



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA
LABORATÓRIO DE SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS ORGÂNICAS**

TESE DE DOUTORADO

**Reações de Heck de Acrilatos Substituídos com Sais de
Arenodiazônio em Solventes Orgânicos e Líquidos
Iônicos. Aplicação na Síntese da Paroxetina, da Nocaína,
da Indatralina e da Sertralina.**

Aluno: Julio Cezar Pastre

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Agosto, 2009
Campinas, SP

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

P269r Pastre, Julio Cezar.
Reações de Heck de acrilatos substituídos com sais de arenodiazônio em solventes orgânicos e líquidos iônicos. Aplicação na síntese da paroxetina, da nocaína, da indatralina e da sertralina / Julio Cezar Pastre. -- Campinas, SP: [s.n], 2009.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Tese - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Reação de Heck. 2. Paládio. 3. Sais de arenodiazônio. 4. Líquidos iônicos. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Heck reaction of substituted acrylates with arenediazonium salts in organic solvents and ionic liquids. Application to the synthesis of paroxetine, nocaïne, indraline and sertraline

Palavras-chaves em inglês: Heck reaction, Palladium, Arenediazonium salts, Ionic liquids

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Carlos Roque Duarte Correia (orientador), Yves Génisson (Université Paul Sabatier, França), Luiz Fernando da Silva Júnior (IQ-USP), Paulo César Muniz de Lacerda Miranda (IQ-UNICAMP), Lúcia Helena Brito Baptistella (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 07/08/2009

“Every generation of scientific men (i.e. scientists) starts where the previous generation left off; and the most advanced discoveries of one age constitute elementary axioms of the next.”

Aldous Huxley

*Essa tese é dedicada aos meus pais,
João Luiz e Glória,
com muito amor.*

AGRADECIMENTOS

- * A Deus, pelo infinito amor, que em todos os momentos se traduziu em providência e misericórdia.
- * Ao Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa, excelente orientação, dedicação, incentivo constante e atenção durante a realização deste trabalho. Muito obrigado por esses anos de agradável convivência, pelo aprendizado e pela oportunidade de efetuar o doutorado sanduíche na França.
- * Ao Dr. Yves Génisson, um “grand merci”, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa e por toda a gentileza dispensada durante o tempo que estive na França. Muito obrigado pelos momentos bastante agradáveis que passei em seu laboratório, pela amizade, incentivo e enorme paciência em me ensinar a língua francesa.
- * À Universidade Estadual de Campinas e à Universidade Paul Sabatier, pela estrutura que tornou possível a realização deste trabalho de pesquisa.
- * Às agências de fomento FAPESP e CAPES, pela concessão das bolsas de doutorado.
- * À Universidade Paul Sabatier, pela concessão da bolsa “Amérique Latine”, que permitiu a minha primeira estada na França. De modo especial, agradeço ao Serviço de Relações Internacionais da UPS por toda a assistência.
- * Ao EGIDE (“Centre Français pour l’Accueil et les Échanges Intenationaux, Ministère des Affaires Étrangères et Européennes”), pela concessão da bolsa de excelência Eiffel Doctorat.
- * Aos pesquisadores e funcionários do SPCMIB (França), em especial ao Jean-Christophe e à Stéphanie, pela acolhida e atenção.

- * Aos técnicos e funcionários do IQ: Anderson, Edson, Gilda, José, Judite, Márcia, Paula, Paula Pilli, Ricardo, Rita, Sôzinha e Tiago, pela colaboração, atenção e disponibilidade. Ao pessoal da CPG, em especial a Bel, pelo trabalho exemplar.
- * Aos Professores Drs. Luiz Carlos Dias, Paulo César Muniz de Lacerda Miranda e Raquel Marques Braga pelas sugestões dadas pela ocasião do exame de qualificação.
- * Aos professores do IQ, pela valiosa contribuição à minha formação acadêmica.
- * Aos colegas do Laboratório de Síntese de Substâncias Orgânicas (LASSO): Almas, André, Andrea, Angélica, Eduardo, Fernanda Siqueira, Fernanda Bombonato, Flávio, Francisco, Jailton, Jason, Karen, Luiz Eduardo, Marcelo, Marla, Nilton, Pablo, Patrícia e Rafael, pela amizade e convivência agradável. Da mesma forma, agradeço aos colegas de laboratório na França: Arnaud, Hélène, Idaline, Rodrigue, Sébastien, Sylvain e Yahya, pela acolhida e toda a ajuda.
- * Ao Rafael e ao Damien pela colaboração no projeto da nocaína. Em especial agradeço ao Rafael pelos dois anos de agradável convivência, amizade, empenho e dedicação.
- * À Marla, pela grande amizade, carinho, cuidado, atenção, incentivo, por todos os bons momentos, pelos inúmeros favores, e esta lista não teria fim! Amigo a gente não faz, reconhece!
- * Ao Giovanni, pela amizade e convivência agradável.
- * À Fernanda Siqueira, Marla, Paula e Patrícia Rezende, pela leitura e correção da tese.

- * Aos colegas dos outros laboratórios do IQ, pela ajuda e amizade. Em especial, agradeço: Bruno, Carol, Cilene, Giovanni, Ilton, Juliana, Manoel, Patrícia Rezende, Rodrigo e Roberta.
- * Aos meus velhos amigos do Projeto Universidades Renovadas (PUR), que me ensinaram o verdadeiro significado da amizade. Amigo a gente guarda...
- * Aos meus pais João Luiz e Glória, às minhas irmãs Juliana e Jueli, ao meu sobrinho Bruno e em especial à minha avó Laura, pelo amor incondicional, incentivo e apoio ao longo desta jornada. Vocês são o que tenho de mais precioso, verdadeiro e confiável nesta vida.
- * À minha namorada Paula, por estes seis meses mais que especiais. Muito obrigado pelo carinho, apoio e compreensão.
- * Finalmente, a todos, que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

"O valor das coisas não está no tempo em que elas duram, mas na intensidade com que elas acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis."

Fernando Pessoa

CURRICULUM VITAE RESUMIDO

1. Formação Acadêmica

2009: Doutorado em Química, sob a orientação do Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia. Título da Tese: “*Reações de Heck de Acrilatos Substituídos com Sais de Arenodiazônio em Solventes Orgânicos e Líquidos Iônicos. Aplicação na Síntese da Paroxetina, da Nocaína, da Indatralina e da Sertralina*”. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP. Agências Financiadoras: CAPES e FAPESP (processo nº 06/01614-6).

2008: Doutorado Sanduíche, sob a orientação do Dr. Yves Génisson. Université Paul Sabatier, Toulouse, França. Agência Financiadora: EGIDE (bolsa Eiffel Doctorat).

2005: Mestrado em Química, sob a orientação do Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia. Título da Dissertação: “*Arilação de Heck da N-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina com Sais de Diazônio. Aplicação na Síntese da (±)-Paroxetina*”. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP. Agência Financiadora: FAPESP (processo nº 03/04952-4).

2003: Graduação em Bacharelado e Licenciatura em Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG.

1998: Técnico em Química, E. E. Dr. Alcides Mosconi, Andradadas, MG.

2. Produção Científica

2.1. Artigos e Patentes

1. PASTRE, J. C.; CORREIA, C. R. D., Efficient Heck Arylations of Cyclic and Acyclic Acrylate Derivatives Using Arenediazonium Tetrafluoroborates. A New Synthesis of the Antidepressant (±)-Paroxetine, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1657-1660.
2. PASTRE, J. C.; CORREIA, C. R. D., Processo de Síntese da (±)-Paroxetina e Análogos Utilizando a Reação de Arilação de Heck, *Patente Brasileira BR200602109-A*, **15/01/2008**.

3. CORREIA, C. R. D.; GARCÍA, A. L. L.; BURTOLOSO, A. C. B.; MIRANDA, K. F. C.; BARRETO, R. L.; PASTRE, J. C.; NASCIMBEM, L. B. L. R., Processo de Preparação dos Compostos Fluorescentes Anidridos Malêicos Arilados, Acrilatos Substituídos Arilados e Maleimidas Ariladas, *Patente Brasileira N° BR200602944-A*, **12/02/2008**.
4. PASTRE, J. C.; CORREIA, C. R. D., Catalisadores Contendo Carbenos *N*-heterocíclicos Como Ligantes: Propriedades, Sínteses, Aplicações e Comparação com Outros Ligantes, *Quim. Nova* **2008**, *31*, 872-884.
5. PASTRE, J. C.; CORREIA, C. R. D.; GÉNISSON, Y., Non-Occurrence of a Zincke-Like Process Upon Treatment of 1-(2,4-dinitrophenyl)-3-methylimidazolium Chloride with a Chiral Primary Amine, *Green Chem.* **2008**, *10*, 885-889.
6. PASTRE, J. C.; CORREIA, C. R. D., Remarkable Electronic Effect on the Diastereoselectivity of the Heck Reaction of Methyl Cinnamate with Arenediazonium Salts: Formal Total Synthesis of (±)-Indatraline and (±)-Sertraline, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1217-1223.

Para mais informações, acesse: <http://lattes.cnpq.br/2428327858391101>

RESUMO

Neste trabalho, efetuou-se um estudo da reação de Heck de acrilatos substituídos com sais de arenodiazônio.

Um protocolo estereosseletivo para a preparação de acrilatos β,β -diarilssubstituídos foi desenvolvido, baseando-se na arilação Heck do cinamato de metila com sais de arenodiazônio, catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, em metanol. A diastereosseletividade da reação de Heck apresentou uma acentuada dependência com a natureza eletrônica do sal de arenodiazônio empregado. A metodologia ainda forneceu uma rota conveniente para 3-arilindanonas e 4-ariltetralonas, permitindo as sínteses formais totais da ($\pm$)-indatralina (4 etapas, 54 % de rendimento global) e da ($\pm$)-sertralina (7 etapas, 49 % de rendimento global).

A extensão da metodologia para acrilatos mais substituídos (inclusive para acrilatos cíclicos) foi feita com sucesso para a maioria dos casos e os adutos de Heck foram obtidos em bons rendimentos e seletividades, independente do padrão de substituição do sal de arenodiazônio empregado. Esta metodologia foi aplicada à síntese total da ($\pm$)-paroxetina (8 etapas, 15 % de rendimento global) e da ($\pm$)-nocaína (6 etapas, 20 % de rendimento global).

Verificou-se ainda que a reação de arilação de Heck empregando sais de arenodiazônio ocorre de maneira eficiente em meios reacionais alternativos, como PEG e líquidos iônicos. Uma série de líquidos iônicos quirais inéditos do tipo piridínio, imidazolínio e imidazólio foi preparada e testada, não revelando nenhuma incidência no curso estereoquímico da reação.

Os resultados obtidos demonstram o enorme potencial sintético do emprego de sais de arenodiazônio em reações de Heck, constituindo uma metodologia bastante versátil em Síntese Orgânica.

ABSTRACT

In this work, we present a study of the Heck reaction of substituted acrilates with arenediazonium salts.

A stereoselective protocol for the preparation of β,β -disubstituted acrylates in good yields by means of a Heck-Matsuda reaction was accomplished. The method employs a base- and ligand-free Heck reaction of methyl cinnamate using arenediazonium salts as electrophiles. The Heck reaction displays a remarkable electronic dependence regarding the diastereoselectivity of the arylation process, which correlates with the electronic nature of the arenediazonium salts employed. The overall methodology provides a convenient route to 3-arylindanones and 4-aryltetralones allowing the concise formal total syntheses of the therapeutically important psychoactive compounds ($\pm$)-indatraline (4 steps, 54 % global yield) and ($\pm$)-sertraline (7 steps, 49 % global yield).

The methodology was also successfully extended to more substituted acrylates and the Heck adducts were obtained in good to excellent yields, regardless of the substitution pattern of the arenediazonium salt employed. This methodology was applied to the total synthesis of ($\pm$)-paroxetine (8 steps, 15 % global yield) and ($\pm$)-cocaine (6 steps, 20 % global yield).

We also verified that the Heck reaction using arenediazonium salts occurs in an efficient way in alternative reaction media, like PEG and ionic liquids. A series of new chiral ionic liquids was prepared and evaluated in the Heck reaction. In spite of the overall performance of the Heck reaction, in all the cases studied no asymmetric induction was detected.

Our results demonstrate the enormous synthetic potential of the Heck reaction using arenediazonium salts, constituting a versatile methodology in Organic Synthesis.

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AcOH - ácido acético
AIBN - 2,2'-azobisisobutironitrila
ATFA - anidrido trifluoroacético
[BDIM] - 1-*n*-butil-2,3-dimetilimidazólio
[BMIM] - 1-*n*-butil-3-metilimidazólio
Bn - benzil
Boc - *t*-butoxicarbonil
18-c-6 - 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano
Cbz - carbobenxiloxi
CCD - cromatografia em camada delgada
CG - cromatografia gasosa
CG/EM - cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
CLAE - cromatografia líquida de alta eficiência
d - duplete
dd - duplo duplete
ddd - duplo duplo duplete
dba - dibenzilidenoacetona
DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DIBAL-H - hidreto de diisobutilalumínio
DIPEA - di-*iso*-propiletilamina
DMA - *N,N*-dimetilacetamida
DMAP - 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina
DMF - *N,N*-dimetilformamida
DMSO - dimetilssulfóxido
DNP - 2,4-dinitrofenil
DSC - calorimetria diferencial de varredura
DTMP - 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina
ee - excesso enantiomérico
ed - excesso diastereoisomérico
EDG - grupo doador de elétrons
equiv. - equivalente
ESI - ionização por “electron spray”
Et₂O - éter dietílico
EtOAc - acetato de etila
EWG - grupo retirador de elétrons
HOMO - orbital ocupado de mais alta energia
HWE - Reação de Horner-Wadsworth-Emmons
Hz - Hertz
HRMS - espectrometria de massas de alta resolução

IE - impacto eletrônico
IV - infravermelho
J - constante de acoplamento
KHMDS - hexametildissililamideto de potássio
LI - líquido iônico
 L_n - ligante
LUMO - orbital vazio de mais baixa energia
MHz - Megahertz
m - multipletto
MsCl - cloreto de mesila
MW - micro-ondas
NBS - *N*-bromosuccinimida
NMO - *N*-metilmorfolina *N*-óxido
*n*Oe - efeito nuclear Overhauser
p.f. - ponto de fusão
ppm - partes por milhão
r.d. - razão diastereoisomérica
 R_f - fator de retenção
RMN de ^{13}C - ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ^1H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s - singleto
SD - sal de arenodiazônio
sl - singleto largo
 $S_N\text{Ar}$ - substituição nucleofílica aromática
SSRI - inibidor seletivo da reabsorção de serotonina
t - tripleto
t.a. - temperatura ambiente
TBAA - acetato de tetra-*n*-butilamônio
TBAB - brometo de tetra-*n*-butilamônio
TBAF - fluoreto de *n*-tetrabutilamônio
td - tripleto de dupletos
TFA - ácido trifluoroacético
Tg - temperatura de transição vítrea
THF - tetraidrofurano
TMS – tetrametilsilano
 t_R - tempo de retenção
UV - ultravioleta
 δ - deslocamento químico
))) - ultra-som

ÍNDICE

1. Introdução	1
1.1. Introdução geral: a reação de Heck	3
2. Capítulo 1: Estudo da reação de Heck com acrilatos cíclicos e acíclicos	15
2.1. Introdução	17
2.2. Objetivos	20
2.3. Resultados e discussão	21
2.3.1. Estudos iniciais: reação de Heck do cinamato de metila (<i>E</i>) com o tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio	21
2.3.2. Reação de Heck do cinamato de metila (<i>E</i>) com diversos sais de arenodiazônio	32
2.3.3. Avaliação do cinamato de metila (<i>Z</i>) na reação de Heck com sais de arenodiazônio	37
2.3.4. Avaliação de outros acrilatos acíclicos na reação de Heck com sais de arenodiazônio	54
2.3.5. Avaliação de um acrilato cíclico na reação de Heck com sais de arenodiazônio	63
2.4. Conclusão	68
3. Capítulo 2: Arilação de Heck com sais de arenodiazônio em líquidos iônicos	71
3.1. Introdução	73
3.2. Objetivos	84

3.3. Resultados e discussão	84
3.3.1. Arilação de Heck com sais de arenodiazônio em líquidos iônicos aquirais	85
3.3.2. Estudo da reação de Heck em líquidos iônicos quirais	88
3.3.2.1. Reação de Heck em líquidos iônicos quirais imidazólicos e imidazolínicos	88
3.3.2.2. Reação de Heck em líquido iônico quiral hidroxilado	98
3.3.2.3. Reação de Heck em líquidos iônicos quirais contendo uma funcionalidade básica	102
3.3.3. Reinvestigação da reação de Zincke com sais imidazólicos	109
3.4. Conclusão	123
 4. Capítulo 3: Aplicações sintéticas da reação de Heck com sais de arenodiazônio	 125
4.1. Introdução	127
4.1.1. Neurotransmissores	127
4.1.2. Depressão e outras doenças psiquiátricas	129
4.1.3. Antidepressivos	132
4.1.4. A paroxetina	136
4.1.5. A sertralina	145
4.1.6. Nocaína 3B, um análogo da cocaína	150
4.1.7. Derivados do ácido cinâmico e a indatralina	159
4.2. Objetivos	164
4.3. Resultados e discussão	164
4.3.1. Sínteses formais totais da (±)-indatralina e da (±)-sertralina	165
4.3.2. Segunda geração de síntese para a (±)-paroxetina	180

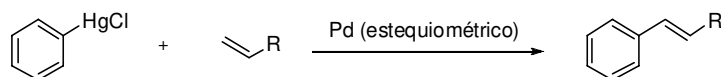
4.3.3. Síntese total da ($\pm$)-nocaína	184
4.4. Conclusão	193
5. Parte Experimental	195
5.1. Materiais e métodos	197
5.2. Protocolos experimentais	201
5.2.1. Procedimentos referentes ao capítulo 1	215
5.2.2. Procedimentos referentes ao capítulo 2	290
5.2.3. Procedimentos referentes ao capítulo 3	355

1-Introdução

1.1. Introdução Geral: a Reação de Heck

As reações de acoplamento para a formação de ligações carbono-carbono catalisadas por paládio constituem uma importante metodologia em síntese orgânica contemporânea.¹ Dentre os acoplamentos C-C catalisados por paládio, a reação de Heck ocupa uma posição de destaque em vista de sua excepcional versatilidade, sendo aplicada por vários grupos de pesquisas renomados na síntese total de estruturas orgânicas complexas.²

A reação de Heck foi descoberta independentemente por Mizoroki e por Heck no início da década de 1970 e desde então tem sido alvo de extensivas investigações.³ Inicialmente, como foi desenvolvida, a reação de Heck empregava reagentes de mercúrio e paládio em quantidades estequiométricas (Esquema 1). Posteriormente, com o advento dos haletos e triflatos de arila este acoplamento passou a ser ambientalmente aceitável. Mais recentemente, o emprego de fosfinas permitiu o desenvolvimento da reação de Heck na versão catalítica e enantiosseletiva.



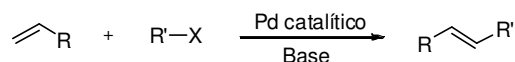
Esquema 1: Primórdios da reação de Heck .

¹ (a) Negishi, E. em *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, 1st ed., Wiley-Interscience: Hoboken, New York, **2002**; (b) Miyaura, N. em *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide*, 1st ed., Springer, Berlin, **2002**. (c) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176. (d) de Meijere, A.; Diederich, F. em *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. (e) Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553. (f) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Org. Synth.* **2004**, *81*, 63. (g) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.

² Para revisões sobre a reação de Heck, veja: (a) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (c) de Vries, J. G. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086. (d) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K. M.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449. (e) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. (f) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. (g) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771. (h) Phan, N. T. S.; Van der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609. (i) Kehler, K.; Pröckl, S. S.; Kleist, W. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1585. (j) Schmidt, A. F.; Al Halaiqa, A.; Smirnov, V. V. *Synlett* **2006**, 2861.

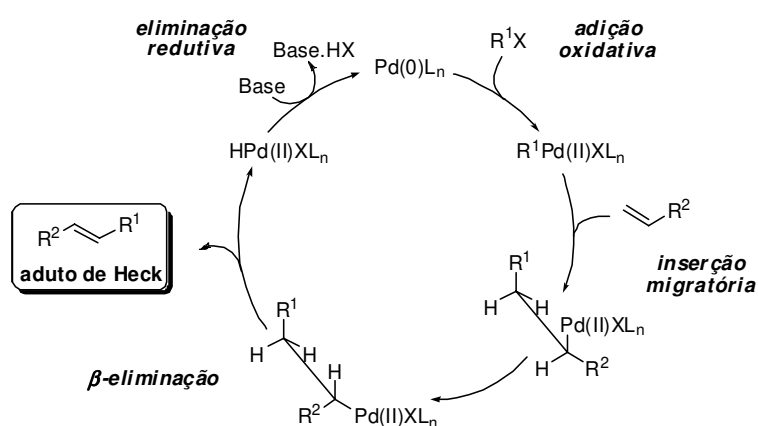
³ (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518. (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Osaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (c) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

Atualmente, na sua forma “tradicional” faz-se o acoplamento entre haletos ou triflatos de arila ou vinila com olefinas, mediada por uma espécie de paládio em quantidades catalíticas e na presença de base (Esquema 2). Como resultado final, tem-se a substituição de um átomo de hidrogênio do material de partida por um grupo arílico ou vinílico.



Esquema 2: Esquema geral para a reação de Heck.

O mecanismo da reação de Heck tem sido apresentado de maneira simplificada como um ciclo catalítico composto por quatro etapas principais: adição oxidativa, inserção migratória, β -eliminação e eliminação redutiva (Esquema 3). Este ciclo catalítico é dirigido pela reatividade do paládio e está relacionado com a habilidade da espécie Pd(0) efetuar adição oxidativa à várias ligações C-X. O Esquema 3 representa a sequência de reações que compõe o ciclo catalítico dito “neutro”, pelo emprego de haletos de arila ou vinila na reação de Heck. O mecanismo neutro é favorecido para ligações Pd-X fortes (X = I, Br, Cl, etc).



Esquema 3: Mecanismo simplificado da reação de Heck (mecanismo neutro).

Embora este mecanismo seja bastante aceito, ainda se faz necessário compreender melhor alguns aspectos, como por exemplo, a natureza da espécie catalítica, os intermediários envolvidos no ciclo catalítico e a influência dos ligantes no processo.⁴

Na maioria dos procedimentos, o emprego de fosfinas é requerido com a finalidade de se estabilizar a espécie ativa de Pd(0), permitindo ainda o desenvolvimento de sínteses assimétricas pelo uso de fosfinas quirais.⁵ Contudo, existem situações em que o emprego de fosfinas é indesejado e torna-se necessário lançar mão de novas metodologias livres de fosfinas. O grande inconveniente associado ao uso de fosfinas é a sua alta sensibilidade à oxidação, exigindo um manuseio cuidadoso.

Dentre os diversos agentes arilantes disponíveis para a reação de Heck, os sais de arenodiazônio (Figura 1) são certamente os menos explorados, apesar de oferecerem consideráveis vantagens econômicas e ambientais quando comparados aos eletrófilos tradicionais, como haletos e triflatos de arila.⁶

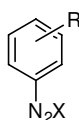


Figura 1. Estrutura dos sais de arenodiazônio.

O emprego de sais de arenodiazônio em reações de Heck foi introduzido em 1977 por Matsuda e colaboradores,⁷ e atualmente esta variante é conhecida como reação de Heck-Matsuda. Em seu trabalho inicial, estes pesquisadores

⁴ (a) de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2006**, 421. (b) Knowles, J. P.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 31.

⁵ (a) Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 1. (b) Shibasaki, M.; Boden, C. D. J.; Kojima, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7371. (c) Tietze, L. F.; Lotz, F. *Asymmetric Synthesis* **2007**, 147.

⁶ Para uma revisão recente sobre o emprego de sais de arenodiazônio em reações catalisadas por paládio, veja: Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4622.

⁷ Para as publicações iniciais, veja: (a) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159. (b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, 37, 31.

observaram que melhores resultados eram alcançados com sais de arenodiazônio contendo grupos doadores de elétrons, contrariando o que se observa para protocolos tradicionais onde haletos de arila deficientes eletronicamente fornecem reações mais eficientes.

As reações de Heck empregando sais de arenodiazônio não requerem o uso de fosfinas como ligantes (condição “ligand-free”) e podem ser realizadas em condições aeróbicas, sendo bem mais fáceis de manipular que os protocolos tradicionais.

Os sais de arenodiazônio são mais reativos que os correspondentes haletos de arila em reações de Heck catalisadas por paládio. Essas reações podem ser efetuadas em temperaturas mais brandas quando comparadas com as reações de Heck típicas, que geralmente são realizadas em temperatura acima de 100 °C. Além disso, as reações de Heck com sais de arenodiazônio frequentemente ocorrem sem a adição extra de base (condição “base-free”), estendendo o escopo desta reação para substratos com grupos funcionais sensíveis.

Certos haletos e triflatos de arila são difíceis de sintetizar, enquanto que os sais de arenodiazônio podem ser facilmente preparados a partir da anilina correspondente em altos rendimentos.⁸ Além disso, a aplicação de sais de arenodiazônio em reações de acoplamento catalisadas por metais poderia potencialmente simplificar a preparação de certos tipos de intermediários avançados na síntese de fármacos e agroquímicos. Estes aspectos conferem à reação de Heck empregando sais de arenodiazônio um enorme potencial

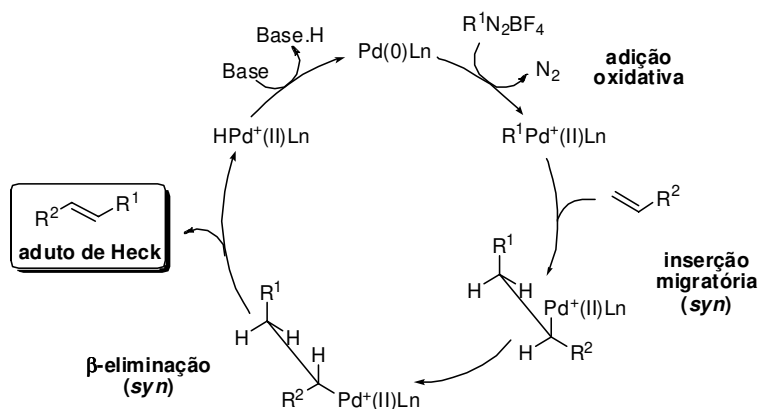
⁸ Para a preparação de sais de arenodiazônio, veja: (a) Dunker, M. F. W.; Starkey, E. B.; Jenkins, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 2308. (b) Roe, A. *Org. Reactions* **1949**, 5, 193. (c) Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1572. (d) Vogel, A. I.; Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. em *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th ed., Longman, Singapore, **1989**. (e) Milner, D. J. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 73. (f) Colas, C.; Goelder, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1357. (g) Filimonov, V. D.; Trusova, M.; Postnikov, P.; Krasnokutskaya, E. A.; Lee, Y. M.; Hwang, H. Y.; Kim, H.; Chi, K.-W. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3961.

sintético, que geralmente está associado a um menor custo e maior praticidade do ponto de vista experimental.

Em protocolos tradicionais, o uso de triflatos de arila ou vinila como eletrófilos são conhecidos por levar a formação de uma espécie de paládio catiônica. Como resultado, as etapas de adição oxidativa e eliminação redutiva do ciclo catalítico são geralmente aceleradas, levando a obtenção de reações mais rápidas. Por sua vez, quando se emprega haletos de arila ou vinila faz-se necessária a adição de sais de prata para remover o haleto da esfera de coordenação do paládio de maneira irreversível e assim gerar a espécie de paládio catiônica.

A utilização de sais de arenodiazônio na reação de Heck tem a vantagem de gerar uma espécie de paládio catiônica simplesmente pela extrusão de N_2 , um ligante banstate lábil, no meio reacional. Desta forma, quando se emprega sais de arenodiazônio, a adição extra de sais de prata é dispensada tornando a reação de Heck-Matsuda ainda mais vantajosa.

O mecanismo para esta variante da reação de Heck que emprega sais de arenodiazônio, e também triflatos de arila, é conhecido como mecanismo catiônico (Esquema 4). Nesse caso, o mecanismo iônico é favorecido pela presença de ligações Pd-X lábeis ($X = Otf, N_2$, etc).



Esquema 4: Mecanismo catiônico para a reação de Heck.

A aplicação da reação de Heck com sais de arenodiazônio na síntese de produtos naturais, bem como na preparação de substâncias economicamente importantes, tem sido alcançada com sucesso. A literatura relata vários exemplos que ilustram o seu potencial sintético.

No grupo de pesquisas do Professor Carlos Roque, a arilação de Heck com sais de arenodiazônio tem sido alvo de constante investigação. O emprego de sais de arenodiazônio como agentes arilantes na reação de Heck já conduziu a síntese de diversos compostos biologicamente ativos, demonstrando a viabilidade e versatilidade dessa metodologia.⁹

Alguns exemplos são apresentados na Figura 2, como a síntese dos alcalóides naturais (-)-codonopsina e (-)-codonopsinina, do análogo do GABA (ácido gama amino butírico) baclofeno, do inibidor de fosfodiesterase IV rolipram, do antidepressivo paroxetina (inibidor potente e seletivo da reabsorção de serotonina), da (-)-isoaltolactona (atividades citotóxica, antiinflamatória e antibiotica), da policitrina A (produto natural marinho), dos análogos do ácido acromélico (potentes agentes neuroexcitatórios), do resveratrol e do DMU-212 (*trans*-estilbenos com várias atividades biológicas).

⁹ (a) Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083. (b) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3039. (c) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, *7*, 1037. (d) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741. (e) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305. (f) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553. (g) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D.; Montes de Oca, A. C. B.; Santos, M. A. G.; Santana, C. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050. (h) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1657. (i) Burtoloso, A. C. B.; Garcia, A. L. L.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2006**, 3145. (j) Meira, P. R. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Synthesis* **2007**, 2279. (k) Silva, K. P.; Godoi, M. N.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2815. (l) Barreto, R. L.; Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D.; Santana, C. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 435. (m) Barreto, R. L.; Nascimbem, L. B. L. R.; Correia, C. R. D. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2011. (n) Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5668. (o) Machado, A. H. L.; Souza, M. A.; Patto, D. S. C.; Azevedo, L. F. S.; Bombonato, F. I.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1222.

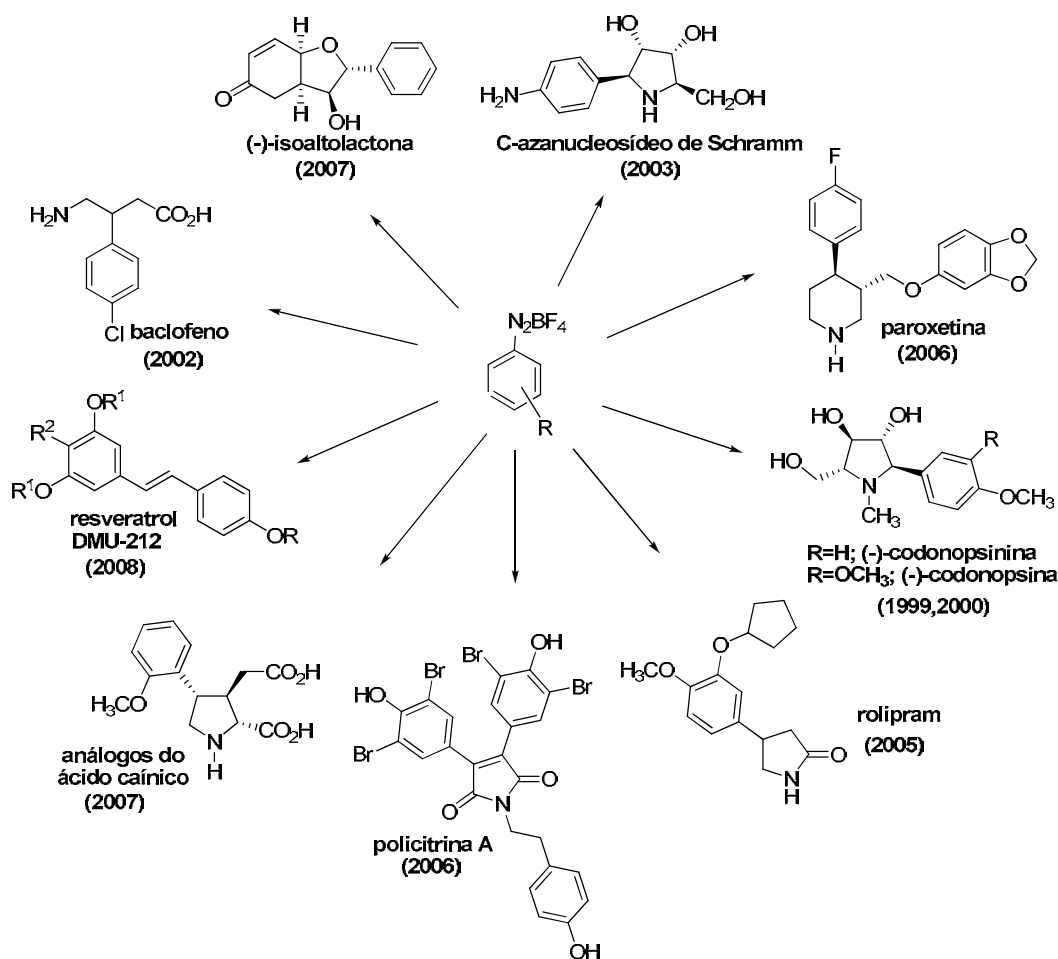
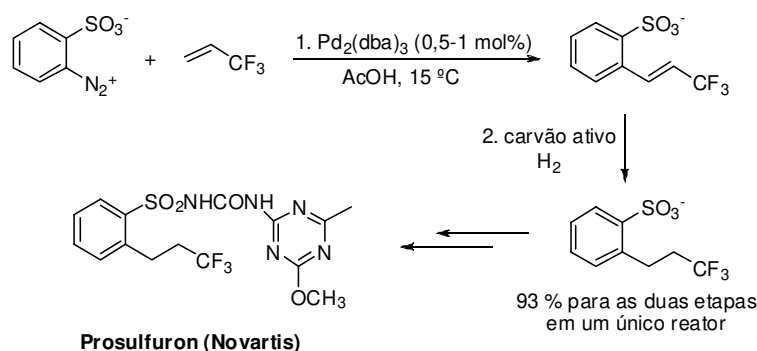


Figura 2. Aplicações sintéticas da reação de Heck com sais de arenodiazônio.

Tendo em vista os aspectos econômicos, o custo das matérias primas estimula a busca por versões cada vez mais baratas e operacionalmente simples comparadas aos protocolos tradicionais de Heck. Um exemplo que ilustra o grande potencial sintético da reação de Heck, como uma metodologia economicamente viável para a indústria, foi o emprego de sais de arenodiazônio em um sistema catalítico livre de ligantes fosfina na síntese industrial do herbicida Prosulfuron® (Esquema 5).¹⁰

¹⁰ de Vries, J. G. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1086.



Esquema 5. Síntese industrial do herbicida Prosulfuron[®].

Levando-se em consideração os aspectos econômicos, a utilização de sais de arenodiazônio é favorável, pois os preços das anilinas que dão origem aos sais de arenodiazônio são bem inferiores aos dos haletos de arila e fenóis (precursores de triflatos). Deve-se ainda considerar que, em sua maioria, as sínteses de haletos de arila e fenóis têm os sais de arenodiazônio como intermediários.

Os sais de arenodiazônio foram descobertos por Peter Griess em 1858, que acabou descobrindo diversas reações com este novo composto. Contudo, apesar dos 150 anos da química dos sais de arenodiazônio e de todas as aplicações sintéticas, inclusive na indústria, ainda existe um certo receio por parte da comunidade científica no emprego de sais de arenodiazônio. Isto se deve particularmente ao fato dos sais de arenodiazônio serem potencialmente explosivos e altamente reativos, exigindo cuidados especiais no manuseio.

Na verdade, a estabilidade destes compostos está relacionada ao contra-íon empregado. Por exemplo, os tetrafluoroboratos de arenodiazônio são muito estáveis, podendo ser preparados em grandes quantidades, estocados por anos e manuseados sem qualquer cuidado especial. No grupo do Prof. Carlos Roque, eles são geralmente preparados em escala de 25 a 50 mmol,

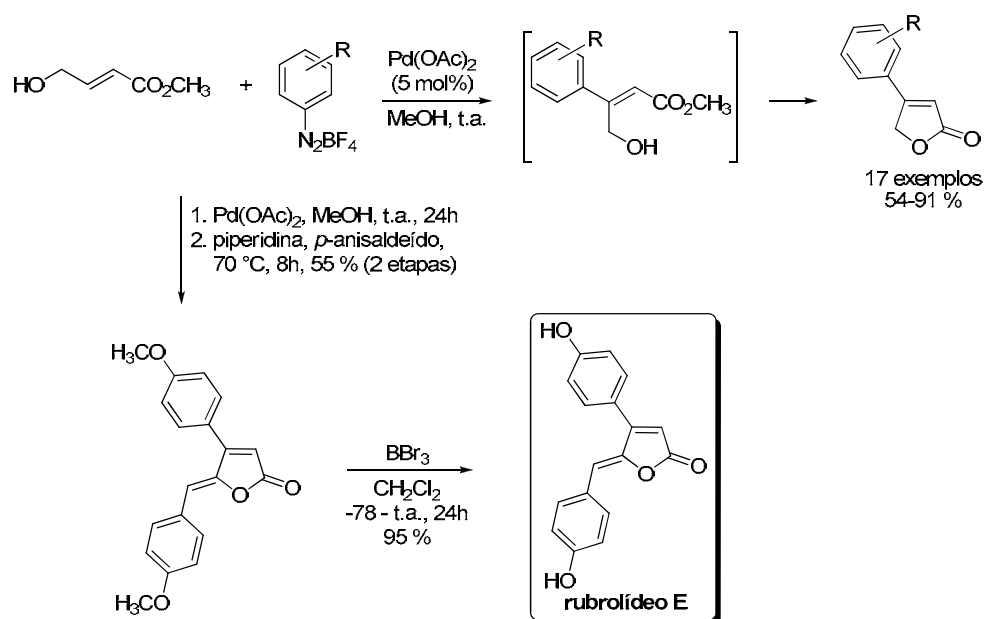
rendendo dezenas de gramas dependendo do tetrafluoroborato de arenodiazônio preparado (Figura 3).



Figura 3. Tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio.

Recentemente, observa-se um número crescente de trabalhos dedicados ao uso de sais de arenodiazônio em síntese orgânica, com aplicações bastante engenhosas. Por exemplo, Cacchi e colaboradores descreveram a preparação de 4-arylbutenolídeos através de um processo dominado de reação de Heck e ciclização (Esquema 6).¹¹ Estes resultados foram eficientemente aplicados na síntese de rubrolídeos, uma família de metabólitos com atividade antibiótica, em 52 % de rendimento global.

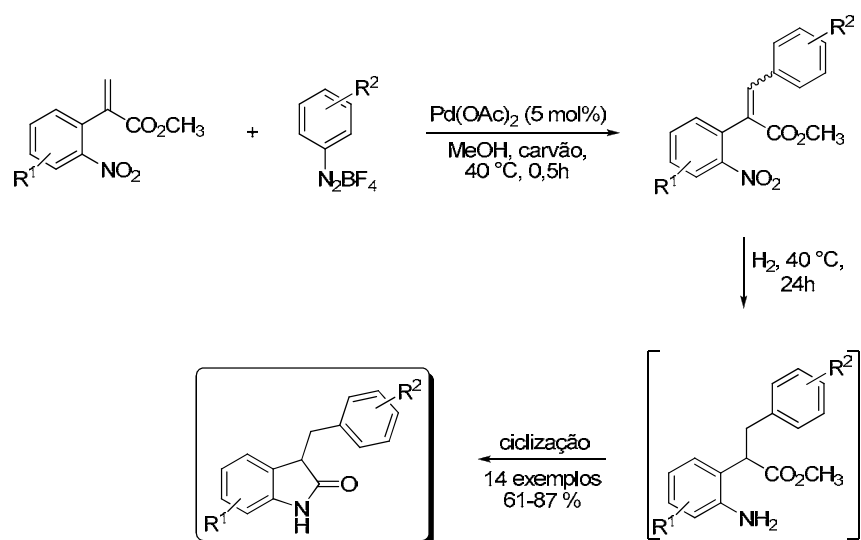
¹¹ Cachi, S.; Fabrizi, G.; Goggiomani, A.; Sferrazza, A. *Synlett* **2009**, 1277.



Esquema 6. Síntese do rubrolídeo E descrita por Cacchi *et alli*.

Outro trabalho que merece destaque é o relatado por Felpin e colaboradores,¹² onde descrevem a síntese de oxindóis em uma sequência “tandem” envolvendo reação de Heck, redução e ciclização (Esquema 7). A simplicidade experimental associada às condições brandas de reação tornam este método bastante competitivo quando comparado a outras metodologias existentes. Os autores chegam a denominar os sais de arenodiazônio de “super eletrófilos”.

¹² Felpin F.-X.; Ibarguren, O.; Nassar-Hardy, L.; Fouquet, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1349.



Esquema 7. Síntese de oxindóis por um processo tandem.

2-Capítulo 1

Estudo da Reação de Heck com Acrilatos Cíclicos e Acíclicos

2.1. Introdução

Desde a sua descoberta na década de 1970, vários grupos de pesquisa têm se dedicado ao desenvolvimento de novas condições reacionais para a reação de Heck. São diversas as possibilidades de catalisadores (ou precursores catalíticos), ligantes, bases, solventes e aditivos que podem ser empregados.

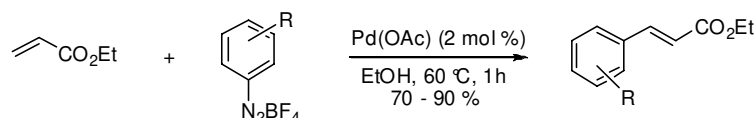
De um modo geral, os substratos utilizados nestas reações (haletos ou triflatos de arila ou vinila e alcenos) mostram elevada dependência do sistema catalítico empregado e até o momento não existe um procedimento geral para a reação de Heck. Cada novo substrato exige que modificações sejam feitas no “coquetel catalítico” da reação de Heck.

A maioria dos procedimentos existentes foi desenvolvida utilizando-se modelos simples e muitas vezes propícios para o acoplamento de Heck, como acrilato de metila e iodetos de arila ou vinila. O desenvolvimento de novas condições para a reação de Heck é importante para transpor as dificuldades e limitações das condições disponíveis atualmente.

A arilação de Heck de acrilatos não substituídos empregando haletos ou triflatos de arila, e até mesmo sais de arenodiazônio, é um processo bem estabelecido e tem sido extensivamente utilizada no desenvolvimento de novos catalisadores de paládio e/ou para demonstrar novos avanços nos processos de arilação de Heck.²

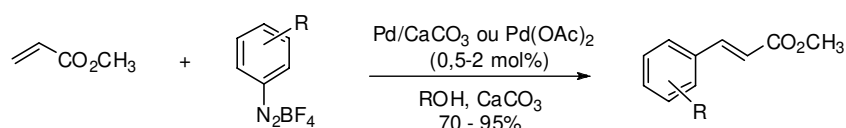
Os primeiros exemplos de reação de arilação de Heck entre acrilatos e sais de arenodiazônio foram feitos por Sengupta e Bhattacharya, que efetuaram o acoplamento de acrilato de etila com diversos sais de arenodiazônio, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons no anel

aromático, em presença do catalisador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, empregando etanol como solvente (Esquema 8).¹³



Esquema 8. Reação de Heck entre acrilato de etila e sais de arenodiazônios.

Posteriormente, Genêt e colaboradores obtiveram bons resultados na reação de diversos sais de arenodiazônio com acrilato de metila na presença do catalisador heterogêneo Pd/CaCO_3 ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em solventes alcoólicos, utilizando CaCO_3 como base (Esquema 9). A base CaCO_3 apresenta vantagens sobre as outras convencionalmente empregadas, principalmente pelo seu baixo custo e por sua compatibilidade ecológica, além de ser facilmente separada do produto por simples filtração.¹⁴



Esquema 9: Reação de Heck entre acrilato de metila e sais de arenodiazônio.

Apesar destes bons precedentes, o uso de substratos mais complexos é escasso na literatura, seja em protocolos tradicionais de Heck ou com a utilização de sais de arenodiazônio.¹⁵ Usualmente, estes substratos são mais resistentes à arilação de Heck, resultando em baixas conversões e/ou baixos rendimentos dos adutos de Heck desejados. Do ponto de vista sintético, essa é

¹³ Sengupta, S.; Bhattacharya, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1943.

¹⁴ Brunner, H.; Courey, N. C.; Genêt, J-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4815.

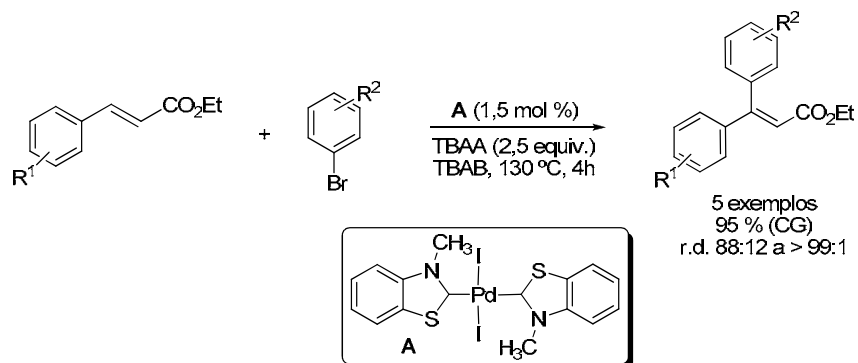
¹⁵ (a) Gurtler, C.; Buchwald, S. L. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3107. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6989. (c) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Laera, S.; Cioffi, N. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2929. (d) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Detomaso, A.; Iliade, P. *Organometallics* **2003**, 22, 4193. (e) Neijjar, A.; Pinel, C.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 612. (f) Botella, L.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4360.

uma considerável limitação para os processos de arilação de Heck e constitui um grande desafio a ser vencido.

Em particular, para a arilação de ésteres cinâmicos foram desenvolvidos diversos protocolos.¹⁶ No que diz respeito à estereoquímica, altas estereosseletividades foram obtidas apenas em alguns casos. Esses protocolos normalmente requerem temperatura elevada (100 a 140 °C),^{14d,e,h,i} a utilização de DMF,^{14c,d} DMA^{14e} ou TBAB (brometo de tetra-*n*-butilamônio)^{14i,k} como solventes, bem como o uso de aminas terciárias estericamente impedidas ou TBAA (acetato de tetra-*n*-butilamônio) como bases.^{14e,g,h,i}

Destes trabalhos, vale destacar a metodologia descrita por Calò e colaboradores que desenvolveu um catalisador de paládio contendo ligantes do tipo carbeno *N*-heterocíclico (**A**) e aplicou na reação de Heck de cinamatos de etila com brometos de arila (Esquema 10).¹⁴ⁱ Apesar das excelentes diastereosseletividades obtidas (> 99:1 na maioria dos casos), a reação foi conduzida em altas temperaturas e os rendimentos isolados dos adutos de Heck ficam em torno de 80 %.

¹⁶ Para reações de Heck de cinamatos, veja: (a) Cortese, N. A.; Ziegler Jr., C. B.; Hrnjez, B. J.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2952. (b) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Pace, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6983. (c) Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Roser, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7449. (d) Blettner, C. G.; König, W. A.; Stenzel, W.; Schotten, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2101. (e) Gurtler, C.; Buchwald, S. L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3107. (f) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Lopez, L.; di Cosmo, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6071. (g) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989. (h) Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Synlett* **2002**, 439. (i) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Laera, S.; Cioffi, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2929. (j) Kondolff, I.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8487. (k) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Detomaso, A.; Iliade, P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4193. (l) Xie, X.; Lu, J.; Chen, B.; Han, J.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 809. (m) Botella, L.; Náreja, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4360. (n) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5458. (o) V.; Calò, Nacci, A.; Monopoli, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3791.



Esquema 10. Reação de Heck catalisada por A.

Diante do que foi apresentado, o desenvolvimento de um processo geral, simples, altamente estereosseletivo e que opere sob condições reacionais brandas constituem um importante objetivo sintético.

2.2. Objetivos

Neste primeiro capítulo, objetiva-se investigar a arilação de Heck de acrilatos substituídos com sais de arenodiazônio, tendo em vista a alta reatividade destes eletrófilos não tradicionais e os poucos exemplos de reação de Heck para substratos mais complexos e desafiadores. Estes compostos são, em sua maioria, disponíveis comercialmente e serão submetidos a um estudo sistemático de arilação de Heck, para que seja avaliado a influência de catalisadores, solventes, aditivos, bases, temperatura e sais de arenodiazônio contendo diferentes padrões de substituição.

2.3. Resultados e Discussão

A seguir serão apresentados os progressos obtidos em cada uma das etapas sintéticas do Capítulo 1, assim como os aspectos mais relevantes para a análise estrutural dos compostos obtidos. Maiores detalhes a respeito dos compostos sintetizados podem ser vistos na parte experimental.

2.3.1. Estudos Iniciais: Reação de Heck do Cinamato de Metila (*E*) com o Tetrafluoroborato de 4-Metoxibenzenodiazônio

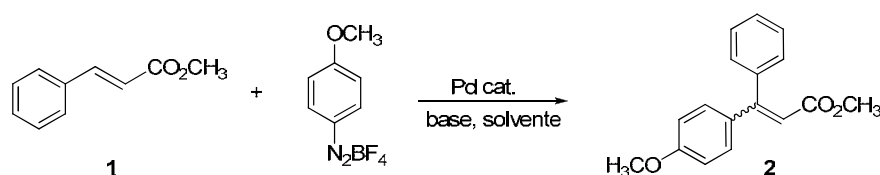
Para os estudos iniciais de reação de Heck do cinamato de metila (*E*) **1**, o tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio foi escolhido como agente de arilação principal devido a sua excepcional termoestabilidade. Além disso, esse substrato permite a introdução de um grupo arila rico eletronicamente, consideravelmente menos eficiente quando se emprega protocolos tradicionais.

Alguns exemplos selecionados são apresentados na Tabela 1. Cabe ressaltar que os rendimentos foram calculados após purificação por cromatografia "flash" e são baseados na conversão da olefina de partida. O término das reações foi verificado por CCD e CG, com base no consumo total da olefina de partida ou pela não modificação do quadro reacional com o passar do tempo.

Inicialmente, avaliou-se o efeito do solvente na reação de Heck do cinamato de metila usando Pd(OAc)₂ como pré-catalisador, sem a adição de base. As arilações foram ensaiadas com solventes orgânicos que são usualmente empregados em nosso laboratório para este tipo de reação, tais como MeCN e álcoois. Observou-se a formação do aduto de Heck desejado em quase todos os solventes testados (Tabela 1). Contudo, a reação foi mais eficiente e rápida em MeOH (sob refluxo), fornecendo o correspondente éster

β,β -diarilpropionico **2** em um bom rendimento (entrada 2). O uso de etanol, *i*-propanol e 1,2-propanodiol resultou em misturas complexas de produtos ou baixo rendimento, provavelmente devido a transesterificação.

Tabela 1. Otimização das condições para a reação de Heck do cinamato de metila **1** com tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio.



[a]	Pd cat. (mol %)	Solvente	Base	<i>T</i> (°C)	<i>t</i> (h)	Conv. (%)	Rend. (%) ^[b]	<i>E/Z</i> ^[c]
1	Pd(OAc) ₂ (10)	MeCN	---	81	8	100	40	64:36
2	Pd(OAc) ₂ (10)	MeOH	---	65	2	100	86	70:30
3	Pd(OAc) ₂ (10)	EtOH	---	78	6	100	^[d]	---
4	Pd(OAc) ₂ (10)	<i>i</i> -PrOH	---	82	6	29	83	68:32
5	Pd(OAc) ₂ (10)	1,2-propanodiol	---	100	2	100	57	60:40
6	Pd(OAc) ₂ (10)	MeOH	---	t.a.	5	100	67	80:20
7	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	MeOH	---	65	4	76	90	71:29
8 ^[f]	Pd ₂ (dba) ₃ (5)	MeCN	---	81	6	^[e]	^[d]	---
9	Pd(OAc) ₂ (10)	MeOH	NaOAc	65	4	80	66	98:02
10	Pd(OAc) ₂ (10)	MeOH	NaOAc	t.a.	14	88	63	97:03
11	Pd(OAc) ₂ (10)	EtOH	NaOAc	78	6	55	40	98:02
12	Pd(OAc) ₂ (10)	MeOH	DTMP ^[g]	65	2	100	35 ^[h]	78:22
13 ^[i]	Pd(OAc) ₂ (10)	MeOH	TBAA	65	4	75	56	98:02

^[a] Condições de reação: 1,0 mmol do cinamato de metila, 1,2 equiv. do sal de diazônio em 6 mL do solvente. Quando empregada, foi adicionado 3,0 equiv. da base. ^[b] Rendimentos isolados e baseados na recuperação do material de partida. ^[c] Relação entre os diastereoisômeros determinada por RMN de ¹H e por CG/EM. ^[d] Mistura complexa. ^[e] Baixa conversão. ^[f] 2,0 equiv. do sal de diazônio foram usados. ^[g] DTMP = 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina. ^[h] Ainda foi obtido o produto de adição de Michael do MeOH **3** em **2** em 53 % (Esquema 13). ^[i] TBAA = acetato de tetra-*n*-butilamônio.

Uma forte evidência para a equilibração dos adutos de Heck foi observada pelo monitoramento da reação por CG. Baseado nesta observação, a reação foi conduzida a temperatura ambiente e o aduto de Heck foi isolado em uma melhor diastereosseletividade, favorecendo o isômero (*E*) (entrada 6). Também vale mencionar que o uso de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, uma fonte de $\text{Pd}(0)$, como catalisador se mostrou menos eficiente, resultando em conversões menores ou misturas complexas de produtos (entradas 7 e 8).

As razões diastereoisoméricas foram calculadas pela análise do bruto reacional por RMN de ^1H e confirmadas por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. A identificação dos diastereoisômeros foi feita com base na análise dos espectros de massas pela presença do pico do íon molecular dos compostos, bem como pelo padrão de fragmentação apresentado.¹⁷ Como exemplo, é apresentado na Figura 4 o cromatograma obtido na análise do bruto da reação entre o cinamato de metila e tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio.

¹⁷ Na verdade, a análise por CG/EM permitiu apenas concluir que se tratava de uma mistura diastereoisomérica. Por esta técnica não é possível distinguir entre dois isômeros (*E*) e (*Z*) apenas pelo padrão de fragmentação, que como pode ser visto nas Figuras 5 e 6 são idênticos. A confirmação da identidade estereoquímica de cada constituinte da mistura foi feita pela comparação dos dados de RMN obtidos com os relatados na literatura, como será discutido mais adiante.

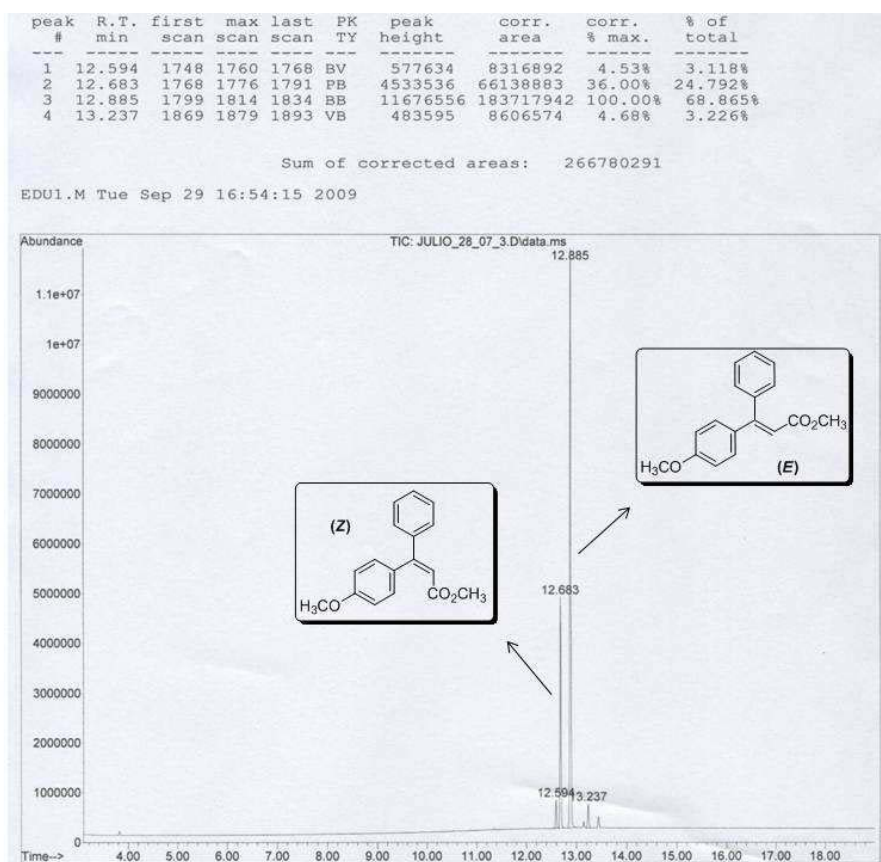


Figura 4. Análise do bruto reacional por CG/EM para a reação com o cinamato de metila (*E*) (coluna capilar HP-5; temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C seguido por 20 °C por minuto até 250 °C, permanecendo nessa temperatura por mais 10 minutos).

Como pode ser observado nas Figuras 5 e 6, os espectros de massas obtidos para os picos de maior intensidade no cromatograma do bruto reacional confirmam a obtenção da mistura diastereoisomérica pela presença do pico do íon molecular com m/z 268 em ambos os espectros de massas.

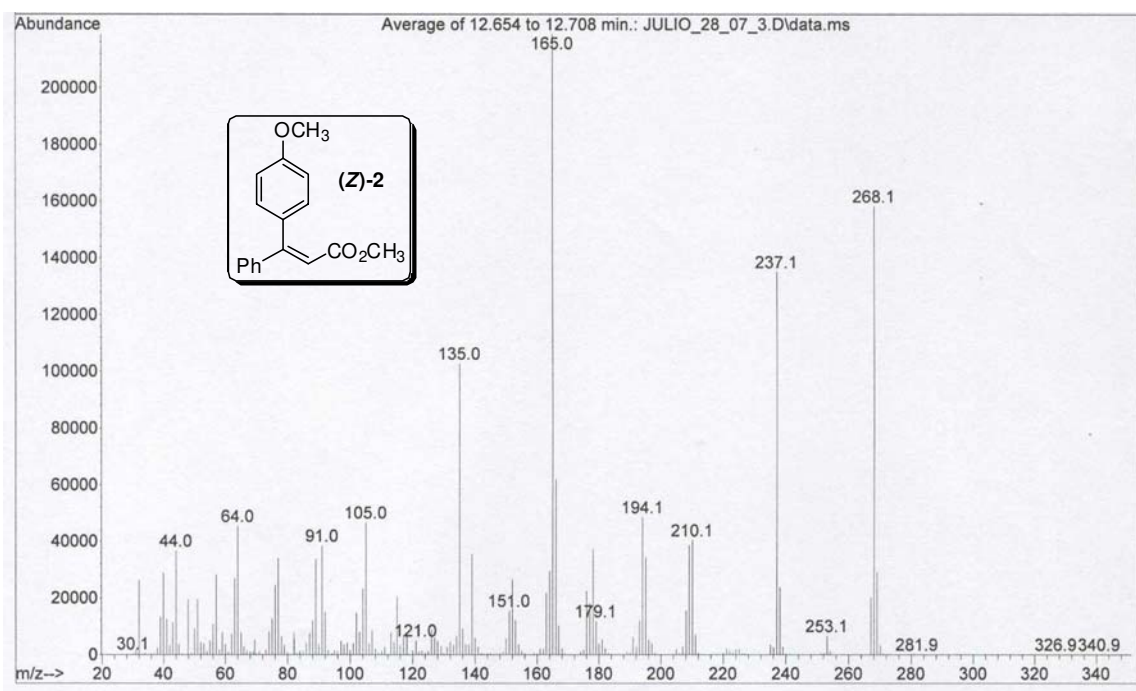


Figura 5. Espectro de massas do para o **(Z)-2** ($t_R = 12,683$ min.).

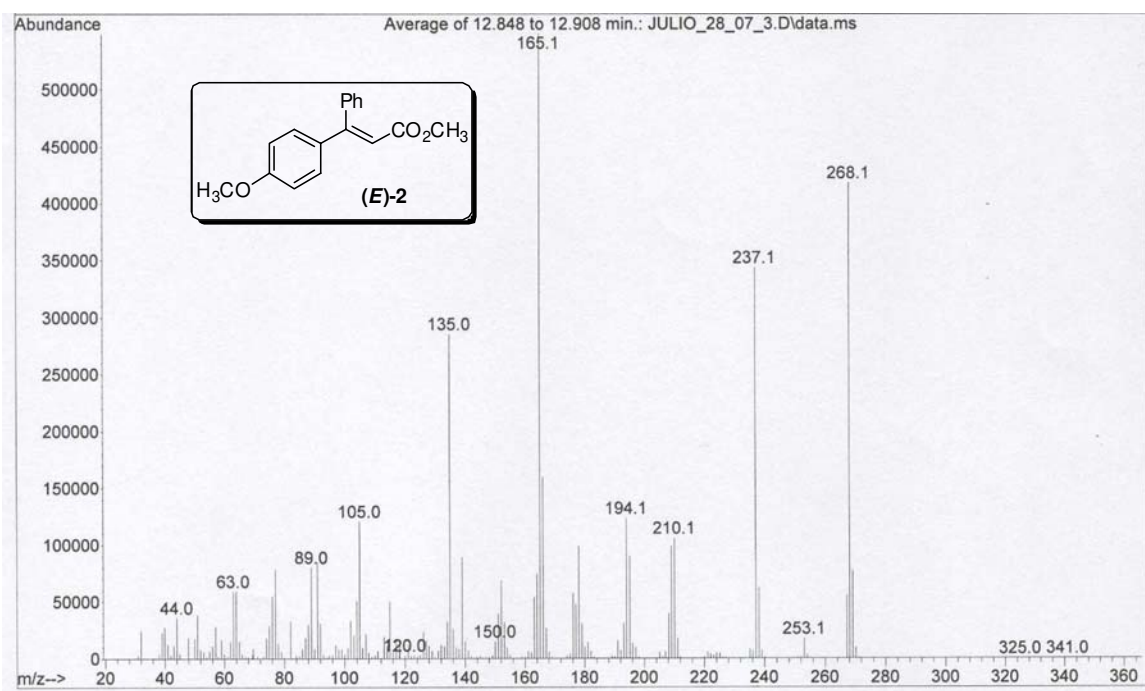
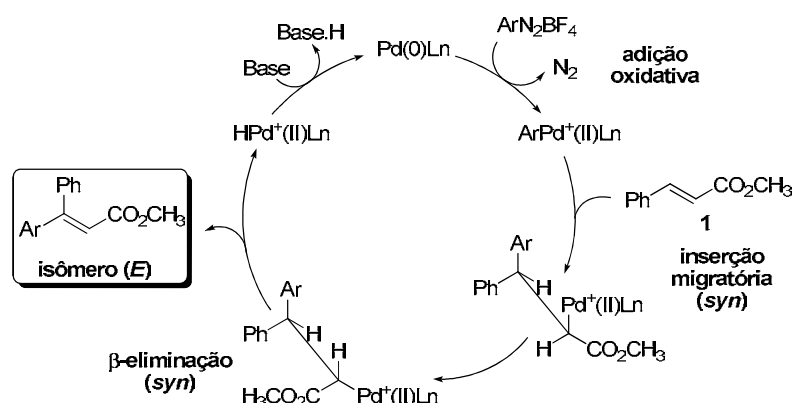


Figura 6. Espectro de massas para o **(E)-2** ($t_R = 12,885$ min.).

A atribuição do diastereoisômero (*E*) como majoritário foi feita inicialmente com base em aspectos mecanísticos da reação de Heck (Esquema 11). O mecanismo amplamente aceito para a arilação de Heck de olefinas dissustituídas prediz que olefinas trissustituídas deveriam ser formadas de maneira estereoespecífica.¹⁸ Assim, a adição *syn* da espécie catiônica de aril-paládio à ligação dupla na etapa de inserção migratória é seguida por uma rotação interna da ligação C-C, que coloca o paládio em uma orientação *syn* periplanar com o átomo de hidrogênio. Com a obtenção da orientação necessária para a etapa de β -eliminação, ocorre então a formação do aduto de Heck com geometria (*E*) e liberação do hidropaládio.



Esquema 11. Mecanismo para a arilação de Heck do cinamato de metila (*E*).

A comparação dos dados de RMN de 1H obtidos para este aduto de Heck com os reportados na literatura para ambos os diastereoisômeros está apresentada na Tabela 2.¹⁹ Como pode ser observado, há apenas uma pequena diferença entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios dos isômeros, o

¹⁸ Para aspectos mecanísticos da reação de Heck, veja: (a) Deeth, R. J.; Smith, A.; Hii, K. K.; Brown, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3229. (b) Ludwig, J. M.; Strömberg, S.; Svensson, M.; Åkermark, B. *Organometallics* **1999**, 18, 970. (c) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254. (d) von Schenck, H.; Åkermark, B.; Svensson, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3503. (e) Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13178. (f) Fristrup, P.; Le Quement, S.; Tanner, D.; Norrby, P.-O. *Organometallics* **2004**, 23, 6160.

¹⁹ Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Synlett* **2002**, 439. Vale comentar que estes autores efetuaram estudos de nOe com os isômeros isolados para confirmar a geometria das ligações duplas.

que dificulta sobremaneira uma atribuição precisa da diastereosseletividade. Contudo, os dados obtidos para o isômero majoritário estão em maior acordo com aqueles relatados para o isômero (*E*). Os dados de RMN de ^{13}C para este composto também apresentam uma melhor correlação com o isômero (*E*).

Tabela 2. Comparação dos dados de RMN de ^1H do composto **2**.

Entrada	Dados observados ^[a] δ (mult., int.)	Isômero (<i>E</i>) ^[b] δ (mult., int.)	Isômero (<i>Z</i>) ^[b] δ (mult., int.)
1	7,41-7,37 (m, 3H)	7,43-7,38 (m, 3H)	7,36-7,29 (m, 3H)
2	7,26-7,19 (m, 4H)	7,30-7,20 (m, 4H)	7,20-7,15 (m, 4H)
3	6,85-6,82 (m, 2H)	6,89-6,82 (m, 2H)	6,94-6,89 (m, 2H)
4	6,31 (s, 1H)	6,35 (s, 1H)	6,29 (s, 1H)
5	3,81 (s, 3H)	3,82 (s, 3H)	3,85 (s, 3H)
6	3,59 (s, 3H)	3,62 (s, 3H)	3,65 (s, 3H)

^[a] Aparelho de 300 MHz, CDCl_3 . ^[b] Dados da literatura.

Analisando o espectro de RMN de ^1H obtido para uma mistura (*E/Z*) do composto **2** (Figura 7) observa-se que o singlete em 6,31 ppm referente ao hidrogênio vinílico do isômero majoritário é o mais desprotegido e que o multiplete referente a dois hidrogênios do anel aromático *para*-substituído está mais protegido para este isômero. Deste modo, pode-se concluir de maneira inequívoca, que o isômero (*E*) foi obtido majoritariamente. Este resultado está em pleno acordo com o esperado, levando-se em conta os aspectos mecanísticos da reação de Heck.

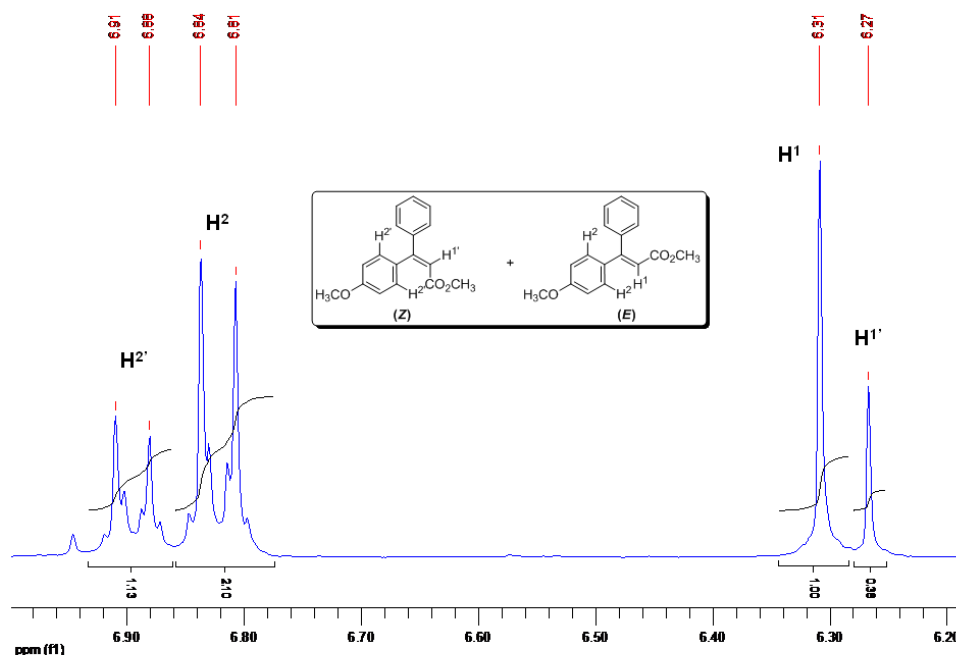


Figura 7. Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para uma mistura (*E/Z*) do composto **2**.

A variação observada na estereosseletividade neste tipo de sistema tem sido explicada na literatura pela isomerização do aduto de Heck catalisada por bases, levando à acumulação do isômero termodinamicamente favorável, ou pela readição do PdH ao aduto de Heck primário, se o hidropaládio não é rapidamente interceptado por uma base. Este último processo é bem conhecido por levar a isomerização de alkenos, resultando na formação de misturas isoméricas do aduto de Heck.²⁰

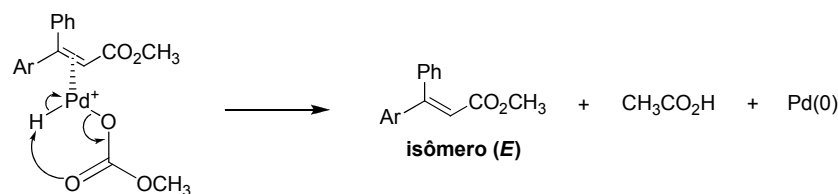
Tendo em mente que os adutos preparados na Tabela 1 poderiam ser suscetíveis à uma isomerização (*E*)/(*Z*) catalisada por bases, examinou-se a influência de bases na reação entre o cinamato de metila e o tetrafluoroborato

²⁰ (a) Hii, K. K.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 984. (b) Spencer, A. J. J. *Organomet. Chem.* **1982**, 240, 209.

de 4-metoxibenzenodiazônio, catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Tabela 1, entradas 9-13). Como resultado, o aduto de Heck foi obtido em excelentes diastereosseletividades ($> 97:03$), na maioria dos casos.

O emprego de acetato de sódio resultou em um incremento significativo na diastereosseletividade da reação, que foi de uma razão 70:30 para 98:02. Contudo, foi observado decréscimo no rendimento e na conversão do material de partida, que pode ser devido à decomposição do sal de arenodiazônio promovida pela base. De acordo com a literatura, os sais de arenodiazônio na presença de bases, como acetato de sódio ou potássio, podem levar a formação de bifenilas simétricas através da reação de Gomberg-Bachmann.²¹

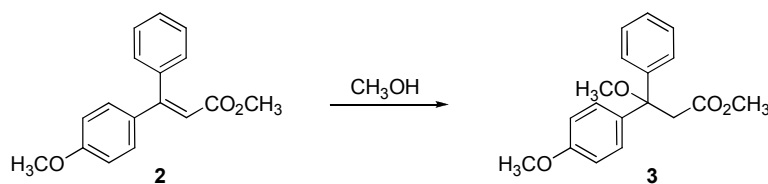
Em trabalho recente, Calò e colaboradores efetuaram um estudo sobre reações de Heck de ésteres cinâmicos em condições tradicionais, empregando acetato de tetra-*n*-butilamônio como base.¹⁴ⁱ Segundo estes autores, a alta estereoespecificidade observada pelo emprego desta base na reação de Heck pode ser explicada por uma neutralização do hidropaládio (ainda ligado a olefina) por um íon acetato presente no sítio de coordenação do metal, em um estado de transição de cinco membros como apresentado no Esquema 12. A ausência da base acetato na esfera de coordenação do metal permite então a isomerização mediada pelo hidropaládio, resultando em uma mistura termodinâmica de olefinas isoméricas.



Esquema 12. Efeito da base acetato de sódio na reação de Heck.

²¹ Galli, C. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 765.

A substituição de bases acetato por uma base orgânica solúvel no meio reacional como a 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina, não levou a uma mudança significativa na diastereosseletividade da reação (r.d. = 78:22, entrada 12, Tabela 1). A baixa diastereosseletividade obtida, aliada ao fato de que esta base é um ligante pouco efetivo para o paládio (devido ao alto impedimento estéreo do par de elétrons do nitrogênio) reforça a proposta de Calò para a neutralização intramolecular do hidropaládio. Se a neutralização ocorresse após a liberação do hidropaládio na solução, seria esperado que uma base orgânica fosse mais efetiva. Neste ensaio, observou-se ainda a formação do composto **3** em 53 % de rendimento, resultante da adição de Michael do metanol ao aduto de Heck (Esquema 13).

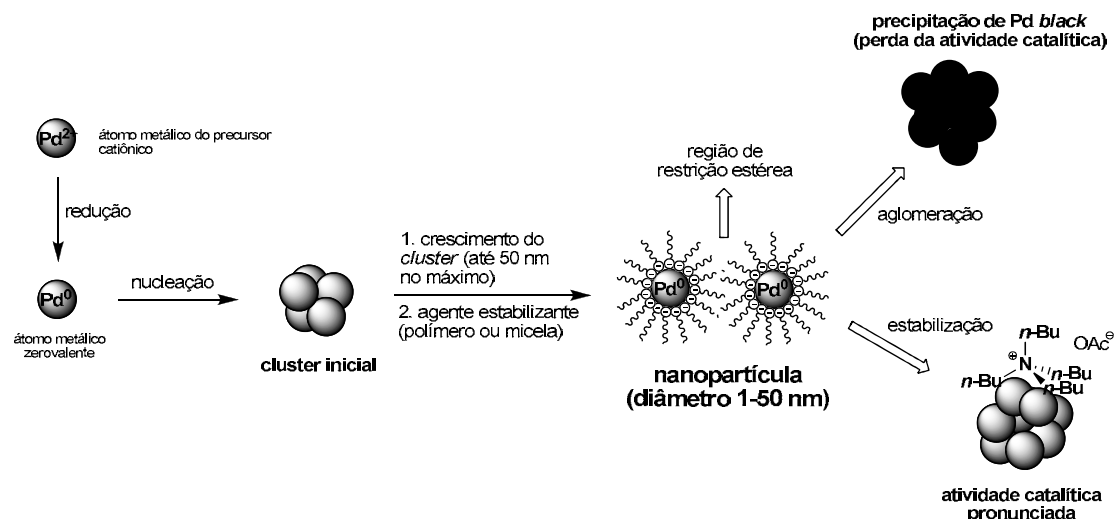


Esquema 13. Adição de metanol ao aduto de Heck **2**.

Motivados pelo trabalho do Calò,¹⁴ⁱ resolveu-se avaliar o efeito da base acetato de tetrabutylamônio na reação de Heck empregando sais de arenodiazônio. A utilização de sais de amônio quaternário na reação de Heck foi inicialmente introduzida por Jeffery que relatou um grande aumento do rendimento reacional pelo emprego desses sais na reação entre iodobenzeno e acrilato de metila.

O efeito dos sais de amônio quaternário na reação de Heck foi inicialmente racionalizado em termos de catálise de transferência de fase. Posteriormente, Reetz e colaboradores utilizando microscopia de transmissão eletrônica comprovaram que nestas condições ocorre a formação de partículas coloidais metálicas encapsuladas em micelas, com auto-organização do

arranjo supramolecular.²² Dessa forma, a reação de Heck passa a ocorrer em sítios defeituosos na superfície deste colóide (Esquema 14).



Esquema 14. Efeito do acetato de *n*-tetrabutylamônio na reação de Heck.

A estabilização das nanopartículas de paládio pelo sal de amônio quaternário impede a sua aglomeração que resultaria na precipitação de “Pd black” com consequente diminuição ou até mesmo perda da atividade catalítica.

Como resultado deste ensaio empregando acetato de tetra-*n*-butylamônio, o aduto de Heck foi obtido em uma alta diastereosseletividade (98:02), porém em menor conversão e baixo rendimento (Tabela 1, entrada 13). Este resultado está de acordo com o trabalho do Calò, que relata um decréscimo na velocidade da reação de Heck com o emprego do acetato de tetrabutylamônio. Contudo, a diminuição da velocidade da reação pode se tornar um agravante pois há a decomposição competitiva do sal de arenodiazônio.

²² (a) Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 165. (b) Reetz, M. T.; Helbig, W.; Quaiser, S. A.; Breuer, N.; Vogel, R. *Science* **1995**, 267, 367.

Com este estudo inicial de reação de Heck com o cinamato de metila (*E*) empregando o tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio definiu-se que a melhor condição em termos de conversão e rendimento foi alcançada pelo emprego de metanol sob refluxo e com o catalisador acetato de paládio.

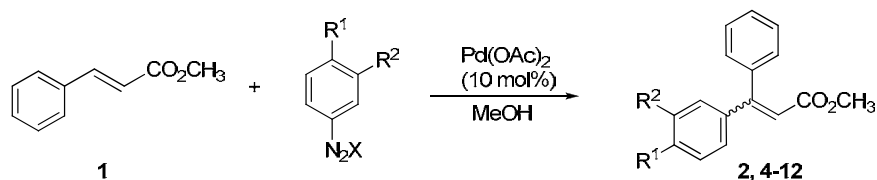
2.3.2. Reação de Heck do Cinamato de Metila (*E*) com Diversos Sais de Arenodiazônio

Objetivando avaliar o escopo da reação de Heck do cinamato de metila (*E*) **1**, nove sais de arenodiazônio foram testados (Tabela 3). Os resultados demonstram que rendimentos de moderados a excelentes dos produtos de acoplamento são obtidos, com a diastereosseletividade dependente da natureza eletrônica do sal de arenodiazônio empregado.

Notavelmente, a diastereosseletividade foi muito maior com sais de arenodiazônio contendo grupos retiradores de elétrons (compare as entradas 1 e 5). Estes resultados são muito interessantes pois demonstram, pela primeira vez, uma acentuada dependência da diastereosseletividade da arilação de Heck de cinamatos com a natureza eletrônica do eletrófilo empregado.²³

²³ Uma tendência similar foi observada por Cacchi e colaboradores na reação de Heck de β -arilacrilamidas com iodetos de arila: Bernini, R.; Cacchi, S.; de Salve, I.; Fabrizi, G. *Synlett* **2006**, 2947.

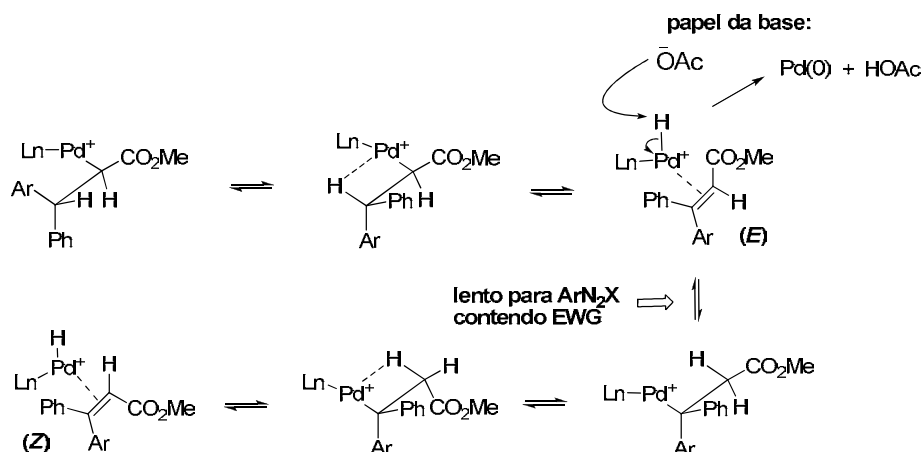
Tabela 3. Reação de Heck do cinamato de metila (*E*) com vários sais de arenodiazônio.



Entrada ^[a]	R ¹	R ²	X	T (°C)	t (h)	Rend. (%) ^[b]	E/Z ^[c]
1	OMe	H	BF ₄ ⁻	65	2	2 (86)	70:30
2	F	H	BF ₄ ⁻	65	2	4 (67)	94:06
3	Cl	Cl	BF ₄ ⁻	65	1	5 (70)	92:08
4	Cl	Cl	BF ₄ ⁻	t.a.	3	5 (79)	97:03
5	NO ₂	H	BF ₄ ⁻	65	2	6 (98)	96:04
6	Cl	H	BF ₄ ⁻	65	1	7 (95)	95:05
7	Br	H	BF ₄ ⁻	65	1	8 (94)	81:19
8	OH	H	CF ₃ CO ₂ ⁻	65	2	9 (93)	70:30
9	H	NO ₂	BF ₄ ⁻	65	0,5	10 (93)	97:03
10 ^[d]	H	H	BF ₄ ⁻	t.a.	24	11 (86)	---
11	OMe	OCH ₃	BF ₄ ⁻	65	2	12 (58)	60:40

^[a] Condições de reação: 1,0 mmol do cinamato de metila, 1,2 equiv. do sal de diazônio e 10 mol% de Pd(OAc)₂ em 6 mL de MeOH. ^[b] Rendimentos isolados. ^[c] Diastereosseletividades determinadas por RMN de ¹H e confirmada CG/EM. ^[d] 3,0 equiv. do sal de diazônio foi adicionado aos poucos.

Estes resultados ainda sugerem fortemente que a fonte da estereosseletividade desta reação de Heck resulta de uma equilibração pela readição do [PdH]⁺ à ligação dupla do aduto de Heck, claramente ocorrendo em uma maior extensão com enoatos mais ricos eletronicamente (Esquema 15).



Esquema 15. Racionalização para a estereosseletividade da reação de Heck.²⁴

Quando se empregou a base acetato de sódio, acredita-se que ela atue neutralizando o hidropaládio ainda complexado com a olefina levando a formação do $\text{Pd}(0)$ e impedindo a sua reinserção à ligação dupla.

A confirmação da estereoquímica (E) majoritária do aduto de Heck **5** foi feita com base em estudos de nOe (Figura 8). Com a irradiação do hidrogênio vinílico em 6,34 ppm foi observado incremento de nOe de aproximadamente 1,15 e 1,17 % com os hidrogênios H_a e H_b , respectivamente. Por sua vez, quando H_b em 7,12 ppm é irradiado, observa-se incremento de nOe de aproximadamente 0,99 e 3,97 % com os hidrogênios H_d e H_c , respectivamente. Estes resultados se somam aos aspectos mecanísticos discutidos anteriormente e evidencia a diastereosseletividade (E) para estas reações de Heck empregando o cinamato de metila (E) .

²⁴ EWG (sigla do inglês para *electron-withdrawing group*) significa grupo retirador de elétrons.

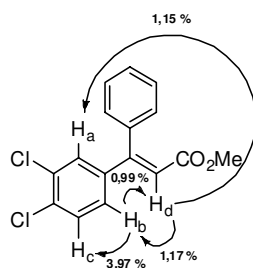
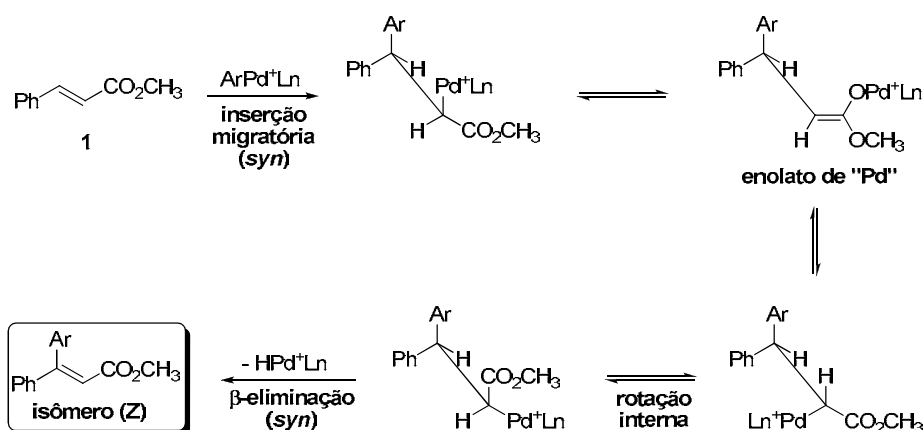


Figura 8. Estudos de nOe para o composto **5**.

A formação do isômero (Z) na reação de Heck do cinamato de metila poderia ser ainda racionalizada levando-se em conta a formação de um enolato de paládio (Esquema 16).



Esquema 16. Proposta alternativa para a formação do aduto de Heck (Z).

Deste modo, a inserção migratória da espécie de aril-paládio catiônica ao cinamato de metila é seguida pela formação de um enolato de paládio que resulta na alteração da configuração relativa do carbono α -carbonílico. Após a rotação interna da ligação C-C, a orientação *syn* periplanar entre o paládio e o hidrogênio da posição beta é alcançada, possibilitando a β -eliminação do hidropaládio que conduz a formação do isômero (Z). Entretanto, esta última proposta parece ser pouco efetiva, pois não justifica as altas

diastereosseletividades obtidas para as reações de Heck empregando sais de arenodiazônio contendo grupos retiradores de elétrons.

Ainda analisando a Tabela 3, cabe destacar que os tetrafluoroboratos de *p*-nitro e *m*-nitrobenzenodiazônio foram igualmente eficientes na arilação de Heck do cinamato de metila (entradas 5 e 9). Estes resultados são bastante significantes em vista dos baixos rendimentos obtidos por Kikukawa^{6b} e Sengupta²⁵ quando empregaram sais de arenodiazônio nitro-substituídos nas suas reações de Heck.

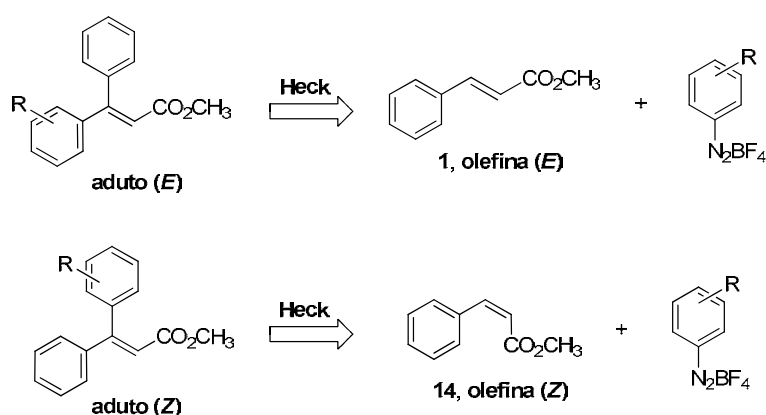
Da mesma forma, o tetrafluoroborato de benzenodiazônio era considerado um desafio para a reação de Heck, provavelmente devido a sua alta termo- e fotosensibilidade. Entretanto, para vencer esta barreira a reação foi conduzida a temperatura ambiente e ao abrigo da luz, sendo o sal de arenodiazônio adicionado em pequenas porções para garantir conversão completa (entrada 10). Neste caso, o aduto de Heck desejado foi obtido em bom rendimento (86 %).

Na entrada 8, o trifluoroacetato de *p*-hidroxibenzenodiazônio foi usado ao invés do usual tetrafluoroborato, devido às dificuldades encontradas na preparação deste último sal. Pelo emprego do sal trifluoroacetato, o aduto de Heck foi obtido em um excelente rendimento, e a diastereosseletividade se mostrou comparável àquela observada para o sal *p*-metóxi-substituído.

²⁵ (a) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 1943. (b) Metha, G.; Sengupta, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8625.

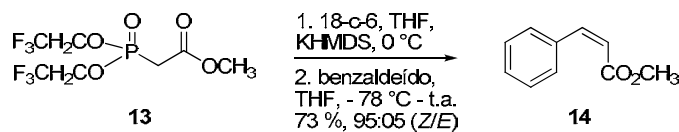
2.3.3. Avaliação do Cinamato de Metila (Z) na Reação de Heck com Sais de Arenodiazônio

Finalmente, objetivando demonstrar que a estereoquímica do aduto de Heck poderia ser dependente da geometria da olefina de partida (Esquema 17), o cinamato de metila (Z) (**14**) foi preparado e avaliado na reação de Heck com os sais de arenodiazônio.



Esquema 17. Relação entre a geometria do aduto com a olefina de partida.

A estratégia para a preparação desta olefina, a partir do benzaldeído, envolveu uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (Z)-seletiva, empregando as condições modificadas por Still-Gennari (Esquema 18). Deste modo, o benzaldeído foi tratado com o carbânion gerado a partir do éster fosfonato **13**, fornecendo o ester α,β -insaturado **14** em 73 % de rendimento, com diastereosseletividade (Z/E) de 95:05 (determinada por RMN de ^1H). A confirmação da geometria (Z) foi feita pela comparação com o espectro do cinamato de metila (E) obtido comercialmente e com base nos valores das constantes de acoplamento para os hidrogênios vinílicos (J igual a 12,6 e 16,0 Hz para os isômeros (Z) e (E), respectivamente).



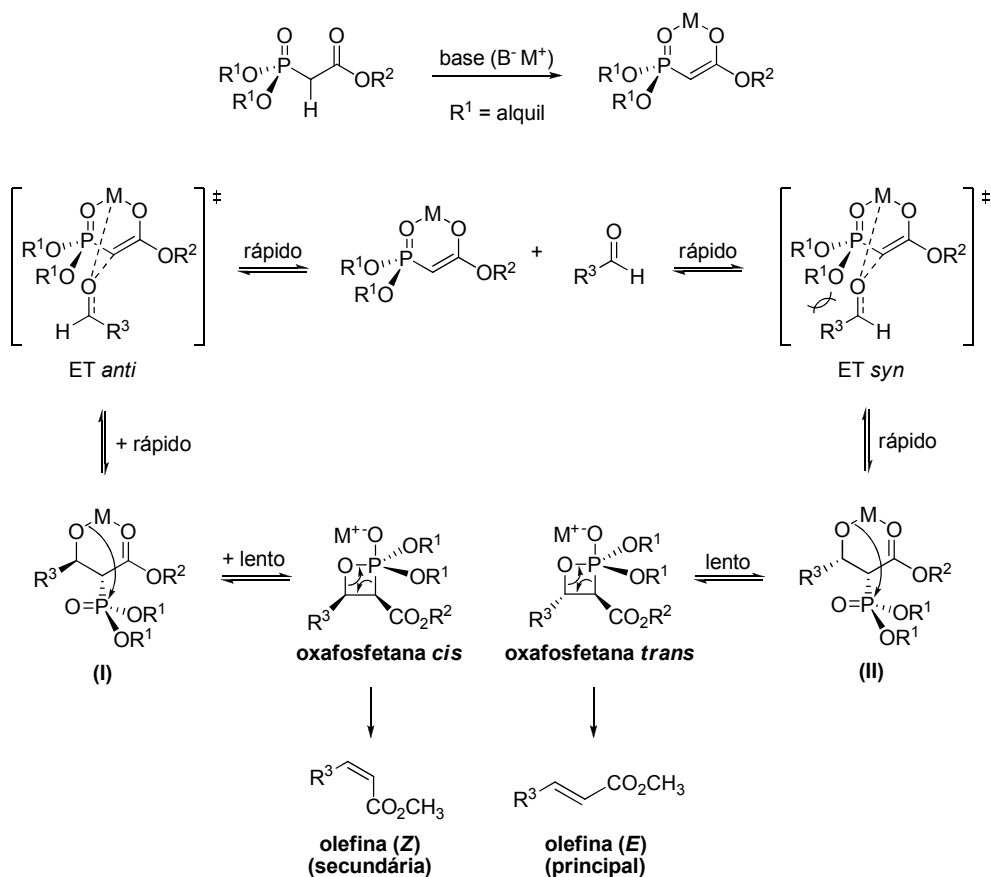
Esquema 18. Síntese do cinamato de metila (Z).

A reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) é uma metodologia largamente empregada na preparação de ésteres α,β -insaturados.²⁶ Os ânions fosfonatos estabilizados são os mais comumente usados em uma reação de HWE. Estes reagentes são mais nucleofílicos que os correspondentes íldeos de fósforo (reação de Wittig), permitindo a reação com compostos carbonílicos relativamente pouco reativos. Outras vantagens estão relacionadas ao fato dos subprodutos formados nas reações serem solúveis em água e modificações nas condições reacionais podem levar à formação exclusiva dos isômeros (*E*) ou (*Z*).

O mecanismo da reação de HWE consiste inicialmente na formação do ânion fosfonato pela remoção do hidrogênio ácido do éster fosfonato pela base (Esquema 19).²⁷ Em seguida, ocorre o ataque deste carbânion ao aldeído levando aos intermediários **I** e **II**. Posteriormente, ocorre a formação das oxafosfetanas *cis* e *trans* que se decompõem para as respectivas olefinas (*Z*) e (*E*).

²⁶ (a) Homer, L.; Hoffinan, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61. (b) Homer, L.; Hoffman, H.; Wippel, H. G. Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499. (c) Wadsworth, W. S. Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.

²⁷ (a) Bestmann, H. J. *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 515. (b) Sturtz, G. *Bul. Chem. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 2349.



Esquema 19. Mecanismo para a reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

De modo geral, a estereosseletividade das reações de HWE tem sido interpretada como um resultado de ambos os fatores cinético e termodinâmico, controlando a formação reversível das oxafosfetanas *cis* e *trans* e sua posterior decomposição para as olefinas.²⁸ Em outras palavras, uma combinação da estereosseletividade na etapa de formação da ligação C-C e a reversibilidade dos intermediários determinam a estereoquímica.

Quando dialquiltfosfonatos são empregados, a etapa determinante da velocidade da reação é a formação das oxafosfetanas. Devido a fatores

²⁸ Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6815.

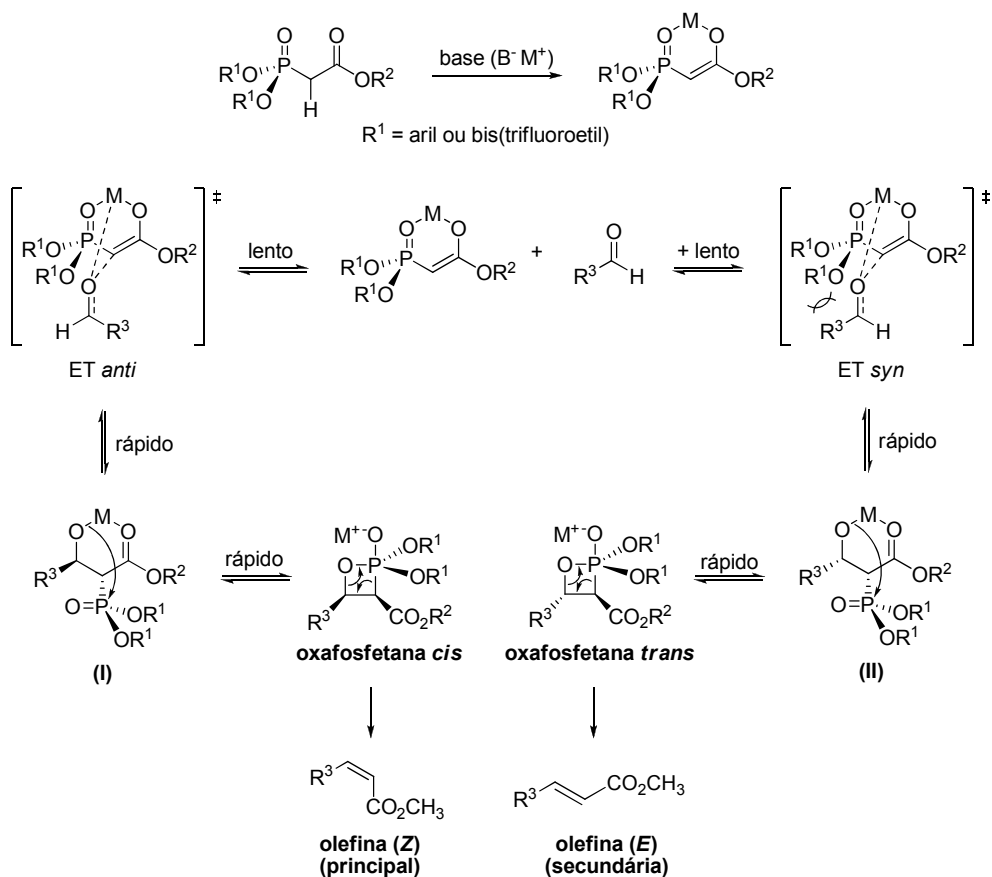
estéreos, as oxafofetanas *trans* são formadas mais rapidamente levando a olefinas (*E*) preferencialmente.

As metodologias desenvolvidas por Ando²⁹ e Still-Gennari³⁰ consistem em modificações nas condições da reação de HWE pelo emprego de diaril- ou bis(trifluoroetil)fosfonatos, respectivamente, na presença de bases brandas, que conduzem à formação estereosseletiva de ésteres α,β -insaturados com geometria (*Z*).

Para as reações de HWE altamente (*Z*)-seletivas, a eletrofilicidade do fósforo nos intermediários **I** e **II** é aumentada, devido ao caráter retirador de elétrons dos grupos substituintes presentes nos fosfonatos como os diarilfosfonoacetatos de Ando ou os bis(trifluoroetil)fosfonoésteres de Still-Gennari (pK_a PhOH = 10,0 *vs.* pK_a CF₃CH₂OH = 12,4 *vs.* pK_a EtOH = 16,0). Consequentemente, a adição inicial do enolato do fosfonato ao aldeído passa a ser a etapa determinante da velocidade da reação, formando predominantemente o intermediário **I** que leva à formação irreversível da olefina (*Z*) (Esquema 20).

²⁹ (a) Ando, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4105. (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 934. (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8411. (d) Ando, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745.

³⁰ Still, W. C.; Genari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405.



Esquema 20. Mecanismo da reação de HWE modificada por Ando e Still-Gennari.

De posse desta olefina, um breve estudo de reação de Heck empregando sais de arenodiazônio foi efetuado (Tabela 4). Como pode ser observado, a reação se mostrou bem mais complexa para o cinamato de metila (Z) **14**.

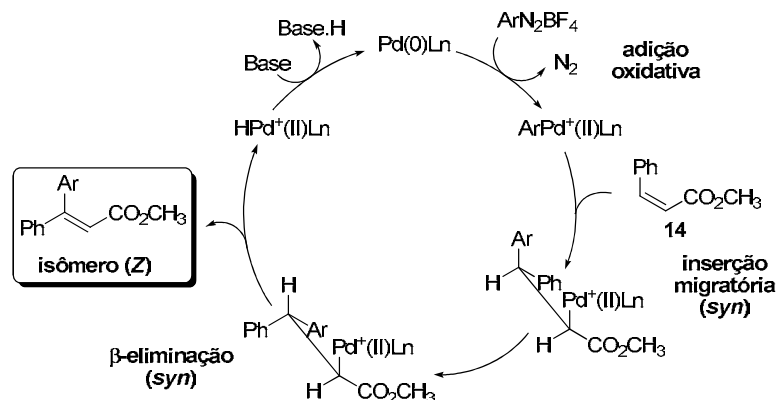
No primeiro ensaio de reação de Heck empregando o tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio nas condições otimizadas anteriormente, para o cinamato de metila (E), o aduto de Heck foi obtido em excelente rendimento (91 %, entrada 1), comparável ao que foi obtido para isômero (E). Contudo, o aduto foi obtido em uma diastereosseletividade similar a que foi obtida para o cinamato (E), contrariando as expectativas e favorecendo a formação do produto com geometria (E).

Tabela 4. Reação de Heck do cinamato de metila (Z) **14** com sais de arenodiazônio.

Entrada [a]	R ¹	R ²	Base (3,0)	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^[b]	Rend. (%) ^[c]	E/Z ^[d]	E/Z/15 ^[d]
1	OMe	H	---	65	1	100	91	62:38	54:33:13
2	OMe	H	NaOAc	t.a.	1	61 ^[e]	61	10:90	09:77:14
3	Cl	Cl	---	65	0,5	100	86	19:81	15:64:21
4	Cl	Cl	---	65	0,5	50 ^[f]	82	19:81	14:60:26

^[a] Condições de reação: 1,0 mmol do cinamato de metila (Z), 1,2 equiv. do sal de arenodiazônio e 10 mol% de Pd(OAc)₂ em 6 mL de MeOH. ^[b] Baseada na recuperação do material de partida. ^[c] Rendimentos isolados e baseados na recuperação do material de partida. O rendimento corresponde a mistura de três produtos de Heck: isômeros (E), (Z) e regioisômero **15**. ^[d] Determinada por RMN de ¹H. ^[e] Material de partida recuperado: 85:15 (Z/E). ^[f] 0,5 equiv. do sal de arenodiazônio; material de partida recuperado: 73:27 (Z/E).

Este resultado totalmente inesperado, de certa forma, coloca em dúvida o mecanismo da reação de Heck para esta olefina (Esquema 21), que determina que o aduto com geometria (Z) deveria ser formado seletivamente.



Esquema 21. Mecanismo para a arilação de Heck do cinamato de metila (Z).

A inversão na estereosseletividade desta reação de Heck poderia ter ocorrido pelo processo de readição-eliminação do hidropaládio, discutido anteriormente. Deste modo, a reação foi reinvestigada pelo emprego da base acetato de sódio à temperatura ambiente (Tabela 4, entrada 2). Nesta condição, o aduto de Heck foi isolado em conversão e rendimento moderados, porém com uma boa estereosseletividade de 90:10 em favor do isômero (Z). A comparação do espectro de RMN de ^1H obtido para esta mistura (Figura 9) com o da Figura 7 confirmam a estereosseletividade obtida.

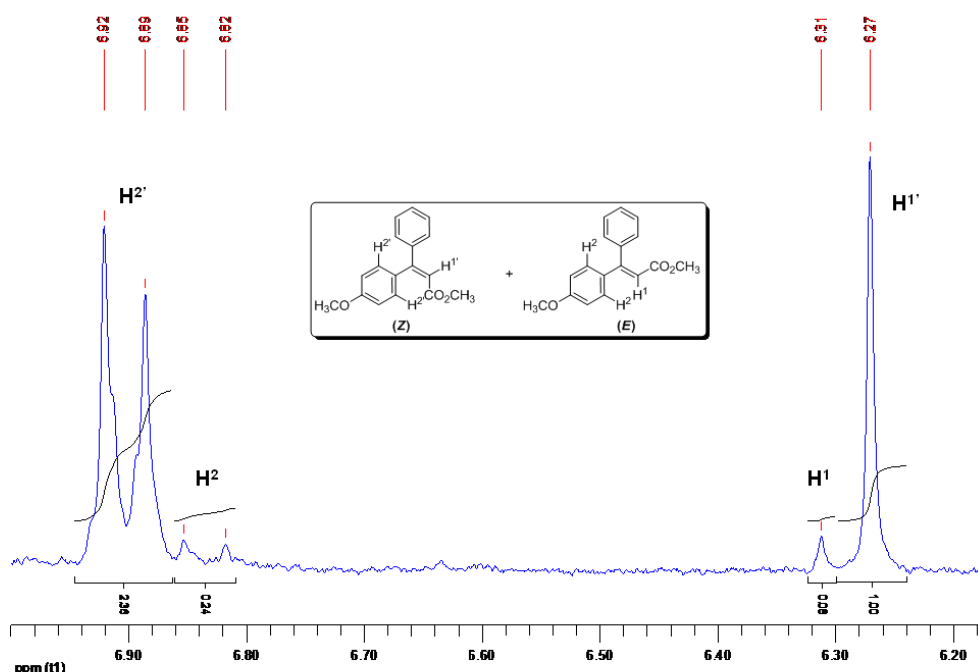


Figura 9. Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para uma mistura (E/Z) do composto **2**.

Os resultados indicam que na reação de Heck com o cinamato de metila (Z) pode ter ocorrido uma alta isomerização do aduto promovida pelo hidropaládio. Contudo, não descartam a possibilidade da isomerização do

material de partida no meio reacional, uma vez que o cinamato de metila foi recuperado com uma razão diastereoisomérica menor no segundo ensaio.

Em todos os testes efetuados observou-se a presença de um terceiro composto (**15**), que foi posteriormente identificado como sendo o aduto proveniente da reação de Heck na posição estirênica do cinamato de metila. Embora ele não tenha sido isolado,³¹ a sua presença pôde ser inferida pelas análises dos espectros de RMN de ¹H e pela análise por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas.

A análise por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas do bruto reacional para a reação da entrada 1 da Tabela 4 foi efetuada e indica a presença de 3 compostos com *m/z* 268 (Figura 10).

³¹ Este regioisômero **15** foi obtido juntamente com os diastereoisômeros em uma mistura de compostos inseparáveis, seja por CCD ou cromatografia em coluna.

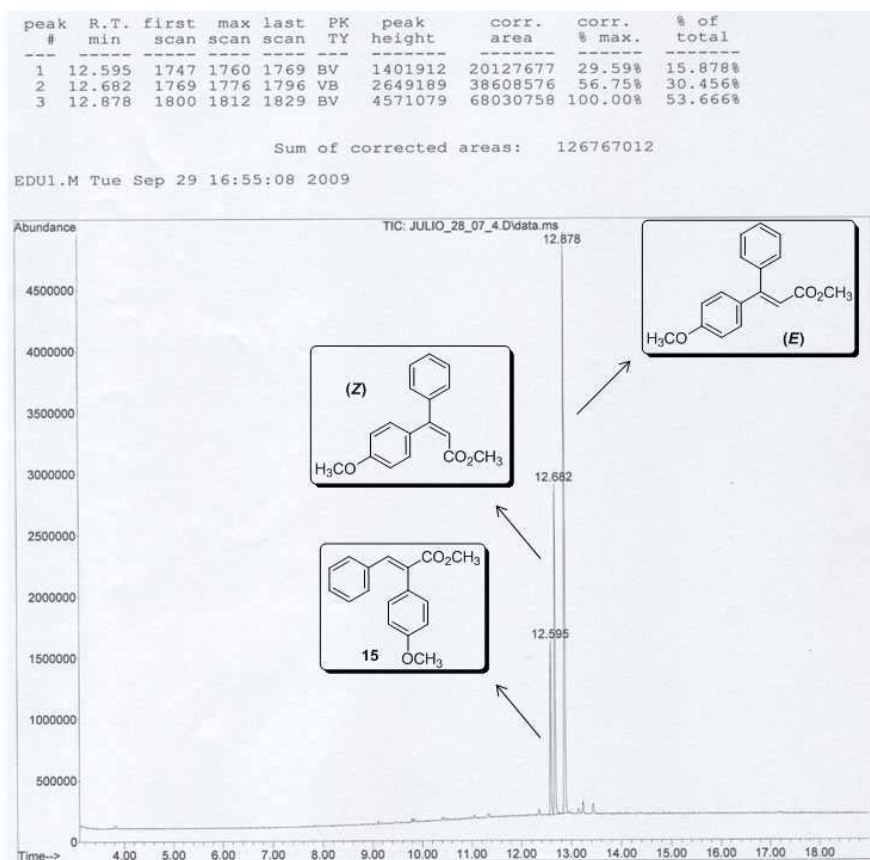


Figura 10. Análise do bruto reacional por CG/EM para a reação com o cinamato de metila (*Z*) (coluna capilar HP-5; temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C seguido por 20 °C por minuto até 250 °C, permanecendo nessa temperatura por mais 10 minutos).

Além dos picos referentes aos isômeros (*E*) e (*Z*) a 12,878 e 12,682 minutos, respectivamente, observa-se um terceiro pico a 12,595 minutos, cujo espectro de massas (Figura 11) apresenta a relação m/z de 268 e um padrão de fragmentação diferente daquele observado para os diastereoisômeros (*E*) e (*Z*).

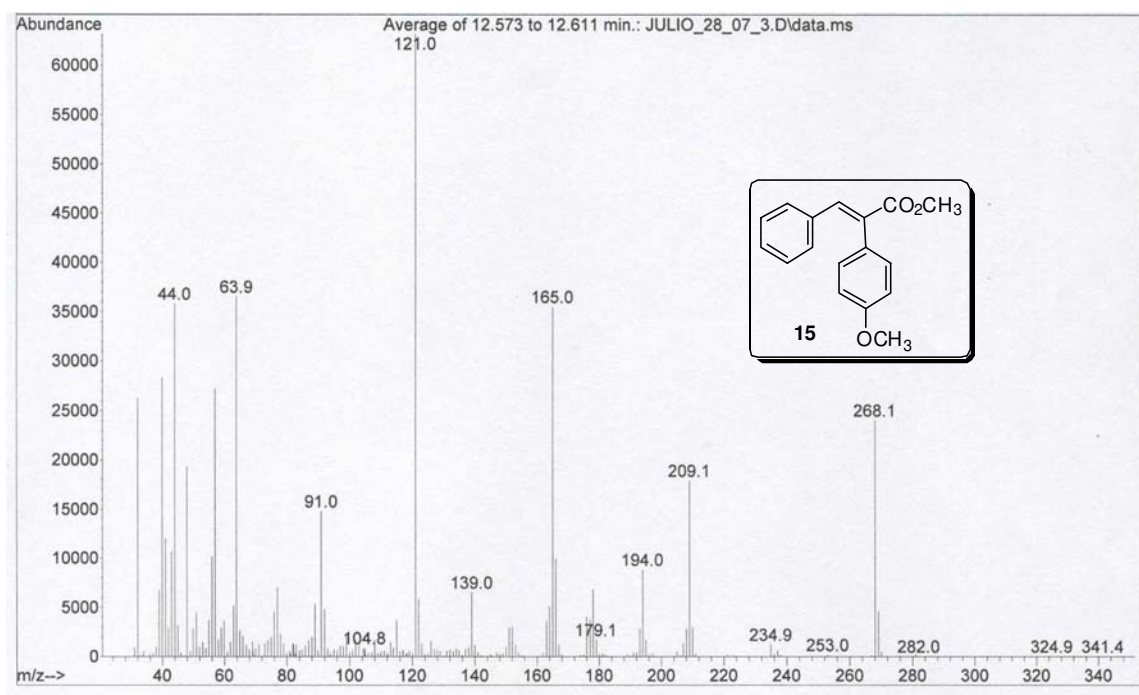


Figura 11. Espectro de massas para o regioisômero **15** ($t_R = 12,595$ min.).

No espectro de RMN de ^1H observa-se a presença de um singlete em 7,82 ppm que pode ser atribuído ao hidrogênio vinílico do composto **15**, bem como de dois singletos em 3,84 e 3,80 ppm referentes às metoxilas. Estes dados estão em perfeito acordo com os relatados por Wang e colaboradores para o análogo demetoxilado.³²

A reação de Heck empregando sais de arenodiazônio passa pelo mecanismo catiônico, sendo governada por efeitos estéreos e eletrônicos. Em termos estéreos, o paládio tende a se ligar ao carbono menos impedido estericamente. Já em termos eletrônicos, o paládio catiônico, uma espécie altamente deficiente eletronicamente, se insere na posição com maior valor de coeficiente de HOMO (maior densidade eletrônica). A combinação de ambos

³² Peng, C.; Wang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566.

os efeitos estéreos e eletrônicos justificam a regioquímica da reação de Heck para o cinamato de metila (*E*).

No cinamato de metila (*Z*), a tensão alílica $A^{1,3}$ resulta em uma perda da planaridade do sistema visando minimizar esta interação desfavorável. Como consequência direta, o aumento do impedimento estéreo da posição beta acaba favorecendo a arilação na posição alfa-carbonílica (posição estirênica) (Figura 12).³³

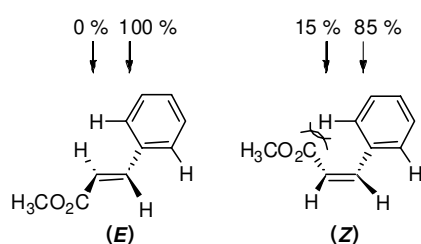


Figura 12. Regioquímica da reação de Heck com os cinamatos (*E*) e (*Z*).

As geometrias obtidas em B3LYP/6-31+G(d) confirmam esta observação (Figura 13). Os cálculos ainda indicam que o isômero (*E*) é mais estável termodinamicamente que o isômero (*Z*) por cerca de -6,4 kcal/mol.

³³ Para reações de Heck de sais de arenodiazônio com estirenos, veja a referência 8n.

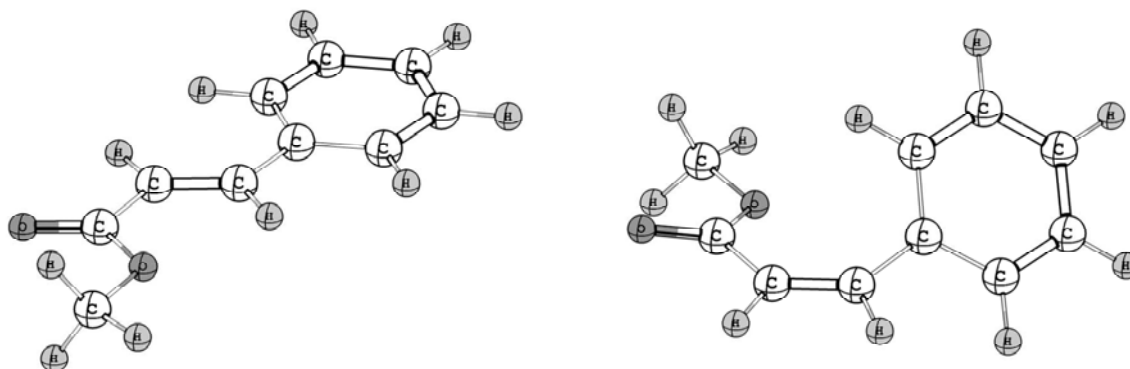


Figura 13. Geometrias obtidas em B3LYP/6-31+G(d) para os isômeros (*E*) e (*Z*) do cinamato de metila.

