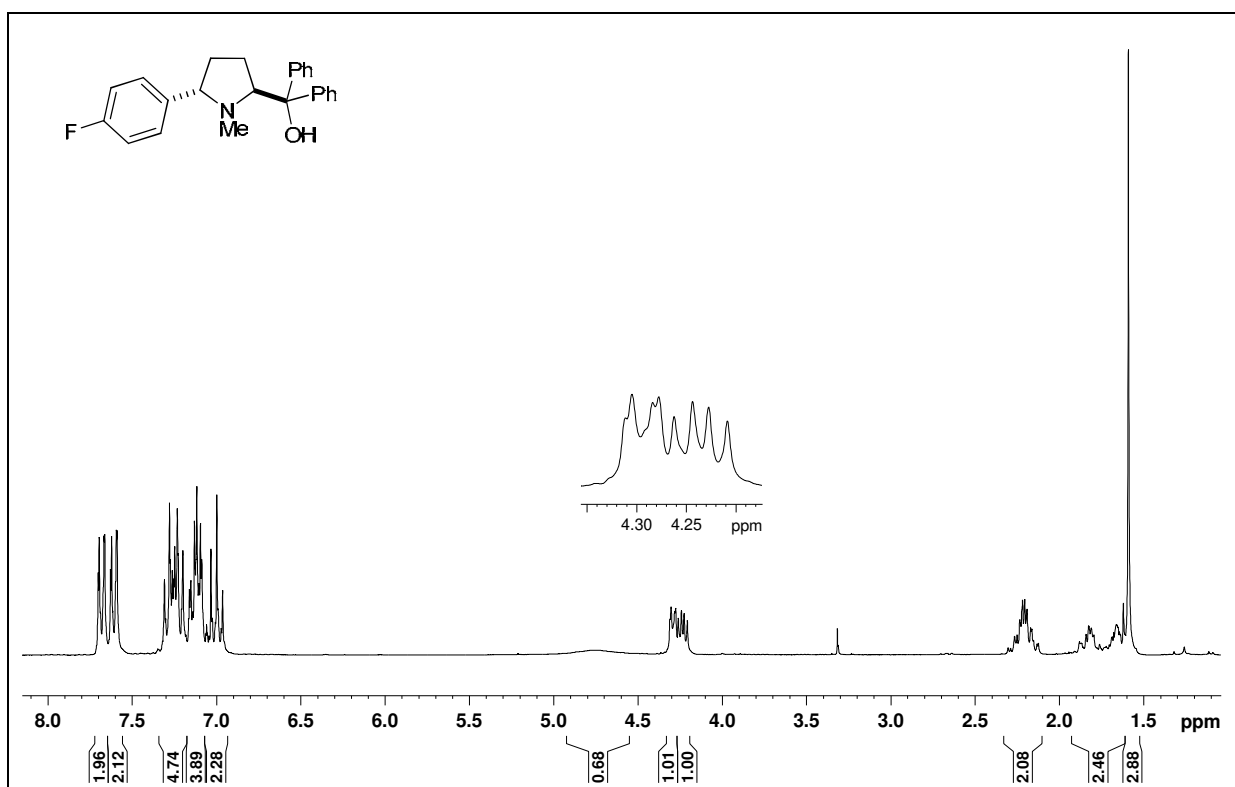
Espectro de RMN de ¹³C do composto 217a em CDCl₃ a 62,5 MHz

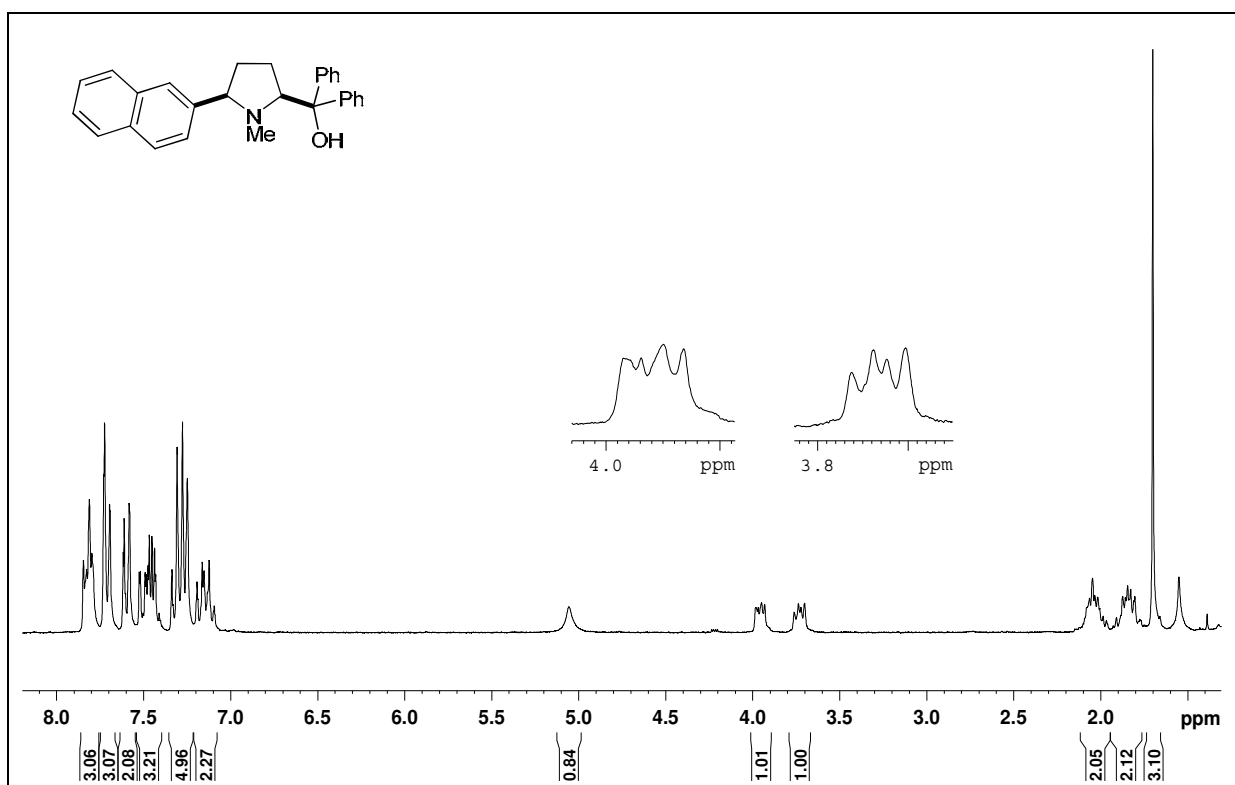


Espectro de RMN de ¹H do composto 218b em CDCl₃ a 250 MHz

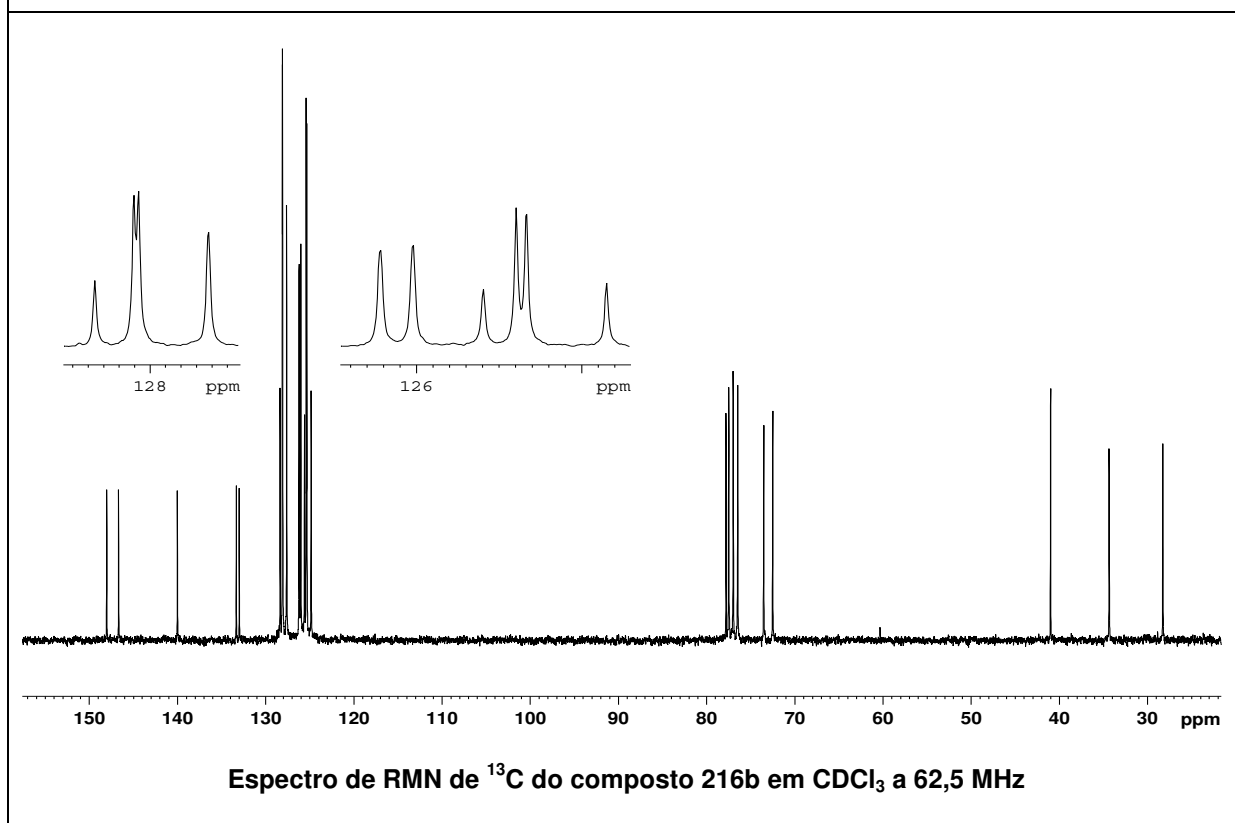


Espectro de RMN de ¹³C do composto 218b em CDCl₃ a 62,5 MHz

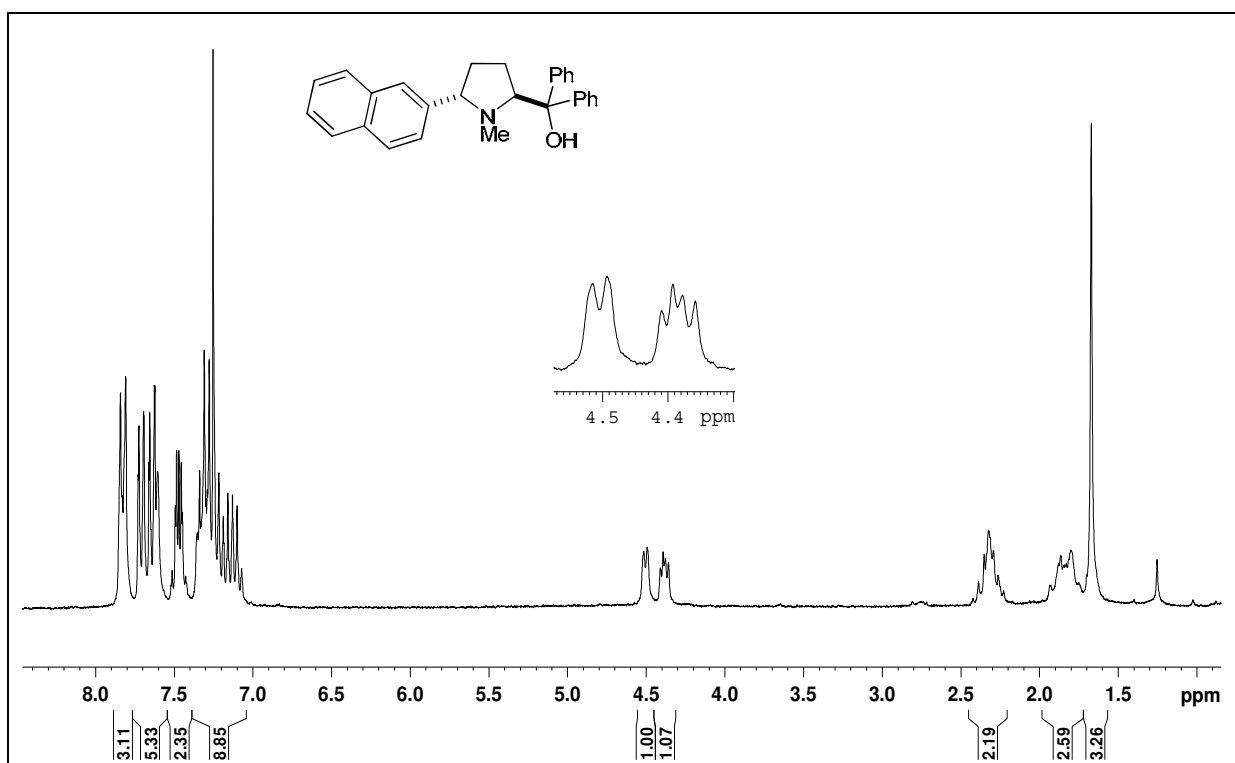




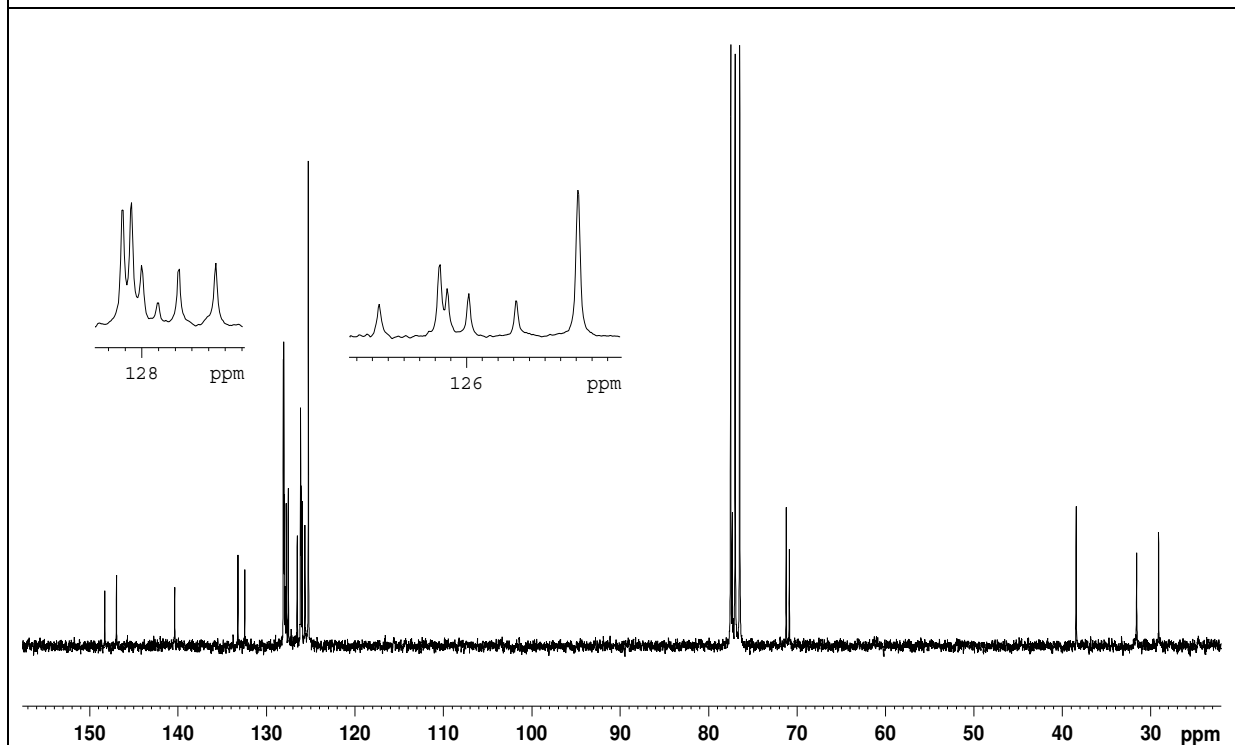
Espectro de RMN de ¹H do composto 216b em CDCl₃ a 250 MHz



