



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

CARLISE FROTA

**ARILAÇÕES DE HECK-MATSUDA EM OLEFINAS
TRISSUBSTITUÍDAS: ESTUDO METODOLÓGICO E
APLICAÇÃO NA SÍNTESE TOTAL DO *MESO*-HEXESTROL**

**CAMPINAS
2018**

CARLISE FROTA

**ARILAÇÕES DE HECK-MATSUDA EM OLEFINAS
TRISSUBSTITUÍDAS: ESTUDO METODOLÓGICO E
APLICAÇÃO NA SÍNTESE TOTAL DO *MESO-HEXESTROL***

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto
de Química da Universidade Estadual de
Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de
Doutora em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA
PELA ALUNA CARLISE FROTA E ORIENTADA PELO PROF. DR. CARLOS
ROQUE DUARTE CORREIA**

**CAMPINAS
2018**

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FAPESP, 10639-9

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Camila Barleta Fullin - CRB 8462

F93a Frola, Carlise, 1987-
Arlação de Heck-Matsuda em olefinas trissubstituídas : estudo metodológico e aplicação na síntese do meso-hexestrol / Carlise Frola. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Heck-Matsuda, reação de. 2. Paládio. 3. Reação regiosseletiva. 4. Reação diastereosseletiva. 5. Sais de diazônio. I. Correia, Carlos Roque Duarte, 1953-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Heck-Matsuda arylation in trisubstituted olefins : methodological study and application in meso-hexestrol synthesis

Palavras-chave em inglês:

Heck-Matsuda reaction
Palladium
Regioselective reaction
Diastereoselective reaction
Diazonium salts

Área de concentração: Química Orgânica

Títuloção: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Carlos Roque Duarte Correia [Orientador]
Mauricio Moraes Victor
Kleber Thiago de Oliveira
Anita Jocelyne Marsaioli
Cátia Cristina Capêlo Ornelas Megiatto

Data de defesa: 14-03-2018

Programa de Pós-Graduação: Química

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (Orientador)

Prof. Dr. Maurício Moraes Victor (IQ-UFBA/Salvador)

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira (CCET-UFSCar/São Carlos)

Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli (IQ-UNICAMP)

Profa. Dra. Cátia Cristina Capelo Ornelas Megiatto (IQ-UNICAMP)

A Ata da defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no processo de vida acadêmica do(a) aluno(a).

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pelo(a) aluno(a) **CARLISE FROTA**, aprovada pela Comissão Julgadora em 14 de março de 2018.

“Não há ensino sem pesquisa e pesquisa sem ensino. Esses que fazeres se encontram um no corpo do outro. Enquanto ensino continuo buscando, reprocurando. Ensino porque busco, porque indaguei, porque indago e me indago. Pesquiso para constatar, constatando, intervenho, intervindo educo e me educo. Pesquiso para conhecer o que ainda não conheço e comunicar ou anunciar a novidade.”

Paulo Freire, Pedagogia da Autonomia, 1997

Essa tese é dedicada:

Aos meus pais, Fátima e Aparecido Frota:

por toda base emocional transferida a mim e por todo apoio nesta longa caminhada. São meus maiores exemplos de persistência. Sempre me orgulhei tanto deles, que agora é a vez deles se orgulharem de mim.

Aos meus irmãos, Corali e Fagner:

por todo amor, parceria e amizade.

Ao meu sobrinho, Matheus Frota Palmonari:

por ser minha maior alegria.

Ao meu noivo, Mateus Domiciano:

pela constante compreensão no decorrer destes anos, pelo apoio, por todo amor, e, por ter sido, muitas vezes, meu único ombro amigo.

AGRADECIMENTOS

Ao longo desses últimos 5 anos desenvolvi um projeto, considerado por mim, o mais difícil e complexo até então desenvolvido na minha vida. O final dele chegou e trouxe consigo um grande amadurecimento profissional e pessoal e, sem essas pessoas citadas abaixo, nada disso teria sido tão agradável. Essas pessoas ficarão para sempre em minha memória. O sentimento de gratidão inunda meu coração e o que me resta é agradecê-las.

Ao Prof. Carlos Roque, que me permitiu viver essa aventura, abriu a porta de seu laboratório, sempre muito disposto, alegre e otimista (muitas vezes mais que a gente). Obrigada por toda ajuda nos projetos, pelas ideias e ideais, obrigada por me permitir conviver com uma pessoa tão íntegra como o senhor, que, com certeza, norteia e norteará meus passos futuros.

Aos meus grandes amigos de laboratório: Rafa e Allan. Obrigada pelas correções em todos relatórios, pela ajuda em análises e interpretação delas. Os melhores dias no laboratório foram proporcionados por vocês. Além disso, fora do laboratório, vocês foram minha família durante esses anos, obrigada pela parceria em bares, congressos, festas, etc... Digo sempre que os maiores presentes que ganhei no doutorado foram vocês.

Ao meu querido amigo Rica, que juntamente com Allan, sempre fizeram as coisas funcionarem melhor no laboratório, são verdadeiros “maridos de aluguel”, já arrumaram rotaevaporadores, CG, HPLC, eu não sei como o laboratório funcionará sem eles. Rica, obrigada por sempre ser tão prestativo, me ajudou tanto na elaboração de ciclos catalíticos, na montagem de reações “perigosas” quanto nas discussões de resultados.

Ao Caio, que desde o início me ajudou na elaboração do meu projeto, na resolução de problemas e nas propostas de novas ideias. Agradeço pela correção do meu artigo, e suas valiosas “dicas” para execução dos projetos. Além disso, obrigada pela parceria fora do laboratório também, pelos dias de chopps intermináveis e desabafos. Você é um grande amigo que serei eternamente grata.

À Carlinha e à Ro pela acolhida inicial no laboratório, o primeiro grande ensinamento sobre a preparação do sal de arenodiazônio a gente nunca

esquece. Obrigada pela amizade sincera, pelos bons momentos proporcionados dentro e fora do laboratório.

À Ellenzinha e ao Henrique pela parceria na produção do artigo, a ajuda de vocês foi essencial!! Ellen, obrigada por tantas vezes me ouvir e auxiliar, obrigada por toda parceria fora do laboratório também.

Aos meus colegas de laboratório: Danilinho, Cris, Chiquito, Pat, Ju, Nelsinho, Eric, Mimi, Flavinha, Julinho, China, Tomaz, Renanzinho, Gilberto, Shivilha, Adeel, Ismat, Rebeca e Patrícia. Obrigada pela convivência e por todos os momentos de descontração, muitas vezes necessários para o equilíbrio emocional.

Ao Allan, Ellenzinha e Henrique pela leitura e correções deste trabalho e pelas valiosas contribuições realizadas.

Ao Dr. Célio Fernando Figueiredo Angolini pelas contribuições no estudo da reação por massas.

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

Aos professores: Cátia e Igor pelas contribuições no exame de qualificação.

Aos excelentes técnicos e funcionários do IQ: Edson, Carol, Caio, Priscila em especial ao Anderson e Gustavo, pessoas maravilhosas e sempre prestativas, realizam trabalho com competência.

Ao pessoal da CPG, em especial a Bel, que sempre esteve disposta a me ajudar.

Ao CNPQ pela bolsa concedida nos primeiros 4 meses de doutorado.

À Fapesp pela bolsa concedida (processo 2013/10639-9) e auxílio financeiro.

Ao Instituto de Química da Unicamp, por ter me proporcionado condições suficientemente boas para a realização do trabalho e dos meus estudos.

À minha família Frota por todo apoio e amor.

À minha segunda família, Domicianos, que me acolheram, que me alegraram e me apoiaram no decorrer desses anos.

Ao meu noivo Mateus por ter me incentivado a sempre continuar, por todo apoio, carinho e amor.

A Deus, por ser minha base espiritual, a quem eu sempre recorro nos piores momentos e agradeço nos melhores momentos.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo geral o estudo metodológico da reação de Heck–Matsuda em olefinas trissubstituídas assim como sua aplicação sintética. No primeiro capítulo foram desenvolvidas novas reações de arilação de Heck–Matsuda, catalisadas por paládio, empregando alquenóis alílicos trissubstituídos com hidroxilas livres e protegidas com grupos de silício. A metodologia desenvolvida utilizou condições brandas e forneceu as metil cetonas α,β -dissubstituídas com rendimentos de moderados a ótimos. A reação se mostrou altamente regioseletiva, proporcionando apenas um produto de arilação, e altamente diastereosseletiva, formando apenas o isômero *anti*. A nova reação de arilação *redox-relay* em éteres de silício demonstrou que a presença da hidroxila não é uma condição única para esse processo ocorrer. Além disso, o potencial sintético do método foi demonstrado com a síntese total do *meso*-hexestrol em 4 etapas com bom rendimento. No segundo capítulo, esforços foram somados para o desenvolvimento de uma metodologia para reação de Heck–Matsuda enantiosseletiva empregando olefinas trissubstituídas. A partir dos resultados obtidos foram esquematizadas as sínteses de 7 novos ligantes bidentados *N,N'* com o grupo fenil na porção quiral. Comparativamente com os ligantes utilizados inicialmente no trabalho, somente um dos ligantes sintetizados forneceu, de forma mais satisfatória, a indução de quiralidade no sistema. As metil cetonas α,β -dissubstituídas foram obtidas com rendimentos de bons a moderados e razões enantioméricas moderadas.

ABSTRACT

The present thesis aimed to study a new methodology of the Heck-Matsuda reaction in trisubstituted olefins and its synthetic application. In the first chapter, a new methodology for the Heck-Matsuda arylation catalyzed by palladium was developed, employing trisubstituted alkenols with free hydroxyls or protected with silicon groups. The developed methodology used mild conditions and provided α,β -disubstituted methyl ketones with moderate to high yields. The reaction was shown to be regioselective, providing only one arylation product, and highly diastereoselective, forming only the *anti* isomer. The new redox-relay arylation reaction for silyl ethers demonstrated that the presence of the free hydroxyl is not a unique condition for this process to occur. In addition, the synthetic potential of the method was demonstrated with a total synthesis of the *meso*-hexestrol in 4 steps and good yield. In the second chapter, efforts were made for the development of a enantioselective version of the Heck-Matsuda reaction employing trisubstituted alkenols. From the obtained results, the synthesis of seven new bidentate *N',N'* ligands with a phenyl group at the chiral portion was schematized. Compared with the ligands tested in other studies, only one of the synthesized ligands gave a more satisfactory induction of chirality to the system. The α,β -disubstituted methyl ketones were obtained in good to moderate yields and moderate enantiomeric ratios.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Aplicações sintéticas da reação de Heck-Matsuda desenvolvidas pelo grupo do Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia.....	26
Figura 2 – Moléculas biologicamente ativas que possuem centros contíguos.	35
Figura 3 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 43	44
Figura 4 – Possível carbopalação congestionada.	45
Figura 5 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 45a , com o padrão interno 1,1-dibromometano, escala de 0,1 mmol, olefina:padrão interno 1:1.	48
Figura 6 – Proposta do processo <i>redox-relay</i> em alquenois.	49
Figura 7 – Estrutura ortep para do monocrista do composto 51a	53
Figura 8 – Espectro de ESI (+)-MS da reação de Heck-Matsuda entre a olefina 44 e o sal p-metoxiarenodiazônio no tempo $t = 10$ min.	56
Figura 9 – Espectro de ESI (+)-MS da reação de Heck-Matsuda entre a olefina 46 e o sal p-metoxiarenodiazônio no tempo $t = 0$ min.	57
Figura 10 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 66	66
Figura 11 – Possíveis estados de transição da etapa de carbopalação utilizando a olefina 44	78
Figura 12 – Possíveis estados de transição utilizando as olefinas 49 e 50	80
Figura 13 – Ligantes sintetizados.....	83

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Reação de Heck tradicional.....	21
Esquema 2 – Síntese do axitinibe via reação de Migita e de Heck.....	22
Esquema 3 – Reação de Heck na síntese da olopatadina.	22
Esquema 4 – Obtenção dos sais de arenodiazônio.....	23
Esquema 5 – Síntese do herbicida prosulfuron®.	24
Esquema 6 – Ciclo catalítico neutro para reação de Heck.	25
Esquema 7 – Ciclo catalítico catiônico para reação de Heck.	25
Esquema 8 – Etapas da β -eliminação syn.....	27
Esquema 9 – Reação de Heck com alquenos endocíclicos.	27
Esquema 10 – Primeira reação de Heck enantiosseletiva.....	28
Esquema 11 – Primeira arilação de Heck–Matsuda enantiosseletiva.....	28
Esquema 12 – Reações de HME desenvolvida pelo grupo do Prof. Carlos Roque Correia.....	29
Esquema 13 – Reação de Heck–Matsuda empregando olefinas trissubstituídas e aplicação sintética.	31
Esquema 14 – Reação de Heck–Matsuda enantiosseletiva empregando olefinas trissubstituídas.....	32
Esquema 15 – Reação de adição conjugada seguida de α -alquilação descrita por Hoveyda e colaboradores.	34
Esquema 16 – Reação de adição conjugada seguida de α -alquilação descrita por Uria e colaboradores.	34
Esquema 17 – Rota sintética do bifuranol utilizada por Aggarwal e colaboradores.	36
Esquema 18 – Síntese total do <i>meso</i> -Hexestol por Oshima e colaboradores.	37
Esquema 19 – Possíveis produtos da reação de HME com o ácido α -metil cinâmico	36.
.....	38
Esquema 20 – Possíveis produtos da reação de HME com álcool α -metil cinâmico	40.
.....	40
Esquema 21 – Proposta para a formação de mistura de diastereoisômeros.	42
Esquema 22 – Síntese do álcool 42	42
Esquema 23 – Síntese da olefina 44	45
Esquema 24 – Possíveis produtos da reação de HM com a olefina 44	45
Esquema 25 – Proteção da olefina 43 utilizando TBS-Cl e TIPS-Cl.	47
Esquema 26 – Reação de HM com as olefinas 46 e 47	47

Esquema 27 – Escopo da reação de HM com as olefinas 44 e 46	52
Esquema 28 – Síntese das olefinas 49 e 50	52
Esquema 29 – Escopo da reação de HM com as olefinas 49 e 50	53
Esquema 30 – Avaliação da migração do deutério no processo <i>redox-relay</i>	58
Esquema 31 – Proposta mecanística para o processo <i>redox-relay</i> em éteres de silício e de metila.	59
Esquema 32 – Proposta retrossintética para o <i>meso</i> -hexestrol.....	59
Esquema 33 – Experimento visando a obtenção da olefina 52	60
Esquema 34 – Experimentos visando a obtenção do sal de fosfônio 56	62
Esquema 35 – Experimentos visando a obtenção da fosforana 59	62
Esquema 36 – Rota sintética para a formação da fosforana 63	63
Esquema 37 – Rota sintética para a formação olefina 52	63
Esquema 38 – Reações de Wolff-Kishner com o composto 67	67
Esquema 39 – Propostas para remoção da carbonila.	67
Esquema 40 – Reação de dessulfurização da ditiana 70	69
Esquema 41 – Reação de desmetilação para formação do <i>meso</i> -hexestrol.	70
Esquema 42 – Reação de Heck enantiosseletiva.	72
Esquema 43 – Primeira reação de Heck assimétrica intermolecular.	72
Esquema 44 – Primeiro exemplo da reação de Heck enantiosseletiva com olefinas acíclicas.....	73
Esquema 45 – Segundo exemplo da reação de Heck enantiosseletiva com olefinas acíclicas.....	73
Esquema 46 – Reação HME em olefinas acíclicas.	74
Esquema 47 – Reações de Heck em alquenois trissubstituídos.	75
Esquema 48 – <i>Screening</i> de ligantes.....	76
Esquema 49 – Reação de HME com as olefinas protegidas com grupos de silício.	79
Esquema 50 – Reação de HME com as olefinas 49 e 50	79
Esquema 51 – <i>Screening</i> de ligantes para olefina 49	81
Esquema 52 - Síntese do ligante 17	82
Esquema 53 – Reação de HME utilizando o ligante 17	82
Esquema 54 – Síntese dos ligantes 18 e 19	84
Esquema 55 – Síntese dos ligantes 20 , 21 , 22 e 23	85
Esquema 56 – Síntese dos ligantes 24 e 25	85

Esquema 57 – <i>Screening</i> dos novos ligantes.....	86
Esquema 58 – Escopo da reação de HME com diferentes sais de arenodiazônio.	88

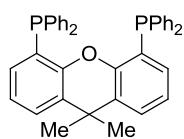
LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Otimização da reação HME com a olefina 36 .	39
Tabela 2 – Otimização da reação HM com a olefina 40 .	41
Tabela 3 – Otimização da reação de HM com a olefina 42 .	43
Tabela 4 – Otimização da reação de HM com a olefina 44 .	46
Tabela 5 – Otimização da carga de paládio e da temperatura.	50
Tabela 6 – Investigação da desproteção na reação de HM com a olefina 46 .	54
Tabela 7 - Otimização das condições reacionais para a formação da olefina 52 .	60
Tabela 8 – Otimização da carga de paládio com as olefinas 51 e 66 .	64
Tabela 9 – Otimização para a formação da ditiana 70 .	68
Tabela 10 – Otimização do solvente para a reação de HME com a olefina 44 .	77
Tabela 11 – Otimização de solventes.	87

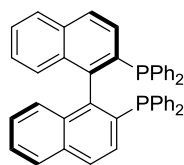
LISTA DE ABREVIATURAS

AcOH	ácido acético
acac	acetilacetato
CbCl	cloreto de <i>N,N</i> - di-isopropil-carbomoíla
DAP	1,2-diaminopropano
DAST	di-etilamino-tri-fluoreto de enxofre
DCM	diclorometano
DMC	dimetilcarbonato
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTBMP	2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilpiridina
EtOH	Etanol
GDE	Grupos doadores de elétrons
GRE	Grupos retiradores de elétrons
HM	Heck-Matsuda
HME	Hecke-Matsuda enantiosseletiva
HMPA	hexa-metil-fosforamida
LAH	hidreto de lítio alumínio
MeCN	acetonitrila
NBS	<i>N</i> -bromo-succinamida
NFSI	<i>N</i> -fluoro-benzeno-sulfonamida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
<i>on</i>	overnight
Opiv	pivalato
PhMe	tolueno
TBAC	cloreto de <i>terc</i> -butil amônio
TBAF	fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
TBSCI	cloreto de <i>terc</i> -butil-di-metil-silano
THF	tetrahidrofurano
TIPSCI	cloreto de tri-isopropil-silano
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -tetra-metil-etileno-diamina

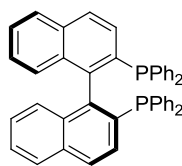
LISTA DE LIGANTES



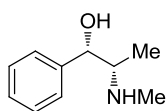
XantPhos



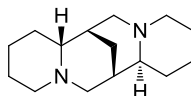
(R)-BINAP



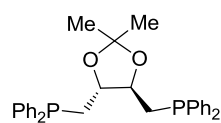
(S)-BINAP



(1S,2S)-pseudoefedrina



esparteína



(R,R)-DIOP

SUMÁRIO

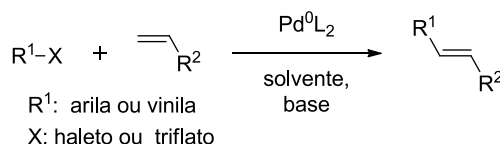
Introdução Geral	19
Objetivos	30
Capítulo 1: Reação de arilação de Heck–Matsuda em olefinas trissubstituídas, formação de centros contíguos: síntese total do <i>meso</i> -hexestrol.....	32
1.1. Introdução	33
1.2. Resultados e discussão.....	38
1.2.1 <i>Estudo metodológico</i>	38
1.2.2. <i>Estudos visando a síntese total do meso-hexestrol</i>	59
Capítulo 2: Estudo da versão enantiosseletiva: síntese de novos ligantes	71
2.1. Introdução	72
2.2. Resultados e discussão.....	75
Conclusões	89
Parte Experimental	91
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C	128
Referências Bibliográficas	217

O Paládio (Pd) é indiscutivelmente o metal mais versátil na síntese orgânica moderna.¹ Os processos mediados por paládio tornaram-se ferramentas essenciais, abrangendo inúmeras aplicações nas sínteses de compostos orgânicos como produtos naturais, polímeros, agroquímicos e produtos farmacêuticos.² Em parte, este longo alcance é devido à capacidade do paládio de participar de transformações catalíticas, bem como a sua alta tolerância a diversos grupos funcionais.³ Quase todas as áreas da química orgânica foram afetadas por este metal de transição versátil, que mudou fundamentalmente a abordagem da análise retrosintética.

A importância do paládio e de suas reações foram evidenciadas quando, em 2010, a Real Academia Sueca de Ciências concedeu o prêmio Nobel de Química aos pesquisadores Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki. Eles foram consagrados pelo estudo das reações de acoplamentos organometálicos cruzados, catalisados do paládio, essenciais na união direta entre carbonos (C-C).⁴

Dentre as reações citadas pode-se destacar a de Heck, que é uma ferramenta muito útil para a formação de ligações C-C do tipo sp^2-sp^2 . Essa reação foi descoberta por Richard Heck, em 1968, que relatou o acoplamento entre organomercuriais e olefinas, utilizando paládio em proporções estequiométricas.⁵ Apesar de ser uma metodologia limitada por conta da alta carga de paládio e do uso de compostos de mercúrio, ela foi bem vista pelos cientistas da época, uma vez que seria mais uma possibilidade para formação de ligações C-C, até então de difícil acesso. No mesmo período e de forma independente, Mizoroki relatou o acoplamento entre iodobenzeno e olefinas, na presença de base, fazendo uso de quantidades catalíticas de paládio.⁶ Assim, a reação passou a ser conhecida como Heck-Mizoroki.

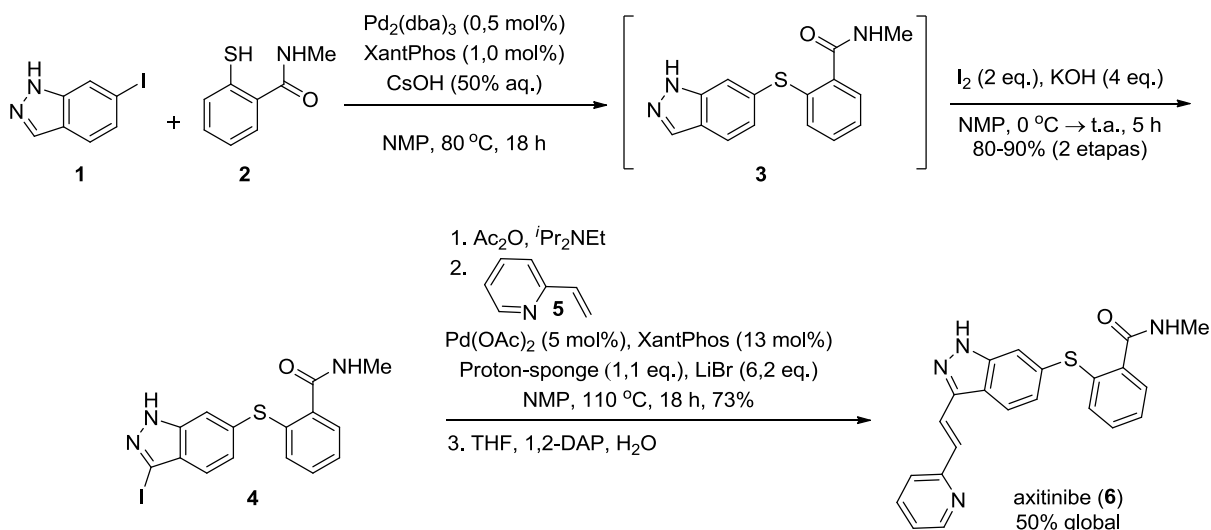
Após a descoberta, Heck continuou investigando profundamente essa reação, contribuindo de forma valiosa no entendimento de seu mecanismo, das condições reacionais, além de aumentar significativamente seu escopo.⁷ Por essa razão a reação ficou popularmente conhecida como reação de Heck, sendo representada pelo Esquema 1. O acoplamento ocorre entre haletos ou triflatos, arílicos ou vinílicos, com um substrato olefínico na presença de base e catalisador de paládio (0).



Esquema 1 – Reação de Heck tradicional.

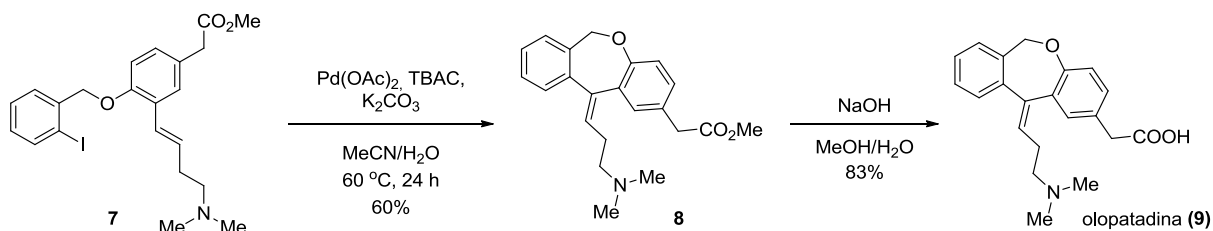
A versatilidade e robustez dessa reação fez com que ela se consolidasse como uma das ferramentas mais importantes para formação da ligação C-C, ocupando um lugar de destaque no campo da síntese orgânica.

Um exemplo interessante da aplicabilidade da reação de Heck em sínteses totais foi descrito pelos pesquisadores da Pfizer como um processo eficiente na síntese da axitinibe (**6**), um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em escala de quilograma, tendo como etapas chaves os acoplamentos de Heck e Migita (Esquema 2).⁸ O acoplamento Migita foi utilizado na primeira etapa da síntese para construir a porção mercaptobenzamida **3**. Na próxima etapa da rota, foi projetada uma reação de Heck entre o composto **4** e a vinilpiridina (**5**). No entanto, o NH livre do composto **4** prejudicou a reação. Em virtude disso, os autores decidiram acilar o grupo NH do indazol. A proteção foi feita *in situ* com Ac₂O. A reação de Heck foi realizada utilizando Pd(OAc)₂, XantPhos como ligante e seis equivalentes da vinilpiridina (**5**). Quando a reação foi finalizada, adicionou-se 1,2-diaminopropano (DAP) em THF para remoção do grupo protetor e para quelar com o paládio antes da cristalização do produto. Com esta estratégia, foram obtidos 29 kg de axitinibe com 50% de rendimento global em uma rota de seis etapas.



Esquema 2 – Síntese do axitinibe *via* reação de Migita e de Heck.

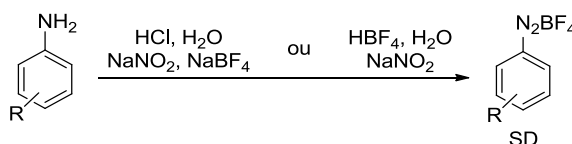
Outro exemplo pertinente é a síntese do fármaco olopatadina (9), recomendado a pacientes como anti-histamínico, *via* reação de ciclização estereosseletiva de Heck (Esquema 3).⁹ Além da reação Heck, outra etapa importante nesta rota foi a olefinação estereosseletiva de Wittig, para formação do composto 7. Este composto foi submetido sob condições de reação de Heck, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, K_2CO_3 e Bu_4NCl (TBAC) à temperatura de 60 °C durante 24 h, fornecendo o aduto cíclico 8 com rendimento razoável de 60%. No entanto, é importante notar que, em termos catalíticos, os resultados não foram encorajadores, considerando que foram utilizados 20 mol% de paládio e calculado um número de *turnover* (TON) igual a 3. Para finalizar, o produto 8 foi submetido a condições de hidrólise para fornecer a olopatadina (9) em 83% de rendimento.



Esquema 3 – Reação de Heck na síntese da olopatadina.

Apesar da sua robustez e eficiência, a reação de Heck envolvendo haletos de arila ainda apresentam algumas limitações. Primeiramente, os catalisadores de paládio mais utilizados são estabilizados por fosfinas, as quais são sensíveis à oxidação e com isso exigem uma atmosfera inerte e condições de reação elaboradas e precisas. Além disso, na maioria das vezes é usada uma quantidade de reagente em excesso, o que pode ser desvantajoso visto que alguns reagentes são de alto custo e de difícil acesso. Por fim essas reações são, geralmente, realizadas em temperaturas elevadas, que conduzem, em alguns casos, na formação de subprodutos, decomposição dos materiais de partida e a desativação do catalisador.¹⁰

Como alternativa para resolver esses problemas encontrados com o uso de haletos de arila, começou-se a utilizar sais de arenodiazônio. Estes sais apresentam estrutura geral $R-N_2^+X^-$ e foram descobertos por Peter Griess em 1858.¹¹ Após anos de estudo verificou-se que a estabilidade do sal é influenciada pela natureza tanto do grupo R, que pode ser um grupo alquil ou aril, como do contraíon X.¹² A utilização de sais de alquildiazônio é limitada, uma vez que este sal não é isolável por ser altamente instável. Já os sais de arenodiazônio são mais estáveis, sendo largamente explorados em síntese orgânica. Em relação ao contraíon, o tetrafluoroborato é classificado como um dos mais estáveis e de fácil manuseio, proporcionando a produção de sais em grandes quantidades e podendo ser estocados por meses. O método mais comum empregado para a síntese dos sais tetrafluoroborato de arenodiazônio (SD) consiste na diazotação de anilinas com nitrito de sódio, na presença de HBF_4 ou $HCl/NaBF_4$ (Esquema 4).¹³

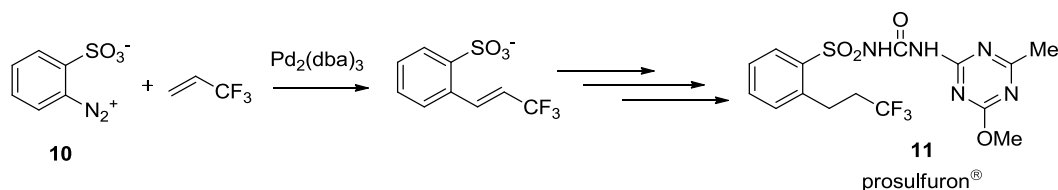


Esquema 4 – Obtenção dos sais de arenodiazônio.

Esta variante da reação de Heck surgiu na década de 70, quando Tsutomu Matsuda relatou o acoplamento entre olefinas e sais de arenodiazônio mediado por paládio, originando assim a reação de Heck–Matsuda.¹⁴ Através deste estudo foi demonstrado que estes sais oferecem várias vantagens sobre os eletrófilos tradicionais nas reações de Heck, como condições livres de fosfinas,

não requerem o uso de sais de tálio ou prata, nem excesso da olefina; reações de baixo custo (anilinas são baratas e facilmente disponíveis); reações em temperaturas moderadas e sob condições aeróbias; utilização de solventes comerciais sem a necessidade de desgaseificação ou secagem; e tempos curtos de reação.¹⁵

Por toda essa praticidade experimental, a reação de Heck–Matsuda vem despertando bastante interesse tanto na academia como na indústria. O primeiro exemplo relatado do uso industrial da reação Heck–Matsuda foi na produção do herbicida prosulfuron® (**11**)(Esquema 5).¹⁶ O sulfonato de benzenodiazônio **10**, que foi preparado por diazotação da anilina correspondente, é um composto neutro e relativamente estável. A reação de Heck foi realizada a 15 °C em HOAc utilizando Pd₂(dba)₃ como catalisador (Esquema 5). A reação foi realizada em um único reator sem isolamento dos intermediários. O rendimento médio por etapa foi superior a 90%.

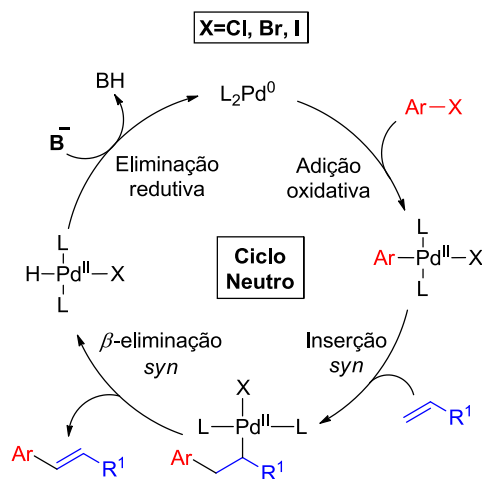


Esquema 5 – Síntese do herbicida prosulfuron®.

O ciclo catalítico operante nas reações de Heck, pode ser denominado neutro ou catiônico. Ambos os ciclos envolvem etapas definidas: adição oxidativa, inserção *syn*, β -eliminação *syn* e eliminação reductiva.

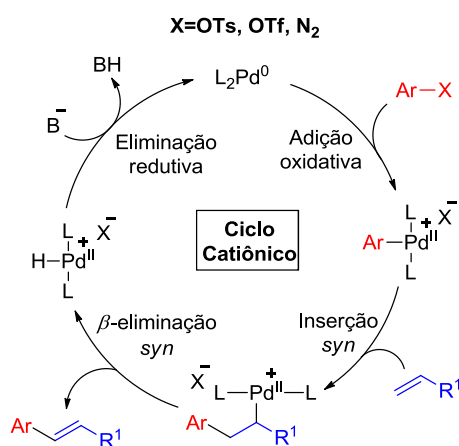
Na primeira etapa ocorre a adição oxidativa do substrato eletrofílico ArX na espécie ativa de Pd(0), passando a Pd(II). Na próxima etapa ocorre uma inserção *syn*(carbopalação), resultando na geração de um complexo instável σ organopaládio. Na sequência um hidrogênio β , através de uma rotação interna, coloca-se numa posição *syn* em relação ao metal, para que ocorra a etapa de eliminação β de hidreto, seguida da liberação do produto de acoplamento de Heck e hidreto de paládio. Por último, é necessária uma base para a reciclagem do hidreto de paládio (Pd(II)) à espécie ativa (Pd(0)) para reinício do ciclo catalítico (Esquema 6 e Esquema 7).

Ao utilizar haletos de arila como agentes arilantes, o ciclo catalítico (Esquema 6) é denominado neutro, uma vez que os haletos são considerados bons grupos coordenantes e permanecem na esfera de coordenação do paládio até o final da sua inserção no haleto de arila, neutralizando assim, a carga total do complexo.



Esquema 6 – Ciclo catalítico neutro para reação de Heck.

O uso de eletrófilos com grupos de saída menos coordenantes, como triflatos, sais de iodônio ou sais de diazônio promovem um mecanismo catiônico. Isso porque a ligação Pd-X é muito lábil e se ioniza facilmente após a adição oxidativa (Esquema 7).



Esquema 7 – Ciclo catalítico catiônico para reação de Heck.

Vale mencionar que a reação de Heck fazendo uso de haletos de arila pode ser direcionada para o mecanismo catiônico desde que se faça uso de agentes sequestrantes, como sais de prata ou tálio.

A reação de Heck-Matsuda possui uma simplicidade operacional fascinante e um grande potencial sintético para a produção de compostos biologicamente ativos. As contribuições mais expressivas na síntese de produtos naturais e fármacos provém do grupo do Prof. Carlos Roque Duarte Correia. Dentre elas pode-se destacar as sínteses do ($\pm$)-rolipram,¹⁷ ($\pm$)-paroxetina¹⁸, baclofeno¹⁹, agonista S1P²⁰, (*R*)-verapamil²¹, e recentemente do (-)-conocarpano²² (**Figura 1**).

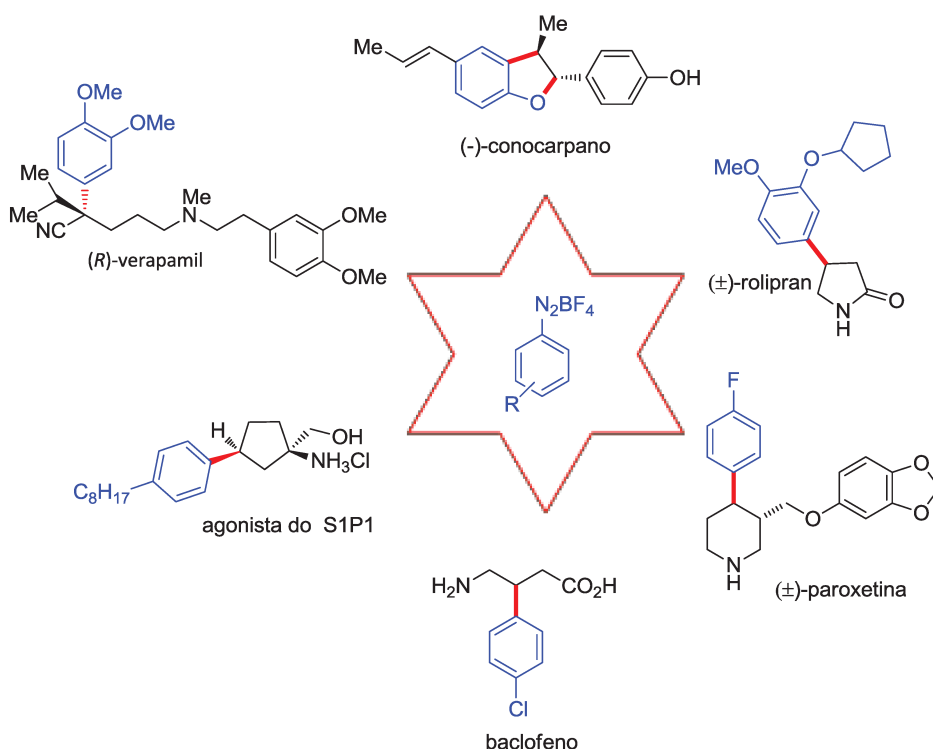


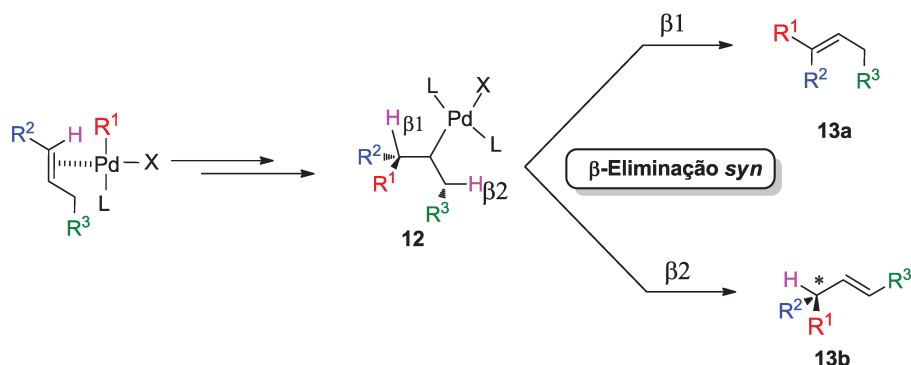
Figura 1 – Aplicações sintéticas da reação de Heck-Matsuda desenvolvidas pelo grupo do Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia.

Apesar da reação de Heck ter sido amplamente estudada nos anos decorrentes à sua descoberta, o desenvolvimento da versão enantiosseletiva demorou quase duas décadas para ser iniciado. Isso se deve ao fato do grande desafio imposto pelo aspecto mecanístico dessa reação.

O desenvolvimento da reação de Heck em sua versão enantiosseletiva, para a formação de pelo menos um centro quiral, pode ser explicado analisando o Esquema 8. Na estrutura **12** existem dois hidrogênios acessíveis para a β -eliminação *syn*. A eliminação do hidrogênio em β 1 leva à formação de um novo

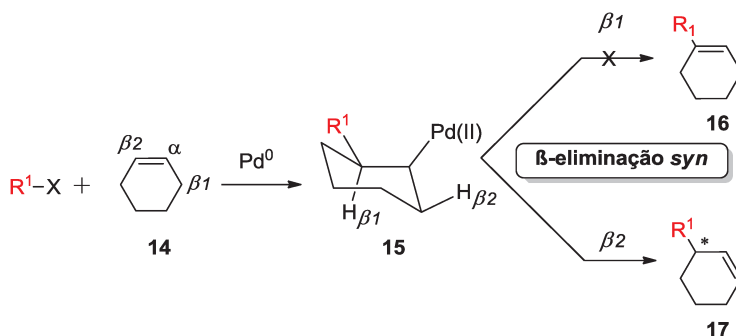
composto olefínico **13a**, Já a eliminação do hidrogênio em β_2 produz o composto **13b** com centro quiral.²³

Vale mencionar que apesar do Esquema 8 demonstrar espécies pertencentes à rota neutra, a versão enantiosseletiva pode ser executada pela rota catiônica, a qual, em geral, leva a maiores graus de enantiosseletividade.²⁴



Esquema 8 – Etapas da β -eliminação *syn*.

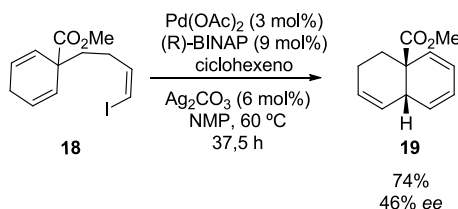
Expressivamente em alquenos endocíclicos (**14**), devido a restrições rotacionais (e conformacionais), como pode ser observado pelo complexo instável σ -organopaládio (**15**), o alinhamento *syn* da espécie de paládio com o hidrogênio $H_{\beta 1}$ é restrito de modo que a eliminação do hidreto não pode ocorrer com esta espécie. Esta restrição conformacional proporciona apenas a eliminação do hidrogênio $H_{\beta 2}$, formando assim, somente o composto **17** (Esquema 9). É principalmente por essa razão que os relatos da reação de Heck enantiosseletiva, têm como sua maioria substratos alcenos endocíclicos.¹⁸



Esquema 9 – Reação de Heck com alquenos endocíclicos.

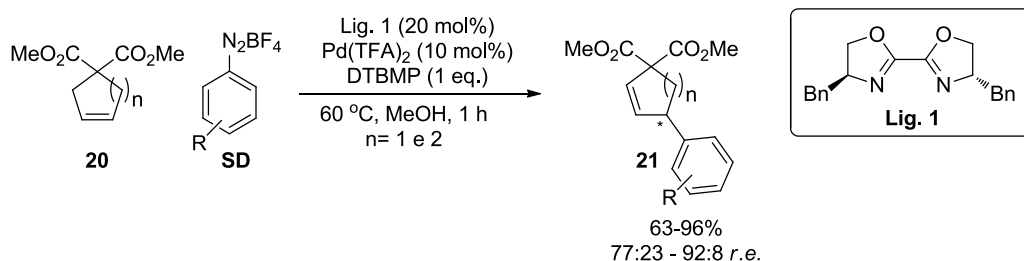
Em 1989, Shibasaki e Overman, independentemente reportaram os primeiros exemplos assimétricos usando a reação de Heck. Shibasaki e colaboradores realizaram a dessimetrização intramolecular do cicloexadieno **18**

para a formação da *cis*-decalina (**19**) (Esquema 10). As condições otimizadas incluem o uso do (*R*)-BINAP como ligante quiral, carbonato de prata como base e NMP como solvente. O produto foi obtido em bom rendimento, mas com uma enantiosseletividade modesta.^{19a}



Esquema 10 – Primeira reação de Heck enantiosseletiva.

Existiam poucos relatos na literatura da reação enantiosseletiva de Heck na sua forma intra e intermolecular. Entretanto, em 2012 o grupo do Professor Correia descreveu, pela primeira vez, a reação de arilação de Heck–Matsuda na versão enantiosseletiva (Esquema 11). Para o sucesso da reação foram utilizadas olefinas não ativadas (**20**) na presença de Pd(TFA)₂ e ligante quiral BOx (Lig.1). Os produtos (**21**) foram obtidos em rendimentos isolados de 63-96% e com razão enantiomérica de 77:23 até 92:8.²⁵

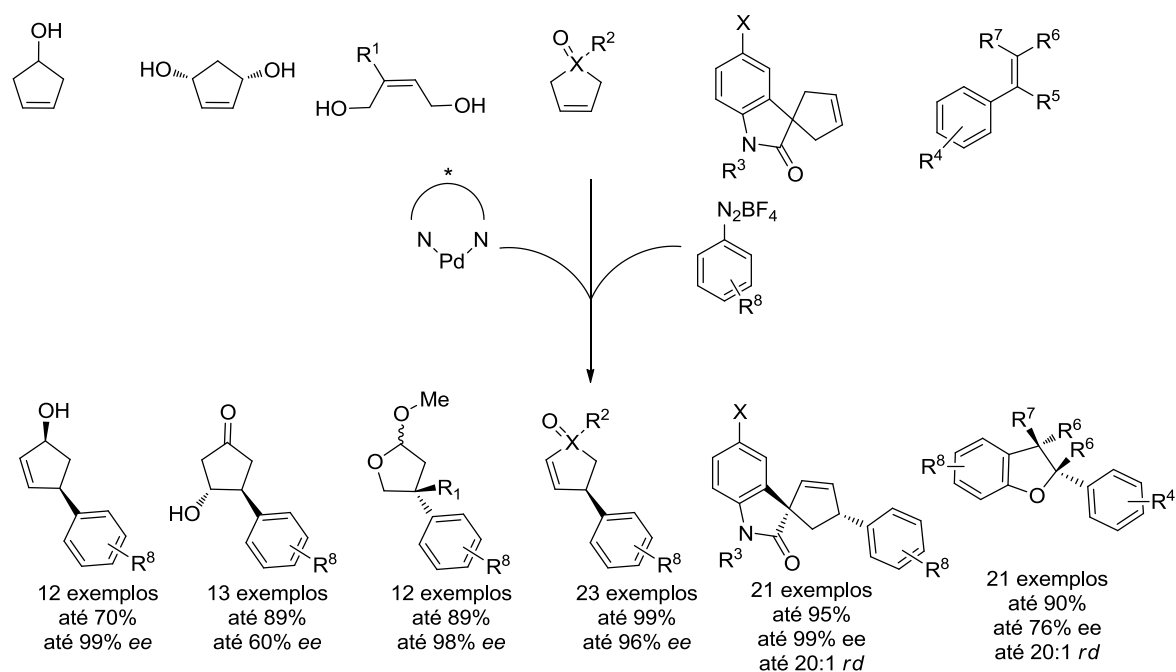


Esquema 11 – Primeira arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva.

A metodologia empregada se mostrou bastante eficaz em termos de rendimento e excesso enantiomérico, associada a simplicidade do método. Essas características despertaram o interesse da comunidade acadêmica em usar os sais de arenodiazônio em reações enantiosseletivas, assim como incorporar o uso de ligantes bisoxazolínicos neste tipo de transformação.

Como consequência desse estudo nosso grupo de pesquisa passou a estudar diversos sistemas olefínicos a fim de contribuir de forma significativa na investigação da reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva (HME).^{22,26} Nos últimos anos foram relatadas reações com diversas olefinas, demonstrando

assim a eficácia da metodologia desenvolvida, como se pode notar no Esquema 12.

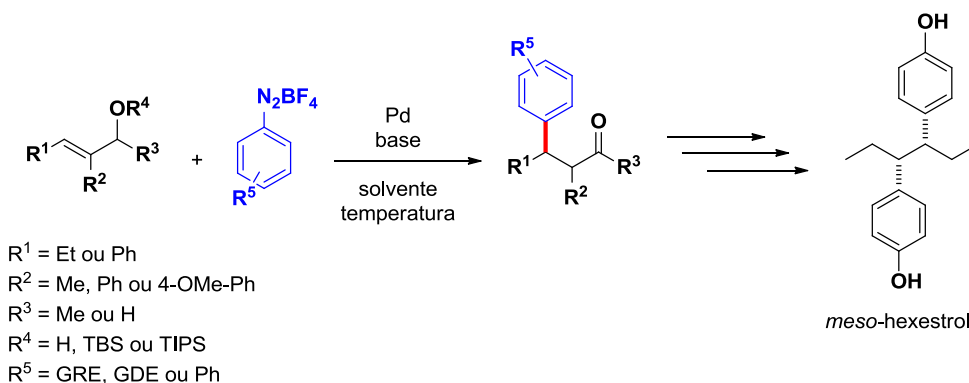


Esquema 12 – Reações de HME desenvolvida pelo grupo do Prof. Carlos Roque Correia.

Objetivos

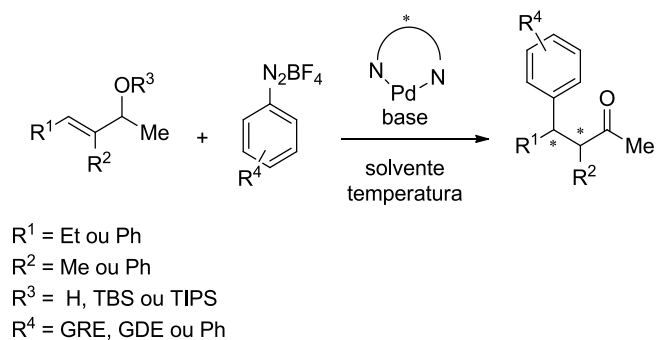
O propósito de dar continuidade à reação de Heck–Matsuda (HM) com novos substratos, juntamente com o estudo de sua reatividade, destaca-se pela preparação de novos blocos quirais, além da simplificação experimental que pode ser obtida. Desta forma, os objetivos dessa tese de doutorado envolvem as seguintes considerações:

- Estudar a reação de arilação de Heck–Matsuda intermolecular envolvendo olefinas alílicas trissubstituídas não simétricas estruturalmente diversificadas.
- Avaliar como a presença de grupos protetores na hidroxila, direcionam a regio- e estereosseletividade da reação.
- Através de uma metodologia bem estabelecida, sintetizar moléculas com múltiplos centros estereogênicos.
- Aplicação na síntese do *meso*-hexestrol.



Esquema 13 – Reação de Heck–Matsuda empregando olefinas trissubstituídas e aplicação sintética.

- Avaliar a versão enantiosseletiva da reação de arilação de Heck–Matsuda envolvendo olefinas alílicas trissubstituídas não simétricas estruturalmente diversificadas. Desenvolver novos ligantes do tipo *N'*-*N'* que possam auxiliar na indução de quiralidade do sistema proposto.



Esquema 14 – Reação de Heck–Matsuda enantiosseletiva empregando olefinas trissubstituídas.

Capítulo 1: Reação de arilação de Heck–Matsuda em olefinas trissubstituídas, formação de centros contíguos: síntese total do meso-hexestrol

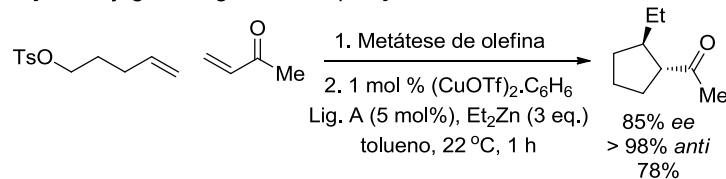
1. Introdução

O desenvolvimento de métodos eficientes para acessar moléculas com múltiplos centros estereogênicos tem sido um desafio considerável, tanto no meio acadêmico como na indústria. Os métodos que envolvem reações aldólicas²⁷, adições de Michael²⁸ e reações pericíclicas²⁹ como transformações únicas ou em *tandem* têm sido fundamentais para enfrentar esse desafio.

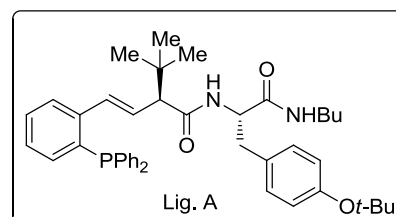
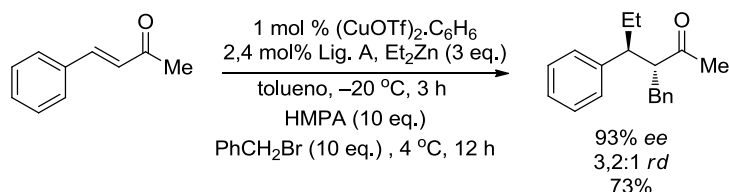
A adição conjugada em *tandem* com reações de α -alquilação destaca-se como sendo uma ferramenta valiosa na formação de produtos que possuem similaridade estrutural com os propostos em nossos objetivos. O sucesso dessa transformação, em sua maioria, se deve à presença de um substrato cíclico. Temos na literatura raros exemplos dessa reação em enonas α,β -insaturadas acíclicas.³⁰

Como exemplo, o trabalho de Hoveyda e colaboradores mostram a adição conjugada de compostos alquilzinco em substratos acíclicos utilizando quantidades catalíticas de cobre, resultando na formação de produtos com altos rendimentos e ótimos excessos enantioméricos (Esquema 15). Além disso, a metodologia foi expandida para formação de produtos com dois centros contíguos. No primeiro caso os autores realizaram a reação em duas etapas. Primeiramente ocorre uma metátese de olefinas, seguida de adição conjugada de dietilzinco, com subsequente alquilação intramolecular. O produto é formado em bom excesso enantiomérico e ótimo excesso diastereoisomérico. Porém, quando a metodologia é empregada em sua forma intermolecular, não há controle na diastereosseletividade, obtendo assim o produto com elevado excesso enantiomérico, mas com baixa diastereosseletividade.³¹

Adição conjugada seguida de alquilação intramolecular

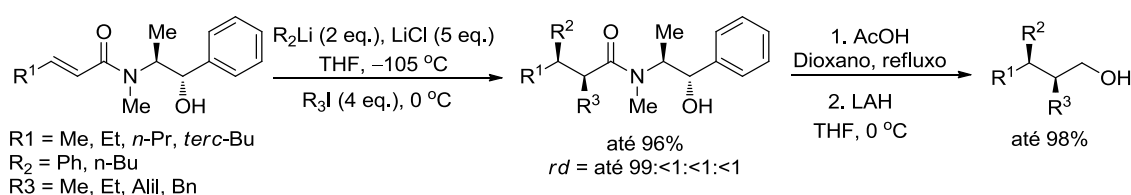


Adição conjugada seguida de alquilação intermolecular



Esquema 15 – Reação de adição conjugada seguida de α -alquilação descrita por Hoveyda e colaboradores.

Um dos únicos trabalhos relatado na literatura que fez uso de uma olefina acíclica com sucesso, foi publicado pelo grupo do Prof. Uria. Este trabalho envolve a síntese de álcoois quirais α,β -substituídos fazendo uso do auxiliar quiral (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina (Esquema 16). A amida quiral foi submetida à reação de adição conjugada usando organolítio como agente arilante à temperatura de -105 °C, gerando o enolato de lítio, seguido da α -alquilação em *tandem* no enolato formado. Além disso, uma etapa adicional é necessária para a remoção do auxiliar quiral, gerando álcoois α,β -substituídos com bons rendimentos e ótimos excessos diastereoisoméricos.³²



Esquema 16 – Reação de adição conjugada seguida de α -alquilação descrita por Uria e colaboradores.

A importância no desenvolvimento de novas metodologias para formação de centros contíguos se deve ao acesso de forma eficaz de moléculas que possuem um amplo espectro de atividades biológicas. Dentre elas, destacamos, na Figura 2, alguns produtos naturais e fármacos contendo grupos α,β -substituídos. Bifuranol³³, fluorohexestrol³⁴ (Prostarex) e o hexestrol³⁵ são

antiandrógenos que mimetizam o estradiol (hormônio sexual esteroide). Já a grandisina³⁶ e a (+)-tatanana A³⁷ são produtos naturais.

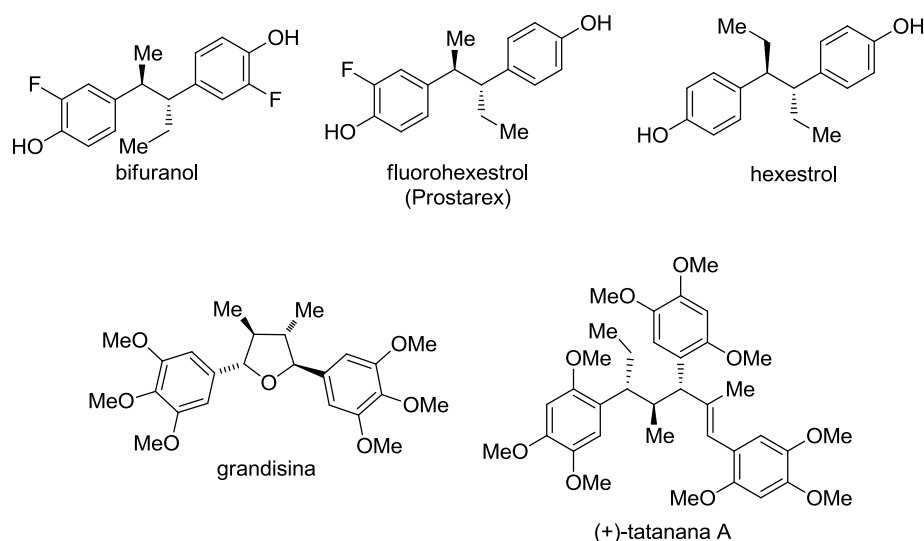
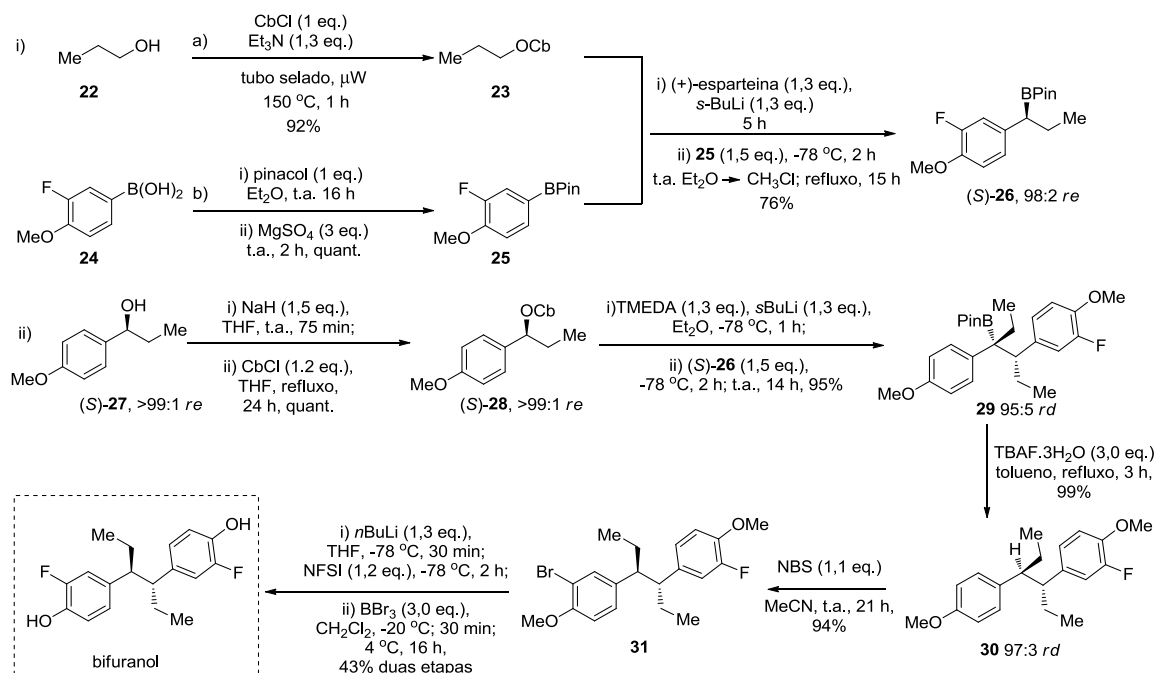


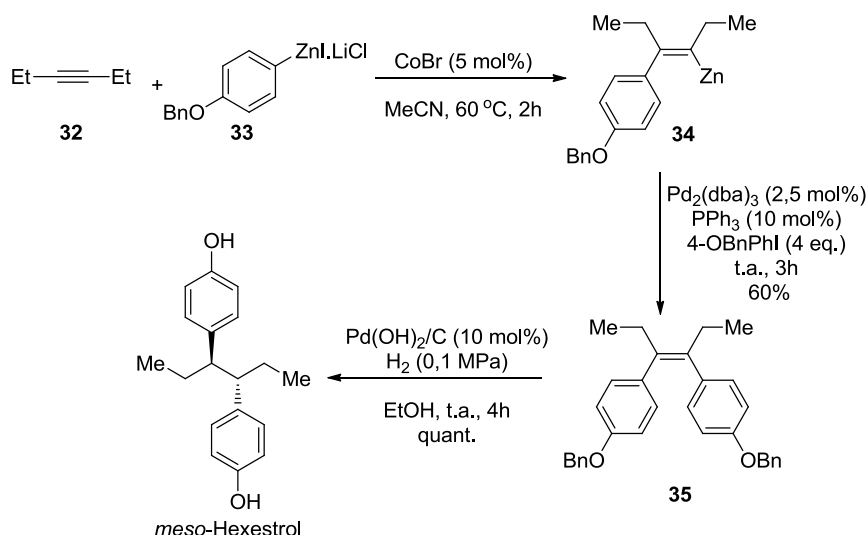
Figura 2 – Moléculas biologicamente ativas que possuem centros contíguos.

As sínteses do bifuranol e fluorexestrol foram descritas recentemente por Aggarwal e colaboradores (Esquema 17). A síntese do bifuranol foi iniciada com a preparação do carbamato **23** a partir do *n*-propanol (**22**) e subsequente litiação na presença de (+)-esparteína. A borilação do éster borônico pinacol **25**, produziu o éster borônico secundário (*S*)-**26** em 76% de rendimento e 98:2 *re*. Na segunda parte da síntese, o carbamato (*S*)-**28** foi sintetizado a partir do álcool quiral (*S*)-**27**, em rendimento quantitativo mantendo 98% *ee*. Litiação, seguida da adição do éster borônico (*S*)-**26** forneceu o éster **29** em 95% de rendimento e >95:5 *rd* em favor do isômero desejado *anti*. O éster borônico terciário **29** foi protodesboronado produzindo o composto **30** em rendimento quase quantitativo usando TBAF.3H₂O. Em seguida a bromação aromática utilizando NBS, litiação e fluoração com NFSI (N-fluoro-benzeno-sulfoxinamida) e, por fim, a demetoxilação forneceu o bifuranol em 40% de rendimento para as três últimas etapas. O composto foi sintetizado em 7 etapas (sequência linear mais longa) e 27% de rendimento global.³⁸



Esquema 17 – Rota sintética do bifuranol utilizada por Aggarwal e colaboradores.

A síntese mais recente do *meso*-hexestrol foi descrita em 2009 por Oshima e colaboradores (Esquema 18).^{39a} Ela se inicia pelo tratamento do hex-3-ino (**32**) com o organozinco **33**, utilizando cobalto como catalisador, fornecendo o intermediário alquenilzinco **34**. A reação de acoplamento de Negishi do composto **34** com o derivado de iodobenzeno contendo o grupo *O*-benzil produziu o composto **35** com rendimento de 60%. Para finalizar, o composto **35** foi submetido à reação de redução, sob atmosfera de hidrogênio, produzindo o *meso*-hexestrol em rendimento quantitativo. No geral, a síntese foi realizada em 3 etapas com rendimento global de 60%. É importante ressaltar que a síntese do organozinco, material de partida utilizado, embora não especificada no artigo, é iniciada com o iodeto arílico correspondente, LiCl e zinco em pó, necessitando assim de atmosfera de argônio e aquecimento em alto vácuo.



Esquema 18 – Síntese total do *meso*-Hexestrol por Oshima e colaboradores.

Vale mencionar que as metodologias em destaque apresentam algumas desvantagens em termos operacionais, dentre elas, a necessidade de temperatura extremamente baixa, atmosfera inerte, excesso de reagentes e o uso de auxiliar quiral, que além de tornar a rota mais longa (duas etapas adicionais), deixa a rota sintética mais onerosa.

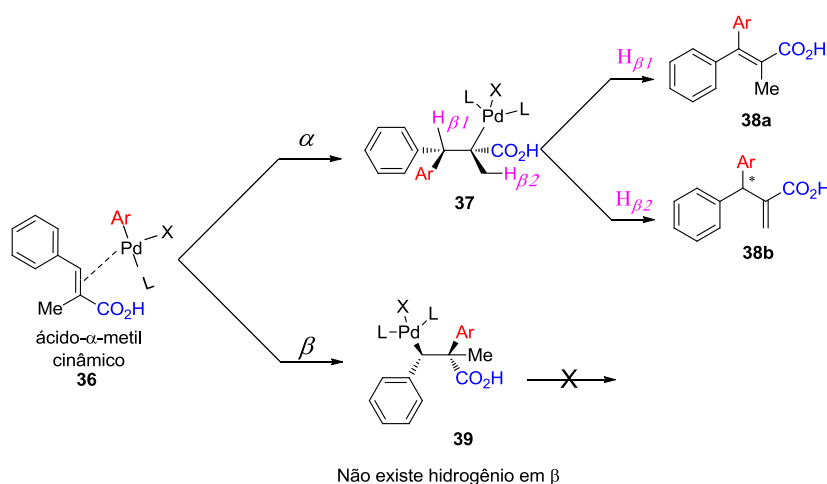
Avaliando esses fatores, verifica-se a necessidade de uma metodologia que contorne essas dificuldades encontradas na literatura para formação de compostos que possuem múltiplos centros estereogênicos.

Portanto, fica evidente que desenvolver a reação de Heck–Matsuda em novos substratos se justifica por vários motivos, entre eles a preparação de importantes blocos estruturais, provenientes da formação de ligações C–C promovida por esta reação, os quais podem ser utilizados na síntese de diversas moléculas complexas e bioativas além da simplificação experimental que pode ser obtida. De maneira geral estes entendimentos esquematizam as ambições do trabalho apresentado neste capítulo.

1.2. Resultados e discussão

1.2.1 Estudo metodológico

Inicialmente planejamos o estudo da reação de HM com o ácido α -metilcinâmico (**36**). O Esquema 19 mostra o mecanismo das possíveis inserções do paládio e da arila na olefina. No primeiro caso, e o mais plausível, o paládio deverá se inserir na posição α em relação à carbonila, formando a espécie **37**. Já a carbopaladação em β , levaria à formação da espécie **39**, porém não permitiria a eliminação de hidreto, uma vez que não existe hidrogênio disponível para ser eliminado. No entanto, a inserção do paládio em α poderia ainda gerar dois produtos, o estirênico **38a** e o composto **38b** com um centro estereogênico.

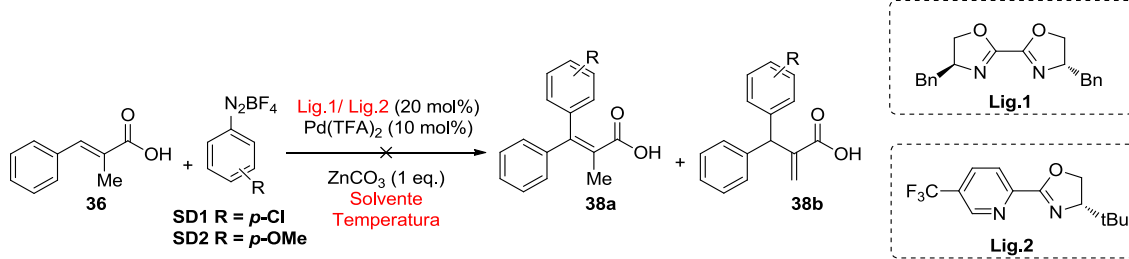


Esquema 19 – Possíveis produtos da reação de HME com o ácido α -metil cinâmico **36**.

Decidimos iniciar o estudo utilizando como reação modelo condições que já haviam sido reportadas pelo nosso grupo de pesquisa, com ótimos resultados.^{22g} A reação foi realizada fazendo uso de um equivalente da olefina **36**, dois equivalentes do sal de arenodiazônio correspondente (SD1 ou SD2), 10 mol% de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ como fonte de paládio, 20 mol% do ligante quiral BOx (Lig.1), um equivalente de ZnCO_3 como base e metanol como solvente a 60 °C. A reação foi mantida sob agitação e a mistura reacional foi monitorada por meio de cromatografia de camada delgada (CCD) e, mesmo depois de 36 h de reação, não observamos a formação de nenhum produto e o material de partida, assim como o sal, não foram consumidos. Frente a esse resultado, testamos outras condições reacionais e os resultados estão apresentados na Tabela 1. Neste

primeiro momento as variáveis avaliadas foram: solvente, temperatura, natureza do sal e a presença de ligante.

Tabela 1 – Otimização da reação HME com a olefina **36**.



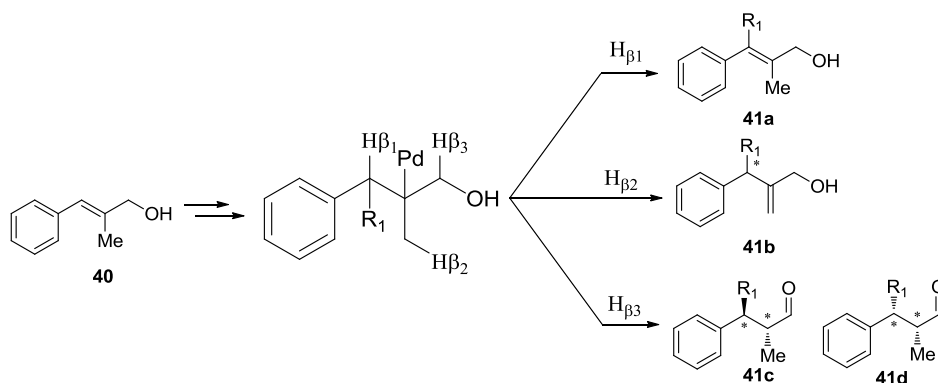
Entrada	Solvente	R	Temp. (°C)	Ligante	38a+38b (%) ^{b,d}
1	MeOH	<i>p</i> -Cl	60	Lig.1	0
2	MeOH	<i>p</i> -Cl	80°	Lig.1	0
3	Tolueno	<i>p</i> -Cl	80	Lig.1	0
4	Tolueno/MeOH	<i>p</i> -Cl	100°	Lig.1	0
5	THF	<i>p</i> -Cl	80°	Lig.1	0
6	DMF	<i>p</i> -Cl	100	Lig.1	0
7	MeOH	<i>p</i> -OMe	60	Lig.1	0
8	Tolueno/MeOH	<i>p</i> -OMe	100°	Lig.1	0
9	MeOH	<i>p</i> -Cl	60	Lig.2	0
10	Tolueno	<i>p</i> -Cl	80	Lig.2	0
11	MeOH	<i>p</i> -OMe	60	Lig.2	0
12	Tolueno/MeOH	<i>p</i> -OMe	80°	Lig.2	0
13	MeOH	<i>p</i> -Cl	60	--	0
14	MeOH	<i>p</i> -OMe	60	--	0

a. Escala: 0,1 mmol; olefina: sal de diazônio 1:2; 10 mol% de Pd(TFA)₂; 20 mol% do Lig. 1 ou Lig. 2; 1 eq. ZnCO₃, concentração: 0,2 mol L⁻¹. b. Rendimento determinado por RMN de ¹H utilizando 1 eq. de 1-bromo-3,5-bistrifluometilbenzeno como padrão interno. c. Reação feita em tubo selado. d. Em todos os casos notou-se material de partida.

Nas entradas de 1 a 6, utilizando o sal de arenodiazônio contendo o substituinte cloro na posição 4, foram testados alguns solventes com polaridades bastante distintas, porém em nenhum caso houve a conversão do material de partida, mesmo aumentando a temperatura para 100 °C. Supondo que a natureza do sal poderia influenciar na reação, trocamos o sal arenodiazônio contendo cloro pelo substituinte metoxila, e refizemos o estudo com solvente,

(entradas 7 e 8) porém o resultado não se modificou. Além disso trocamos o ligante utilizado (entradas 9 a 12) e avaliamos a reação sem o ligante, no entanto obtivemos sucesso em nenhum experimento. Em todos os casos o material de partida foi recuperado.

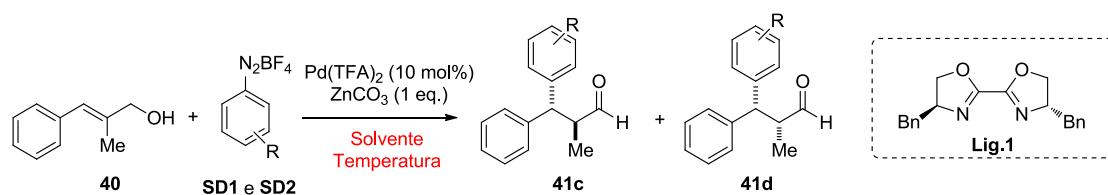
Como alternativa decidimos testar a reação de arilação em álcoois cinâmicos. Álcoois alílicos e homoalílicos foram bem estudados em nosso laboratório e nos permite inferir um grau de confiabilidade no progresso da reação de HM. Em contrapartida, a olefina **40** poderá resultar em outros tipos de produtos **41c** e **41d** os quais são originados pela β -eliminação do H^β , seguida de *redox-relay* (Esquema 20). Além dos dois, **41a** e **41b** semelhantes aos possíveis produtos com a olefina anterior (Esquema 20).



Esquema 20 – Possíveis produtos da reação de HM com álcool α -metil cinâmico **40**.

O estudo da reação de HM com a olefina **40** iniciou-se empregando as mesmas condições reacionais anteriores. Após 8 horas de reação o material de partida foi completamente consumido e, felizmente, a reação forneceu os produtos **41c** e **41d** em 28% de rendimento, com uma razão diastereoisomérica de 3:1 entre os produtos *syn* e *anti* (Tabela 2, entrada 2).

Embora o rendimento não tenha sido satisfatório, vimos nesse resultado uma ótima possibilidade de estudar este tipo de sistema. Decidimos tentar elevar o rendimento, investigando inicialmente a versão racêmica da reação, na ausência de ligante. A Tabela 2 mostra um breve *screening* de solvente, sal de arenodiazônio (SD1 e SD2) e temperatura.

Tabela 2 – Otimização da reação HM com a olefina **40**.

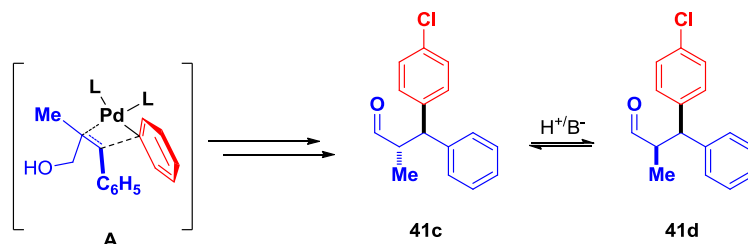
Entrada	Solvente	R	Temp. (°C)	41c+41d (%)^b	<i>r.d.</i> (41c/41d) ^c
1 ^d	MeOH	<i>p</i> -Cl	60	25	3:1
2	MeOH	<i>p</i>-Cl	60	28	3:1
3	MeOH	<i>p</i> -Cl	40	23	3:1
4	Tolueno/MeOH	<i>p</i> -Cl	60	12	n.d.
5	THF	<i>p</i> -Cl	60	15	n.d.
6	DMF	<i>p</i> -Cl	60	20	3:1
7	MeOH	<i>p</i>-OMe	60	25	3:1
8	DMF	<i>p</i> -OMe	80	28	3:1

a. Escala: 0,1 mmol; olefina: sal de diazônio 1:2; 10 mol% de Pd(TFA)₂; 1 eq. ZnCO₃, concentração: 0,2 mol L⁻¹. b. Rendimento determinado por RMN de ¹H utilizando 1 eq. de 1,1-dibromometano como padrão interno. c. Razão diastereoisomérica determinada por RMN de ¹H. d. Somente a entrada 1 foi utilizado ligante 1.

Nota-se pela tabela que dentre todos os solventes testados o metanol, mesmo apresentando um baixo rendimento, é o que se sobressai perante os demais solventes avaliados. A DMF (dimetilformamida) também apresentou um resultado similar, porém, pela facilidade experimental, optamos por dar continuidade ao estudo utilizando metanol como solvente. A mudança do sal arenodiazônio (entradas 6 e 7) não influenciou nos resultados, uma vez que o sal *p*-OMe proporcionou um rendimento de 25%, com uma razão diastereoisomérica de 3:1. Dessa forma, conclui-se que os baixos rendimentos não estão diretamente associados à natureza do sal de diazônio.

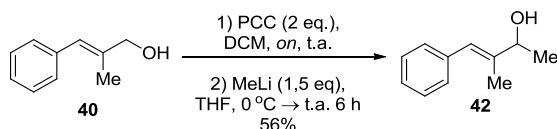
Além do baixo rendimento, outro problema em nossa reação é a formação mistura de diastereoisômeros. No Esquema 21 mostramos os possíveis caminhos reacionais que levam à formação destes compostos. Sabe-se que a carbopalação acontece de maneira *syn* (intermediário A), e por isso acredita-se que o produto formado majoritariamente seja aquele onde a arila inserida na olefina e a metila estejam dispostas em relação *anti*, produto **41c**. Além disso, o próprio meio reacional, pode epimerizar o carbono α carbonila, o que é um tanto

comum, uma vez que o hidrogênio em α tem uma acidez relativamente alta, formando assim o composto *syn* **41d**.



Esquema 21 – Proposta para a formação de mistura de diastereoisômeros.

Como tentativa de controlar um possível processo de epimerização optamos pela avaliação do álcool secundário **42**, o qual levaria à formação do produto cetônico após a reação de HM. Sabe-se que o pK_a de cetonas é cerca de 100 vezes maior que de aldeídos, dificultado assim uma possível epimerização. Sendo assim, oxidou-se a olefina **40** com PCC em DCM levando à formação do aldeído, o qual foi tratado, sem purificação prévia, com MeLi em THF para obtenção do álcool **42** com rendimento de 56% para duas etapas (Esquema 22).



Esquema 22 – Síntese do álcool **42**.

A olefina **42** foi submetida às condições de reação de HM e forneceu o produto **43**, como único isômero, com rendimento de 38%. Ainda não satisfeitos com o rendimento realizamos outros experimentos a fim de melhorá-lo. Inicialmente avaliamos a influência da base, da proporção olefina/sal de arenodiazônio e da temperatura, como mostra a Tabela 3.

Tabela 3 – Otimização da reação de HM com a olefina **42**.

Entrada	Base	Olefina:Sal de diazônio	Temp. (°C)	43 (%) ^b
1	ZnCO₃	1:2	60	38
2	DTBMP	1:2	60	25
3	NaHCO₃	1:2	60	36
4	CaCO ₃	1:2	60	30
5	Sal de Rochelle	1:2	60	22
6	ZnCO ₃	1:4	60	36
7	ZnCO ₃	2:1	60	32
8	ZnCO₃^c	1:2	80	42
9	ZnCO ₃	1:2	40	36

a. Escala: 0,1 mmol; 10 mol% de Pd(TFA)₂; 1 eq. de base; concentração: 0,2 M. b. Rendimento determinado por RMN de ¹H utilizando 1 eq. de dibromometano como padrão interno. c. Reação realizada em tubo selado.