A reação de Heck do cinamato de metila (*Z*) com um sal de arenodiazônio contendo grupos retiradores de elétrons também foi investigada (Tabela 4, entrada 3). O emprego do tetrafluoroborato de 3,4-diclorobenzenodiazônio em metanol sob refluxo forneceu o aduto de Heck em bom rendimento, com a diastereosseletividade de 81:19 em favor do isômero (*Z*). Novamente, o regioisômero **15** foi detectado em 21 %.

A comparação dos espectros de RMN de ^1H do composto **5** obtido a partir dos cinamatos de metila (*E*) e (*Z*) confirmam a estereosseletividade desta reação de Heck (Figura 14).

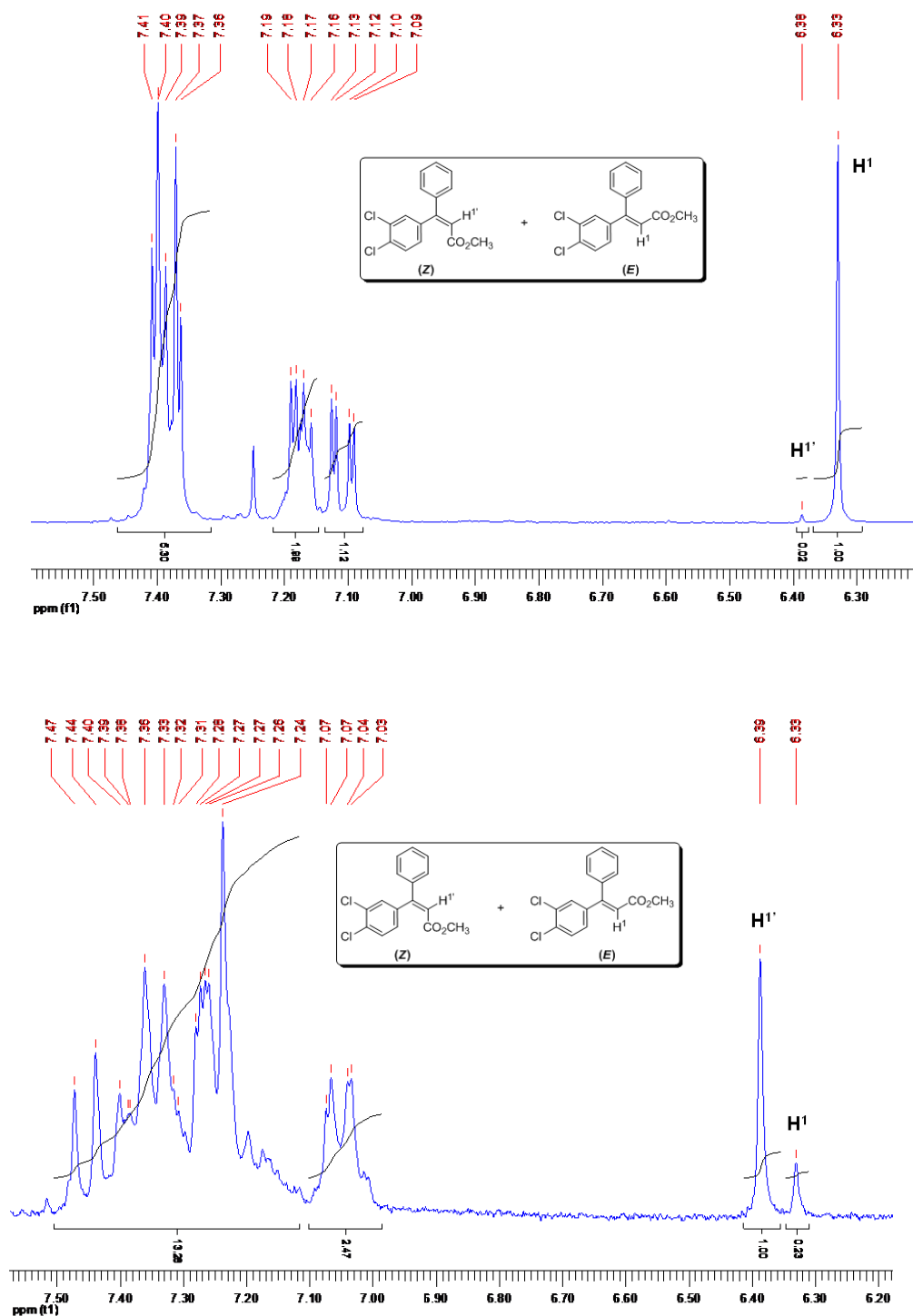


Figura 14. Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto **5**: **(a)** obtido a partir do cinamato (*E*) e **(b)** obtido a partir do cinamato (*Z*).

De modo contrário ao que foi observado para a reação de Heck do cinamato de metila (*Z*) com o tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio, o emprego do sal de arenodiazônio contendo grupos retiradores de elétrons forneceu o aduto de Heck com a seletividade prevista pelo mecanismo. Neste caso, a reinserção do hidropaládio à ligação dupla do aduto que contém grupos retiradores de elétrons no anel aromático ocorreu em menor extensão, confirmando o que foi postulado anteriormente.

Quando se compara a seletividade obtida nas reações de Heck empregando o tetrafluoroborato de 3,4-diclorobenzenodiazônio com os cinamatos de metila (*E*) e (*Z*) (Tabela 3, entrada 3 e Tabela 4, entrada 3, respectivamente) observa-se que ela é um pouco menor para este último.

Esta menor diastereosseletividade poderia ser resultante da isomerização do material de partida no meio reacional. Isto foi comprovado em um experimento adicional a 50 % de conversão (Tabela 4, entrada 4), onde o cinamato de metila foi recuperado com uma razão diastereoisomérica de 73:27, bastante inferior a do material de partida empregado inicialmente (95:05).

Finalmente, a inversão total na diastereosseletividade da reação de Heck do cinamato de metila (*Z*) com o sal de arenodiazônio contendo o grupo doador de elétrons aponta para uma maior estabilidade do isômero (*E*). Embora tenha sido verificado que a readição do hidropaládio à dupla ligação do aduto de Heck ocorra em maior extensão para adutos mais ricos eletronicamente, não seria esperado a prevalência do aduto (*E*) no equilíbrio.

Analisando a estrutura dos isômeros (*E*) e (*Z*), a racionalização destes resultados não é evidente, uma vez que a diferença entre elas reside apenas no padrão de substituição dos anéis aromáticos *para*-substituídos. Talvez, uma possível explicação para este fenômeno seja o efeito “push-pull”, que seria

mais favorável quando os grupos estão em uma relação *trans* (Figura 15).³⁴ Isto foi comprovado quando se empregou o sal de arenodiazônio contendo grupos retiradores de elétrons nesta reação de Heck, além obviamente da menor readição do hidropaládio como mencionado anteriormente.

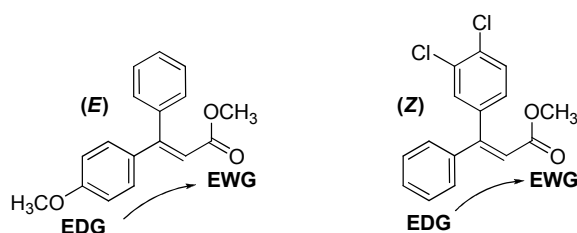


Figura 15. Efeito “push-pull” nos adutos de Heck.

Os alcenos “push-pull” são alcenos substituídos com um ou dois grupos doadores de elétrons (EDG) em uma extremidade da ligação dupla e com um ou dois grupos retiradores de elétrons (EWG) na outra extremidade.³⁵ O fragmento essencial para estes alcenos está apresentado na Figura 16, bem como alguns exemplos representativos de alcenos “push-pull”.

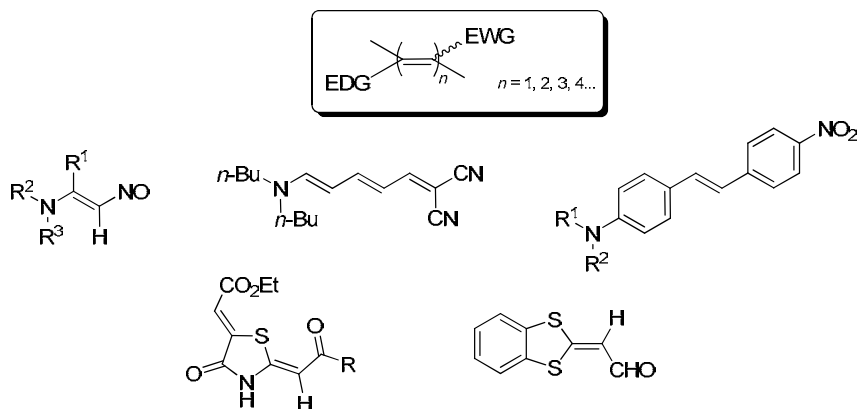


Figura 16. Estrutura geral dos alcenos “push-pull” e alguns exemplos representativos.

³⁴ Fabian, W. M. F.; Dworczac, R.; Juneck, H.; Pawar, B. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 903.

³⁵ Markovic, R.; Baranac, M.; Jovanovic, V. *J. Chem. Educ.* **2004**, 81, 1026.

A possibilidade de delocalização de elétrons π deixa a ligação central C=C polarizada e com o aumento do caráter “push-pull” a ordem de ligação π desta ligação dupla é reduzida e, inversamente, as correspondentes ordens de ligação π das ligações C-EDG e C-EWG são, conseqüentemente, aumentadas.³⁶ A interação eletrônica entre os grupos doadores e aceptores de elétrons através da ligação C=C pode facilitar a isomerização (*E/Z*) pelo abaixamento da barreira rotacional desta ligação.

O efeito “push-pull” apresenta uma influência determinante tanto no comportamento dinâmico quanto na reatividade química dessa classe de compostos e, portanto, a determinação e quantificação do efeito “push-pull” é de considerável interesse.

Anteriormente, as barreiras de rotação em torno da ligação dupla C=C, ou das ligações duplas parciais C-EDG e/ou C-EWG ($\Delta G^\ddagger$, determinado por espectroscopia de RMN dinâmico) ou a diferença de deslocamento químico da ligação C=C polarizada ($\Delta\delta_{C=C}$) foram empregadas para este propósito. No entanto, estes parâmetros podem apresentar sérias limitações, uma vez que as barreiras de rotação podem ser incomensuráveis na escala de tempo do RMN (seja por ser muito alta ou muito baixa, etc), ou porque o $\Delta\delta_{C=C}$ comporta-se de maneira não-aditiva no que diz respeito à combinação dos quatro substituintes.

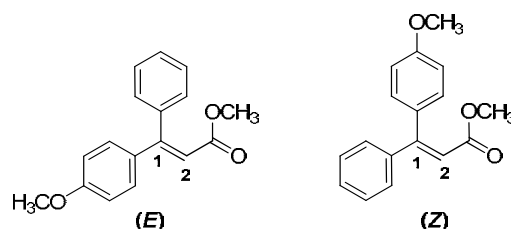
Deste modo, um parâmetro geral para quantificar o efeito “push-pull” ainda não está disponível. Em adição ao $\Delta G^\ddagger_{C=C}$ (determinado experimentalmente ou calculado teoricamente) e ao $\Delta\delta_{C=C}$, o comprimento da ligação dupla parcial C=C também foi examinado e provou ser um parâmetro confiável para quantificar o efeito “push-pull”. Do mesmo modo, a ocupância

³⁶ Para uma revisão recente sobre alcenos “push-pull”, veja : Kleinpeter, E. *J. Serb. Chem. Soc.* **2006**, 71, 1.

dos orbitais ligantes e antiligantes da ligação dupla C=C ($\pi^*_{C=C}/\pi_{C=C}$) também pode ser empregada para esta finalidade.

Ainda que de maneira qualitativa e comparativa, o efeito “push-pull” foi calculado para os diastereoisômeros do composto **2** (Tabela 5). Como pode ser observado, o valor do $\Delta\delta$ para o isômero (*E*) é ligeiramente superior ao valor obtido para o isômero (*Z*), confirmando a maior estabilidade do isômero (*E*).

Tabela 5. Cálculo do efeito “push-pull” para o composto **2**.

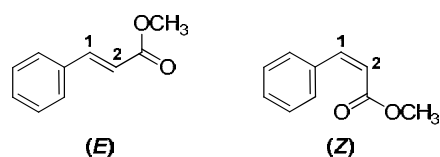


Isômero ^[a]	δ_{C1}	δ_{C2}	$\Delta\delta$
(<i>E</i>)	156,9	114,7	42,2
(<i>Z</i>)	157,1	116,2	40,9

^[a] Dados extraídos da referência 19 .

A título de curiosidade, o efeito “push-pull” foi calculado para os cinamatos de metila (*E*) e (*Z*) (Tabela 6). Como pode ser observado, o valor do $\Delta\delta$ para o isômero (*E*) é superior ao valor obtido para o isômero (*Z*), confirmando a maior estabilidade do isômero (*E*).

Tabela 6. Cálculo do efeito “push-pull” para os cinamatos de metila (*E*) e (*Z*).



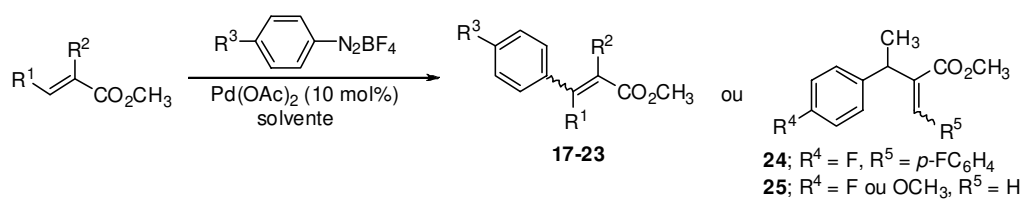
Isômero	δ_{C1}	δ_{C2}	$\Delta\delta$
(<i>E</i>)	144,8	117,7	27,1
(<i>Z</i>)	143,4	119,2	24,2

2.3.4. Avaliação de Outros Acrilatos Acíclicos na Reação de Heck com Sais de Arenodiazônio

Dando continuidade no trabalho, o emprego de acrilatos mais substituídos também foi avaliado na reação de Heck com sais de arenodiazônio e os resultados são apresentados na Tabela 7.

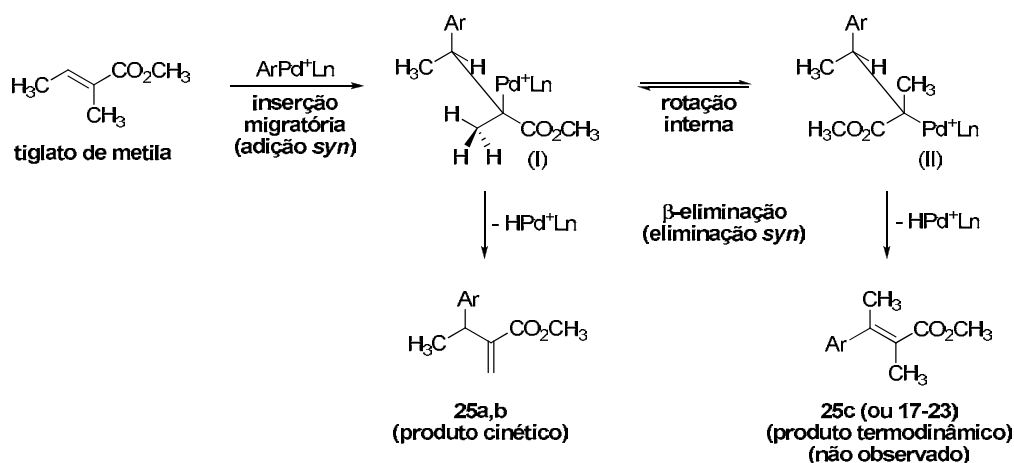
A arilação de Heck com o tigolato de metila (entrada 1) levou à formação de uma mistura de produtos de bis-arilação **24a,b** em 64 % de rendimento. Este resultado não é tão surpreendente tendo em vista a formação de um acrilato α -substituído como aduto de Heck primário, que pode sofrer uma segunda reação de Heck muito mais rapidamente que o material de partida. Por outro lado, a formação do aduto de Heck **25**, com a migração da ligação dupla, é muito mais favorável do que a formação de uma olefina trissubstituída (Esquema 22). A formação exclusiva do aduto de monoarilação foi obtida com o emprego de excesso da olefina (> 10 equivalentes, entradas 2 e 3).

Tabela 7. Arilação de Heck em acrilatos acíclicos substituídos.



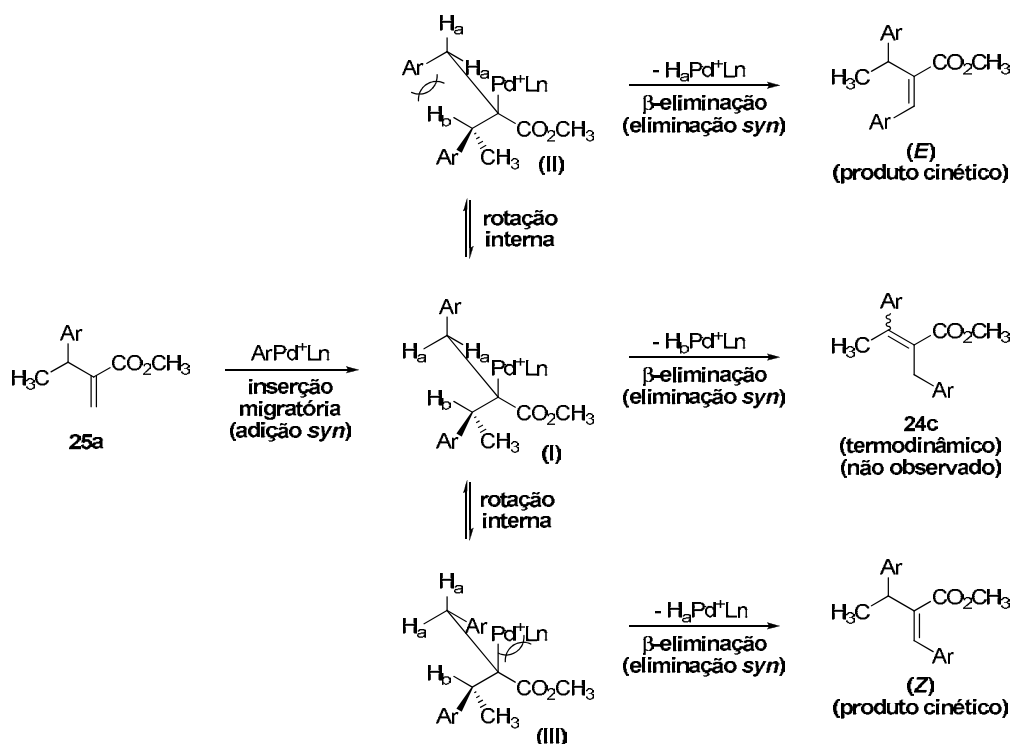
Ent. [a]	R ¹	R ²	R ³	Solvente	T (°C)	t (h)	Rend. (%)
1	Me	Me	F	MeCN/H ₂ O [b]	60	8,0	24a,b (64) [c]
2	Me	Me	F	MeCN/H ₂ O [b]	60	7,0	25a (59) [d]
3	Me	Me	OMe	MeOH	65	2,0	25b (66) [d]
4	Me	CO ₂ Me	OMe	MeOH	65	5,5	17 (31)
5	H	CH ₂ CO ₂ Me	F	MeOH	65	0,25	18 (91) [e]
6	H	CH ₂ CO ₂ Me	OMe	MeOH	65	0,25	19 (86) [e]
7	(Z)-CO ₂ Me	H	OMe	MeOH	65	3,0	20 (88) [f]
8	(E)-CO ₂ Me	H	OMe	MeOH	65	1,0	21 (97) [g]
9	Me	H	OMe	MeOH	65	4,0	22 (21) [h]
10	Me	H	F	MeOH	65	2,0	23 (67) [h]

[a] Condições de reação: 1,0 mmol da olefina, 1,0-1,2 equiv. do sal de diazônio e 10 mol% de Pd(OAc)₂ em 6 mL do solvente. [b] CH₃CN/H₂O 1:1. [c] Produto de bis-arilação **24**, diastereosseletividade = 47:53. [d] Rendimentos para o correspondente aduto de Heck isomerizado **25**. Neste caso foi empregado 10-15 equivalentes da olefina. [e] Apenas estereoisômero (*E*). [f] Diastereosseletividade *E/Z* = 70:30. [g] Diastereosseletividade *E/Z* = 04:96. [h] 3,0 equiv. da olefina foram usados (rendimento baseado no SD), apenas estereoisômero (*E*).



Esquema 22. Mecanismo para a formação de **25a,b**.

A formação dos adutos **24a,b** pode ser racionalizada levando-se em consideração o mecanismo proposto (Esquema 23). Após a formação do aduto **25a**, a segunda inserção migratória levaria a formação do intermediário (I). A β -eliminação do hidrogênio H_b poderia levar à formação do aduto **24c**, uma olefina tetrassubstituída. Contudo, o estado de transição que leva a formação deste produto deve ser de mais alta energia e este produto não foi detectado nestas reações. Por outro lado, uma rotação interna da ligação C-C pode levar a formação dos intermediários (II) e (III), que após a β -eliminação do hidrogênio H_a resulta na formação dos adutos (*E*) e (*Z*), respectivamente. Os estados de transição devem apresentar energias muito próximas pois, como pode ser visto, em ambos ocorrem interações estéreas desfavoráveis. Isto deve justificar a formação destes adutos em uma mistura aproximadamente 1:1.



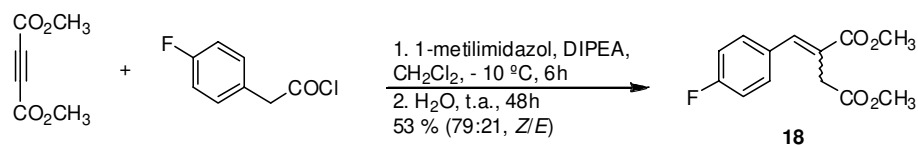
Esquema 23. Mecanismo para a formação de **24a,b**.

Os acrilatos mais congestionados foram menos reativos e levaram à formação do aduto de Heck **17** em apenas 31 % de rendimento (Tabela 7, entrada 4).

A arilação do itaconato de metila, uma olefina 1,1-dissubstituída, ocorreu em apenas 15 minutos e conduziu a formação dos adutos de Heck monoarilados **18** e **19** na forma de um único estereoisômero (*E*) obtido, em bons rendimentos (Tabela 7, entradas 5 e 6).

Em um trabalho recente,³⁷ foi descrita a preparação do composto **18** empregando uma reação entre o acetilenodicarboxilato de dimetila e um arilceteno gerado *in situ*, catalisada pelo 1-metilimidazol (Esquema 24). A partir desta metodologia, o composto **18** é obtido em 53 % de rendimento com uma razão diastereoisomérica de 79:21, em favor do isômero (*Z*).

³⁷ Ding, H.; Ma, C.; Yang, Y.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2125.



Esquema 24. Síntese do composto **18** descrita na literatura.

A comparação dos dados de RMN de ^1H obtidos para o aduto de Heck **18** com os reportados na literatura para ambos os diastereoisômeros está apresentada na Tabela 8.

Tabela 8. Comparação dos dados de RMN de ^1H do composto **18**.

Entrada	Dados observados ^[a]	Isômero (<i>E</i>) ^[b]	Isômero (<i>Z</i>) ^[b]
	δ (mult., <i>J</i> em Hz, int.)	δ (mult., <i>J</i> em Hz, int.)	δ (mult., <i>J</i> em Hz, int.)
1	7,85 (s, 1H)	7,86 (s, 1H)	6,84 (s, 1H)
2	7,34 (d, <i>J</i> = 5,5 e 8,4, 2H)	7,36-7,33 (m, 2H)	7,31-7,28 (m, 2H)
3	7,08 (t, <i>J</i> = 8,8, 2H)	7,10 (t, <i>J</i> = 8,5, 2H)	7,01 (t, <i>J</i> = 8,5, 2H)
4	3,83 (s, 3H)	3,84 (s, 3H)	3,72 (s, 3H)
5	3,74 (s, 3H)	3,74 (s, 3H)	3,66 (s, 3H)
6	3,52 (s, 2H)	3,52 (s, 2H)	3,47 (s, 2H)

^[a] Aparelho de 300 MHz, CDCl_3 . ^[b] Dados da literatura, aparelho de 500 MHz, CDCl_3 .

Os valores de deslocamento químico obtidos para os hidrogênios do aduto **18** estão em total acordo com aqueles relatados na literatura para o diastereoisômero (*E*),³⁸ confirmando a alta seletividade encontrada para a reação de Heck com o itaconato de metila. Desta forma, a metodologia desenvolvida para a obtenção do composto **18** e análogos é complementar à descrita na literatura, uma vez que permite a preparação destes compostos com

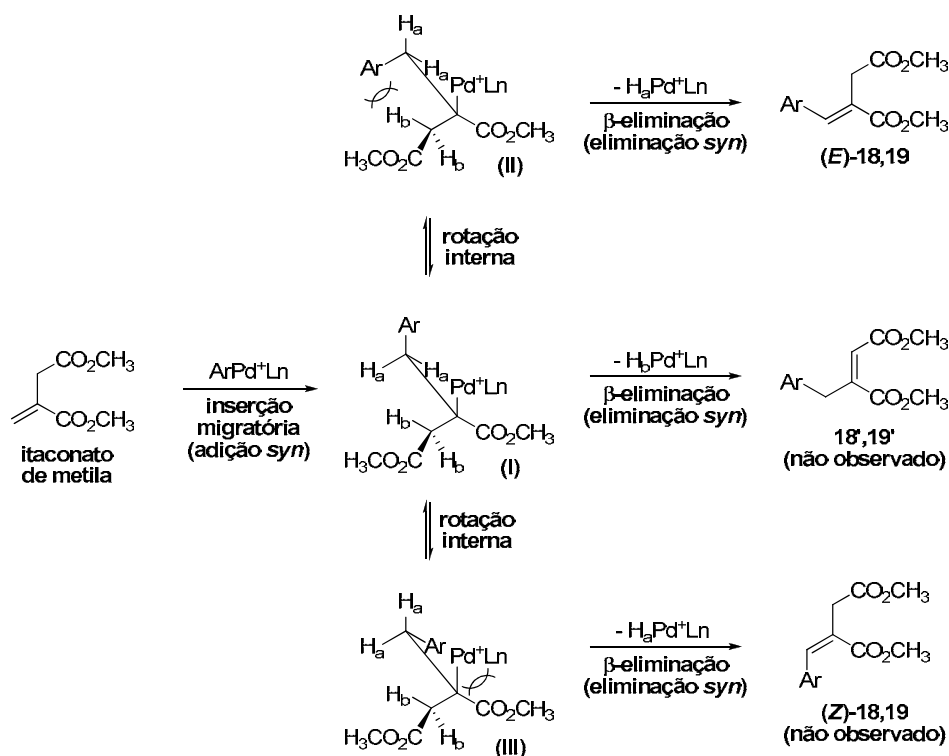
³⁸ Segundo os autores, a diastereosseletividade foi determinada pelo deslocamento químico do hidrogênio vinílico no espectro de RMN de ^1H , sendo o deslocamento químico na faixa de 8,41 a 7,79 ppm corresponde ao isômero (*E*), enquanto que o deslocamento na faixa de 7,01 a 6,77 corresponde ao isômero (*Z*). Ver também: Shen, Y.-C.; Zhang, Y.-M. *Heteroatom Chem.* **2003**, *14*, 276.

diastereosseletividade inversa, porém com total seletividade, em curto tempo reacional e em excelente rendimento.

Em outro trabalho publicado recentemente, a reação de Heck do itaconato de metila em condições tradicionais de reação de Heck pelo emprego de iodeto e brometo de fenila, os adutos de Heck foram obtidos com total diastereosseletividade (*E*), mesmo pelo uso de condições reacionais mais drásticas (120 °C por 14 horas), que poderiam favorecer a isomerização pela reinserção do hidropaládio.³⁹

A formação exclusiva dos diastereoisômeros (*E*)-**18** e (*E*)-**19** pode ser racionalizada pela análise do mecanismo proposto para esta arilação de Heck (Esquema 25). A inserção migratória da espécie de aril-paládio catiônica no itaconato de metila gera o intermediário (**I**), que por sua vez poderia sofrer uma β -eliminação do hidrogênio H_b para dar os adutos **18'**,**19'**, que não foram observados. Alternativamente, a rotação interna da ligação C-C culmina na formação dos intermediários (**II**) e (**III**), que após a β -eliminação do hidrogênio H_a levaria à formação dos isômeros (*E*)-**18,19** e (*Z*)-**18,19**, respectivamente. Contudo, o estado de transição que leva a formação dos adutos (*Z*)-**18,19** deve ser de maior energia, uma vez que nele ocorrem interações estéreas desestabilizantes. Consequentemente, os adutos (*E*)-**18** e (*E*)-**19** são obtidos como os únicos produtos de reação detectados.

³⁹ Botella, L.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4360.

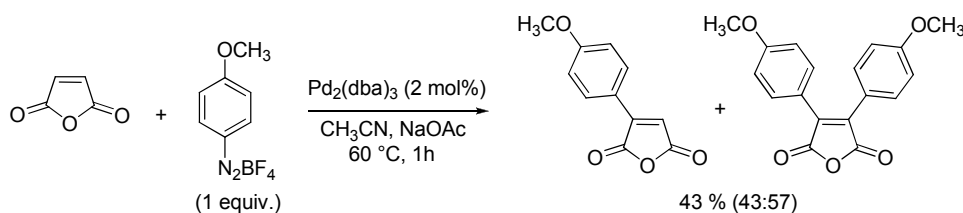


Esquema 25. Mecanismo para a formação de *(E)*-18,19.

A reação com o maleato de dimetila também foi avaliada (Tabela 7, entrada 7) e como resultado obteve-se uma mistura diastereoisomérica dos adutos de Heck de monoarilação **20** em 88 % de rendimento (razão *E/Z* igual a 70:30).⁴⁰ Este resultado é bastante surpreendente, pois a reação de Heck do análogo cíclico, o anidrido maleico, ocorre em tempo reacional bem menor (1 hora) e conduz a obtenção de uma mistura de produto de mono e diarilação, em proporção de 43:57 (Esquema 26).⁸ⁱ Neste trabalho, foi verificado que a segunda arilação parece ser mais favorável e o produto de bis-arilação é observado até mesmo quando se usa 20 equivalentes da olefina.⁴¹

⁴⁰ A atribuição dos isômeros também foi feita com base na comparação dos dados obtidos com os dados relatados na literatura: Crook, J. R.; Chamberlain, B.; Mawby, R. J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, 465.

⁴¹ Neste caso, a razão entre os adutos mono e diarilado é igual a 96:04.

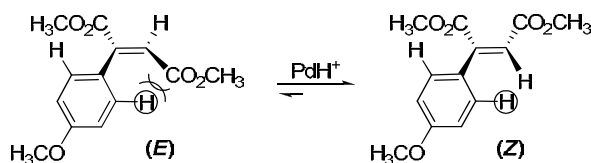


Esquema 26. Reação de Heck do anidrido maleico com sal de arenodiazônio.

A formação majoritária do aduto de Heck (*E*) pode ser racionalizada levando-se em consideração o mecanismo da reação de Heck, por meio de uma análise semelhante a que foi feita para o cinamato de metila. Sendo assim, a formação do aduto de Heck (*Z*) é proveniente da isomerização mediada pelo hidropaládio.

A reação com o análogo fumarato de metila também foi efetuada (Tabela 7, entrada 8). Neste caso, o aduto de Heck **21** foi obtido em excelente rendimento e diastereosseletividade (96:04), favorecendo a formação do isômero (*Z*).

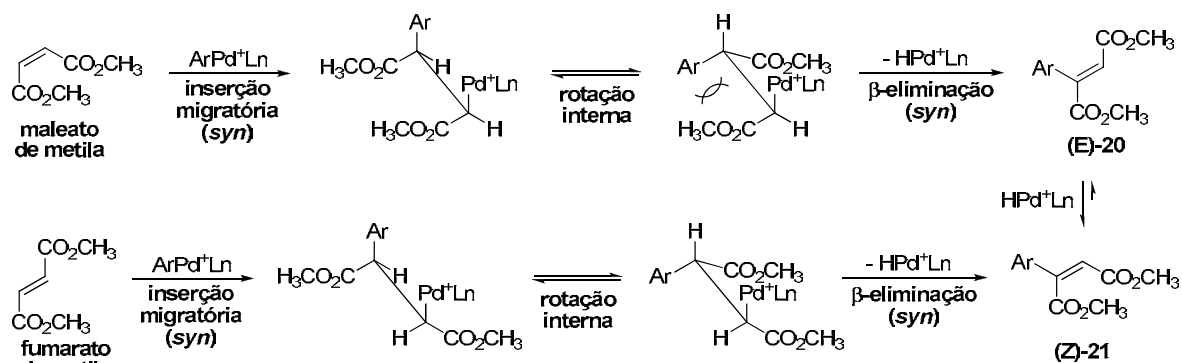
Estes resultados indicam que o isômero (*Z*) é o mais estável termodinamicamente. Analisando a estrutura de ambos, a tensão alílica $A^{1,3}$ desfavorece a formação do produto (*E*) e pode justificar a maior isomerização observada para a reação com o maleato de metila (Esquema 27).



Esquema 27. Isomerização para formação do aduto mais estável.

Ainda analisando as entradas 7 e 8, pode-se também observar que a reação com o maleato de metila é bem mais lenta. Uma possível racionalização para este fato pode ser feita levando-se em conta o estado de

transição que leva a formação do aduto (*E*), que deve ser de maior energia. Como pode ser visto no Esquema 28, neste estado de transição existem interações estéreas mais severas que desfavorecem a etapa de β -eliminação, que passa a ser a etapa determinante da velocidade da reação resultando em uma reação mais lenta.



Esquema 28. Mecanismo para a formação dos adutos (*E*) e (*Z*).

A arilação de Heck do crotonato de metila também foi avaliada. Neste caso, os adutos de Heck foram obtidos como um único isômero (*E*) em 21 % (**22**) e 67 % (**23**) de rendimento, para o emprego do tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio e do tetrafluoroborato de 4-fluorobenzenodiazônio, respectivamente (Tabela 7, entradas 9 e 10).

A confirmação da estereoquímica deste aduto de Heck foi feita com base em estudos de nOe (Figura 17). Com a irradiação do hidrogênio vinílico em 6,11 ppm foi observado incremento de nOe de aproximadamente 1,32 % com o hidrogênio do anel aromático, não sendo observado incremento de nOe com o grupo metila. Apesar do baixo valor obtido, este resultado se soma aos aspectos mecanísticos discutidos anteriormente e evidencia a diastereosseletividade (*E*) para a reação de Heck de acrilatos acíclicos.

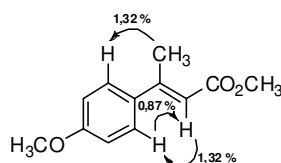
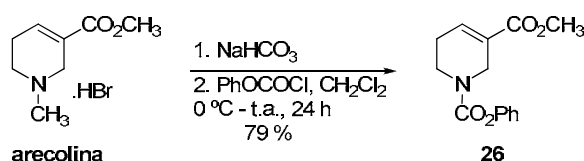


Figura 17. Estudos de nOe para o composto **22**.

2.3.5. Avaliação de um Acrilato Cíclico na Reação de Heck com Sais de Arenodiazônio

A avaliação da arilação de Heck em um acrilato cíclico trissubstituído também foi efetuada. Este acrilato aza-endocíclico foi obtido a partir da arecolina, um alcalóide extraído das sementes de *Areca catechu*, disponível comercialmente na forma de um sal e que também pode ser obtida a partir do ácido nicotínico.⁴²

Inicialmente, o sal de arecolina foi basificado com solução saturada de NaHCO_3 para a obtenção da base livre. Em seguida, a retirada da metila foi efetuada usando uma metodologia descrita na literatura⁴³ para a clivagem de aminas terciárias, que emprega cloroformiato de fenila em condições brandas (Esquema 29). O carbamato desejado **26** foi obtido em 79 % de rendimento, como um sólido branco.



Esquema 29: Obtenção do acrilato cíclico **26**.

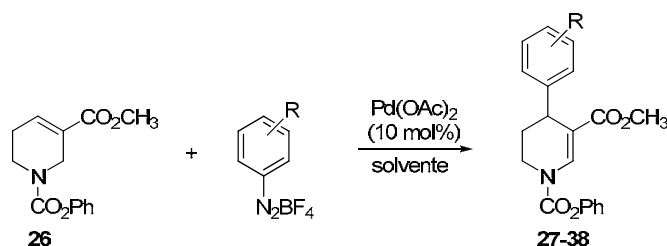
O estudo de reação de Heck nesta olefina foi realizado aplicando-se as condições descritas anteriormente, pelo emprego de tetrafluoroboratos de arenodiazônio contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons em

⁴² Kosello, I. A.; Gasheva, A. Ya.; Khmelevskii, V. I. *Khim.-Farm Zh.* **1976**, 10, 90 (CA 86:171205a).

⁴³ Hobson, J. D.; McCluskey, J. G. *J. Chem. Soc.* **1967**, C, 2015.

todas as posições do anel aromático (Tabela 9). Como pode ser visto, as reações nesta olefina altamente substituída foram bastante eficientes, independentemente do padrão de substituição do sal de arenodiazônio empregado.

Tabela 9. Arilação de Heck em acrilato cíclico trissubstituído.



Entrada ^[a]	R	Solvente	T (°C)	t (h)	Rend. (%)
1	<i>p</i> -OCH ₃	CH ₃ OH	65	2	27 (89)
2	<i>p</i> -CH ₃	CH ₃ OH	65	2	28 (90)
3	<i>p</i> -F	CH ₃ OH	65	2	29 (91)
4	<i>p</i> -F	PEG 400	80	1	29 (93)
5	<i>p</i> -Cl	CH ₃ OH	65	2	30 (93)
6	<i>p</i> -Br	CH ₃ OH	65	2	31 (91) ^[b]
7	<i>p</i> -NO ₂	CH ₃ OH	65	2	32 (98)
8	<i>m,p</i> -Cl ₂	CH ₃ OH	65	2	33 (91)
9	<i>m</i> -F	CH ₃ OH	65	2	34 (95)
10	<i>m</i> -NO ₂	CH ₃ OH	65	2	35 (94)
11	<i>o</i> -OCH ₃	CH ₃ OH	65	2	36 (92) ^[c]
12	<i>o</i> -F	CH ₃ OH	65	2	37 (75) ^[d]
13	<i>o</i> -NO ₂	CH ₃ OH	65	2	(0) ^[e]
14	H	CH ₃ OH	t.a.	4	38 (96)

^[a] Condições de reação: 1,0 mmol da olefina, 1,2 equiv. do sal de diazônio e 10 mol% de Pd(OAc)₂ em 6 mL do solvente. ^[b] 1,5 equiv. do SD foi usado para se obter completa conversão em 2h. ^[c] 2,0 equiv. do SD foram usados para se obter completa conversão em 2h. Neste ensaio também foi obtido o produto de homoacoplamento em 20 % de rendimento. ^[d] Ainda foi obtido o composto *o*-OMe **36** em 18 %. ^[e] Material de partida recuperado em 84 %.

Os adutos de Heck **27-38** foram obtidos em altos rendimentos e com exclusiva formação do produto monoarilado. Contrariamente aos resultados observados com o tiglato de metila, não foram detectados produtos de bis-arilação com este substrato, mesmo quando um excesso do sal de arenodiazônio foi empregado (1,2-2,0 equiv.). Provavelmente, a baixa reatividade da subunidade β -enamido éster formada, aliada ao alto impedimento estéreo da ligação dupla dos adutos de Heck, previnam uma arilação adicional.

A avaliação do efeito do componente eletrônico do sal de diazônio foi realizada com o emprego de sais *meta*-substituídos (entradas 8-10). Nestes casos, os excelentes rendimentos obtidos com sais de arenodiazônio substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático evidenciam a alta eficiência da metodologia desenvolvida, não se observando qualquer dependência com o padrão de substituição do sal de diazônio empregado.

O efeito do componente estéreo, e também eletrônico, do sal de arenodiazônio foi estudado pelo emprego de sais *orto*-substituídos (entradas 11-13). Como resultado, observa-se uma certa dependência com o padrão de substituição do sal de arenodiazônio. Assim, com o grupo *orto*-metóxi a conversão total foi alcançada com o emprego de um maior excesso do sal de arenodiazônio, uma vez que neste ensaio ainda obteve-se o produto de homoacoplamento em 20 % de rendimento (entrada 11).

Em seguida, com o sal de diazônio *orto*-fluoro foi observada a formação do aduto de Heck *orto*-metóxi **36** em 18 % de rendimento (entrada 12), provavelmente resultante de uma substituição nucleofílica aromática no sal de

arenodiazônio ou nos intermediários de reação.⁴⁴ Finalmente, não foi observada a formação do respectivo aduto de Heck quando empregou-se o sal de arenodiazônio *orto*-nitro (entrada 13), seja por um impedimento estérico por parte do grupo nitro na posição *orto* do anel aromático ou ainda pela complexação interna do grupo nitro ao paládio, resultando em uma estabilização excessiva da espécie catalítica, após a etapa de adição oxidativa, impedindo o andamento da reação.

A reação com o tetrafluoroborato de benzenodiazônio foi novamente conduzida à temperatura ambiente para assegurar uma conversão completa. O aduto de Heck desejado foi obtido em excelente rendimento (entrada 14, 96 %).

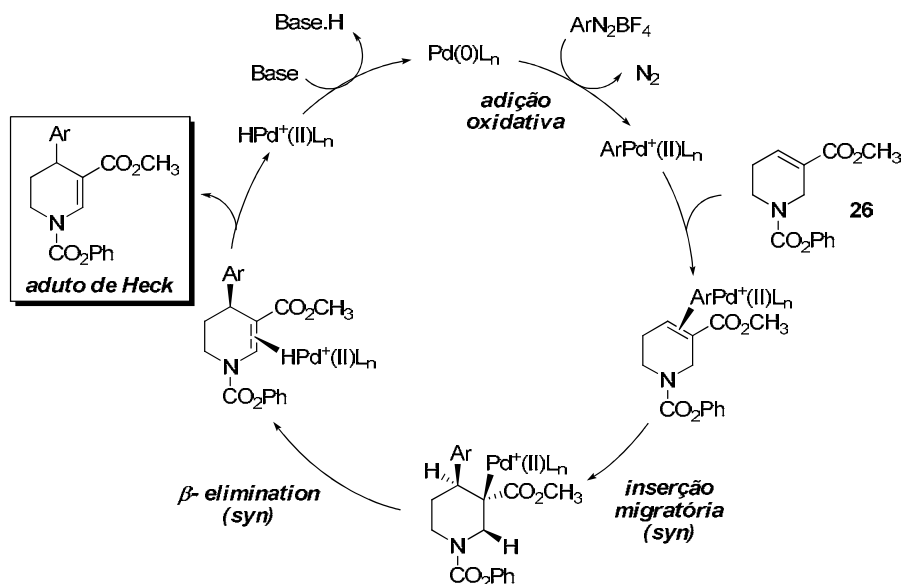
Após demonstrar a versatilidade e o grande potencial desta reação de Heck empregando sais de arenodiazônio, focou-se a atenção na influência do meio reacional. O uso de poli(etilenoglicóis) (PEGs) como solventes⁴⁵ tem sido bastante favorável em diversos processos catalisados por paládio.⁴⁶ Contudo, até o presente momento, nenhum trabalho relata o uso de PEG como solvente em reações de Heck empregando sais de arenodiazônio. Sendo assim, este meio reacional alternativo foi avaliado brevemente. A reação com o tetrafluoroborato de *p*-fluorobenzenodiazônio procedeu de maneira rápida e eficiente em PEG 400 e o aduto de Heck **29** foi obtido com completa conversão e alto rendimento (93 %) em apenas uma hora de reação (entrada 4), indicando a alta atividade catalítica no sistema PEG.

⁴⁴ Para sustentar esta hipótese, o aduto de Heck **37** foi colocado nas condições de reação e não se observou a formação do aduto *o*-metoxilado **36**.

⁴⁵ Chen, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. *Green Chem.* **2005**, 7, 64.

⁴⁶ Zhou, H. F.; Fan, Q. H.; He, Y. M.; Gu, L. Q.; Chan, A. S. C. *Prog. Chem.* **2007**, 19, 1517.

A formação dos adutos de Heck **27-38** pode ser racionalizada tendo em vista o mecanismo da reação de Heck para este sistema (Esquema 30).⁴⁷



Esquema 30: Mecanismo proposto para a formação dos adutos **27-38**.

Inicialmente, ocorre a redução de Pd(II) a Pd(0) *in situ*. Essa etapa pode ser efetuada pelo solvente metanol ou até mesmo pela olefina. Após a adição oxidativa do paládio ao sal de arenodiazônio, o complexo catiônico de paládio (II) é formado pela extrusão de nitrogênio, que é um ligante bastante lábil.

Este complexo, deficiente eletronicamente, associa-se à dupla ligação do composto **26** e, posteriormente, ocorre uma inserção migratória *syn* do complexo Pd-Ar à ligação dupla. Em seguida, a β-eliminação ocorre com o hidrogênio *syn*-orientado levando a formação do aduto de Heck e do hidropaládio. Para a continuação do ciclo catalítico, o hidropaládio (PdH⁺) é capturado por uma base de Brönsted (por exemplo o NaOAc ou a 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina, quando estas foram empregadas na reação), regenerando

⁴⁷ (a) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 2609. (b) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2. (c) Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2514.

a espécie de Pd(0) cataliticamente ativa, que volta a operar no ciclo da reação.⁴⁸ Nos casos em que não se utilizou uma base formal, como o NaOAc ou a 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, acredita-se que o metanol ou a água do meio cumpra este papel uma vez que se observa acidificação do meio reacional.

2.4. Conclusão

O estudo da reação de Heck de acrilatos substituídos com sais de arenodiazônio permitiu o desenvolvimento de metodologias simples, rápidas e eficientes, que operam em condições reacionais brandas.

Um protocolo estereosseletivo para a preparação de acrilatos β,β -diarilssubstituídos foi desenvolvido, baseando-se na arilação Heck do cinamato de metila com sais de arenodiazônio, catalisada por acetato de paládio, em metanol,

A diastereosseletividade da reação de Heck apresentou uma acentuada dependência com a natureza eletrônica do eletrófilo empregado. Por exemplo, sais de arenodiazônio contendo grupos doadores de elétrons resultaram em razões diastereoisoméricas de aproximadamente 70:30, ao passo que sais de arenodiazônio contendo grupos retiradores de elétrons levaram a excelentes seletividades de até 97:03.

Os resultados obtidos demonstram que a estereosseletividade desta reação de Heck pode ser resultante de uma equilibração pela readição do hidropaládio à ligação dupla do aduto de Heck, ocorrendo em maior extensão com adutos mais ricos eletronicamente.

O emprego de bases nesta reação foi muito eficiente, apesar do decréscimo na conversão que pode estar relacionada à decomposição

⁴⁸ Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13178.

competitiva do sal de arenodiazônio em meio básico. Nestas condições, diastereosseletividades de até 98:02 foram alcançadas para a reação de Heck entre o cinamato de metila e o tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio.

A extensão da metodologia desenvolvida para acrilatos mais substituídos (inclusive para acrilatos cíclicos) foi feita com sucesso para a maioria dos casos. Os adutos de Heck foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (60-98 %), independente do padrão de substituição do sal de arenodiazônio empregado.

3-Capítulo 2

Arilação de Heck com Sais de Arenodiazônio em Líquidos Iônicos

3.1. Introdução

Os líquidos iônicos (LIs), por definição, são materiais eletrolíticos constituídos inteiramente de íons, apresentando-se na fase líquida em temperatura abaixo de 100 °C. Mais apropriadamente, pode-se dizer que tais materiais possuem uma estrutura cristalina iônica-covalente, apresentando como principais características: (a) uma ampla e estável janela eletroquímica; (b) boa condutividade elétrica; (c) alta mobilidade iônica; (d) permanecem no estado líquido em uma ampla faixa de temperaturas; (e) possuem pressão de vapor quase nula, (f) apresentam excelentes estabilidades térmica e química e (g) as infinitas combinações de cátions e ânions permitem a modulação de suas propriedades físico-químicas.⁴⁹

Em função destas propriedades específicas, os líquidos iônicos constituem uma classe de compostos inteiramente à parte, diferente dos sais clássicos fundidos que são viscosos e corrosivos, cujo ponto de fusão é elevado (Figura 18).



Figura 18. NaCl (esquerda; p.f. 800 °C) e [BMIM][PF₆] (direita; T_g -61 °C).

Dentre várias aplicações científicas e tecnológicas, sua utilização como solventes em reações orgânicas cresceu bastante nos últimos anos. As

⁴⁹ (a) Consorti, C. S.; Souza, R. F.; Dupont, J. *Quim. Nova* **2001**, 24, 830. (b) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667. (c) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 1015.

características citadas anteriormente permitem que os líquidos iônicos substituam com vantagens diversos solventes orgânicos voláteis.

O conceito de solvente verde surgiu tendo em vista os efeitos adversos para o meio ambiente relacionado ao uso de solventes orgânicos voláteis e uma expectativa foi construída em torno dos líquidos iônicos, tendo sido considerados o solvente do futuro.⁵⁰

No entanto, a imagem de ambientalmente amigável dos líquidos iônicos está ameaçada devido a inflamabilidade e citotoxicidade de alguns líquidos iônicos, que levantam preocupações sobre a sua utilização como solventes.⁵¹ Sendo assim, para que se possa aproveitar a capacidade única dos líquidos iônicos de modular a reatividade e a seletividade de reações orgânicas, torna-se necessário redefinir a sua utilização e a organocatálise oferece uma nova direção.⁵²

Devido a sua ampla compatibilidade com catalisadores oriundos de metais de transição, os líquidos iônicos representam um avanço como novos meios reacionais para processos catalíticos.⁵³ Especialmente aqueles baseados no cátion 1-*n*-alquil-3-metilimidazólio têm demonstrado ser agentes imobilizantes ideais para vários precursores catalíticos de metais de transição clássicos, em muitos casos aumentando a velocidade e seletividade da reação.

A sua limitada miscibilidade com solventes orgânicos é outra grande vantagem destes, pois os produtos podem ser facilmente extraídos usando-se,

⁵⁰ Earle, M. J.; Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1391.

⁵¹ (a) Ranke, J.; Stolte, S.; Störmann, R.; Atning, J.; Jastorff, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2183. (b) Smiglak, M.; Reichert, W. M.; Holbrey, J. D.; Wilkes, J. S.; Sun, L. J.; Thrasher, S.; Kirechenko, K.; Singh, S.; Katrizky, A. R.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2006**, 2554. (c) Garcia-Lorenzo, A.; Tozo, E.; Tojo, J.; Teijeira, M.; Rodriguez-Berrocal, F. J.; Gonzalez, M. P.; Martinez-Zorzano, V. S. *Green Chem.* **2008**, 10, 508.

⁵² (a) Dalko, P.I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138. (b) Domínguez de Maria, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6960.

⁵³ (a) Mo, J.; Xu, L.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 751. (b) Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B. *Org. Lett.* **2003**, 5, 893. (c) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3791. (d) Migowski, P.; Dupont, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 32.

por exemplo, hexano ou éter dietílico, ou simplesmente destilados do meio reacional, o que facilita o isolamento dos produtos de reação. Líquidos iônicos contendo o catalisador metálico no meio também podem ser reciclados sem perda significativa da atividade catalítica, o que os torna atraentes do ponto de vista da “química verde” (Figura 19).

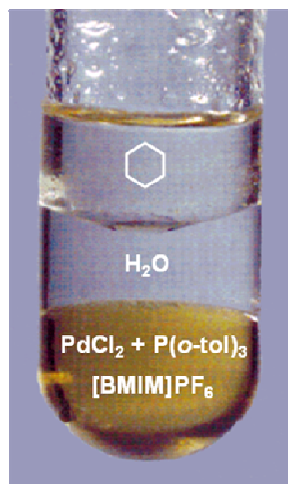
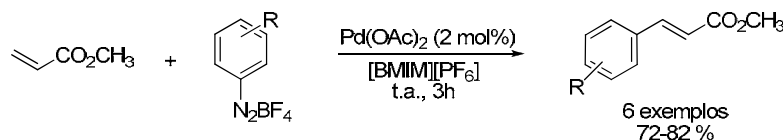


Figura 19. Mistura trifásica de PdCl₂ e P(o-tol)₃ em [BMIM][PF₆], água e cicloexano.

A reação de Heck de haletos de arila em líquidos iônicos tem sido investigada extensivamente. Entretanto, os únicos exemplos de reação de Heck com sais de diazônio em líquidos iônicos foram publicados recentemente por Kabalka e colaboradores (Esquema 31).⁵⁴ Os produtos de acoplamento de acrilato de metila com sais de arenodiazônio foram obtidos em bons rendimentos (que variaram de 68 a 82 %), empregando-se [BMIM][PF₆], o qual foi reutilizado por até quatro vezes sem decréscimo considerável do rendimento.

⁵⁴ Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2775.



Esquema 31. Reação de Heck empregando sais de arenodiazônio em LIs.

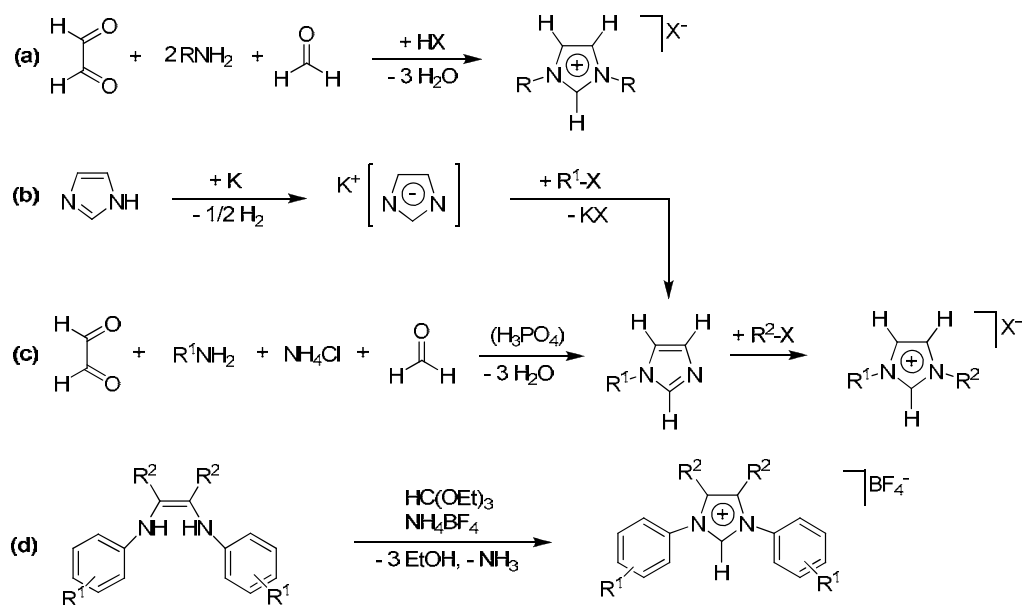
De um modo geral, os líquidos iônicos mais comumente empregados são aqueles derivados de sais imidazólicos e justifica-se pelo grande número de trabalhos encontrados na literatura (Esquema 32).

Tradicionalmente, os sais imidazólicos são sintetizados por uma reação de formação de anel (**a**, **c**, **d**) ou via alquilação (**b**). A primeira metodologia (**a**) é útil na preparação de sais imidazólicos simétricos pela reação de um 1,4-diazabutadieno (formado inicialmente pela condensação de uma amina com glicoxal) com paraformaldeído e um ácido inorgânico (HCl, por exemplo).⁵⁵ Este método funciona bem para muitas aminas (com substituintes não muito volumosos) e tem sido inclusive empregado na preparação de sais imidazólicos quirais pelo emprego de aminas enantiomericamente puras.⁵⁶

Na rota (**b**) um sal derivado do imidazol é primeiramente alquilado com um haleto de alquila primário a elevadas temperaturas em solvente não polar (tolueno) e, em seguida, a alquilação do segundo nitrogênio ocorre pelo tratamento com outro haleto de alquila. Embora esta rota permita a preparação de sais imidazólicos não-simétricos, limita-se ao emprego de haletos de alquila primário. O método (**c**) é complementar e reúne ambas as estratégias anteriores.

⁵⁵ (a) Gridnev, A. A.; Mihaltseva, I. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1547. (b) Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Artus, G. R., Kocher, C. *Organometallics* **1997**, 16, 2472.

⁵⁶ Ding, J.; Armstrong, D. W. *Chirality* **2005**, 17, 281.



Esquema 32. Principais metodologias para a preparação de sais imidazólicos.

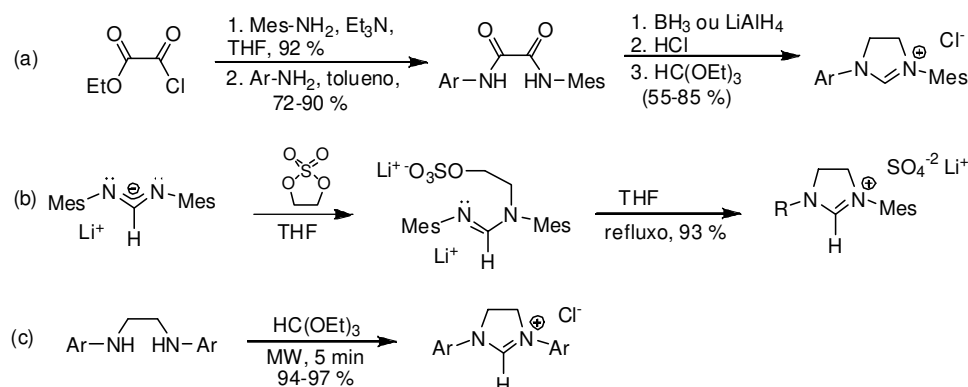
A rota (d) desenvolvida por Arduengo e colaboradores é mais eficiente e mais geral para a síntese de sais imidazólicos. A formação do anel é resultado da condensação de uma *bis*-amina com ortoformato de etila em presença de um sal de amônio.⁵⁷ Esta rota destaca-se das demais, pois permite a síntese de sais com substituintes bastante volumosos nos átomos de nitrogênio do anel.

Recentemente, novas alternativas para a síntese de sais imidazólicos têm surgido na literatura (Esquema 33)⁵⁸ e demonstram a grande importância dessa classe de compostos, inclusive com outras aplicações sintéticas.⁵⁹

⁵⁷ Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14523.

⁵⁸ (a) Waltman, A. W.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2004**, 23, 3105. (b) Jazzar, R.; Liang, H.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. J. *Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3201. (c) Aidouni, A.; Demonceau, A.; Delaude, L. *Synlett* **2006**, 3, 493. (d) Clavier, H.; Coutable, L.; Guillemin, J. -C.; Mauduit, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 921.

⁵⁹ Génisson, Y.; Viguerie, N. L.; André, C.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1017.

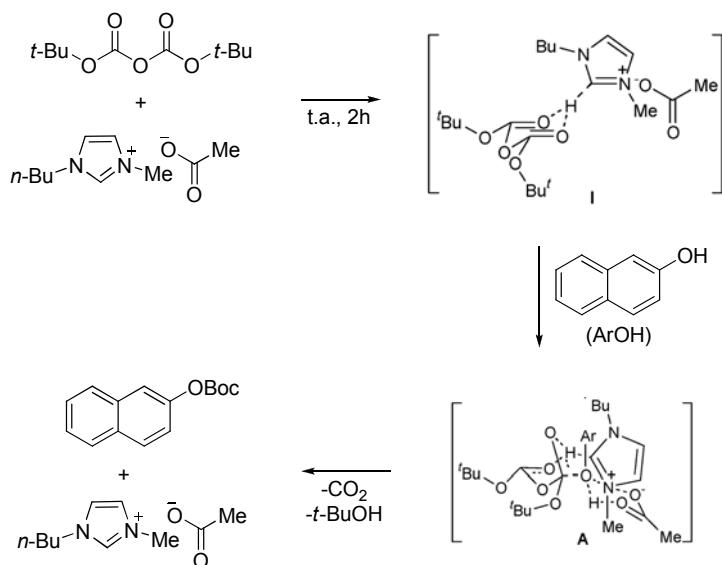


Esquema 33. Novas metodologias para a preparação de sais imidazolínicos.

Apesar do grande número de aplicações dos líquidos iônicos em reações orgânicas, a sua participação ainda não está bem estabelecida. Muitas vezes o curso da reação orgânica toma uma rota completamente diferente com a mudança do cátion ou do ânion, sem contudo haver uma racionalização para esse fenômeno.

Recentemente, na busca por uma compreensão a nível molecular do mecanismo da catálise por líquidos iônicos, Chakraborti e Roy efetuaram um estudo relativamente simples que os levou a propor uma dupla ativação do eletrófilo e do nucleófilo pelo líquido iônico, através de ligações de hidrogênio e interações de carga (Esquema 34).⁶⁰ Dados de RMN de ¹H corroboram para o envolvimento do hidrogênio em C-2 na formação do intermediário **A**, no qual o oxigênio aniônico do Boc₂O, resultante do ataque nucleofílico pela hidroxila fenólica, causa a proteção do hidrogênio em C-2 por ligação de hidrogênio.

⁶⁰ Chakraborti, A. K.; Roy, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6902.

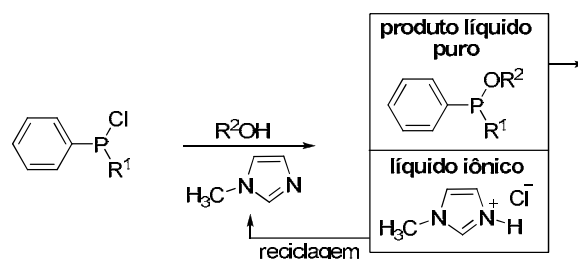


Esquema 34. Papel do [BMIM][OAc] na proteção do 2-naftol (mecanismo extraído da referência 60).

Ainda tendo em mente as diversas vantagens associadas aos líquidos iônicos, o seu emprego em processos de larga escala seria uma consequência natural. Neste sentido, os líquidos iônicos apresentam atualmente diversas aplicações industriais.⁶¹

A primeira grande aplicação industrial dos líquidos iônicos foi o processo BASIL[®] (Biphasic Acid Scavenging utilising Ionic Liquids) desenvolvido pela BASF em 2002. Neste processo, o 1-metilimidazol é usado para capturar o ácido formado durante a síntese de uma alcoxifenilfosfina (Esquema 35), levando a formação do líquido iônico cloreto de 1-metilimidazólio que é insolúvel no meio reacional e pode ser facilmente removido por decantação.

⁶¹ Para aplicações industriais dos líquidos iônicos, veja: Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 123.



Esquema 35. O processo BASIL[®].

A fácil remoção de um sub-produto indesejado como um líquido iônico, e não um sal sólido, não é a única vantagem deste processo. Usando este método foi possível melhorar a produção da alcoxifenilfosfina passando de 8 kg/m³/h, quando se usa a trietilamina como base, para 690000 kg/m³/h, ou seja, a produtividade foi aumentada por um fator de 80000. Adicionalmente, o rendimento químico passou de 50 para 98 % com o processo BASIL[®].

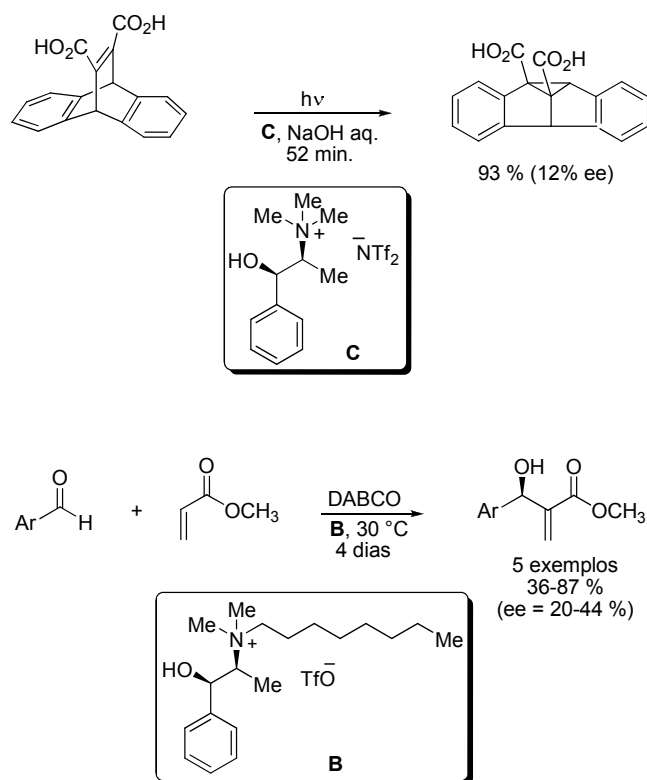
Outra aplicação dos líquidos iônicos que tem atraído a atenção dos químicos orgânicos é a potencial aplicação de líquidos iônicos quirais para discriminação quiral, incluindo sínteses assimétricas e resolução de racematos.

A idéia de se empregar um solvente quiral para induzir quiralidade em reações orgânicas não é nova e data da década de 1970.⁶² Contudo, os resultados obtidos nesta época não foram nada animadores, apontando apenas as desvantagens do uso de solventes quirais para esta finalidade, principalmente os baixos excessos enantioméricos obtidos (geralmente menor que 2 %, com apenas um único exemplo de 9,8 % ee) e o alto custo associado à preparação de solventes quirais.

⁶² (a) Seebach, D.; Oei, H.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 634. (b) Furia, F.-D.; Modena, G. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *50*, 4637. (c) Laarhoven, W. H.; Cuppen, T. J. M. *Chem. Commun.* 1977, 47. (d) Laarhoven, W. H.; Cuppen, T. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 315.

Nos últimos anos, o conceito de solvente quirais foi revisitado e a literatura apresenta alguns resultados promissores.⁶³ Boas enantiosseletividades foram então alcançadas pelo uso de líquidos iônicos quirais como meio de transferência de quiralidade.⁶⁴

Apesar dos resultados bastante modestos obtidos inicialmente em reações de fotoisomerização (12 % *ee*),⁶⁵ excessos enantioméricos mais significativos (20-44 % *ee*) foram obtidos por Vo-Thanh e colaboradores, quando empregaram líquidos iônicos quirais como meio reacional para uma reação de Baylis-Hillman assimétrica (Esquema 36).⁶⁶



Esquema 36. Primeiros exemplos do uso de LIs quirais.

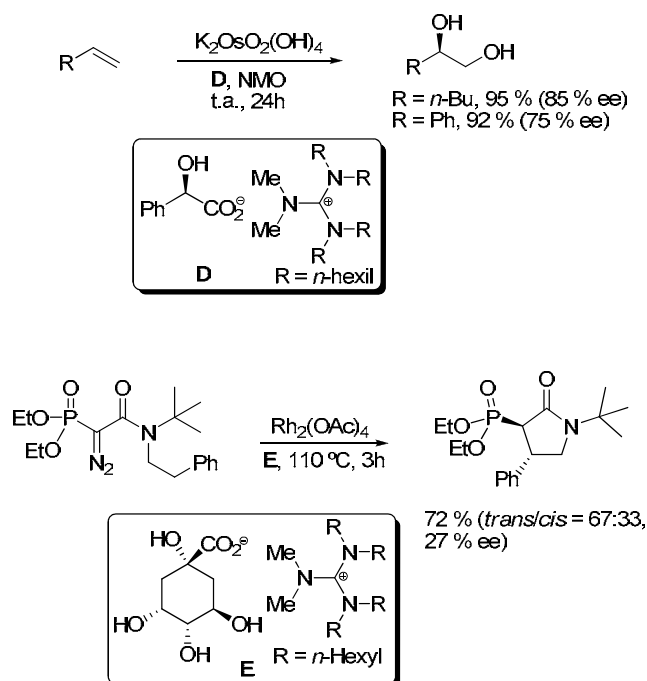
⁶³ (a) Baudequin, C.; Baudoux, J.; Levillain, J.; Cahard, D.; Gaumont, A.-C.; Plaquevent, J.-C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3081. (b) Ding, J.; Armstrong, D. *Chirality* **2005**, *17*, 281. (c) Winkel, A.; Reddry, P. V. G.; Wilhelm, R. *Synthesis* **2008**, 999.

⁶⁴ Para exemplos do uso de LIs quirais em adições de Michael, veja: (a) Wang, Z.; Wang, Q.; Zhang, Y.; Bao, W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4657. (b) Malhotra, S. V.; Wang, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1032.

⁶⁵ Ding, J.; Desikan, V.; Han, X.; Xiao, T. L.; Ding, R.; Jenks, W. S.; Armstrong, D. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 335.

⁶⁶ Pégot, B.; Vo-Thanh, G.; Gori, D.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6425.

Diante destes resultados, vários grupos de pesquisa têm dedicado seus esforços na preparação de líquidos iônicos quirais de maneira prática e eficiente.⁶⁷ Neste sentido, Afonso e colaboradores efetuaram a síntese de líquidos iônicos quirais combinando o cátion tetra-*n*-hexil-dimetilguanidínio com diversos ânions quirais. Estes compostos foram em seguida empregados como agentes indutores de assimetria em reações de inserção C-H catalisada por ródio e diidroxilação de Sharpless, com excessos enantioméricos de 27 e 85 %, respectivamente (Esquema 37).⁶⁸

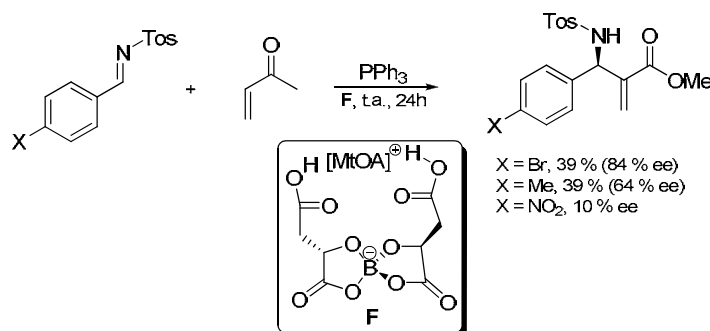


Esquema 37. Emprego de LIs quirais em reação de inserção C-H e diidroxilação de Sharpless.

⁶⁷ (a) Baudequin, C.; Brégeon, D.; Levillain, J.; Guillen, F.; Plaquevent, J.-C.; Gaumont, A.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3921. (b) Imperato, G.; König, B.; Chiappe, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1049.

⁶⁸ Branco, L. C.; Gois, P. M. P.; Lourenço, N. M. T.; Kurteva, V. B.; Afonso, C. A. M. *Chem. Commun.* **2006**, 2371.

O exemplo mais expressivo no uso de líquidos iônicos quirais como meio de transferência de quiralidade foi dado por Leitner e colaboradores.⁶⁹ Usando um líquido iônico especificamente planejado contendo o ânion quiral, enantiosseletividades de até 84% ee foram obtidas na reação de aza-Baylis-Hillman (Esquema 38).



Esquema 38. Uso de LIs iônicos quirais na reação de aza-Baylis-Hillman.

O trabalho de Leitner constitui até o momento a maior enantiosseletividade induzida pelo solvente como única fonte de quiralidade. Estes resultados são comparáveis aos valores obtidos com os melhores catalisadores para a reação de aza-Baylis-Hillman assimétrica em solventes convencionais (83 a 94 % ee).⁷⁰

Os resultados aqui descritos demonstram que, contrário à opinião popular, a estratégia de aplicação de solventes quirais em sínteses assimétricas podem resultar em enantiosseletividades apreciáveis. A chave para uma transferência efetiva de quiralidade reside em interações intermoleculares fortes como atração eletrostática e ligação de hidrogênio entre as moléculas do solvente e os intermediários ou estados de transição da etapa enantiosseletiva da reação em estudo.

⁶⁹ Gausepohl, R.; Buskens, P.; Kleinen, J.; Bruckmann, A.; Lehmann, C. W.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3689.

⁷⁰ (a) Shi, M.; Chen, L.-H. *Chem. Commun.* **2003**, 1310. (b) Shi, M.; Chen, L.-H.; Li, C.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3790. (c) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3680.

Outras vantagens do uso de líquidos iônicos quirais incluem: (a) a sua fácil preparação a partir de compostos opticamente ativos; (b) a possibilidade de se obter ambos os enantiômeros do líquido iônico quiral, permitindo a preparação do enantiômero desejado do produto e (c) a facilidade de se remover o LI quiral da mistura reacional que permite uma análise simples e precisa.

3.2. Objetivos

Neste capítulo 2, o objetivo do trabalho consiste no estudo da reação de Heck empregando tetrafluoroboratos de arenodiazônio em líquidos iônicos. Em adição, para demonstrar a vantagem do uso de sais de arenodiazônio em reações de Heck, a avaliação de condições tradicionais pelo emprego de iodetos de arila também será efetuada.

Até o presente momento, não existem relatos da utilização de líquidos iônicos quirais em reações de arilação de Heck. Neste sentido, objetiva-se investigar a arilação de Heck da tetraidropiridina **26** com sais de arenodiazônio e iodetos de arila em líquidos iônicos quirais, visando a obtenção de piperidinas enantiomericamente enriquecidas.

3.3. Resultados e Discussão

A seguir serão apresentados os resultados de cada uma das etapas sintéticas do Capítulo 2, assim como os aspectos mais relevantes para a análise estrutural dos compostos obtidos. Maiores detalhes a respeito dos compostos sintetizados podem ser vistos na parte experimental.

3.3.1. Arilação de Heck com Sais de Arenodiazônio em Líquidos Iônicos Aquirais

Inicialmente, avaliou-se uma série de sais do tipo 1-*n*-butil-3-metilimidazólio (BMIM) como solvente para a arilação de Heck (Tabela 10). Um protocolo padrão foi então estabelecido baseado nos resultados obtidos anteriormente em nossos trabalhos, a saber: o tetrafluoroborato de 4-fluorobenzenodiazônio (1,5 equivalentes) e o catalisador acetato de paládio(II) (10 mol %) foram simultaneamente adicionados a uma solução da olefina **26** em líquido iônico e a mistura reacional foi imersa em um banho de óleo estabilizado a 65-70 °C. O produto de acoplamento esperado foi obtido juntamente com o ácido carboxílico correspondente, proveniente da hidrólise do éster metílico em meio ácido.

A reação se mostrou altamente dependente da natureza do contra-ânion do sal imidazólico. Em acordo com o trabalho de Kabalka, as transformações se revelaram menos eficientes em [BMIM][Br] e [BMIM][BF₄], resultando em baixa conversão da olefina de partida (entradas 1 e 2). De maneira oposta, a reação procedeu muito bem nos líquidos iônicos lipofílicos contendo os ânions hexafluorofosfato (PF₆⁻) e bis(trifluorometanossulfonil)imida (NTf₂⁻). Conversão completa e reação limpa foram observadas após uma hora a 65 °C, permitindo o isolamento do produto em bons rendimentos globais (entradas 3-5).

A reação também ocorreu de maneira eficiente com o líquido iônico [BDIM][NTf₂] (bis(trifluorometanossulfonil)imida de 1-*n*-butil-2,3-dimetilimidazólio), onde a posição crítica C-2 do cátion imidazólio está substituída com um grupo metila (entradas 5 e 6). O uso de Pd(OAc)₂ ou Pd₂(dba)₃ como catalisadores forneceu resultados comparáveis (entradas 3 e 4 ou 6 e 7).

Diversas bases foram também testadas em [BMIM][NTf₂] para neutralizar o HBF₄ produzido no curso da reação. Contudo, a adição de 2 equivalentes de DIPEA, K₂CO₃ ou NaOAc inibiram totalmente a reação, sendo observado apenas a decomposição do sal de arenodiazônio.

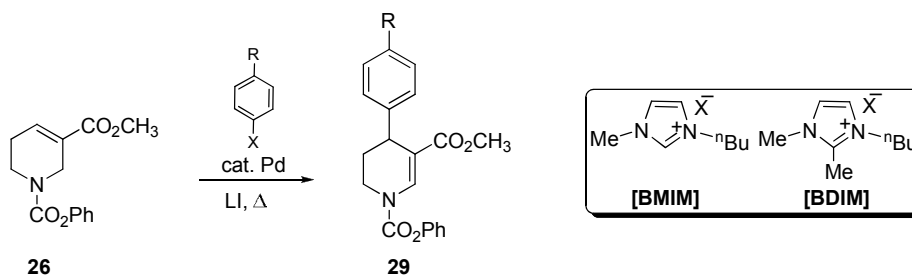
Tabela 10. Estudo da reação de Heck em líquidos iônicos aquirais.

Entrada	LI	Cat. ^[a]	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^[b]	Rend. (%) ^[c] éster/ácido
1	[BMIM][Br]	Pd(OAc) ₂	70	48	11	59/11
2	[BMIM][BF ₄]	Pd(OAc) ₂	65	72	66	35/12
3	[BMIM][PF ₆]	Pd(OAc) ₂	65	1	100	75/16
4	[BMIM][PF ₆]	Pd ₂ (dba) ₃	65	1	100	77/5
5	[BMIM][NTf ₂]	Pd(OAc) ₂	65	1	100	71/18
6	[BDIM][NTf ₂] ^[d]	Pd(OAc) ₂	65	1	100	72/17
7	[BDIM][NTf ₂] ^[d]	Pd ₂ (dba) ₃	65	1	100	70/18

^[a] Pd(OAc)₂ 10 mol %; Pd₂(dba)₃ 5 mol %. ^[b] Conversão calculada com base na recuperação do material de partida. ^[c] Rendimentos isolados, baseados na recuperação do material de partida, quando apropriado. ^[d] [BDIM] = 1-*n*-butil-2,3-dimetilimidazólio.

A reatividade de outros agentes arilantes em LIs também foi avaliada, a título de comparação com os sais de arenodiazônio (Tabela 11). De um modo geral, as condições testadas levaram a formação do complexo de paládio catiônico após a etapa de adição oxidativa, pela saída do triflato da esfera de coordenação do paládio ou pela remoção do iodeto pela base Ag₂CO₃.

Tabela 11. Estudo da reação de Heck em líquidos iônicos aquirais.



	R	X ^[a]	LI	Cat. ^[b]	Base	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^[c]	Rend. (%) ^[d]
1	H	OTf ^[i]	[BMIM][NTf ₂]	Pd(OAc) ₂	NaOAc ^[g]	100	24	0	—
2	H	I ^[f]	[BMIM][Br]	Pd(OAc) ₂	NaOAc ^[g]	100	24	0	—
3	H	I ^[f]	[BMIM][NTf ₂]	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ ^[h]	100	24	46	56
4	F	I ^[i]	[BMIM][NTf ₂]	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ ^[h]	100	22	45	30
5	F	I ^[i]	[BMIM][NTf ₂]	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ ^[h]	120	5	55	82
6	F	I ^[i]	[BMIM][NTf ₂]	Pd ₂ (dba) ₃	Ag ₂ CO ₃ ^[h]	120	24	45	9
7	F	I ^[i]	[BDIM][NTf ₂] ^[e]	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃ ^[h]	120	5	100	68
8	F	I ^[i]	[BDIM][NTf ₂] ^[e]	Pd ₂ (dba) ₃	Ag ₂ CO ₃ ^[h]	120	24	63	35

^[a] Quando não mencionado, 1,5 equiv. do eletrófilo foi usado. ^[b] Pd(OAc)₂ 10 mol %; Pd₂(dba)₃ 5 mol %. ^[c] Conversão calculada com base na recuperação do material de partida. ^[d] Rendimentos isolados, baseados na recuperação do material de partida, quando apropriado. ^[e] [BDIM] = 1-*n*-butil-2,3-dimetilimidazólio. ^[f] 2,0 equiv. do haleto usado. ^[g] 1,5 equiv. da base foi usada. ^[h] 1,1 equiv. da base foi usada. ^[i] 3,0 equiv. do haleto usado.

Os primeiros experimentos foram conduzidos a 100 °C. O triflato de fenila se revelou ineficiente na presença de NaOAc em [BMIM][NTf₂] (entrada 1). O mesmo comportamento foi observado usando iodobenzeno com NaOAc em [BMIM][Br] (entrada 2). Um resultado encorajador foi obtido pelo uso de iodobenzeno na presença de Ag₂CO₃ em [BMIM][NTf₂] (entrada 3). Uma vez que resultados comparáveis em termos de conversão foram obtidos com 1-fluoro-4-iodobenzeno (entrada 4), as condições foram otimizadas com esse iodeto (entradas 5-8). O melhor resultado foi obtido pelo uso de

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em $[\text{BDIM}][\text{NTf}_2]$ a 120 °C (entrada 7), enquanto o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ se mostrou bem menos eficiente (entrada 8).

Os resultados obtidos confirmam a maior reatividade dos sais de arenodiazônio sobre eletrófilos tradicionais, até mesmo no meio altamente iônico.

3.3.2. Estudo da Reação de Heck em Líquidos Iônicos Quirais

Uma vez que a arilação de Heck desta olefina trissubstituída ocorreu de maneira muito satisfatória em líquido iônico, voltou-se a atenção para o uso de líquidos iônicos quirais. De fato, um ambiente quiral em torno do metal poderia levar a alguma indução assimétrica durante a etapa de inserção migratória, quando o centro estereogênico é criado. Vale ressaltar que a indução assimétrica no curso da reação de Heck com sais de arenodiazônio ainda é um enorme desafio, em particular pela instabilidade destes sais na presença de ligantes do tipo fosfina.

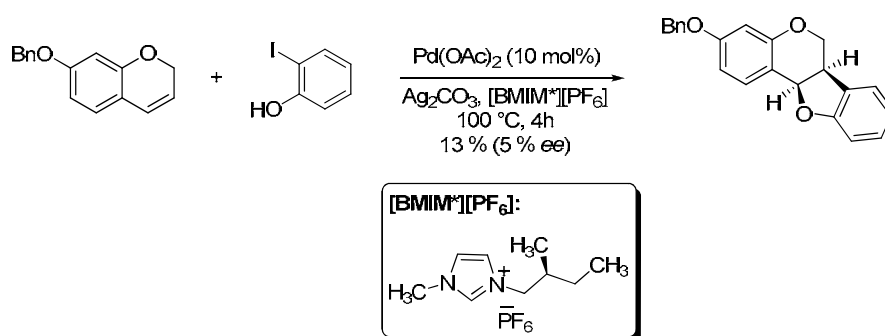
3.3.2.1. Reação de Heck em Líquidos Iônicos Quirais Imidazólicos e Imidazolínicos

Na primeira parte deste estudo, focou-se a atenção na possível interação entre espécies de paládio cataliticamente ativas e o cátion imidazólio quiral do líquido iônico, através da posição C-2. A literatura indica a participação de diaminocarbenos como ligantes, formados *in situ* a partir de líquidos iônicos baseados no cátion imidazólio, durante o curso de diversas transformações catalisadas por paládio.⁷¹ Contudo, exemplos de indução assimétrica neste tipo

⁷¹ (a) Dupont, J.; Spencer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5296. (b) Chowdhury, S.; Mohan, R. S.; Scott, J. L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2363. (c) Ennis, E.; Handy, S. T. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 381. (d) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 872.

de reação baseados no uso do meio reacional líquido iônico quiral permanece escasso.

Recentemente, Kiss e colaboradores estudaram a influência do hexafluorofosfato de 1-((*S*)-2-metilbutil)-3-metilimidazólio no curso estereoquímico da reação de oxiarilação de Heck (Esquema 39).⁷² Apesar das baixas enantiosseletividades observadas (5 % *ee*), este precedente valida o conceito.



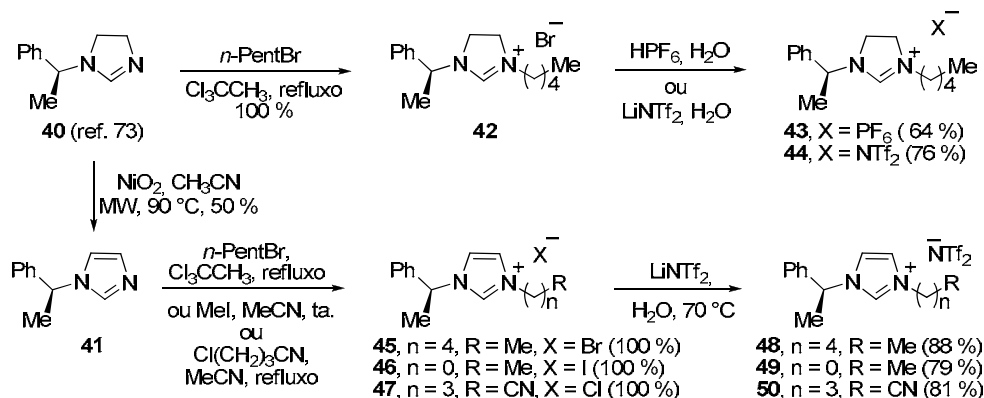
Esquema 39. Oxiarilação de Heck em líquido iônico quiral.

O acesso aos sais imidazolínicos ou imidazólicos não substituídos em C-2 quirais foi efetuado a partir da imidazolina ou do imidazol correspondentes, por meio de uma sequência simples de quaternarização e metátese de ânion (Esquema 40). Os precursores imidazolínicos foram preparados de acordo com uma metodologia descrita recentemente por Génisson e colaboradores, baseada na condensação entre uma diamina quiral e um ortoéster.⁷³ O uso de trietilortoformiato permitiu a obtenção da imidazolina não substituída em C-2 **40** e, em seguida, uma desidrogenação produziu o imidazol correspondente **41** em 50 % de rendimento. Este último pode, alternativamente, ser preparado a partir de uma reação multicomponente

⁷² Kiss, L.; Kurtán, T.; Antus, S.; Brunner, H. *Arkivoc* **2003**, 69.

⁷³ Génisson, Y.; Lauth-de Viguerie, N.; André, C.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1017.

empregando glicoxal, α -metilbenzilamina, formaldeído e acetato de amônio (70 % de rendimento).⁷⁴



Esquema 40. Preparação de líquidos iônicos quirais.

Posteriormente, a quaternarização com os haletos de alquila apropriados resultou na preparação dos compostos **42**, **45** e **46** em rendimento quantitativo. Objetivando aumentar as chances de interação entre a espécie de paládio catalítica e o núcleo imidazólio do solvente quiral, preparou-se também o cloreto **47**, que possui na cadeia alquílica uma funcionalidade nitrila coordenante.⁷⁵ De fato, estudos mecanísticos mostraram o papel do solvente acetonitrila na estabilização de espécies catalíticas geradas a partir de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, durante a reação de Heck com sais de arenodiazônio.⁷⁶ Finalmente, a troca dos contra-ânions foi efetuada utilizando-se ácido hexafluorofosfórico (HPF_6) e bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio (LiNTf_2). Curiosamente, a análise do espectro de RMN de ^1H do composto **50** revelou que o hidrogênio H-2 é facilmente trocado com deutério, indicando desta forma uma acidez acentuada.

⁷⁴ (a) Gridnev, A. A.; Mihaltseva, I. M. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1547. (b) Matsuoka, Y.; Ishida, Y.; Sasaki, D.; Saigo, K. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8199.

⁷⁵ Fei, Z.; Zhao, D.; Pieraccini, D.; Ang, W. H.; Geldbach, T. J.; Scopelliti, R.; Chiappe, C.; Dyson, P. J. *Organometallics* **2007**, 26, 1588.

⁷⁶ Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2514.

Os líquidos iônicos obtidos foram plenamente caracterizados por diversas técnicas como espectroscopia no infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C), espectrometria de massas (EM), espectropolarimetria e calorimetria diferencial de varredura (DSC).

Com a exceção do hexafluorofosfato **43**, que foi obtido como um sólido, todos estes sais são líquidos à temperatura ambiente e as análises por calorimetria diferencial de varredura (DSC) foram efetuadas, objetivando-se caracterizar o comportamento térmico destes novos líquidos iônicos quirais.

Em nítido contraste com o seu análogo hexafluorofosfato (p.f. 86-87 °C), o bis(trifluorometanossulfonil)imida de imidazolínio **44** apresenta a transição vítrea (T_g) a -59 °C. Um valor comparável para o T_g de -57 °C foi encontrado para o sal correspondente *n*-pentilimidazólico **48**. Este comportamento está de acordo, ainda que em menor grau, ao que foi observado anteriormente na série C2-substituída, onde os sais aromáticos imidazólicos exibiram valores de T_g de 7 a 11 °C mais altos que os correspondentes derivados imidazolínicos. De um modo geral, a ausência do substituinte em C2 diminuiu os valores de T_g , que foram de -55 °C e -48 °C para os correspondentes 2-etil substituídos. Finalmente, a cadeia lateral também exerce uma certa influência sobre o comportamento térmico destes sais, uma vez que um valor de T_g ligeiramente superior -50 °C foi observado para o metil-imidazólio **49**, ao passo que o derivado **42** exibe uma transição vítrea a -46 °C.

Neste estágio, seria ainda importante controlar a pureza enantiomérica dos líquidos iônicos quirais. Apesar dos materiais de partida terem sido usados enantiomericamente puros, uma possível racemização parcial poderia ter

ocorrido durante a preparação dos líquidos iônicos, o que de certa forma justificaria os baixos valores de rotação óptica encontrados.

Deste modo, o precursor **45** foi analisado por RMN de ^1H em presença de um complexo de európio quiral (tris[3-trifluorometilidroximetileno-D-canforato] de európio III). Como pode ser observado na Figura 20, o uso deste complexo permitiu a separação dos sinais referentes aos hidrogênios H_2 da mistura racêmica em 12,78 ppm ($\Delta\delta = 0,1$, CDCl_3). Por outro lado, a análise nas mesmas condições do material obtido pela via quiral, claramente evidencia a ausência de qualquer racemização detectável, permitindo assim a confirmação da pureza óptica dos líquidos iônicos quirais sintetizados por esta metodologia.

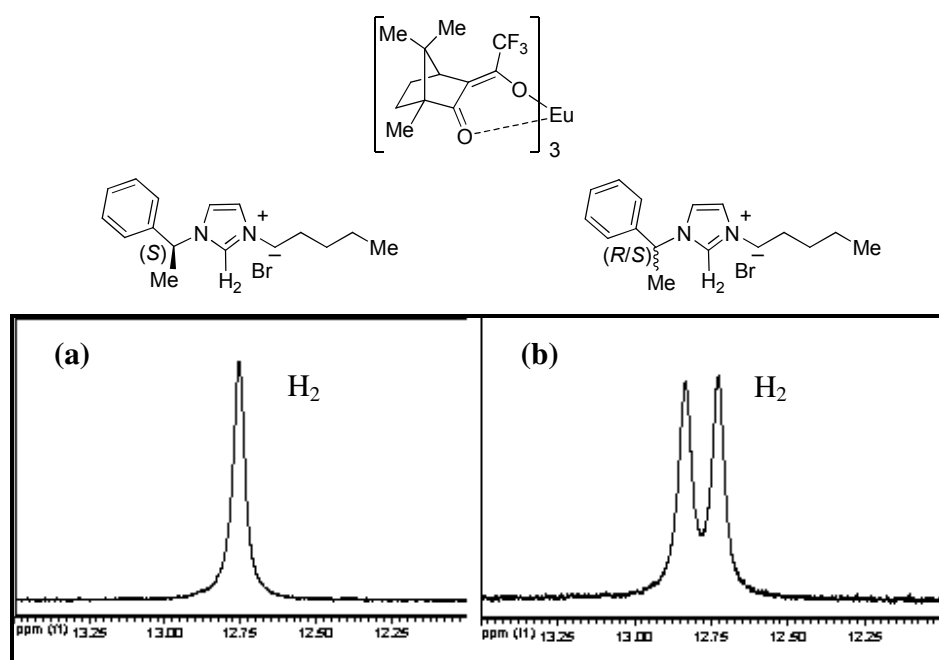


Figura 20. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **45** (300 MHz, CDCl_3) em presença do complexo de európio quiral: (a) LI obtido pela rota quiral. (b) LI obtido em mistura racêmica.

Para uma rápida avaliação da indução assimétrica na reação de Heck pelos líquidos iônicos quirais, condições analíticas foram estabelecidas para o produto arilado chave. Assim, os enantiômeros do composto **29** foram resolvidos através da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), empregando uma coluna quiral (Chiralcel OD) e uma mistura 30 % de *i*-propanol em hexano como eluente. Devido a excelente separação dos enantiômeros do composto **29** foi possível o isolamento de cada enantiômero em quantidades que permitiram análise da rotação óptica de ambos. Deste modo, observou-se que o pico com tempo de retenção de 6,5 minutos corresponde ao enantiômero (+), com $[\alpha]_D = +105,0$, e o pico com tempo de retenção de 11,4 minutos corresponde ao enantiômero (-), com $[\alpha]_D = -105,0$. Os cromatogramas obtidos são apresentados na Figura 21.

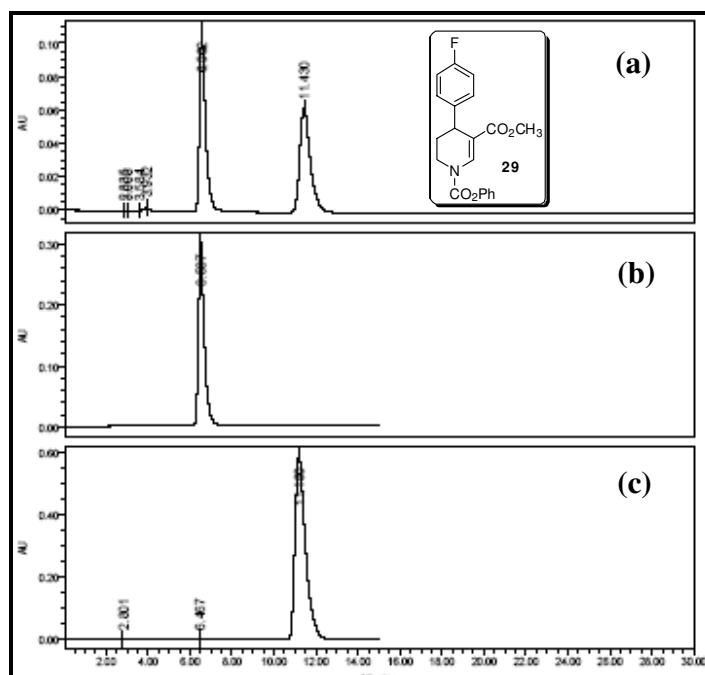
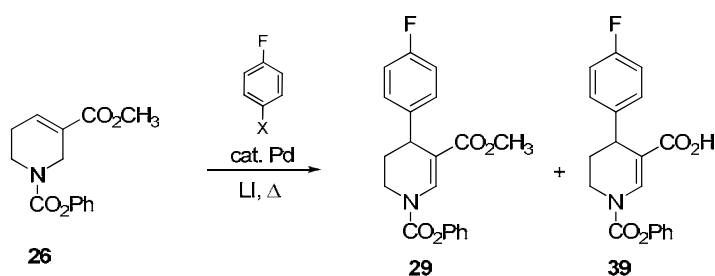


Figura 21. Cromatogramas do composto **29**: (a) mistura racêmica; (b) enantiômero (+) e (c) enantiômero (-). (coluna Chiralcel OD; Eluente 30 % *i*-propanol/hexano; fluxo 1 mL/min; UV 264nm).

Os líquidos iônicos preparados foram então avaliados como solvente na reação de Heck modelo, empregando a olefina **26**, devido a formação de um centro estereogênico em C-4. Resultados selecionados estão apresentados na Tabela 12.

Tabela 12. Reação de Heck em líquidos iônicos quirais do tipo imidazolinico e imidazólico.



Entrada ^[a]	X	LI	Cat. Pd ^[b]	T (°C)	t (h)	Conv. ^[c] (%)	Rend. (%) ^[d] éster/ácido
1	N ₂ BF ₄	44	Pd(OAc) ₂	65	27	26	50/0
2	N ₂ BF ₄	44	Pd(OAc) ₂	90	7	39	53/0
3	N ₂ BF ₄	43	Pd(OAc) ₂	90	6	100	72/0
4	N ₂ BF ₄	48	Pd(OAc) ₂	65	6	100	66/24
5 ^[e]	I ^[f]	48	Pd(OAc) ₂	90	4	50	74/0
6	N ₂ BF ₄	49	Pd(OAc) ₂	65	11	23	47/0
7	N ₂ BF ₄	50	Pd(OAc) ₂	65	5	27	79/0
8	N ₂ BF ₄	50	Pd ₂ (dba) ₃	65	24	100	53/10

^[a] 1,5 equiv. do SD foi usado. ^[b] Pd(OAc)₂ 10 mol %; Pd₂(dba)₃ 5 mol %. ^[c] Baseada na recuperação do material de partida. ^[d] Rendimentos isolados, baseados na recuperação do material de partida. ^[e] 1,1 equiv. da base Ag₂CO₃. ^[f] 2,0 equiv. do iodeto.

Como pode ser observado, a natureza do líquido iônico exerceu uma certa influência no curso da reação de Heck. Na série imidazolinica, o sal bis(trifluorometanossulfonil)imida **44** se revelou menos favorável que o sal

hexafluorofosfato **43**, mesmo em condições mais drásticas (entradas 1, 2 e 3). No caso do líquido iônico **43**, uma temperatura maior foi empregada devido ao seu alto ponto de fusão (86-87 °C).

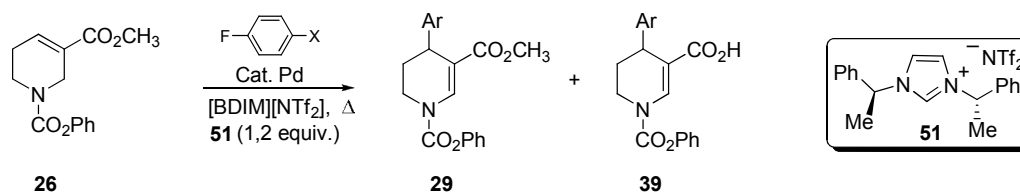
Na série dos sais imidazólicos, o derivado pentila **48** foi o que forneceu o melhor resultado. Uma conversão completa foi alcançada com o líquido iônico **50**, funcionalizado com o grupo nitrila, após aquecimento prolongado usando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalisador, em contraste ao uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (entradas 7 e 8). Apesar destas transformações eficientes, o aduto de Heck foi obtido com excesso enantiomérico negligenciável, independente do líquido iônico quiral usado.

Para garantir que este comportamento não seria devido a uma particularidade mecanística da arilação de Heck empregando sais de diazônio, o correspondente iodeto de arila foi testado (Tabela 12, entrada 5). Apesar de uma transformação satisfatória, novamente nenhuma indução assimétrica foi evidenciada.

Com o intuito de se aumentar a potencial estereogenecidade do núcleo imidazólio e também reduzir a quantidade requerida do líquido iônico quiral, avaliou-se o efeito do sal imidazólio C_2 -simétrico **51** como um aditivo no líquido iônico aquiral C-2-substituído $[\text{BDIM}][\text{NTf}_2]$ (Tabela 13).

Quando se compara a reação realizada somente em $[\text{BDIM}][\text{NTf}_2]$, os rendimentos foram levemente reduzidos pela presença deste aditivo (entradas 1 e 2). A avaliação da reação empregando as condições tradicionais de Heck, estabelecidas anteriormente, também foi efetuada. Como resultado, obteve-se uma transformação mais eficiente na presença do aditivo, com ambos os catalisadores $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (entradas 3 e 4). Infelizmente, os adutos foram isolados como misturas racêmicas em todos os casos.

Tabela 13. Reação de Heck na presença do aditivo iônico quiral **51**.



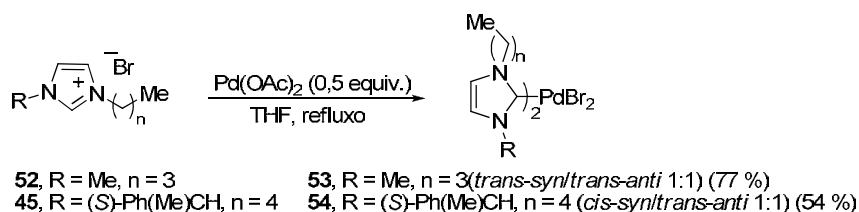
Entrada	X ^[a]	Cat. Pd ^[b]	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^[c]	Rend. (%) ^[d] éster/ácido
1	N ₂ BF ₄	Pd(OAc) ₂	65	1	100	67/12
2	N ₂ BF ₄	Pd ₂ (dba) ₃	65	1	100	65/09
3 ^[e]	I	Pd(OAc) ₂	120	5	100	79/0
4 ^[e]	I	Pd ₂ (dba) ₃	120	24	100	77/0

^a 1,5 equiv. do SD e 3,0 equiv. do iodeto foram usados. ^b Pd(OAc)₂ 10 mol %; Pd₂(dba)₃ 5 mol %. ^c Calculada com base na recuperação do material de partida. ^d Rendimentos isolados, baseados na recuperação do material de partida. ^e 1,1 equiv. da base Ag₂CO₃ foi usado.

Para forçar a interação entre o núcleo imidazolinico do líquido iônico e o paládio, também estudou-se o uso de complexos de paládio derivados de sais imidazólicos, contendo diaminocarbenos pré-formados (ligantes do tipo carbeno *N*-heterocíclico).

Deste modo, inicialmente preparou-se o complexo de paládio contendo um ligante carbeno *N*-heterocíclico **53** descrito por Xiao (Esquema 41).⁷⁷ Em seguida, ele foi avaliado na reação de Heck modelo e se mostrou pouco ativo em [BMIM][Br] (20 mol%, 80 °C, 48 h, 60 % de conversão, 9 % de rendimento), sendo totalmente ineficiente em [BMIM][PF₆] (20 mol %, 65 °C, 24 h).

⁷⁷ Xu, L.; Chen, W.; Xiao, J. *Organometallics* **2000**, *19*, 1123.



Esquema 41. Preparação dos complexos de paládio.

Paralelamente, o comportamento do cátion imidazólico quirál, na presença de paládio, foi também explorada pela reação do brometo **45** com Pd(OAc)₂ (0,5 equiv.) em THF, sob refluxo (Esquema 41). O complexo de paládio desejado **54** foi isolado em 54 % de rendimento como uma mistura 1:1 de isômeros, de acordo com a análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C.

A atribuição da exata identidade estereoquímica desses complexos diaminocarbenos não foi trivial. Contudo, a obtenção do monocristal para cada isômero e posterior análise por difração de Raios-X, permitiu a identificação dos dois produtos como sendo o isômero *trans-anti* **54a** juntamente com o quase inesperado derivado *cis-syn* **54b** (Figura 22). Uma interação do tipo *π-stacking* entre os grupos fenila de cada unidade diaminocarbeno podem justificar a formação deste isômero congestionado.



Figura 22: Estruturas de Raios-X dos complexos de Pd *trans-anti* **54a** (esquerda) e *cis-syn* **54b** (direita).

A mistura de isômeros **54a,b** foi testada na reação de Heck com o tetrafluoroborato de 4-fluorobenzenodiazônio. Contudo, o uso de 10-20 mol% destes complexos em THF (refluxo, 24 h), CH₃CN (refluxo, 24 h), ou [BMIM][PF₆] (100 °C, 24 h) não resultou em nenhuma transformação. O mesmo comportamento foi observado quando 1-fluoro-4-iodobenzeno foi usado (3,0 equiv. de Ag₂CO₃, DMF, 130 °C, 24 h). A estabilidade intrínseca destes complexos bis-diaminocarbenos de paládio pode ser responsável pela ausência de reação nas condições empregadas.

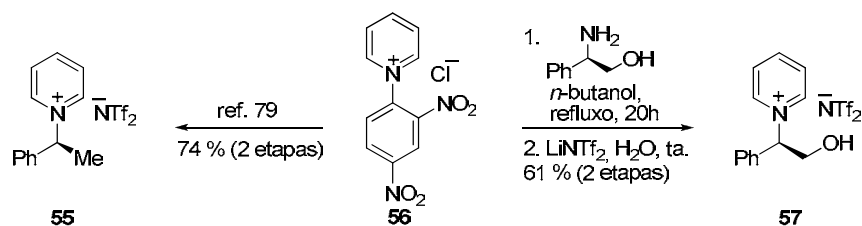
3.3.2.2. Reação de Heck em Líquido Iônico Quiral Hidroxilado

No decorrer do desenvolvimento da metodologia sintética para os acrilatos substituídos, foi observado que a reação de Heck ocorria mais eficientemente em MeOH. O efeito benéfico de solventes próticos motivou a investigação da influência de líquidos iônicos contendo o grupo hidroxila nesta reação de Heck modelo.

Neste sentido, o líquido iônico **57**, derivado do fenilglicinol, foi preparado a partir do sal de Zincke **56** em 61 % de rendimento (Esquema 42),⁷⁸ utilizando-se uma metodologia baseada na reação de Zincke. A título de comparação, o líquido iônico quiral **55** relatado por Génisson e Lauth-de Viguerie também foi preparado.⁷⁹ Estes dois compostos foram analisados por DSC e verificou-se que o derivado hidroxilado exibe um T_g de -45 °C, bastante inferior ao exibido pelo análogo não-hidroxilado **55** (T_g igual a -30 °C).

⁷⁸ Pastre, J. C. P.; Génisson, Y.; Correia, C. R. D. *Green Chem.* **2008**, *10*, 885.

⁷⁹ (a) Patrascu, C.; Sugisaki, C.; Mingotaud, C.; Marty, J.-D.; Génisson, Y.; Lauth-de Viguerie, N. *Heterocycles* **2004**, *63*, 2033. (b) Tourneux, E.; Gornitzka, H.; Marty, J.-D.; Lauth-de Viguerie, N. *Molecules* **2007**, *12*, 1940.



Esquema 42. Preparação dos líquidos iônicos quirais do tipo piridínio.

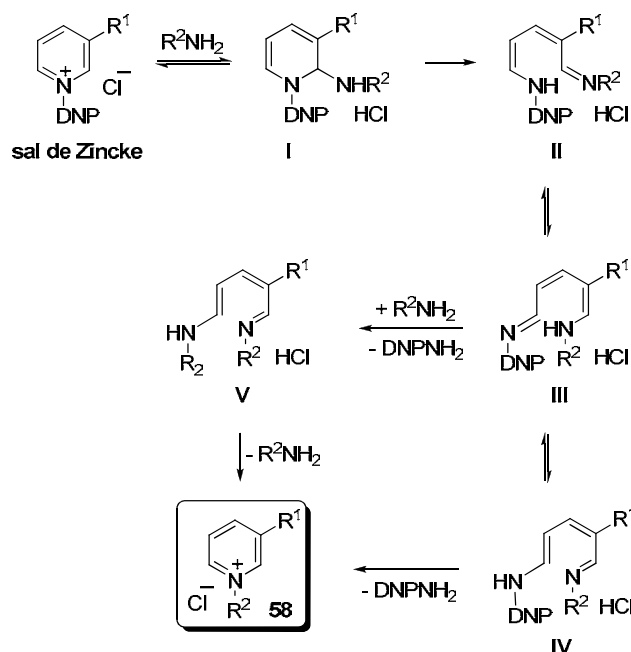
Como pode ser observado, a reação de Zincke é um procedimento muito prático que permite a preparação de sais piridínicos pela reação do sal de Zincke **56** com diversas amins primárias.⁸⁰ Esta metodologia foi bastante investigada pelo grupo de Marazano, que aplicou esta reação na síntese de assimétrica de alcalóides.⁸¹

O mecanismo desta reação de Zincke é apresentado no Esquema 43.⁸² A adição da amina primária ao sal de Zincke é muito rápida, levando a evolução de uma coloração vermelha intensa do meio reacional devido à formação dos intermediários de cadeia aberta **II** e **III** (sais monoanil), até mesmo à temperatura ambiente. A reação pode ser interrompida neste estágio, permitindo o isolamento destes intermediários. Contudo, o aquecimento do meio reacional resulta na isomerização para o intermediário **IV**, que sofre uma eletrociclização fornecendo o sal piridínico **58**.

⁸⁰ Kost, A. N.; Gromov, S. P.; Sagitullin, R. S. *Tetrahedron* **1981**, 20, 3423.

⁸¹ (a) Génisson, Y.; Marazano, C.; Mehmandoust, M.; Gnecco, D.; Das, B. C. *Synlett*, **1992**, 431. (b) Génisson, Y.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2052. (c) Barbier, D.; Marazano, C.; Das, B. C.; Potier, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9596. (d) Wong, Y.-S.; Marazano, C.; Gnecco, D.; Chiaroni, A.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 729. (e) Viana, G. H. R.; Santos, I. C.; Alves, R. B.; Gil, L.; Marazano, C.; Gil, R. P. F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7773.

⁸² (a) Marvell, E. N.; Caple, G.; Shahidi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5641. (b) Marvell, E. N.; Caple, G.; Shahidi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5646.



Esquema 43. Mecanismo da reação de Zincke.

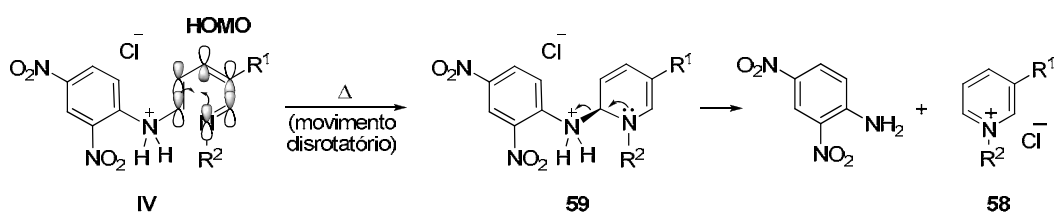
O papel da amina primária foi largamente discutido. Em adição à abertura do anel levando às espécies **II** e **III**, foi sugerido que ela atua como agente de transferência de prótons e, mais importante, para reagir com **II** e **III** culminando na formação do derivado dialquilamino **V**. Este último intermediário foi sugerido como o real precursor do sal piridínio **58**,⁸³ sendo posteriormente questionado por um estudo usando aminas primárias suportadas em resina.⁸⁴ De acordo com este trabalho, a formação destas espécies seria indesejável, pois resultaria em um aumento do “cross-linking” da resina.

A conversão do intermediário **IV** ao sal de piridínio **58** pode ser vista em maiores detalhes no Esquema 44, levando-se em conta os orbitais moleculares envolvidos neste processo. Inicialmente, a eletrociclização

⁸³ Kunugi, S.; Okubo, T.; Ise, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2282.

⁸⁴ Eda, M.; Kurth, M. J. *Chem. Commun.* **2001**, 723.

térmica de seis elétrons π leva a formação do intermediário **59**, pelo movimento disrotatório dos orbitais. Em seguida, a eliminação da anilina altamente ativada conduz à rearomatização do sistema para a formação do sal piridínio **58**.

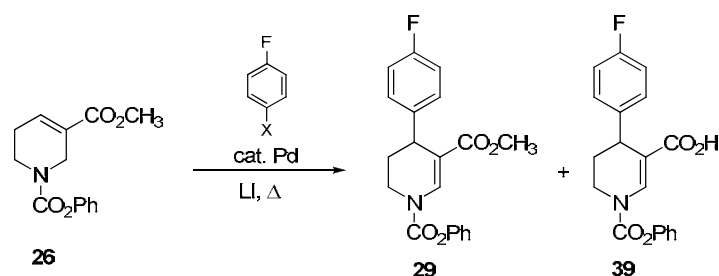


Esquema 44. Mecanismo para o formação do sal piridínio **58**.

Ambos os líquidos iônicos foram avaliados como meio reacional no curso deste estudo (Tabela 14). O líquido iônico não hidroxilado **55**, derivado da α -metilbenzilamina, levou a uma boa transformação com o tetrafluoroborato de 4-fluorobenzenodiazônio (entrada 1). Apesar dos excelentes resultados obtidos para a reação de Heck em meio alcoólico, a reação com o LI **57** se mostrou bem menos eficiente, independentemente do catalisador empregado (entradas 2 e 3). A conversão não foi afetada, mas os rendimentos isolados foram bastante alterados, talvez pela imobilização do aduto de Heck no LI devido a transesterificação.

A título de comparação, o iodeto de arila correspondente foi também avaliado nas condições previamente estabelecidas (entradas 4 e 5). Como mostrado anteriormente, o $Pd(OAc)_2$ se revelou mais eficiente que o $Pd_2(dba)_3$. Notavelmente, o haleto de arila neste caso resultou em uma melhor transformação que o sal de arenodiazônio. Contudo, nenhum excesso enantiomérico pôde ser detectado pela análise dos produtos isolados.

Tabela 14. Reação de Heck em LI piridínio contendo grupo hidroxila.



Entrada	X ^[a]	LI	Cat. Pd ^[b]	T (°C)	t (h)	Conv. ^[c] (%)	Rend. (%) ^[d] éster/ácido
1	N ₂ BF ₄	55	Pd(OAc) ₂	65	1	100	53/18
2	N ₂ BF ₄	57	Pd(OAc) ₂	65	1,5	100	34/4
3	N ₂ BF ₄	57	Pd ₂ (dba) ₃	65	1,5	100	21/3
4 ^[e]	I	57	Pd(OAc) ₂	120	1	100	80/0
5 ^[e]	I	57	Pd ₂ (dba) ₃	120	2	100	51/0

^[a] 1,5 equiv. do SD e 3,0 equiv. do iodeto foram usados. ^[b] Pd(OAc)₂ 10 mol %; Pd₂(dba)₃ 5 mol %. ^[c] Calculada com base na recuperação do material de partida. ^[d] Rendimentos isolados, baseados na recuperação do material de partida. ^[e] 1,1 equiv. da base Ag₂CO₃ foi usada.