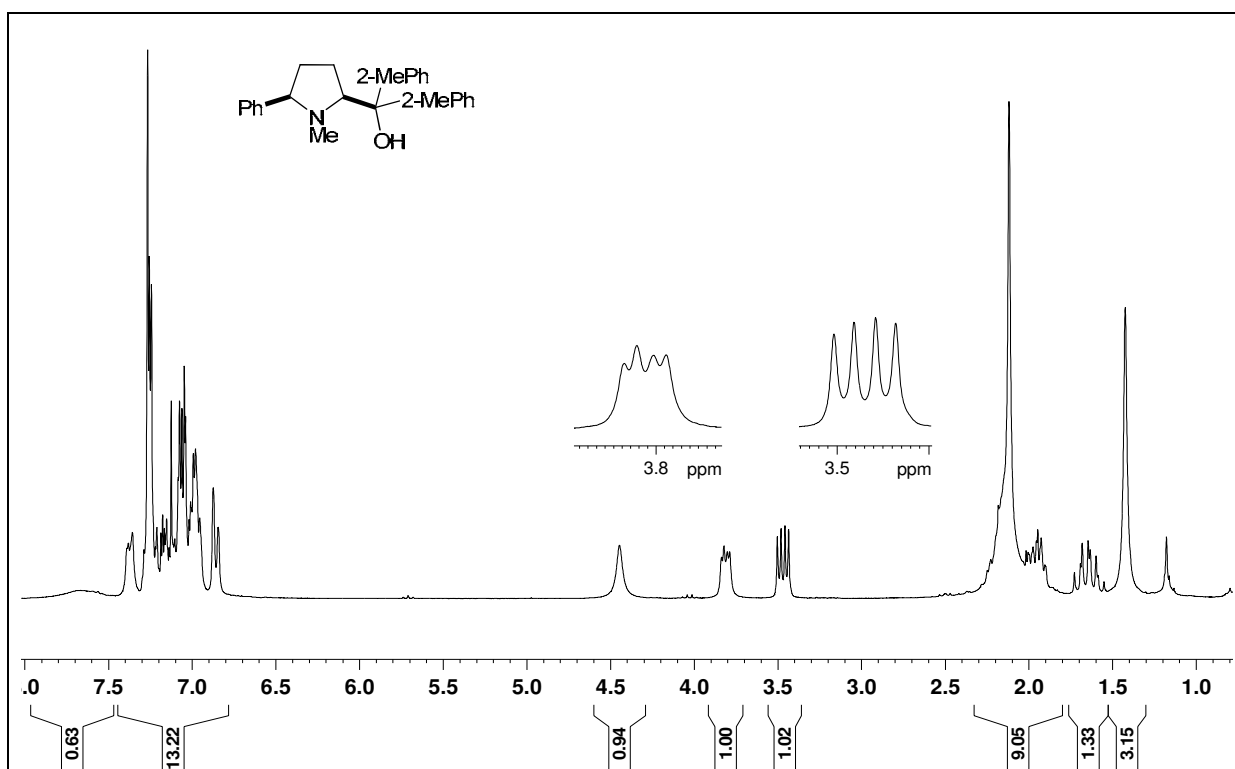
Espectro de RMN de ¹³C do composto 216b em CDCl₃ a 62,5 MHz



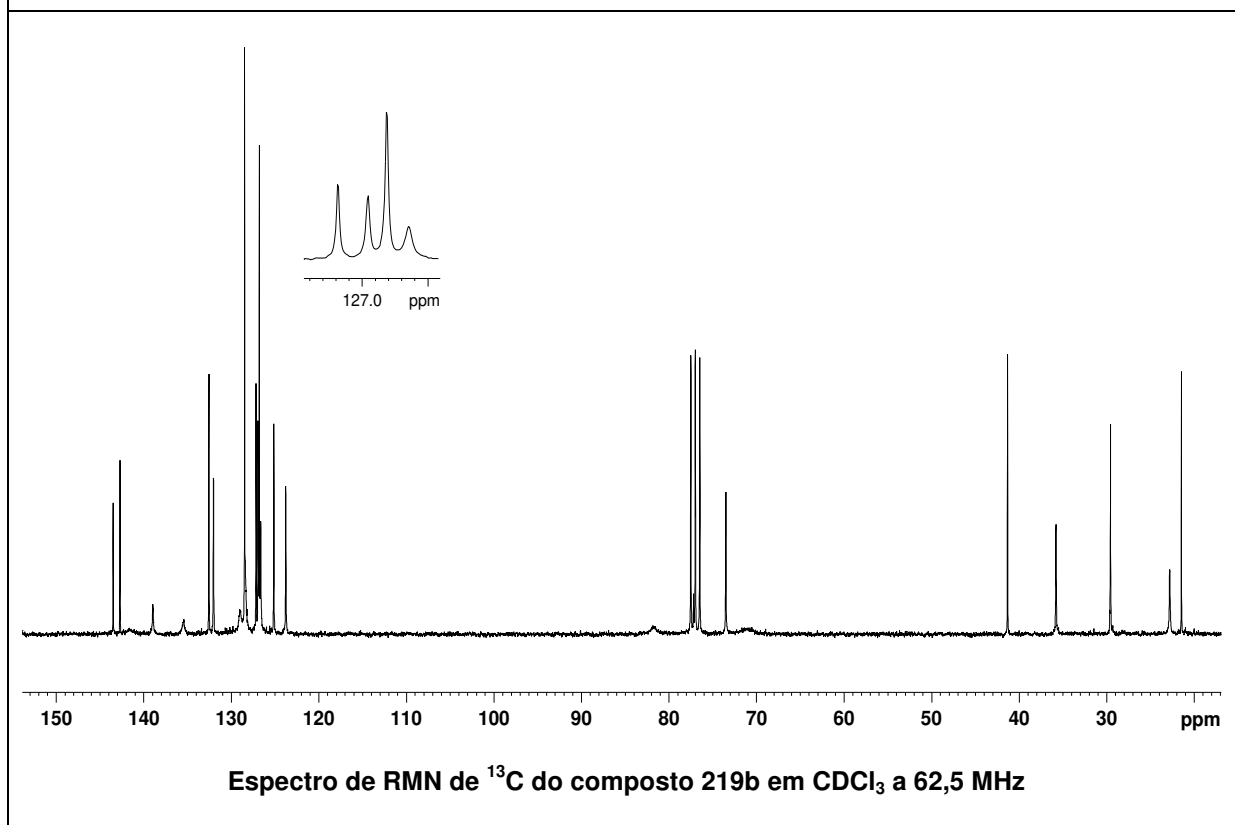
Espectro de RMN de ¹H do composto 216a em CDCl₃ a 250 MHz



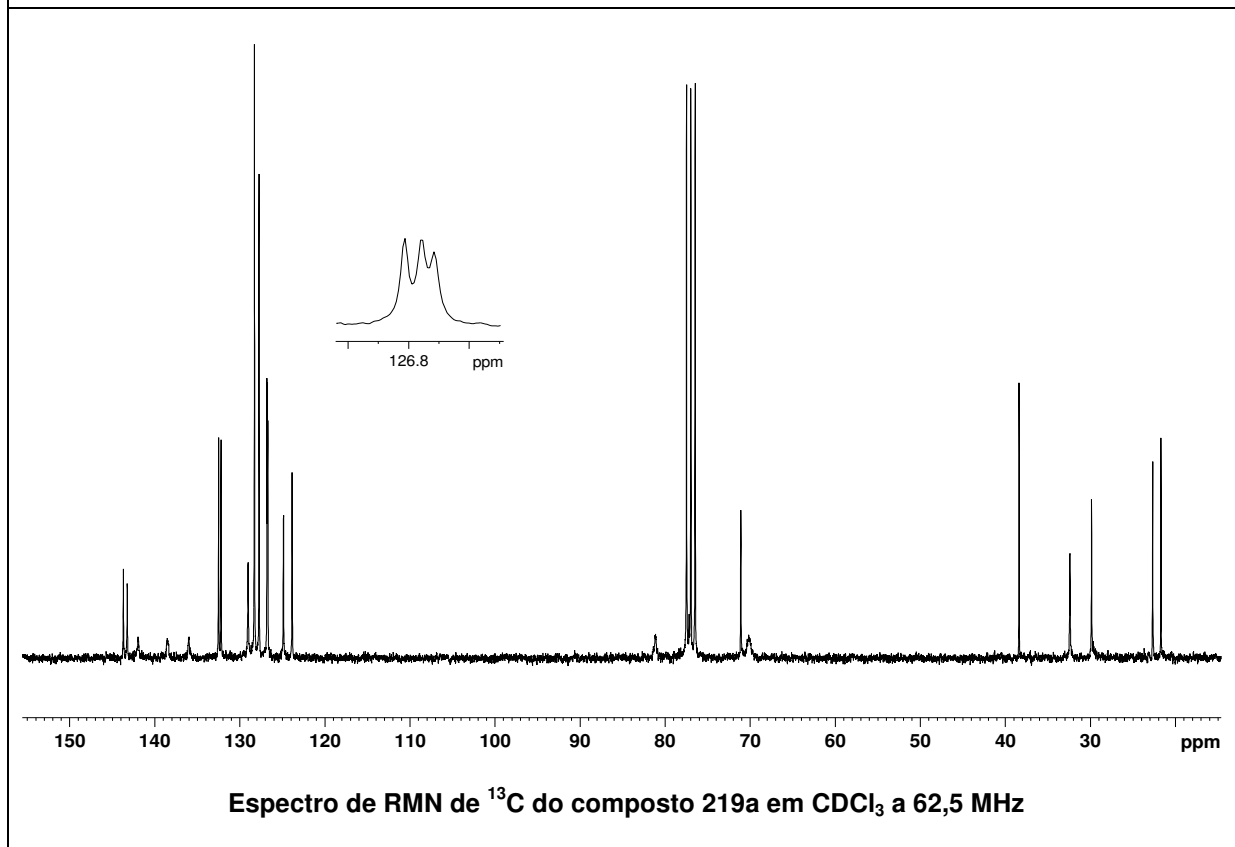
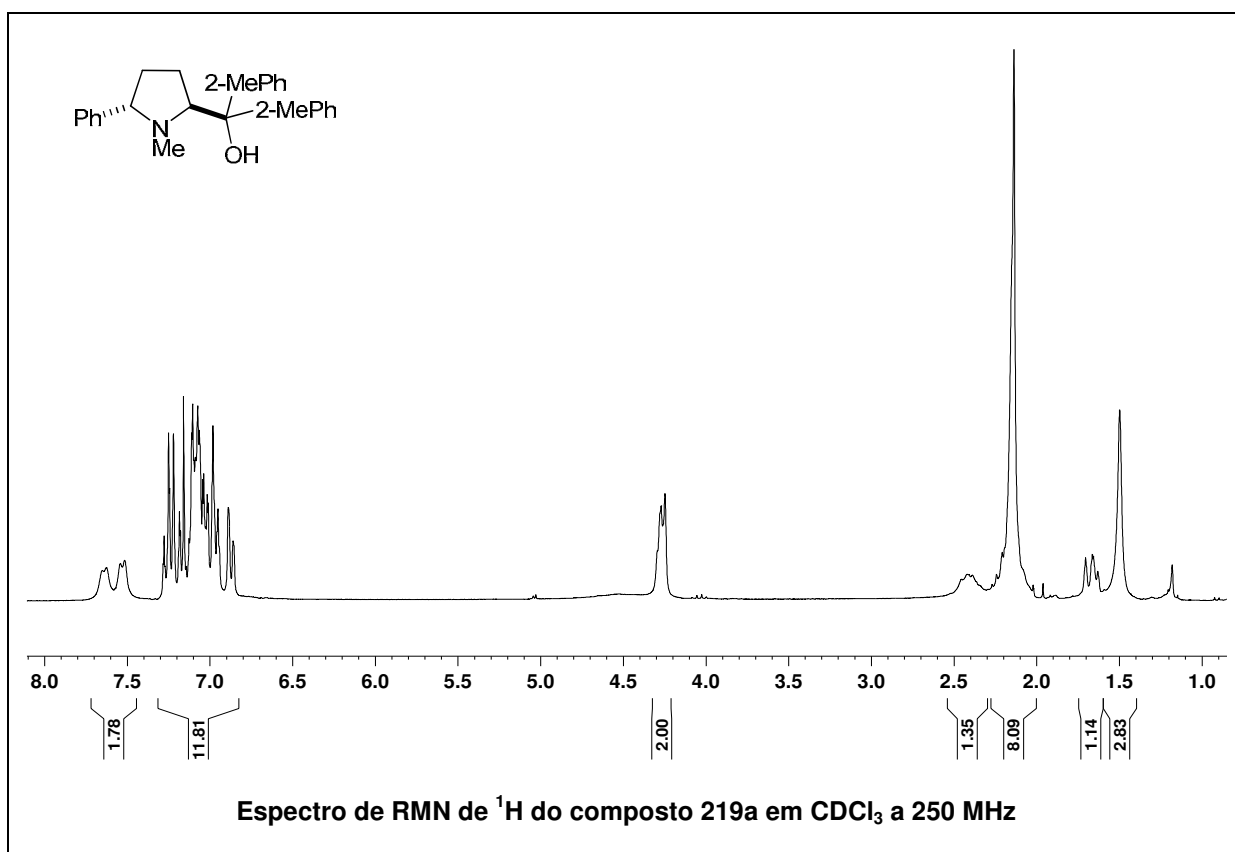
Espectro de RMN de ¹³C do composto 216a em CDCl₃ a 62,5 MHz