Apesar dos esforços somados para o aumento do rendimento, temos que a melhor base para a reação é o ZnCO₃. Além disso, o NaHCO₃ nos forneceu rendimentos similares e as outras bases testadas não tiveram um bom desempenho. A proporção entre olefina e sal foram testadas nas entradas 6 e 7. A inversão na estequiometria assim como o aumento da quantidade de sal de diazônio não melhorou o rendimento. Aumentando a temperatura para 80 °C tivemos um ligeiro aumento no rendimento, mas como o experimental seria mais trabalhoso, uma vez que a reação foi realizada em tubo selado, optamos pela temperatura de 60 °C.

Para confirmar a estrutura do composto **43** a análise de RMN de ^1H foi realizada como demonstrado na Figura 3.

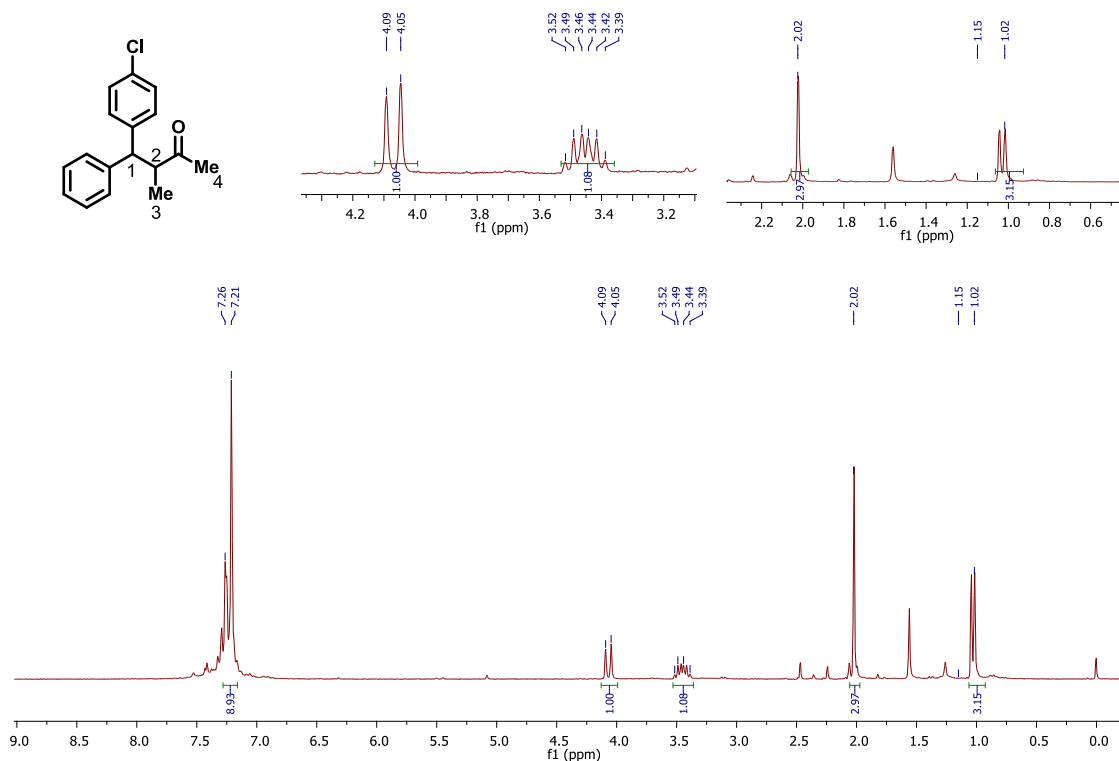


Figura 3 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto **43**.

Analisando o espectro RMN de ^1H percebe-se que alguns sinais característicos indicam a formação da cetona **43**. Os sinais em 7,3-7,1 ppm foram atribuídos aos hidrogênios dos anéis aromáticos e o multipletto em 3,5 ppm é referente ao hidrogênio ligado ao carbono **C2** o qual possui acoplamento com o hidrogênio benzílico (**H1**) e os hidrogênios no carbono **C3**. O dupletto em 4,1 ppm é referente ao hidrogênio benzílico e possui uma constante de acoplamento com 2 de 11,5 Hz. O simpleto em 2 ppm, o qual integra para 3 hidrogênios, é referente aos hidrogênios ligados ao carbono **C4**, região típica de hidrogênios α -carbonílicos. Por fim o dupletto em 1,1 ppm é referente aos hidrogênios do carbono **C3**, os quais possuem apenas um hidrogênio vizinho, justificando assim sua multiplicidade.

Ainda não satisfeitos com o rendimento, apesar do resultado satisfatório em termos de diastereoseletividade, nos questionamos se a arila presente na

olefina poderia estar prejudicando a reação, uma vez que o estado de transição possui uma interação estérea entre as duas arilas (Figura 4).

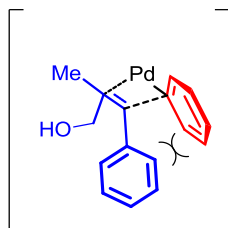
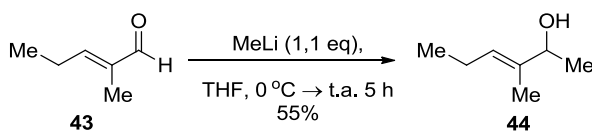


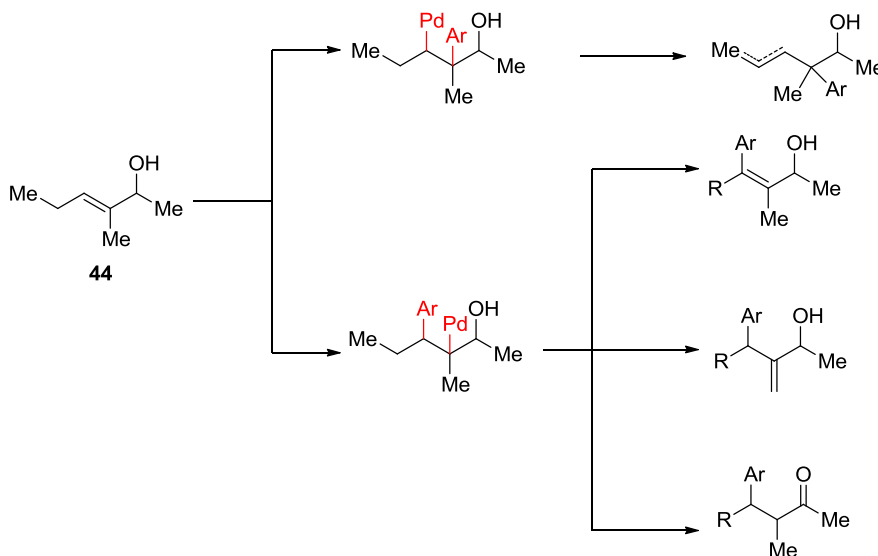
Figura 4 – Possível carbopalação congestionada.

Em virtude disso, decidimos testar uma olefina estruturalmente parecida com a **42**, porém com um grupo alquila ao invés do grupo arila. O tratamento do aldeído comercial **43** com MeLi em THF forneceu o álcool **44** em 55% de rendimento. (Esquema 23).



Esquema 23 – Síntese da olefina **44**.

A mudança para esta olefina poderá acarretar em algumas dificuldades, principalmente em relação à regiosseletividade, uma vez que agora o paládio pode se inserir nos dois carbonos da ligação dupla fornecendo produtos diferentes dos obtidos até o momento, visto que haveriam hidrogênios em posições β disponíveis para eliminação (Esquema 24).

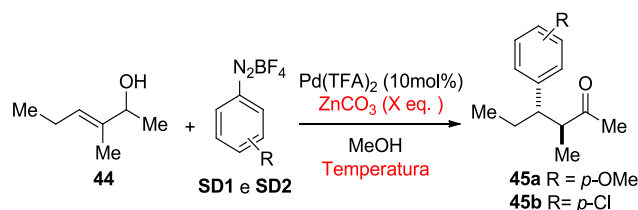


Esquema 24 – Possíveis produtos da reação de HM com a olefina **44**.

Mesmo com essa indagação decidimos testar a reação para ver como esse novo material de partida se comportaria. A reação foi realizada nas mesmas condições anteriores e, felizmente, obtivemos exclusivamente um produto com rendimento de 60%, como demonstrado na Tabela 4. A obtenção deste produto é de grande valia visto que indica que a reação apresenta controle régio- e diastereosseletivo. Na Tabela 4 foram ainda avaliadas algumas modificações como quantidade de base e temperatura a fim de melhorar o rendimento.

Sabendo que o carbonato de zinco básico é dibásico, testamos a reação com apenas 0,5 equivalente e obtivemos o mesmo resultado (Entrada 2). Com o ajuste na temperatura para 40 °C (Entrada 3), obtivemos 65% de rendimento. Além disso, a reação também foi testada com um sal de arenodiazônio com caráter doador de elétrons, o sal 4-metoxibenzenodiazônio, Entrada 5, fornecendo o produto com o maior rendimento obtido até então, 68%.

Tabela 4 – Otimização da reação de HM com a olefina **44**.



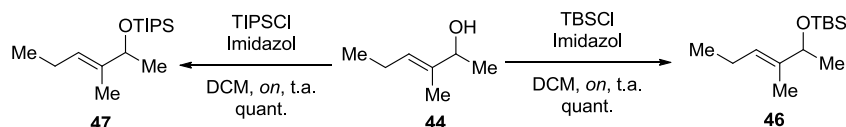
Entrada	Eq. base	Temp.	45	45(%) ^b
1	1	60	a	60
2	0,5	60	a	60
3	0,5	40	a	65
4	0,5	80 ^c	a	58
5	0,5	40	b	68

a. Escala: 0,1 mmol; olefina: sal de diazônio 1:2; 10 mol% de Pd(TFA)₂; 0,2 mol.L⁻¹.

b. Rendimento determinado por RMN de ¹H utilizando 1 eq. de 1,1-dibromometano como padrão interno. c. Reação realizada em tubo selado.

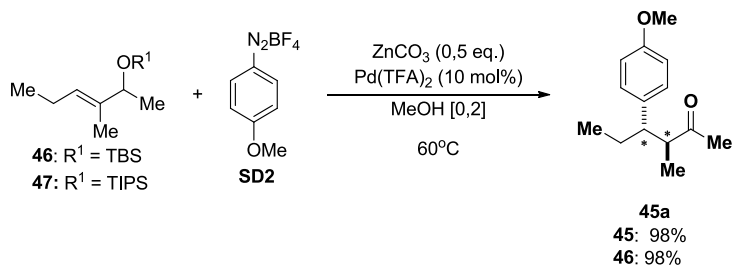
A obtenção do produto **45a** em 65% de rendimento foi dada como satisfatória e suficiente para prosseguir com a análise da reação de Heck–Matsuda. No entanto, a fim de testar a regiosseletividade da reação, decidimos proteger o álcool **44** com os grupos TBS e TIPS, pois imaginamos que a entrada do paládio na posição próxima ao álcool pudesse ser dificultada pelo

impedimento estérico que esses grupos de proteção proporcionariam. Para isso o álcool **44** foi tratado com dois protetores de silício, o TBSCl e o TIPSCl. Ambas as reações foram realizadas usando DCM como solvente e imidazola como base, fornecendo os respectivos álcoois protegidos **46** e **47** com rendimentos quantitativos, como mostra o Esquema 25



Esquema 25 – Proteção da olefina **43** utilizando TBS-Cl e TIPS-Cl.

Testamos as duas olefinas nas condições reacionais anteriores e, para nossa surpresa, as reações forneceram o mesmo produto **45a** em rendimento quantitativo para ambas as reações, como mostra o Esquema 26. Apesar de não influenciar na regioseletividade como esperávamos e, ainda não compreendermos a influência positiva dos éteres de sílcio na reação de HM, ficamos muito satisfeitos com o excelente rendimento de 98%.



Esquema 26 – Reação de HM com as olefinas **46** e **47**.

A título de exemplificação, a Figura 5 mostra o bruto reacional da reação de HM com a olefina **46** mostrada no Esquema 26.

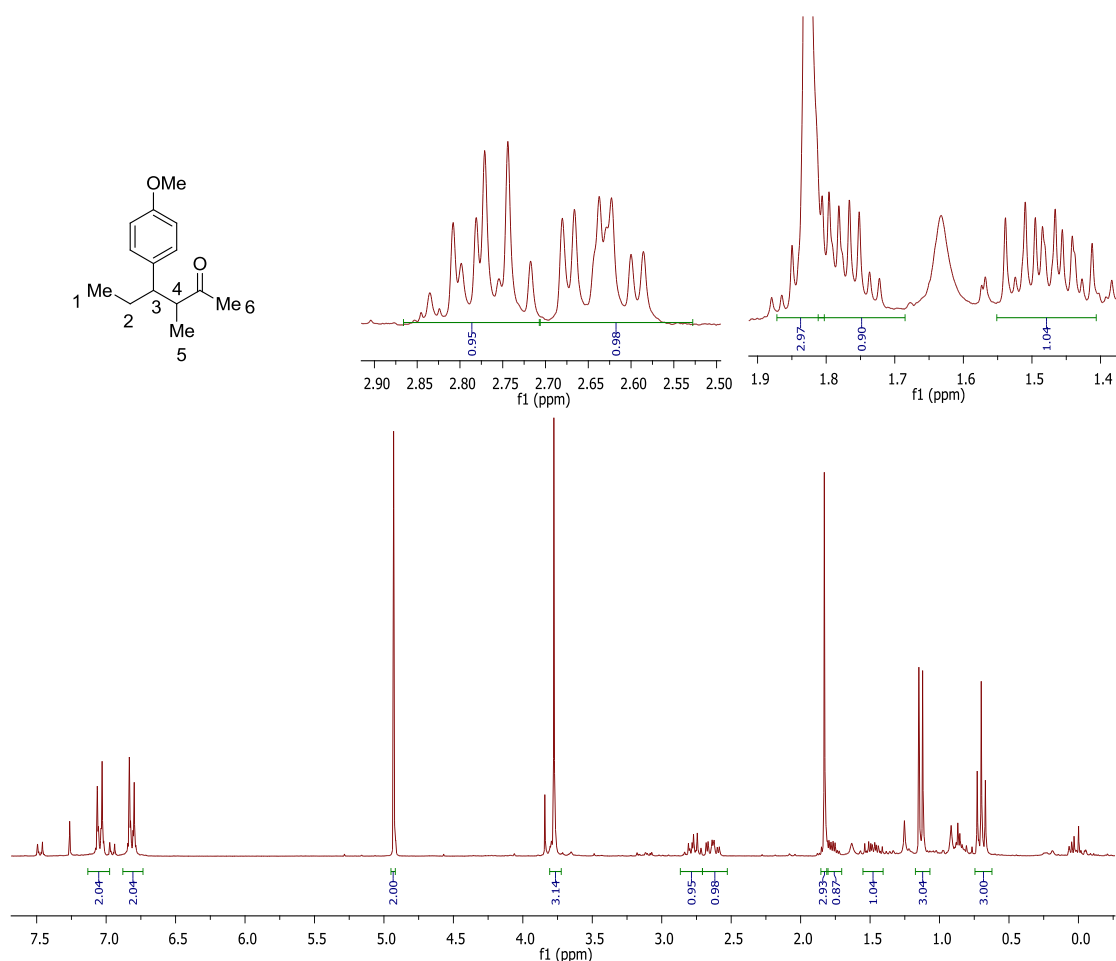


Figura 5 – Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do composto **45a**, com o padrão interno 1,1-dibromometano, escala de 0,1 mmol, olefina:padrão interno 1:1.

Devido à similaridade com o espectro da Figura 3, ressaltamos aqui apenas algumas diferenças. Em 4,9 ppm temos o sinal de hidrogênio do padrão interno, utilizado para aferir o rendimento reacional, com integração correspondente a 2 hidrogênios. Para medir o rendimento utilizou-se o hidrogênio do carbono **C3** localizado em 2,6 ppm, integrado para 0,98, demonstrando assim o rendimento obtido nesta reação.

É importante ressaltar que até o momento, o processo conhecido como *redox-relay*, o qual converte a hidroxila em um grupo carbonila através do paládio, é baseado na hipótese da necessidade de um álcool livre para essa transformação ocorrer⁴⁰. A Figura 6 mostra uma proposta mecanística deste processo. Após ocorrer a inserção *syn* do arilpaládio na olefina, formando a espécie **I**, ocorre a eliminação do hidrogênio em β , originando a espécie **II**. Em seguida, o hidreto de paládio formado, complexado com a espécie enólica, sofre uma nova inserção *syn*, formando a espécie **III**. Foi sugerida que a oxidação do

álcool para formação da carbonila ocorre através de uma desprotonação oxidativa, sendo que o agente que promove essa etapa ainda é desconhecido, podendo ser tanto a base do meio como o próprio solvente. É importante ressaltar que a proposta foi baseada em cálculos teóricos e estudos de deuteração, os quais comprovaram que o hidrogênio carbinólico é removido na etapa de β eliminação e reinserido na próxima etapa na posição adjacente

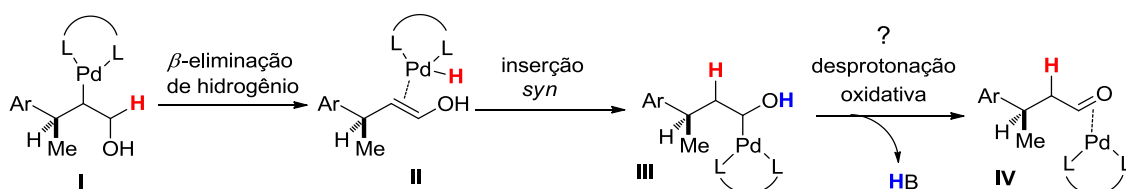
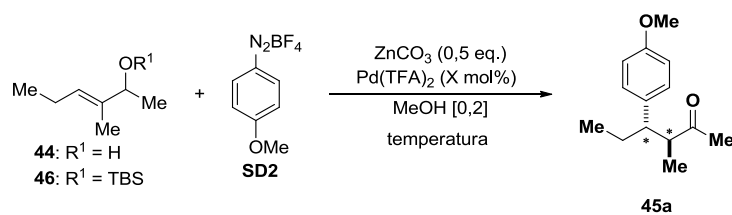


Figura 6 – Proposta do processo *redox-relay* em alquenois.

Como todas as variantes já foram testadas e chegamos a um excelente rendimento, passamos a explorar a carga de paládio e a variação na temperatura da reação tanto para a olefina protegida **46**, como para a olefina com a hidroxila livre **44**, e os resultados se encontram na Tabela 5.

Iniciamos a otimização fixando a temperatura em 60 °C, modificando a quantidade de paládio, para as olefinas **44** e **45** (entradas 1 a 6). Embora os tempos reacionais tenham sido bem semelhantes, o rendimento sofreu variações mais expressivas em todas estas entradas, destacamos a Entrada 5, na qual com 5 mol% de paládio a olefina **46** forneceu o produto em 98%, enquanto que, com a mesma quantidade de paládio (5 mol%) a olefina **44** produziu o composto **45a** em rendimento bem menor, 55% (Entrada 2).

No próximo passo, a temperatura foi fixada em 40 °C, e as quantidade de paládio foram modificadas de 10 a 2,5 mol% (Entradas 7 a 12). Nota-se, nas entradas 7 a 9, um ligeiro aumento no rendimento da reação com a olefina **44**, comparado com a reação feita em maiores temperaturas (Entradas 1 a 3). Acreditamos que pode haver perdas da olefina **44** por volatilização. Já a utilização da olefina **46**, prosseguiu com rendimentos elevados (Entradas 10 a 12) mesmo com a temperatura em 40 °C.

Tabela 5 – Otimização da carga de paládio e da temperatura.

Entrada	R ₁	Pd(mol%)	Temp.(°C)	t (min)	45a (%) ^b
1	H	10	60	15	60
2	H	5	60	15	55
3	H	2,5	60	30	50
4	TBS	10	60	15	98
5	TBS	5	60	15	98
6	TBS	2,5	60	20	88
7	H	10	40	15	65
8	H	5	40	40	59
9	H	2,5	40	60	55
10	TBS	10	40	20	99
11	TBS	5	40	30	95
12	TBS	2,5	40	40	86
13	H	10	t.a.	60	67
14	H	5	t.a.	90	60
15	H	2,5	t.a.	120	50
16	TBS	10	t.a.	60	95
17	TBS	5	t.a.	90	93
18	TBS	2,5	t.a.	120	70
19	TBS	2,0	40	60	89
20	TBS	1,0	40	300	73
21	TBS	0,5	40	420	63

a. Escala: 0,1 mmol; olefina:sal de arenodiazônio 1:2; 0,5 eq. ZnCO₃, concentração: 0,2 mol L⁻¹.

b. Rendimento determinado por RMN de ¹H utilizando 1 eq. de dibromometano como padrão interno.

Para finalizar o estudo da eficácia dessa metodologia em diferentes temperaturas, submetemos as olefinas **44** e **46** à reação em temperatura ambiente (Entradas 13 a 18). Pode-se notar que os tempos reacionais

aumentaram para até 120 minutos para ambas olefinas. Além disso, tivemos um leve decréscimo nos rendimentos.

Como a temperatura de 40 °C se mostrou ótima, uma vez que os rendimentos foram bem semelhantes aos rendimentos à 60 °C. Decidimos testar como essa reação com a olefina **46** se comportaria com quantidades menores de catalisador de paládio (2 mol% a 0,5 mol%) (entradas 19 a 21). Apesar do valor de rendimento com 1 mol% de paládio ter sido de 73%, rendimento considerado bom, optou-se pela utilização de 2 mol% da fonte de paládio como condição ideal de reação, uma vez que temos ótimos rendimentos (89%), tempo de reação baixo (60 min) e ainda assim uma carga baixa de paládio.

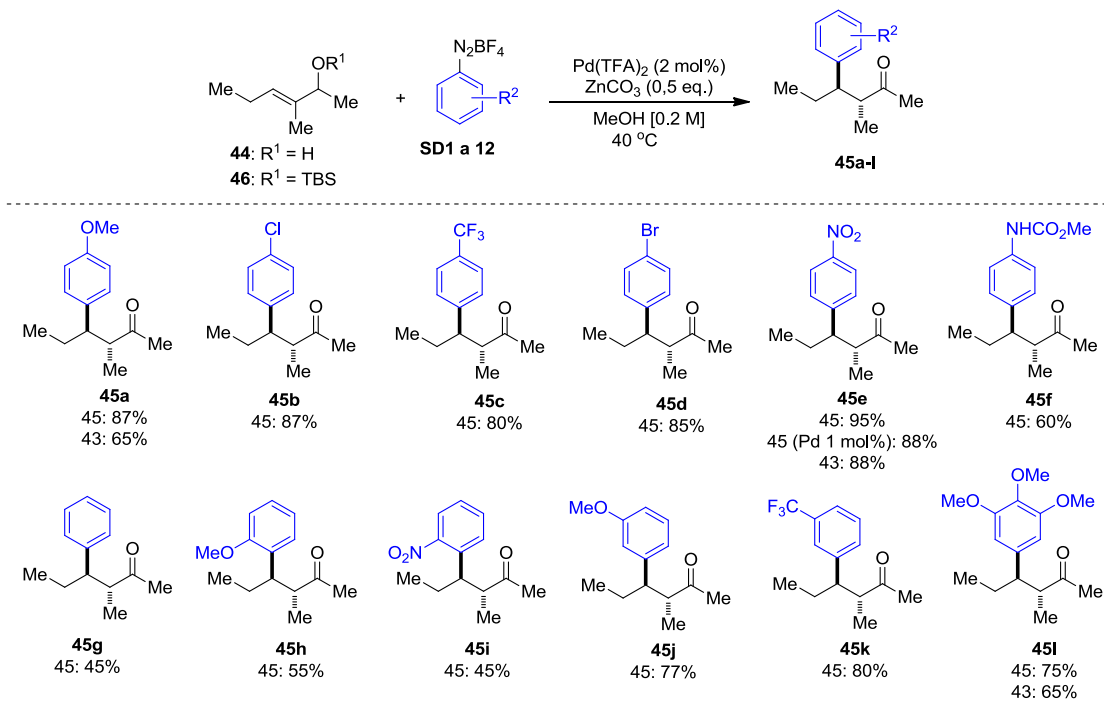
Com as condições reacionais otimizadas expandimos o escopo para diversos sais de arenodiazônio a fim de avaliar as influências eletrônica e estéricas na reação de arilação. Os resultados obtidos podem ser observados no **Esquema 27**. De maneira geral a metodologia desenvolvida para a reação de arilação de HM é bastante eficaz, sendo tolerados diversos substituintes no sal de arenodiazônio. A título de comparação testou-se a olefina desprotegida com alguns sais de arenodiazônio.

A reação com sais de arenodiazônio contendo substituintes halogênios e grupos retiradores de elétrons em posição *para* são mais eficientes (**45b-e**), fornecendo os produtos correspondentes em rendimentos de até 95% como no caso do sal de arenodiazônio contendo o grupo nitro que forneceu o produto **44e** em rendimento de 88% utilizando carga de 1 mol% da fonte de paládio.

O sal tetrafluoroborato de benzenodiazônio, apresentou bom comportamento perante às condições reacionais originando o produto **45g** em 45% de rendimento. Apesar do resultado bastante aquém daquele observado anteriormente, este decréscimo no rendimento já era esperado, uma vez que este sal de arenodiazônio é considerado bastante instável e decompõe-se com facilidade no meio reacional.

Os grupos doadores de elétrons em posição *para* apresentaram rendimentos bons, porém menor do que os retiradores (**45a e 45f**). A variação no padrão de substituição no anel aromático foi avaliada, sendo possível empregar sais contendo substituintes em posição *meta* (**45-k**) mantendo-se o nível de rendimento, e em posição *orto* (**45h-i**). Estes últimos forneceram produtos em os menores rendimentos do escopo, o que também já era esperado,

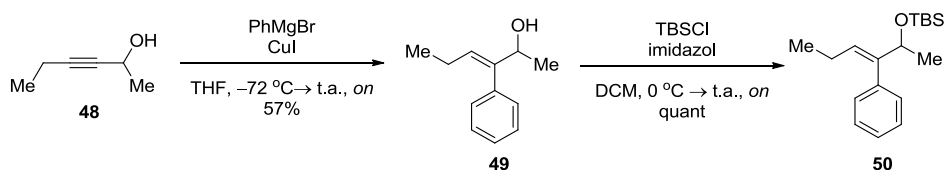
uma vez que eles apresentam um maior impedimento estérico no estado de transição na etapa de carbopalação. Avaliamos também o sal com três substituintes no anel aromático e foi possível obter o produto em bom rendimento (**45l**).



a. Escala: 0,2 mmol; olefina:sal de diazônio 1:2. b. Rendimento isolado

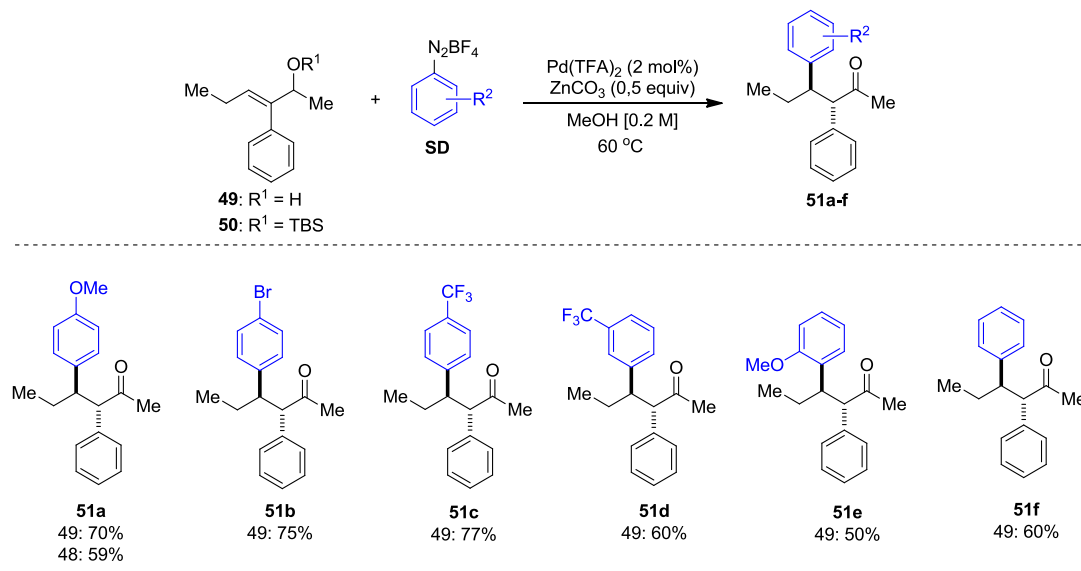
Esquema 27 – Escopo da reação de HM com as olefinas **44** e **46**.

Além disso, decidimos expandir a metodologia utilizando como substrato uma olefina substituída com um grupo fenila conjugado à dupla ligação (Esquema 28). A obtenção desta olefina foi feita a partir do tratamento do alquino **48** com excesso de brometo de fenilmagnésio, utilizando CuI como catalisador, resultando na olefina de interesse (**49**) em 57% de rendimento isolado. Este produto foi então submetido a uma reação de proteção usando TBSCl, o qual forneceu a olefina **50** em rendimento quantitativo.



Esquema 28 – Síntese das olefinas **49** e **50**.

As olefinas **49** e **50** foram submetidas à reação de HM com diversos sais de arenodiazônio e forneceram os produtos **51a-f** com bons rendimentos, de 60 a 80%, em alta regio- e diastereosseletividade, demonstrando assim a eficácia do método (**Esquema 29**).



a. Escala: 0,2 mmol; olefina:sal de diazônio 1:2. b. Rendimento isolado.

Esquema 29 – Escopo da reação de HM com as olefinas **49** e **50**.

Como o composto **51a** apresentava-se no estado sólido, o mesmo foi recristalizado e submetido à uma análise de difração de raios-X de monocristal. Dessa forma a estereoquímica relativa dos produtos foi determinada (**Figura 7**). Como previsto, as arilas se encontram em posição *anti* e isso se deve ao fato de que o paládio e a arila se inserem na mesma face, fazendo com que a arila proveniente do sal de diazônio fique em um plano oposto ao da arila proveniente do material de partida.

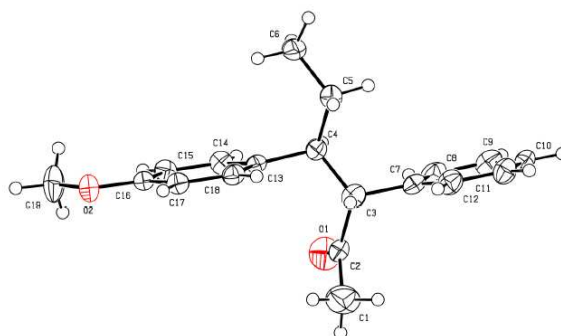
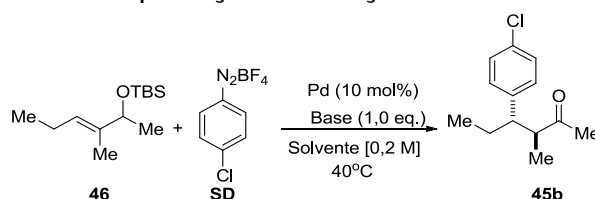


Figura 7 – Estrutura ortep para do monocristal do composto **51a**.

Neste ponto do trabalho nos questionamos como ocorreria a etapa de desproteção do éter de silício no meio reacional. Vale mencionar que a reação foi acompanhada por CCD e em nenhum momento se notou a presença do material de partida com a hidroxila livre, indicando que a desproteção ocorria com o progresso da reação. A fim de entender como essa reação se processa, avaliamos algumas variáveis do sistema, como fonte de paládio, a base e o solvente, como mostra a Tabela 6.

Tabela 6 – Investigação da desproteção na reação de HM com a olefina **46**.



Entrada	[Pd]	Solvente	Base	t (min)	45b % ^b
1	Pd(TFA) ₂	EtOH	ZnCO ₃	360	82
2	Pd(TFA) ₂	MeCN	ZnCO ₃	<i>o.n.</i>	15
3	Pd(TFA) ₂	DMC	ZnCO ₃	360	70
4	Pd(TFA) ₂	DMF	ZnCO ₃	<i>on</i>	28
5	Pd(TFA) ₂	PhMe	ZnCO ₃	<i>on</i>	23
6	Pd(TFA) ₂	THF	ZnCO ₃	<i>on</i>	5
7	Pd(TFA) ₂	MeOH	DTBMP	15	92
8	Pd(TFA) ₂	MeOH	Sal de Rochelle	15	88
9	Pd(TFA) ₂	MeOH	NaHCO ₃	15	90
10	Pd(TFA) ₂	MeOH	CaCO ₃	30	95
11	Pd(OAc) ₂	MeOH	ZnCO ₃	30	82
12	Pd ₂ (dba) ₃	MeOH	ZnCO ₃	30	70
13	Pd(Opiv) ₂	MeOH	ZnCO ₃	30	85
14	PdCl ₂	MeOH	ZnCO ₃	15	58
15	Pd(acac) ₂	MeOH	ZnCO ₃	30	64

a. Escala: 0,1 mmol; olefina:sal de arenodiazônio 1:2; 10 mol% de paládio, 1,0 eq de base, concentração: 0,2 mol L⁻¹. b. Rendimento determinado por RMN de ¹H utilizando 1 eq. de 1-bromo-3,5-bis-trifluorobenzeno como padrão interno.

Primeiramente, optou-se pela avaliação do solvente reacional visto que o metanol poderia atuar como nucleófilo sob o éter de silício ativado e desta maneira promoveria a reação de desproteção. Para isso foram avaliados diversos solventes próticos, apróticos e com diferentes polaridades, Entradas 1 a 6. No entanto, todos os solventes forneceram o produto **45b** em rendimentos que variaram de baixos a ótimos. O uso de tolueno e THF (Entradas 5 e 6) forneceu o produto com rendimentos 23% e 5% respectivamente, provavelmente devido à baixa solubilidade dos reagentes, tornando a reação mais lenta e levando à formação de subprodutos.

O próximo passo foi a análise de diferentes bases. Com a finalidade de investigar se o contraíon da base poderia influenciar na etapa de desproteção, foi avaliada uma base orgânica e outras inorgânicas, contendo diferentes contraíons, Entradas 7 a 10. Como resultado, temos que todas as bases utilizadas forneceram o produto **45b** com ótimos rendimentos, concluindo que a ausência do contraíon (Entrada 7, DTBMP), ou contraíons diferentes de Zn^{2+} não surtiram nenhum efeito sobre a etapa de desproteção do éter de silício.

Uma outra hipótese formulada é que o contraíon do paládio utilizado, no caso TFA (trifluoroacetato), pudesse ser convertido em ácido trifluoroacético no meio reacional e este auxiliaria na desproteção. Testou-se diferentes fontes de paládio, Entradas 11 a 15. Porém, em todos os casos foi observada apenas a formação do produto **45b**.

Para finalizar nossa avaliação, decidimos misturar todos os reagentes no frasco reacional exceto o sal de arenodiazônio. Este experimento teve o intuito de avaliar se algum dos reagentes favoreceria a desproteção do éter de silício na forma de uma reação lateral. Como resultado não foi observado a queda do grupo protetor no material de partida mesmo após 12 horas de agitação e aquecimento. Este resultado indica que a etapa de desproteção pode ser atribuída a espécies geradas no meio reacional durante a reação de Heck–Matsuda.

Isso vai de encontro com o que é visto na literatura, onde grupos protetores de silício são resistentes à ambientes alcalinos mas são lábeis em ambientes ácidos (Lewis ou Bronsted) e/ou que possuem fonte de fluoreto.⁴¹ De acordo com nosso sistema catalítico, a reação de Heck–Matsuda gera, a cada ciclo, um equivalente de próton, que mesmo sendo neutralizado pela base

utilizada, gera um sistema em equilíbrio. Portanto, supõe-se que este ambiente seja capaz de desproteger o éter de silício.

Tento em mente esta indagação acerca do mecanismo reacional e com o intuito e entender o processo decidimos investigar o mecanismo da nossa reação de Heck-Matsuda com as olefinas **44** e **46** por espectrometria de massas com ionização *electrospray* (Electrospray Ionization-Mass Spectrometry, ESI-MS). Este estudo foi realizado com o objetivo de interceptar, em fase gasosa, intermediários fundamentais da reação que pudessem auxiliar na elucidação do mecanismo. Esse estudo foi realizado em colaboração com Dr. Célio Fernando Figueiredo Angolini, no laboratório do Prof. Marcos Nogueira Eberlin, Instituto de Química, UNICAMP.

A investigação foi iniciada com o monitoramento por ESI-MS da reação de Heck-Matsuda entre a olefina **44** (álcool livre) e o sal tetrafluoroborato de *p*-metoxibenzenodiazônio, empregando-se Pd(TFA)₂ (5 mol%) como catalisador e ZnCO₃ como base, em metanol.

A Figura 8 corresponde ao espectro de massas obtido com 10 minutos de reação. No respectivo espectro é possível identificar algumas espécies importantes. Foram interceptados o aduto de Heck sodiado (**A1**), e **A3**, onde o produto da reação se comporta como ligante. Já a espécie **A2** contém o material de partida oxidado, se comportando, também, como ligante para o arilpaládio. Vale mencionar que a espécie **A3** se mantém constante até o término da reação.

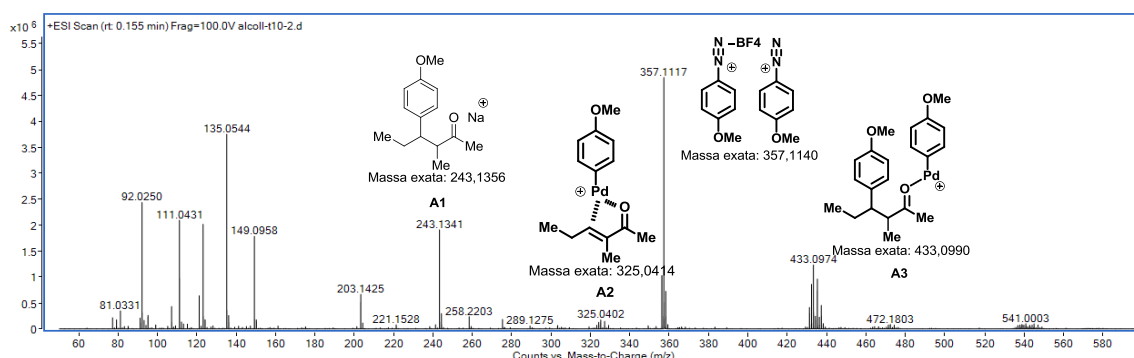


Figura 8 – Espectro de ESI (+)-MS da reação de Heck-Matsuda entre a olefina **44** e o sal *p*-metoxiarenodiazônio no tempo $t = 10$ min.

A oxidação do material de partida pode ocorrer na etapa de redução do paládio. Isso seria um indício que pode acontecer outras reações laterais, diminuindo assim o rendimento.

De maneira análoga, a reação de Heck–Matsuda utilizando a olefina protegida com TBS (**46**) como material de partida também foi monitorada por ESI. A Figura 9, mostra o espectro coletado no tempo 0 (ao final da adição do sal de arenodiazônio) e pode-se notar a presença do produto sodiado **A1** e da espécie **A4**, que contém o sililenol éter complexado com o arilpaládio.

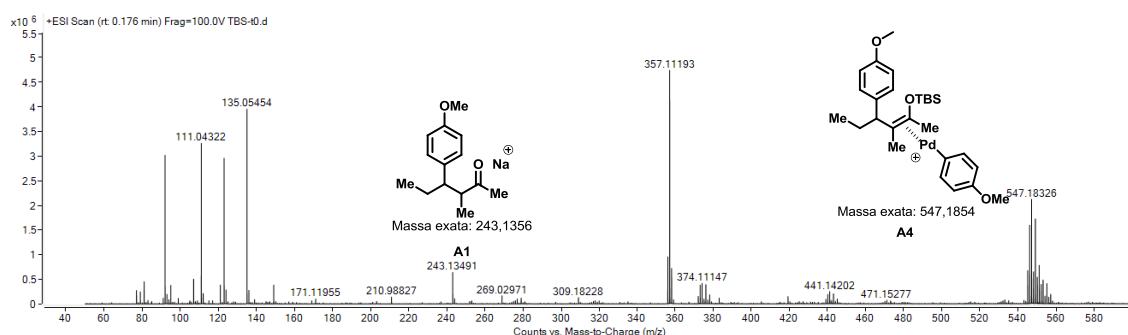


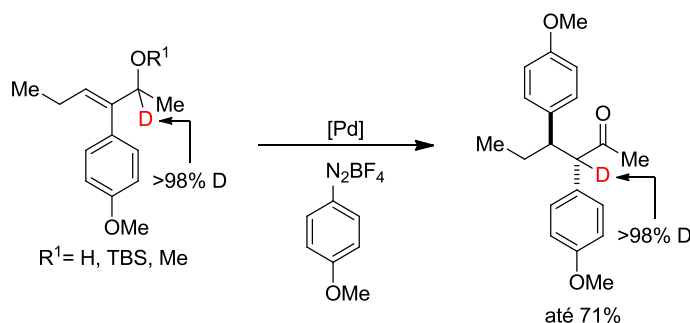
Figura 9 – Espectro de ESI (+)-MS da reação de Heck-Matsuda entre a olefina **46** e o sal p-metoxiarenodiazônio no tempo t = 0 min.

Vale mencionar que no final da reação, a espécie **A4** deixa de existir e além das espécies provenientes do sal de arenodiazônio, somente o produto sodiado **A1** é detectado.

Nota-se que nos dois experimentos os produtos de Heck-Matsuda se comportam como ligantes para o paládio, fato já observado em trabalhos anteriores do nosso grupo⁴². Através desse fato podemos inferir os seguintes aspectos: o grupo de silício atua como grupo doador de elétrons para a olefina, e, portanto, é provável que este conjunto se comporte como um ligante melhor para o paládio, fazendo com que este resista melhor nessas condições reacionais, levando a um acréscimo no rendimento.

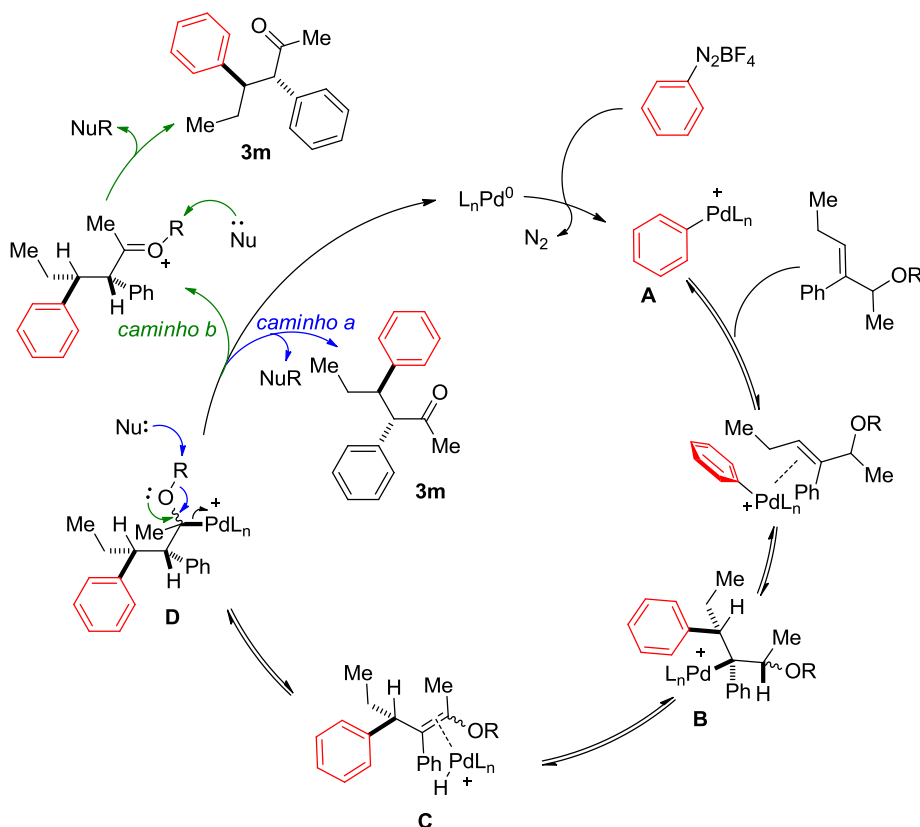
Como parte de seu projeto sobre estudos mecanísticos da etapa de *redox-relay* nas reações de Heck em nosso laboratório, o aluno de doutorando Henrique Esteves, na tentativa de validar este novo conceito de que o processo de *redox-relay* pode ser observado em outros grupos funcionais além da conversão convencional de um grupo hidroxila em um grupo carbonila, conduziu a síntese de olefinas com o centro carbinólico deuterado e as mesmas foram

submetidas às condições padrão de Heck-Matsuda como mostra o Esquema 30. Ao realizar a reação de Heck-Matuda nas olefinas contendo um deutério na posição carbinólica, foi observado que todos os derivados marcados com deutério levaram à formação do produto de Heck correspondente, com bons rendimentos e >98% de incorporação de deutério na posição interna α -carbonílica. Estes resultados constituem uma indicação inequívoca de que o processo de *redox-relay* pode de fato ocorrer com silil- e metiléteres.



Esquema 30 – Avaliação da migração do deutério no processo *redox-relay*.

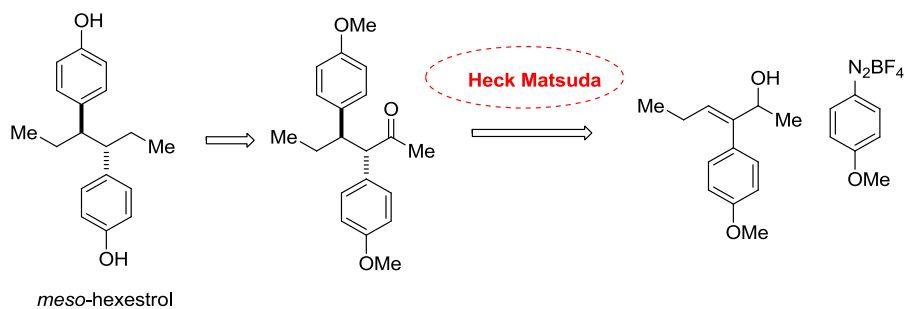
Tendo conhecimento do processo de *redox-relay* e das espécies observadas na análise de espectrometria de massas, uma racionalização para o mecanismo desta transformação foi proposta. Esta racionalização para a formação do produto Heck-Matsuda é mostrada no Esquema 31. O ciclo catalítico inicia-se com a etapa de adição oxidativa do complexo de paládio ao sal de arenodiazônio que fornece o arilpaládio catiônico A. Após a complexação da olefina em A, ocorre a etapa de carbopaladação, gerando o intermediário B. O hidrogênio carbinólico mais ácido torna-se disponível para a eliminação β -*syn* que fornece o enoléter de paládio como intermediário C. Subsequentemente, a reinserção da espécie de hidreto de paládio fornece o intermediário isomérico D, que sofre *redox-relay* assistido por nucleófilo (caminho a), ou uma eliminação redutiva de paládio com assistência anquimérica (caminho b), seguido por uma etapa de solvólise e/ou fluoração do grupo silil/metil ligado ao intermediário oxônio. Ambas as vias levariam à formação do produto cetona e à regeneração da espécie ativa, o paládio (0).



Esquema 31 – Proposta mecanística para o processo *redox-relay* em éteres de silício e de metila.

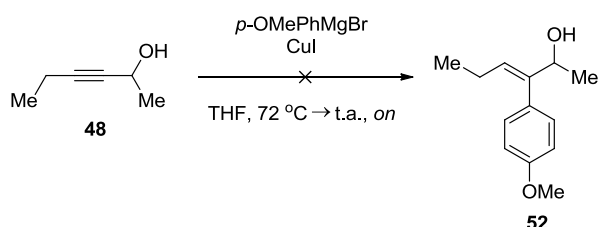
1.2.2. Estudos visando a síntese total do *meso*-hexestrol

A fim de demonstrar a aplicabilidade sintética da metodologia desenvolvida neste trabalho propusemos a síntese do composto bioativo *meso*-hexestrol a partir da reação de Heck–Matsuda. No Esquema 32 mostramos a proposta retrossintética. O *meso*-hexestrol será formado a partir do produto de Heck entre a olefina correspondente e do sal de *p*-metoxiarenodiazônio.



Esquema 32 – Proposta retrossintética para o *meso*-hexestrol.

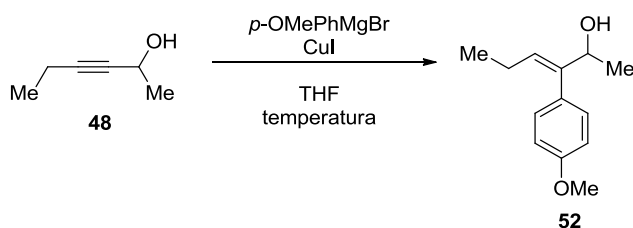
Para a síntese do material de partida da reação de HM, inicialmente, o alquino **48** foi submetido à reação com 5 equivalentes do reagente de Grignard (*p*-OMePhMgBr), iodeto de cobre (CuI), em THF sob refluxo durante 12 horas. Porém, nestas condições não foi possível obter o produto desejado e ocorreu a formação de vários subprodutos que não foram identificados (Esquema 33).



Esquema 33 – Experimento visando a obtenção da olefina **52**.

Desta forma, decidimos avaliar as condições reacionais a fim de obter o composto desejado. A Tabela 7 mostra as modificações reacionais realizadas em relação a quantidades do catalisador, do reagente de Grignard e da temperatura.

Tabela 7 - Otimização das condições reacionais para a formação da olefina **52**.



Entrada	CuI (mol%)	Reagente de Grignard (eq.)	Temp. (°C)	t (h)	52 (%) ^b
1	10	10	66	<i>on</i>	0
2	50	10	66	<i>on</i>	0
3	100	10	66	<i>on</i>	5
4	100	6	66	<i>on</i>	10
5	100	3	66	<i>on</i>	5
6	100	6	-20	<i>on</i>	0
7	100	6	0	16	0
8	100	6	27	16	30

9	100	10	27	16	15
10	100	8	27	16	20
11	100	4	27	16	12

a. Escala da reação: 0.5 mmol. b. b. Rendimento determinado por RMN de ^1H utilizando 1 eq. de 1-bromo-3,5-bis-trifluorobenzeno como padrão interno.

Nas primeiras entradas da tabela 7 (1, 2 e 3) avaliou-se a quantidade de iodeto de cobre (CuI), mantendo constante a quantidade reagente de Grignard (10 equivalentes), e a temperatura da reação, que foi mantida sob refluxo. Apesar do baixo rendimento (5%) a Entrada 3 foi a única que resultou na formação do produto **52**.

A quantidade de reagente de Grignard também foi avaliada (Entradas 4 e 5) e foi possível observar um aumento relativo no rendimento reacional, para 10%.

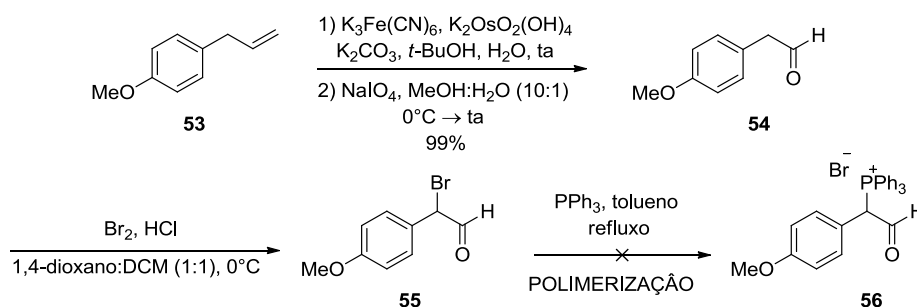
Em seguida, resolvemos avaliar a temperatura da reação, as entradas 6, 7 e 8 mostram as consequências dessas mudanças. Com temperaturas de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reação foram mantidas por 12 e 16 horas respectivamente e não houve a formação do produto. Na entrada 8, a reação foi mantida por 16 horas à temperatura ambiente ($\sim 27\text{ }^{\circ}\text{C}$) e o produto foi formado com 30% de rendimento.

A quantidade de reagente de Grignard foi novamente avaliada, nas condições previamente estabelecidas e, nas entradas 9, 10 e 11 foram utilizados 10, 8 e 4 equivalentes do reagente respectivamente, porém o maior rendimento obtido foi de 20% (Entrada 10).

De forma geral, essa reação não apresentou um bom rendimento, no entanto decidimos aumentar a escala para darmos prosseguimento na síntese. Assim, realizamos a reação em uma escala de 5 mmol (10 vezes maior), no entanto, a formação do produto desejado não foi observada. A reação forneceu uma mistura complexa de diversos subprodutos não identificados.

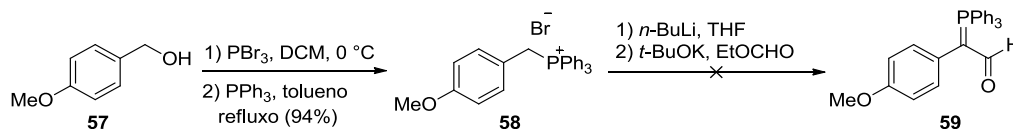
Apesar da obtenção do produto em uma pequena escala, precisávamos de uma rota sintética que nos permitisse a formação do produto em uma quantidade elevada. Assim, idealizamos uma nova rota para síntese da olefina. A síntese proposta tem a reação de Wittig como etapa chave, uma vez que essa reação é conhecida por formar alcenos com alta estereosseletividade. Esta etapa do trabalho foi realizada com o auxílio da Dra. Ellen Christine Polo.

A síntese da olefina **52** foi iniciada com a dihidroxilação do alilanol **53** seguido de clivagem oxidativa com NaIO_4 , levando a formação do aldeído **54**. Na etapa seguinte o aldeído **54** foi submetido às condições de bromação, utilizando bromo molecular e HCl levando à formação do aldeído **55**. O aldeído, sem purificação prévia, foi tratado com PPh_3 para a formação do sal de fosfônio correspondente, no entanto após aquecimento houve a formação de um composto muito viscoso de coloração preta. Acredita-se que polimerização do aldeído **55** tenha ocorrido (Esquema 34).



Esquema 34 – Experimentos visando a obtenção do sal de fosfônio **56**.

O Esquema 35 mostra uma segunda proposta sintética. Primeiramente o álcool anisílico **57** foi submetido à reação com PBr_3 , para formar o correspondente brometo. Em seguida, o tratamento com PPh_3 , levou a formação do sal de fosfônio **58** em rendimento de 94% para 2 etapas. Na tentativa de preparação da fosforana, o sal de fosfônio **58** foi tratado com $n\text{-BuLi}$ seguido da adição de formiato de etila e $t\text{-BuOK}$ porém não foi possível observar o produto desejado **59**.

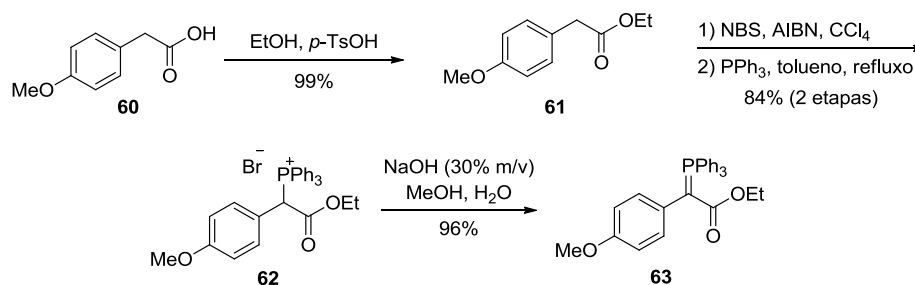


Esquema 35 – Experimentos visando a obtenção da fosforana **59**.

Ao invés de sintetizar a fosforana **59** optamos pela preparação da fosforana **63** (Esquema 36). Para isso iniciamos a síntese com a esterificação do ácido carboxílico **60**, com TsOH em etanol que levou à formação do éster **61** em 99% de rendimento. Esse composto foi submetido a uma reação de bromação com NBS na presença de AIBN , levando à formação do brometo correspondente.

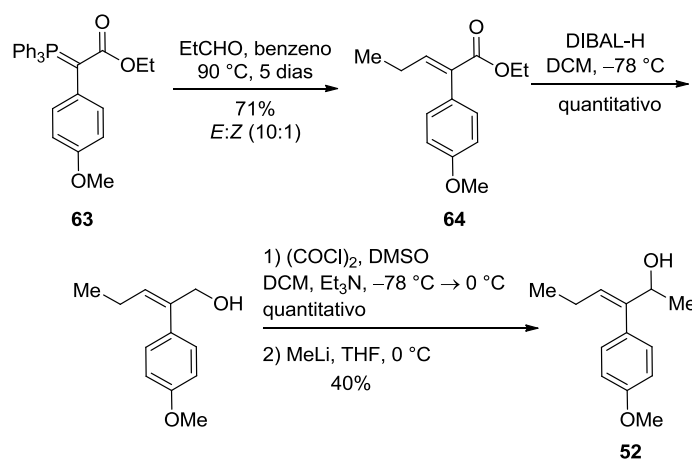
Em seguida, foi adicionado PPh_3 que após uma reação de substituição nucleofílica, forneceu o sal de fosfônio **62**, em 84% de rendimento para as duas etapas.

Para finalizar, o sal de fosfônio **62** foi tratado com uma solução de NaOH (30% m/v) em metanol levando a formação da fosforana **63** em 96% de rendimento (Esquema 36).



Esquema 36 – Rota sintética para a formação da fosforana **63**.

Após a obtenção da fosforana **63** esta foi submetida a condições de reação de Wittig, com propanaléido em benzeno a $90\text{ }^\circ\text{C}$, fornecendo o éster **64** em 71% de rendimento (E/Z 10:1) (Esquema 37). Em seguida o éster foi reduzido com DIBAL-H, levando a formação do álcool alílico. Para finalizar, a oxidação do álcool seguido de adição de MeLi levou à formação da olefina de interesse **52** em 70% de rendimento para 3 etapas.

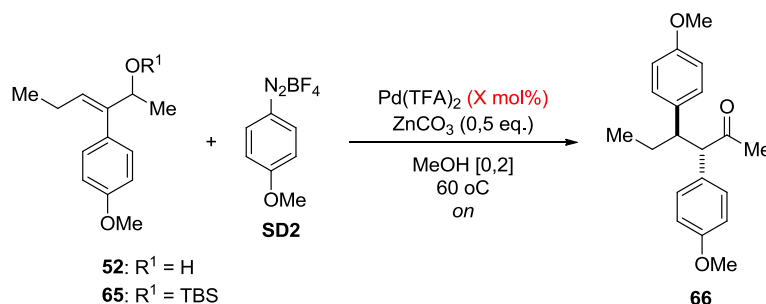


Esquema 37 – Rota sintética para a formação olefina **52**.

Vale mencionar que apesar desta rota sintética ser mais longa quando comparada à rota inicialmente proposta, as reações utilizadas são conceituadas por serem muito robustas e eficientes viabilizando a síntese do composto de interesse **52** em escala de gramas.

Com a olefina de interesse em mãos, realizamos uma reação de proteção com TBSCl para formação da olefina **65**. Iniciaram-se os estudos das condições reacionais para a reação de Heck entre as olefinas **52** e **65** e o sal tetrafluoroborato de *p*-metoxibenzenodiazônio, visando à formação de forma exclusiva do produto de Heck **66**. Para isso, utilizamos a condição pré-estabelecida e exploramos a carga de paládio, como experimentos iniciais (Tabela 8)

Tabela 8 – Otimização da carga de paládio com as olefinas **51** e **66**.



Entrada	R ¹	Pd (mol%)	66 (%) ^b
1	H	10	94
2	H	5,0	89
3	H	2,0	78
4	H	1,0	55
5	TBS	10	99
6	TBS	5	93
7	TBS	2,0	85
7	TBS	1	76

a. Escala: 0,1 mmol; olefina:sal de arenodiazônio 1:2; 0,5 eq. de base, concentração: 0,2 mol L⁻¹. b. Rendimento determinado por RMN de ¹H utilizando 1 eq. de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno

Nas entradas 1 a 4, foi testada a olefina **52**, com diferentes quantidades de catalisador. A quantidade do catalisador foi crucial nos rendimentos. Com 10

mol% obteve-se um excelente rendimento de 94%. Verificamos o comportamento da reação com apenas 5,0; 2,0 e 1,0 mol%, entradas 2, 3 e 4. Com 1,0 mol% o rendimento cai pela metade, 55%. Com 2 mol% o rendimento é de 78% e com 5 mol% o rendimento é de 89%. Consideramos ideal a carga catalítica de 2 mol%, uma vez que essa carga é consideravelmente baixa e fornece o produto de interesse em ótimos rendimentos, demonstrando assim sua eficiência.

Nas entradas 5 a 7, a olefina **65** foi submetida aos mesmos critérios anteriores, e, da mesma forma, o rendimento decresceu conforme a quantidade de catalisador diminuiu (de 99% a 73%). Porém, em todos os casos, o rendimento obtido com esta olefina foi maior quando comparada com a olefina **52**.

A caracterização do produto **66** foi realizada e o espectro de RMN de ^1H está apresentado na Figura 10. Cabe destacar alguns sinais importantes para determinação estrutural, na região de 6,87 a 7,27 estão os sinais aromáticos, totalizando 8 hidrogênios. Em 3,90 ppm temos um dubleto com $J = 11,2$ Hz, referente ao hidrogênio benzílico, α -carbonílico, integrando para 1 hidrogênio. Em 3,82 e 3,83 ppm pode-se verificar 2 simpletos, que se referem às metoxilas, totalizando 6 hidrogênios. O triplo dupleto em 3,15 ppm, com $J = 11,2$ Hz, é referente ao segundo hidrogênio benzílico, e sua constante de acoplamento sugere como vizinhança o hidrogênio α -carbonílico.

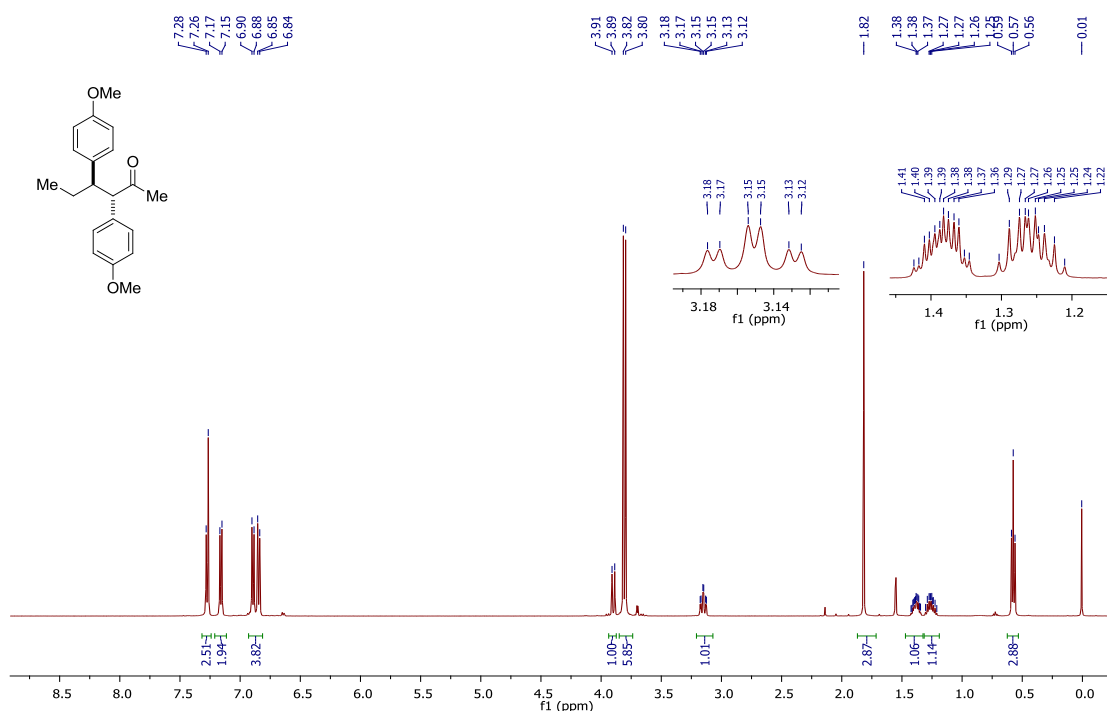


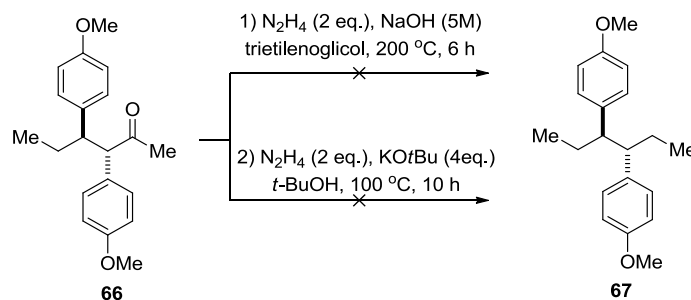
Figura 10 – Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto **66**.

Apesar do rendimento da reação de HM com a olefina **65** ter sido maior quando comparada com a olefina **52**, decidimos prosseguir com a síntese do *meso*-Hexestrol utilizando a olefina com a hidroxila livre **52**, uma vez que a síntese apresenta uma etapa a menos (etapa de proteção da hidroxila).

Dando continuidade à síntese, a próxima etapa envolve a remoção do grupo carbonila. Na literatura existem alguns meios usuais para essa transformação. Dentre eles:

- reação de redução de Wolff-Kishner;
- redução da cetona em álcool, eliminação seguido de redução e
- reação de formação de ditiana seguido de redução.

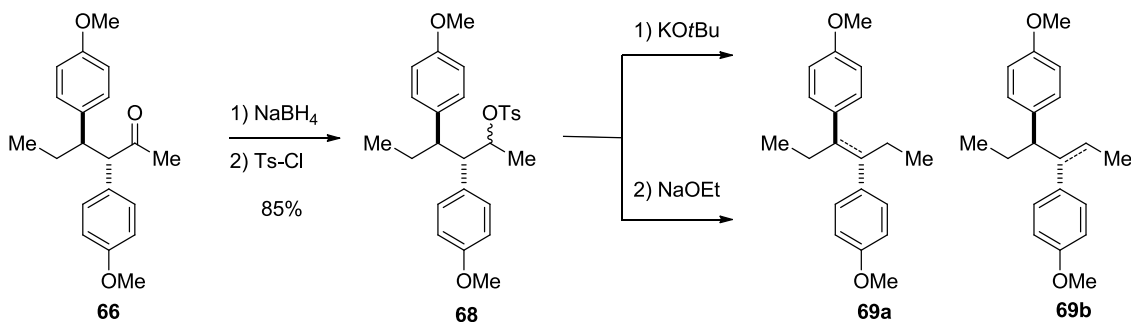
Avaliamos primeiramente a reação de redução de Wolff-Kishner, em que o composto **66** foi submetido a duas condições reacionais, como mostra o Esquema 38. Nas duas reações a quantidade utilizada de hidrazona foi de 2 equivalentes, sendo que na primeira condição foi empregado NaOH como base, trietilenoglicol como solvente a 200 °C e na segunda foi utilizado KO t Bu como base e t -BuOH como solvente a 100 °C.



Esquema 38 – Reações de Wolff-Kishner com o composto **67**.

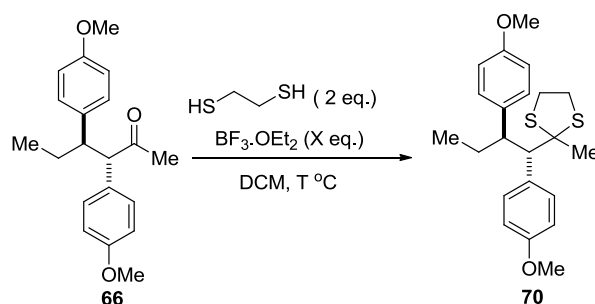
Em nenhum dos casos houve a formação do produto desejado **67**, e os compostos formados não foram identificados. Com o material de partida foi consumidos em sua integridade, acreditamos que reações laterais tenham acontecido de forma preferencial. Uma das possíveis explicações é que como a molécula possui hidrogênio ácido, na posição *alfa* à carbonila, este pode ter causado diversas reações paralelas, por exemplo reações aldólicas ou polimerização do composto.

Como segunda alternativa, Esquema 39, reduzimos a carbonila do composto **66** com NaBH_4 , seguido da tosilção do álcool correspondente, levando à formação do composto **68**, em rendimento global de 85%. A eliminação do grupo tosil, foi proposta por duas rotas, as quais se diferenciaram pelo uso de bases diferentes, porém, as duas reações forneceram mistura produtos (**69a** e **69b**) em decorrência da isomerização da dupla ligação. Com este resultado optamos por uma nova estratégia para remoção da carbonila.



Esquema 39 – Propostas para remoção da carbonila.

A terceira proposta envolve a formação de uma ditiana com posterior dessulfurização utilizando níquel de Raney. A Tabela 9 mostra a otimização das condições reacionais para formação da ditiana **70**.

Tabela 9 – Otimização para a formação da ditiana **70**.

Entrada	BF ₃ .OEt ₂ (eq.)	Temp. (°C)	t (h)	70 (%) ^a
1	0,7	-20	8	65
2	0,7	0	8	65
3	0,7	t.a.	8	38
4	0,7	0 ^b	24	63
5	1,5	0	6	35
6	1,0	0	6	55
7	0,5	0	6	50
8	0,7 + 0,7	0^b	on	100

a. Rendimento isolado. b. Temperatura de 0 °C nas primeiras 4h, depois foi levado a t.a. *on*: overnight

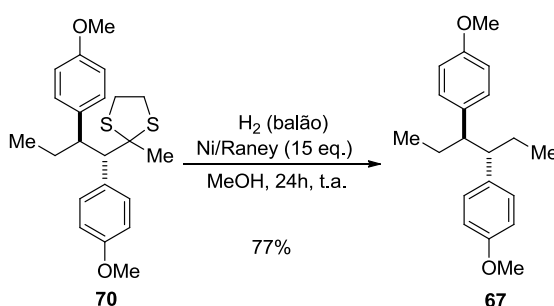
Nos experimentos iniciais fixamos a quantidade do ácido de Lewis, BF₃.OEt₂, em 0,7 equivalente, o tempo de reação em 8 horas e avaliamos a influência da temperatura na reação. Na entrada 1 a temperatura foi de -20 °C e o produto foi obtido com 65% de rendimento, com 25% de recuperação do material de partida. Elevando a temperatura para 0 °C (entrada 2) obteve-se o mesmo resultado. Ao realizar essa reação à temperatura ambiente (entrada 3), o rendimento diminui bruscamente e, além do produto esperado, outras substâncias não identificadas e material de partida foram detectados. Assim, determinamos a temperatura de 0 °C como sendo a mais promissora para continuar o estudo.

Como em todos os casos notamos a presença de material de partida, optamos, primeiramente, em deixar a reação por mais tempo (entrada 4) e mesmo após 24 horas o rendimento não foi alterado, nos levando a pensar que o consumo do material de partida não estava relacionado com o tempo da reação.

Dessa maneira, nas entradas 5, 6 e 7 avaliamos a quantidade do ácido de Lewis, porém, em nenhum deles foi obtido rendimento superior. Vale mencionar que nos experimentos 5 e 6 houve consumo total do material de partida, mas o produto desejado não foi produzido de maneira exclusiva, havendo a formação de outros subprodutos. A entrada 7 forneceu exclusivamente o produto de interesse, no entanto, foi observado ainda a presença de 42% de material de partida não consumido.

Racionalizando os resultados obtidos na tabela, chegamos à conclusão que empregando mais do que 0,7 equivalentes do ácido de Lewis ou o aumento da temperatura da reação levou a formação de produtos indesejáveis, porém abaixo dessa quantidade o substrato não é consumido em sua totalidade. Assim, como último experimento (entrada 8), decidimos adicionar duas porções de 0,7 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ na reação, mantendo a temperatura a 0°C até 2 horas após a adição da segunda porção. Desta forma, a ditiana **70** foi obtida de forma quantitativa.

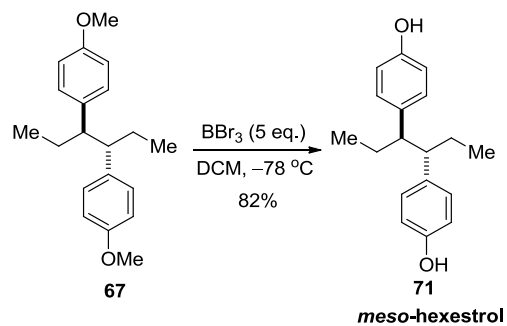
Para a reação de dessulfurização empregou-se o catalisador de níquel de Raney (Esquema 40). Vale mencionar que houveram várias tentativas para que essa reação funcionasse de forma precisa, já que os rendimentos divergiam entre si e não conseguíamos reprodutibilidade dos resultados. Conseguimos superar esse obstáculo utilizando o catalisador recém adquirido. Por fim, o tratamento da ditiana **70** com Ni/Raney [15 equivalentes (m/m)] em metanol, a temperatura ambiente e sob atmosfera de hidrogênio (balão) forneceu o produto dessulfurizado (**67**) em 77% de rendimento.



Esquema 40 – Reação de dessulfurização da ditiana **70**.

Com o composto **67** em mãos realizamos a última etapa para obtenção do *meso*-hexestrol (Esquema 41). A reação de desmetilação foi realizada utilizando BBr_3 em excesso (5 equivalentes), em DCM, a -72°C . O produto **71**

foi obtido em 82% de rendimento. Os dados espectrométricos foram comparados com a literatura, confirmando assim, a síntese total do *meso*-hexestrol, com rendimento global de 49% a partir da reação de HM.

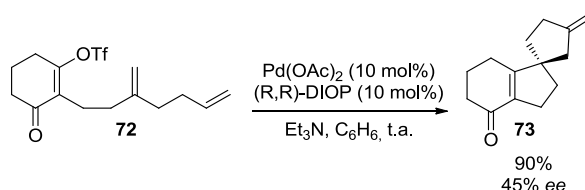


Esquema 41 – Reação de desmetilação para formação do *meso*-hexestrol.

***Capítulo 2: Estudo da versão enantiosseletiva: síntese de
novos ligantes***

2.1. Introdução

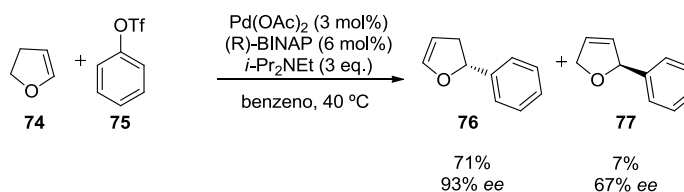
Durante o mesmo ano em que Shibasaki publicou seu trabalho, Overman e colaboradores relataram o primeiro caso de uma ciclização de Heck assimétrica para formação direta de um estereocentro em carbono quaternário. Neste exemplo o trieniltriflato **72** foi submetido a duas ciclizações de Heck sequenciais, à temperatura ambiente na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (*R,R*)-DIOP e trietilamina em benzeno, para obter o produto **73** com 90% de rendimento e 45% de excesso enantiomérico (Esquema 42).⁴



Esquema 42 – Reação de Heck enantiosseletiva.

Apesar da modesta enantiosseletividade alcançada nestes estudos preliminares, os resultados de Shibasaki e Overman demonstraram pela primeira vez que uma reação de Heck intramolecular pode ser empregada para a construção enantiosseletiva de estereocentros em carbonos terciários e quaternários. Assim, este marco relatou o enorme potencial de uma variante assimétrica para reação de Heck.⁴

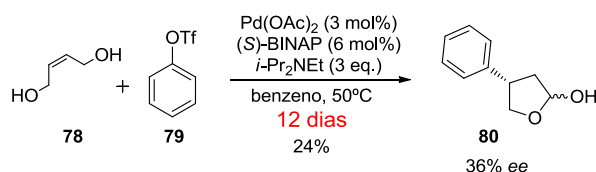
Em 1991 Hayashi e colaboradores reportaram os primeiros exemplos da reação de Heck assimétrica intermolecular (Esquema 43). A reação envolveu a arilação assimétrica do 2,3-dihidrofurano **74** a partir de triflato de arila **75**. As condições ótimas para a reação foram $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (*R*)-BINAP, benzeno como solvente em uma temperatura de 40°C, levando a formação do produto **76**, com excelente excesso enantiomérico, e seu isômero **77**, também enantioenriquecido.⁴³



Esquema 43 – Primeira reação de Heck assimétrica intermolecular.

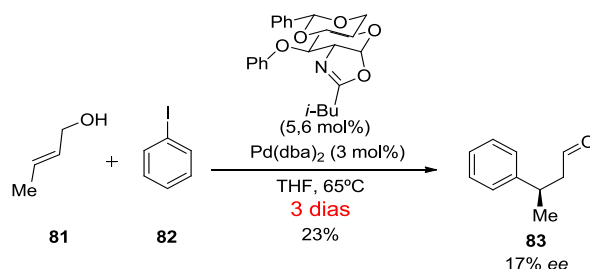
Desde o trabalho pioneiro de Hayashi e colaboradores, o emprego do sistema catalítico Pd/BINAP foi estendido para a síntese de vários heterociclos contendo oxigênio e nitrogênio.⁴⁴ Nota-se que as reações de Heck assimétricas intermolecular e intramolecular acontecem eficientemente em sistemas olefínicos cíclicos, e isto está de acordo com o que foi explicado no Esquema 9. Porém ainda existe uma limitação persistente nesta metodologia que é sua ineficiência para a funcionalização de olefinas acíclicas, dada a dificuldade de controle durante a etapa de β -eliminação.

Até o ano de 2012 existiam apenas dois métodos para a reação de Heck intermolecular enantiosseletiva utilizando olefinas acíclicas. O primeiro, reportado por Shibasaki e colaboradores em 1994, que trata da arilação do (*Z*)-buteno-1,4-diol (**78**) utilizando triflato de fenila (**79**) e um sistema catalítico Pd/(S)-BINAP.⁴⁵ Vale mencionar que o maior rendimento (24%) para o produto **80** aconteceu após 12 dias sob aquecimento a 50 °C em benzeno, sendo o respectivo lactol obtido com excesso enantiomérico de 36% (Esquema 44).



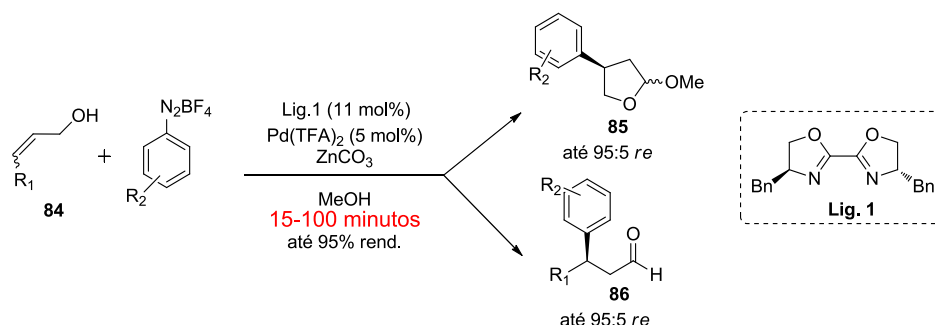
Esquema 44 – Primeiro exemplo da reação de Heck enantiosseletiva com olefinas acíclicas.