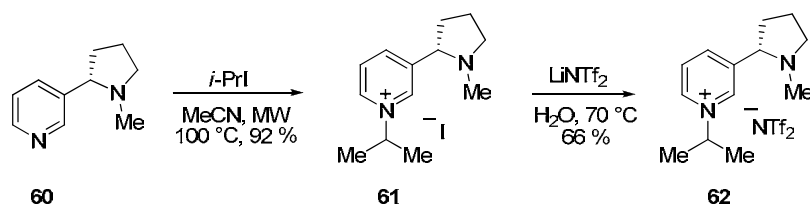
3.3.2.3. Reação de Heck em Líquidos Iônicos Quirais Contendo uma Funcionalidade Básica

Na última parte deste estudo, adotou-se uma estratégia alternativa. Objetivando dirigir a interação entre o líquido iônico e as espécies catalíticas, optou-se pelo uso de entidades iônicas quirais contendo um heterociclo nitrogenado, suscetível à coordenação ao centro metálico.

Vários estudos efetuados recentemente por Shreeve descrevem entidades cataliticamente ativas, baseadas na complexação entre o paládio e

líquidos iônicos contendo uma funcionalidade básica.⁸⁵ Contudo, exemplos de derivados quirais deste tipo ainda não foram relatados.

Inicialmente, a atenção foi dirigida aos derivados da nicotina. Recentemente, Albrecht relatou o uso desse tipo de sal piridínio como um precursor de carbeno para preparar um complexo de paládio cataliticamente ativo.⁸⁶ A quaternarização da nicotina já havia sido descrita anteriormente por Shibagaki e colaboradores, que mostraram a possibilidade de *N*-alquilação quimiosseletiva do núcleo piridina, em função de considerações estéreas.⁸⁷ Contudo, como os rendimentos e conversões relatados não eram satisfatórios, o acesso ao sal piridínio requerido foi otimizado. Neste sentido, o uso de ativação por microondas se mostrou altamente eficiente. De fato, o tratamento da nicotina **60** com iodeto de *i*-propila em acetonitrila, a 100 °C, sob irradiação de microondas levou a formação do iodeto **61** em excelente rendimento (Esquema 45). A troca do contra-ânion foi então efetuada conforme as condições empregadas anteriormente, levando à formação do LI **62** em 66 % de rendimento. Este último apresentou uma transição vítrea de -56 °C, medida pela análise de DSC.



Esquema 45. Preparação do líquido iônico derivado da nicotina.

Em seguida, a influência deste piridínio quiral foi avaliado como um aditivo na reação de Heck modelo (Tabela 15). Uma vez que HBF_4 é formado

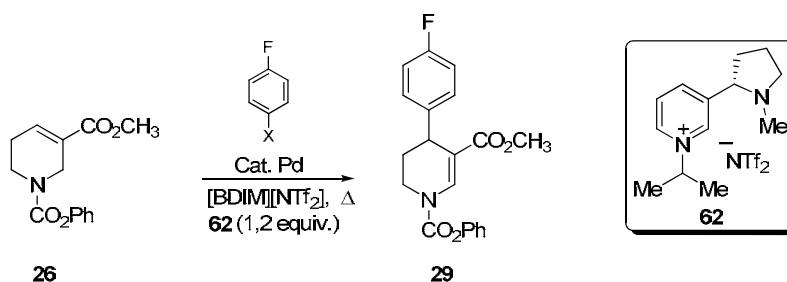
⁸⁵ (a) Xiao, J.-C.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3845. (b) Wang, R.; Piekarski, M. M.; Shreeve J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1878. (c) Wang, R.; Xiao, J.-C.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 671.

⁸⁶ Albrecht, M.; Stoeckli-Evans, H. *Chem. Commun.* **2005**, 4705.

⁸⁷ Shibagaki, M.; Matsushita, H.; Shibata, S.; Saito, A.; Tsujino, Y.; Kaneko, H. *Heterocycles* **1982**, 19, 1641.

durante esta transformação, 1,2 equivalentes deste LI básico foram usados. Por outro lado, o LI substituído em C-2 ([BDIM][NTf₂]) foi selecionado como meio iônico potencialmente “inocente”. A presença deste aditivo alterou drasticamente a conversão da reação, tanto pelo uso do sal de arenodiazônio quanto pelo uso do iodeto correspondente, apesar dos melhores rendimentos terem sido alcançados com este último (entradas 3 e 4). Este resultado, que pode traduzir uma menor extensão de decomposição, aparece em contradição com as condições mais drásticas de reação empregadas para o iodeto.

Tabela 15. Reação de Heck na presença do aditivo iônico quiral **62**.

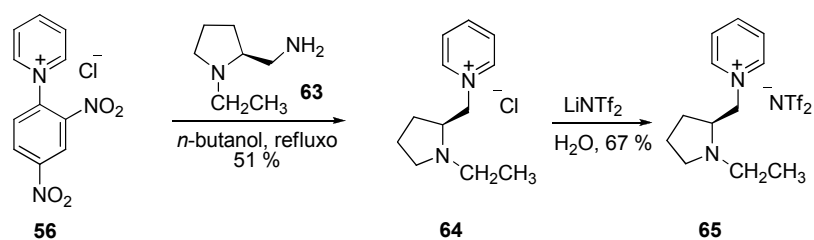


Entrada	X ^[a]	Cat. Pd ^[b]	T (°C)	t (h)	Conv. ^[c] (%)	Rend. ^[d] (%)
1	N ₂ BF ₄	Pd(OAc) ₂	65	24	31	47
2	N ₂ BF ₄	Pd ₂ (dba) ₃	65	24	23	52
3 ^[e]	I	Pd(OAc) ₂	120	24	9	80
4 ^[e]	I	Pd ₂ (dba) ₃	120	24	12	92

^[a] 1,5 equiv. do SD e 3,0 equiv. do iodeto foram usados. ^[b] Pd(OAc)₂ 10 mol %; Pd₂(dba)₃ 5 mol %. ^[c] Calculada com base na recuperação do material de partida. ^[d] Rendimentos isolados, baseados na recuperação do material de partida. ^[e] 1,1 equiv. da base Ag₂CO₃ foi usada.

Outro líquido iônico do tipo piridínio contendo um fragmento pirrolidina quiral foi preparado através da reação de Zincke (Esquema 46). Assim, o tratamento do sal de Zincke **56** com a amina quiral **63** levou a

formação do cloreto de piridínio **64**, que foi submetido a metátese de ânion para dar o sal bis(trifluorometanossulfonil)imida **65** em 35 % de rendimento global. Um valor de T_g de $-52\text{ }^{\circ}\text{C}$ foi medido por DSC para este líquido iônico.



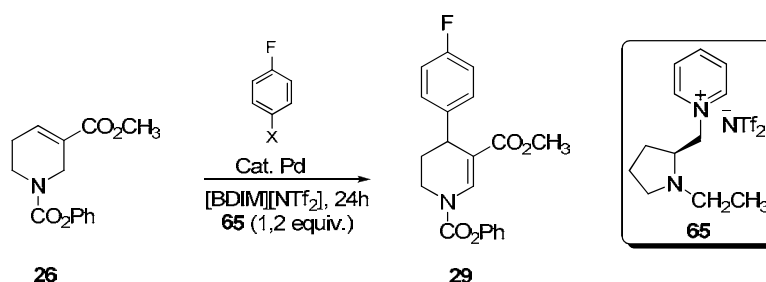
Esquema 46. Síntese do líquido iônico **65** contendo o fragmento pirrolidina.

O líquido iônico do tipo piridínio quiral contendo o fragmento pirrolidina **65** teve, de certa forma, o mesmo comportamento do líquido iônico anterior no curso da reação de Heck (Tabela 16). A natureza básica do aditivo parece impedir a transformação, apesar de em uma menor extensão quando comparado ao líquido iônico derivado da nicotina. A reação com o sal de arenodiazônio também foi efetuada em THF, além do [BDIM][NTf₂], e a conversão foi ainda menor neste solvente orgânico (entradas 3 e 4).⁸⁸

Finalmente, na tentativa de reduzir a basicidade do aditivo quiral, cogitou-se a possibilidade de introduzir uma porção heteroaromática na estrutura do líquido iônico. Recentemente, Shreeve também descreveu uma série de sais do tipo 2-imidazolil ou 2-piridilimidazólicos aquirais que foram úteis para a preparação de complexos de paládio.⁸⁵ Inspirados neste trabalho, visualizou-se a preparação deste tipo de compostos a partir de uma amina quiral, através de uma reação multicomponente.

⁸⁸ Na ausência dos aditivos, a reação em THF, sob refluxo, ocorre em 5 horas e o produto é obtido em 98 % de rendimento.

Tabela 16. Reação de Heck na presença do aditivo iônico quiral **65**.



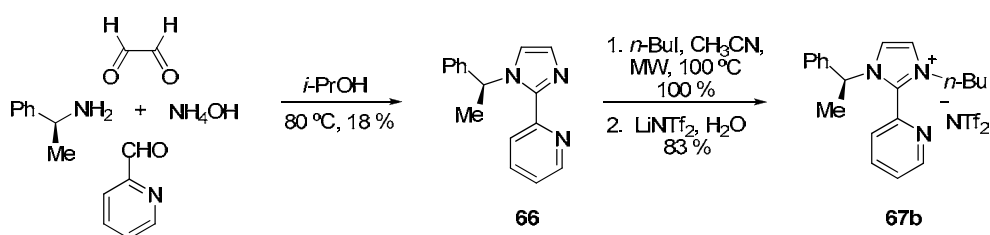
Entrada	X ^[a]	Solvente	Cat. Pd ^[b]	T (°C)	Conv. ^[c] (%)	Rend. ^[d] (%)
1	N ₂ BF ₄	[BDIM][NTf ₂]	Pd(OAc) ₂	65	47	57
2	N ₂ BF ₄	[BDIM][NTf ₂]	Pd ₂ (dba) ₃	65	32	47
3	N ₂ BF ₄	THF	Pd(OAc) ₂	65	19	100
4	N ₂ BF ₄	THF	Pd ₂ (dba) ₃	65	11	31
5 ^[e]	I	[BDIM][NTf ₂]	Pd(OAc) ₂	120	29	91
6 ^[e]	I	[BDIM][NTf ₂]	Pd ₂ (dba) ₃	120	14	70

^[a] 1,5 equiv. do SD e 3,0 equiv. do iodeto foram usados. ^[b] Pd(OAc)₂ 10 mol %; Pd₂(dba)₃ 5 mol %. ^[c] Calculada com base na recuperação do material de partida. ^[d] Rendimentos isolados, baseados na recuperação do material de partida. ^[e] 1,1 equiv. da base Ag₂CO₃ foi usada.

Apesar da aplicação desta metodologia para a preparação do 2,2'-bisimidazol quiral não ter se mostrado viável,⁸⁹ o análogo 2-piridilimidazol foi preparado com relativo sucesso. Assim, o tratamento da α -metilbenzilamina com glioxal, hidróxido de amônio e piridina-2-carboxaldeído conduziu à formação do imidazol **66** em 18 % de rendimento (Esquema 47). Tentativas de otimização na preparação deste composto não resultaram em melhora significativa no rendimento.

⁸⁹ Apesar de uma extensiva experimentação, tentativas de preparação do 2,2'-bisimidazol quiral a partir da α -metilbenzilamina, uma fonte de amônia (hidróxido ou acetato de amônio) e 1,5 equivalentes de glioxal invariavelmente levaram a formação do imidazol **41** C2 não substituído, possivelmente através de uma descarboxilação.

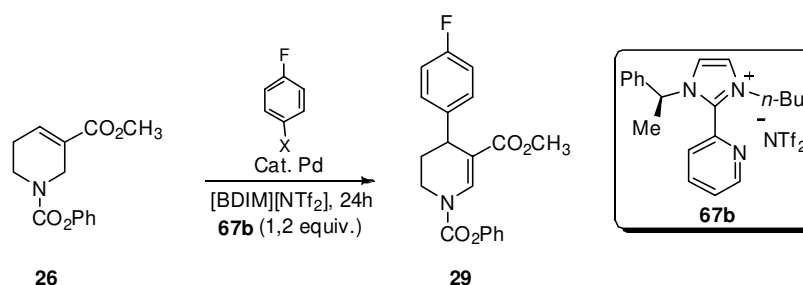
Posteriormente, a quaternarização do núcleo imidazol, mais básico, foi efetuado de maneira altamente conveniente e efetiva, empregando a ativação por microondas. Finalmente, a troca do contra-ânion conduziu ao líquido iônico quiral desejado **67b** em um bom rendimento (83 % para as duas etapas). Apesar da presença do substituinte aromático em C2, este sal bis(trifluorometanossulfonil)imida apresentou um valor de T_g de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, medido por DCS.



Esquema 47. Preparação do LI quiral C2 substituído **67b**.

O aditivo **67b** menos básico se mostrou totalmente compatível com o uso do sal de arenodiazônio na reação de Heck (Tabela 17). Apesar da transformação ter ocorrido bem mais lentamente em [BDIM][NTf₂], o aduto de Heck foi isolado em excelente rendimento (entradas 1 e 2). Neste caso particular, o catalisador Pd₂(dba)₃ forneceu um resultado melhor que o Pd(OAc)₂. Uma reação lenta, porém limpa, também foi observada em THF (entradas 3 e 4). Por sua vez, o iodeto de arila resultou em uma transformação razoavelmente eficiente pelo uso de Pd(OAc)₂ (entradas 5 e 6).

Tabela 17. Reação de Heck na presença do aditivo iônico quiral **67b**.



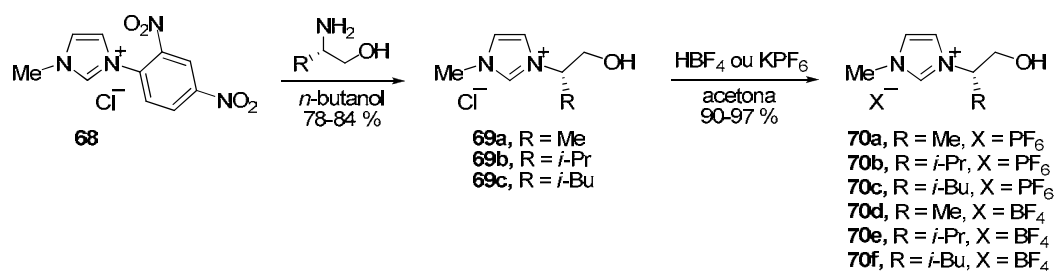
Entrada	X ^[a]	Solvente	Cat. Pd ^[b]	T (°C)	Conv. ^[c] (%)	Rend. ^[d] (%)
1	N ₂ BF ₄	[BDIM][NTf ₂]	Pd(OAc) ₂	65	100	90
2	N ₂ BF ₄	[BDIM][NTf ₂]	Pd ₂ (dba) ₃	65	100	96
3	N ₂ BF ₄	THF	Pd(OAc) ₂	65	54	84
4	N ₂ BF ₄	THF	Pd ₂ (dba) ₃	65	31	86
5 ^[e]	I	[BDIM][NTf ₂]	Pd(OAc) ₂	120	100	58
6 ^[e]	I	[BDIM][NTf ₂]	Pd ₂ (dba) ₃	120	45	55

^[a] 1,5 equiv. do SD e 3,0 equiv. do iodeto foram usados. ^[b] Pd(OAc)₂ 10 mol %; Pd₂(dba)₃ 5 mol %. ^[c] Calculada com base na recuperação do material de partida. ^[d] Rendimentos isolados, baseados na recuperação do material de partida. ^[e] 1,1 equiv. da base Ag₂CO₃ foi usada.

Infelizmente, em todos os testes empregando estes aditivos quirais que contém um sítio de coordenação básico, o aduto de Heck foi formado sem qualquer indução quiral. Acredita-se que não houve a interação destas entidades com o paládio e, sendo assim, a reação pode ter sido promovida por espécies de paládio aquirais. Em adição, se espécies quirais tenham sido formadas, elas não foram capazes de induzir quiralidade na reação modelo estudada ou são cataliticamente inativas e, conseqüentemente, a reação se processou sem a sua participação.

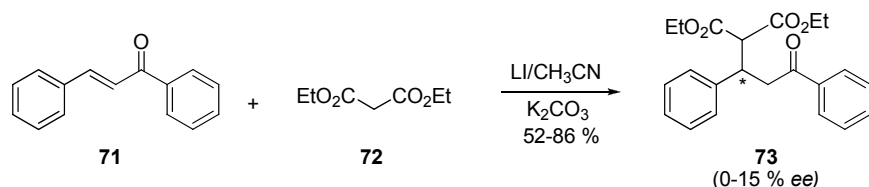
3.3.3. Reinvestigação da Reação de Zincke com Sais Imidazólicos

Recentemente, Huang e Ou relataram uma metodologia bastante prática e atraente para a preparação de líquidos iônicos quirais do tipo imidazólico, baseada na reação de Zincke com um sal imidazólico tipo-Zincke (Esquema 48).⁹⁰



Esquema 48. Síntese de líquidos iônicos quirais descrita por Huang e Ou.

Os compostos preparados foram empregados como co-solvente em uma adição de Michael (Esquema 49), fornecendo os adutos enantiomericamente enriquecidos (de 0 a 15 % de excesso enantiomérico).

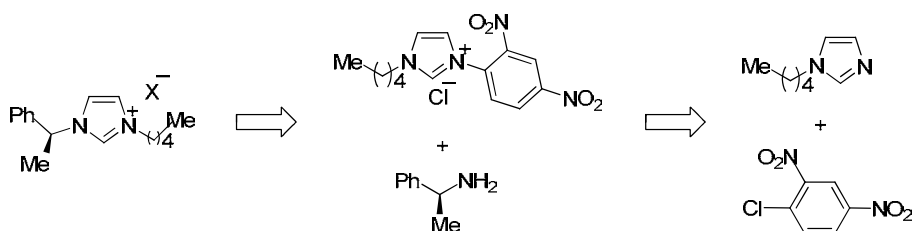


Esquema 49. Adição de Michael enantiosseletiva descrita por Huang e Ou.

Na busca por metodologias alternativas e eficientes para a preparação de líquidos iônicos imidazólicos quirais, decidiu-se aplicar esta metodologia descrita por Huang e Ou para a preparação deste tipo de líquido iônico quiral. Esta nova rota permitiria a síntese de uma infinidade de novos líquidos iônicos variando-se a amina empregada na reação de Zincke e também o alquil-imidazol empregado na preparação do sal tipo-

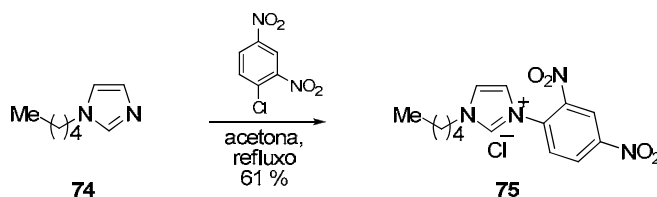
⁹⁰ Ou, W.-H.; Huang, Z.-Z. *Green Chem.* **2006**, 8, 731.

Zincke (Esquema 50).



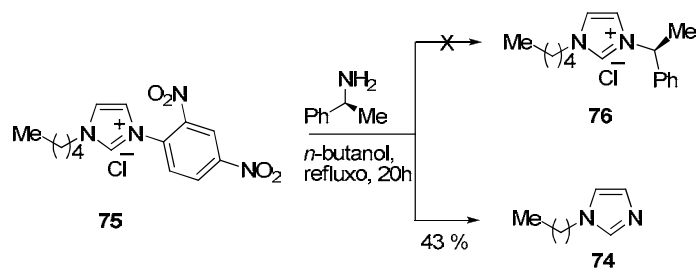
Esquema 50. Estratégia sintética para a preparação de LIs quirais imidazólicos.

Inicialmente, o cloreto de 1-(2,4-dinitrofenil)-3-pentilimidazólio **75** foi preparado em 61 % de rendimento, pela reação entre o 1-pentilimidazol **74** e o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (Esquema 51).



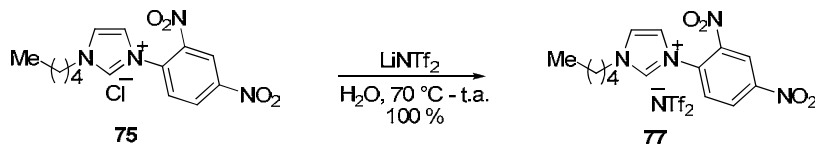
Esquema 51. Síntese do sal tipo-Zincke de cadeia longa **75**.

Os estudos preliminares de reação de Zincke com o cloreto de 1-(2,4-dinitrofenil)-3-pentilimidazólio **75** e a α -metilbenzilamina rapidamente indicaram que este processo não era diretamente transponível para sais imidazólicos, conduzindo ao isolamento do 1-pentilimidazol em 43 % de rendimento, proveniente da decomposição do sal de Zincke de partida (Esquema 52).



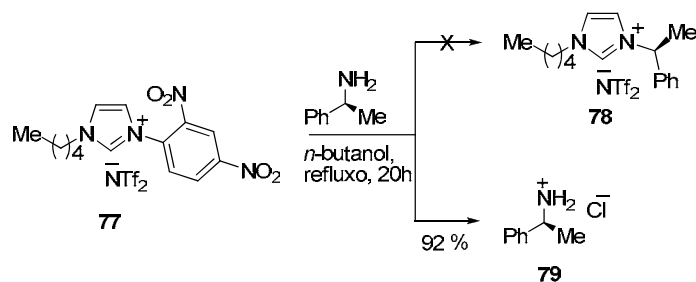
Esquema 52 Tentativa de reação com o sal imidazólico tipo-Zincke **75**.

De acordo com os trabalhos publicados por Marazano e colaboradores, uma das reações laterais neste tipo de reação é o ataque exocíclico do ânion cloreto ao anel nitro-substituído. Deste modo, a troca do contra-ânion do sal de Zincke para NTf_2^- , menos nucleofílico, foi efetuada empregando-se as condições descritas anteriormente para a metátese de ânions com LiNTf_2 . O sal bis(trifluorometanossulfonil)imida correspondente foi obtido em rendimento quantitativo (Esquema 53).



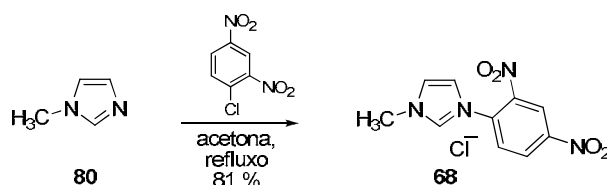
Esquema 53. Metátese de ânions do sal tipo-Zincke de cadeia longa.

Em nova tentativa de reação de Zincke com o sal bis(trifluorometanossulfonil)imida **77** (Esquema 54), nenhum traço de produto foi observado e o cloridrato da α -metilbenzilamina foi isolado em 92 % de rendimento, a partir da fase aquosa.



Esquema 54. Tentativa de reação com o sal imidazólico tipo-Zincke.

Uma vez que Huang empregou em seu trabalho o sal tipo-Zincke de cadeia curta, a reação foi avaliada com a α -metilbenzilamina empregando este sal, sendo preparado em 81 % de rendimento, de acordo com as condições descritas por Huang (Esquema 55).



Esquema 55. Síntese do sal tipo-Zincke de cadeia curta.

A caracterização deste composto foi efetuada, porém os dados de RMN de ^1H obtidos para este composto não estavam em acordo com os relatados por Huang e Ou, cujas análises levaram a algumas aproximações errôneas na descrição dos produtos.

Por exemplo, no espectro de RMN de ^1H do sal de Zincke **68** em CD_3OD , os autores fizeram a atribuição de todos os hidrogênios referentes aos anéis aromáticos, através de um “multiplete” integrando para três hidrogênios, na região 8,22-8,87 ppm. Na verdade, nesta região observa-se claramente um duplo duplete centrado em 8,80 ppm e um duplete centrado em 8,15 ppm, ambos integrando para apenas um hidrogênio. O hidrogênio da posição C-2, ausente na descrição de Huang, só pôde ser observado

quando a análise foi efetuada em DMSO-d₆, em 9,91 ppm.

Um experimento adicional foi efetuado pela adição de água deuterada à uma solução do sal de Zincke **68** em DMSO-d₆. A análise desta amostra por RMN de ¹H indicou a diminuição da intensidade do sinal referente ao hidrogênio H-2 com o passar do tempo (Figura 23). Como resultado, ficou demonstrando que este hidrogênio pode ser trocado por deutério quando a análise é efetuada em solventes próticos deuterados.

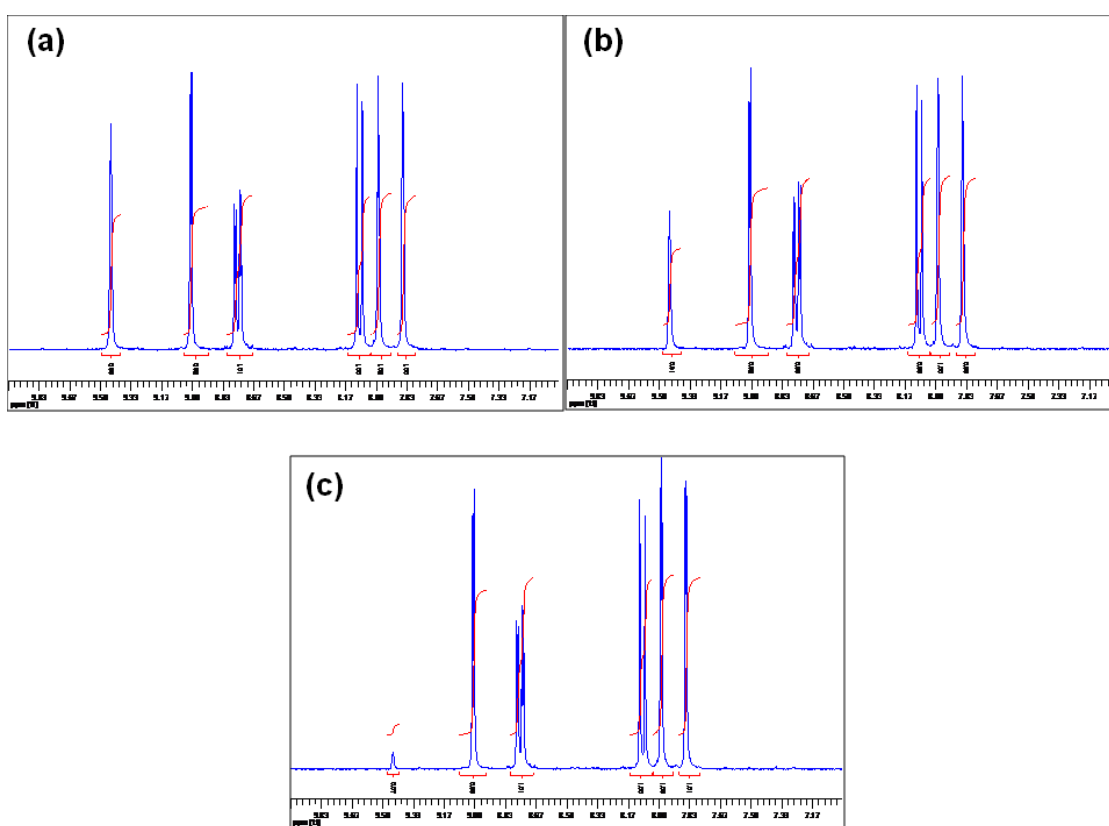
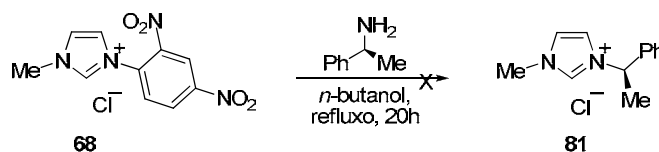


Figura 23. Expansão do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆ + gotas de D₂O) do composto **68**: (a) t.a.; (b) 50 °C, 30 min.; (c) 50 °C, 6h.

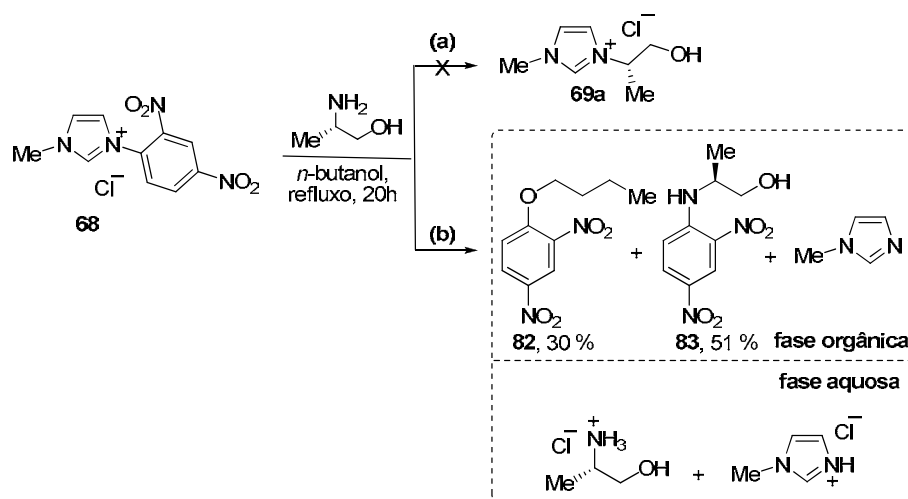
De posse deste sal tipo-Zincke de cadeia curta, uma nova tentativa de reação de Zincke foi efetuada empregando-se a α -metilbenzilamina, em *n*-butanol sob refluxo (Esquema 56).



Esquema 56. Tentativa de reação com o sal tipo-Zincke **68**.

O material resultante da concentração até a secura da fase aquosa poderia, à primeira vista, ser confundido com o sal imidazólico esperado, com base na análise do seu espectro de RMN de ^1H , pois este apresentava integrações coerentes com a estrutura esperada. Contudo, o iodeto correspondente já havia sido preparado pela rota precedente e observou-se que o hidrogênio do centro estereogênico (tipicamente por volta de 5,90 ppm) estava muito protegido, sendo observado abaixo de 4,50 ppm. Concluiu-se então que a fase aquosa era composta de uma mistura equimolar do cloridrato da α -metilbenzilamina e do cloridrato do 1-metilimidazol. A formação destes produtos poderia ser atribuída a decomposição do sal de Zincke de partida, sendo posteriormente comprovada pela análise por espectrometria de massas.

O fato de que apenas aminoálcoois pouco impedidos estericamente tenham sido usados levou a pensar se este não poderia ser um parâmetro-chave para esta transformação. Sendo assim, decidiu-se reinvestigar os resultados relatados por Huang e Ou. O *L*-alaninol foi selecionado como aminoálcool representativo, sendo o menos volumoso da série empregada. Contudo, a formação do sal imidazólico quiral **69a** não foi observada após reprodução do procedimento publicado para este substrato (Esquema 57a).



Esquema 57. Reinvestigação da reação de Zincke com sais imidazólicos.

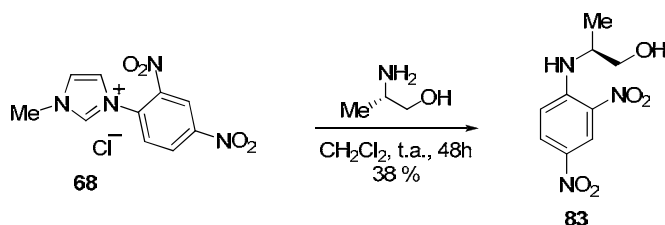
A análise cuidadosa do bruto reacional por CLAE/EM não permitiu a detecção do cátion correspondente ao sal imidazólio esperado (m/z 141). Ao contrário, foi observada a degradação completa do cloreto de 1-(2,4-dinitrofenil)-3-metilimidazólio **68**, através de um processo $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ envolvendo o *n*-butanol ou o aminoálcool de partida (Esquema 57b). A purificação por cromatografia em coluna permitiu o isolamento do éter aromático **82** e da anilina **83** em 30 % e 51 % de rendimento, respectivamente (81 % de rendimento total).

Uma análise mais completa do bruto da reação foi efetuada pela partição entre CH_2Cl_2 e água. A análise por RMN de ^1H da fase orgânica claramente mostrou a presença do éter aromático **82** e da anilina **83** (em uma razão de 37:63), juntamente com uma pequena quantidade do 1-metilimidazol. A fase aquosa, por sua vez, continha apenas o cloridrato do *L*-alaninol e do cloridrato do 1-metilimidazol.

Deste modo, ficou evidente que o sal de Zincke sofreu exclusivamente o ataque exocíclico ao invés do caminho endocíclico

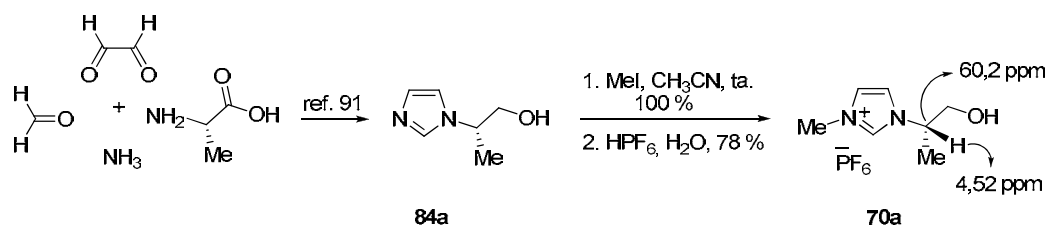
esperado (ataque em C-2), com a unidade imidazólica atuando como um bom grupo abandonador.

Na série piridínica, esta reação lateral foi observada apenas quando o núcleo heterocíclico é substituído com grupos doadores de elétrons (grupos alquila). Entretanto, o cloreto de 1-(2,4-dinitrofenil)-3-metilimidazólio se revelou altamente suscetível a esta reação de S_NAr que mesmo a temperatura ambiente em CH_2Cl_2 , foi observado o ataque do *L*-alaninol ao anel dinitrobenzeno, altamente ativado. Neste caso, após 48 horas de reação a análise por RMN de 1H do sobrenadante revelou a presença majoritária da anilina **83** e do 1-metilimidazol. O sólido precipitado era composto essencialmente do sal de Zincke remanescente e do cloridrato de *L*-alaninol formado. A anilina **83** foi isolada neste ensaio em 38 % de rendimento, para um máximo de 50 %, devido a protonação *in situ* pelo HCl gerado (Esquema 58).



Esquema 58. Tentaiva de reação de Zincke em CH_2Cl_2 .

Finalmente, para mostrar inequivocamente que os compostos descritos por Huang não eram os sais imidazólicos relatados, o hexafluorofosfato **70a** foi preparado como um exemplo representativo por uma rota independente (Esquema 59).



Esquema 59. Síntese do composto **70a** *via* uma reação multicomponente.

A sequência relatada por Bao foi usada para preparar o imidazol intermediário **84a**.⁹¹ Em seguida, a quaternarização com iodeto de metila seguida pela metátese do ânion levou a formação do composto quiral desejado. Este sal hexafluorofosfato foi completamente caracterizado por RMN de ¹H e de ¹³C (1D e 2D), IV, [α]_D, EM e HRMS.

Os dados de RMN obtidos para este composto estavam em contradição com aqueles relatados por Huang, principalmente o deslocamento químico de 4,52 ppm para o hidrogênio do centro estereogênico e de 60,2 ppm para o carbono da mesma posição (vide Figuras 24 e 25). Estes sinais característicos estão ausentes na descrição de Huang para o composto **70a** e nenhum dos nove derivados imidazólicos preparados por Huang apresentam sinais na região de 4-5 ppm no espectro de RMN de ¹H.

⁹¹ Bao, W.; Wang, Z.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 591.

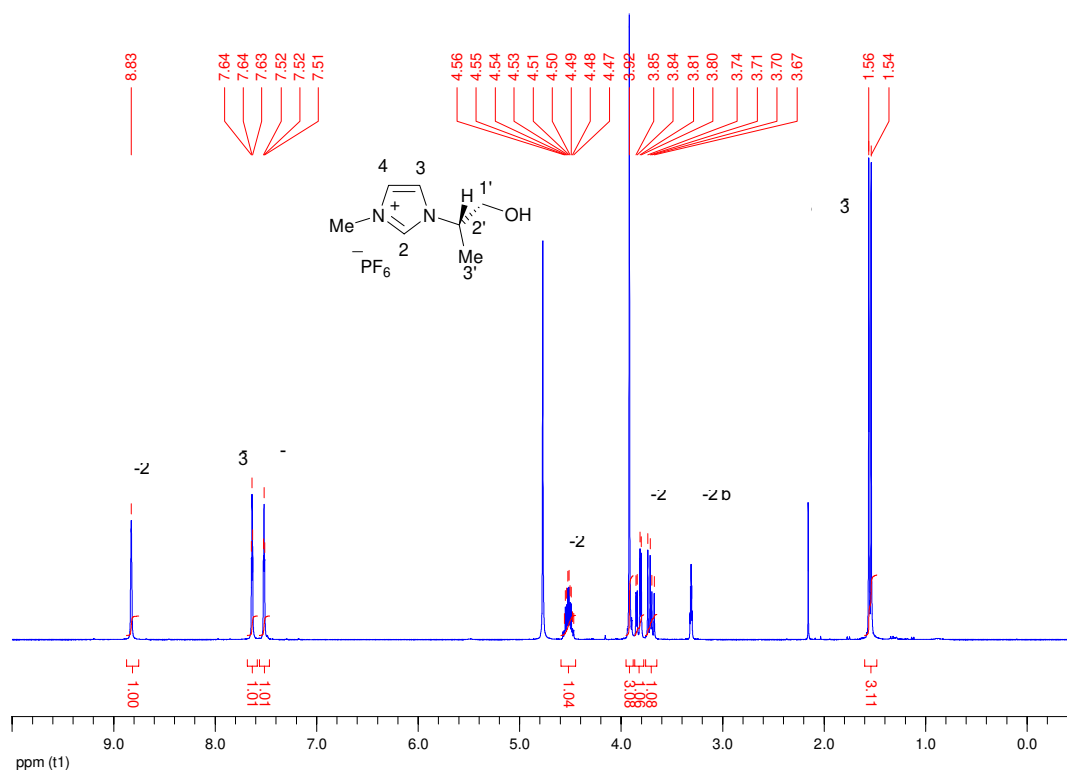


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) obtido para **70a**.

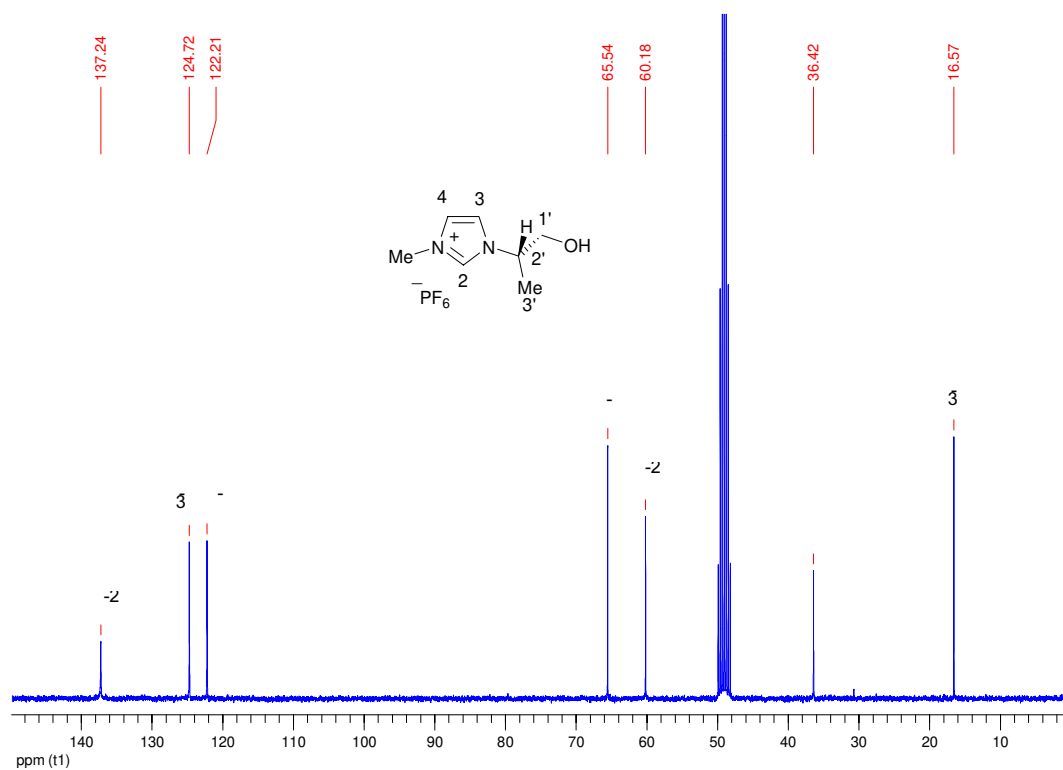


Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) obtido para **70a**.

Diante destes resultados, se a amostra descrita por Huang não era o cloreto imidazólico **69a**, o que ela poderia ser? Os dados de RMN reportados para o sal imidazólico derivado do *L*-alaninol apresenta o hidrogênio do centro estereogênico bastante protegido (~ 3,35 ppm). De fato, o conjunto de sinais dos hidrogênios correspondentes à porção quiral são bem semelhantes àqueles do cloridrato de *L*-alaninol. Porém, os sinais associados com a unidade 1-metilimidazol não correspondiam com os da base livre ou do cloridrato correspondente.

Racionalizando que a reação tinha produzido uma mistura de 1-metilimidazol e do cloridrato de 1-metilimidazol, uma mistura de aproximadamente 50:25:25 do cloridrato de *L*-alaninol, 1-metilimidazol e cloridrato de 1-metilimidazol foi analisada. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C obtidos (Figuras 26 e 27) foram surpreendentemente consistentes com aqueles reportados por Huang para o sal derivado do *L*-alaninol (Figuras 28 e 29). Em particular, o hidrogênio em 3,35 ppm e o carbono em 49,5 ppm associados ao centro estereogênico estavam presentes. Esta mistura (possivelmente obtida pela lavagem da coluna cromatográfica com MeOH) pode ter sido erroneamente tomada pelo sal imidazólico quiral, *na ausência da análise por espectrometria de massas*.

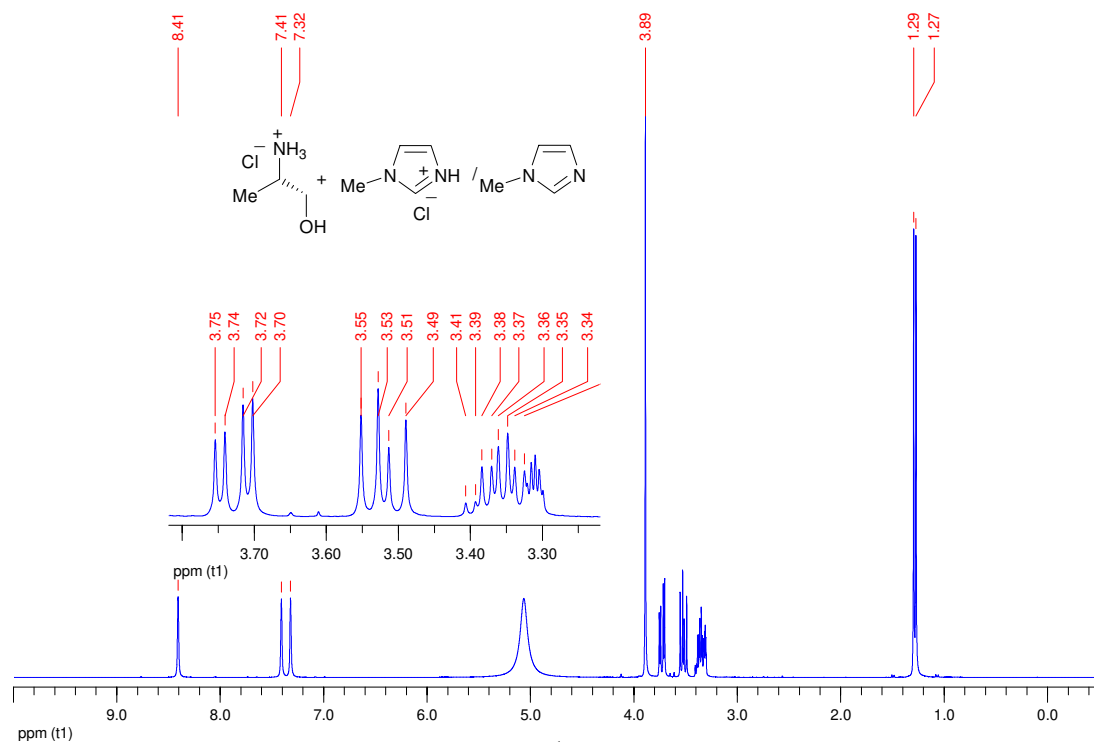


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) da mistura composta de cloridrato de *L*-alaninol, cloridrato de 1-metilimidazol e 1-metilimidazol (50:25:25).

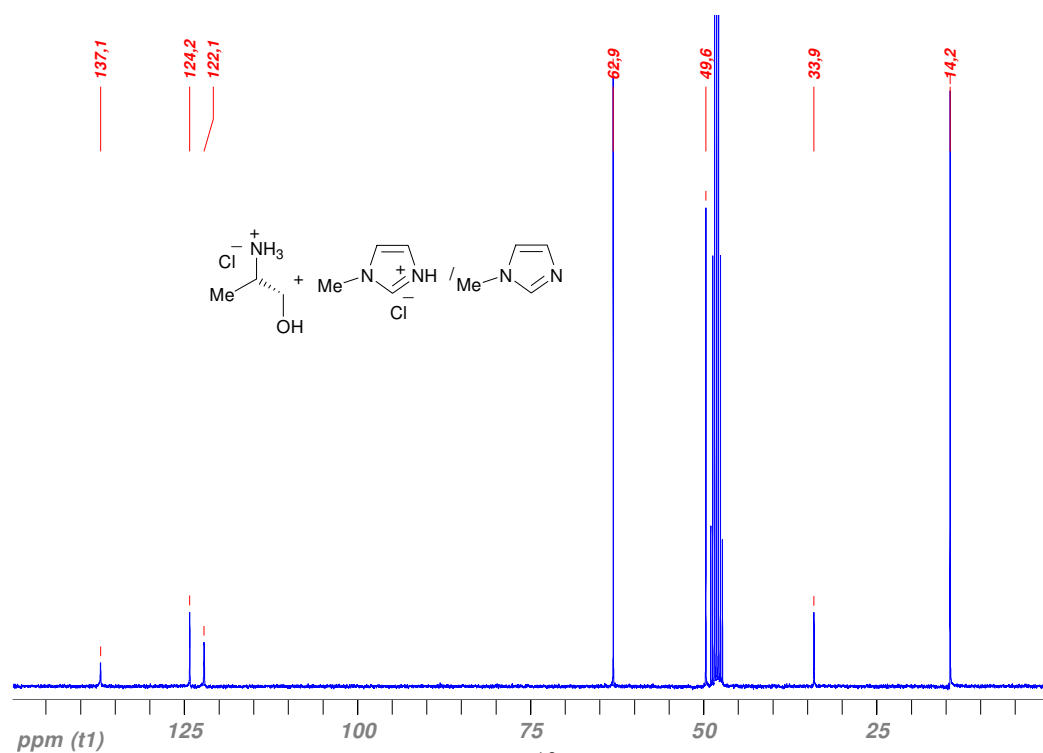


Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) da mistura composta de cloridrato de *L*-alaninol, cloridrato de 1-metilimidazol e 1-metilimidazol (50:25:25).

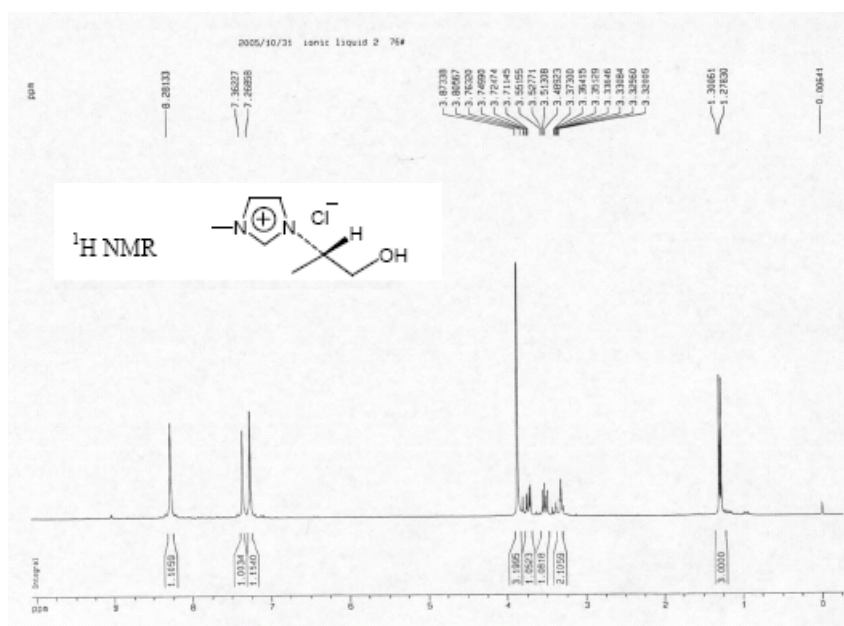


Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) relatado para **69a**.⁹⁰

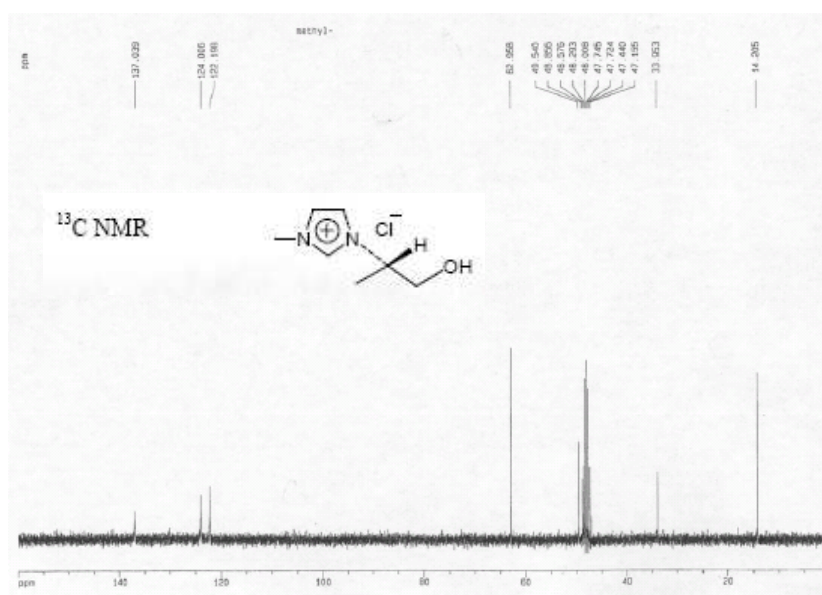


Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) relatado para **69a**.⁹⁰

3.4. Conclusão

Neste segundo capítulo, a reação de Heck de um acrilato cíclico com sais de arenodiazônio e iodetos de arila, em líquidos iônicos, foi investigada. Verificou-se que a reação de Heck da tetraidropiridina **26** empregando o tetrafluoroborato de 4-fluorobenzenodiazônio ocorre eficientemente em diversos líquidos iônicos. Uma forte influência do contra-ânion foi observada, sendo que líquidos iônicos lipofílicos forneceram melhores resultados. Contudo, os resultados são comparáveis aos obtidos pelo uso de metanol como solvente (vide Capítulo 1, seção 2.3.5.).

Oito novos líquidos iônicos quirais foram preparados utilizando rotas sintéticas inéditas e/ou cuidadosamente otimizadas. Uma série de líquidos iônicos imidazolínicos, imidazólicos e piridínicos foi preparada e plenamente caracterizada, inclusive por calorimetria diferencial de varredura (DSC).

As reações de Heck realizadas na presença destas entidades iônicas quirais, seja como solvente ou aditivo, foram efetivas na maioria dos casos, levando à completa conversão do substrato em rendimentos que variaram de bons a excelentes. Apesar do desempenho global das reações de Heck, em todos os casos estudados nenhuma indução assimétrica foi detectada.

Dois novos complexos diastereoisoméricos de paládio contendo ligantes do tipo carbeno *N*-heterocíclico foram preparados em rendimento moderado e suas estruturas foram caracterizadas pela análise de difração de Raios-X. Contudo, estes complexos se mostraram cataliticamente inativos na reação de Heck modelo.

De modo geral, a reação de Heck empregando tetrafluoroboratos de arenodiazônio em líquidos iônicos demonstram a sua superioridade sobre protocolos tradicionais em termos de reatividade e eficiência.

Finalmente, a metodologia descrita por Huang e Ou para a preparação de sais imidazólicos quirais, empregando um processo tipo-Zincke, foi reinvestigada. Os resultados obtidos mostraram que o tratamento do cloreto de 1-(2,4-dinitrofenil)-3-metilidazólio com *L*-alaninol leva a uma completa decomposição do sal de partida por uma reação S_NAr . Deste modo, o material descrito por Huang e Ou não se tratava do sal imidazólico quiral relatado, questionando a sua preparação dos líquidos iônicos quirais no trabalho original.

4-Capítulo 3

Aplicações Sintéticas da Reação de Heck com Sais de Arenodiazônio

4.1. Introdução

4.1.1. Neurotransmissores

A dopamina (DA) e a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) são neurotransmissores que atuam no sistema nervoso central. Deficiência ou desbalanceamento na concentração fisiológica destes neurotransmissores acarretam em funcionamento neurológico irregular e estão correlacionados a desordens neurodegenerativas, como aquelas encontradas nas doenças de Parkinson, Alzheimer e depressão (Figura 30).⁹²

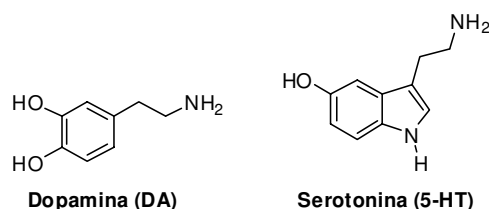


Figura 30: Estrutura da dopamina e da serotonina.

O processo de neurotransmissão sináptica envolve a interação entre duas células nervosas por intermédio dos neurotransmissores que podem ser excitatórios ou inibitórios. Quando liberados na fenda sináptica estes neurotransmissores associam-se na membrana pós-sináptica, a classes específicas de receptores, desencadeando uma complexa sucessão de eventos de polarização ou despolarização da membrana do neurônio que tem como consequência a transmissão e a condução do impulso nervoso (Figura 31).^{92,93}

⁹² Stevenson, G. I.; Baker, R. *Education in Chemistry* **1996**, 124.

⁹³ (a) Skinner, K. J. *Chem. Eng. News* **1991**, 7, 24. (b) Lansbury Jr., P. T. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 317.

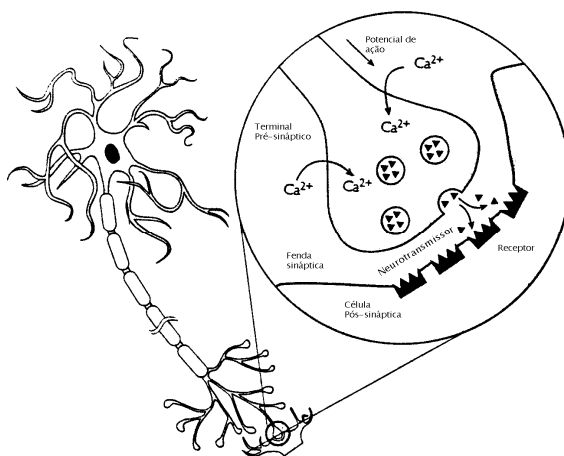


Figura 31: Processo de neurotransmissão sináptica.

O desenvolvimento de moléculas ligantes que mimetizem estes neurotransmissores naturais com alta afinidade e seletividade pelo seu receptor (agonistas) ou que bloqueiem a sua ação pela competição com o receptor (antagonistas) são de grande interesse, pois estas moléculas podem ser exploradas para corrigir ou atenuar artificialmente um funcionamento defeituoso do sistema neurotransmissor como se fossem interruptores moleculares, do tipo “liga-desliga”. Neste aspecto farmacológico estão inseridas as pirrolidinas ariladas e as piperidinas ariladas como análogos conformacionalmente restritos da dopamina e serotonina.⁹⁴

O estudo da fisiologia e da farmacologia dos receptores de dopamina e serotonina têm despertado o interesse dos pesquisadores para o desenvolvimento de novos análogos estruturais visando seu emprego como ferramentas experimentais, possibilitando assim um estudo da relação estrutura-atividade e um melhor detalhamento da topologia dos receptores

⁹⁴ (a) Thomas, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 841. (b) Macor, J. E.; Blank, D. H.; Post, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 45. (c) Sonesson, C.; Wikström, H.; Smith, M. W.; Svensson, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 241. (d) Ahn, K. H.; Lee, S. J.; Lee, C.; Hong, C. Y.; Park, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1379.

para o entendimento dos complexos processos moleculares que ocorrem no sistema nervoso central.

Agonistas dos autoreceptores de dopamina reduzem a neurotransmissão dopaminérgica e são alternativas teóricas como antagonistas da dopamina D₂ pós-sináptica comumente utilizado na farmacoterapia da esquizofrenia. O preclamol, (-)-3-PPP, é o primeiro exemplo de um agonista dos autoreceptores de dopamina, o qual suprime a indução neuroléptica de movimentos anormais em macacos sem induzir o Parksonismo, estando esta droga na fase de testes clínicos (Figura 32).⁹⁵

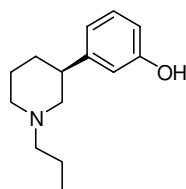


Figura 32: Estrutura do preclamol.

4.1.2. Depressão e Outras Doenças Psiquiátricas

A depressão é a doença com segunda maior incidência em todo o mundo ocidental, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares. Uma vez que é difícil de ser diagnosticada e tratada, a depressão constitui-se numa séria doença psiquiátrica e aproximadamente 20 % dos indivíduos sofrem de um episódio depressivo pelo menos uma vez em sua vida.⁹⁶

Os sintomas típicos da depressão incluem estado depressivo, interesse diminuído pelo prazer, sentimentos de culpa, diminuição da libido e apetite, insônia e ainda pensamentos de morte e suicídio. É potencialmente fatal uma vez que a maioria dos pacientes pensa em suicídio, cerca de 50 % tentam

⁹⁵ (a) Hacksell, U.; Arvidsson, L-E.; Svensson, U.; Nilsson, J. L. G. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1475. (b) Hallberg, A.; Nilsson, K. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4015. (c) Soneson, C.; Lin, C-H.; Hansson, L.; Waters, N.; Svensson, K.; Carlsson, A.; Smith, M. W.; Wikström, H. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2735.

⁹⁶ Schloss, P.; Henn, F. A. *Pharmacol. Ther.* **2004**, 102, 47.

cometer suicídio e mais que 15 % dos pacientes com depressão severa efetivamente cometem suicídio. Em adição, nos últimos anos, a depressão tem sido um fator de risco em doenças cardiovasculares e diabetes.⁹⁶

Muitas vezes a depressão ocorre na forma de episódios definidos, podendo estes durar de semanas a meses e, em casos severos, até mesmo anos. O tratamento inclui várias formas de psicoterapias, principalmente pelo uso de antidepressivos. Em casos severos, ou de resistência ao tratamento químico, a terapia eletroconvulsiva pode ser aplicada.

Em uma recente análise econômica realizada na Inglaterra foi estimado que as perdas totais com a depressão são da ordem de 9 bilhões de euros, incluindo 370 milhões de euros com custos no tratamento direto.⁹⁷

De acordo com a eficácia das drogas (cerca de 60 %) e da terapia eletroconvulsiva (80 a 90 %), fica claro que ainda é necessário entender melhor a patofisiologia desta doença para que se torne possível o descobrimento de medicamentos mais eficazes, mais seletivos, de maior segurança e que sejam mais bem tolerados pelo organismo.

Outras doenças psicológicas como desordem obsessiva compulsiva, síndrome do pânico, fobia social e desordens alimentares (tais como anorexia e bulimia) devem ser consideradas, mesmo estas apresentando uma menor incidência quando comparadas com a depressão.

Como o nome implica, a desordem obsessiva compulsiva é uma doença relacionada à ansiedade e envolve dois componentes principais: obsessão e compulsão. Obsessões são definidas como pensamentos persistentes, impulsos ou idéias que são experimentadas inapropriadamente que geram ansiedade e aflição. Já as compulsões são definidas como comportamentos repetitivos (por exemplo, o hábito de lavar as mãos) ou ações mentais que são efetuadas

⁹⁷ Barrett, B.; Byford, S.; Knapp, M. *J. Affective Disorders* **2005**, 84, 1.

tipicamente com o intuito de aliviar a angústia causada pelas obsessões. Os dois tipos mais comuns são compulsões de checar, onde os indivíduos certificam-se repetidamente se completaram uma atividade corretamente, e compulsões de limpeza, na qual os indivíduos lavam a si mesmo repetidamente.⁹⁸

A síndrome do pânico é caracterizada por discretos períodos de intenso medo e desconforto físico. Tipicamente, os sintomas incluem respiração ofegante, palpitações, atordoamento, transpiração elevada, dentre outros. Invariavelmente, a síndrome do pânico é associada com angústia e disfunções sócio-econômicas pronunciadas. É muito comum a coexistência de ansiedade e outras doenças como depressão.⁹⁹

A fobia social afeta de 10 a 15 % da população e também pode coexistir com depressão, alcoolismo e abuso de substâncias. É uma condição crônica que acarreta uma significativa desabilitação na vida profissional dos pacientes. Afeta ainda a habilidade de se formar relações interpessoais e deste modo impede o crescimento pessoal.⁹⁹

A anorexia nervosa e a bulimia nervosa são doenças caracterizadas pelo padrão anormal no comportamento alimentar ou na regulação do peso, e ainda distúrbios nas atitudes relacionadas ao peso e a forma do corpo. A origem desta doença ainda é obscura, contudo dados recentes afirmam que vulnerabilidades genéticas e biológicas estão relacionadas com o seu surgimento.⁹⁹

Pesquisas básicas em neurobiologia bem como estudos clínicos têm revelado que sistemas monoaminérgicos, como a serotonina e a norepinefrina, estão envolvidos na etimologia e terapia destas doenças afetivas. Deste modo,

⁹⁸ Muller, J.; Roberts, J. E. *J. Anxiety Disorders* **2005**, 19, 1.

⁹⁹ Vaswani, M.; Linda, F. K.; Ramesh, S. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biolog. Psychiatry* **2003**, 27, 85.

a farmacoterapia é baseada no aumento da neurotransmissão serotoninérgica ou noradrenérgica pela inibição da degradação intracelular das monoaminas com emprego de inibidores de monoamino oxidases ou bloqueando a reabsorção na fenda sináptica pelo uso de inibidores seletivos da reabsorção de serotonina, inibidores seletivos da reabsorção de norepinefrina ou antidepressivos tricíclicos.⁹⁶

4.1.3. Antidepressivos

Os primeiros antidepressivos foram descobertos por acaso em 1950 e apenas posteriormente sua ação farmacológica foi elucidada. O reconhecimento de que os primeiros grupos de antidepressivos, os inibidores de monoamino oxidases e os antidepressivos tricíclicos, agem aumentando os níveis sinápticos de serotonina conduziu ao desenvolvimento de novas drogas antidepressivas.¹⁰⁰

A principal classe de antidepressivos, os inibidores seletivos da reabsorção de serotonina (sigla inglesa SSRIs), surgiu como o maior avanço terapêutico em psicofarmacologia. Eles estabeleceram o papel fisiológico da serotonina em doenças afetivas e outras relacionadas à ansiedade. São também os primeiros a confirmar a inibição da reabsorção de neurotransmissores como importante princípio terapêutico. Como resultado, o descobrimento destes agentes constitui um marco na neuropsicofarmacologia e no *design* racional de drogas.⁹⁹

Antes dos SSRIs, todos os medicamentos psicotrópicos foram resultado de observações. As fenotiazinas, potentes drogas antipsicóticas, vieram da procura por melhores agentes pré-anestésicos (Figura 33). Os antidepressivos tricíclicos, como por exemplo amoxapina e despramina (Figura 33), são o

¹⁰⁰ Anderson, I. M. *Cur. Anaesthesia and Critical Care* **1999**, 10, 32.

resultado da tentativa fracassada de melhorar os efeitos antipsicóticos das fenotiazinas. Já os inibidores de monoamino oxidases, dos quais pode-se citar a moclobemida (Figura 33), advêm da busca por medicamentos mais efetivos no combate a tuberculose.⁹⁹

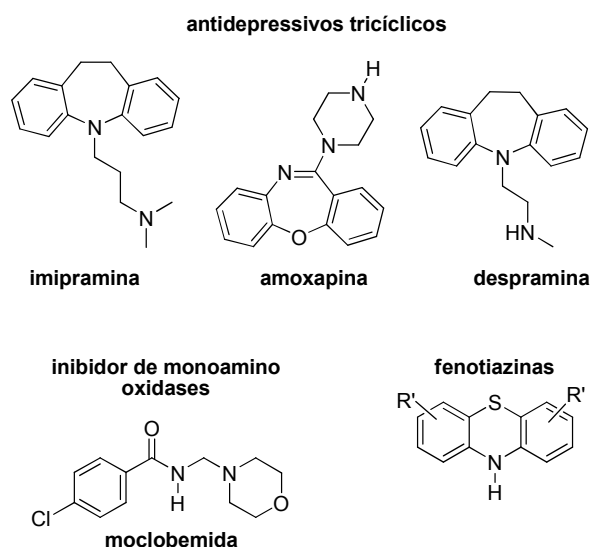


Figura 33: Estrutura das fenotiazinas, de alguns antidepressivos tricíclicos e da moclobemida.

Carlsson e Lindqvist (1969), citado por Vaswani e colaboradores, reportaram que a reabsorção de serotonina era bloqueada por imipramina (Figura 33).⁹⁹ Em seu trabalho posterior descobriram que amins secundárias eram geralmente mais potentes do que amins terciárias em termos de inibir a absorção de noradrenalina, sendo que o contrário era verdadeiro para a inibição da absorção de serotonina. Com a intenção de desenvolver um inibidor seletivo da reabsorção de serotonina, eles descobriram vários agentes não tricíclicos com propriedades inibitórias da reabsorção de amins. Assim, estes trabalhos pioneiros abriram caminho para a descoberta de inúmeras drogas.

Os principais SSRIs que estão em uso clínico no mundo todo são citalopram, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina e sertralina (Figura 34), e foram descobertos por diferentes indústrias farmacêuticas.

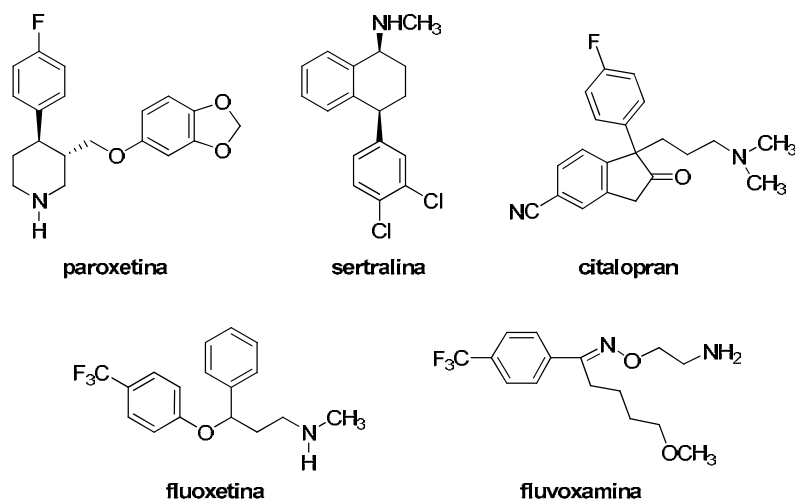


Figura 34: Inibidores seletivos da reabsorção de serotonina.

Os SSRIs têm um mecanismo de ação similar que seria a potencialização dos efeitos da serotonina pela inibição da sua reabsorção neuronal. Uma representação esquemática da ação dos SSRIs está apresentada na Figura 35, onde os SSRIs (em verde) se ligam aos receptores pré-sinápticos da serotonina (em vermelho), impedindo a sua reabsorção e consequentemente aumentando os seus níveis na fenda sináptica. Este aumento induz a uma dessensibilização dos autoreceptores 1A de serotonina, o que geralmente está associado aos efeitos colaterais originados pelo tratamento com os SSRIs.¹⁰¹

¹⁰¹ (a) De Montigny, C.; Pineyro, G.; Chaput, Y. *Clin. Neuropharmacol* **1992**, *15*, 440A. (b) Blier, P.; De Montigny, C.; Chaput, Y. *J. Clin. Psychopharmacol* **1987**, *7*, 24S.

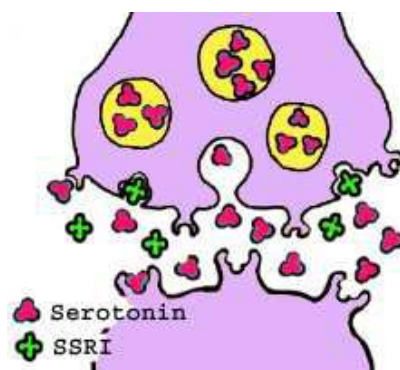


Figura 35: Representação esquemática da ação dos SSRIs.

Em comparação com os antidepressivos tricíclicos são considerados mais seletivos e, conseqüentemente, possuem um menor índice de efeitos colaterais, que são náusea, perda de peso, ansiedade, nervosismo, dor de cabeça, disfunções sexuais, entre outras.

Dentre os principais efeitos colaterais reportados pelo uso dos SSRIs, a disfunção sexual tem recebido particular atenção. Os sinais clínicos mais freqüentemente observados são a perda da libido, disfunção erétil, retardamento da ejaculação, anorgasmia e dispareunia.¹⁰² Sabe-se que cerca de 30 a 40 % dos pacientes tratados com estes antidepressivos desenvolvem algum tipo de disfunção sexual.¹⁰³

Ensaios *in vitro* e *in vivo* revelaram que a paroxetina possui a capacidade de inibir a síntese de óxido nítrico (NO), um mediador-chave na ereção peniana, pela inibição da enzima óxido nítrico sintase (NOS).¹⁰⁴

Em estudos recentes realizados com a paroxetina em ratos, a administração intravenosa induziu a uma diminuição significativa da pressão

¹⁰² (a) Harvey, K. V.; Balon, R. *Ann. Clin. Psychiatry* **1995**, 7, 189. (b) Margolese, H. C.; Assalian, P. *J. Sex. Marital. Ther.* **1996**, 22, 209.

¹⁰³ Vaswani, M.; Linda, F. K.; Ramesh, S. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2003**, 27, 85.

¹⁰⁴ (a) Finkel, M. S.; Laghrissi-Thode, F.; Pollock, B. G.; Rong, J. *Psychopharmacol. Bull.* **1996**, 32, 653. (b) Angulo, J.; Peiro, C.; Sanchez-Ferrer, C. F. *Br. J. Pharmacol.* **2001**, 134, 1190. (c) Wegener, G.; Volke, V.; Harvey, B. H.; Rosenberg, R. *Brain Research* **2003**, 959, 128.

intracavernosa peniana, resultando em disfunção erétil.¹⁰⁵ Estes efeitos foram revertidos pela administração de vardenafil (Levitra[®]), um inibidor da enzima fosfodiesterase 5 (PDE-5).

Um outro estudo mostra que o emprego de sildanefil (Viagra[®]), um outro inibidor de PDE-5 amplamente utilizado no tratamento de disfunção erétil, contribuiu efetivamente para a melhora da função erétil em homens com disfunções sexuais associadas ao uso dos SSRIs.¹⁰⁶ Mais recentemente, foi relatado que a utilização coadjuvante de DA-8159 (um novo inibidor de PDE-5) reverte o efeito da diminuição da pressão intracavernosa peniana induzida pelo tratamento com os SSRIs, sugerindo que a utilização de DA-8159 pode ser um importante agente terapêutico associado ao tratamento da disfunção erétil oriunda do uso dos SSRIs.¹⁰⁷

Diante destes resultados, fica evidente a necessidade do desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da depressão e de outras doenças afetivas, que sejam mais seletivas e que não possuam efeitos colaterais como as disfunções sexuais, ou ainda que tenham uma menor incidência.

4.1.4. A Paroxetina

A paroxetina (Figura 36), um derivado fenilpiperidínico, é o mais potente e seletivo inibidor da reabsorção de serotonina. A paroxetina é mundialmente utilizada no tratamento da depressão, desordens compulsivas

¹⁰⁵ Ângulo, J.; Bischoff, E.; Gabancho, S.; Cuevas, P.; de Tejada, I. S. *Int. J. Impot. Res.* **2003**, *15*, 90.

¹⁰⁶ Nurnberg, H. G.; Hensley, P. L. *J. Clin. Psychiatry* **2003**, *64*, 20.

¹⁰⁷ Ahn, G. J.; Kang, K. K.; Kim, D. S.; Ahn, B. O.; Kim, W. B.; Kang, S. K.; Lee, B. C.; Hwang, W. S. *Urology* **2005**, *65*, 202.

obsessivas, síndrome do pânico, fobia social, dentre outras, sendo o enantiômero 3*S*,4*R* comercializado com os nomes Paxil[®] e Seroxat[®].¹⁰⁸

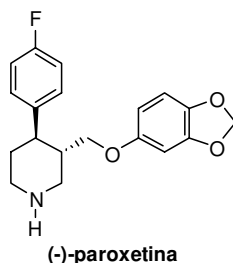


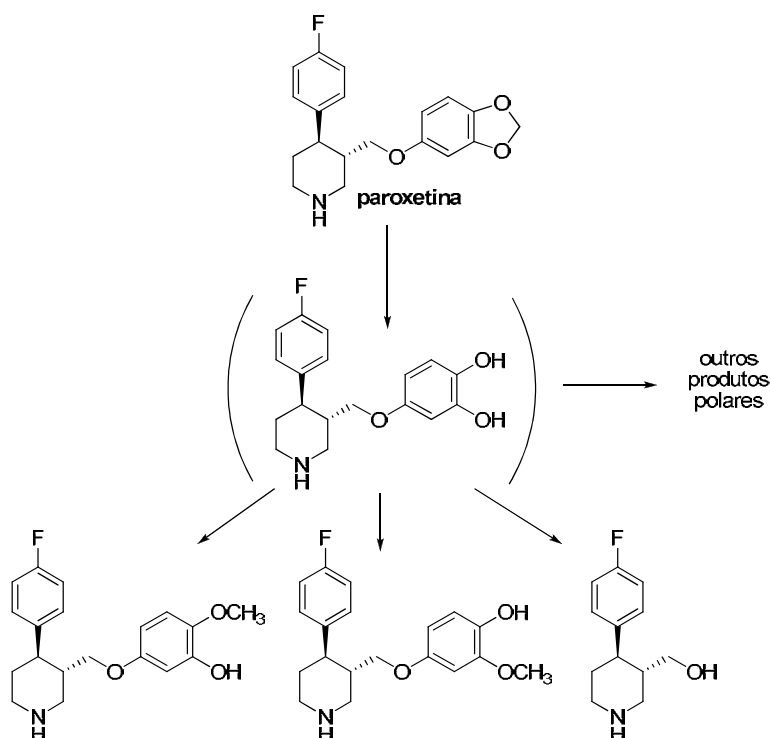
Figura 36: Estrutura da (-)- paroxetina

A afinidade da paroxetina pelo receptor da serotonina é duas a três vezes maior do que a própria serotonina. A paroxetina ainda apresenta ainda uma fraca inibição da reabsorção de norepinefrina e a sua afinidade por outros receptores no sistema nervoso central é praticamente negligenciável.¹⁰⁸

A paroxetina é administrada oralmente e a sua dose usual no tratamento da depressão é de 20 mg/dia. O tempo de meia vida é variável, dependendo da dose e da duração da administração. É eficientemente absorvida pelo trato gastrointestinal, mas é rapidamente metabolizada durante sua primeira passagem pelo fígado. Sua absorção não é modificada pela ingestão de comida ou concomitante tratamento com antiácidos.¹⁰⁸

A distribuição da paroxetina no corpo é extensiva e consistente com sua característica lipofílica, com apenas 1 % da droga permanecendo no sistema circulatório. Menos que 5 % é excretada sem modificação pela urina ou fezes. Seu perfil farmacológico em humanos não é modificado pelo metabolismo da paroxetina e, portanto, os metabólitos resultantes não contribuem para o seu efeito terapêutico (Esquema 60).

¹⁰⁸ Bourin, M.; Chue, P.; Guillon, Y. *CNS Drug Reviews* **2001**, 7, 25.



Esquema 60: Caminho metabólico da paroxetina em humanos.

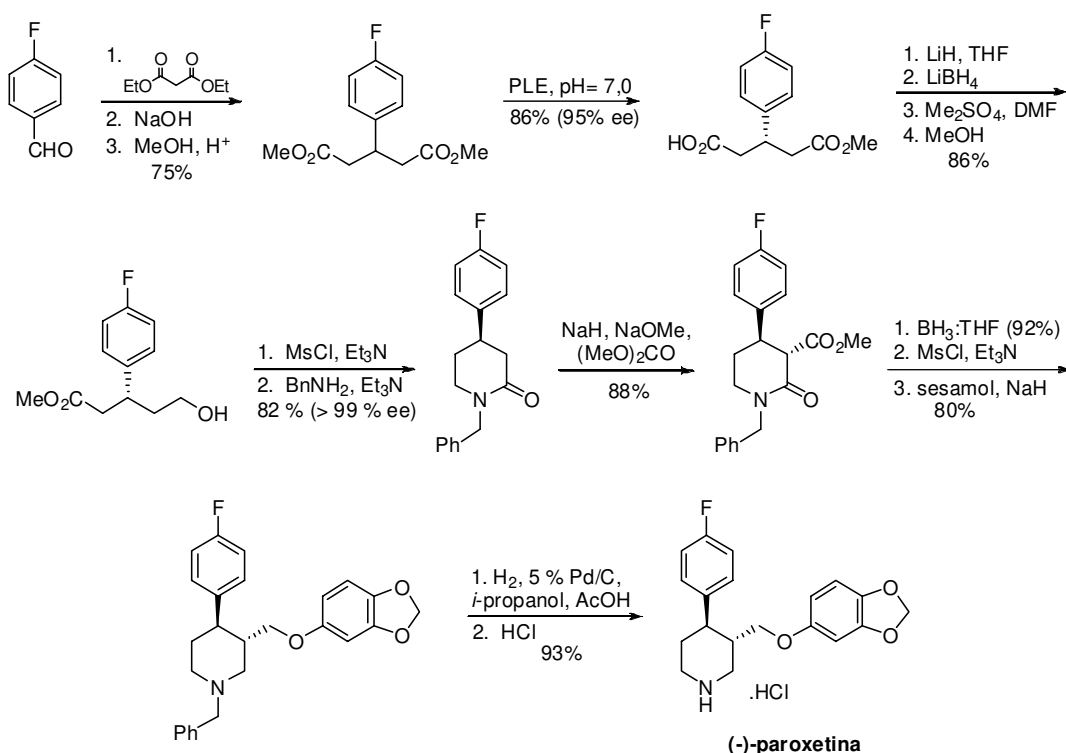
Um fator a ser considerado no tratamento da depressão é a ocorrência de efeitos indesejáveis devido à administração de drogas. Neste sentido, a paroxetina apresenta baixa toxicidade em overdoses e uma reduzida propensão para efeitos colaterais usualmente associados a antidepressivos tricíclicos (antidepressivos tradicionais, mais antigos), como náusea, constipação, sonolência, tremor, impotência, insônia, diarreia etc. Sendo assim, é a primeira alternativa no tratamento de muitas destas doenças e gera atualmente vendas acima de 2,8 bilhões de dólares por ano.¹⁰⁸

A pronunciada atividade biológica das piperidinas ariladas tem despertado o interesse dos pesquisadores para o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, visando a obtenção de análogos conformacionalmente restritos da dopamina e serotonina como na síntese do fármaco (-)-paroxetina, que reúne até o momento inúmeros esforços para sua obtenção, que incluem

recristalização seletiva de sais diastereoisoméricos, sínteses assistidas por auxiliares de quiralidade, resoluções biocatalíticas e ainda assimetriação de intermediários pró-quirais.¹⁰⁹

Entre as recentes metodologias sintéticas descritas na literatura visando a obtenção da paroxetina podemos destacar a síntese de Yu e colaboradores, onde a (-)-paroxetina é produzida através de uma rota assimétrica a partir do 4-fluorobenzaldeído, tendo como etapa chave uma dessimetriação mediada por uma esterase de fígado de porco (PLE), seguida por seqüências de reduções e alquilações (Esquema 61).^{109j}

¹⁰⁹ (a) Stemp, J. A.; Miller, D.; Martin, R. T. *Eur. Pat.* 0190496 **1985**. (b) Christensen, J. A.; Squires, R. F. *US Pat.* 4007196 **1977** (CA 81:152011). (c) Engelstoft, M.; Hansen, J. B. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 164. (d) Amat, M.; Hidalgo, J.; Bosch, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 6, 1591. (e) Adger, B. M.; Potter, G. A.; Fox, M. E. *WO Pat.* 9724323 **1997** (CA 127:149075). (f) Sugi, K.; Itaya, N.; Katsura, T.; Igi, M.; Yamazaki, S.; Ishibashi, T.; Yamaoka, T.; Kawada, Y.; Tagami, Y. *Eur. Pat.* 0812827 A1 **1997** (CA 128:75308). (g) Kreidl, J.; Czibula, L.; Deutschené, J.; Werkné Papp, E.; Nagyné Bagdy, J.; Dobay, L.; Hegedus, I.; Harsanyi, K.; Borza, I. *WO Pat.* 9801424 **1998** (CA 128:127941). (h) Murthy, K. S. K.; Rey, A. W. *WO Pat.* 9907680 **1999** (CA 130:182361). (i) Shih, K-S.; Liu, C-W.; Hsieh, Y-J.; Chen, S-F.; Ku, H.; Liu, L. T.; Lin, Y-C.; Huang, H-L.; Wang, C-L. *J. Heterocycles* **1999**, 51, 2439. (j) Yu, M. S.; Lantos, I.; Peng, Z-Q.; Yu, J.; Cachio, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5647. (k) Amat, M.; Bosch, J.; Hidalgo, J.; Canto, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Miravittles, C.; Orozco, M.; Luque, J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3074. (l) Johnson, T. A.; Curtis, M. D.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1004. (m) Hayashi, T.; Ogasawara, M.; Senda, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6852. (n) Cossy, J.; Mirguet, O.; Pardo, D. G.; Desmurs, J-R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7805. (o) Cossy, J.; Mirguet, O.; Pardo, D. G.; Desmurs, J-R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5707. (p) Liu, L. T.; Hong, P-C.; Huang, H-L.; Chen, S-F.; Wang, C-L. J.; Wen, Y-S. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 419. (q) Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N. S. *Synlett* **2002**, 12, 2074. (r) Cheng, C-Y.; Chang, B-R.; Tsai, M-R.; Chang, M-Y.; Chang, N-C. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9383. (s) Takasu, K.; Nishida, N.; Tomimura, A.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3957. (t) Yamada, S.; Jahan, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8673. (u) Koech, P. K.; Krische, M. J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10594. (v) Chavan, S. P.; Dushant, A. K.; Pathak, A. B.; Kalkote, U. R. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 3143. (w) Nemoto, T.; Sakamoto, T.; Fukuyama, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4977. (x) Ito, M.; Sakaguchi, A.; Kobayashi, C.; Ikariya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 290. (y) De Risi, C.; Fanton, G.; Polini, G. P.; Trapella, C.; Valente, F.; Zanitaro, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 131.

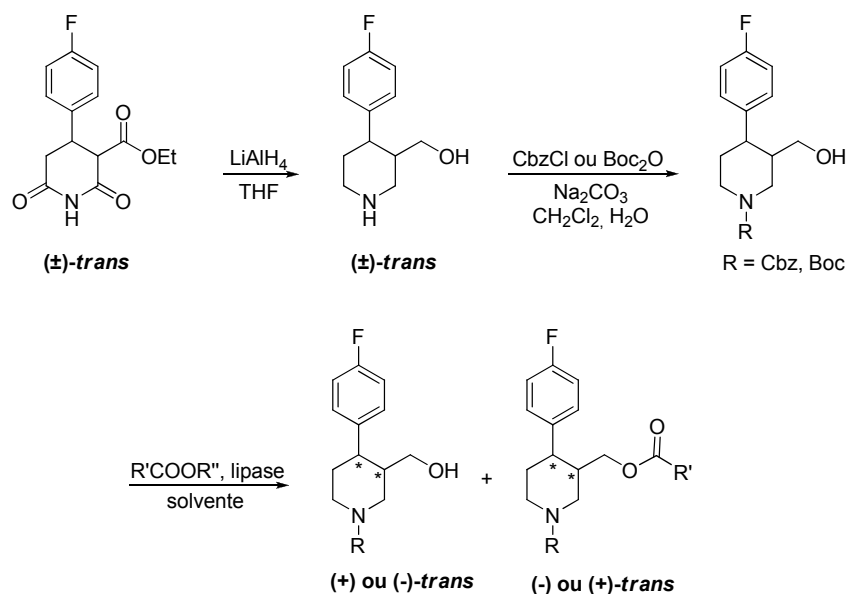


Esquema 61: Síntese da (-)-paroxetina usando PLE.

Outras biotransformações também foram empregadas na síntese assimétrica da paroxetina. A análise retrossintética da paroxetina revela a existência de intermediários que podem ser resolvidos por processos enzimáticos, como hidrólise ou acetilação de intermediários.

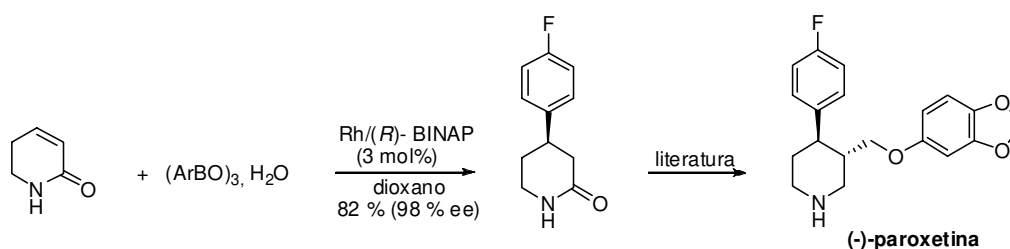
Deste modo, Gonzalo e colaboradores realizaram um estudo visando à obtenção de ambos os enantiômeros do intermediário *trans* que conduz à síntese da paroxetina. Neste trabalho duas lipases (*Candida antarctica*) foram empregadas para catalisar a acilação de piperidinas *trans*-disubstituídas em solventes orgânicos, com bons rendimentos e altas enantiosseletividades, dependendo dos parâmetros reacionais adotados (Esquema 62).¹¹⁰

¹¹⁰ (a) Gonzalo, G.; Brieva, R.; Sanchez, V. M.; Bayod, M.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8947. (b) Gonzalo, G.; Brieva, R.; Sanchez, V. M.; Bayod, M.; Gotor, V. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 1725.



Esquema 62: Síntese de intermediários chave da paroxetina mediada por resolução enzimática.

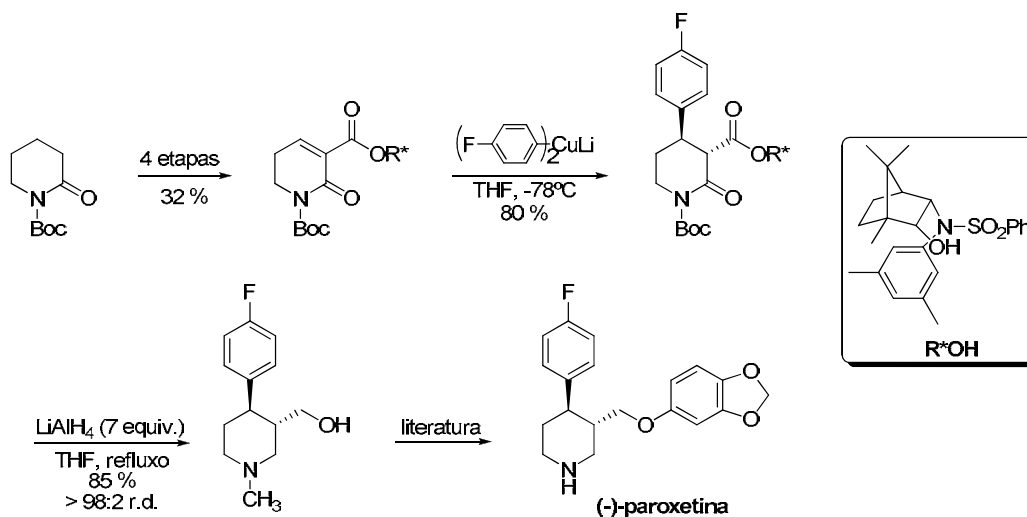
Hayashi e colaboradores realizaram a síntese formal da (-)-paroxetina através de uma adição-1,4 assimétrica, de triarilboroxina a 2-piperidinona α,β -insaturada, fazendo o uso do catalisador quiral ródio (R)-BINAP (Esquema 63).^{109m}



Esquema 63: Síntese formal da (-)-paroxetina empregando adição-1,4 assimétrica.

Em outra abordagem sintética, Cossy e colaboradores efetuaram a síntese formal da (-)-paroxetina pela adição diastereosseletiva de um cuprato a uma olefina conjugada, sendo que a estereoquímica absoluta *trans* entre os

dois centros estereogênicos gerados foi mediada pelo emprego de um auxiliar de quiralidade (Esquema 64).¹⁰⁹ⁿ



Esquema 64: Síntese formal da (-)-paroxetina empregando adição diastereosseletiva de cupratos.

O ataque do cuprato a olefina assimétrica ocorreu pela face menos impedida levando a obtenção da (-)-*trans*-piperidina com alto nível de diastereosseletividade (Figura 37). A clivagem do auxiliar de quiralidade, usando redução com LiAlH₄ em THF com refluxo, forneceu o álcool que já é conhecido e pode ser convertido na (-)-paroxetina como relatado na literatura citada pelos autores.

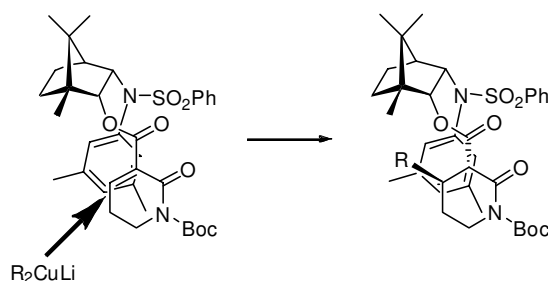
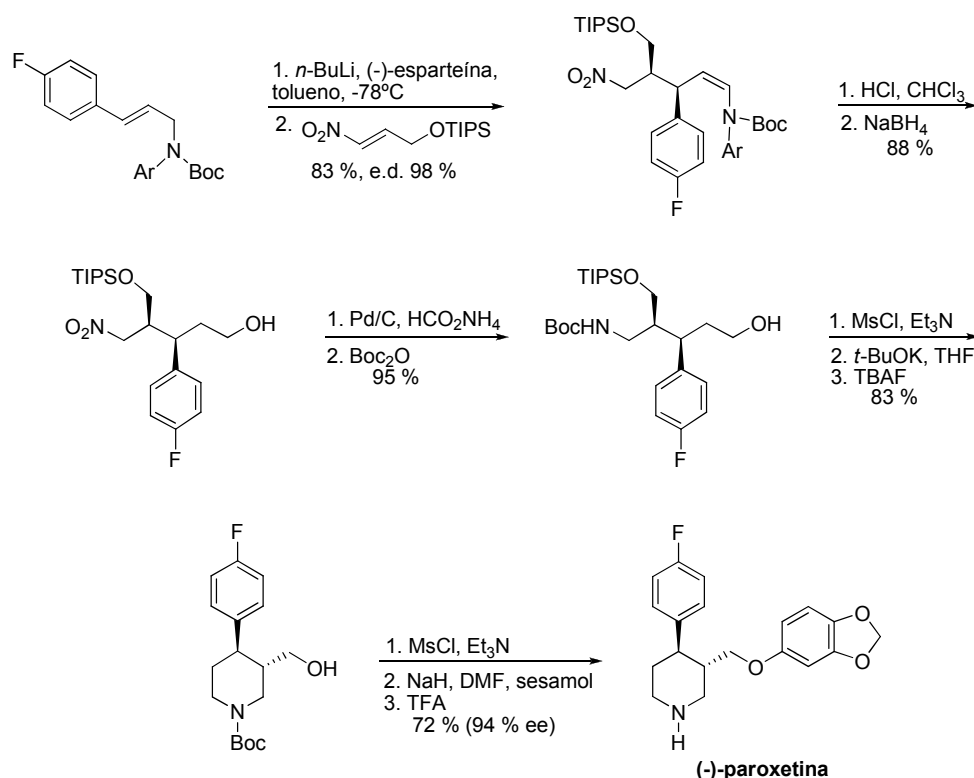


Figura 37: Ataque pela face menos impedida.

Outro trabalho bastante interessante visando à obtenção da paroxetina foi realizado eficientemente por Johnson e colaboradores.¹⁰⁹¹ A etapa chave consistiu de uma litiação mediada por esparteína seguida por uma adição conjugada a um nitroalcano, fornecendo o enecarbamato desejado em 83 % de rendimento como único diastereoisômero (S,S). Transformações adicionais, incluindo uma ciclização, levaram a obtenção da (-)-paroxetina em 41 % de rendimento global (para 11 etapas) e um razão enantiomérica maior que 97:3 (Esquema 65).



Esquema 65: Síntese total da (-)-paroxetina empregando litiação seguida por uma adição conjugada.

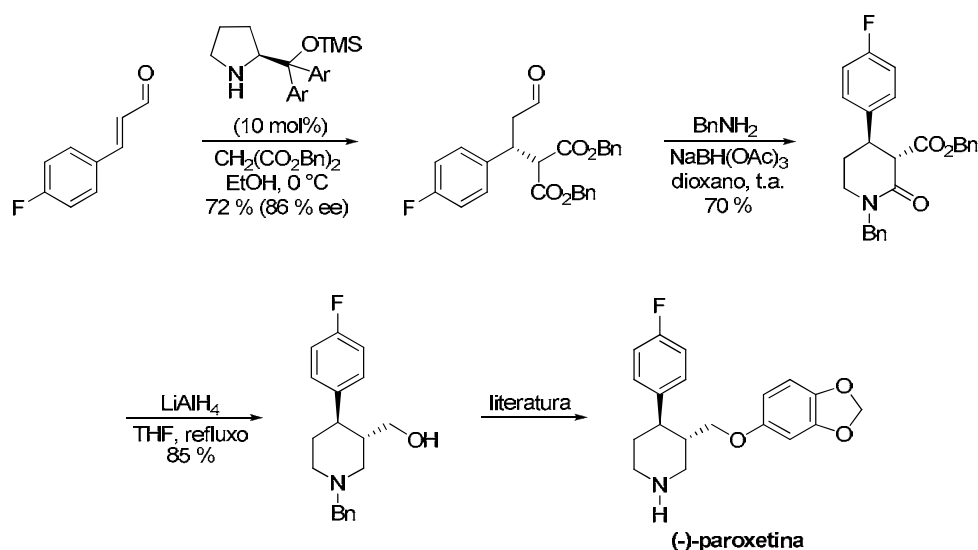
A organocatálise surgiu como uma ferramenta sintética poderosa, sendo complementar aos processos catalisados por metais de transição. O grande interesse pela organocatálise deve-se principalmente a algumas vantagens, tais

como a baixa toxicidade, a simplicidade e o baixo custo dos catalisadores de origem natural ou sintética.¹¹¹ Além disso, as condições de reação são mais brandas quando comparadas a outros tipos de catálise pois não requer o uso de atmosfera inerte, condições anidras e aquecimento ou resfriamento do meio reacional. Neste sentido, a organocatálise oferece um método prático e eficiente para a preparação de moléculas pequenas com alta pureza enantiomérica.

Neste contexto, processos organocatalíticos também foram empregados na síntese assimétrica da paroxetina.¹¹² Em 2006, Jørgensen e colaboradores relataram um método rápido e simples para a preparação de lactamas quirais, baseado na adição conjugada enantiosseletiva de malonatos a aldeídos α,β -insaturados, catalisada por uma prolina quiral. Os adutos de Michael foram obtidos em bons excessos enantioméricos, sendo posteriormente aplicados na síntese de um intermediário avançado da (-)-paroxetina (Esquema 66).

¹¹¹ Para revisões em reações organocatalíticas, ver: (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (b) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (c) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Disc. Today* **2007**, *12*, 8. (d) Houk, K. N.; List, B. Eds. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487 (número especial inteiramente dedicado à organocatálise assimétrica). (e) Richmond, J. P. Ed. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1007 (número especial inteiramente dedicado à organocatálise). (f) Kocovsky, P.; Malkov, A. V. Eds. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 243 (número especial inteiramente dedicado ao uso de organocatálise em síntese orgânica).

¹¹² (a) Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305. (b) Hynes, P. S.; Stuppel, P. A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1389. (c) Valero, G.; Schimer, J.; Cisarova, I.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1943.



Esquema 66: Síntese formal da (-)-paroxetina usando organocatalisadores.

Apesar do desenvolvimento de inúmeras estratégias sintéticas, o crescente interesse da indústria farmacêutica na preparação da paroxetina e de outras 4-arilpiperidinas requer ainda a descoberta de novos métodos sintéticos para a produção em grande escala.

4.1.5. A Sertralina

A sertralina (Figura 38), um derivado naftilamina, atua no sistema nervoso central como um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (SSRI).¹¹³ Ela é um dos antidepressivos de segunda geração mais vendidos atualmente, sendo comercializada pela Pfizer com o nome Zoloft®.

¹¹³ MacQueen, G.; Born, L.; Steiner, M. *CNS Drug Rev.* **2001**, *1*, 1.

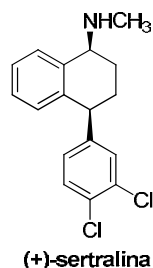


Figura 38. Estrutura da (+)-sertralina.

A sertralina apresenta um perfil farmacocinético linear e um tempo de meia-vida de 26 horas. O seu maior metabólito, resultante da perda da metila, não apresenta atividade inibitória sobre o sistema de recaptura da serotonina. A incidência de efeitos colaterais pelo uso da sertralina está relacionada com a dosagem desta droga e incluem: náusea, diarreia, tremor, boca seca, sonolência ou insônia, disfunções sexuais, dentre outros.

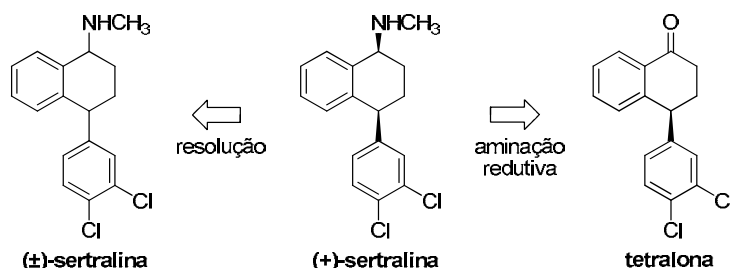
A sertralina figura entre os medicamentos que são vendidos na forma quiral não-racêmica, uma vez que os enantiômeros apresentam diferenças significantes em suas atividades biológicas.¹¹⁴ Neste contexto, a obtenção do enantiômero 1*S*,4*S* da sertralina, em alta pureza óptica, é extremamente necessária.

A síntese total da sertralina tem atraído a atenção de muitos químicos orgânicos sintéticos.¹¹⁵ Contudo, a maior parte dos esforços envolvem a preparação da sertralina na forma racêmica e sua posterior resolução para a

¹¹⁴ Koe, B. K.; Weissman, A.; Welch, W. M.; Browne, R. G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1983**, 226, 686.

¹¹⁵ Para sínteses da sertralina, empregando estratégias sintéticas diversas, veja: (a) Lautens, M.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5246. (b) Lautens, M.; Rovis, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8967. (c) Chen, C.-Y.; Reamer, R. A. *Org. Lett.* **1999**, 1, 293. (d) Barbieri, C.; Caruso, E.; D'arrigo, P.; Fantoni, G. P.; Servi, S. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, 10, 3931. (e) Chandrasekhar, S.; Reddy, M. V. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1111. (f) Yun, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 767. (f) DeNinno, M. P.; Eller, C.; Etienne, J. B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6988. (g) Barbieri, C.; Bossi, L.; D'arrigo, P.; Fantoni, G. P.; Servi, S. *J. Mol. Catal. B: Enzymatic* **2001**, 11, 415. (h) Wang, G.; Zheng, C.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2074. (i) Polet, D.; Rathgeb, X.; Falciola, C. A.; Langlois, J.-B.; El Hajjaji, S.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, 15, 1205.

obtenção do enantiômero ativo (+)-*cis* (Esquema 67).¹¹⁶ Outra estratégia bastante comum é a síntese assimétrica da tetralona intermediária, que é convertida na (+)-sertralina empregando uma aminação redutiva.¹¹⁷

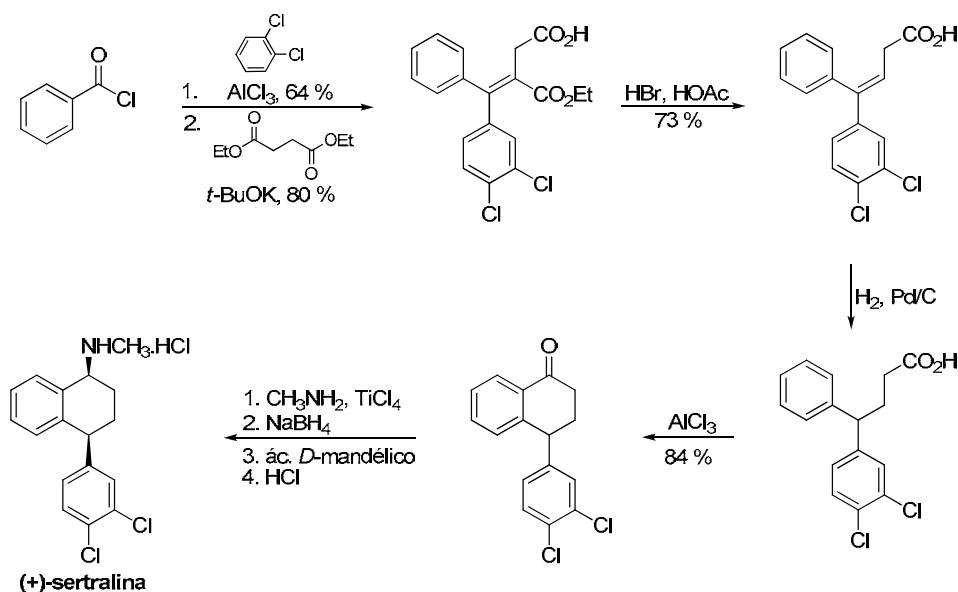


Esquema 67. Estratégias sintéticas para a obtenção da (+)-sertralina.

Na síntese original descrita pela Pfizer (Esquema 68), a tetralona intermediária era obtida em cinco etapas, empregando reações clássicas. Em seguida, esta tetralona era convertida na imina correspondente, pela reação com a metilamina na presença de TiCl_4 . Após a redução com NaBH_4 e separação dos isômeros, a etapa de resolução empregando ácido *D*-mandélico levava a formação da (+)-sertralina desejada.

¹¹⁶ (a) Vukies, K.; Fodor, T.; Fischer, J.; Fellegvári, I.; Lévai, S. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 82. (b) Taber, G. P.; Pfisterer, D. M.; Colberg, J. C. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 385.

¹¹⁷ (a) Quallich, G. J.; Woodall, T. M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 10239. (b) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5373. (c) Davies, H. M. L.; Stafford, D. G.; Hansen, T. *Org. Lett.* **1999**, 1, 233. (d) Boulton, L. T.; Lennon, I. C.; McCague, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1094.

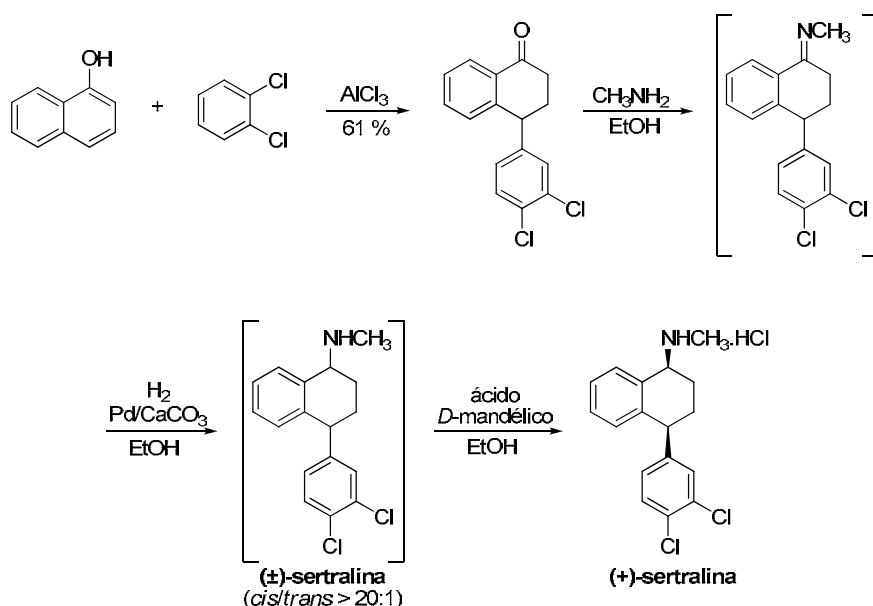


Esquema 68. Primeira geração de síntese da (+)-sertralina.

Esta primeira geração de síntese foi viável apenas para os estudos toxicológicos e clínicos iniciais. Principalmente, o baixo rendimento global para a preparação da tetralona intermediária (35 %), o uso de TiCl_4 (altamente corrosivo) para formar a imina, a baixa estereosseletividade para a etapa de redução com NaBH_4 (*cis/trans* 1:1) e o baixo rendimento da etapa de resolução com ácido *D*-mandélico (< 50 %), inviabilizaram esta rota sintética para a preparação em escala piloto.

Esforços foram então concentrados para melhorar a eficiência geral desta rota e desenvolver um processo comercial que eliminasse todas as limitações inerentes à primeira rota. Neste sentido, a tetralona racêmica passou a ser preparada em uma única etapa, a partir da reação entre 1-naftol e 1,2-diclorobenzeno, em 61 % de rendimento. Por sua vez, a redução da imina, preparada sem o emprego de TiCl_4 , foi efetuada por hidrogenação catalítica, empregando Pd/CaCO_3 . A sertralina racêmica pôde então ser obtida em uma diastereosseletividade *cis/trans* maior que 20:1, sendo posteriormente

resolvida para a (+)-sertralina nas mesmas condições anteriores (Esquema 69).^{116b} Apesar do grande avanço obtido para esta segunda geração de síntese, a etapa de resolução no final da rota sintética ainda representava uma certa limitação.



Esquema 69. Segunda geração de síntese da (+)-sertralina.

Em princípio, a catálise assimétrica é o método ideal para se introduzir quiralidade em compostos farmacologicamente ativos. Contudo, na prática, outras técnicas são frequentemente empregadas para preparações em grande escala, como o uso de matérias-primas derivadas do “pool” quiral e resolução de racematos.¹¹⁸

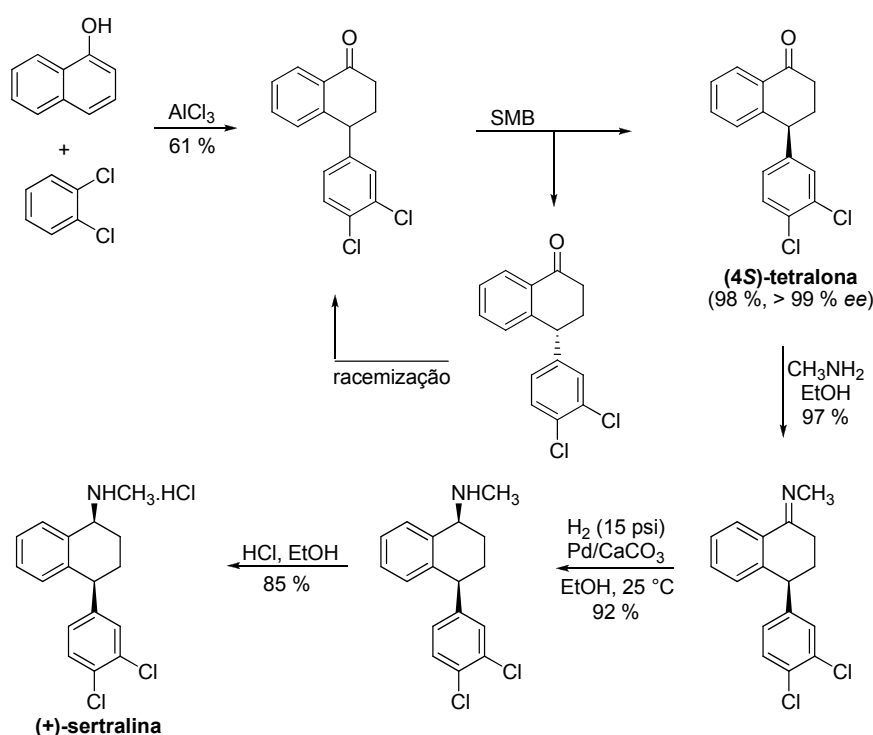
Em adição aos métodos clássicos de resolução baseados em recristalização, métodos cromatográficos têm sido considerados para resoluções em escala piloto, através do uso de leito móvel simulado (SMB).¹¹⁹

¹¹⁸ (a) Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3224. (b) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2734.

¹¹⁹ (a) McCoy, M. *Chem. Eng. News* **2000**, 78, 17. (b) Schulte, M.; Strube, J. *J. Chromatogr.* **2001**, 906, 399. (c) Rouhi, M. A. *Chem. Eng. News* **2004**, 82, 47.

Atualmente, esta técnica já é utilizada por várias companhias farmacêuticas no mundo todo na produção de toneladas de compostos enantiomericamente puros

O processo comercial empregado pela Pfizer na síntese da (+)-sertralina lança mão desta tecnologia e se constitui um bom exemplo da evolução de uma rota sintética (Esquema 70).¹²⁰ A nova rota desenvolvida é altamente eficiente, permitindo a preparação da sertralina em poucas etapas, com elevado rendimento global e excelentes excessos enantioméricos.



4.1.6. Nocaína 3B, um Análogo da Cocaína

A cocaína (Figura 39) é uma droga alcalóide estimulante com alto poder de causar dependência, sendo que o seu uso crônico leva à grande aceleração do envelhecimento e à profundos danos cerebrais irreversíveis, entre outros problemas de saúde.

¹²⁰ Quallich, G. J. *Chirality* **2005**, 17, S120.

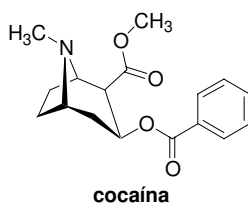


Figura 39. Estrutura da cocaína.

Estudos arqueológicos estimam que a Coca foi utilizada pelas primeiras vezes na região dos Andes na América do Sul por volta de 3000 A.C.¹²¹ Em 1860, a cocaína foi isolada pela primeira vez nos laboratórios da Alemanha, a partir das folhas secas da coca peruana (*Erythroxylon coca* originária dos altiplanos andinos). Genericamente, a obtenção da cocaína passa por duas etapas: maceração das folhas e refinamento, e origina diversos subprodutos.¹²²

A cocaína se transformou em uma nova droga revolucionária utilizada por médicos e cientistas, contudo se tornando ilegal em diversos países em meados do século 20. Desde 1960, a cocaína se tornou uma droga ilícita extensivamente usada e atinge todas as classes sociais. O maior consumo relatado é nos países da continente americano: Canadá, Estados Unidos da América e América Latina, mas apresenta um mercado crescente na Europa.¹²³

Em 2003, apenas nos Estados Unidos foram vendidos aproximadamente 35 milhões de dólares de cocaína. No Brasil, cerca de 2 % dos estudantes brasileiros já usaram cocaína pelo menos uma vez na vida. Entre as maiores cidades do Estado de São Paulo, o abuso de cocaína atinge 2,1 % da população, constituindo-se na terceira substância ilícita mais utilizada, atrás apenas dos solventes (2,7 %) e da maconha (6,6 %).

¹²¹ Henmann, A. (1978) *Mama Coca*, 1st edn (London, Hassle Free Press).

¹²² United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention (UNODCCP). Global illicit drug trends 2001 [online]. Vienna: UNODCCP 2001. Available from: URL: http://www.undcp.org/adhoc/report_2001-06-21_1/report_2001-06-21_1.pdf.

¹²³ Gootenberg, P. *Cocaine, global histories* 1999 (London, Taylor & Francis).

A população de usuários é extremamente jovem, variando dos 15 aos 45 anos, com predomínio da faixa etária dos 20 aos 30 anos.¹²⁴ O governo brasileiro gasta pelo menos 82 milhões de reais por ano com o tratamento de problemas relacionados ao uso de drogas.¹²⁵

Além das despesas com tratamentos, deve-se levar em consideração o fato de que cerca de 80 % dos crimes e assassinatos tem como origem o mercado de compra e venda dos entorpecentes, assim como outros problemas sociais causados pela dependência de drogas.

No organismo, a cocaína age inibindo os transportadores dos neurotransmissores serotonina (SER), noraepinefrina (NE) e dopamina (DA). Além disto, é um inibidor de DAT (transportador de dopamina) particularmente nos campos terminais mesocorticolímbicos, os quais são largamente conhecidos por serem responsáveis pelos efeitos de reforço e euforia da cocaína.¹²⁶

A dopamina e a noradrenalina (norepinefrina) são neurotransmissores cerebrais que são secretados e liberados nas sinapses, onde são recaptadas para o interior dos neurônios pelos transportadores acima citados. Portanto, o consumo de cocaína aumenta a concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica potencializando suas ações.