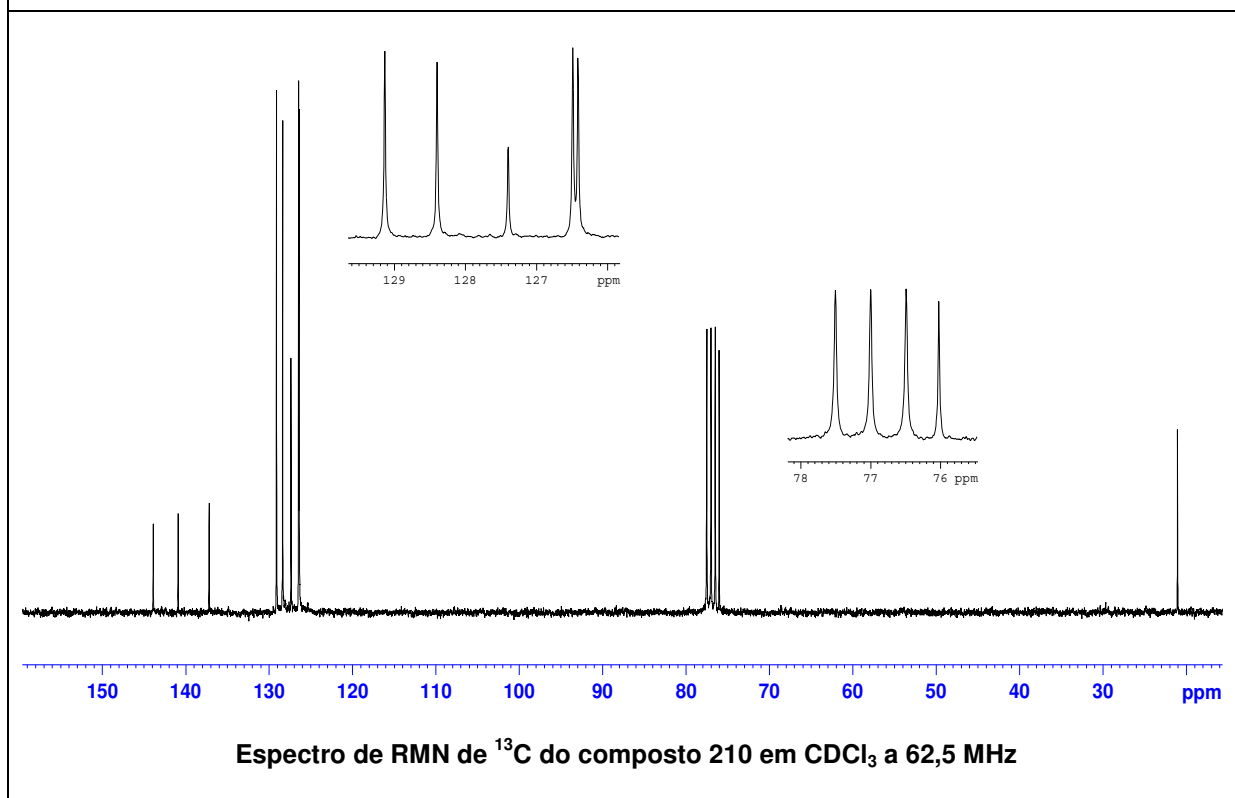
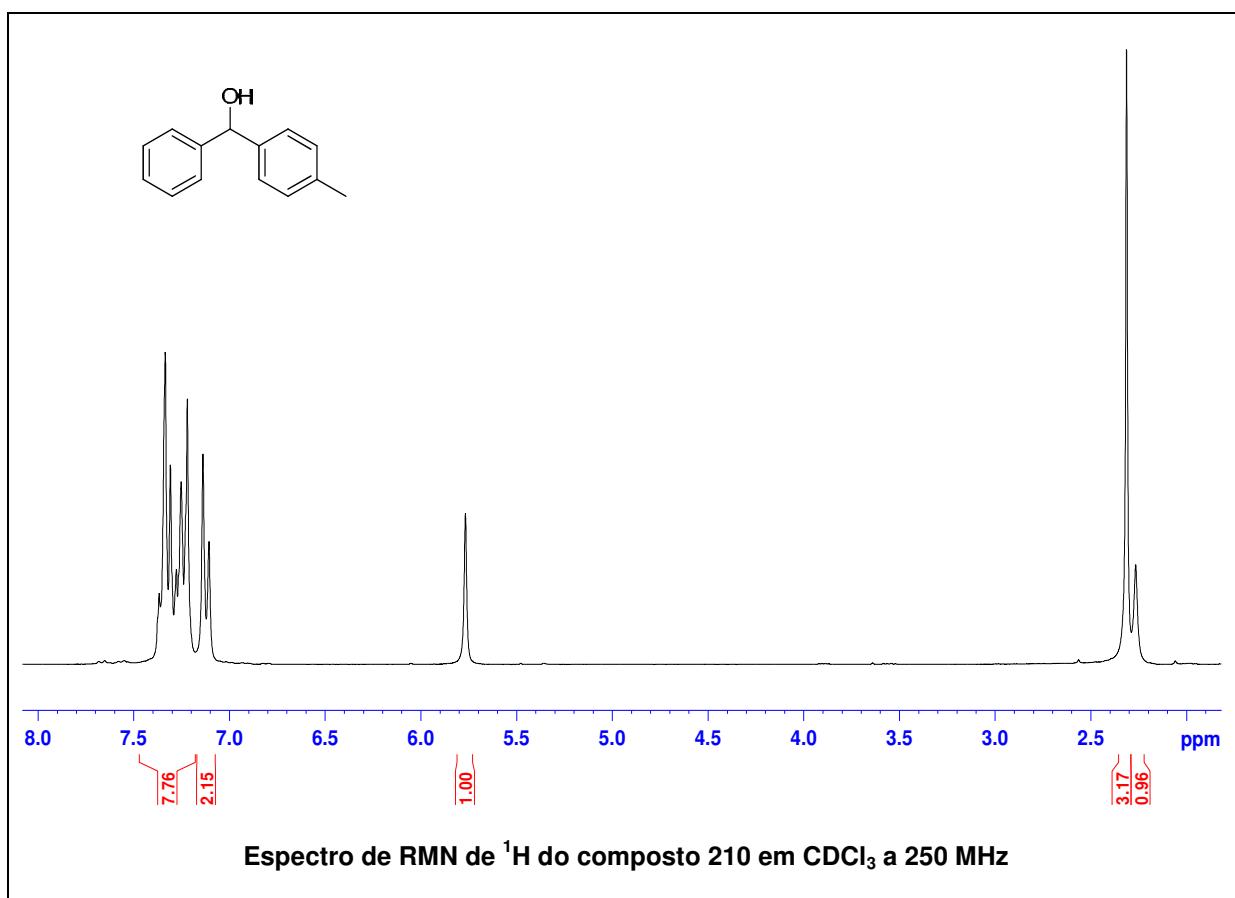


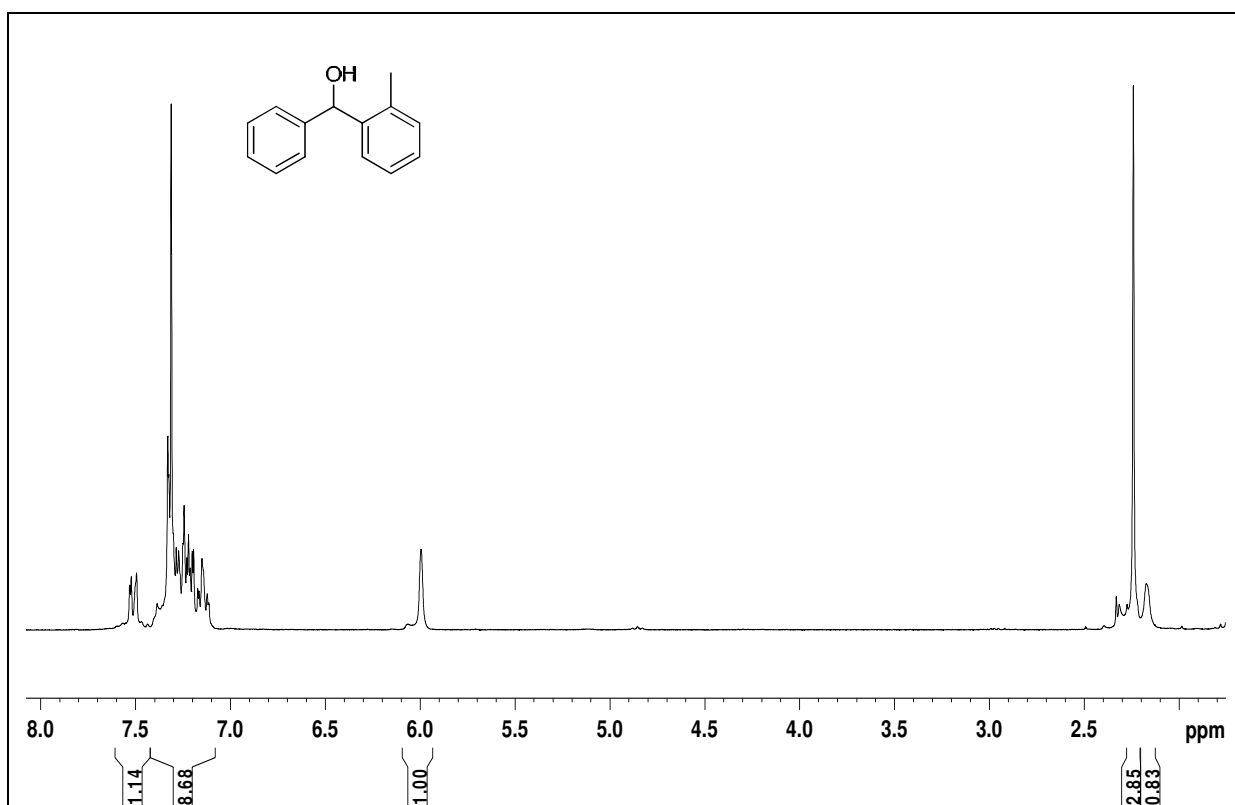
Espectro de RMN de ¹H do composto 219b em CDCl₃ a 250 MHz



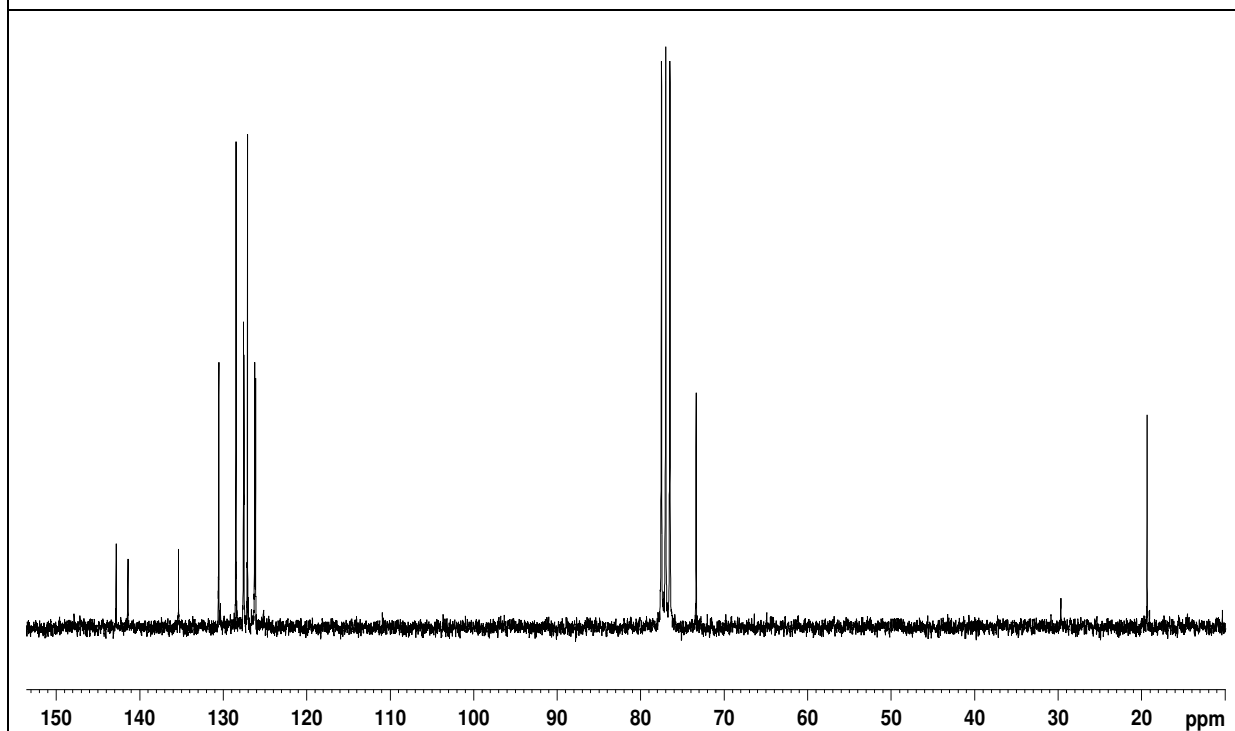
Espectro de RMN de ¹³C do composto 219b em CDCl₃ a 62,5 MHz



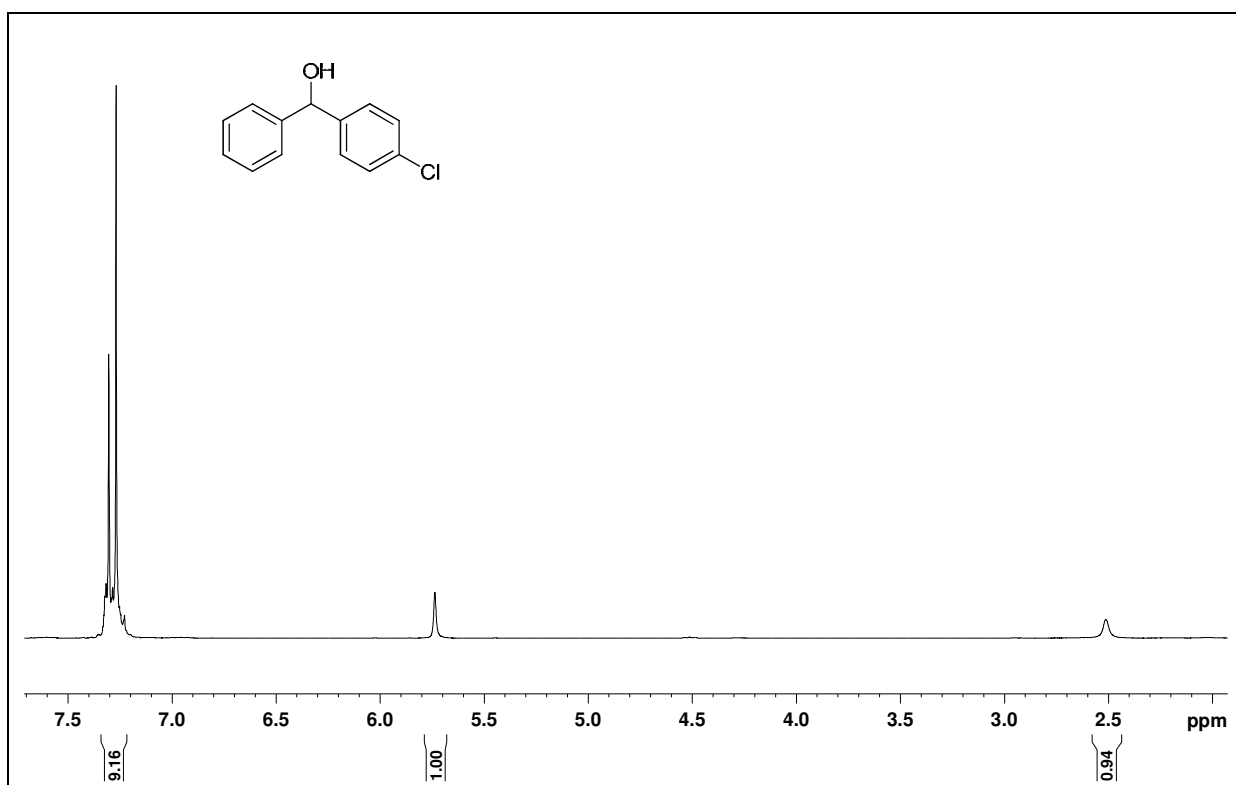




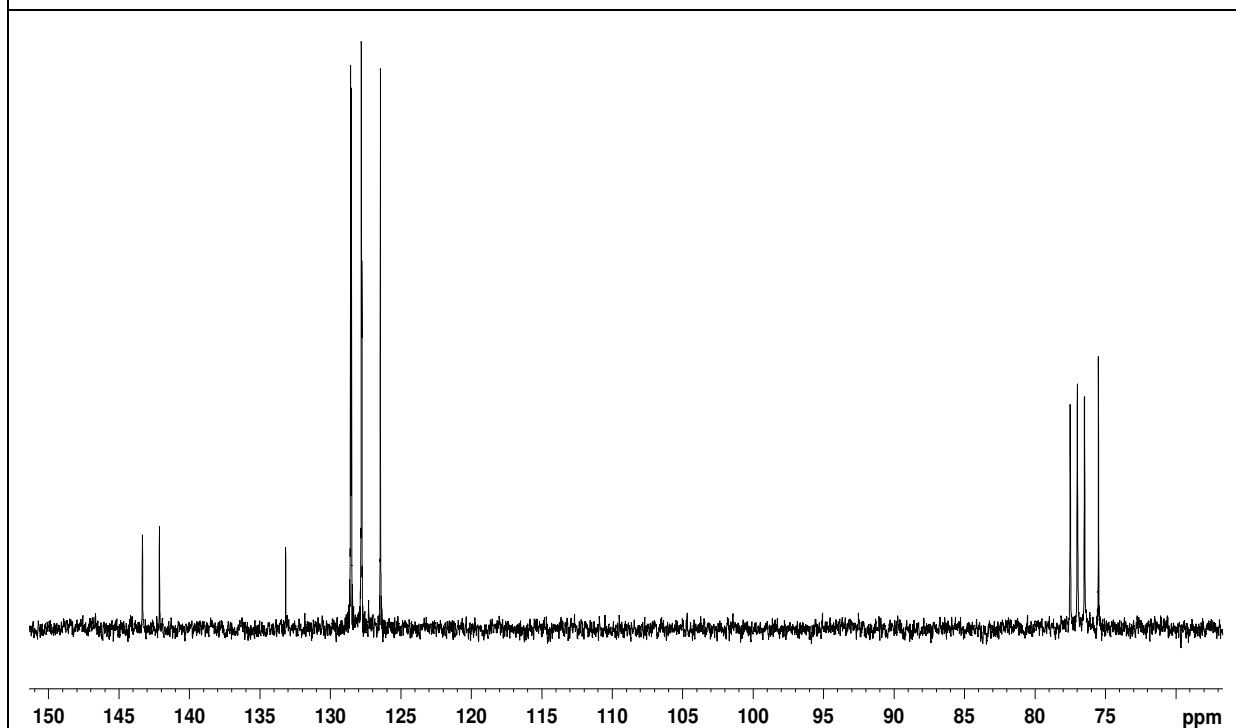
Espectro de RMN de ¹H do composto 220 em CDCl₃ a 250 MHz