O segundo método foi relatado em 2000 por Uemura e colaboradores que descreveram a arilação do álcool (*E*)-crotilico (**81**) com iodobenzeno (**82**) formando o produto **83** com 23% de rendimento, 17% de excesso enantiomérico após 3 dias sob refluxo em THF (Esquema 45).⁴⁶



Esquema 45 – Segundo exemplo da reação de Heck enantiosseletiva com olefinas acíclicas.

Nosso grupo de pesquisa, em 2013, descreveu uma excelente metodologia para arilação de álcoois alílicos acíclicos **84** utilizando a reação de HME intermolecular. Como agentes de arilação, foram utilizados tetrafluoroboratos de arenodiazônio na presença de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, e como ligante quirál foi utilizada a bisoxazolina **Lig.1**, disponível comercialmente (Esquema 46). Os produtos **85** e **86** foram obtidos com rendimentos de até 95% e ótimos excessos enantioméricos (90% ee).⁴⁷



Esquema 46 – Reação HME em olefinas acíclicas.

A aplicação de reações de Heck para sintetizar blocos de construção com centros contíguos de forma enantiosseletiva é rara, com a notável exceção de uma alquenilação de Heck em alquenóis utilizando triflatos de vinila, relatada por Sigman⁴⁸ (Esquema 47a).

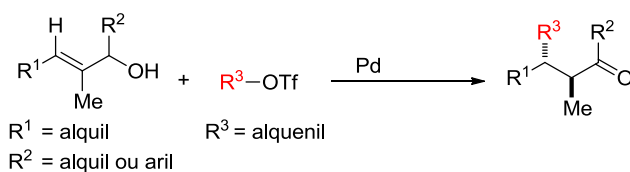
Por conseguinte, a construção de centros estereogênicos contíguos por reações de Heck, em particular as arilações de Heck, constituem uma tarefa considerável, uma vez que envolve a funcionalização de ligações duplas trissubstituídas bastante congestionadas.

A aplicação do acoplamento de sais de arenodiazônio com olefinas catalisado por paládio (reação de Heck-Matsuda) surgiu como uma ferramenta poderosa nos últimos anos devido à sua capacidade de adicionar complexidade estrutural sob condições operacionalmente simples. Nosso grupo de pesquisa,²² assim como outros,⁴⁹ fizeram contribuições significativas para ampliar a aplicação das reações de Heck-Matsuda em sistemas olefínicos mais complexos e a construção enantiodirigida de centros estereogênicos.

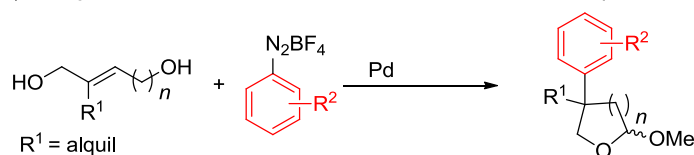
Neste contexto, descrevemos recentemente a arilação de olefinas trissubstituídas utilizando sais de arenodiazônio como eletrófilos para produzir estereocentros quaternários com excelentes níveis de enantio- e

regiosseletividade²¹ (Esquema 47b). A preferência pela arilação no carbono mais substituído pode ser explicada pelo viés eletrônico da ligação dupla devido à polarização distal promovida pela hidroxila, resultando na adição do grupo arila ao carbono sp^2 mais rico em elétrons. A reinserção de hidreto de paládio seguido da β -eliminação produz o aldeído que cicliza no meio metanólico para fornecer o metil lactol correspondente.

a) Alquenilação de Heck com olefinas trissubstituídas: estereocentros vicinais



b) Arilação de Heck com olefinas trissubstituídas: centro quaternário

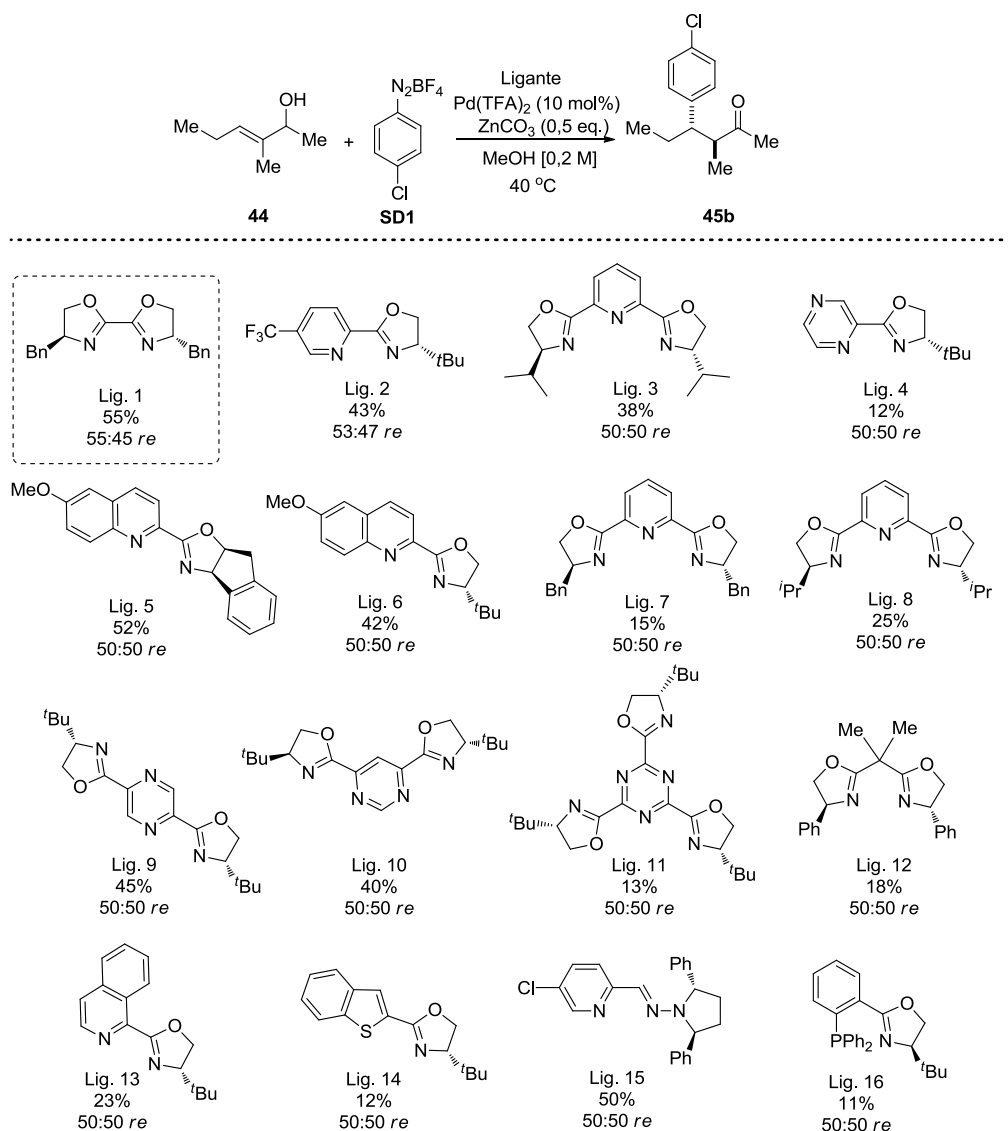


Esquema 47 – Reações de Heck em alquenois trissubstituídos.

Devido a esses poucos exemplos da reação enantiosseletiva de Heck com olefinas trissubstituídas decidimos avaliar o sistema previamente estudado fazendo uso de ligantes quirais.

2.2. Resultados e discussão

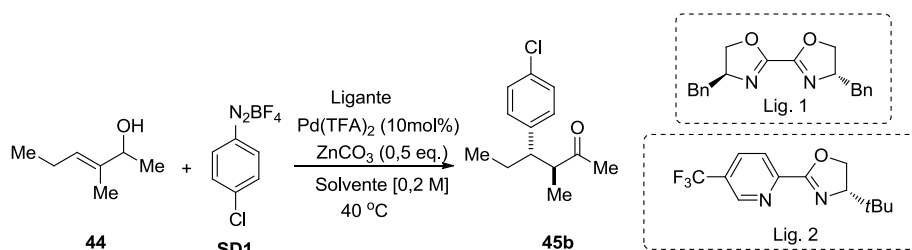
Com a versão racêmica previamente estabelecida e descrita no capítulo anterior, iniciamos os estudos da versão enantiosseletiva com a olefina **44**. A reação foi realizada usando um equivalente da olefina **44**, dois equivalentes do sal de arenodiazônio, 10 mol% de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ como fonte de paládio, 20 mol% do ligante selecionado, 0,5 equivalente de ZnCO_3 como base e metanol como solvente a 40 °C. De forma geral, avaliamos diversas classes de ligantes do tipo N',N' , como bisoxazolininas (BOx), piridinas-oxazolininas (PyOx), quinolininas-oxazolininas (QuinOx), além de alguns ligantes S,N e P,N (Esquema 48).



Esquema 48 – Screening de ligantes.

A partir dos resultados apresentados (Esquema 48), observou-se que, de uma forma geral, o sistema empregado não conseguiu transmitir enantiosseletividade sendo que, apenas dois ligantes (Lig. 1 e Lig. 2) apresentaram uma pequena razão enantiomérica superior aos demais. Já em relação ao rendimento da reação temos que os Ligantes 1, 5, 9 e 15 formaram o produto em maior rendimento.

Continuamos a otimização da reação utilizando os ligantes Lig. 1 e Lig. 2, que, apesar da baixa enantiosseletividade, foram os que apresentaram melhores resultados até então. O próximo fator a ser investigado foi a variação do solvente uma vez que a sua polaridade e/ou afinidade pelo metal pode interferir na estrutura do complexo de paládio-ligante formado (Tabela 10).

Tabela 10 – Otimização do solvente para a reação de HME com a olefina **44**.

Entrada	Ligante	Solvente	45b (%) ^b	<i>r.e.</i> ^c
1	1	MeOH	55	55:45
2	1	PhMe	14	55:45
3	1	PhMe/MeOH 10%	35	57:43
4	1	DMC	60	50:50
5	1	EtOH	50	50:50
6	1	THF	5	50:50
7	1	DMF	42	50:50
8	1	CH ₃ CN	12	50:50
9	2	MeOH	43	53:47
10	2	PhMe	<5	n.d.
11	2	PhMe/MeOH 10%	22	50:50
12	2	DMC	43	50:50
13	2	EtOH	40	50:50
14	2	THF	8	50:50
13	1	MeOH	60	57:43^d

a. Escala: 0,1 mmol; olefina:sal de diazônio 1:2; 0,5 eq. de base, 10 mol% de Pd; 20 mol% de ligante; concentração: 0,2 mol L⁻¹. b. Rendimento determinado por RMN de ¹H utilizando 1 eq. de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno. c. Razão enantiomérica determinada por HPLC utilizando coluna quiral. d. Utilizado sal *p*-metoxibenzenodiazônio.

Solventes com diferentes polaridades foram testados. No entanto, a mistura tolueno/metanol 10% forneceu o produto com um pequeno acréscimo na razão enantiomérica (57:43), porém o rendimento foi prejudicado (35%), entrada 2. Todos os outros solventes avaliados, com ambos os ligantes, levaram à obtenção do produto desejado sem indução quiral. A queda acentuada nos rendimentos com os solventes tolueno e a mistura tolueno/metanol 10% provavelmente se deve à baixa solubilidade dos reagentes neste solvente.

Além disso, trocamos o sal de arenodiazônio que estávamos utilizando na reação modelo, pelo que continha uma metoxila na posição *para*, uma vez que já é de conhecimento do grupo que determinadas reações funcionam excepcionalmente bem com sais contendo grupos doadores de elétrons e outras não muito bem com sais contendo grupos retiradores de elétrons. Pelo resultado obtido na Entrada 13 concluímos que em nosso caso, tanto o rendimento quanto a baixa razão enantiomérica não são afetados pela eletrônica do sal.

Em busca de uma explicação sobre o motivo da baixa enantiosseletividade da reação, racionalizamos a disposição da olefina nos possíveis estados de transição da reação. (Figura 11).

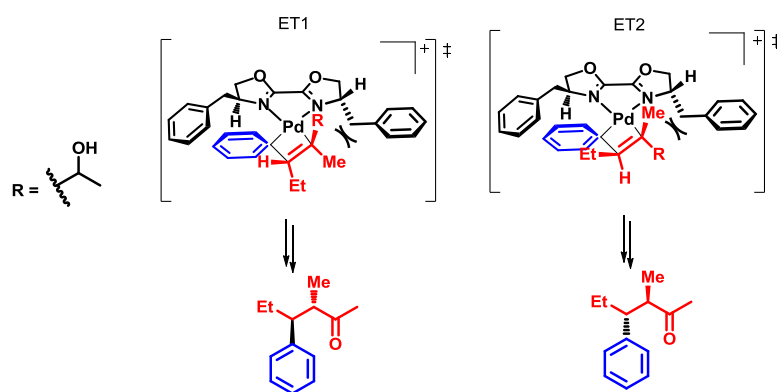
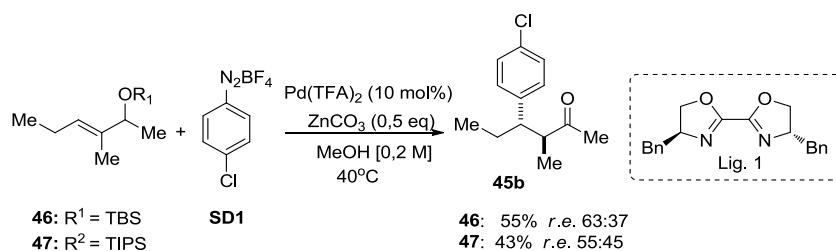


Figura 11 – Possíveis estados de transição da etapa de carbopaladação utilizando a olefina **44**.

Analisando a Figura 11 nota-se que há uma desestabilização similar em ambos estados de transição, proveniente do efeito estérico gerado pelos substituintes da dupla ligação. No ET1 o grupo *R* está acima do plano e a metila presente na dupla ligação interage de forma desfavorável com o grupo benzila do ligante. No ET2 a metila presente na dupla ligação está acima do plano e o grupo *R* interage de forma desfavorável com o grupo benzila do ligante. Com isso pode-se concluir que, em relação à efeitos puramente estéricos, a alta enantiosseletividade nesse sistema é difícil de acessar.

Neste contexto, resolvemos avaliar se grupos volumosos na hidroxila, como TBS e TIPS, favoreceriam um estado de transição em relação ao outro. Para isso as olefinas protegidas com TBS (**46**) e TIPS (**47**) foram submetidas à reação de HME com o Ligante 1 (Esquema 49).

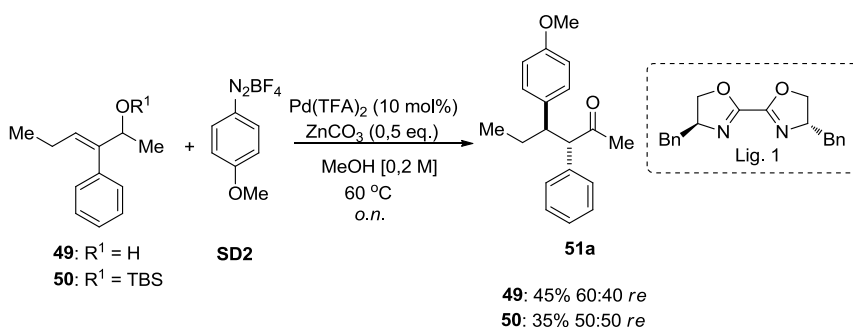


Esquema 49 – Reação de HME com as olefinas protegidas com grupos de silício.

O resultado obtido nos permite inferir que a presença do grupo protetor afetou tanto no rendimento como na razão enantiomérica. Quando o grupo TBS foi utilizado (**46**), um aumento na razão enantiomérica foi observado, porém o rendimento da reação foi menor. As possíveis respostas para esses resultados são que o TBS dificulta na formação dos estados de transição mostrado na Figura 11 levando à formação do produto **45b** em rendimentos menores. Porém, quando o estado de transição é formado, é provável que a porção OTBS fique no plano acima da olefina, e por isso a enantiosseleção é mais efetiva.

O uso do TIPS (**47**) como grupo protetor não influenciou a razão enantiomérica e forneceu o produto com rendimento inferior. Por ser mais volumoso que o grupo TBS, acredita-se que a estabilidade do estado de transição tenha sido mais afetada, no sentido negativo, dificultando sua formação e fornecendo o produto em baixo rendimento e baixa razão enantiomérica.

Dessa forma decidimos avaliar a versão enantiosseletiva das olefinas **49** e **50** na presença do ligante quiral BOx (Lig. 1, Esquema 50).



Esquema 50 – Reação de HME com as olefinas **49** e **50**.

De forma comparativa com a olefina **44** (Figura 11), os resultados não apresentaram a mesma tendência, uma vez que a olefina protegida **50** forneceu o produto **51a** na sua forma racêmica.

Uma forma de explicar este resultado, temos que, nos possíveis estados de transição da olefina **50** na reação de HME, tanto o grupo arila quanto o grupo OTBS são volumosos resultando em um estado de transição menos estável devido ao maior impedimento estérico (Figura 12).

Na olefina **49** é provável que o grupo hidroxila é menos volumoso que o grupo arila, o que de certa favorece a formação de um enantiômero em detrimento ao outro.

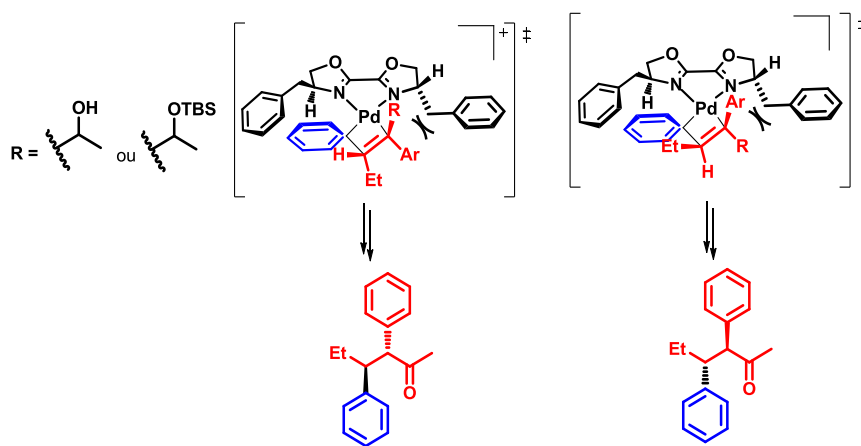
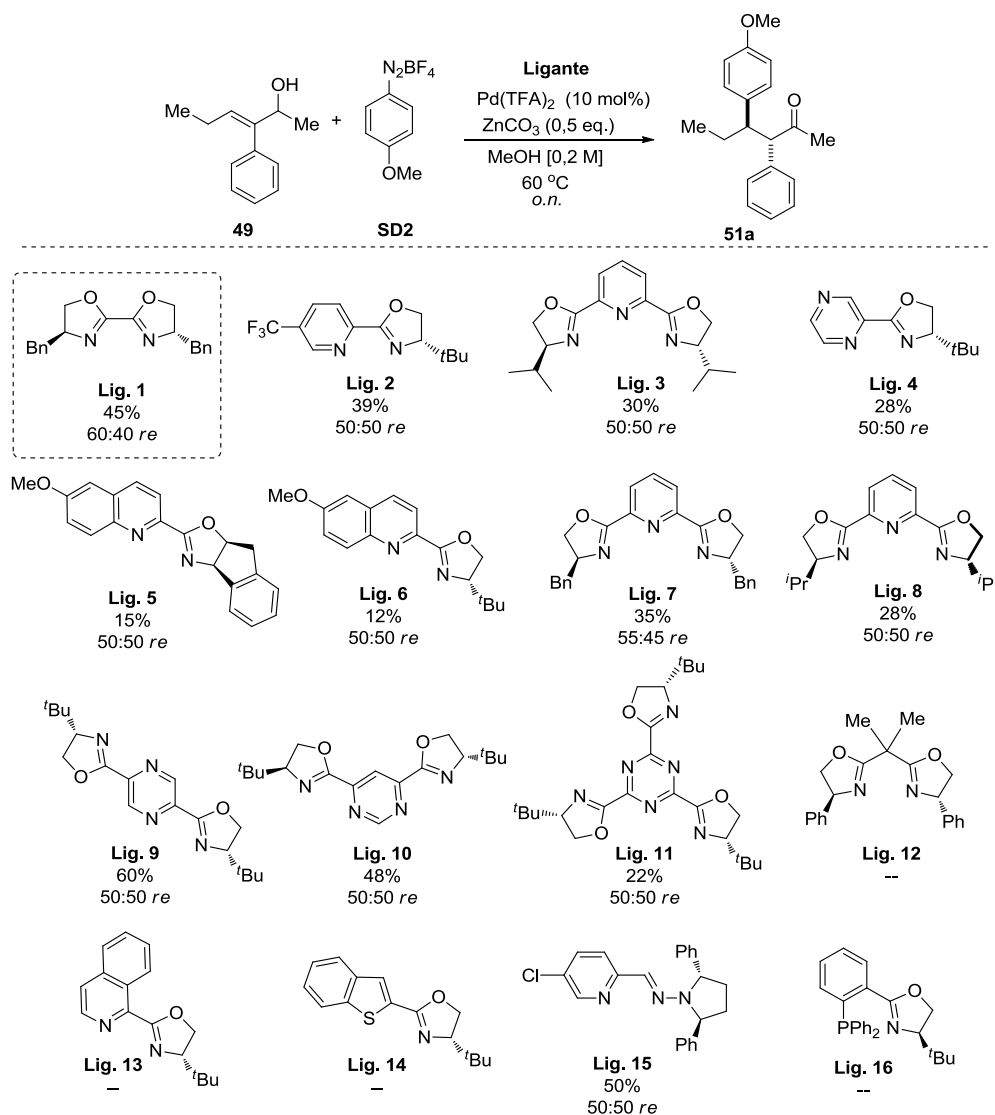


Figura 12 – Possíveis estados de transição utilizando as olefinas **49** e **50**.

Dessa forma, devido ao melhor valor de razão enantiomérica, decidiu-se utilizar a olefina **49** para seguir com os estudos da versão assimétrica da reação de arilação de Heck-Matsuda. Foi feito um *screening* de ligantes, para avaliar como esta olefina se comportaria em sistemas quirais e os resultados se encontram no Esquema 51.



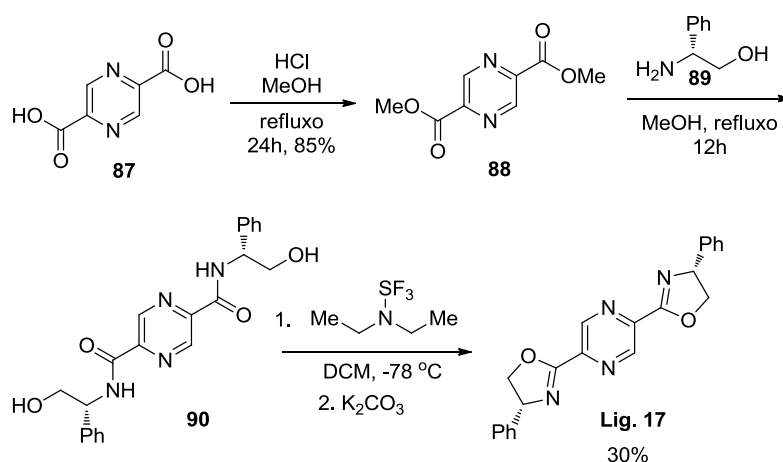
Esquema 51 – *Screening* de ligantes para olefina **49**.

Analisando os resultados obtidos, novamente, o ligante que teve melhor desempenho em relação ao rendimento e razão enantiomérica foi o Ligante 1, alcançando o produto **51a** em 45% de rendimento e 60:40 de razão enantiomérica. Em todos os outros casos, exceto para o Ligante 7, o produto foi obtido de forma racêmica. Apesar da baixa razão enantiomérica, notamos que os ligantes 1 e 7 possuem um grupo benzila na sua porção quiral. Isso nos levou a pensar nos possíveis estados de transição, onde talvez o anel presente no ligante poderia interagir de maneira positiva com o anel aromático presente na olefina, a partir de uma interação do tipo π -stacking.

Frente a isso, decidimos sintetizar ligantes com grupos arila na oxazolina. Inicialmente sintetizamos o Ligante 17 que possui o núcleo pirazina, uma vez

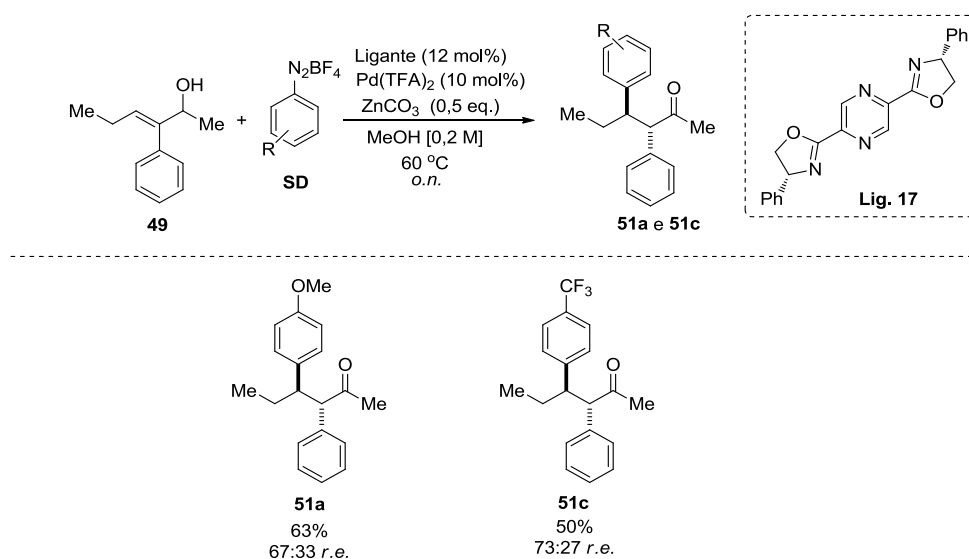
que este núcleo tem apresentado ótimos resultados em nosso grupo (Esquema 52).

A síntese deste ligante foi iniciada com a reação de esterificação utilizando o diácido pirazínico **87** em meio ácido que forneceu o diéster **88** em 85% de rendimento. O diéster **88** foi submetido a reação de adição usando o amino álcool quiral **89**, *R*-(-)-fenilglicinol, como nucleófilo, para formar a bisamida **90**, que após reação de ciclização utilizando DAST, forneceu o ligante **17** em 30% de rendimento global (Esquema 52).



Esquema 52 - Síntese do ligante 17.

Com o Ligante 17 em mãos, testamos sua eficácia na reação modelo com a olefina **49** e variando os sais de arenodiazônios (Esquema 53).



Esquema 53 – Reação de HME utilizando o ligante 17.

Decidimos usar um sal de arenodiazônio com grupo doador de elétrons e um sal com grupo retirador de elétrons, uma vez que a eletrônica do sal pode influenciar nos estados de transição e consequentemente na enantiosseletividade. A reação com o sal com substituição *p*-OMe forneceu o produto **51a** em rendimento e razão enantiomérica superiores (67:33) em relação a reação com o Ligante 1 (60:30 *r.e.*, Esquema 51). Utilizando o sal com substituição *p*-CF₃, o rendimento da reação foi inferior, porém, o produto **51c** apresentou razão enantiomérica superior (73:27 *r.e.*) em relação aos resultados fornecidos pelo uso dos demais ligantes até então testados.

Mediante esse resultado positivo, fizemos o planejamento de uma nova classe de ligantes que possuíssem em sua porção quiral um anel aromático (Figura 13). Esquematizamos os ligantes variando tanto o anel nitrogenado como a porção quiral. Para as modificações no núcleo nitrogenado foram utilizados derivados da piridina, quinolina, pirazina e pirimidina. Já para modificações na porção quiral, utilizou-se o aminoálcool *R*-(-)-fenilglicinol, um derivado da D-(-)-fenilglicina contendo um substituinte CF₃ na posição *para* do anel aromático e a D-(-)-efedrina.

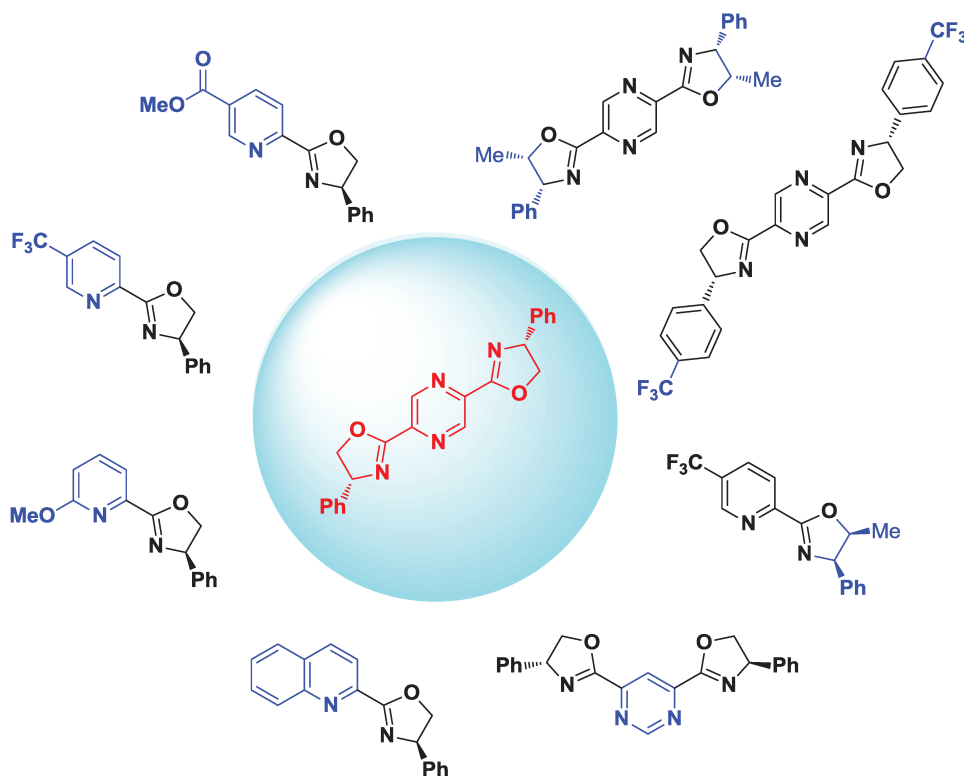
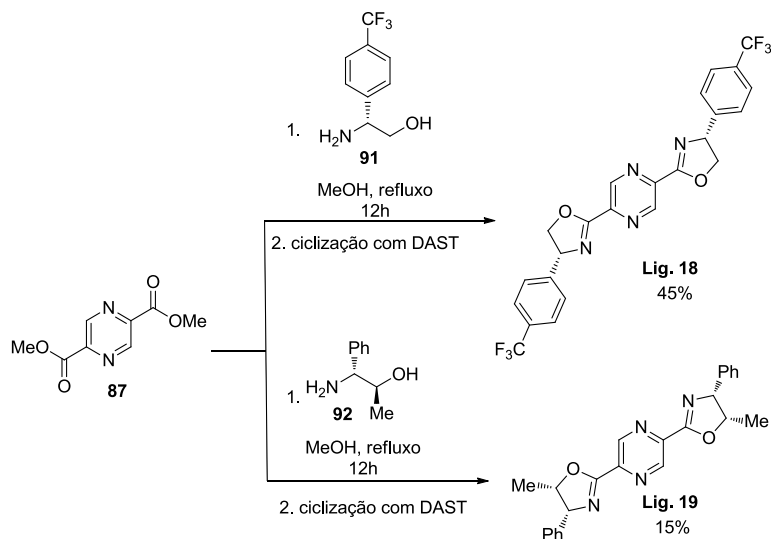


Figura 13 – Ligantes sintetizados

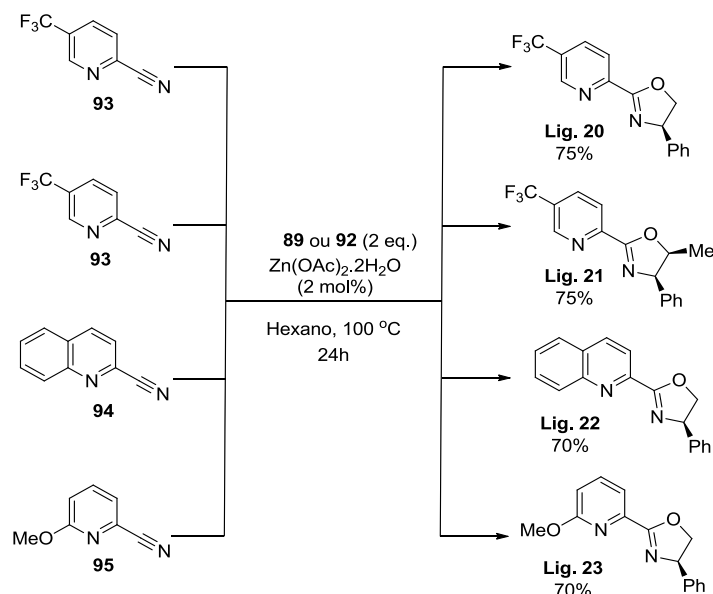
Para obtenção dos Ligantes 18 e 19 (Esquema 54) utilizamos a metodologia empregada anteriormente na síntese do Ligante 17.



Esquema 54 – Síntese dos ligantes 18 e 19.

As fontes quirais utilizadas foram o derivado da glicina que possui o grupo CF_3 no anel aromático em posição *para* (**91**) e a D-(–)-efedrina (**92**). Os ligantes foram obtidos com rendimento global de 45% para o Ligante 18 e 15% para o Ligante 19, como mostra o Esquema 54.

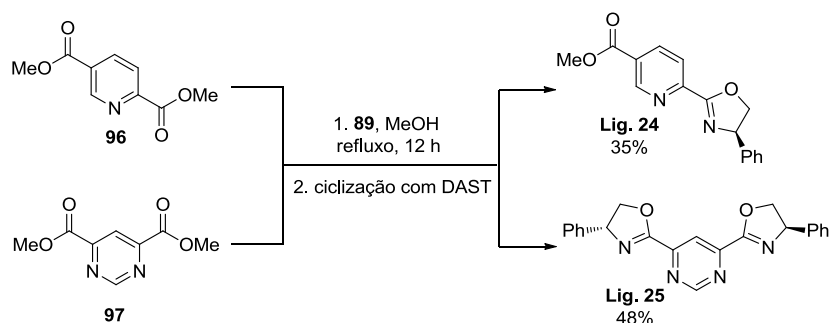
Dando sequência à síntese dos ligantes, submetemos as nitrilas **93**, **94** e **95** à reação de ciclização com os aminoalcoóis **89** ou **92**, utilizando $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador, hexano como solvente, tubo selado em banho de óleo a 100 °C, por 24 horas (Esquema 55).



Esquema 55 – Síntese dos ligantes **20**, **21**, **22** e **23**.

Também sintetizamos outros dois ligantes com anéis nitrogenados derivados da piridina (**96**) e da pirimidina (**97**), Esquema 56. O diéster **96** foi submetido a uma reação de adição usando apenas um equivalente do aminoálcool quiral **89** como nucleófilo, para formar a respectiva amida, que por meio de uma reação de ciclização utilizando DAST, forneceu o ligante **24** em 35% de rendimento para 2 etapas.

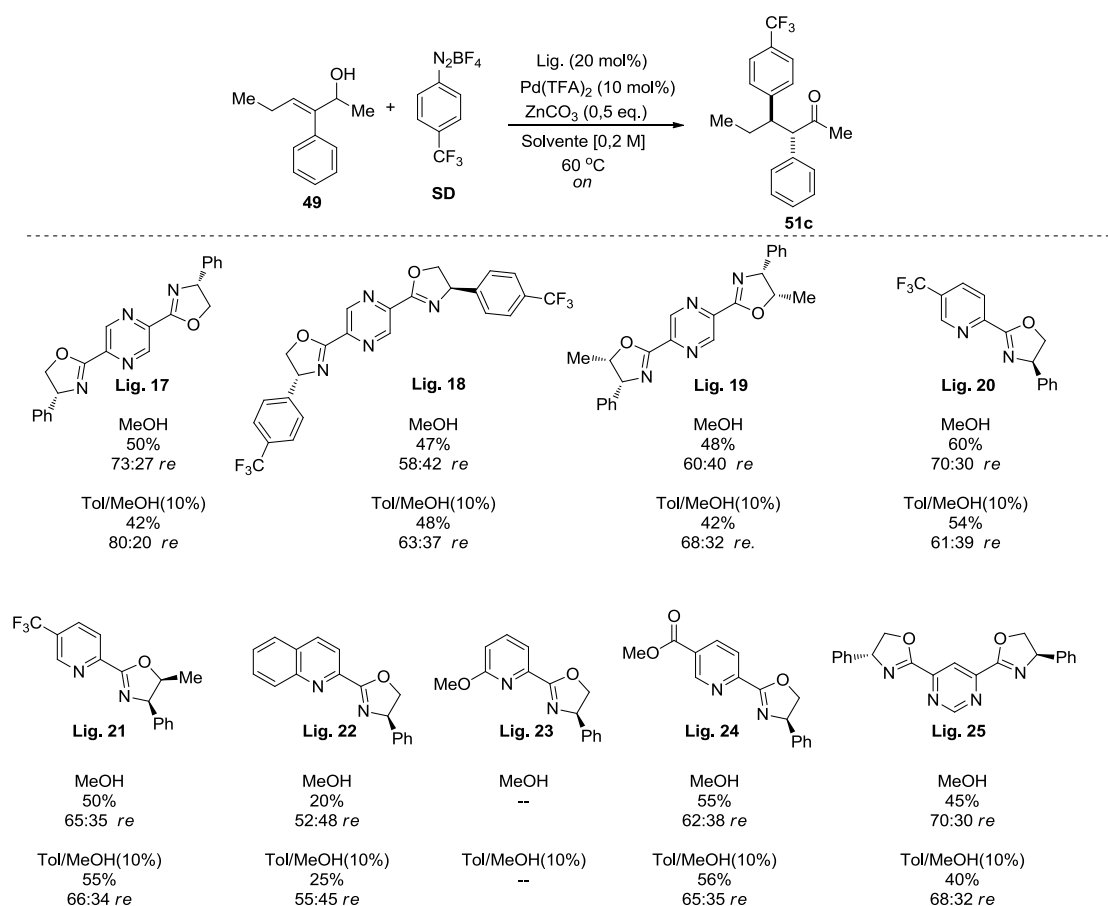
Da mesma forma foi sintetizado o ligante **25**, porém para a formação da bisamida correspondente utilizou-se dois equivalentes do aminoálcool quiral **89**. A ciclização da bisamida com DAST forneceu o ligante **25** com 48% de rendimento para 2 etapas.



Esquema 56 – Síntese dos ligantes **24** e **25**.

Após a síntese dos ligantes, investigamos a versão enantiosseletiva da reação fazendo uso da olefina **49** e do sal *p*-trifluorometilbenzenodiazônio. Como solvente, optamos por utilizar, o metanol e a mistura tolueno/metanol 10%, uma vez que, analisando os resultados anteriores, estes solventes proporcionaram melhores rendimentos e razões enantioméricas. Os resultados estão apresentados no Esquema 57.

De uma forma geral os rendimentos das reações utilizando metanol como solvente foram maiores do que os rendimentos utilizando a mistura tolueno/metanol 10% devido à solubilidade dos reagentes no meio reacional.



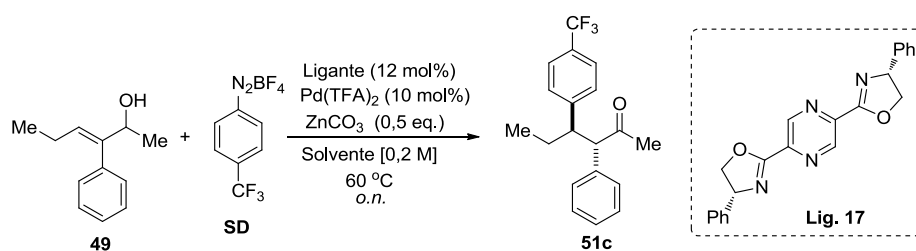
Esquema 57 – Screening dos novos ligantes.

O Ligante 17 forneceu o produto **51c** com a melhor razão enantiomérica até então (80:20), em 42% de rendimento. Os Ligantes 20, 21 e 24, que possuem grupos retiradores de elétrons no anel piridínico, tiveram um desempenho bem parecido, fornecendo o produto com rendimentos superiores a 50%, no entanto

com baixas enantiosseletividades. Os outros ligantes apresentaram desempenhos inferiores quando comparados com o Ligante 17.

Tendo em vista que o ligante 17 apresentou uma boa razão enantiomérica em tolueno/metanol 10%, decidimos testar outras misturas de solventes, a fim de aumentar o rendimento e/ou a enantiosseletividade da reação. A Tabela 11 mostra os resultados obtidos.

Tabela 11 – Otimização de solventes.



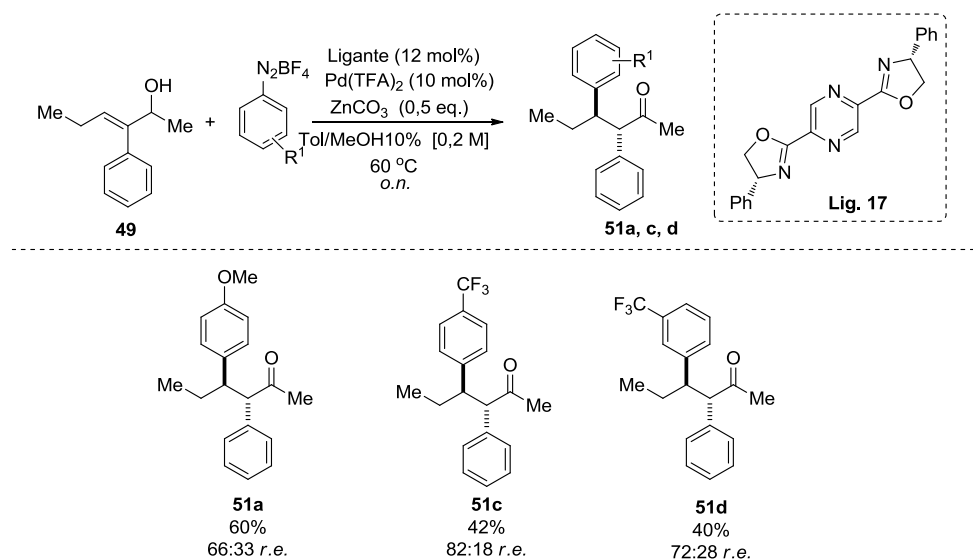
Entrada	Mistura de solventes	51c % ^b	<i>r.e.</i> ^c
1	Clorobenzeno/MeOH 10%	40	78:22
2	trifluorotolueno/MeOH 10%	39	77:23
3	Benzeno/ MeOH 10%	41	78:22
4	<i>o</i> -xileno/ MeOH 10%	44	79:21
5	Tolueno/EtOAc 10%	35	73:27
6	Tolueno/DMSO 10%	--	--
7	Tolueno/MeCN 10%	--	--
8	Tolueno/THF 10%	--	--
9	Tolueno/MeOH 5%	30	79:21
10	Tolueno/MeOH 20%	50	70:30

a. Olefina: Sal de diazônio 1:2 b. Rendimento determinado por RMN de ¹H utilizando padrão interno dibromo-metano. c. Razão enantiomérica determinada por HPLC fazendo uso de coluna quiral.

Primeiramente optamos por testar solventes aromáticos misturados com metanol. Como pode ser visto nas Entradas 1 a 4, em todos os casos temos resultados bem parecidos, tanto em termos de rendimentos como de razões enantiomérica. Na sequência testamos a mistura de tolueno com outros solventes, como pode ser visto nas Entradas 5 a 8. Nestes casos, não houve a formação do produto esperado, exceto com acetato de etila (Entrada 5), que não forneceu resultado promissor. Por último resolvemos testar a proporção de

metanol na mistura, para isso fizemos uma mistura com 5% de metanol (Entrada 9), que forneceu o produto com rendimento inferior, porém com a razão enantiomérica similar. A mistura de 20% de metanol em tolueno (Entrada 10), forneceu o produto com rendimento um pouco melhor, mas com a razão enantiomérica menor.

Diante desses resultados optamos por utilizar tolueno/metanol 10% como solvente e avaliamos se o sistema é capaz de induzir enantiosseletividade fazendo uso de outros sais. Os resultados se encontram no Esquema 58.



Esquema 58 – Escopo da reação de HME com diferentes sais de arenodiazônio.

O resultado mostra que o sistema utilizado foi capaz de induzir enantiosseletividade com a utilização de outros sais de arenodiazônio. A maior enantiosseletividade é observada para o sal de arenodiazônio contendo o grupo *p*-CF₃. Este fato nos leva a pensar que o grupo altamente eletronegativo presente no sal leva à formação de um intermediário arilpaládio com maior caráter catiônico levando à maior compactação dos estados de transição, e consequentemente à maior razão enantiomérica.

Conclusões

No decorrer deste projeto obtivemos ótimos resultados para a reação de Heck-Matsuda em olefinas rissubstituídas. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e altas regio- e diastereosseletividade. A metodologia se mostrou bastante eficiente e prática permitindo a obtenção de moléculas potencialmente bioativas em alta seletividade.

Vale destacar que a síntese de moléculas com centros contíguos α,β -carbonílicos gerados em uma única etapa adiciona a este trabalho um grau de complexidade adicional perante às olefinas simétricas até então utilizadas. As moléculas geradas possuem substituintes metila e arila na posição α carbonila, mostrando a versatilidade da metodologia.

Provou-se que o processo *redox-relay* não ocorre somente em sistemas contendo hidroxilas livres. Dessa forma, a oxidação para formação da carbonila também é observada utilizando éteres de sílcio e de metila como substratos. Os alquenois marcados com deutério permitiram rastrear as etapas de reinserção do hidreto de paládio, confirmando assim, que os éteres de sílcio e metila podem sofrer esse tipo de oxidação em reação de Heck-Matsuda.

Além disso, foi executada de forma prática e eficiente a síntese total do *meso-hexestrol*. A reação de Heck-Matsuda, utilizada como etapa chave, forneceu o produto em ótimo rendimento com alta regio- e diastereosseletividade. O composto de interesse foi obtido como único isômero e em 49% de rendimento global.

Através da racionalização feita durante o trabalho, sintetizamos uma nova classe de ligantes, a qual se mostrou promissora para esse tipo de olefina. Foi possível alcançar excessos enantioméricos de até 60%, considerado um grande avanço para este sistema, visto que a grande maioria dos resultados obtidos anteriormente com outros ligantes nos fornecia o produto de Heck na sua forma racêmica. Vale mencionar que este tipo de olefina nunca foi relatado na literatura para este tipo de transformação, conferindo caráter inédito a esse estudo.

Parte deste trabalho foi publicado recentemente no The Journal of Organic Chemistry 2018, 83, 2198-2209.

Parte Experimental

Informações Gerais

As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de sílica gel 60 com indicador de fluorescência F₂₅₄ sobre placa de alumínio, da marca Merck. Os compostos foram visualizados sob radiação ultravioleta (UV) no comprimento de onda de 254 nm, ou ainda utilizando-se soluções reveladoras de permanganato de potássio, vanilina ou ácido fosfomolibdico, seguidas de aquecimento da cromatofolha.

As purificações por cromatografia de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se sílica gel 230-400 mesh como fase estacionária e misturas de hexano e acetato de etila como eluentes, seguindo o procedimento de cromatografia em coluna utilizando sílica *flash* descrito por Still.¹

Análises de ressonância magnética nuclear foram realizadas a 250 MHz para RMN de ¹H e 62,5 MHz para RMN de ¹³C, a 400 MHz para RMN de ¹H e 100 MHz para RMN de ¹³C, a 500 MHz para RMN de ¹H e 125 MHz para RMN de ¹³C ou a 600 MHz para RMN de ¹H e 150 MHz para RMN ¹³C, em espectrômetros Bruker®. 1,3-Bis(trifluormetil)-5-bromobenzeno e dibromometano foram utilizados como padrões internos para a determinação de rendimentos químicos por RMN de ¹H. Os sinais de solventes residuais foram usados como referências para espectros de RMN de ¹H e ¹³C e os deslocamentos químicos convertidos para a escala do TMS (CDCl₃: δH = 7,26 ppm, δC = 77,16 ppm; CD₃OD: δH = 3,31 ppm, δC = 49,00 ppm; DMSO δH = 2,50 ppm δC = 39.52 ppm). Os dados foram reportados no seguinte formato: deslocamento químico (δ), multiplicidade, constante de acoplamento (J) em Hertz e intensidade integrada. As multiplicidades dos sinais foram indicadas por: s (singleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), quint (quinteto), bs (singleto largo), dd (duplo duplete), dt (duplete de triplete), dq (duplete de quarteto), td (triplete de duplete), dqd (duplete de quarteto de duplete) e m (multiplete).

As análises de espectrometria de massas de alta resolução foram realizadas em um espectrômetro GCT Micromass Waters modelo GCT Premier com fonte de ionização por impacto de elétron (EI)(Q-TOF) e ionização por *eletrospray* (ESI)(Q-TOF)

¹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923

Valores de rotação óptica (α) foram medidos em um polarímetro do tipo Perkin Elmer Model 341 a 20 °C usando uma célula de quartzo (10 mm de caminho óptico). Os valores de rotação específica foram dados em $[\text{deg cm}^3\text{g}^{-1}\text{dm}^{-1}]$ e a concentração das amostras foi expressa em $[\text{g.100 mL}^{-1}]$.

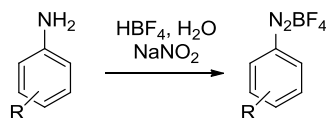
As análises de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) foram realizadas em aparelho Shimadzu ou Agilent, empregando colunas com fase estacionária quiral. As condições específicas para cada amostra estão detalhadas juntamente com os dados do composto.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho *Unimelt* Thomas Hoover e não foram corrigidos.

A vidraria utilizada em reações com solventes anidros foi seca em estufa anidra (~ 150 °C) por no mínimo 2 horas e resfriada em dessecadores contendo agentes secantes.

Todas as reações de Heck-Matsuda foram realizadas em *vial* de 4 mL sob ar atmosférico (*open-vessel*), salvo indicação em contrário. As temperaturas de reação são reportadas como a temperatura do meio de transferência de calor que envolve o *vial*. As outras reações foram realizadas sob uma atmosfera de nitrogênio com solventes secos em condições anidras, salvo indicação contrária. O tetrahidrofurano (THF) foi destilado a partir de sódio/benzofenona antes da utilização. A trietilamina (Et_3N), o diclorometano (DCM), o hexano e o tolueno (PhMe) foram destilados com CaH_2 antes da utilização. A N-bromosuccinimida (NBS) foi recristalizada em de água. A trifenilfosfina (PPh_3) foi recristalizada a em hexano. O tetracloreto de carbono (CCl_4) foi destilado antes da utilização. O propionaldeído foi destilado em hidroquinona antes da utilização. O cloreto de oxalila foi destilado antes do uso. O benzeno anidro 99,8% foi comprado e utilizado como recebido. Os outros reagentes foram utilizados sem purificação adicional, salvo indicação contrárias.

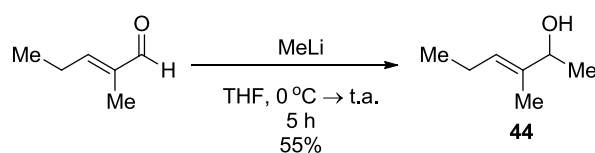
Procedimento geral para síntese dos sais tetrafluoroboratos de arenodiazônio.



Em um béquer de 100 mL contendo HBF_4 (240 mmol), a temperatura ambiente, foi gotejada uma solução da anilina correspondente (80 mmol) em Et_2O (2,5 mL/g de anilina). A agitação foi mantida constante por 30 minutos. Após este período, a mistura foi levada a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ e uma solução de NaNO_2 (80 mmol) em água (0,17 mL/mmol de NaNO_2) foi gotejada lentamente, mantendo-se o cuidado para a temperatura ficar entre $-5\text{ }^\circ\text{C}$ e $-3\text{ }^\circ\text{C}$ e a reação foi mantida nesta faixa de temperatura por 30 minutos. O sólido obtido foi filtrado em funil de Büchner e lavado com uma solução 4:1 de éter:metanol. Em seguida, este sólido foi solubilizado em acetona e cristalizado com a adição de éter gelado. Uma nova recristalização foi realizada solubilizando o sólido em uma quantidade mínima de metanol a $60\text{ }^\circ\text{C}$ e deixando esta solução resfriar.

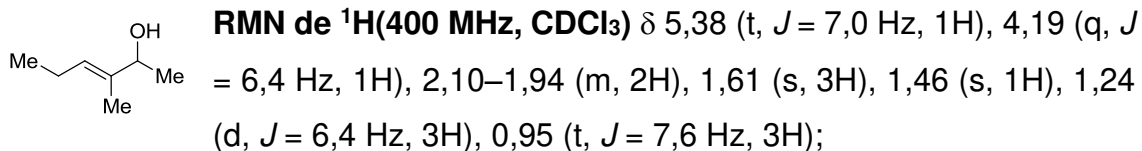
Procedimentos para sínteses dos substratos

(E)-3-metil-hex-3-en-2ol (44)



A uma solução do (E)-2-metil-2-pentenal (3,5 mL, 30,5 mmol) em THF (300 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, adicionou-se MeLi (1,6 M em éter, 21,0 mL, 33,6 mmol, 1,1 eq.), gota a gota. A mistura reacional foi agitada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 h e depois finalizou-se a reação com solução aquosa saturada de NH_4Cl (50 mL) e H_2O (50 mL). Em seguida, deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et_2O (2 x 150 mL). A fase orgânica foi combinada, lavada com salmoura (150 mL), seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

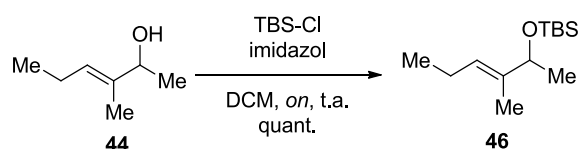
cromatografia em coluna *flash* utilizando sílica gel e uma mistura de hexano e EtOAc (95:5) como eluente para fornecer o (*E*)-3-metilhex-3-en-2-ol (**37**) (55%, 1,9 g, 17 mmol), como um óleo amarelo claro. Nota: produto volátil.



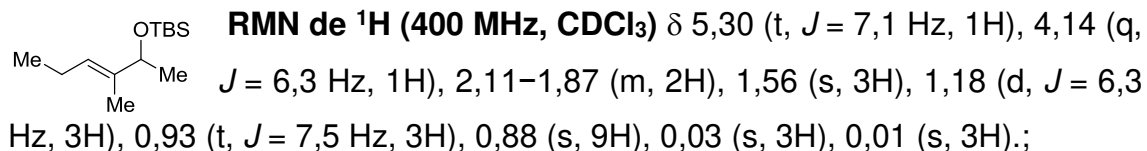
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138,0, 127,1, 73,5, 21,7, 20,9, 14,2, 11,4.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{ONa}$: 137,0937; Encontrado: 137,0953.

(*E*)-terc-butil-dimetil((3-metil-hex-3-en-2-il)oxi)silano (**46**):



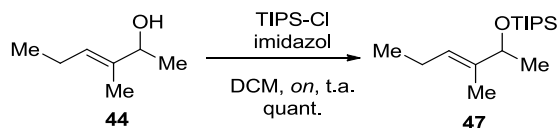
A uma solução da olefina **44** (0,5 g, 4,4 mmol) em DCM (50 mL) foram adicionados imidazol (0,45 g, 6,6 mmol, 1,5 eq.) e cloreto de *terc*-butil-dimetil-silano (0,80 g, 5,3 mmol, 1,2 eq.). A mistura foi agitada *overnight* à temperatura ambiente. Adicionou-se água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 150 mL). A fases orgânica foi combinada, lavada com salmoura (150 mL), seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando sílica gel e hexano como eluente para fornecer o composto **46** como um óleo incolor (quantitativo, 1,0 g, 4,4 mmol)



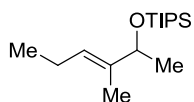
RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 138,2, 125,8, 74,2, 26,0, 23,4, 20,8, 18,4, 14,2, 11,3, -4,6, -4,8.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calculado para $C_{13}H_{28}OSiNa$ 251,1801;
Encontrado: 251,1809.

(E)-triisopropil((3-metil-hex-3-en-2-il)oxi)silano (**47**):



A uma solução da olefina **44** (0,5 g, 4,4 mmol) em DCM (50 mL) foram adicionados imidazol (0,45 g, 6,6 mmol, 1,5 eq.) e cloreto de triisopropilil silano (1,02 g, 5,4 mmol, 1,2 eq.). A mistura foi agitada *overnight* à temperatura ambiente. Adicionou-se água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 150 mL). A fase orgânica foi combinada, lavada com salmoura (150 mL), seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando sílica gel e hexano como eluente para fornecer o composto **47** como um óleo incolor (quantitativo, 1,2 g, 4,4 mmol).

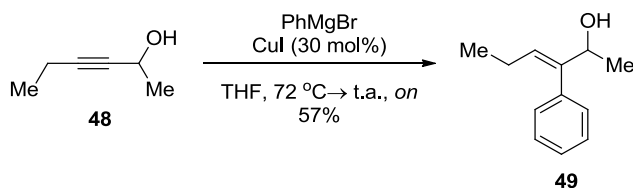


RMN de 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ 5,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,25 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,20–1,87 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,02–1,06 (m, 21H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 138,6, 125,8, 74,3, 23,8, 20,9, 18,24, 18,22, 14,2, 12,5, 11,0.;

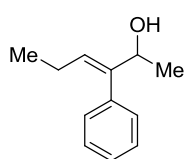
EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calculado para $C_{16}H_{34}OSiNa$ 293,2271;
Encontrado: 293,2281.

(E)-3-fenil-hex-3-en-2-ol (**49**):



A uma solução de brometo de fenilmagnésio (1,0 M em THF, 51,5 mL, 51,5 mmol, 5 eq.) a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ em THF (60 mL) foi adicionado CuI (30 mol %, 0,6 g, 3,09 mmol) seguido da adição de uma solução de 3-hexin-2-ol (**48**) (1,02 g, 10,3 mmol) em THF (25 mL), gota a gota. Em seguida, a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, seguido de refluxo *overnight* (até verificar a conversão completa por CCD). A reação foi levada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, finalizada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (60 mL) e filtrada através de um *plug* de Celite. Em seguida, a mistura foi levada à temperatura ambiente e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com Et_2O (3 x 50 mL). A fase orgânica foi combinada, lavada com salmoura (50 mL), seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando sílica gel e uma mistura de hexano e EtOAc (90:10) como eluente para fornecer o composto **49** como óleo incolor (57%, 1,0 g, 5,7 mmol).

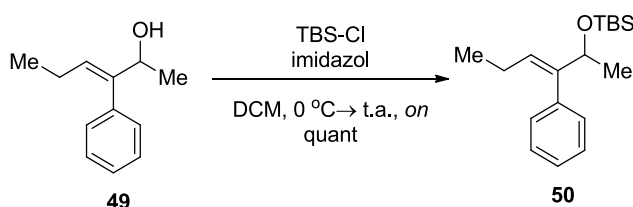
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,39–7,36 (m, 2H), 7,32–7,29 (m, 1H), 7,19–7,17 (m, 2H), 5,73 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 1H), 4,53 (q, $J = 5,4\text{ Hz}$, 1H), 1,93 (quint, $J = 7,4\text{ Hz}$, 2H), 1,24 (d, $J = 6,4\text{ Hz}$, 3H), 0,96 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 3H).;



RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 144,3, 138,6, 129,3, 129,1, 128,2, 127,0, 72,3, 22,4, 22,0, 14,5.;

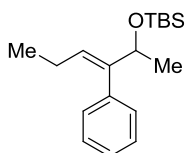
EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ONa}$ 199,1093; Encontrado: 199,1080.

(*E*)-terc-butil-dimetil((3-fenil-hex-3-en-2-il)oxi) silano:



A uma solução da olefina **49** (0,18 g, 1,0 mmol) em DCM (15 mL) foram adicionados imidazol (0,136 g, 2,0 mmol, 2 eq.) e cloreto de *terc*-butil-dimetil-silano (0,301 g, 2,0 mmol, 2 eq.). A mistura foi agitada *overnight* à temperatura

ambiente. Então, foi adicionado água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 150 mL). A fase orgânica foi combinada, lavada com salmoura (10 mL), seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando sílica gel e hexano como eluente para fornecer o composto **50** como óleo incolor (quantitativo, 2,9 g, 1,0 mmol).



RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,29–7,26 (m, 1H), 7,16–7,15 (m, 2H), 5,73 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,48 (q, $J = 6,1$ Hz, 1H), 1,92 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,11 (s, 3H).;

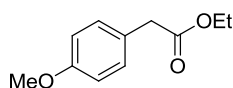
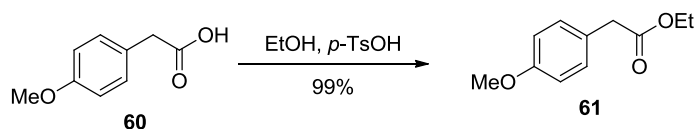
RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 144,3, 139,6, 129,4, 128,1, 128,0, 126,7, 72,8, 26,1, 23,7, 21,9, 18,5, 14,6, -4,6, -4,8.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{OSiNa}$ 313,1958; Encontrado: 313,1943.

Preparação do substrato para a síntese do *meso*-Hexestrol

acetato de 2-(4-metoxi-fenil)-etila (**61**):

O composto **61** foi preparado a partir do ácido 4-metóxi-fenil-acético (**60**) de acordo com o procedimento da literatura.² Estado físico: óleo incolor

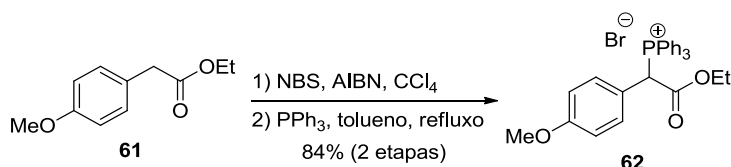


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 172,1, 158,8, 130,4, 126,4, 114,1, 60,9, 55,4, 40,7, 14,3.

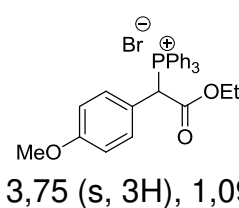
² Davis, O. A.; Croft, R. A.; Bull, J. A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15446–15449.

brometo de (2-etóxi-1-(4-metóxi-fenil)-2-oxo-etil)-trifenilfosfônio (62):



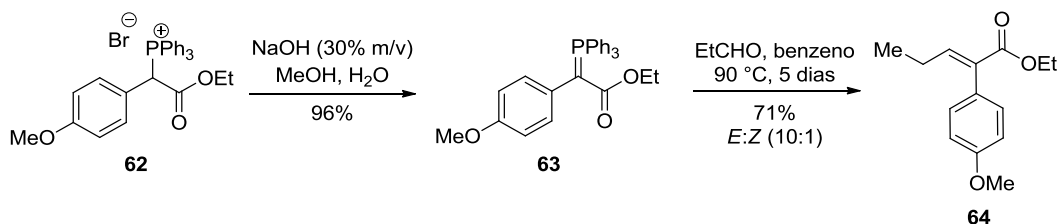
A uma solução do éster **61** (5,77 g, 29,7 mmol) em CCl_4 (66 mL) adicionou-se AIBN (0,243 g, 1,48 mmol, 0,05 eq.) e NBS (5,82 g, 32,7 mmol, 1,1 eq.). A mistura foi refluxada durante 5 h. Após este período, a mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e foram adicionados 150 mL de hexano. A mistura foi filtrada através de um *plug* de Celite e o resíduo foi lavado com hexano. O composto bromado foi então concentrado sob pressão reduzida e utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

A uma solução de PPh_3 (8,58 g, 32,7 mmol, 1,1 eq.) em PhMe (51 mL) adicionou-se o composto bromado preparado anteriormente e a mistura reacional foi agitada durante 12 h a 70 °C (temperatura do banho de óleo). Após este período, a mistura foi levada à temperatura ambiente e filtrada. O resíduo foi então lavado com PhMe (20 mL) e Et_2O (2 x 15 mL). O sal de fosfônio **62** resultante foi seco sob vácuo (84% em 2 etapas, 13,4 g, 25,1 mmol). O composto se apresenta como sólido amarelo pálido.

 **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ 8,16 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 7,92–7,88 (m, 6H), 7,77–7,74 (m, 3H), 7,64–7,60 (m, 6H), 7,30–7,28 (m, 2H), 6,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,18–4,09 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).;

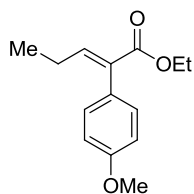
RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 168,2, 160,5 (d, $J = 2,8$ Hz), 135,1 (d, $J = 9,8$ Hz), 134,9 (d, $J = 2,8$ Hz), 133,1 (d, $J = 5,3$ Hz), 129,9 (d, $J = 12,6$ Hz), 119,0 (d, $J = 6,0$ Hz), 118,3, 117,6, 114,2 (d, $J = 2,0$ Hz), 63,2, 55,4, 48,1 (d, $J = 52,4$ Hz), 13,8.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}-\text{Br}^-]^+$ Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{P}$ 455,1771; Encontrado: 455,1700.

(E)-pent-2-enoato 2-(4-metoxi-fenil)de etila (64)

À uma solução do sal de fosfônio **62** (13,4 g, 25,1 mmol) em MeOH (110 mL) adicionou-se uma solução aquosa de NaOH (30% m/v) até pH 10, seguida por adição de 170 mL de água. O MeOH foi então removido sob pressão reduzida (no rotaevaporador com banho de água em temperatura cerca de 25 °C) e adicionou-se EtOAc (100 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL). A fase orgânica foi combinada, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a fosforana **63** (96% de rendimento, 10,9 g, 24,0 mmol), que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

A uma solução da fosforana **63** (8,63 g, 19,0 mmol) em benzeno anidro (80 mL) adicionou-se propionaldeído (4,2 mL, 57 mmol, 3,0 eq.). A mistura reacional foi agitada durante 5 dias a 90 °C (temperatura do banho de óleo). Após este período, a reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna utilizando uma mistura de hexano e EtOAc (95:5 → 90:10) como eluente para proporcionar o éster **64** (71% de rendimento, 3,17 g, 13,5 mmol, *E/Z* = 10/1)

(E)-pent-2-enoato 2-(4-metoxi-fenil) de etila

Estado físico: óleo amarelado

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15–7,06 (m, 2H), 7,00 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,94–6,85 (m, 2H), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s,

3H), 2,11 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).;

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167,8, 158,9, 146,1, 133,1, 131,0, 127,8, 113,5, 60,9, 55,4, 23,1 14,4, 13,5.;

EMAR (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calculado para C₁₄H₁₈O₃Na 257,1148; Encontrado: 257,1151.

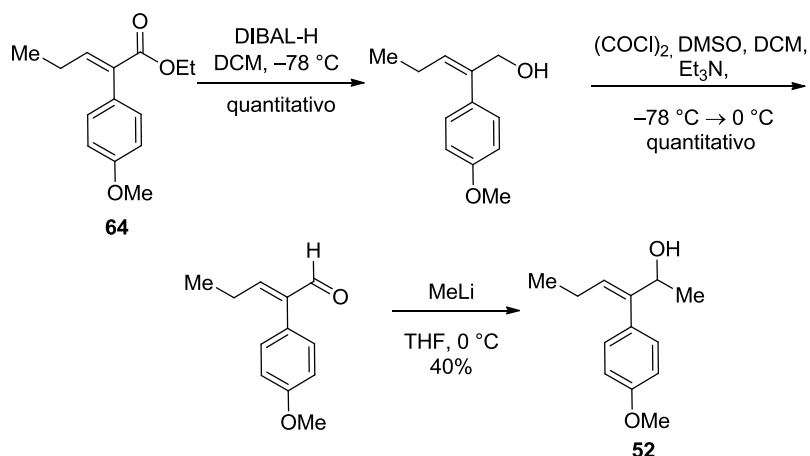
(Z)- pent-2-enoato 2-(4-metoxi-fenil) de etila

Estado físico: óleo amarelado

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27–7,24 (m, 2H), 6,87–6,84 (m, 2H), 6,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,40 (quint, J = 7,5 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,10 (t, J = 7,5 Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 168,7, 159,2, 139,4, 133,8, 130,5, 128,3, 113,8, 60,8, 55,4, 23,6, 14,4, 14,1.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ 257,1148; Encontrado: 257,1161.

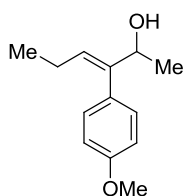
(E)-3-(4-methoxy-fenil)hex-3-en-2-ol (52):

A uma solução do éster **64** (1,24 g, 5,29 mmol) em DCM (30 mL) a -78°C , adicionou-se uma solução de DIBAL-H (1,0 M em tolueno, 13,2 mL, 13,2 mmol, 2,5 eq.), gota a gota durante 1 h *via syringe pump*. A mistura foi agitada a -78°C durante 1 h. Após este período, a reação foi aquecida a 0°C , finalizada pela adição de solução aquosa saturada de sal de Rochelle (50 mL) e agitada *overnight*. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et_2O (3 x 50 mL). A fase orgânica foi combinada, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o álcool, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

A uma solução de cloreto de oxalila (0,54 mL, 6,35 mmol, 1,2 eq.) em DCM (30 mL), a -78°C , adicionou-se gota a gota DMSO (0,90 mL, 12,7 mmol, 2,4 eq.). A mistura foi agitada durante 30 min, seguida pela adição gota a gota de uma

solução do álcool em DCM (15 mL). Após 30 min, adicionou-se Et₃N (3,7 mL, 26,4 mmol, 5 eq.) e a solução resultante foi aquecida a 0 °C e agitada durante 1 h. A mistura foi diluída com Et₂O (35 mL) e solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 100 mL). A fase orgânica foi combinada, lavada com H₂O (3 x 50 mL), salmoura (50 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o aldeído, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

A uma solução do aldeído em THF anidro (30 mL), sob atmosfera de nitrogênio e a 0 °C, adicionou-se gota a gota uma solução de MeLi (1,6 M em Et₂O, 3,6 mL, 5,82 mmol, 1,1 eq.). A mistura foi agitada durante 30 min nesta temperatura. Em seguida, adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (20 mL) e água (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 80 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em coluna utilizando uma mistura de hexano e EtOAc (80:20) como eluente para fornecer o álcool **52** como um óleo amarelado (77% em 3 etapas, 0,836 g, 4,05 mmol)

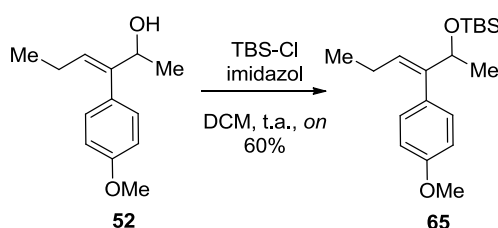


RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,13–7,04 (m, 2H), 6,94–6,84 (m, 2H), 5,67 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,57–4,38 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,91 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,52 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).;

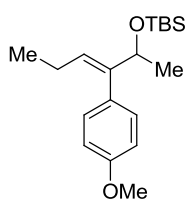
RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 158,7, 143,9, 130,7, 130,4, 129,2, 113,7, 72,5, 55,4, 22,4, 22,0, 14,5.;

EMAR (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M–H₂O]⁺ Calculado para C₁₃H₁₆O 188,1201; Encontrado: 188,1262.

(*E*)-terc-butil((3-(4-metoxi-fenil)hex-3-en-2-il)oxi) dimetilsilano:



A uma solução da olefina **52** (0,206 g, 0,1 mmol) em DCM (20 mL) foram adicionados imidazol (0,10 g, 0,15 mmol, 1,5 eq.) e cloreto de *terc*-butil-dimetil-silano (0,18 g, 0,12 mmol, 1,2 eq.). A mistura foi agitada overnight à temperatura ambiente. Então foi adicionado água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 25 mL). fase orgânica foi combinada, lavada com salmoura (30 mL), seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash* com sílica gel utilizando hexano como eluente para fornecer o composto **65** como óleo incolor (60%, 0,192 g, 0,6 mmol)



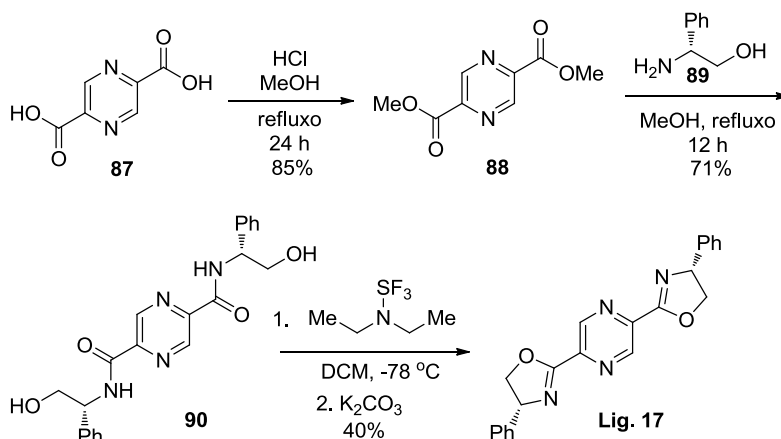
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,07–7,04 (m, 2H), 6,88–6,85 (m, 2H), 5,68 (td, *J* = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 4,43 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,95–1,86 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).;

RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 158,4, 143,7, 131,8, 130,4, 128,1, 113,4, 72,9, 55,3, 26,1, 23,7, 21,9, 18,5, 14,6, -4,5, -4,8.

EMAR (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calculado para C₁₉H₃₂O₂SiNa 343, 2064; Encontrado: 343,2050

Procedimentos para sínteses dos ligantes

Ligante 17

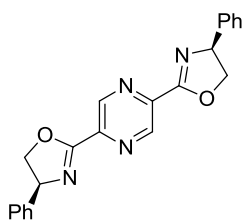


O diácido **87** (1,0 g, 5,95 mmol) foi suspenso em 20 mL de MeOH. Em seguida, foram adicionados 0,5 mL de HCl (37%) e a mistura foi refluxada por 24 h. Ao

final deste período, o solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em 100 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . Esta solução foi extraída com DCM (3 x 100 mL) de . A fase orgânica foi reunida, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida fornecendo o diéster **88** como sólido branco (85%, 1,0 g, 5,1 mmol). O composto foi utilizado diretamente na próxima etapa sem purificação prévia.

Uma solução do diéster **88** (0,530 g, 2,7 mmol) e (*R*)-2-amino-2-fenilglicinol (**89**) (0,815 g, 5,95 mmol, 2 eq.) em 15 mL de MeOH foi refluxada durante 14 h. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com MeOH (2 x 5 mL) para fornecer a bisamida **90** (71%, 0,680 g, 1,92 mmol). Este material foi usado diretamente na próxima etapa.

A bisamida **90** (0,392 g, 1,0 mmol) foi suspensa em DCM anidro (50 mL) e resfriada a -78°C . Após 5 minutos nesta temperatura, adicionou-se DAST (0,806 g, 5 mmol, 0,66 mL, 5 eq.). Após 2 h, adicionou-se K_2CO_3 (0,55 g, 4 mmol, 4 eq.) e a reação foi mantida a -78°C durante 1 h, seguida por 20 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação com 50 mL de água e 50 mL de DCM. Após a separação das fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura (2 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO_3 (20 mL). Depois de seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida, a fase orgânica forneceu um óleo viscoso. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando hexano e AcOEt (80:20) como eluente, foi obtido o ligante **Lig.17** (40%, 0,150 g, 0,40 mmol).

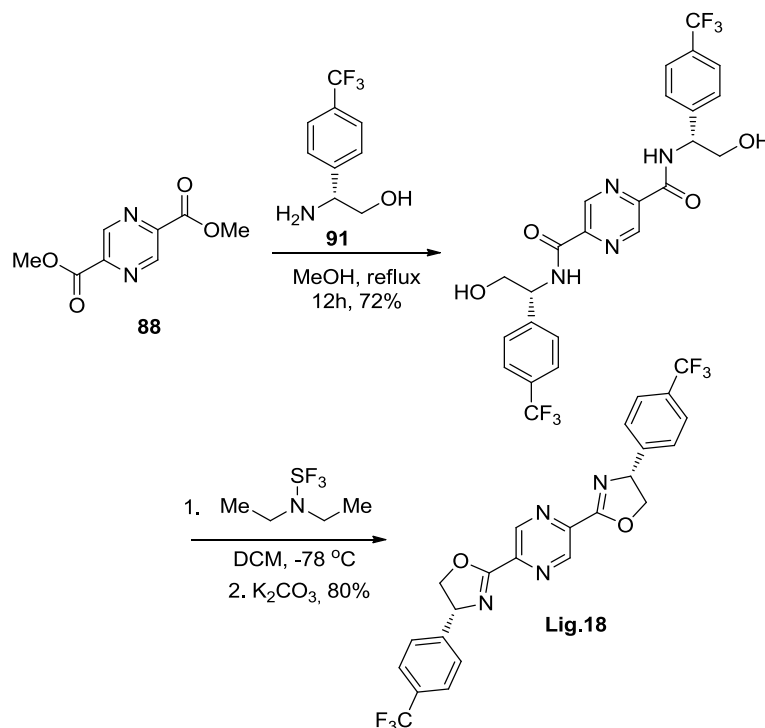


RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,46 (s, 1H), 7,47 – 7,29 (m, 5H), 5,54 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J = 10,2, 8,8$ Hz, 1H), 4,46 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 161,73, 144,72, 143,52, 141,04, 128,98, 128,07, 126,82, 75,44, 70,69.

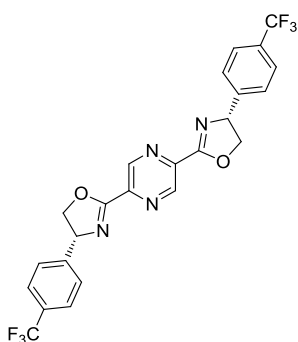
EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$: 371,1508, Encontrado:: 371,1531.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +147$ ($c=0,11$, CHCl_3)

Ligante 18

Uma solução do diéster **88** (0,176 g, 0,9 mmol) e *(R)*-2-amino-2-(4-(tri-fluoro-metil)fenil) etanol (**91**) (0,410 g, 2,0 mmol, 2,2 eq.) em 10 mL de MeOH foi refluxada por 14 h. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com MeOH (2 x 5 mL) para fornecer a bisamida (72%, 0,350 g, 0,64 mmol). Este material foi utilizado diretamente na próxima etapa.