A noradrenalina é um neurotransmissor do sistema nervoso simpático e possui efeitos como aumento da contração e frequência cardíaca, aumento da clareza e velocidade dos pensamentos, destreza dos músculos, inibição temporária da dor e aumento da pressão arterial. Assim, com o uso de cocaína

¹²⁴ Colliver, J. D.; Kopstein, A. N. *Public Healthy Rep.* **1991**, 106, 59.

¹²⁵ Esta cifra é um cálculo inédito feito a partir dos dados de 2003, do Datasus (Departamento de Informática do SUS), sobre internações de pacientes por transtornos mentais e comportamentais causados por drogas.

¹²⁶ (a) Ritz, M. C.; Lamb, R. J.; Goldberg, R. J.; Kuhar, S. R. *Science* **1987**, 237, 1219. (b) Volkow, N. D.; Wang, G. J.; Fichman, M. W.; Foltin, R. W.; Fowler, J. S.; Abumrad, N.; Vitkun, S.; Logan, J.; Gatley, S. J.; Pappas, N.; Hitzemann, R.; Shea, C. E. *Nature* **1997**, 386, 827.

o indivíduo sente-se invulgarmente consciente e desperto, eufórico, excitado e com perda da noção do tempo. A cocaína portanto é um forte potenciador do sistema simpático, tanto no cérebro, como na periferia.

A dopamina, por sua vez, tem função de produzir prazer em resposta a acontecimentos positivos na vida do indivíduo, recompensando a aquisição de novos conhecimentos ou capacidades (aprendizado), progressos nas relações sociais, relações emocionais e outros eventos. O consumidor de cocaína sente-se desta forma extremamente autoconfiante, poderoso e capaz de vencer qualquer desafio, de uma forma que não corresponde à sua real situação ou habilidade. Tendo em vista estes efeitos, a modulação da interação da cocaína especificamente no DAT (transportadores de dopamina) representa uma considerável estratégia no desenvolvimento de agentes farmacoterapêuticos efetivos.¹²⁷

Devido ao número substancial e crescente de indivíduos viciados em cocaína, ou que se encontram no processo de adesão ao uso da droga, existe uma real necessidade de desenvolvimento de um medicamento eficaz para o tratamento da dependência, exigindo desta maneira intensos esforços em pesquisas para a produção de análogos desta droga. Apesar dos grandes avanços sobre substâncias de abuso e dependência na neurociência nos últimos 20 anos, nenhum tratamento farmacológico efetivo para o abuso da cocaína é conhecido.¹²⁸

Inibidores de recaptção monoamínicos vêm sendo estudados por seus efeitos intrínsecos no mecanismo de recompensa cerebral (“brain stimulation reward”, sigla em inglês BSR), assim como pelo seu potencial em reduzir o

¹²⁷ (a) Johnson, K. M.; Bergmann, J.; Kozikowski, A. P. *Eur. J. Pharmacol., Mol. Pharmacol. Ser.* **1992**, 227, 411. (b) Kitayama, S.; Shimada, S.; Xy, H.; Markham, L.; Donovan, D. M.; Uhl, G. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1992**, 89, 7782.

¹²⁸ Preti, A. *Addiction Biology* **2007**, 12, 133.

mecanismo de recompensa induzido pela cocaína. Dentre as substâncias desenvolvidas com essa finalidade destacam-se a nocaína-3B e seu dímero, a nocaína-250B, piperidinas dissustituídas que possuem alta afinidade for DAT (transportadores de dopamina), SERT (transportadores de serotonina) assim como por NET (transportadores de norepinefrina) (Figura 40).¹²⁹

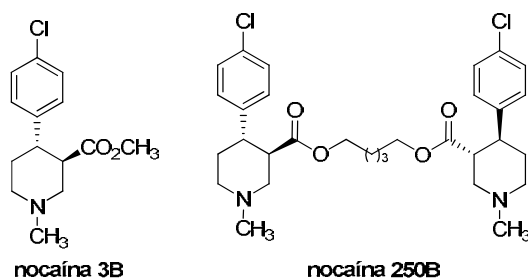


Figura 40. Estruturas da nocaína 3B e da nocaína 250B.

Testes com a nocaína 3B já foram realizados em conjunto com a cocaína, fornecendo dados para comparação entre estas, levando em consideração toda sua gama de atuações.¹³⁰ A partir deste estudo sabe-se que: (1) como a cocaína, a nocaína 3B inibiu a recaptação de dopamina e noradrenalina com alta afinidade em sinapses de ratos; (2) a nocaína 3B é extremamente menos potente que a cocaína na inibição da recaptação de serotonina; (3) foi observada uma diminuição da estimulação locomotora pela cocaína em ratos pré-tratados com a nocaína 3B e (4) limitada propriedade de reforço da nocaína 3B, quando comparada com a cocaína.

Estes resultados demonstram que a nocaína 3B possui um perfil farmacológico atípico, possuindo propriedades agonistas e antagonistas à cocaína, dependendo do receptor de atuação. A nocaína 3B é

¹²⁹ Teinska, M.; Pimentel, P.; Stellar, J. R.; Hanson, N. R.; Choi, S. W.; Elmaleh, R. D.; Zhang, J.; Prakash, K. R. C.; Tamiz, P. A.; Kozikowski, A. P.; Johnson, M. K.; Smith, P. M.; Babich, W. J. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **2001**, 68, 171.

¹³⁰ Kozikowski, A. P.; Johnson, K. M.; Deschaux, O.; Bandyopadhyay, B. C.; Araldi, G. L.; Carmona, G.; Munzar, P.; Smith, M. P.; Balster, R. L.; Beardsley, P. M.; Tella, S. R. *J. Phar. Exp. Ther.* **2003**, 305, 143.

aproximadamente 3 vezes menos potente, podendo atuar como minimizadora dos efeitos da cocaína, uma vez que interage com os mesmos receptores da cocaína, porém não estimulando-os com a mesma intensidade ou até mesmo bloqueando-os.

Uma vez que esses inibidores desenvolvidos apresentam efetivas afinidades pelos receptores detalhados anteriormente, podem portanto serem utilizados em outros âmbitos e não apenas para tratamento do abuso da cocaína, sendo ainda importantes em estudos de narcolepsia e de doenças causadas por desordens mentais.

Muitos dos potentes inibidores de transporte monoamínicos, incluindo a cocaína e a nocaína, possuem no mínimo três interações de grande importância com os sítios de ligação: uma interação iônica ou por ligação de hidrogênio do nitrogênio básico, uma interação dipolo-dipolo ou ligação de hidrogênio pelo grupamento éster e uma interação do grupo arila com uma região lipofílica do sítio ligante (Figura 41).¹³¹

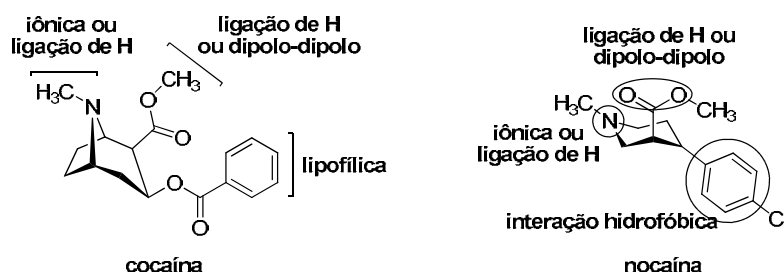


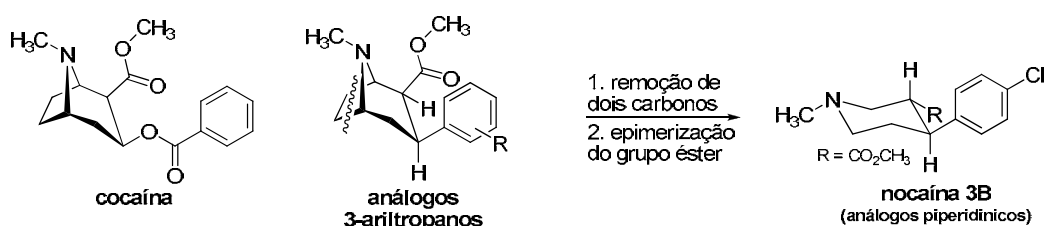
Figura 41. Principais interações da cocaína e da nocaína com os transportadores de DA, SER e NE.

O desenvolvimento de substâncias para o tratamento do abuso de cocaína tem sido o foco principal de diversos laboratórios de pesquisa no mundo inteiro. Investigações extensivas resultaram no desenvolvimento de

¹³¹ Zhou, J. *Drugs Future* **2004**, 29, 1235.

diferentes classes de moléculas que possuem o DAT como alvo (visando modular a ação da cocaína), sendo os análogos 3-ariltropanos os principais compostos estudados até o momento.

A nocaína 3B e outros análogos piperidínicos são resultantes de uma simplificação estrutural efetuada nos análogos 3-ariltropanos pela remoção da ponte metilênica entre os carbonos cabeça de ponte, mas ainda mantendo os elementos farmacofóricos mencionados (Esquema 71).



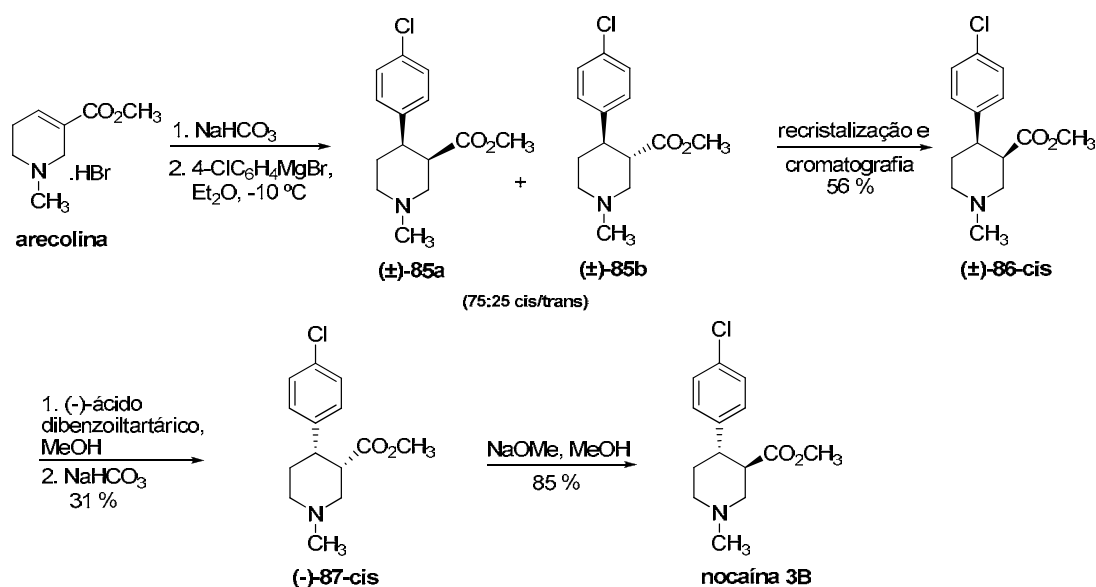
Esquema 71. Estrutura da nocaína 3B, comparada com a cocaína e com os análogos 3-ariltropanos.

A única síntese da nocaína 3B disponível na literatura foi efetuada em 1998 por Kosikowski e colaboradores (Esquema 72),¹³² sendo empregada posteriormente na síntese de análogos a partir da estrutura básica da nocaína.¹³³ Inicialmente, o sal de arecolina foi convertido na sua base livre pelo emprego de bicarbonato de sódio. Este intermediário foi então submetido a uma adição de Michael usando o brometo de *p*-clorofenilmagnésio, resultando em uma mistura de piperidinas ($\pm$)-**85**, em uma relação *cis/trans* de 75 :25. Em seguida, o isômero ($\pm$)-**86-cis** foi obtido em 56 % de rendimento após recristalização e cromatografia, sendo posteriormente resolvido pelo

¹³² Kosikowski, A. P.; Araldi, G. L.; Boja, J.; Meil, W. M.; Johnson, K. M.; Flippen-Anderson, J. L.; George, C.; Saiah, E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1962.

¹³³ (a) Woolverton, W. L.; Ranaldi, R.; Wang, Z.; Ordway, G. A.; Petukhov, P. A.; Kosikowski, A. P. *J. Phar. Exp. Ther.* **2002**, *303*, 211. (b) Petukhov, P. A.; Zhang, J.; Kosikowski, A. P.; Wang, Z.; Ye, Y. P.; Johnson, K. M.; Tella, S. R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3162. (c) Feng, X.; Fandrick, K.; Johnson, R.; Janowsky, A.; Cashman, J. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 775. (d) Zhou, J.; He, R.; Johnson, K. M.; Ye, Y.; Kosikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5821.

emprego de (-)-ácido dibenzoiltartárico. Finalmente, o isômero (-)-**87-cis** foi epimerizado na posição C-3 com metóxido de sódio levando a formação da nocaína 3B em 85 % de rendimento.



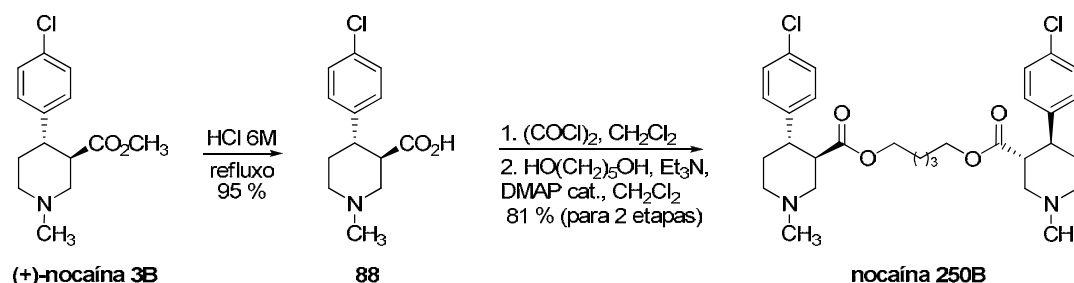
Esquema 72. Síntese da nocaína 3B.

Posteriormente, o próprio grupo do Kosikowski realizou a síntese do seu dímero, a nocaína 250B, objetivando avaliar o efeito de um ligante bivalente nos receptores monoamínicos.¹³⁴ Como resultado, o dímero formado exibiu uma alta atividade nos transportadores de DA e SER, além de ser capaz de reduzir os efeitos locomotores da cocaína, não apresentando qualquer atividade locomotora quando testado sozinho.

A rota sintética para a preparação da nocaína 250B (e outros compostos nesta série) está apresentada no Esquema 73 e inicia-se pela hidrólise do grupo éster da (+)-nocaiína 3B (95 % de rendimento). Os ácidos obtidos foram convertidos em seus cloretos de ácidos correspondentes e em seguida tratados

¹³⁴ (a) Tamiz, A. P.; Zhang, J.; Zhang, M.; Wang, C. Z.; Johnson, K. M.; Kosikowski, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5393. (b) Tamiz, A. P.; Bandyopadhyay, B. C.; Zhang, J.; Flippen-Anderson, J. L.; Zhang, M.; Wang, C. Z.; Johnson, K. M.; Tella, S. R.; Kosikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1615.

com pentanodiol, levando à formação do dímero em 81 % de rendimento, para duas etapas.



Esquema 73. Síntese da nocaína 250B.

Para a realização de testes clínicos com a nocaína 3B, um processo é requerido para a preparação de grandes quantidades (quilogramas). A rota sintética existente empregada pelo Instituto Nacional Americano de Abuso de Drogas (NIDA) é baseada no trabalho de Kozikowski.

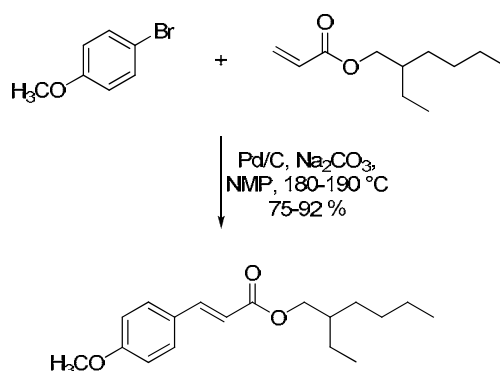
Recentemente, Mobeles e colaboradores efetuaram uma otimização da rota sintética original da nocaína, buscando definir parâmetros de processos que são mais propícios à produção em escala piloto.¹³⁵ Primeiramente, o uso do éter dietílico foi minimizado e restringido somente à quantidade presente na solução de Grignard comercial. Ao mesmo tempo, metil *t*-butil éter foi incorporado com sucesso como um cosolvente, e uma temperatura mínima que permitisse a geração de uma pasta móvel foi definido. Isto tornou possível a execução de um processo mais concentrado e uma estratégia inversa de tratamento da reação para maximizar a recuperação do isômero ($\pm$)-*cis* cristalino, facilmente resolvido. O procedimento de resolução foi otimizado para remover completamente o enantiômero não desejado em uma única etapa. Finalmente, o acetato de *i*-propila foi identificado como um solvente

¹³⁵ Mobeles, B. I.; Kinahan, T.; Ulysse, L. G.; Gagnier, S. V.; Ironside, M. D.; Knox, G. S.; Mohammadi, F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, *10*, 914.

apropriado não apenas para a extração do (+)-*trans* resolvido, mas também como um sistema solvente eficaz na cristalização da nocaína 3B, com boa recuperação de massa (67 g; 31 %) e alta pureza (> 99 % ee).

4.1.7. Derivados do ácido cinâmico e a indatralina

Derivados do ácido cinâmico possuem uma grande variedade de aplicações, particularmente na indústria de perfumes e cosméticos. Como por exemplo, o 4-metoxicinamato de 2-etilexila (Esquema 74) é o protetor solar de raios UVB (290 a 320 nm) mais comum encontrado no mercado.¹³⁶



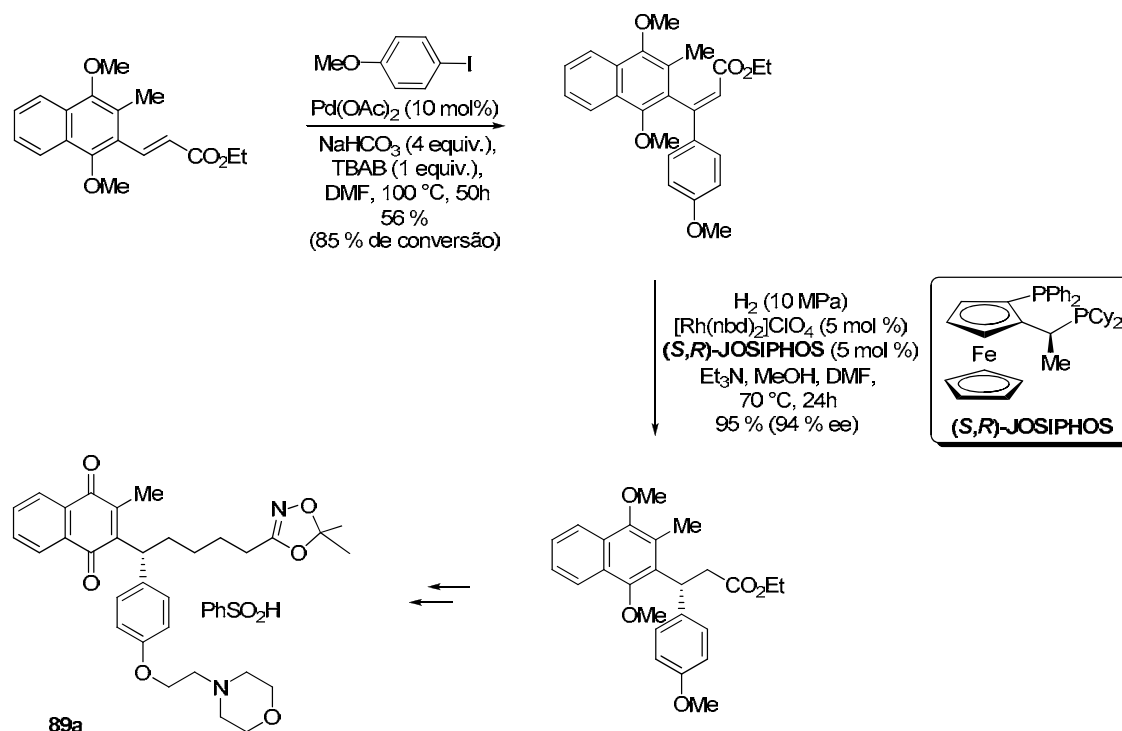
Esquema 74. Síntese do 4-metoxicinamato de 2-etilexila.

O processo empregado para a produção deste composto em escala piloto envolve uma reação de Heck entre o *p*-bromoanisol e o acrilato de 2-etilexila, catalisada por Pd/C. Altas temperaturas são empregadas devido a baixa reatividade deste sistema catalítico. Contudo, ao final da reação o paládio é precipitado, permitindo uma fácil recuperação do catalisador.

Em 2004, uma empresa japonesa relatou a aplicação de um ácido β,β -diarilpropiónico como intermediário-chave na síntese do composto **89a**, o qual

¹³⁶ Eisenstandt, A. em *Catalysis of Organic Reactions*; Herkes, F. E., Ed.; Marcel Dekker: New York, **1998**.

apresenta propriedades terapêuticas para doenças neurodegenerativas.¹³⁷ Na rota sintética desenvolvida (Esquema 75), uma das etapas iniciais consistiu na reação de Heck empregando iodetos de arila em DMF. O aduto foi obtido em apenas 56 % de rendimento, baseado na recuperação de 15 % da olefina de partida.



Esquema 75. Aplicação de um ácido β,β -diarilpropiónico na síntese de um agente terapêutico para doenças neurodegenerativas.

Outros exemplos da aplicação de ácidos β,β -diarilpropiónicos como intermediários na síntese de compostos farmacologicamente ativos incluem composto **89b** (Figura 42), um análogo do Lozartan[®] (seletivo antagonista de angiotensina II não peptídico usado no tratamento de hipertensão).¹³⁸

¹³⁷ Ikemoto, T.; Nagata, T.; Yamano, M.; Ito, T.; Mizuno, Y.; Tomimatsu, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7757.

¹³⁸ Almansa, C.; Gómez, L. A.; Cavalcanti, F. L.; de Arriba, A. F.; Rodríguez, R.; Carceller, E.; García-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2197.

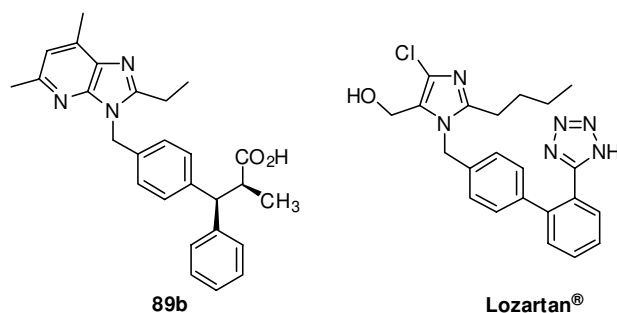


Figura 42. Exemplo de aplicações sintéticas dos ácidos β,β -diarilpropionicos.

Embora não seja evidente, mais um exemplo da aplicação dos ácidos β,β -diarilpropionicos é a indatralina (Figura 43), um potente composto psicoativo que possui uma alta afinidade ligante e inibitória por sistemas neuronais de recaptção de monoaminas, como dopamina e serotonina.

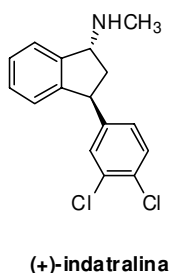


Figura 43. Estrutura da (+)-indatralina.

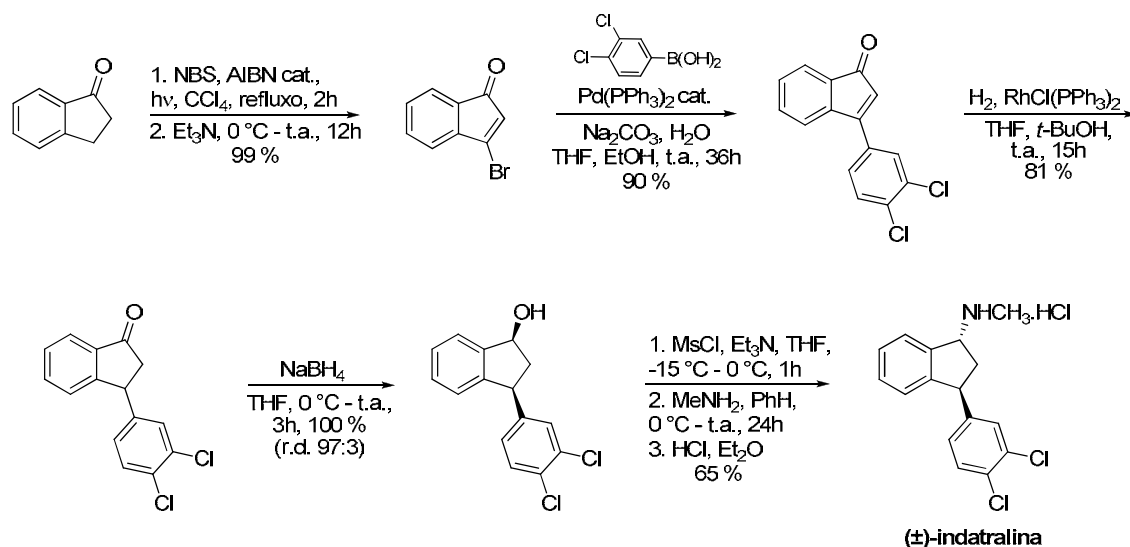
A indatralina tem sido considerada para o tratamento do abuso de cocaína, anfetaminas e outras substâncias que operam no sistema dopaminérgico.¹³⁹ Estudos em macacos indicaram que a indatralina reduz a auto-administração da cocaína (“cocaine self-administration”).¹⁴⁰

¹³⁹ (a) Negus, S. S.; Brandt, M. R.; Mello, N. K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, 291, 60. (b) Rosenzweig-Lipson, S.; Bergman, J.; Spealman, R. D.; Madras, B. K. *Psychopharmacology* **1992**, 107, 186. (c) Schenk, S. *Psychopharmacology* **2002**, 160, 263. (d) Yu, H.; Kim, I. J.; Folk, J. E.; Tian, X.; Rothman, R. B.; Baumann, M. H.; Dersch, C. M.; Flippen-Anderson, J. L.; Parrish, D.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2624. (e) Li, S.-M.; Campbell, B. L.; Katz, J. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, 317, 1088.

¹⁴⁰ Mello, N. K. ; Negus, S. S. *Neuropsychopharmacology* **2001**, 25, 104.

Até o presente momento poucas sínteses da indatralina foram relatadas na literatura, sendo em sua maioria efetuadas na forma racêmica e posteriormente empregadas técnicas clássicas de resolução ou separação por CLAE quiral para a obtenção do material enantiomericamente puro.¹⁴¹

De modo geral, as etapas-chave destas estratégias sintéticas consistem na preparação da 3-aryl-1-indanona, que é posteriormente transformada na *trans*-3-aryl-1-indanamina através de reações clássicas para interconversão de grupos funcionais. Neste contexto, Cossy e colaboradores efetuaram uma síntese total da indatralina em 7 etapas e com 47 % de rendimento global, empregando o acoplamento de Suzuki e uma hidrogenação quimiosseletiva, pelo uso da catalisador de Wilkinson (Esquema 76).¹⁴²

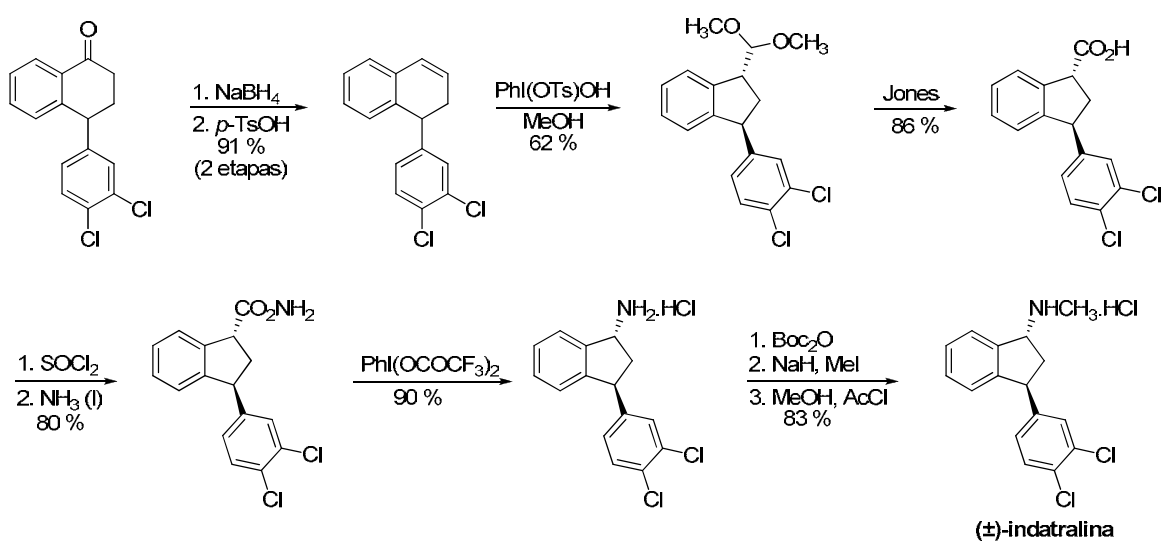


Esquema 76. Síntese total da (±)-indatralina efetuada por Cossy *et alli*.

¹⁴¹ (a) Bogeso, K. P.; Christensen, A. V.; Hyttel, J.; Liljefors, T. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1817. (b) Froimowitz, M.; Wu, K.-M.; Moussa, A.; Haidar, R. M.; Jurajj, J.; George, C.; Gardner, E. L. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4981. (c) Gu, X. H.; Yu, H.; Jacobson, A. E.; Rothman, R. B.; Dersch, C. M.; George, C.; Flippen-Anderson, J. L.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4868.

¹⁴² Cossy, J.; Belotti, D.; Maguer, A. *Synlett* **2003**, 10, 1515.

Recentemente, uma nova síntese total da ($\pm$)-indatralina foi publicada por Silva Jr. e colaboradores (Esquema 77).¹⁴³ A etapa-chave desta estratégia sintética baseia-se em uma contração de anel diastereosseletiva promovida por $\text{PhI}(\text{OTs})\text{OH}$, levando a construção do anel indano presente na estrutura da indatralina. Esta síntese, concluída em 9 etapas e 29 % de rendimento global, constitui um bom exemplo da importância e utilidade sintética de reagentes de iodo hipervalente.

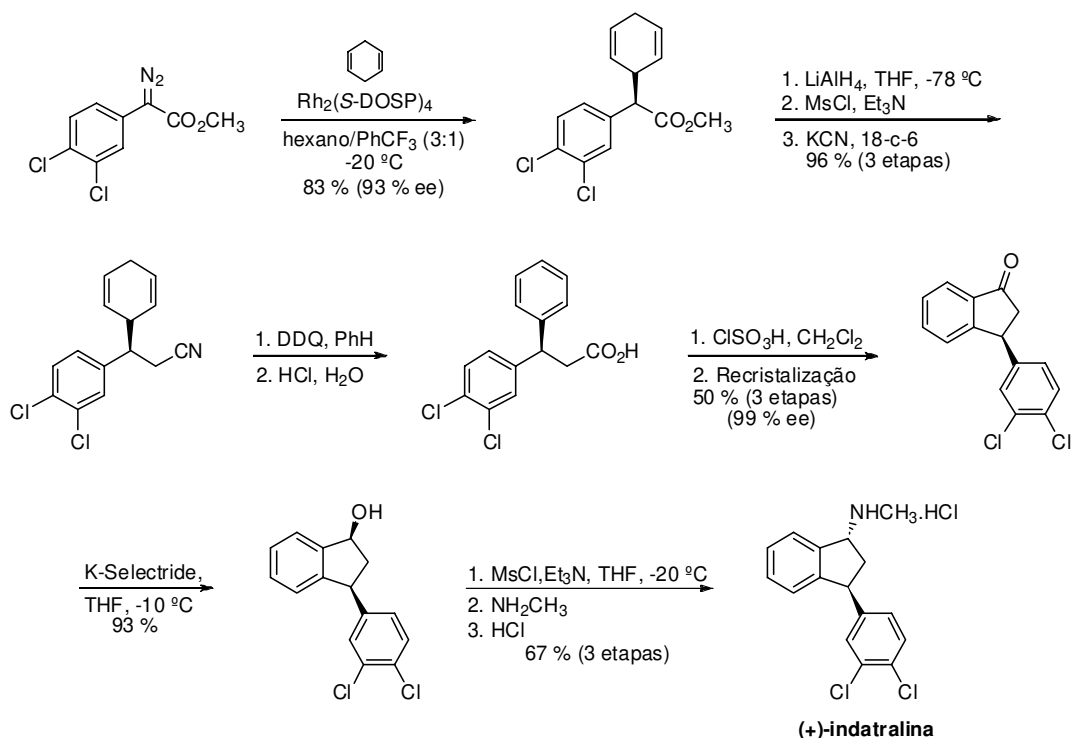


Esquema 77. Síntese da ($\pm$)-indatralina baseada em contração de anel diastereosseletiva.

A síntese da indatralina e análogos em sua forma enantiomericamente pura é extremamente desejável, uma vez que o enantiômero (+)-(1*R*,3*S*) é 20 vezes mais potente que o enantiômero (-)-(1*S*,3*R*).^{139b} Tendo em vista esses resultados, Davies e Gregg realizaram a primeira síntese assimétrica da indatralina empregando como etapa chave uma reação de inserção C-H catalisada por um complexo quiral de ródio entre o (3,4-diclorofenil)diazoacetato e o 1,4-dicicloexadieno (Esquema 78).¹⁴⁴

¹⁴³ Silva Jr., L. F.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Dorigueto, A. C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1433.

¹⁴⁴ Davies, H. M. L.; Gregg, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4951.



Esquema 78. Primeira síntese assimétrica da (+)-indatralina.

4.2. Objetivos

Visando a aplicação dos adutos de Heck como intermediários versáteis em síntese orgânica, o objetivo deste capítulo reside no emprego das metodologias desenvolvidas na preparação de compostos farmacologicamente ativos como, por exemplo, indatralina, sertralina, paroxetina e nocaína.

4.3. Resultados e Discussão

A seguir serão apresentados os resultados obtidos em cada uma das etapas sintéticas do Capítulo 3, assim como os aspectos mais relevantes para a análise estrutural dos compostos obtidos. Maiores detalhes a respeito dos compostos sintetizados podem ser vistos na parte experimental.

4.3.1 Sínteses formais totais da (±)-indatralina e da (±)-sertralina

Para demonstrar a versatilidade das metodologias desenvolvidas, os planos também incluíram a aplicação destas arilações de Heck na síntese de compostos farmacologicamente ativos. Um dos objetivos iniciais foi a construção de anéis indano ou tetraidronaftaleno que estão presentes na estrutura de um grande número de moléculas biologicamente interessantes, como indatralina e sertralina, respectivamente (Figura 44).

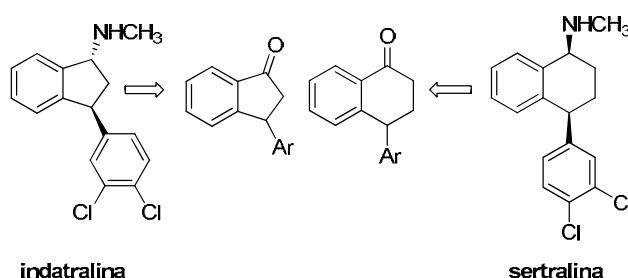
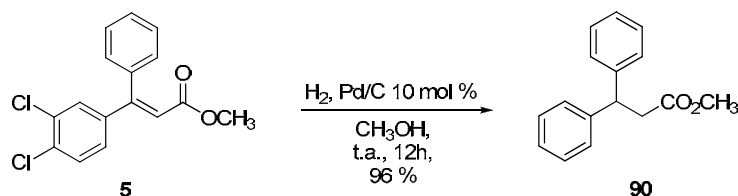


Figura 44. Anéis indano e tetraidronaftaleno presentes nas estruturas da indatralina e da sertralina.

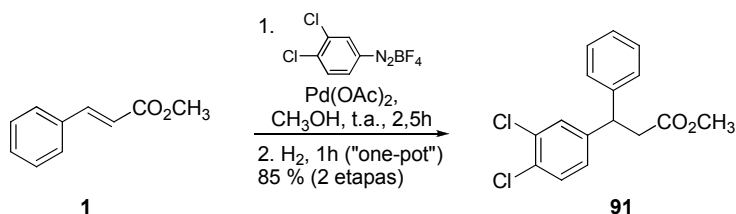
Inicialmente, voltou-se a atenção para a síntese do precursor da indatralina a partir do aduto de Heck **5**. Assim, a tentativa de hidrogenação catalítica deste aduto, empregando-se Pd/C em metanol durante 12 horas, levou a formação do produto desalogenado **90** em 96 % de rendimento (Esquema 79).



Esquema 79. Hidrogenação do aduto de Heck **5** com Pd/C.

Alternativamente, a hidrogenação catalítica da ligação dupla foi realizada após à reação de Heck em uma operação “one-pot”, conduzindo à

formação do produto desejado **91** em 85 % de rendimento, para as duas etapas (Esquema 80).



Esquema 80. Síntese “one-pot” do composto **91**.

O controle do tempo reacional foi crucial para a etapa de hidrogenação catalítica, uma vez que foram identificados produtos de desalogenação parcial e total após o período de 1 hora. A confirmação deste resultado foi obtida pela análise do bruto reacional por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (Figura 45). O espectro de massas correspondente a cada um dos picos assinalados podem ser vistos na parte experimental. A presença do pico referente ao íon molecular, bem como o padrão de fragmentação, corroboram para as estruturas indicadas na Figura 45.

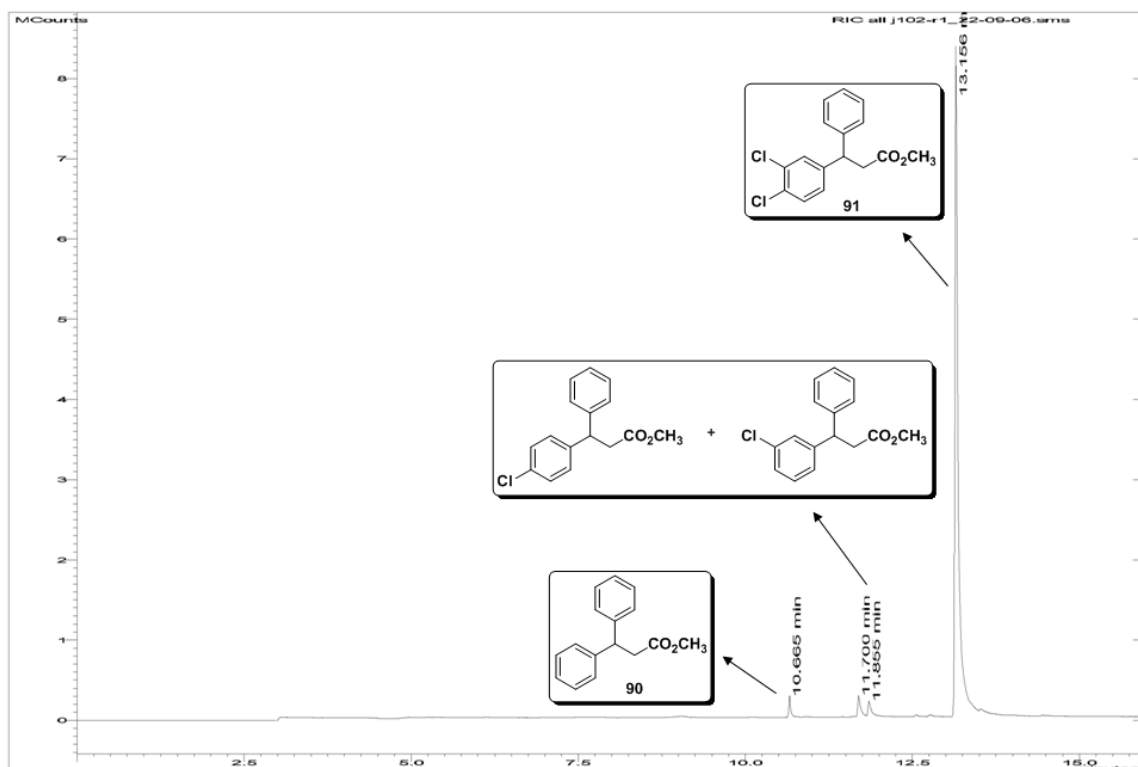
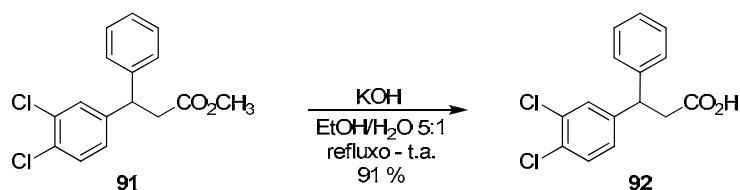


Figura 45. Análise por CG/EM do bruto reacional para o composto **91** (coluna capilar HP-5; temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C seguido por 20 °C por minuto até 250 °C, permanecendo nessa temperatura por mais 10 minutos).

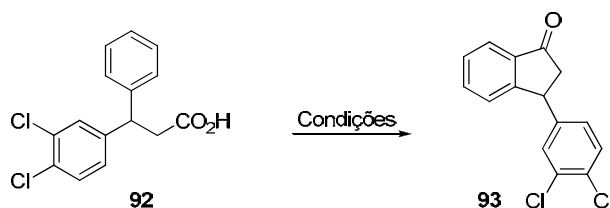
Na próxima etapa, a hidrólise do grupo éster do composto **91** com hidróxido de potássio em uma mistura de metanol e água (5:1), levou a formação do ácido correspondente **92** em 91 % de rendimento (Esquema 81), após o devido “work-up” ácido.



Esquema 81. Hidrólise do composto **91**.

De posse deste ácido, a síntese do anel indânico poderia ser concluída através de uma acilação de Friedel-Crafts intramolecular, pela ciclização preferencial do anel aromático mais rico em elétrons. Algumas condições reacionais foram testadas para esta etapa e podem ser vistas de forma resumida na Tabela 18.

Tabela 18. Condições para a obtenção da indanona **93**.



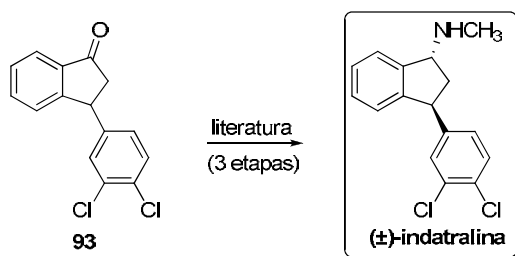
Entrada	Condições	Rend. (%) ^[a]
1	ácido polifosfórico, 110 °C, 4h	38
2	ATFA (4,0 equiv.), CHCl ₃ , t.a., 24h	[b]
3	ATFA (4,0 equiv.), CHCl ₃ , refluxo, 24h	[b]
4	ClSO ₃ H (5,0 equiv.), t.a., 1h	70

^[a] Rendimentos isolados. ^[b] Material de partida recuperado.

Inicialmente, a ciclização empregando ácido polifosfórico (H_{n+2}P_nO_{3n+1}) conduziu à formação da 3-arylindanona **93** em 38 % de rendimento (Tabela 16, entrada 1). Contudo, devido à dificuldade operacional inerente ao uso do ácido polifosfórico (altamente viscoso) e ao baixo rendimento obtido, novas

condições foram ensaiadas. O emprego de anidrido trifluoroacético é bastante comum para este tipo de transformação. Porém, quando aplicado ao ácido **92**, não resultou na formação do produto desejado (entrada 2), mesmo em condições reacionais mais drásticas (entrada 3). Neste caso, o material de partida foi totalmente recuperado. Finalmente, o emprego de ácido clorossulfônico conduziu satisfatoriamente à obtenção da indanona **93** em 70 % de rendimento (entrada 4).

Uma vez que este intermediário é conhecido e pode ser convertido na indatralina pelas condições descritas na literatura,¹⁴⁵ a síntese formal total da (±)-indatralina foi concluída empregando-se uma nova metodologia para a construção do sistema 3-arilindano (Esquema 82).



Esquema 82. Síntese formal total da (±)-indatralina.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H obtidos para este intermediário estão em acordo com os descritos na literatura e são apresentados de forma comparativa na Tabela 19.¹⁴⁶ Alguns sinais, como os da região entre 7,30 a 7,20 ppm, foram obtidos em maior resolução permitindo uma melhor atribuição da multiplicidade destes hidrogênios. O espectro no infravermelho para este composto apresenta a absorção referente ao estiramento C=O da indanona em 1699 cm^{-1} , idêntico ao relatado na literatura.

¹⁴⁵ Froimowitz, M.; Wu, K.-M.; Moussa, A.; Haidar, R. M.; Jurayj, J.; George, C.; Gardner, E. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4981.

¹⁴⁶ Os demais dados espectroscópicos podem ser vistos na parte experimental.

Tabela 19. Comparação dos dados de RMN de ^1H do composto **93**.

Entrada	Dados observados ^[a] δ (mult., J em Hz, int.)	Dados da literatura ^[a] δ (mult., J em Hz, int.)
1	7,82 (d, $J = 8$, 1H)	7,85 (d, $J = 9$, 1H)
2	7,60 (td, $J = 2$ e 8, 1H)	7,62 (t, $J = 9$, 1H)
3	7,45 (t, $J = 7$, 1H)	7,50 (t, $J = 9$, 1H)
4	7,38 (d, $J = 8$, 1H)	7,40 (d, $J = 9$, 1H)
5	7,26 (t, $J = 4$, 1H)	7,30 - 7,20 (m, 2H)
6	7,22 (d, $J = 2$, 1H)	---
7	6,95 (dd, $J = 2$ e 8, 1H)	6,95 (dd, $J = 2$ e 9, 1H)
8	4,54 (dd, $J = 4$ e 8, 1H)	4,56 (dd, $J = 4$ e 9, 1H)
9	3,23 (dd, $J = 8$ e 19, 1H)	3,25 (dd, $J = 9$ e 21, 1H)
10	2,62 (dd, $J = 4$ e 19, 1H)	2,62 (dd, $J = 4$ e 21, 1H)

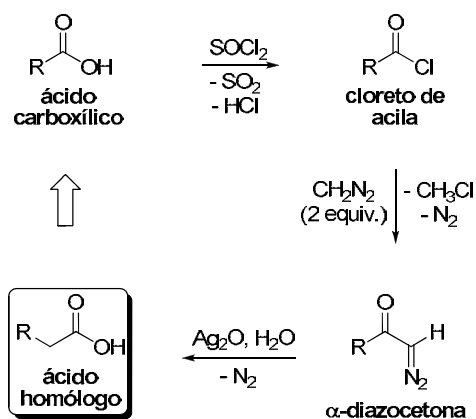
^[a] 300 MHz, CDCl_3 .

Após a conclusão da síntese formal da ($\pm$)-indatralina, a metodologia desenvolvida foi aplicada na preparação de um intermediário avançado para a síntese da ($\pm$)-sertralina, um homólogo superior da indatralina. Para tanto, o ácido carboxílico **92** foi submetido a um processo de homologação de cadeia empregando-se a reação de Arndt-Eistert.

A reação de Arndt-Eistert é o método mais importante e mais comumente empregado para a conversão de um ácido carboxílico em seu homólogo superior ou em um derivado do ácido homólogo, como um éster ou uma amida, em apenas duas etapas.¹⁴⁷ Esta reação consiste primeiramente na formação de uma α -diazometilcetona a partir de um cloreto ou anidrido de ácido em reação com diazometano (Esquema 83). Em seguida, a α -diazometilcetona formada é convertida em um ácido homólogo ao ácido de partida, na presença de óxido de prata ou benzoato de prata em solução como

¹⁴⁷ Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, 2005.

catalisador. Esta última etapa é conhecida como rearranjo de Wolff e quando a reação é conduzida na presença de um álcool ou de uma amina, os correspondentes homólogos éster ou amida são formados.

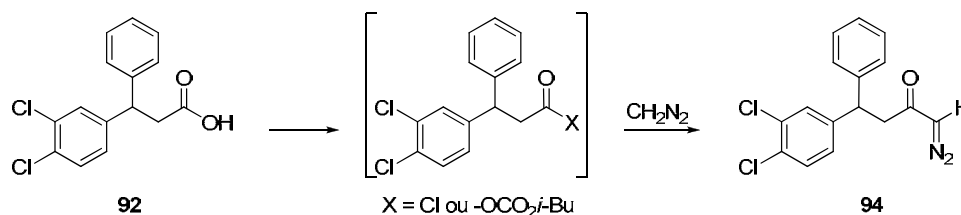


Esquema 83. Esquema geral para a reação de Arndt-Eistert.

O ácido carboxílico **92** foi convertido na α -diazometilcetona correspondente empregando-se as diversas condições apresentadas na Tabela 20.

Inicialmente, tentativas de formação da α -diazometilcetona **94** *via* anidrido misto, empregando cloroformato de *i*-butila, foram ensaiadas (entradas 1-3). Este é geralmente o método de escolha, pois reações colaterais indesejáveis são minimizadas pelo emprego de baixas temperaturas e tempos mínimos de reação. A eficácia deste método também é assegurada pelo fato de que a reatividade de um dos grupos carbonila do intermediário é bem menor devido à presença de dois átomos de oxigênio. Deste modo, o ataque nucleofílico do diazometano é direcionado para o grupo carbonila do componente carboxílico original.

Tabela 20. Condições para a obtenção da α -diazometilcetona **94**.



Entrada	Condições	Rend. (%) ^[a]
1	ClCO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ (1,1 equiv.), Et ₃ N (1,1 equiv.), THF, -20 °C, 40 min.; depois CH ₂ N ₂ (excesso), Et ₂ O, -21 °C – t.a., 2h	12 ^[b]
2	ClCO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ (2,5 equiv.), NMM (2,5 equiv.), THF, -21 °C, 1h; depois CH ₂ N ₂ (excesso), Et ₂ O, -10 °C - 0 °C, 3h	28 ^[c]
3	ClCO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ (4,0 equiv.), NMM (4,0 equiv.), THF, -21 °C, 2h; depois CH ₂ N ₂ (excesso), Et ₂ O, 0 °C (6h) - t.a., 12h	34
4	SOCl ₂ (2,0 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , DMF cat., 0 °C, 4h; depois CH ₂ N ₂ (excesso), Et ₂ O, 0 °C - t.a., 12h	65
5	SOCl ₂ (2,0 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , DMF cat., 0 °C, 4h; depois CH ₂ N ₂ (excesso), Et ₂ O, 0 °C - t.a., 12h	95 ^[d]
6	C ₂ O ₂ Cl ₂ (2,0 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , DMF cat., 0 °C, 4h; depois CH ₂ N ₂ (excesso), Et ₂ O, 0 °C - t.a., 12h	88 ^[d]

^[a] Rendimentos isolados. ^[b] Também foi isolado o éster metílico correspondente em 49 % de rendimento. ^[c] O anidrido misto intermediário foi isolado em 24 %. ^[d] CH₂N₂ recém preparado e seco com pastilhas de KOH.

O melhor resultado empregando estas condições foi alcançado com o uso de um grande excesso do cloroformato de *i*-butila e da base *N*-metilmorfolina, resultando na α -diazometilcetona **94** em apenas 34 % de rendimento (entrada 3). O anidrido misto intermediário se mostrou pouco reativo nestas condições, sendo isolado em 24 % no segundo teste (entrada 2).

A formação da α -diazometilcetona **94** foi facilmente evidenciada através do surgimento de uma absorção em 2103 cm⁻¹ no espectro no infravermelho, característica de um estiramento axial do grupamento N₂ em

diazocetonas. A α -diazometilcetona **94** se apresentou como um óleo denso castanho-claro, que pôde ser isolado por cromatografia em coluna sem nenhuma degradação aparente. O sucesso parcial destes ensaios se deve à hidrólise do intermediário anídrido misto nas condições reacionais e subsequente esterificação com diazometano. Por exemplo, no primeiro ensaio o éster metílico correspondente foi isolado em 49 % de rendimento, sendo detectado nos outros testes mas não foi quantificado.

Alternativamente, a α -diazometilcetona **94** foi preparada *via* formação *in situ* do cloreto de ácido. Inicialmente, o cloreto de ácido correspondente foi preparado pelo uso de cloreto de oxalila ou cloreto de tionila. Em seguida, uma solução previamente preparada de diazometano em éter dietílico foi adicionada ao meio reacional. A α -diazometilcetona **94** foi então obtida em excelentes rendimentos, que variaram de 88 a 95 % (entradas 5 e 6).

Como pode ser observado na tabela anterior, o emprego de uma solução de diazometano preparada no momento do uso e seca com pastilhas de KOH foi crucial para a obtenção de melhores rendimentos (compare as entradas 4 e 5). A análise de uma alíquota do cloreto de ácido intermediário por IV demonstrou total conversão do ácido ao cloreto de acila, pelo deslocamento do estiramento C=O em 1707 cm^{-1} do ácido carboxílico para 1796 cm^{-1} do cloreto de ácido e pelo desaparecimento da banda de estiramento OH do ácido carboxílico (Figura 46).

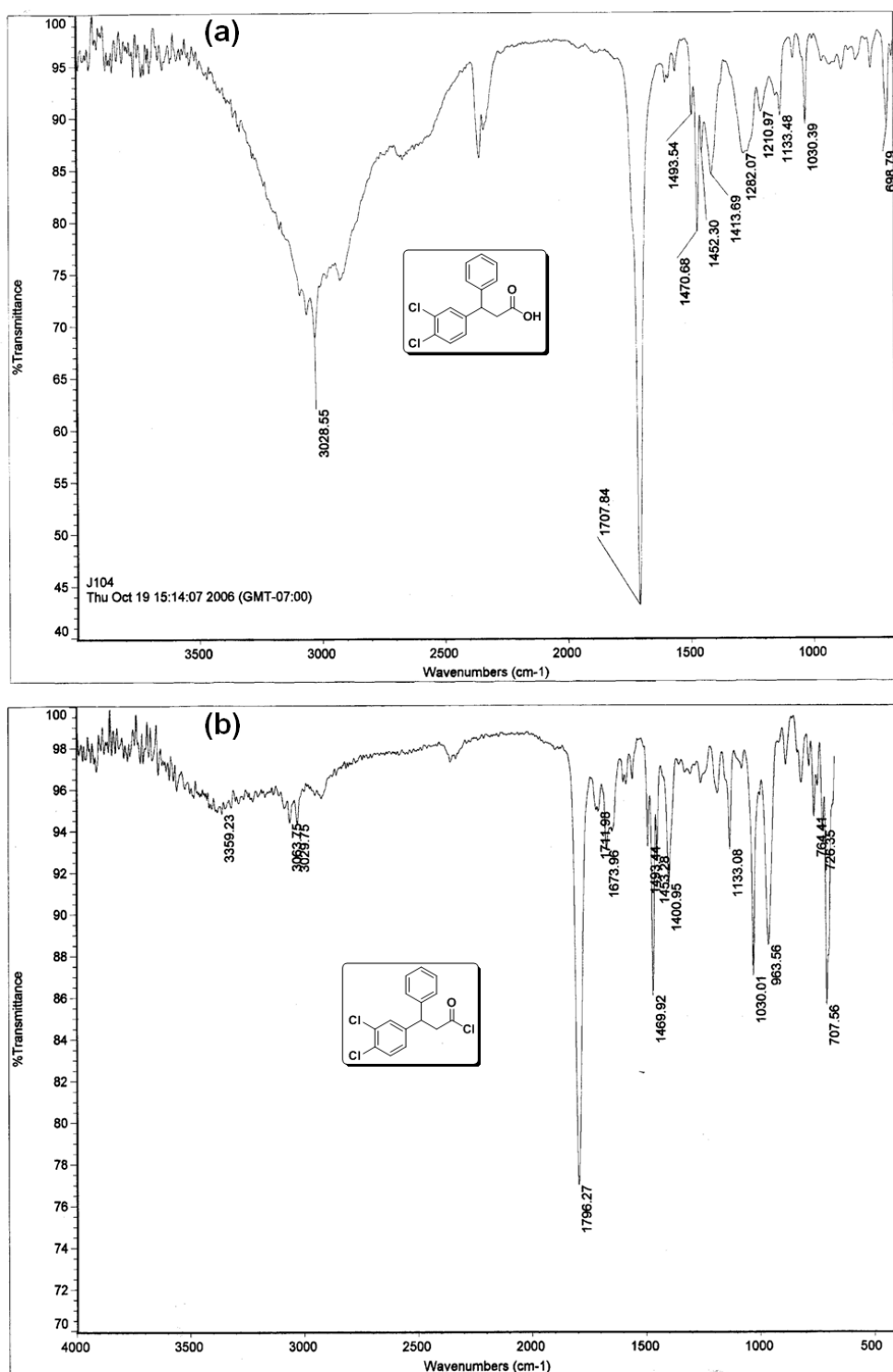
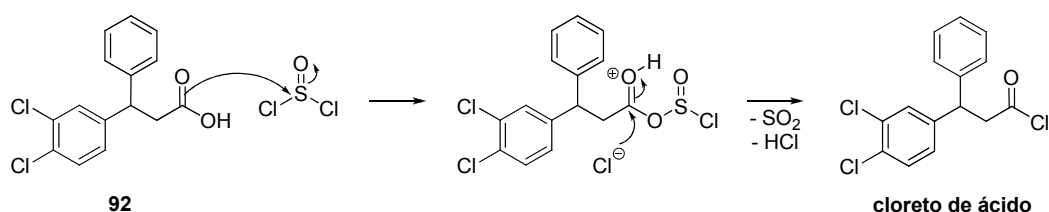


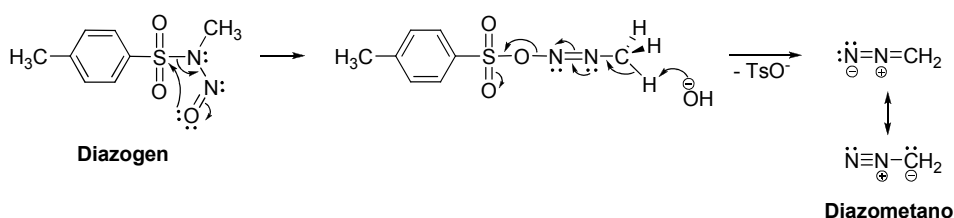
Figura 46. Espectro no IV do ácido **92** (a) e do cloreto de acila correspondente (b).

O mecanismo das etapas envolvidas na preparação da α -diazometilcetona está apresentado a seguir de forma resumida (Esquema 84), exemplificado para a rota *via* o cloreto de acila.

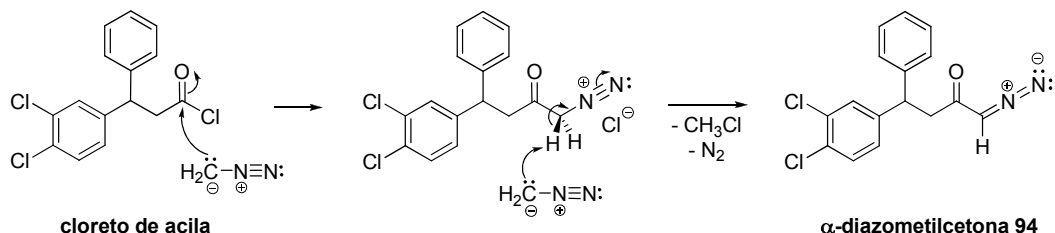
(1) Formação do cloreto de acila:



(2) Formação do diazometano:



(3) Formação da α -diazometilcetona:

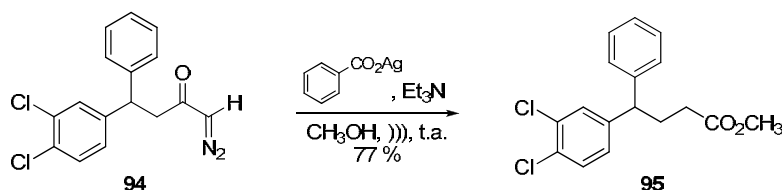


Esquema 84. Mecanismo simplificado para as etapas envolvidas na preparação da α -diazometilcetona.

Inicialmente, o ácido carboxílico **92** foi convertido no cloreto de acila correspondente, empregando cloreto de tionila ou cloreto de oxalila. Paralelamente, uma solução etérea de diazometano foi preparada pela decomposição do Diazogen (*N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluenossulfonamida) em meio básico, em uma sequência que envolve um rearranjo interno, desprotonação e dissociação. Finalmente, a adição desta solução de

diazometano ao cloreto de acila leva à formação da α -diazometilcetona **94**. Como pode ser visto, dois equivalentes do diazometano são necessários para esta transformação.¹⁴⁸

A α -diazometilcetona **94** foi em seguida submetida ao rearranjo de Wolff (Esquema 85). Inicialmente, foi adicionada uma solução recém preparada de benzoato de prata em trietilamina à uma solução da α -diazometilcetona em metanol anidro. A mistura resultante foi em seguida sonicada em um aparelho de ultra-som, observando-se rápido escurecimento do meio reacional pela formação de óxido de prata e intensa liberação de nitrogênio. Após a devida purificação, o éster metílico **95** correspondente foi obtido em 77 % de rendimento.



Esquema 85. Rearranjo de Wolff para o composto **94**.

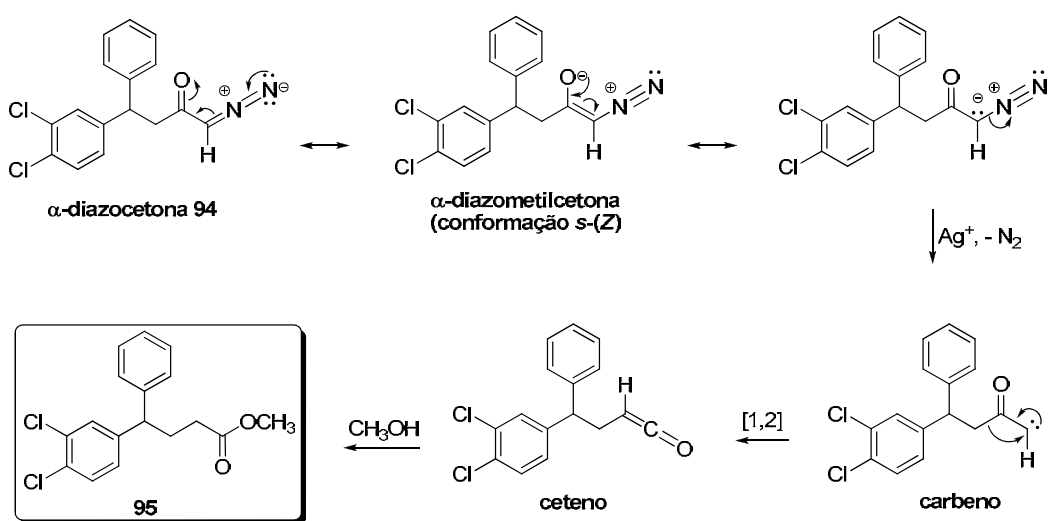
Vale comentar que o emprego de radiação ultra-som é vantajoso, pois acelera dramaticamente a reação, tornando-a praticamente instantânea. Sem o uso de ultra-som é relatado na literatura que esta reação pode consumir de 3 a 5 horas, sendo também necessário o aquecimento do meio reacional.¹⁴⁹

O mecanismo proposto para o rearranjo de Wolff está apresentado no Esquema 86. A α -diazometilcetona **94** pode existir em duas conformações, que são resultantes da rotação em torno da ligação C-C, sendo chamadas de

¹⁴⁸ Quando a diazocetona não é enolizável, emprega-se trietilamina como base e neste caso apenas um equivalente do diazometano passa a ser necessário.

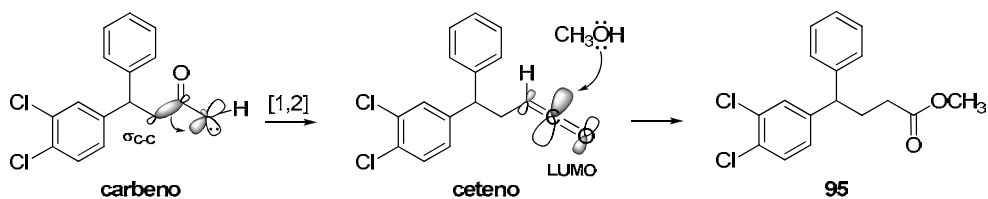
¹⁴⁹ (a) Aguirre, D.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8142. (b) Winum, J.-Y.; Karmal, M.; Leydet, A.; Roque, J.-P.; Montero, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1781. (c) Newman, M. S.; Beal, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5163.

conformação *s*-(*E*) e conformação *s*-(*Z*). O rearranjo de Wolff acontece preferencialmente pela conformação *s*-(*Z*) e inicia-se com a perda de uma molécula de nitrogênio, auxiliada pelo íon Ag^+ . Como resultado, tem-se a formação de um carbeno, que rapidamente sofre um rearranjo do tipo [1,2], conduzindo à formação de um ceteno. Em seguida, este ceteno sofre o ataque nucleofílico de uma molécula de metanol, fornecendo o éster metílico correspondente.



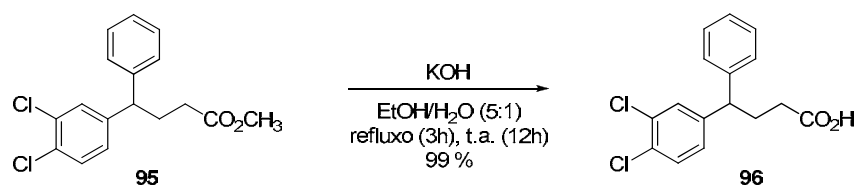
Esquema 86. Mecanismo proposto para o rearranjo de Wolff.

A formação do éster homólogo **95** pode ser vista em maiores detalhes no Esquema 87, levando-se em conta os orbitais moleculares de fronteira envolvidos. Após a formação do carbeno intermediário, ocorre a interação do orbital σ ligante da ligação C-C com o orbital “p” vazio do centro carbênico, resultando na migração [1,2] e consequente formação do ceteno. Em seguida, o ataque nucleofílico do metanol no carbono ligado ao oxigênio pode ser racionalizado pelo maior valor de coeficiente de LUMO para este carbono, indicando uma alta deficiência eletrônica.



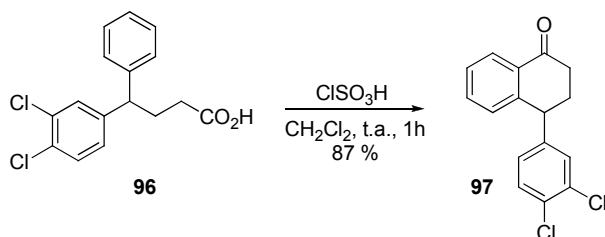
Esquema 87. Análise de orbitais para a formação do composto **95**.

De posse do éster metílico desejado **95**, a hidrólise do grupo éster foi efetuada empregando-se KOH em uma mistura de metanol e água (5:1) (Esquema 88). O ácido correspondente **96** foi obtido em 99 % de rendimento, após “work-up” ácido.



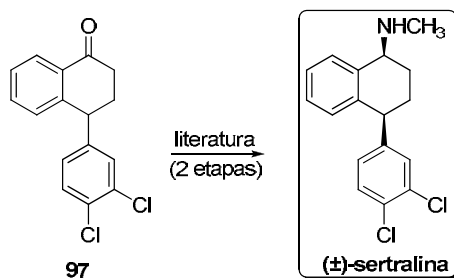
Esquema 88. Hidrólise do éster **95**.

Finalmente, o ácido carboxílico **96** foi submetido às mesmas condições de ciclização que foram empregadas anteriormente para seu homólogo inferior. Assim, o uso de ácido clorossulfônico em diclorometano levou à formação da 4-ariltetralona **97** em 87 % de rendimento (Esquema 89).



Esquema 89. Síntese da tetralona **97**.

Uma vez que o composto **97** pode levar à sertralina em apenas duas etapas, empregando-se condições descritas na literatura (Esquema 90),¹⁵⁰ a sua síntese formal foi então concluída. A metodologia desenvolvida constitui uma alternativa para a construção do sistema 4-ariltetralona, apresentado pela sertralina e outros de sua classe.



Esquema 90. Síntese formal total da (±)-sertralina.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H obtidos para a tetralona **97** estão em acordo com os descritos na literatura e são apresentados de forma comparativa na Tabela 21.¹⁵¹ Alguns sinais, como os da região entre 7,50 a 7,37 ppm, foram obtidos com uma maior resolução, permitindo uma melhor atribuição da multiplicidade para estes hidrogênios.

¹⁵⁰ Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5373.

¹⁵¹ Os demais dados espectroscópicos podem ser vistos na parte experimental.

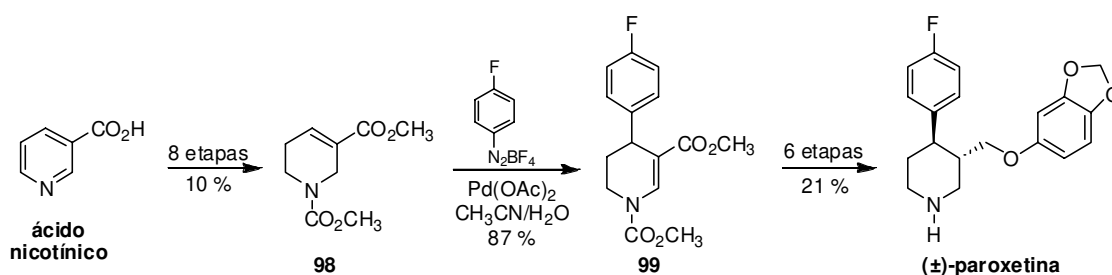
Tabela 21. Comparação dos dados de RMN de ^1H do composto **97**.

Entrada	Dados observados ^[a] δ (mult., J em Hz, int.)	Dados da literatura ^[a] δ (mult., J em Hz, int.)
1	8,11 (dd, $J = 1,1$ e $7,7$, 1H)	8,13 (d, $J = 7,2$, 1H)
2	7,46 (td, $J = 1,5$ e $7,3$, 1H)	7,50-7,37 (m, 3H)
3	7,39 (d, $J = 8,4$, 2H)	---
4	7,22 (d, $J = 1,8$, 1H)	7,23 (d, $J = 1,5$, 1H)
5	6,95 (d, $J = 8,1$, 2H)	6,96 (d, $J = 7,8$, 2H)
6	4,27 (dd, $J = 4,4$ e $7,7$, 1H)	4,28 (dd, $J = 4,8$ e $7,8$, 1H)
7	2,76-2,57 (m, 2H)	2,77-2,58 (m, 2H)
8	2,52-2,41 (m, 1H)	2,52-2,42 (m, 1H)
9	2,31-2,20 (m, 1H)	2,32-2,20 (m, 1H)

^[a] 300 MHz, CDCl_3 .

4.3.2 Segunda geração de síntese para a ($\pm$)-paroxetina

Em trabalho anterior, uma síntese racêmica para a paroxetina foi efetuada em 15 etapas a partir do ácido nicotínico, em 1,8 % de rendimento global (Esquema 91). Nesta primeira rota sintética, a maior dificuldade encontrada foi a preparação da olefina **98**, o intermediário-chave para a reação de Heck.¹⁵²



Esquema 91. Primeira geração para a síntese total da ($\pm$)-paroxetina.

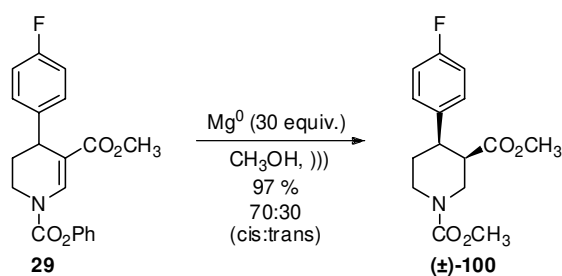
Com o emprego da arecolina na preparação da olefina **26**, a rota sintética para obtenção da olefina, intermediário-chave para a reação de Heck,

¹⁵² Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1657.

foi encurtada em 7 etapas, o que poderia desta forma resultar em uma rota muito mais eficiente para a síntese da paroxetina. Além do mais, a troca do grupo de proteção do nitrogênio também é bastante benéfica pois a remoção do grupo carbometóxi exigiu condições drásticas e um longo período reacional.

Sendo assim, uma segunda geração de síntese para a paroxetina foi iniciada a partir do aduto de Heck **29**. Este composto foi então submetido a uma reação de redução, empregando-se condições de transferência de elétrons pelo uso de Mg/metanol.¹⁵³ Este sistema é conhecido por conduzir a redução regioseletiva de ligações duplas conjugadas.¹⁵⁴

Os ensaios foram realizados com o emprego de um grande excesso de Mg⁰ (em fita) em metanol anidro¹⁵⁵, conduzindo à formação do produto desejado ($\pm$)-**100** em 97 % de rendimento (Esquema 92), como uma mistura de diastereoisômeros *cis/trans* em uma proporção de 70:30 (determinada por CG, Figura 47). O emprego de um aparelho de ultra-som foi crucial para o andamento da reação, pois auxiliou na remoção da camada de óxido presente na superfície do metal.



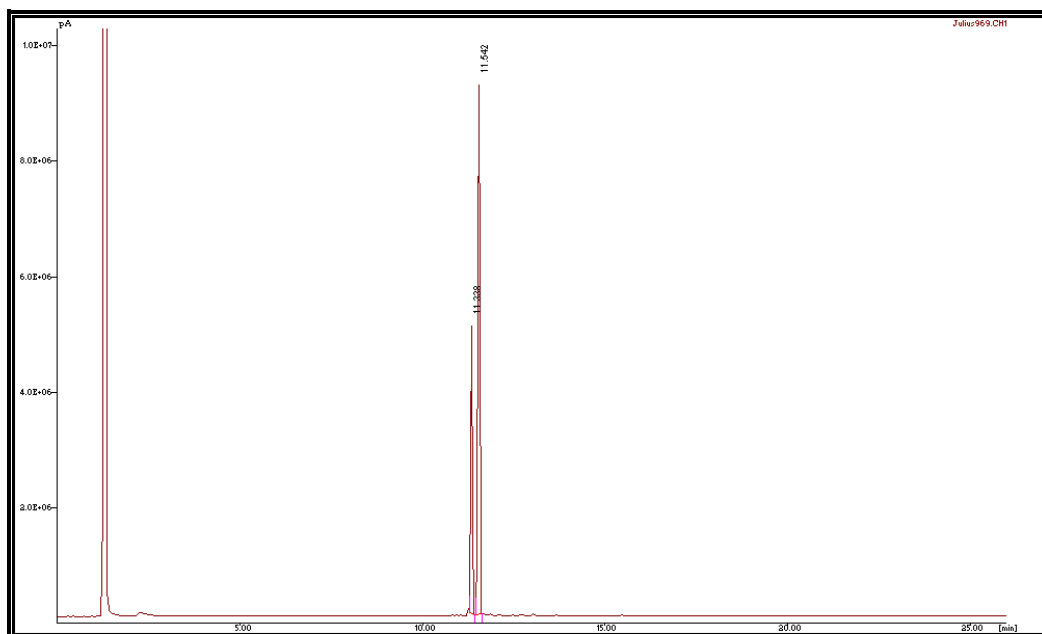
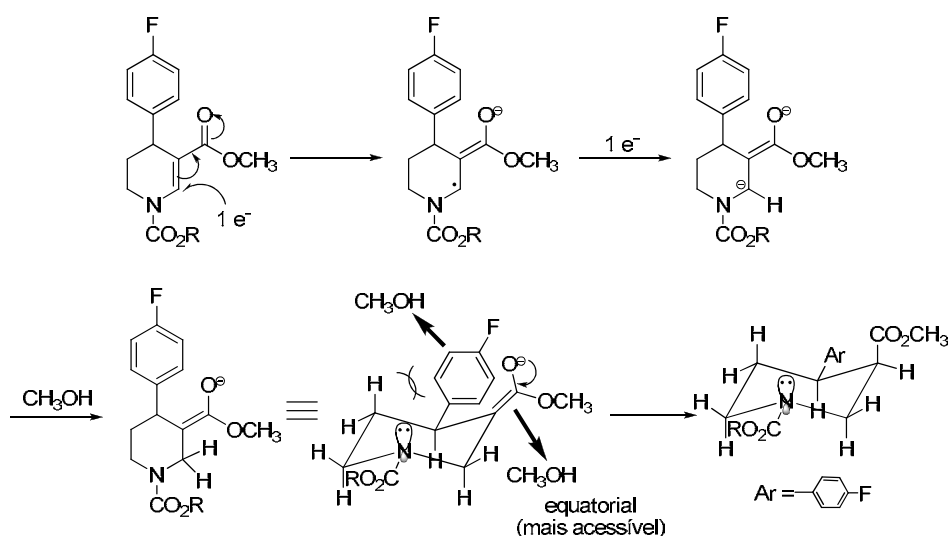


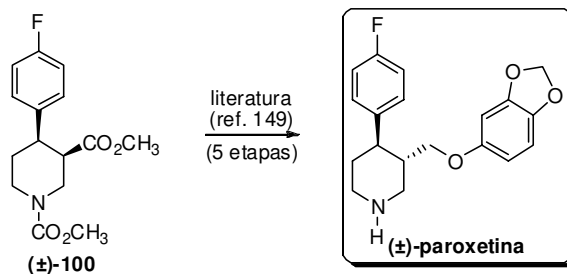
Figura 47: Cromatograma obtido para a mistura *cis,trans* ($\pm$)-**100** (coluna capilar HP-5; temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C seguido por 20 °C por minuto até 250 °C, permanecendo nessa temperatura por mais 10 minutos).

O mecanismo da redução empregando Mg/metanol ainda não está completamente elucidado. Contudo, acredita-se que neste meio ocorra a formação de ânions radicalares. Deste modo, baseado nos precedentes da literatura propomos um mecanismo para a etapa de redução da ligação dupla (Esquema 93). A diastereosseletividade pode ser determinada pela entrada do segundo hidrogênio pela face menos impedida, levando a formação preferencial do isômero *cis* (produto cinético).



Esquema 93: Mecanismo proposto para a redução empregando Mg/metanol.

Além da redução da ligação dupla do aduto de Heck **29**, também foi observada a troca do grupo de proteção do nitrogênio de feniloxicarbonil para metoxicarbonil devido ao ataque do metanol (ou do metóxido gerado no meio) ao grupo de proteção original. Como resultado, foi obtido o composto **(±)-100**, que foi empregado anteriormente na síntese da paroxetina (Esquema 94). Consequentemente, o emprego da arecolina como material de partida resultou em uma nova rota sintética para a **(±)**-paroxetina em 8 etapas e com 15 % de rendimento global, sendo desta forma bastante superior à síntese efetuada anteriormente.¹⁵²

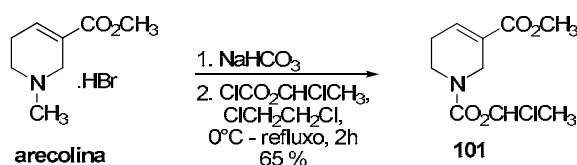


Esquema 94. Nova síntese formal total da **(±)**-paroxetina.

4.3.3. Síntese total da (±)-nocaína

Dentre as diversas piperidinas ariladas biologicamente ativas, a nocaína também foi selecionada como um possível alvo sintético.

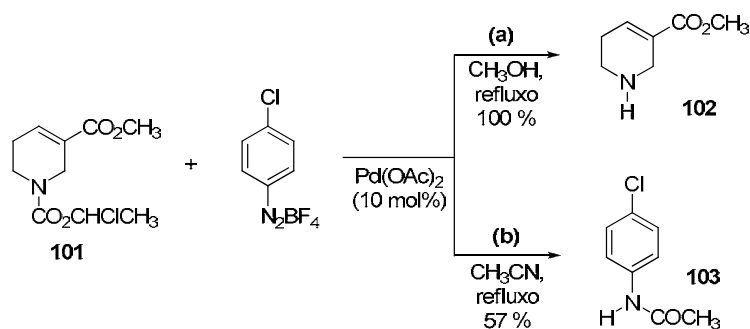
O grupo de proteção do nitrogênio inicialmente empregado para o estudo de reação de Heck no acrilato aza-endocíclico **26** foi o feniloxycarbonil (-CO₂Ph). Contudo, sua desproteção requer condições ácidas ou básicas relativamente fortes que poderiam hidrolisar a função éster presente na estrutura da nocaína. Um novo grupo de proteção α-cloroetoxycarbonil (-CO₂CHClCH₃) foi considerado devido à sua facilidade de remoção em condições reacionais brandas. Deste modo, o carbamato desejado **101** foi obtido em 65 % de rendimento, pelo tratamento da arecolina com cloroformiato de α-cloroetila (Esquema 95).¹⁵⁶



Esquema 95. Proteção da arecolina com cloroformato de α-cloroetila.

De posse desta olefina **101**, a reação de Heck foi testada nas condições otimizadas anteriormente para a olefina **26** (metanol sob refluxo, Esquema 96a). Contudo, observou-se apenas a queda do grupo de proteção do nitrogênio, até mesmo quando a reação foi efetuada à temperatura ambiente.

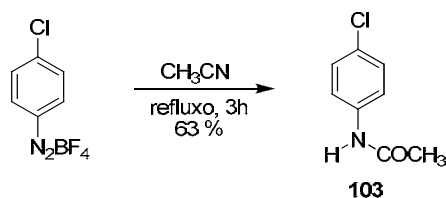
¹⁵⁶ H.A. Hageman, *Organic Reactions* **7** (1953), pp. 198–262.



Esquema 96. Tentativa de reação de Heck com a olefina **101**.

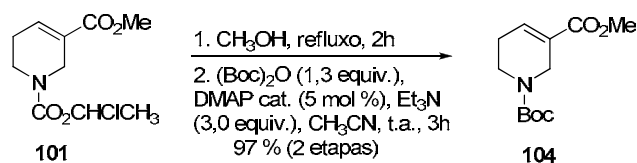
A mudança do solvente para acetonitrila foi testada (Esquema 96b) e neste caso a acetamida **103** foi isolada em 57 % de rendimento, provavelmente resultante da reação de decomposição do sal de arenodiazônio.

A participação do catalisador de paládio na formação deste composto pôde ser descartada, uma vez que a acetamida **103** foi obtida em 63 % de rendimento, simplesmente aquecendo-se até a temperatura de refluxo uma solução do tetrafluoroborato de 4-clorobenzenodiazônio em acetonitrila (Esquema 97).



Esquema 97. Reação de formação da acetamida **103**.

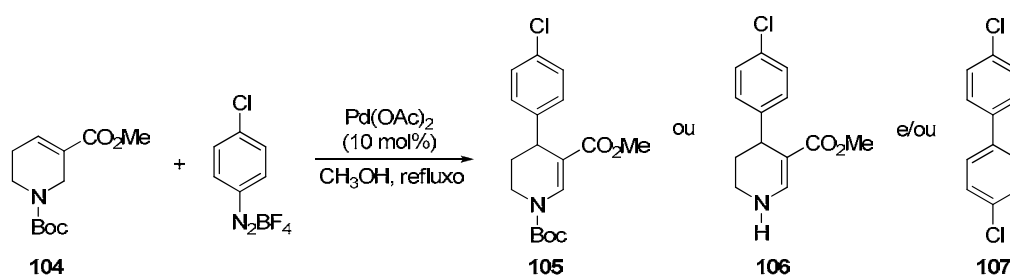
Finalmente, devido aos inconvenientes encontrados, uma alternativa seria o uso do grupo de proteção *t*-butoxicarbonil (Boc) para o nitrogênio da olefina empregada na reação de Heck, que posteriormente poderia ser removido em condições mais brandas sem afetar o grupo éster da nocaína. Sendo assim, a nova olefina *N*-Boc-protégida **104** foi obtida em 97 % de rendimento, pela aplicação das condições descritas no Esquema 98.



Esquema 98. Obtenção da olefina *N*-Boc-substituída **104**.

De posse da olefina **104**, novas tentativas de reação de Heck foram ensaiadas e o resultados são mostrados na Tabela 22.

Tabela 22. Arilação de Heck no acrilato aza-endocíclico *N*-Boc-substituído **104**.



Entrada	SD (equiv.)	Base (equiv.)	t (h)	Rendimento (%) ^[a]		
				105	106	107
1	1,2	---	2,0	---	46	17
2 ^[b]	1,2	DTMP	4,0	51	---	[c]
3 ^[b]	2,0	DTMP	4,0	83	---	[c]
4	2,0	NaOAc	2,0	traços ^[d]	---	[c]

^[a] Rendimentos isolados. ^[b] DTMP = 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina. ^[c] Não quantificado, embora a sua formação tenha sido observada em CCD e CG. ^[d] Determinado por CG, baixa conversão do material de partida.

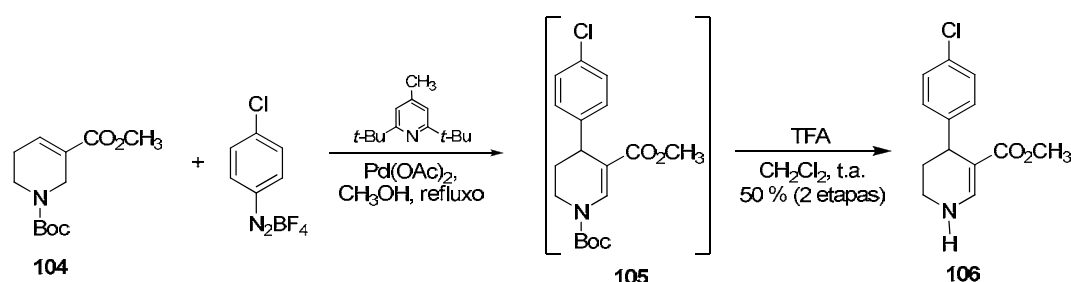
O emprego das mesmas condições reacionais desenvolvidas anteriormente (metanol sob refluxo) conduziu à formação do aduto de Heck

desprotegido **106** em 46 % de rendimento, juntamente com o produto de homo-acoplamento do sal de arenodiazônio **107**.¹⁵⁷

A queda do grupamento Boc do aduto de Heck ou do substrato pode ser atribuída à acidificação do meio reacional, pela formação do hidropaládio (PdH^+). Por esta razão, uma base foi adicionada ao meio reacional para capturar o ácido liberado.

De acordo com os trabalhos já realizados no grupo, duas bases foram avaliadas. Observou-se que a base orgânica 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina (DTMP) foi mais compatível com o sal de arenodiazônio, possibilitando a formação do aduto de Heck desejado em bom rendimento (83 %).

Posteriormente, a remoção do grupo Boc do composto **105** foi efetuada após a reação de Heck, fornecendo a enamina **106** em 50 % de rendimento, calculado para as duas etapas (Esquema 99).

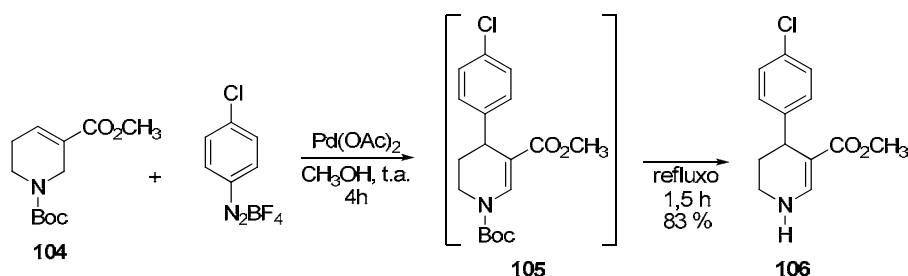


Esquema 99. Arilação de Heck seguida de desproteção com TFA.

Devido ao rendimento moderado obtido na preparação do composto **106**, a reação de Heck foi reinvestigada. Condições mais brandas foram empregadas, visando reduzir reações secundárias como a formação do produto de homo-acoplamento, bem como minimizar ou até suprimir a queda do grupamento Boc durante a reação.

¹⁵⁷ A síntese de bifenilas simétricas a partir do homo-acoplamento de sais de arenodiazônio catalisado por paládio foi relatada recentemente: Robinson, M. K.; Kochurina, V. S.; Hanna, J. M. Jr. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7687.

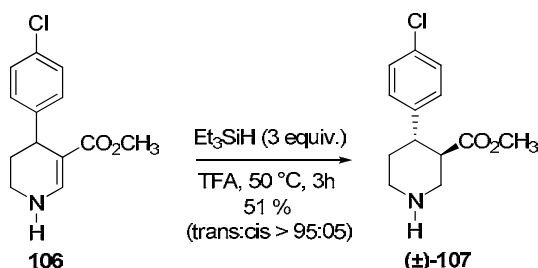
A arilação de Heck foi conduzida à temperatura ambiente. O consumo total do material de partida foi observado após 4 horas de reação, sem a detecção por CCD da formação do produto de desproteção do aduto de Heck (Esquema 100). Em seguida, a mistura reacional foi aquecida até refluxo pelo período de 1,5 horas, acarretando a remoção “one-pot” do grupo de proteção, em função da acidificação do meio racional pela formação de HBF_4 durante a reação de Heck. Após o isolamento, o aduto de Heck desprotegido **106** foi obtido em bom rendimento global (83 %, para duas etapas).



Esquema 100. Arilação de Heck seguida de desproteção.

Esta metodologia “one-pot” de reação de Heck seguida pela remoção do grupamento Boc se mostrou bastante eficiente e vantajosa, pois dispensa o uso da base 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina na reação de Heck e também do emprego do ácido trifluoroacético na etapa de desproteção do aduto de Heck. Desta forma, o aduto desprotegido **106** foi obtido em um rendimento global muito superior ao obtido anteriormente (83 % e 50 %, respectivamente).

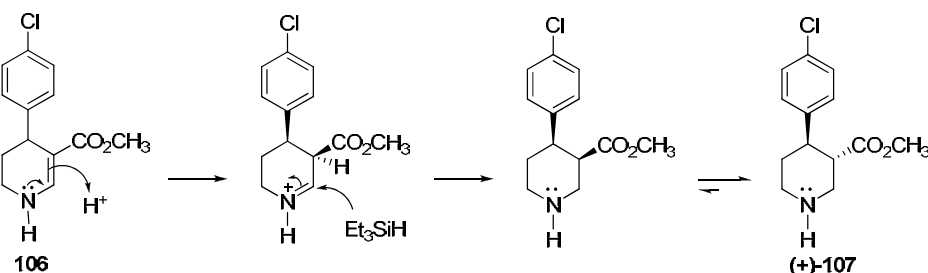
De posse do aduto de Heck desprotegido, a próxima etapa consistiu na redução da insaturação do aduto em questão. A metodologia utilizada foi o emprego de hidreto de trietilsilano em ácido trifluoroacético (Esquema 101), que forneceu o produto desejado ($\pm$)-**107** em 51 % de rendimento.



Esquema 101. Redução do sistema enamino éster com Et_3SiH .

Esta metodologia foi recentemente empregada com sucesso por Hoesl e colaboradores na redução de um sistema enamino éster semelhante ao descrito acima e o produto *trans* foi obtido majoritariamente em uma razão diastereoisomérica de 83:17.¹⁵⁸ Diante deste precedente e da observação da presença de apenas um composto no espectro de RMN de ^1H do bruto reacional, acredita-se que o produto de redução foi obtido como um único diastereoisômero detectado *trans*, em uma seletividade maior que 95:05.

O mecanismo de redução por meio do trietilsilano encontra-se detalhado no Esquema 102. Após a protonação do carbono 3, mediada pela formação do imínio intermediário, ocorre uma transferência de hidreto, regenerando o par de elétrons do nitrogênio. Finalmente, acredita-se que a formação exclusiva do isômero *trans*, termodinamicamente mais estável, pode ser resultante de uma equilibração nas condições reacionais empregadas.

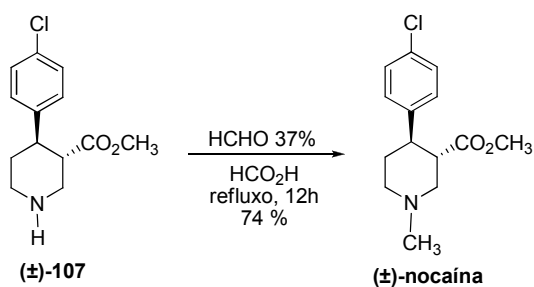


Esquema 102. Mecanismo para a redução do sistema β -enamino éster.

¹⁵⁸ Hoesl, C. E.; Höfner, G.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 307. Porém, o substrato empregado por Hoesl e colaboradores apresenta o substituinte na posição 6 do anel tetraidropiridínico.

Uma metodologia alternativa para a redução do sistema enamino éster foi estudada pelo emprego de triacetoxiboroidreto de sódio em meio ácido. Diversas tentativas foram efetuadas variando-se a temperatura, o tempo reacional e o número de equivalentes do agente redutor, bem como a geração *in situ* do triacetoxiboroidreto de sódio pelo emprego de boroidreto de sódio em ácido acético. Contudo, misturas complexas de produtos foram obtidos em todos os ensaios.

Finalmente, de posse da piperidina *trans* dissubstituída ($\pm$)-**107**, a síntese total da nocaína foi concluída pela metilação do nitrogênio através de uma aminação reductiva (Esquema 103). O emprego de formaldeído em ácido fórmico levou a formação do produto desejado em 74 % de rendimento.



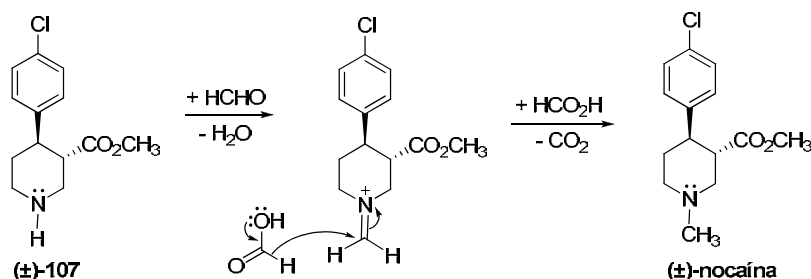
Esquema 103. Síntese total da ($\pm$)-nocaína.

A estratégia comumente empregada para a metilação de aminas secundárias emprega o cianoboroidreto de sódio em meio ácido para a redução do imínio intermediário, formado pela reação com formaldeído.¹⁵⁹ Porém, a aplicação destas condições à amina ($\pm$)-**107** não resultou na formação do produto esperado, sendo o material de partida totalmente recuperado.

O mecanismo para a etapa da metilação empregando-se formaldeído em ácido fórmico pode ser observado no Esquema 104. Após a formação do íon

¹⁵⁹ Kondo, K.-I. *et al. Natural Product Letters* **2001**, 15, 371.

imínio entre a amina secundária e o formaldeído, ocorre uma transferência de de hidreto a partir do ácido fórmico, fornecendo uma *N*-metilamina.



Esquema 104. Mecanismo para a aminação redutiva.

A nocaína obtida por esta rota foi plenamente caracterizada por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). Os dados obtidos estão em perfeito acordo com os encontrados na literatura.¹⁶⁰

Os dados do espectro de RMN de ^1H estão apresentados de forma comparativa na Tabela 23. Como pode ser observado, os sinais obtidos melhor se correlacionam com aqueles fornecidos para o isômero *trans*, principalmente o deslocamento químico dos sinais referentes aos grupos *N*-metila e metoxila, que aparecem em δ 2,34 e 3,45, respectivamente. Estes valores observados também confirmam a estereosseletividade *trans* obtida na etapa de redução do sistema enamino éster. A análise do espectro de RMN de ^1H permitiu ainda uma atribuição mais precisa da multiplicidade para alguns sinais.

¹⁶⁰ Feng, X.; Fandrich, K.; Johnson, R.; Janowsky, A.; Cashman, J. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 775.

Tabela 23. Comparação dos dados de RMN de ^1H da nocaína.

Dados observados ^[a]	Isômero <i>trans</i> ^[b]	Isômero <i>cis</i> ^[b]
δ (mult., <i>J</i> em Hz, int.)	δ (mult., <i>J</i> em Hz, int.)	δ (mult., <i>J</i> em Hz, int.)
1,76-1,86 (m, 2H)	1,78-1,82 (m, 2H)	1,80 (dd, <i>J</i> = 2,8 e 13,4, 2H)
2,05-2,12 (m, 1H)	2,06-2,11 (m, 1H)	2,08 (dt, <i>J</i> = 2,4 e 11,2, 1H)
2,17 (t, <i>J</i> = 11,1, 1H)	2,16 (t, <i>J</i> = 11,2, 1H)	---
2,34 (s, 3H)	2,34 (s, 3H)	2,29 (s, 3H)
---	---	2,35 (dd, <i>J</i> = 3,2 e 11,5, 1H)
2,75 (ddd, <i>J</i> = 7,0, 9,6 e 11,1, 1H)	2,74 (m, 1H)	2,67 (dq, <i>J</i> = 3,5 e 11,8, 1H)
2,89 (dt, <i>J</i> = 3,8 e 11,2, 1H)	2,88 (dt, <i>J</i> = 3,8 e 11,2, 1H)	2,78-2,81 (m, 1H)
2,95 (ddd, <i>J</i> = 3,3, 4,8 e 11,3, 1H)	2,93 (d, <i>J</i> = 11,7, 1H)	2,97-3,00 (m, 2H)
3,10 (ddd, <i>J</i> = 1,5, 3,7 e 11,1, 1H)	3,07 (dd, <i>J</i> = 2,6 e 7,6, 1H)	3,18 (dd, <i>J</i> = 1,0 e 11,4, 1H)
3,45 (s, 3H)	3,44 (s, 3H)	3,52 (s, 3H)
7,14 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H)	7,11-7,26 (m, 5H)	7,20-7,26 (m, 5H)
7,24 (d, <i>J</i> = 8,4, 2H)	---	---

^[a] 500 MHz, CDCl_3 . ^[b] Dados da literatura; 500 MHz, CDCl_3 .

4.4. Conclusão

A aplicação do aduto de Heck obtido pela reação entre o cinamato de metila (*E*) e o tetrafluoroborato de 3,4-diclorofenildiazônio permitiu a síntese formal total da (±)-indatralina em 4 etapas com 54 % de rendimento global. Em uma rota divergente, um intermediário avançado na síntese da (±)-sertralina foi obtido em 7 etapas e com 49 % de rendimento. As rotas sintéticas desenvolvidas são totalmente inéditas para a construção dos sistemas 3-arilindano e 4-ariltetralona e permitem facilmente a síntese de diversos análogos pela simples variação do padrão de substituição do sal de arenodiazônio.

Essas duas sínteses formais concluídas demonstram claramente a versatilidade da reação de Heck-Matsuda. Esta metodologia empregando sais de arenodiazônio, ao invés de haletos e triflatos de arila, apresenta enorme vantagem sobre a metodologia de Heck tradicional, pois não requer o uso de fosfinas como ligantes, condições anidras, atmosfera inerte e solventes degaseificados.

O uso da arecolina como material de partida possibilitou o desenvolvimento de uma nova síntese para a (±)-paroxetina em 8 etapas e com 15 % de rendimento global, sendo bastante superior à rota desenvolvida anteriormente. Uma síntese estereosseletiva para a (±)-nocaína foi concluída em 6 etapas, em 20 % de rendimento global.

5-Parte Experimental

5. Parte Experimental

A seguir estão apresentados os reagentes, solventes, metodologias analíticas e protocolos experimentais que foram empregados no trabalho de pesquisas.

5.1. Materiais e Métodos

Os reagentes e solventes utilizados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente através de diversas empresas fornecedoras como Merck, Acros, Aldrich, Fluka, Synth, Vetec, entre outras, e não foram previamente purificados, exceto quando mencionado. O catalisador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ utilizado nos ensaios foi obtido da Acros (lote A0222595) e o catalisador $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.dba foi preparado de acordo com a metodologia descrita na literatura.¹⁶¹

As reações foram realizadas sob agitação magnética através de barras magnéticas recobertas de teflon e placas agitadoras magnéticas, com aquecimento, da Corning ou Fisaton, exceto quando mencionado de outra forma no texto.

Nas reações sensíveis a umidade e oxigênio a vidraria foi seca em estufa a 160 °C por um período mínimo de 4 horas, resfriada em dessecadores contendo sílica gel com indicador de umidade e então conduzidas sob atmosfera de argônio com grau de pureza 99,999%.

Os solventes foram removidos em evaporadores rotatórios sob pressão reduzida e o solvente residual em bombas de alto vácuo.

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna seguindo-se a técnica sugerida por Still¹⁶² denominada

¹⁶¹ Takahashi, Y.; Ito, T.; Sakai, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1065.

¹⁶² Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

cromatografia “flash” (sílica gel 230-400 mesh, Aldrich). O acompanhamento reacional foi realizado através de cromatografia analítica em camada delgada (CCD), em cromatofolhas com sílica gel 60 F₂₅₄ suportada em placa de alumínio Merck ou MNG (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos ocorreu através dos seguintes reveladores: lâmpada de UV, vapor de iodo adsorvido em sílica, ácido fosfomolibdico 5 % em etanol, *p*-anisaldeído/AcOH/EtOH/ácido sulfúrico 2,4/1/90/3, solução aquosa de permanganato de potássio ou com o reagente de Dragendorff (solução aquosa de nitrato de bismuto e iodeto de potássio em ácido acético).

As análises por cromatografia em fase gasosa (CG) foram realizadas em um aparelho HP-6890 contendo um detector do tipo FID, com coluna capilar HP-5 (27 m x 0,32 mm x 0,25 µm) e uma pressão de 5,6 psi (modo pressão constante). As seguintes condições foram empregadas: temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C seguido por 20 °C por minuto até 250 °C, permanecendo nessa temperatura por mais 10 minutos.

As análises por cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM) foram efetuadas em um aparelho GC/MS QP-5000 Shimadzu ou Varian Saturn 2100D, com coluna capilar HP-5 (30 m x 0,32 mm x 0,25 µm) e com uma pressão de 5,6 *psi* (modo pressão constante). As seguintes condições foram empregadas: temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C seguido por 20 °C por minuto até 250 °C, permanecendo nessa temperatura por mais 10 minutos. A técnica de fragmentação empregada foi a ionização por impacto de elétrons (IE, 70 Ev), sendo a faixa de massas selecionada de 40 a 500 *m/z* e o corte do solvente foi de 2,5 minutos.

As análises por cromatografia em fase líquida (CLAE) foram realizadas em um aparelho Alliance 2695 contendo um detector do tipo UV PDA 2996 (264 nm), com coluna Chiralcel OD e um fluxo da fase móvel (30 % *i*-propanol/hexano) de 1 mL/min.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos nos seguintes aparelhos: Varian Gemini 2000 (300 MHz para o ^1H e 75 MHz para ^{13}C), Bruker Avance DPX 250 (250 MHz para o ^1H e 60 MHz para ^{13}C) e Varian Inova 500 (500 MHz para o ^1H e 125 MHz para ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados pelo sinal do TMS (0 ppm) para o RMN de ^1H e pelo sinal do clorofórmio (77 ppm) para o RMN de ^{13}C quando o solvente empregado foi o CDCl_3 .

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em um aparelho Thermo Nicolet IR200 com uma resolução de 4 cm^{-1} , onde as amostras foram aplicadas como filme diretamente sobre o cristal de Ge, ou em um aparelho Perkin-Elmer 1600 FT-IR ou Perkin-Elmer FT-IR 1725X, utilizando-se pastilhas de KBr ou janelas de NaCl. As frequências de absorção foram expressas em cm^{-1} .

Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos nos seguintes espectrômetros: Autoespec VG-autospec (IE), Waters Q-Tof Ultima API (ESI), CGT Premier Waters (IE) ou ThermoFinnigan MAT 95 XL, através de injeção direta.

Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada (rotação óptica) foram observados nos aparelhos Perkin-Elmer model 241, LEP A2 e Polamat A da Carl-Zeiss, equipados com lâmpadas de sódio (589 nm) e mercúrio (546 nm), sendo reportados como segue: $[\alpha]_D^{25}$ (concentração c em g/100 mL, solvente).

Os pontos de fusão (p.f.) foram medidos em um aparelho Unimelt-Capilar da Thomas Hoover ou em um aparelho Electrothermal 9100 e não foram corrigidos.

As análises por Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) para a determinação da temperatura de transição de fase (T_g) foram efetuadas em um aparelho DSC Diamond da Perkin Elmer, por Jany Dandurand do Laboratório de Física de Polímeros, da Universidade Paul Sabatier (Toulouse, França).

As reações efetuadas sob irradiação de micro-ondas (MW) foram conduzidas em um aparelho CEM Discover, em tubo selado e com o “cooling” ligado para a obtenção da potência máxima.

Os dados de difração de raios-X dos mono-cristais foram coletados em um difratômetro Bruker-AXS APEX II equipado com um dispositivo de Bruker Kryoflex (cooler), empregando radiação monocromática $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$). A solução, refinamento anisotrópico, cálculos geométricos, empacotamento molecular e desenhos foram feitos utilizando o pacote de programas SHELXS-97, por Nathalie Saffon da Universidade Paul Sabatier (SFTCM, FR2599, Toulouse, França).

Os solventes e reagentes, quando tratados, foram purificados da seguinte forma:¹⁶³

- | | | |
|----------------------|---|---|
| Água | - | Destilada. |
| Diclorometano | - | Destilado de uma mistura contendo hidreto de cálcio. |
| Metanol | - | Destilado de uma mistura contendo magnésio metálico e iodo sob atmosfera de argônio, e em seguida destilado novamente após a adição de sódio metálico, e armazenado sob peneira molecular de 4 Å. |

¹⁶³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, **1980**, 2a. ed. Pergamon Press, 1-563.

Tetraidrofurano - Destilado de uma mistura contendo sódio e benzofenona.

Tolueno - Destilado de uma mistura contendo sódio.

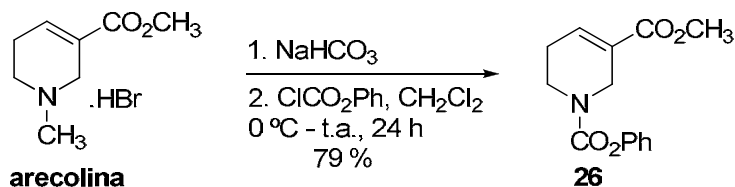
Trietilamina - Destilado de uma mistura contendo hidreto de cálcio.

O diazometano foi preparado a partir de Diazald[®] ou Diazogen[®] (*N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluenossulfonamida), EtOH, éter etílico, água e KOH de acordo com procedimento descrito na literatura.¹⁶⁴

5.2. Protocolos Experimentais

(a) Preparação das olefinas empregadas na reação de Heck:

1-fenil-3-metil-5,6-diidropiridina-1,3(2H)-dicarboxilato **26**



A uma solução da arecolina (10,1 g; 42 mmol), obtida por extração com CH₂Cl₂ (3x140 mL) de uma solução saturada de NaHCO₃ (280 mL), em CH₂Cl₂ seco (21 mL), resfriada em um banho de gelo (0 °C), foi adicionada lentamente uma solução de cloroformato de fenila recém destilado (1,10 mL; 8,3 mmol; 1,1 equiv.) em CH₂Cl₂ (3,7 mL). Em seguida retirou-se o banho de gelo e a mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 24 horas. Após este período a solução foi lavada sucessivamente com solução de NaOH 4 M (60 mL), solução de HCl 2 M (60 mL) e água destilada (60 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de

¹⁶⁴ Ikota, N.; Takamura, N.; Young, S. D.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4163.

sílica “flash” (eluente: hexano/acetato de etila 3:1) levando a obtenção do carbamato **26** em 79 % de rendimento (8,68 g), como um sólido branco.

CCD: $R_f = 0,42$ (hexano/EtOAc 50 %). **p.f.** = 70-71 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2950, 1716, 1656, 1593, 1494, 1420, 1283, 1227, 1198, 1081, 1049, 749, 690. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,39- 7,10 (m, 6H), 4,38 (sl, 1H), 4,27 (sl, 1H), 3,63-3,77 (m, 5H), 2,41 (sl, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 165,4 (C_0), 153,8 e 153,5 (rotâmeros, C_0), 151,2 (C_0), 138,0 e 137,4 (rotâmeros, CH), 129,2 (CH), 128,2 e 127,6 (rotâmeros, C_0), 125,3 (CH), 121,6 (CH), 51,7 (OCH_3), 42,9 (CH_2), 40,3 e 39,5 (rotâmeros, CH_2), 25,6 e 25,1 (rotâmeros, CH_2). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ [M^+] 261,10011; encontrada 261,08989.

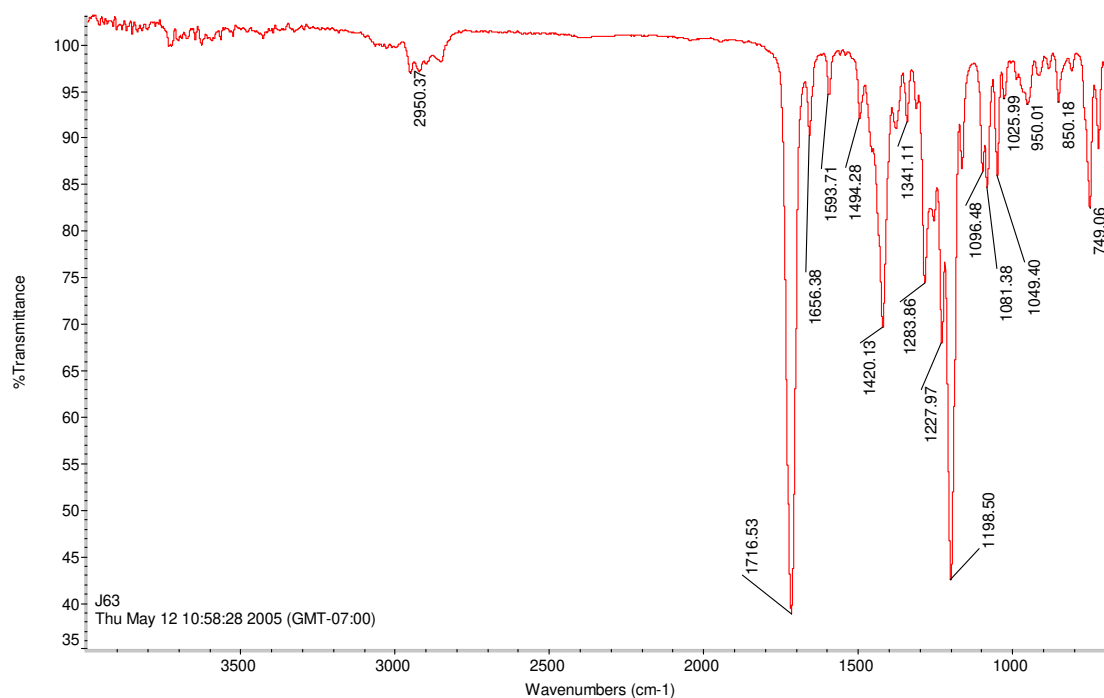


Figura 48. Espectro no Infravermelho do composto **26**.

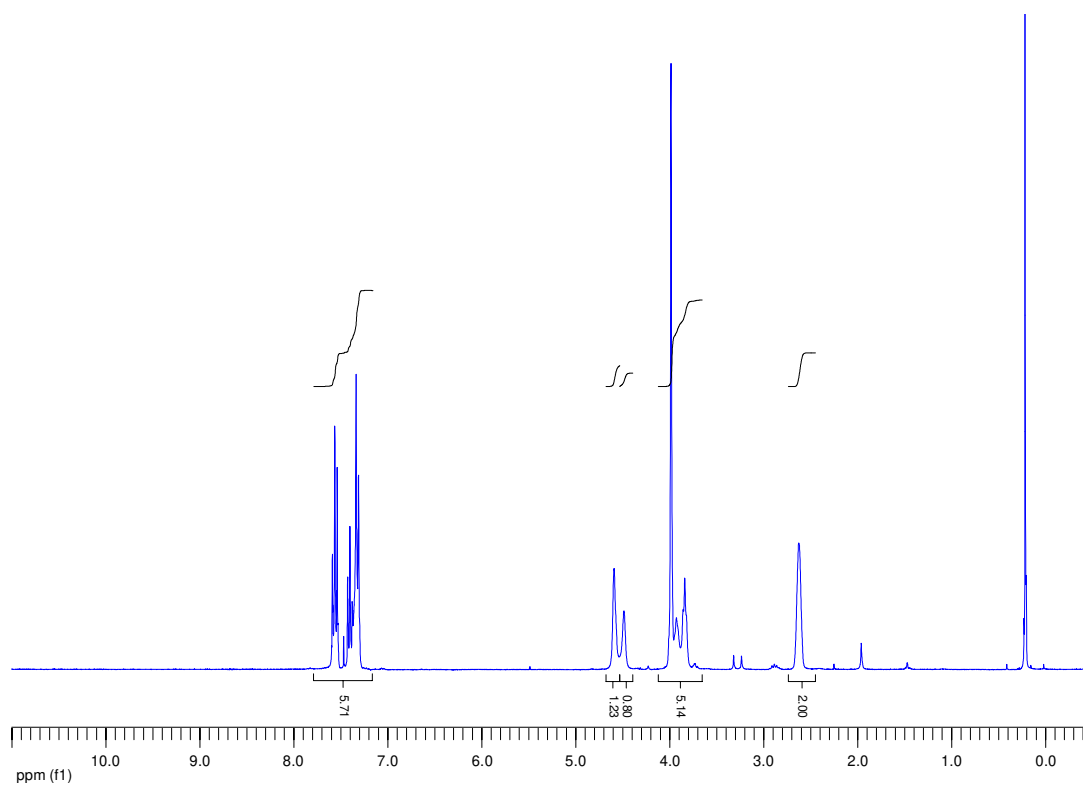


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **26**.