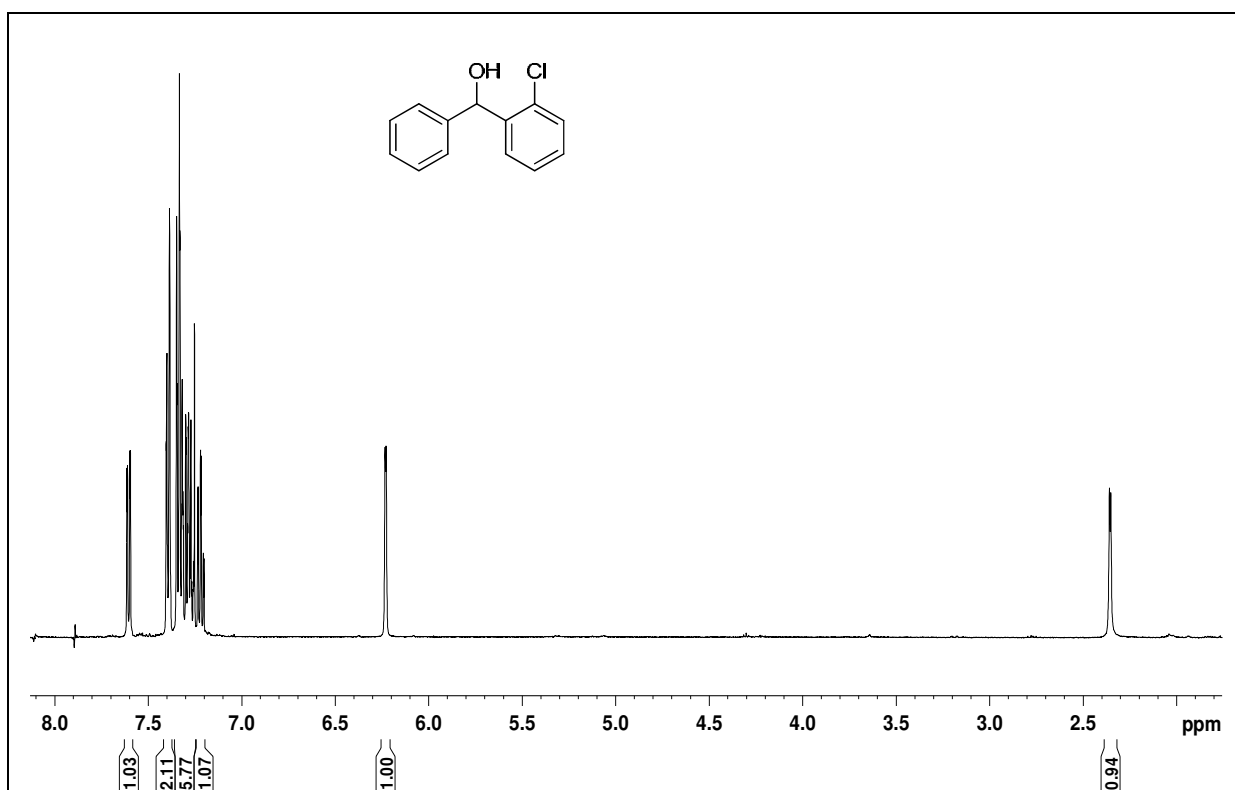
Espectro de RMN de ¹³C do composto 220 em CDCl₃ a 62,5 MHz



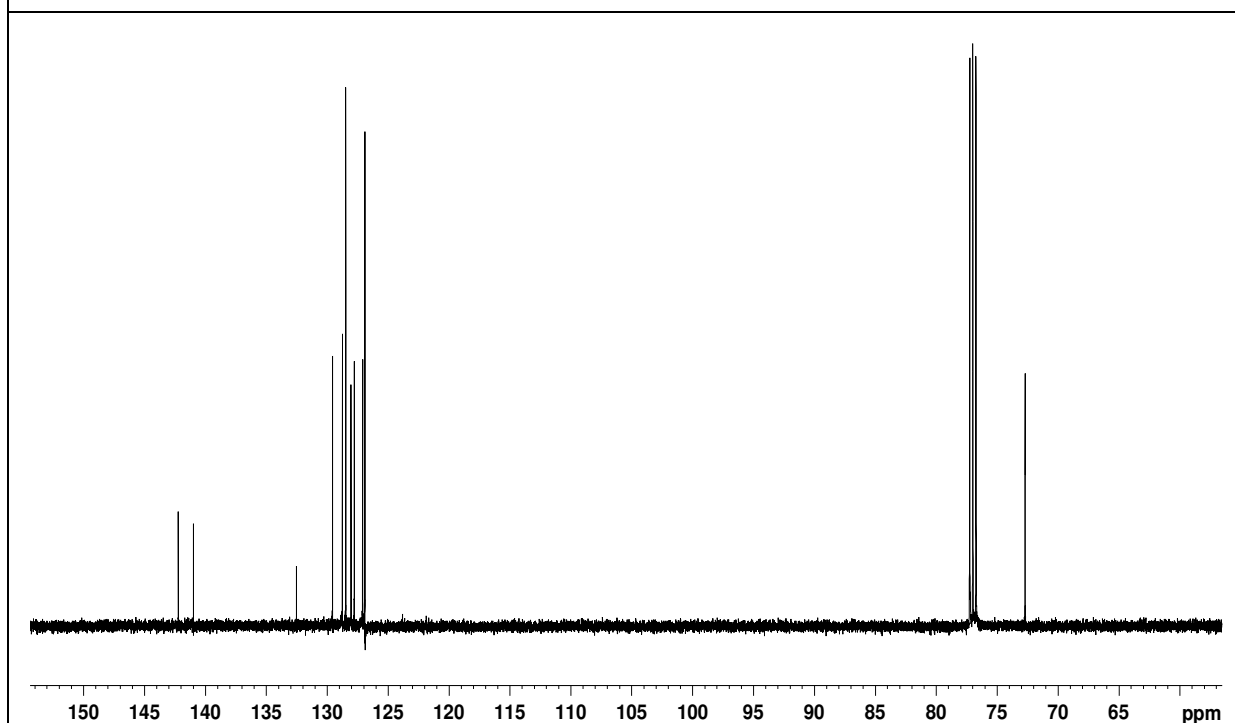
Espectro de RMN de ¹H do composto 221 em CDCl₃ a 250 MHz



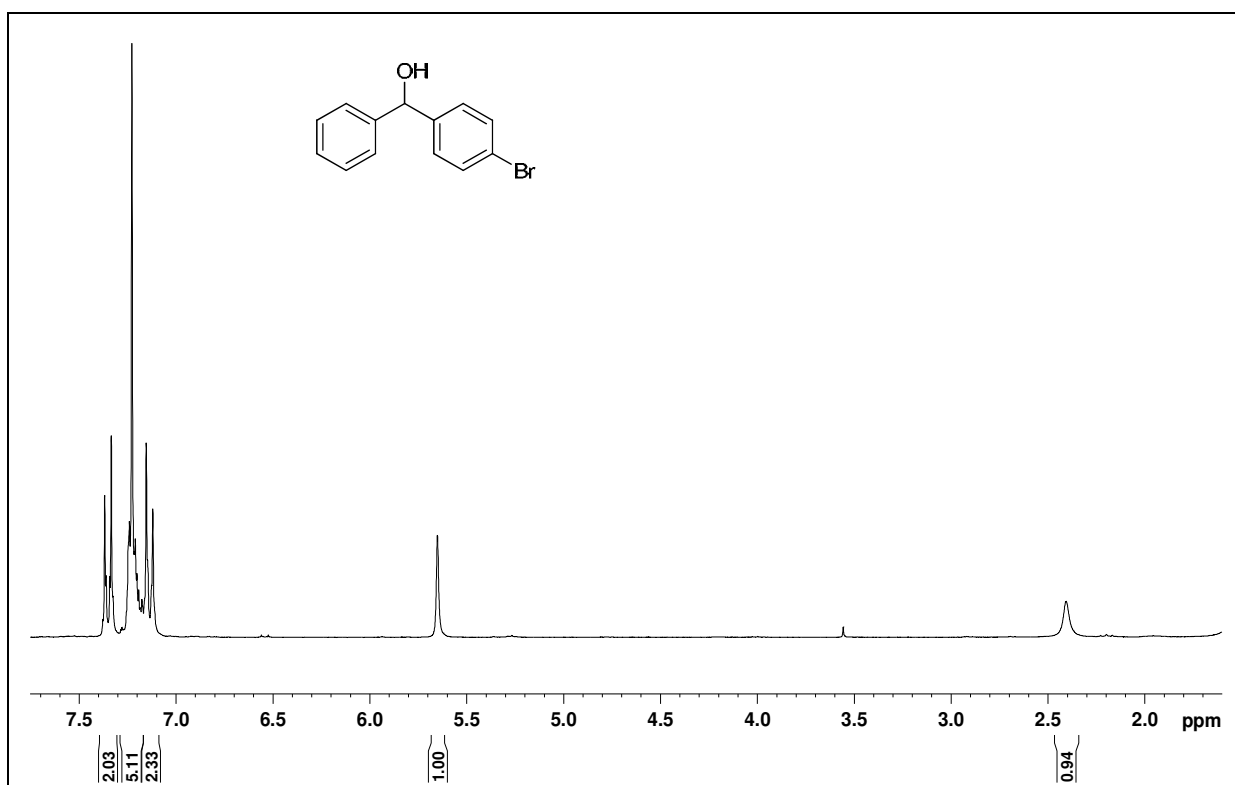
Espectro de RMN de ¹³C do composto 221 em CDCl₃ a 62,5 MHz



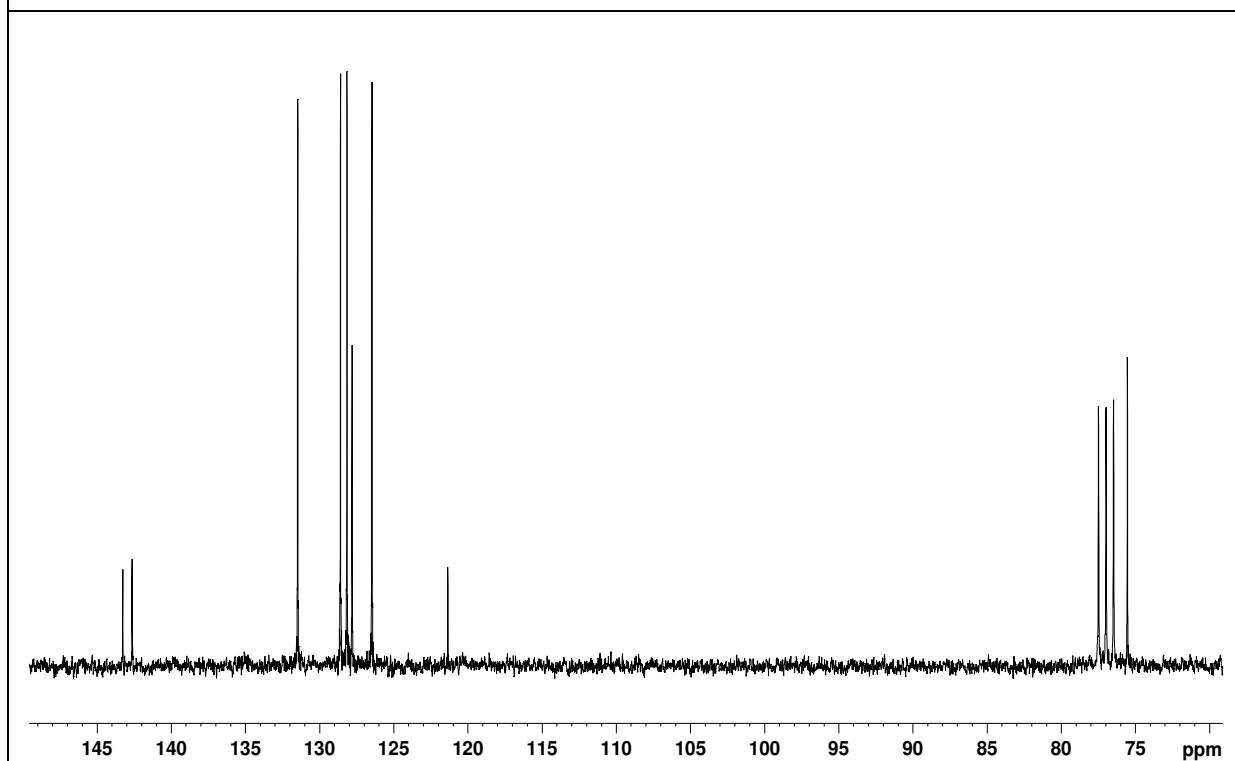
Espectro de RMN de ¹H do composto 222 em CDCl₃ a 500 MHz



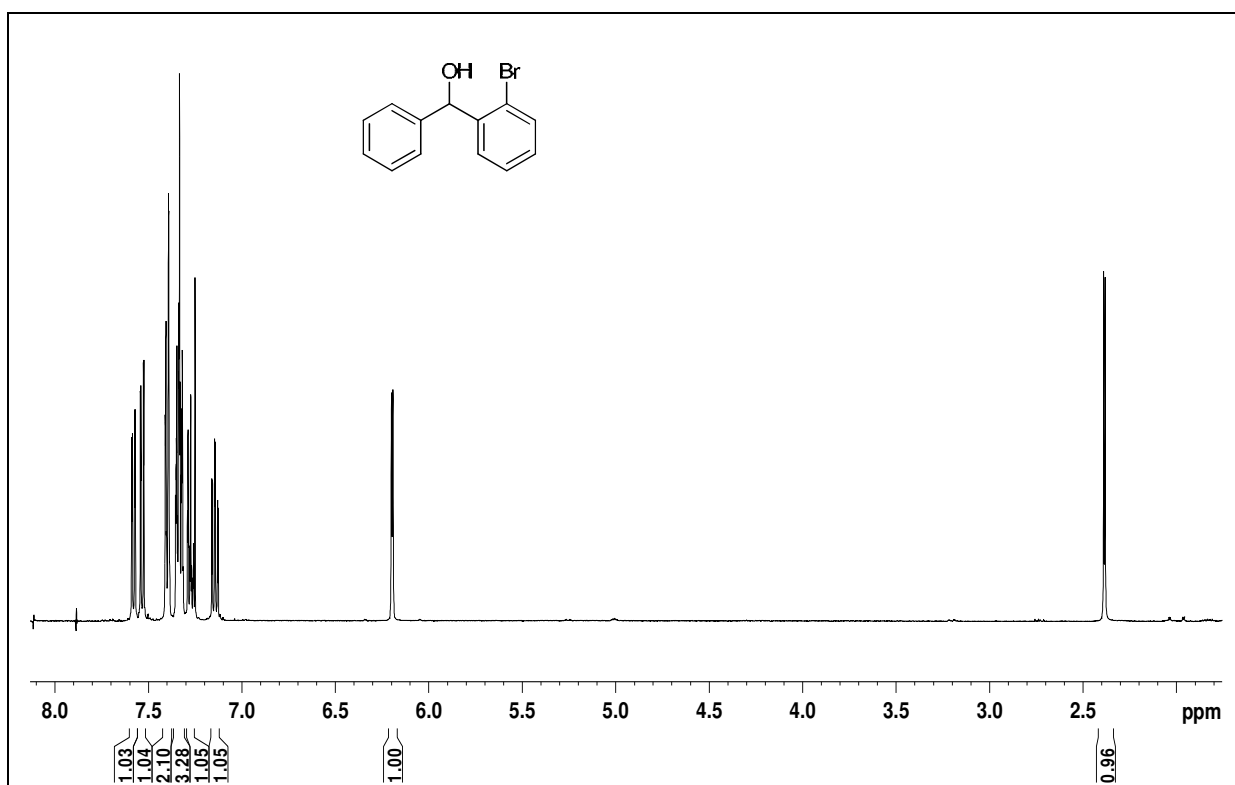
Espectro de RMN de ¹³C do composto 222 em CDCl₃ a 125 MHz