A bisamida (0,100 g, 0,18 mmol) foi suspensa em 10 mL de DCM anidro e resfriada a -78°C . Após 5 minutos nesta temperatura, adicionou-se DAST (0,18 g, 0,74 mmol, 0,1 mL, 4 eq.). Após 2 h, adicionou-se K_2CO_3 (0,10 g, 0,74 mmol) e a reação foi mantida a -78°C durante 1 h, seguida por 20 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação com 40 mL de água e 40 mL de DCM. Após a separação das fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura (2 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO_3 (20 mL). Depois de seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida, a fase orgânica forneceu um óleo viscoso. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando hexano e AcOEt (80:20) como eluente foi obtido o ligante **18** (80%, 0,075 g, 0,15 mmol).



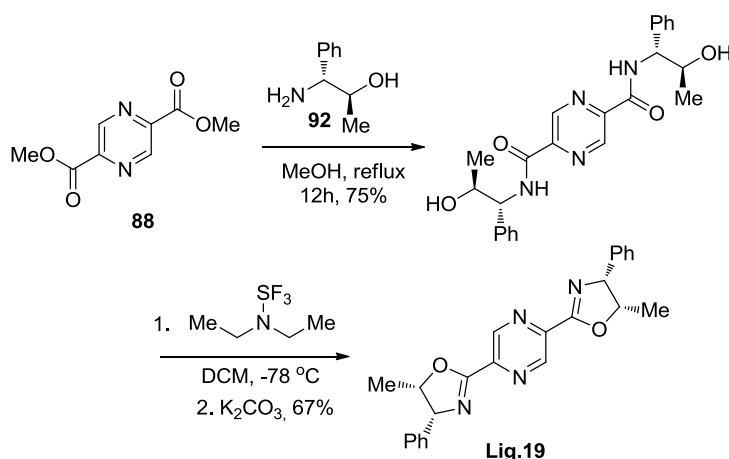
RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 9,45 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 5,61 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 5,00 (t, J = 9,7 Hz, 2H), 4,43 (t, J = 8,7 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 162,21, 144,78, 143,40, 130,40 (q, J = 32,5 Hz), 127,17, 125,96 (q, J = 3,5 Hz), 123,70 (q, J = 272,0 Hz), 75,13, 70,16.

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z :: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$: 507,1256, Encontrado:: 507,1227.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -40$ ($c=0,29$, CHCl_3)

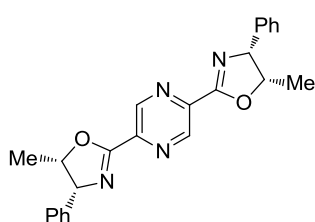
Ligante 19



Uma solução do diéster **88** (0,137 g, 0,7 mmol) e (1*R*,2*S*)-1-amino-1-fenilpropan-2-ol (**92**) (0,264 g, 1,75 mmol, 2,5 eq.) em 10 mL de MeOH foi refluxada por 14 h. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com MeOH (2 x 5 mL) para fornecer a bisamida correspondente (75%, 0,230 g, 0,52 mmol). Este material foi usado diretamente na próxima etapa.

A bisamida (0,173 g, 0,4 mmol) foi suspensa em 10 mL de DCM anidro e levada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 5 minutos nesta temperatura, adicionou-se DAST (0,260 g, 1,6 mmol, 0,22 mL, 4 eq.). Após 2 h, adicionou-se K_2CO_3 (0,22 g, 1,6 mmol) e a reacção foi mantida a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, seguida por 20 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação com 10 mL de água e 10 mL de DCM. Após a separação das fases,

a fase orgânica foi lavada com salmoura (2 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). Depois de seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, a fase orgânica forneceu um óleo viscoso. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando hexano e AcOEt (80:20) como eluente foi obtido o **ligante 19** (67%, 0,27 mmol, 0,107 g).



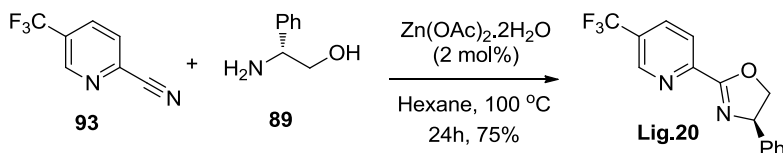
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (s, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 10H), 5,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,46 – 4,36 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 159,87, 144,53, 143,46, 139,24, 128,94, 128,79, 126,00, 89,42, 71,30, 21,08.

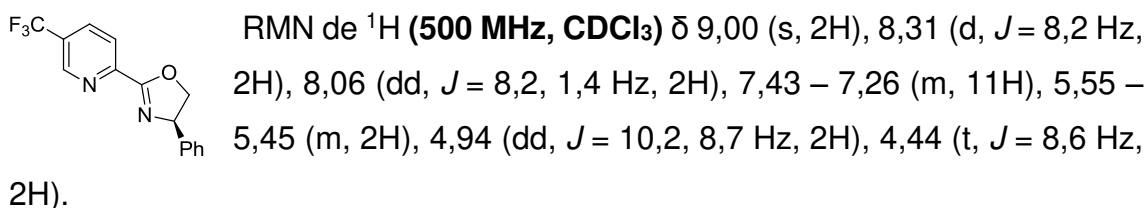
EMAR (ESI/Q-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₂₃N₄O₂: 399,1821, Encontrado:: 399,1793.

[α]²⁰_D = – 150 (c=0,25, CHCl₃)

Ligante 20:



Uma suspensão da nitrila **93** (0,344 g, 2,0 mmol), Zn(OAc)₂·2H₂O (8,8 mg, 0,04 mmol) e (*R*)-2-amino-2-fenil-glicinol (**89**) (0,548 g, 4 mmol, 2 eq.) em 4 mL de hexano foi aquecida a 100 °C durante 24 h em um tubo selado. No final deste período, a mistura foi diluída com 20 mL de AcOEt, lavada com 10 mL de água, 10 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 10 mL de salmoura. A fase orgânica foi combinada, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo viscoso. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando hexano e EtOAc (80:20) como eluente foi obtido o ligante **20** (75%, 1,5 mmol, 0,438 g).

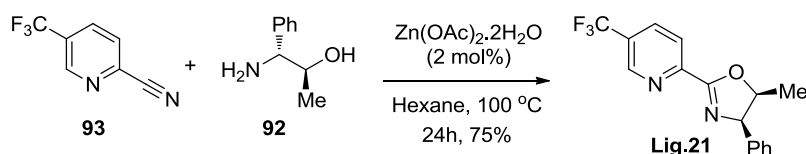


RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 162,87, 149,82, 146,69 (q, $J = 3,9$ Hz), 141,34, 134,04 (q, $J = 3,3$ Hz), 128,91, 128,31 (q, $J = 32,8$ Hz), 127,95, 126,78, 123,14 (q, $J = 272,8$ Hz), 124,02, 75,60, 70,51.

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z :: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: 293,0902, Encontrado:: 293,0930.

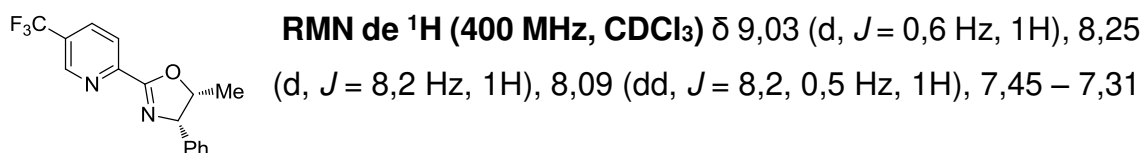
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +190$ ($c=0,14$, CHCl_3)

Ligante 21:



Uma solução da nitrila **93** (0,172 g, 1,0 mmol), $\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4,4 mg, 0,02 mmo) e (1*R*, 2*S*)-1-amino-1-fenil-propan-2-ol (**92**) (0,302 g, 2 mmol 2 eq.) em 2 mL de hexano foi aquecida a 100 °C durante 24 h em um tubo selado. No final deste período, a mistura foi diluída com 20 mL de AcOEt, lavada com 10 mL de água, 10 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 10 mL de salmoura. A fase orgânica foi combinada, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo viscoso. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando hexano e EtOAc (80:20) como eluente foi obtido o ligante **21** (75%, 0,75 mmol, 0,229g)

.



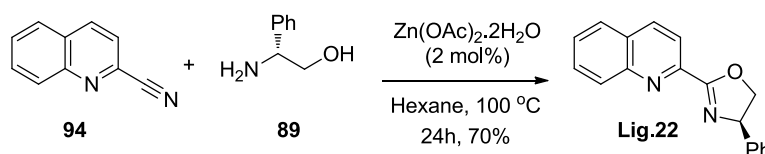
(m, 3H), 7,28 (dd, $J = 4,1, 3,2$ Hz, 2H), 5,91 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,79 (dq, $J = 9,6, 7,1$ Hz, 1H), 0,96 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 161,21, 149,80, 146,87 (q, $J = 3,9$ Hz), 136,27, 134,08 (q, $J = 3,5$ Hz), 128,37, 128,16 (q, $J = 33,2$ Hz), 128,14, 126,18, 123,60, 123,16 (q, $J = 272,8$ Hz), 85,17, 66,02, 17,56.

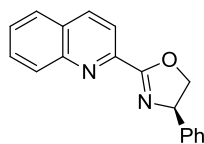
EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 307,1058, Encontrado: 307,1089

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +265$ ($c=0,48$, CHCl_3)

Ligante 22



Uma solução da nitrila **94** (0,154 g, 1,0 mmol), $\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4,4 mg, 0,02 mmol) e (*R*)-2-amino-2-fenil-glicinol (**89**) (0,274 g, 2,0 mmol, 2 eq.) em 2 mL de hexano foi aquecida a 100 °C durante 24 h em um tubo selado. No final deste período, a mistura foi diluída com 20 mL de AcOEt , lavada com 10 mL de água, 10 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 10 mL de salmoura. A fase orgânica foi combinada, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo viscoso. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando hexano e EtOAc (80:20) como eluente foi obtido o ligante **22** (70%, 0,7 mmol, 0,191 g).



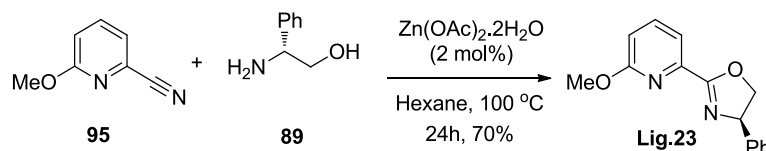
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (dd, $J = 22,7, 8,6$ Hz, 3H), 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 11,3, 4,0$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 4H), 7,31 (dt, $J = 8,2, 4,2$ Hz, 1H), 5,57 – 5,48 (m, 1H), 4,98 (dd, $J = 10,1, 8,7$ Hz, 1H), 4,48 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 164,20, 147,67, 146,75, 141,77, 136,83, 130,43, 130,15, 128,90, 128,88, 128,09, 127,85, 127,60, 126,90, 121,06, 75,63, 70,50.

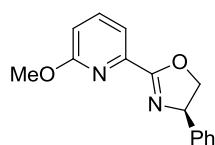
EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{18}H_{15}N_2O$: 275,1184, Encontrado:: 275,1158.

$[\alpha]^{20}_D = + 278$ ($c=0,20$, $CHCl_3$)

Ligante 23:



Uma solução da nitrila **95** (0,132 g, 1,0 mmol), $\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4,4 mg, 0,02 mmol) e (*R*)-2-amino-2-fenil-glicinol (**89**) (0,274 g, 2,0 mmol 2 eq.) em 2 mL de hexano foi aquecida a 100 °C durante 24 h em um tubo selado. No final deste período, a mistura foi diluída com 20 mL de AcOEt, lavada com 10 mL de água, 10 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 10 mL de salmoura. A fase orgânica foi combinada, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo viscoso. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando hexano e EtOAc (80:20) como eluente foi obtido o ligante **23** (70%, 0,7 mmol, 0,177 g).

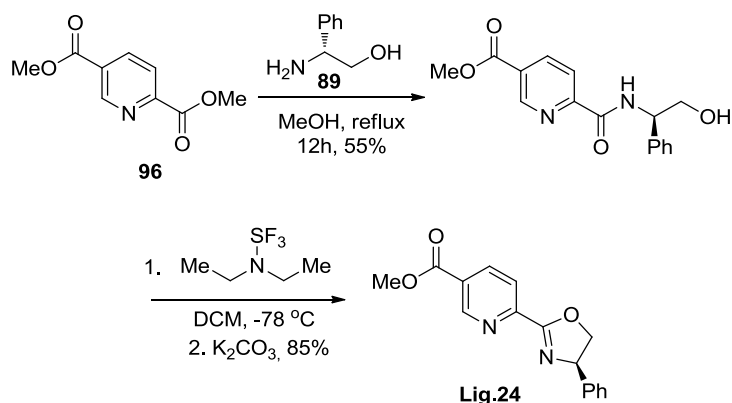


RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33 (dq, $J = 8,2, 7,2$ Hz, 5H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,51 – 5,36 (m, 1H), 4,87 (dd, $J = 10,1, 8,6$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 164,02, 163,96, 144,11, 142,07, 138,88, 128,78, 127,71, 126,87, 117,73, 113,90, 75,29, 70,36, 53,68.

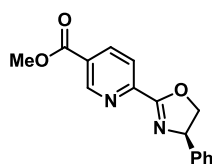
EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{15}H_{15}N_2O_2$: 255,1134, Encontrado::255,1151.

$[\alpha]^{20}_D = + 56$ ($c=0,29$, $CHCl_3$)

Ligante 24:

Uma solução do diéster **96** (0,410 g, 2,10 mmol) e (*R*)-2-amino-2-fenil-glicinol (**89**) (0,345 g, 2,52 mmol, 1,2 eq.) em 10 mL de MeOH foi refluxada durante 14 h. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com MeOH (2 x 5 mL) para proporcionar a bisamida correspondente (55%, 0,348 g, 1,16 mmol). Este composto foi utilizado diretamente na próxima etapa.

A bisamida (0,150 g, 0,5 mmol) foi suspensa em 20 mL de DCM anidro e levada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Após 5 minutos nesta temperatura, adicionou-se DAST (0,322 g, 2 mmol, 0,26 mL, 4,0 eq.). Após 2 h, adicionou-se K_2CO_3 (2 mmol, 0,27 g, 4,0 eq.) e a reação foi mantida a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, seguida por 20 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação com 20 mL de água e 20 mL de DCM. Após a separação das fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura (2 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO_3 (20 mL). A fase orgânica foi combinada, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um sólido branco. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando hexano e AcOEt (80:20) como eluente foi obtido o ligante **24** (85%, 0,42 mmol, 0,120 g).



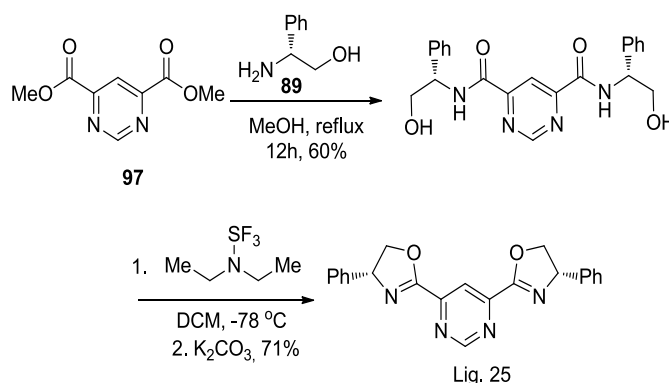
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,31 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,35 (td, $J = 15,1, 7,8$ Hz, 5H), 5,54 – 5,45 (m, 1H), 4,93 (dd, $J = 10,1, 8,8$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 165,15, 163,27, 150,83, 149,88, 141,46, 137,88, 128,89, 127,90, 127,57, 126,82, 123,86, 77,02, 75,50, 70,53, 52,68.

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$: 283,1083; Encontrado: 283, 1095

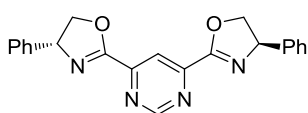
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +47$ ($c=0,35$, CHCl_3)

Ligante 25



Uma solução do diéster **97** (0,392 g, 2,0 mmol) e (*R*)-2-amino-2-fenil-glicinol (**89**) (0,576 g, 4,2 mmol, 2 eq.) em 10 mL de MeOH foi refluxada durante 14 h. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com MeOH (2 x 5 mL) para fornecer a bisamida (60%, 0,490 g, 1,21 mmol). Este composto foi utilizado diretamente na próxima etapa.

A bisamida (0,490 g, 1,21 mmol) foi suspensa em 60 mL de DCM anidro e levada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Após 5 minutos nesta temperatura, adicionou-se DAST (0,777 g, 4,82 mmol, 0,63 mL, 4 eq.). Após 2 h, adicionou-se K_2CO_3 (0,62 g, 4,82 mmol, 4 eq.) e a reação foi mantida a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, seguida por 30 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação com 60 mL de água e 60 mL de DCM. Após a separação das fases, a fase orgânica foi lavada com salmoura (2 x 30 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO_3 (20 mL). Após a secagem com Na_2SO_4 , filtração e evaporação, a fase orgânica forneceu um sólido branco. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando hexano e AcOEt (80:20) como eluente, obteve-se o ligante Lig **25** (71%, 0,86 mmol, 0,321 g).



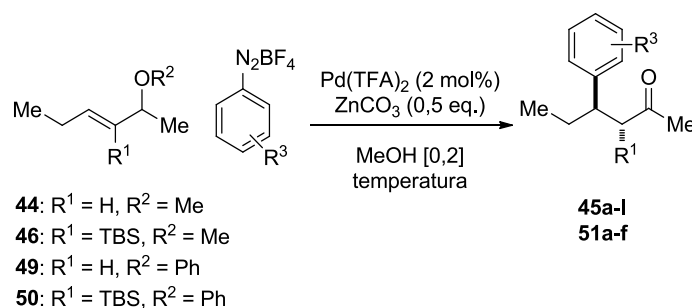
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,49 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 8,82 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H), 7,53 – 7,21 (m, 37H), 5,53 (dd, $J = 10,2, 9,0$ Hz, 7H), 4,96 (dd, $J = 10,4, 8,7$ Hz, 7H), 4,45 (t, $J = 8,7$ Hz, 7H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 162,17, 159,34, 155,06, 140,91, 128,92, 128,01, 126,72, 119,65, 75,64, 70,57.

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$: 371,1508, Encontrado: 371,1529.

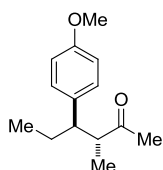
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -9$ ($c=0,30$, CHCl_3)

Procedimento geral reação de Heck-Matsuda em olefinas trissubstituídas



Em um *vial* contendo uma barra de agitação magnética, são adicionados a olefina (1 eq., 0,2 mmol), ZnCO_3 (0,5 eq., 0,1 mmol, 1,65 mg), $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (1,32 mg, 2 mol %, 0,004 mmol), 1,0 mL de metanol e o sal de arenodiazônio (2,0 eq., 0,4 mmol), nesta sequência. Ao término da adição dos reagentes o *vial* é fechado e mantido sob agitação à temperatura indicada até o consumo total da olefina (ao final deste período o meio reacional torna-se preto), dependendo do sal ou substrato esse tempo varia de 60 a 240 minutos. Em seguida, aguardou-se o resfriamento do *vial* até a temperatura ambiente, o metanol foi evaporado e o resíduo resultante solubilizado em acetato de etila (0,5 mL). Esta solução foi filtrada em um *plug* de sílica, o qual foi lavado com uma mistura de hexano:acetato de etila 1:1 (3 x 5 mL). Em seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia de sílica *flash*. Para reações com as

olefinas **44** e **46** a temperatura utilizada foi 40 °C. Com as olefinas **49** e **50** a temperatura utilizada foi 60 °C.

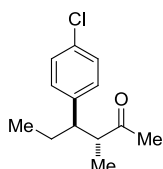


45a- óleo amarelado; 87% rendimento isolado (0,17 mmol; 38 mg)

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,77 (dq, J = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 2,68–2,59 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,83–1,72 (m, 1H), 1,54–1,41 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,70 (t, J = 7,3 Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 213,0, 158,2, 135,1, 129,2, 113,9, 55,3, 53,4, 49,3, 29,5, 25,0, 14,7, 11,9.;

EMAR (EI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 220,1463; Encontrado: 220,1433.

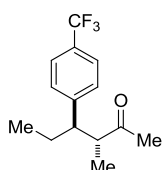


45b- óleo amarelado; 88% rendimento isolado (0,176mmol; 39 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26–7,23 (m, 2H), 7,09–7,05 (m, 2H), 2,78 (dq, J = 9,1, 6,8 Hz, 1H), 2,72–2,66 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,86–1,77 (m, 1H), 1,54–1,42 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,69 (t, J = 7,3 Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 212,2, 141,8, 132,2, 129,7, 128,7, 53,1, 49,3, 29,6, 24,8, 14,7, 11,8.;

EMAR (EI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}$ 224,0968; Encontrado: 224,0952.

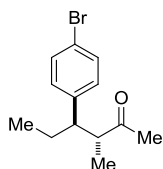


45c- óleo amarelado; 80% rendimento isolado (0,16mmol; 40 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,88–2,78 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,90–1,80 (m, 1H), 1,59–1,48 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,70 (t, J = 7,4 Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211,9, 147,6, 128,8 (q, J = 32,4 Hz), 128,7, 125,4 (q, J = 3,5 Hz), 124,4 (q, J = 271,5 Hz), 52,9, 49,6, 29,5, 24,8, 14,7, 11,8.;

EMAR (EI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}$ 258,1231; Encontrado: 258,1236.

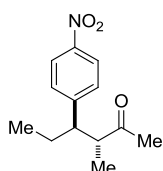


45d- óleo amarelado; 89%(RMN de ^1H), 85% rendimento isolado (0,17mmol; 45 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42–7,36 (m, 2H), 7,03–7,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,78 (dq, J = 9,1, 6,8 Hz, 1H), 2,71–2,65 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,84–1,76 (m, 1H), 1,53–1,41 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,69 (t, J = 7,4 Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 212,2, 142,3, 131,6, 130,1, 120,2, 53,0, 49,3, 29,6, 24,8, 14,7, 11,8.;

EMAR (EI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrO}$ 268,0463; Encontrado: 268,0475.

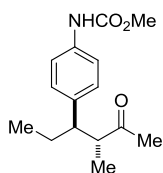


45e- óleo amarelado; 99%(RMN de ^1H), 95% rendimento isolado (0,19 mmol; 44,2 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16–8,12 (m, 2H), 7,33–7,29 (m, 2H), 2,91–2,81 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,93–1,83 (m, 1H), 1,60–1,48 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,69 (t, J = 7,4 Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211,4, 151,6, 146,8, 129,2, 123,8, 52,8, 49,5, 29,6, 24,8, 14,8, 11,8.;

EMAR (EI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 235,1208; Encontrado: 235,1243. EMAR: Calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3]$: 235,1208, Encontrado:: 235,1243.

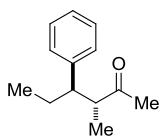


45f- óleo amarelado; 68%(RMN de ^1H), 60% rendimento isolado (0,12 mmol; 31 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,08–7,05 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,78 (dq, J = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 2,69–2,63 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,84–1,75 (m, 1H), 1,54–1,42 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,69 (t, J = 7,3 Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 212,8, 154,2, 138,2, 136,3, 128,9, 118,8, 53,2, 52,4, 49,4, 29,5, 24,9, 14,6, 11,8.;

EMAR (EI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 263,1521; Encontrado: 263,1543.

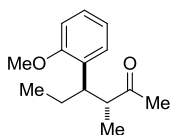


45g- óleo amarelado; 65%(RMN de ^1H), 45% rendimento isolado (0,09 mmol; 17 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29–7,26 (m, 2H), 7,20–7,16 (m, 1H), 7,15–7,13 (m, 2H), 2,82 (dq, $J = 9,0, 6,8$ Hz, 1H), 2,73–2,67 (m, 1H), 1,87–1,77 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,59–1,48 (m, 1H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 212,8, 143,2, 128,5, 128,3, 126,5, 53,2, 50,1, 29,5, 24,8, 14,6, 11,9.;

EMAR (EI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ 190,1358; Encontrado: 190,1329.

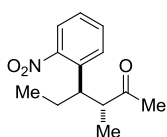


45h- óleo amarelado; 58%(RMN de ^1H), 55% rendimento isolado (0,11 mmol; 24 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20–7,15 (m, 1H), 7,09 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 6,91 (td, $J = 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,35–3,29 (m, 1H), 2,88 (quint, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,68–1,58 (m, 2H), 1,05 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,72 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 212,7, 157,5, 131,0, 128,4, 127,3, 120,6, 110,7, 55,5, 51,5, 41,8, 28,2, 22,7, 13,0, 11,9.;

EMAR (EI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 220,1463; Encontrado: 220,1433.

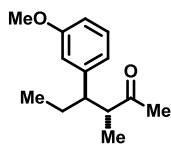


45i- óleo amarelado; 58%(RMN de ^1H), 45% rendimento isolado (0,09 mmol; 21 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,55–7,51 (m, 1H), 7,38–7,30 (m, 2H), 3,53–3,47 (m, 1H), 2,90 (quint, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,86–1,76 (m, 1H), 1,68–1,57 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H);

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211,0, 137,3, 133,5, 132,3, 128,9, 127,3, 124,4, 52,5, 42,2, 28,3, 24,1, 13,5, 11,5.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 236,1281; Encontrado: 236,1287.

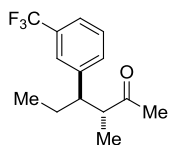


45j- óleo amarelado; 78%(RMN de ^1H), 77% rendimento isolado (0,15 mmol; 32 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,75–6,68 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,81 (dq, $J = 9,0, 6,9$ Hz, 1H), 2,67 (ddd, $J = 11,0, 9,3, 3,6$ Hz, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,86–1,75 (m, 1H), 1,58–1,44 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,72 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 212,7, 159,7, 144,9, 129,4, 120,8, 114,4, 111,5, 55,3, 53,1, 50,0, 29,5, 24,8, 14,6, 11,9.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2$ 221,1536; Encontrado: 221,1536.

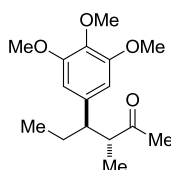


45k- óleo amarelado; 88%(RMN de ^1H), 80% rendimento isolado (0,16 mmol; 41 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46–7,32 (m, 4H), 2,88–2,78 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,80–1,80 (m, 1H), 1,58–1,48 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,70 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 211,9, 144,4, 132,0, 130,8 (q, $J = 32,1$ Hz), 129,0, 124,7 (q, $J = 3,8$ Hz), 124,3 (q, $J = 272,3$ Hz), 123,5 (q, $J = 3,8$ Hz), 52,9, 49,6, 29,6, 24,7, 14,6, 11,8.;

EMAR (EI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}$ 258,1231; Encontrado: 258,1257.

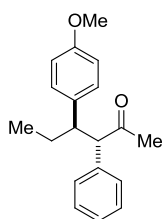


45l- óleo amarelado; 80%(RMN de ^1H), 75% rendimento isolado (0,15 mmol; 41,7 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,33 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (dq, $J = 9,1, 6,9$ Hz, 1H), 2,64–2,58 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,79 (dq, $J = 14,7, 7,4, 3,7$ Hz, 1H), 1,47 (ddq, $J = 14,4, 11,0, 7,2$ Hz, 1H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 212,7, 153,2, 139,0, 136,6, 105,3, 61,0, 56,2, 53,0, 50,4, 29,6, 25,0, 14,8, 11,9.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4$ 281,1747; Encontrado: 281,1765.



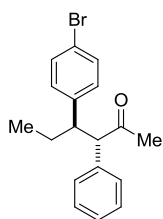
51a- sólido branco; 80% (RMN de ^1H), 70% rendimento isolado (0,14 mmol; 39 mg)

p.f.: 125-128 °C.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38–7,27 (m, 5H), 7,19–7,15 (m, 2H), 6,87–6,83 (m, 2H), 3,96 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,20 (td, $J = 11,2$, 3,6 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,41–1,20 (m, 2H), 0,57 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 208,1, 158,2, 137,5, 135,1, 129,3, 129,0, 127,6, 113,9, 66,3, 55,3, 48,8, 30,8, 26,4, 11,7.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2$ 283,1693; Encontrado: 283,1688.

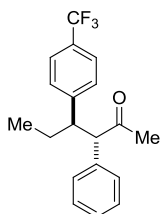


51b- sólido amarelado; 75%(RMN de ^1H), 75% rendimento isolado (0,15 mmol; 47 mg)

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,37–7,28 (m, 5H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,94 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,23 (td, $J = 11,2$, 3,4 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,39–1,30 (m, 1H), 1,30–1,21 (m, 1H), 0,55 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 207,4, 142,5, 137,0, 131,6, 130,2, 129,1, 129,0, 127,8, 120,2, 65,9, 48,9, 30,7, 26,2, 11,7.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrO}$ 331,0692; Encontrado: 331,0677.

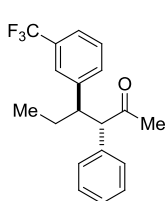


51c- óleo amarelado; 65% (RMN de ^1H), 77% rendimento isolado (0,154 mmol; 47 mg)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,32–7,22 (m, 7H), 3,93 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,26 (td, $J = 11,1$, 3,7 Hz, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,36–1,13 (m, 2H), 0,48 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 207,2, 147,8, 136,8, 129,2, 129,0, 128,8, 128,8 (q, $J = 32,1$ Hz), 127,9, 125,4 (q, $J = 3,7$ Hz), 124,4 (q, $J = 272,0$ Hz), 65,7, 49,2, 30,6, 26,3, 11,6.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{19}H_{20}F_3O$ 321,1461;
Encontrado: 321,1458.

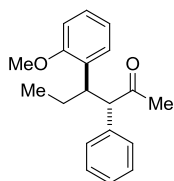


51d- óleo amarelado; 65% (RMN de 1H), 60% rendimento isolado (0,12 mmol; 33 mg)

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43–7,22 (m, 9H), 3,93 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,26 (td, $J = 11,1, 3,7$ Hz, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,37–1,16 (m, 2H), 0,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 207,2, 144,6, 136,8, 132,4, 130,8 (q, $J = 31,8$ Hz), 129,2, 129,0, 128,9, 127,9, 124,6 (q, $J = 3,6$ Hz), 124,4 (q, $J = 272,3$ Hz), 123,5 (q, $J = 3,7$ Hz), 65,7, 49,2, 30,6, 26,3, 11,6.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{19}H_{20}F_3O$ 321,1461;
Encontrado: 321,1437.

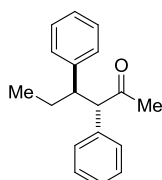


51e- óleo amarelado; 52% (RMN de 1H), 50% rendimento isolado (0,10 mmol; 27 mg)

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40–7,25 (m, 5H), 7,19–7,15 (m, 2H), 6,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (dd, $J = 12,9, 5,2$ Hz, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,41–1,35 (m, 2H), 0,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 208,2, 157,9, 137,8, 131,1, 129,2, 128,8, 127,4, 120,7, 111,1, 64,3, 55,7, 29,7, 25,3, 11,5.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{19}H_{23}O_2$ 283,1693;
Encontrado: 283,1688.



51f- sólido branco; 63%(RMN de 1H), 60% rendimento isolado (0,12 mmol; 28 mg)

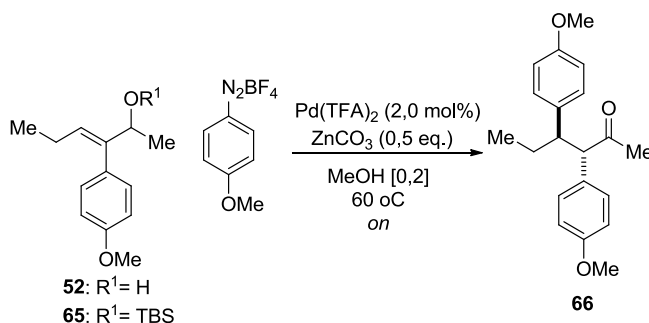
RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38–7,18 (m, 10H), 4,01 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,25 (td, $J = 11,1, 3,6$ Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,41–1,26 (m, 2H), 0,57 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).;

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 207,9, 143,2, 137,4, 129,0, 128,5, 128,4, 127,6, 126,5, 66,0, 49,6, 30,7, 26,4, 11,7.;

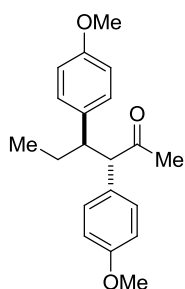
EMAR (EI/Q-TOF) m/z : $[M]^+$ Calculado para $C_{18}H_{20}O$ 252,1514; Encontrado: 252,1532.

Procedimentos para síntese total do meso-Hexestrol

(3*S**, 4*R**)-3,4-bis(4-metoxi-fenil)hexan-2-ona (**66**)



Em um *vial* contendo uma barra de agitação magnética, são adicionados a olefina **52** ou **65** (1 eq., 0,2 mmol), $ZnCO_3$ (0,5 eq., 0,1 mmol, 1,65 mg), $Pd(TFA)_2$ (1,33 mg, 2 mol %, 0,004 mmol), 1,0 mL de metanol e o sal de arenodiazônio (2,0 eq., 0,4 mmol), nesta sequência. Ao término da adição dos reagentes o *vial* é fechado e mantido sob agitação à 60 °C até o consumo total da olefina (ao final deste período o meio reacional torna-se preto). Em seguida, aguardou-se o resfriamento do *vial* até a temperatura ambiente, o metanol foi evaporado e o resíduo resultante solubilizado em acetato de etila (0,5 mL). Esta solução foi filtrada em um *plug* de sílica, o qual foi lavado com uma mistura de hexano:acetato de etila 1:1 (3 x 5 mL). Em seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia de sílica *flash*, utilizando hexano e AcOEt (95:5) (78%, 46 mg, 0,15 mmol). Estado físico do produto: sólido branco



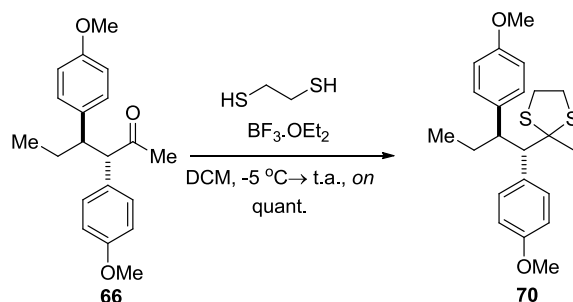
p.f.: 125-128 °C.

RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,89 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,15 (td, $J = 11,2, 3,4$ Hz, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,42–1,34 (m, 1H), 1,30–1,21 (m, 1H), 0,57 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).;

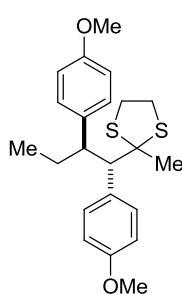
RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 208,4, 159,1, 158,1, 135,2, 130,0, 129,5, 129,3, 114,4, 113,9, 65,3, 55,4, 55,3, 48,8, 30,6, 26,4, 11,7.;

EMAR (EI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}]^+$ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$ 312,1725; Encontrado: 312,1752.

2-((1*S**, 2*R**)-1,2-bis(4-metoxi-fenil)butil)-2-metil-1,3-ditiolano (**70**)



A uma solução da cetona **66** (0,031 g, 0,1 mmol) em DCM (0,25 mL), a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se 1,2-etanoditiol (0,017 mL, 0,2 mmol, 2,5 eq.) seguido de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0,09 mL, 0,07 mmol). A mistura reacional foi mantida a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. Após este período adicionou-se mais $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0,09 mL, 0,07 mmol). A mistura foi deixada aquecer a temperatura ambiente e mantida sob agitação *overnight*. Após este tempo, a mistura reacional foi filtrada através de uma *plug* de sílica e o resíduo foi lavado com AcOEt (3 x 5 mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando EtOAc e hexano como eluente para fornecer a ditiana **70** como um óleo viscoso incolor(quantitativo, 0,038 g, 0,1 mmol).

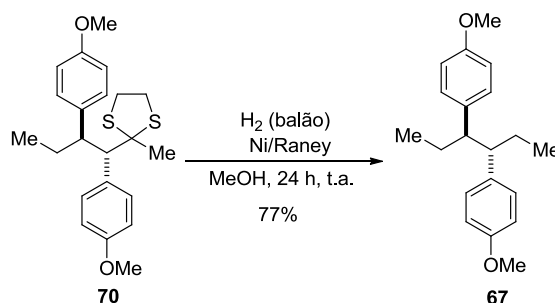


RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29–7,26 (m, 2H), 7,18–7,14 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,42 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 1H), 3,22–3,01 (m, 5H), 1,75 (s, 3H), 1,64–1,53 (m, 1H), 1,27–1,15 (m, 1H), 0,51 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 3H).;

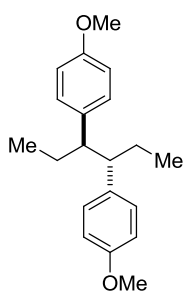
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 158,6, 158,5, 135,7, 134,5, 130,5, 113,5, 113,2, 72,0, 62,6, 55,31, 55,28, 49,6, 40,9, 37,3, 32,2, 28,0, 12,4.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ 411,1423; Encontrado: 411,1445.

4,4'-((3RS, 4SR)-hexano-3,4-di-il)bis(metoxi-benzeno) (**67**)



Uma solução da ditiana **70** (0,038 g, 0,1 mmol) em MeOH (5 mL) foi agitada sob atmosfera de hidrogênio com níquel de Raney (570 mg, 15 eq. em massa). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. Após este período a mistura foi cuidadosamente filtrada através de *plug* de sílica e o resíduo foi lavado com AcOEt (3 x 5 mL). O filtrado foi concentrado e seco sob vácuo e purificado por cromatografia de sílica *flash* para fornecer o composto **67** como um sólido branco (77%, 0,023 g, 0,077 mmol)

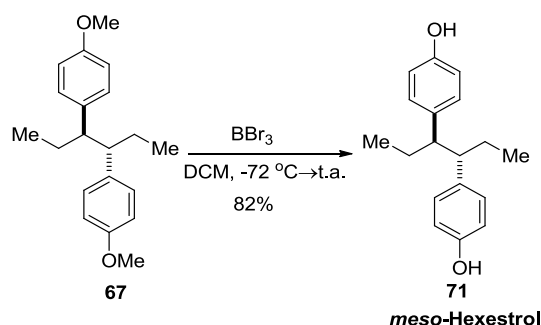


p.f.: 140-143 ° C.

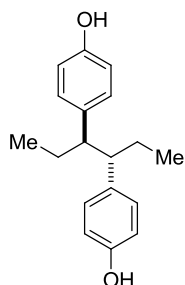
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H), 6,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H), 3,82 (s, 6H), 2,52–2,45 (m, 2H), 1,45–1,19 (m, 4H), 0,54 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H).;

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 157,9, 136,8, 129,3, 113,7, 55,3, 53,7, 27,5, 12,4.;

EMAR (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Na}$ 321,1825; Encontrado: 321,1801.

meso-Hexestrol (71)

A uma solução do composto **61** (0,029 g, 0,1 mmol) em DCM (20 mL) adicionou-se uma solução de BBr_3 (0,9 M em DCM, 0,54 mL, 0,5 mmol), a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 3,5 h. Após esse período adicionou-se 20 mL de água gelada e extraíu-se com Et_2O (3 x 15 mL). A fase orgânica foi combinada, seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando AcOEt e hexano como eluente para fornecer o *meso*-hexestrol (**64**) como um sólido branco (82%, 0,022 g, 0,082 mmol).

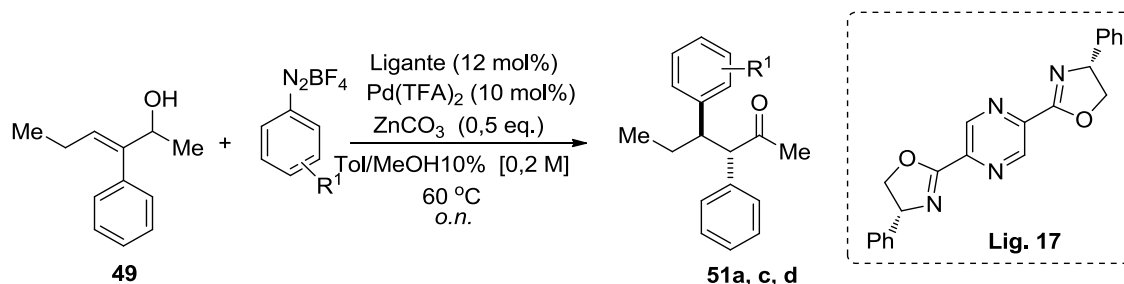


p.f.: 184-186 $^{\circ}\text{C}$.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO/ CDCl_3) δ 8,88 (bs, 2H), 6,88 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 4H), 6,66 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 4H), 2,34–2,32 (m, 2H), 1,32 – 1,10 (m, 4H), 0,43 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 6H).;

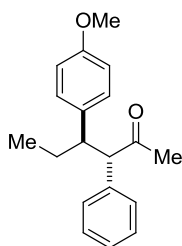
RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO/ CDCl_3) δ 155,0, 134,2, 128,5, 114,7, 52,7, 26,7, 11,8.

Procedimento Geral para reação enantiosseletiva de Heck-Matsuda



Em um *vial* de 4 mL, contendo uma barra de agitação magnética, foi adicionado o Pd(TFA)₂ (10 mol %; 3,3 mg), o ligante **Lig.17** (12 mol%; 4,4 mg) e metanol (0,2 M, 0,5 mL), nesta sequência. Em seguida, o frasco reacional foi colocado em uma chapa de aquecimento, previamente aquecida a 60 °C, e foi mantido sob agitação por 10 minutos. Após este período, o *vial* foi removido do aquecimento e adicionou-se, sequencialmente, ZnCO₃ (6,8 mg, 0,1 mmol, 0,5 eq.), a olefina (**49**) (17,6 mg, 0,1 mmol,) e o sal de arenodiazônio correspondente (0,2 mmol, 0,2 eq.). Ao término da adição dos reagentes o tubo foi fechado e colocado novamente sob aquecimento e a reação foi mantida sob forte agitação *overnight*. Após esse período, o metanol foi evaporado e o resíduo resultante solubilizado com acetato de etila (0,5 mL). Esta solução foi filtrada em um *plug* de sílica, que foi lavado com uma mistura de hexano:acetato de etila 1:1 (3 x 5 mL). A purificação do resíduo foi feita através de cromatografia de sílica *flash* para fornecer os respectivos produtos enantioenriquecidos.

Obs: os dados dos compostos foram relatados anteriormente na versão racêmica da reação.



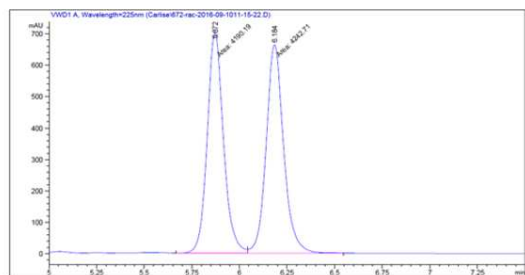
51a. 60% rendimento isolado (0,06 mmol; 17 mg)

Razão enantiomérica: 63:33

$[\alpha]_D^{20}$ = +2 (c = 1,0 CHCl_3)

HPLC: IC Chiralpak, 99:1 hexano/isopropanol, 1 ml/min; 25 °C, 225 nm.

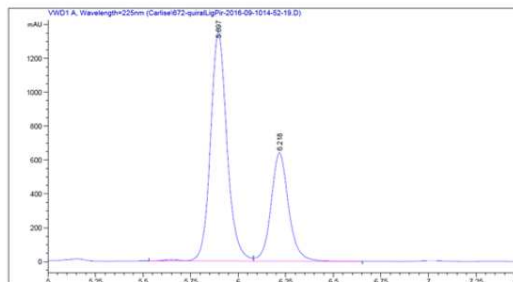
Tempo de retenção: 5,9 min. (majoritário) e 6,2 min (minoritário).



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=225 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.872	MF	0.0992	4190.18848	703.98370	49.6886
2	6.184	FM	0.1063	4242.70654	665.41779	50.3114

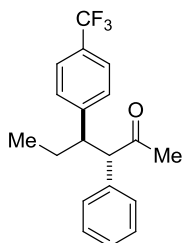
Totals : 8432.89502 1369.40149



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=225 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.897	VV R	0.0922	8185.09863	1352.84802	66.5938
2	6.218	VB	0.0979	4105.98340	639.94305	33.4062

Totals : 1.22911e4 1992.79108



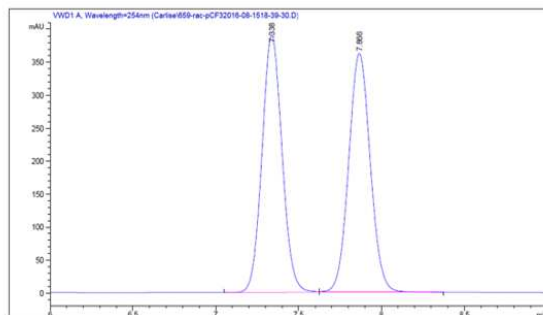
51c. 42% rendimento isolado (0,042 mmol; 13 mg)

Razão enantiomérica: 82:18

$[\alpha]_D^{20}$ = +4 (c = 1,0 CHCl_3)

HPLC: IC Chiralpak, 99:1 hexano/isopropanol, 1 ml/min; 25 °C, 225 nm.

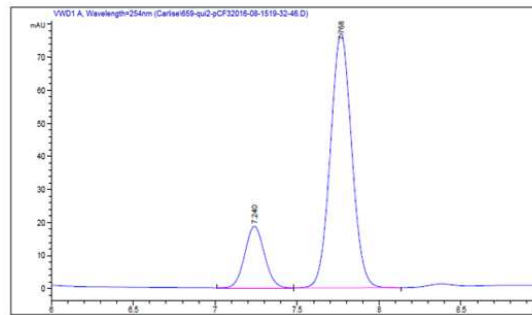
Tempo de retenção: 7,2 min. (minoritário) e 7,7 min (majoritário).



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.338	BV	0.1301	3278.63721	389.77530	49.9374
2	7.866	VB	0.1409	3286.85742	361.96249	50.0626

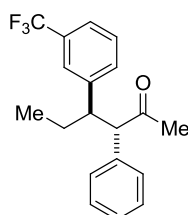
Totals : 6565.49463 751.73779



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.240	BB	0.1291	355.35561	18.66274	18.2146
2	7.768	BB	0.1407	697.56128	76.96891	81.7854

Totals : 852.91689 95.62365



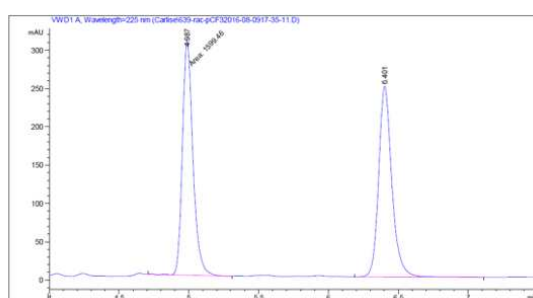
51d. 40% rendimento isolado (0,04 mmol; 12 mg)

Razão enantiomérica: 72:28

$[\alpha]_D^{20}$ = +1 (*c* = 1,0 CHCl₃)

HPLC: IC Chiralpak, 99:1 hexano/isopropanol, 1 ml/min; 25 °C, 225 nm.

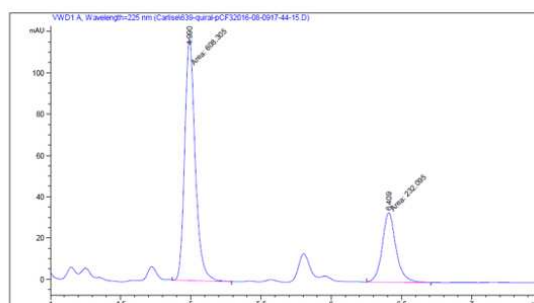
Tempo de retenção: 4,9 min. (majoritário) e 6,4 min (minoritário).



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=225 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.987	PM	0.0868	1599.46411	306.96869	49.3459
2	6.401	BB	0.1080	1641.86987	248.72234	50.6541

Totals : 3241.33398 555.68303



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=225 nm

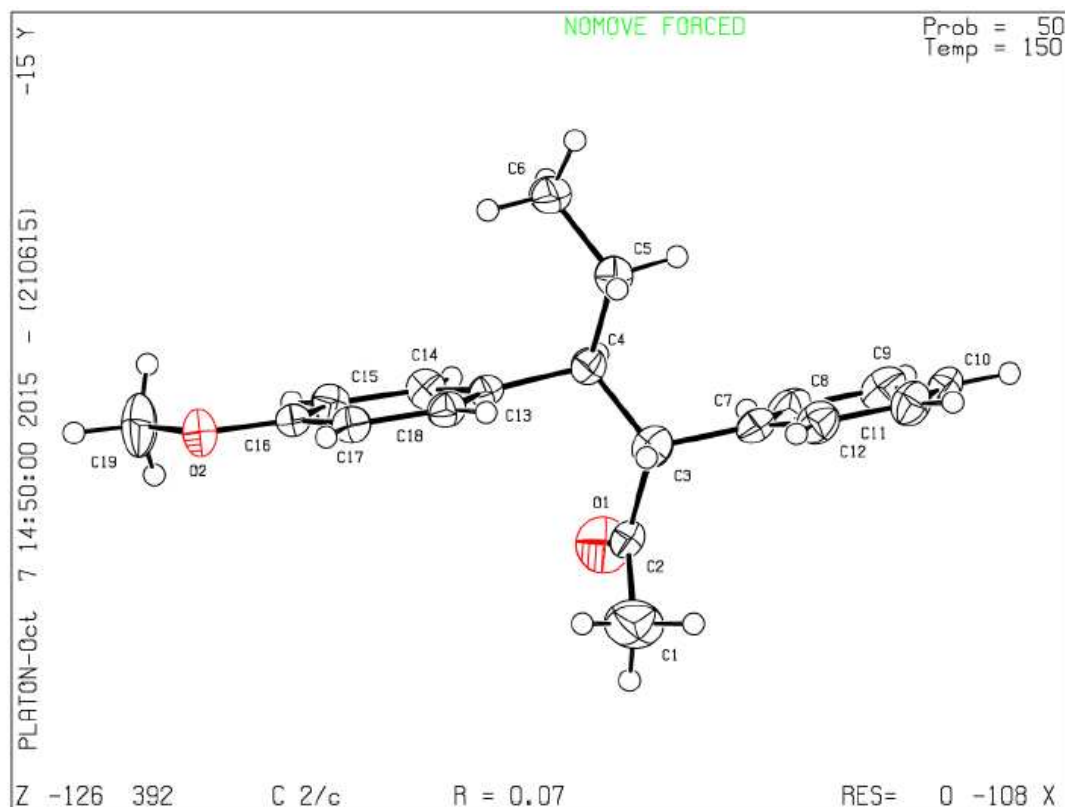
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.990	PM	0.0864	608.30493	117.36625	72.3828
2	6.409	PM	0.1145	232.09528	33.77280	27.6172

Totals : 840.40021 151.13905

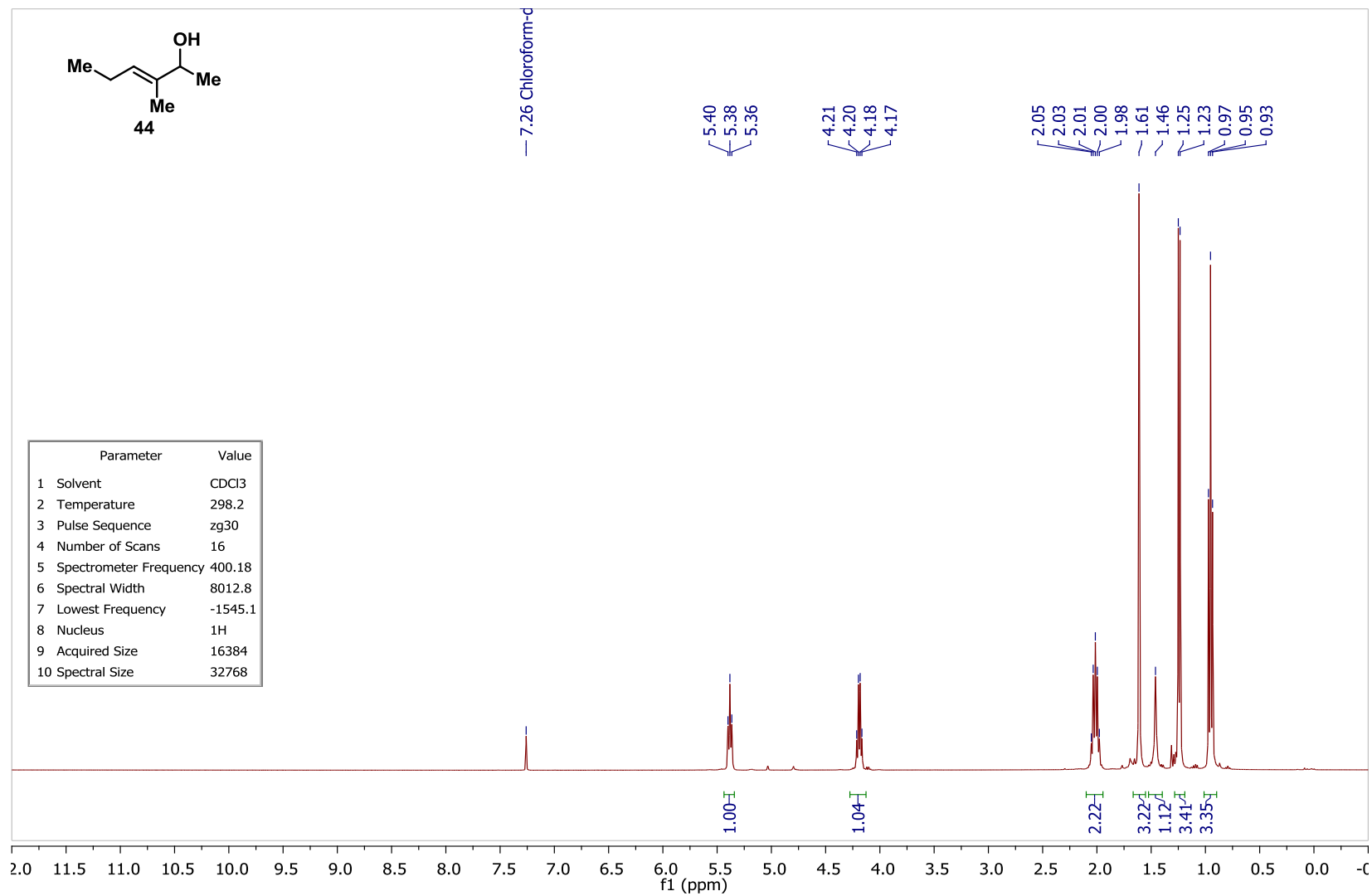
Dados cristalográficos

O conjunto de dados cristalográficos foram recolhidos com um difratômetro Bruker APEX CCD. Programas utilizados: coleta de dados, APEX2 (Bruker); refinamento celular: SAINT (Bruker); redução de dados: SAINT (Bruker); correção de absorção, Multi-scan SADABS (Bruker); solução da estrutura SHELXS97; refinamento da estrutura SHELXL2014 e gráficos, Mercury 3.5.1 (Build RC5, 2014). As elipsóides térmicas são mostrados com de probabilidade 50%, os valores de R - são dados para reflexões observadas, e os valores wR^2 são dados para todas as reflexões.

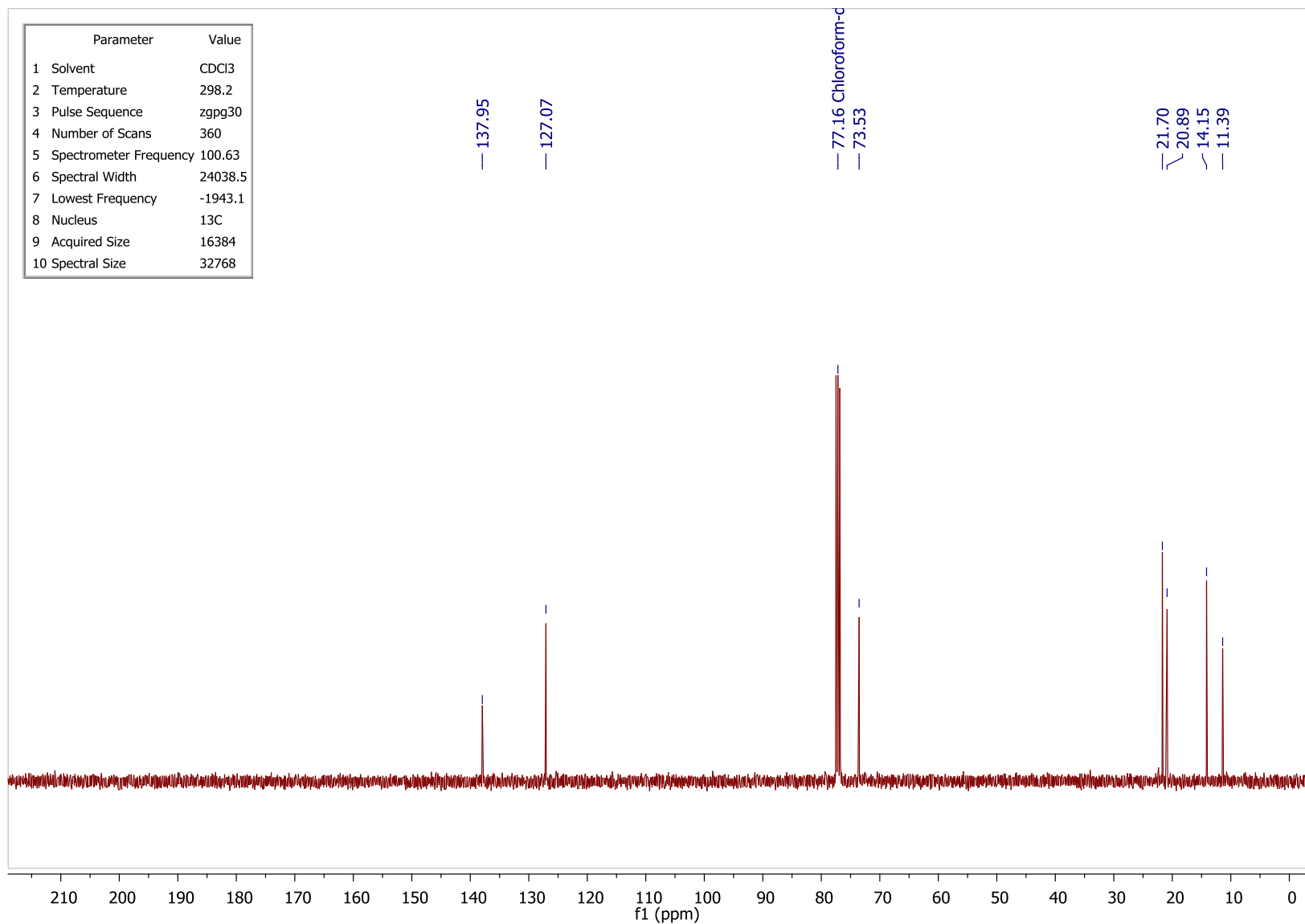
Dados do Cristal: Fórmula $C_{19}H_{22}O_2$, $M = 282.36$, branco, $0.36 \times 0.17 \times 0.11$ mm, $a = 31.448$ (11), $b = 5.764$ (2), $c = 17.428$ (6) Å, $\beta = 95.748$ (8), $V = 3143.0$ (19) Å³, $\rho_{\text{calc}} = 1.193$ gcm⁻³, $\mu = 0.076$ mm⁻¹, correção de absorção empírica ($0.696 \leq T \leq 0.745$), $Z = 8$, monoclinica, grupo espacial $C 2/c$, $\lambda = 0.71073$ Å (Mo $K\alpha$ radiation), $T = 150$ K, varreduras ω e φ , 13104 reflexões coletadas ($\pm h, \pm k, \pm l$), $\theta_{\text{max}} = 26.0^\circ$, 3092 independente ($R_{\text{int}} = 0.021$) e 2485 reflexões observadas [$I > 2\sigma(I)$], 193 parâmetros refinados, $R = 0.071$, $wR^2 = 0.1890$ (3092), max. (min.) densidade de elétron residual 1.08 (−0.35) e.Å⁻³, 0 restrições parâmetros do átomo de Hidrogênio não refinados, $S = 1.038$.



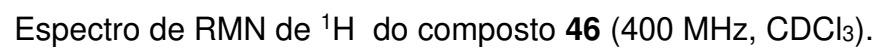
Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C



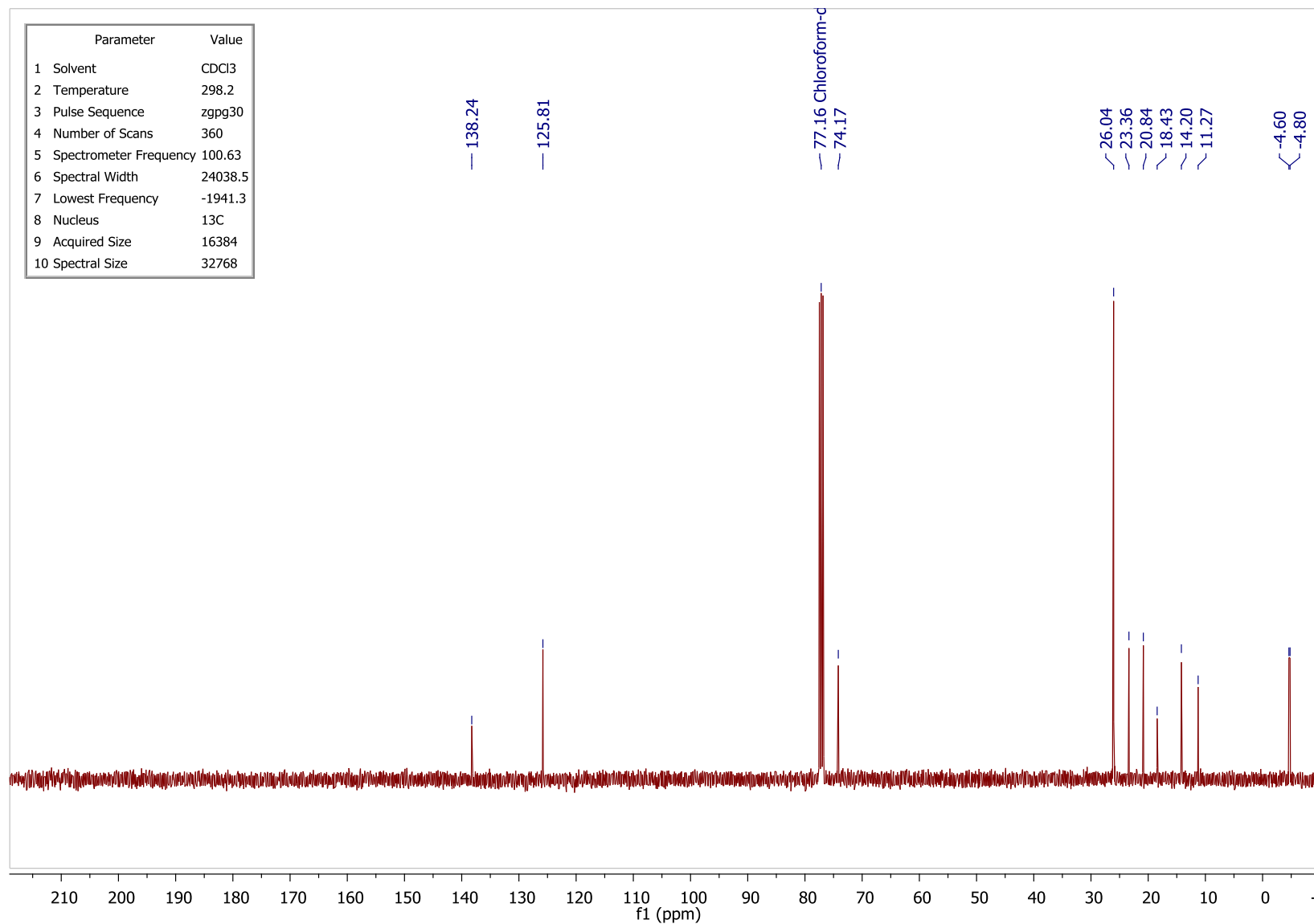
Espectro de RMN de ¹H do composto **44** (400 MHz, CDCl₃).



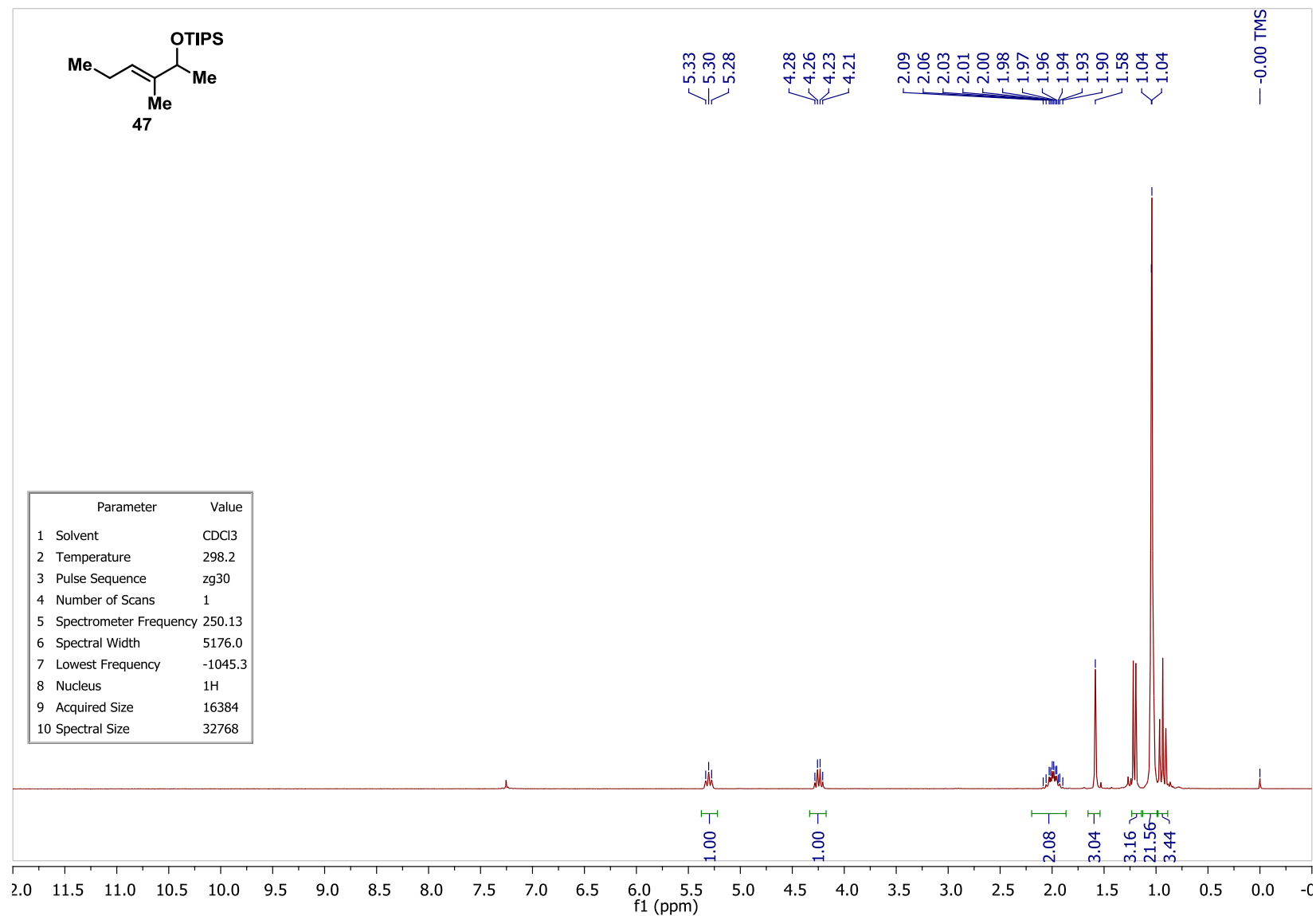
Espectro de RMN de ¹³C do composto **1a** (100 MHz, CDCl₃).



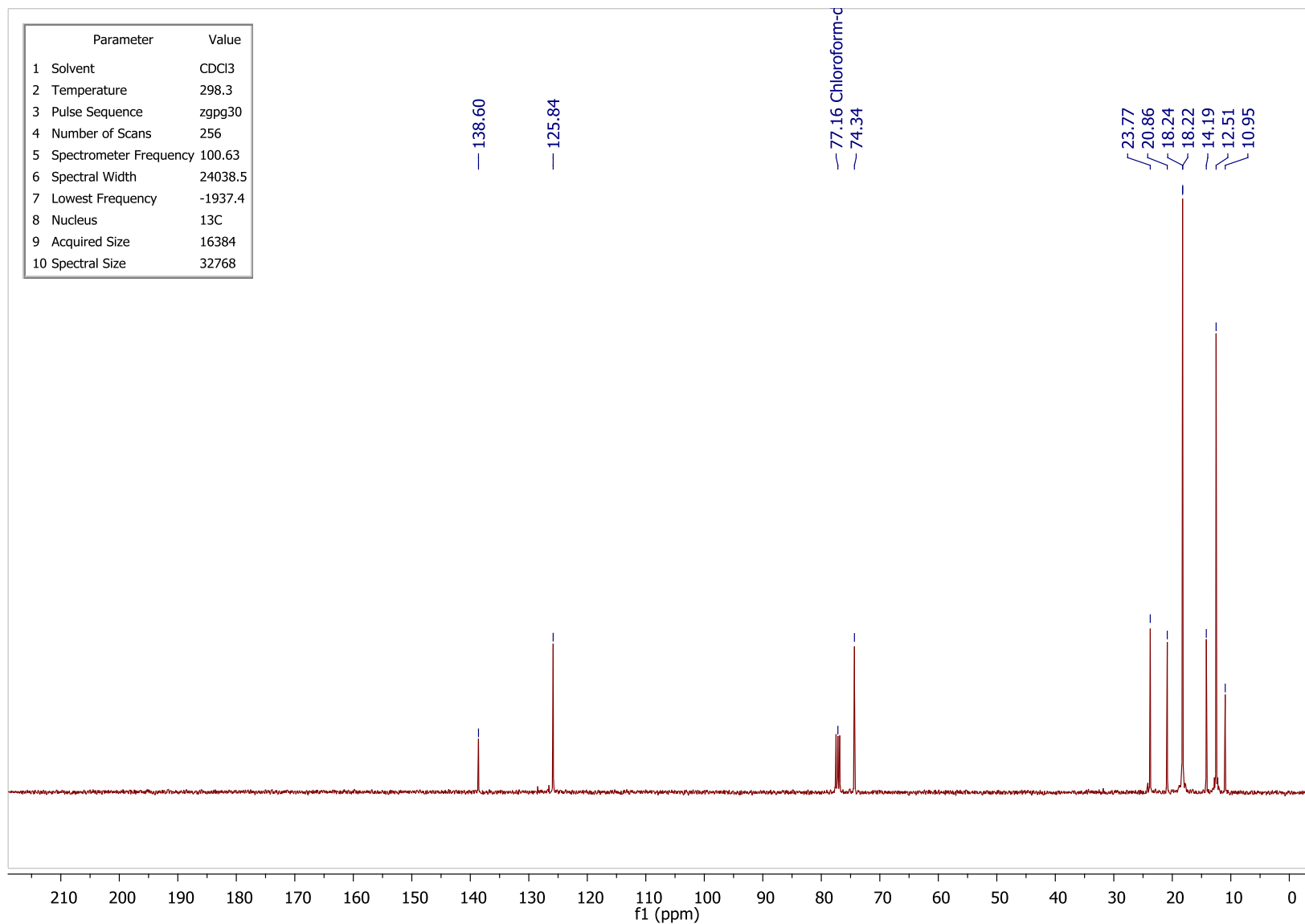
Espectro de RMN de ^1H do composto **46** (400 MHz, CDCl_3).



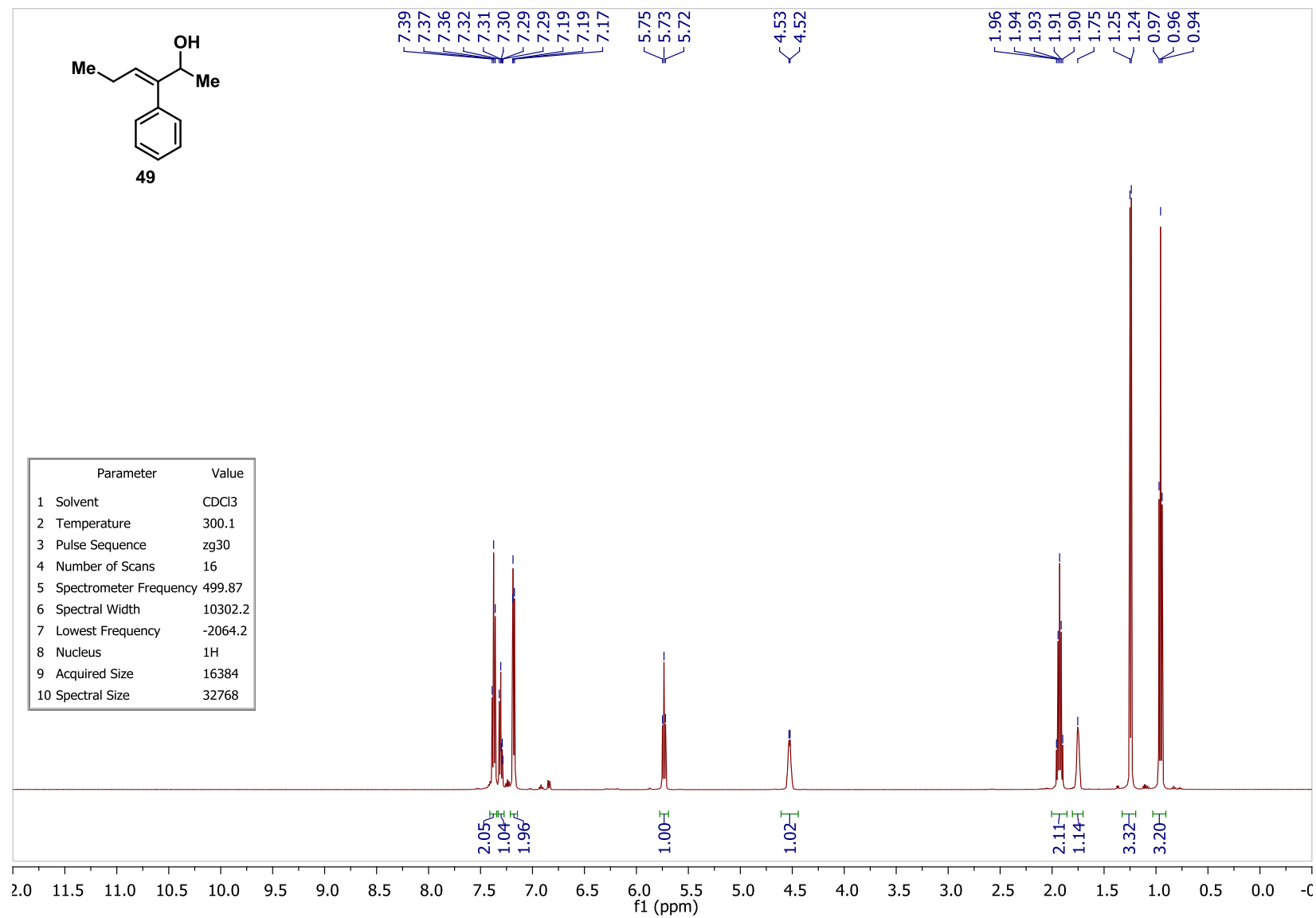
Espectro de RMN de ¹³C do composto **46** (100 MHz, CDCl₃).

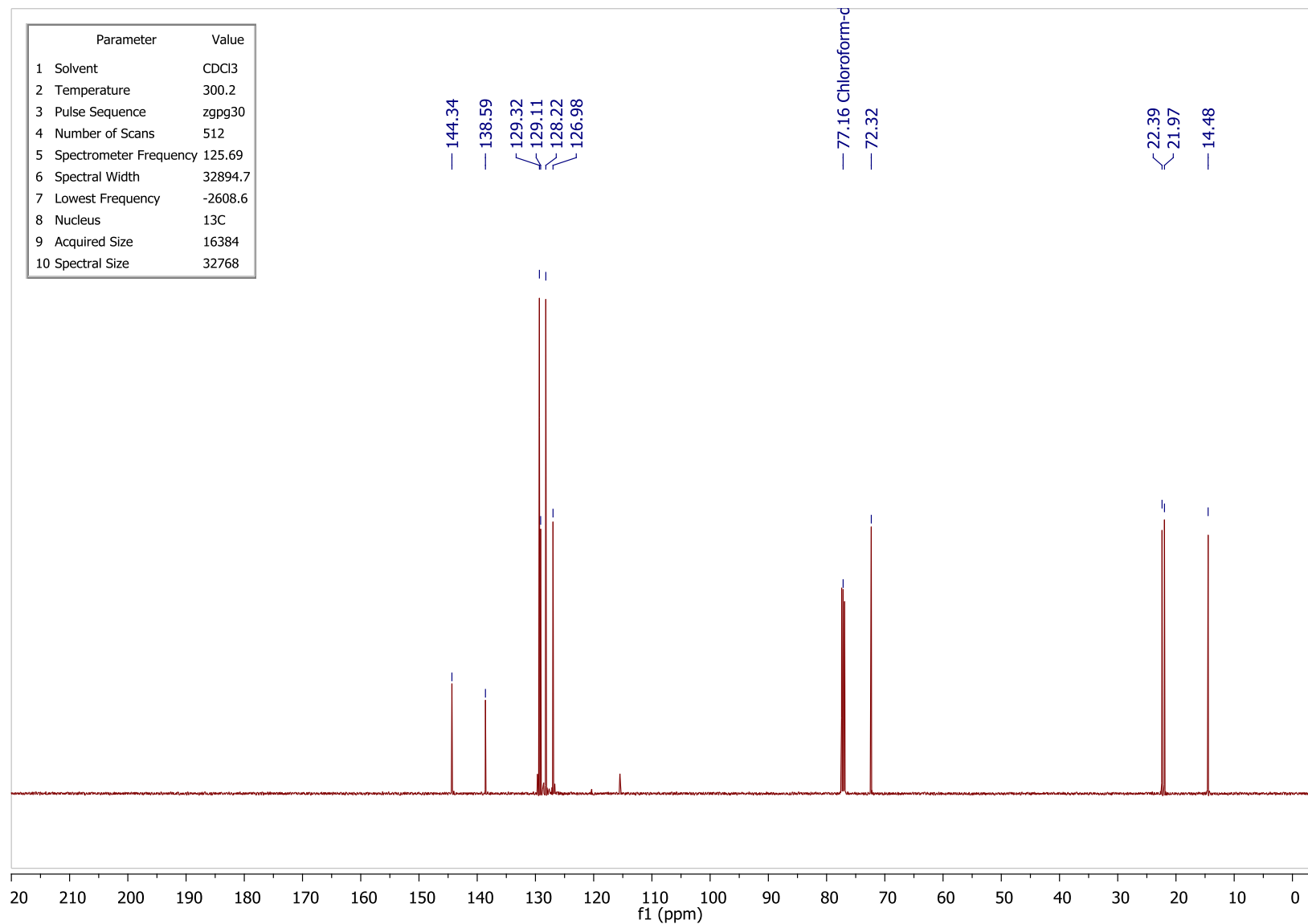


Espectro de RMN de ¹H do composto **47** (250 MHz, CDCl₃).