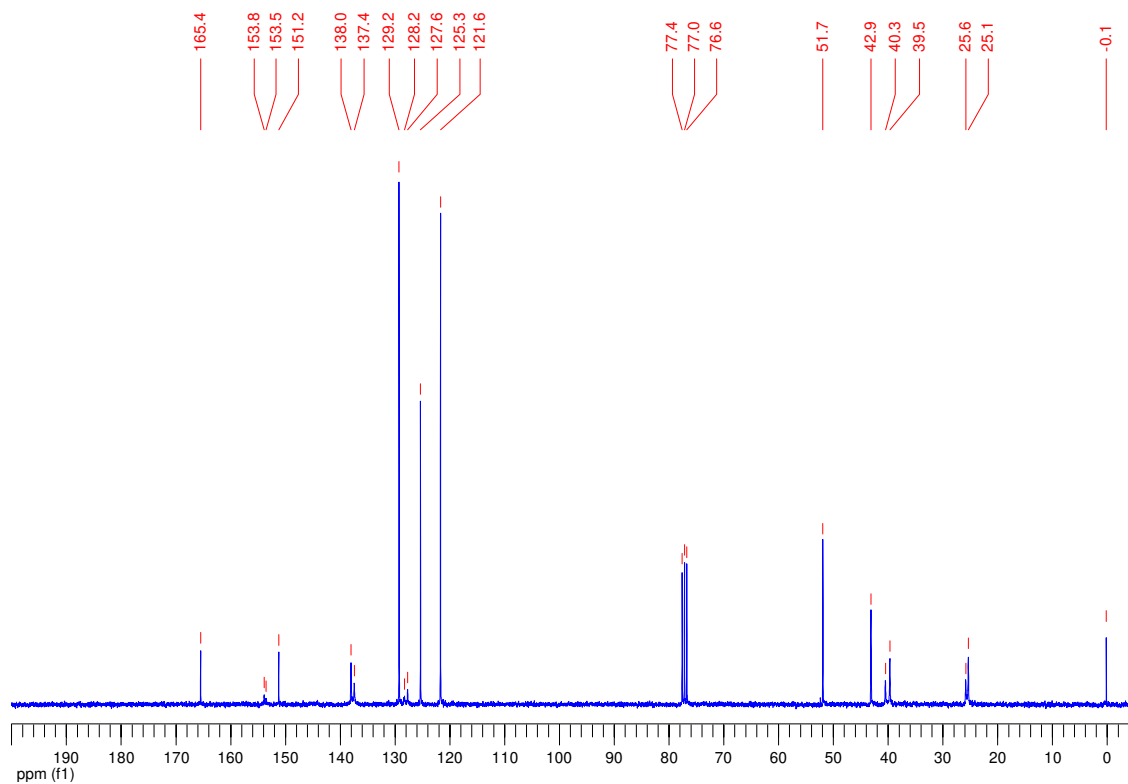
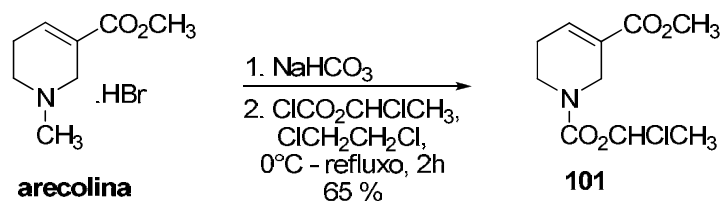


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **26**.

1- α -cloroetil-3-metil-5,6-diidropiridina-1,3(2H)-dicarboxilato **101**



A uma solução da arecolina (11,0g ; 46,6 mmol), obtida por extração com CH_2Cl_2 (3x140 mL) de uma solução saturada de NaHCO_3 (280 mL), em 1,2-dicloroetano seco (22 mL), resfriada em um banho de gelo (0 °C), foi adicionada lentamente uma solução de cloroformato de α -cloroetila (6,0 mL; 55,6 mmol; 1,2 equiv.) em 1,2-dicloroetano seco (22 mL). Em seguida, o banho de gelo foi retirado e a reação foi refluxada por duas horas. Após este período, a solução permaneceu sob agitação magnética e à temperatura ambiente pelo período de uma noite. A solução reacional foi então lavada sucessivamente com uma solução de NaOH 4M (60 mL), solução de HCl 2M (60 mL) e água destilada (60 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/acetato de etila 3:1) levando a obtenção do carbamato **101** em 65 % de rendimento (7,54 g), como um sólido castanho-claro.

CCD: $R_f = 0,40$ (hexano/EtOAc 50 %). **p.f.** = 67 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2997, 2952, 1719, 1657, 1432, 1383, 1283, 1225, 1096, 1050, 762. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,10 (sl, 1H), 6,62 (quinteto, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,34-4,10 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 3H), 3,68-3,44 (m, 2H), 2,36 (sl, 2H), 1,84 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ):** 165,4 (C_0), 152,6 e 152,3 (rotâmeros, C_0), 137,9 e 137,3 (rotâmeros, CH), 128,0 e 127,3 (rotâmeros, C_0), 83,1 (CH), 51,8 (OCH_3), 42,8 e 42,5 (rotâmeros, CH_2), 39,9 e 39,5 (rotâmeros, CH_2), 25,5

e 25,0 (rotâmeros, CH₂), 25,4 (CH₃). **HRMS (IE):** massa exata calculada para C₁₀H₁₃NO₄ [M⁺-HCl] 211,0845; encontrada 211,0902.

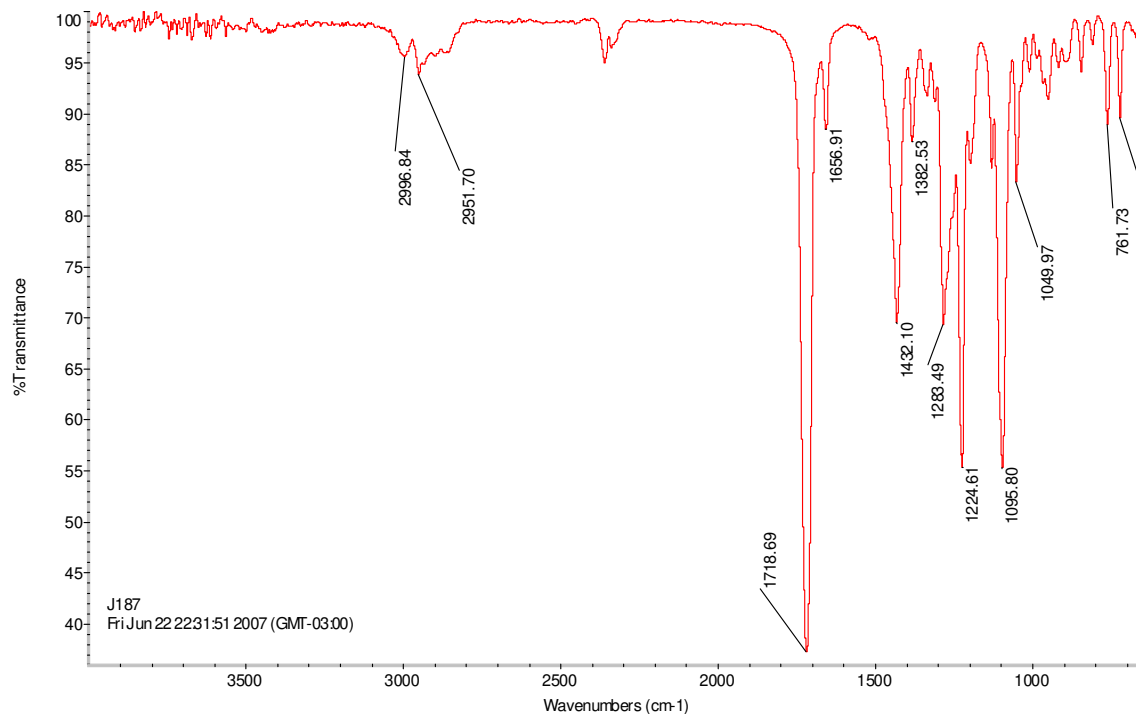


Figura 51. Espectro no Infravermelho do composto **101**.

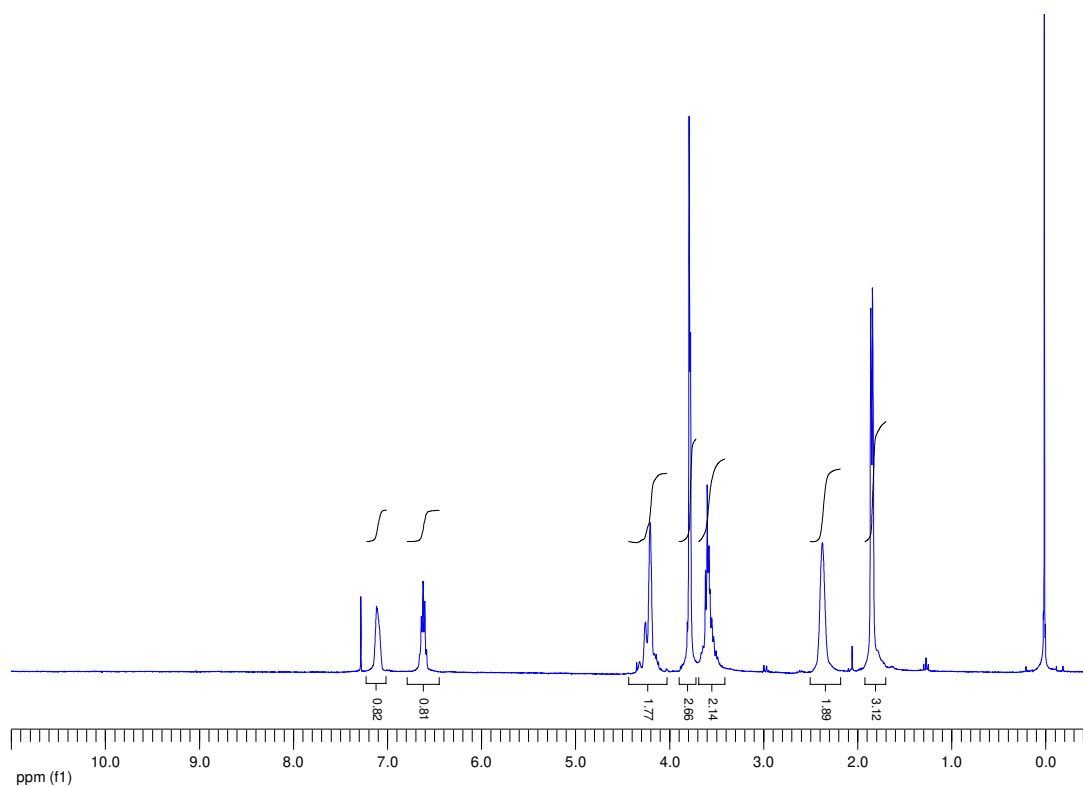


Figura 52. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **101**.

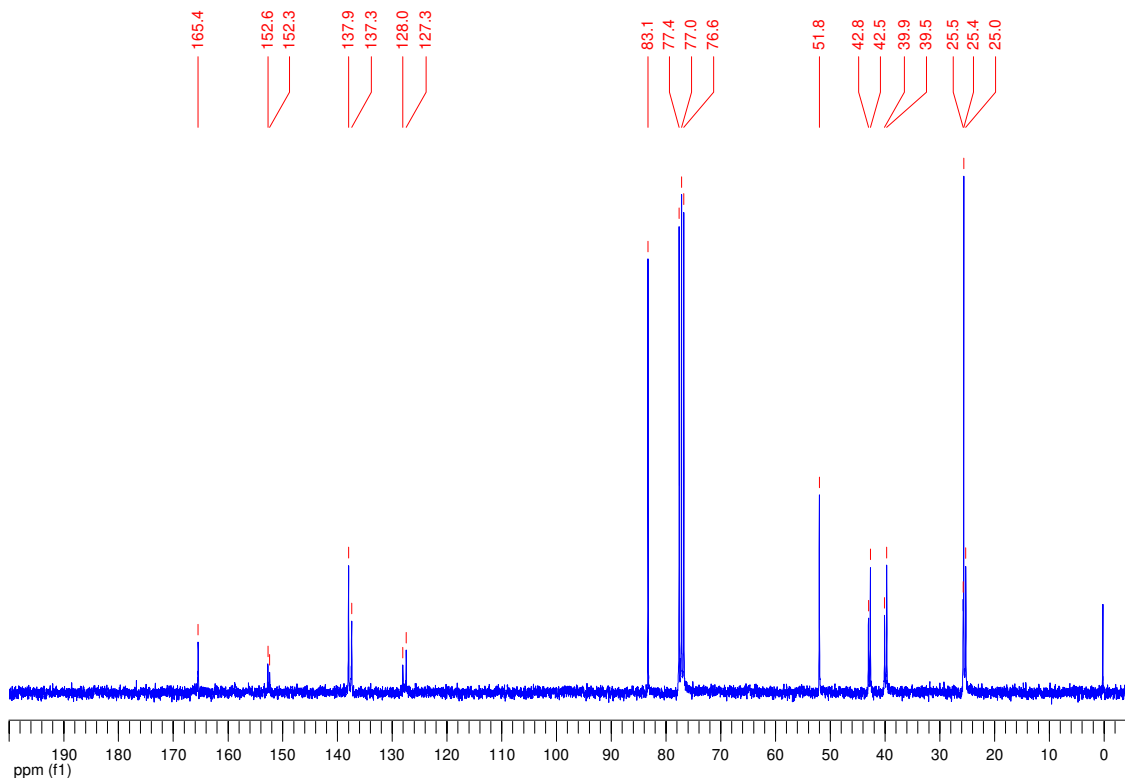


Figura 53. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **101**.

51,6 (OCH₃), 42,5 (CH₂), 39,0 (CH₂), 28,3 (CH₃), 25,4 (CH₂). **HRMS (ESI +)**: massa exata calculada para C₁₂H₁₉NO₄Na [M+Na⁺] 264,1212; encontrada 264,1069.

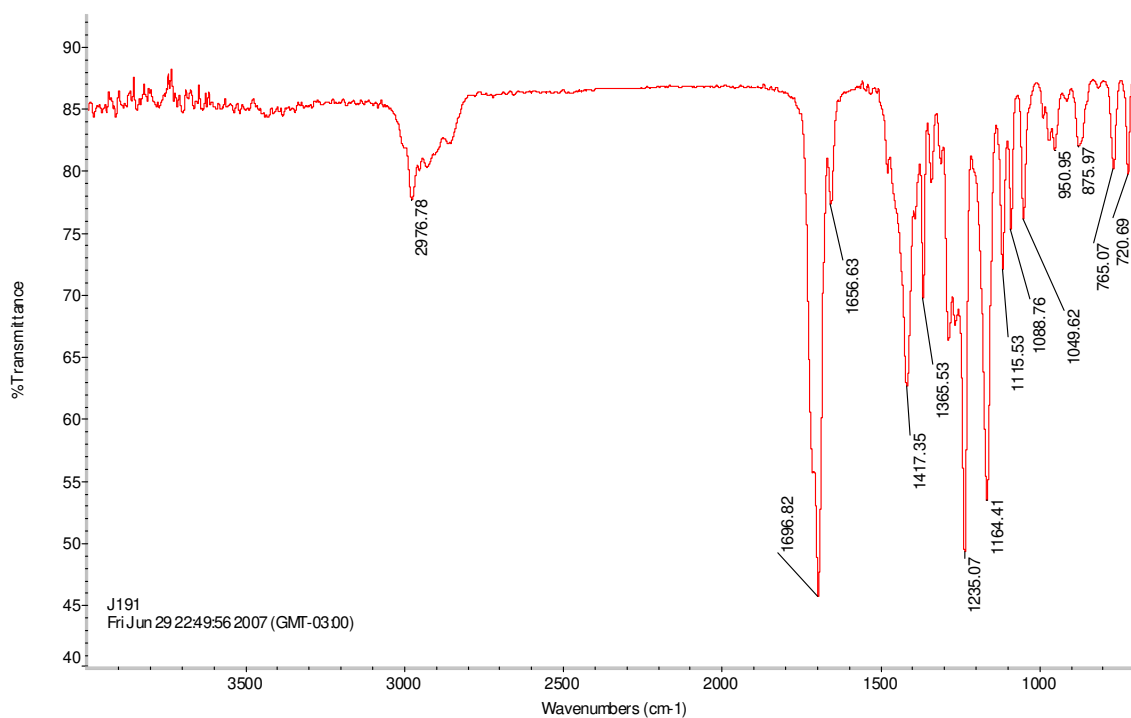


Figura 54. Espectro no Infravermelho do composto **104**.

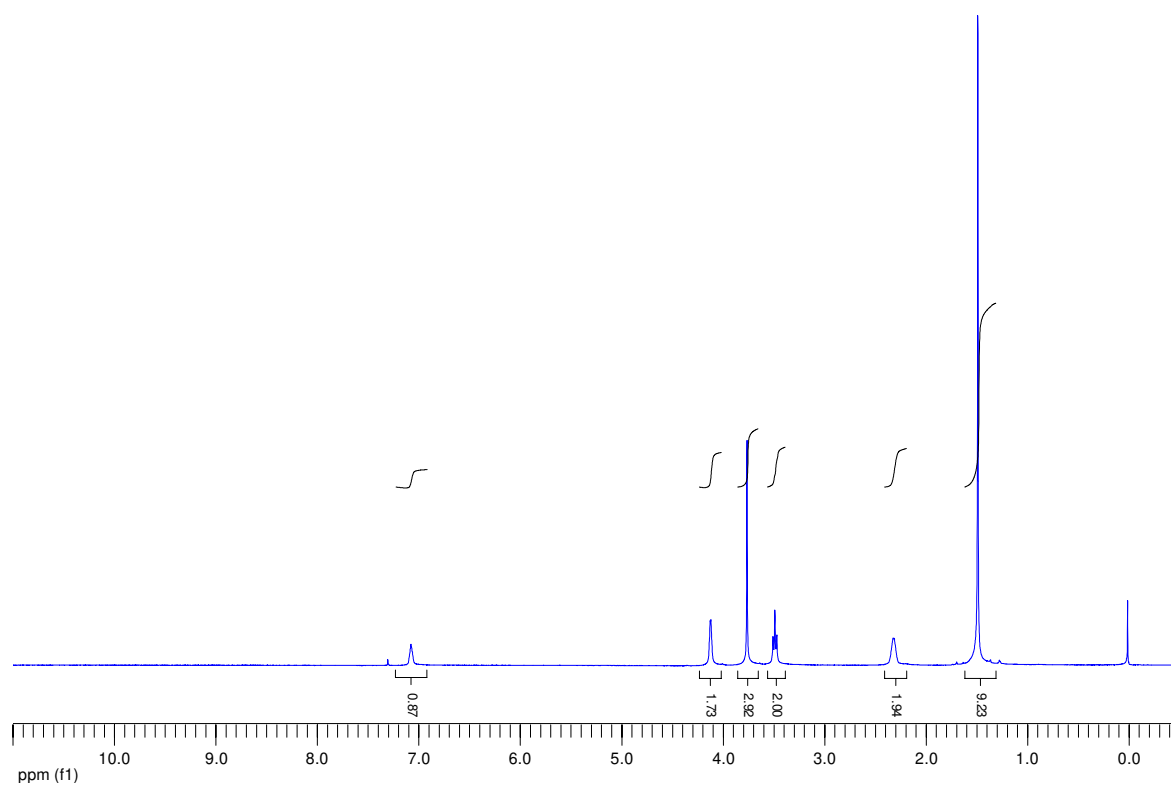


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **104**.

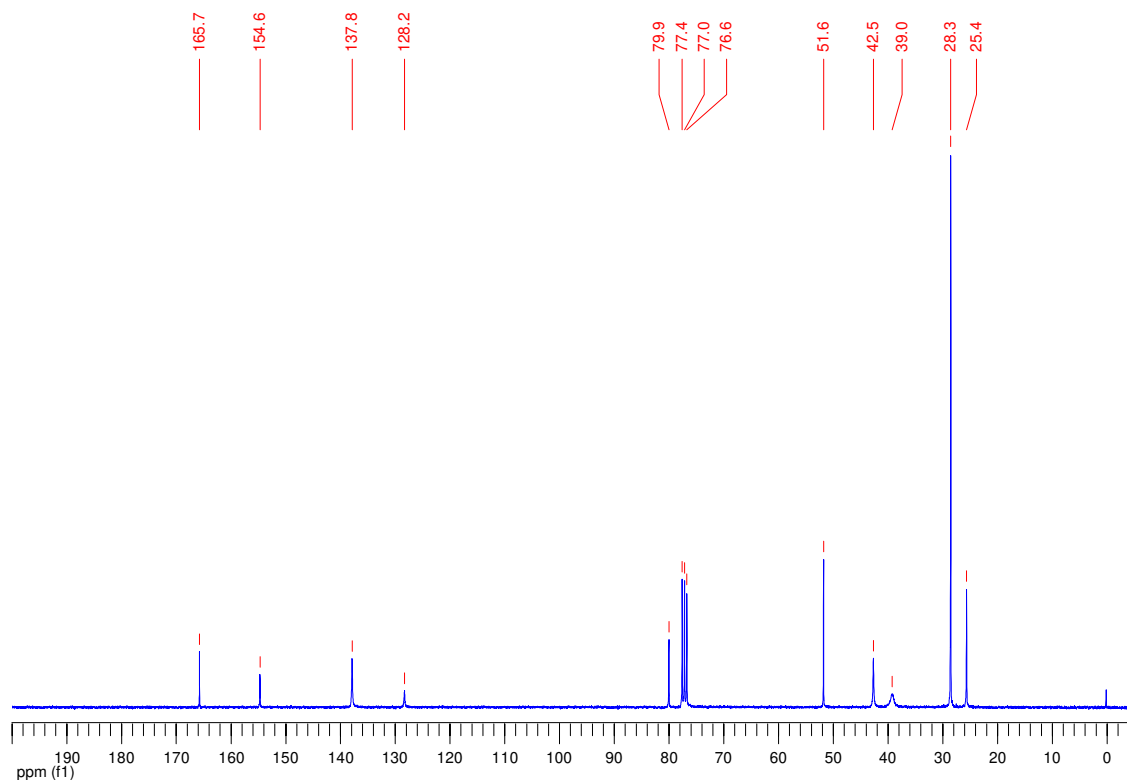
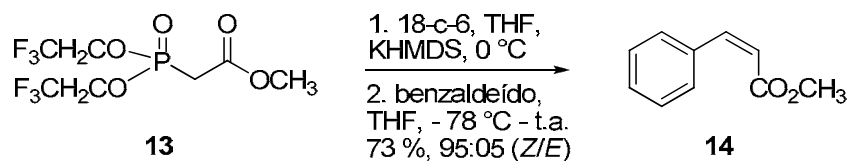


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **104**.

(Z)-cinamato de metila **14**



O *p,p*-bis(2,2,2-trifluoroetil)fosfonoacetato de metila **13** (0,72 mL; 3,36 mmol) e o éter de coroa 18-crown-6 (2,96 g; 11,2 mmol) foram dissolvidos em 40 mL de THF seco. A solução resultante foi resfriada a 0 °C e uma solução de KHMDS foi adicionada (0,5 mol/L em tolueno; 5,82 mL; 2,91 mmol). A mistura reacional foi resfriada a -78 °C e, após 15 minutos nesta temperatura, uma solução de benzaldeído destilado (0,24 mL; 2,24 mmol) em THF seco (1,0 mL) foi adicionada lentamente. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética nesta temperatura por 15 minutos e, em seguida, o banho foi removido permitindo-se atingir a temperatura ambiente. Após o período de 1,5 horas, adicionou-se à reação uma solução saturada de NaCl (40 mL), seguida da adição de água destilada (40 mL). A mistura resultante foi extraída com éter dietílico (3x150 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/acetato de etila 95:05), levando a obtenção do (Z)-cinamato de metila **14** em 73 % de rendimento (264 mg) e em uma diastereosseletividade de 95:05 (determinada por RMN de ¹H), como um líquido incolor.

CCD: *R_f* = 0,29 (hexano/EtOAc 95:05). **IV (filme, cm⁻¹):** 3027, 2950, 1724, 1630, 1575, 1495, 1436, 1198, 1168, 994, 928, 827. **RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, δ):** 7,62-7,58 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 3H), 6,97 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H). **RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃, δ):**

166,6 (C₀), 143,4 (CH), 134,7 (C₀), 129,7 (CH), 129,0 (CH), 128,0 (CH), 119,2 (CH), 51,3 (OCH₃). **HRMS (IE)**: massa exata calculada para C₁₀H₁₀O₂ [M⁺] 162,0681; encontrada 162,0656.

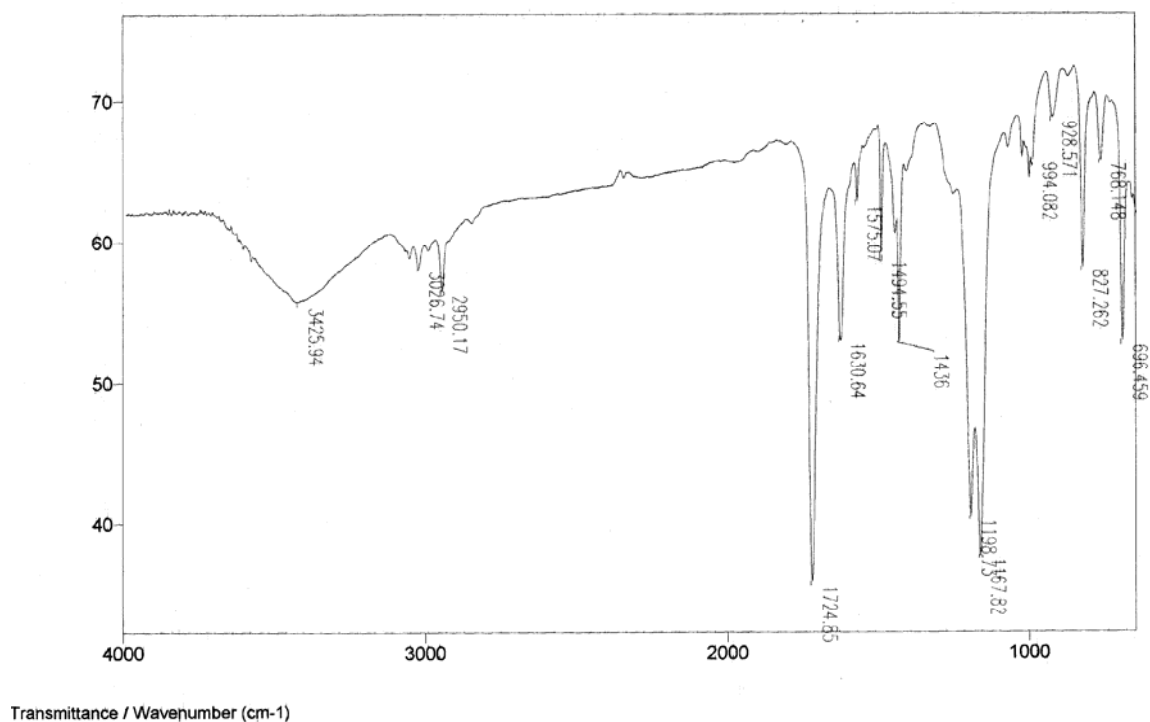


Figura 57. Espectro no Infravermelho do composto **14**.

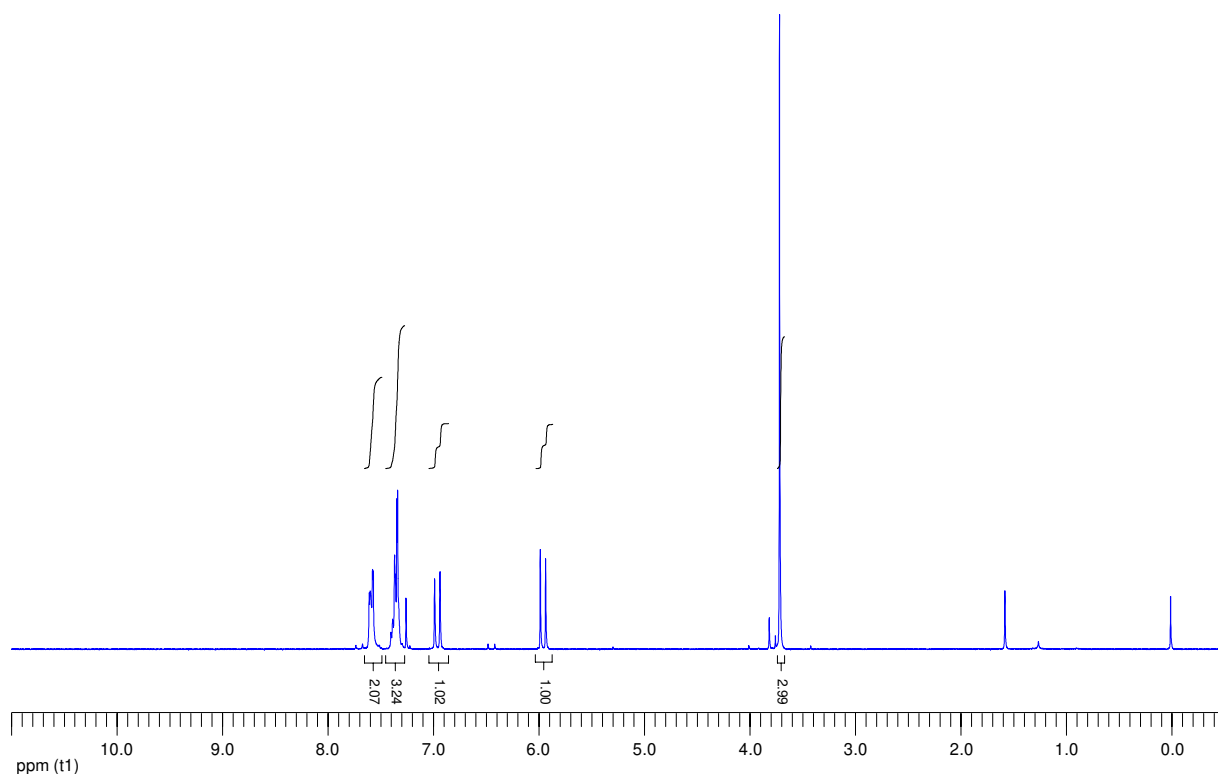


Figura 58. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **14**.

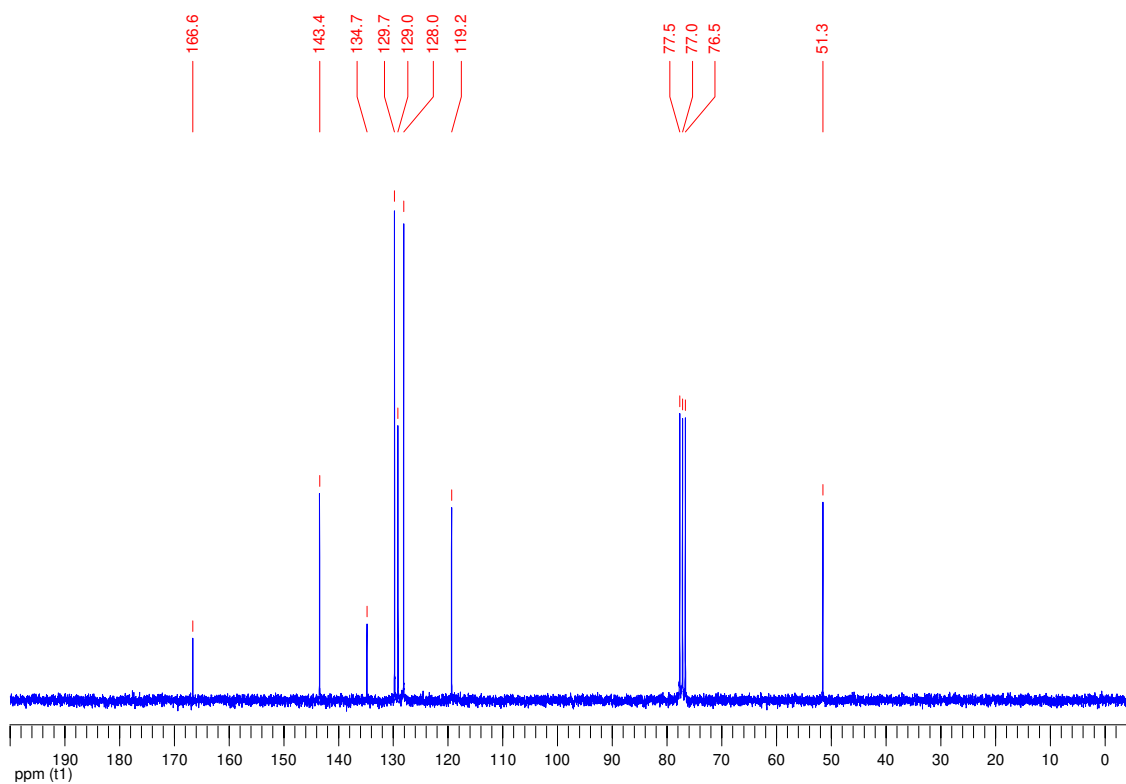
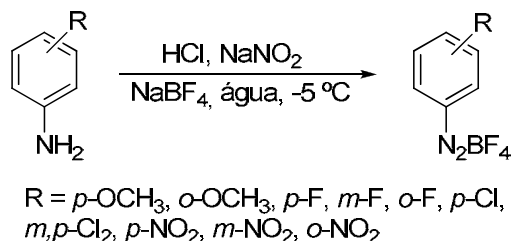


Figura 59. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **14**.

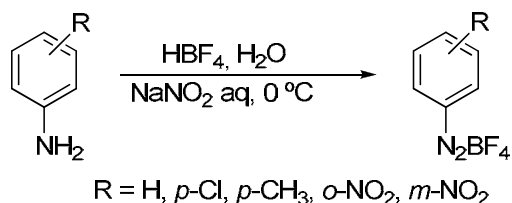
(b) Procedimento geral para síntese dos sais de arenodiazônio:

Condição A:



Em um erlenmeyer de 250 mL, foram adicionados (50 mmol) da anilina, 12,6 mL de água e 12,6 mL de ácido clorídrico concentrado. Após 20 minutos de forte agitação o erlenmeyer foi mergulhado num banho de salmoura e gelo seco. Uma solução de 4,5 g (65 mmol) de nitrito de sódio em 9 mL de água foi adicionada, mantendo-se a temperatura do meio reacional abaixo de $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Após 15 minutos do término da adição, outra solução, contendo 7,6 g (69 mmol) de tetrafluoroborato de sódio em 15 mL de água foi adicionada de uma só vez, causando a precipitação do produto. A suspensão foi então filtrada e lavada com éter etílico. O precipitado foi dissolvido em 150 mL de acetona e novamente filtrado. Ao filtrado foram adicionados 100 mL de éter etílico que causou a precipitação do produto. O sal de arenodiazônio foi obtido na forma de um sólido, após filtração. Os rendimentos variaram de 52 a 66 %, dependendo da anilina empregada.

Condição B:

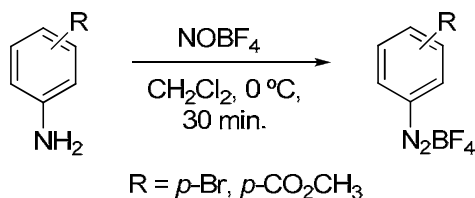


Em um erlenmeyer de 125 mL, a anilina (25 mmol) foi adicionada a uma solução composta de água (10 mL) e ácido tetrafluorobórico (8,5 mL).

Após completa dissolução da anilina, o frasco foi mergulhado em banho de gelo e, em seguida, uma solução de nitrito de sódio (1,73 g em 3 mL de água) foi adicionada lentamente. Após 30 minutos do término da adição, a mistura reacional foi filtrada à vácuo e lavada com éter etílico. O sólido obtido foi dissolvido em acetona e recrystalizado com éter etílico. O sal de arenodiazônio foi obtido na forma de um sólido branco na maioria dos casos, após a recrystalização. Os rendimentos variaram de 64 % a quantitativo, dependendo da anilina utilizada.

No caso da *m*-nitroanilina, o sal de arenodiazônio correspondente se mostrou insolúvel em água e acetona, não sendo possível a sua recrystalização, sendo assim ele foi utilizado sem purificação prévia nos estudos de reação de Heck.

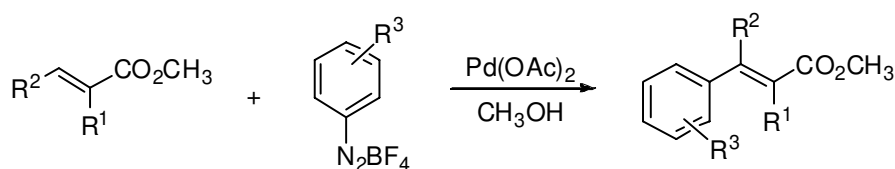
Condição C:



A uma solução da anilina (19,85 mmol) em CH_2Cl_2 (40 mL), resfriada em um banho de gelo, foi adicionado o tetrafluoroborato de nitrônio (2,6 g; 21,8 mmol; 11 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética nesta temperatura por 30 minutos. Adicionou-se então 100 mL de Et_2O e a solução foi filtrada a vácuo. O sólido branco obtido foi dissolvido em acetona, precipitado pela adição de Et_2O (150 mL) e novamente filtrado a vácuo. Este procedimento foi repetido mais duas vezes. O sal de arenodiazônio foi obtido na forma de um sólido branco, após filtração. Os rendimentos variaram de 60 a 64 %, dependendo da anilina utilizada.

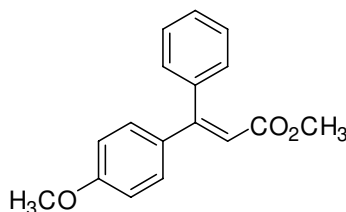
5.2.1. Procedimentos Referentes ao Capítulo 1

(a) Procedimento padrão para reação de Heck empregando sais de arenodiazônio:



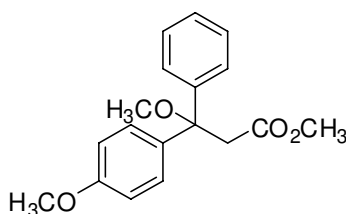
A uma solução da olefina (tipicamente 1,0 mmol) em 6 mL de metanol foi adicionado, de uma só vez, uma mistura do tetrafluoroborato de arenodiazônio (1,2 mmol; 1,2 equiv.) e acetato de paládio(II) (0,1 mmol; 10 mol %). A mistura reacional foi imersa em um banho de óleo e aquecida sob refluxo até que as análises por CCD e CG indicassem o consumo total do material de partida. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada em Celite e purificada por cromatografia de sílica “flash” (eluente: hexano/acetato de etila), levando a formação do aduto de Heck desejado. Este procedimento também foi empregado quando das alterações na quantidade do catalisador, temperatura do sistema, solvente, uso da base, tipo do sal de arenodiazônio e olefina. Os dados de conversões, rendimentos, tempos reacionais e seletividades podem ser vistos nas Tabelas 1, 3, 4, 5 e 7.

(E)-3-(4-metoxifenil)-3-fenilacrilato de metila ¹⁶⁶



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,44$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2951, 2838, 1723, 1598, 1570, 1510, 1444, 1430, 1267, 1250, 1150, 1029, 1011, 972, 872, 834, 776, 699. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,41-7,37 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 4H), 6,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,6 (C_0), 160,8 (C_0), 156,9 (C_0), 139,0 (C_0), 133,1 (C_0), 129,8 (CH), 129,0 (CH), 128,1 (CH), 127,8 (CH), 114,6 (CH), 113,2 (CH), 55,3 (OCH_3), 51,1 (OCH_3). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ [M^+] 268,10994; encontrada 268,10932.

3-fenil-3-metoxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de metila **3**



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,44$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2950, 2835, 1736, 1609, 1582, 1510, 1446, 1323, 1293, 1248, 1178, 1150, 1077, 1034, 952, 828, 700. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,30-7,21 (m, 7H), 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,33 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,17 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 170,3 (C_0),

¹⁶⁶ Os dados obtidos para este composto estão de acordo com os publicados na literatura: Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Synlett* **2002**, 439.

158,5 (C₀), 144,4 (C₀), 136,1 (C₀), 128,2 (C₀), 127,9 (CH), 127,0 (CH), 126,8 (CH), 113,2 (CH), 81,5 (C₀), 55,2 (OCH₃), 51,4 (OCH₃), 50,8 (OCH₃), 41,7 (CH₂). **HRMS** (ESI +): massa exata calculada para C₁₈H₂₀O₄Na [M+Na⁺] 323,1254; encontrada 323,1270.

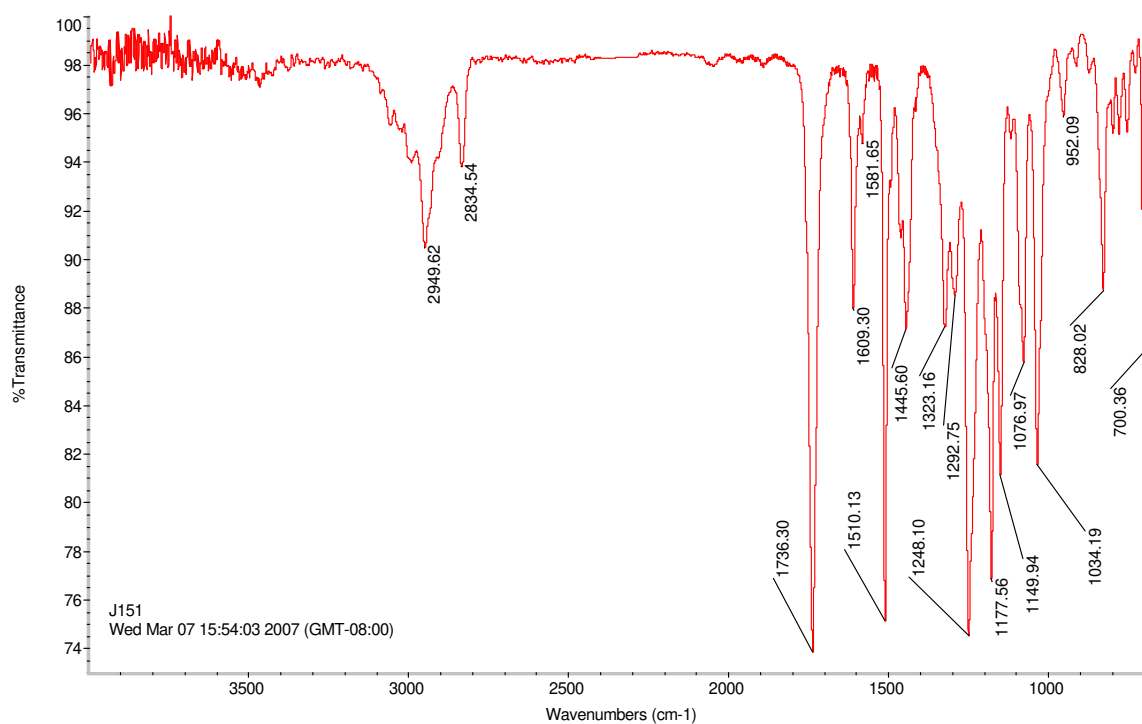


Figura 60. Espectro no Infravermelho do composto **3**.

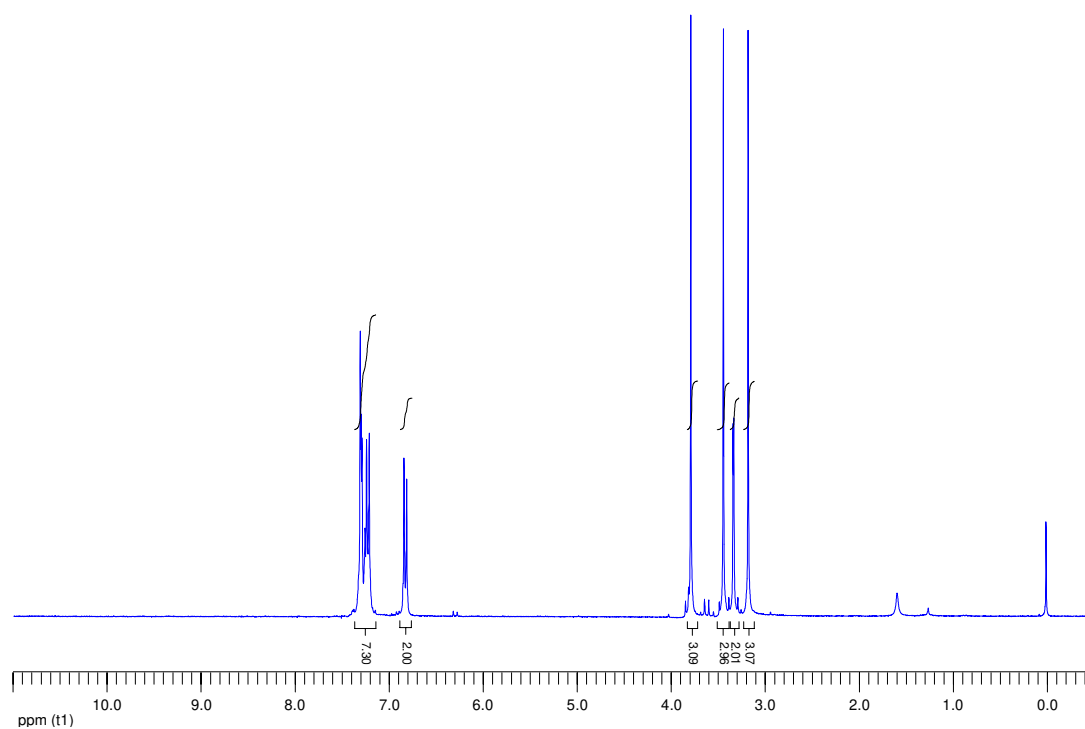


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3**.

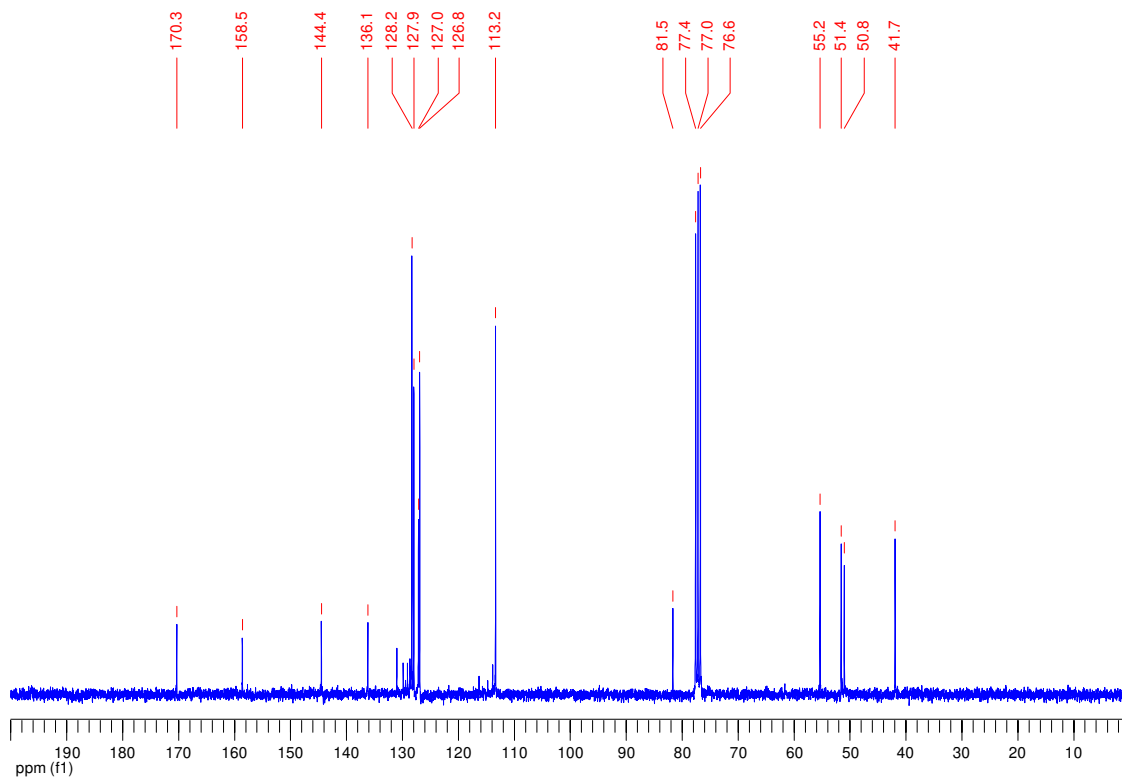
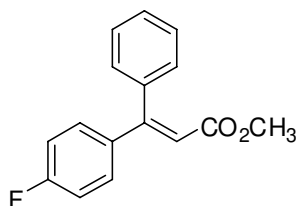


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3**.

(E)-3-(4-fluorofenil)-3-fenilacrilato de metila 4



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,42$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2949, 1724, 1618, 1600, 1506, 1433, 1362, 1265, 1227, 1161, 1102, 1014, 973, 837, 810, 775. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,32-7,10 (m, 7H), 6,93 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 3,53 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,3 (C_0), 163,5 (d, $J = 250,3$ Hz, C_0), 155,9 (C_0), 138,6 (C_0), 136,9 (d, $J = 3,1$ Hz, C_0), 130,2 (d, $J = 8,3$ Hz, CH), 129,0 (CH), 128,3 (CH), 128,0 (CH), 116,6 (d, $J = 1,6$ Hz, CH), 115,4 (d, $J = 21,2$ Hz, CH), 51,3 (OCH_3). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ [M^+] 256,08996; encontrada 256,08989.

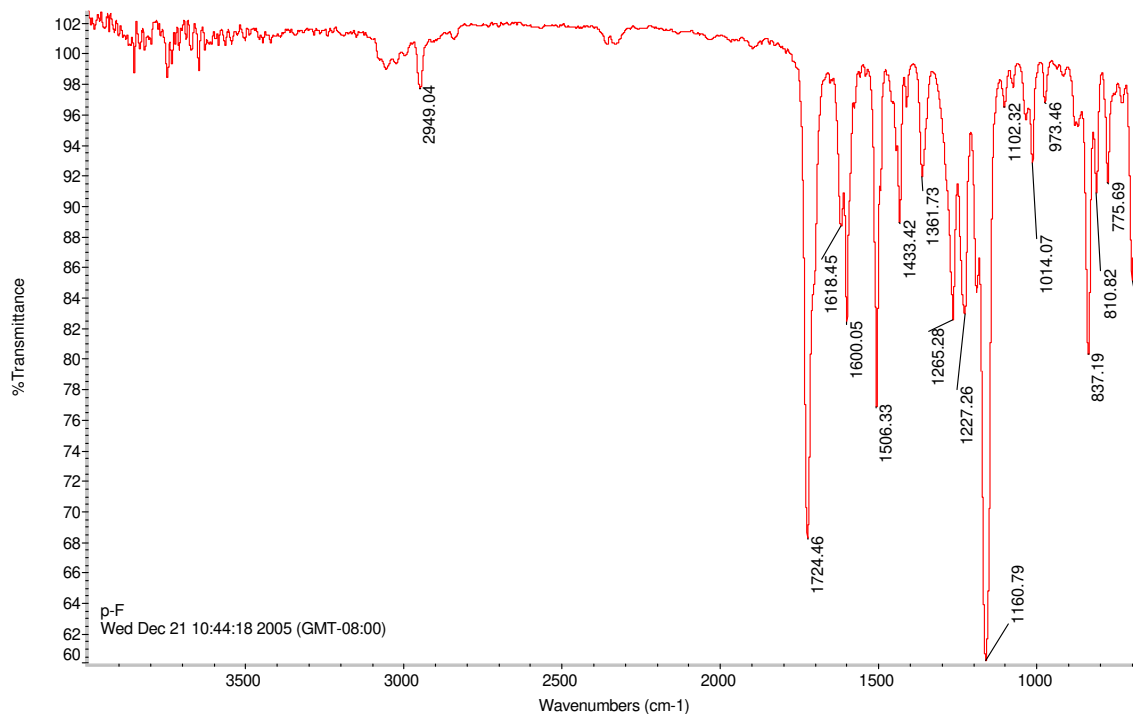


Figura 63. Espectro no Infravermelho do composto **4**.

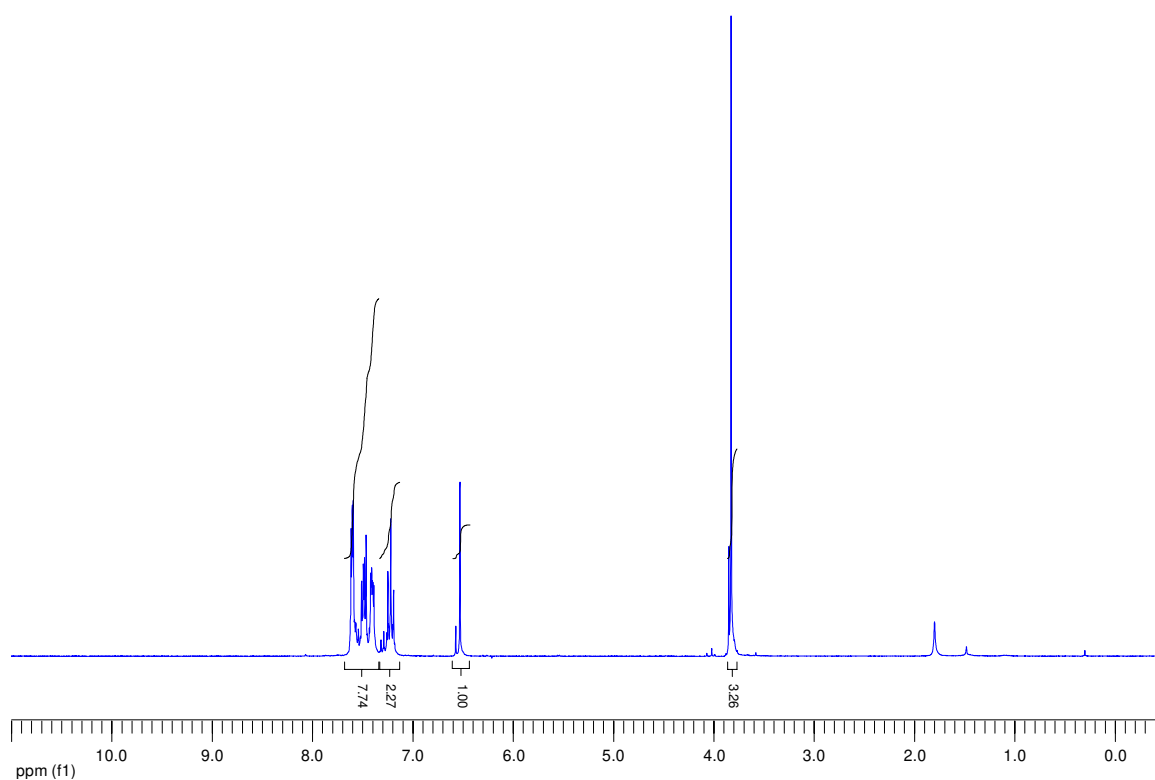


Figura 64. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **4**.

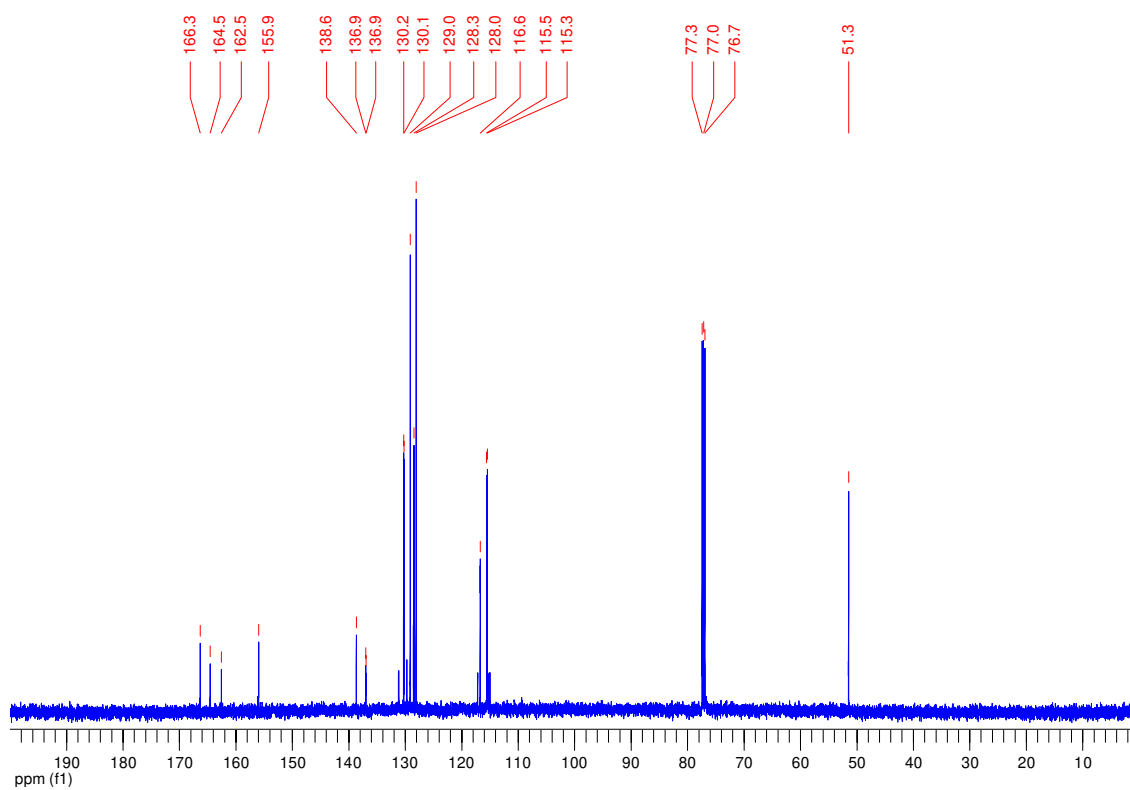
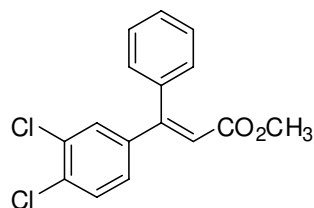


Figura 65. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto **4**.

(E)-3-(3,4-diclorofenil)-3-fenilacrilato de metila 5



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,50$ (hexano/EtOAc 3:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3061, 2948, 1727, 1620, 1549, 1492, 1468, 1432, 1386, 1350, 1275, 1190, 1166, 1028, 874, 823, 790, 775, 699. **RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,41-7,37 (m, 5H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,12 (dd, $J = 2,4$ e $8,5$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,62 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 165,7 (C_0), 154,2 (C_0), 140,7 (C_0), 137,5 (C_0), 133,5 (C_0), 132,7 (C_0), 130,2 (CH), 129,9 (CH), 128,9 (CH), 128,6 (CH), 128,0 (CH), 127,3 (CH), 118,0 (CH), 51,4 (OCH_3). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 329,0112; encontrada 329,0080.

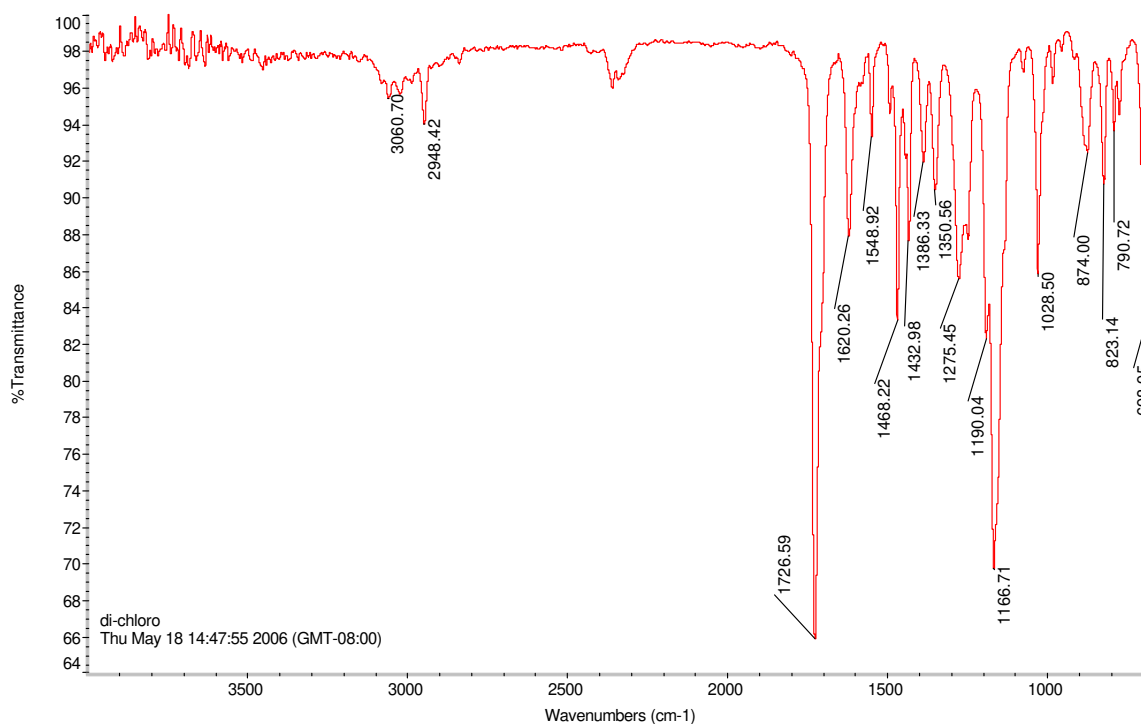


Figura 66. Espectro no Infravermelho do composto **5**.

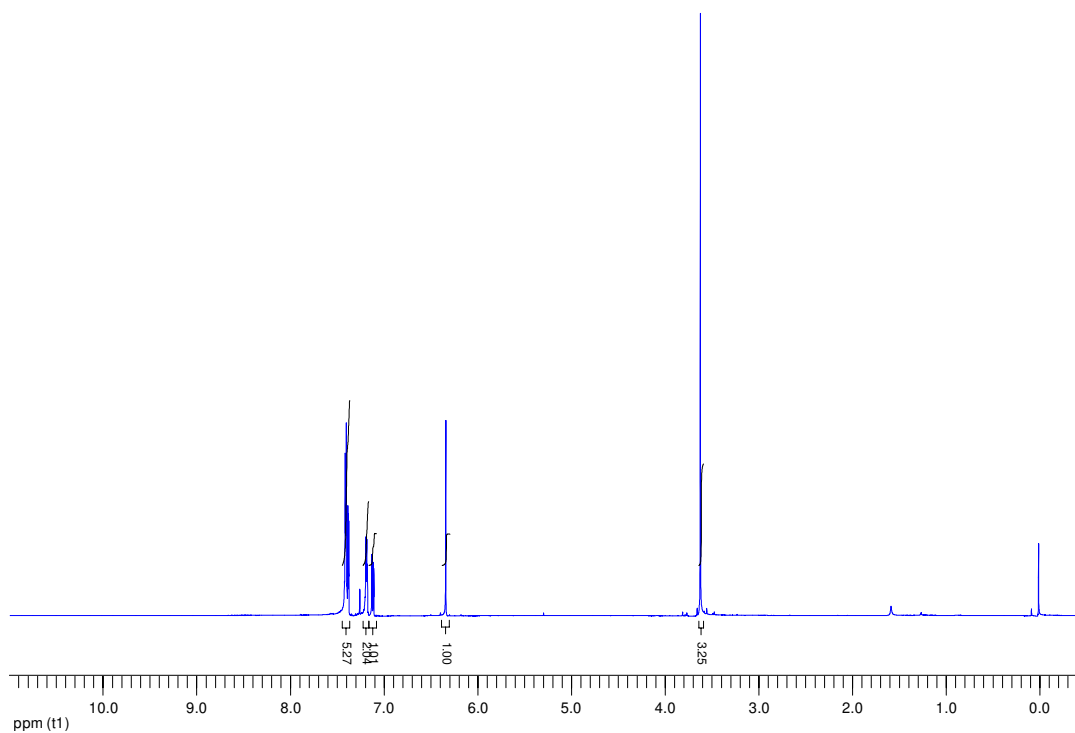


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **5**.

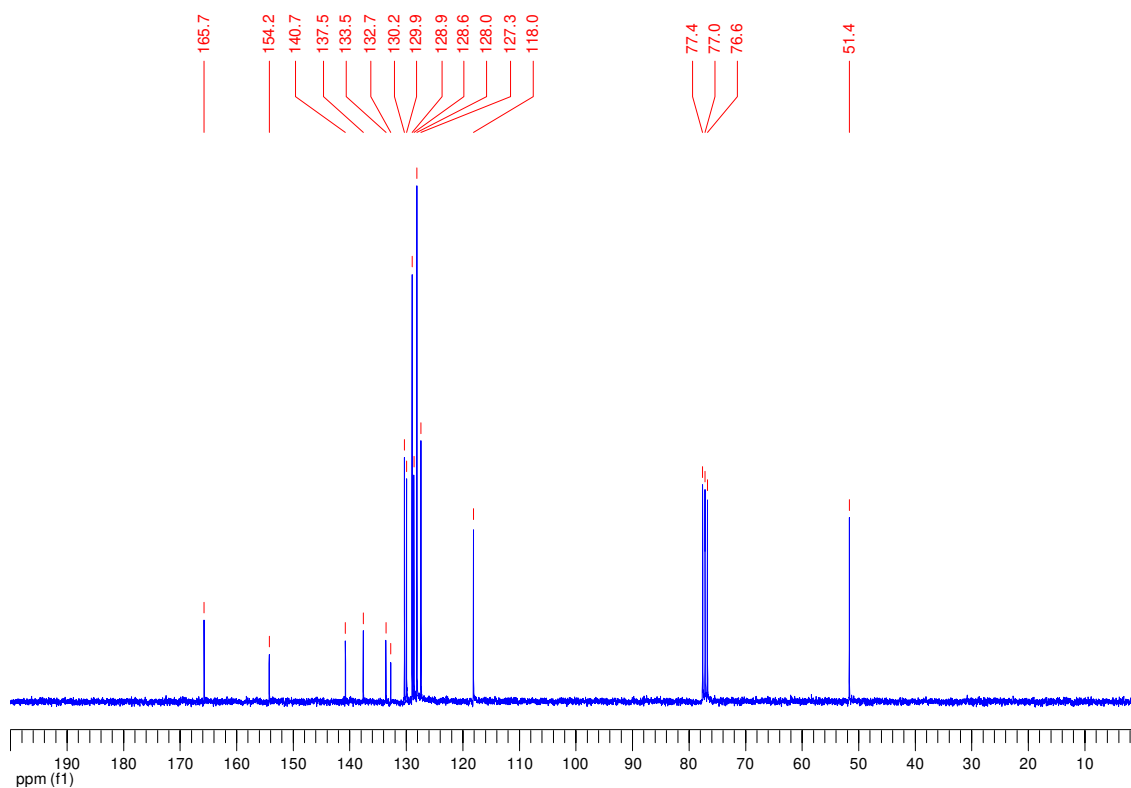
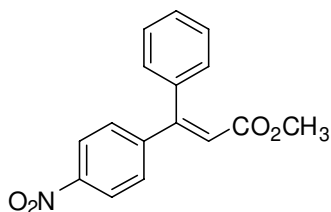


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **5**.

(E)-3-(4-nitrofenil)-3-fenilacrilato de metila 6



Obtido como um óleo denso amarelo-claro. **CCD:** $R_f = 0,42$ (hexano/EtOAc 3:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 1726, 1622, 1596, 1518, 1433, 1345, 1263, 1167, 853, 758, 699. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,49-7,38 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,64 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ):** 165,7 (C_0), 154,2 (C_0), 148,2 (C_0), 147,1 (C_0), 137,5 (C_0), 129,1 (CH), 129,0 (CH), 128,9 (CH), 128,3 (CH), 123,6 (CH), 120,0 (CH), 51,6 (OCH_3). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 284,0917; encontrada 284,1053.

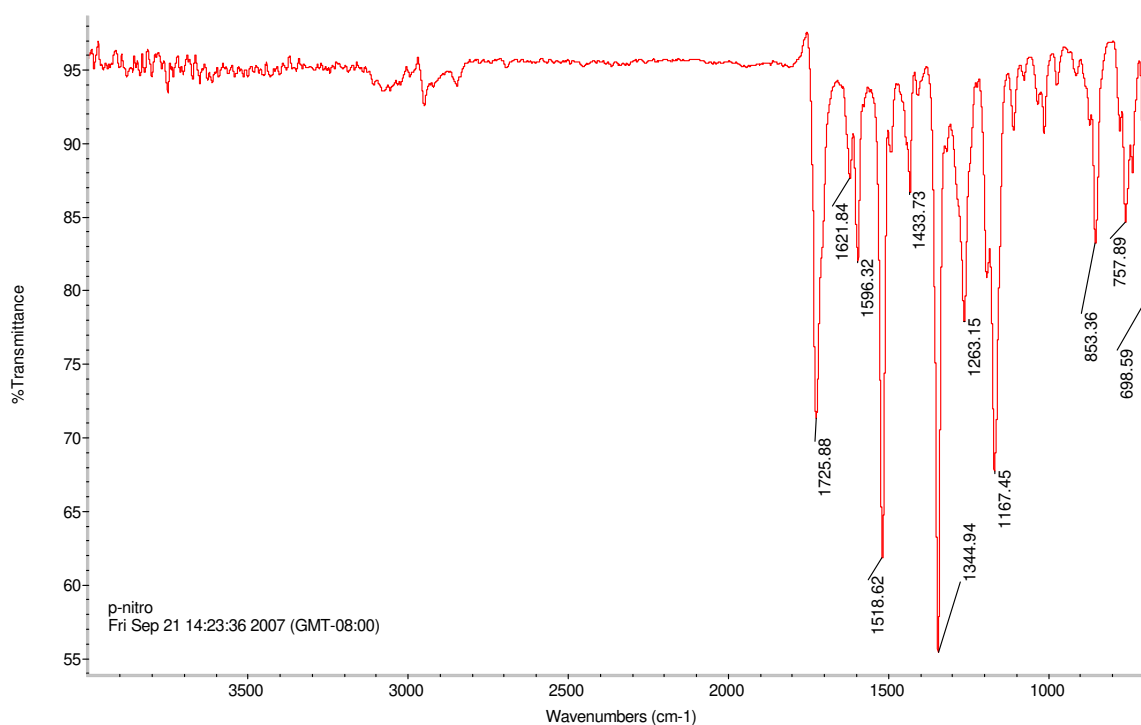


Figura 69. Espectro no Infravermelho do composto **6**.

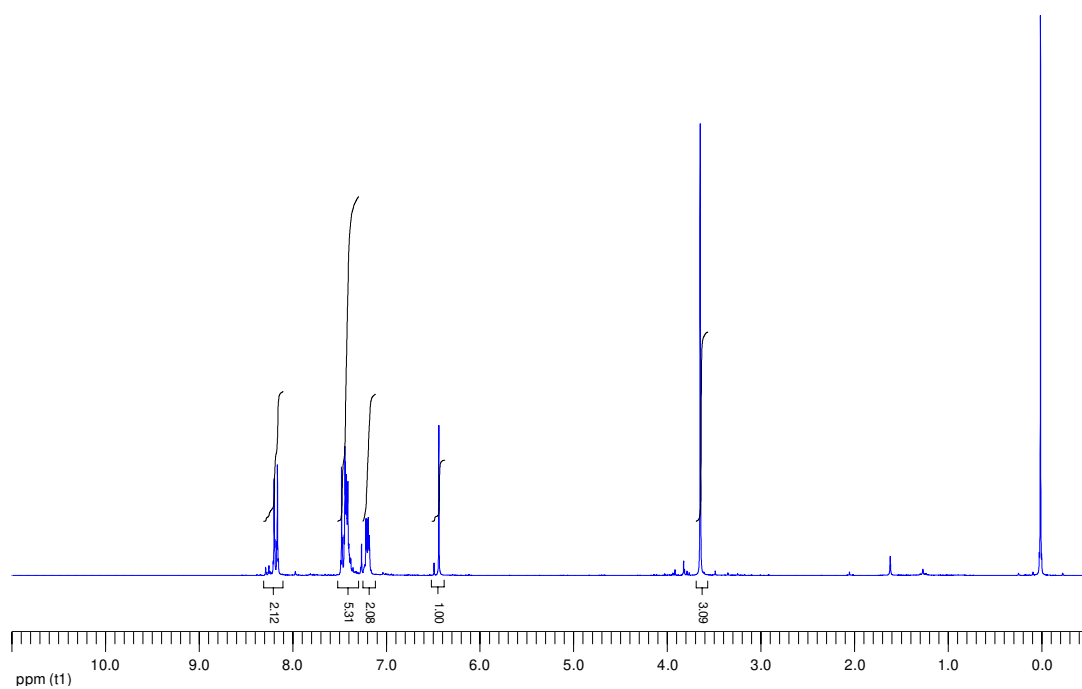


Figura 70. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **6**.

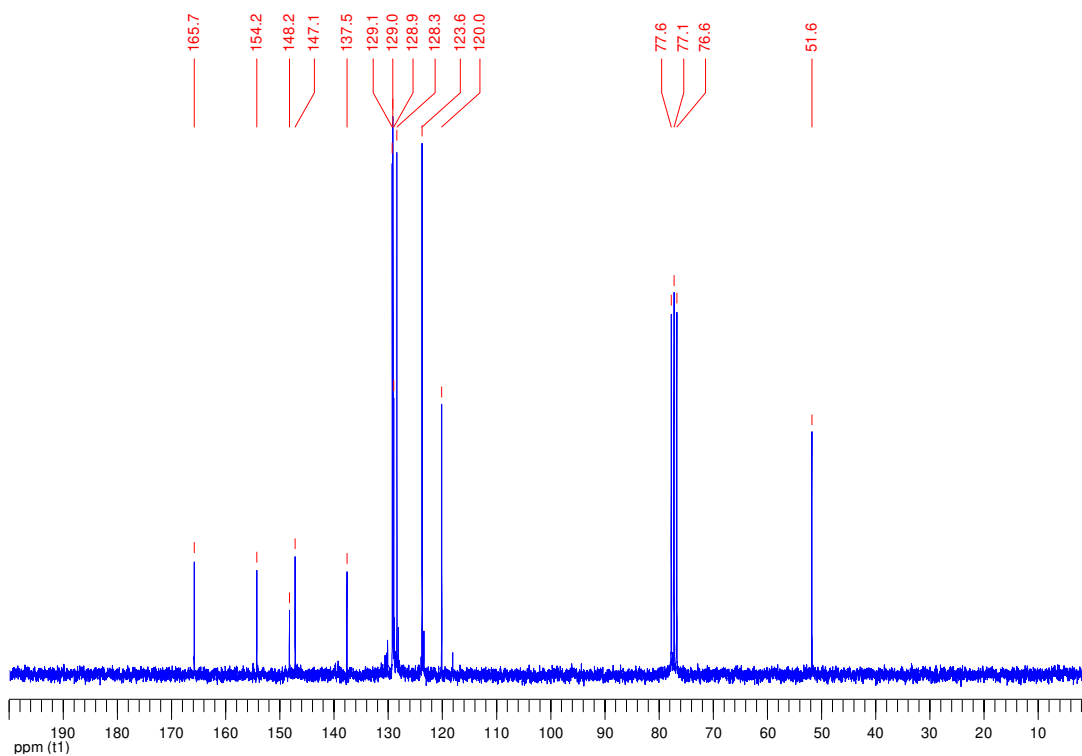
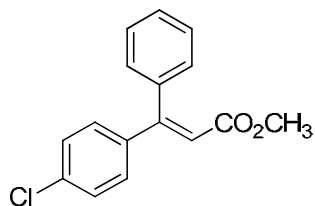


Figura 71. Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **6**.

(E)-3-(4-clorofenil)-3-fenilacrilato de metila 7



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,45$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3026, 2948, 1724, 1618, 1487, 1433, 1402, 1361, 1263, 1164, 1090, 1013, 830, 777, 750, 699. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,39-7,16 (m, 9H), 6,33 (s, 1H), 3,60 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,2 (C_0), 155,7 (C_0), 139,2 (C_0), 138,3 (C_0), 135,6 (C_0), 129,5 (CH), 129,0 (CH), 128,6 (CH), 128,4 (CH), 128,0 (CH), 117,1 (CH), 51,3 (OCH_3). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 273,0677; encontrada 273,0690.

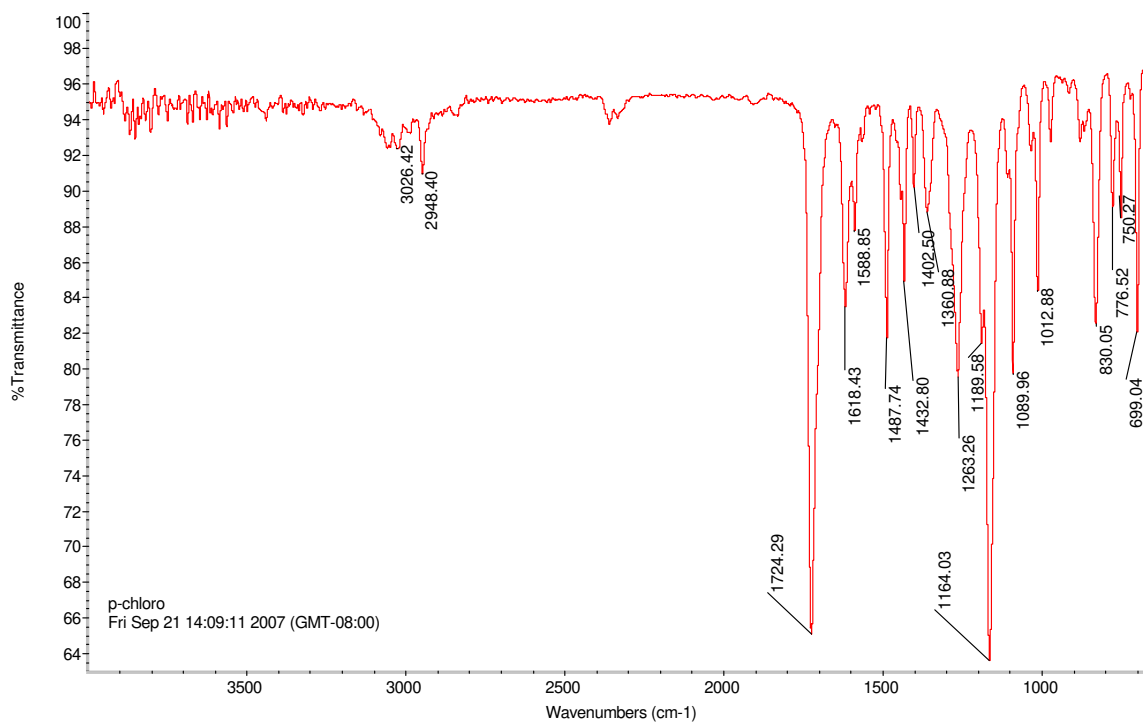


Figura 72. Espectro no Infravermelho do composto 7.

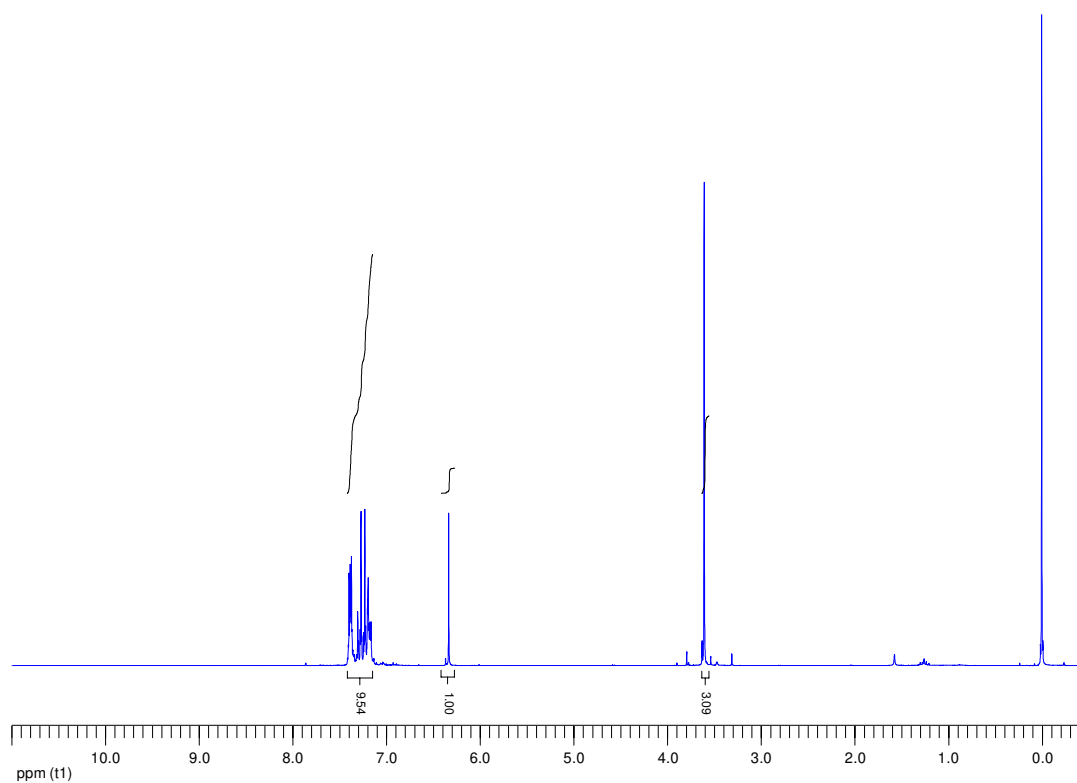


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl₃) do composto **7**.

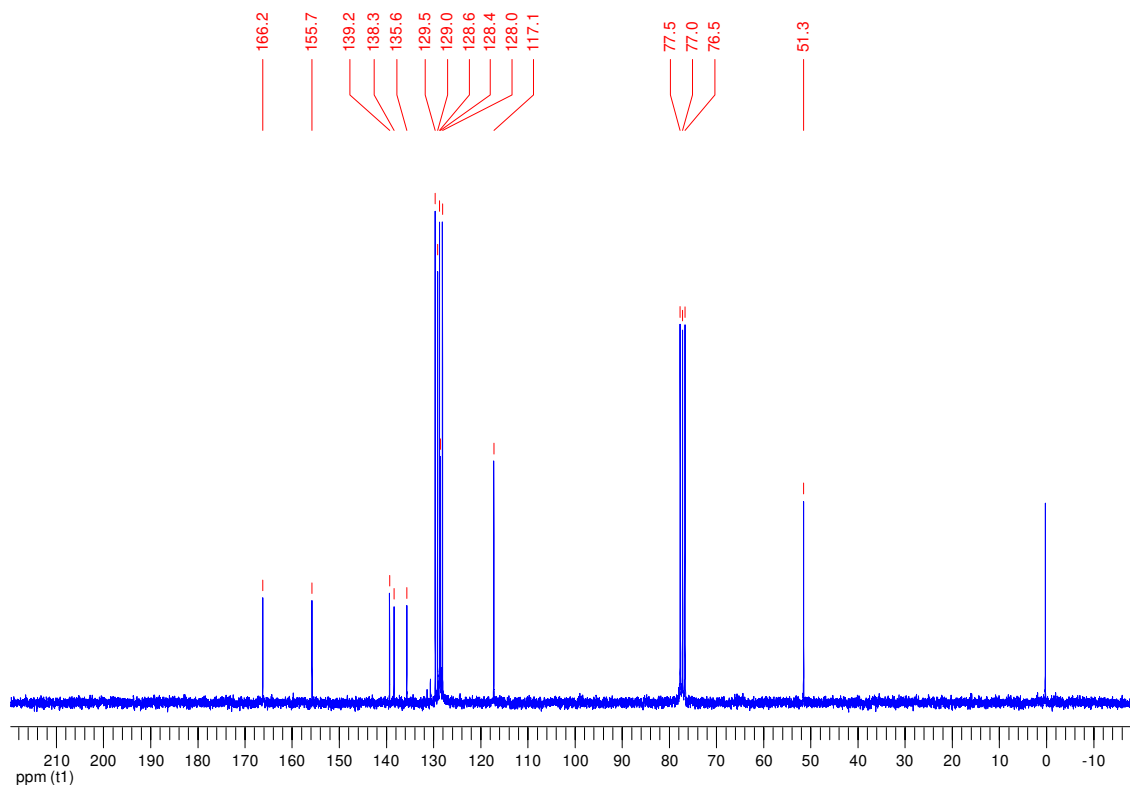
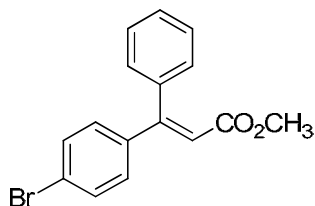


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl₃) do composto **7**.

(E)-3-(4-bromofenil)-3-fenilacrilato de metila 8



Obtido como um óleo denso amarelo-claro. **CCD:** $R_f = 0,57$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3054, 2947, 1724, 1618, 1583, 1486, 1433, 1398, 1360, 1263, 1163, 1073, 1009, 826, 699. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,19-7,16 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,61 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,1 (C_0), 155,7 (C_0), 139,7 (C_0), 138,2 (C_0), 131,6 (CH), 129,8 (CH), 129,0 (CH), 128,4 (CH), 128,0 (CH), 123,9 (C_0), 117,1 (CH), 51,3 (OCH_3). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 317,0172; encontrada 317,0105.

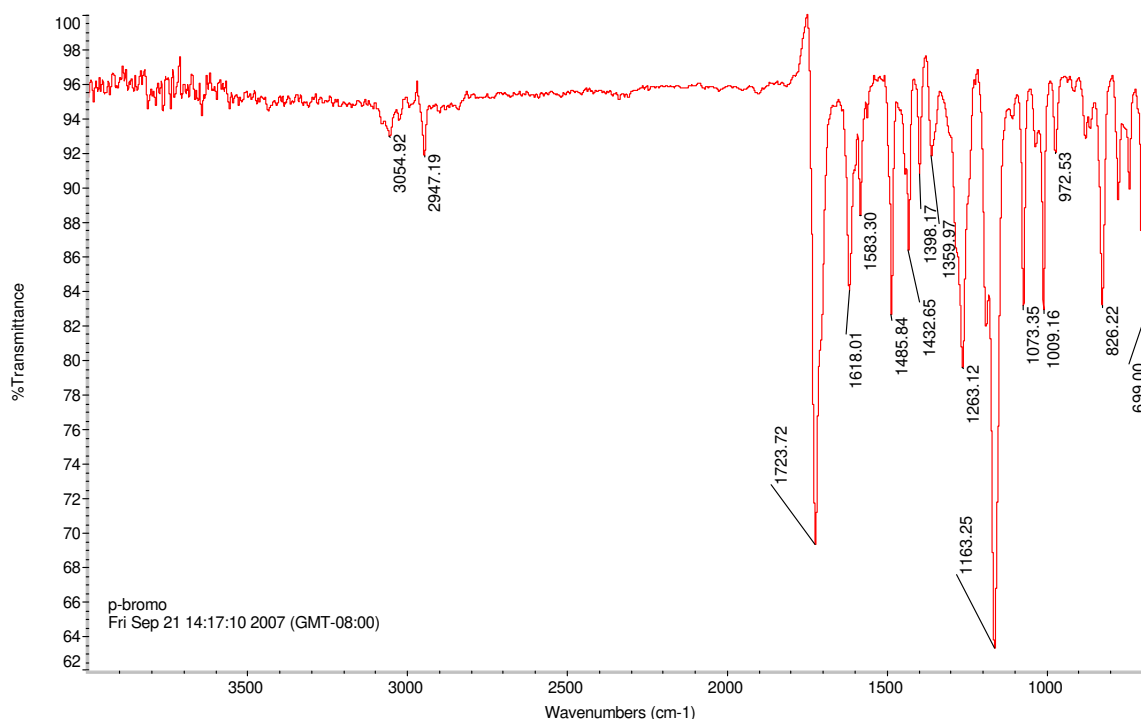


Figura 75. Espectro no Infravermelho do composto **8**.

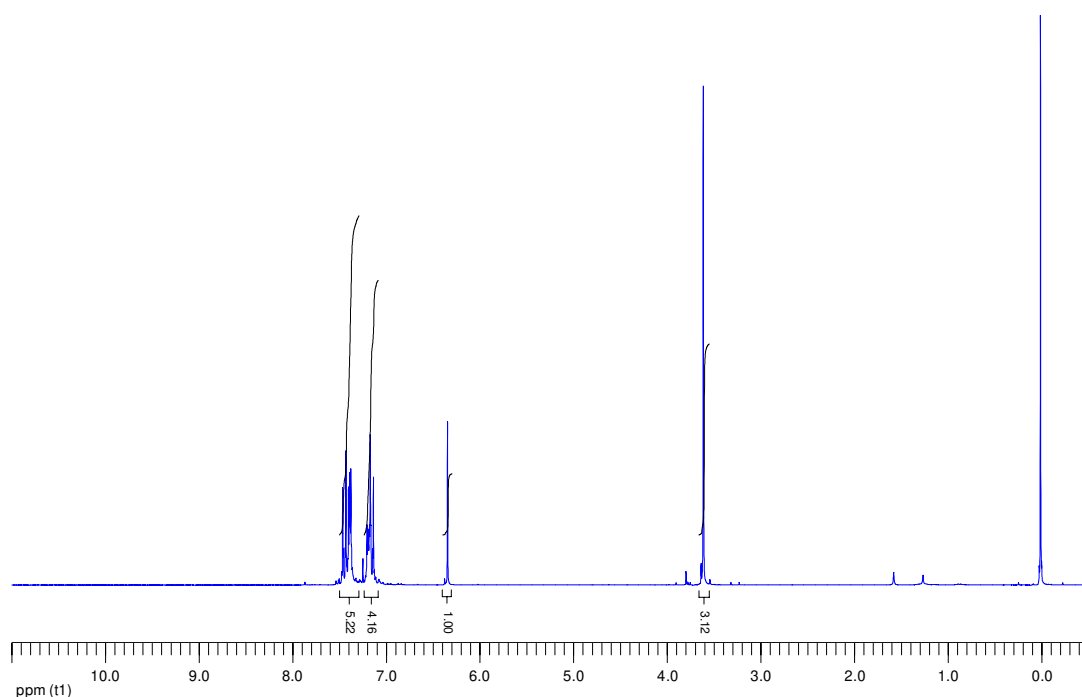


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **8**.

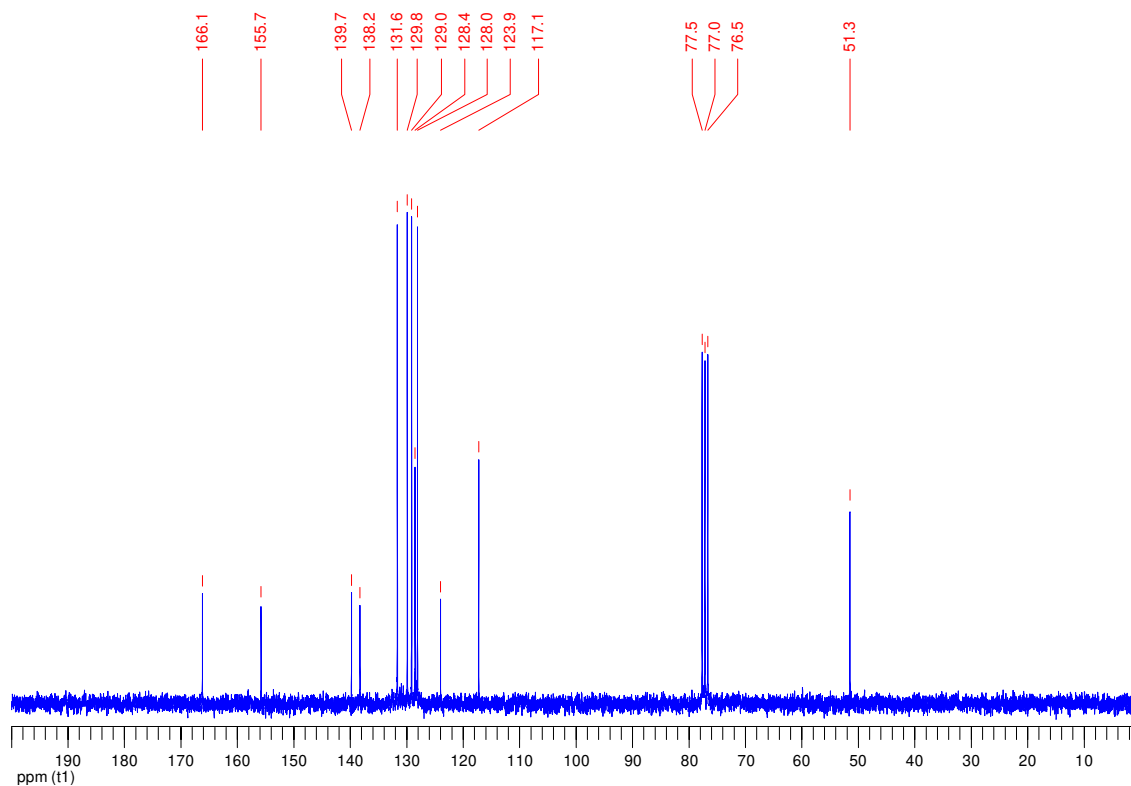
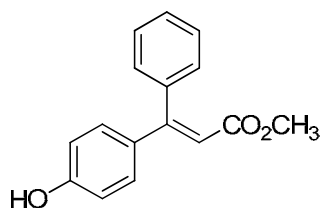


Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **8**.

3-fenil-3-(4-hidroxifenil)-acrilato de metila 9 (razão *E/Z* = 70:30)



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,23$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3382, 3024, 2948, 1696, 1603, 1511, 1492, 1437, 1363, 1270, 1195, 1171, 1151, 836, 775, 698. **RMN de ^1H (250 MHz, CD_3OD , δ):** dados selecionados 6,28 (s, 1H, isômero *E*), 6,20 (s, 1H, isômero *Z*), 3,59 (s, 3H, isômero *Z*), 3,53 (s, 3H, isômero *E*). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 255,1016; encontrada 255,0868.

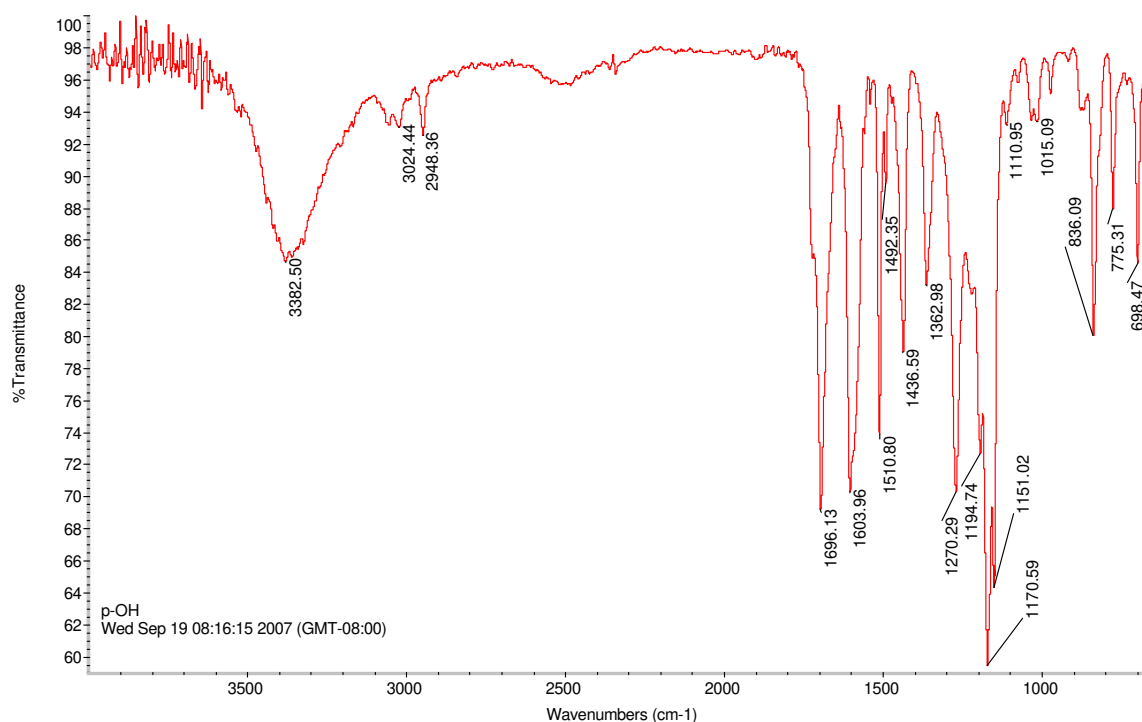


Figura 78. Espectro no Infravermelho do composto **9**.

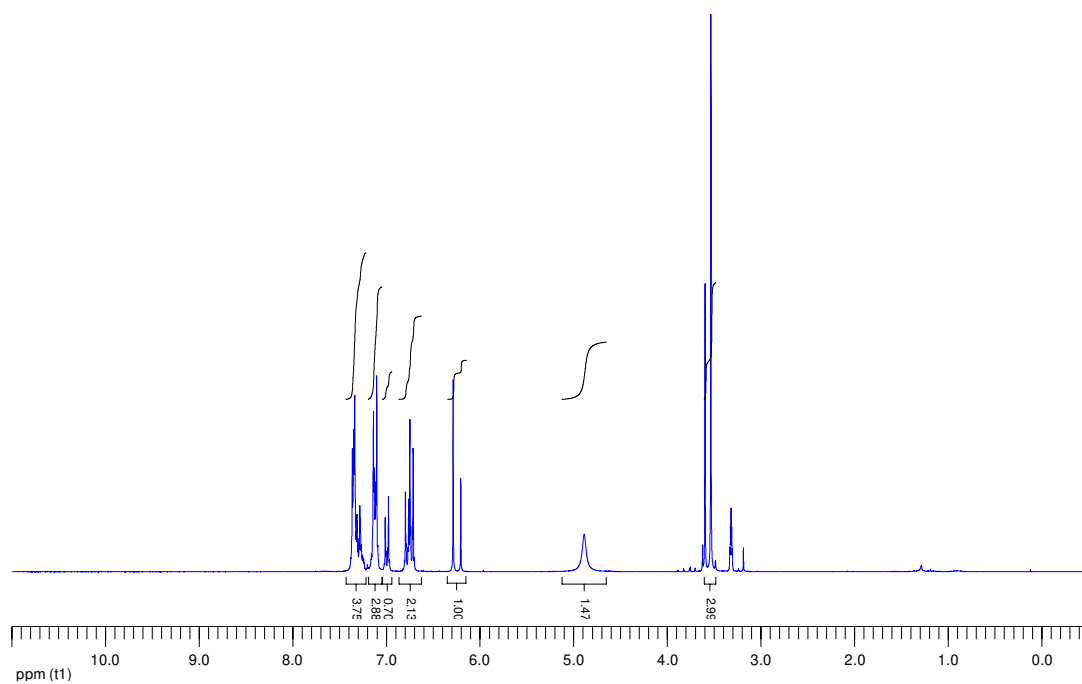


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CD₃OD) do composto **9**.

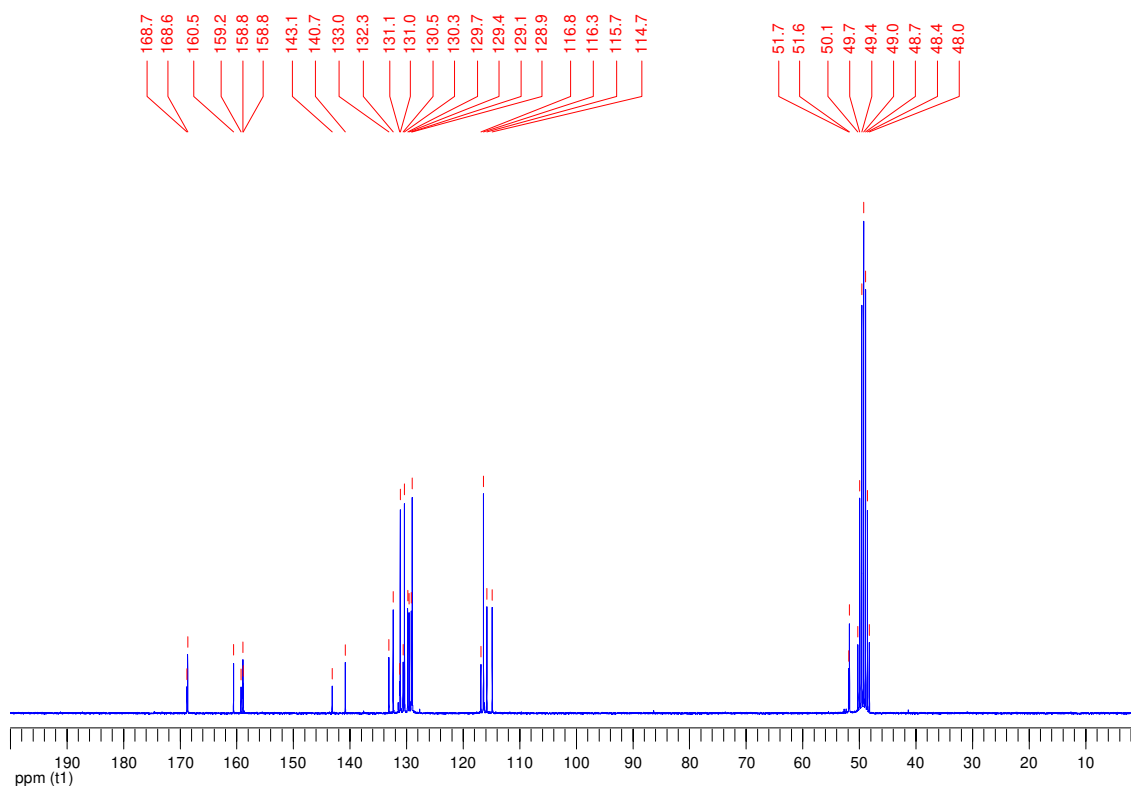
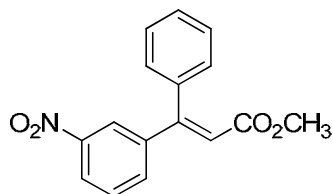


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CD₃OD) do composto **9**.

(E)-3-fenil-(3-nitrofenil)-acrilato de metila 10



Obtido como um óleo denso amarelo-claro. **CCD:** $R_f = 0,31$ (hexano/EtOAc 3:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3081, 2949, 1725, 1620, 1529, 1435, 1347, 1261, 1191, 1166, 844, 699. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,24-8,18 (m, 2H), 7,62-7,39 (m, 5H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,64 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ):** 165,8 (C_0), 154,2 (C_0), 148,4 (C_0), 142,6 (C_0), 137,4 (C_0), 134,1 (CH), 129,4 (CH), 129,0 (CH), 128,9 (CH), 128,3 (CH), 124,0 (CH), 122,9 (CH), 119,2 (CH), 51,5 (OCH_3). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 284,0917; encontrada 284,1039.

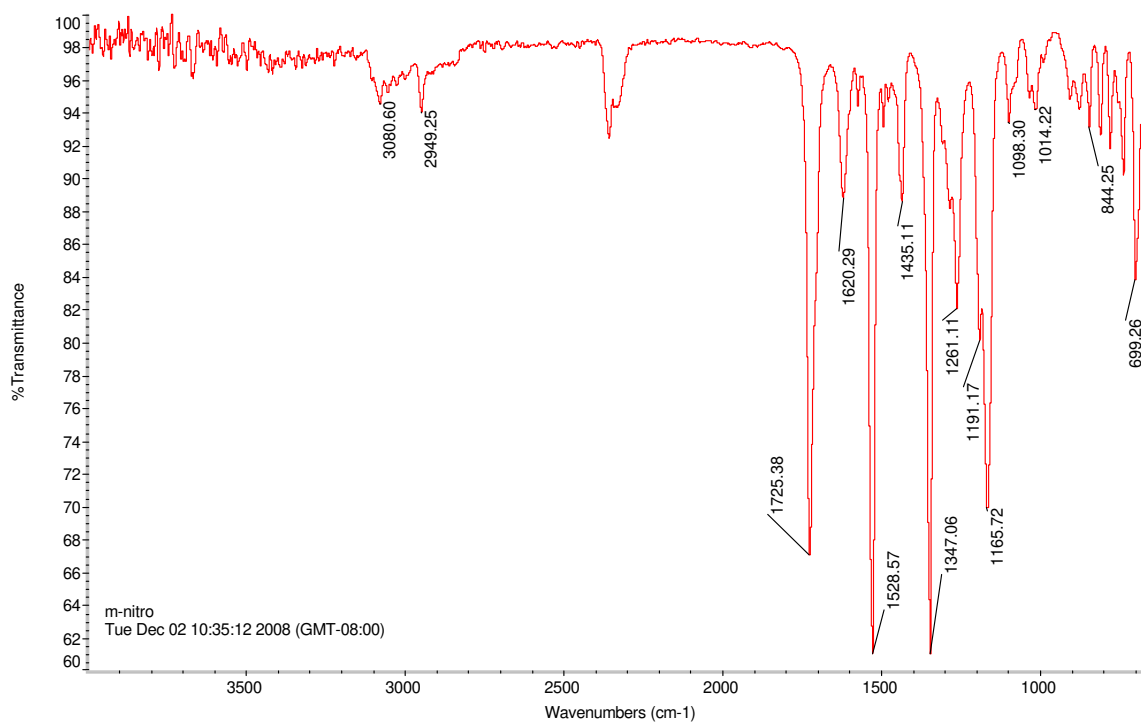


Figura 81. Espectro no Infravermelho do composto **10**.

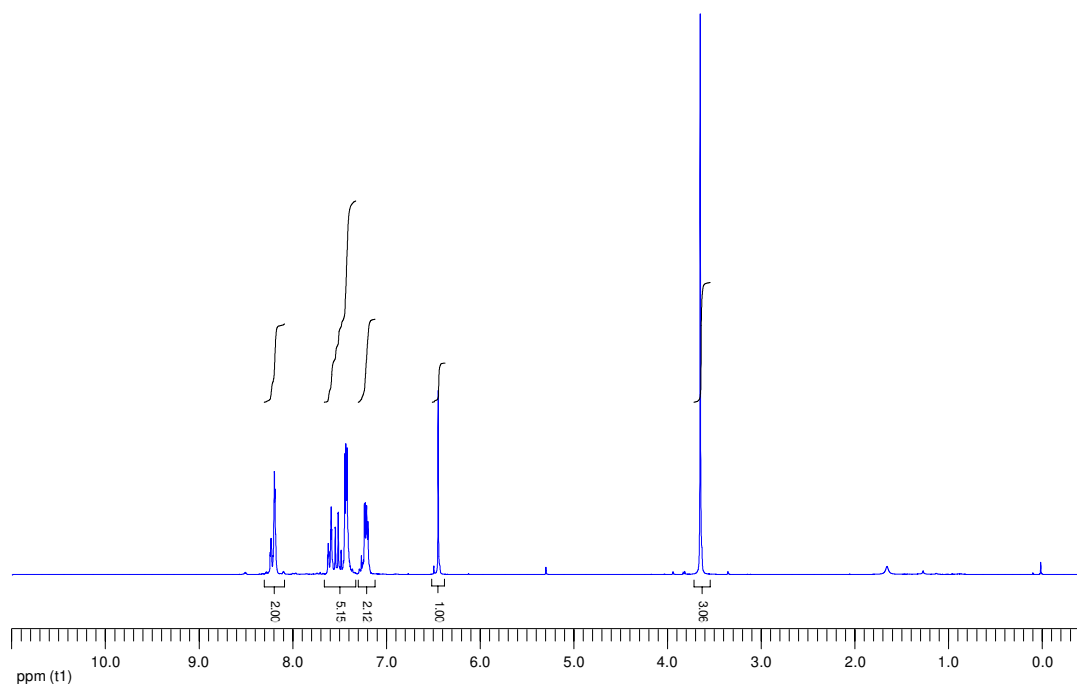


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **10**.

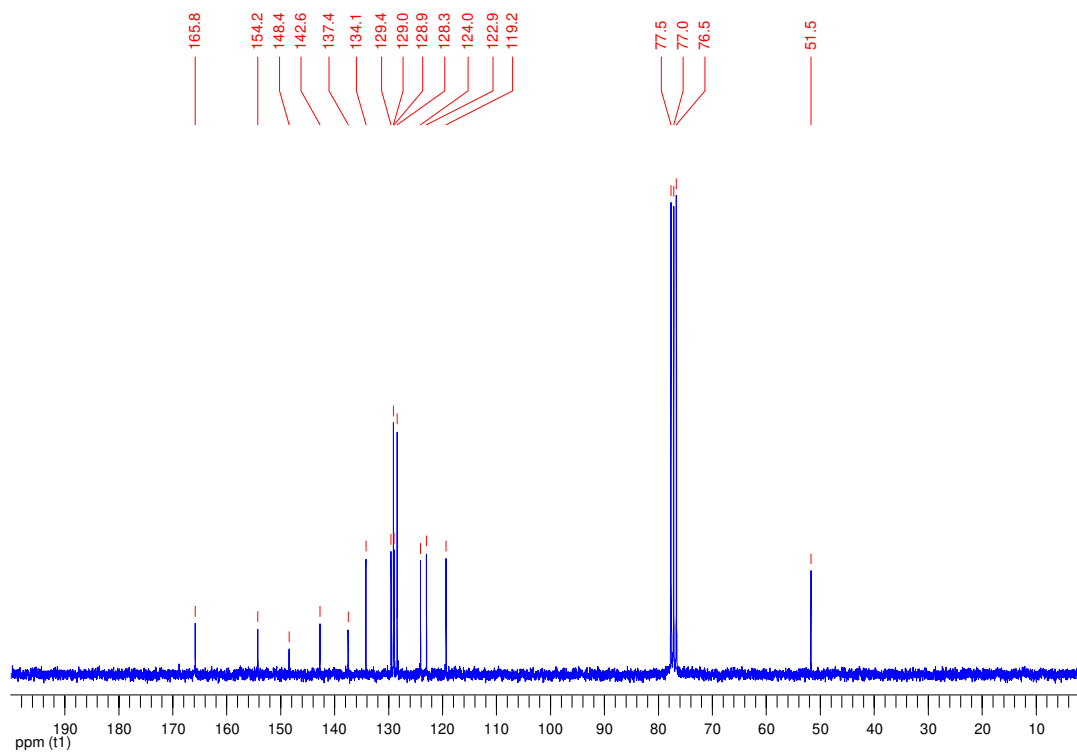
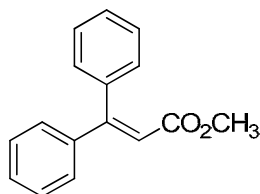


Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **10**.

3,3-difenilacrilato de metila ¹⁶⁷ **11**



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,35$ (hexano/EtOAc 3:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3055, 3027, 2948, 1724, 1705, 1618, 1574, 1492, 1446, 1433, 1364, 1264, 1189, 1164, 1034, 1015, 771, 696. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,41-7,19 (m, 10H), 6,37 (s, 1H), 3,61 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,3 (C_0), 157,0 (C_0), 140,7 (C_0), 138,8 (C_0), 129,4 (CH), 129,0 (CH), 128,3 (CH), 128,2 (CH), 128,1 (CH), 127,8 (CH), 116,8 (CH), 51,2 (OCH_3). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ [M^+] 238,0994; encontrada 238,0983.

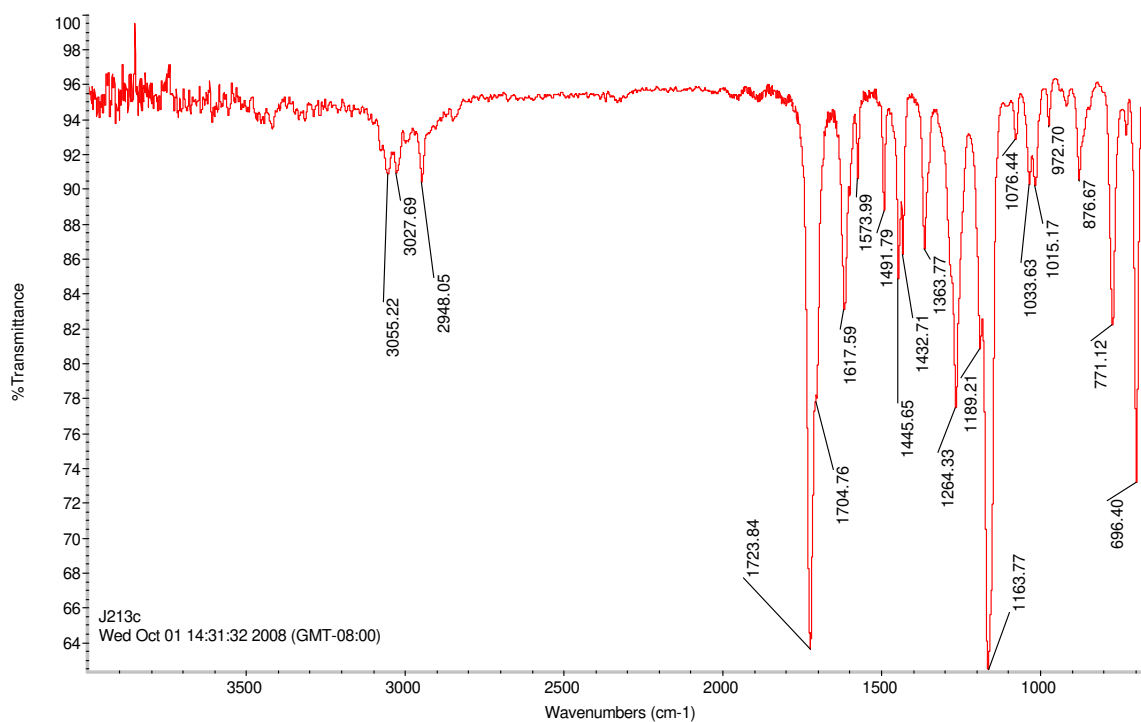


Figura 84. Espectro no Infravermelho do composto **11**.

¹⁶⁷ Os dados obtidos para este composto estão de acordo com os publicados na literatura: Zeng, H.; Hua, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 558.