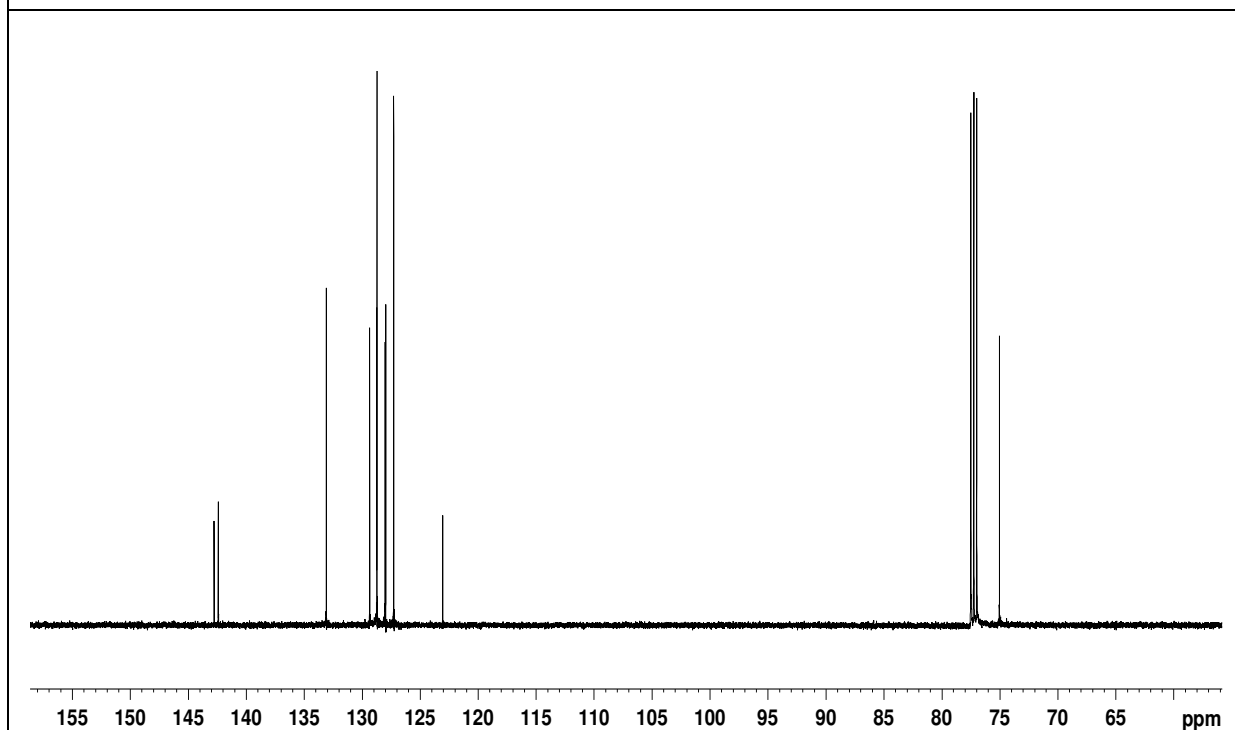
Espectro de RMN de ¹H do composto 223 em CDCl₃ a 250 MHz



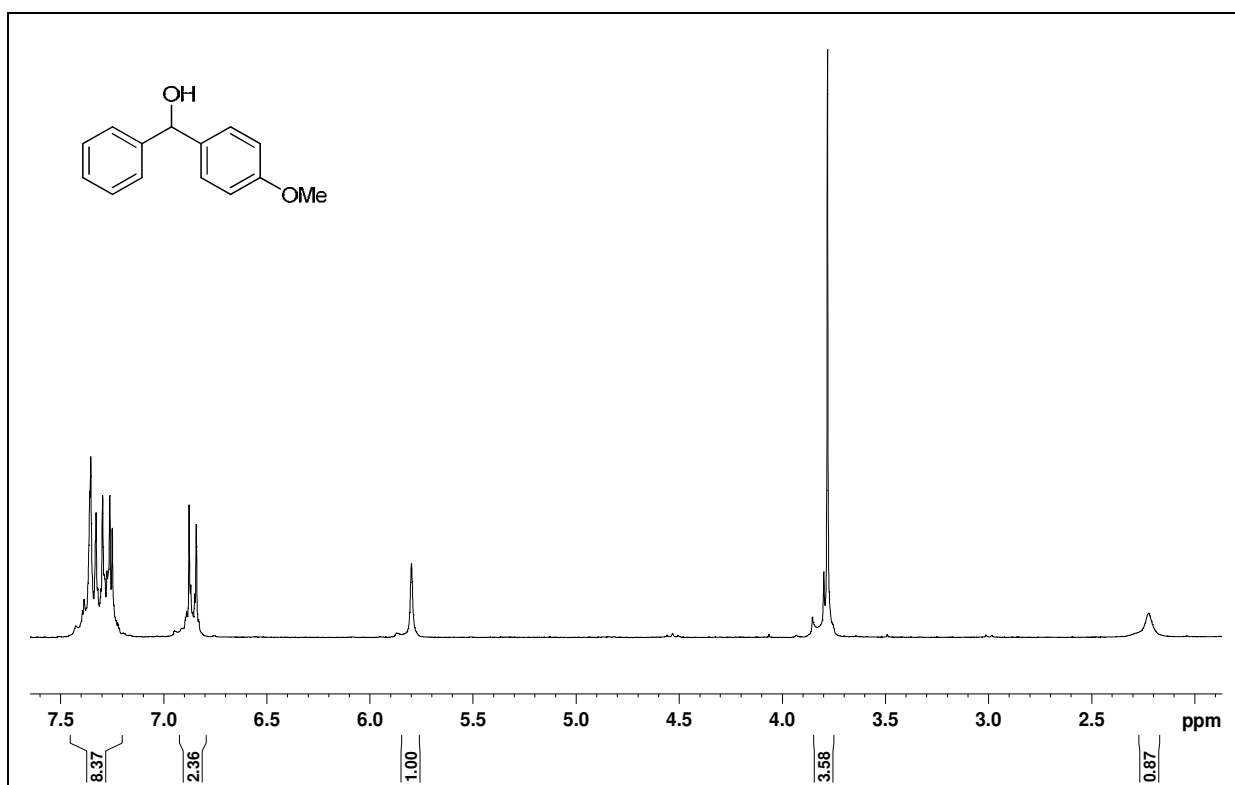
Espectro de RMN de ¹³C do composto 223 em CDCl₃ a 62,5 MHz



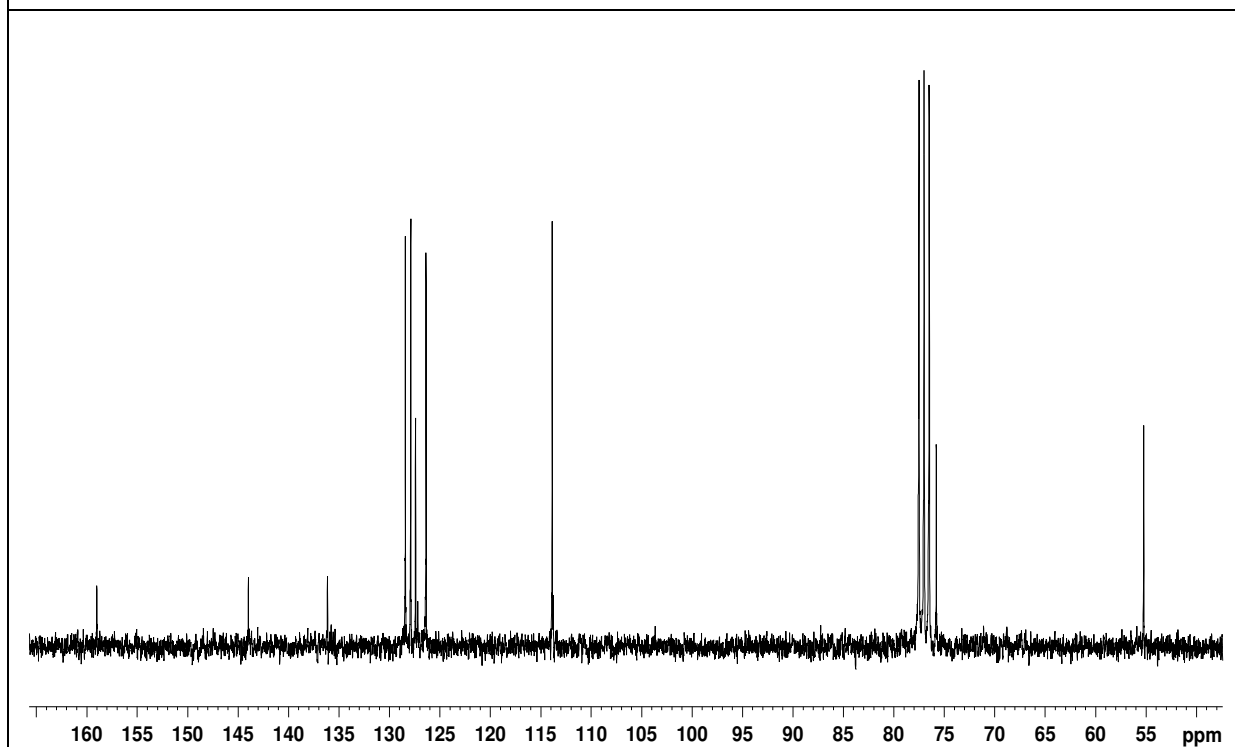
Espectro de RMN de ¹H do composto 224 em CDCl₃ a 500 MHz



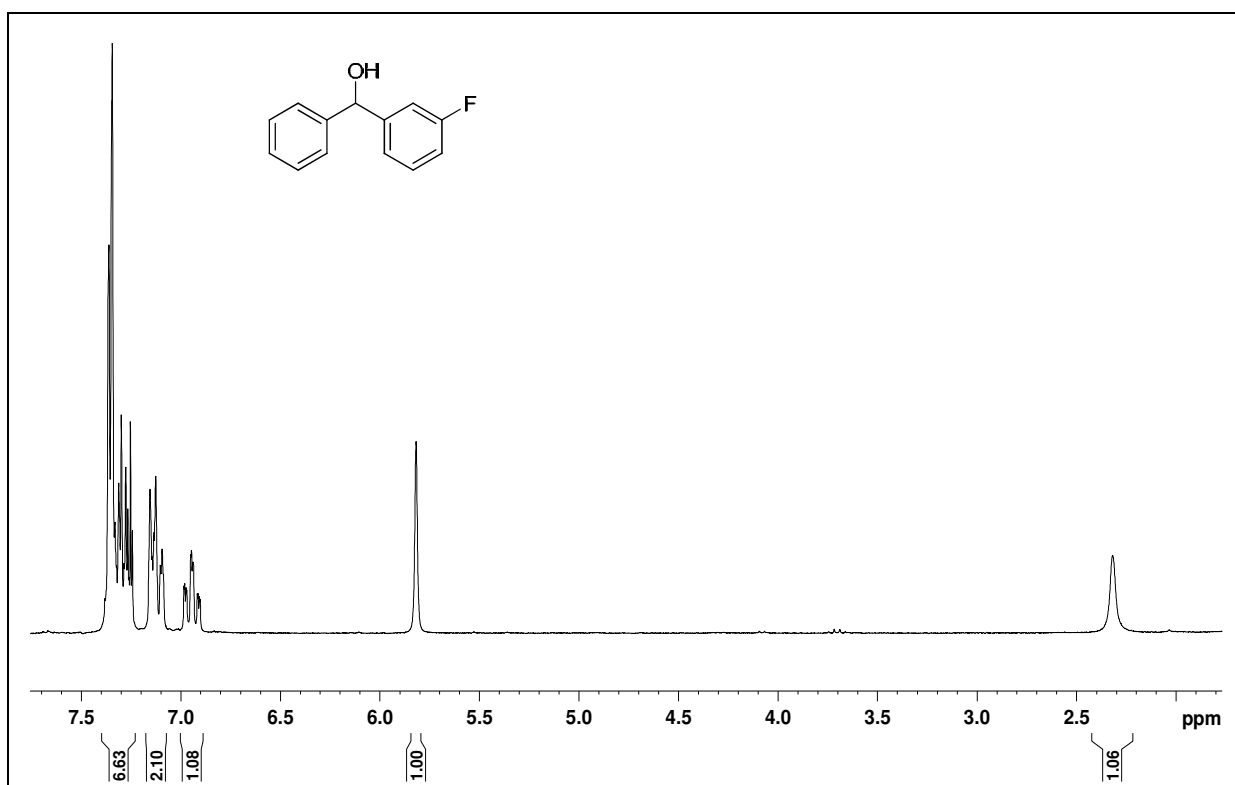
Espectro de RMN de ¹³C do composto 224 em CDCl₃ a 125 MHz



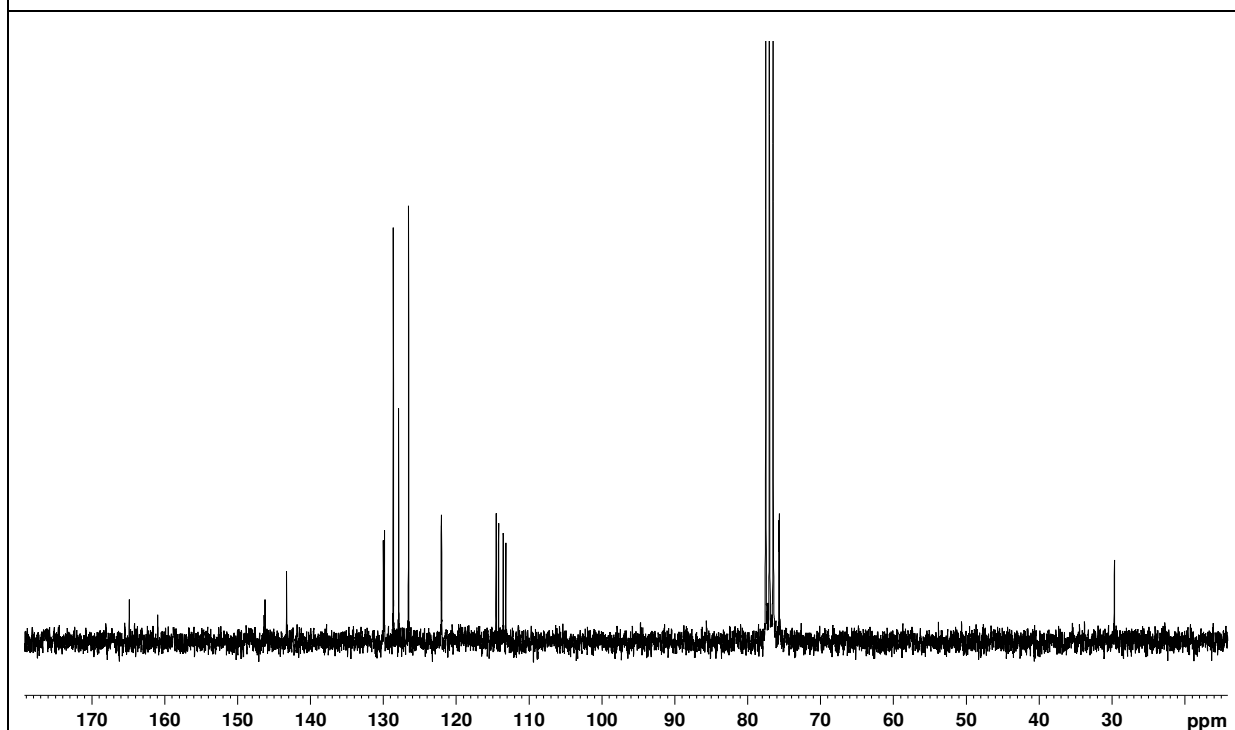
Espectro de RMN de ¹H do composto 225 em CDCl₃ a 250 MHz