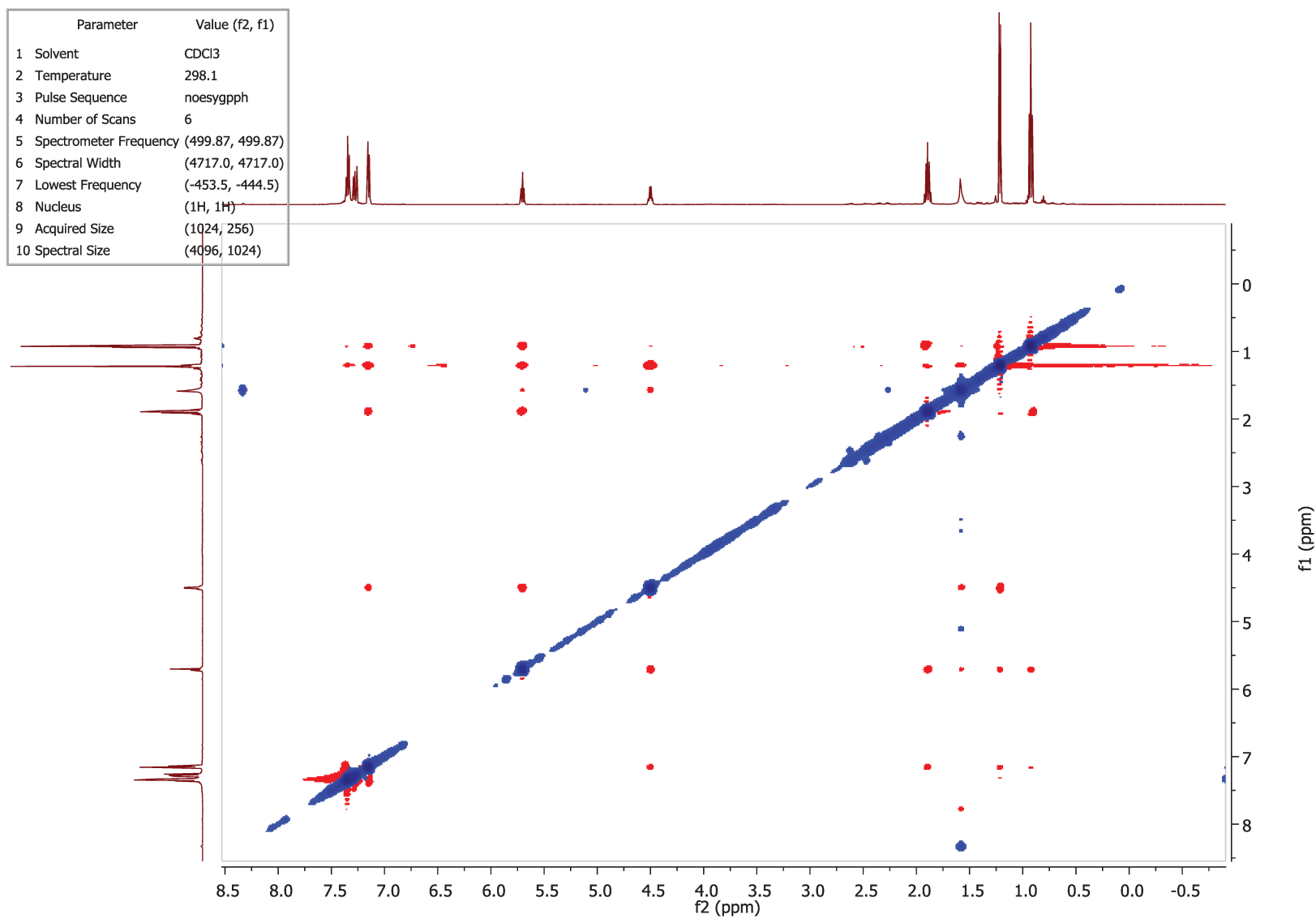


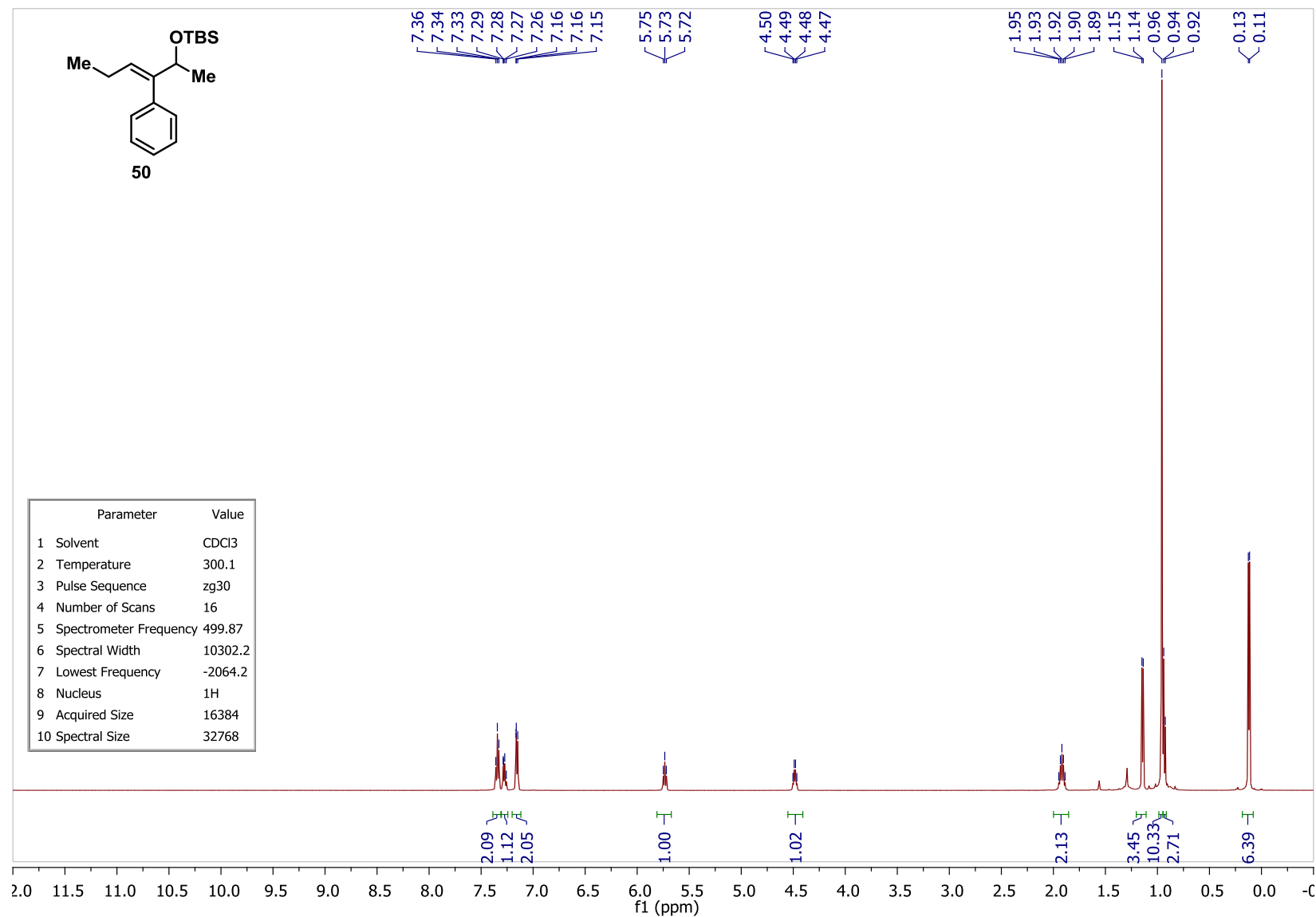
Espectro de RMN de ¹³C do composto **47** (100 MHz, CDCl₃).

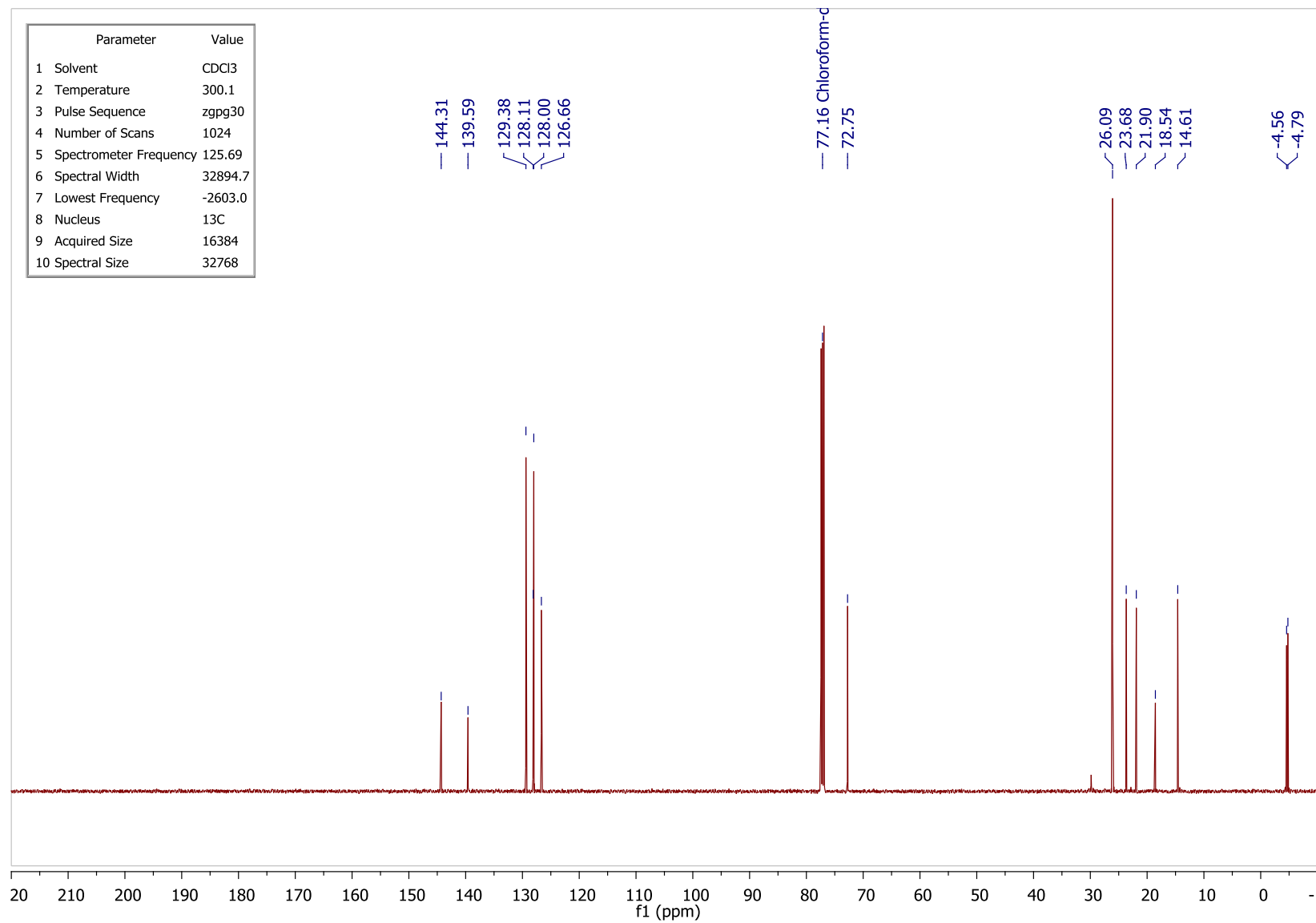
Espectro de RMN de ¹H do composto **49** (500 MHz, CDCl₃).



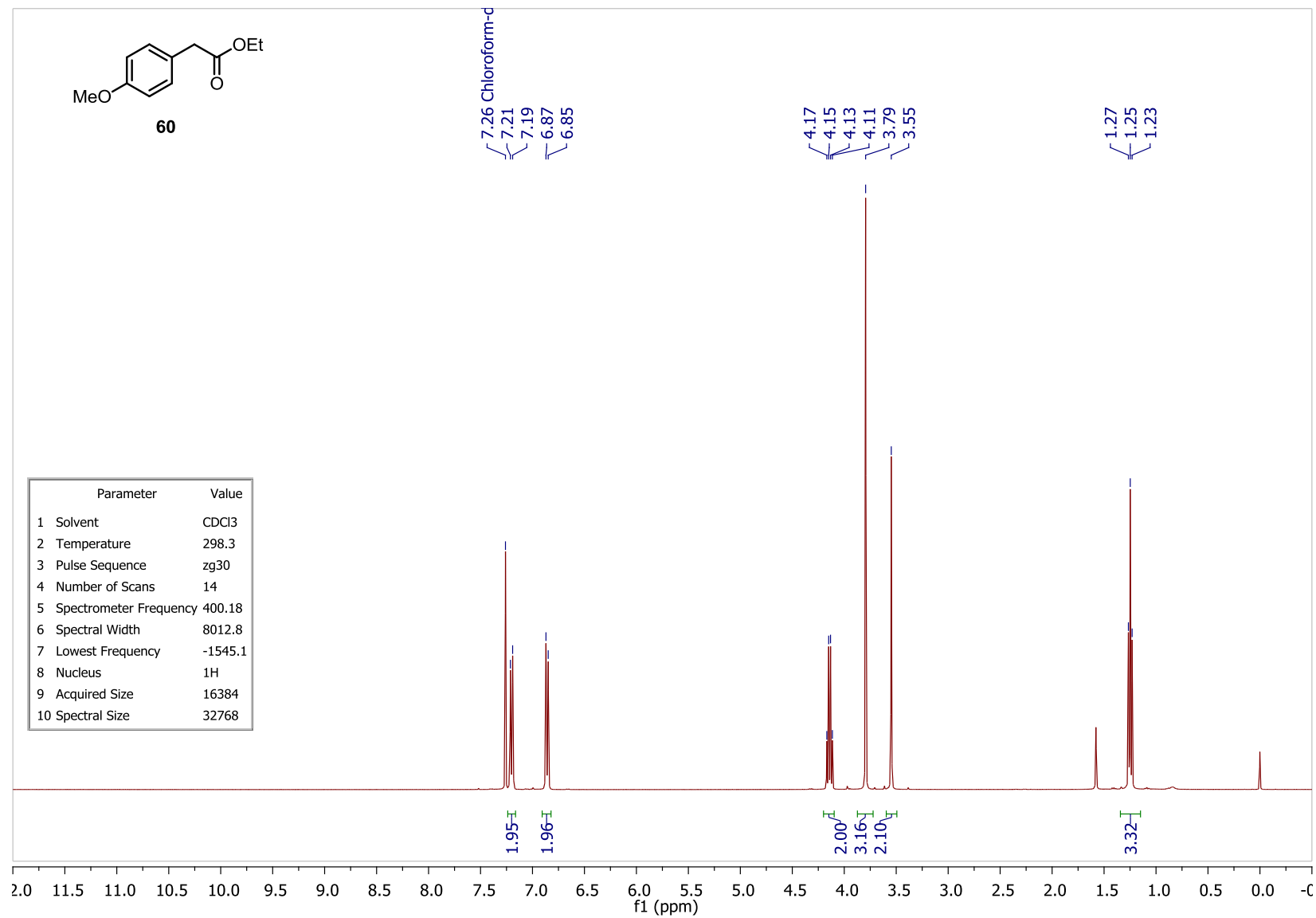
Espectro de RMN de ¹³C do composto **49** (125 MHz, CDCl₃).

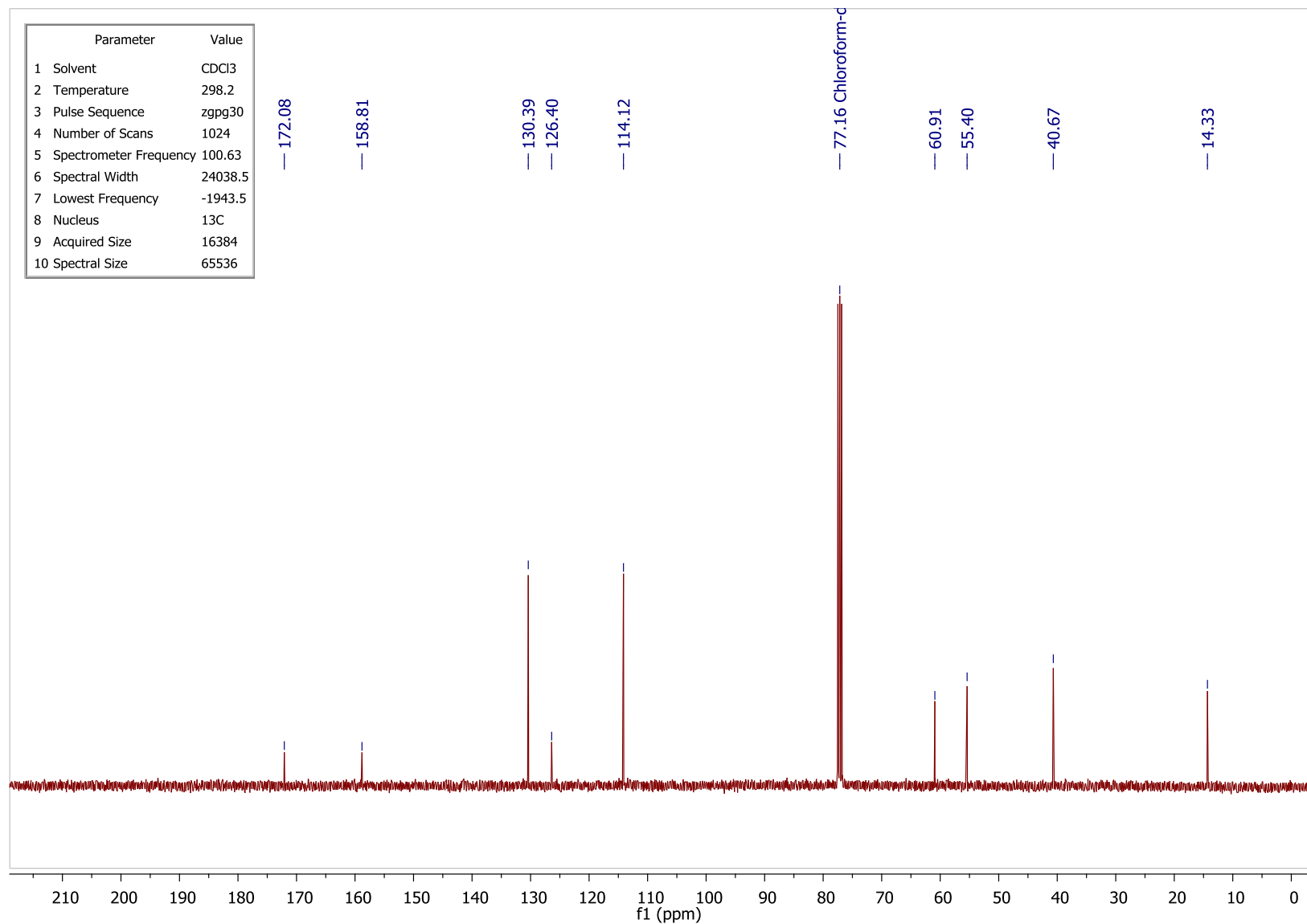
Espectro de NOESY do composto **49**.

Espectro de RMN de ¹H do composto **50** (500 MHz, CDCl₃).

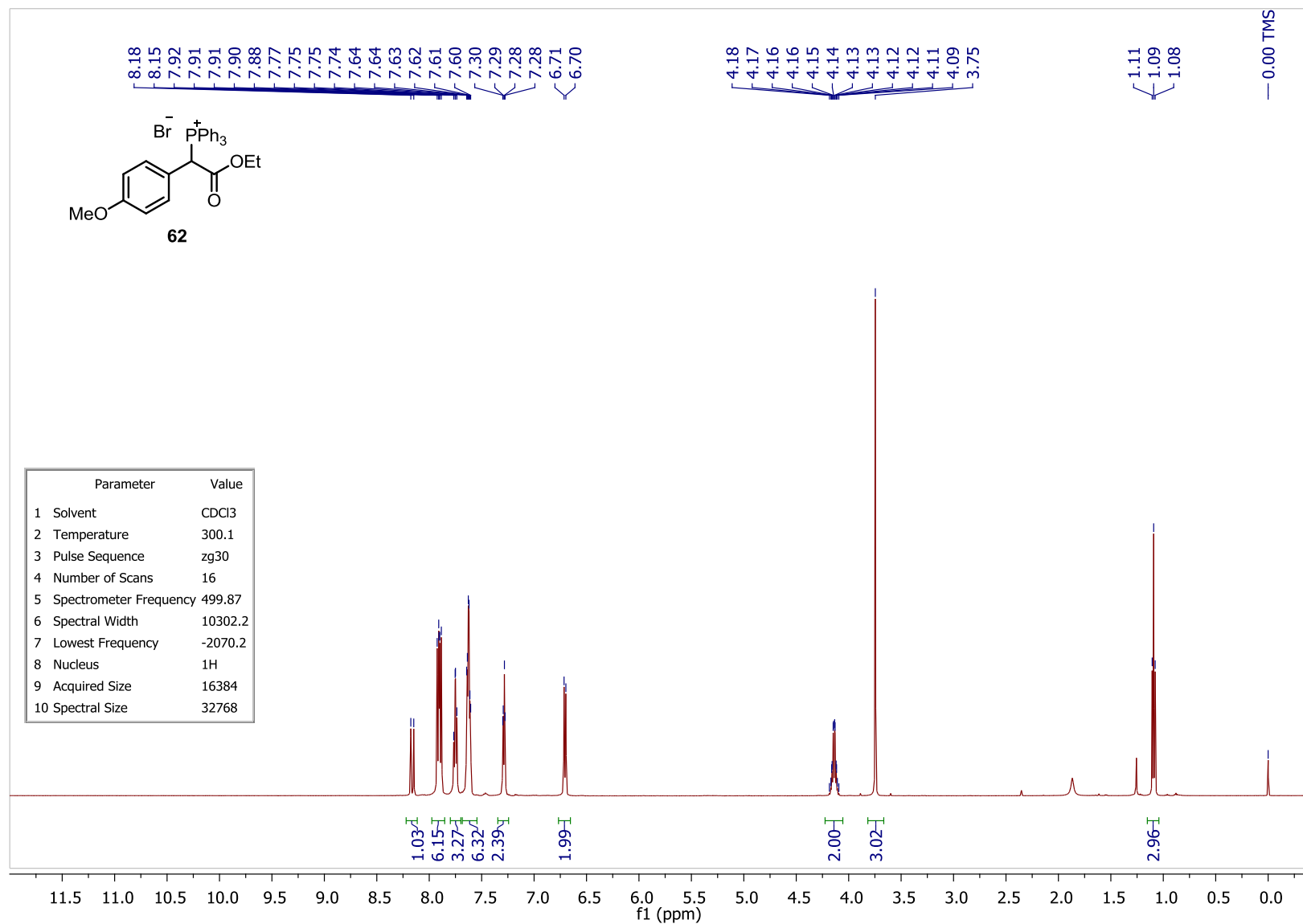


Espectro de RMN de ¹³C do composto **50** (125 MHz, CDCl₃).

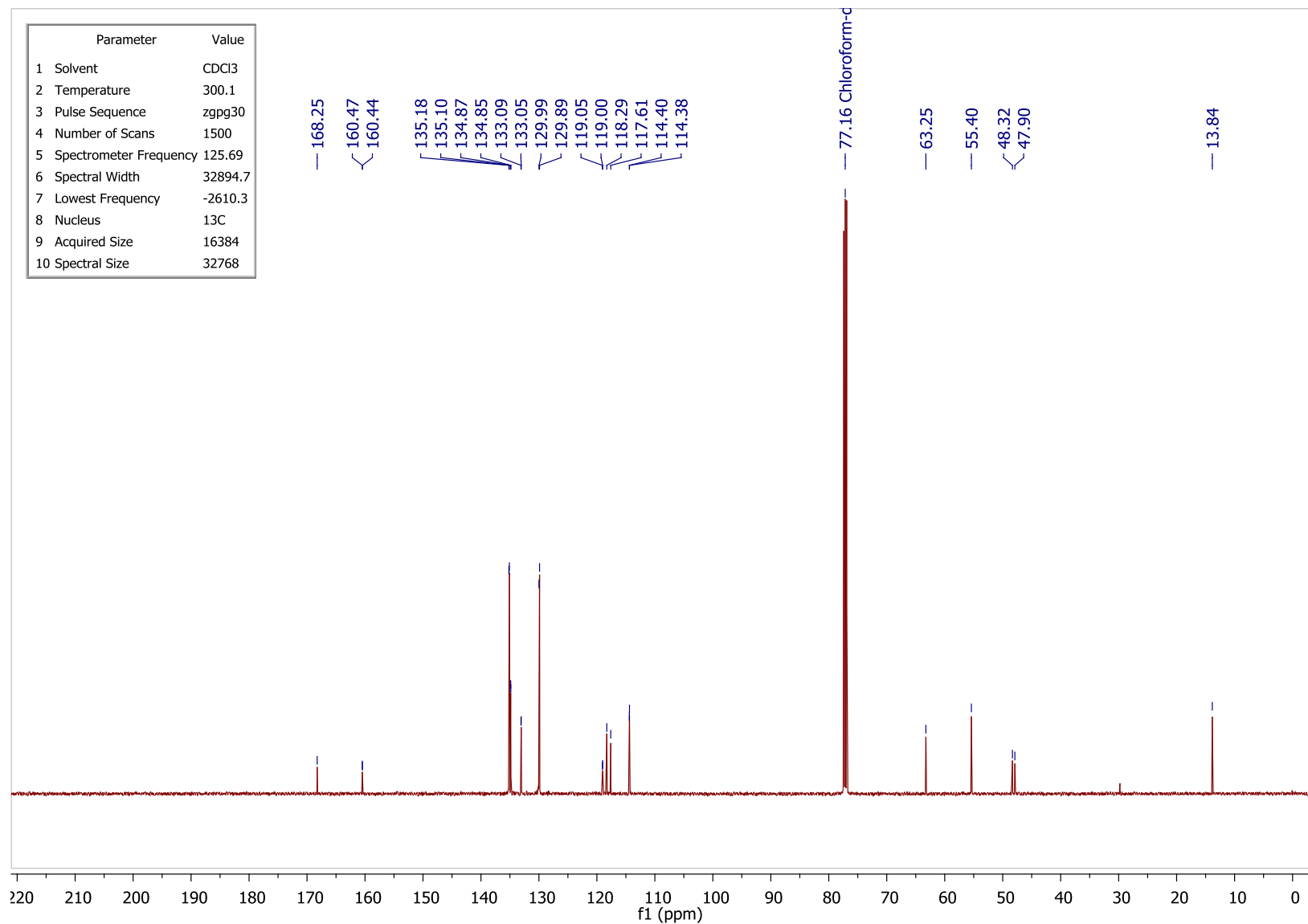
Espectro de RMN de ¹H do composto **60** (400 MHz, CDCl₃).



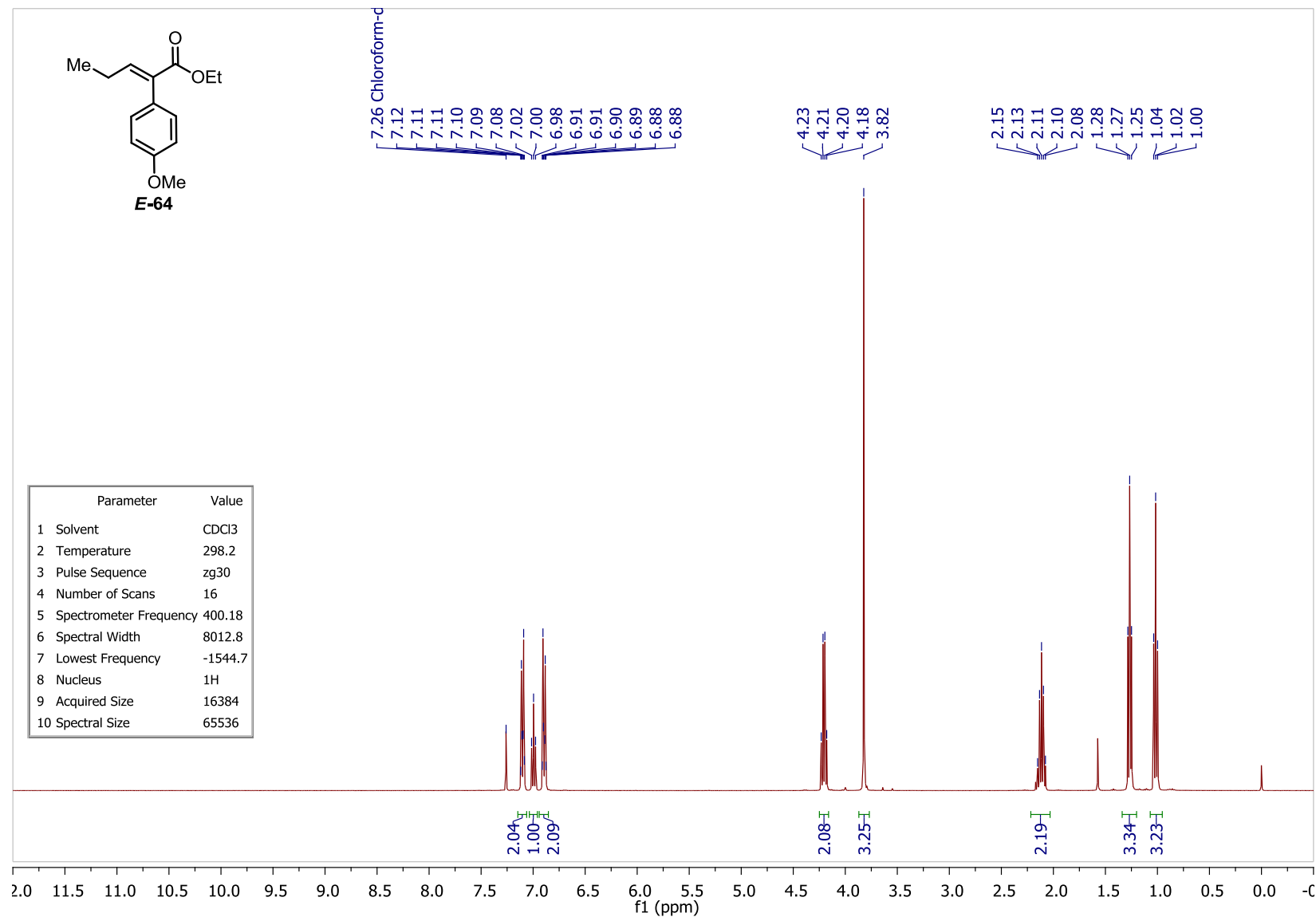
Espectro de RMN de ¹³C do composto **60** (100 MHz, CDCl₃).



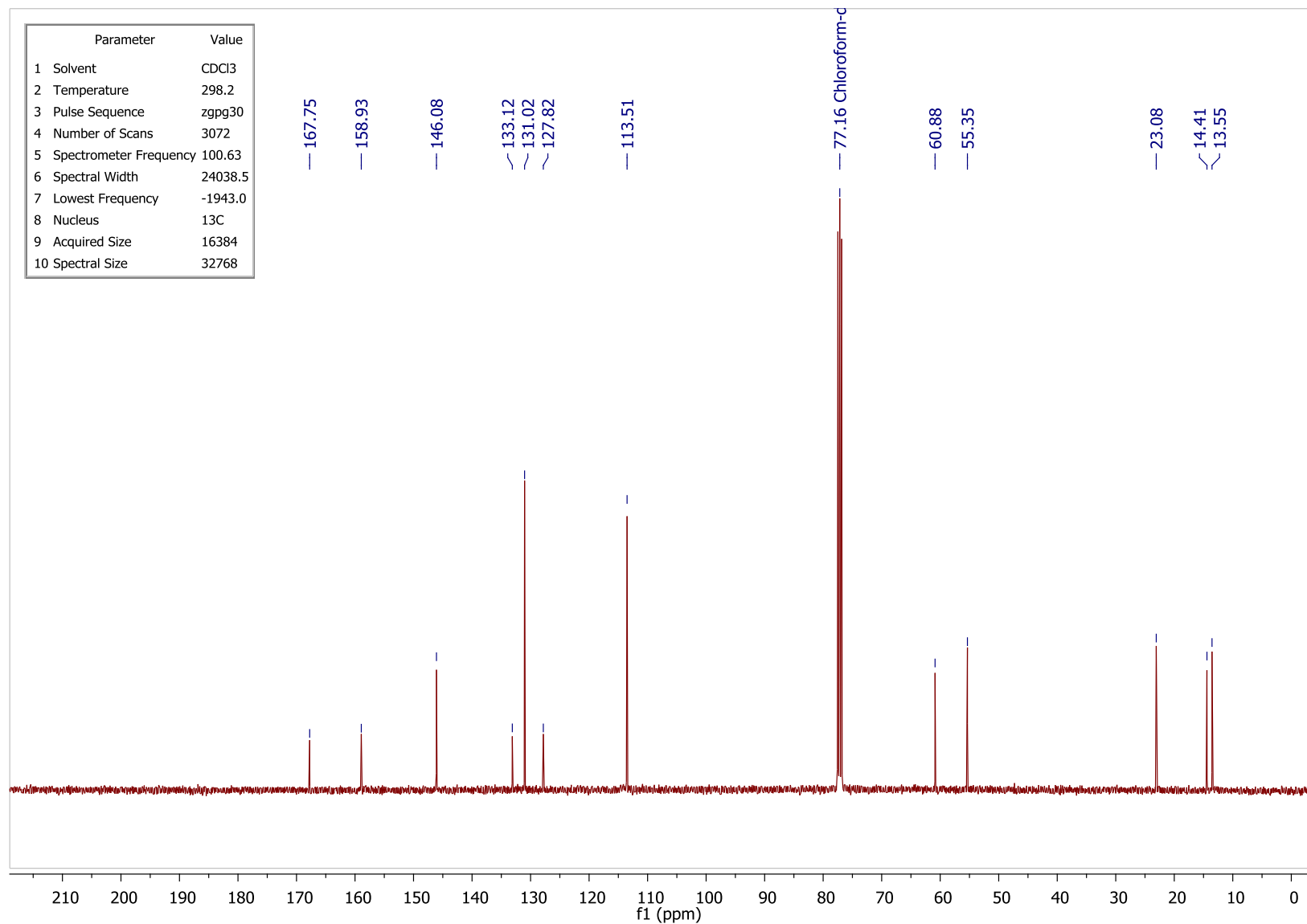
Espectro de RMN de ¹H do composto **62** (500 MHz, CDCl₃).



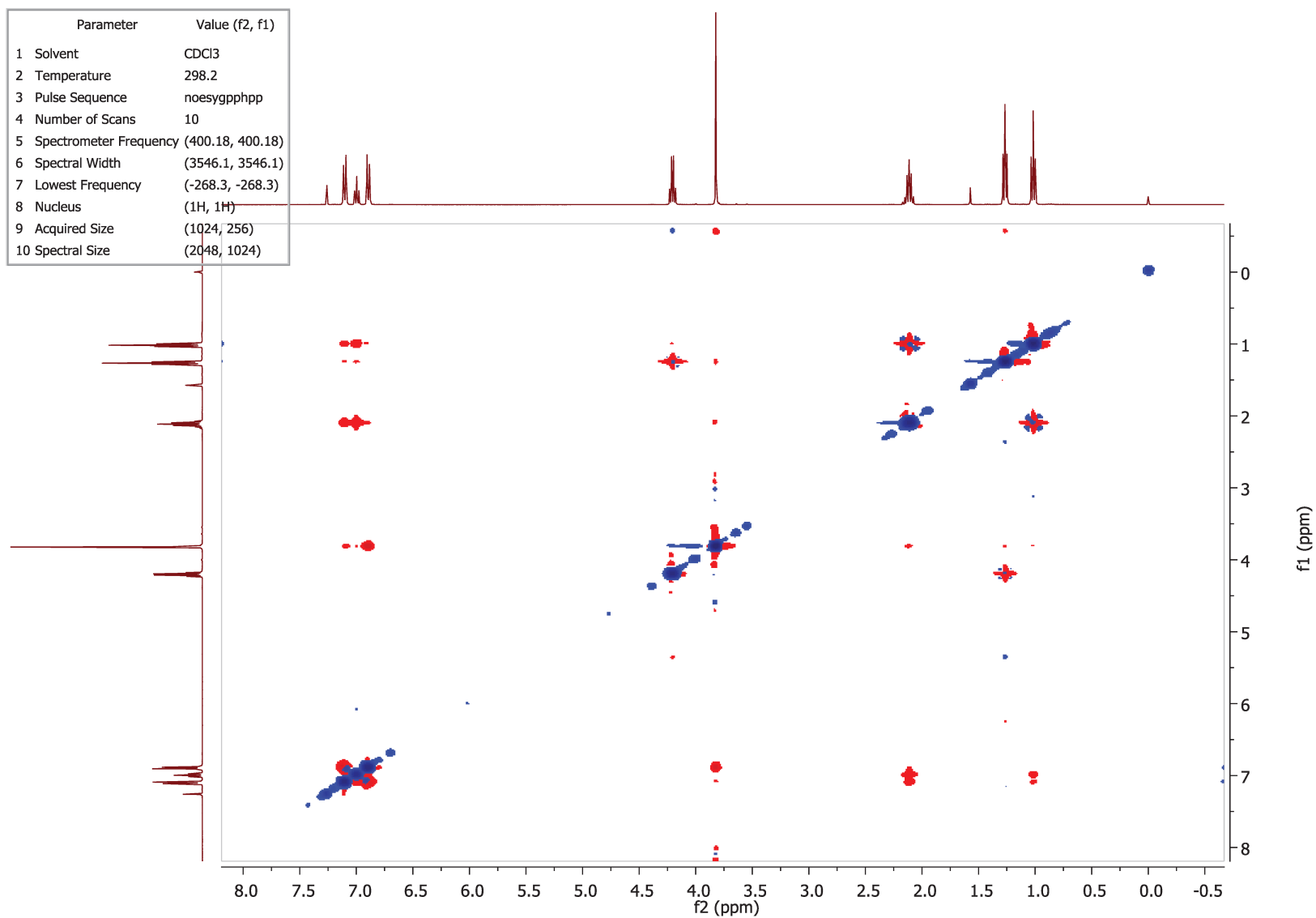
Espectro de RMN de ¹³C do composto **62** (125 MHz, CDCl₃).

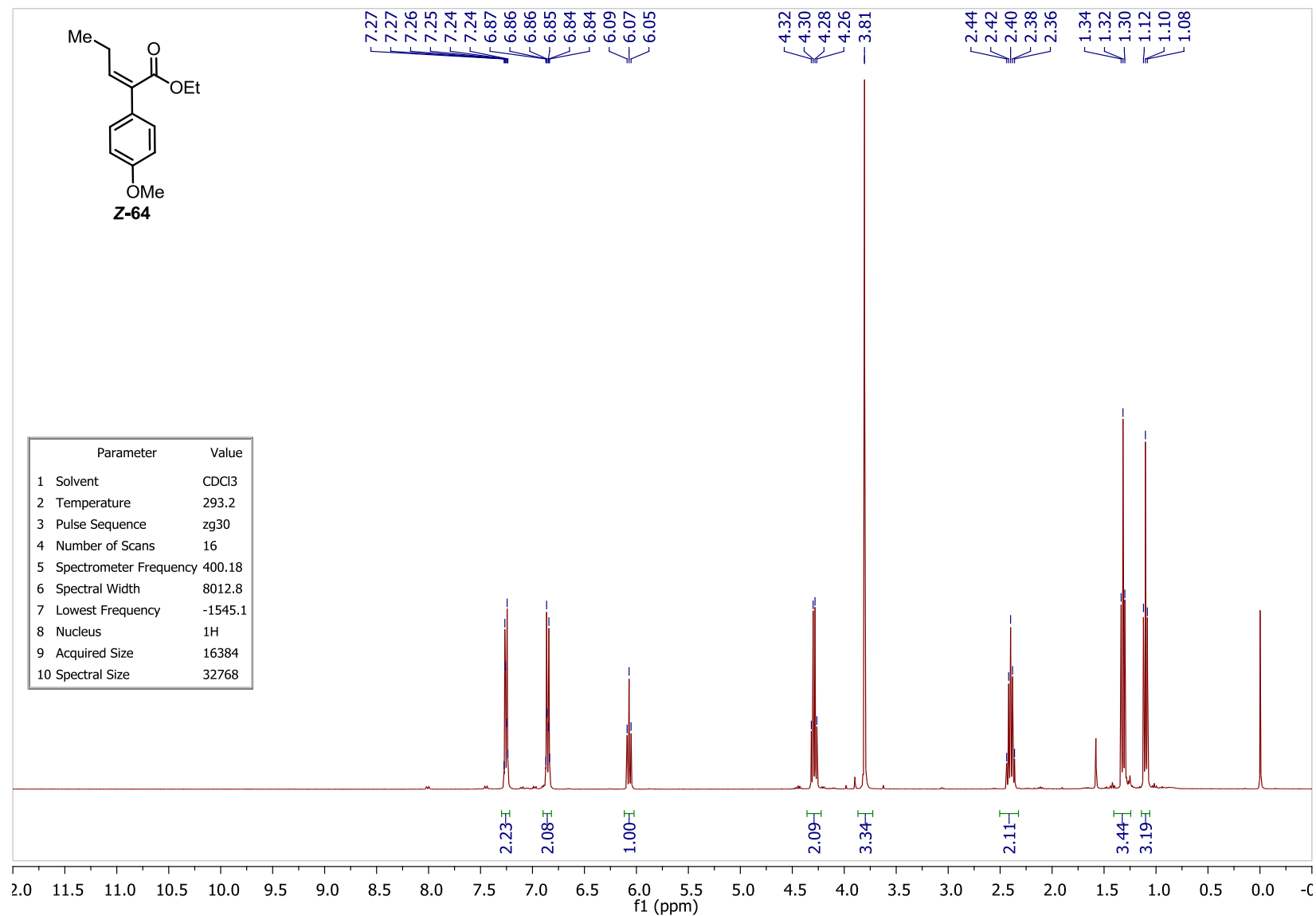


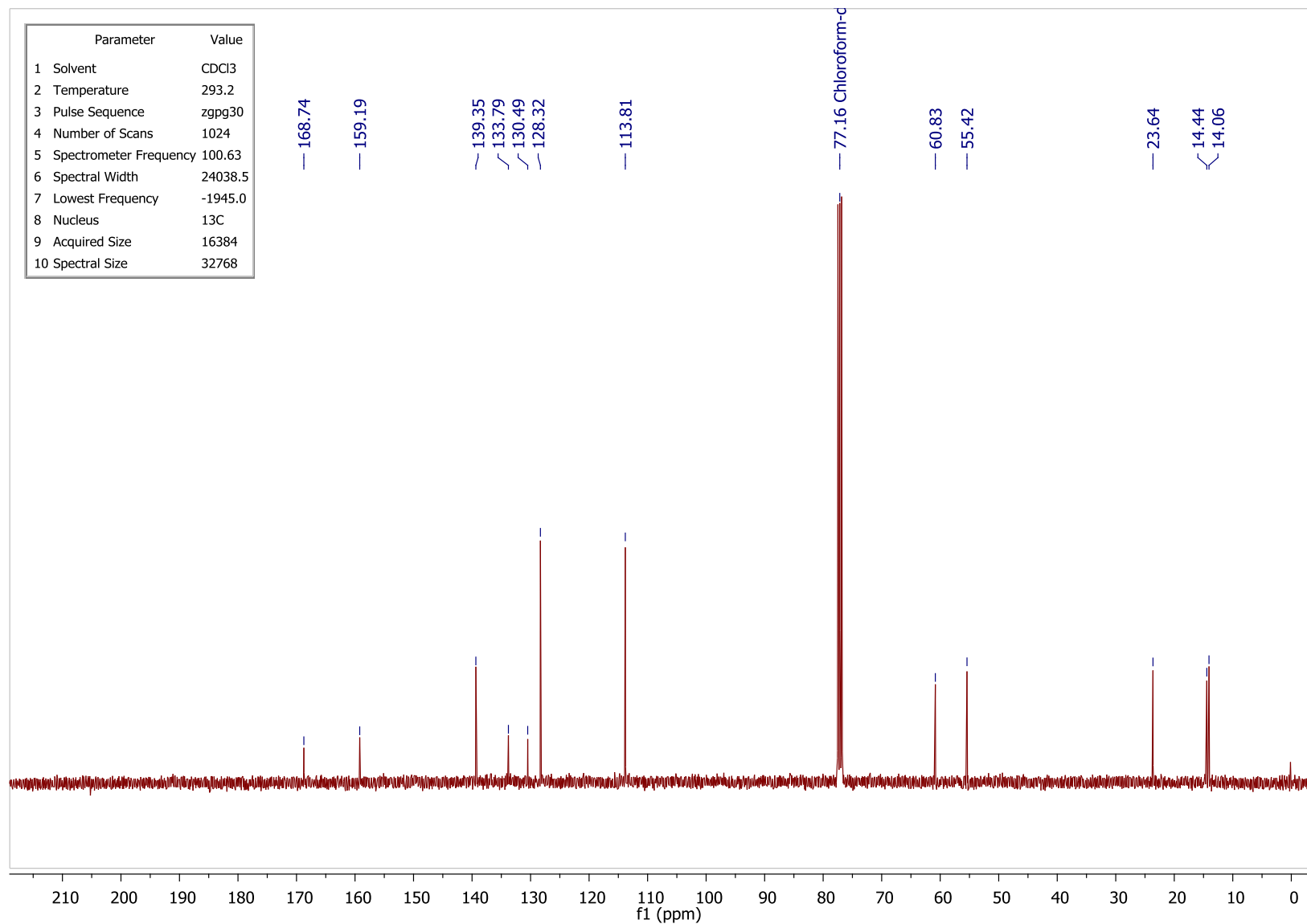
Espectro de RMN de ¹H do composto **E-64** (400 MHz, CDCl₃).



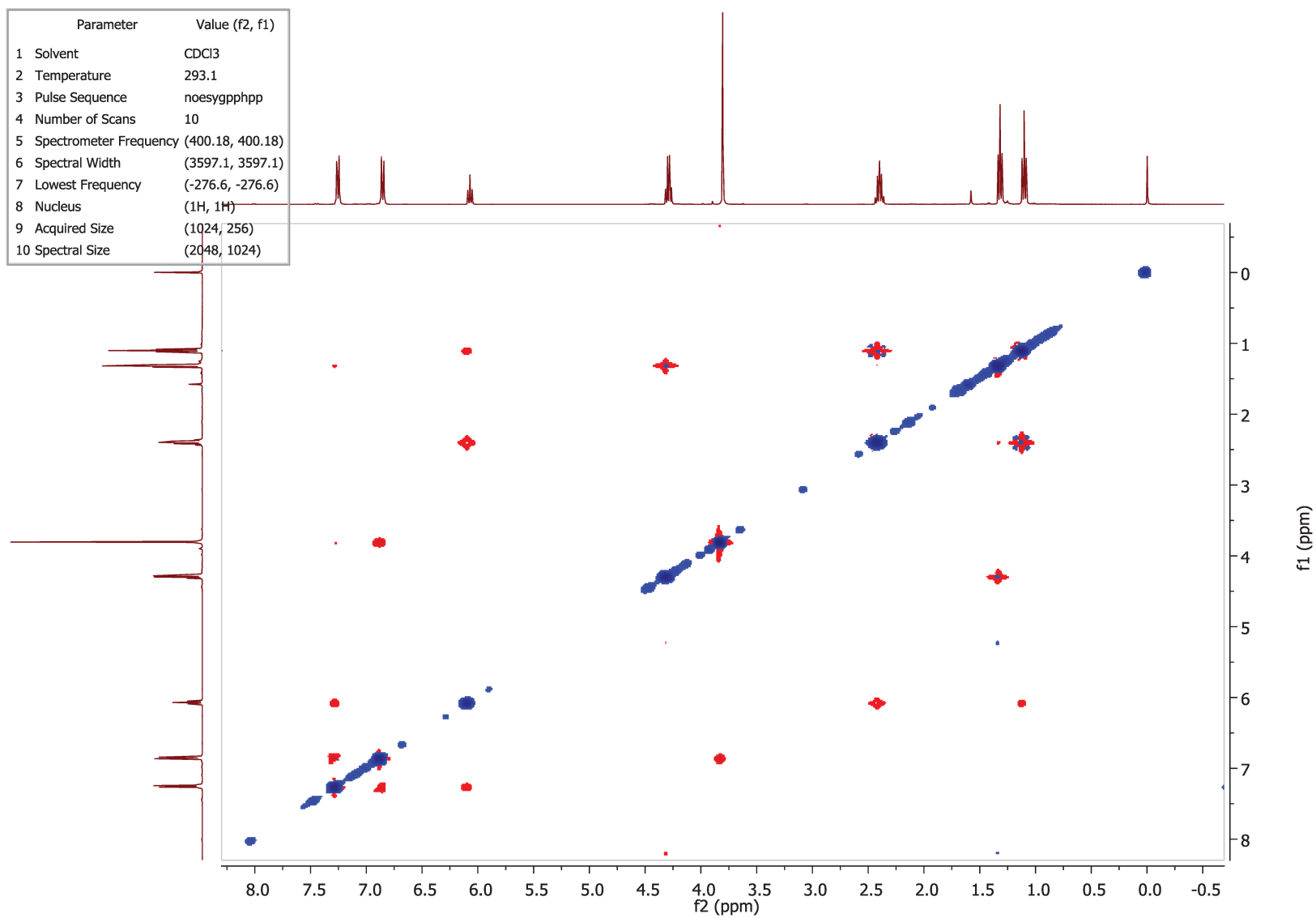
Espectro de RMN de ¹³C do composto **E-64** (100 MHz, CDCl₃).

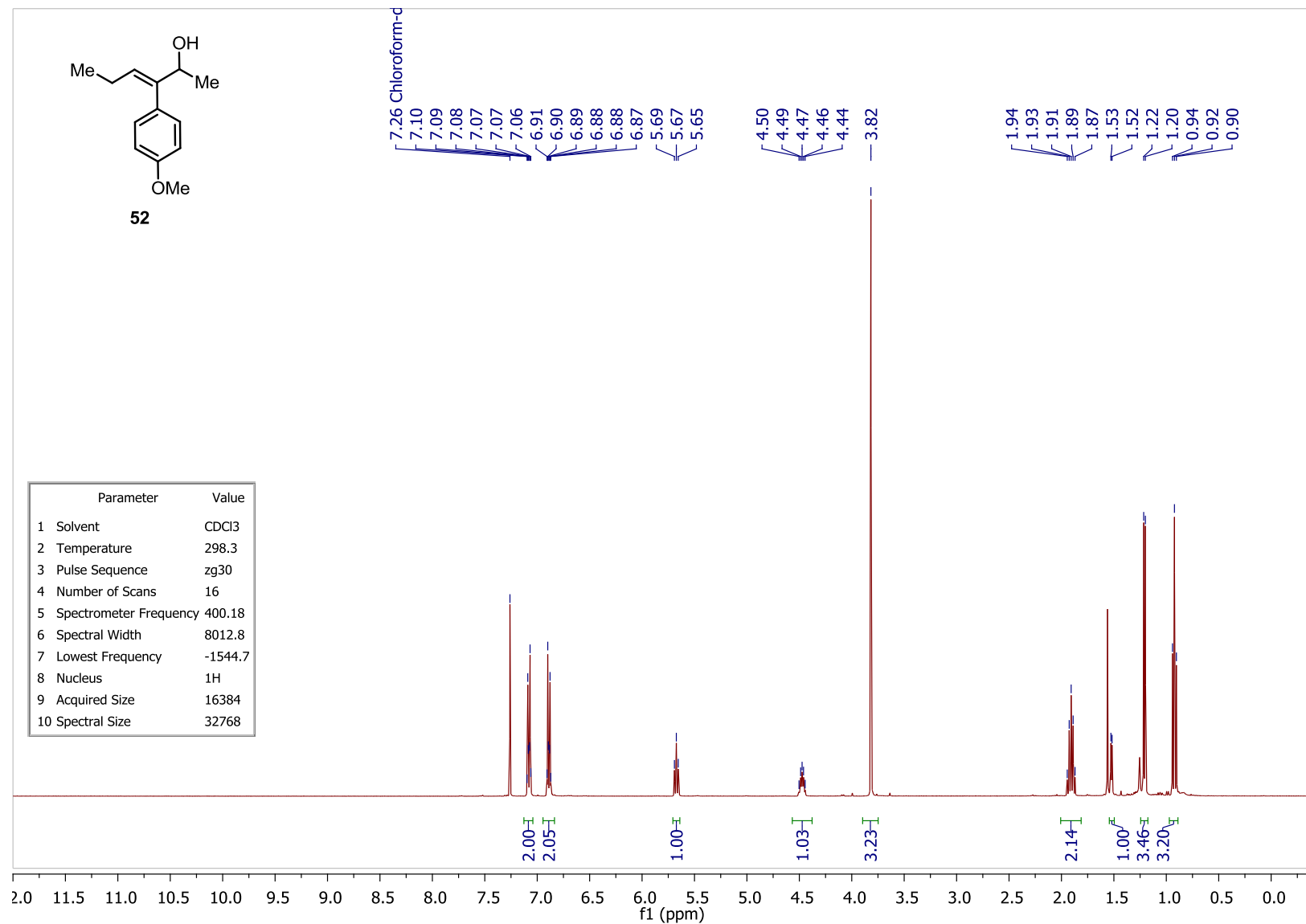


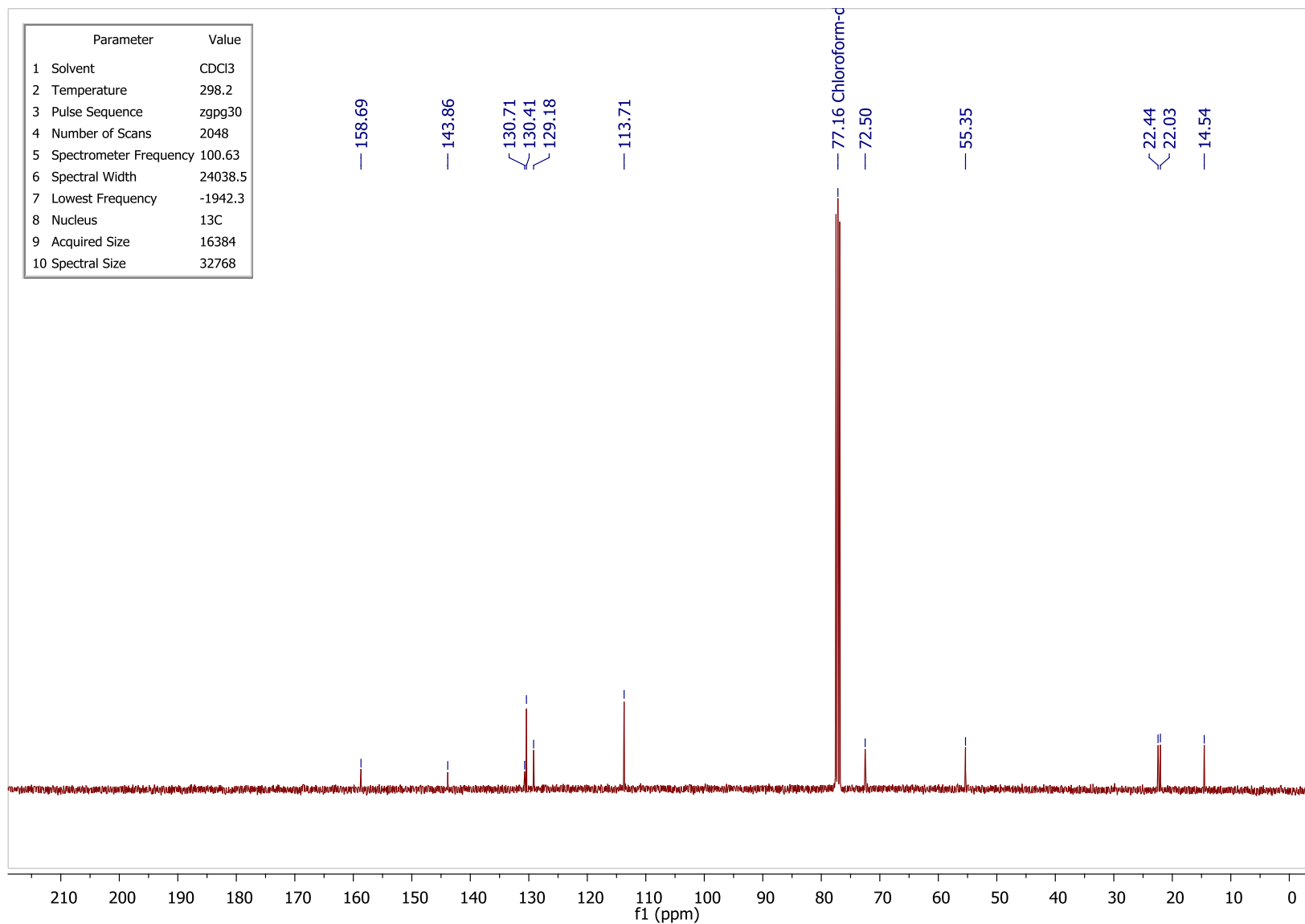
Espectro de RMN de ¹H do composto **Z-64** (400 MHz, CDCl₃).



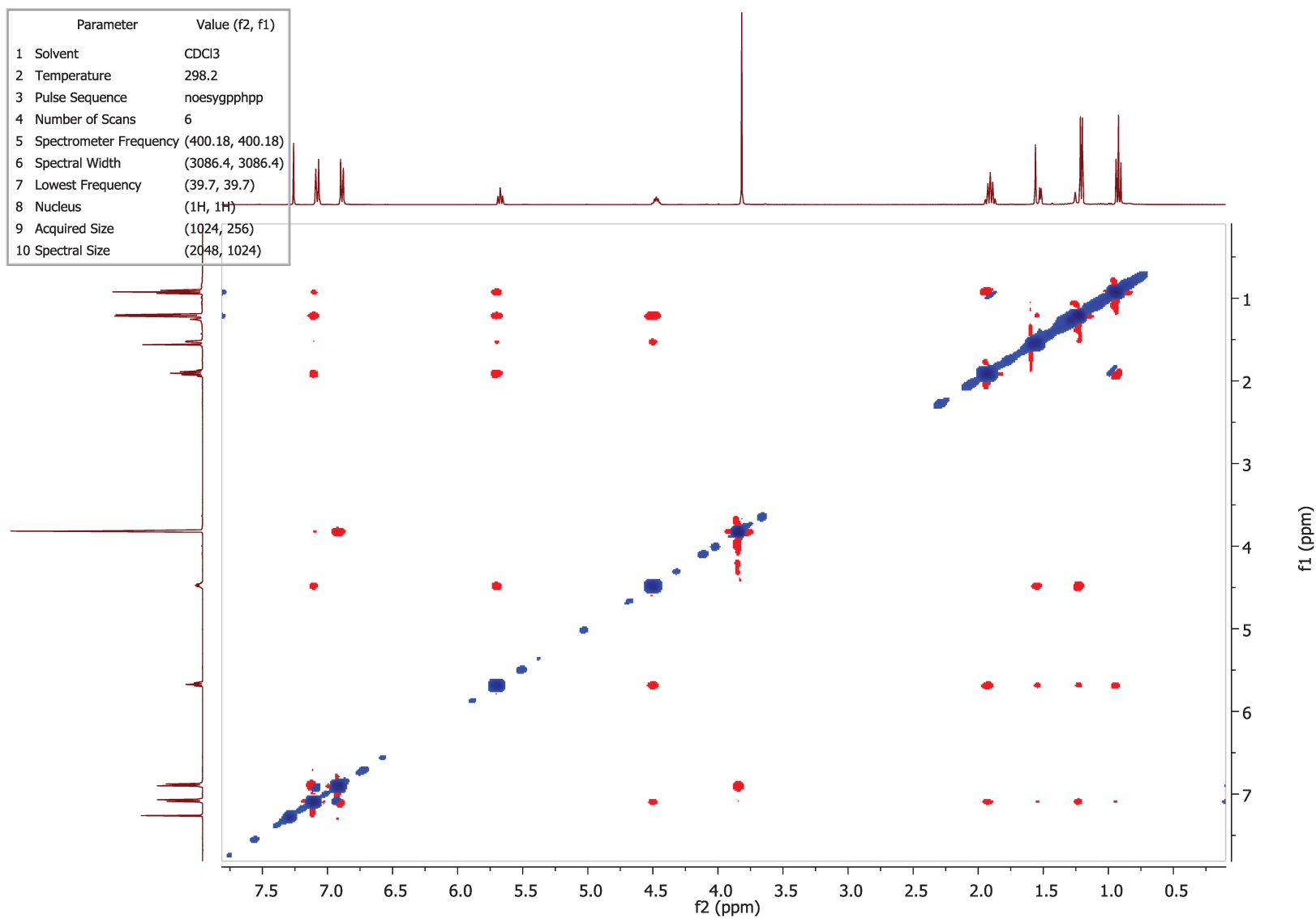
Espectro de RMN de ¹³C do composto **Z-64** (100 MHz, CDCl₃).

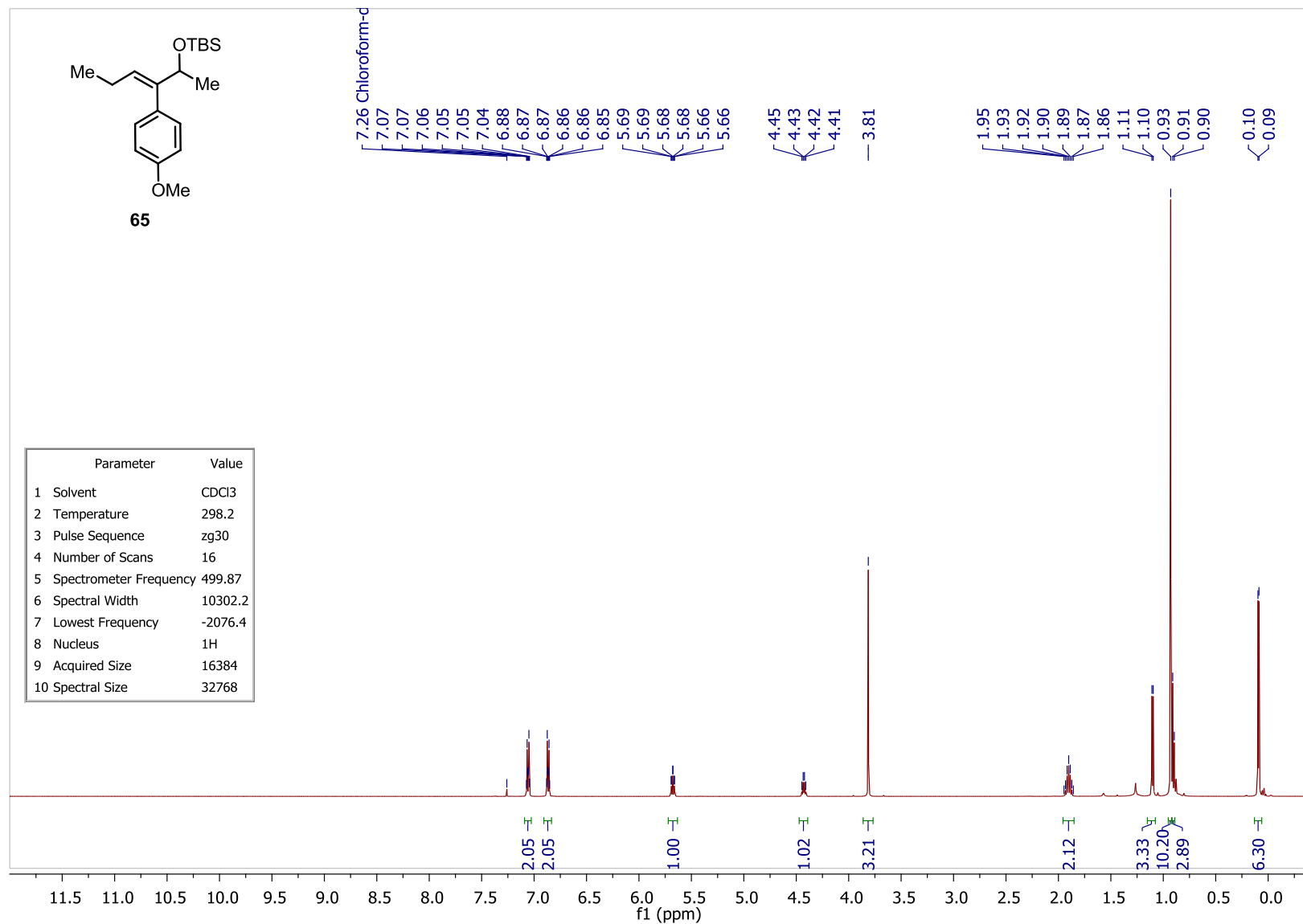
Espectro de NOESY do composto **Z-64**.

Espectro de RMN de ¹H do composto **52** (400 MHz, CDCl₃).

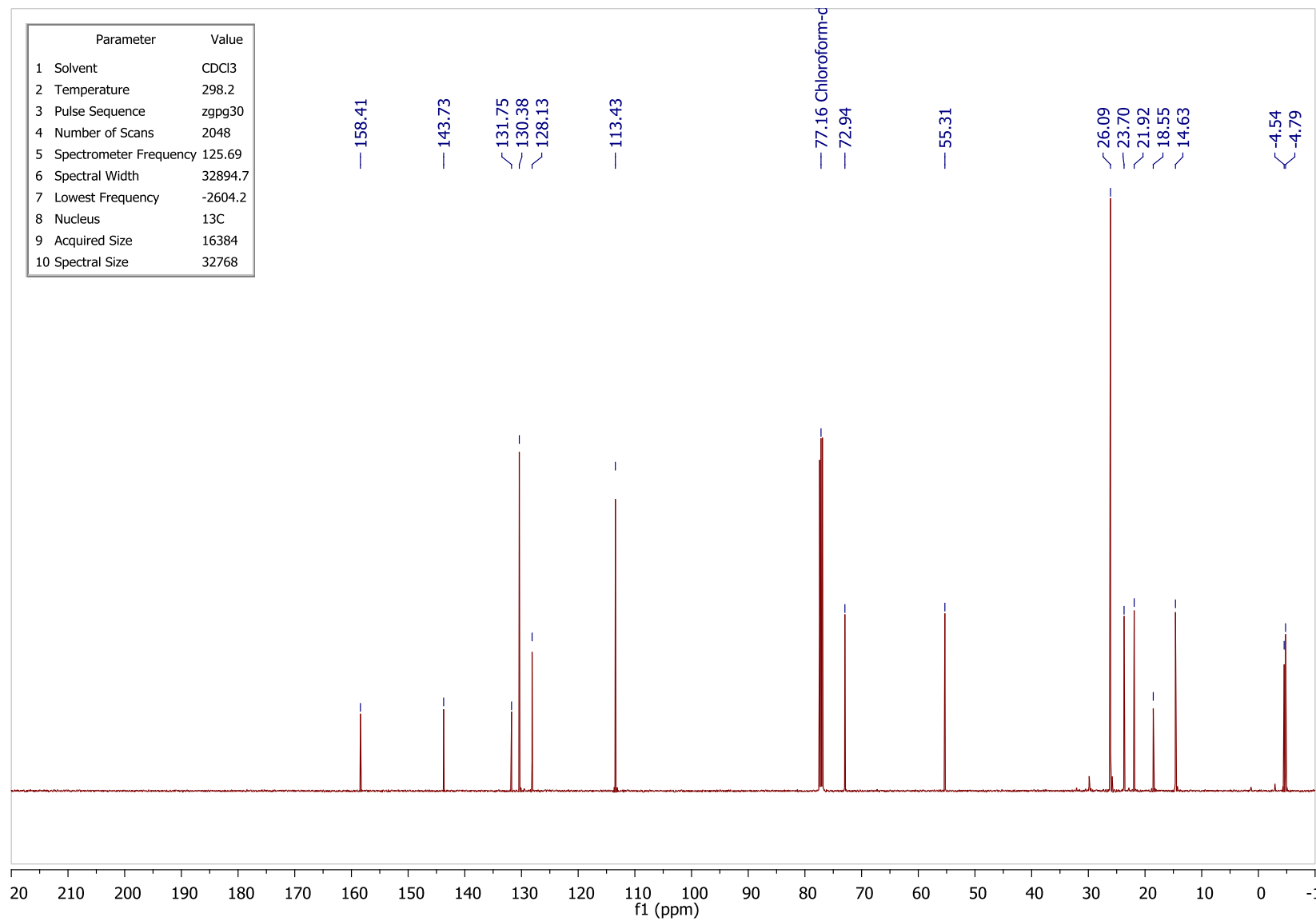


Espectro de RMN de ¹³C do composto **52** (100 MHz, CDCl₃).

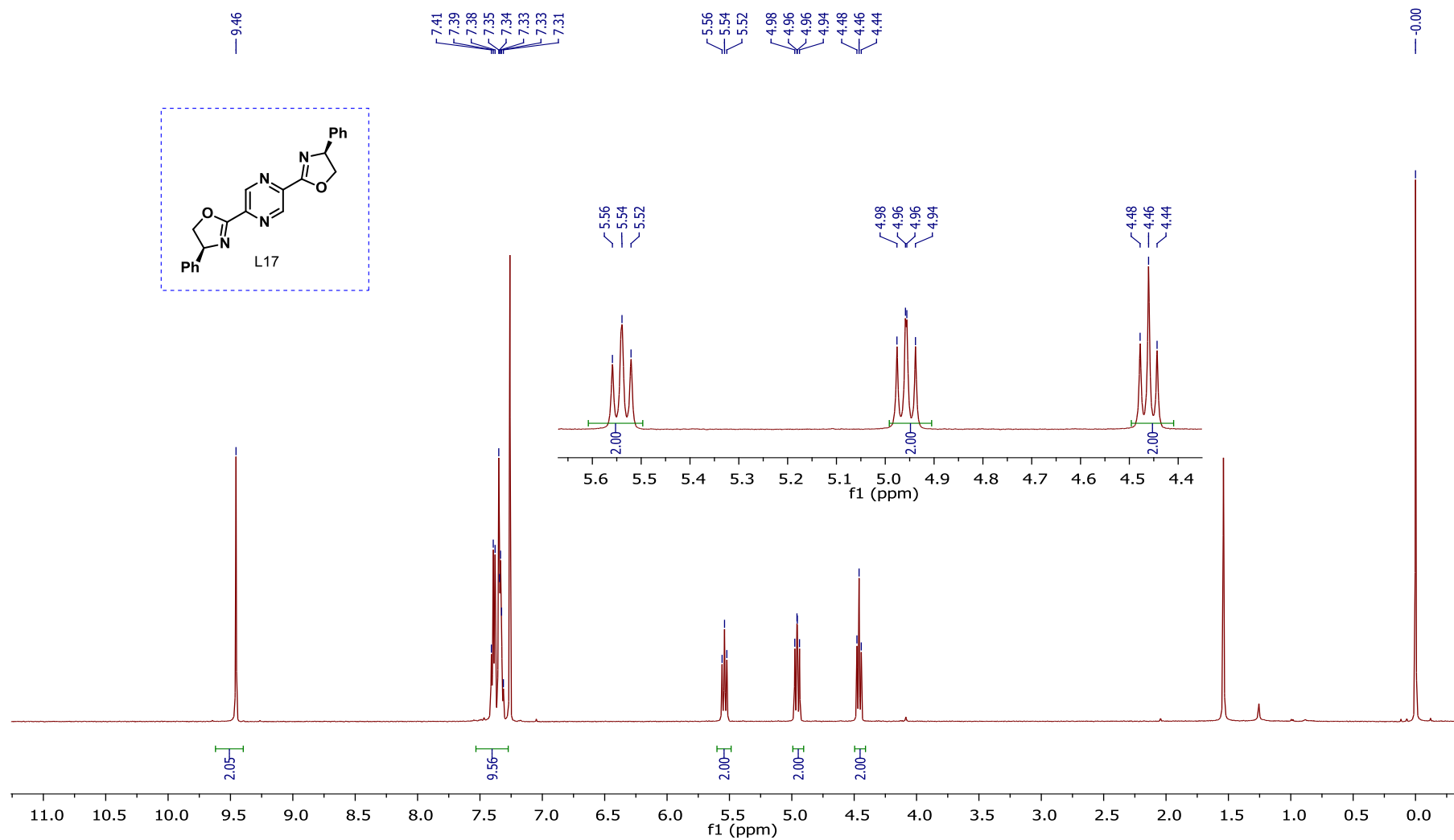
Espectro de NOESY do composto **52**

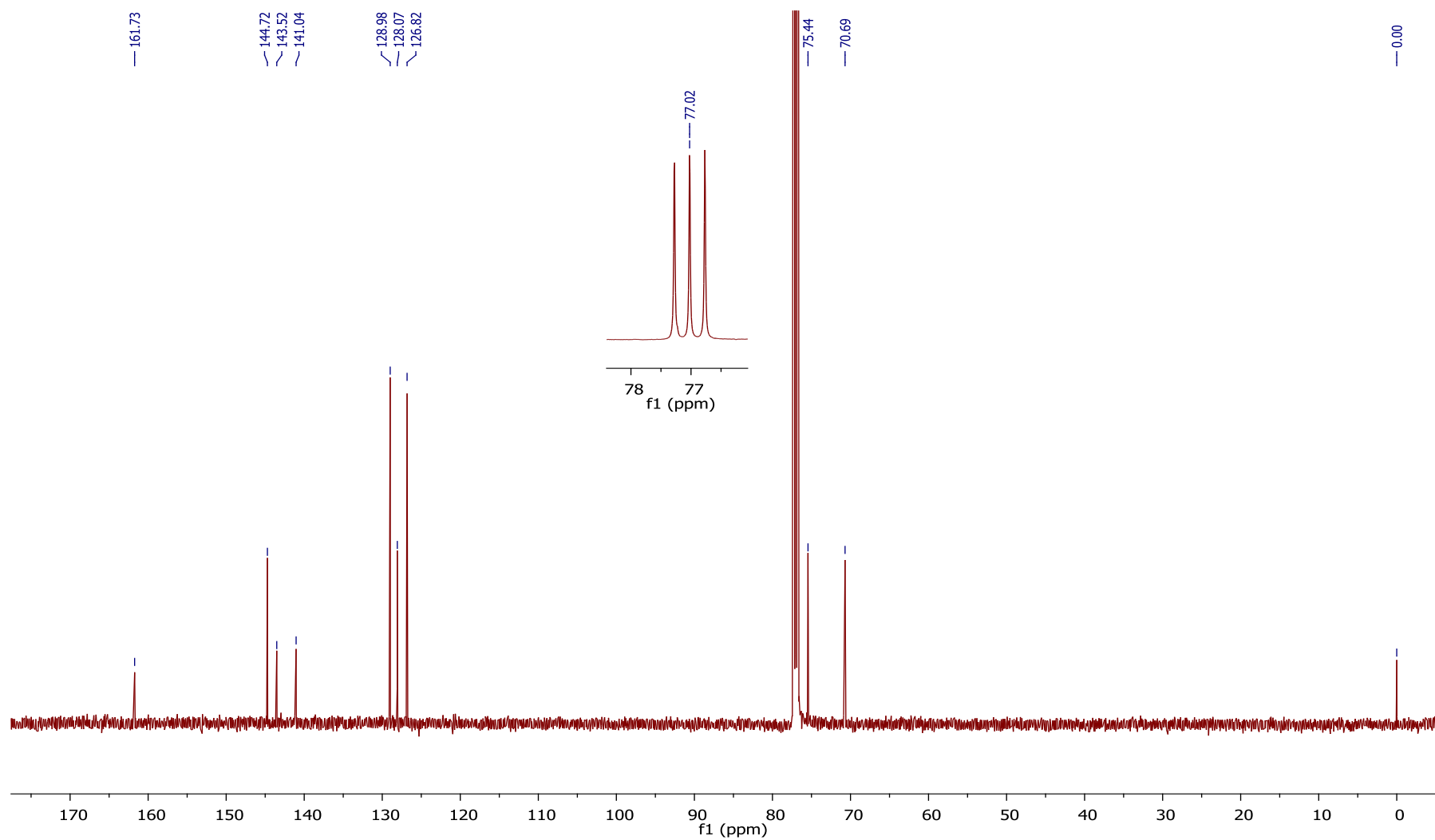


Espectro de RMN de ¹H do composto **65** (500 MHz, CDCl₃).