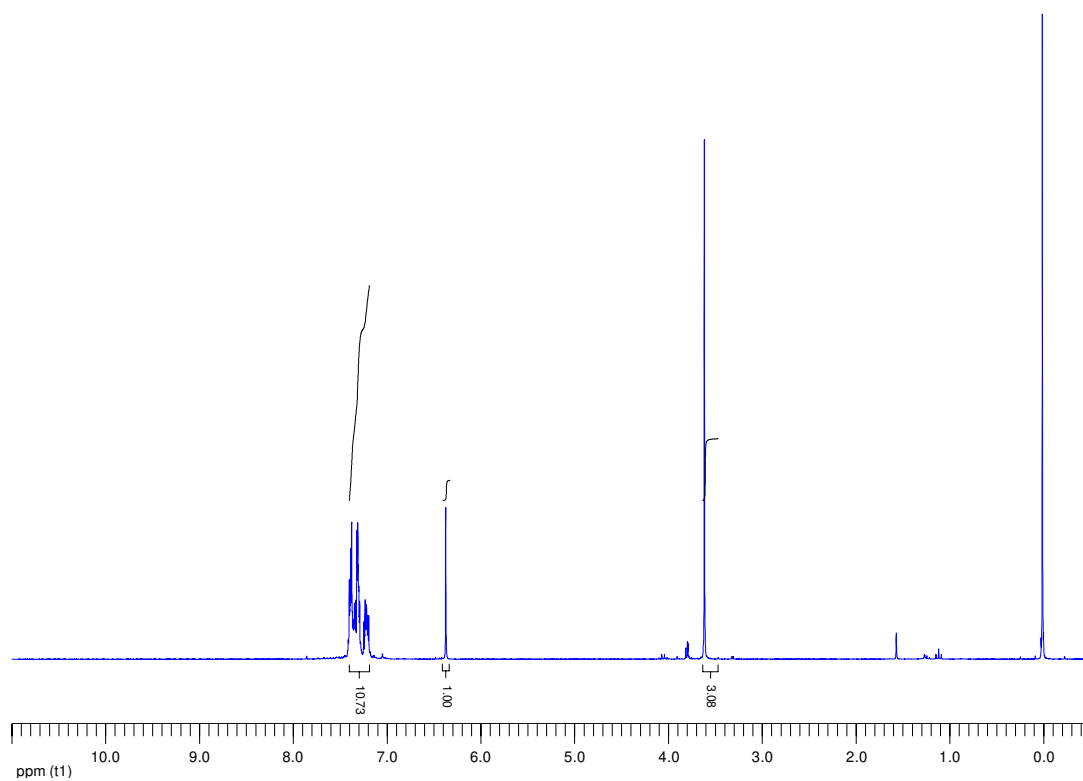


Figura 85. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **11**.

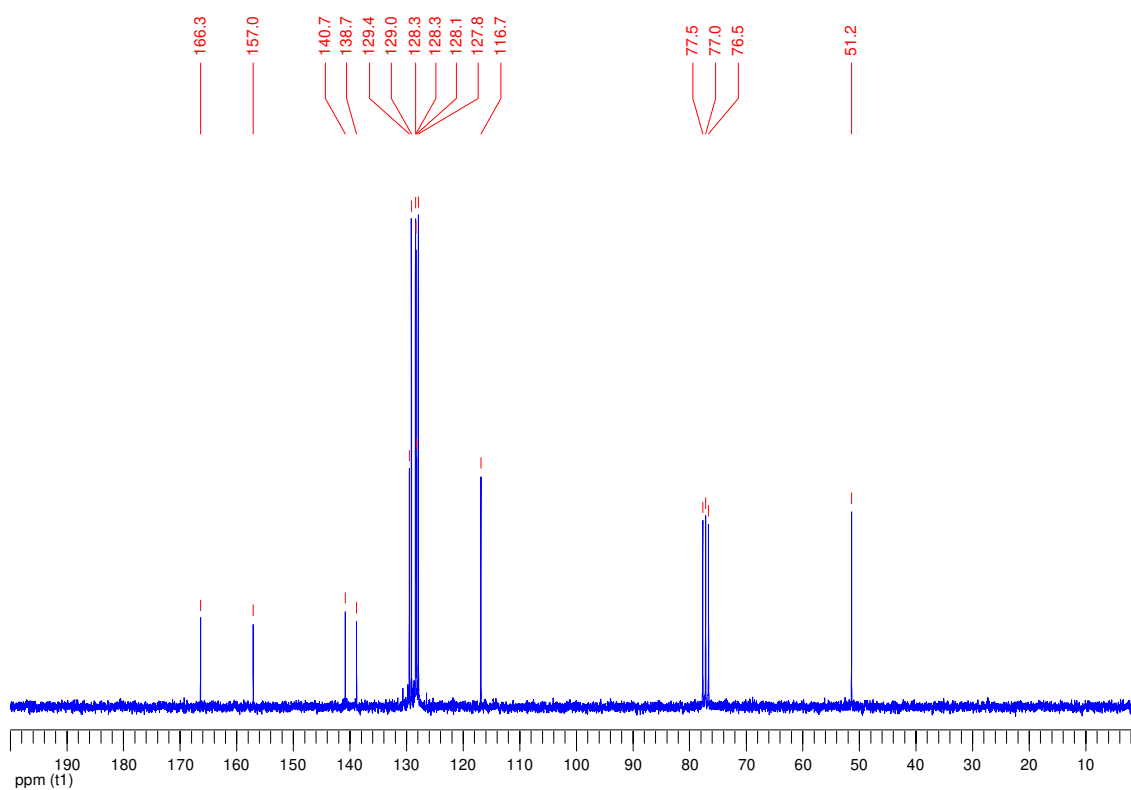
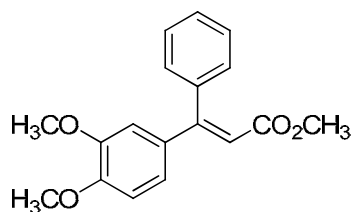


Figura 86. Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **11**.

3-(3,4-dimetoxifenil)-3-fenilacrilato de metila 12 (razão *E/Z* = 60:40)



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,20$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2944, 2835, 1720, 1594, 1514, 1463, 1443, 1416, 1254, 1223, 1160, 1136, 1024, 857, 810. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** dados referentes ao isômero (*E*) majoritário, 7,43-7,30 (m, 3H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 3H); dados selecionados para o isômero (*Z*), 6,30 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (s, 3H). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 299,1278; encontrada 299,1408. **RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ):** dados referentes ao isômero (*E*) majoritário, 166,5 (C_0), 157,0 (C_0), 150,4 (C_0), 148,7 (C_0), 138,9 (C_0), 133,3 (C_0), 129,0 (CH), 128,1 (CH), 127,8 (CH), 122,1 (CH), 114,9 (CH), 110,8 (CH), 110,6 (CH), 55,9 (OCH_3), 55,8 (OCH_3), 51,2 (OCH_3).

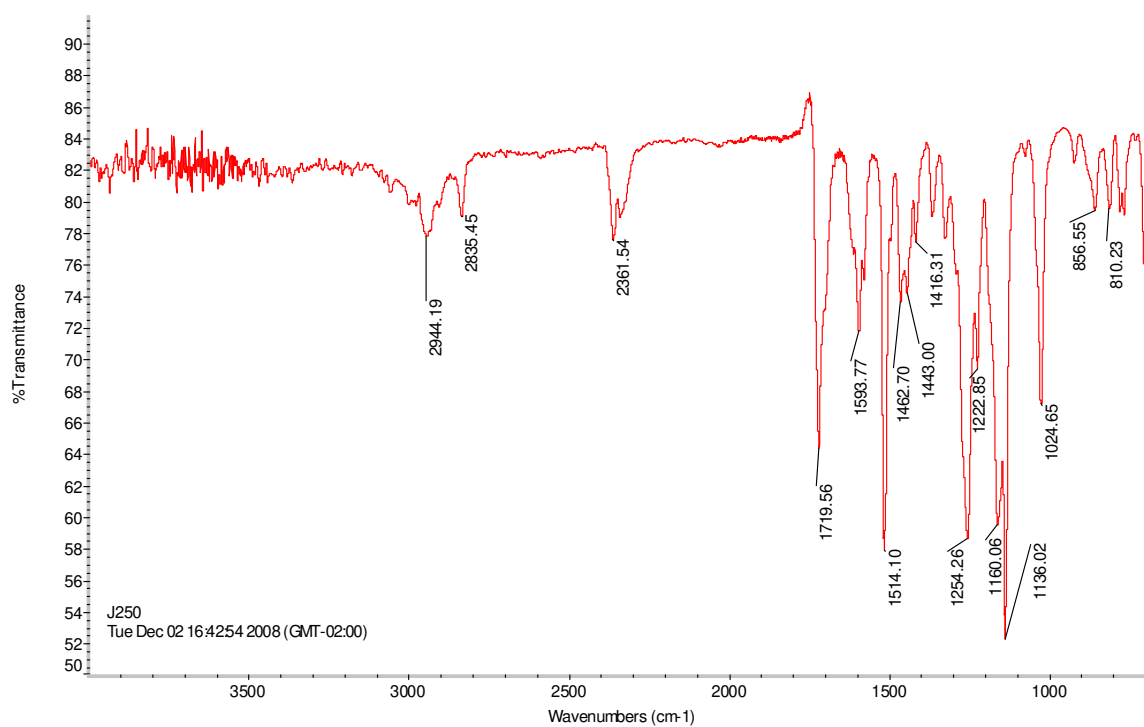


Figura 87. Espectro no Infravermelho do composto **12**.

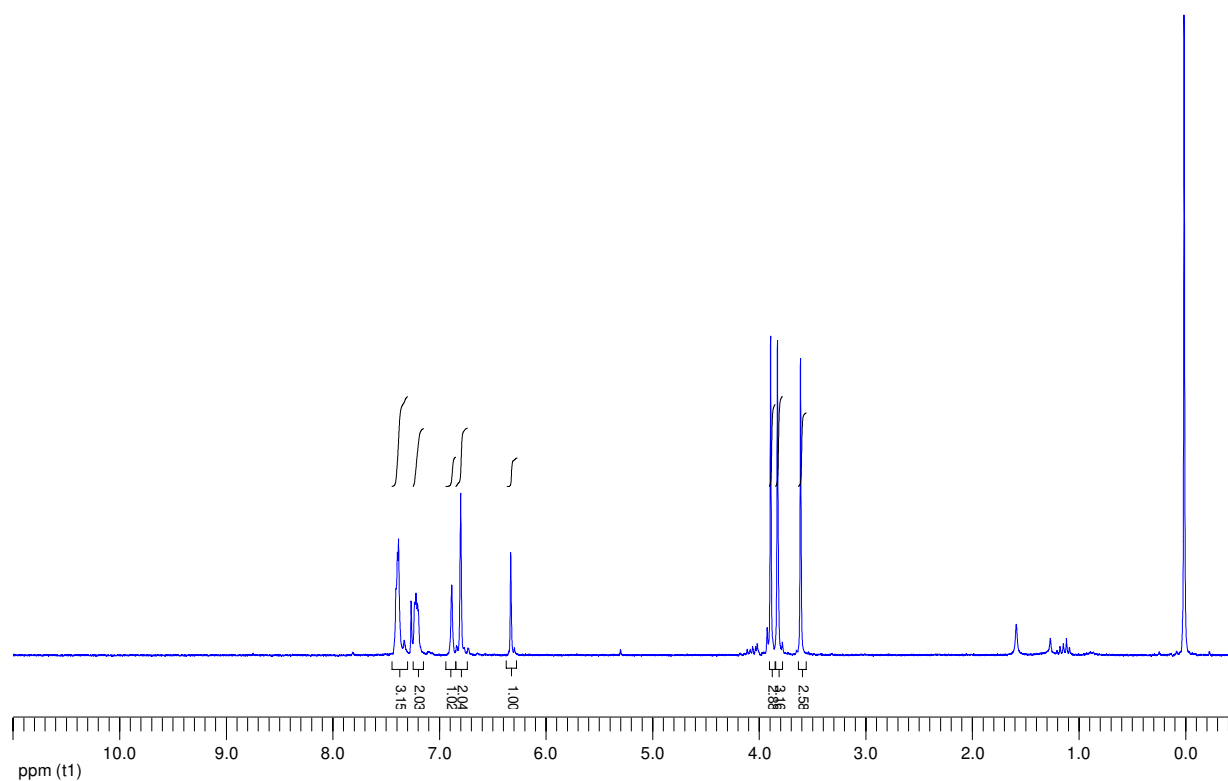


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto (*E*)-**12**.

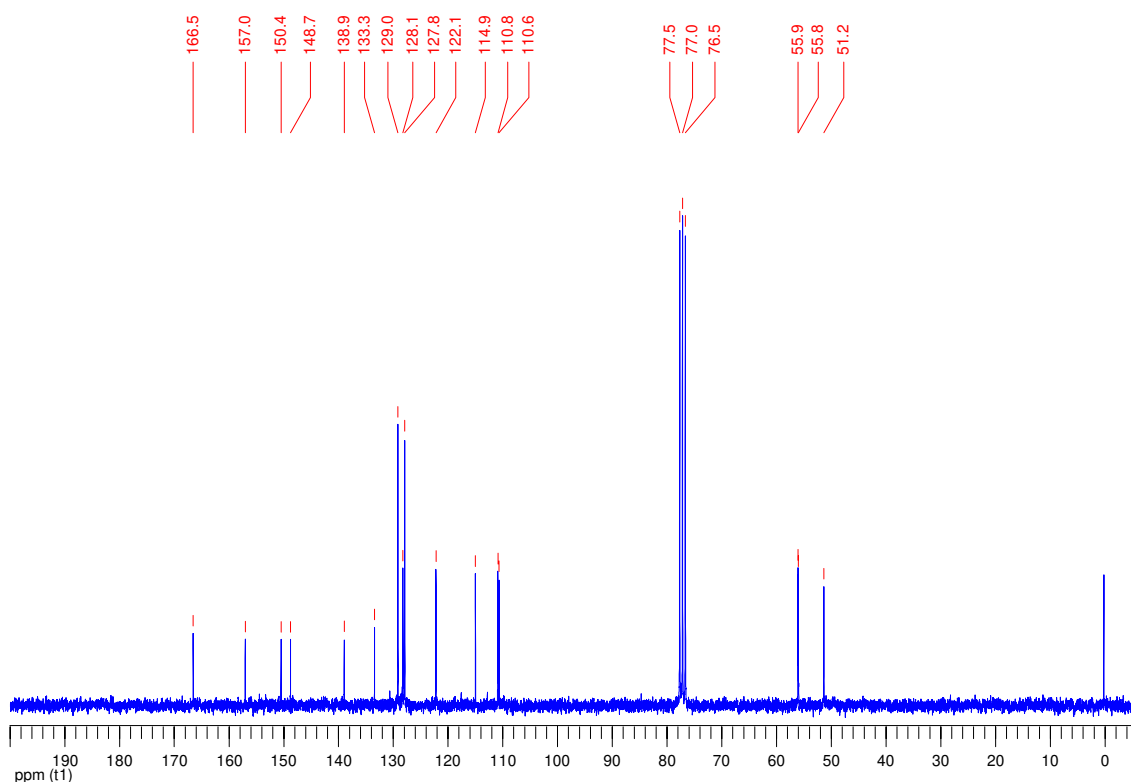
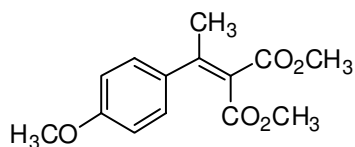


Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **(E)-12**.

2-(1-(4-metoxifenil)etilideno)malonato de dimetila **17**



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,49$ (hexano/EtOAc 3:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2952, 2839, 1722, 1605, 1511, 1434, 1307, 1249, 1224, 1179, 1101, 1059, 1029, 834. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 167,1 (C_0), 165,1 (C_0), 159,9 (C_0), 156,3 (C_0), 133,6 (C_0), 128,1 (CH), 124,7 (C_0), 113,7 (CH), 55,2 (OCH_3), 52,1 (2 OCH_3), 22,7 (CH_3). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ [M^+] 264,09977; encontrada 264,10240.

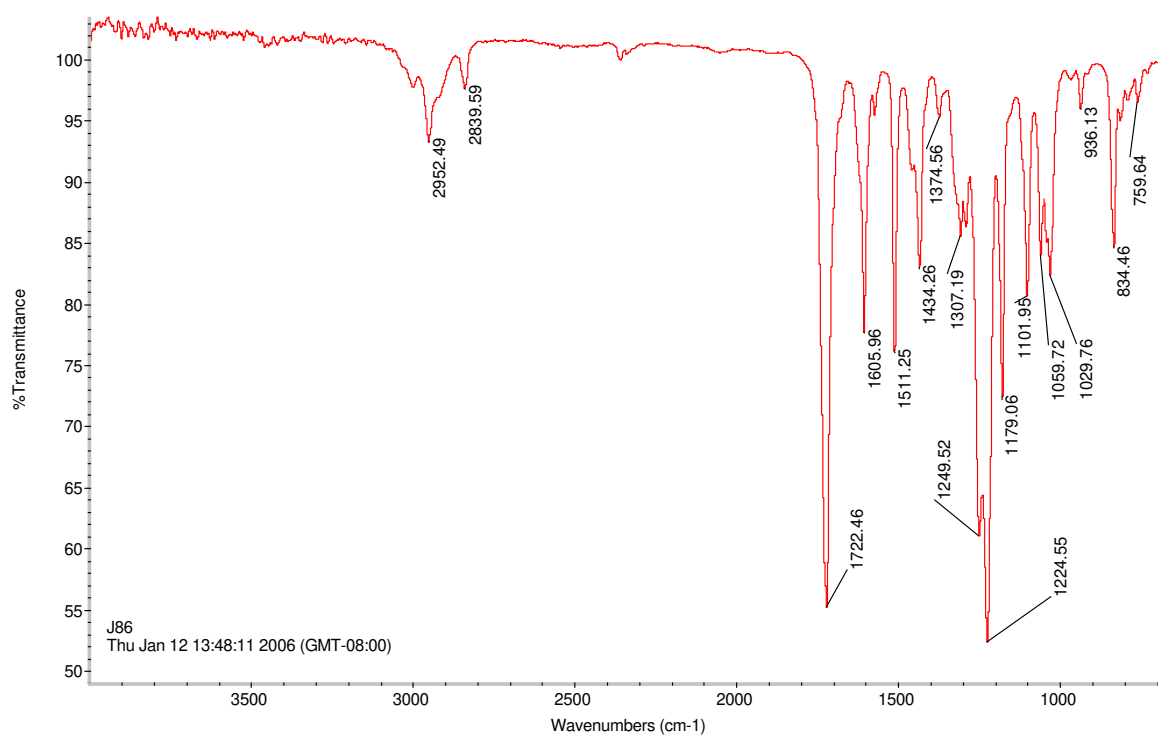


Figura 90. Espectro no Infravermelho do composto **17**.

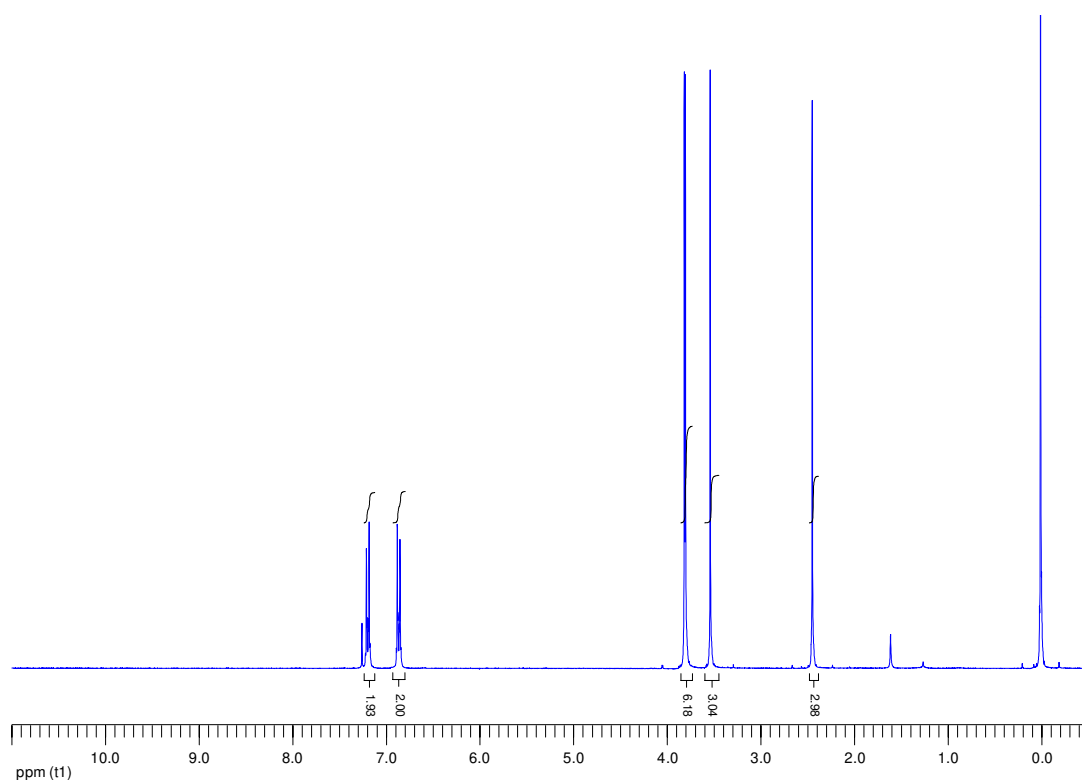


Figura 91. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **17**.

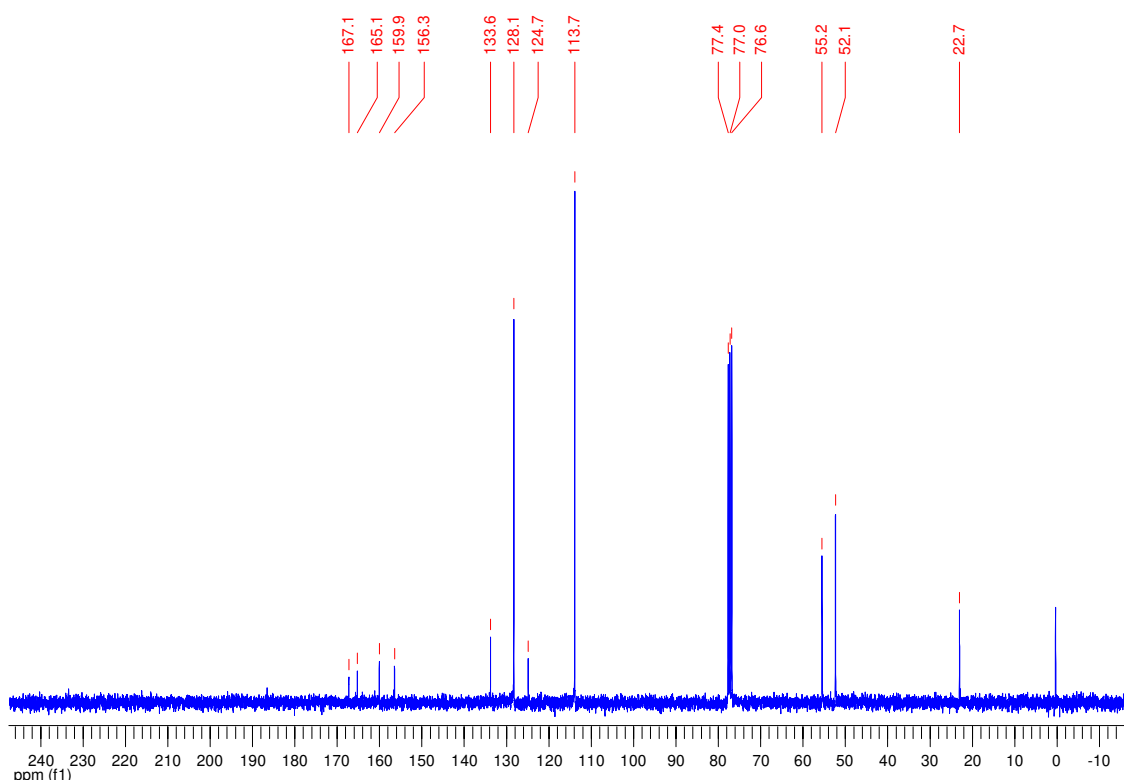
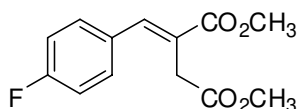


Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **17**.

(E)-2-(4-fluorobenzilideno)succinato de dimetila ¹⁶⁸ 18



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,44$ (hexano/EtOAc 2:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2954, 2919, 2849, 1737, 1712, 1643, 1601, 1509, 1436, 1330, 1268, 1225, 1200, 1159, 1100, 1013, 842, 767. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,85 (s, 1H), 7,34 (dd aparente, $J = 5,5$ e $8,4$ Hz, 2H), 7,08 (t aparente, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,52 (s, 2H). **RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 171,2 (C_0), 167,4 (C_0), 162,7 (d, $J = 250,3$ Hz, C_0), 140,8 (CH), 130,9 (d, $J = 8,5$ Hz, CH), 125,7 (C_0), 115,7 (d, $J = 22,0$ Hz,

¹⁶⁸ Os dados obtidos para este composto estão de acordo com os publicados na literatura: Ding, H.; Ma, C.; Yang, Y.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2125.

CH), 52,3 (OCH₃), 52,2 (OCH₃), 33,4 (CH₂). **HRMS (IE):** massa exata calculada para C₁₃H₁₃FO₄ [M⁺] 252,07979; encontrada 252,08260.

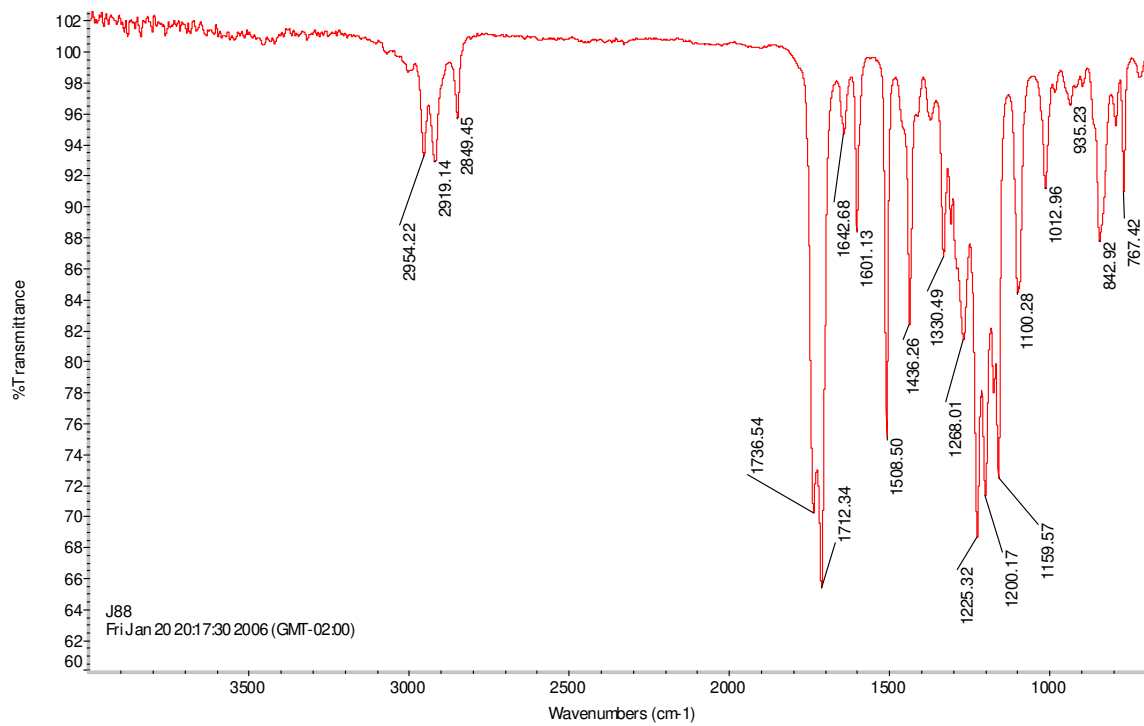


Figura 93. Espectro no Infravermelho do composto **18**.

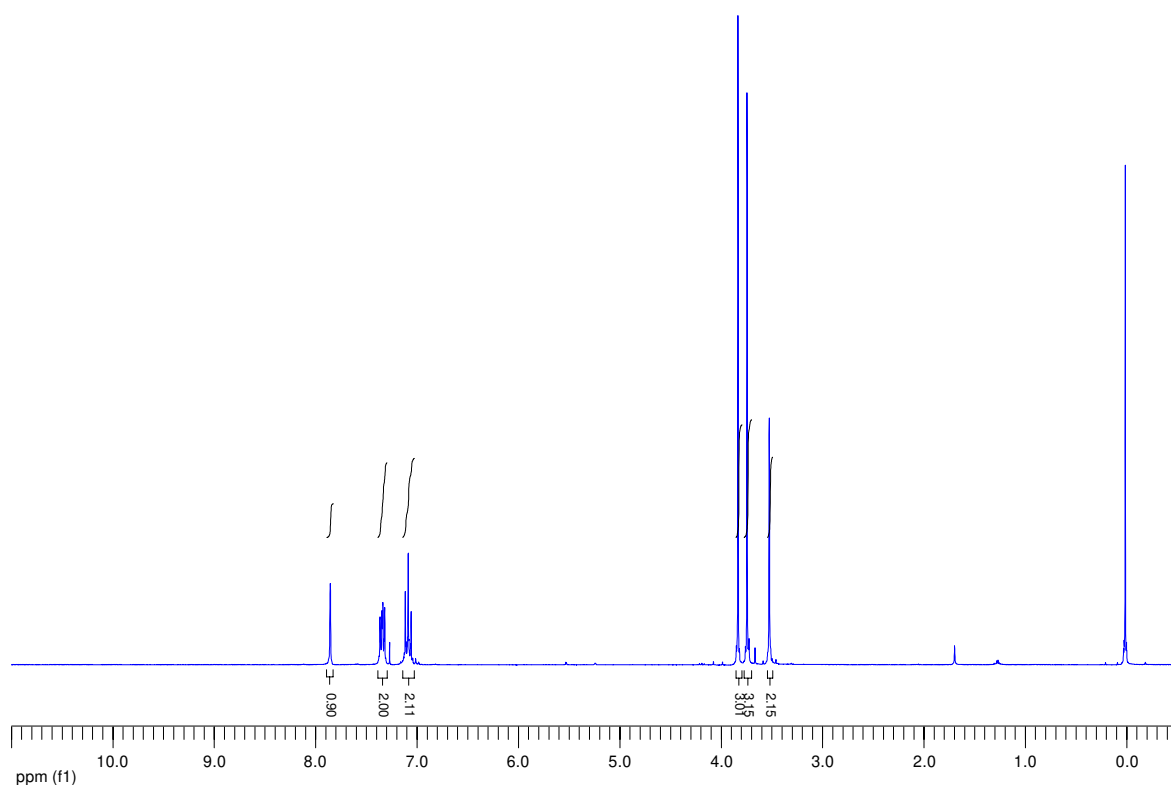


Figura 94. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

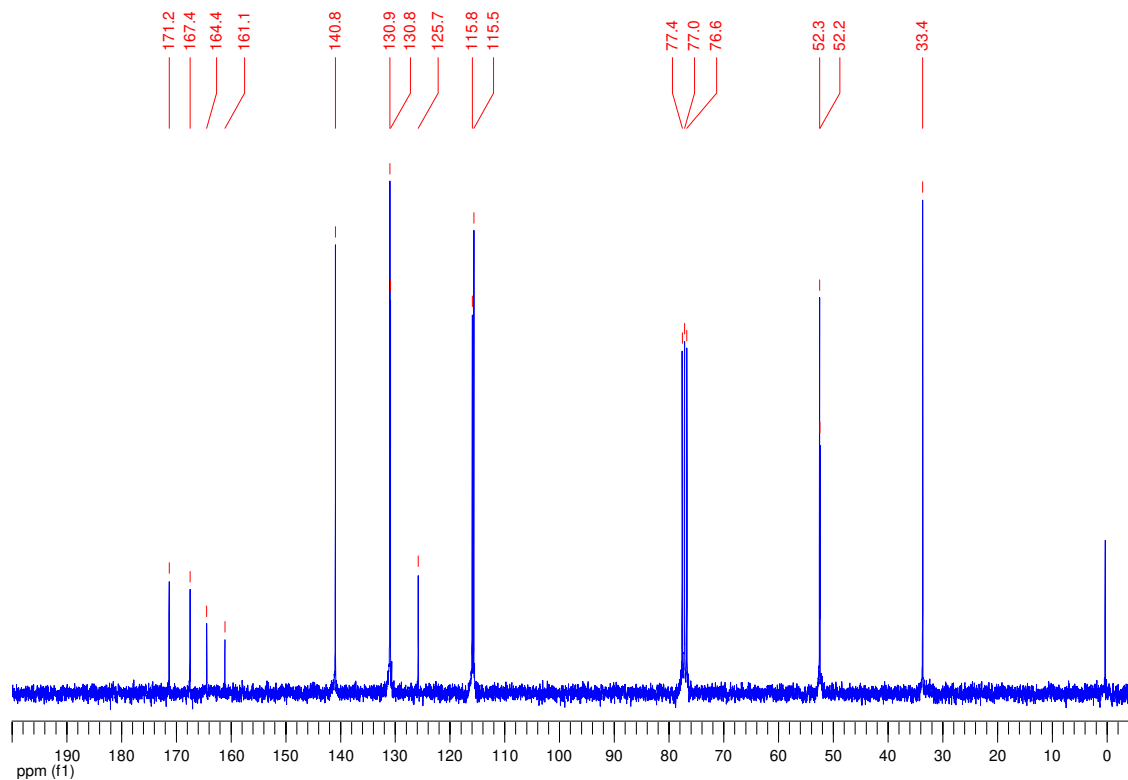
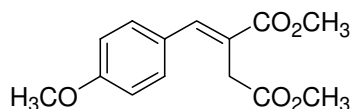


Figura 95. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

(E)-2-(4-metoxibenzilideno)succinato de dimetila 19



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,35$ (hexano/EtOAc 3:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2953, 2840, 1737, 1708, 1636, 1605, 1573, 1511, 1436, 1304, 1254, 1202, 1173, 1094, 1029, 938, 839, 764. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,84 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (s, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 171,6 (C_0), 168,0 (C_0), 160,2 (C_0), 141,8 (CH), 130,8 (CH), 127,3 (C_0), 123,7 (C_0), 114,1 (CH), 55,3 (OCH_3), 52,1 (OCH_3), 33,5 (CH_2). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ [M^+] 264,09977; encontrada 264,10099.

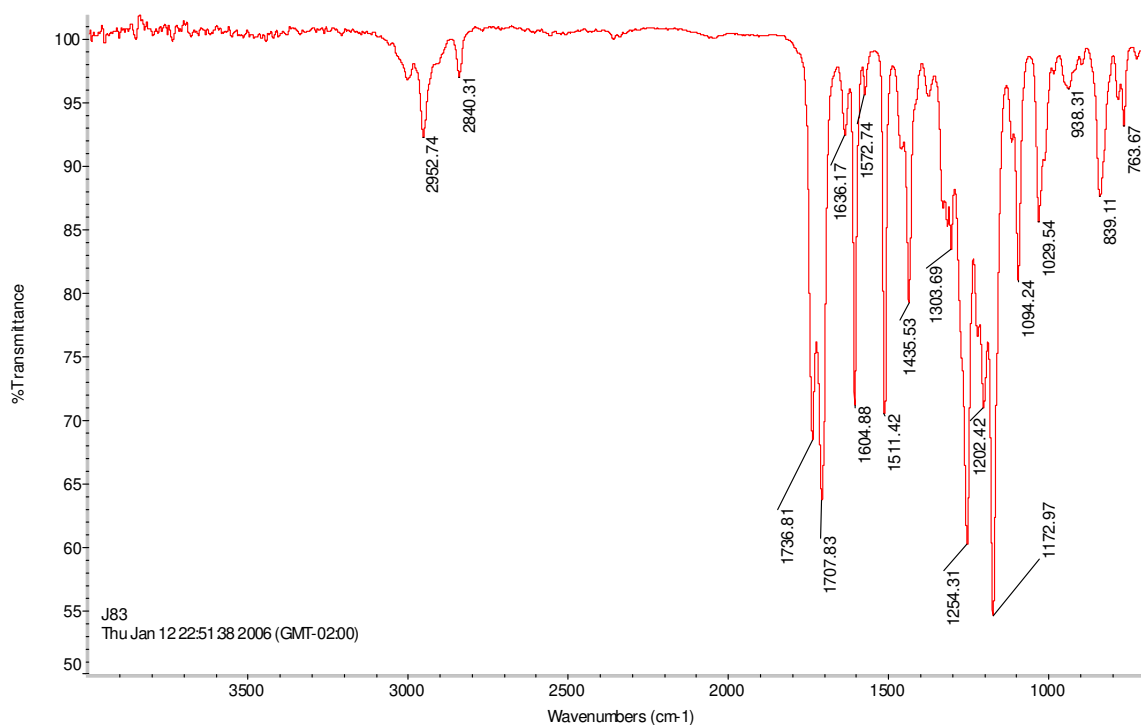


Figura 96. Espectro no Infravermelho do composto **19**.

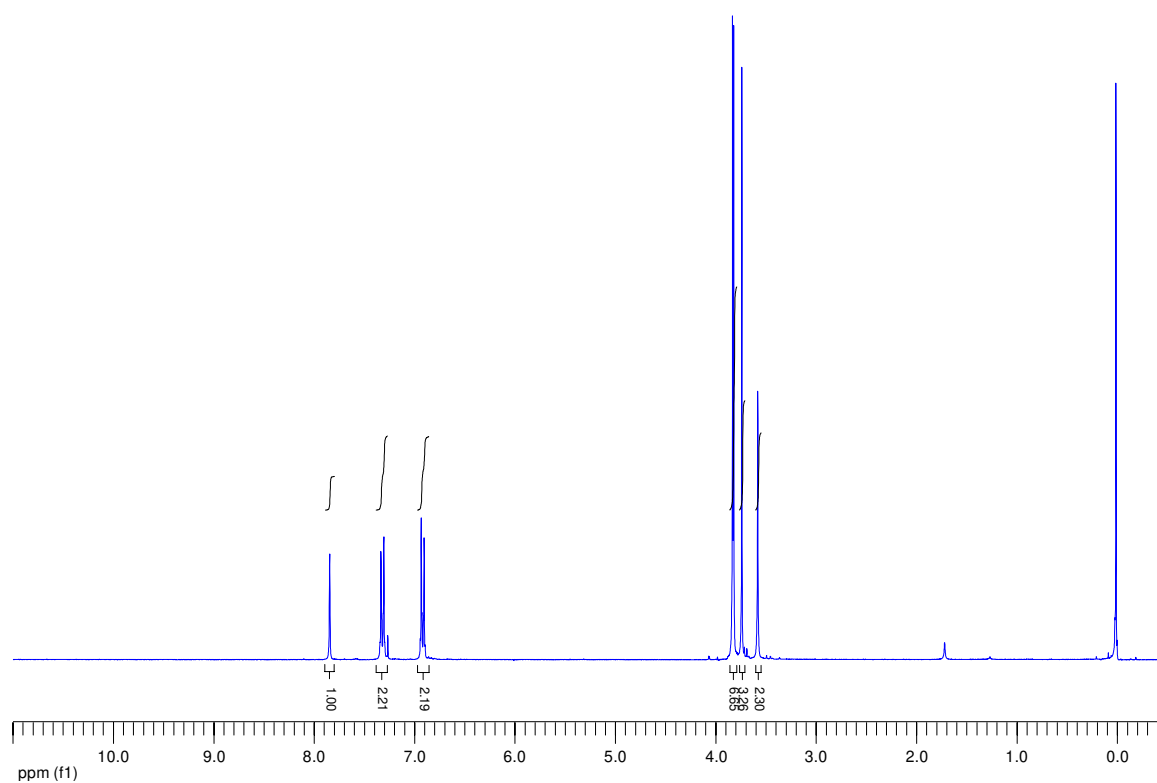


Figura 97. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **19**.

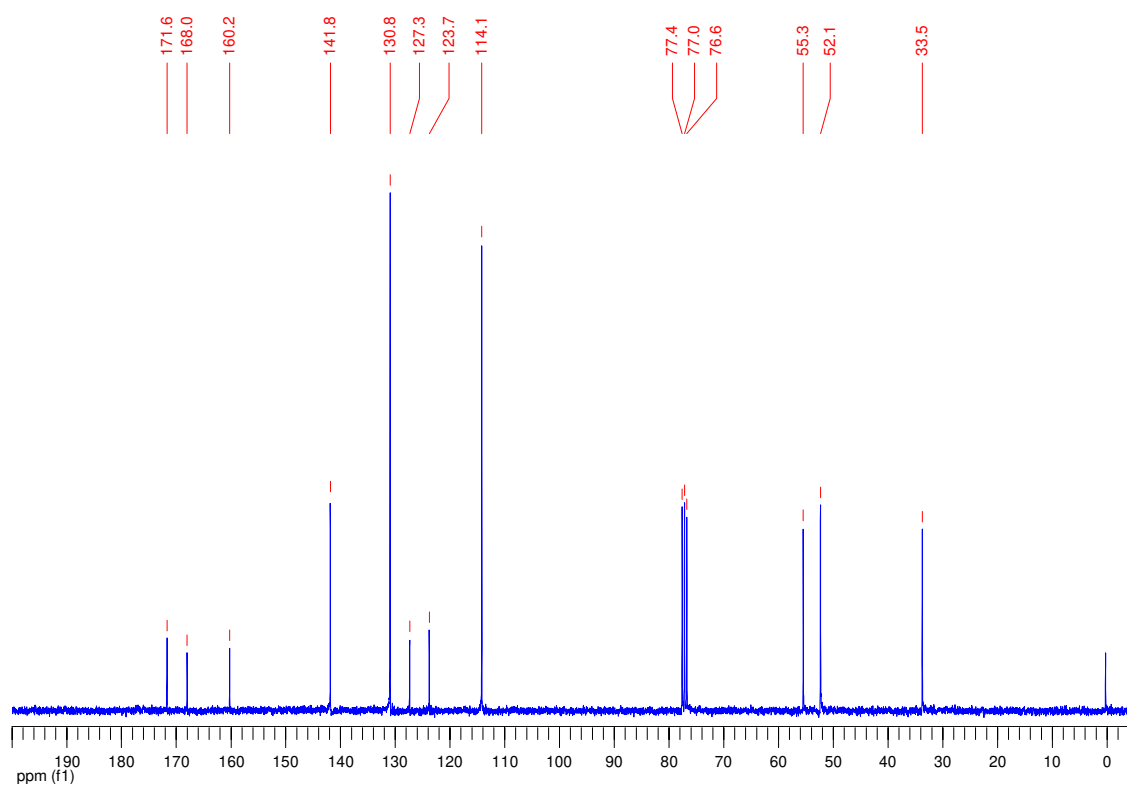
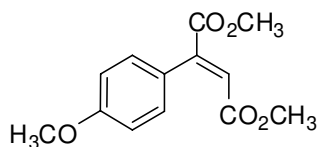


Figura 98. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **19**.

(E)-2-(4-metoxifenil)fumarato de dimetila 20



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,49$ (hexano/EtOAc 3:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2954, 2843, 1721, 1608, 1513, 1435, 1293, 1247, 1169, 1114, 1026, 895, 836. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 167,0 (C_0), 165,7 (C_0), 159,8 (C_0), 143,7 (C_0), 130,4 (CH), 127,6 (CH), 125,7 (C_0), 113,2 (CH), 55,1 (OCH_3), 52,8 (OCH_3), 51,8 (OCH_3). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 273,0733; encontrada 273,0739.

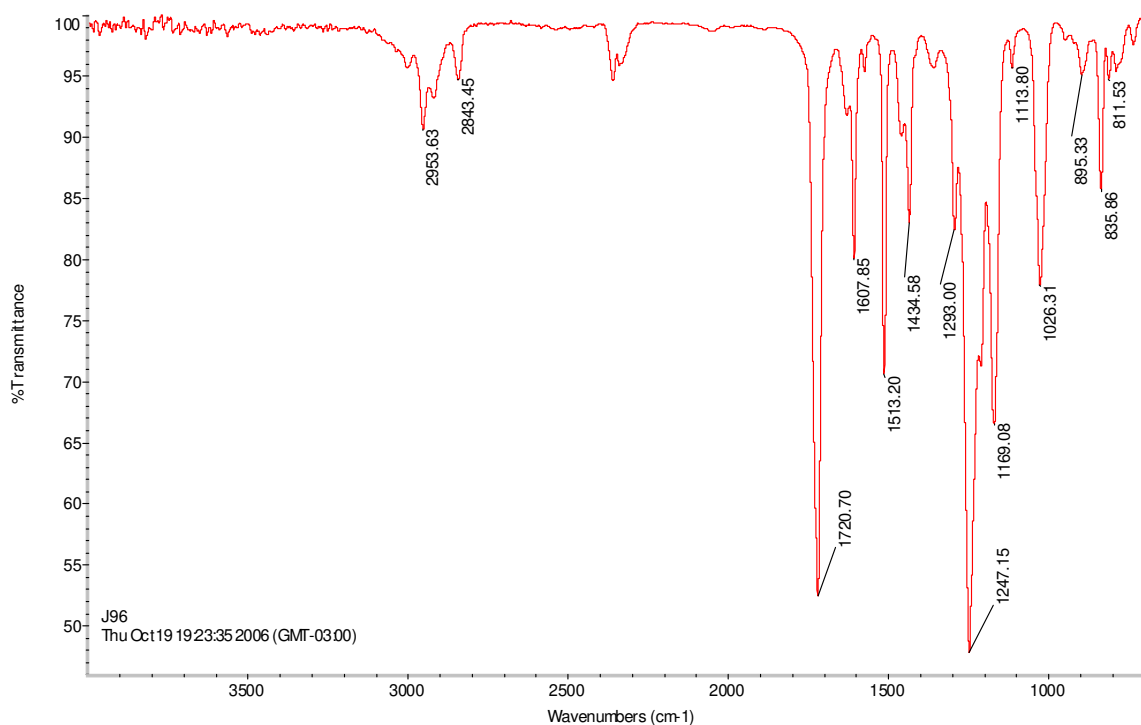


Figura 99. Espectro no Infravermelho do composto **20**.

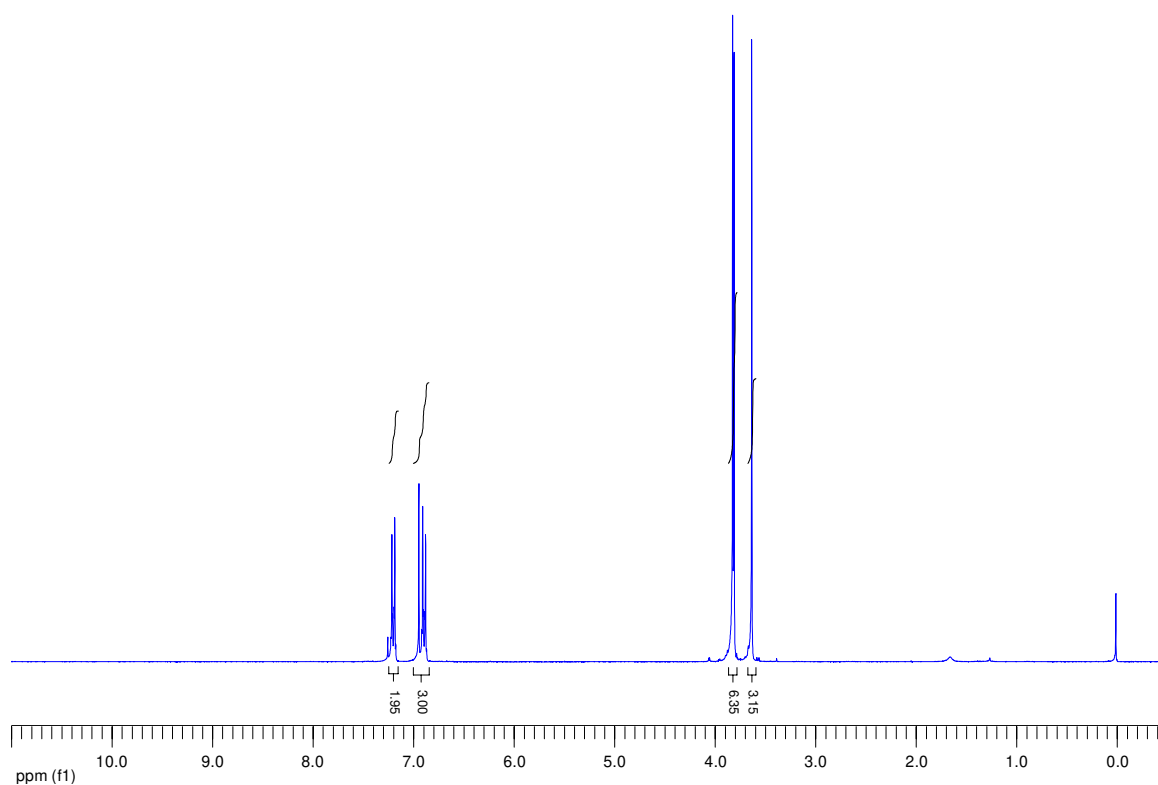


Figura 100. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **20**.

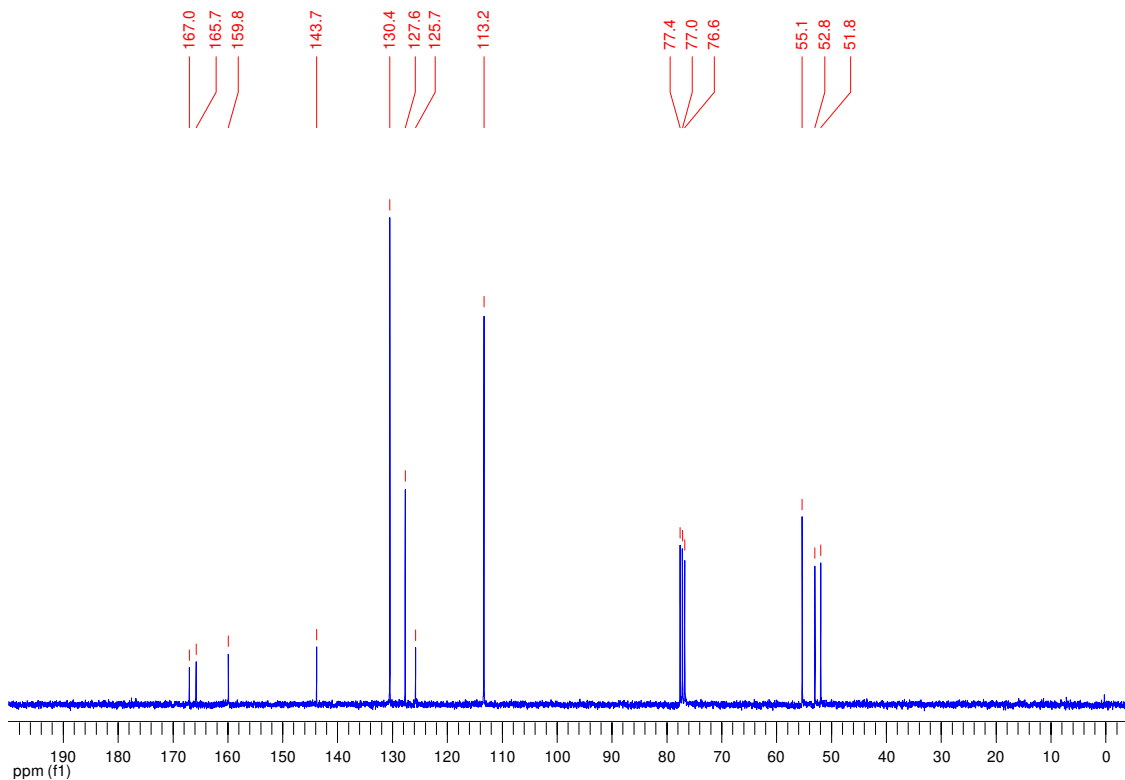
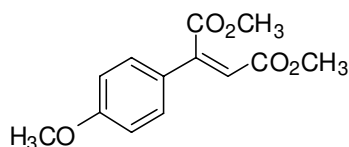


Figura 101. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **20**.

(E)-2-(4-metoxifenil)maleato de dimetila 21¹⁶⁹



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,44$ (hexano/EtOAc 3:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2952, 2840, 1735, 1716, 1600, 1575, 1514, 1436, 1290, 1257, 1211, 1168, 1032, 998, 836. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 168,4 (C_0), 165,5 (C_0), 161,5 (C_0), 148,5 (C_0), 128,3 (CH), 125,3 (C_0), 114,4 (CH), 114,3 (CH), 55,4 (OCH_3), 52,6 (OCH_3), 51,9 (OCH_3). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 251,0914; encontrada 251,0919.

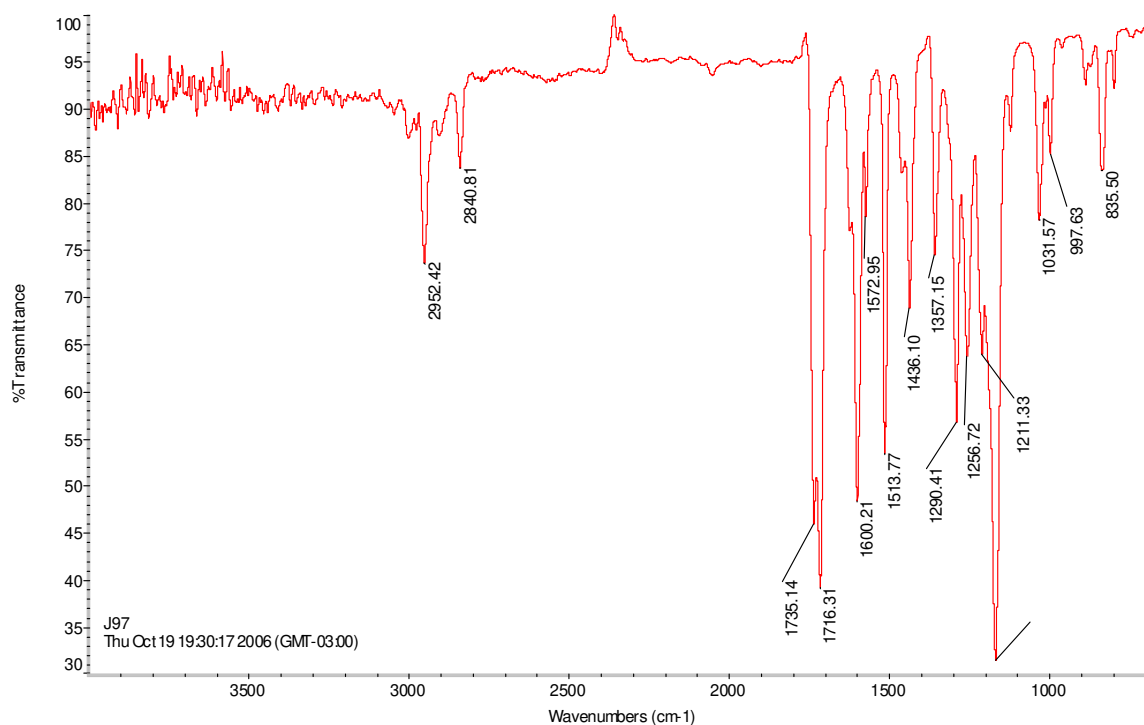


Figura 102. Espectro no Infravermelho do composto **21**.

¹⁶⁹ Os dados obtidos para este composto estão de acordo com os publicados na literatura: Crook, J. R.; Chamberlain, B.; Mawby, R. J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, 465.

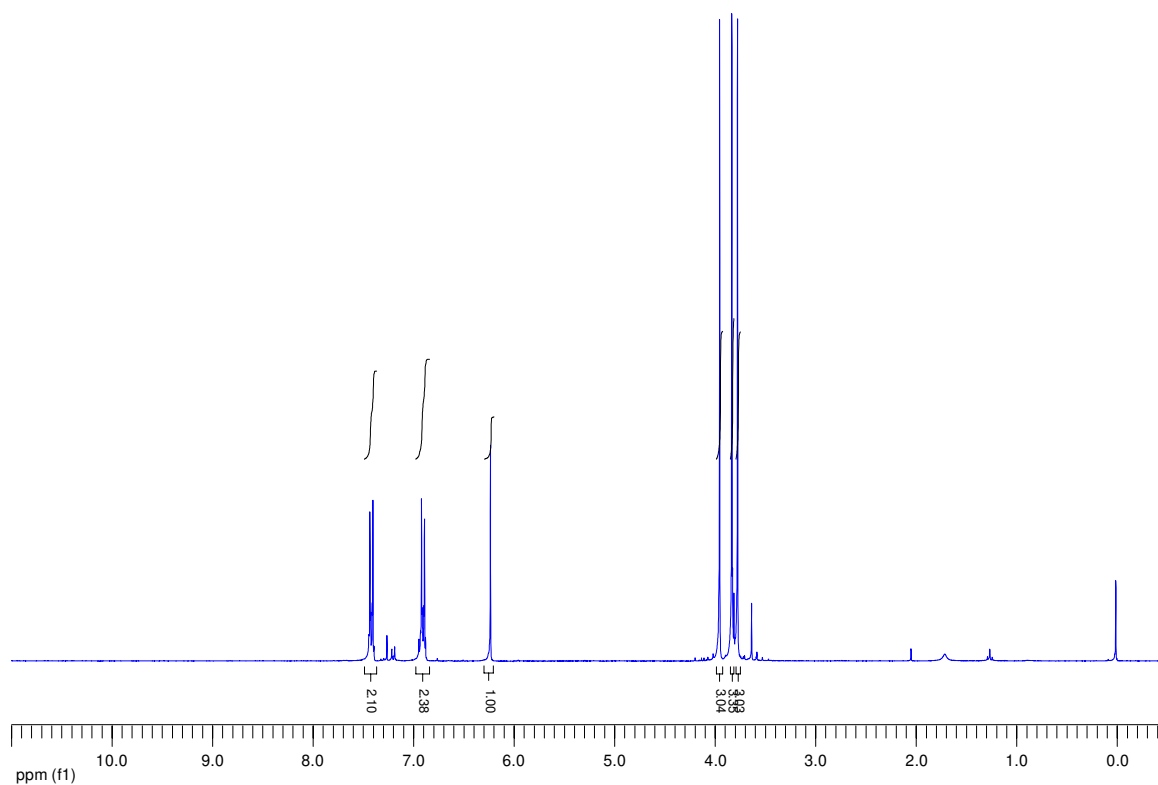


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **21**.

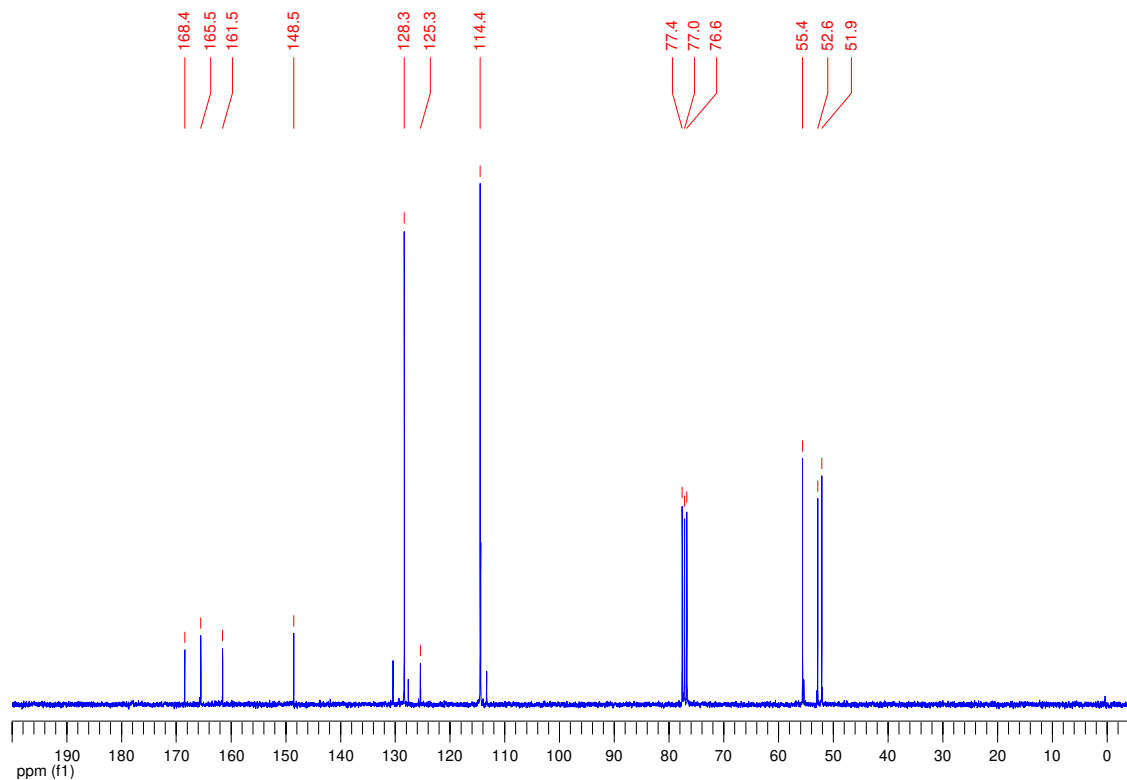
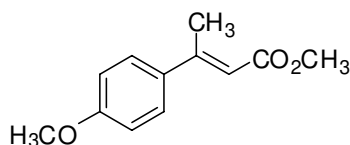


Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **21**.

(E)-3-(4-metoxifenil)but-2-enoato de metila ¹⁷⁰



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,36$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2920, 2850, 1724, 1606, 1511, 1464, 1434, 1300, 1253, 1180, 1146, 1028. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,11 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,56 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 167,4 (C_0), 160,4 (C_0), 155,1 (C_0), 134,2 (C_0), 127,6 (CH), 114,8 (CH), 113,8 (CH), 55,4 (OCH_3), 51,1 (OCH_3), 17,8 (CH_3). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 229,0835; encontrada 229,0841.

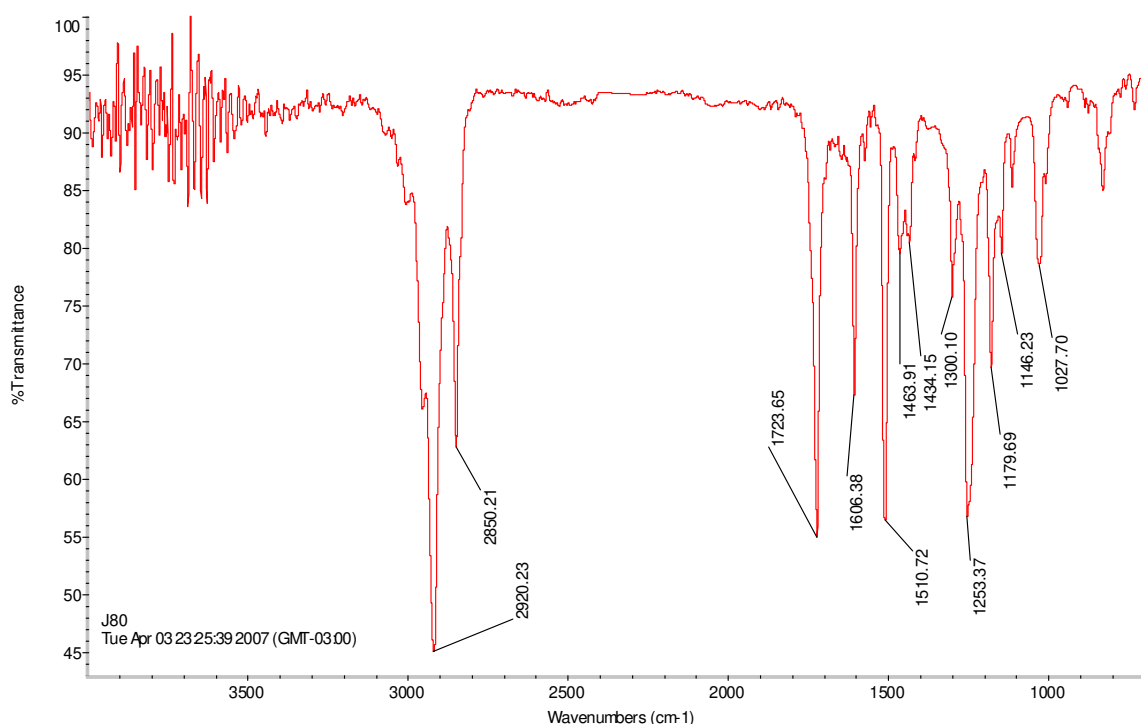


Figura 105. Espectro no Infravermelho do composto **22**.

¹⁷⁰ Os dados obtidos para este composto estão de acordo com os publicados na literatura: Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2131.

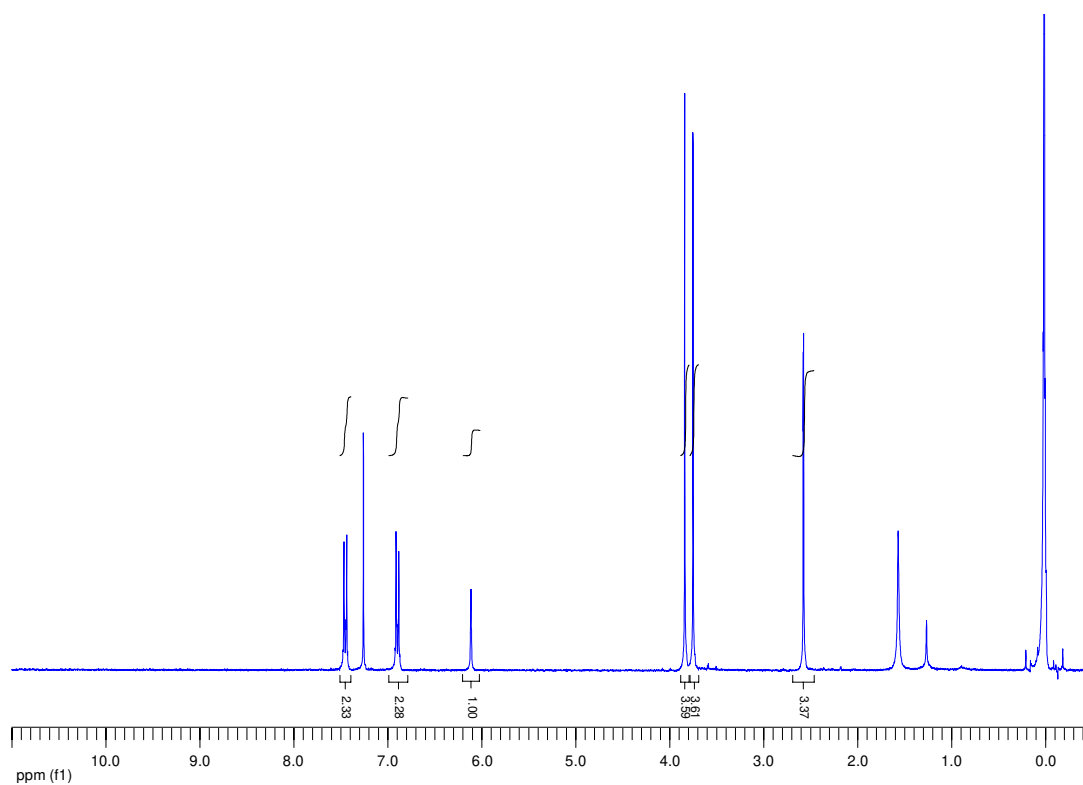


Figura 106. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **22**.

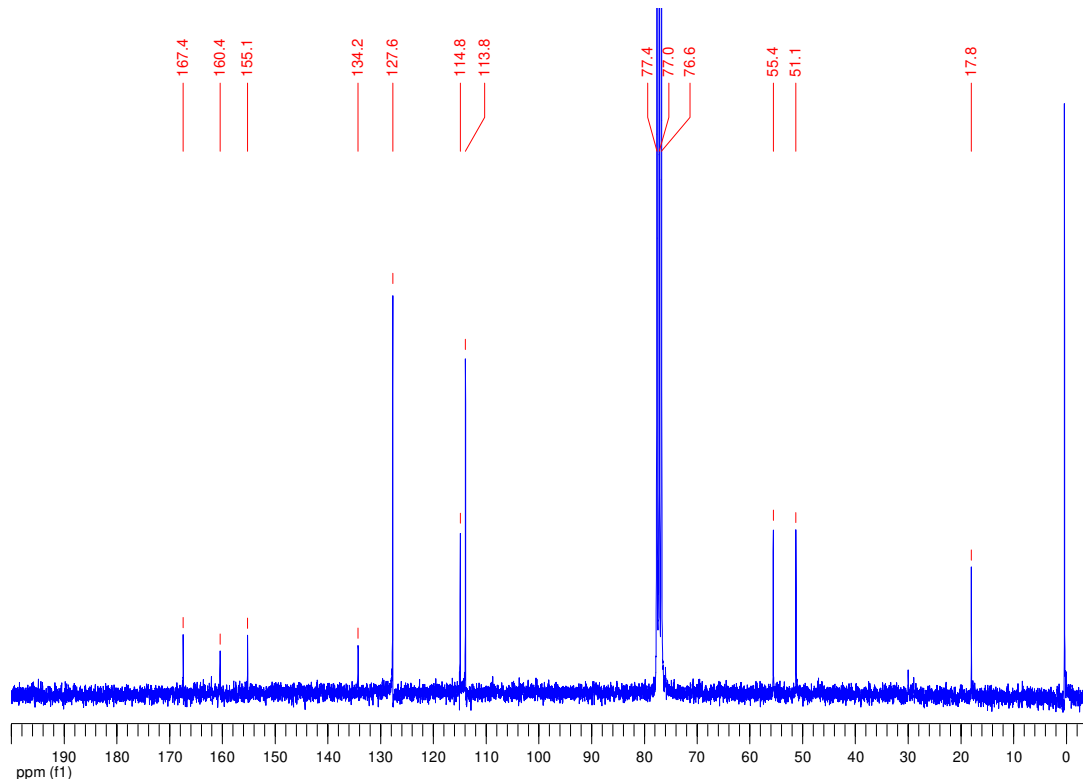
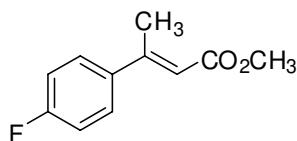


Figura 107. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **22**.

(E)-3-(4-fluorofenil)but-2-enoato de metila ¹⁷¹



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,38$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2951, 1715, 1631, 1601, 1509, 1436, 1347, 1274, 1233, 1164, 1037, 1013, 875, 833. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,45 (dd aparente, $J = 5,5$ e $9,2$ Hz, 2H), 7,05 (t aparente, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,09 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,56 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 167,1 (C_0), 163,3 (d, $J = 249,0$ Hz), 154,6 (C_0), 138,1 (C_0), 128,1 (d, $J = 8,5$ Hz, CH), 116,6 (CH), 115,5 (d, $J = 22,0$ Hz, CH), 51,1 (OCH_3), 18,0 (CH_3). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_2$ [M^+] 194,07431; encontrada 194,07471.

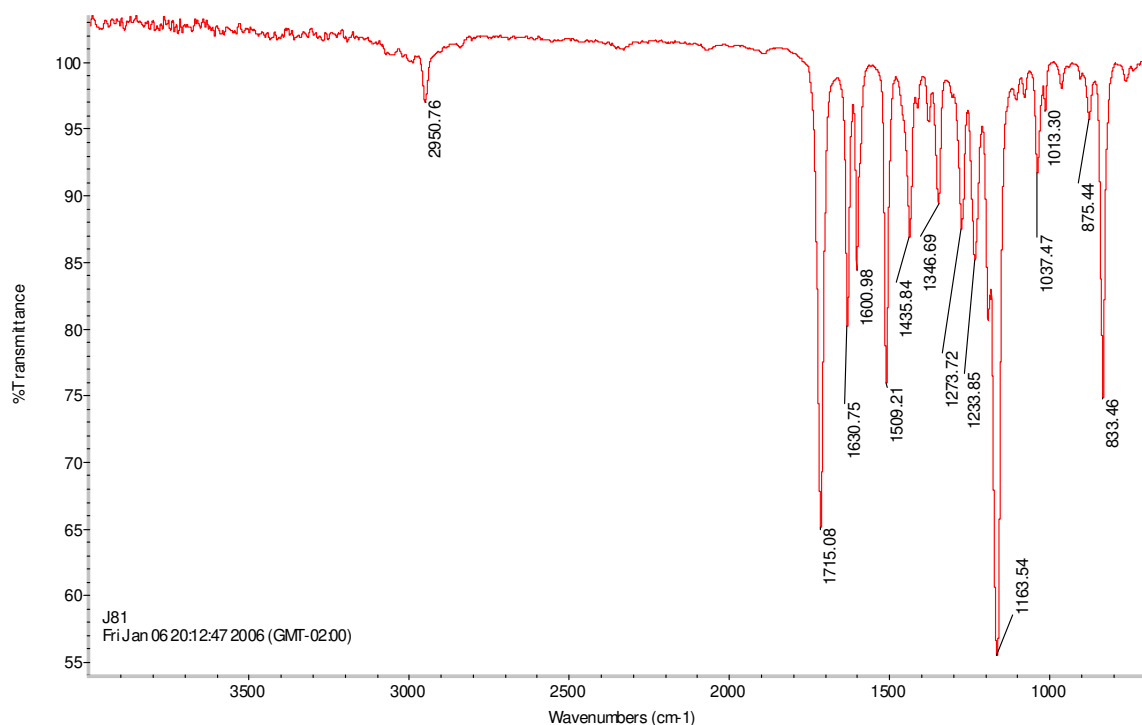


Figura 108. Espectro no Infravermelho do composto **23**.

¹⁷¹ Os dados obtidos para este composto estão de acordo com os publicados na literatura: Dubbaka, S. R.; Vogel, P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2633.

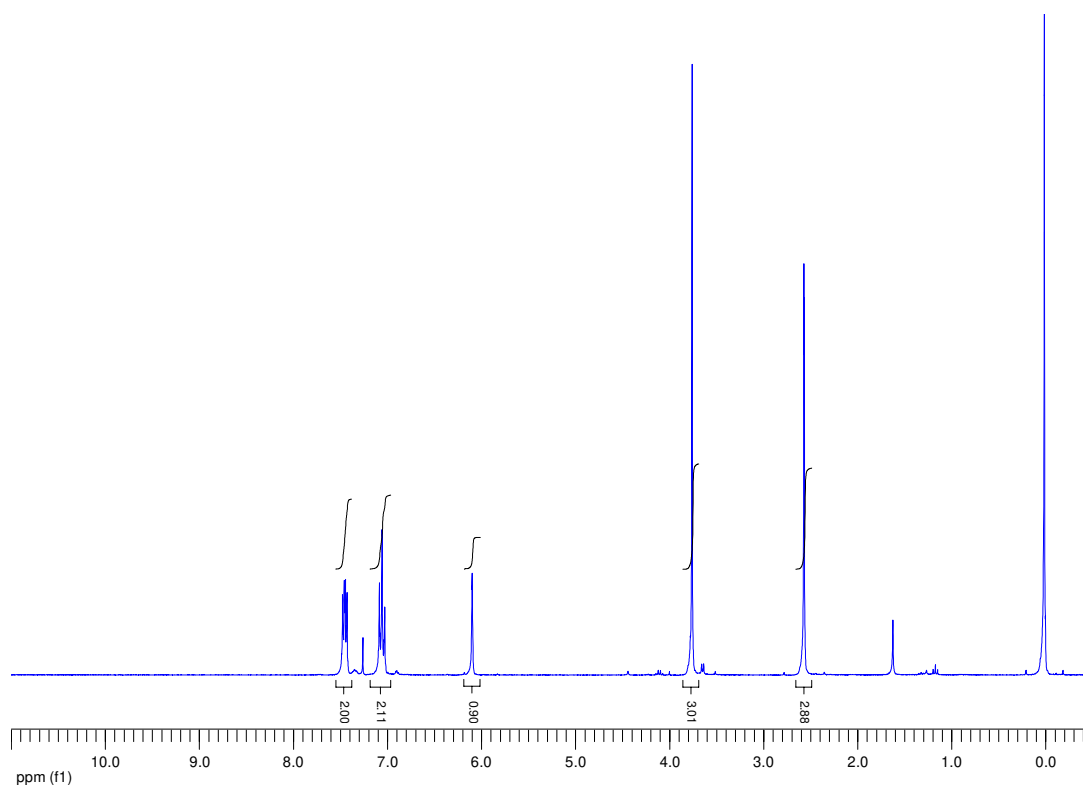


Figura 109. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **23**.

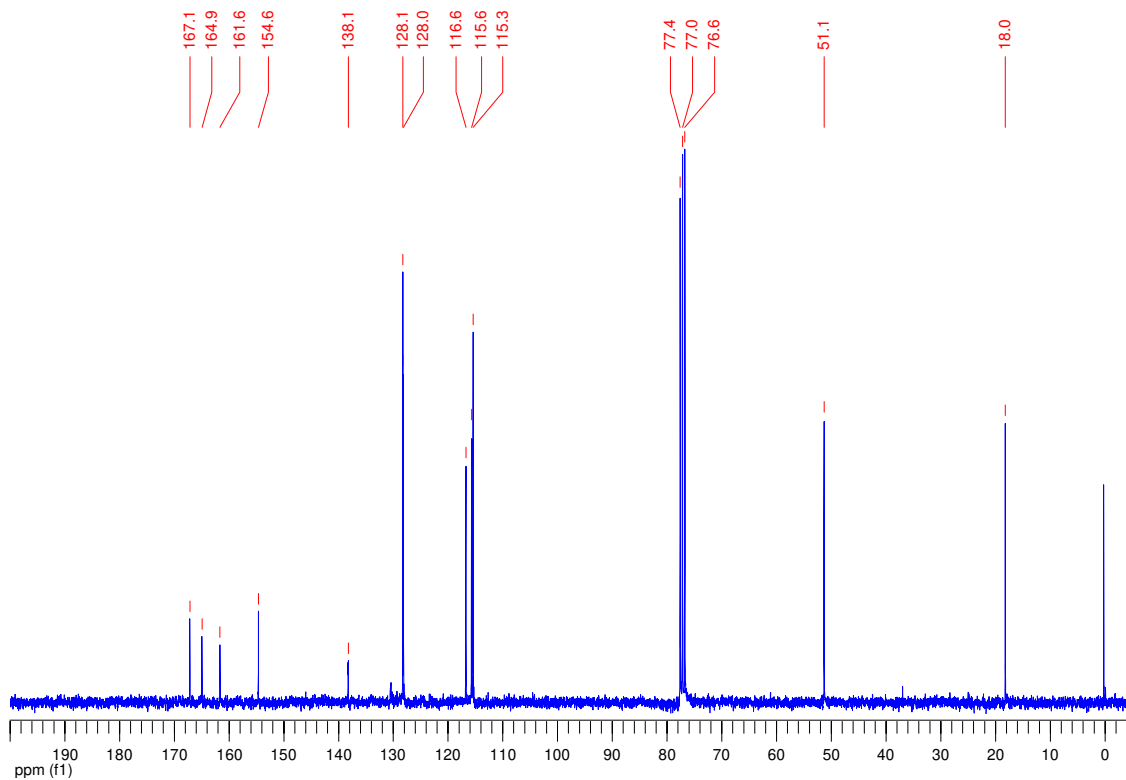
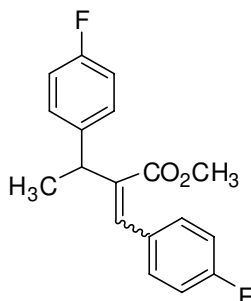


Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **23**.

2-(4-fluorobenzilideno)-3-(4-fluorofenil)butanoato de metila 24a,b
(mistura de isômeros)



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,68$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm⁻¹):** 2967, 1716, 1601, 1507, 1434, 1223, 1159, 1125, 1040, 835. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ):** 7,73 (s, 1H), 7,37-6,91 (m, 16H), 6,52 (s, 1H), 4,29 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,97 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 1,66 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). **EM (IE):** m/z (%) = 302 (100), 271 (32), 243 (76), 226 (40), 201 (13), 147 (27), 109 (38). **HRMS (IE):** massa exata calculada para C₁₈H₁₆F₂O₂ [M⁺] 302,11184; encontrada 302,11164.

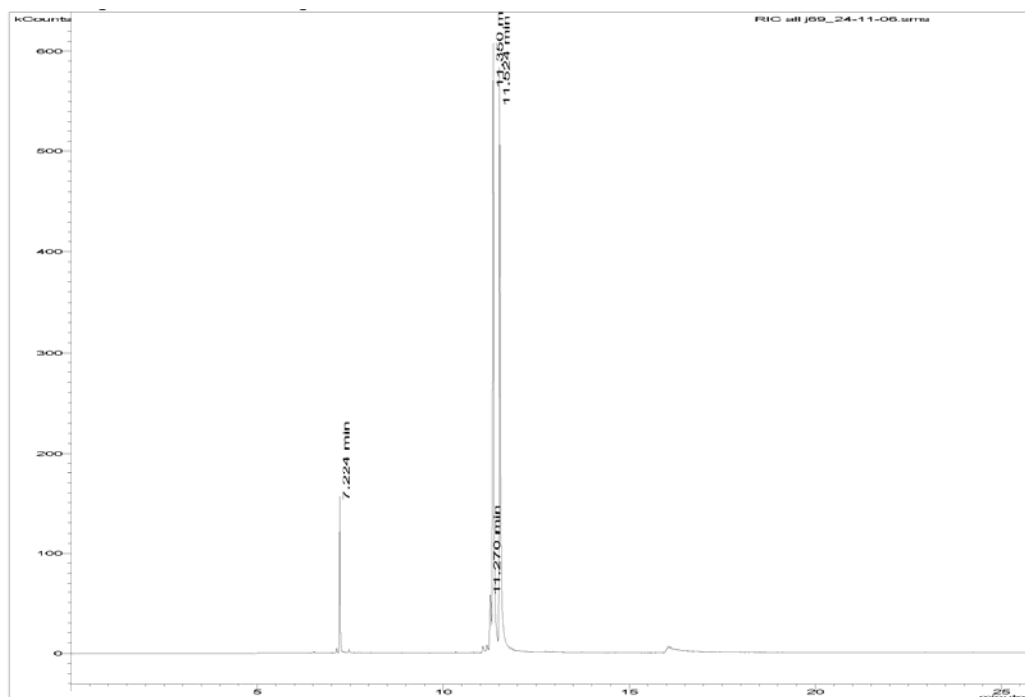


Figura 111: Análise do bruto reacional por CG/EM para o composto **24a,b** (coluna capilar HP-5; temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C seguido por 20 °C por minuto até 250 °C, permanecendo nessa temperatura por mais 10 minutos).

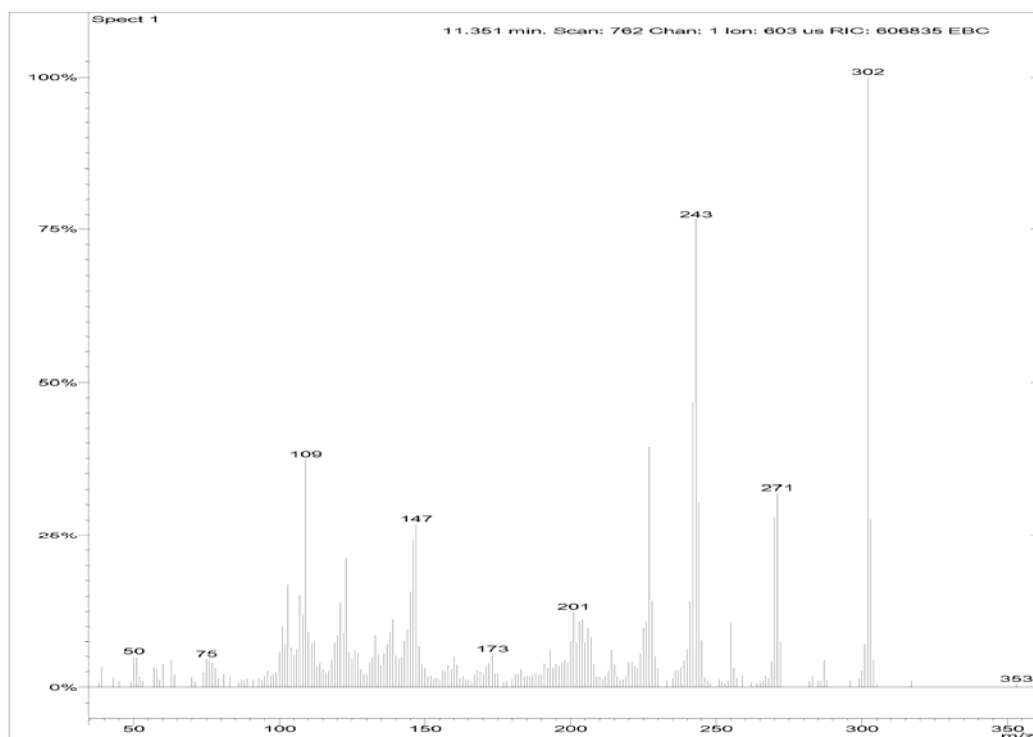


Figura 112: Espectro de massas para o pico com $t_R = 11,351$ min.

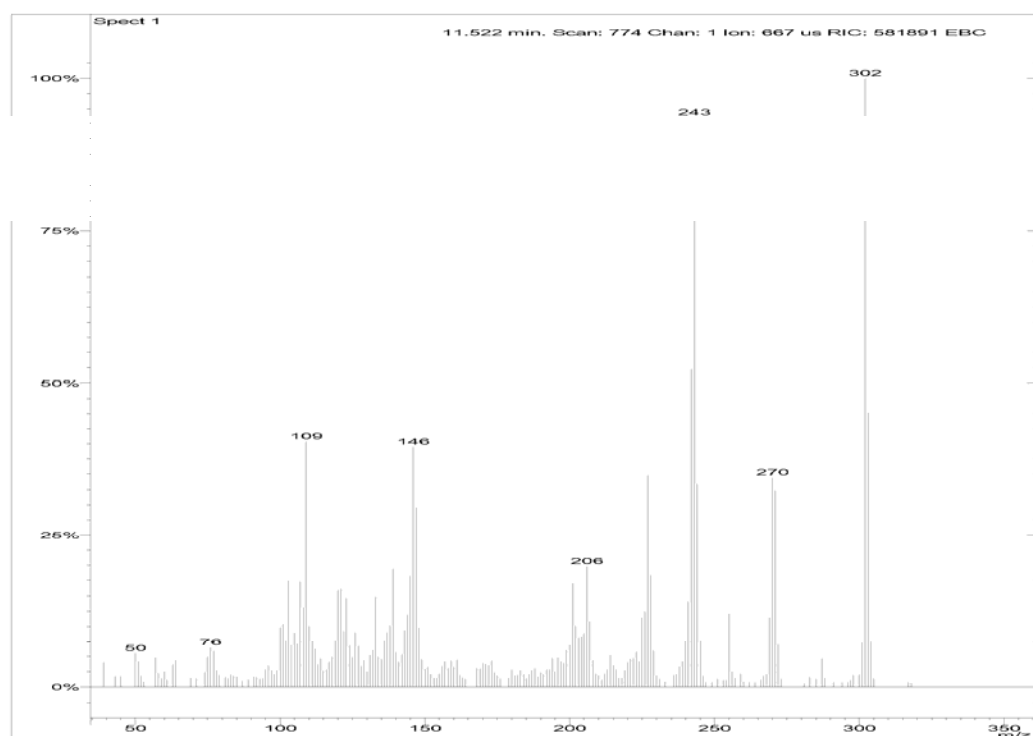


Figura 113: Espectro de massas para o pico com $t_R = 11,522$ min.

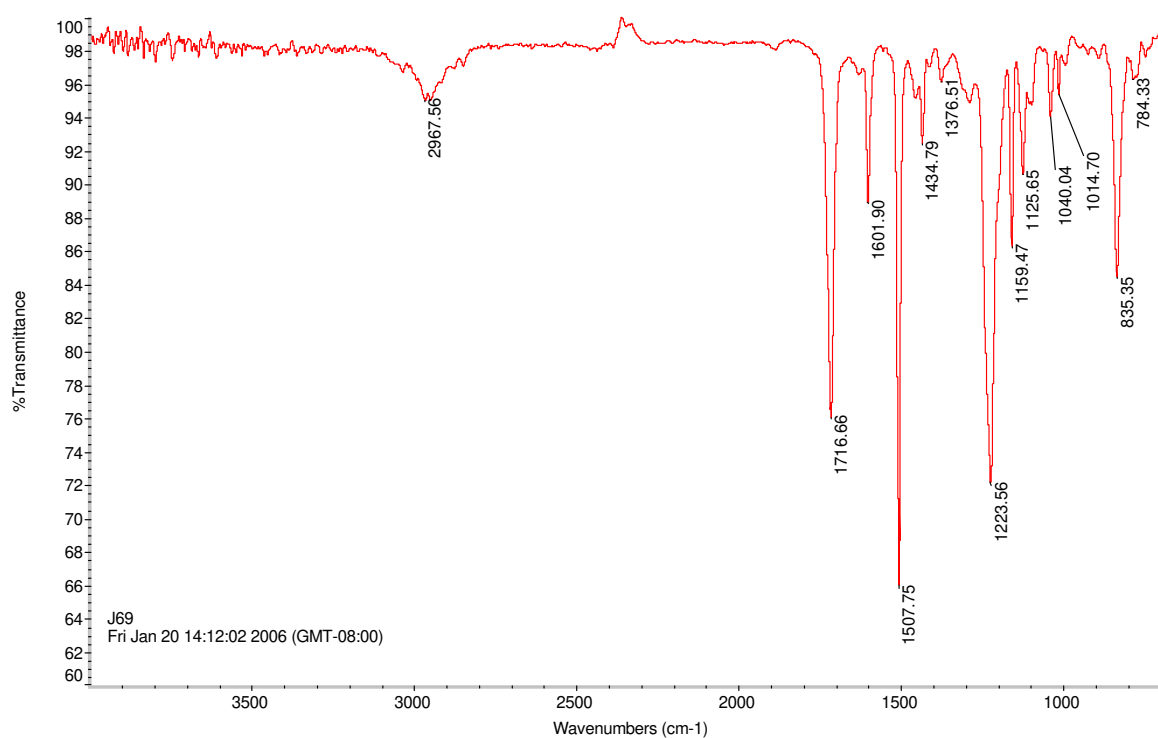


Figura 114. Espectro no Infravermelho do composto **24a,b**.

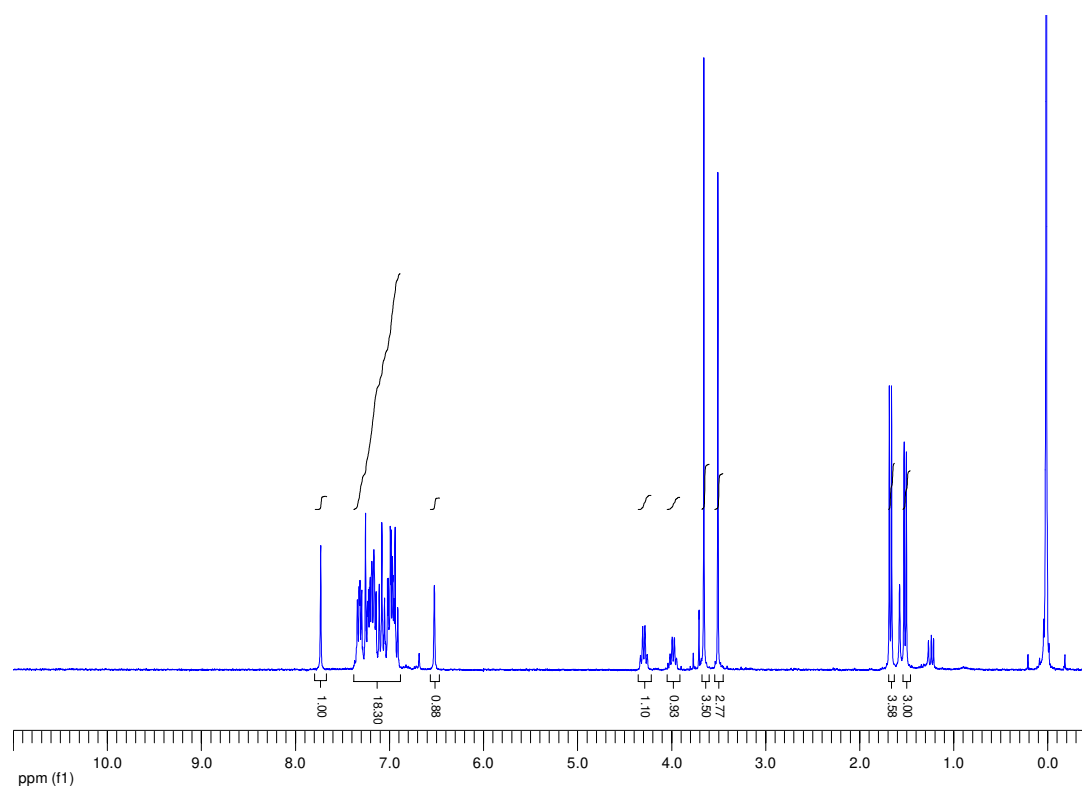
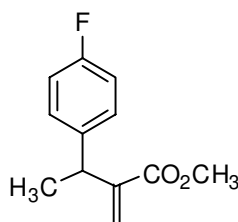


Figura 115. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **24a,b**.

3-(4-fluorofenil)-2-metilenobutanoato de metila 25a



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,51$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2970, 1720, 1629, 1603, 1508, 1437, 1274, 1222, 1148, 1070, 948, 837, 817. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,16 (dd aparente, $J = 5,5$ e $8,6$ Hz, 2H), 6,95 (t aparente, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ):** 167,1 (C_0), 161,3 (d, $J = 244,4$ Hz, C_0), 144,6 (C_0), 139,9 (d, $J = 2,4$ Hz, C_0), 128,7 (d, $J = 8,5$ Hz, CH), 123,7 (CH_2), 115,0 (d, $J = 20,7$ Hz, CH), 51,8 (OCH_3), 39,9 (CH), 20,9 (CH_3). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ [M^+] 208,08996; encontrada 208,08315.

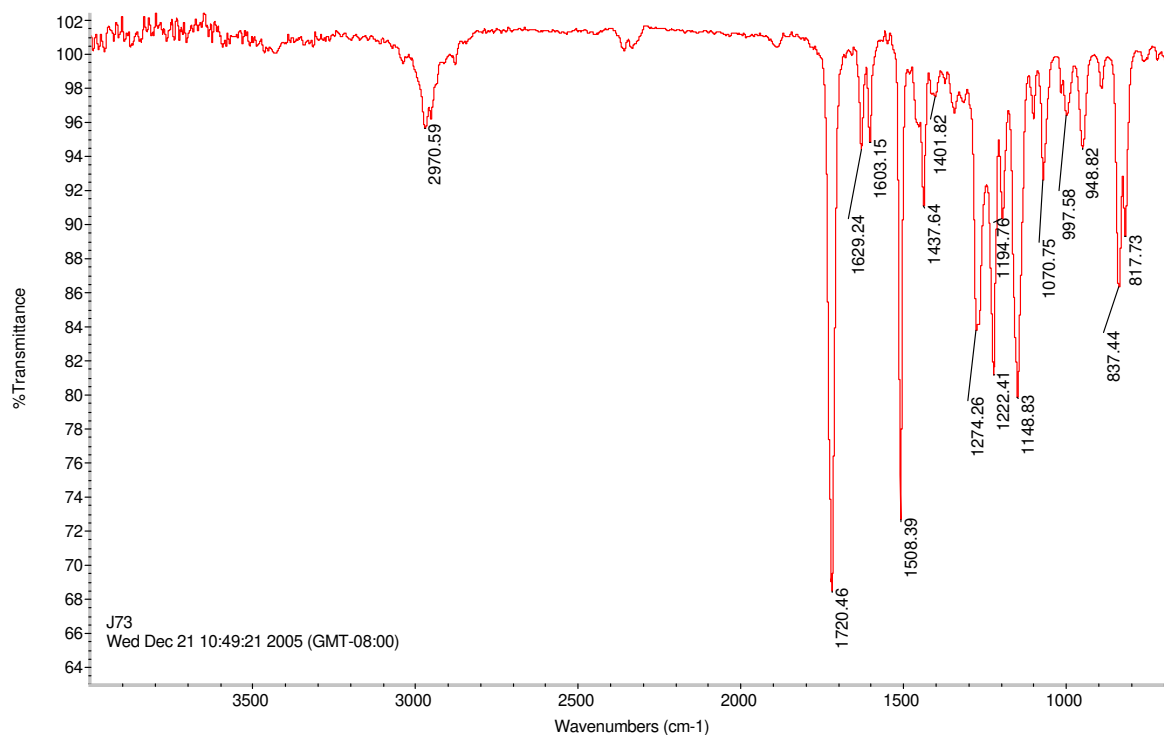


Figura 116. Espectro no Infravermelho do composto **25a**.

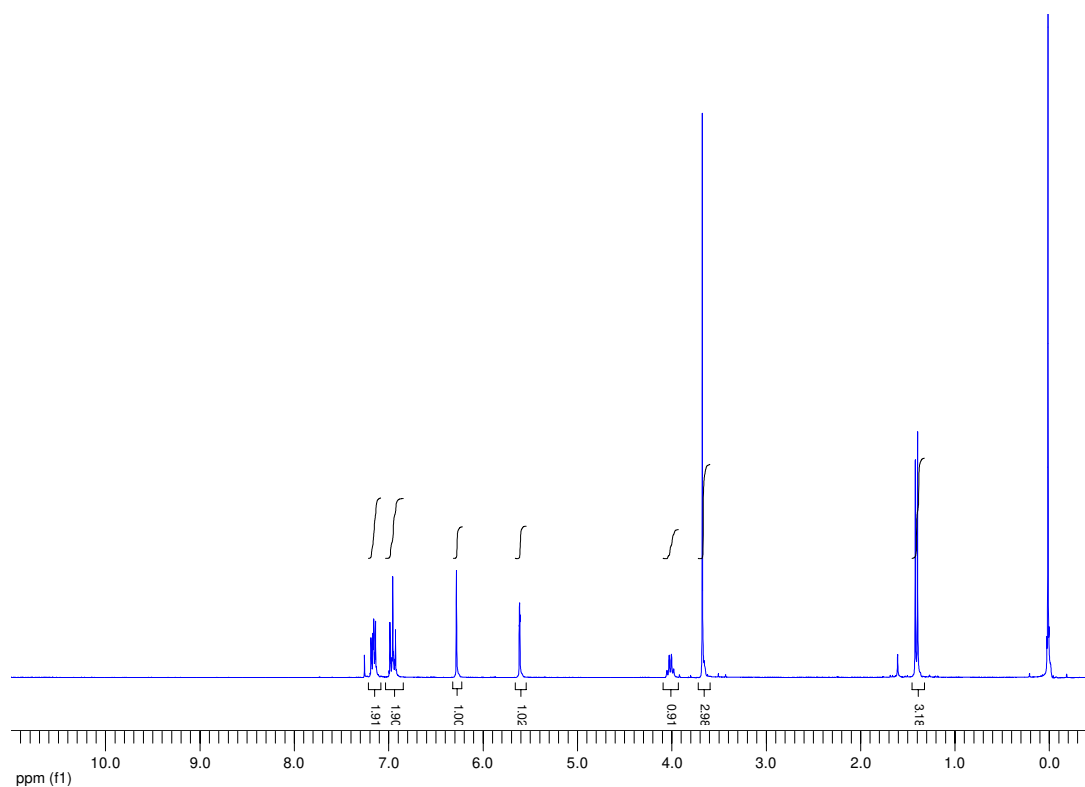


Figura 117. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **25a**.

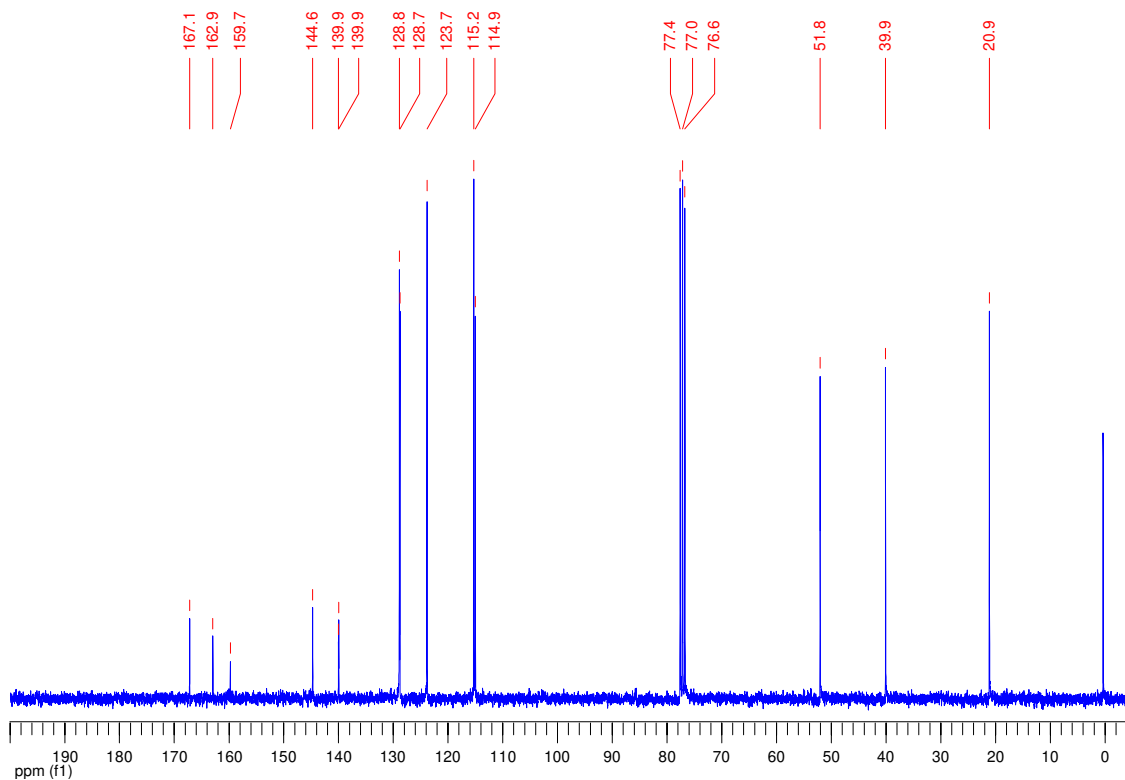
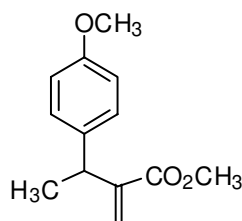


Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **25a**.

2-metileno-3-(4-metoxifenil)-butanoato de metila 25b



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,46$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2952, 2835, 1719, 1627, 1610, 1583, 1510, 1438, 1263, 1244, 1178, 1148, 1069, 1035, 997, 946, 831. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,98 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ):** 167,3 (C_0), 157,9 (C_0), 145,1 (C_0), 136,3 (C_0), 128,3 (CH), 123,3 (CH_2), 113,7 (CH), 55,2 (OCH_3), 51,8 (OCH_3), 39,7 (CH), 20,9 (CH_3). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}^+]$ 220,10994; encontrada 220,10973.

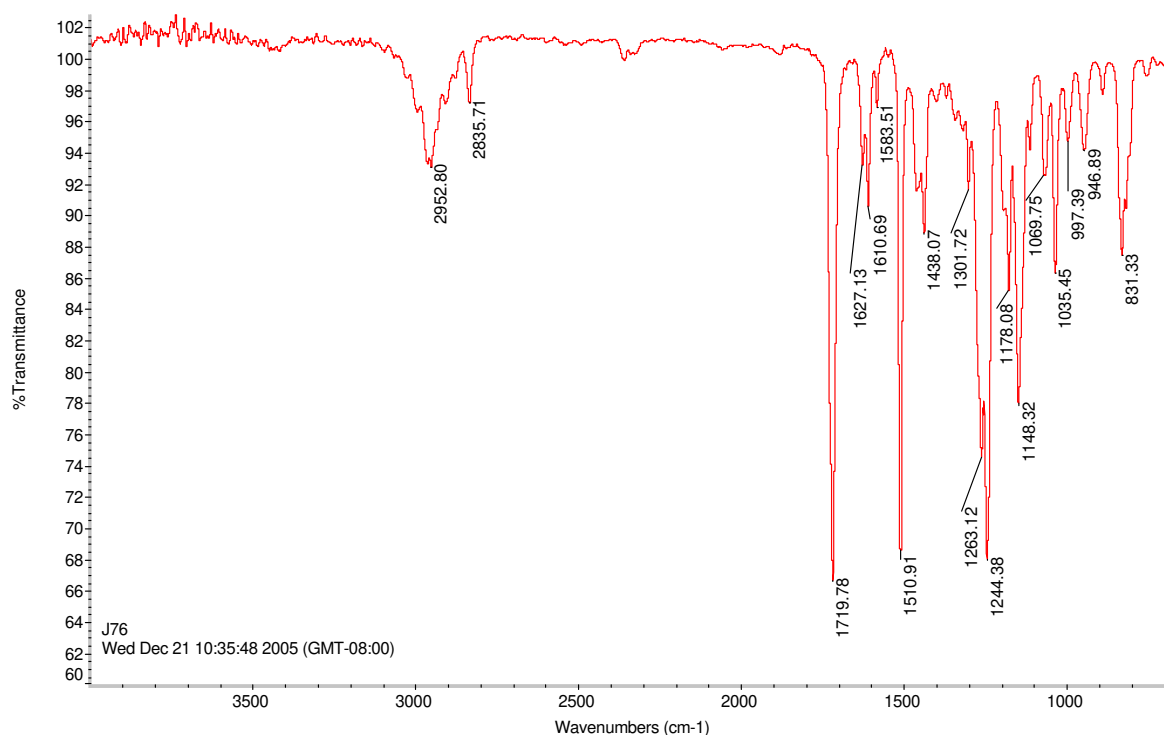


Figura 119. Espectro no Infravermelho do composto **25b**.

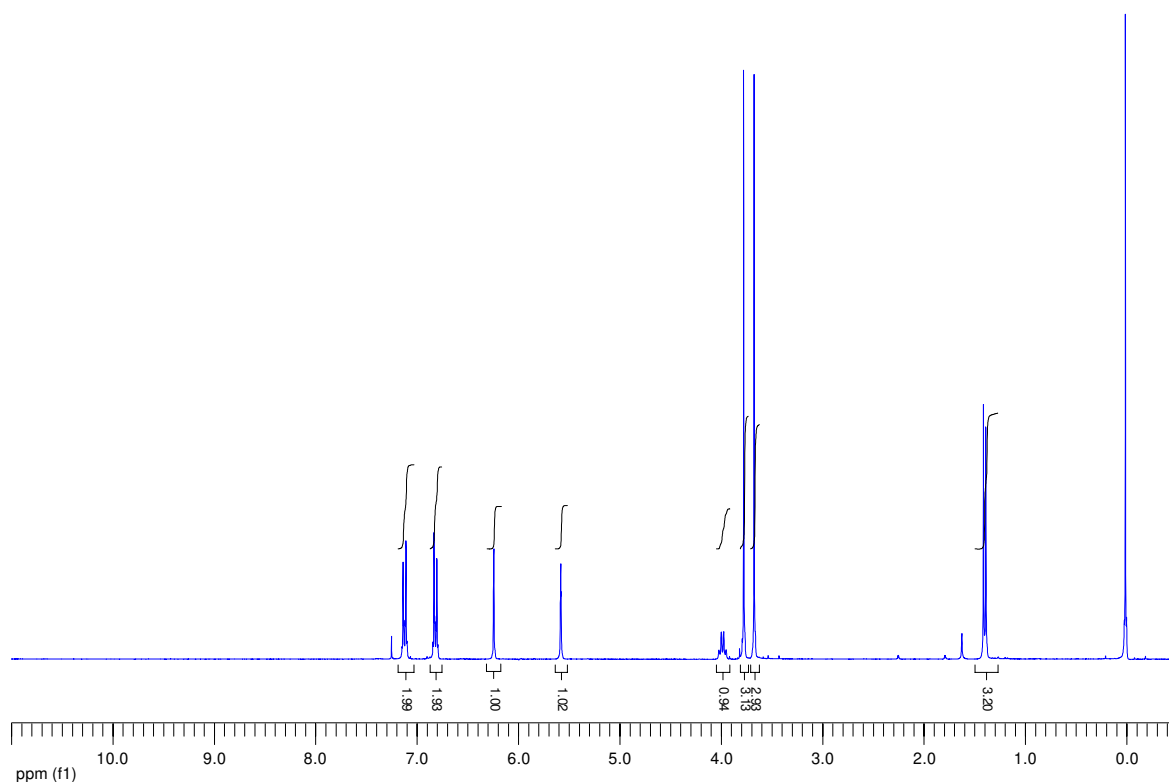


Figura 120. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **25b**.

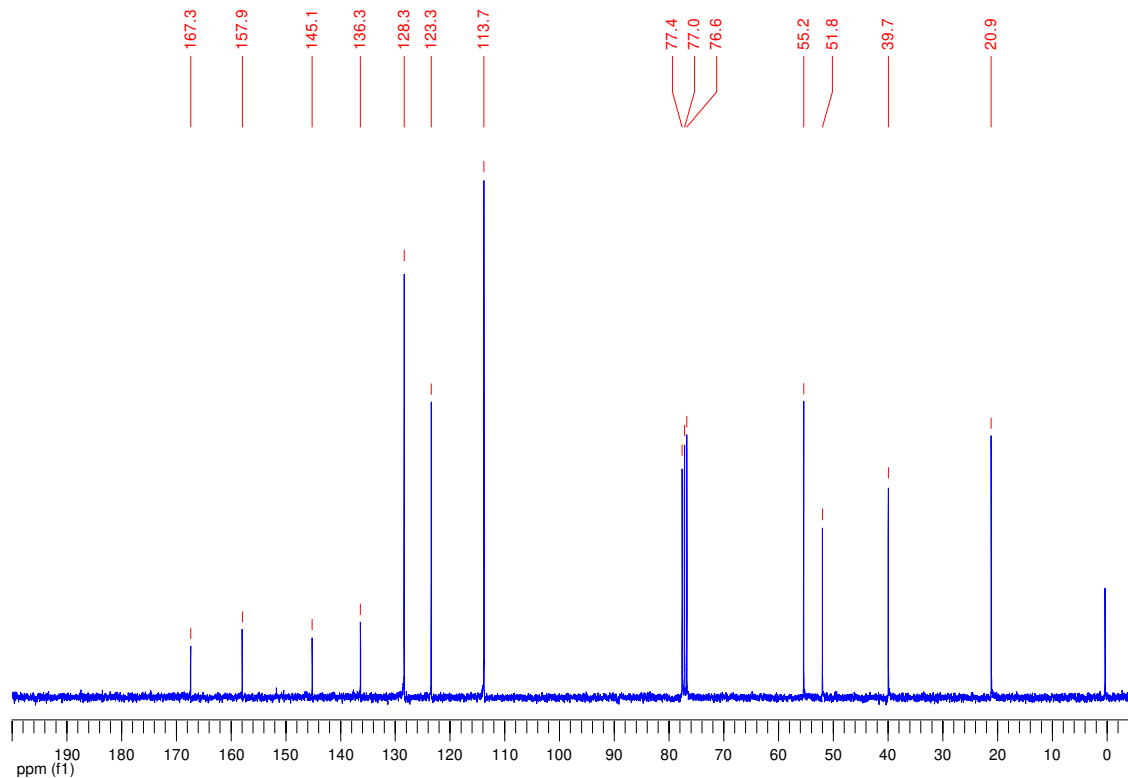
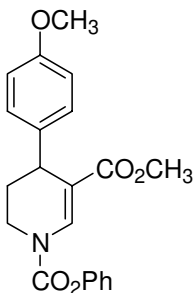


Figura 121. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **25b**.

27



260

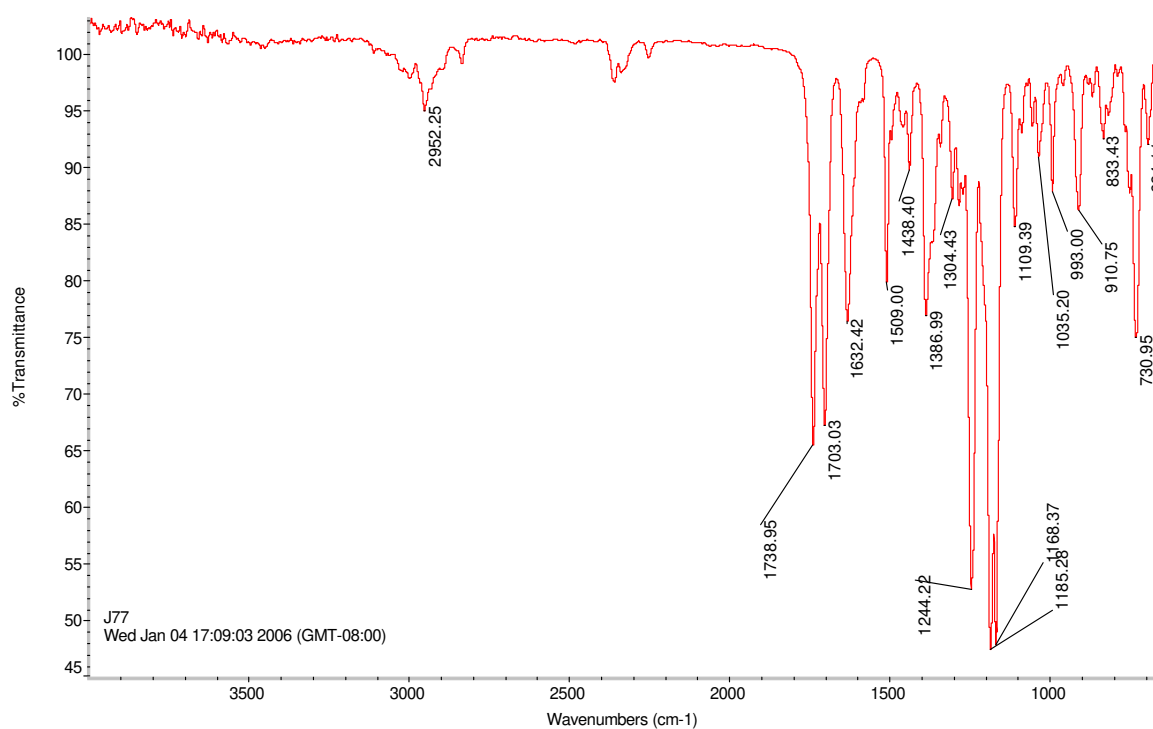


Figura 122. Espectro no Infravermelho do composto **27**.