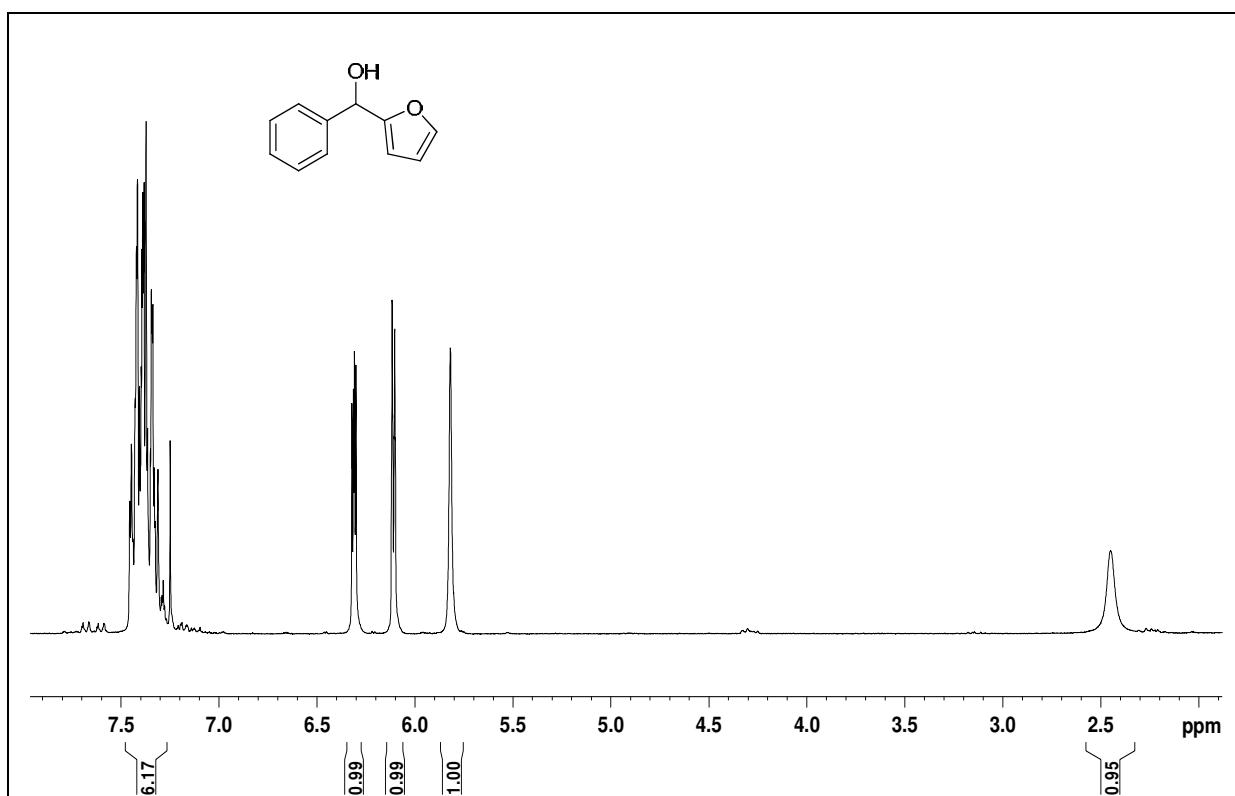
Espectro de RMN de ¹³C do composto 225 em CDCl₃ a 62,5 MHz



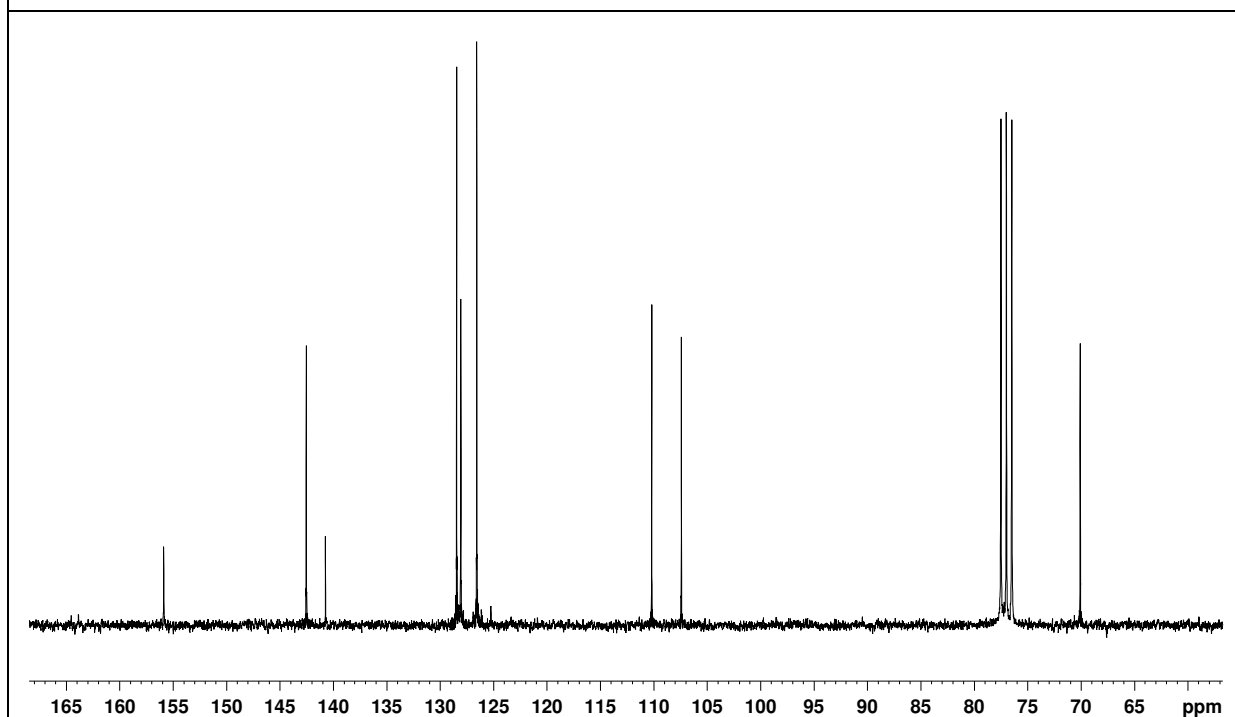
Espectro de RMN de ¹H do composto 226 em CDCl₃ a 250 MHz



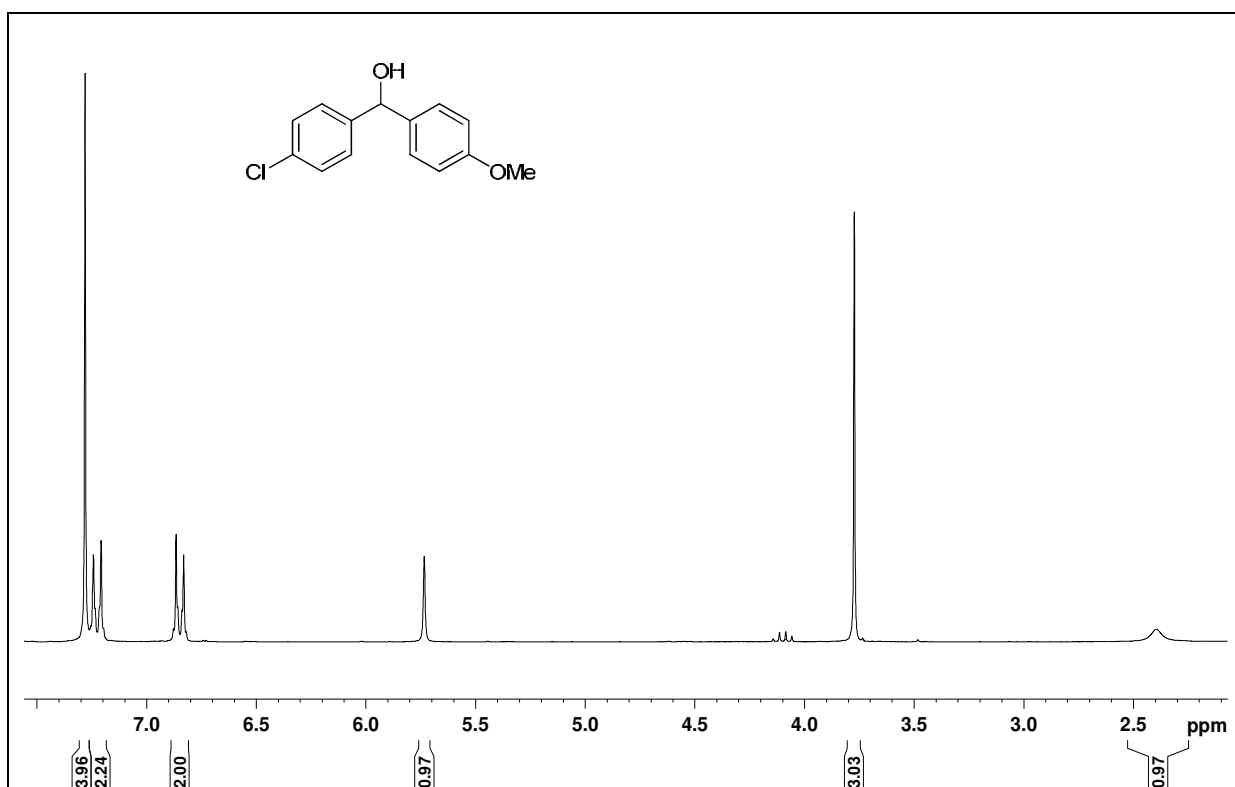
Espectro de RMN de ¹³C do composto 226 em CDCl₃ a 62,5 MHz



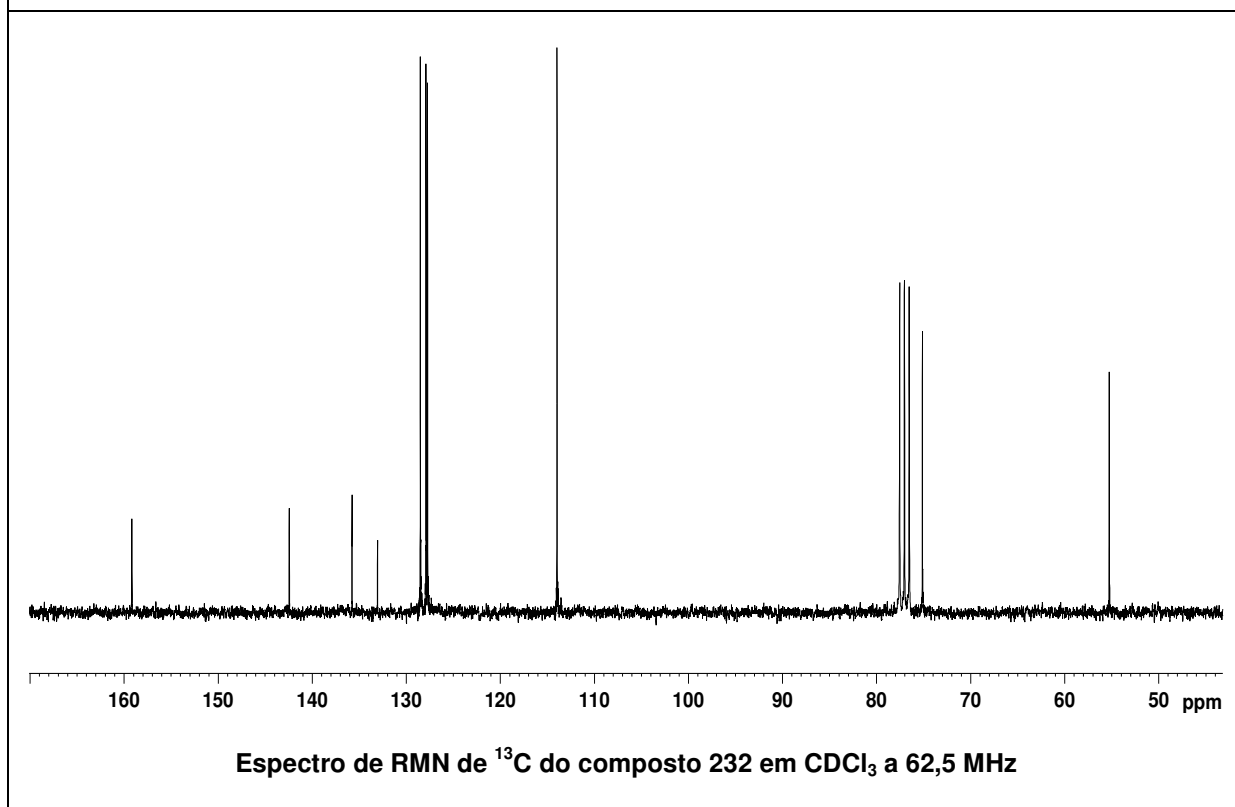
Espectro de RMN de ¹H do composto 227 em CDCl₃ a 250 MHz



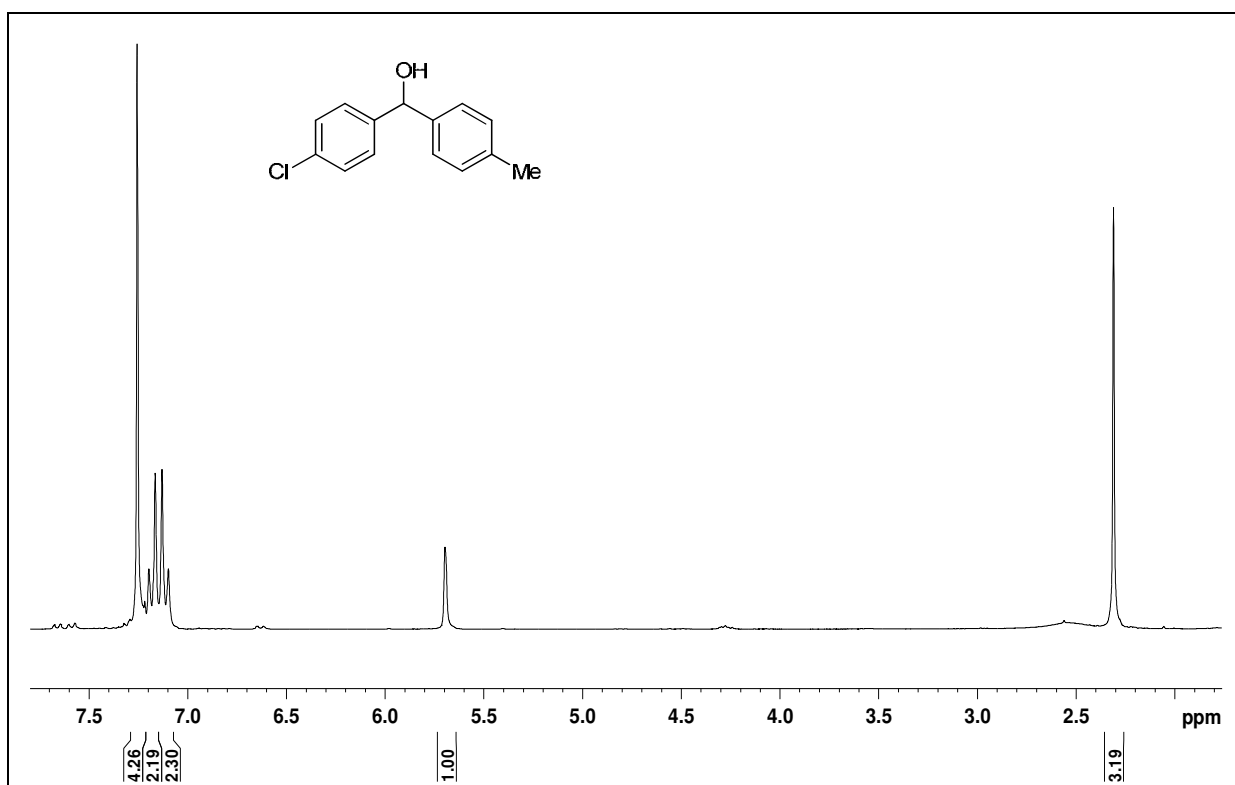
Espectro de RMN de ¹³C do composto 227 em CDCl₃ a 62,5 MHz