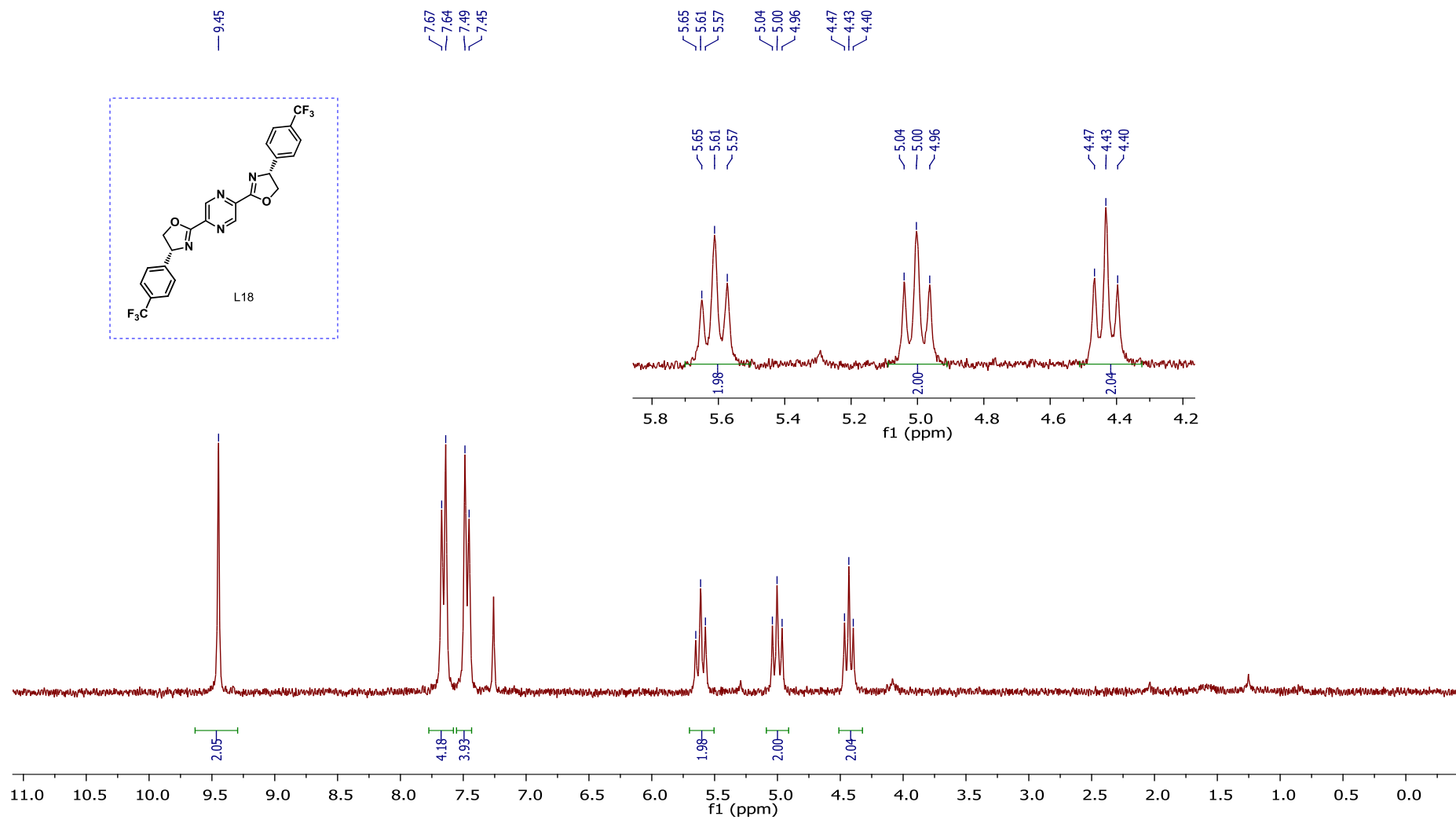


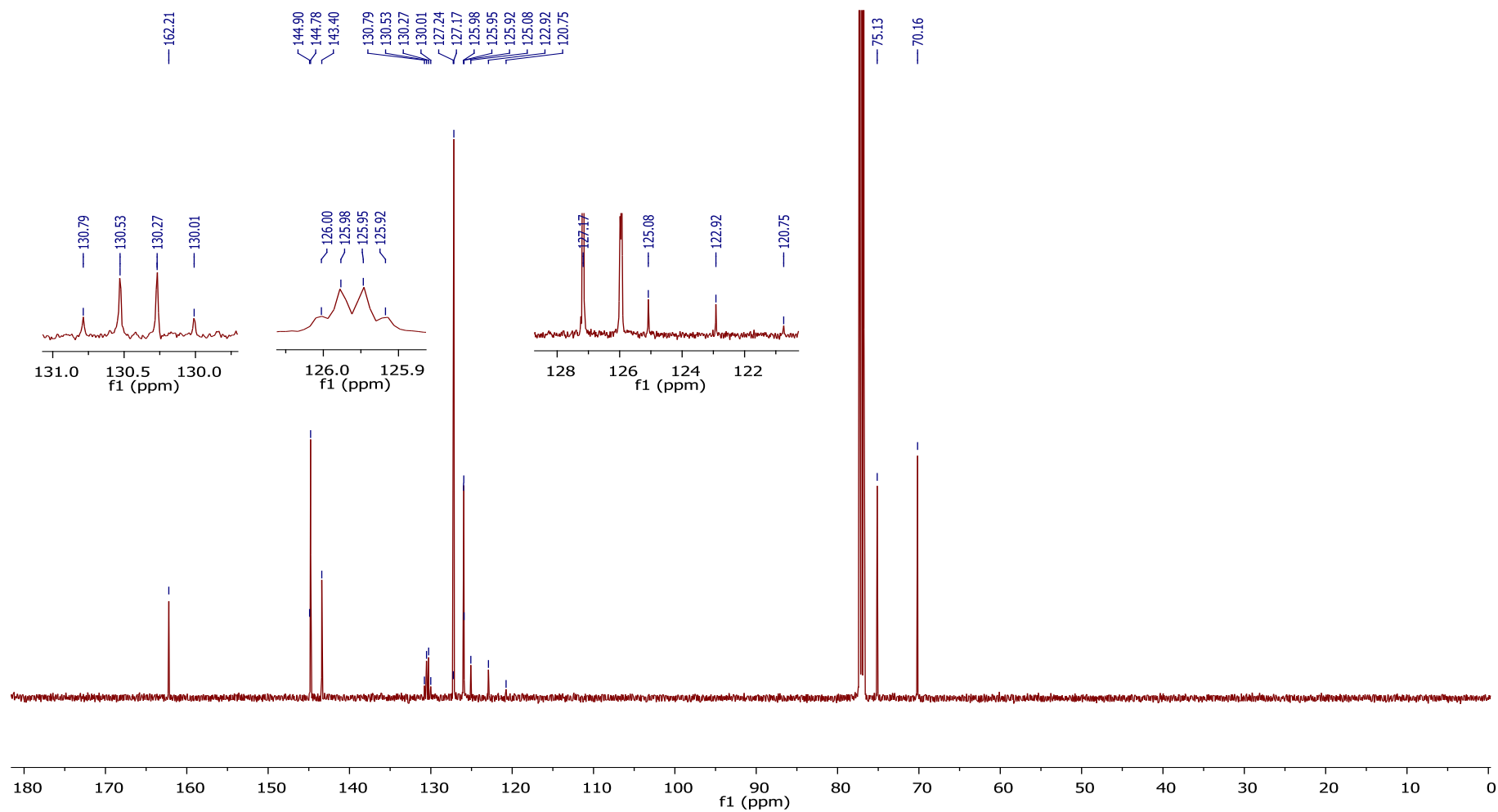
Espectro de RMN de ¹³C do composto **65** (125 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ¹H do composto **Ligante 17** (500 MHz, CDCl₃)

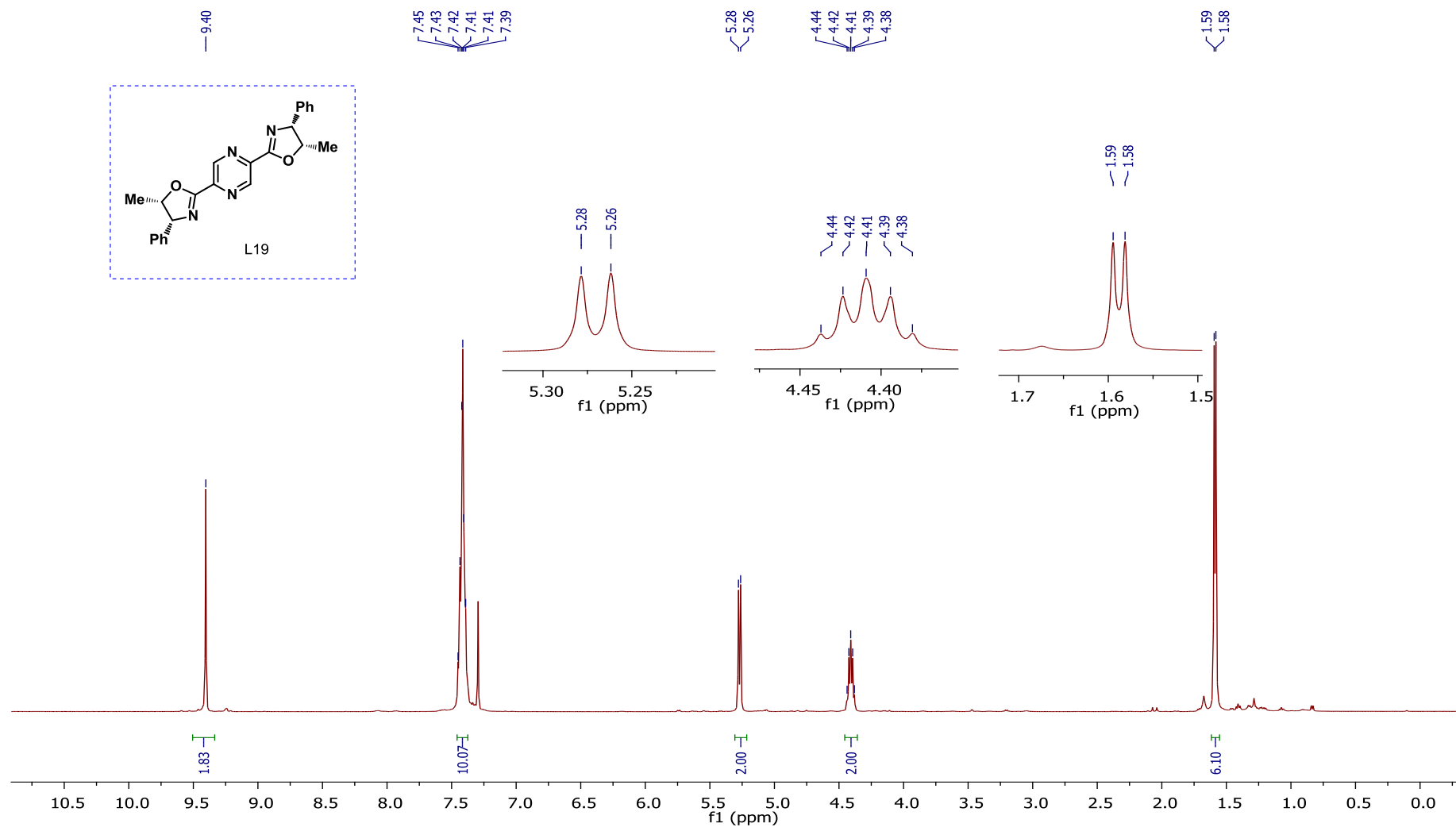


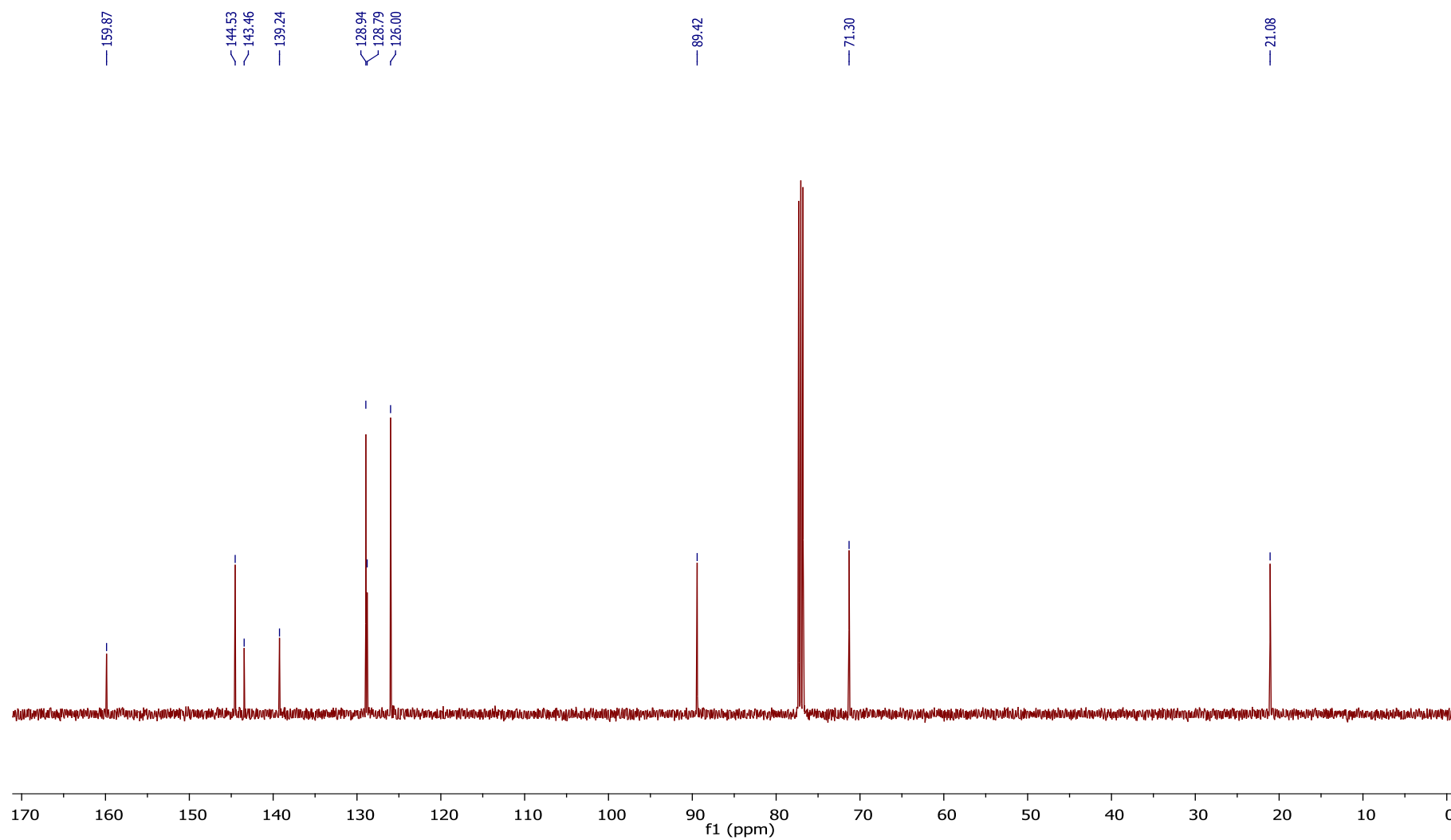
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **Ligante 17** (125 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ¹H do composto **Ligante 18** (250 MHz, CDCl₃)

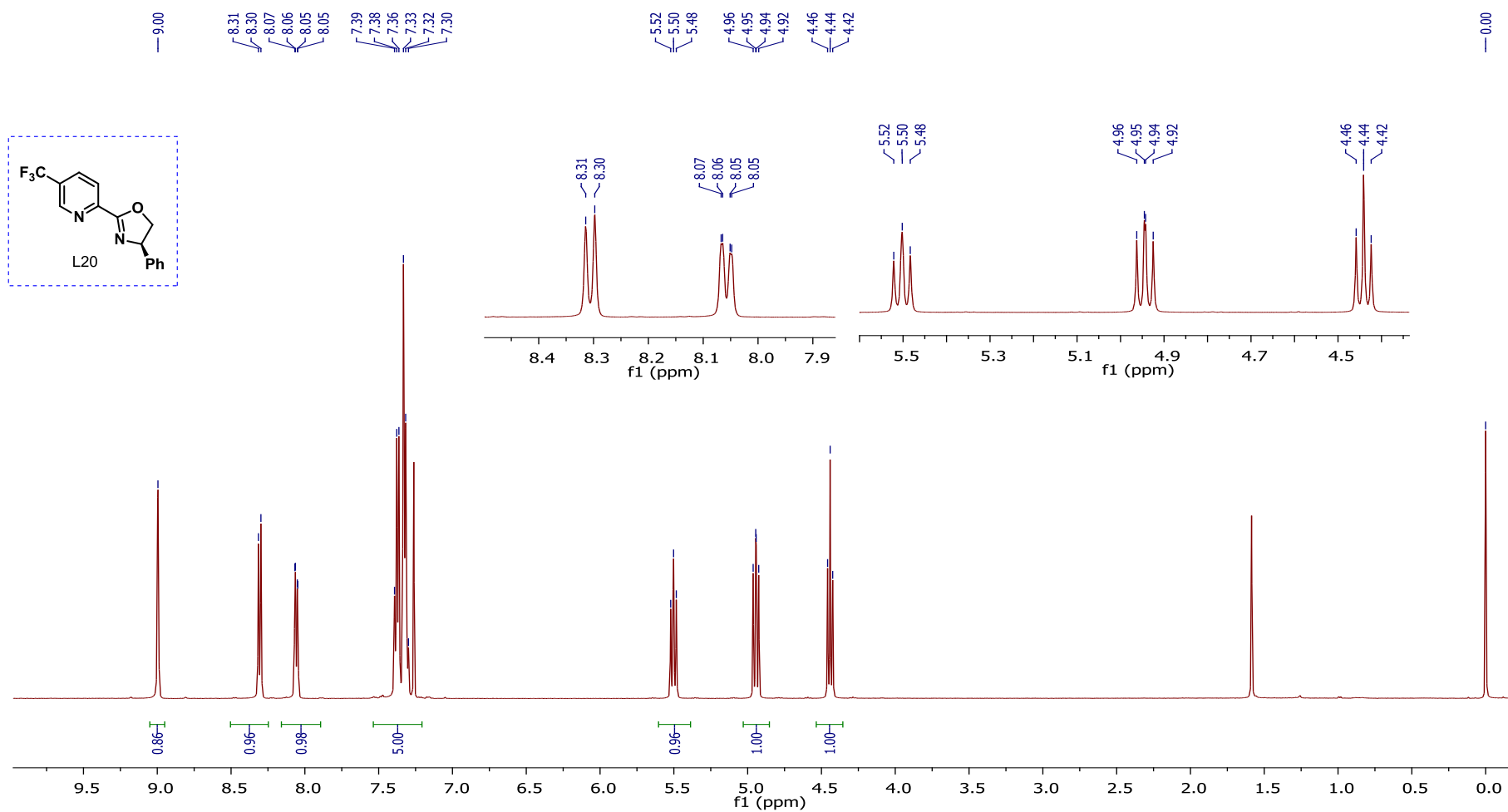


Espectro de RMN de ^{13}C do **Ligante 18** (125 MHz, CDCl_3)

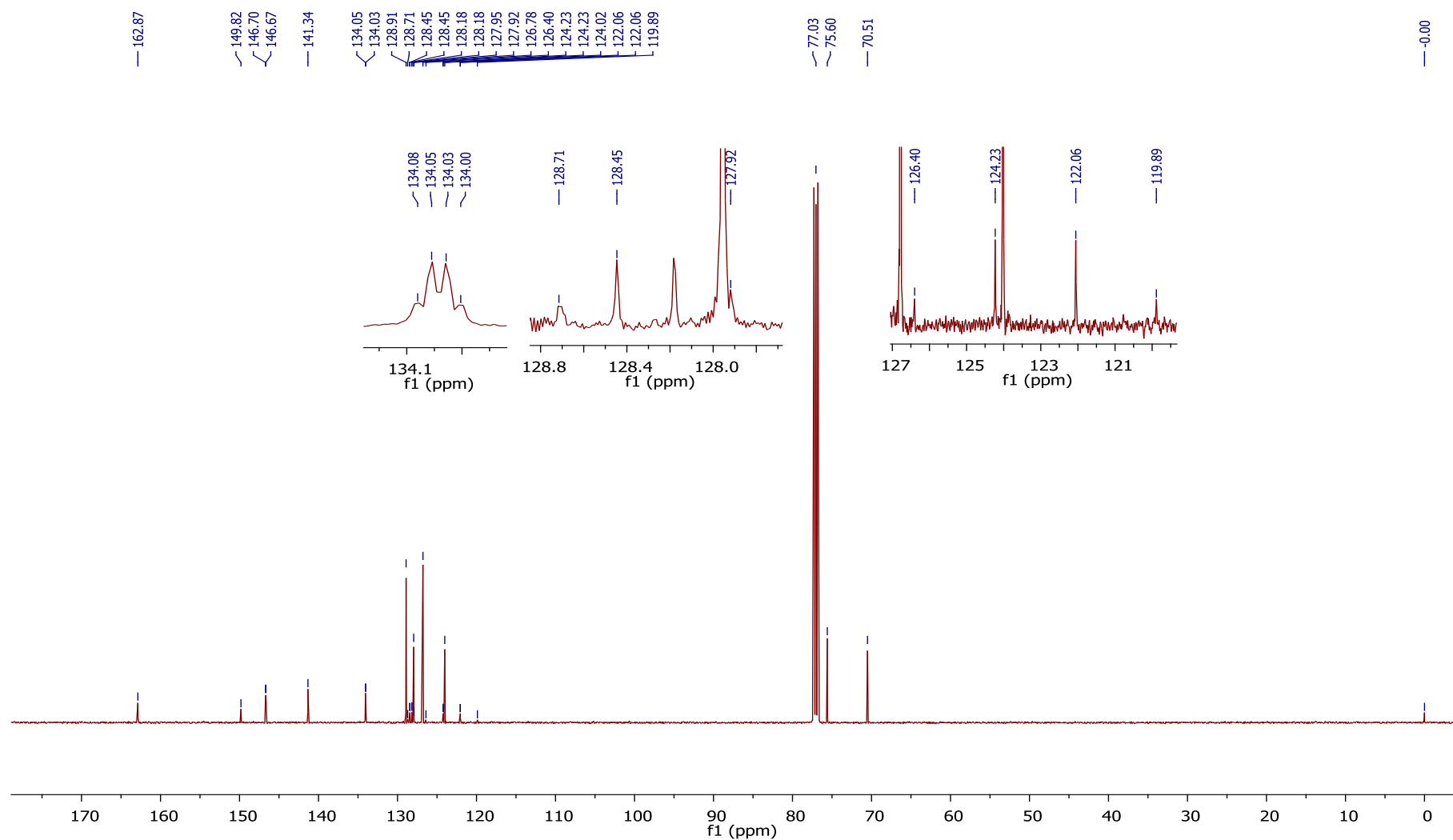
Espectro de RMN de ^1H do composto **Ligante 19** (500 MHz, CDCl_3)



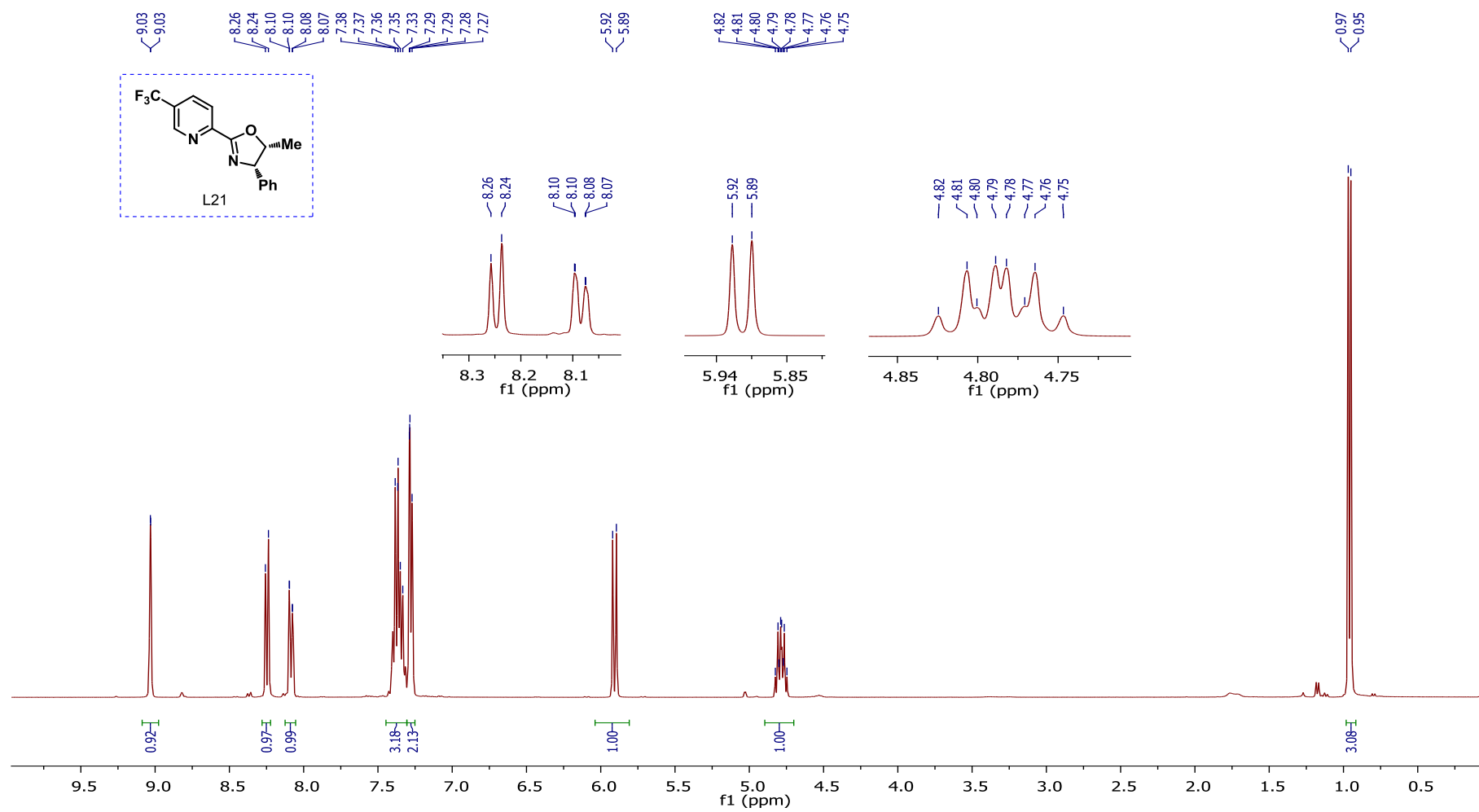
Espectro de RMN de ¹³C do composto **Ligante 19** (500 MHz, CDCl₃)



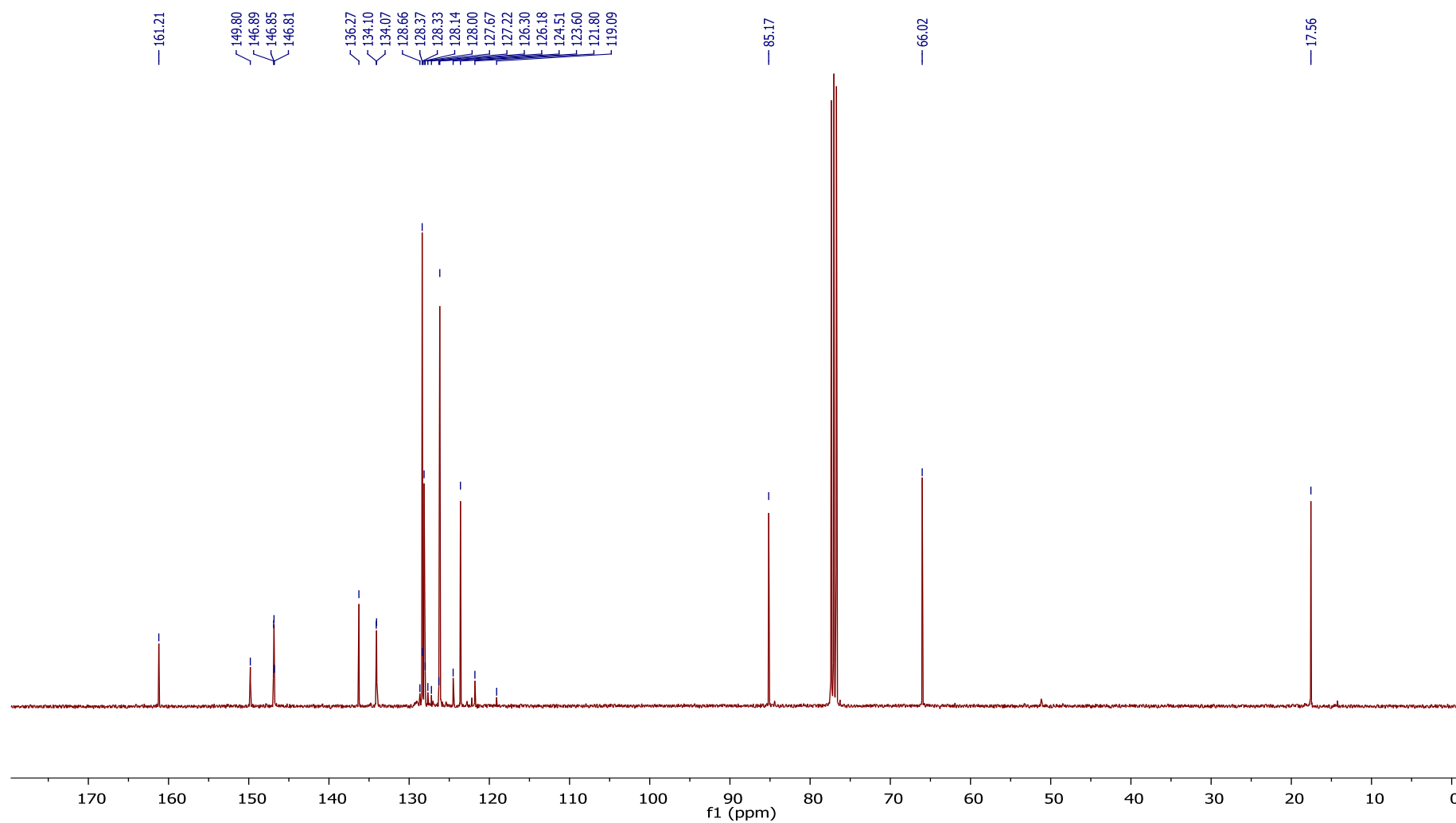
Espectro de RMN de ¹H do composto **Ligante 20** (500 MHz, CDCl₃)



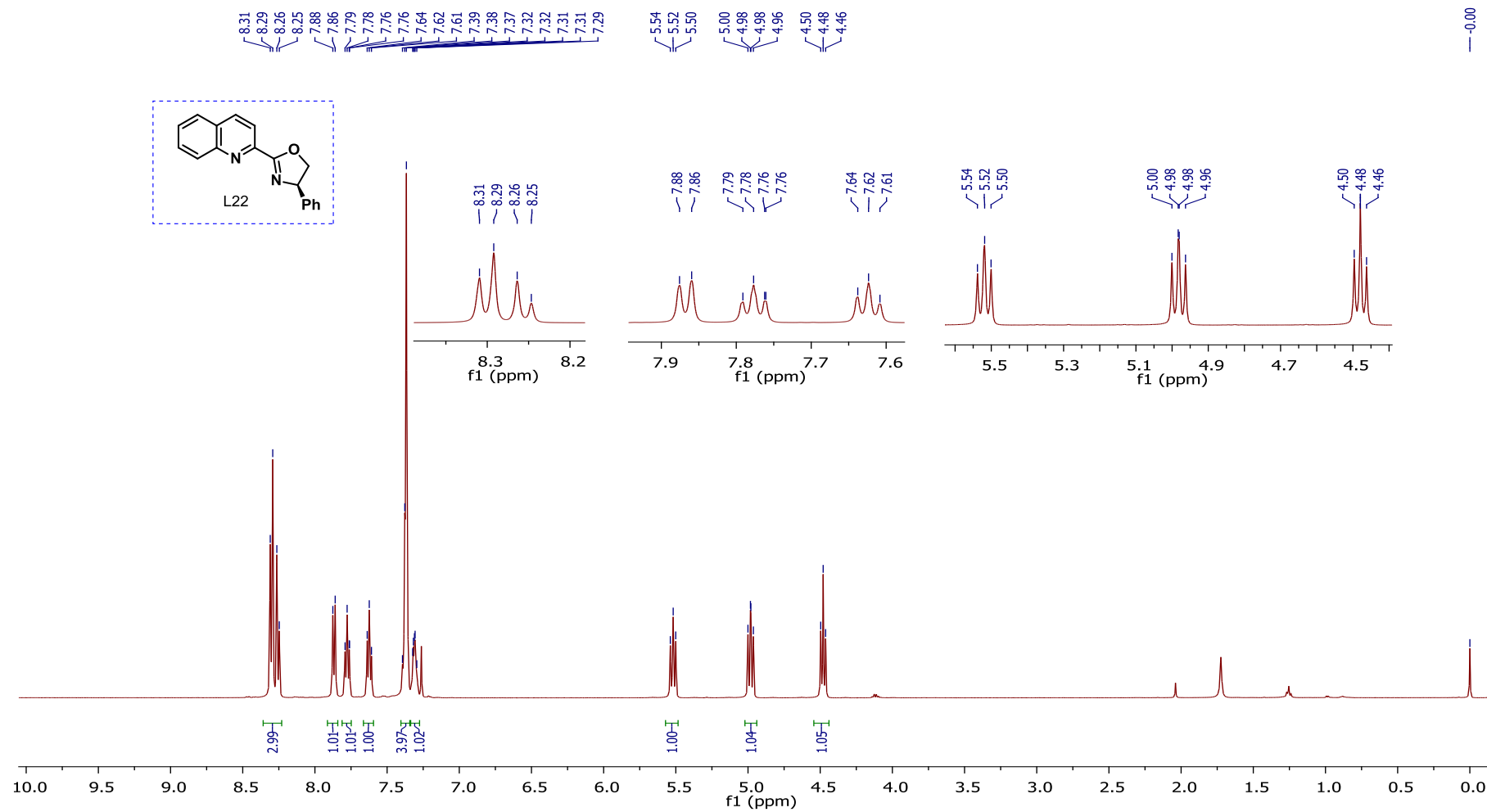
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **Ligante 20** (125 MHz, CDCl_3)

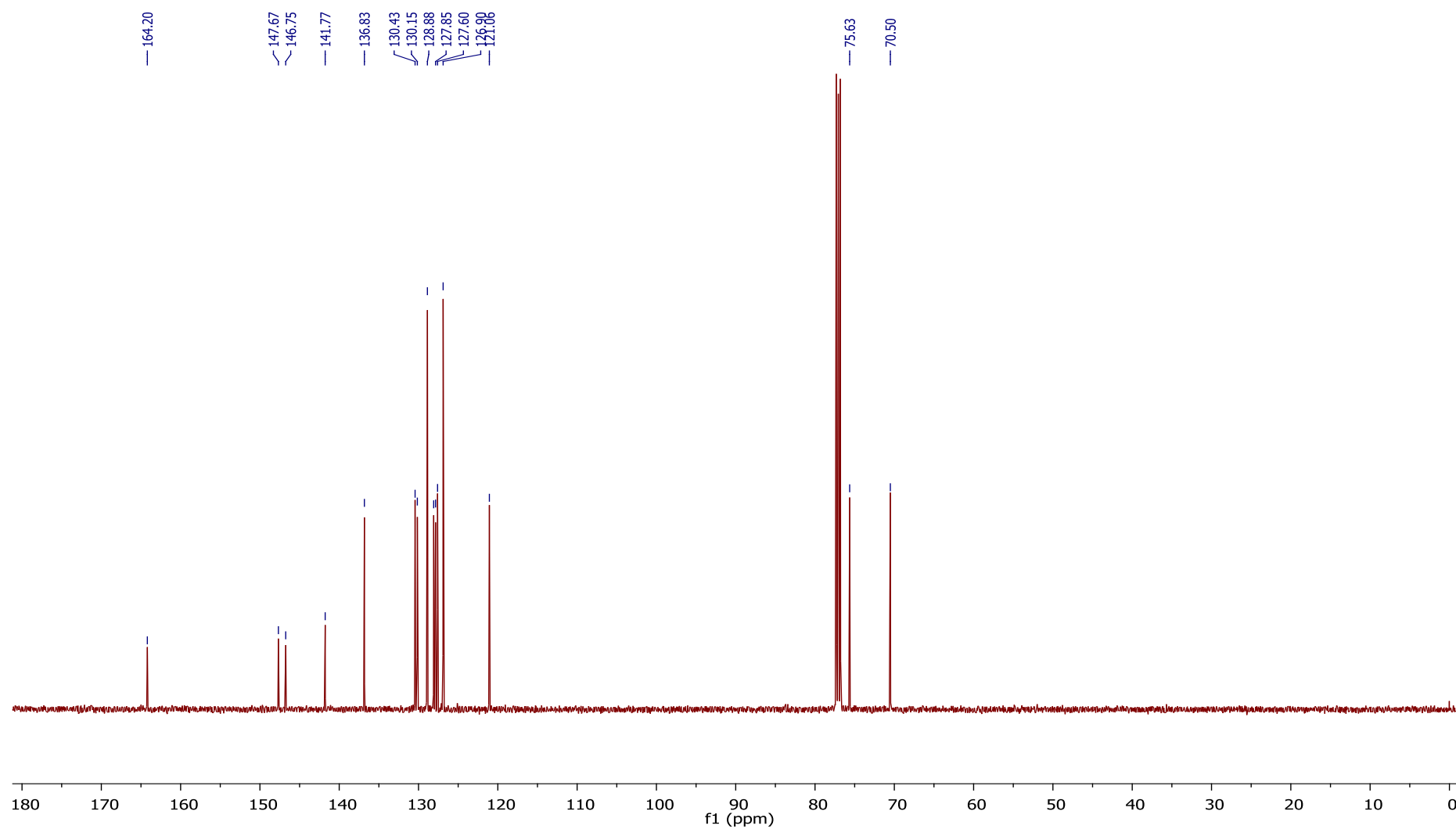


Espectro de RMN de ^1H do composto **Ligante 21** (400 MHz, CDCl_3)

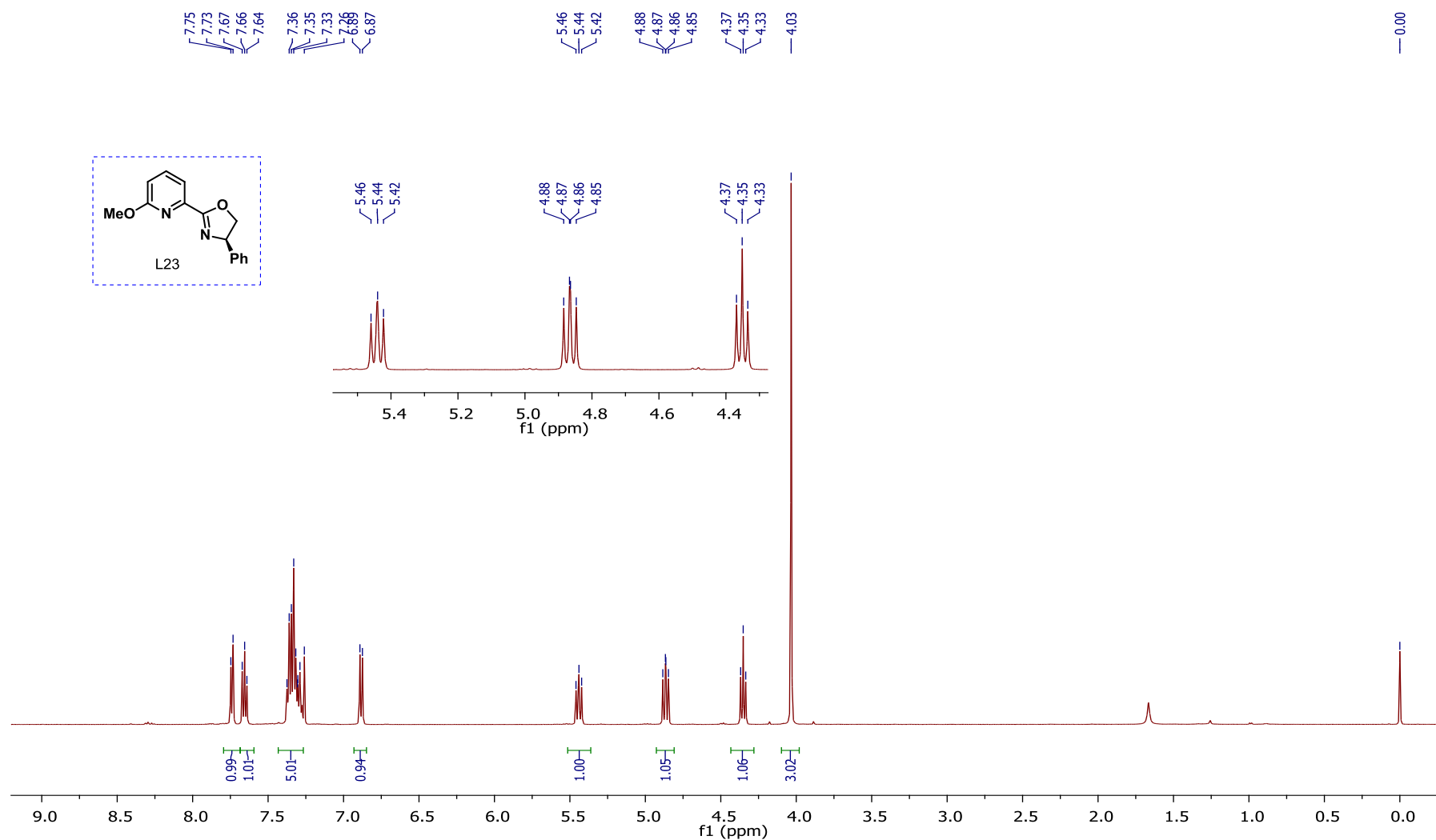


Espectro de RMN de ^{13}C do composto **Ligante 21** (100 MHz, CDCl_3)

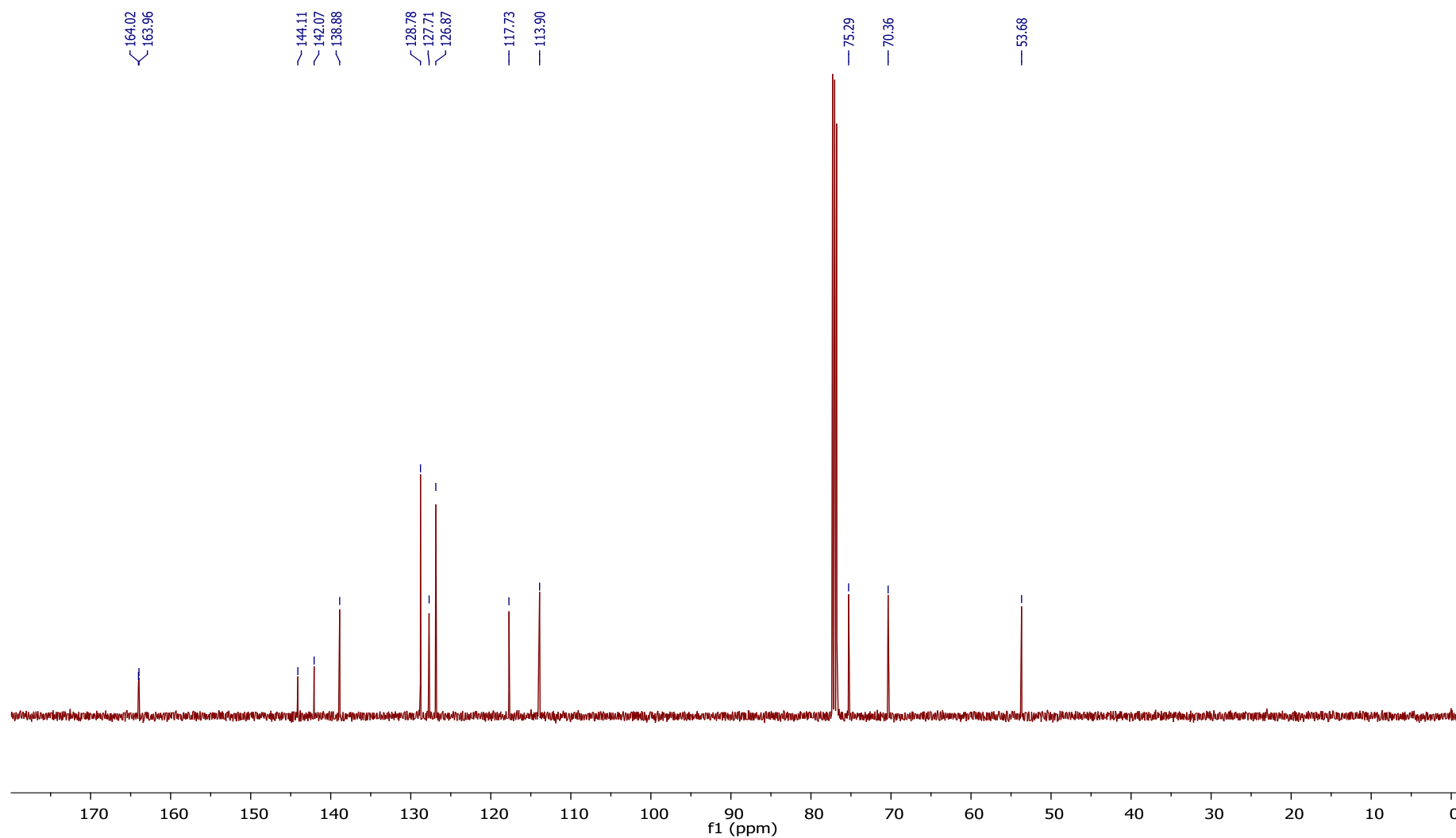
Espectro de RMN de ¹H do composto **Ligante 22** (400 MHz, CDCl₃)



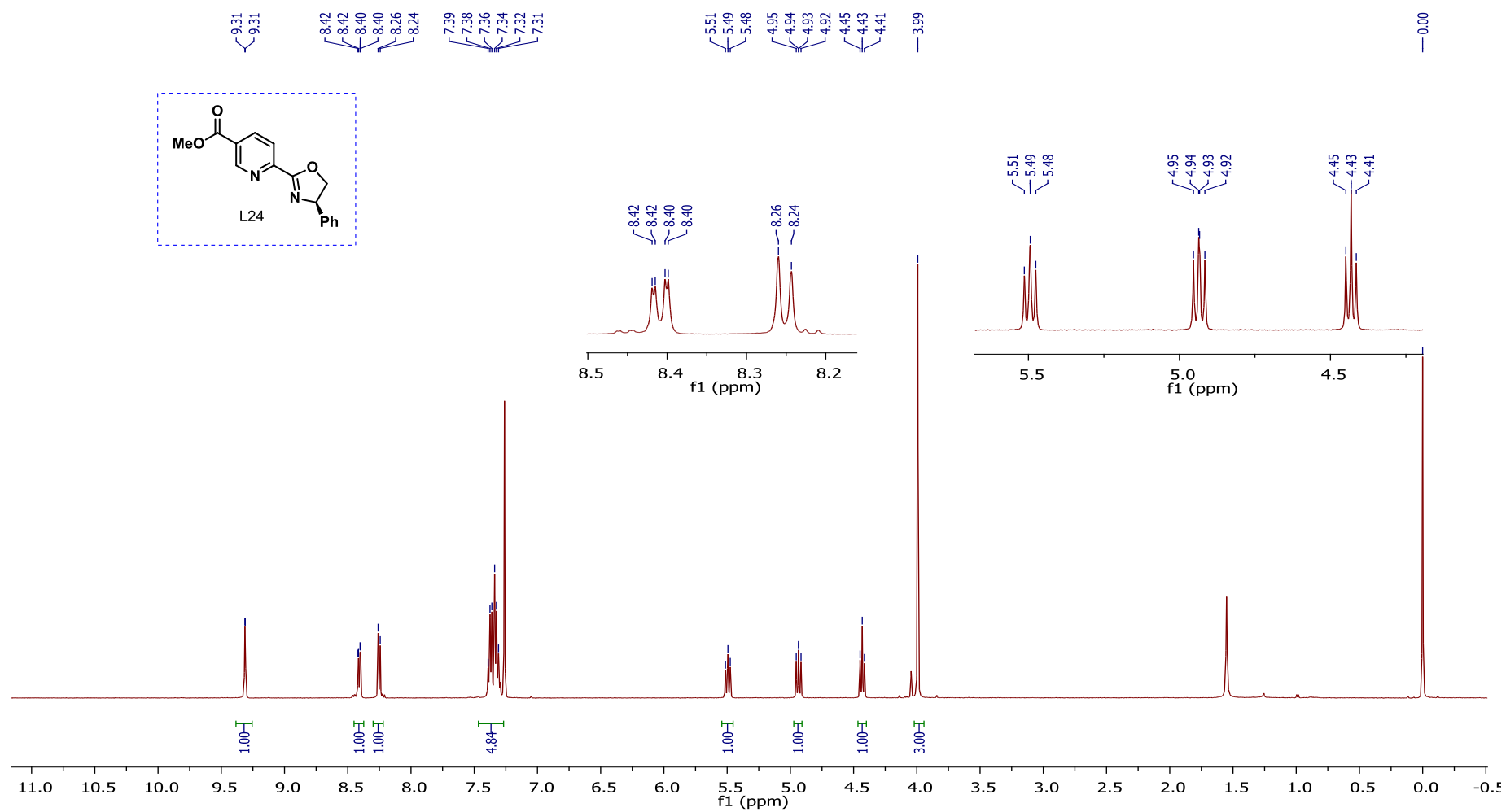
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **Ligante 22** (100 MHz, CDCl_3)

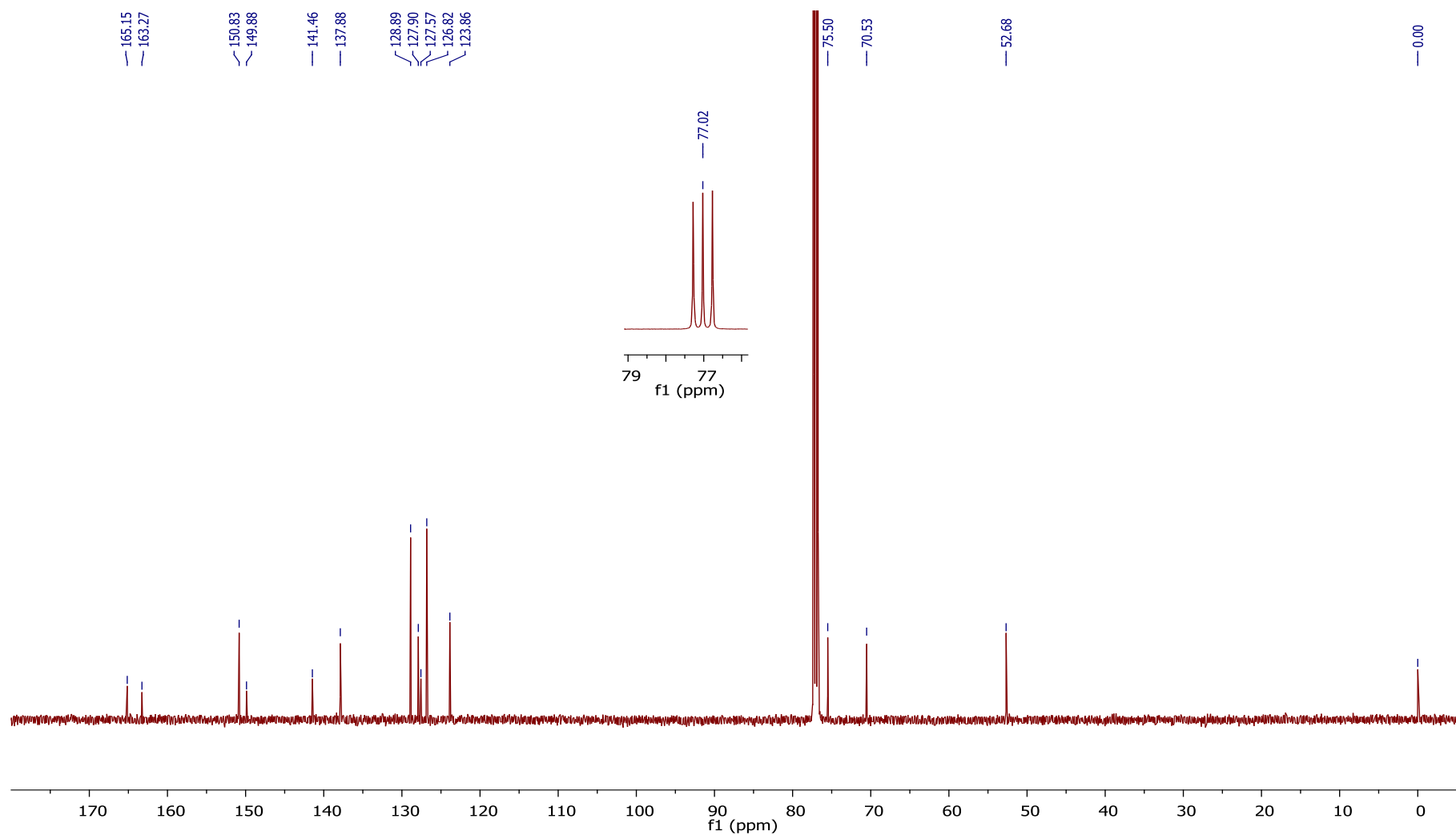


Espectro de RMN de ¹H do composto **Ligante 23** (500 MHz, CDCl₃)

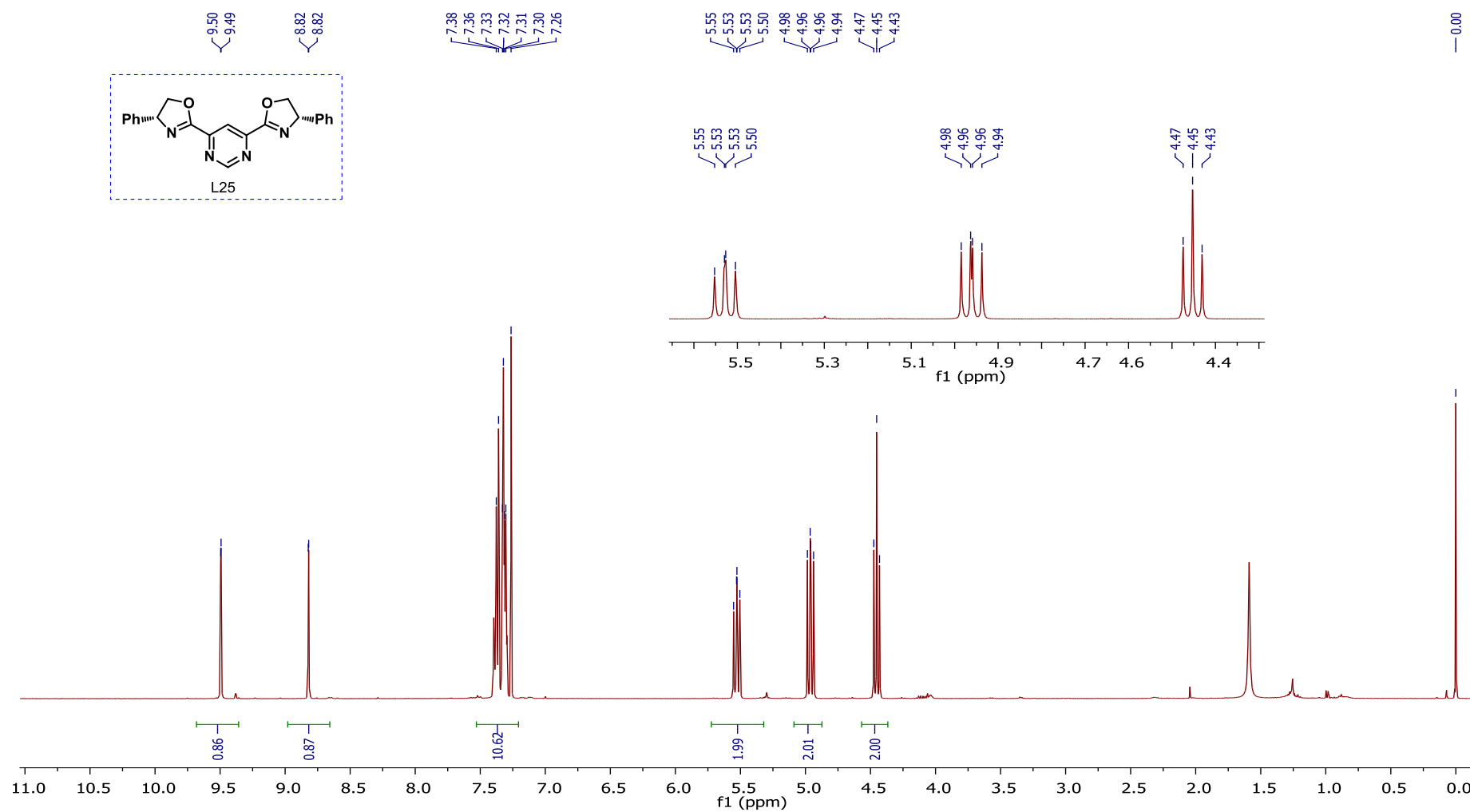


Espectro de RMN de ^{13}C do composto **Ligante 23** (125 MHz, CDCl_3)

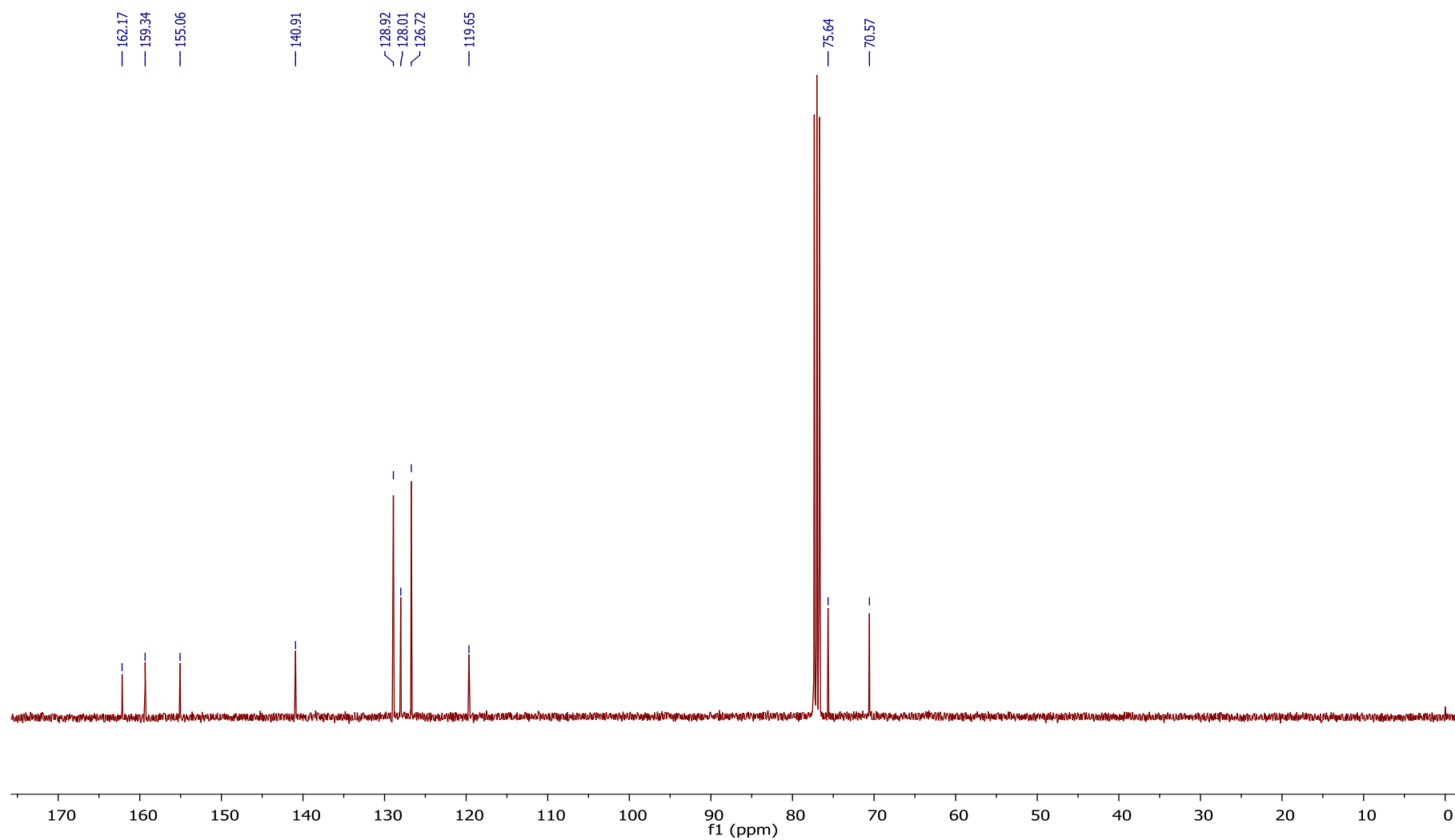
Espectro de RMN de ¹H do composto **Ligante 24** (500 MHz, CDCl₃)



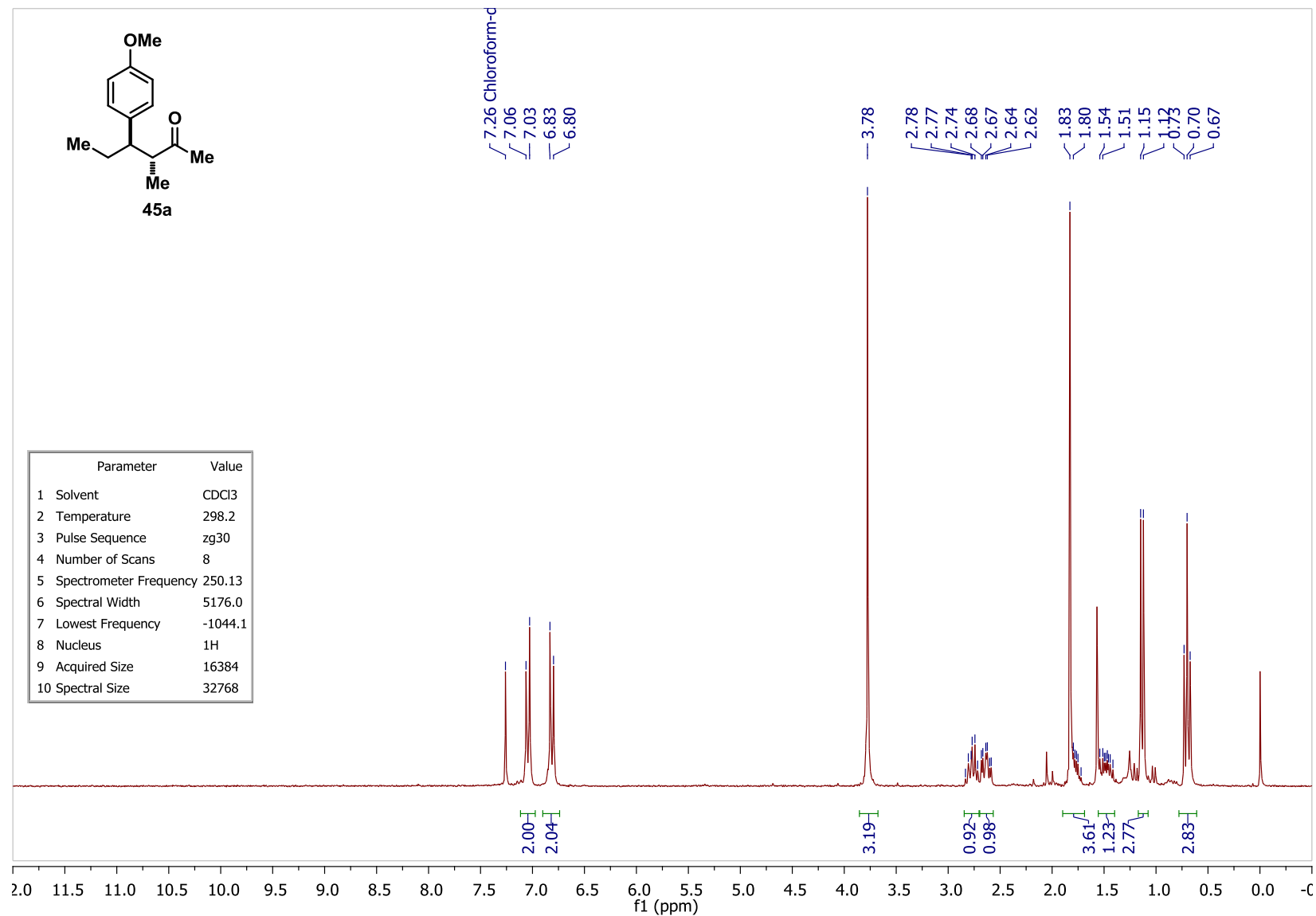
Espectro de RMN de ¹³C do composto **Ligante 24** (125 MHz, CDCl₃)

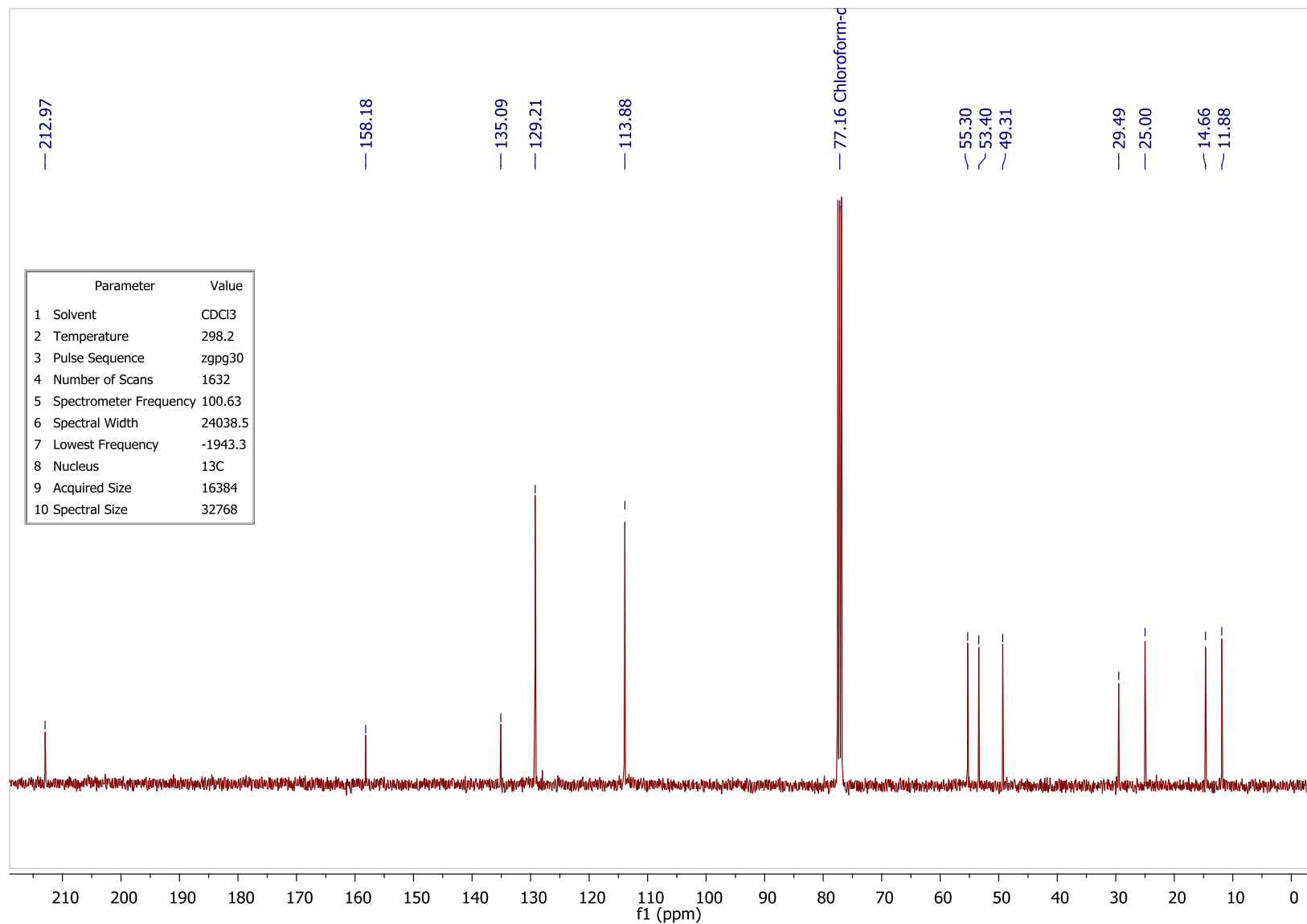


Espectro de RMN de ^1H do composto **Ligante 25** (400 MHz, CDCl_3)

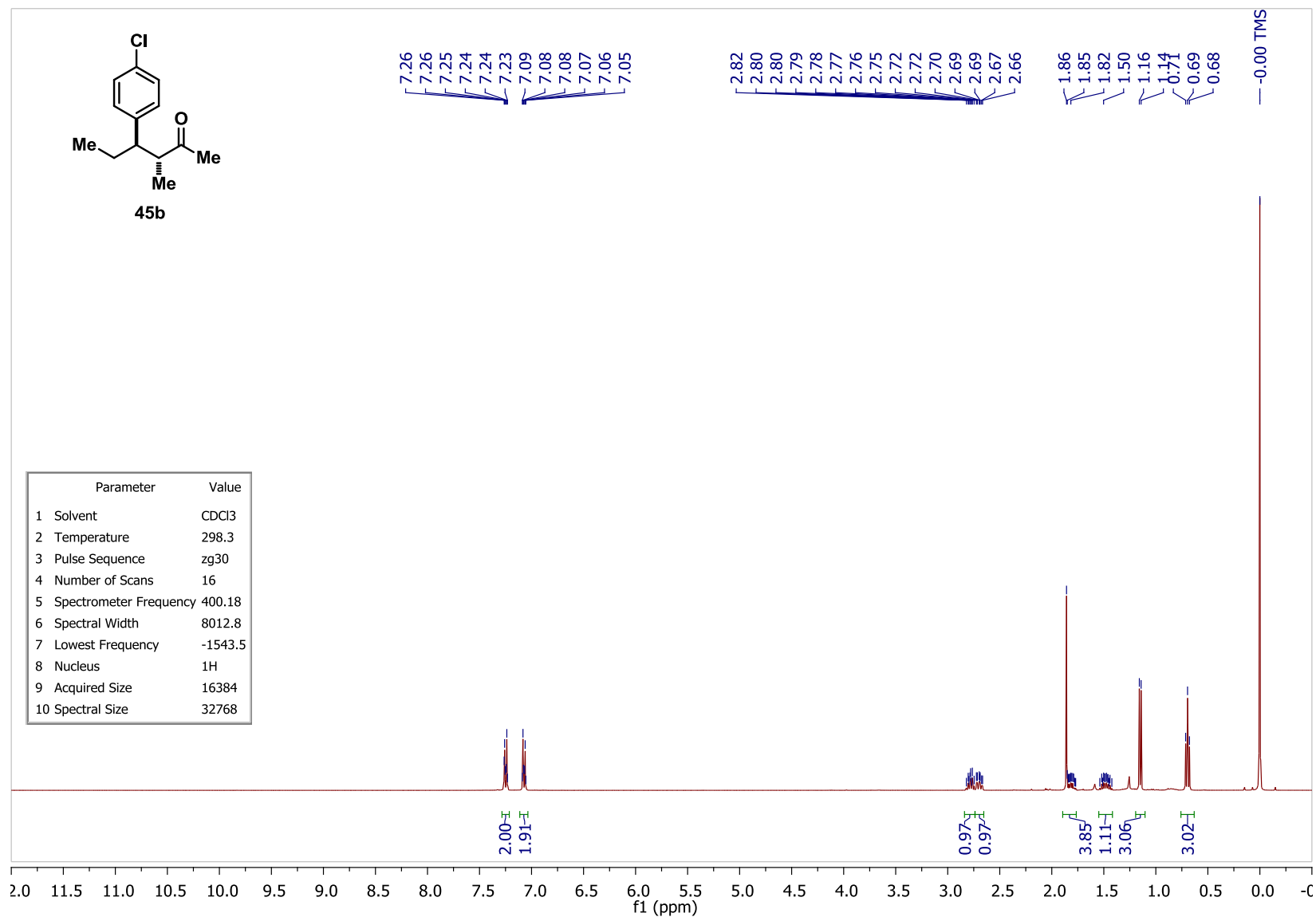


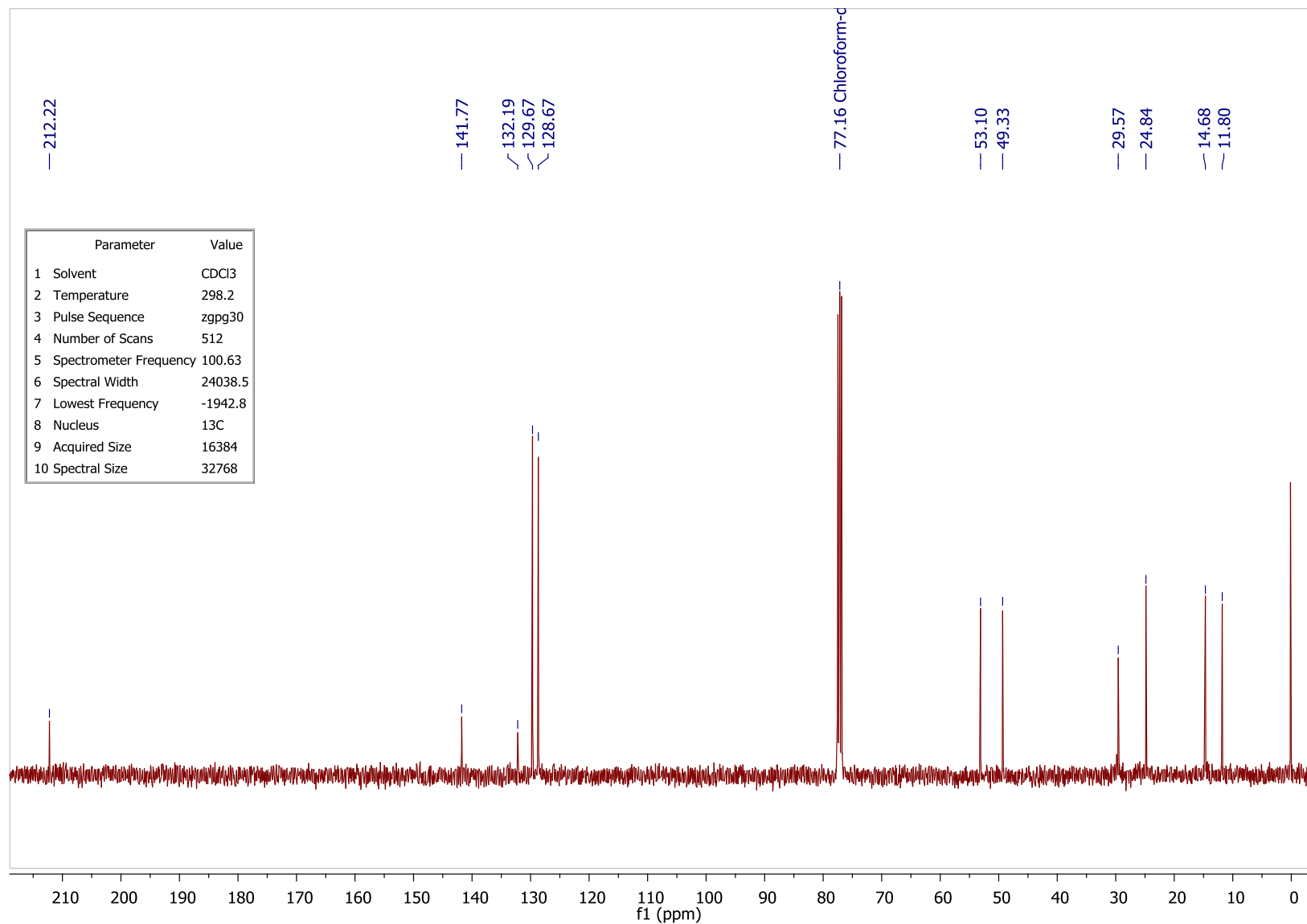
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **Ligante 25** (100 MHz, CDCl_3)

Espectro de RMN de ¹H do composto **45a** (250 MHz, CDCl₃).

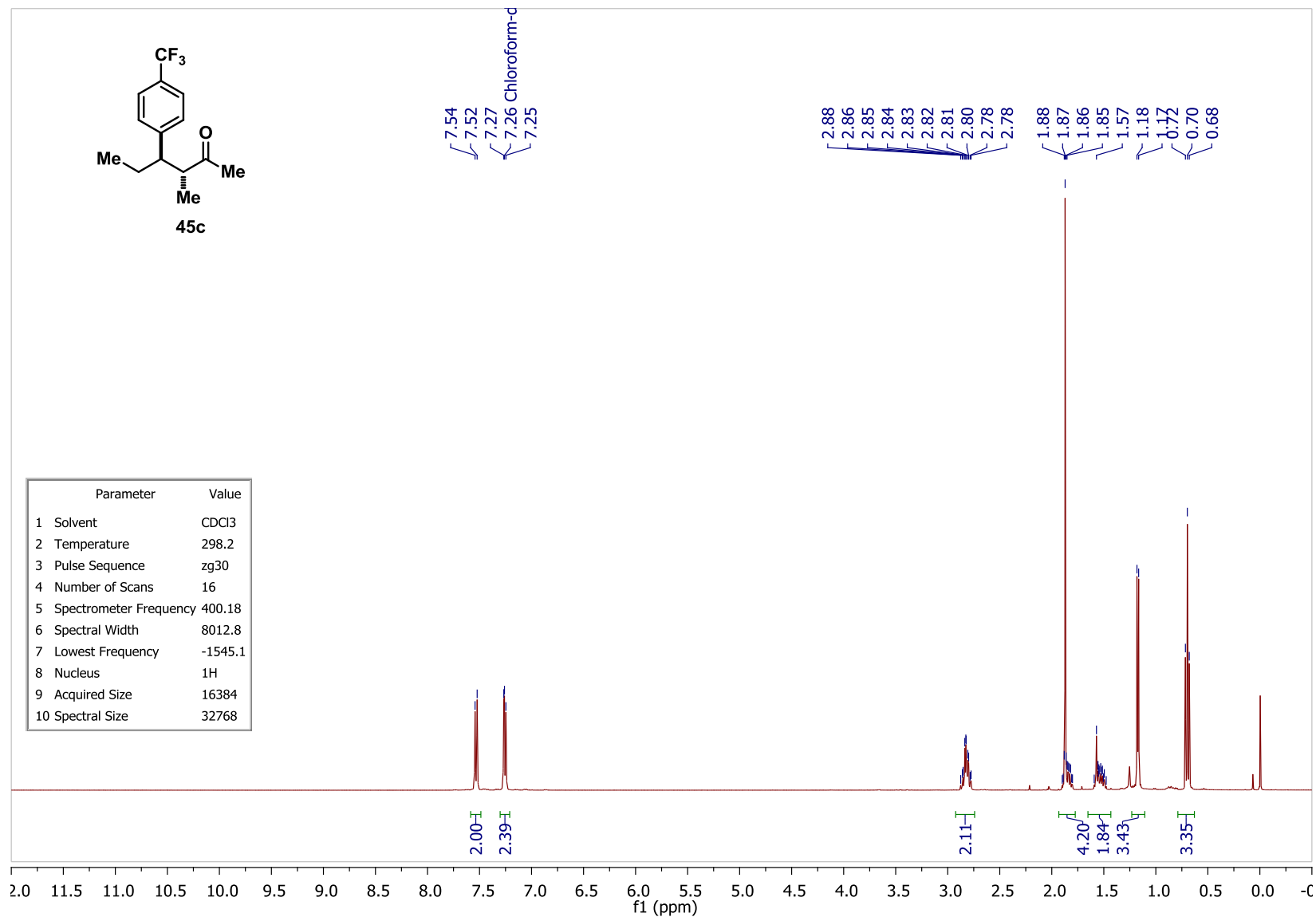


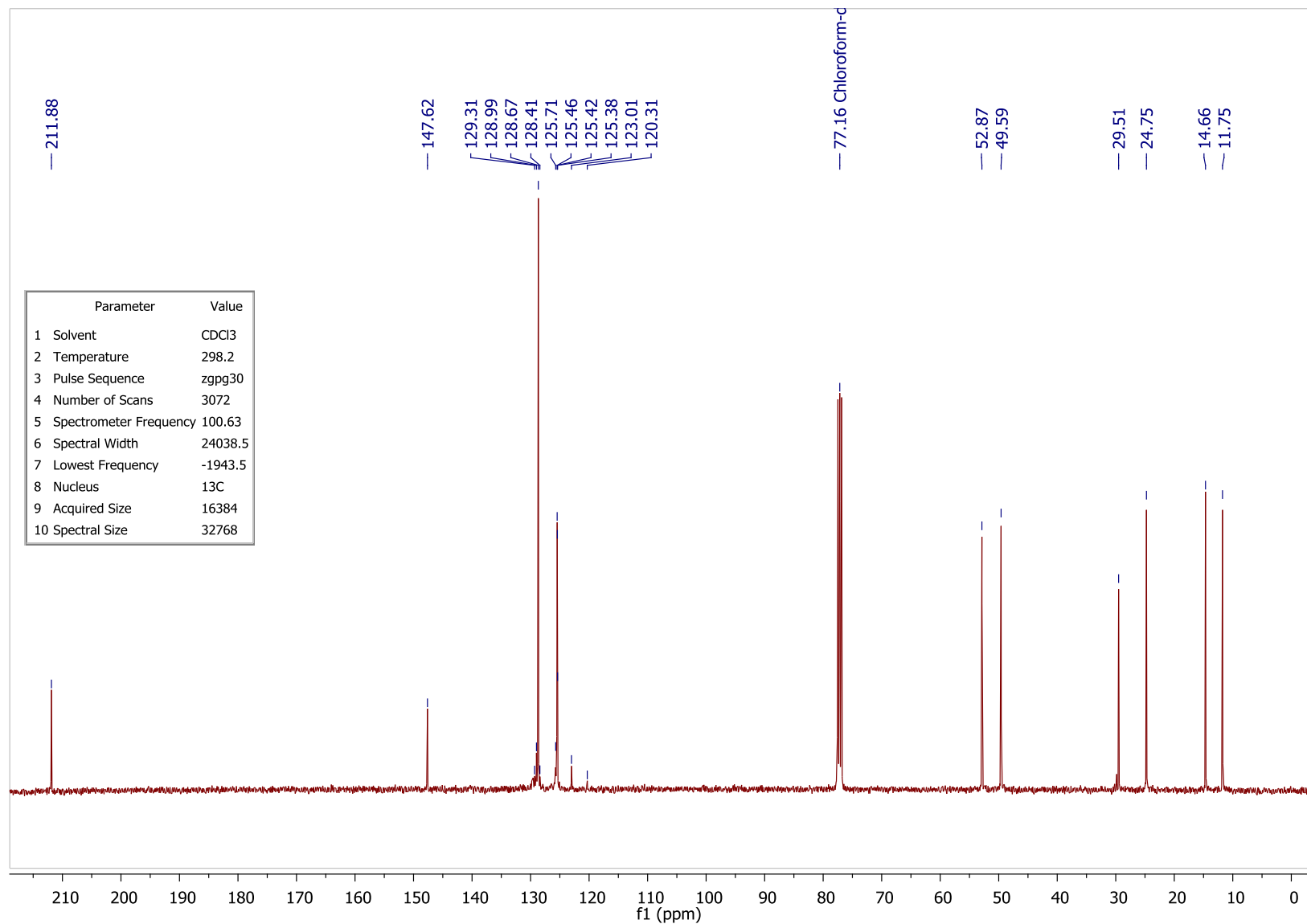
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **45a** (100 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ¹H do composto **45b** (400 MHz, CDCl₃).