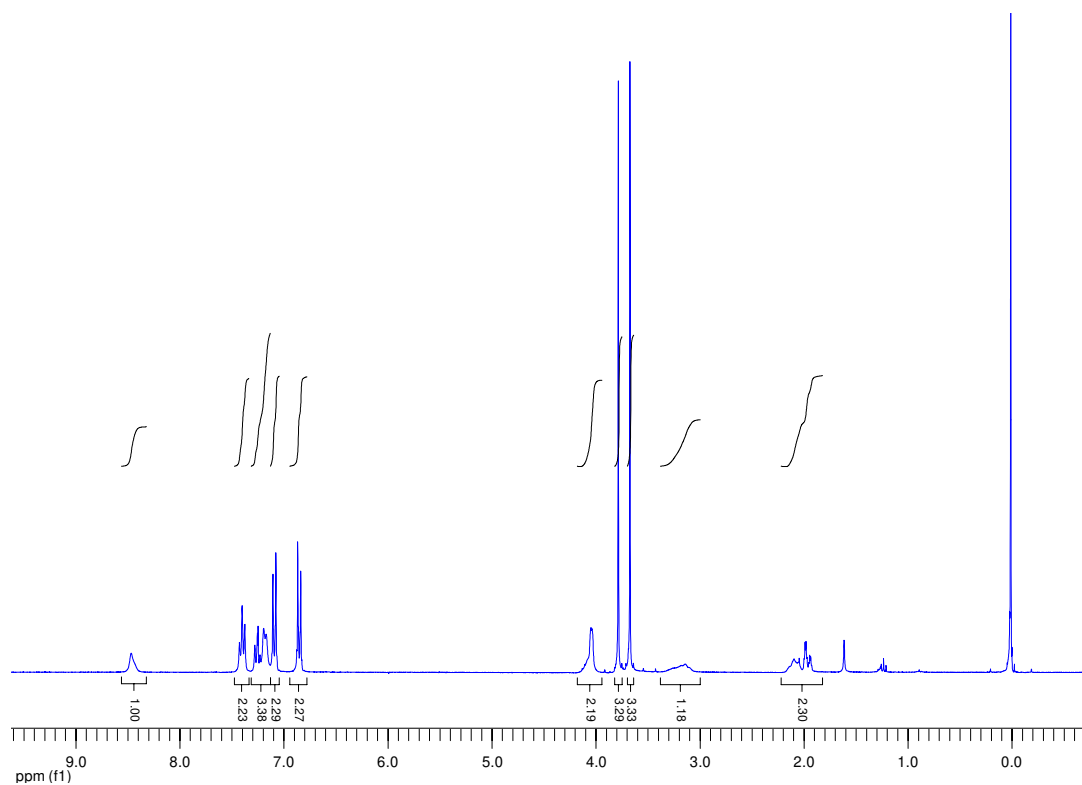


Figura 123. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **27**.

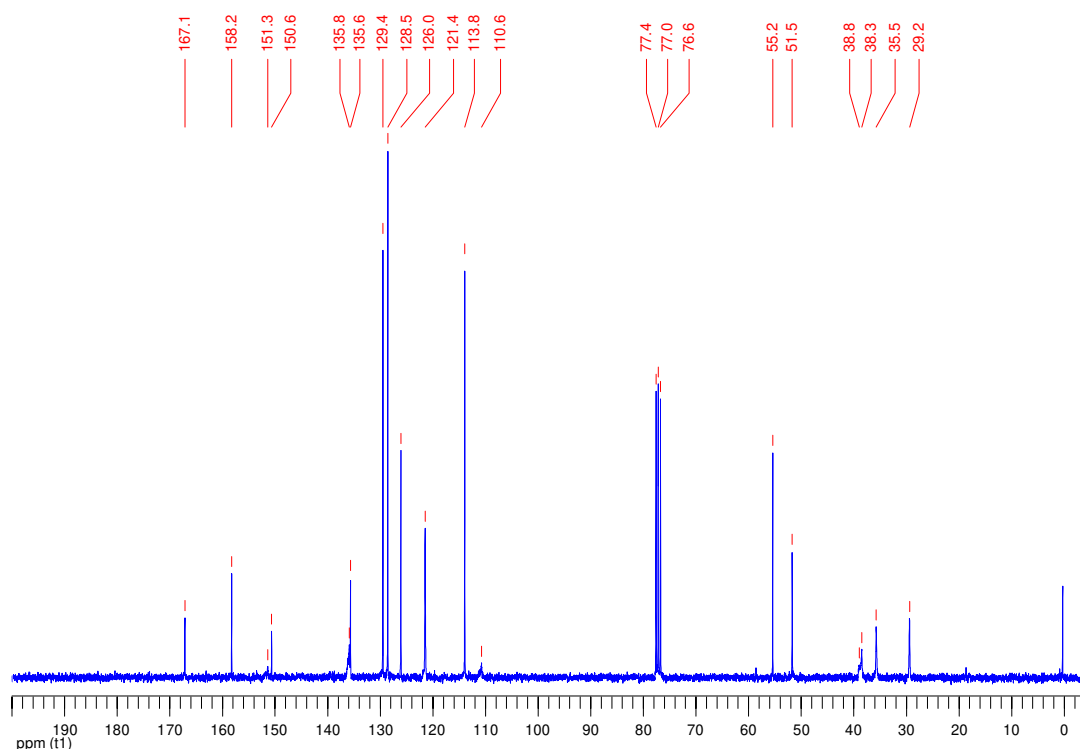
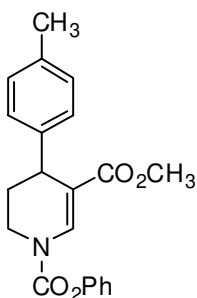


Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **27**.

4-(4-metilfenil)-1-fenil-3-metil-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato **28**



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,45$ (hexano/EtOAc 2:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2951, 1738, 1703, 1632, 1510, 1493, 1438, 1387, 1243, 1183, 1168, 1109, 1054, 995, 912, 813, 732. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,48 (sl, 1H), 7,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,28-7,05 (m, 7H), 4,15-3,98 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,26-3,14 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11-1,94 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ):** 167,2 (C_0), 151,4 (C_0), 150,7 (C_0), 140,6 (C_0), 136,3 e

136,0 (rotâmeros, CH), 136,1 (C₀), 129,5 (CH), 129,2 (CH), 127,5 (CH), 126,1 (CH), 121,5 (CH), 111,0 e 110,6 (rotâmeros, C₀), 51,5 (OCH₃), 38,8 e 38,2 (rotâmeros, CH₂), 35,9 (CH), 29,0 (CH₂), 21,0 (CH₃). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₂₁H₂₂NO₄ [M+H⁺] 352,1549; encontrada 352,1641.

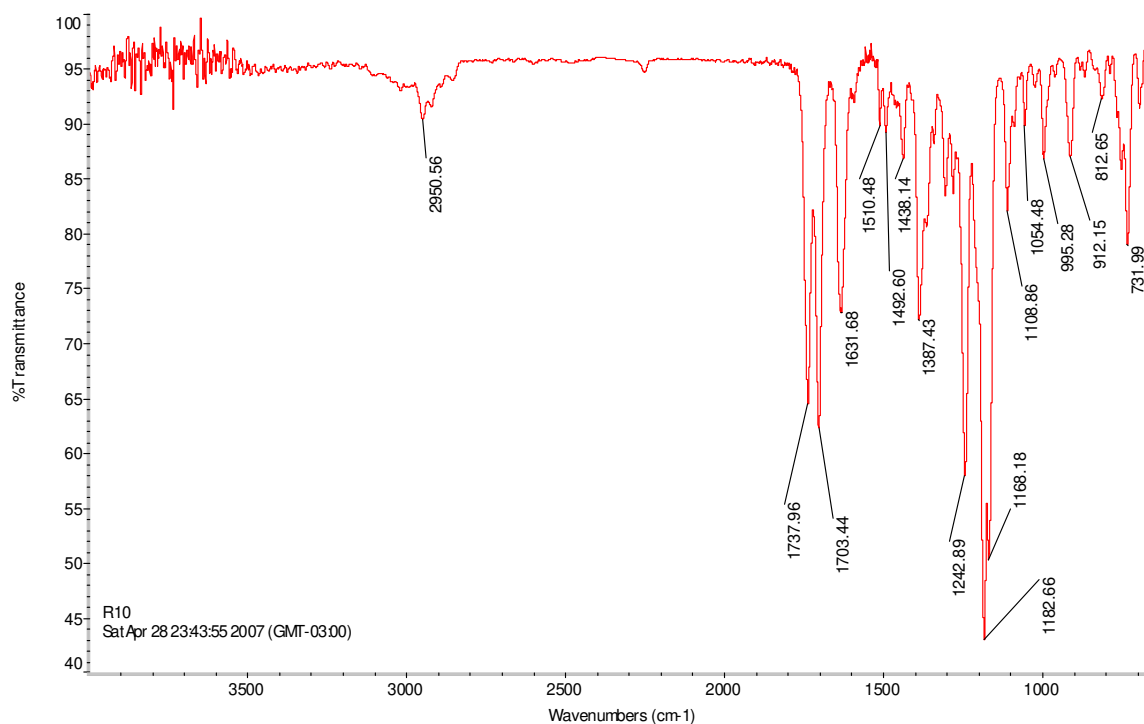


Figura125. Espectro no Infravermelho do composto **28**.

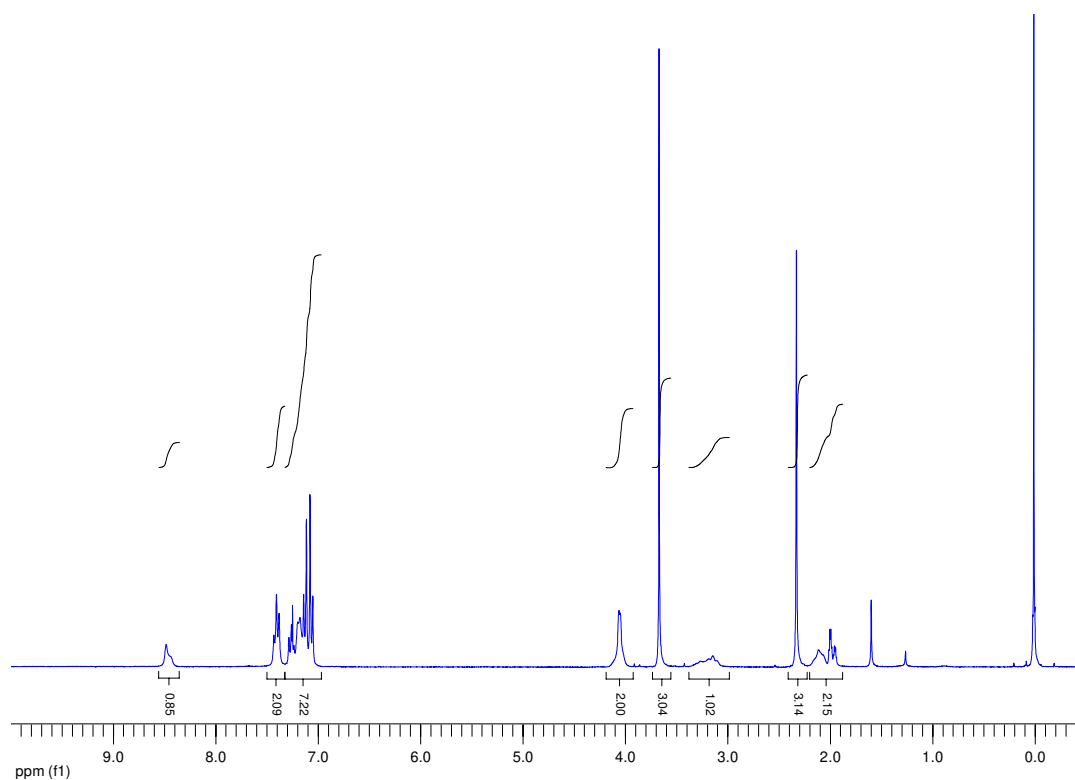


Figura 126. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **28**.

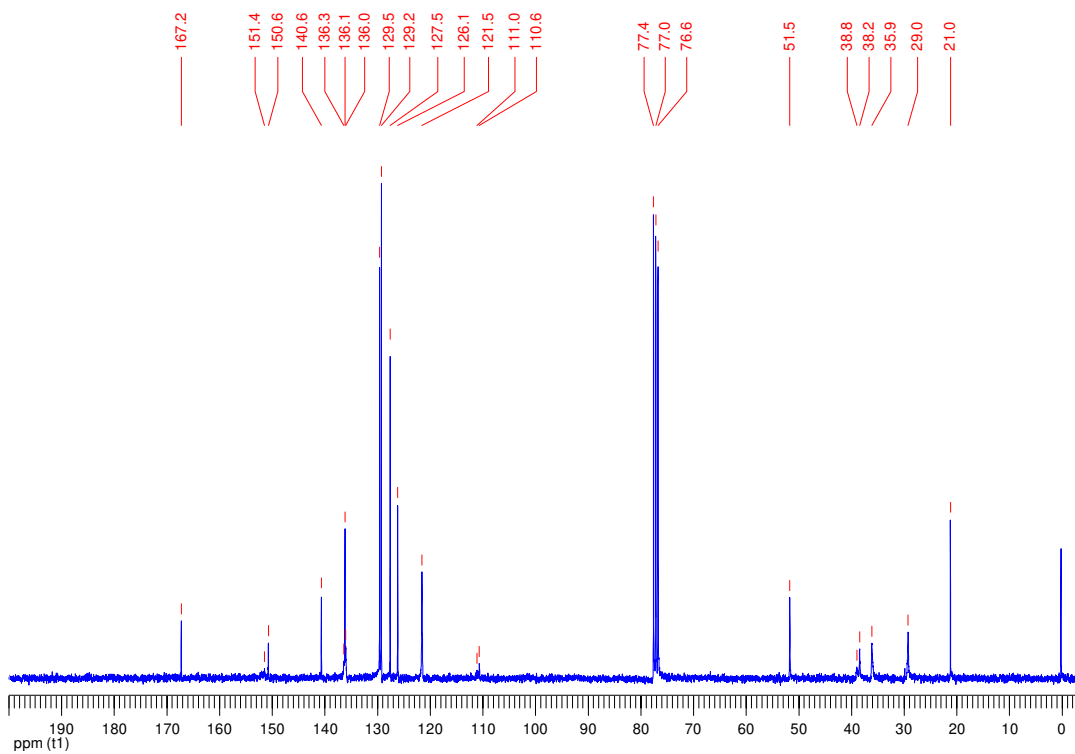
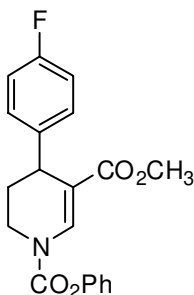


Figura 127. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto **28**.

1-fenil-4-(4-fluorofenil)-3-metil-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato

29



Obtido como um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,60$ (hexano/EtOAc 1:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 1737, 1702, 1634, 1506, 1438, 1388, 1243, 1184, 1170, 1110, 993, 909, 730. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,48 (sl, 1H), 7,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,28-7,11 (m, 5H), 6,99 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,11-1,91 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,9 (C_0), 161,5 (d, $J = 244,3$ Hz, C_0), 151,7 e 151,2 (rotâmeros, C_0), 150,5 (C_0), 139,2 (d, $J = 2,4$ Hz, C_0), 136,1 (CH), 129,4 (CH), 128,9 (d, $J = 8,5$ Hz, CH), 126,0 (CH), 121,3 (CH), 115,2 (d, $J = 22,3$ Hz, CH), 110,6 e 110,1 (C_0), 51,5 (OCH_3), 38,7 e 38,2 (rotâmeros, CH_2), 35,6 (CH), 29,1 (CH_2). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$ [M^+] 355,12199; encontrada 355,12675.

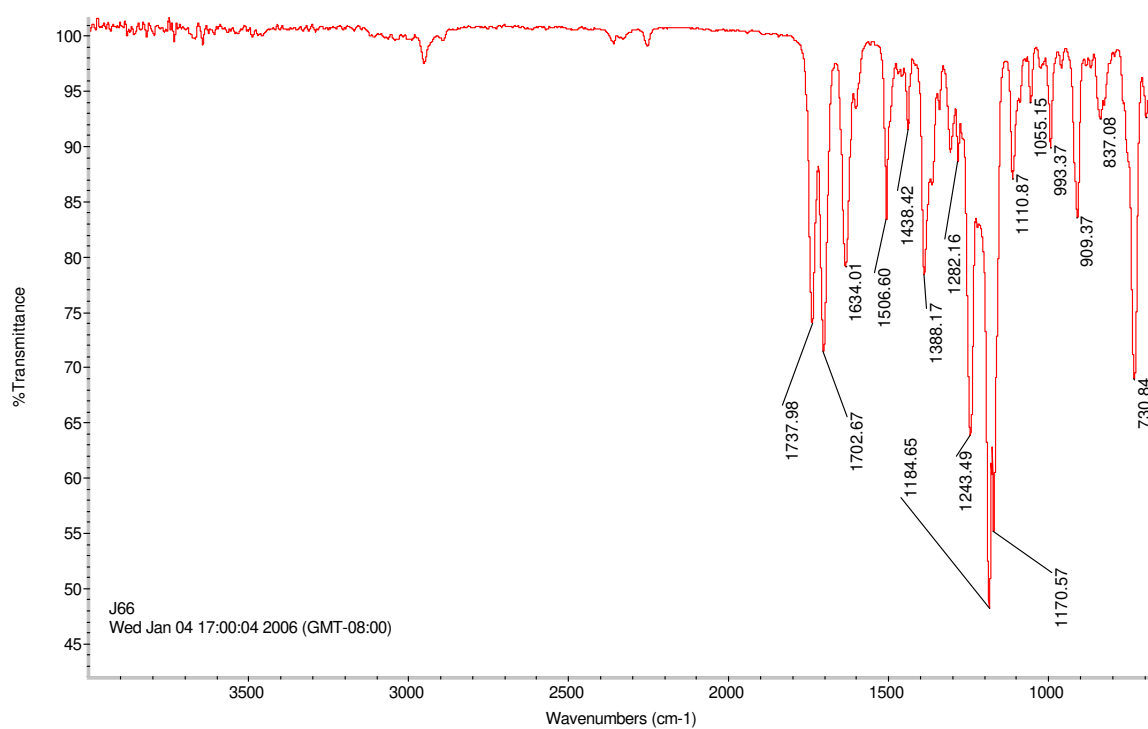


Figura 128. Espectro no Infravermelho do composto **29**.

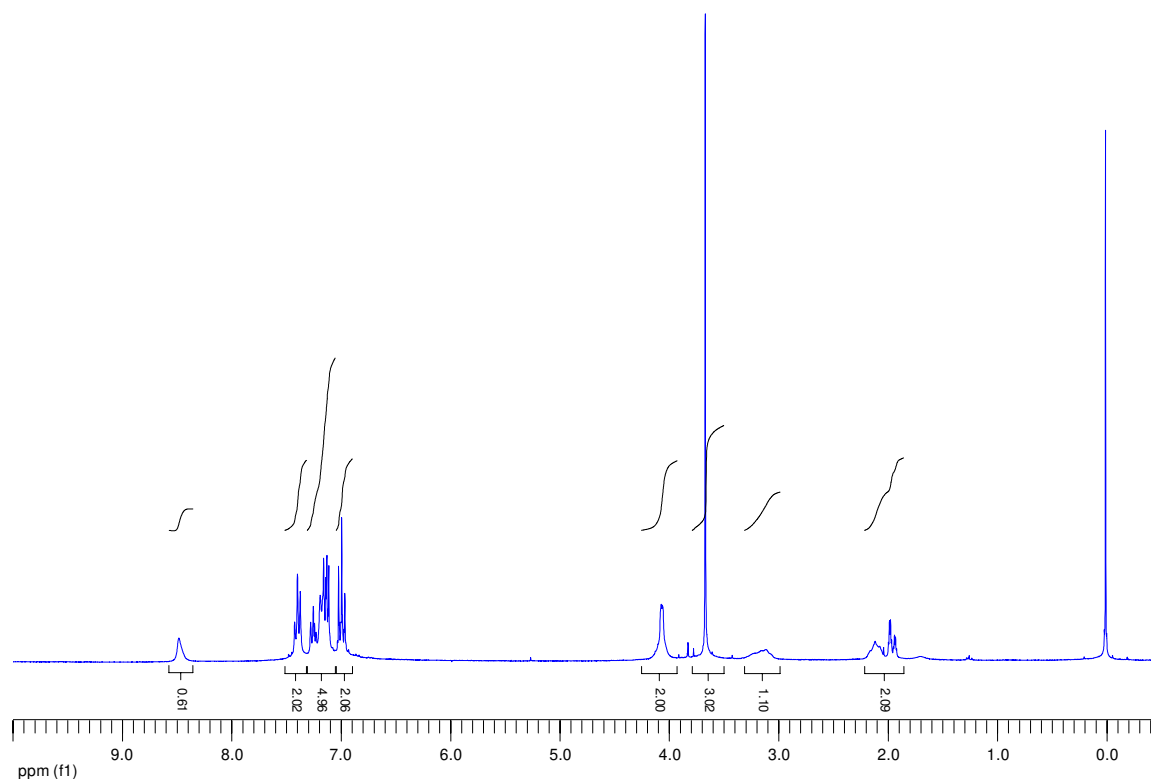


Figura 129. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **29**.

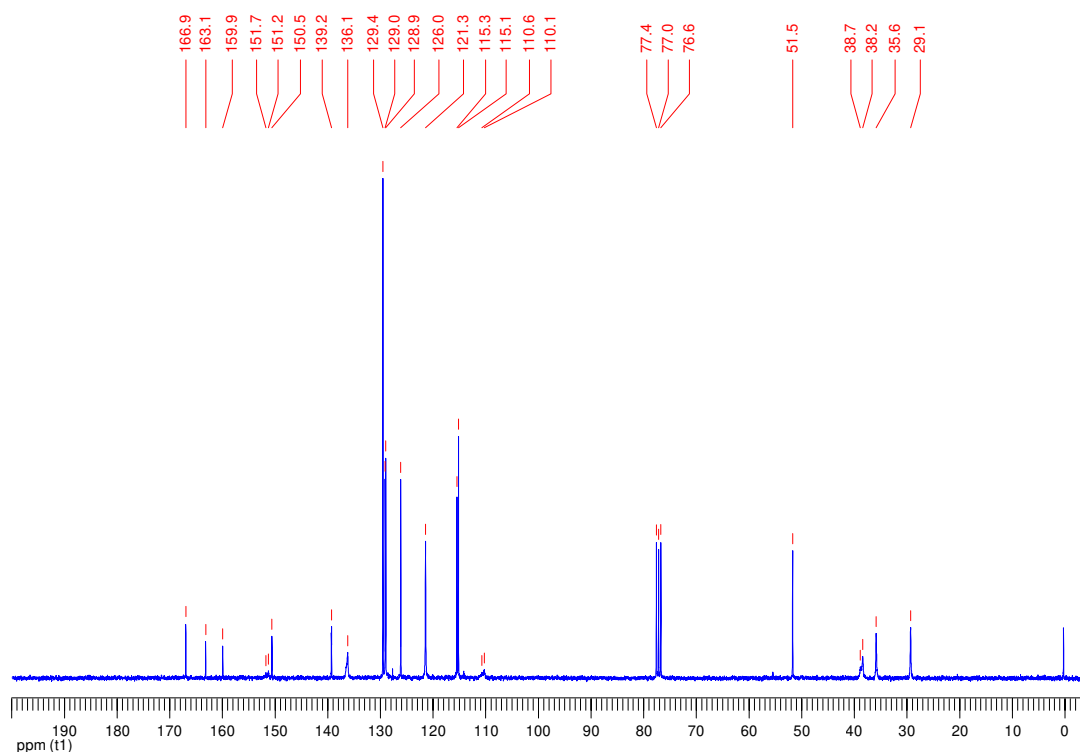
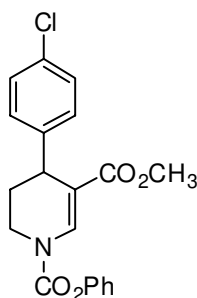


Figura 130. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **29**.

4-(4-clorofenil)-1-fenil-3-metil-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato **30**



Obtido como um sólido branco. **CCD:** $R_f = 0,48$ (hexano/EtOAc 2:1). **p.f.** = 63-65 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2951, 1738, 1703, 1633, 1595, 1489, 1438, 1386, 1308, 1242, 1182, 1109, 1056, 992, 751. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,50 (sl, 1H), 7,41 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,30-7,10 (m, 7H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,25-3,05 (m, 1H), 2,20-1,94 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,9 (C_0), 151,8 e 151,2 (rotâmeros, C_0), 150,5 (C_0), 142,2 (C_0),

136,6 e 136,3 (rotâmeros, CH), 132,3 (C₀), 129,5 (CH), 128,9 (CH), 128,6 (CH), 126,1 (CH), 121,4 (C₀), 110,3 e 109,8 (rotâmeros, C₀), 51,6 (OCH₃), 38,6 e 38,1 (rotâmeros, CH₂), 35,8 (CH), 28,8 (CH₂). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₂₀H₁₉ClNO₄ [M+H⁺] 372,1003; encontrada 372,1043.

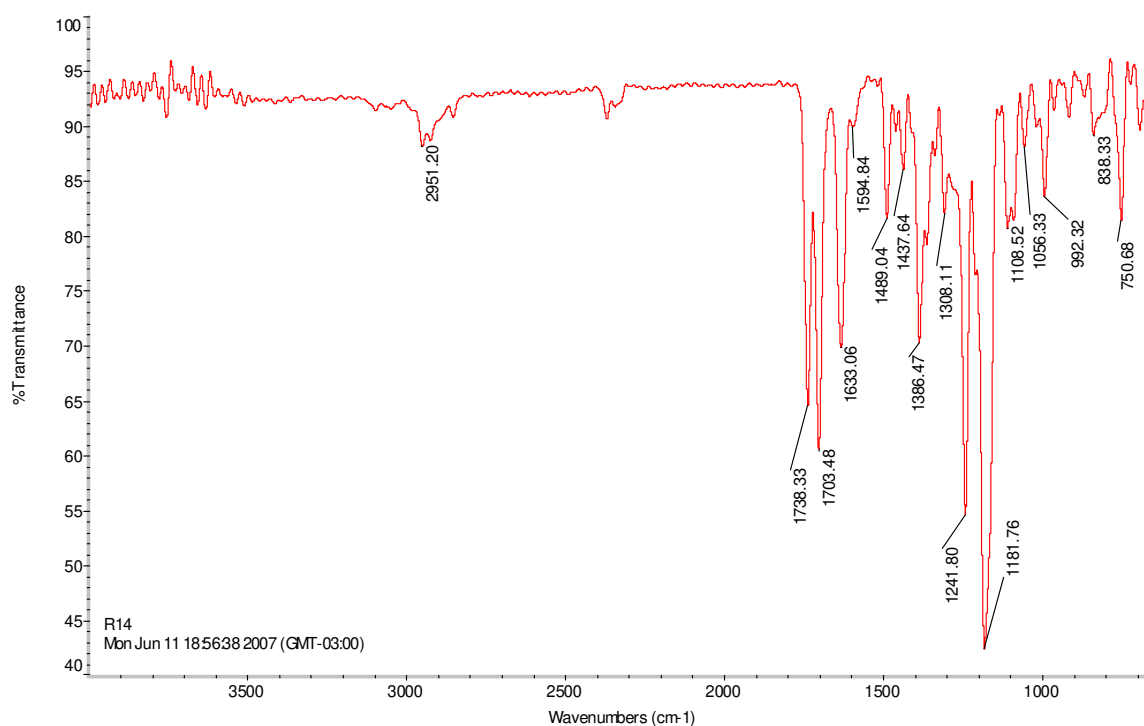


Figura 131. Espectro no Infravermelho do composto **30**.

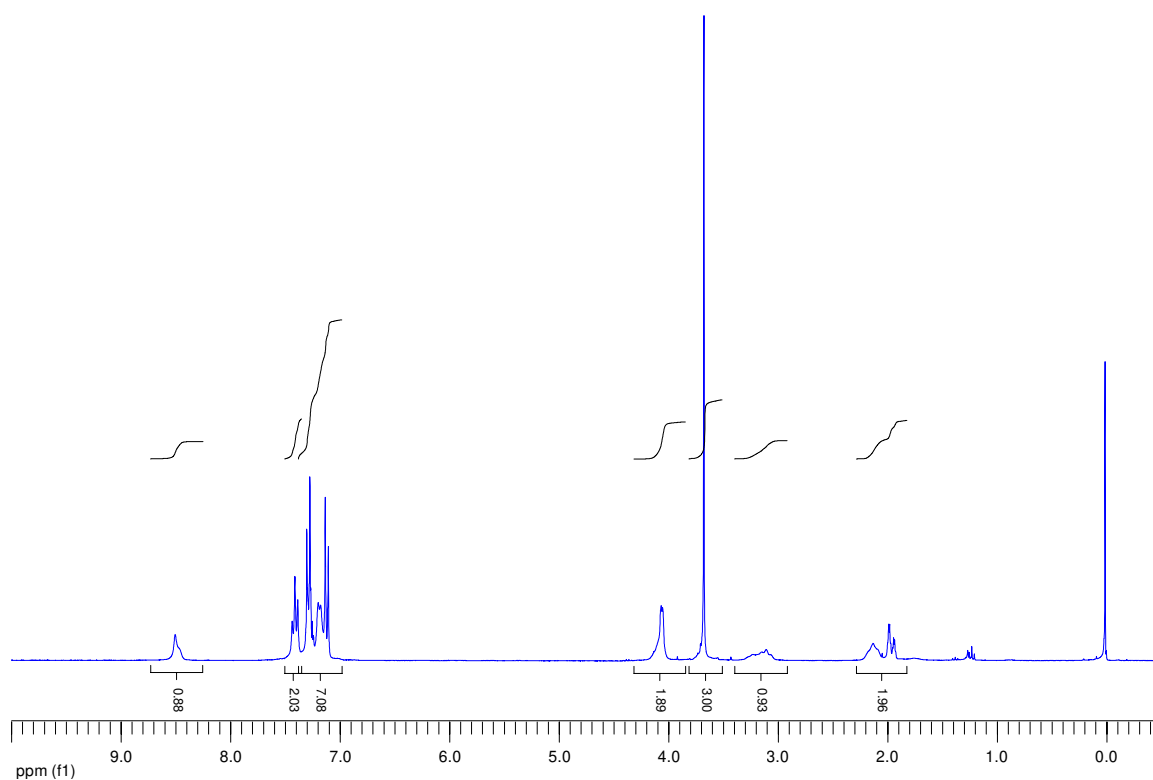


Figura 132. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **30**.

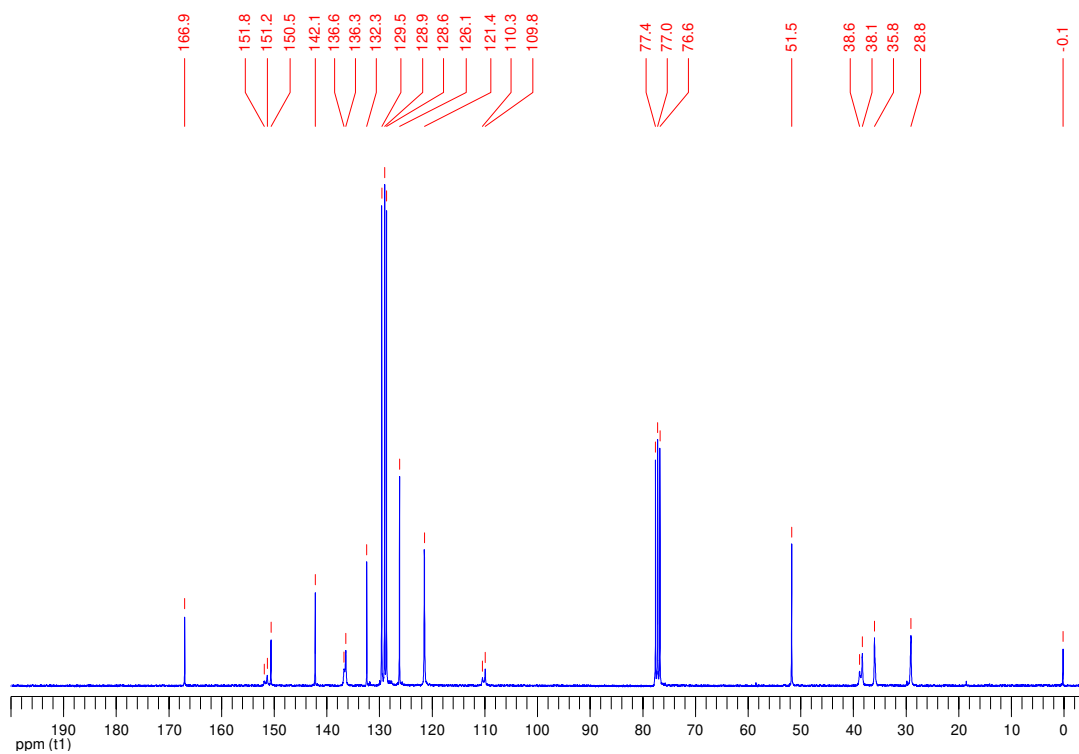
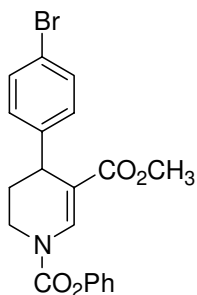


Figura 133. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **30**.

4-(4-bromofenil)-1-fenil-3-metil-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato

31



Obtido como um sólido branco. **CCD:** $R_f = 0,60$ (hexano/EtOAc 1:1). **p.f.** = 132-134 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2950, 1737, 1703, 1634, 1589, 1487, 1437, 1388, 1360, 1306, 1243, 1182, 1167, 1110, 1071, 1009, 993, 750. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,50 (sl, 1H), 7,45-7,04 (m, 9H), 4,20-4,03 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,9 (C_0), 151,8 e 151,2 (rotâmeros, C_0), 150,6 (C_0), 142,7 (C_0), 136,6 e 136,4 (rotâmeros, CH), 131,6 (CH), 129,5 (CH), 129,3 (CH), 126,1 (CH), 121,4 (CH), 120,5 (C_0), 110,2 e 109,8 (rotâmeros, C_0), 51,6 (OCH_3), 38,6 e 38,1 (rotâmeros, CH_2), 35,9 (CH), 28,8 (CH_2). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$ [M^+] 415,04192; encontrada 415,04038.

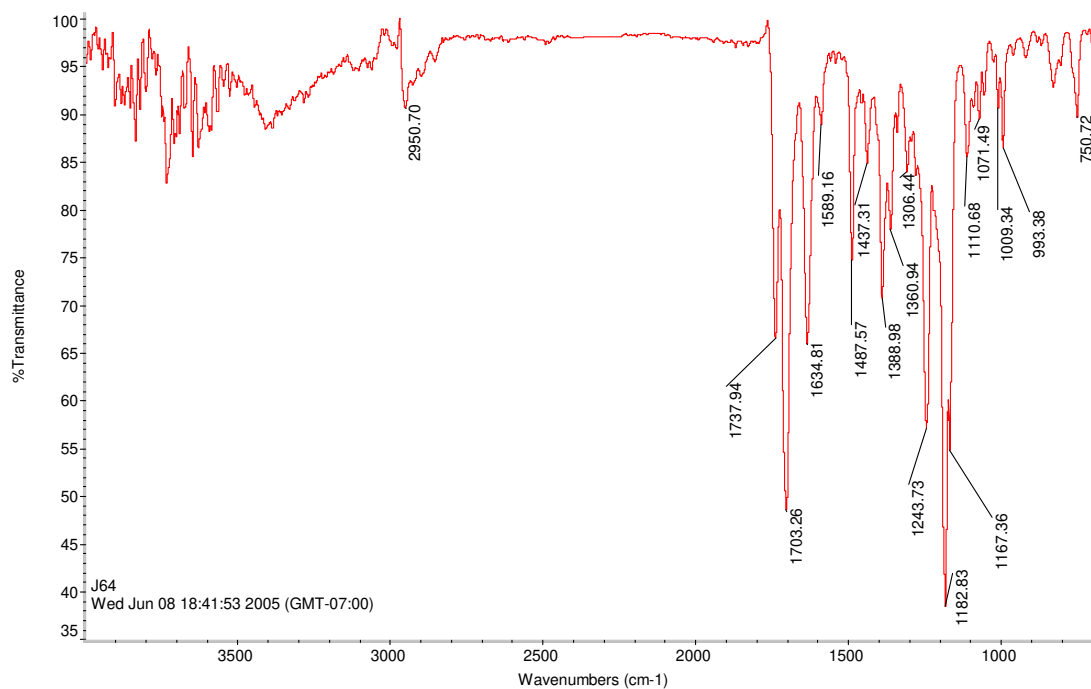


Figura 134. Espectro no Infravermelho do composto **31**.

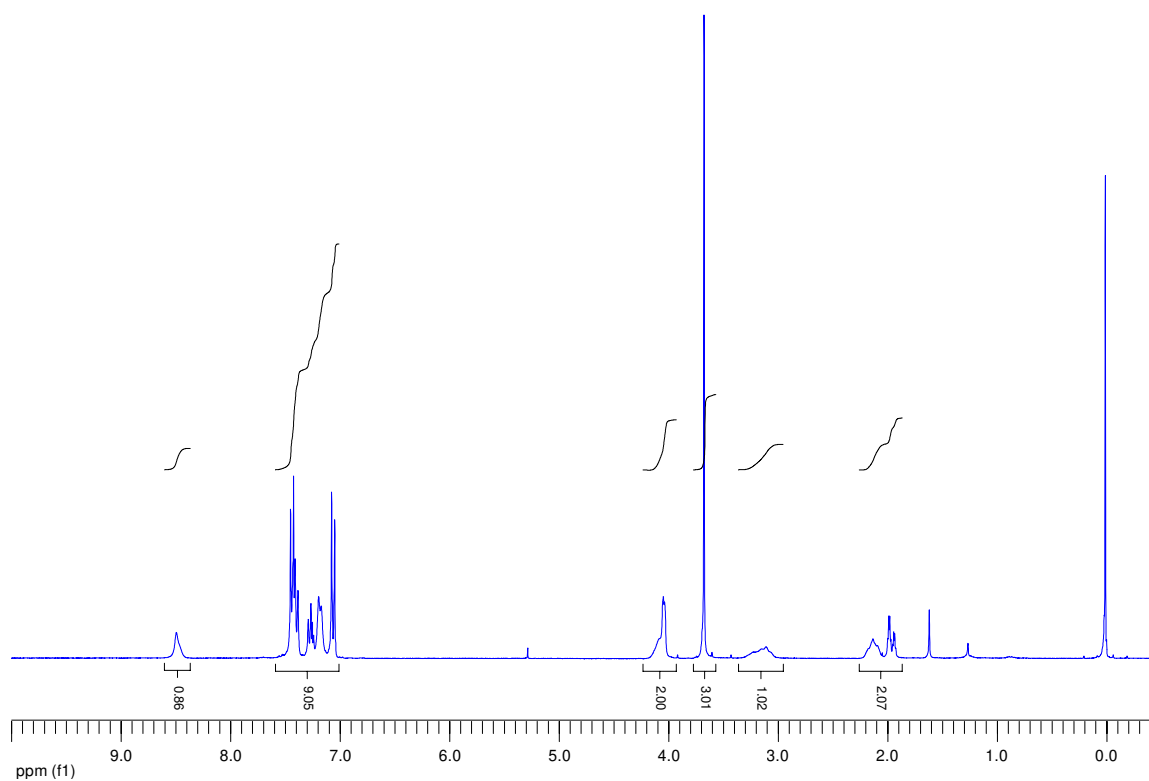


Figura 135. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **31**.

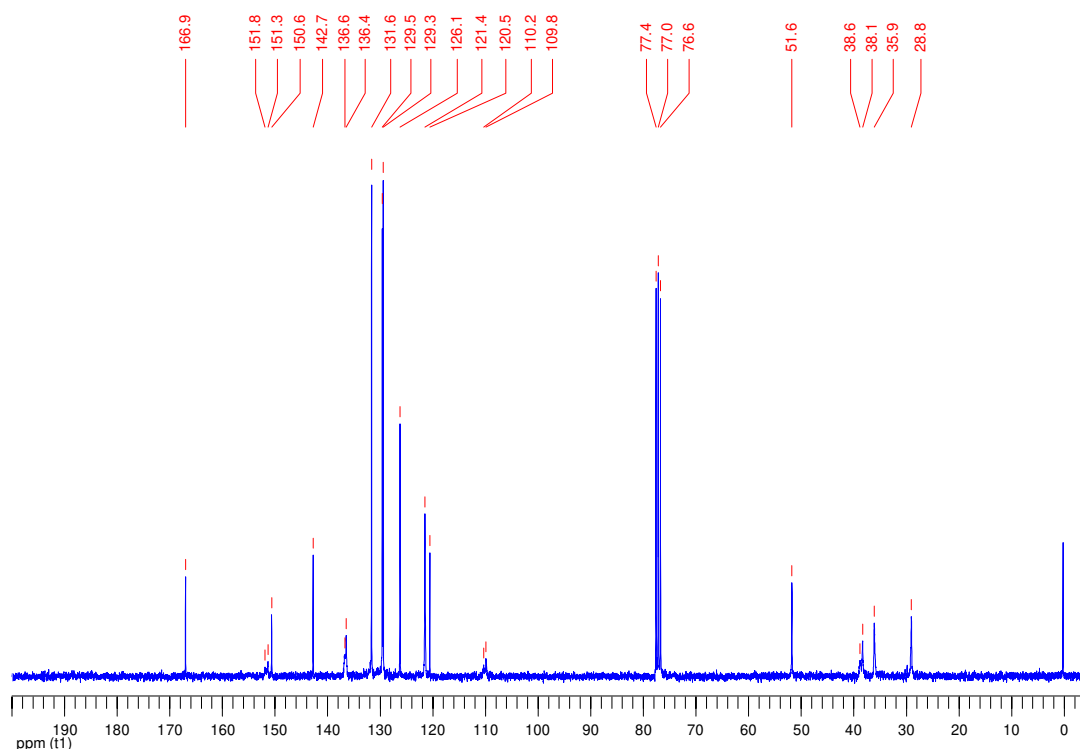
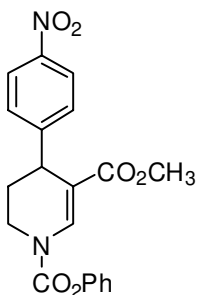


Figura 136. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **31**.

1-fenil-3-metil-4-(4-nitrofenil)-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato 32



Obtido como um sólido amarelo-claro. **CCD:** $R_f = 0,44$ (hexano/EtOAc 2:1). **p.f.** = 169-170 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2952, 1734, 1698, 1638, 1597, 1513, 1444, 1385, 1347, 1245, 1170, 1112, 1090, 992, 853, 749, 703. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,54 (sl, 1H), 8,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,45-7,18 (m, 7H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,30-3,04 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,7 (C_0), 151,7 e

151,2 (rotâmeros, C₀), 151,4 (C₀), 150,5 (C₀), 146,8 (C₀), 136,9 (CH), 129,6 (CH), 128,5 (CH), 126,3 (CH), 123,8 (CH), 121,4 (CH), 109,5 e 109,0 (rotâmeros, C₀), 51,7 (OCH₃), 38,7 e 38,2 (rotâmeros, CH₂), 36,5 (CH), 28,7 (CH₂). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₂₀H₁₉N₂O₆ [M+H⁺] 383,1243; encontrada 383,1212.

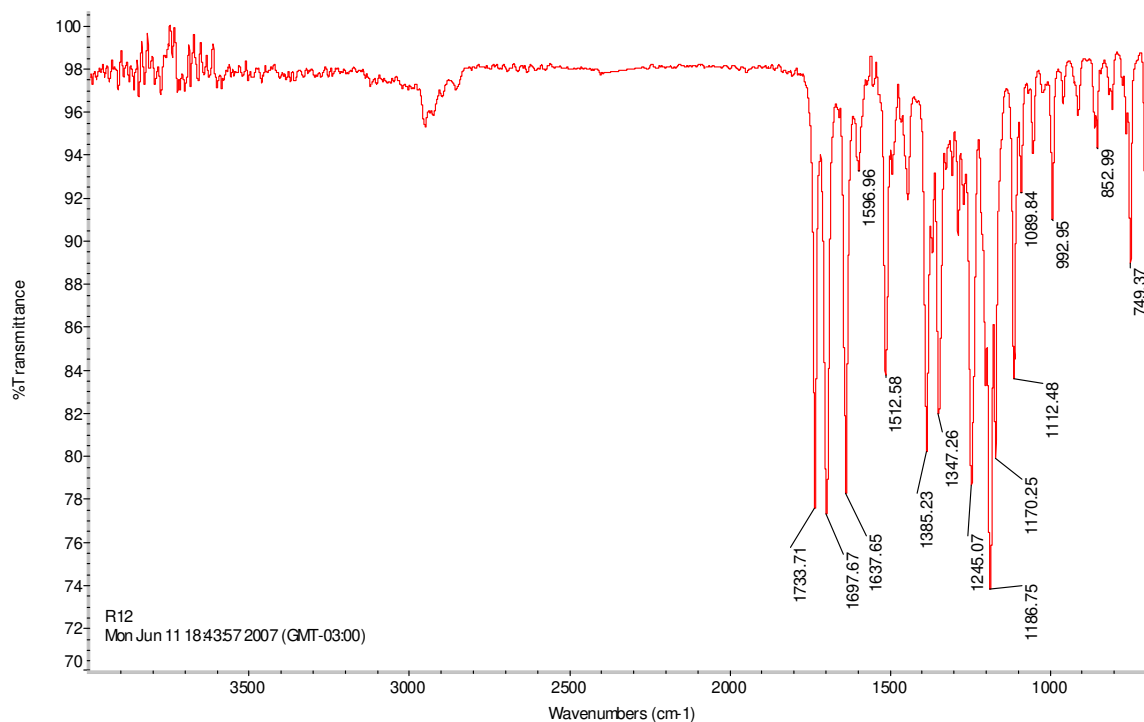


Figura 137. Espectro no Infravermelho do composto **32**.

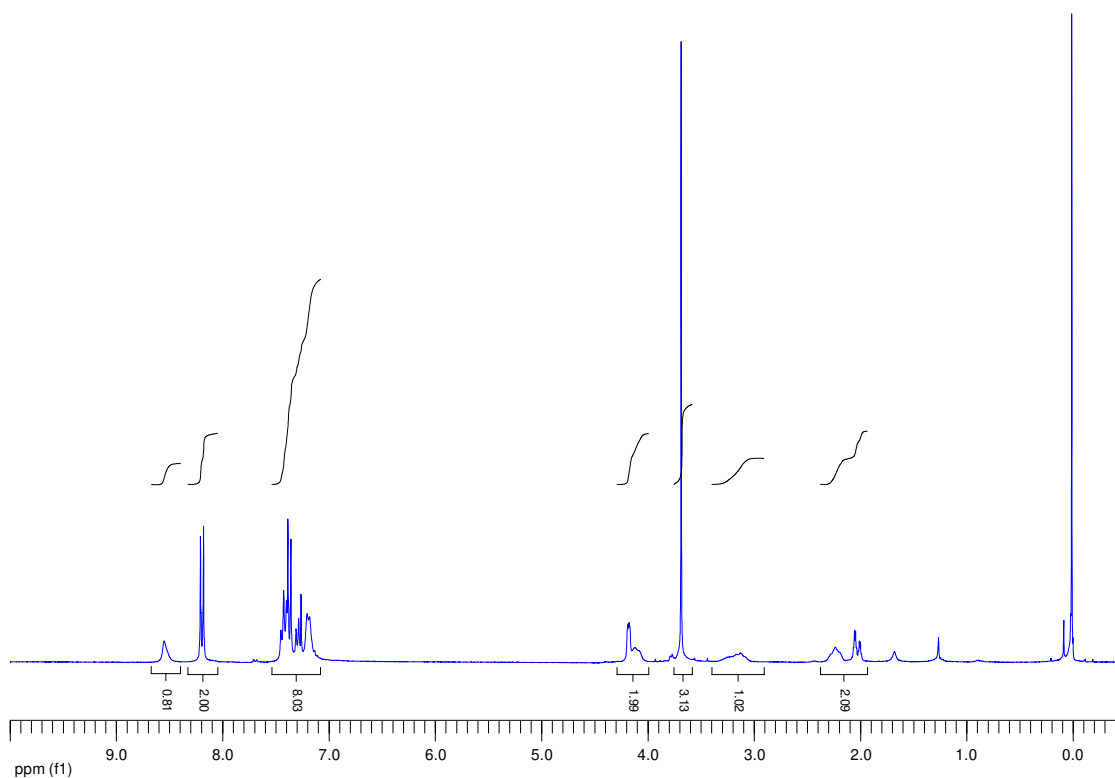


Figura 138. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **32**.

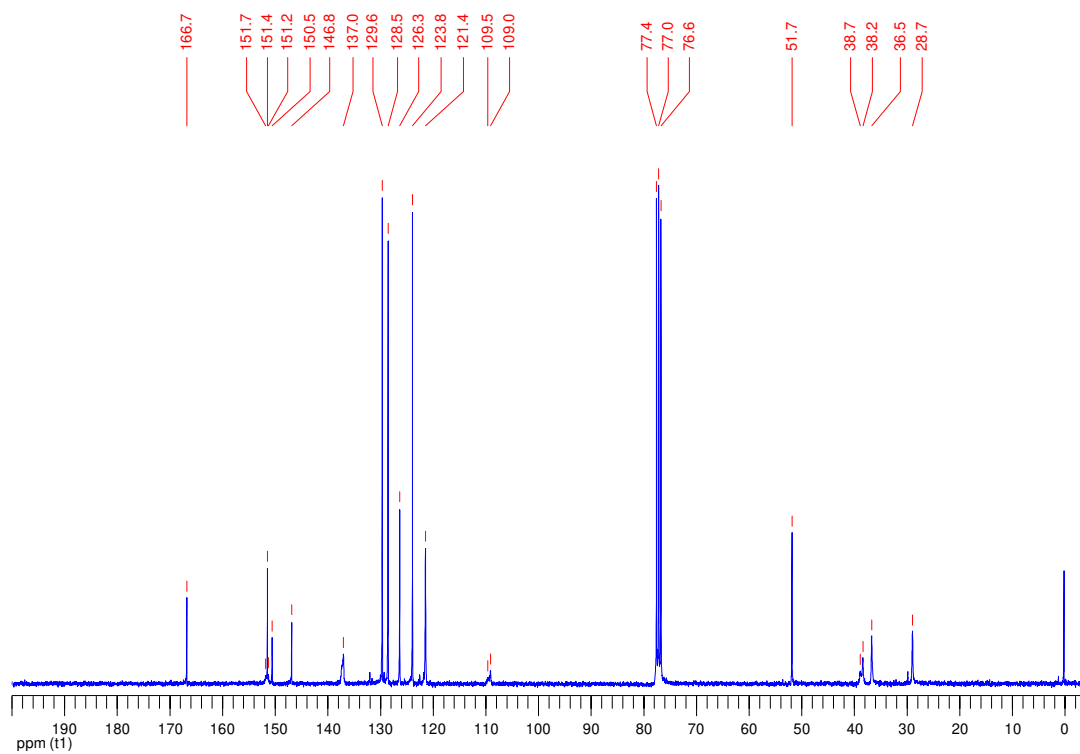
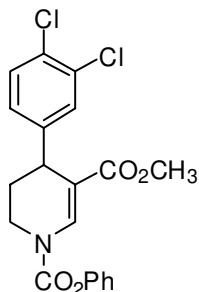


Figura 139. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **32**.

4-(3,4-diclorofenil)-1-fenil-3-metil-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato 33



Obtido como um sólido branco. **CCD:** $R_f = 0,39$ (hexano/EtOAc 3:1). **p.f.** = 99-101 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2951, 1739, 1703, 1635, 1493, 1468, 1439, 1389, 1309, 1243, 1186, 1173, 1111, 1029, 996, 910, 732. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,50 (sl, 1H), 7,44-7,14 (m, 7H), 7,03 (dd, $J = 2,2$ e 8,1 Hz, 1H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,30-3,00 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,8 (C_0), 151,8 e 151,2 (rotâmeros, C_0), 150,5 (C_0), 144,1 (C_0), 137,1 e 136,7 (rotâmeros, CH), 132,6 (C_0), 130,7 (C_0), 130,4 (CH), 129,5 (2 CH), 127,0 (CH), 126,2 (CH), 121,4 (CH), 109,7 e 109,1 (rotâmeros, C_0), 51,6 (OCH_3), 38,6 e 38,0 (rotâmeros, CH_2), 35,7 (CH), 28,7 (CH_2). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 406,0613; encontrada 406,0532.

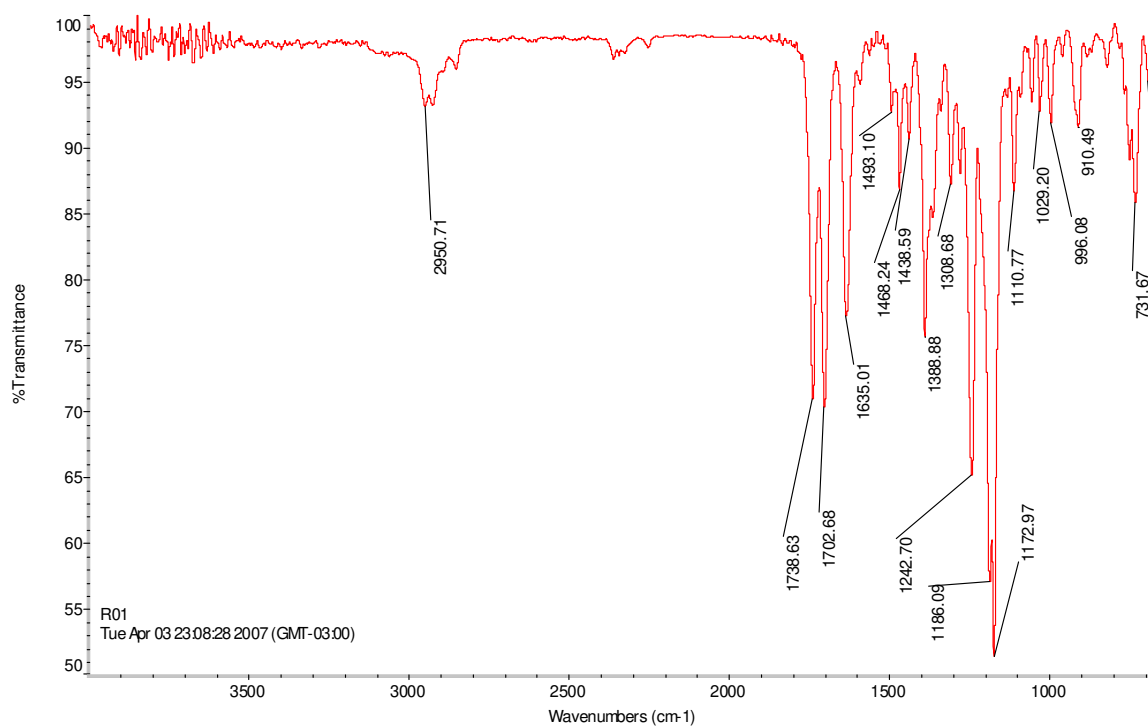


Figura 140. Espectro no Infravermelho do composto **33**.

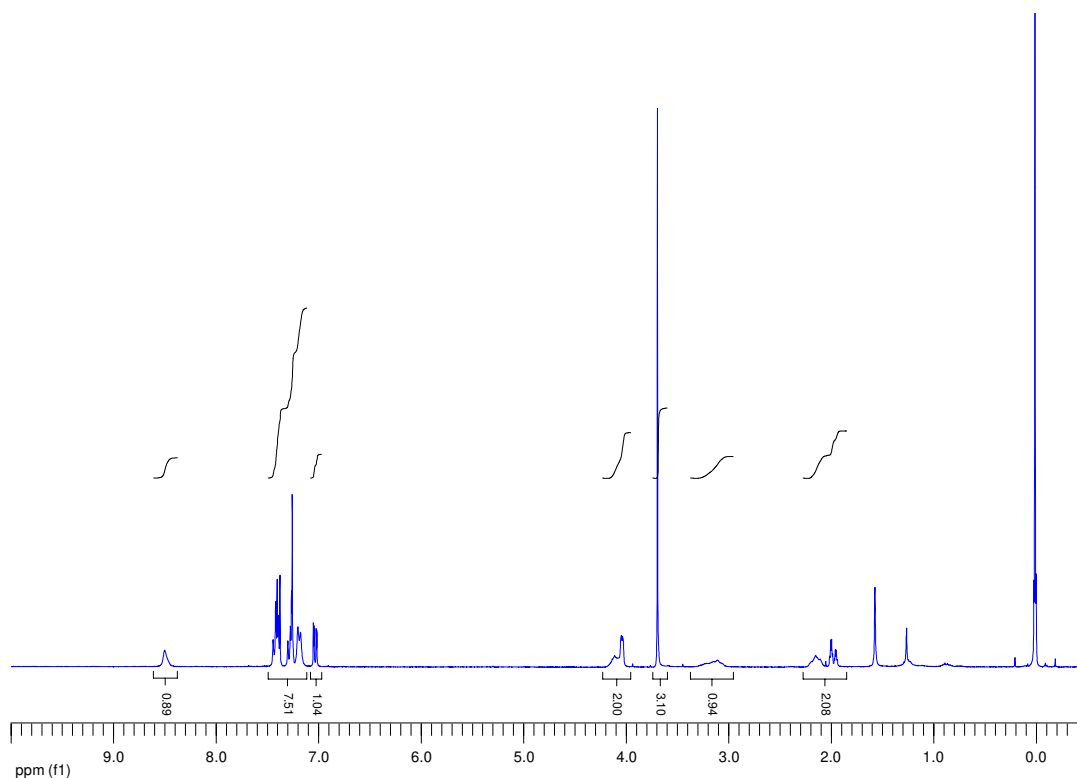


Figura 141. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **33**.

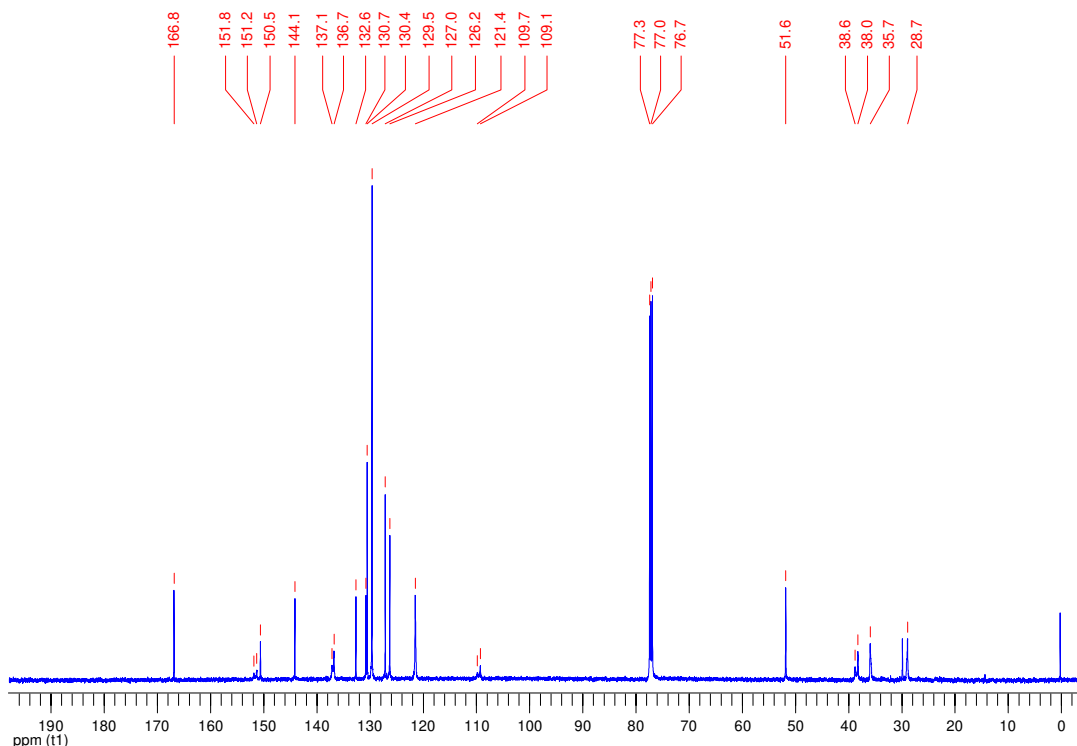
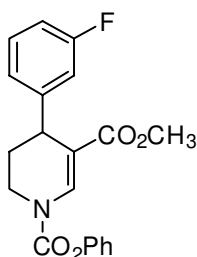


Figura 142. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **33**.

1-fenil-4-(3-fluorofenil)-3-metil-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato
34



Obtido como um sólido branco. **CCD:** $R_f = 0,44$ (hexano/EtOAc 3:1). **p.f.** = 115-118 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2951, 1738, 1702, 1633, 1589, 1486, 1439, 1388, 1243, 1176, 1110, 751. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,49 (sl, 1H), 7,40 (t aparente, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,31-7,16 (m, 4H), 6,97-6,85 (m, 3H), 4,07 (sl, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,30-3,00 (m, 1H), 2,20-1,94 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ):** 167,0 (C_0), 163,0 (d, $J = 245,9$ Hz, C_0), 151,8 e

151,3 (rotâmeros, C₀), 150,6 (C₀), 146,4 (d, $J = 6,6$ Hz, C₀), 136,4 (CH), 130,0 (d, $J = 8,3$ Hz, CH), 129,5 (CH), 126,1 (CH), 123,3 (d, $J = 2,7$ Hz, CH), 121,4 (CH), 114,6 (d, $J = 21,6$ Hz, CH), 113,5 (d, $J = 21,1$ Hz, CH), 110,1 e 109,7 (rotâmeros, C₀), 51,6 (OCH₃), 38,7 e 38,2 (rotâmeros, CH₂), 36,1 (CH), 28,8 (CH₂). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₂₀H₁₉FNO₄ [M+H⁺] 356,1298; encontrada 356,1241.

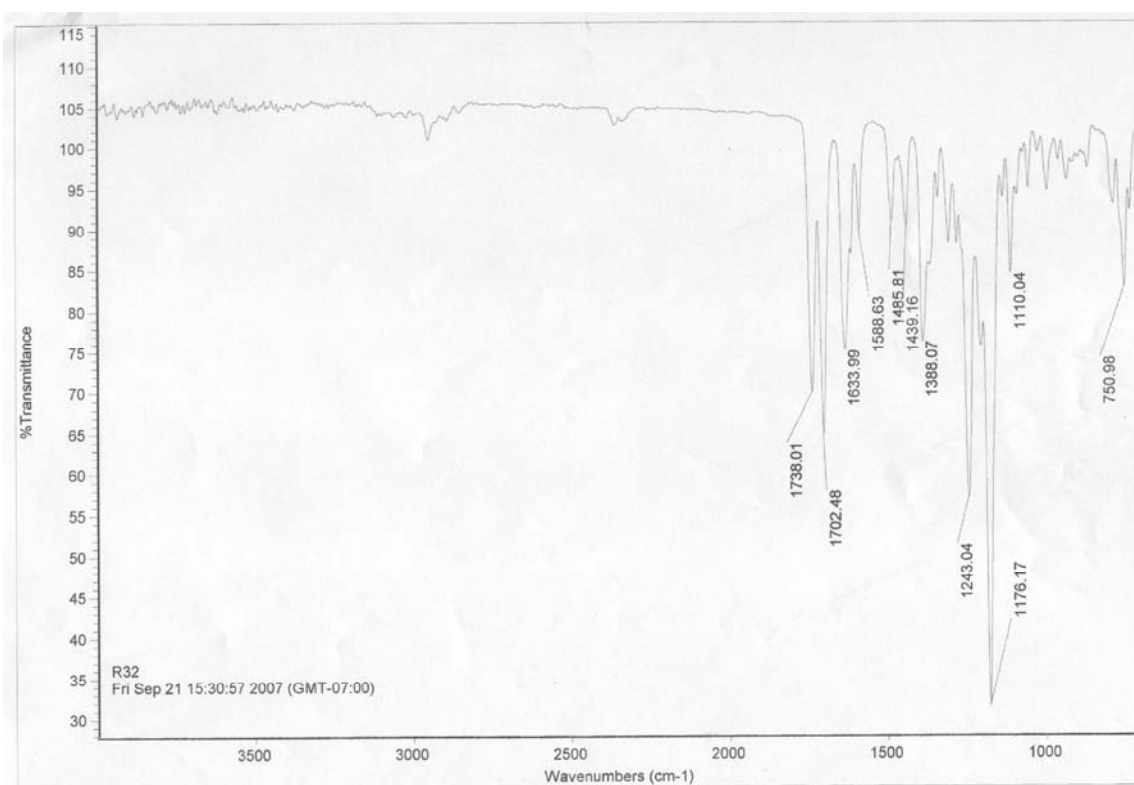


Figura 143. Espectro no Infravermelho do composto **34**.

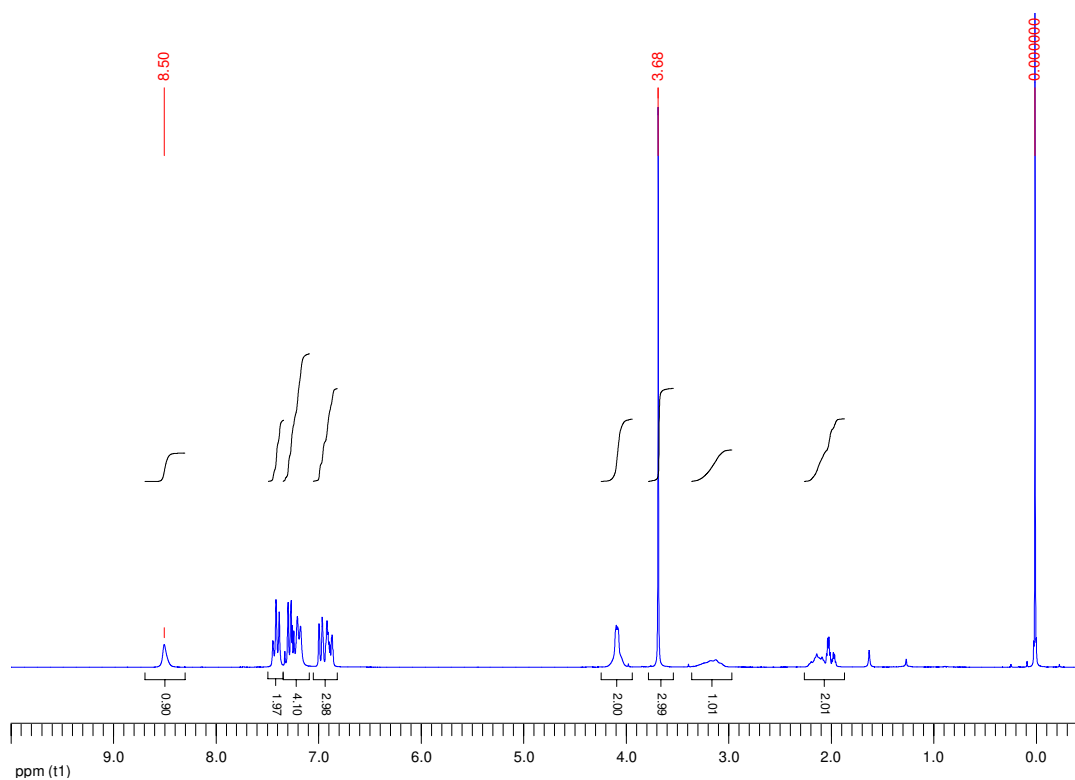


Figura 144. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **34**.

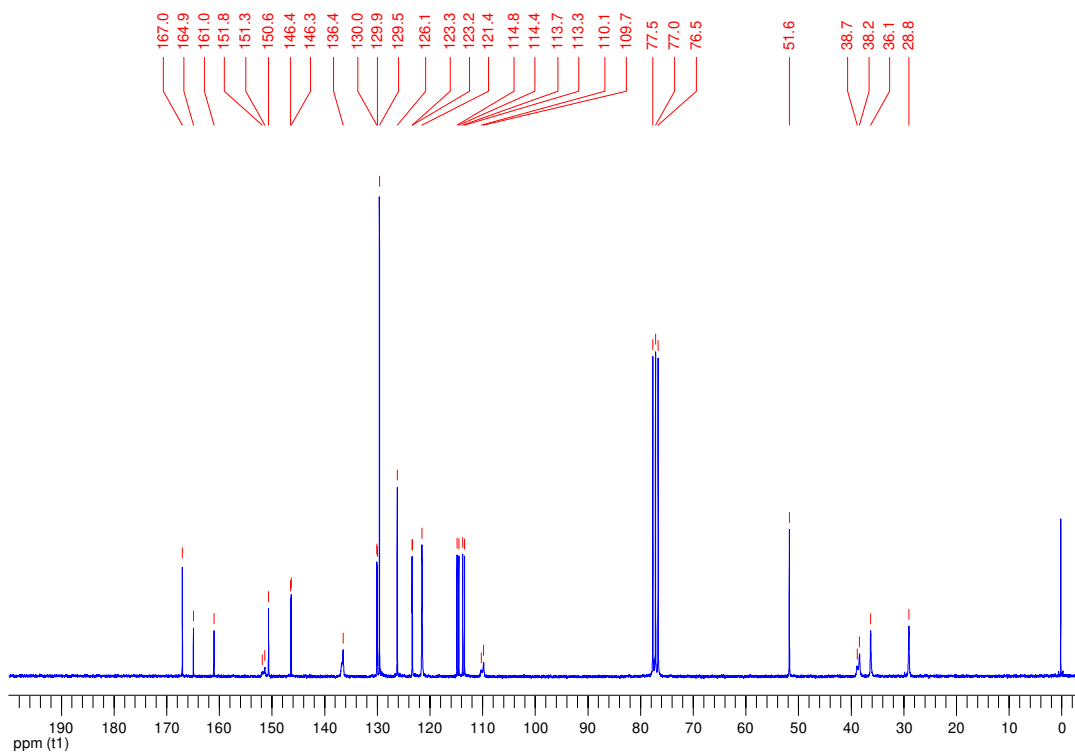
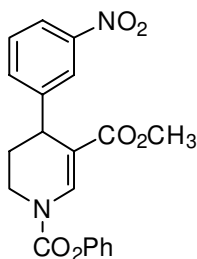


Figura 145. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **34**.

1-fenil-3-metil-4-(3-nitrofenil)-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato 35



Obtido como um sólido amarelo-claro. **CCD:** $R_f = 0,53$ (hexano/EtOAc 1:1). **p.f.** = 142-144 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2952, 1739, 1701, 1634, 1527, 1387, 1350, 1242, 1175, 1111, 751. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,57 (sl, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,57-7,11 (m, 7H), 4,22-4,04 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,32-2,12 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,7 (C_0), 151,7 e 151,2 (rotâmeros, C_0), 150,5 (C_0), 148,4 (C_0), 146,0 (C_0), 138,4 e 137,1 (rotâmeros, CH), 133,8 (CH), 129,5 (CH), 129,4 (CH), 126,2 (CH), 122,4 (CH), 121,8 (CH), 121,4 (CH), 109,3 e 108,8 (rotâmeros, C_0), 51,6 (OCH_3), 38,5 e 38,0 (rotâmeros, CH_2), 36,2 (CH), 28,8 (CH_2). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 383,1243; encontrada 383,1245.

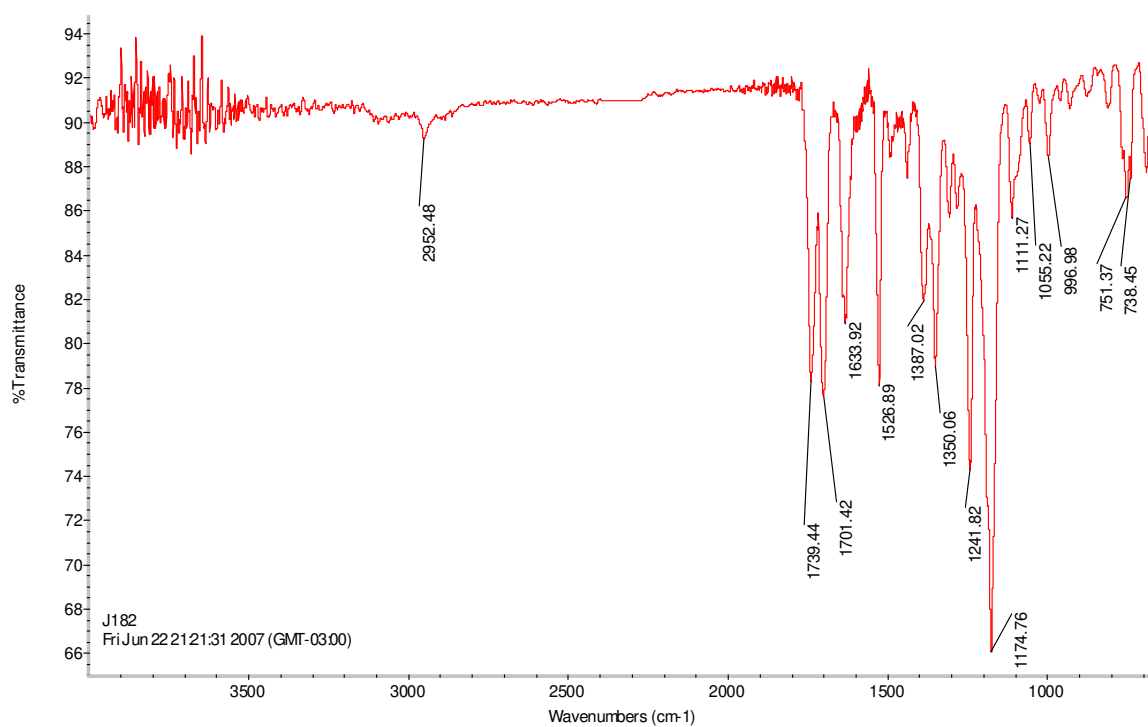


Figura 146. Espectro no Infravermelho do composto **35**.

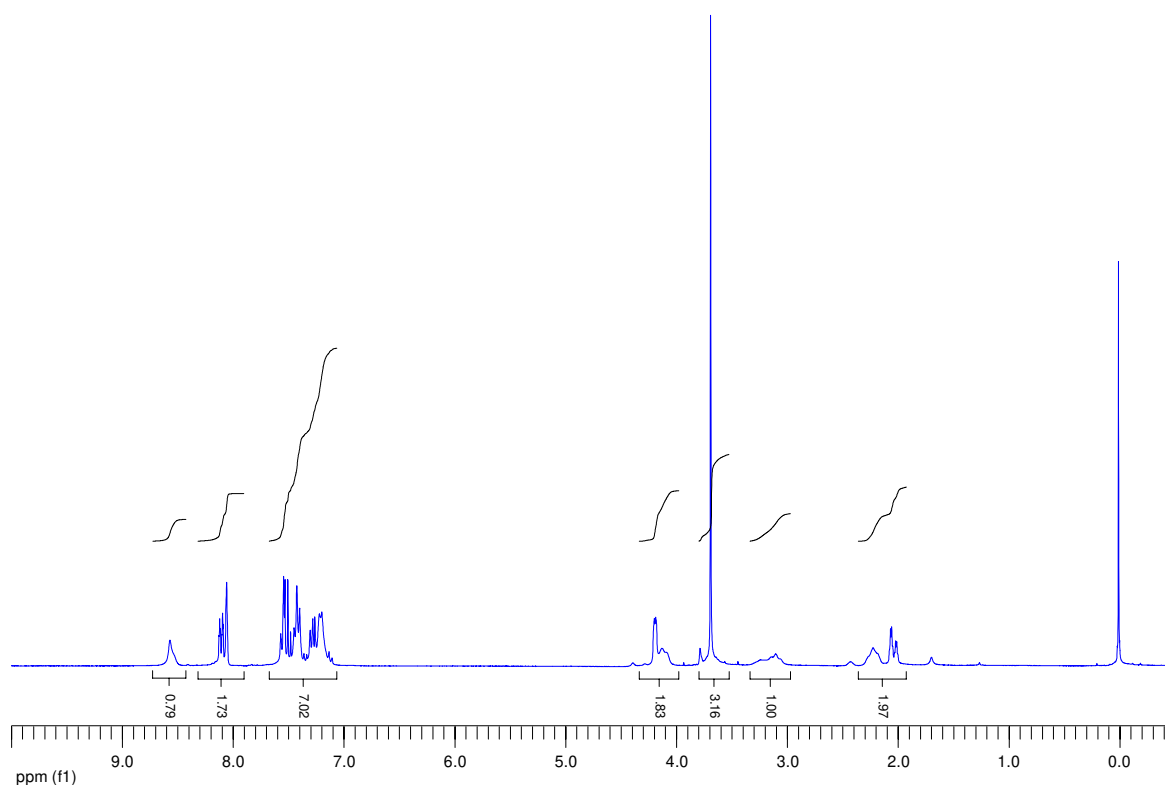


Figura 147. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **35**.

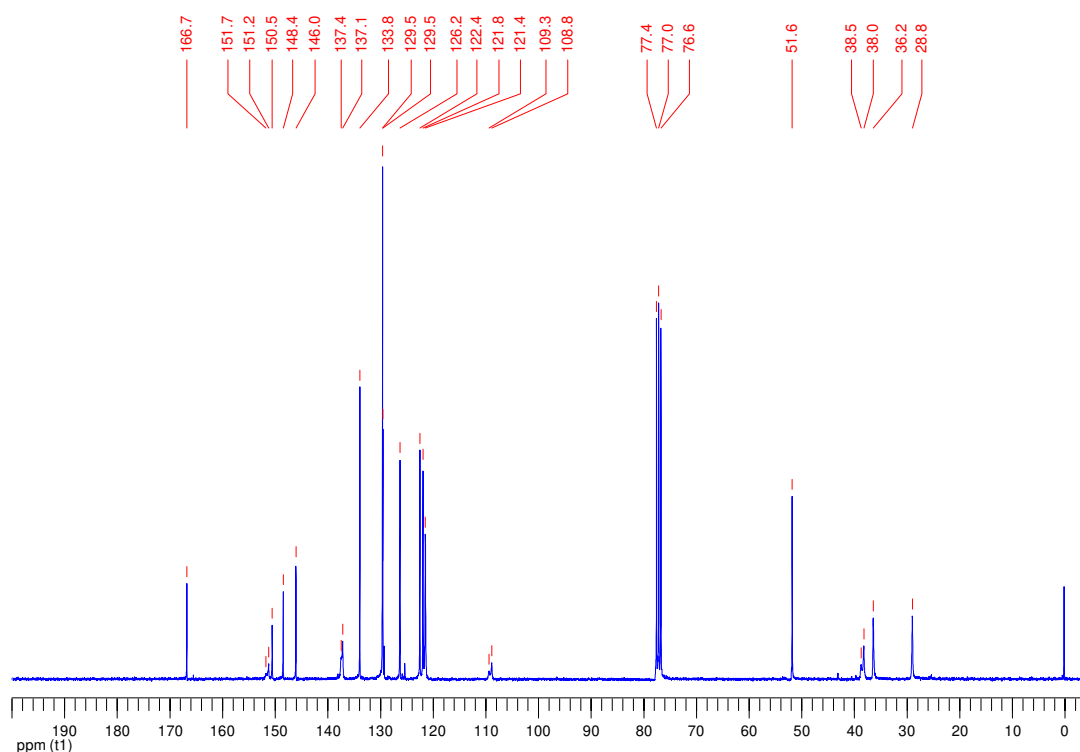
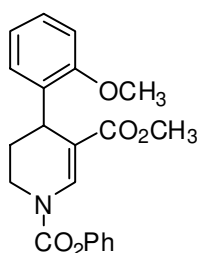


Figura 148. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **35**.

1-fenil-3-metil-4-(2-metoxifenil)-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato
36



Obtido como um sólido branco. **CCD:** $R_f = 0,33$ (hexano/EtOAc 3:1). **p.f.** = 141-143 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2948, 1738, 1704, 1633, 1598, 1489, 1438, 1387, 1240, 1173, 1111, 1027, 993, 750. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,52 e 8,47 (rotâmeros, sl, 1H), 7,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,27-7,18 (m, 4H), 6,95-6,85 (m, 3H), 4,45 (sl, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,23-3,02 (m, 1H), 2,08-1,86 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):**

167,2 (C₀), 156,5 (C₀), 151,9 e 151,4 (rotâmeros, C₀), 150,7 (C₀), 136,9 e 136,5 (rotâmeros, CH), 131,2 (C₀), 129,4 (CH), 128,3 (CH), 127,6 (CH), 126,0 (CH), 121,5 (CH), 120,0 (CH), 111,0 e 110,9 (rotâmeros, C₀), 110,5 (CH), 55,3 (OCH₃), 51,5 (OCH₃), 39,1 e 38,6 (rotâmeros, CH₂), 30,2 (CH), 26,5 (CH₂). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₂₁H₂₂NO₅ [M+H⁺] 368,1498; encontrada 368,1435.

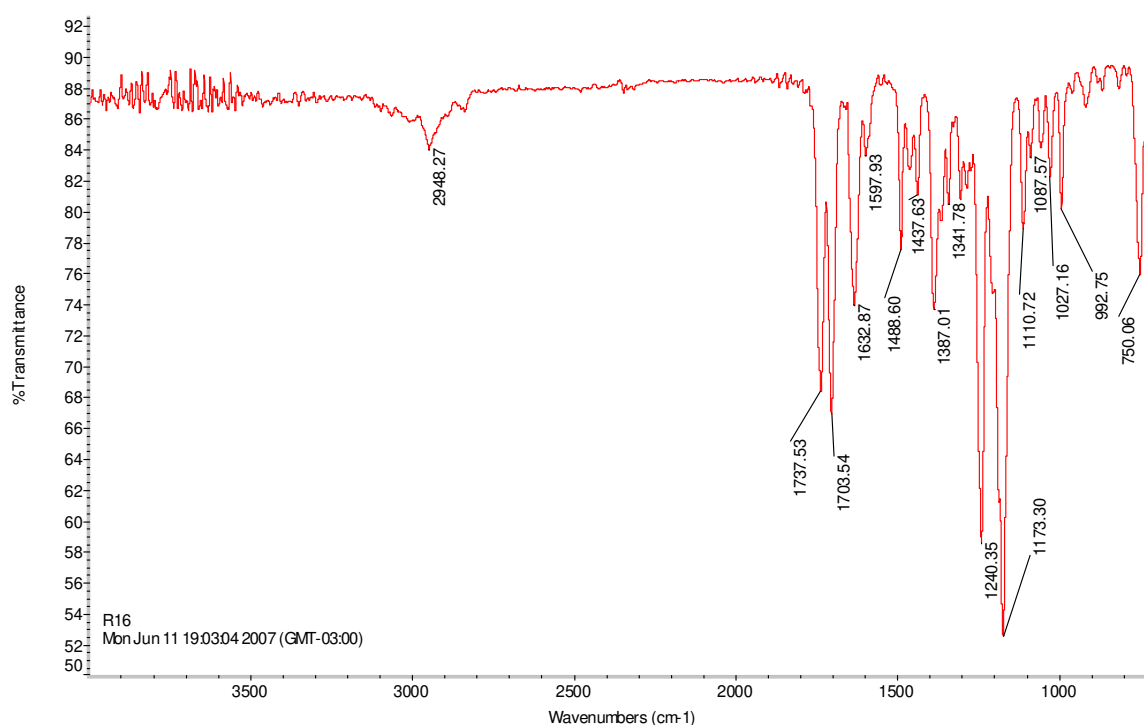


Figura 149. Espectro no Infravermelho do composto **36**.

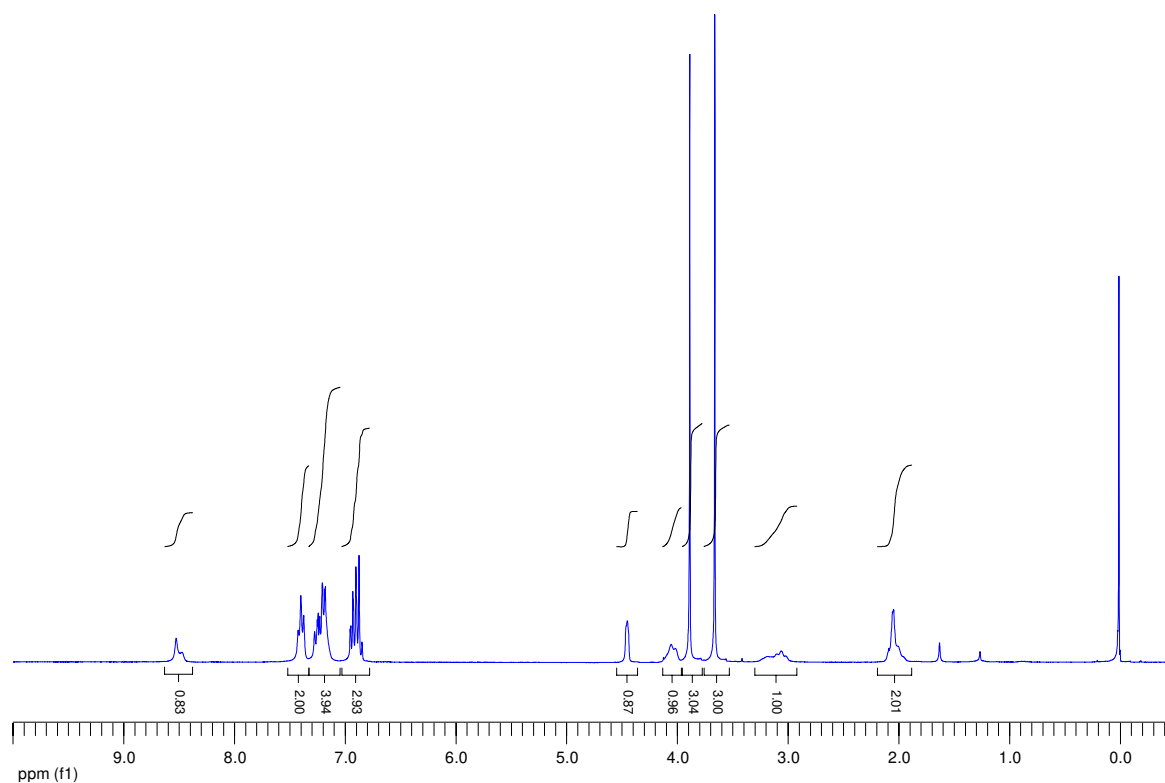


Figura 150. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **36**.

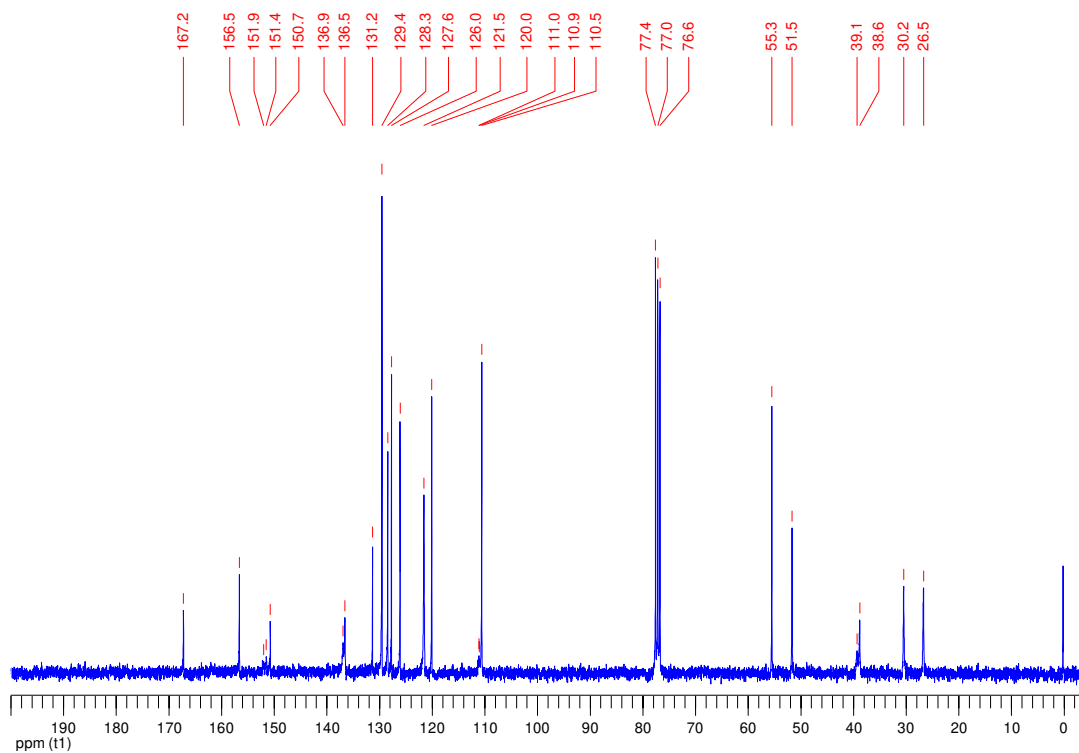
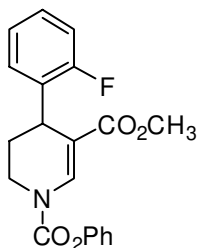


Figura 151. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **36**.

1-fenil-4-(2-fluorofenil)-3-metil-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato

37



Obtido como um sólido branco. **CCD:** $R_f = 0,45$ (hexano/EtOAc 3:1). **p.f.** = 122-124 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2949, 1739, 1704, 1635, 1487, 1388, 1243, 1177, 1111, 993, 915, 749. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,55 (sl, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,28-7,17 (m, 4H), 7,09-6,93 (m, 3H), 4,41 (sl, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,35-3,00 (m, 1H), 2,08 (sl, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 166,7 (C_0), 160,2 (d, $J = 245,4$ Hz, C_0), 151,7 e 151,1 (rotâmeros, C_0), 150,4 (C_0), 137,1 e 136,8 (rotâmeros, CH), 130,1 (d, $J = 14,7$ Hz, C_0), 129,4 (CH), 129,0 (d, $J = 4,9$ Hz, CH), 128,1 (d, $J = 9,4$ Hz, CH), 126,0 (CH), 123,6 (d, $J = 3,7$ Hz, CH), 121,3 (CH), 115,4 (d, $J = 22,0$ Hz, CH), 109,6 e 109,1 (rotâmeros, C_0), 51,6 (OCH_3), 39,0 e 38,5 (rotâmeros, CH_2), 29,9 (CH), 27,2 (CH_2). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 356,1298; encontrada 356,1241.

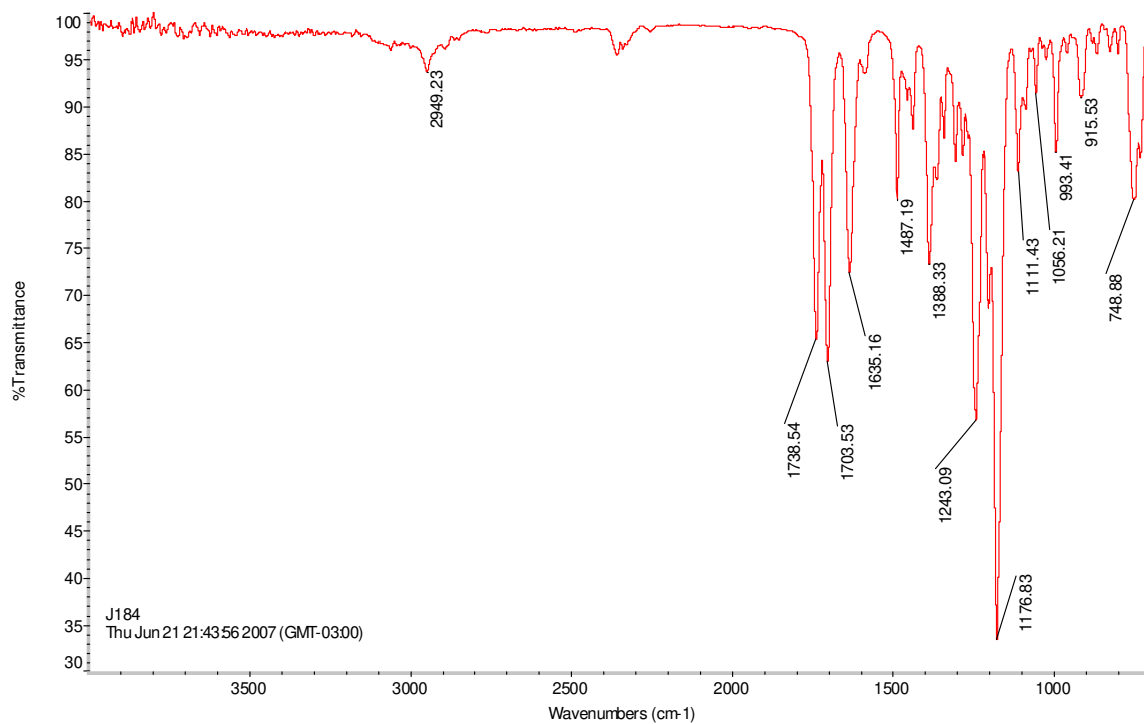


Figura 152. Espectro no Infravermelho do composto **37**.

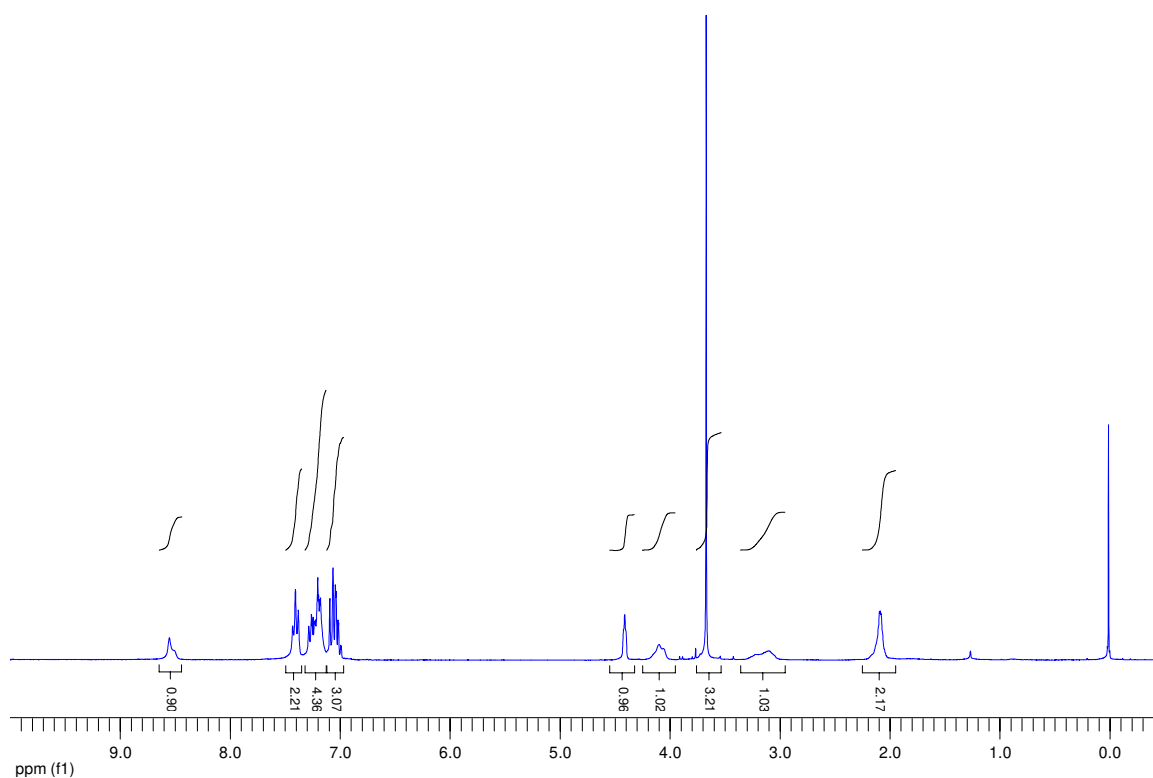


Figura 153. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **37**.

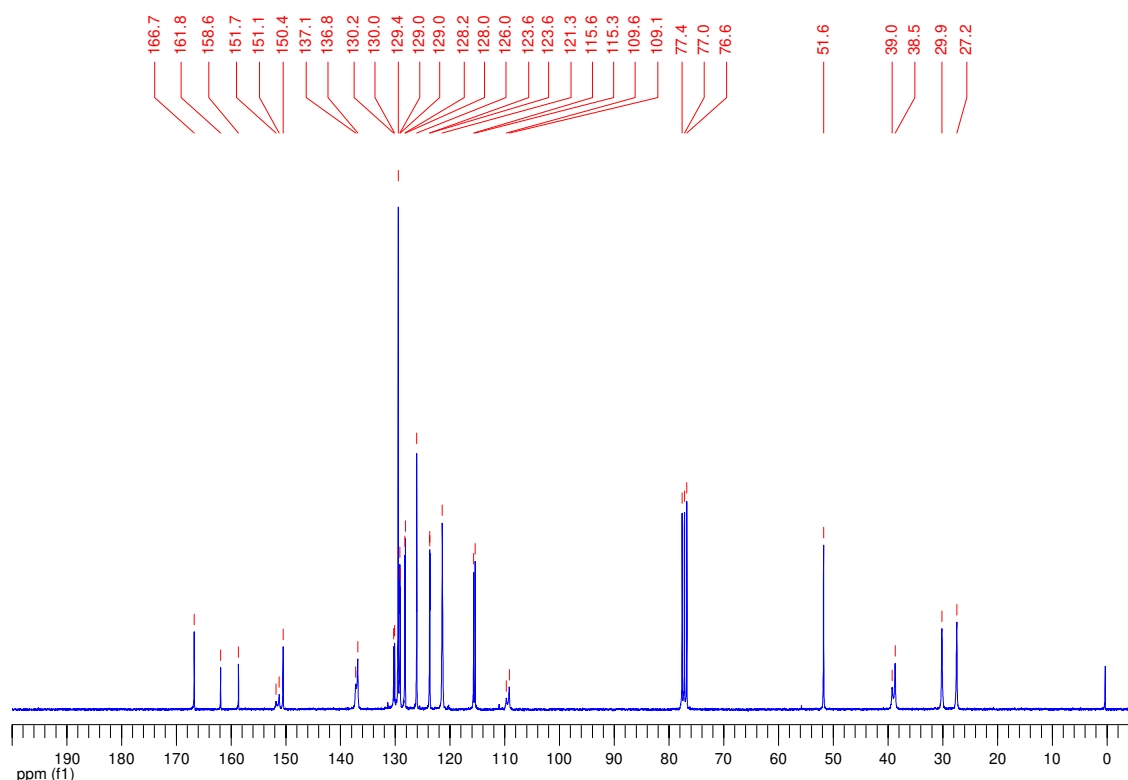
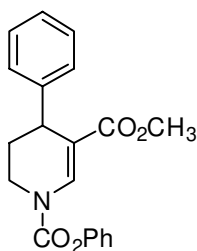


Figura 154. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **37**.

1,4-difenil-3-metil-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato **38**



Obtido como um sólido branco. **CCD:** $R_f = 0,27$ (hexano/EtOAc 3:1). **p.f.** = 118-120 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2954, 2897, 1732, 1705, 1629, 1493, 1434, 1390, 1367, 1243, 1183, 1168, 1107, 992, 767, 748, 697. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,50 (sl, 1H), 7,43-7,16 (m, 10H), 4,15-3,98 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,05-3,32 (m, 1H), 2,22-1,92 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ):** 167,1 (C_0), 151,9 e 151,3 (rotâmeros, C_0), 150,6 (C_0), 143,5 (C_0), 136,4 e 136,0 (rotâmeros, CH), 129,4 (CH), 128,4 (CH), 127,6 (CH), 126,5 (CH),

126,0 (CH), 121,4 (CH), 110,8 e 110,3 (rotâmeros, C₀), 51,5 (OCH₃), 38,8 e 38,2 (rotâmeros, CH₂), 36,3 (CH), 28,9 (CH₂). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₂₀H₂₀NO₄ [M+H⁺] 338,1387, encontrada 338,1471.

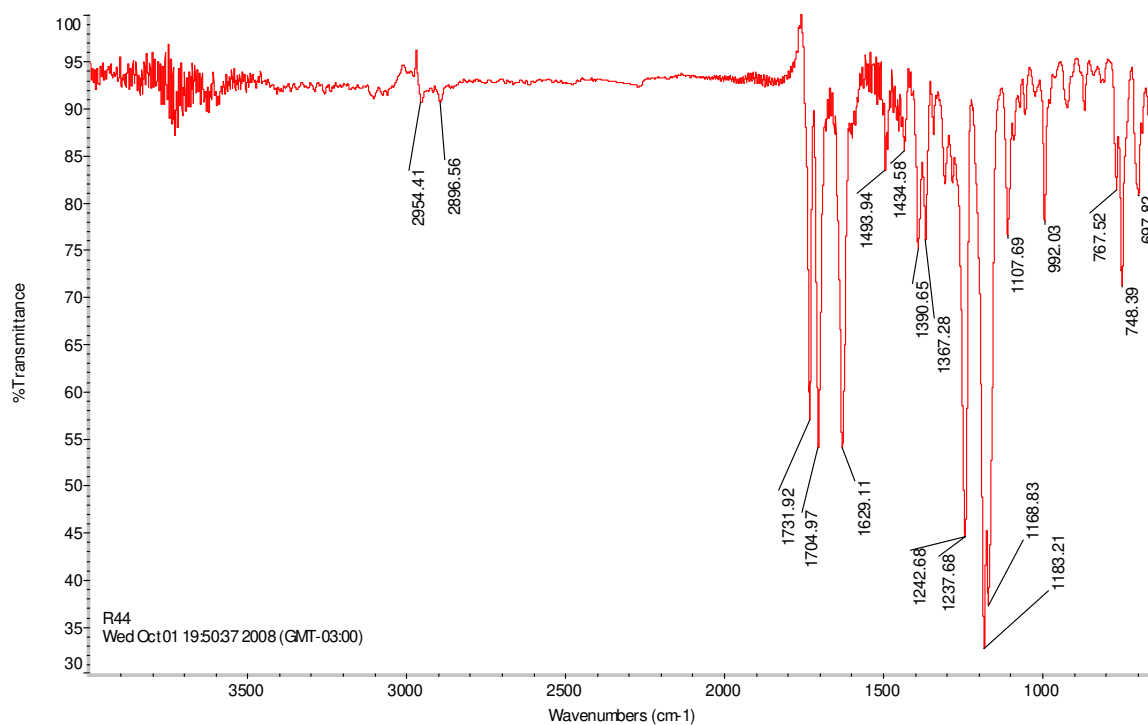


Figura 155. Espectro no Infravermelho do composto **38**.

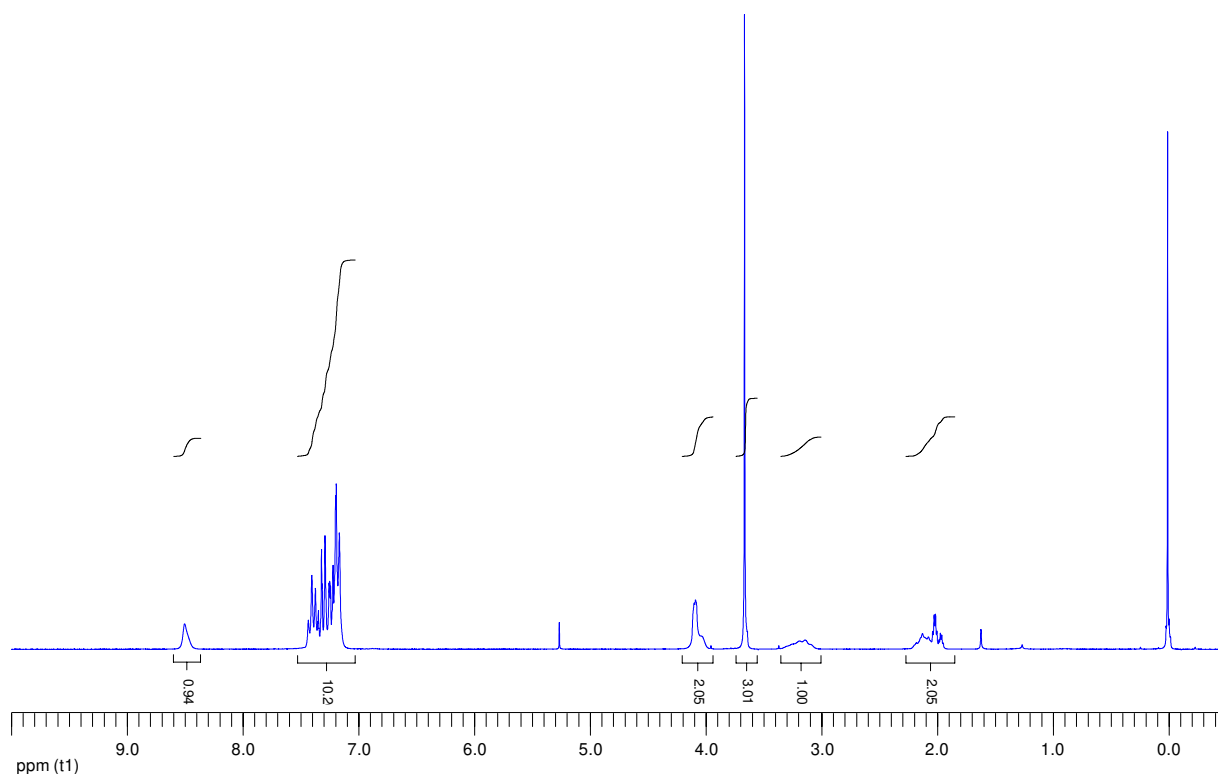


Figura 156. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **38**.

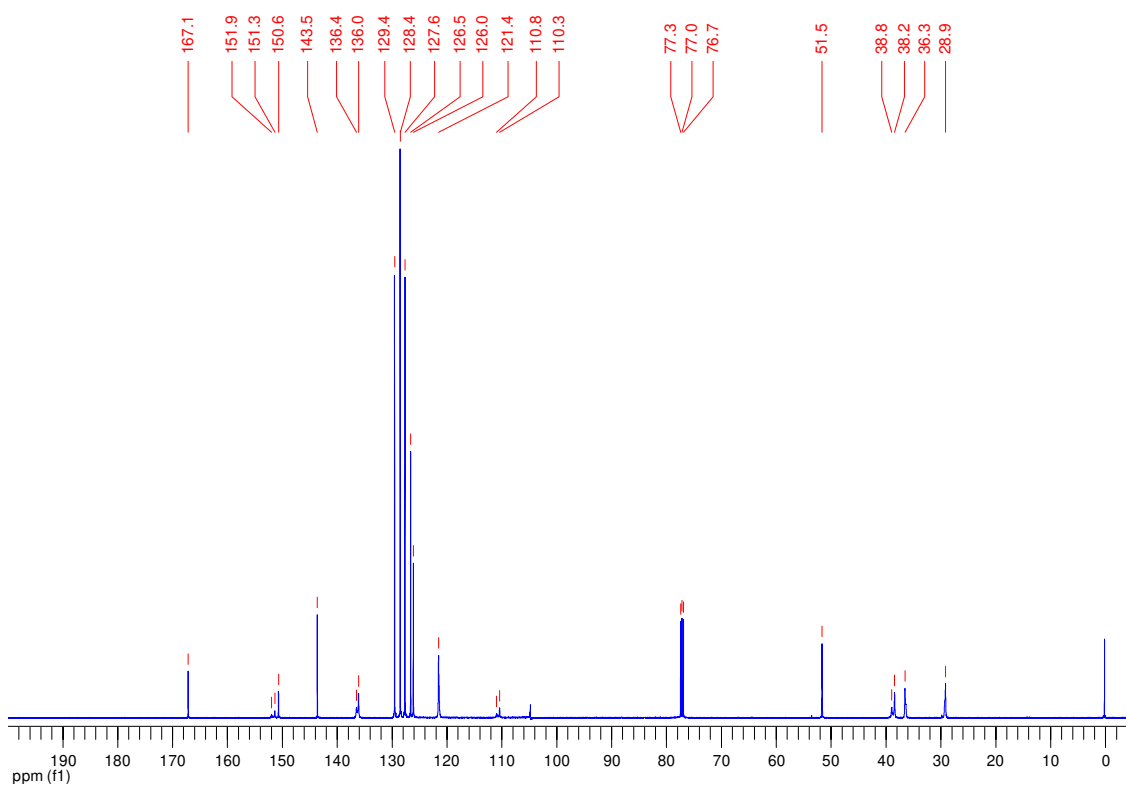
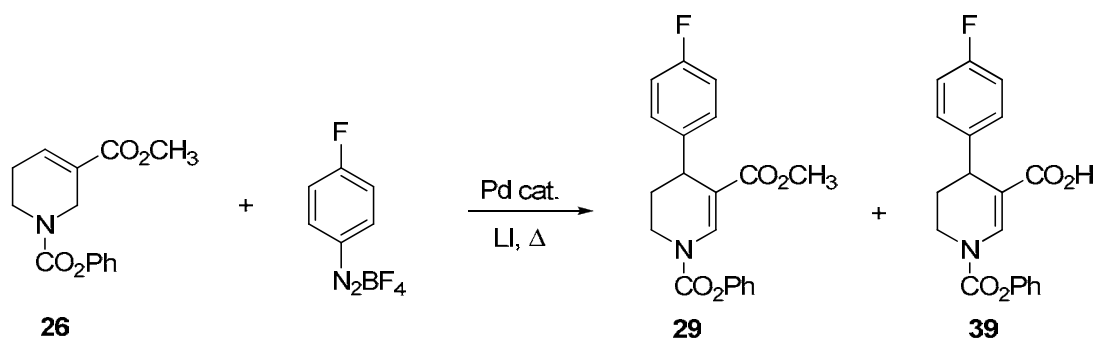


Figura 157. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **38**.

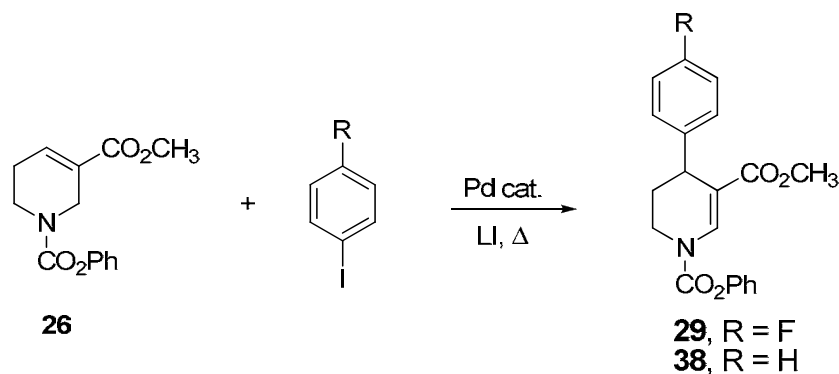
5.2.2. Procedimentos Referentes ao Capítulo 2

(a) Procedimento geral para a reação de Heck com sais de arenodiazônio em líquidos iônicos:



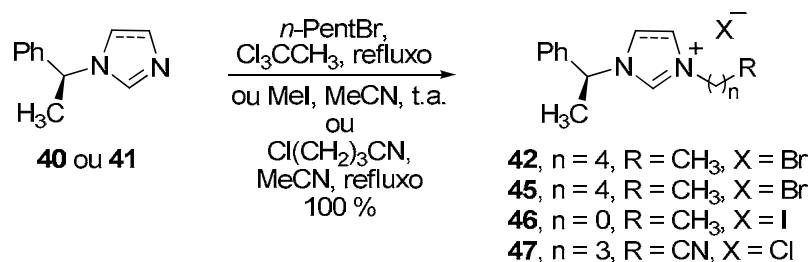
A uma solução da olefina **26** (tipicamente 0,25 mmol; 1 equiv.) em líquido iônico (4,0 mL/mmol) foi adicionado, de uma só vez, uma mistura composta do tetrafluoroborato de 4-fluorobenzenodiazônio (1,2-1,5 equiv.) e do catalisador de Pd (5-10 mol %). A mistura resultante foi imersa em um banho de óleo e aquecido sob agitação magnética (veja as Tabelas 8, 10-15 para temperaturas e tempos reacionais). Após resfriamento, a mistura reacional foi extraída com éter dietílico (6x40 mL/mmol) e com 1,1,1-tricloroetano (3x40 mL/mmol). A fase orgânica combinada foi concentrada até a secura e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: éter de petróleo/acetato de etila 4:1) levando a formação do aduto de Heck **29**, juntamente com o produto de hidrólise do grupo éster **39** (veja as veja as Tabelas 8, 10-15 para conversões e rendimentos).