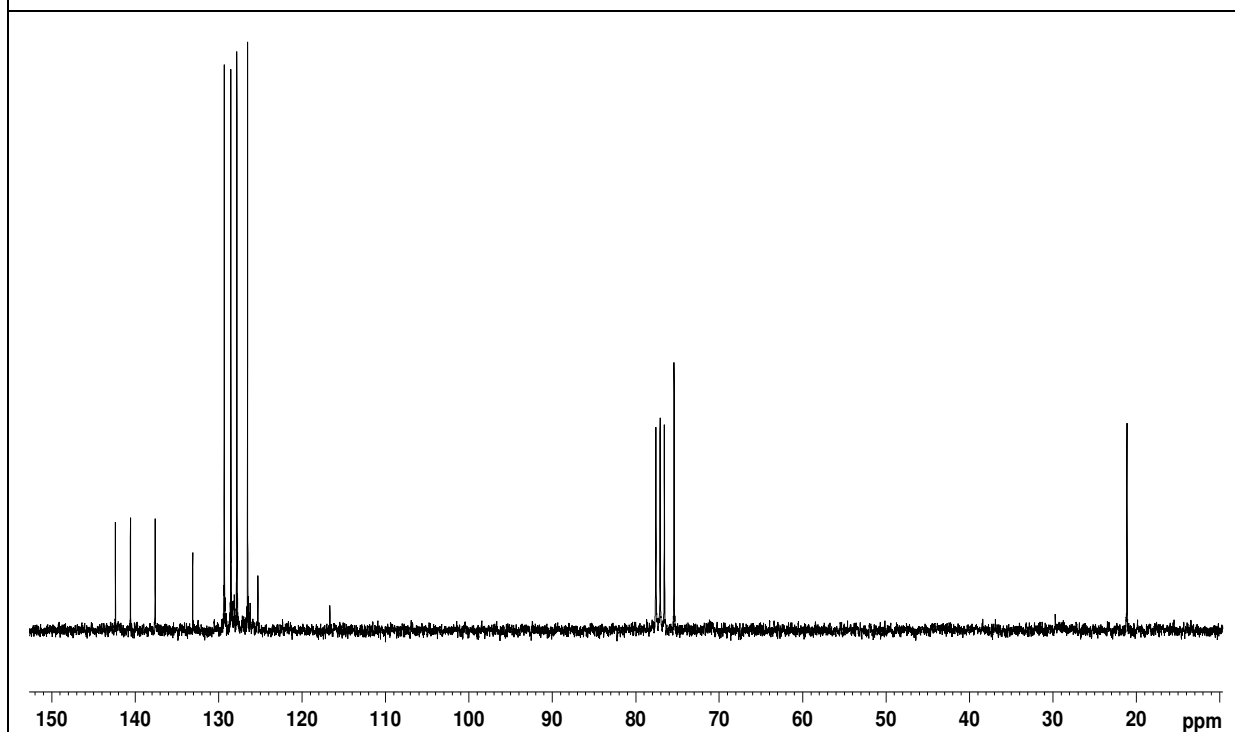
Espectro de RMN de ¹H do composto 232 em CDCl₃ a 250 MHz



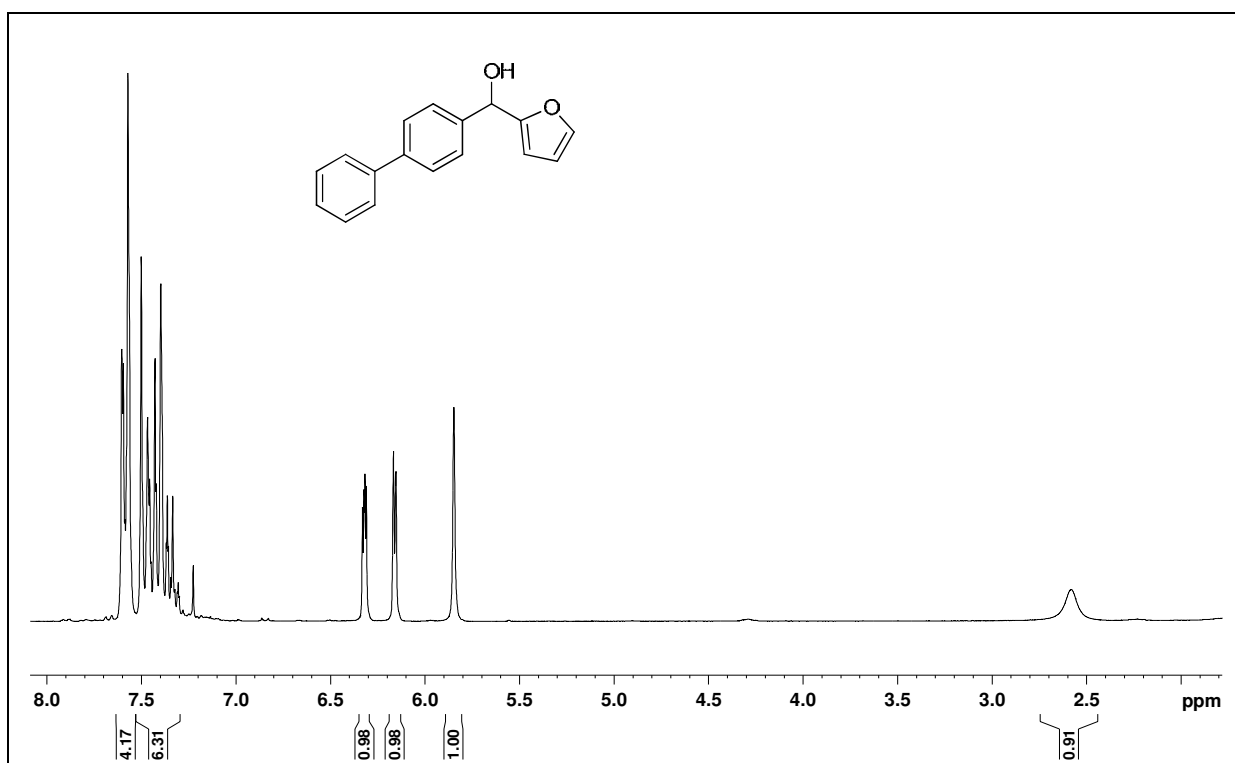
Espectro de RMN de ¹³C do composto 232 em CDCl₃ a 62,5 MHz



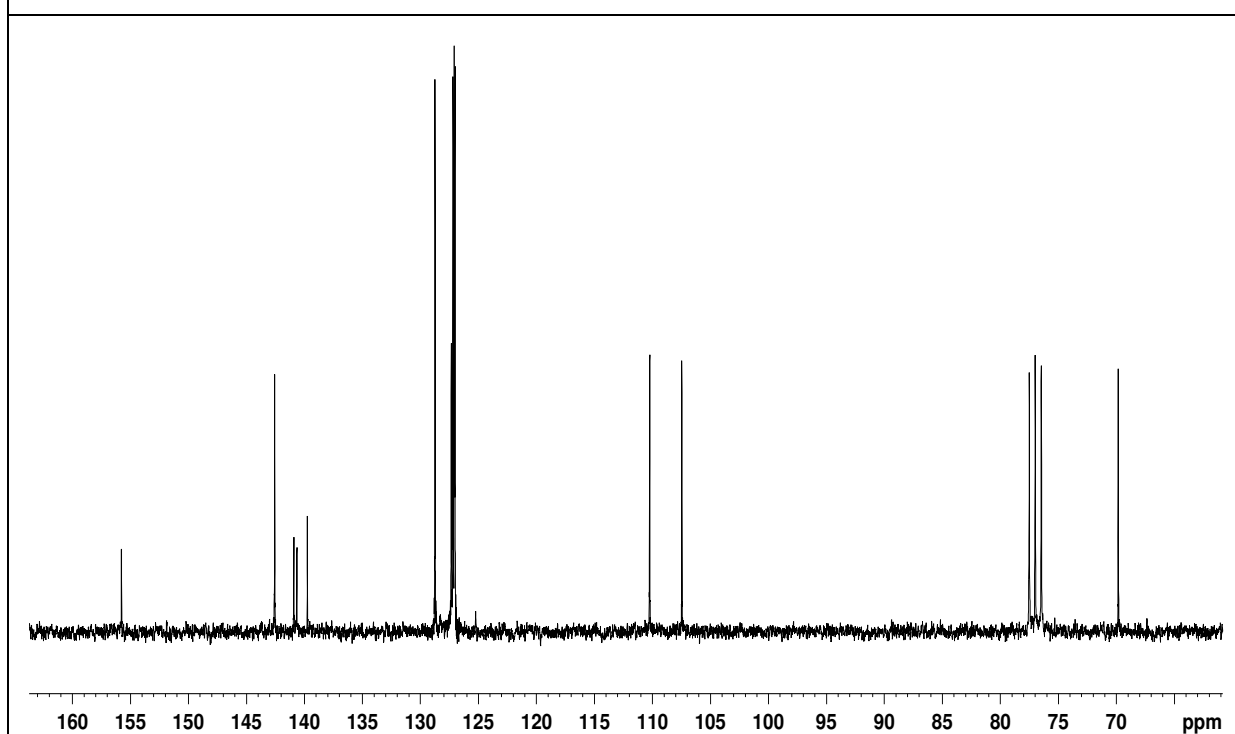
Espectro de RMN de ¹H do composto 233 em CDCl₃ a 250 MHz



Espectro de RMN de ¹³C do composto 233 em CDCl₃ a 62,5 MHz



Espectro de RMN de ¹H do composto 234 em CDCl₃ a 250 MHz



Espectro de RMN de ¹³C do composto 234 em CDCl₃ a 62,5 MHz

Referências Bibliográficas

- ¹ (a) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009. (c) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K. M.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449. (d) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359. (e) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2945. (f) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11771. (g) Phan, N. T. S.; Van der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 609. (h) Kchler, K.; Pröckl, S. S.; Kleist, W. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1585. (i) Schmidt, A. F.; Al Halaqa, A.; Smirnov, V. V. *Synlett* **2006**, 2861. (j) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E. –I. Ed.; Wiley-Interscience: New York, 2002. (k) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; Wiley: Chichester, U.K., 2004.
- ² (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Osaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.
- ³ Shibasaki, M.; Christopher, D. J. B.; Kojima, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7371.
- ⁴ Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442.
- ⁵ Taniguchi, T.; Zaimoku, H.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2624.
- ⁶ Roglans, A.; Pla-Quitana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4622.
- ⁷ Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159.
- ⁸ de Vries, J. G. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1086.
- ⁹ (a) Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2083. (b) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3039. (c) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, 1037. (d) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 741. (e) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 305. (f) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1553. (g) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D.; Montes de Oca, A. C. B.; Santos, M. A. G.; Santana, C. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1050. (h) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1657. (i) Burtoloso, A. C. B.; Garcia, A. L. L.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2006**, 3145. (j) da Silva, K. P.; Godoi, M. N.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2815. (k) Barreto, R. L.; Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D.; Santana, C. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 435. (l) Barreto, R. L.; Nascimbem, L. B. L. R.; Correia, C. R. D. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 2011. (m) Machado, A. H. L.; Souza, M. A.; Patto, D. S. C.; Azevedo, L. F. S.; Bombonato, F. I.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1222. (n) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1217.
- ¹⁰ (a) Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2514. (b) Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4389.
- ¹¹ (a) Baur, J. A.; Pearson, K. J.; Price, N. L.; Jamieson, H. A.; Lerin, C.; Kalra, A.; Prabhu, V. V.; Allard, J. S.; Lopez-Lluch, G.; Lewis, K.; Pistell, P. J.; Poosala, S.; Becker, K. G.; Boss, O.; Gwinn, D.; Wang, M.; Ramaswamy, S.; Fishbein, K. W.; Spencer, R. G.; Lakatta, E. G.; Couteur, D. L.; Shaw, R. J.; Navas, P.; Puigserver, P.; Ingram, D. K.; de Cabo, R.; Sinclair, D. A. *Nature* **2006**, 444, 337. (b) Pivetta, N. *Revista Pesquisa FAPESP* **2005**, n° 112 (junho), 44.
- ¹² (a) Renaud, S.; De Lorgeril, M. *Lancet* **1992**, 339, 1523. (b) Fouconneau, B.; Waffo-Teguo, P.; Huguet, F.; Barrier, L.; Decendit, A.; Merrillon, J. M. *Life Sci.* **1997**, 61, 2103. (c) Jang, M.; Cai, L.; Udeani, G. O.; Slowing, K. V.; Thomas, C. F.; Beecher, C. W. W.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *Science* **1997**, 275, 218.

- ¹³ (a) Joyce, S. A.; Brachmann, A. O.; Glazer, I.; Lango, L.; Schwär, G.; Clarke, D. J.; Bode, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1942. (b) Para uma revisão de policetídeos veja: Hertweck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688.
- ¹⁴ Gusman, J.; Malonne, H.; Atassi, G. *Carcinogenesis* **2001**, *22*, 1111.
- ¹⁵ http://www.caveantiga.com.br/joomla/index.php?option=com_content&view=article&id=84:resveratrol&catid=34:noticias&Itemid=55, acessado em janeiro de 2010.
- ¹⁶ Souto, A. A.; Carneiro, M. C.; Seferin, M.; Senna, M. J. H.; Conz, A.; Gobbi, K. *J. Food Comp. Anal.* **2001**, *14*, 441.
- ¹⁷ (a) Frankel, E. N.; Waterhouse, A. L.; Kinsella, J. E. *Lancet* **1993**, *341*, 1103. (b) Frankel, E. N.; Waterhouse, A. L.; Teissedre, P. L. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 890. (c) Belguendouz, L.; Fremont, L.; Gozzelino, M. T. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 811.
- ¹⁸ Jang, D. S.; Kang, B. S.; Ryu, S. Y.; Chang, I. M.; Min, K. E.; Kim, Y. *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *57*, 705.
- ¹⁹ (a) Chanvitayapongs, S.; Draczynaka-Lusiak, B.; Sun, A. *Neuroreport* **1997**, *8*, 1499. (b) Mgbonnyebi, O.; Russo, J.; Russo, I. *Int. J. Oncol.* **1998**, *12*, 865. (c) Bhat, K. P.; Lantvit, D.; Christov, K.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 7456. (d) Wang, Y.; Lee, K. W.; Chan, F. L.; Chen, S.; Leung, L. K. *Toxicol. Sci.* **2006**, *92*, 71.
- ²⁰ (a) Docherty, J. J.; Sweet, T. J.; Bailey, E.; Faith, S. A.; Booth, T. *Antiviral Res.* **2006**, *72*, 171. (b) Faith, S. A.; Sweet, T. J.; Bailey, E.; Booth, T.; Docherty, J. J. *Antiviral Res.* **2006**, *72*, 242.
- ²¹ Kimura, Y.; Okuda, H.; Arich, S. *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, *834*, 275.
- ²² Inamori, Y.; Kubo, M.; Tsujibo, H.; Ogawa, M.; Saito, Y.; Miki, Y.; Takemura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 887.
- ²³ (a) Pettit, G. R.; Grelish, M. P.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Pettit, R. K.; Chapuis, J. C.; Schmidt, J. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2534. (b) Roberti, M.; Pizzirani, D.; Simoni, D.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Bonora, C.; Buscemi, F.; Grimaudo, S.; Tolomeo, M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3546. (c) Kim, S.; Ko, H.; Park, J. E.; Jung, S.; Lee, S. K.; Chun, Y. J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 160.
- ²⁴ (a) Andrus, M. B.; Liu, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5811. (b) Lee, H. J.; Seo, J. W.; Lee, B. H.; Chung, K. H.; Chi, D. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 463. (c) Yu, J.; Gaunt, J.; Spencer, J. B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4627.
- ²⁵ Sale, S. S.; Tunstall, R. G.; Ruparelia, K. C.; Potter, G. A.; Steward, W. P.; Gescher, A. J. *Int. J. Cancer* **2005**, *115*, 194.
- ²⁶ (a) Cardona, M. L.; Fernandez, M. I.; Garcia, M. B.; Pedro, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *42*, 2725. (b) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Verotta, L.; Aburjai, T. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1082. (c) Shirai, R.; Takayama, H.; Nishkama, A.; Koiso, Y.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1997. (d) Cross, G. G.; Eisnor, C. R.; Gossage, R. A.; Jenkins, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2245.
- ²⁷ Breve revisão sobre métodos catalíticos para a síntese de estilbenos: Ferré-Filmon, K.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2323.
- ²⁸ (a) Guiso, M.; Marra, C.; Farina, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 597. (b) Farina, A.; Ferranti, C.; Marra, C. *Nat. Prod. Res.* **2006**, *20*, 247.
- ²⁹ Jeffery, T.; Ferber, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 193.