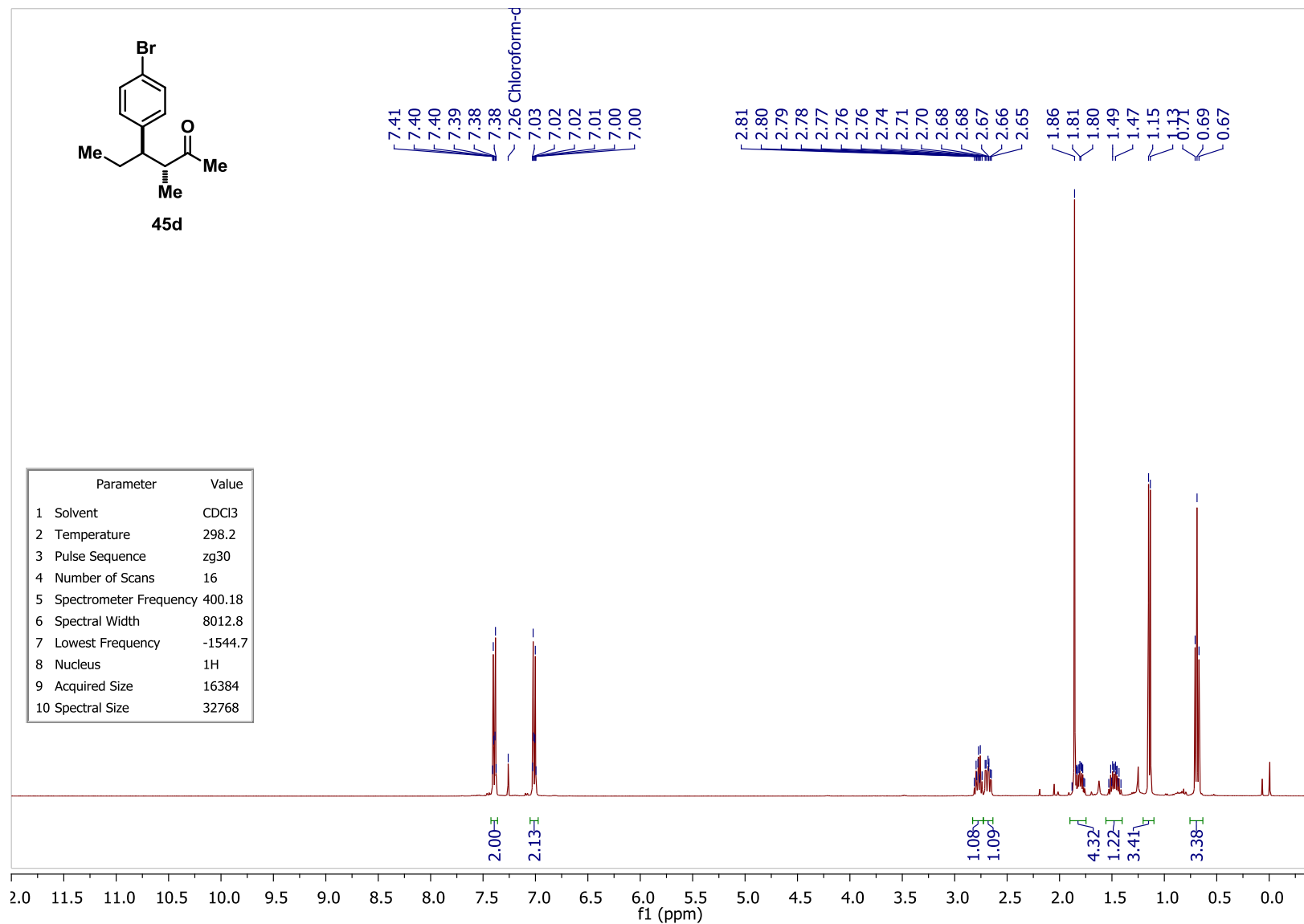


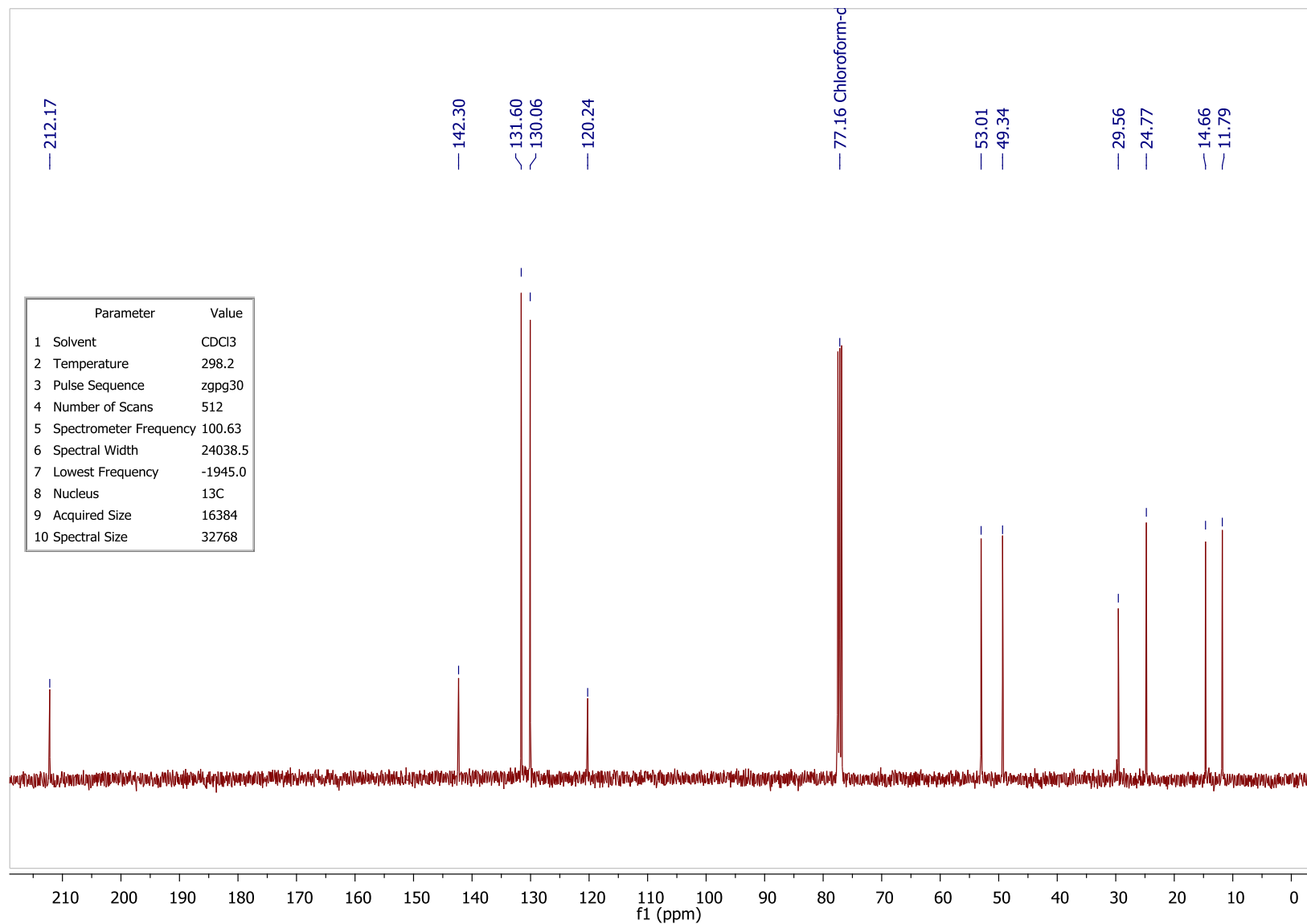
Espectro de RMN de ¹³C do composto **45b** (100 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ¹H do composto **45c** (400 MHz, CDCl₃).

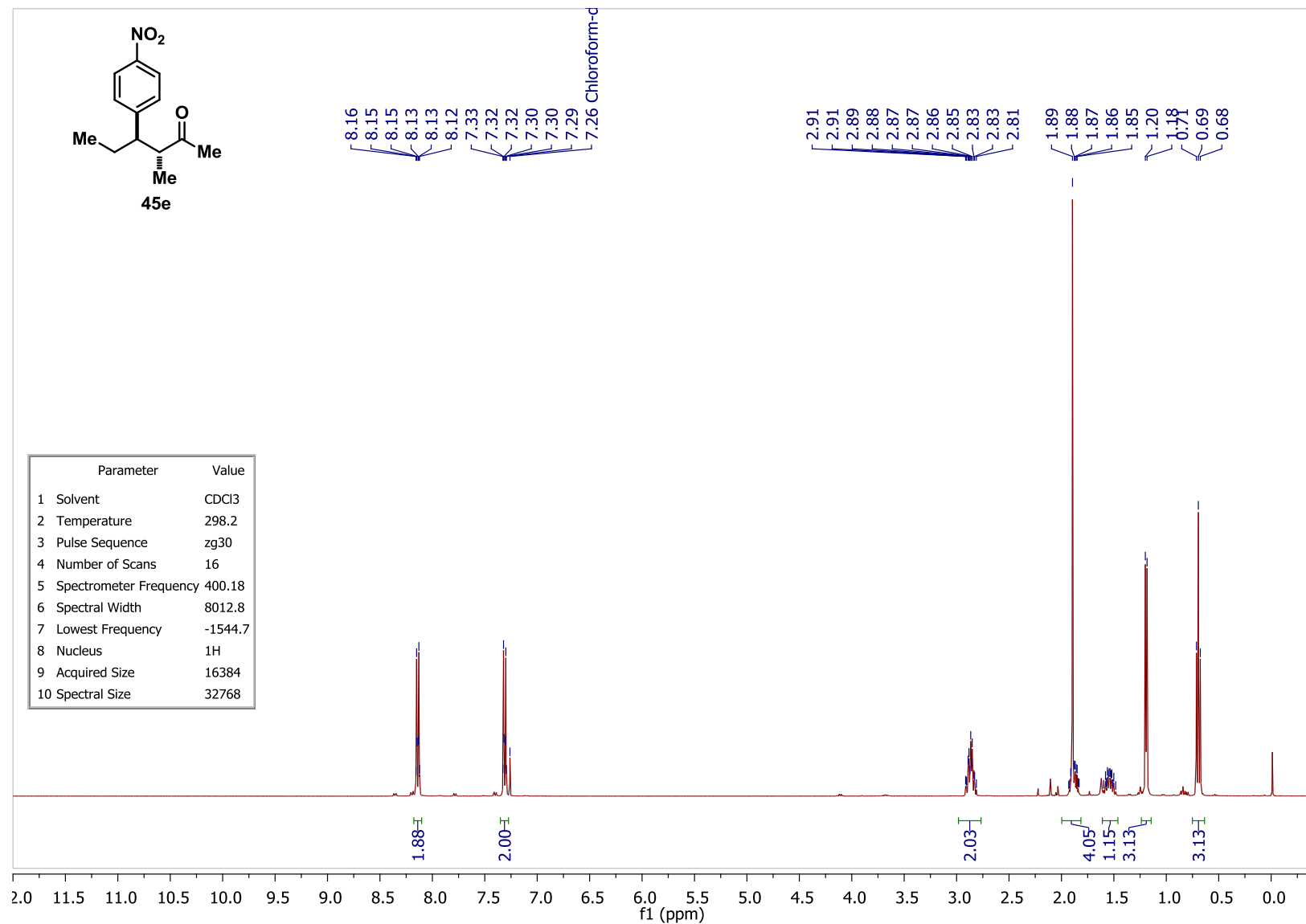


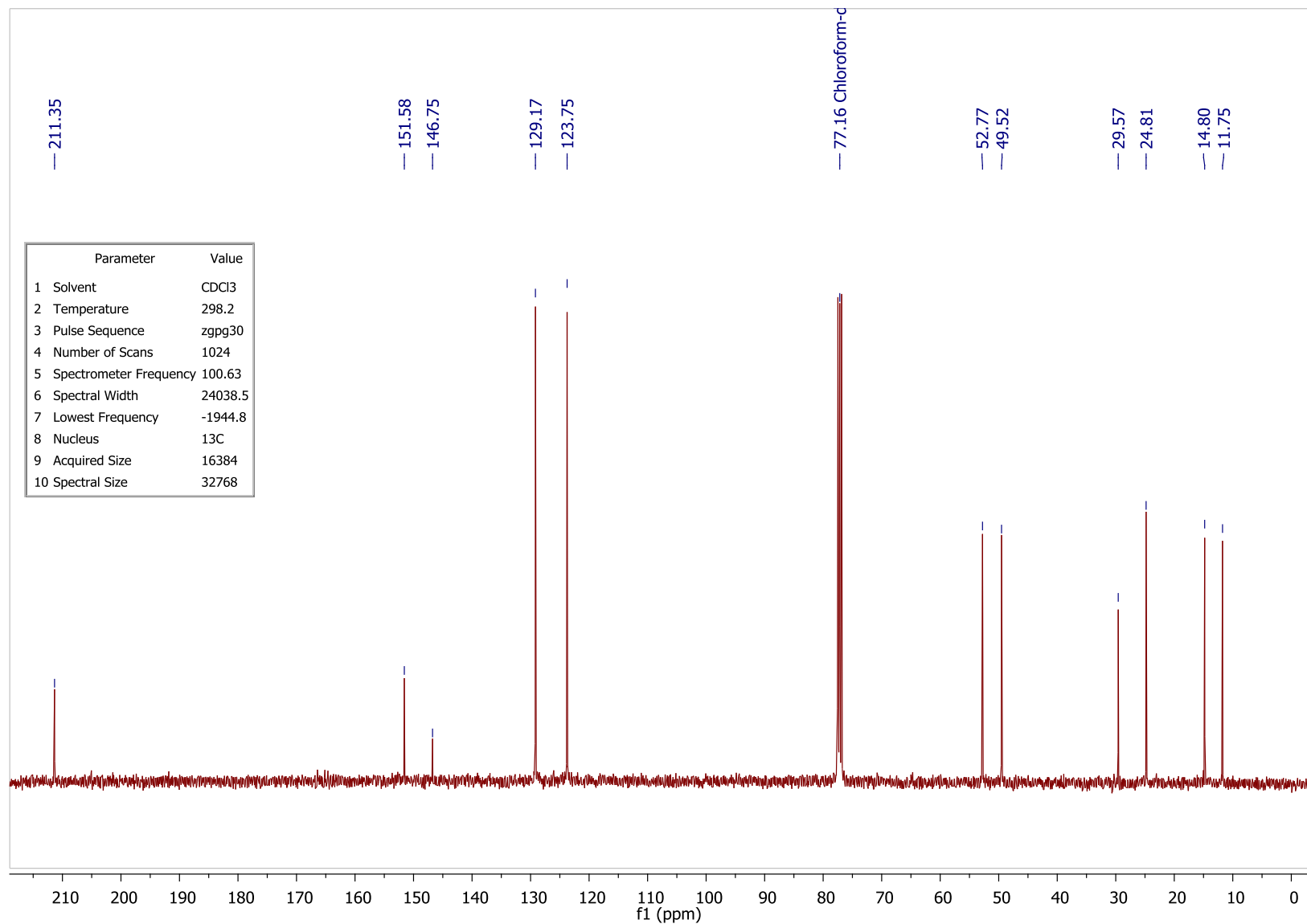
Espectro de RMN de ¹³C do composto **45c** (100 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ¹H do composto **45d** (400 MHz, CDCl₃).

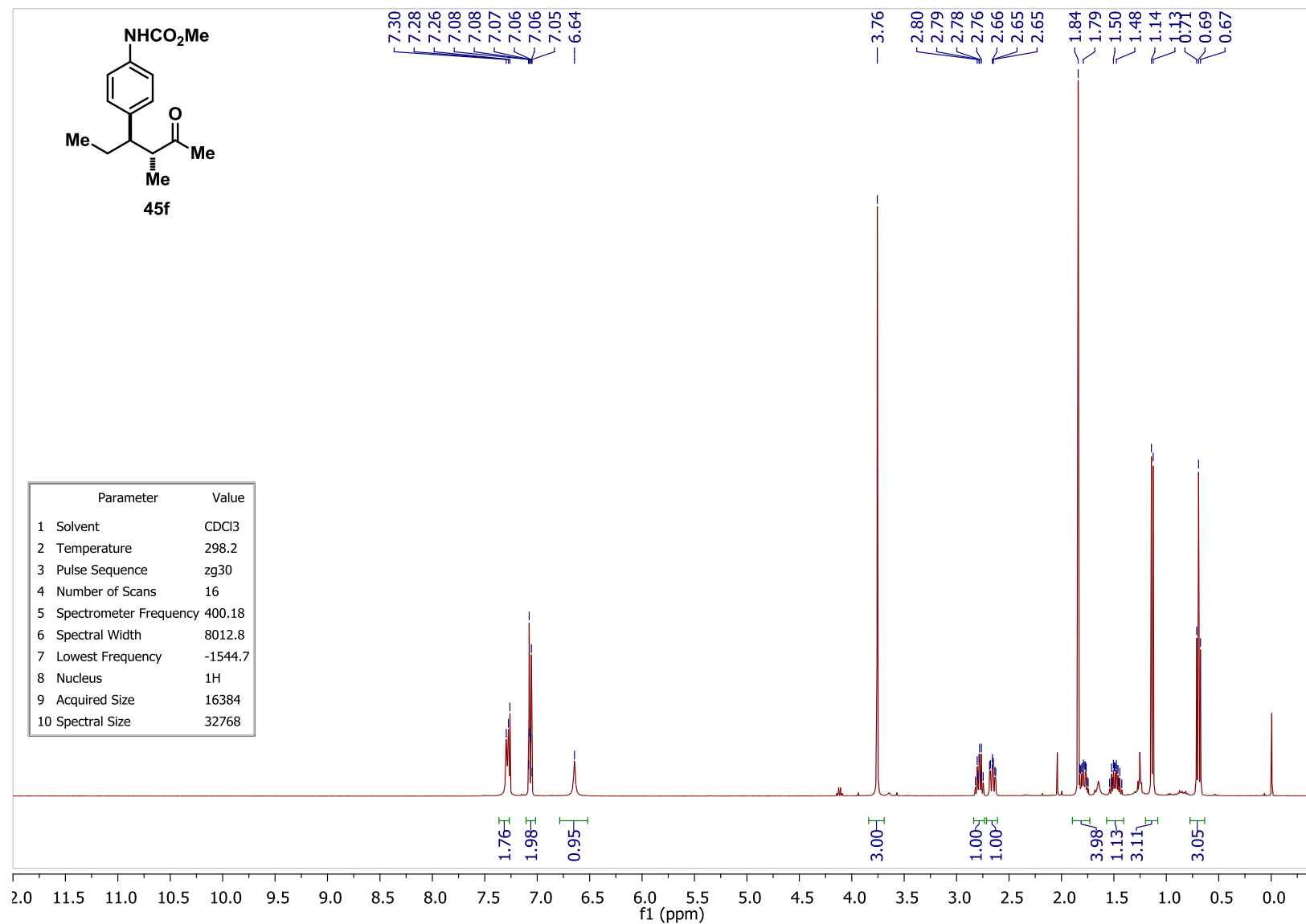


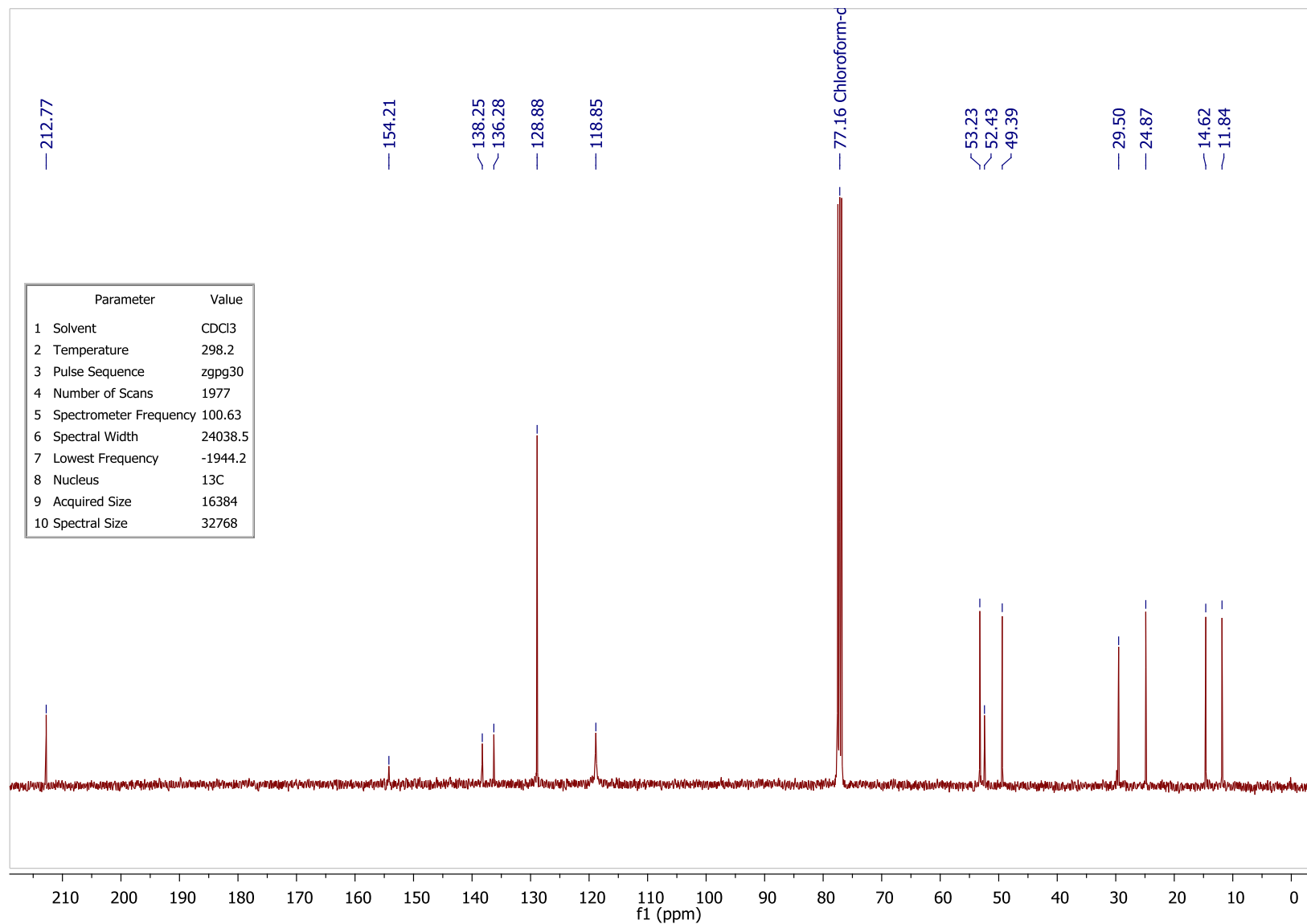
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **45d** (100 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ¹H do composto **45e** (400 MHz, CDCl₃).

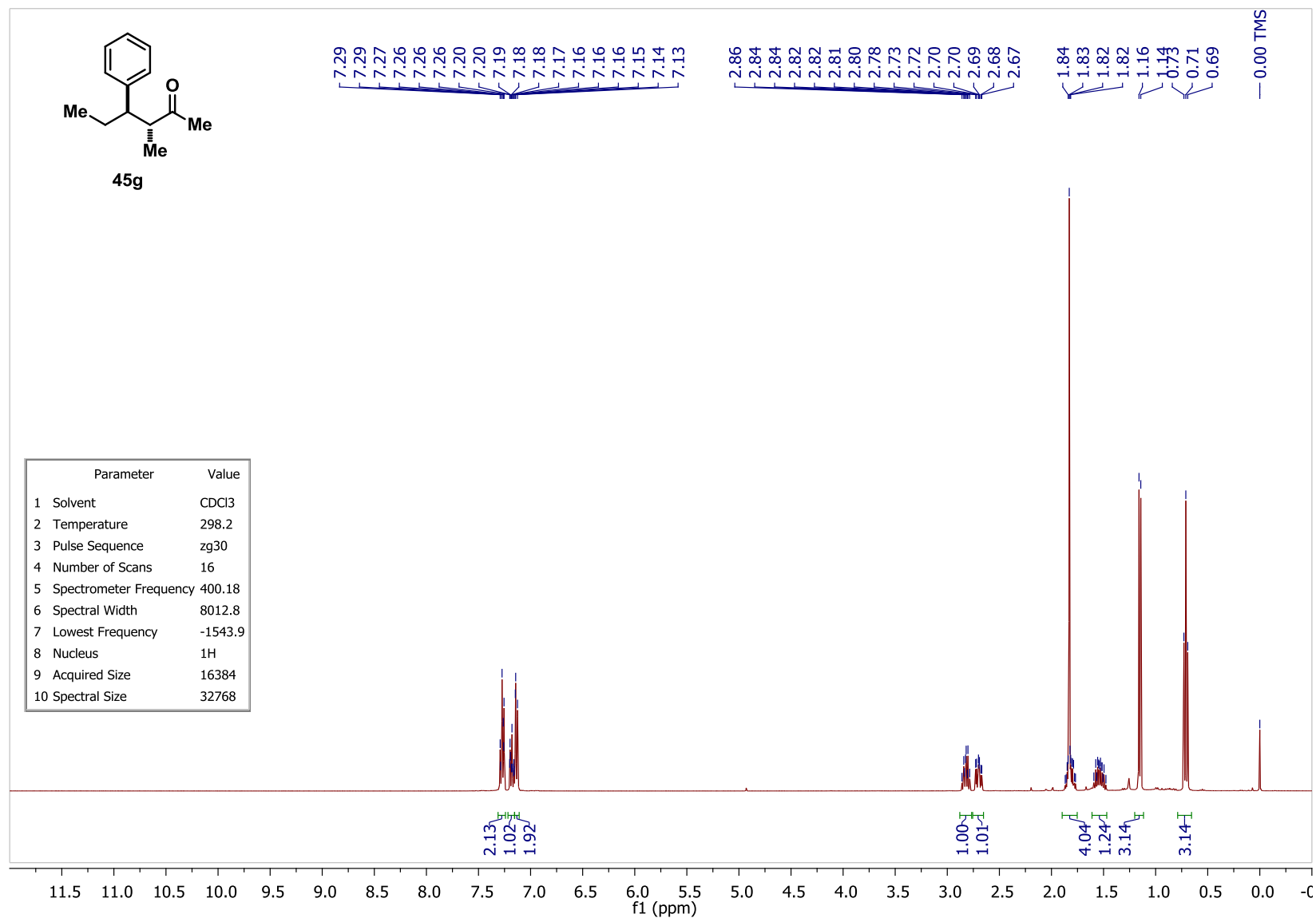


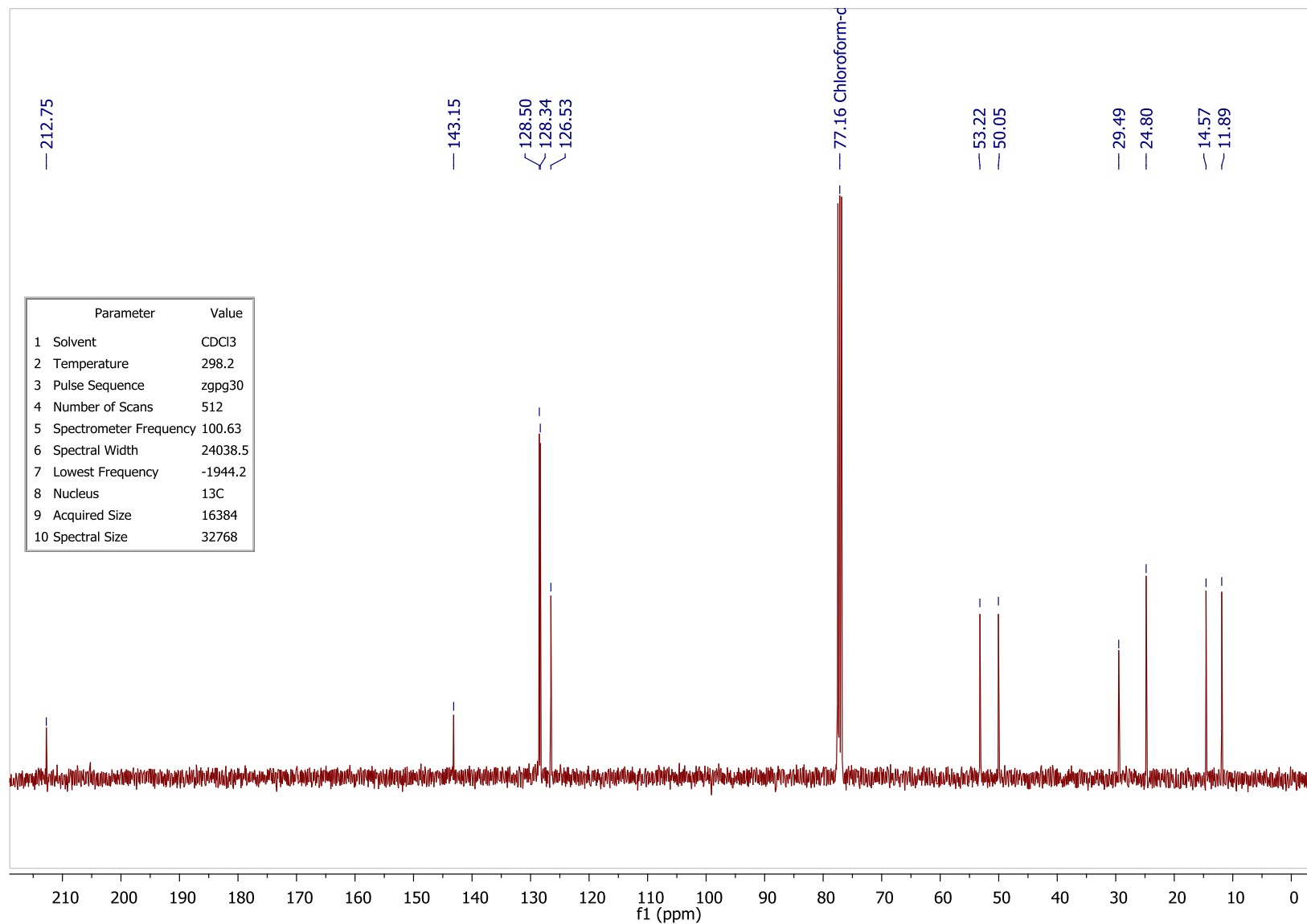
Espectro de RMN de ¹³C do composto **45e** (100 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ¹H do composto **45f** (400 MHz, CDCl₃).

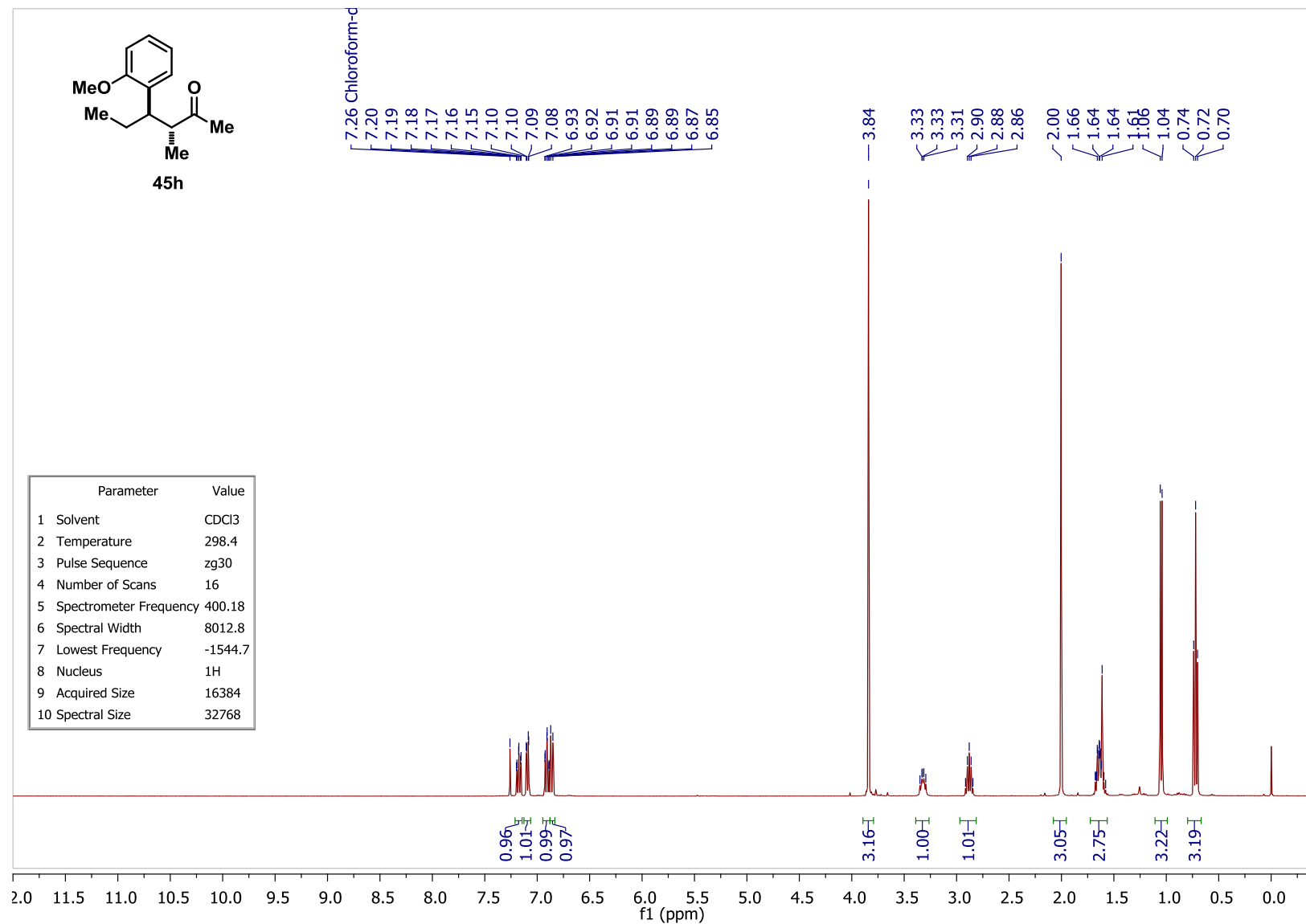


Espectro de RMN de ^{13}C do composto **45f** (100 MHz, CDCl_3).

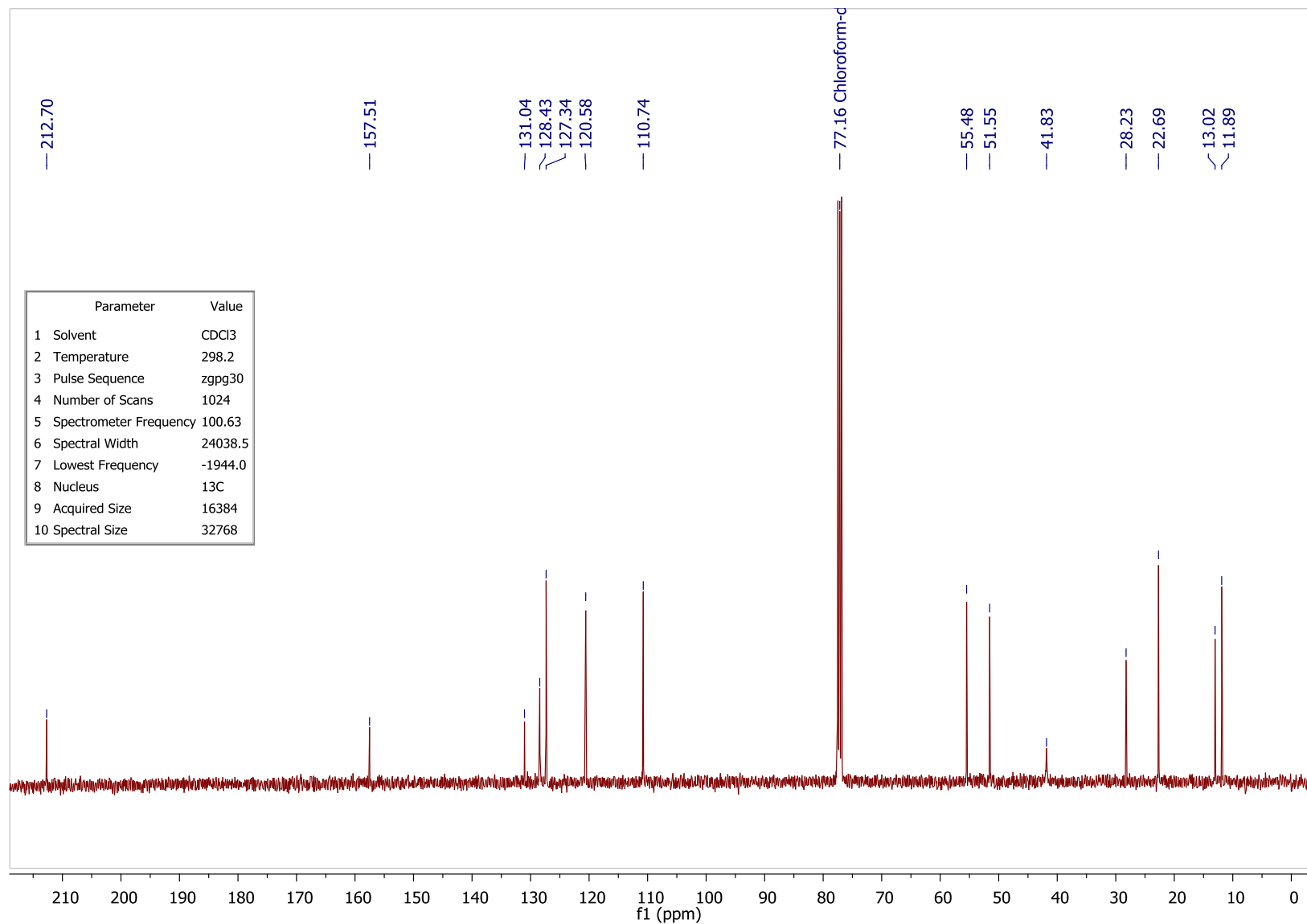
Espectro de RMN de ¹H do composto **45g** (400 MHz, CDCl₃).



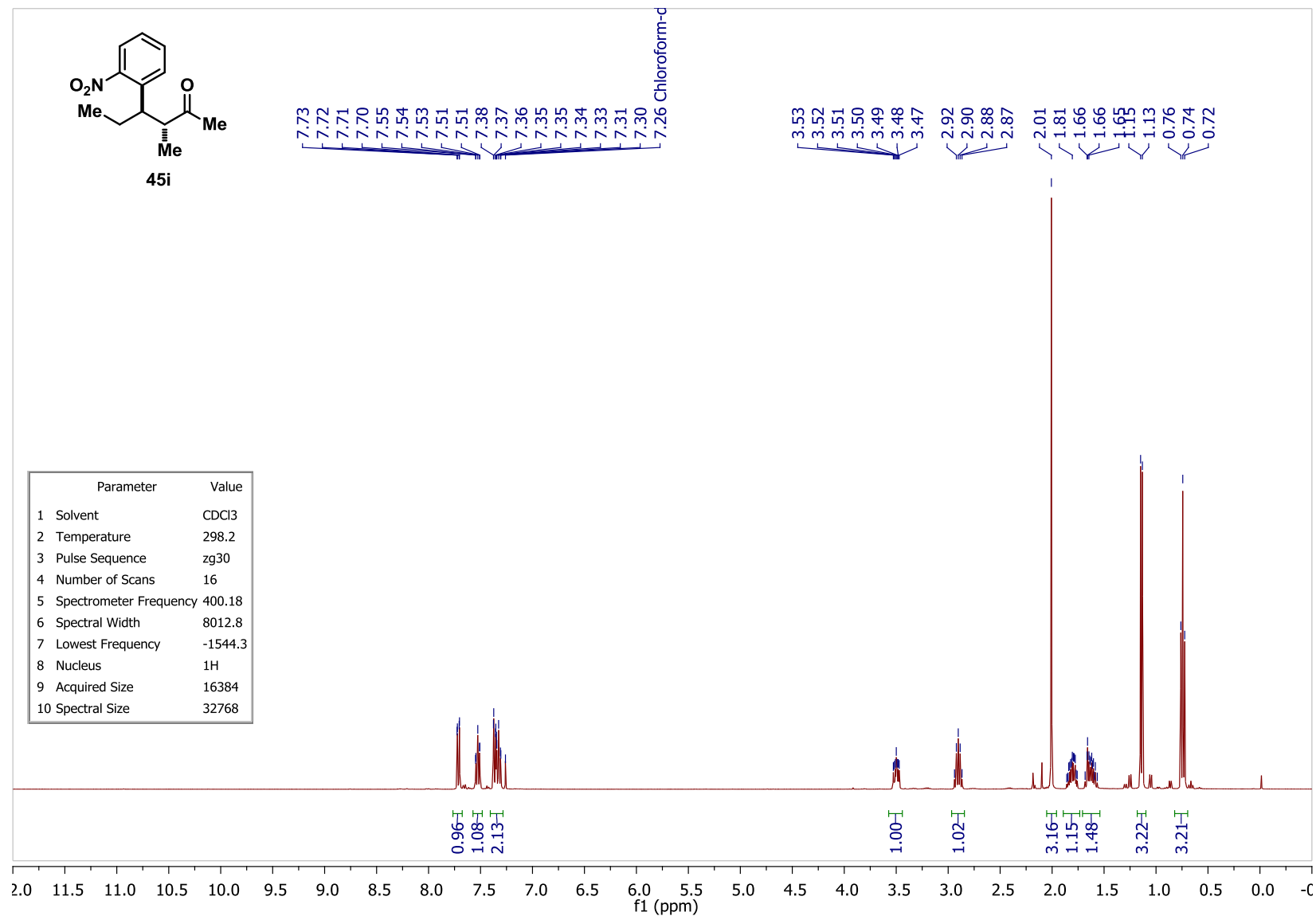
Espectro de RMN de ¹³C do composto **45g** (100 MHz, CDCl₃).



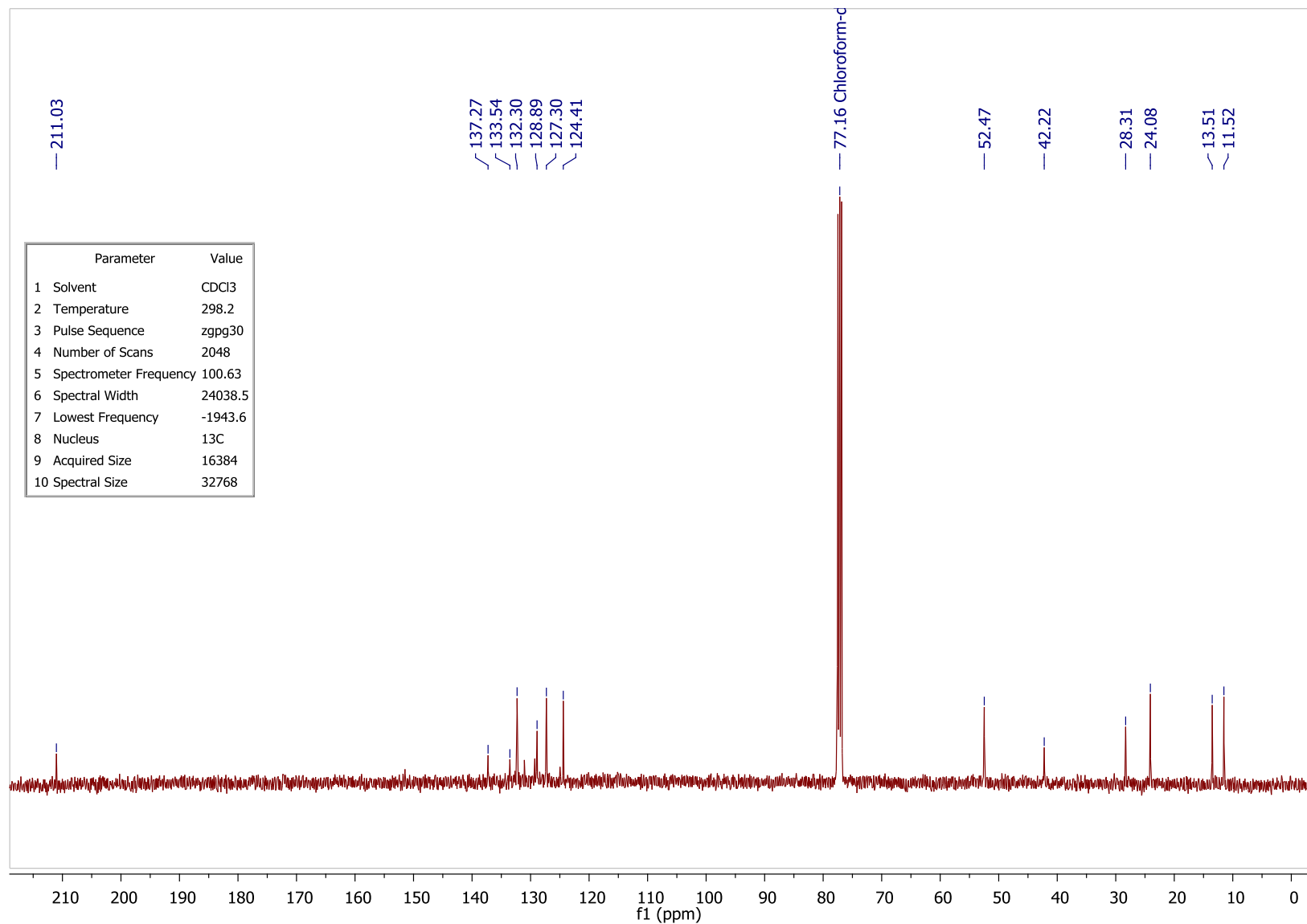
Espectro de RMN de ¹H do composto **45h** (400 MHz, CDCl₃).



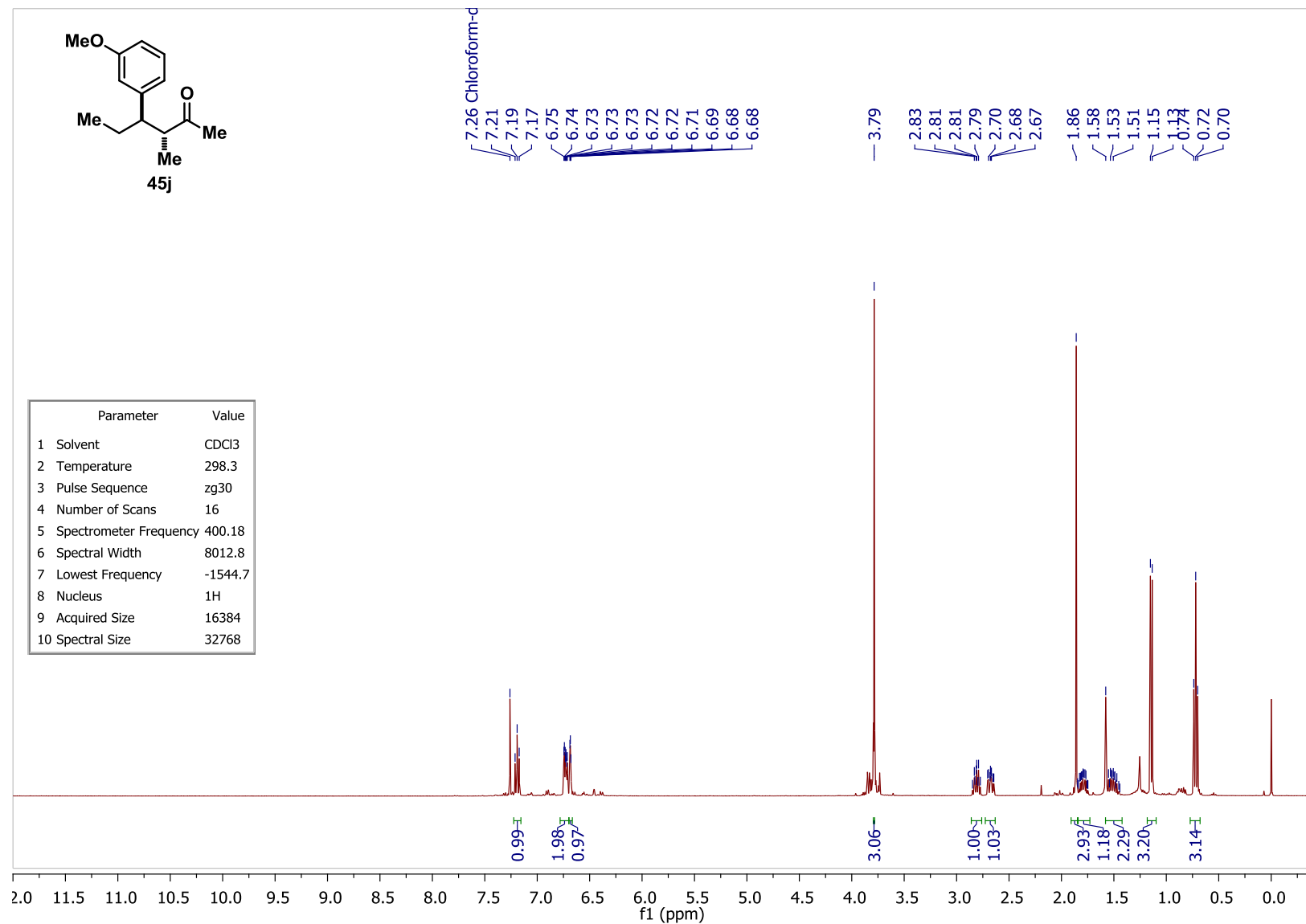
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **45h** (100 MHz, CDCl_3).



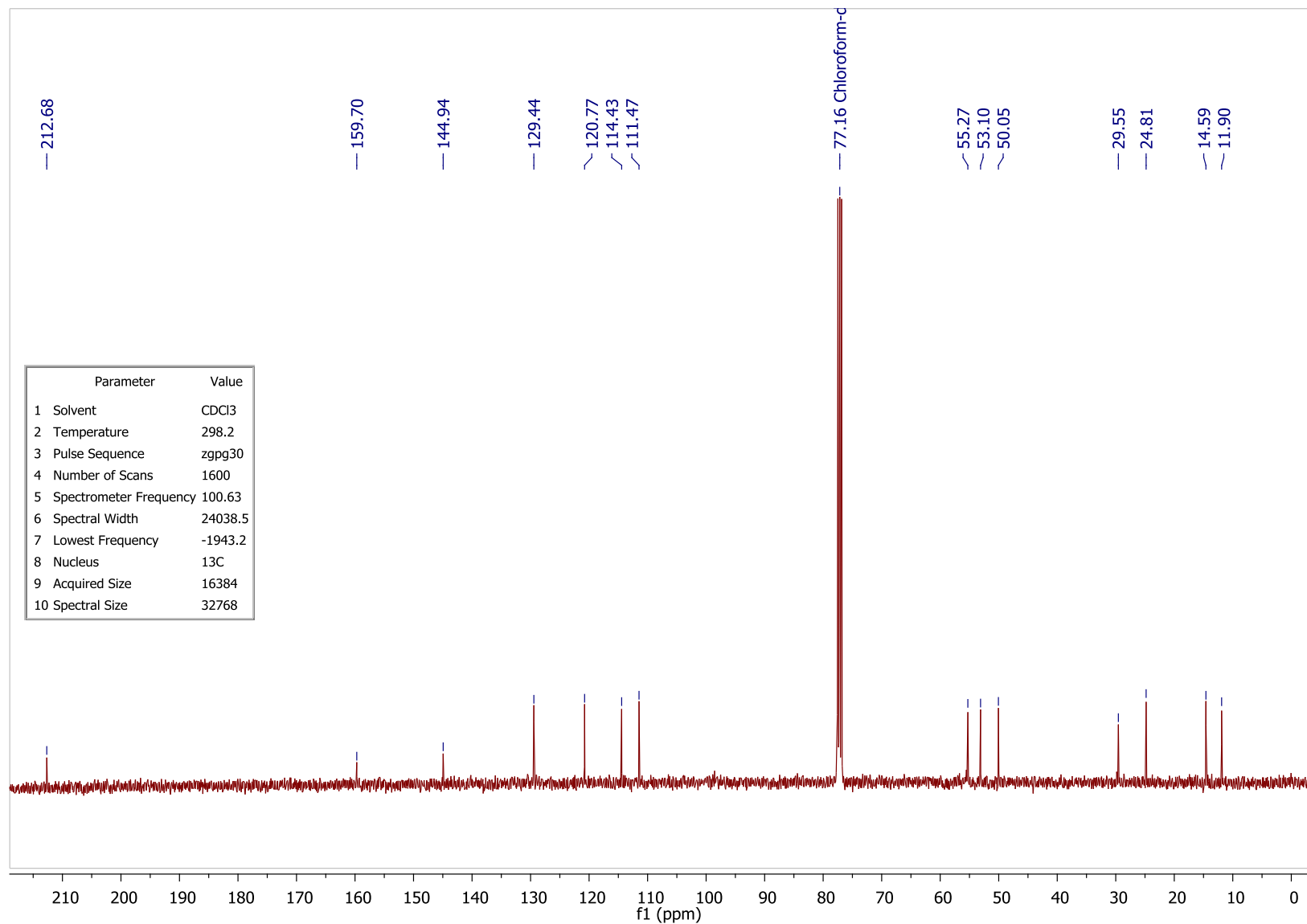
Espectro de RMN de ¹H do composto **4i** (400 MHz, CDCl₃).



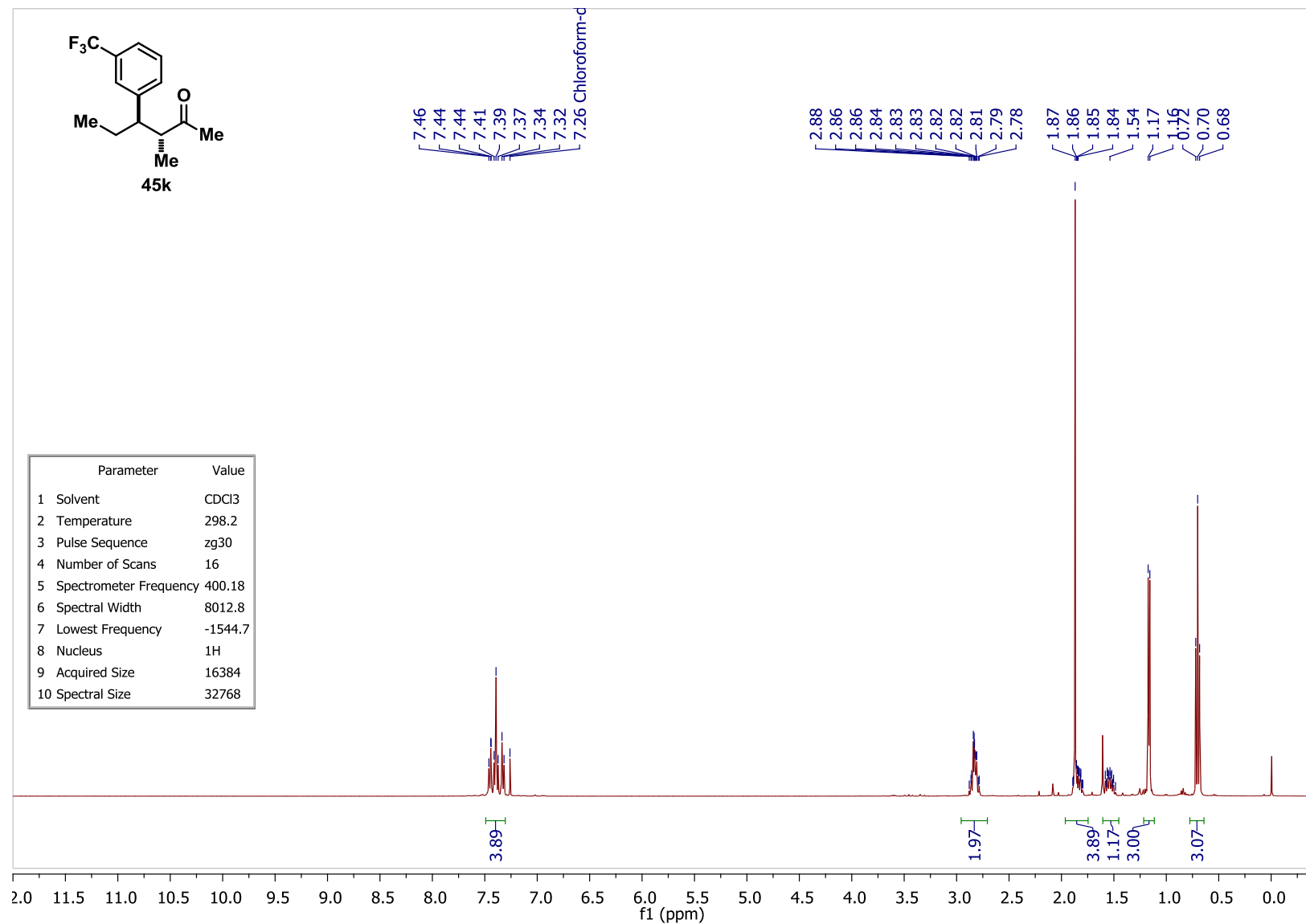
Espectro de RMN de ¹³C do composto **45i** (100 MHz, CDCl₃).

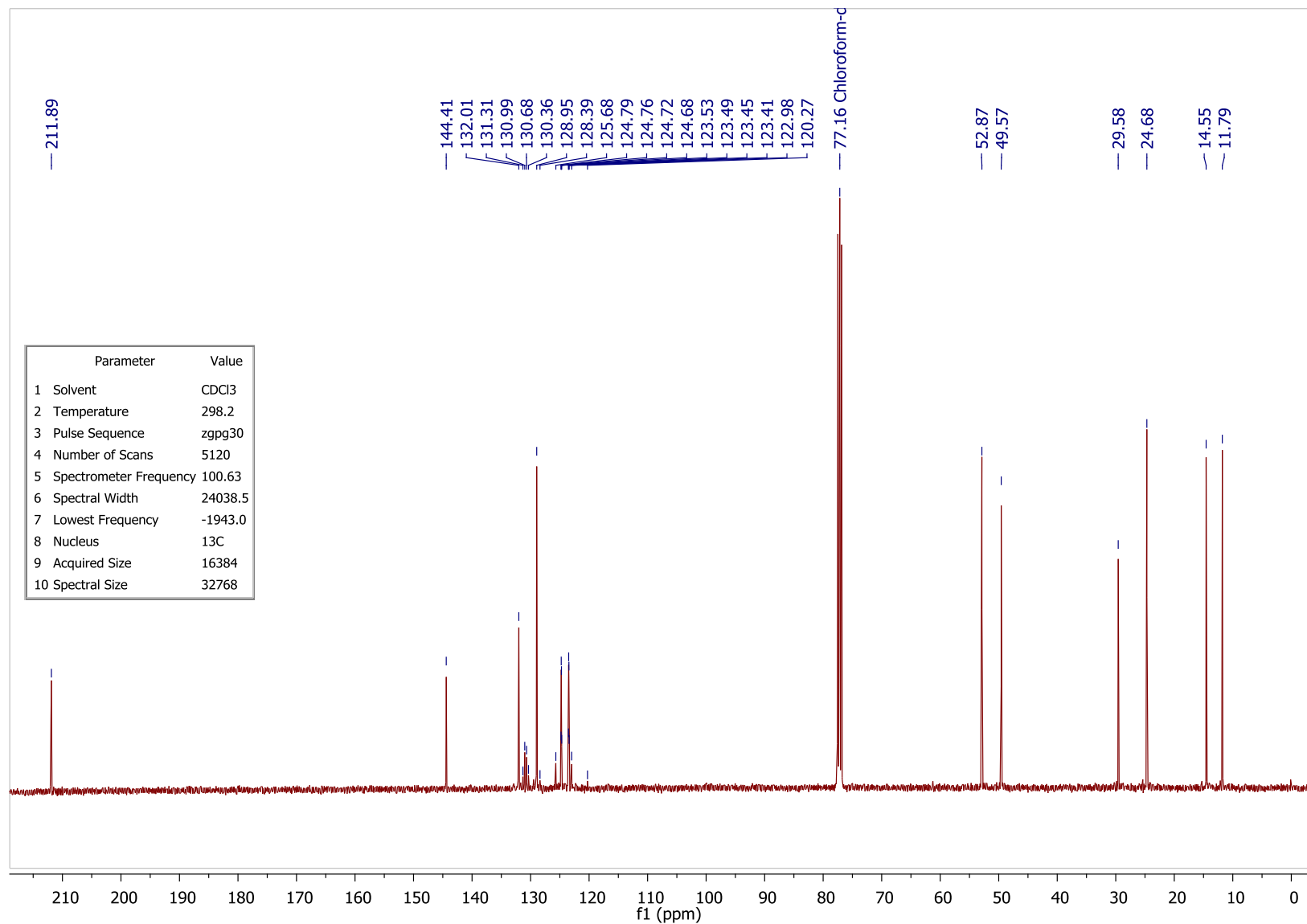


Espectro de RMN de ¹H do composto **45j** (400 MHz, CDCl₃).

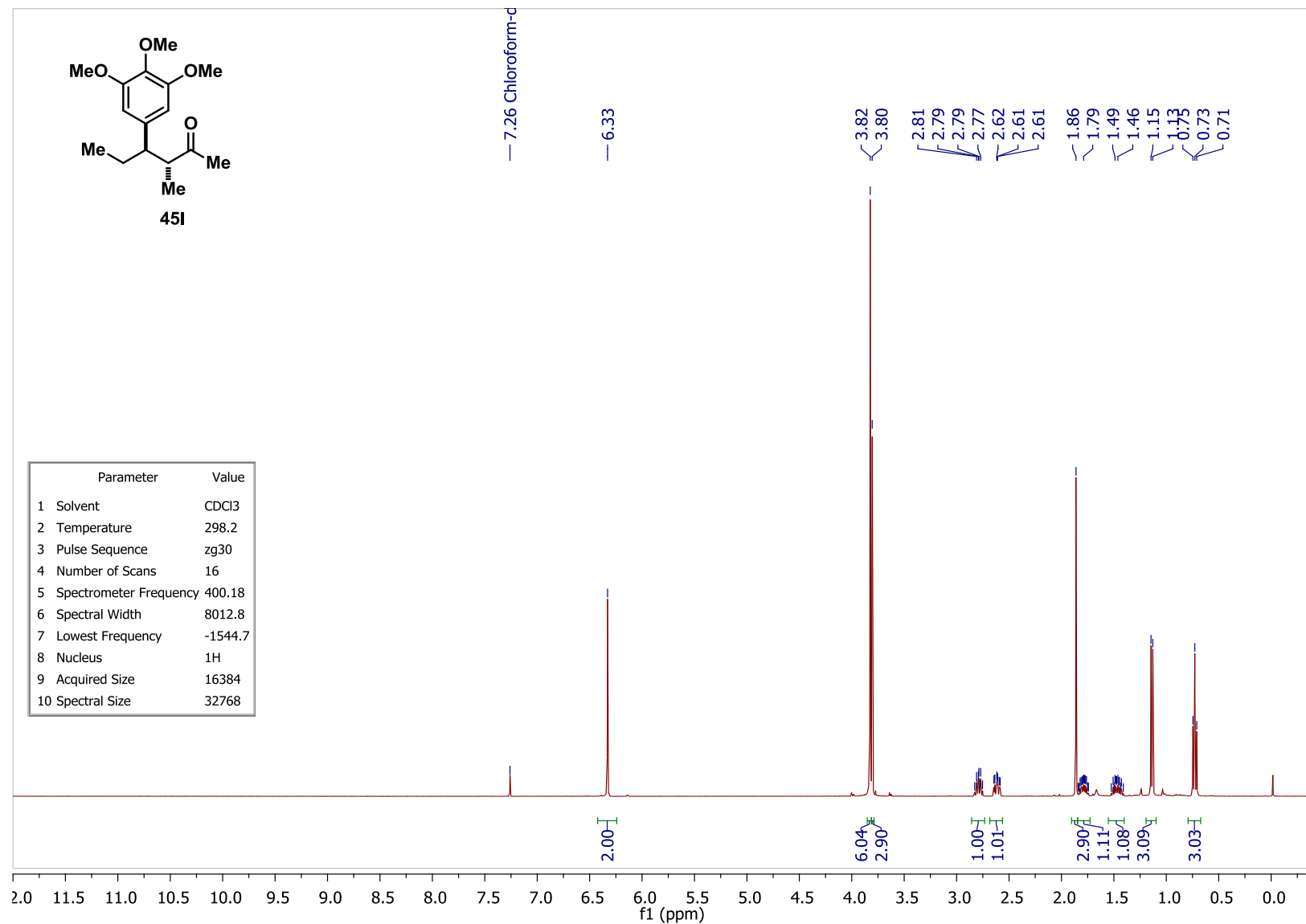


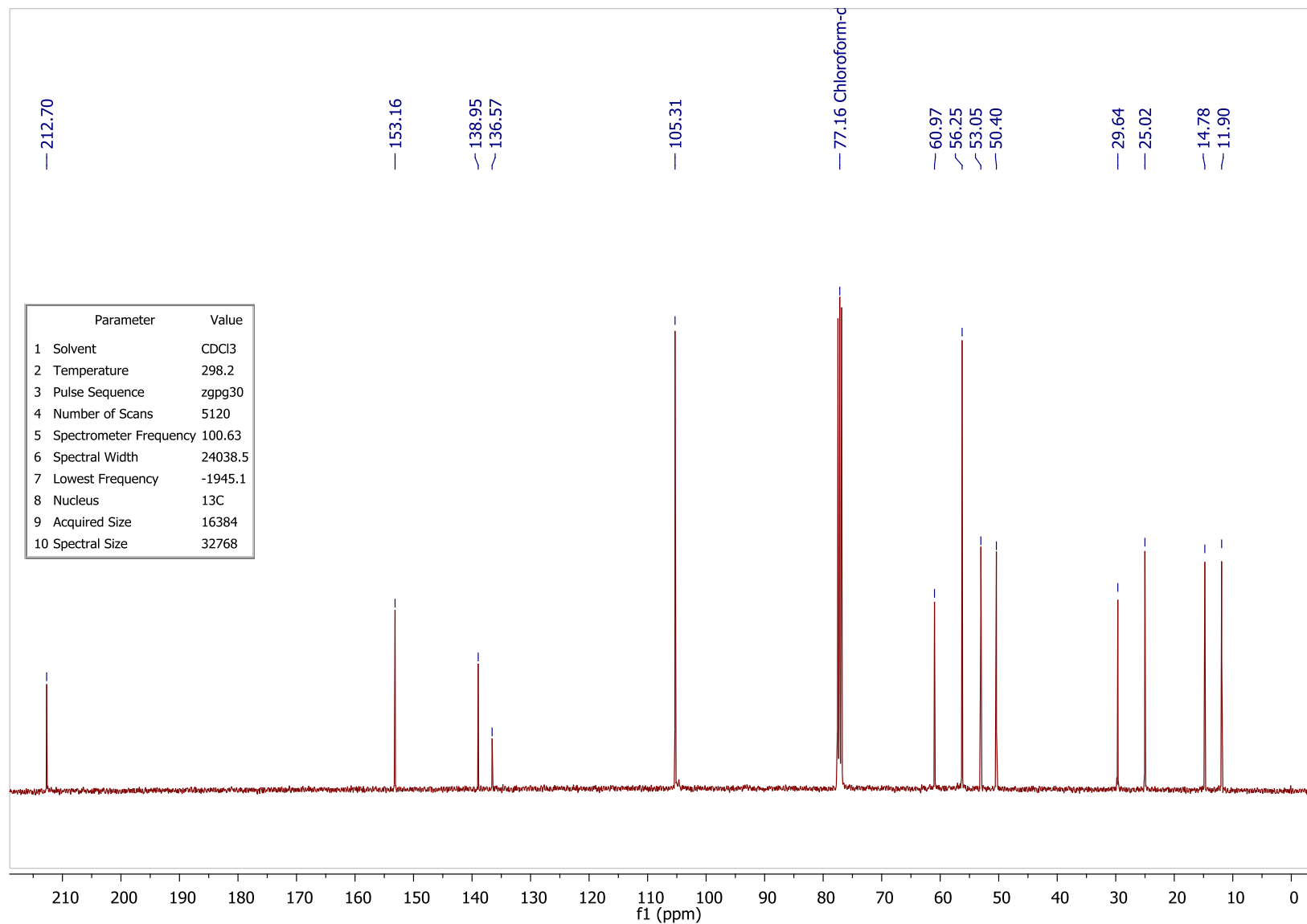
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **45j** (100 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ¹H do composto **45k** (400 MHz, CDCl₃).

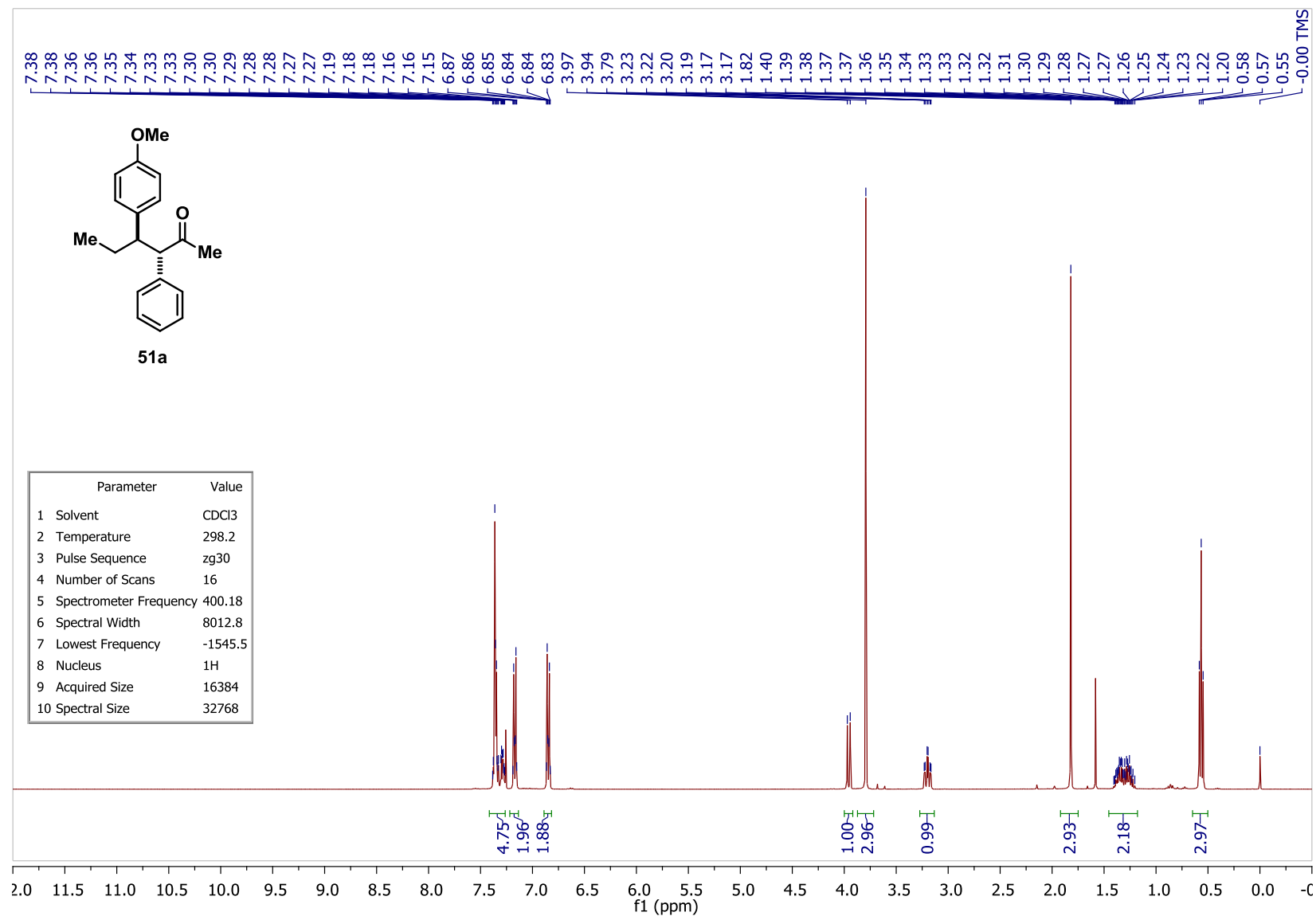


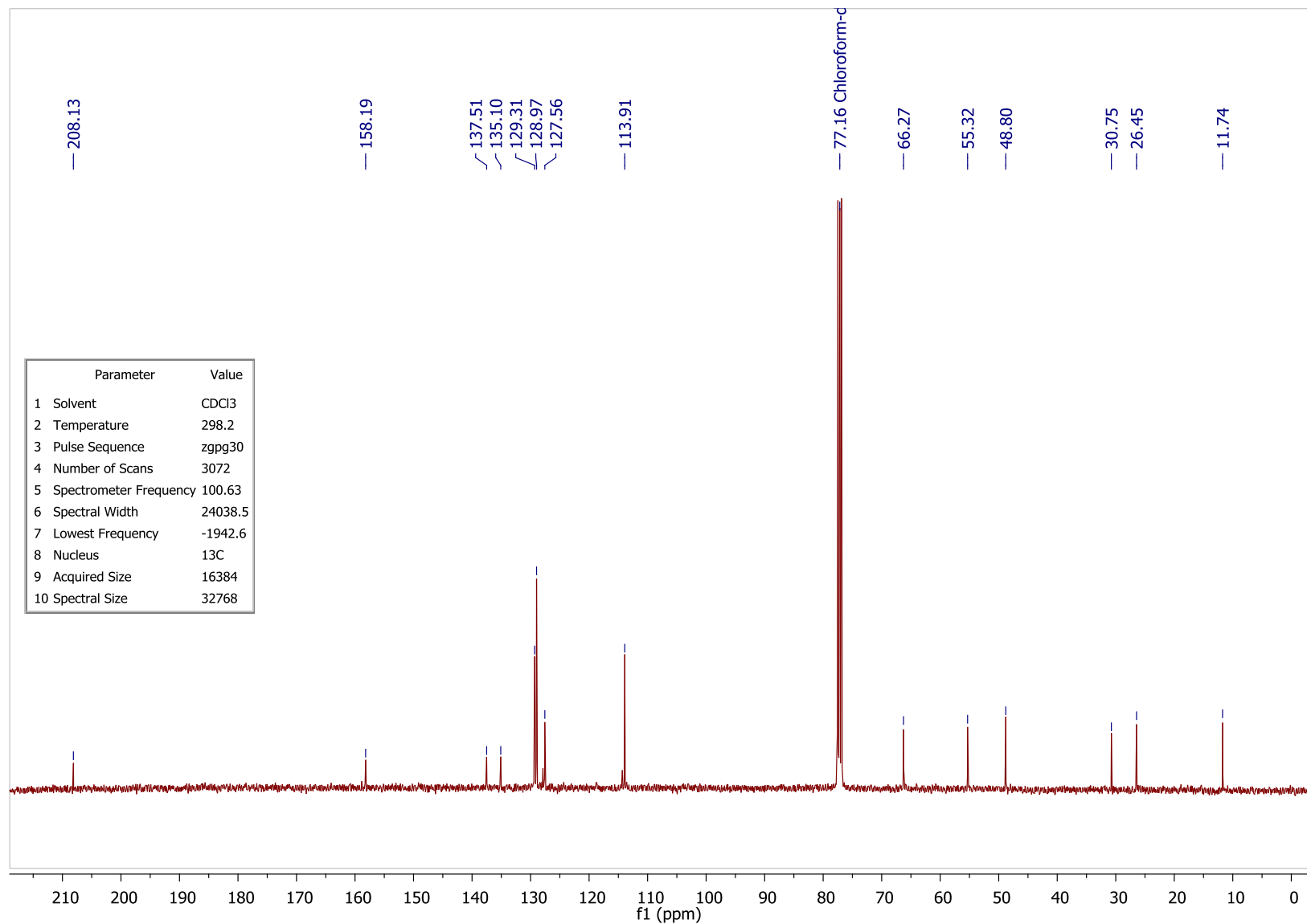
Espectro de RMN de ¹³C do composto **45k** (100 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ¹H do composto **45I** (400 MHz, CDCl₃).

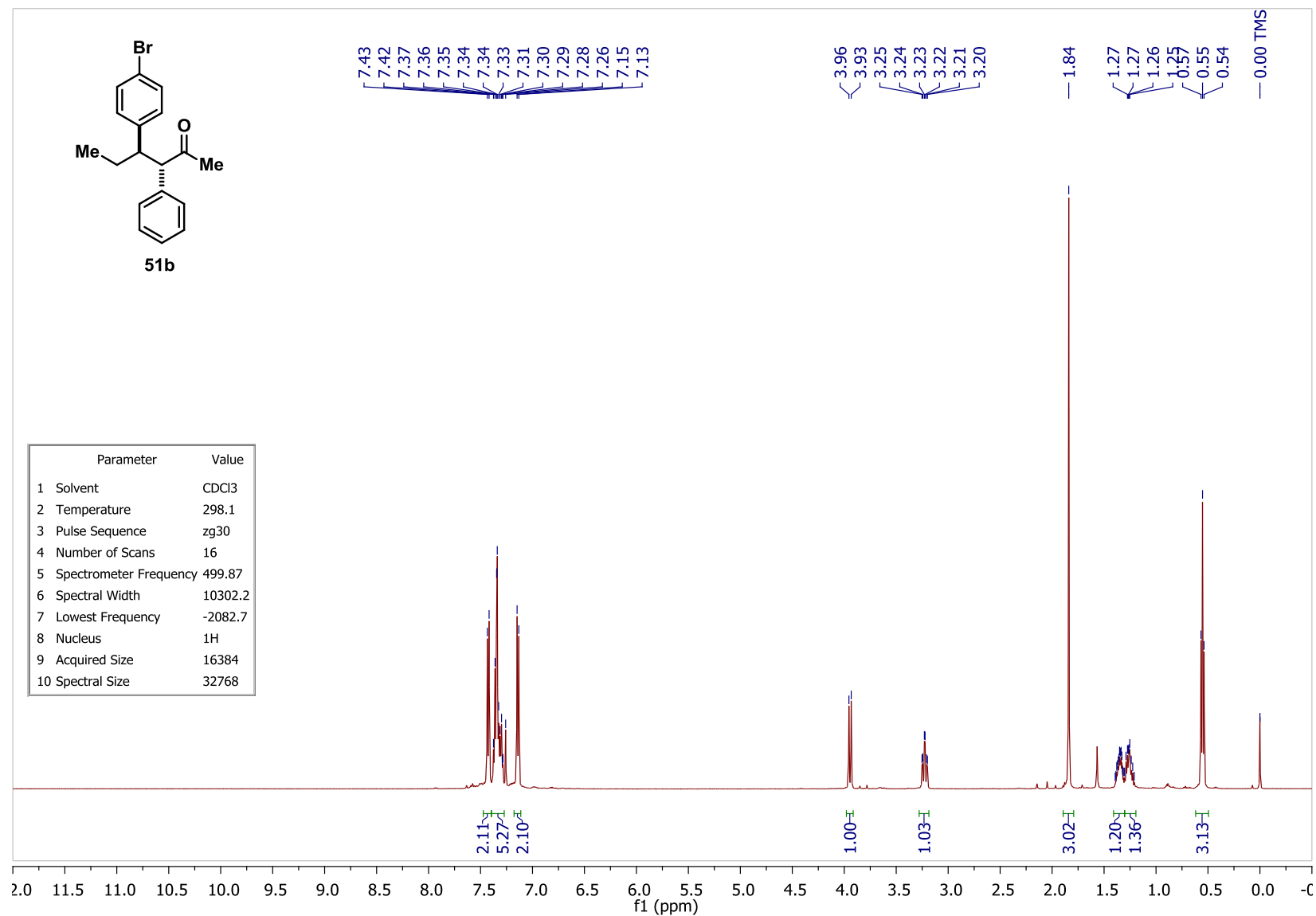


Espectro de RMN de ^{13}C do composto **45I** (100 MHz, CDCl_3).

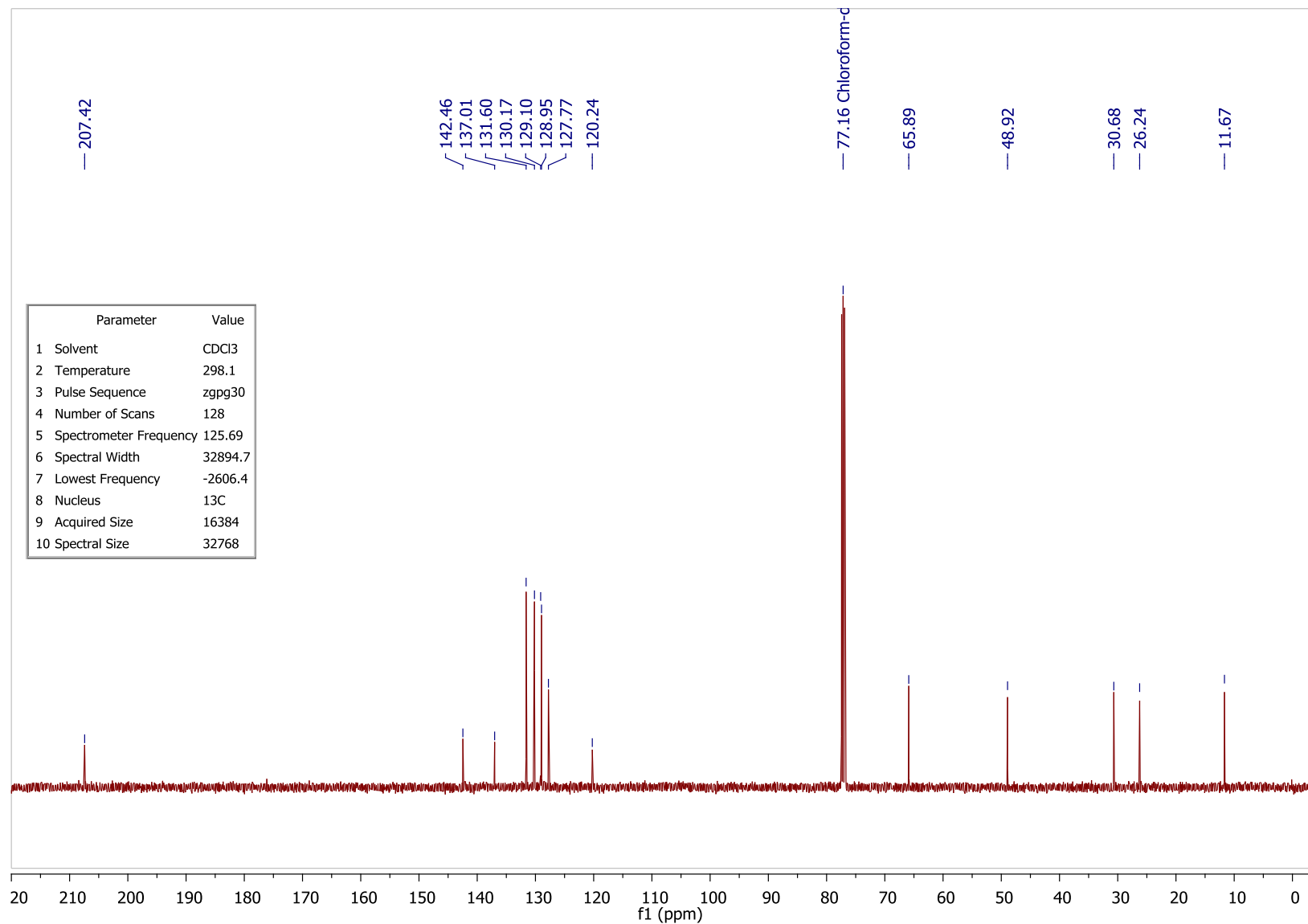
Espectro de RMN de ¹H do composto **51a** (400 MHz, CDCl₃).



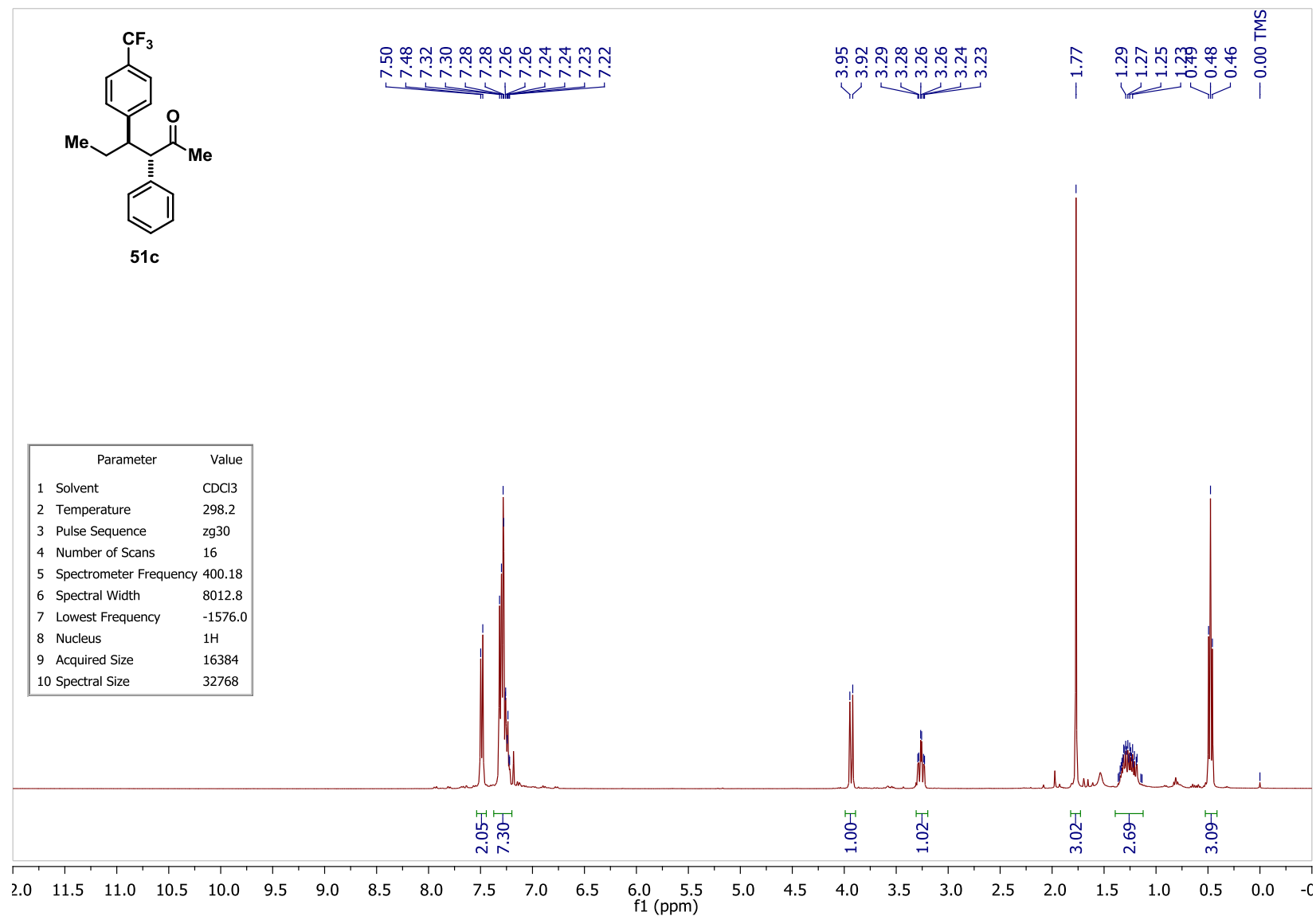
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **51a** (100 MHz, CDCl_3).

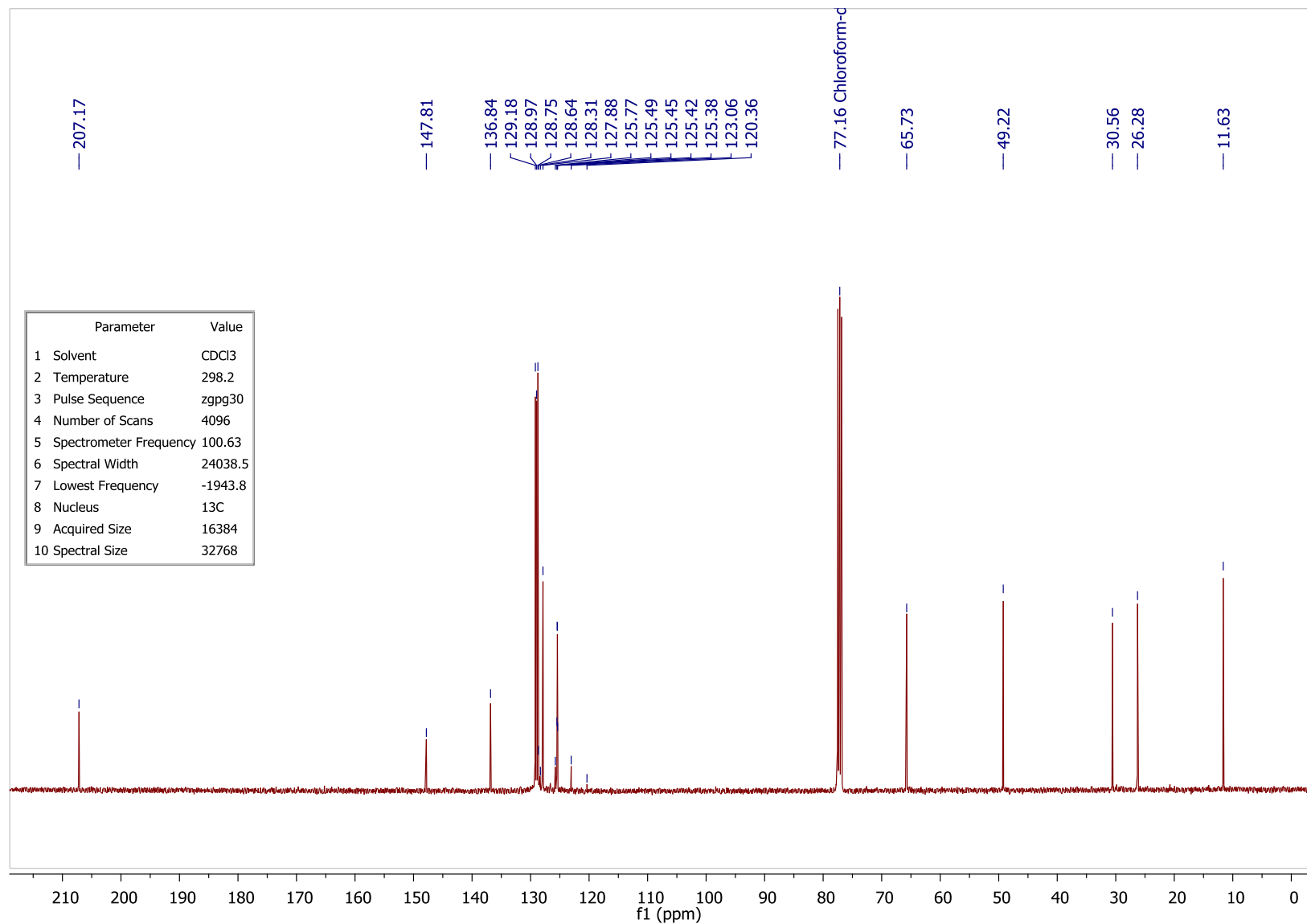


Espectro de RMN de ¹H do composto **51b** (500 MHz, CDCl₃).

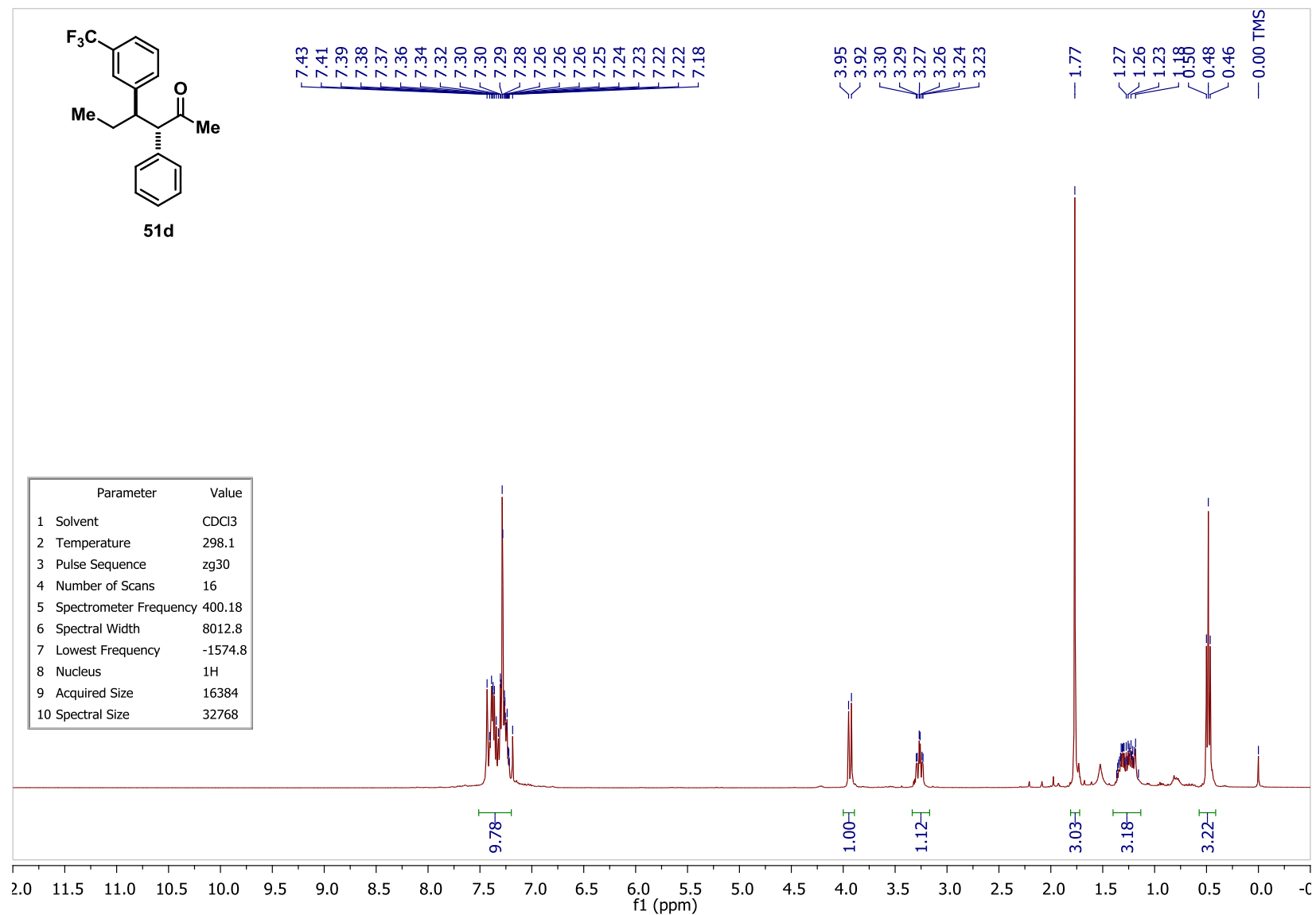


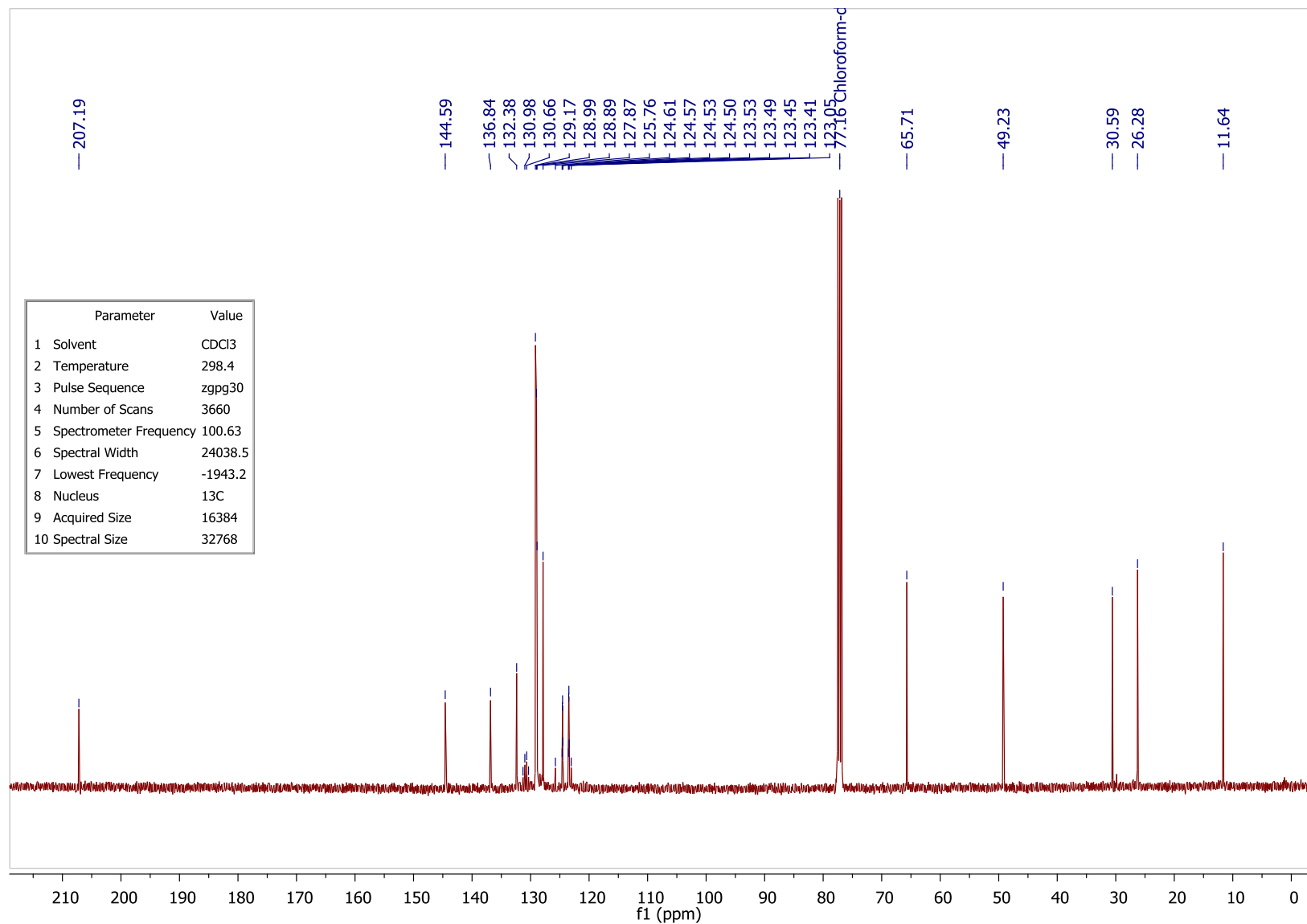
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **51b** (125 MHz, CDCl_3).

Espectro de RMN de ¹H do composto **51c** (400 MHz, CDCl₃).

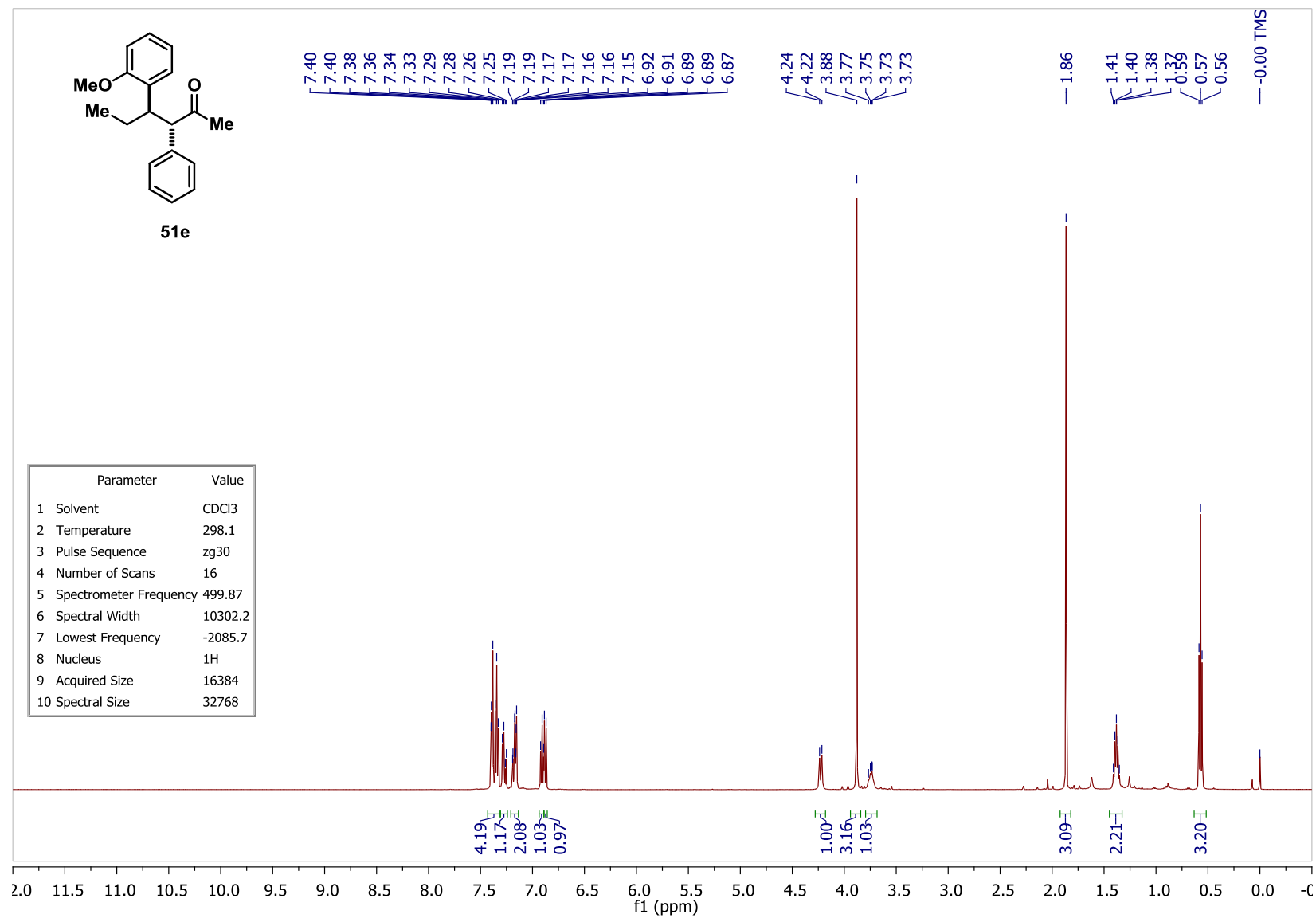


Espectro de RMN de ¹³C do composto **51c** (100 MHz, CDCl₃).

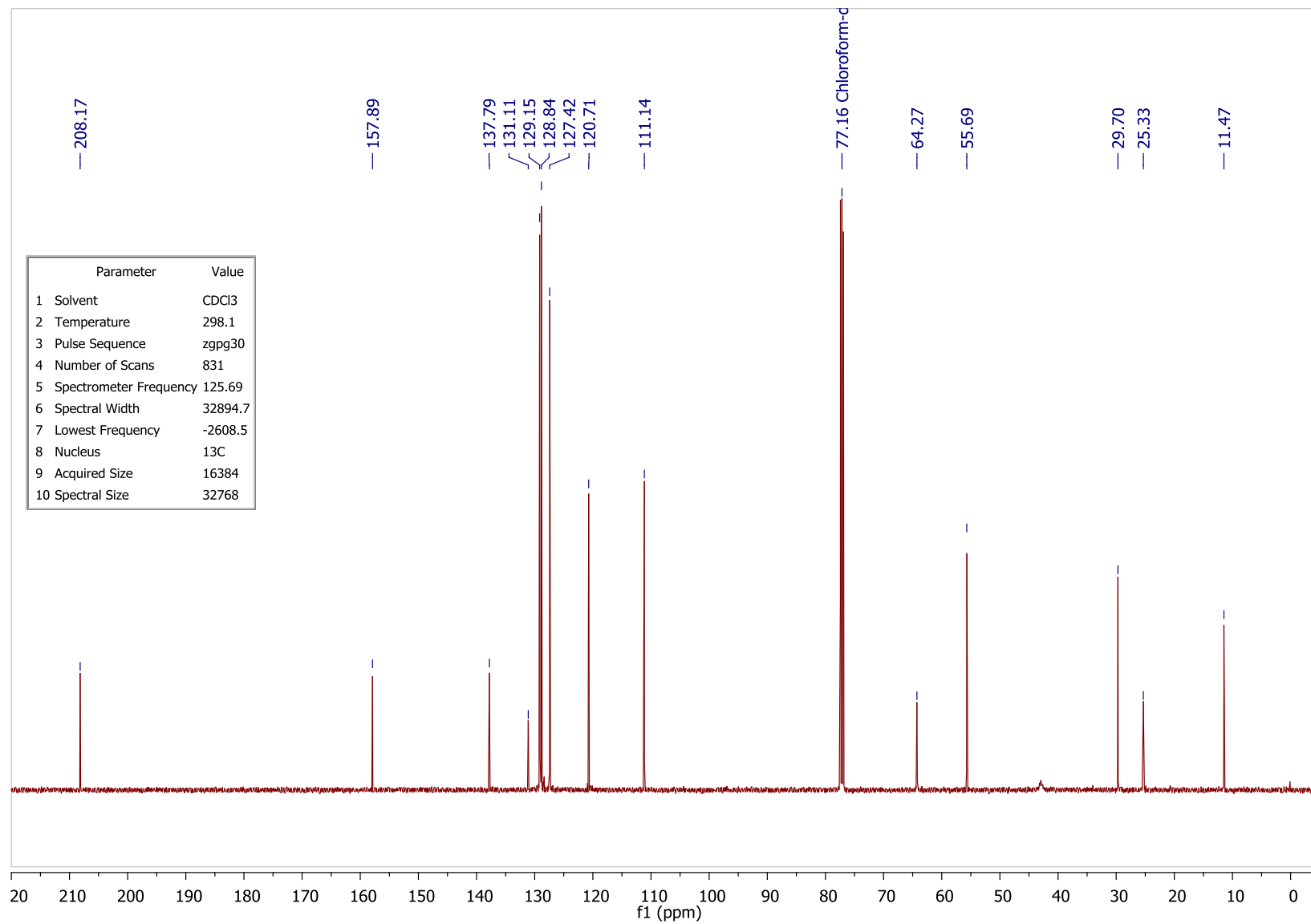
Espectro de RMN de ¹H do composto **51d** (400 MHz, CDCl₃).



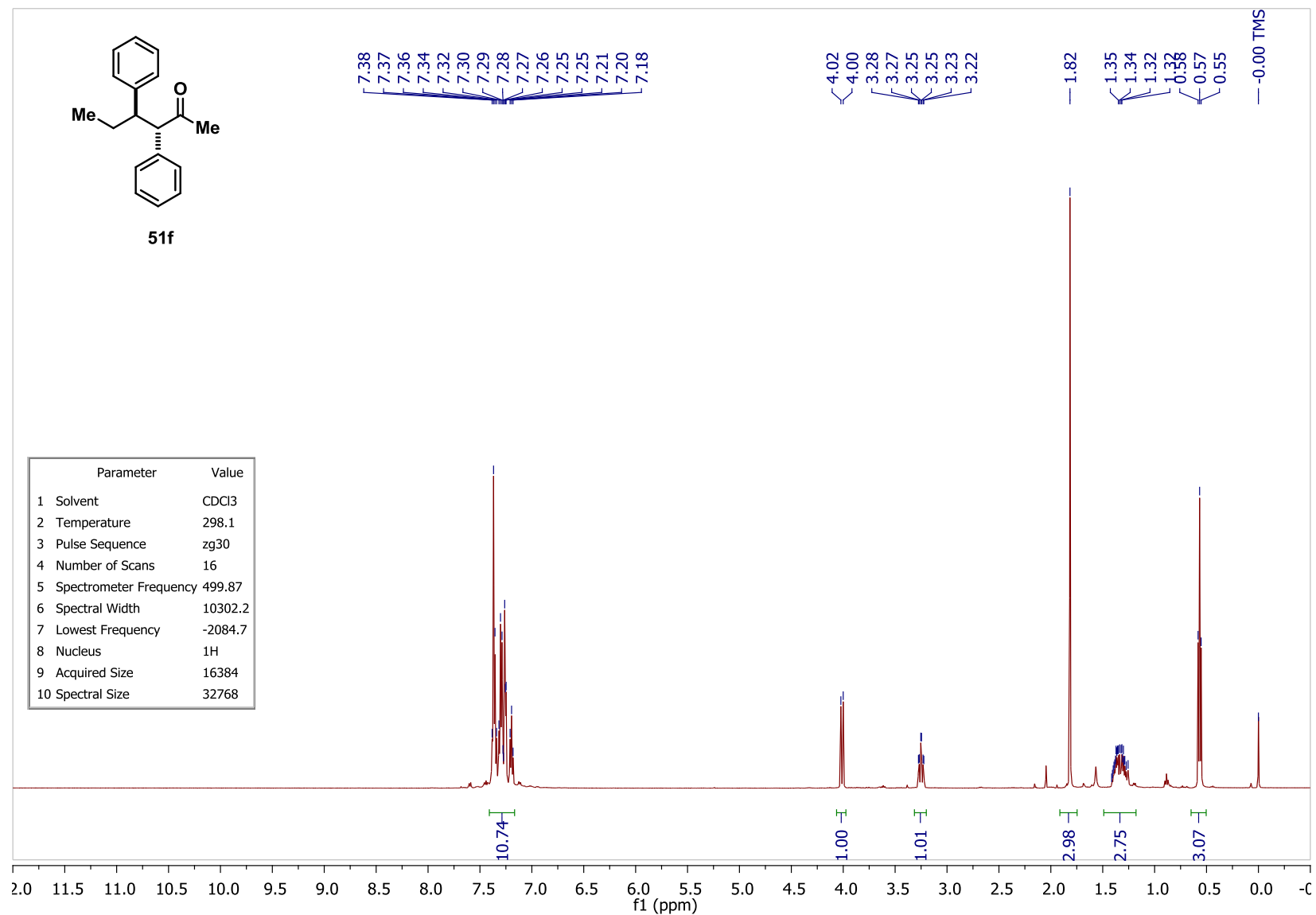
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **51d** (100 MHz, CDCl_3).

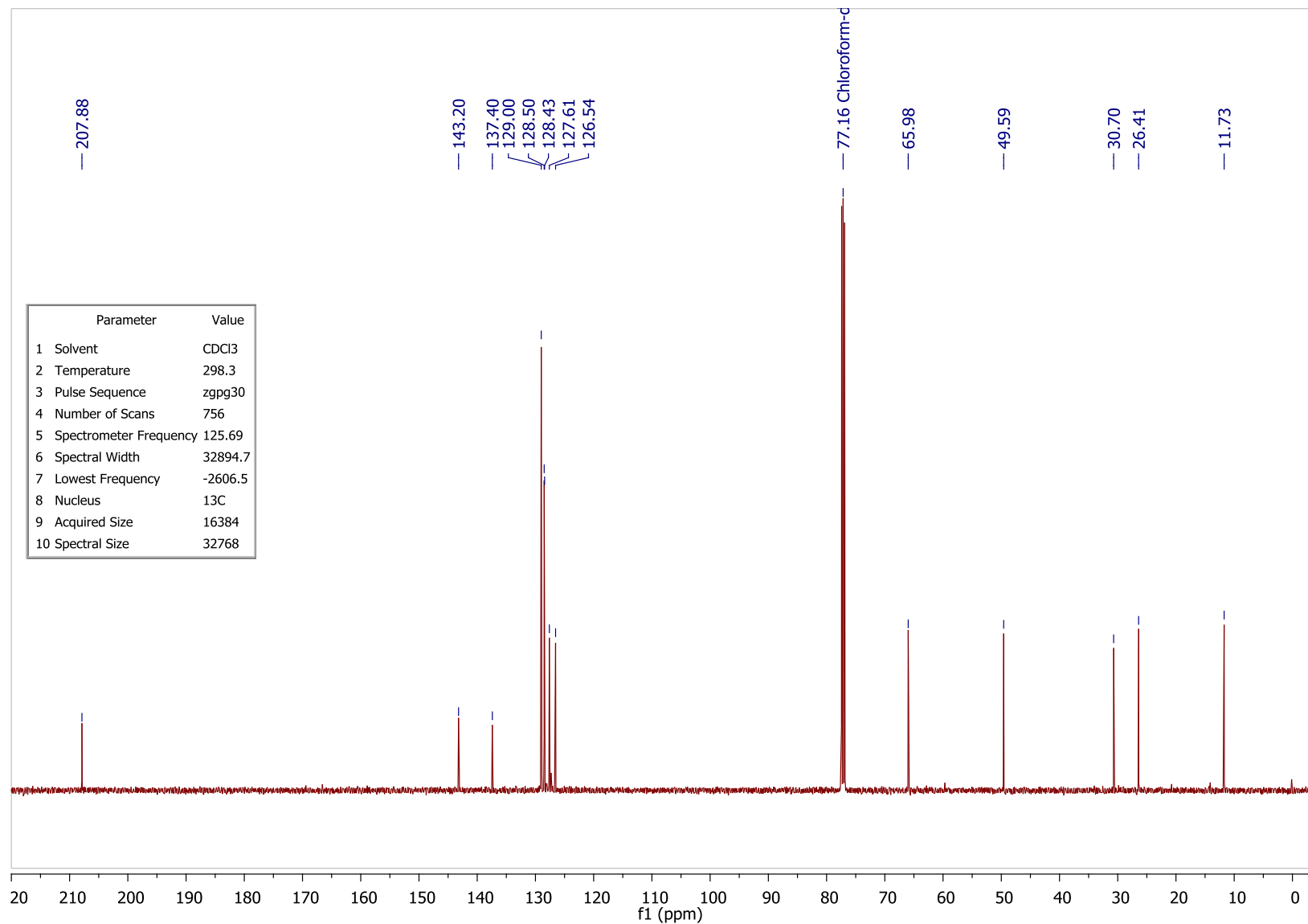


Espectro de RMN de ¹H do composto **51e** (500 MHz, CDCl₃).

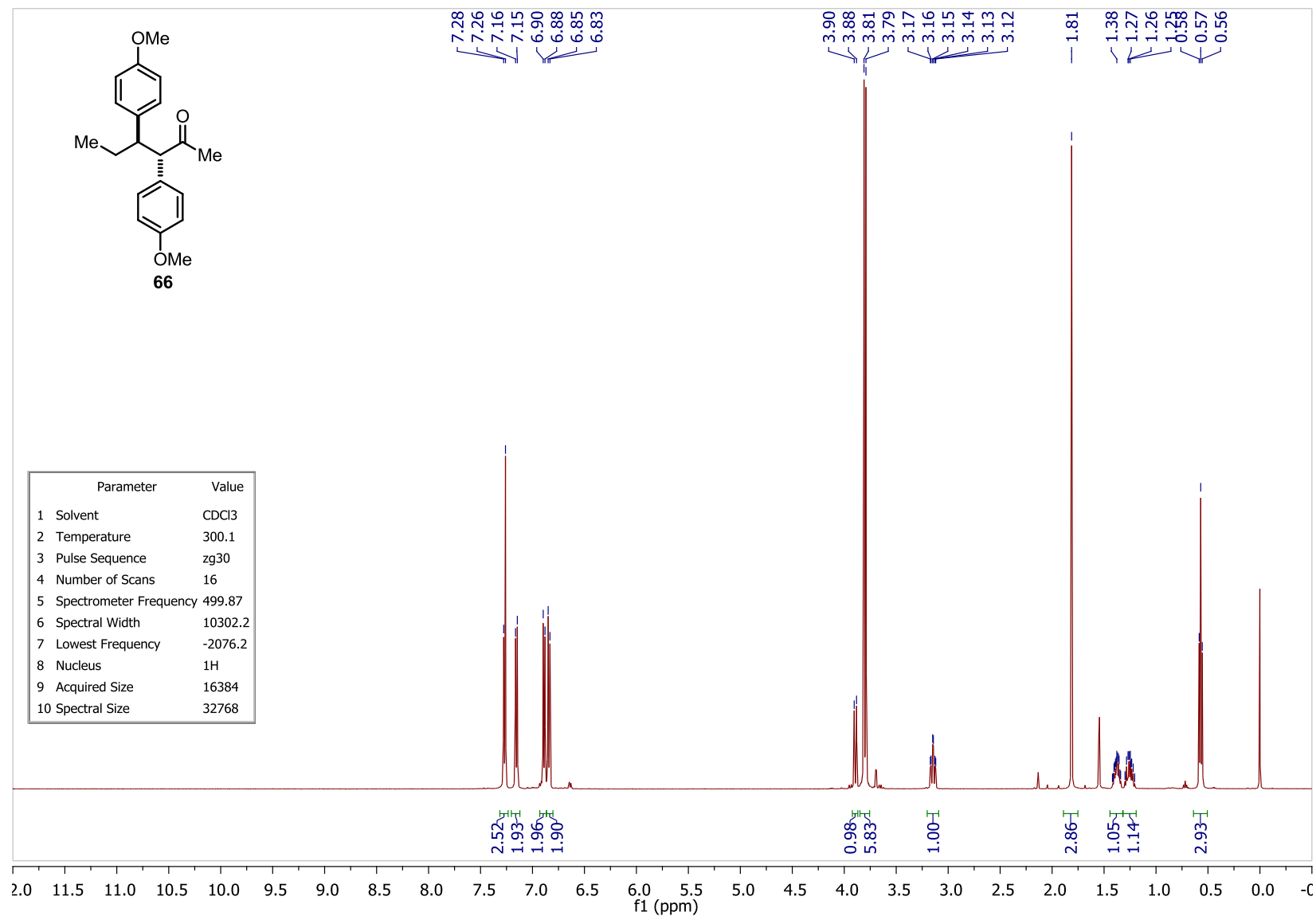


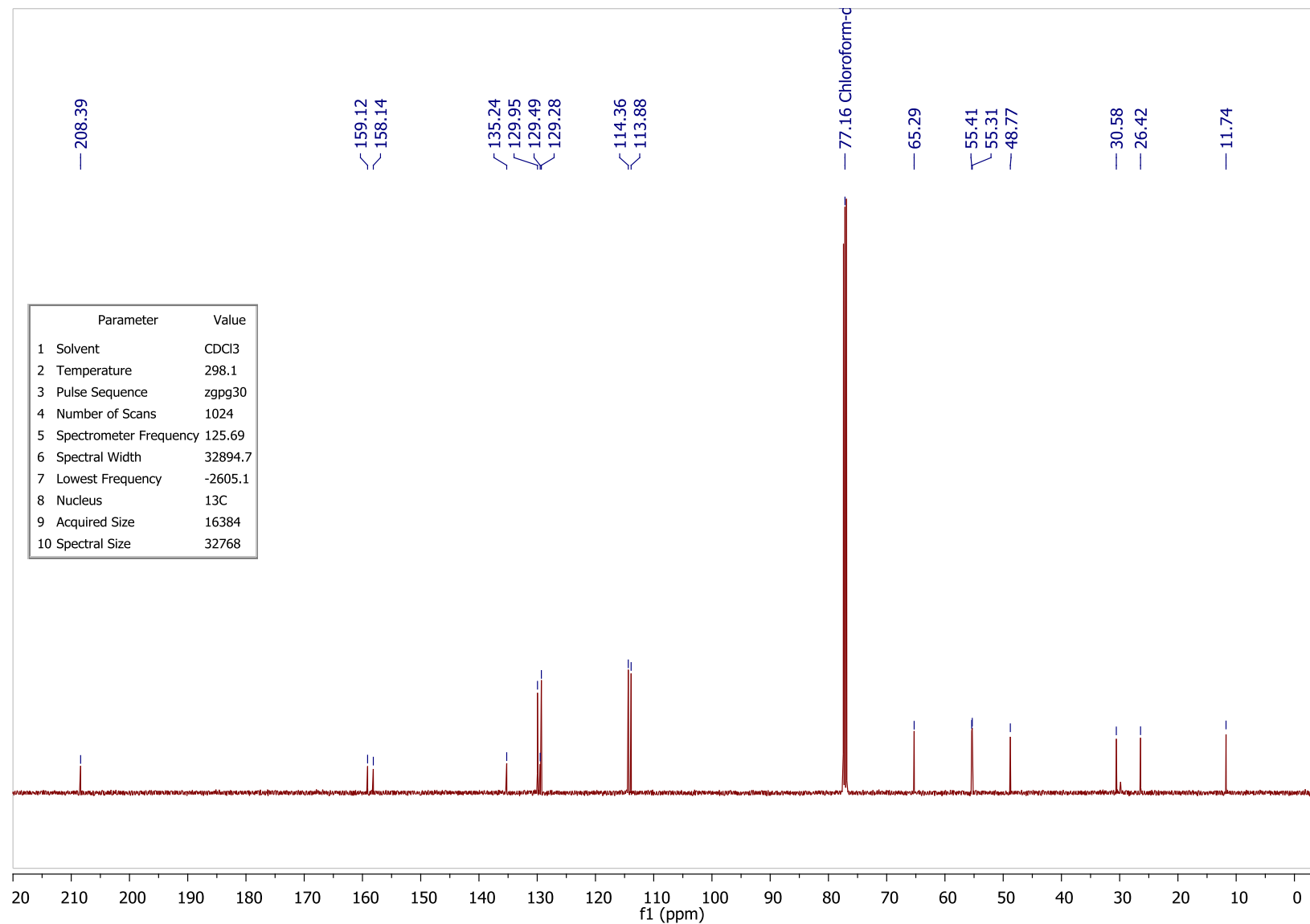
Espectro de RMN de ¹³C do composto **51e** (125 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ¹H do composto **51f** (500 MHz, CDCl₃).

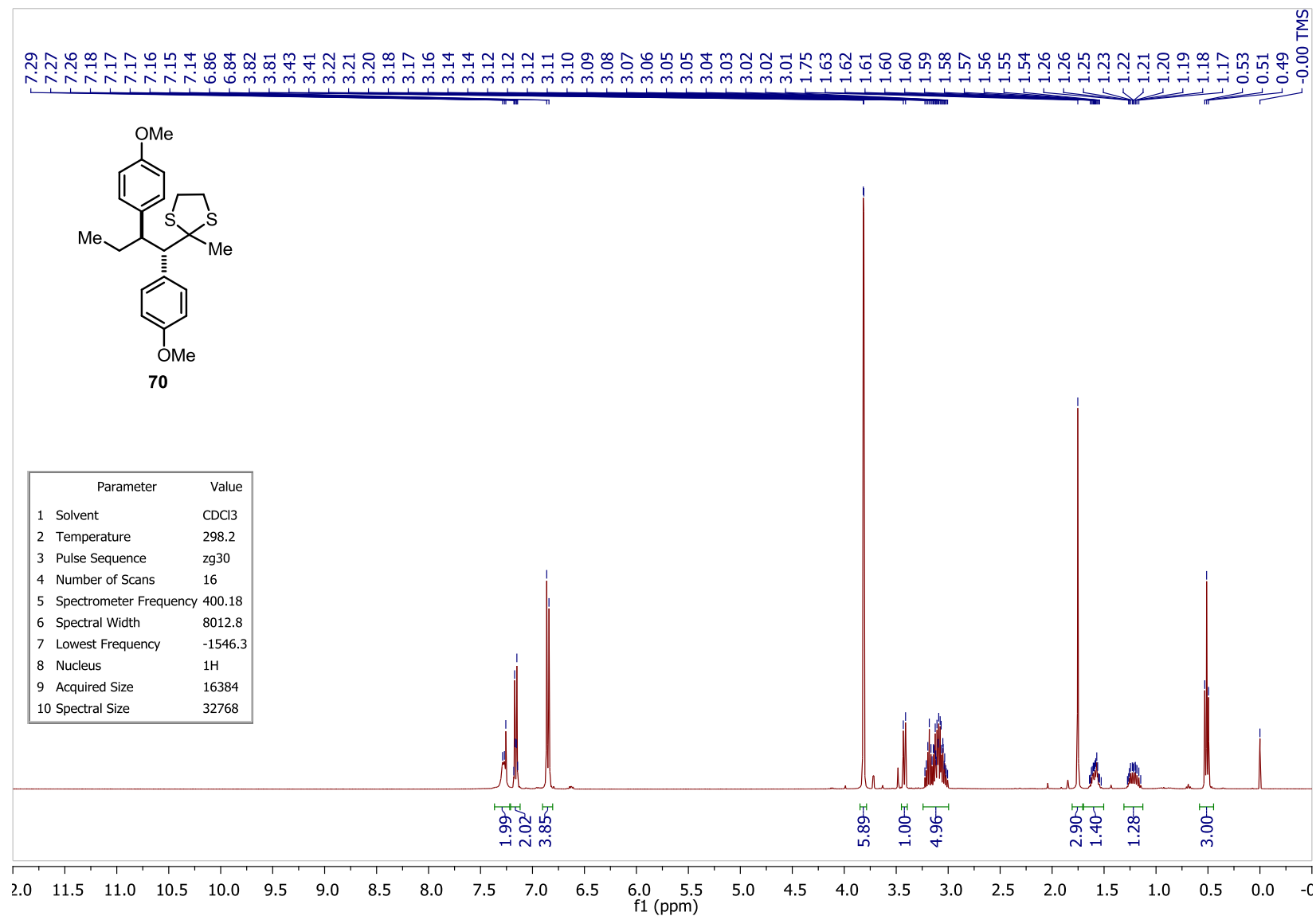


Espectro de RMN de ¹³C do composto **51f** (125 MHz, CDCl₃).

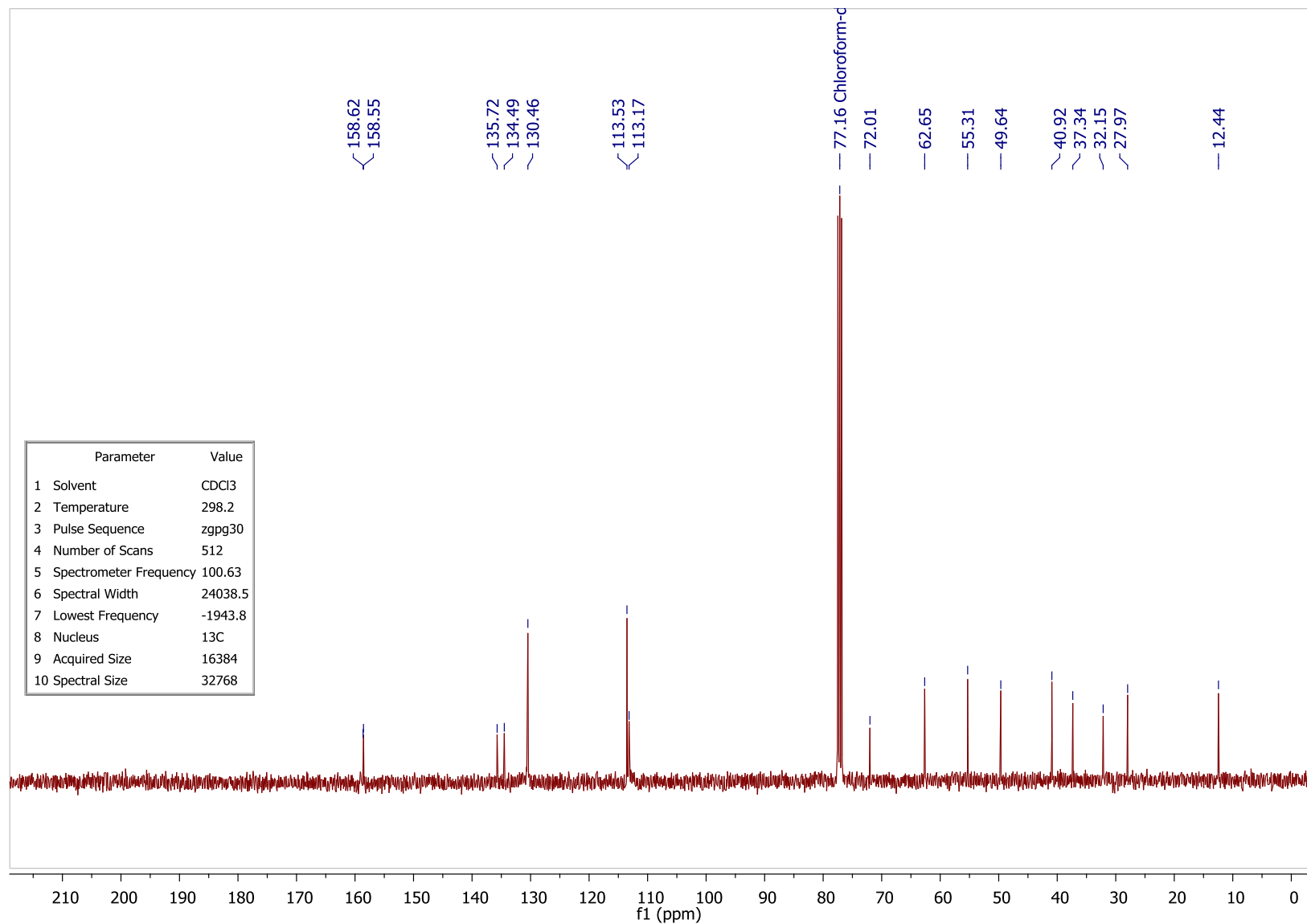
Espectro de RMN de ¹H do composto **66** (500 MHz, CDCl₃).



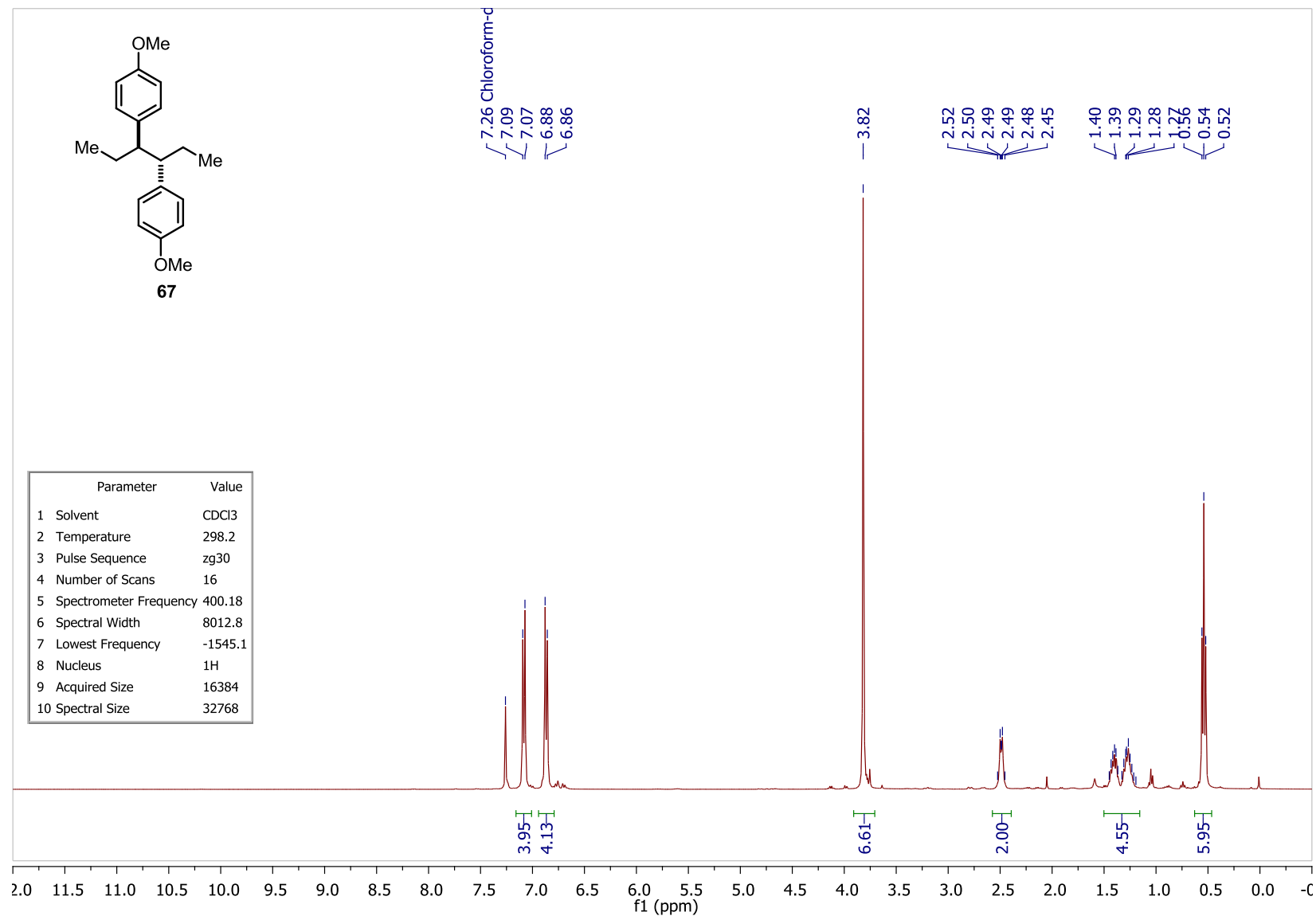
Espectro de RMN de ¹³C do composto **66** (125 MHz, CDCl₃).



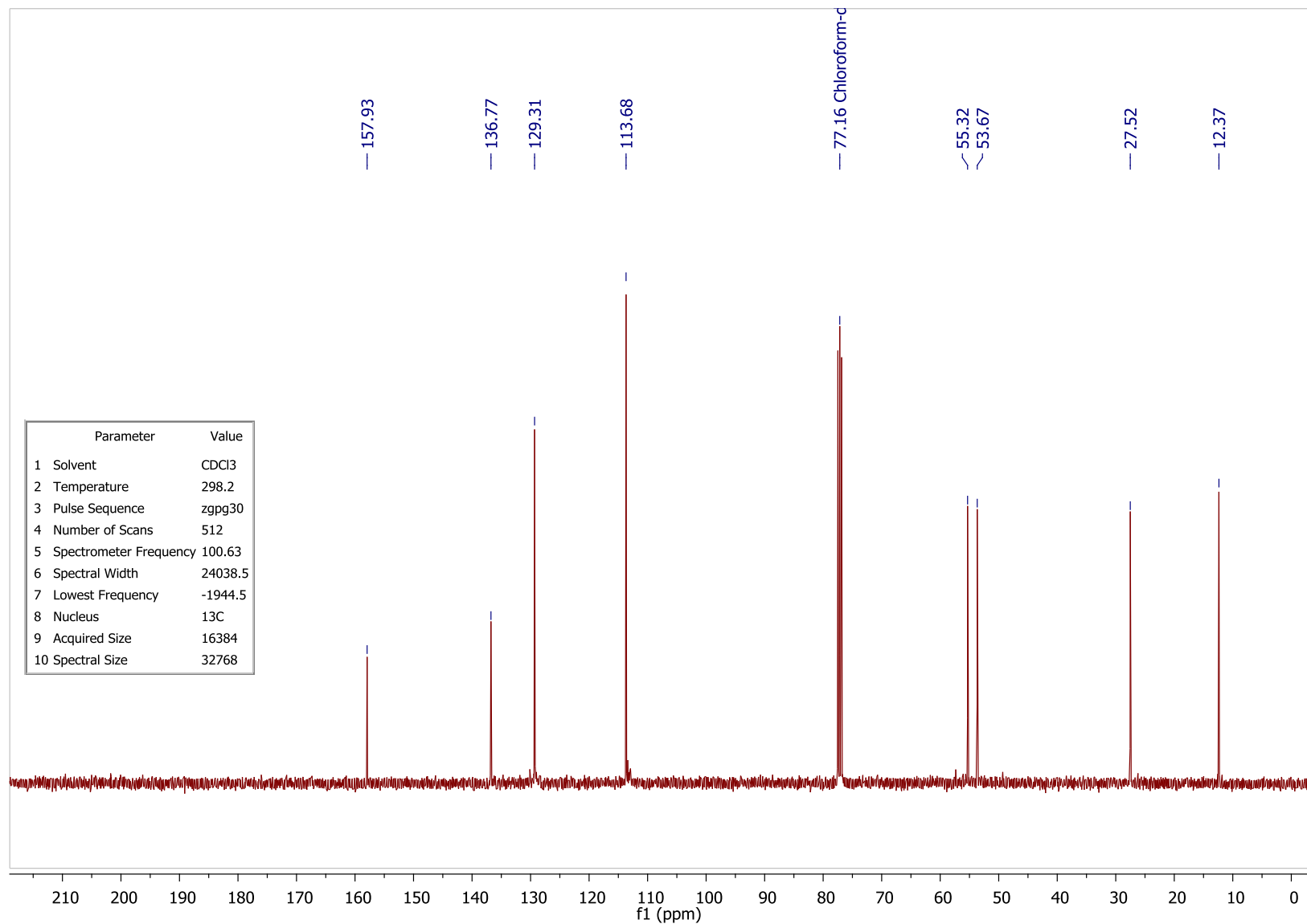
Espectro de RMN de ^1H do composto **70** (400 MHz, CDCl_3).



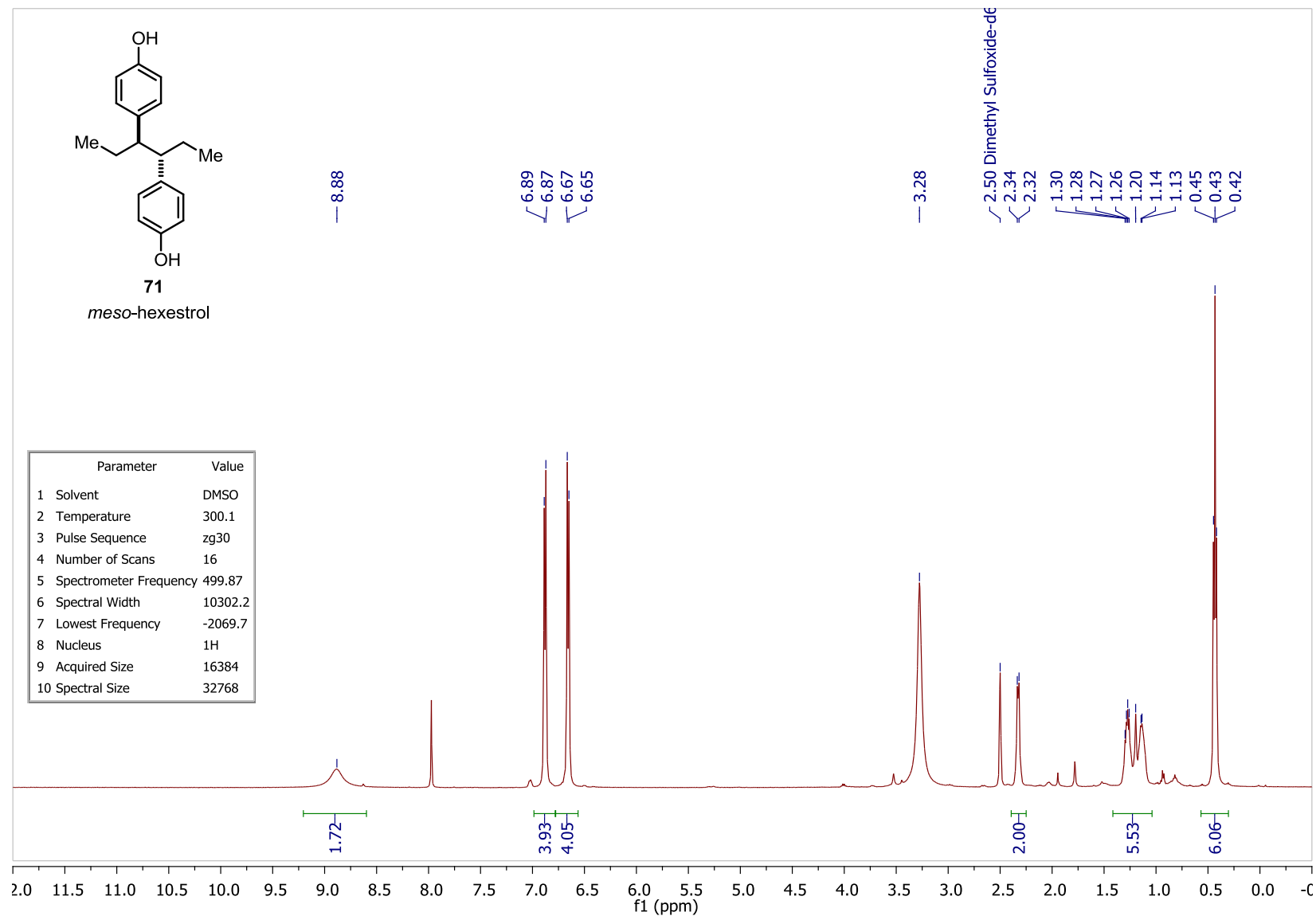
Espectro de RMN de ¹³C do composto **70** (100 MHz, CDCl₃).



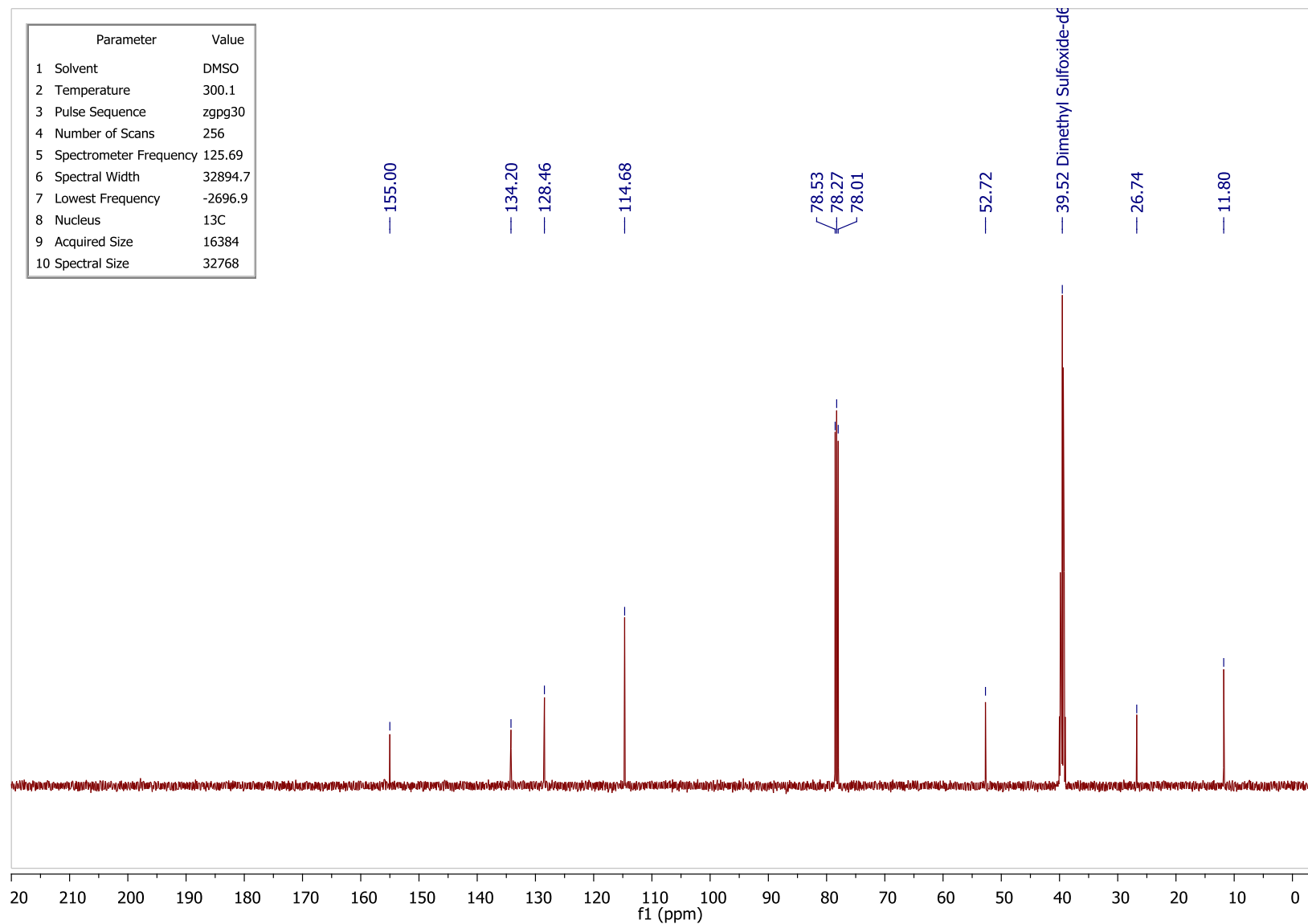
Espectro de RMN de ¹H do composto **67** (400 MHz, CDCl₃).



Espectro de RMN de ¹³C do composto **67** (100 MHz, CDCl₃).



Espectro de RMN de ¹H do composto **71** (500 MHz, CDCl₃/DMSO-*d*₆).



Espectro de RMN de ^{13}C do composto **71** (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$)

Referências Bibliográficas

1- a) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Y. J.-Q. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 8754–8786. (b) Ruiz-Castilho, P.; Buchwald, S. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649. (c) Chen, A.; Ostron, C. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 11999–12044. (d) Chichilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 1783–1826. (e) Wu, X.-F.; Neumann, Helfried, Beller, M. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 1–35. (f) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1147–1169. (g) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318–5365. (h) Muzart, J. J. Mol. Catal. A: *Chem.* **2007**, *276*, 62–72. (i) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644–4680. (j) Buchwald, S. L.; Mauger, C.; Mignani, G.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 23–39. (k) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873–2920. (l) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285–2309.

2- a) Magano, J. Dunetz, J.R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177–2250. (b) J. G. de Vries, Can. *J. Chem.* **2001**, *79*, 1086–1092. (c) Correia, C. R. D.; Oliveira, C. C.; Salles, A. G.; Santos, E. A. F. *Tetrahedron Letters*. **2012**, *53*, 3325–3328.

3- Para algumas revisões ver: a) Cherney, A. H.; Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587–9652. (b) Mehta, V. P.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4925–4936. (c) Birkholz, M.- N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099–1118. (d) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Holder, D. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283–2321.

Para alguns livros ver: a) E. Negishi. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Vol. 1&2. **2002**: John Wiley & Sons, Inc. 3313. (b) F. Diederich and P.J. Stang, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reaction*. New York: Wiley-VCH, 1^a ed. **1998**. (c) Nilsson, P.; Olofsson, K.; Larhed, M. Em *The Mizoroki–Heck Reaction*; John Wiley & Sons, Ltd, **2009**; 133–162.

4- Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047–9050.

5- Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526.

6- Mizoroki, T.; Mori, K.; Osaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

7- a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146–151. (b) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345–390.

- 8- Chekal, B. P.; Guinness, S. M.; Lillie, B. M.; McLaughlin, R. W.; Palmer, C. W.; Post, R. J.; Sieser, J. E.; Singer, R. A.; Sluggett, G. W.; Vaidyanathan, R.; Withbroe, G. J.; *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 266–274.
- 9- Bosch, J.; Bachs, J.; Gómez, A. M.; Grier, R.; Écija, M.; Amat, M.; *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 6340–6344.
- 10- Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403–1428.
- 11- Griess, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *106*, 123–125.
- 12- Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815–2831.
- 13- Flood, D. T. *Org. Synth.* **1943**, *2*, 295.
- 14- Kikukawa, K. Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 159–162.
- 15- Roglans, A.; Pla-Quitana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643.
- 16- Vries, J. G. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086–1092.
- 17- Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; de Oca, A. C. B. M.; dos Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050–1053.
- 18- Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1657–1660.
- 19- Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741–744.
- 20- Oliveira, C. C.; dos Santos, E. A. F.; Nunes, J. H. B.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8182–8190.
- 21- Oliveira, C. C.; Pfaltz, A.; Correia, C. R. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14036–14039.
- 22- Silva, A. R.; Polo, E. C.; Martins, N. C.; Correia, C. R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 346–365.
- 23- Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533–1552.
- 24- a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
(b) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2965.
- 25- Oliveira, C. C.; Salles, A. G.; Santos, E. A. F.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3325–3328.
- 26- Para últimas referências ver: a) Kattela, S., Heerdt, G., Correia, C. R. D. *Adv. Synth. Cat.*, **2017**, *359*, 260–267. (b) Khan, I. U., Kattela, S., Hassan, A., Correia, C. R. D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9476–9480. (c) Azambuja, F.;

Carmona, R. C.; Chorro, T. H. D.; Heerdt, G.; Correia, C. R. D. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11205–12209. (d) Silva, J. O.; Angnes, R. A.; Silva, V. H. M.; Servilha, B. M.; Adeel, M.; Braga, A. A. C.; Aponick, A.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2010–2018. (e) Carmona, R. C.; Correia, C. R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2639–2643. (f) Angnes, R. A. ; Oliveira, J. M. ; O., Caio C. ; Martins, N. C. ; Correia, C. R. D. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13117–13121. (g) Oliveira, C. C.; Angnes, R. A. ;Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.***2013**, *8*, 4373–4385.

27- a) Noda, H.; Amemiya, F.; Weidner, K.; Kumugai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3260–3269. (b) Han, B.; Huang, W.; Ren, W.; He, G.; Wang, J.-H.; Peng, C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 561–568. (c) Gati, W.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1757–1768.

28- a) Ozeki, M.; Hayama, N.; Fukutome, S.; Egawa, H.; Arimitsu, K.; Kajimoto, T.; Hosoi, S.; Iwasaki, H.; Kojima, N.; Node, M.; Masayuki, M. *ChemistrySelect.* **2016**, *1*, 2565–2569. (b) Gurubrahamam, R. Cheng, Y.-S.; Chen, K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 430–433.

29- a) Kitamura, K.; Shimada, N.; Stewart, C.; Atesin, A. C.; Ateşin, T. A.; Tius, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1–5. b) Li, J.; Lin, L.; Hu, B.; Zhou, P.; Huang, T.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1–5.

30- Guo, H.-C; Ma, J. -A. *Angew. Chem. Int. Ed.***2006**, *45*, 354–366.

31- Mizutani, H; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.***2002**, *124*, 779–781.

32- a) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Iza, A.; Uria, U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2535–2538. (b) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Uria, U.; Iza, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7763–7772.

33- a) Chen, R. P.; Dekanski, J. B.; Gottfried, S.; Parke, D. V.; Pope, D. J.; *Br. J. Pharmacol.*, **1978**, *63*, 350–357; (b) Dekanski, J. B. *Br. J. Pharmacol.*, **1980**, *71*, 11–18;

34- Heiman, D. F.; Senderoff, S.; Katzenellenbogen, J. A.; Neeley, R. J. *J. Med. Chem.*, **1980**, *23*, 994–1002.

35- Para algumas atividades biológicas do hexestrol e seus isômeros ver: a) Inazu, N.; Inaba, N.; Satoh, T. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *40*, 2495–2502. (b) Martinez-Azorin, F.; Teruel, J. A.; Fernandez-Belda, F.; Gomez-Fernandez, J. C.; *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 11923–11929. (c) Wiseman, H.; Halliwell, B.; FEBS

- Lett. **1993**, 332, 159–163. (d) Ohishi, H.; Ogawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 1157–1159. (e) Inazu, N.; Satoh, T. *Biochem. Pharmacol.* **1994**, 47, 1489–1496. (f) Bergmann, K. E.; Landvatter, S. W.; Rocque, P. G.; Carlson, K. E.; Welch, M. J.; Katzenellenbogen, J. A. *Nucl. Med. Biol.* **1994**, 21, 25–39.
- 36-** França, V.C.; Vieira, K. V. M.; Lima, E. de O.; Barbosa-Filho, J. M.; da-Cunha, E. V.L.; Silva, M. S. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **2005**, 15, 326–330.
- 37-** a) Ni, G.; Shen, Z.-F.; Lu, Y.; Wang, Y.-H.; Tang, Y.-B.; Chen, R.-Y.; Hao, Z.-Y.; Yu, D.-Q. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 2056–2061.
- 38-** Roesner, S.; Blair, D. J.; Aggarwal, V. K. *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 3718–3723.
- 39-** a) Murakami, K.; Yorimitsui, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2373–2375. Para outras sínteses do hexestrol ver: (b) Campbell, N. R.; Dodds, C.; Lawson, W. *Proc. Roy. Soc.* **1940**, 128, 253–268. (c) Solmssen, U. V. *Chem. Rev.* **1945**, 37, 481–598. (d) Grundy, J. *Chem. Rev.* **1957**, 57, 281–415.
- 40-** a) Xu, L.-X.; Hilton, M.J.; Zhang, X.; Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Sigman, M.; Wiest, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1960–1967. (b) Hilton, M. J.; Xu, L.-X.; Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Wiest, O.; Sigman, M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11841–11850.
- 41-** Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, **4a edição**. John Wiley & Sons: New York, **2007**.
- 42-** Prediger, P. Barbosa, L. F.; Génisson, T.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7737–7749.
- 43-** Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1417–1419.
- 44-** Cartnew, D.; Guiry, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5122–5150.
- 45-** Koga, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1227–1230.
- 46-** Yonehara, K.; Mori, K.; Hashizume, T.; Chung, K.-G.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 603, 40–49.
- 47-** Oliveira, C. C.; Angnes, R. A.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4373–4385.
- 48 -** Zhang, C.; Tutkowski, B.; DeLuca, R. J.; Joyce, L. A.; Wiest, O.; Sigman, M. S. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 2277–2282.
- 49-** Para últimas referências ver: a) Zhang, C.; Santiago, C. B.; Kou, L.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7290–7293. b) Hilton, M. J.; Cheng, B.; Buckley, B. R.; Xu, L.; Wiest, O.; Sigman, M. S. *Tetrahedron* **2015**, 71, 6513–

6518. c) Eiji, Y.; Hilton, M. J.; Orlandi, M.; Saini, V.; Toste, F.D.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15877–15880. d) Chen, Z.-M.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11461–11464. e) Thornbury, R. T.; Saini, V.; Fernandes, T. d. A.; Santiago, C. B.; Talbot, E. P. A.; Sigman, M. S.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2890–2897. f) Avila, C. M.; Patel, J. S.; Reddi, Y.; Saito, M.; Nelson, H. M.; Shunatona, H. P.; Sigman, M. S.; Sunoj, R. B.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5806–5811.