- ³⁰ (a) Botella, L.; Nájera, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5563. (b) Alacid, E.; Nájera, C. *ARKIVOC* **2008**, 50.
- ³¹ (a) Gossage, R. A.; Jenkins, H. A.; Yadav P. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *57*, 7689. (b) Cross, G. G.; Eisnor, C. R.; Gossage, R. A.; Jenkins, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2245.
- ³² Iijima, T.; Makabe, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2009**, *73*, 2547.
- ³³ (a) Andrus, M. B.; Liu, J.; Meredith, E. L.; Nartey, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4819. (b) Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2079.
- ³⁴ Farina, A.; Ferranti, C.; Marra, C.; Guiso, M.; Norcia, G. *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 564.
- ³⁵ Brooks, P. R.; Wirtz, M. C.; Vetelino, M. G.; Rescek, D. M.; Woodworth, G. F.; Morgan, B. P.; Coe, J. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9719.
- ³⁶ (a) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2609. (b) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.
- ³⁷ Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5668.
- ³⁸ (a) Bouquillon, S.; Ganchegui, B.; Estrine, B.; Hénin, F.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *634*, 136. (b) Catellani, M.; Deledda, S.; Ganchegui, B.; Estrine, B.; Hénin, F.; Motte, E.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 473. (c) Masllorens, J.; Bouquillon, S.; Roglans, A.; Hénin, F.; Muzart, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3822. (d) Barbero, M.; Cadamuro, S.; Dughera, S. *Synthesis* **2006**, 3443. (e) Liu, S.; Thomson, N.; Pettman, A.; Hyder, Z.; Mo, J.; Xiao, J. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2008**, *279*, 210. (f) Ambrogio, I.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Sgalla, S. *Synlett* **2009**, 620.
- ³⁹ (a) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2121. (b) Kang, S. K.; Lee, H. W.; Jang, S. B.; Kim, T. H.; Pyun, S. *J. J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2604. (c) Pei, W.; Mo, J.; Xiao, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3546. (d) Mo, J.; Xu, L.; Ruan, J.; Liu, S.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2006**, 3591. (e) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Ferola, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2596. (f) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2572.
- ⁴⁰ (a) Berthiol, F.; Doicet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1367. (b) Ambrogio, I.; Fabrizi, G.; Cacchi, S.; Henriksen, S. T.; Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P. *Organometallics* **2008**, *27*, 3187.
- ⁴¹ Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *106*, 395.
- ⁴² (a) Mariampillai, B.; Herse, C.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4745. (b) Lautens, M.; Tayama, E.; Herse, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 72.
- ⁴³ Pan, D.; Chen, A.; Su.; Zhou, W.; Li, S.; Jia, W.; Xiao, J.; Liu, Q.; Zhang, L.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4729.
- ⁴⁴ Su, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2980.
- ⁴⁵ Aydin, J.; Larsson, J. M.; Selander, N.; Szabó, K. *J. Org. Lett.* **2009**, *11*, 2852.
- ⁴⁶ Bilia, A. R.; Gallori, S.; Vincieri, F. F. *Life Science* **2002**, *70*, 2581.
- ⁴⁷ (a) Singh, Y. N.; Blumenthal, M. *Herbalgram* **1997**, *39*, 33. (b) Whitton, P. A.; Lau, A.; Salisbury, A.; Whitehouse, J.; Evans, C. S. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 673.
- ⁴⁸ Scherer, J. *Adv. Nat. Therapy* **1998**, *15*, 261.
- ⁴⁹ (a) Ernst, E. *British J. Clinical Pharm.* **2007**, *64*, 415. (b) Côte, C. S.; Kor, C.; Cohen, J.; Auclair, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *322*, 147.
- ⁵⁰ Bilia, A. R.; Bergonzi, M. C.; Lazari, D.; Vincieri, F. F. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 5016.

- ⁵¹ (a) Wruck, C. J.; Götz, M. E.; Herdegen, T.; Varoga, D.; Brandenburg, L.; Pufe, T. *Mol. Pharm.* **2008**, *73*, 1785. (b) Matsuda, H.; Hirata, N.; Kawaguchi, Y.; Naruto, S.; Takata, T.; Oyama, M.; Iinuma, M.; Kubo, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 834. (c) Ma, Y.; Sachdeva, K.; Liu, J.; Ford, M.; Yang, D.; Khan, I. A.; Chichester, C. O.; Yan, B. *Drug Metab. Dispos.* **2004**, *32*, 1317. (d) Duarte, F. L.; Duzzioni, M.; Mendes, B. G.; Pizzolatti, M. G.; Lima, T. C. M. *Pharm. Biochem. Behav.* **2007**, *86*, 150. (e) Avdeef, A.; Strafford, M.; Block, E.; Balogh, M. P.; Chambliss, W.; Khan, I. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *14*, 271. (f) Zou, L.; Henderson, G. L.; Harkey, M. R.; Sakai, Y.; Li, A. *Phytomedicine* **2004**, *11*, 285. (g) Wu, D.; Yu, L.; Nair, M. G.; DeWitt, D. L.; Ramsewak, R. S. *Phytomedicine* **2002**, *9*, 41. (h) Anke, J.; Fu, S.; Ramzan, I. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 192. (i) Tabudravu, J. N.; Jaspars, M. *South Pacific J. Nat. Sci.* **2005**, *23*, 26.
- ⁵² (a) Abe, I.; Watanabe, T.; Noguchi, H. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2447. (b) Pizzolatti, M. G.; Cunha, A., Jr.; Pereira, W. S.; Monache, F. D. *Biochem. Syst. Ecol.* **2004**, *32*, 603.
- ⁵³ (a) Pierres, C.; George, P.; Hijfthe, L. V.; Ducep, J.; Hibert, M.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3645. (b) Hashimoto, T.; Suganuma, M.; Fujiki, H.; Yamada, M.; Kohno, T.; Asakawa, Y. *Phytomedicine* **2003**, *10*, 309. (c) Younis, Y. M.; Al-Shihry, S. S. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 589. (d) Lygo, B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12859. (e) Israeli, Z. H.; Smismann, E. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 4070. (f) Klohs, M. W.; Keller, K.; Williams, R. E. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1829.
- ⁵⁴ (a) Kamal, A.; Reddy, V.; Prabhakar, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1936. (b) Lin, L.; Chen, Z.; Yang, X.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1311. (c) Kamal, A.; Krishnaji, T.; Reddy, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1775. (d) Kamal, A.; Krishnaji, T.; Khanna, G. B. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8657. (e) Sabitha, G.; Sudhakar, K.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8599. (f) Smith, T. E.; Djang, M.; Velander, A. J.; Downey, C. W.; Carroll, K. A.; Alphen, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2317.
- ⁵⁵ Amaral, P. A.; Gouault, N.; Le Roch, M.; Eifler-Lima, V.; David, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6606.
- ⁵⁶ Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3642.
- ⁵⁷ Viegas Jr, C.; Bolzani, V. S. *Química Nova* **2006**, *29*, 326.
- ⁵⁸ Shing, T. K. M.; Tsui, H. -C.; Zhou, Z. -H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3121.
- ⁵⁹ (a) Fang, X. -P.; Anderson, J. E.; Chang, C. -J.; Fanwick, P. E.; McLaughlin, J. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1655. (b) Fang, X. -P.; Anderson, J. E.; Chang, C. -J.; Fanwick, P. E.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1034. (c) Fang, X. -P.; Anderson, J. E.; Chang, C. -J.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9751.
- ⁶⁰ de Fatima, A.; Modolo, L. V.; Conegero, L. S.; Pilli, R. A.; Ferreira, C. V.; Khon, L. K.; de Carvalho, J. E. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3371.
- ⁶¹ Para revisões de sínteses de estirilactonas veja: (a) Zhao, G.; Wu, X. Y.; Zhang, Y. Z. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, *2*, 333. (b) Mondon, M.; Gesson, J. -P. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 41.
- ⁶² Harris, J. M.; Li, M.; Scott, J. G.; O'Doherty, G. A. In *"Strategies and Tactics in Organic Synthesis"*, Vol. 5, Harmata, M. Ed.; Elsevier Academic Press: London; 2004; p.221.
- ⁶³ (a) Sam, T. W.; Sew-Yeu, C.; Matsjeh, S.; Gan, E. K.; Razak, D.; Mohamed, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2541. (b) Colegate, S. M.; Din, L. B.; Lattif, A.; Salleh, K. M.; Samsudin, M. W.; Skelton, B. H.; Tadano, K.; White, A. H.; Zakaria, Z. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1701. (c) Fang, X.; Anderson, J. E.; Qiu, X.; Kozlowski, J. F.; Chang, C.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1563.

- ⁶⁴ Goh, S. H.; Chung, V. C.; Sha, C. K.; Mak, T. C. W. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1704.
- ⁶⁵ (a) Gesson, J.; Jacquesy, J.; Mondon, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3945. (b) Gesson, J.; Jacquesy, J.; Mondon, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2627. (c) Kang, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5915. (d) Gillhouley, J. G.; Shing, T. K. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 976. (e) Shing, T. K. M.; Gillhouley, J. G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8685. (f) Shing, T. K. M.; Tsui, H.; Zhou, Z. *J. Org. Chem* **1995**, *60*, 3121. (g) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Honda, T. *Synlett* **1993**, 653. (h) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2493. (i) Mukai, C.; Hirai, S.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6619. (j) Favre, A.; Carreaux, F.; Deligny, M.; Carboni, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4900. (l) Enders, D.; Barbion, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2842. (m) Prasad, K. R.; Gholap, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2.
- ⁶⁶ (a) O'Doherty, G. A.; Harris, J. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2983. (b) O'Doherty, G. A.; Harris, J. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5161.
- ⁶⁷ Peng, X.; Li, A.; Lu, J.; Wang, Q.; Pan, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6799.
- ⁶⁸ (a) Yadav, J. S.; Rajaiah, G.; Raju, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5831. (b) Yadav, J. S.; Raju, K.; Rao, P. P.; Rajaiah, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3283.
- ⁶⁹ Trost, B. M.; Aponick, A.; Stanzl, B. N. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9547.
- ⁷⁰ Wrona, I. E.; Gabarda, A. E.; Evano, G.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15026.
- ⁷¹ Gringore, O. H.; Rouessac, F. P. *Org. Syn.* **1990**, *7*, 99.
- ⁷² Takle, A.; Kocienski, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4503.
- ⁷³ Paquette, L. A.; Brand, S.; Behrens, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2010.
- ⁷⁴ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973.
- ⁷⁵ Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.
- ⁷⁶ (a) Rychnovsky, S. D.; Skaltzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945. (b) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099.
- ⁷⁷ (a) Valverde, S.; Martin-Lomas, M.; Herradon, B.; Garcia-Ochoa, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1895. (b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.
- ⁷⁸ Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934.
- ⁷⁹ Meira, P. R. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Synthesis* **2007**, 2279.
- ⁸⁰ (a) Ganesan, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 340. (b) Harvey, A. L. *Drug. Discov. Today* **2008**, *13*, 894.
- ⁸¹ (a) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329. (b) Hübel, K.; Leßmann, T.; Waldmann, H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1361.
- ⁸² (a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461. (b) Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012.
- ⁸³ Tian, Z.; Chen, S.; Zhang, Y.; Huang, M.; Shi, L.; Huang, F.; Fong, C.; Yang, M.; Xiao, P. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 181.
- ⁸⁴ (a) Wiart, C. *eCAM* **2007**, *4*, 299. (b) Inayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Taniguchi, N. *Toxicology Lett.* **2002**, *131*, 153.
- ⁸⁵ Santos, M. R. *Dissertação de Mestrado*, IQ/Unicamp, agosto 2008.
- ⁸⁶ Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646.
- ⁸⁷ Fontoura, L. A. M.; Rigotti, I. J. C.; Correia, C. R. D. *J. Mol. Struct.* **2002**, *609*, 73.

- ⁸⁸ Garcia, A. L. L. *Tese de Doutorado*, IQ/Unicamp, dezembro, 2008.
- ⁸⁹ Ferraz, H. M. C.; Muzzi, R. M.; Vieira, T. O.; Viertler, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5021.
- ⁹⁰ Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis* **1981**, 165.
- ⁹¹ Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625.
- ⁹² Langer, P. J. *Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 728.
- ⁹³ (a) Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2149. (b) Solladié-Cavallo, A.; Azyat, K.; Schmitt, M.; Welter, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1055.
- ⁹⁴ Kozikowski, A. P.; Nieduzak, T. R.; Konoike, T.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5167.
- ⁹⁵ Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086.
- ⁹⁶ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- ⁹⁷ (a) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899. (b) Frigerio, M.; Santagostina, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- ⁹⁸ More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001.
- ⁹⁹ Smith, A. B., III; Lin, Q.; Doughty, V. A.; Zhuang, L.; McBriar, M. D.; Kerns, J. K.; Brook, C. S.; Murase, N.; Nakayama, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 196.
- ¹⁰⁰ Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.
- ¹⁰¹ Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7538.
- ¹⁰² Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, San Diego, USA, 2005.
- ¹⁰³ (a) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 01.
- ¹⁰⁴ Powner, M. W.; Gerland, B.; Sutherland, J. D. *Nature* **2009**, *459*, 239.
- ¹⁰⁵ Davis, A. S.; Ritthiwigrom, T.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4868.
- ¹⁰⁶ Schmidt, F.; Stemmler, R. T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 454.
- ¹⁰⁷ Rekker, R. F.; Timmerman, H.; Harms, A. F.; Nauta, W. T. *Arzneim.-Forsch.* **1971**, *21*, 688.
- ¹⁰⁸ Barouth, V.; Dall, H.; Hite, G. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 834.
- ¹⁰⁹ Devalia, J. L.; De Vos, C.; Hanotte, F.; Baltes, E. *Allergy* **2001**, *56*, 50.
- ¹¹⁰ Klaholz, B. P.; Mitschler, A.; Moras, D. *J. Mol. Biol.* **2000**, *302*, 155.
- ¹¹¹ (a) Bolshan, Y.; Chen, C. Y.; Chilenski, J. R.; Gosselin, F.; Mathre, D. J.; O'Shea, P. D.; Roy, A.; Tillyer, R. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 111. (b) O'Shea, P. D.; Chen, C. Y.; Chen, W. R.; Dagneou, P.; Frey, L. F.; Grabowski, E. J. J.; Marcantonio, K. M.; Reamer, R. A.; Tan, L.; Tillyer, R. D.; Roy, A.; Wang, X.; Zhao, D. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3021.
- ¹¹² Carreira, E. M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.
- ¹¹³ (a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. (b) Pu, L.; Yu, H. –B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
- ¹¹⁴ (a) Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444. (b) Huang, W. S.; Hu, Q. S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *62*, 7940.
- ¹¹⁵ (a) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465. (b) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.
- ¹¹⁶ Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.

- ¹¹⁷ Para uma revisão recente, veja: Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.
- ¹¹⁸ Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.
- ¹¹⁹ (a) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327. (b) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800.
- ¹²⁰ (a) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548. (b) Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3002.
- ¹²¹ Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827.
- ¹²² Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixao, M. W. *Chem. Commun.* **2005**, 2512.
- ¹²³ Rudolph, F.; Hermanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997.
- ¹²⁴ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- ¹²⁵ Ukai, T.; Kawazura, H.; Ishii, Y. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *65*, 253.
- ¹²⁶ Takahashi, Y.; Ito, T.; Sakai, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1065.
- ¹²⁷ Lu, G.; Kwong, F. Y.; Ruan, J. W.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4115.
- ¹²⁸ Wang, M. C.; Zhang, Q. J.; Zhao, W. X.; Wang, X. D.; Ding, X.; Jing, T. T.; Song, M. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168.