(b) Procedimento geral para a reação de Heck com iodetos de arila em líquidos iônicos:



A uma solução da olefina **26** (tipicamente 0,25 mmol; 1 equiv.) em líquido iônico (1,0 mL) foi adicionado o iodeto de arila (0,75 mmol; 3 equiv.), Ag_2CO_3 (1,1 equiv.) e o catalisador de Pd (5-10 mol%). A mistura resultante foi imersa em um banho de óleo e aquecido sob agitação magnética (veja as tabelas para temperaturas e tempos reacionais). Após resfriamento, a mistura reacional foi extraída com éter dietílico (6x10 mL/mmol) e com 1,1,1-tricloroetano (3x10 mL/mmol). A fase orgânica combinada foi concentrada até a secura e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: éter de petróleo/acetato de etila 4:1) levando a formação do aduto de Heck **29** ou **38** (veja as Tabelas 9-15 para conversões e rendimentos).

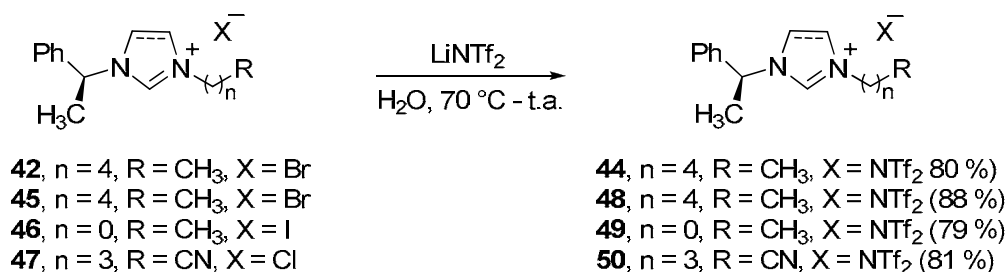
(c) Procedimento geral para a quaternarização: ¹⁷²



Uma solução da imidazolina **40** ou do imidazol **41** (1 equiv.) e do haleto de alquila (3,0-5,0 equiv.) em 1,1,1-tricloroetano ou acetonitrila (0,6 mL/mmol) foi refluxada até que o monitoramento por CCD indicasse o consumo completo do material de partida (2-3 dias). Para a reação com 1,1,1-tricloroetano, o material insolúvel foi separado por decantação e lavado várias vezes com 1,1,1-tricloroetano, sendo em seguida seco sob vácuo para levar a obtenção do sal desejado. Para a reação em acetonitrila, a mistura foi concentrada até a secura e o resíduo obtido foi dissolvido em água e extraído com éter dietílico (3 vezes). A fase aquosa foi então concentrada até a secura levando a obtenção do haleto desejado.

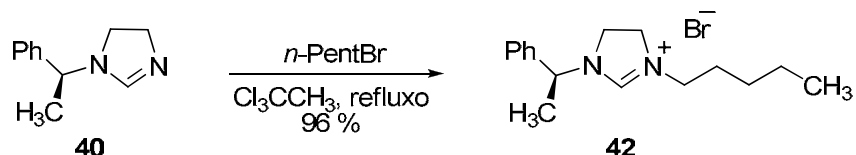
¹⁷² O imidazol **40** e a imidazolina **41** foram preparados de acordo com a metodologia descrita na literatura: Génisson, Y.; Lauth-de-Viguerie, N.; André, C.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1017. Alternativamente, o imidazol **X** foi preparado empregando-se a metodologia descrita por Howarth e Al-Hashimy: Howarth, J.; Al-Hashimy, N. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5777.

(d) Procedimento geral para a metátese de ânions com bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio:



Uma solução do haleto (1,0 equiv.) em água (6,5 mL/mmol) contendo a bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio (1,1 equiv.) foi aquecida a 70 °C por 2 horas, permanecendo sob agitação magnética à temperatura ambiente pelo período de uma noite. O material oleoso insolúvel foi extraído com diclorometano e a fase orgânica foi separada, lavada com água (6 vezes), seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até a secura levando a obtenção do sal bis(trifluorometanossulfonil)imida desejado.

brometo de 1-[(1S)-1-feniletil]-3-pentil-4,5-diidro-1H-imidazólio 42



Preparado a partir da imidazolina **40** (1,0g; 5,75 mmol) de acordo com o procedimento geral para a quaternarização em 1,1,1-tricloroetano. O brometo **42** foi obtido em 96 % de rendimento (1,80 g), como um líquido castanho-claro. $[\alpha]_D^{25} = -6,8$ (c 1,20 em CHCl_3). **IV (filme, cm^{-1}):** 2933, 2872, 1646, 1495, 1455, 1382, 1255, 1201, 1142, 703. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 9,76 (s, 1H), 7,28-7,42 (m, 5H), 5,06 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,79-3,64 (m, 4H), 1,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,35-1,23 (m,

4H), 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 156,6 (CH), 137,3 (C_0), 129,0 (CH), 128,6 (CH), 126,7 (CH), 57,6 (CH), 48,2 (CH_2), 48,0 (CH_2), 46,3 (CH_2), 28,1 (CH_2), 26,8 (CH_2), 21,9 (CH_2), 19,5 (CH_3), 13,6 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 245 [M^+]. **EM (ESI -):** m/z 79, 81 [Br^-]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2$ [M^+] 245,2018; encontrada 245,2021.

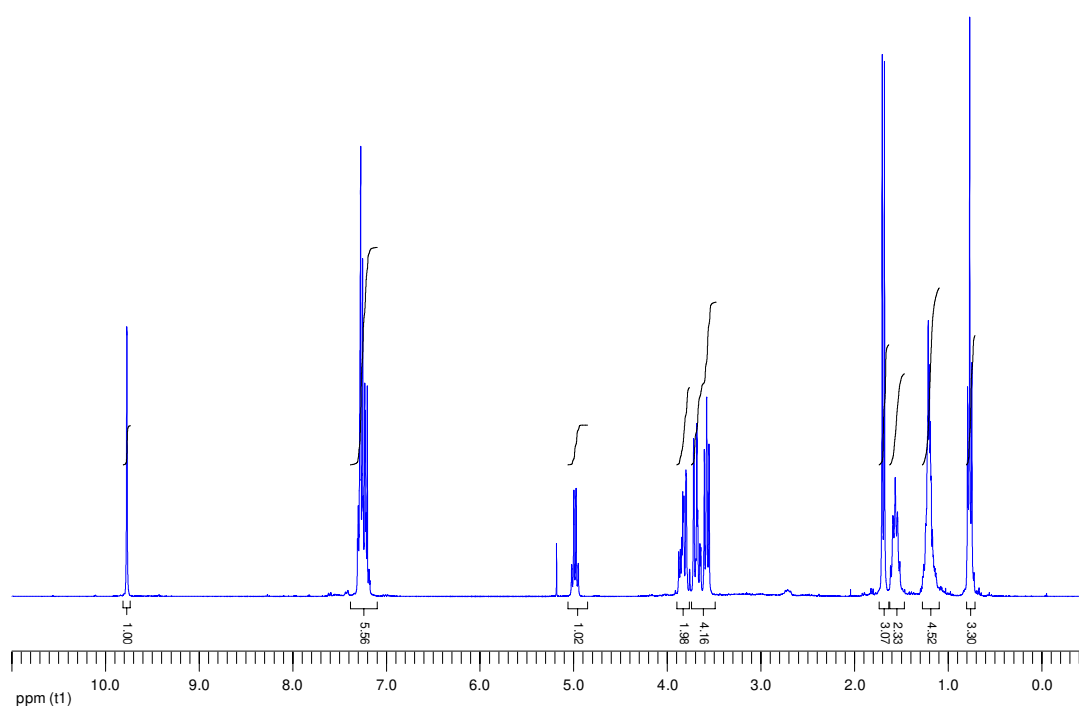


Figura 158. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **42**.

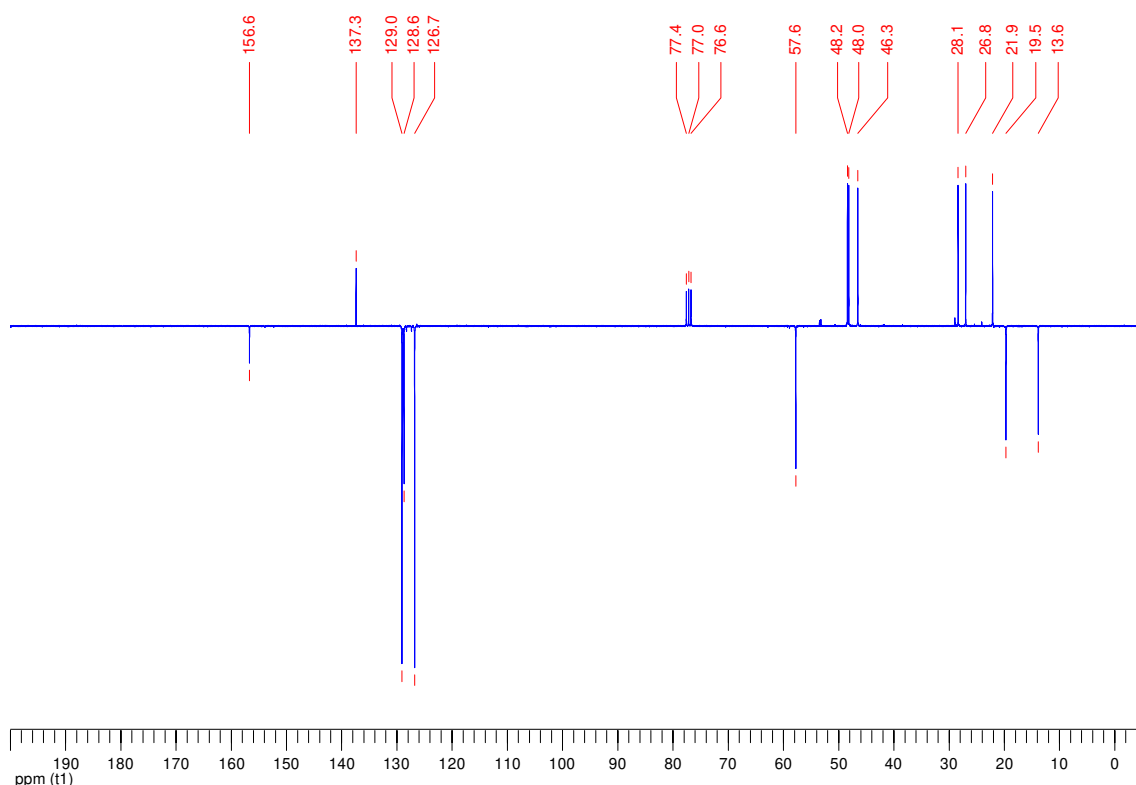
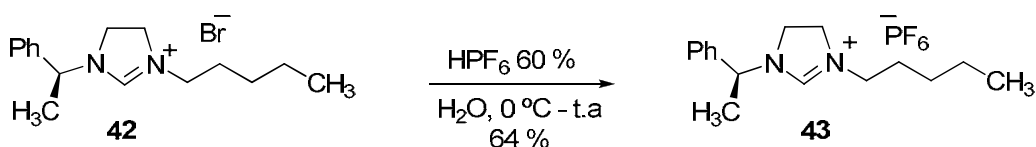


Figura 159. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **42**.

hexafluorofosfato de 1-[(1*S*)-1-feniletil]-3-pentil-4,5-diidro-1*H*-imidazólio **43**



A uma solução do brometo de imidazólio **42** (1,97 g; 6,04 mmol) em água (12 mL) a 0 °C foi adicionado ácido hexafluorofosfórico (1,16 mL de uma solução 60 % em água; 7,85 mmol; 1,3 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a 0 °C por 2h, permanecendo à temperatura ambiente pelo período de uma noite. A mistura reacional foi extraída com diclorometano (2x60 mL) e a fase orgânica combinada foi lavada com água (6x50 mL), seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a

secura levando a formação do hexafluorofosfato **43** em 64 % de rendimento (1,52 g), como um sólido amarelo-claro.

$[\alpha]_D^{25} = -4,0$ (c 1,50 em CHCl_3). **p.f.** = 86-87 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2935, 1659, 1451, 1383, 1344, 1297, 1258, 1200, 1144, 827, 764, 705. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,98 (s, 1H), 7,46-7,26 (m, 5H), 4,76 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,72 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,40-1,21 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 155,2 (CH), 137,4 (C_0), 129,3 (CH), 128,9 (CH), 126,7 (CH), 58,2 (CH), 48,5 (CH_2), 47,9 (CH_2), 46,8 (CH_2), 28,3 (CH_2), 26,7 (CH_2), 22,0 (CH_2), 19,1 (CH_3), 13,7 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 245 [M^+]. **EM (ESI -):** m/z 145 [PF_6^-]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2$ [M^+] 245,2018; encontrada 245,2028. **HRMS (ESI -):** massa exata calculada para PF_6 [PF_6^-] 144,9642; encontrada 144,9635.

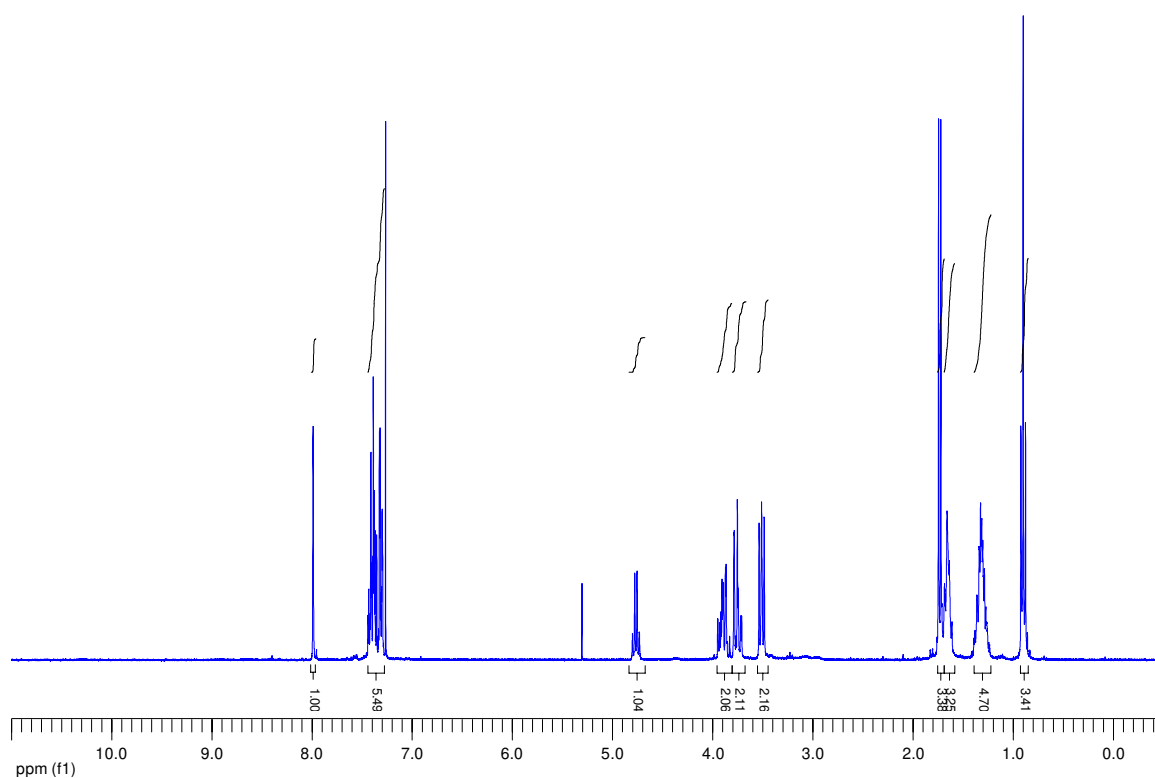


Figura 160. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **43**.

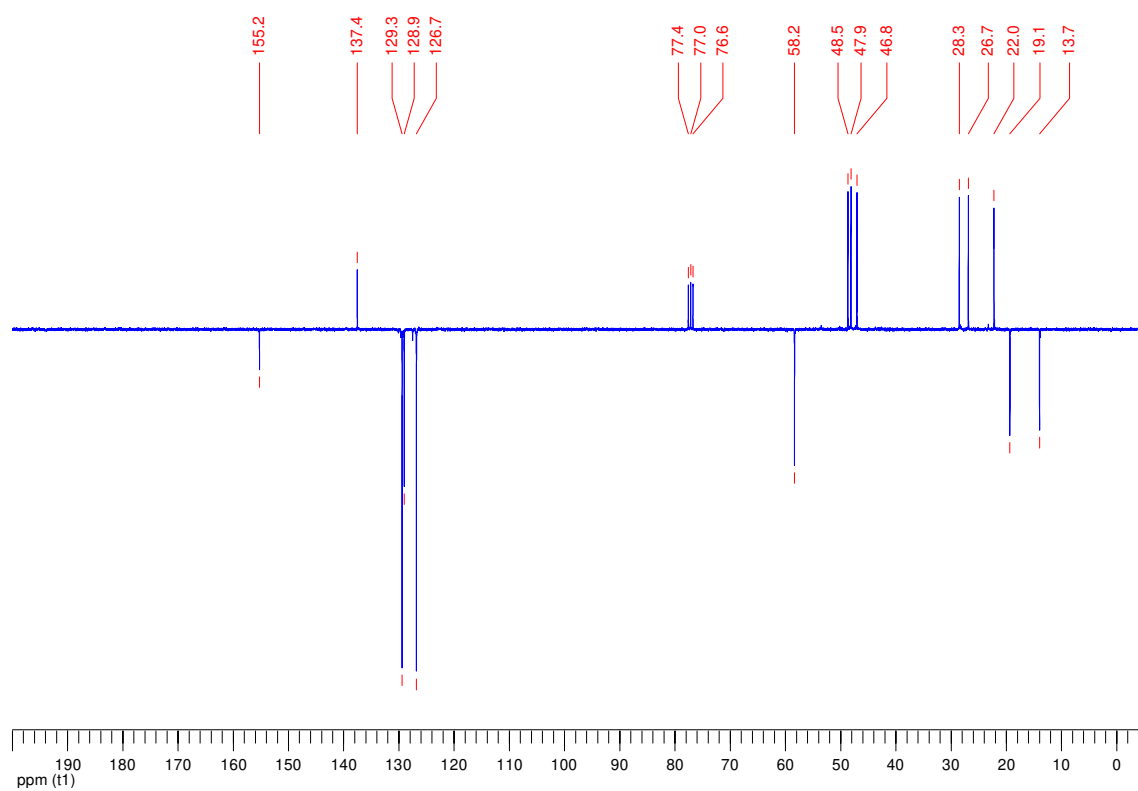
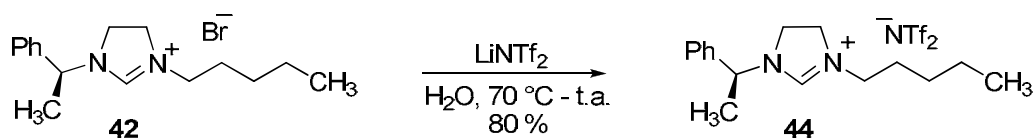


Figura 161. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **43**.

bis(trifluorometanossulfonil)imida de 1-[(1S)-1-feniletil]-3-pentyl-4,5-diidro-1H-imidazólio 44



Preparado a partir do brometo de imidazólio **42** (1,80 g; 5,54 mmol) de acordo com o procedimento geral para a metátese de ânions com bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio. O sal **44** foi obtido em 80 % de rendimento (2,32 g), como um líquido amarelo-claro. $[\alpha]_D^{25} = -2,7$ (c 1,49 em CHCl_3). $T_g = -59$ °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 2961, 1649, 1456, 1350, 1186, 1136, 1056, 788, 739, 703. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,05 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 4,80 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,96-3,84 (m, 2H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,71 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,39-1,20 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 155,3 (CH), 137,1 (C_0), 129,4 (CH), 129,1 (CH), 126,7 (CH), 119,8 (q, $J = 321,3$ Hz, SO_2CF_3), 58,2 (CH_3), 48,6 (CH_2), 48,0 (CH_2), 46,7 (CH_2), 28,3 (CH_2), 26,8 (CH_2), 22,0 (CH_2), 19,1 (CH_3), 13,7 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 245 [M^+]. **EM (ESI -):** m/z 280 [NTf_2^-]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2$ [M^+] 245,2018; encontrada 245,2029. **HRMS (ESI -):** massa exata calculada para $\text{C}_2\text{NO}_4\text{F}_6\text{S}_2$ [NTf_2^-] 279,9173; encontrada 279,9190.

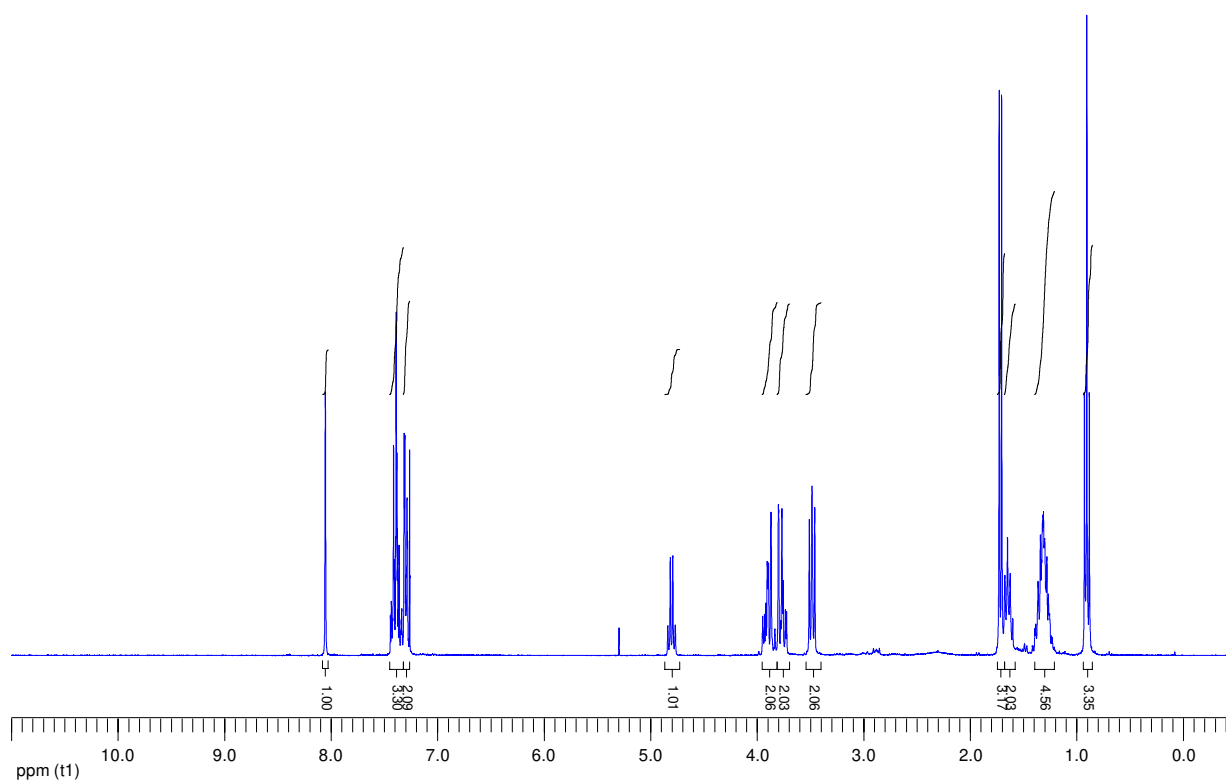


Figura 162. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **44**.

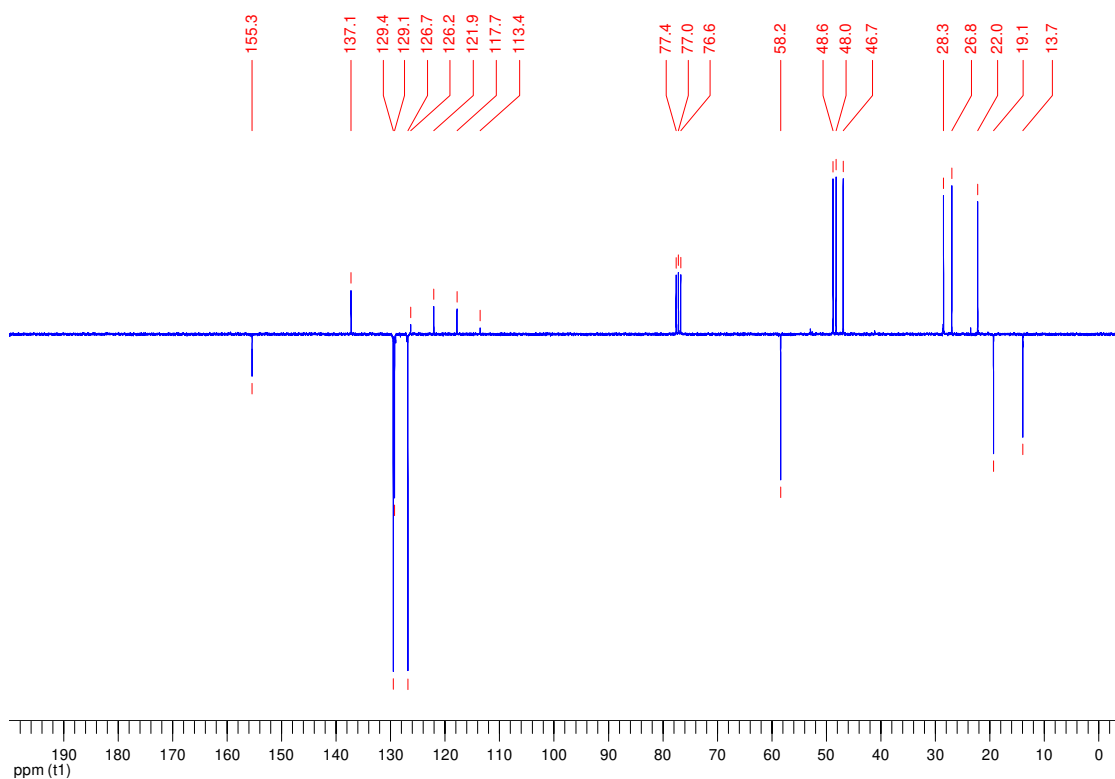


Figura 163. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **44**.

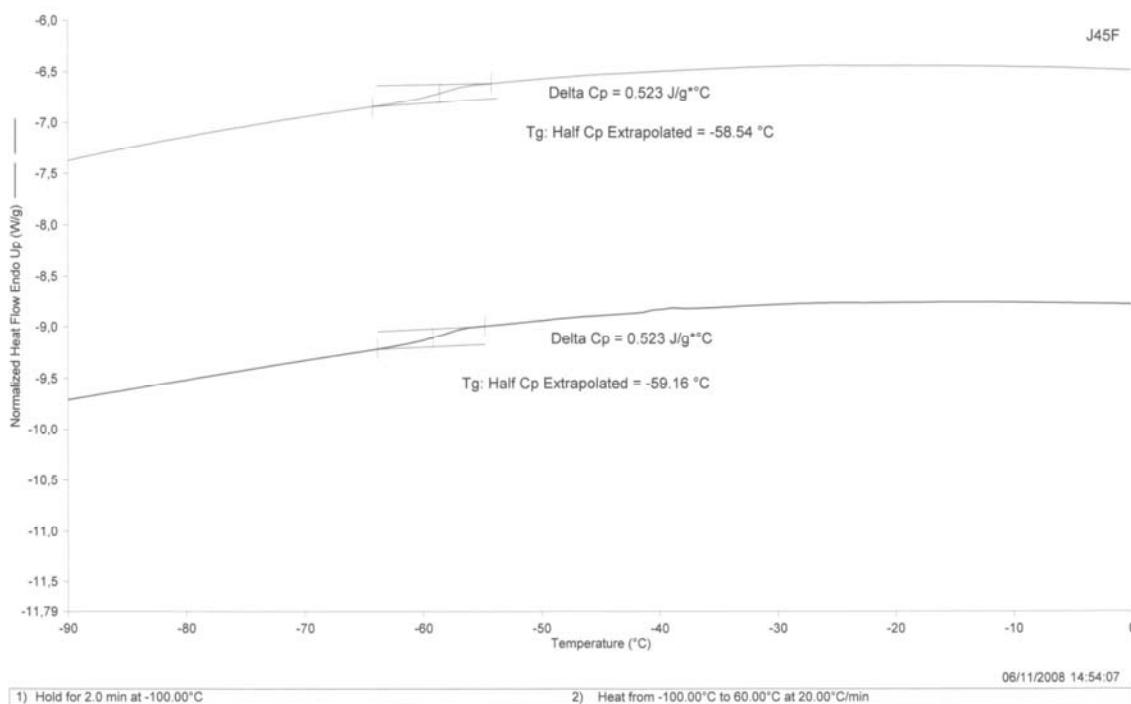
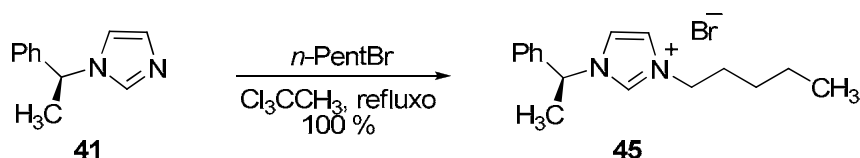


Figura 164. Termograma de análise calorimétrica diferencial do composto **44**.

brometo de 1-[(1*S*)-1-feniletil]-3-pentil-1*H*-imidazólio **45**



Preparado a partir do imidazol **41** (284 mg; 1,65 mmol) de acordo com o procedimento geral para a quaternarização em 1,1,1-tricloroetano. O imidazólio **45** foi obtido em rendimento quantitativo (530 mg; 1,64 mmol), como um líquido castanho-claro. $[\alpha]_D^{25} = -13,2$ (c 1,80 em CHCl_3). **IV** (filme, cm^{-1}): 3056, 2957, 2871, 1672, 1561, 1456, 1382, 1162, 732. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , δ): 10,77 (s, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 1H), 5,99 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,00 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,92 (quinteto, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,37-1,24 (m, 4H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , δ): 137,5 (CH), 135,1 (C_0),

128,5 (CH), 128,4 (CH), 126,2 (CH), 121,9 (CH), 120,4 (CH), 58,9 (CH), 49,2 (CH₂), 29,2 (CH₂), 27,5 (CH₂), 21,3 (CH₂), 20,5 (CH₃), 13,1 (CH₃). **EM (ESI +):** m/z 243 [M⁺]. **EM (ESI -):** m/z 79, 81 [Br⁻]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₆H₂₃N₂ [M⁺] 243,861; encontrada 243,1865.

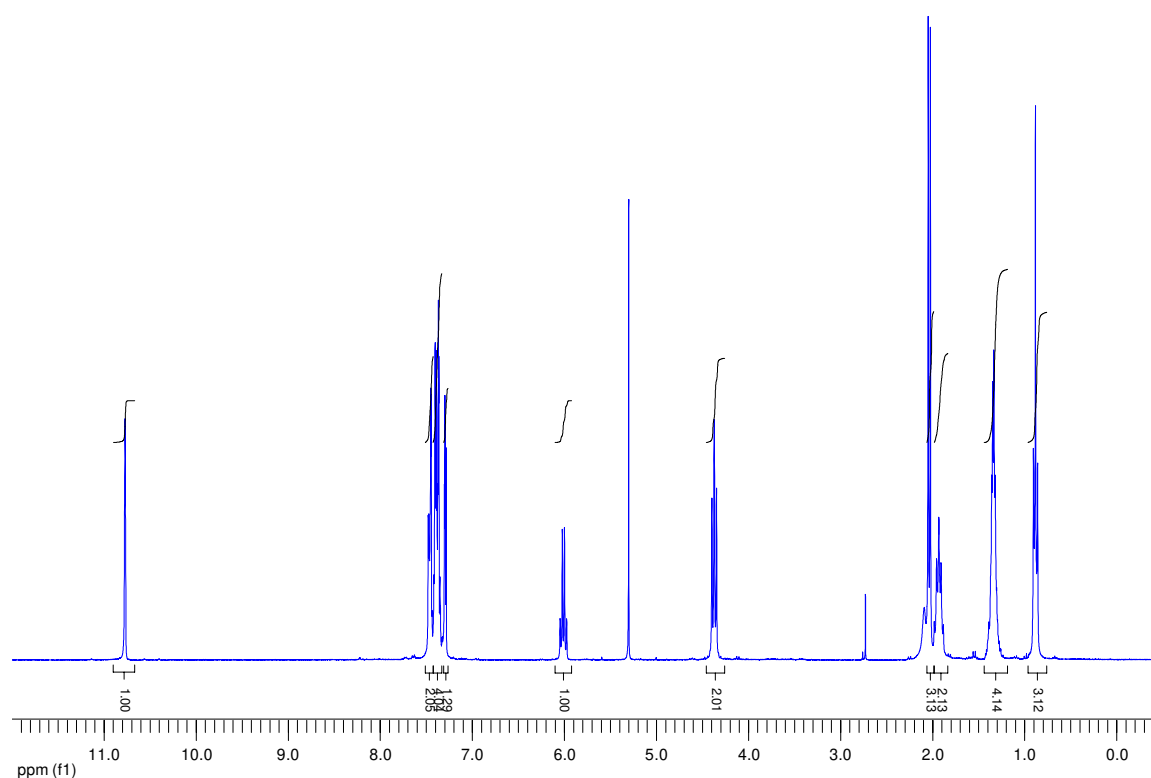


Figura 165. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **45**.

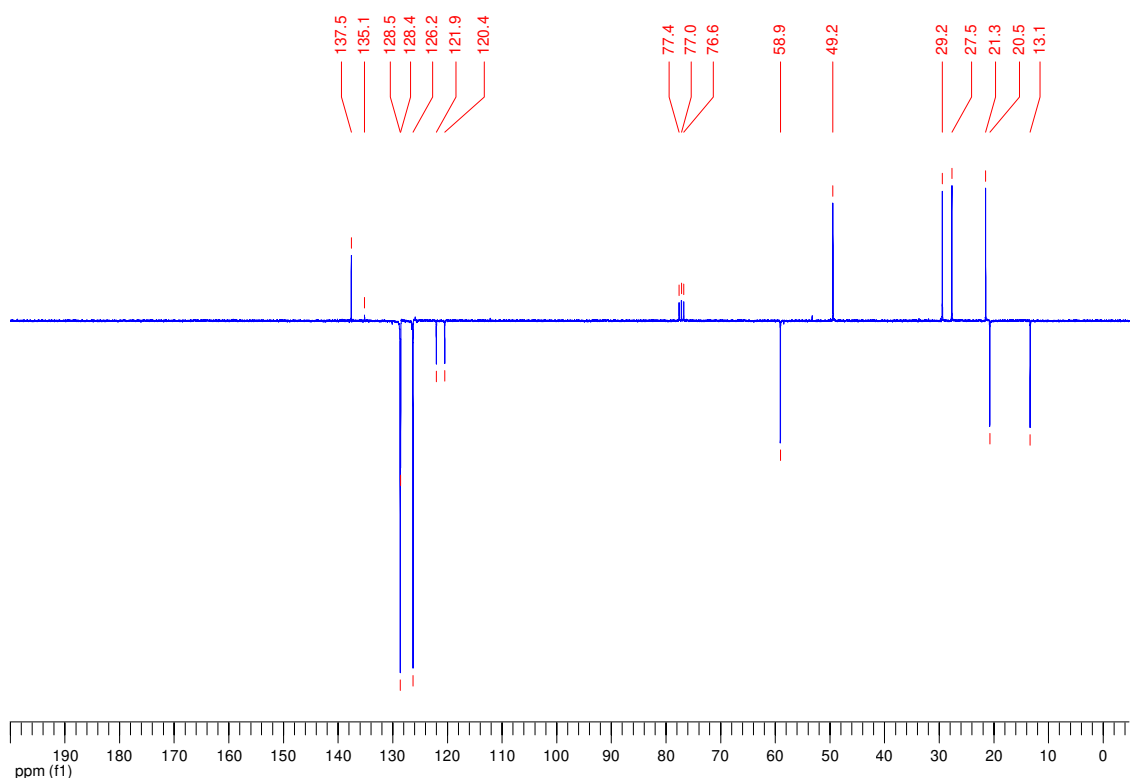
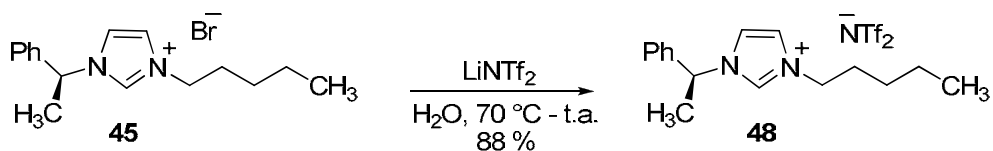


Figura 166. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **45**.

bis(trifluorometanossulfonil)imida de 1-[(1S)-1-feniletil]-3-pentil-1H-imidazólio **48**



Preparado a partir do brometo de imidazólio **45** (909 mg; 2,81 mmol) de acordo com o procedimento geral para a metátese de ânions com bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio. O sal **48** foi obtido em 88 % de rendimento (1,30 g), como um líquido amarelo-claro. $[\alpha]_D^{25} = -8,1$ (c 1,73 em CHCl_3). $T_g = -57$ °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 3146, 2962, 1557, 1557, 1457, 1349, 1186, 1136, 1055, 789, 704. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,87 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H),

5,67 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,86 (quinteto, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,42-1,22 (m, 4H), 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 137,5 (CH), 134,3 (C_0), 129,5 (CH), 126,7 (CH), 122,5 (CH), 121,0 (CH), 119,8 (q, $J = 321,4$ Hz, SO_2CF_3), 60,1 (CH), 50,2 (CH_2), 29,7 (CH_2), 28,0 (CH_2), 21,8 (CH_2), 20,6 (CH_3), 13,6 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 243 [M^+]. **EM (ESI -):** m/z 280 [NTf_2^-]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2$ [M^+] 243,1861; encontrada 243,1865. **HRMS (ESI -):** massa exata calculada para $\text{C}_2\text{NO}_4\text{F}_6\text{S}_2$ [NTf_2^-] 279,9173; encontrada 279,9170.

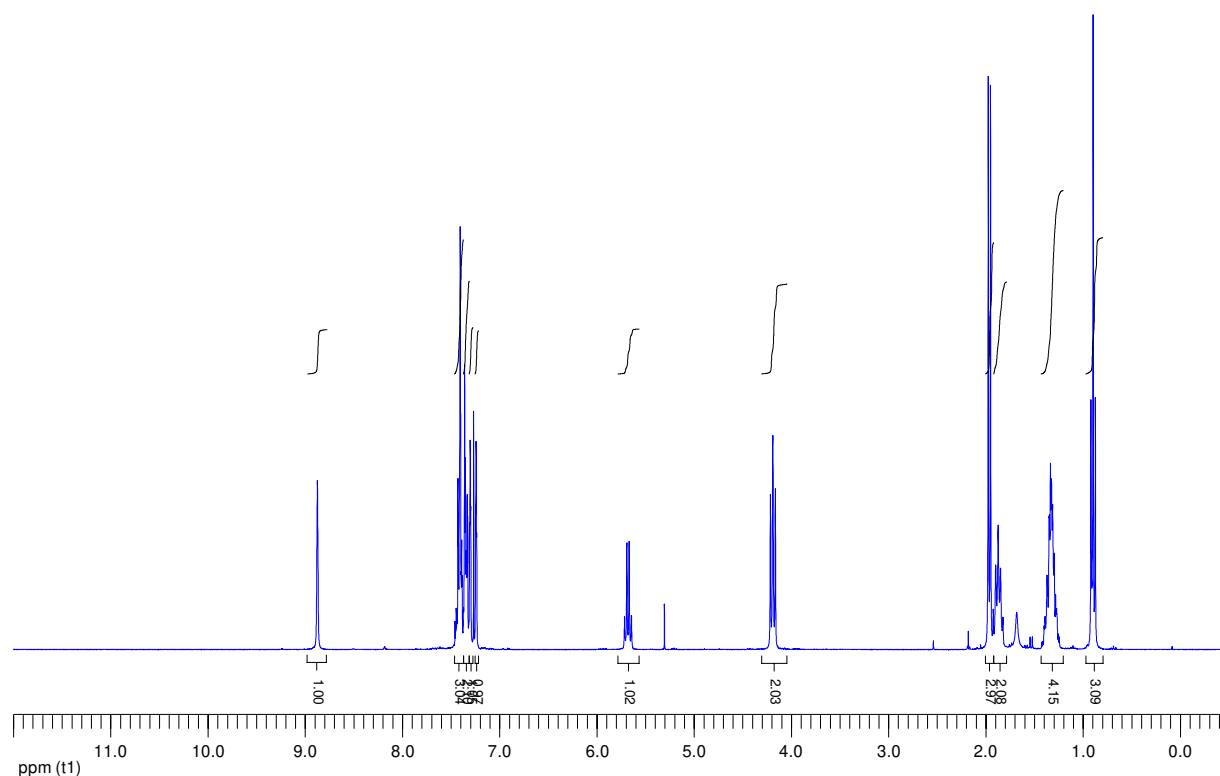


Figura 167. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **48**.

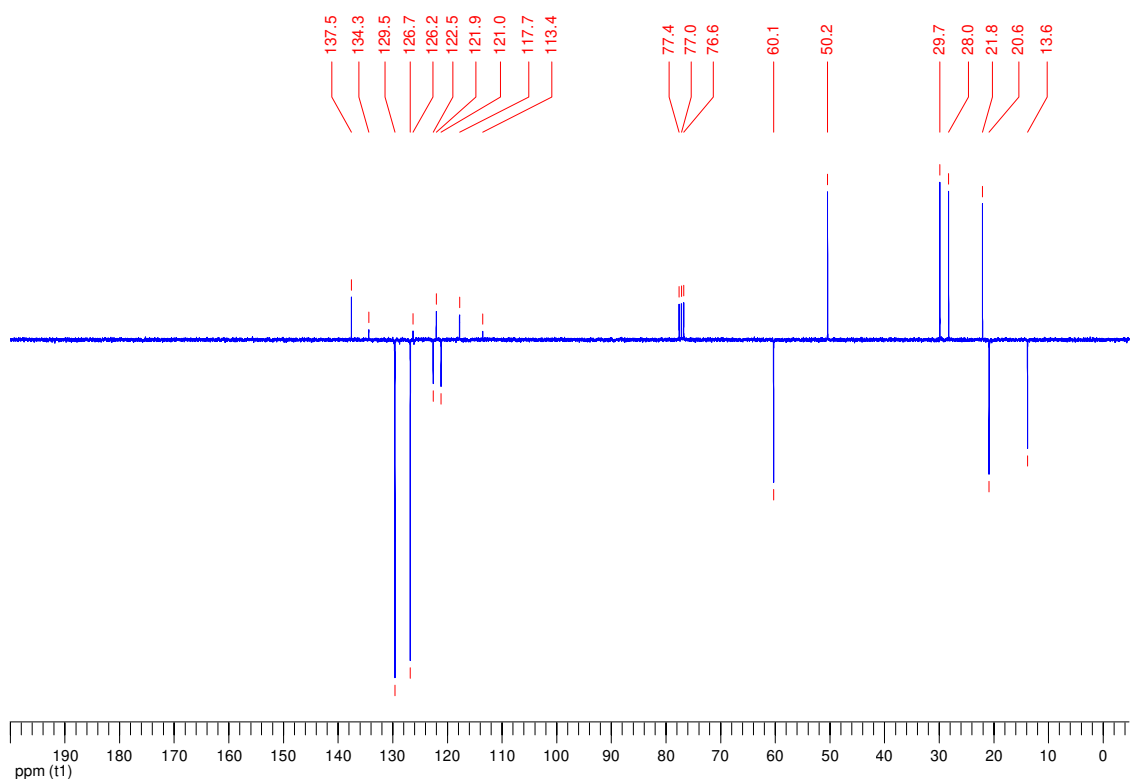


Figura 168. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **48**.

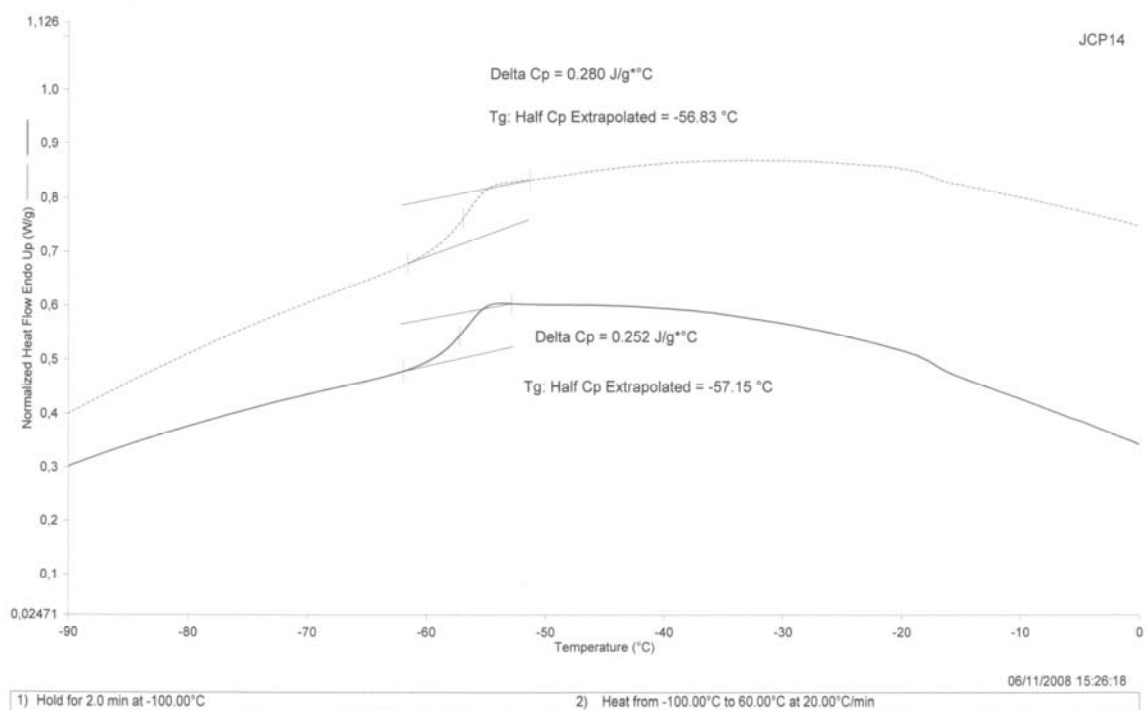
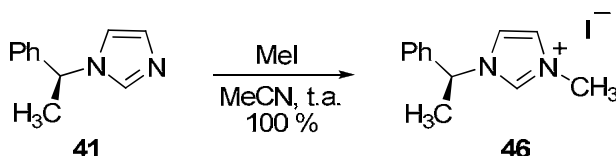


Figura 169. Termograma de análise calorimétrica diferencial do composto **48**.

iodeto de 1-[(1*S*)-1-feniletil]-3-metil-1*H*-imidazólio **46**



Uma solução do imidazol **41** (166 mg; 0,96 mmol) e iodometano (120 μL ; 1,30 mmol; 1,35 equiv.) em acetonitrila (2,0 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 20h. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida levando a obtenção do iodeto **46** em rendimento quantitativo (300 mg), como um óleo amarelo-claro.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = + 4,3$ (*c* 5,3 em CHCl_3). **IV (filme, cm^{-1}):** 3120, 2934, 1604, 1572, 1496, 1330, 1156, 721. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 10,19 (s, 1H), 7,57 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,51-7,37 (m, 5H), 7,34 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,89 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 137,5 (CH), 135,9 (C_0), 129,3 (CH), 126,9 (CH), 123,8 (CH), 120,8 (CH), 59,9 (CH), 37,1 (CH_3), 21,4 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 187 [M^+]. **EM (ESI -):** m/z 127 [I^-]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2$ [M^+] 187,1235; encontrada 187,1237.

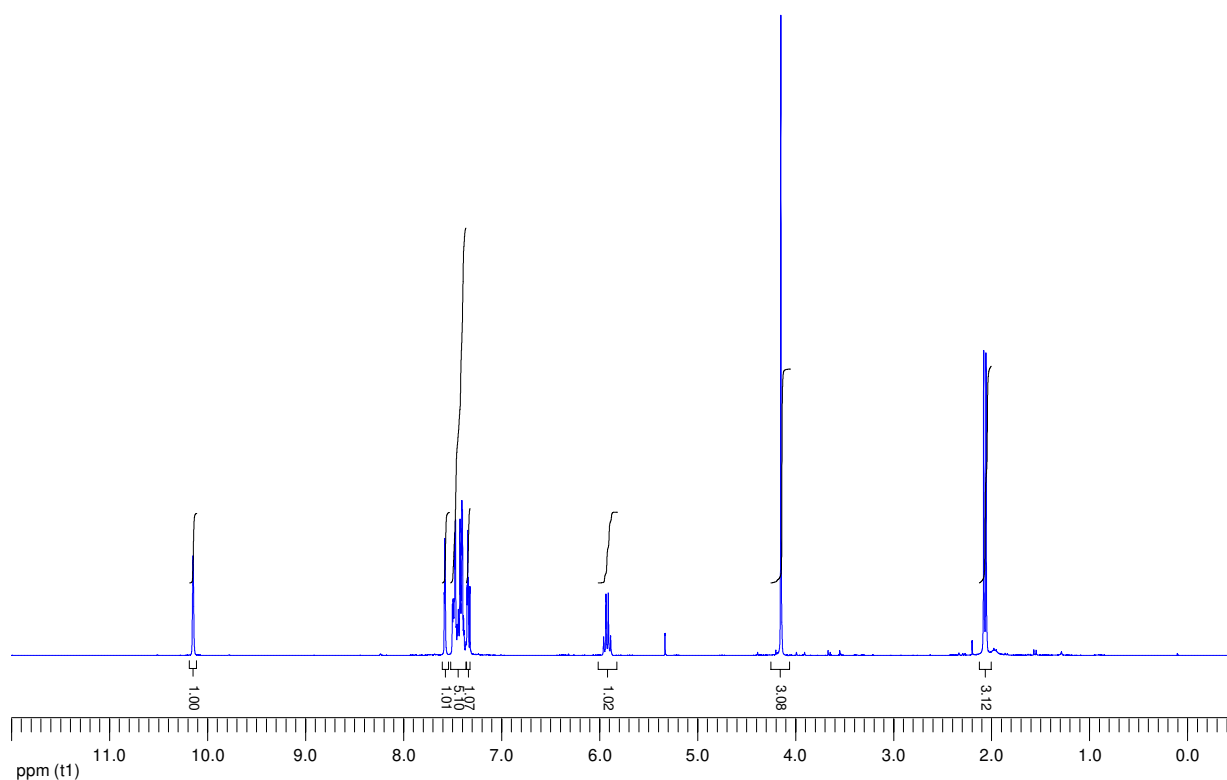


Figura 170. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **46**.

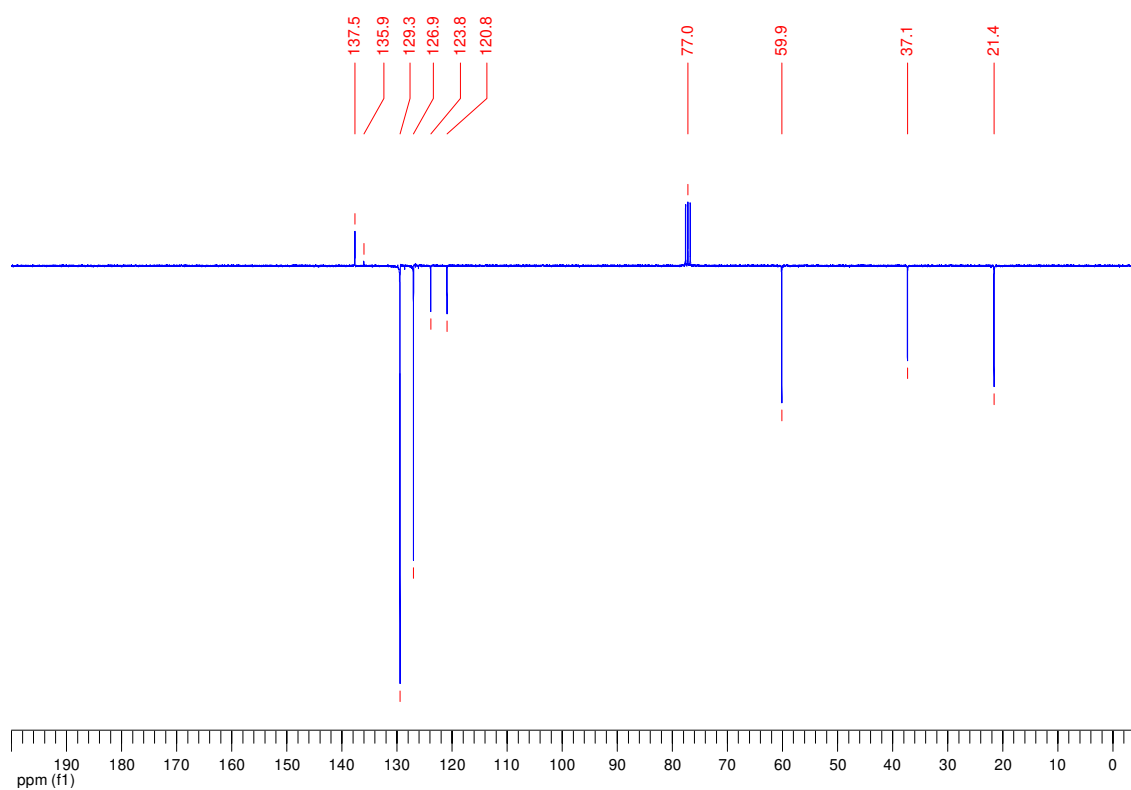
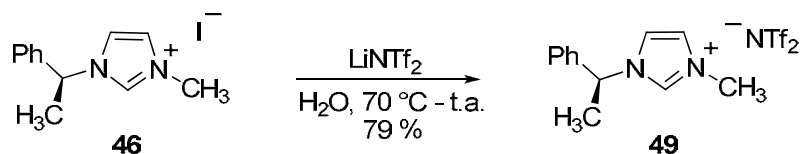


Figura 171. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **46**.

bis(trifluorometanossulfonil)imida de 1-[(1S)-1-feniletil]-3-metil-1H-imidazólio 49



Preparado a partir do iodeto de imidazólio **46** (300 mg; 0,95 mmol) de acordo com o procedimento geral para a metátese de ânions com bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio. O sal **49** foi obtido em 79 % de rendimento (350 mg), como um líquido amarelo-claro. $[\alpha]_D^{25} = -4,3$ (c 2,8 em CHCl_3). $T_g = -50$ °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 3154, 2989, 1621, 1572, 1457, 1345, 1194, 1137, 1055, 707. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,73 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,28 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,60 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,93 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 137,3 (CH), 135,0 (C_0), 129,6 (CH), 129,5 (CH), 126,7 (CH), 123,8 (CH), 121,0 (CH), 119,8 (q, $J = 318,7$ Hz, SO_2CF_3), 60,2 (CH), 36,4 (CH_3), 20,6 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 187 [M^+]. **EM (ESI -):** m/z 280 [NTf_2^-]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2$ [M^+] 187,1235; encontrada 187,1235. **HRMS (ESI -):** massa exata calculada para $\text{C}_2\text{NO}_4\text{F}_6\text{S}_2$ [NTf_2^-] 279,9173; encontrada 279,9164.

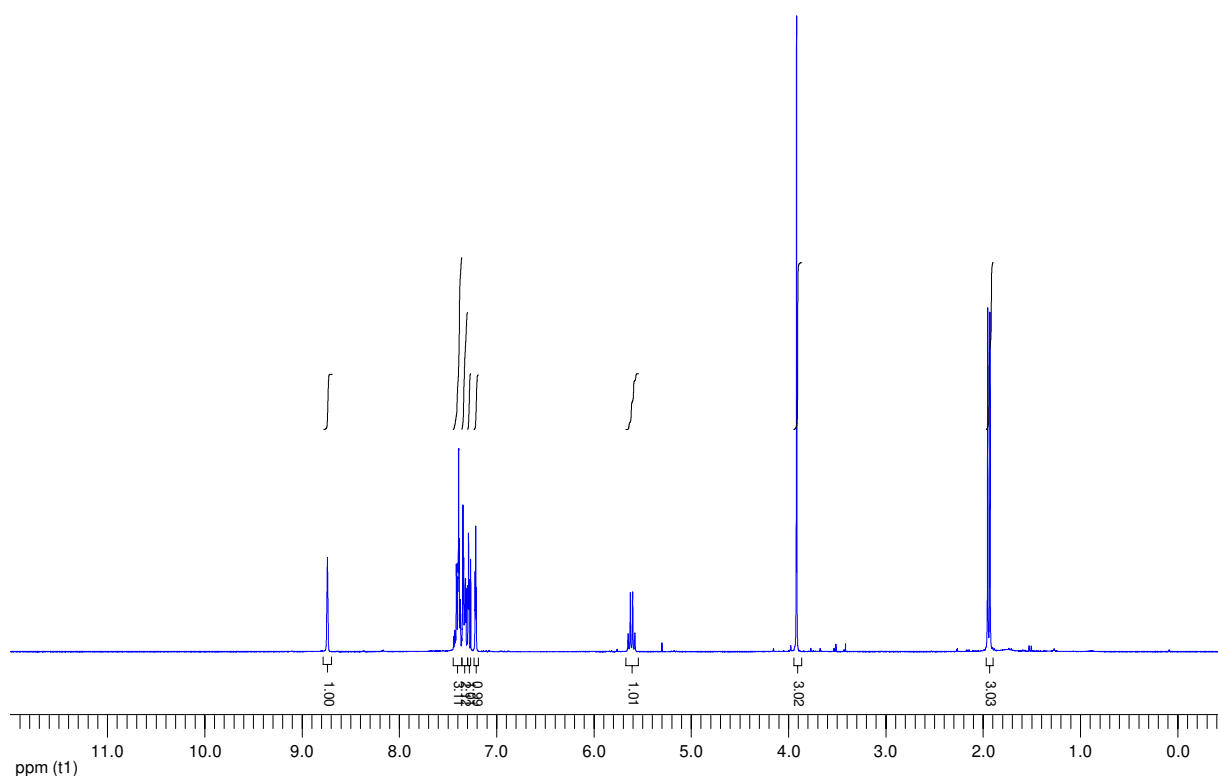


Figura 172. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **49**.

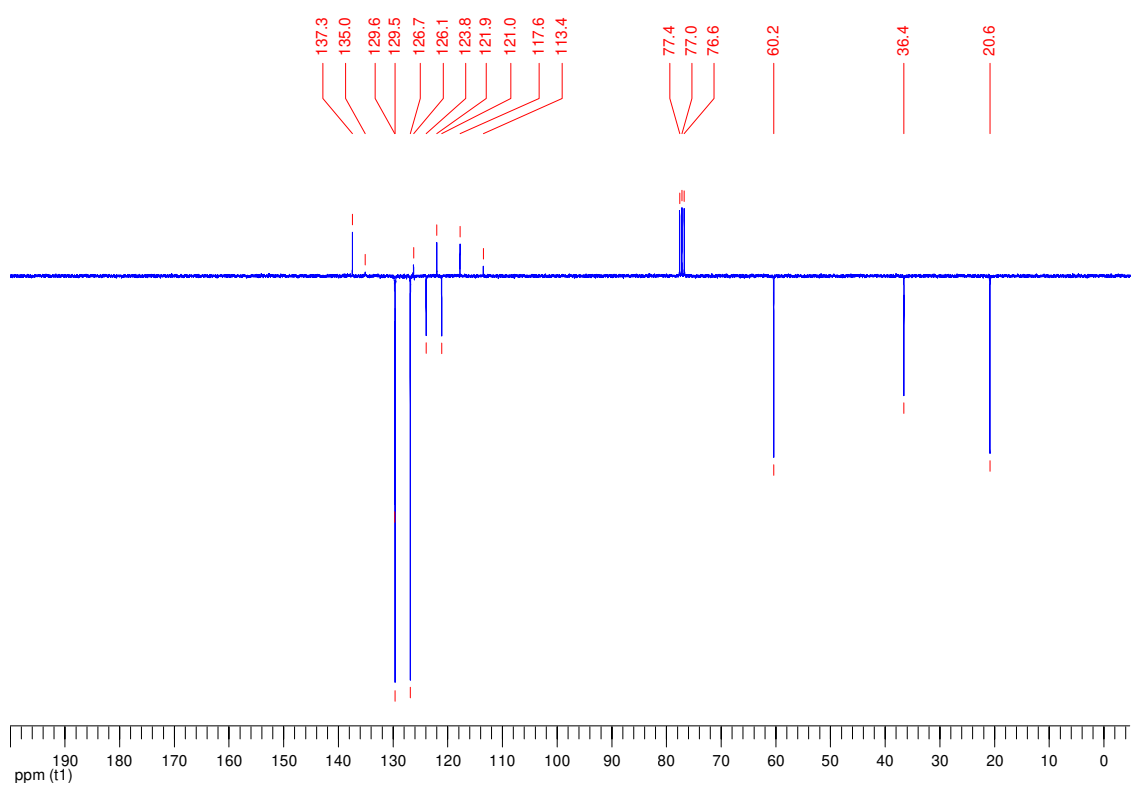


Figura 173. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **49**.

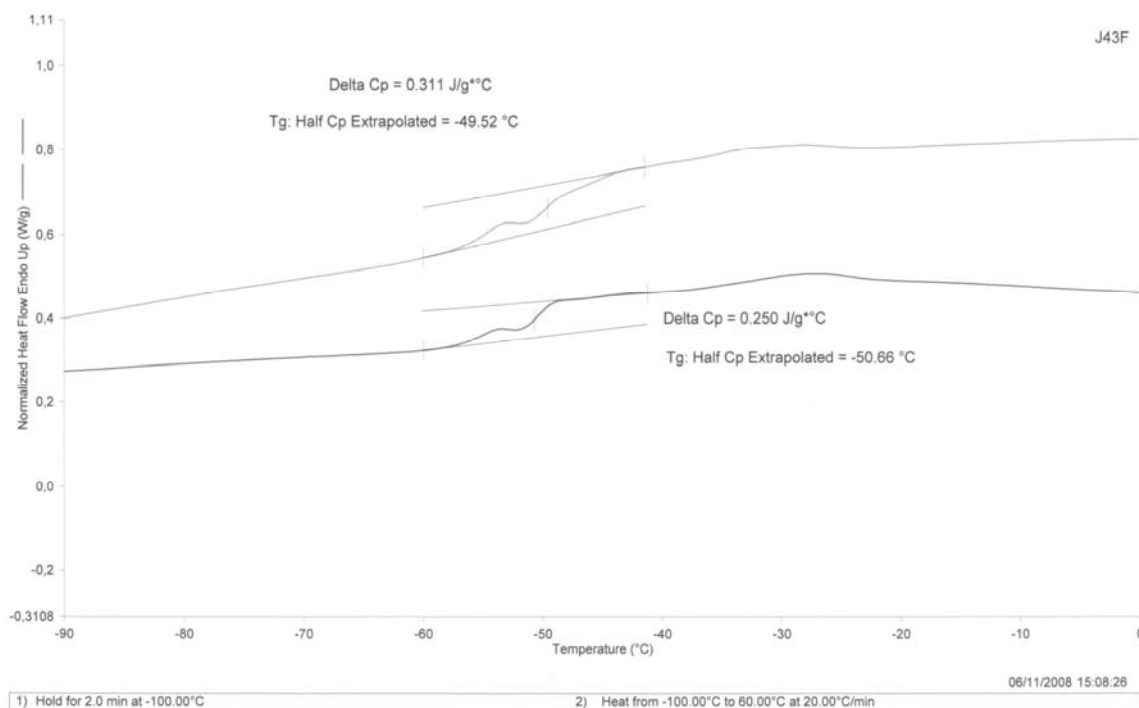
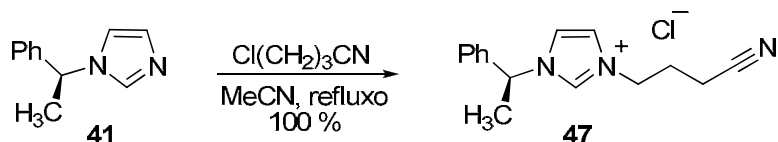


Figura 174. Termograma de análise calorimétrica diferencial do composto **49**.

cloreto de 3-(3-cianopropil)-1-[(1*S*)-1-feniletil]-1*H*-imidazólio **47**



Preparado a partir do imidazol **41** (1,04 g; 6,03 mmol) de acordo com o procedimento geral para quaternarização em acetonitrila. O cloreto **47** foi obtido em rendimento quantitativo (1,66 g), como um óleo amarelo-claro. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -1,2$ (c 1,07 em CHCl_3). **IV (filme, cm^{-1}):** 3057, 2938, 2467, 2247, 1558, 1496, 1456, 1258, 1158, 1014, 878, 853, 753, 706, 660. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 10,68 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 5,68 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,57 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,28 (quinteto, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,89 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 137,7 (CH), 129,3 (CH), 126,7 (CH), 123,0 (CH), 120,7

(CH), 118,6 (C₀), 60,0 (CH), 48,3 (CH₂), 26,1 (CH₂), 21,1 (CH₃), 14,4 (CH₂).

EM (ESI +): m/z 240 [M⁺]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₅H₁₈N₃ [M⁺] 240,1501; encontrada 240,1481.

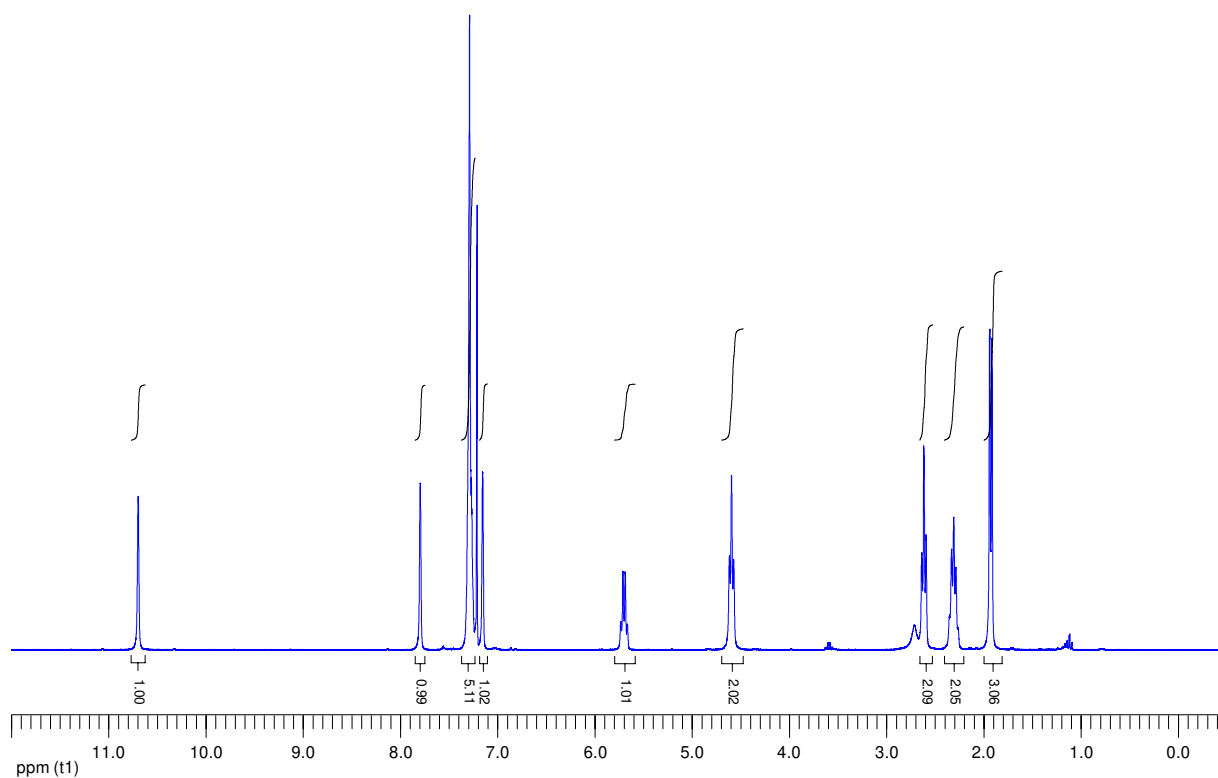


Figura 175. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **47**.

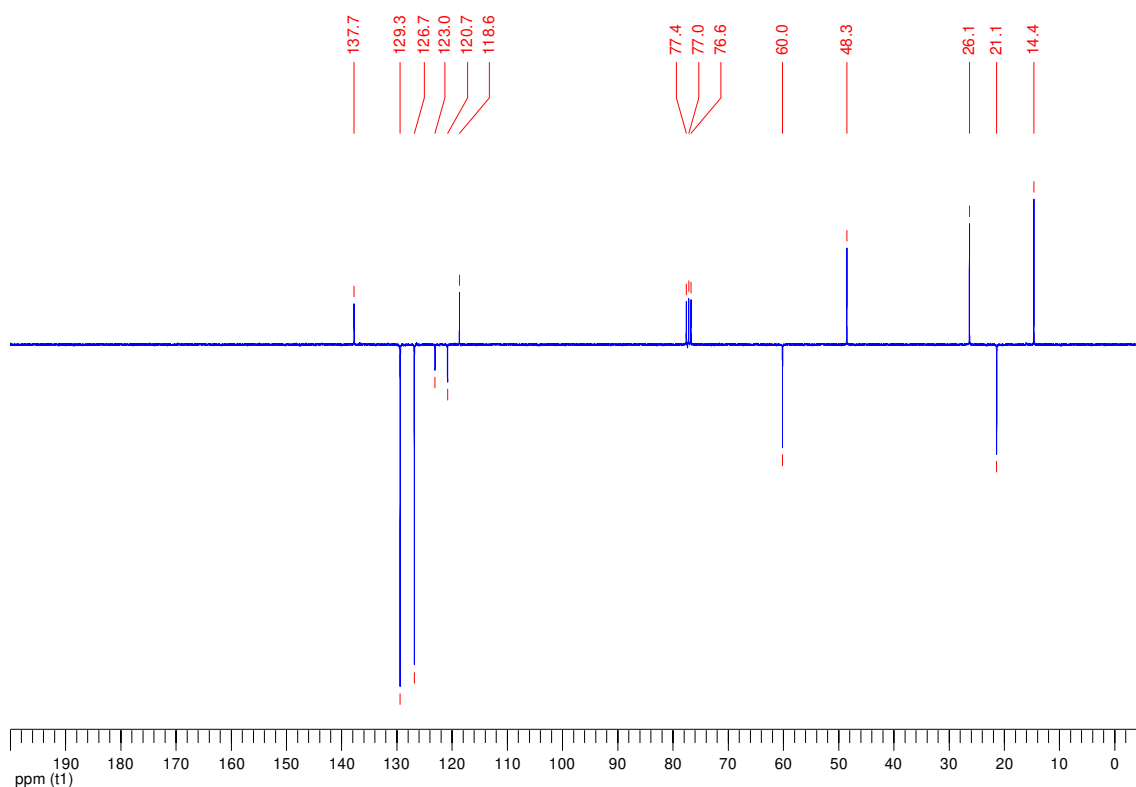
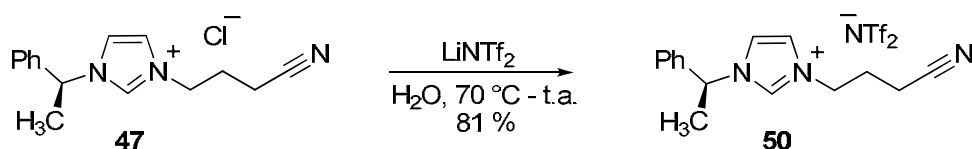


Figura 176. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **47**.

bis(trifluorometanossulfonil)imida de 3-(3-cianopropil)-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-imidazólio **50**



Preparado a partir do cloreto de imidazólio **47** (1,66 g; 6,03 mmol) de acordo com o procedimento geral para a metátese de ânions com bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio. O sal **50** foi obtido em 81 % de rendimento (2,54 g), como um líquido amarelo-claro. $[\alpha]_D^{25} = -4,5$ (c 1,78 em CH_3OH). $T_g = -46$ °C. IV (filme, cm^{-1}): 3153, 2251, 1561, 1457, 1351, 1180, 1141, 1054, 740, 704, 614, 570. RMN de ^1H (300 MHz, acetona- d_6 , δ): 9,23 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H),

7,44-7,34 (m, 5H), 5,84 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,32 (quinteto, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,96 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , δ):** 140,0 (CH), 130,5 (CH), 130,3 (CH), 127,9 (CH), 124,1 (CH), 123,1 (CH), 121,2 (q, $J = 320,5$ Hz, SO_2CF_3), 119,8 (C_0), 61,4 (CH), 49,7 (CH_2), 26,8 (CH_2), 21,2 (CH_3), 14,7 (CH_2). **EM (ESI +):** m/z 240 [M^+]. **EM (ESI -):** m/z 280 [NTf_2^-]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3$ [M^+] 240,1501; encontrada 240,1481.

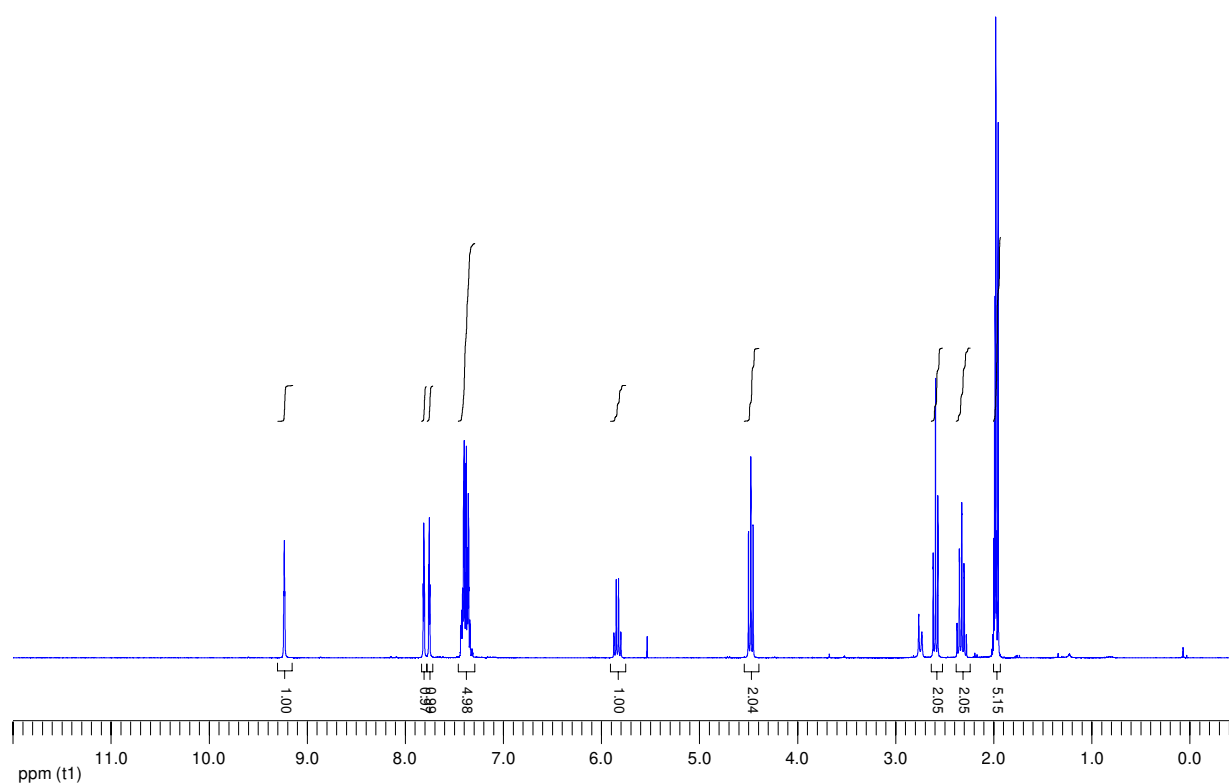


Figura 177. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, acetona- d_6) do composto **50**.

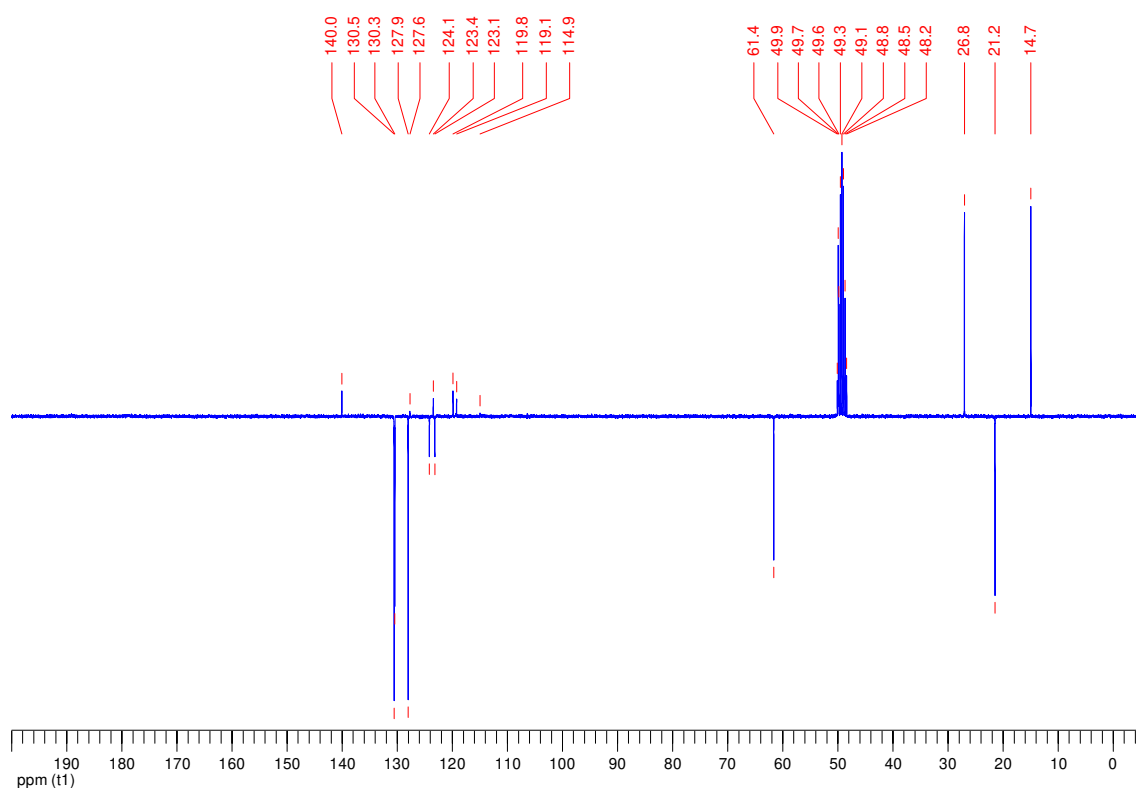


Figura 178. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) do composto **50**.

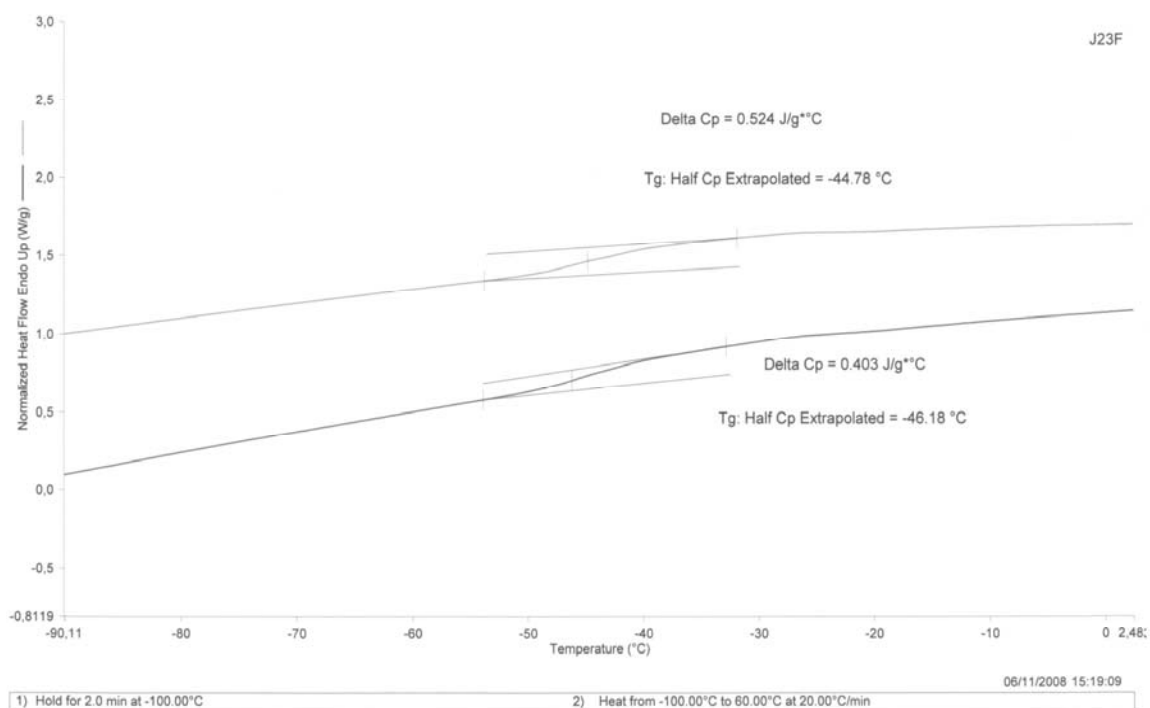
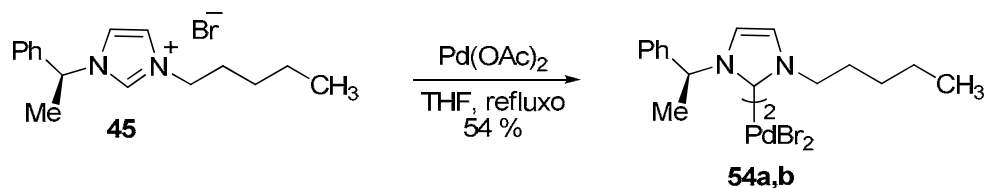


Figura 179. Termograma de análise calorimétrica diferencial do composto **50**.

complexos de paládio **54a,b**



Pd(OAc)_2 (47 mg; 0.21 mmol) e brometo de 3-pentil-1-[(1*S*)-1-feniletil]-1*H*-imidazólio **45** (135 mg; 0,42 mmol) foram dissolvidos em 7,0 mL de THF seco e degaseificado. A mistura resultante foi refluxada por 7h sob atmosfera de argônio e, após resfriamento à temperatura ambiente, foi filtrada em uma coluna de sílica-gel. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: éter de petróleo/acetato de etila 4:1) levando a obtenção de uma mistura 1:1 dos compostos **54a,b** em 54 % de rendimento (85 mg), como um sólido amorfo amarelo-claro.

$[\alpha]_D^{25} = -190,0$ (c 1,17 em CHCl_3). **p.f.** = 114-116 °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 3156, 3124, 3094, 3060, 2957, 2929, 2867, 1602, 1560, 1497, 1453, 1425, 1378, 1216, 1184, 770, 734, 703. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,67 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,43-7,28 (m, 6H), 6,86 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,76 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,57 (d aparente, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,55 (d aparente, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,61-4,35 (m, 4H), 2,19-2,04 (m, 4H), 2,01 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,50-1,40 (m, 4H), 1,37-1,27 (m, 4H), 0,96 (t aparente, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,80 (t aparente, $J = 6,8$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 168,9 (C_0), 168,8 (C_0), 140,2 (C_0), 139,9 (C_0), 128,6 (CH), 128,6 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (CH), 127,7 (CH), 58,3 (2 CH), 51,2 (CH_2), 51,1 (CH_2), 30,6 (CH_2), 30,5 (CH_2), 29,2 (CH_2), 29,0 (CH_2), 22,4 (CH_2), 22,3 (CH_2), 20,3

(CH₃), 20,2 (CH₃), 14,0 (CH₃), 13,9 (CH₃). **EM (ESI +):** m/z 671 [M-Br] (distribuição isotópica mais abundante). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₃₂H₄₄N₄BrPd [M-Br] 671,1783; encontrada 671,1818 (distribuição isotópica mais abundante).

Determinação da estrutura cristalina:

As estruturas dos dois complexos de paládio foram determinadas. Os cristais selecionados foram montados em uma fibra de vidro usando óleo perfluoropoliéter e resfriado rapidamente com um fluxo de N₂ resfriado. Para todas as estruturas, a coleta de dados foi feita a baixa temperatura (213 K para o composto **54a** e 173 K para o composto **54b**) e usando radiação monocromática MoK α (λ = 0,71073 Å). As estruturas foram resolvidas por métodos diretos (SHELXS-97, G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **1990**, A46, 467-473) e todos os átomos diferentes de hidrogênio foram anisotropicamente usando o método dos quadrados mínimos em F^2 (SHELXL-97, Program for Crystal Structure Refinement, G. M. Sheldrick, Universidade de Göttingen **1997**).¹⁷³

Dados cristalográficos selecionados para o complexo trans-anti 54a: C₃₂H₄₄ Br₂ N₄ Pd, M = 750,93, ortorômbico, grupo espacial $P2(1)2(1)2(1)$, a = 8,7609(2) Å, b = 12,0766(3) Å, c = 31,6211(9) Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, V = 3345,57(15) Å³, Z = 4, tamanho do cristal 0,35 x 0,15 x 0,05 mm³, 32050 reflexões coletadas (6787 independentes, R_{int} = 0,0821), 383 parâmetros, $R1$ [$I > 2\sigma(I)$] = 0,0423, $wR2$ [todos os dados] = 0,0804, “largest diff. peak and

¹⁷³ CCDC 724261 (**23a**) e CCDC 724262 (**23b**) contém os dados cristalográficos suplementares para este trabalho. Estes dados podem ser obtidos gratuitamente via www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (ou a partir de CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

hole”: 0,422 e - 0,392 eÅ⁻³.

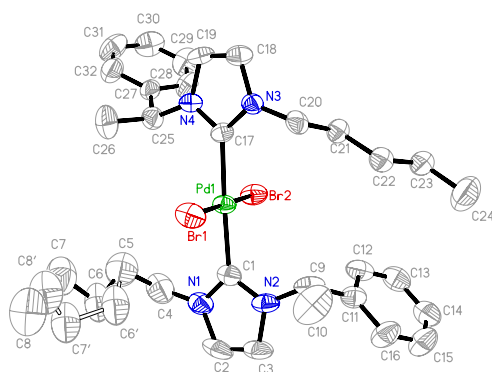


Figura 180. Estrutura de Raios-X para o composto *trans-anti* **54a**.

Dados cristalográficos selecionados para o complexo cis-syn 54b: C₃₃ H₄₆ Br₂ C₁₂ N₄ Pd, $M = 835,86$, ortorômbico, grupo espacial $P2(1)2(1)2(1)$, $a = 7,7314(8)$ Å, $b = 17,6948(17)$ Å, $c = 27,018(3)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 3696,3(6)$ Å³, $Z = 4$, tamanho do cristal 0,40 x 0,20 x 0,05 mm³, 33902 reflexões coletadas (9117 independentes, $R_{int} = 0,0759$), 447 parâmetros, $R1 [I > 2\sigma(I)] = 0,0544$, $wR2$ [todos os dados] = 0,1145, “largest diff. peak and hole”: 0,624 e - 0,727 eÅ⁻³.

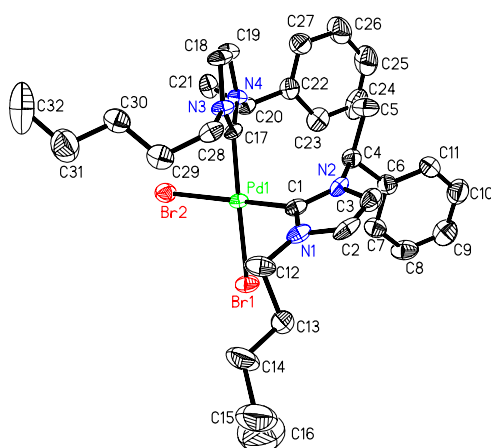


Figura 181. Estrutura de Raios-X para o composto *cis-syn* **54b**.

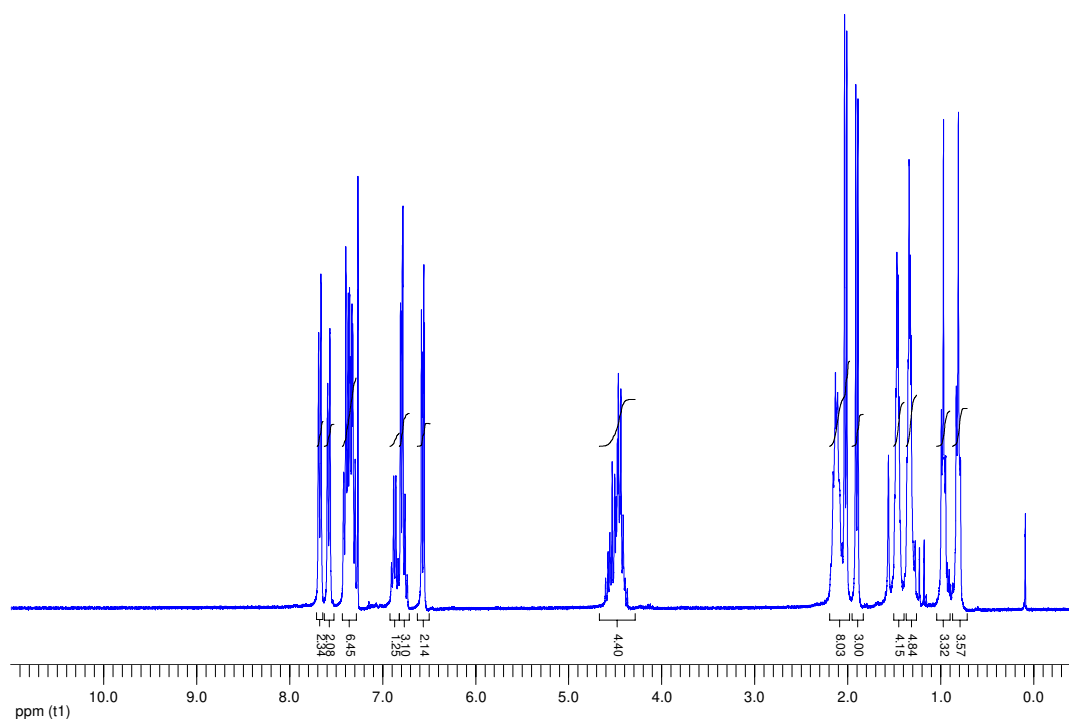


Figura 182. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **54a,b**.

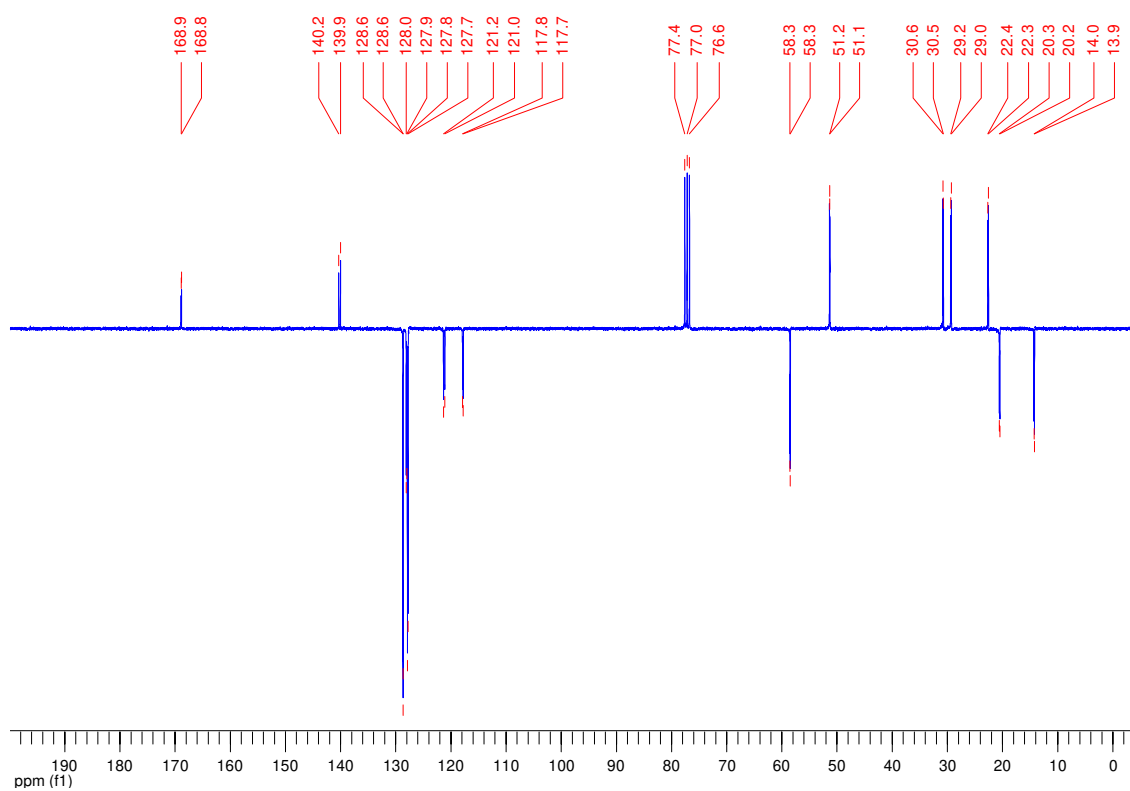
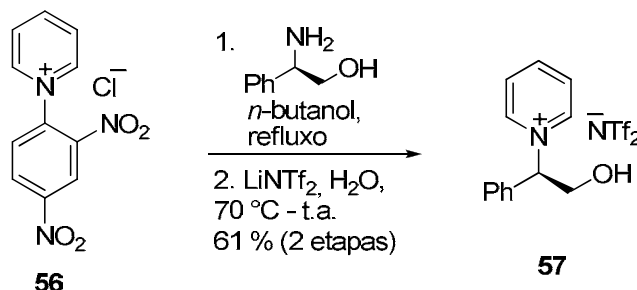


Figura 183. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **54a,b**.

bis(trifluorometanossulfonil)imida de 1-[(2*R*)-2-fenil-1-hidroxi-2-etanil]piridínio **57**



A uma suspensão do cloreto de 1-(2,4-dinitrofenil)piridínio **56** (2,25 g; 8,00 mmol) em *n*-butanol (80 mL) foi adicionado o (-)-(*R*)-2-fenilglicinol (1,1 g; 8,00 mmol) e a mistura resultante foi refluxada por 20h. Após resfriamento à temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido com água (60 mL) e a solução aquosa foi lavada com diclorometano (3x80 mL) e concentrada até a secura sob vácuo levando a obtenção de um óleo castanho-claro, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. Em seguida, este resíduo foi dissolvido em água (50 mL) e bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio (2,53 g; 8,80 mmol) foi adicionado de uma só vez. A suspensão resultante foi aquecida a 70 °C por 2h, permanecendo sob agitação magnética à temperatura ambiente pelo período de uma noite. O material oleoso insolúvel foi extraído com diclorometano (3x80 mL) e a fase orgânica combinada foi lavada com água (6x50 mL), seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada até a secura levando a obtenção do sal **57** em 61 % de rendimento, para duas etapas (2,34 g), como um líquido castanho-claro.

$[\alpha]_D^{25} = -34,0$ (*c* 1,70 em CH_3OH). $T_g = -45$ °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 3521, 3136, 3093, 1633, 1486, 1352, 1196, 1138, 1058, 791, 741. **RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , δ):** 9,05 (dd, $J = 1,3$ e 6,8 Hz, 2H), 8,63 (tt, $J = 1,3$ e 7,9 Hz,

1H), 8,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,56-7,47 (m, 5H), 6,04 (dd, $J = 4,1$ e $8,6$ Hz, 1H), 4,46 (AB de um sistema ABX, $\Delta\delta$ 0,15, $J = 4,1$, $8,6$ e $12,4$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , δ):** 147,8 (CH), 145,6 (CH), 135,2 (C_0), 131,5 (CH), 130,9 (CH), 129,6 (CH), 129,5 (CH), 121,4 (q, $J = 320,5$ Hz, SOCF_3), 77,8 (CH_2), 63,6 (CH). **EM (ESI +):** 200 [M^+ , 100 %]. EM (ESI -): 280 [Tf_2N^- , 100 %]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}$ [M^+] 200,1075; encontrada 200,1096.

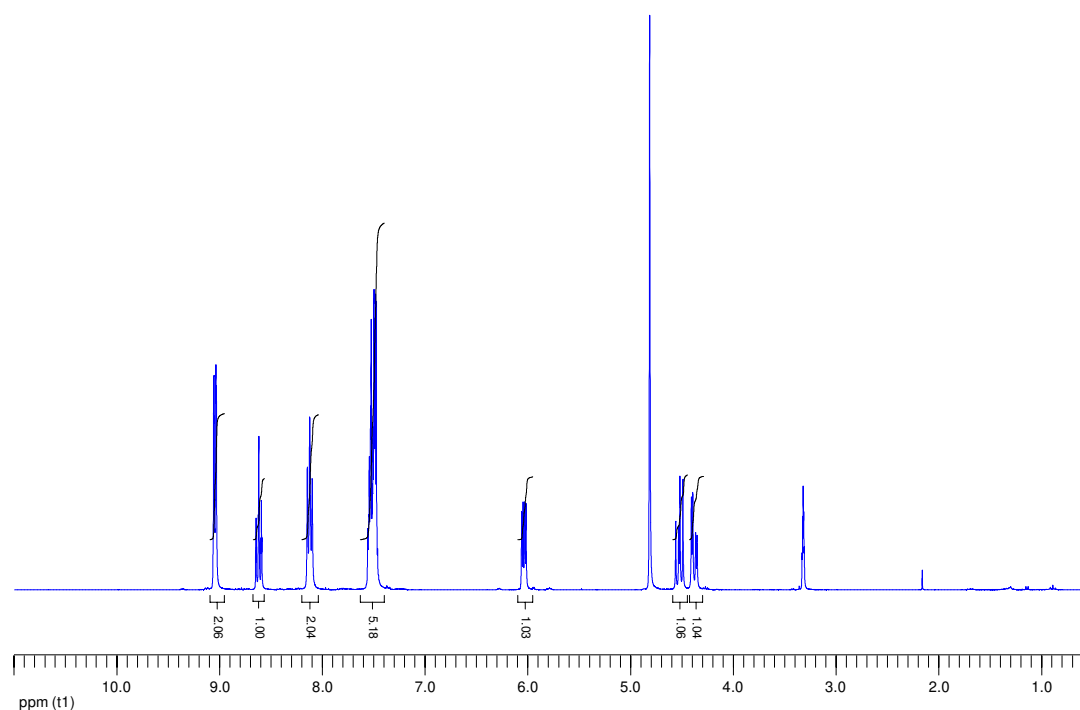


Figura 184. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **57**.

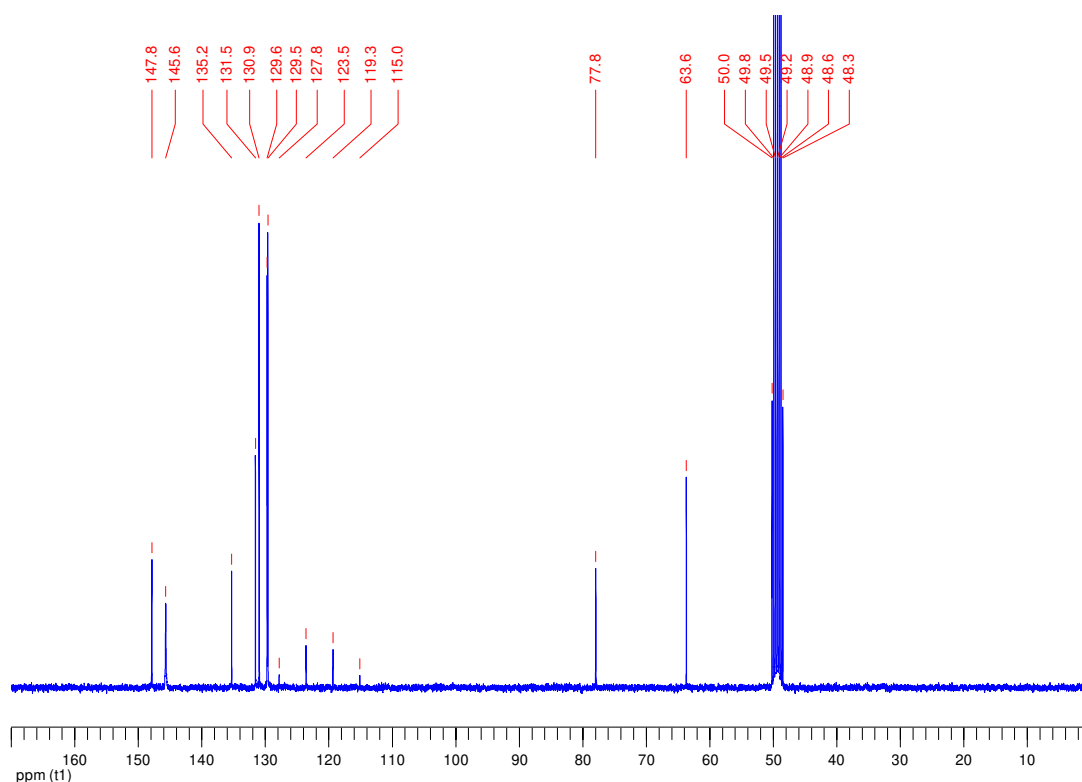


Figura 185. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) do composto **57**.

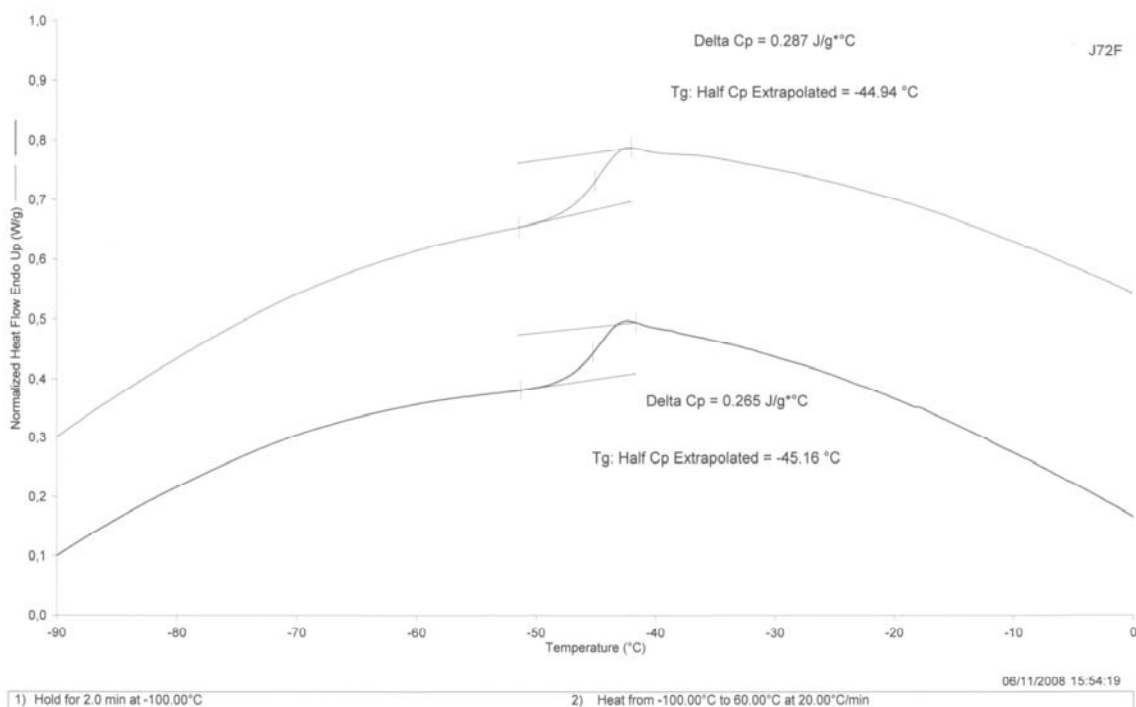
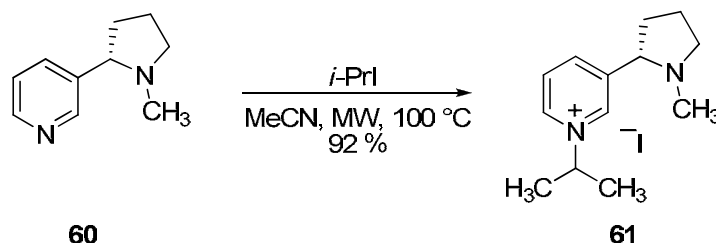


Figura 186. Termograma de análise calorimétrica diferencial do composto **57**.

iodeto de 3-[(S)-1-metilpirrolidin-2-il]-1-*i*-propilpiridínio 61



Uma solução de (-)-nicotina **60** (406 mg; 2,50 mmol) e 2-iodopropano (250 μL ; 2,55 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) foi aquecida a 100 $^\circ\text{C}$ em um tubo selado sob irradiação de micro-ondas (150 W) por 2h. Após este período, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em água (50 mL). A solução aquosa resultante foi extraída éter dietílico (2x60 mL) e a fase aquosa foi concentrada até a secura sob pressão reduzida levando a formação do iodeto de piridínio **61** em 92 % de rendimento (1,49 g), como um óleo denso vermelho-escuro.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -65,3$ (c 1,68 em CH_3OH). **IV (filme, cm^{-1}):** 3023, 2971, 2789, 1497, 1462, 1269, 1149, 731, 691. **RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , δ):** 9,18 (s, 1H), 9,07 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,14 (t aparente, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,12 (septeto, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,00-3,75 (m, 1H), 3,42 (t aparente, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,67 (q aparente, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,58-2,30 (m sobreposto, 1H e um s centrado em 2,40, 3H), 2,19-1,85 (m, 3H), 1,75 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , δ):** 146,2 (CH), 145,2 (C_0), 143,5 (CH), 143,1 (CH), 129,7 (CH), 68,8 (CH), 66,7 (CH), 57,8 (CH_2), 40,6 (CH), 35,5 (CH_2), 23,8 (CH_2), 23,3 (CH_3), 23,2 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 205 [M^+]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2$ [M^+] 205,1705; encontrada 205,1713.

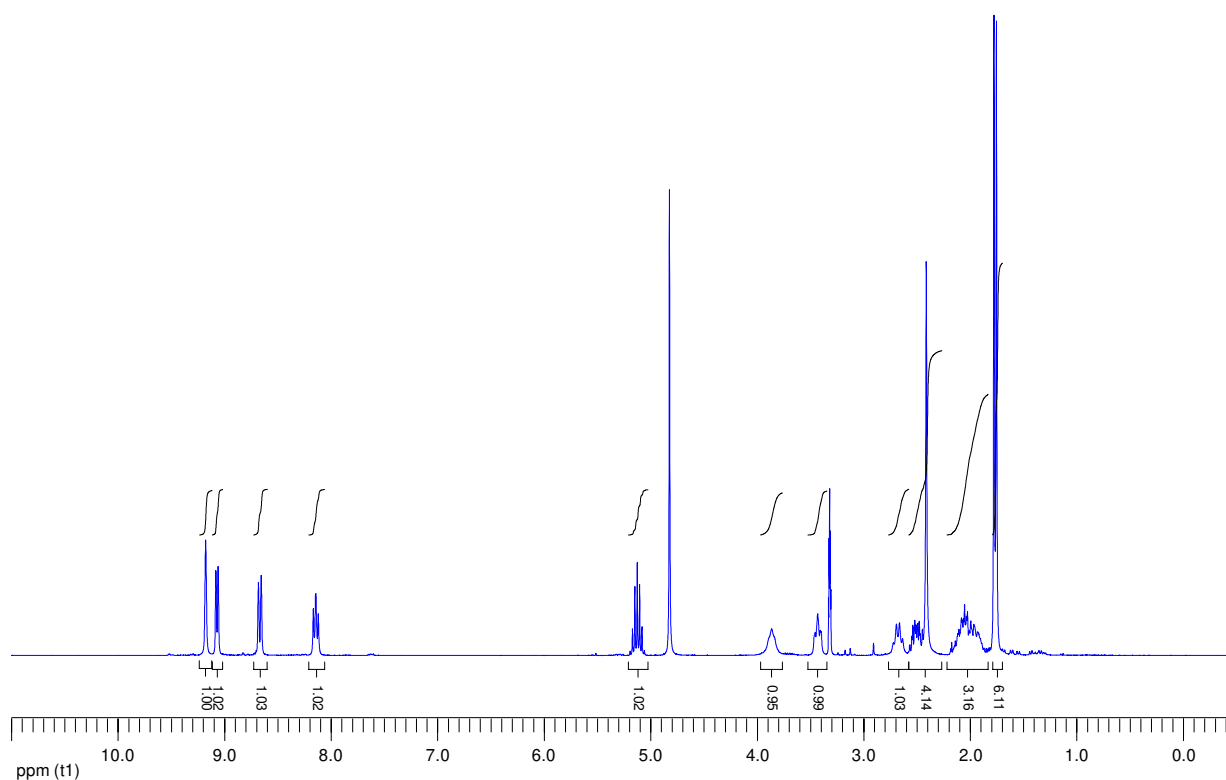


Figura 187. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **61**.

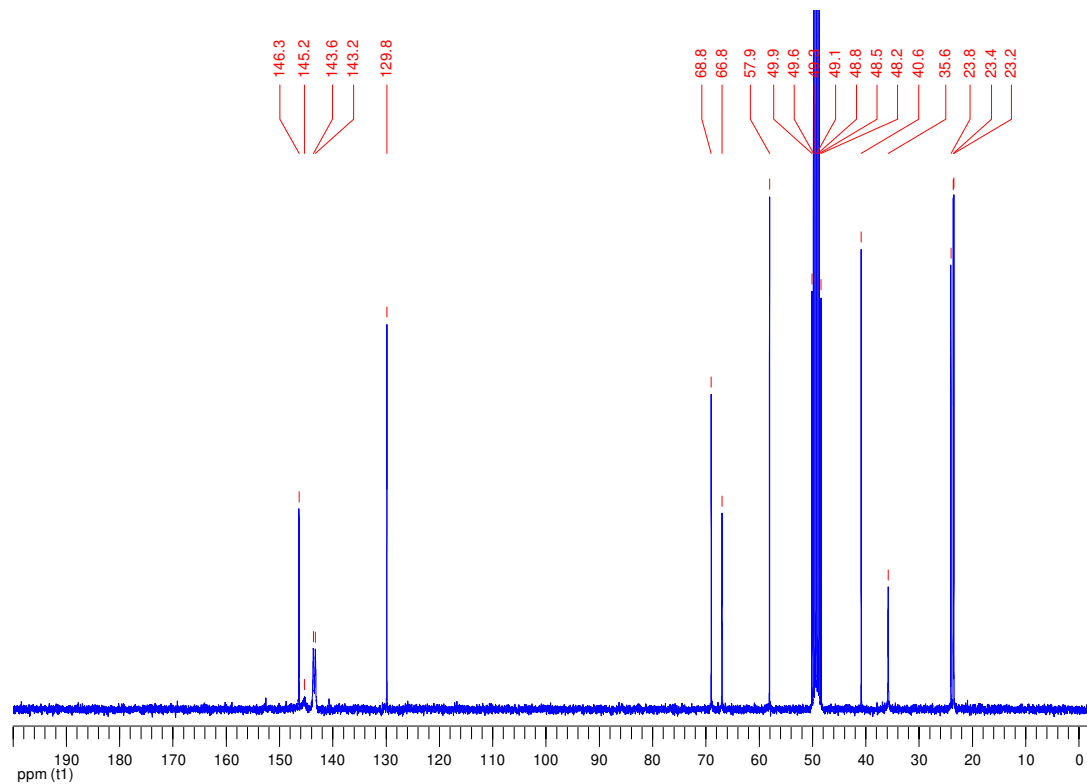
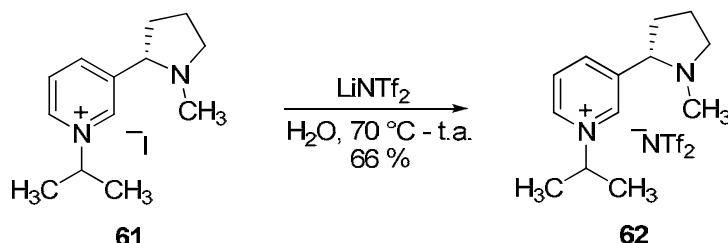


Figura 188. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) do composto **61**.

bis(trifluorometanossulfonil)imida de 3-[(S)-1-metilpirrolidin-2-il]-1-*i*-propilpiridínio 62



Preparado a partir do iodeto de piridínio **61** (1,07 g; 3,23 mmol) de acordo com o procedimento geral para a metátese de ânions com bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio. O piridínio **62** foi obtido em 66 % de rendimento (1,04 g), como um óleo castanho-claro. $[\alpha]_D^{25} = -69,2$ (*c* 1,59 em CHCl_3). *Tg* = $-56\text{ }^\circ\text{C}$. **IV (filme, cm^{-1}):** 3073, 2977, 2948, 2791, 1499, 1465, 1352, 1268, 1196, 1138, 1059, 739. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,79-8,76 (m, 2H), 8,46 (d aparente, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 6,2$ e $7,9$ Hz, 2H), 5,02 (septeto, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,55 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,27 (ddd, $J = 2,8$, $7,2$ e $9,6$ Hz, 3H), 2,48 (q, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,41 (tdd, $J = 6,5$, $8,8$ e $12,9$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,03-1,82 (m, 2H), 1,80-1,59 (d centrado em 1,71, $J = 6,7$ Hz, 6H, sobreposto a um multipeto, 1H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 147,2 (C_0), 144,6 (CH), 141,1 (CH), 140,7 (CH), 128,7 (CH), 119,8 (q, $J = 319,5$ Hz, SO_2CF_3), 67,0 (CH), 65,5 (CH), 56,6 (CH_2), 40,2 (CH), 35,7 (CH_2), 23,1 (CH_2), 23,1 (CH_3), 23,0 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 205 [M^+]. **EM (ESI -):** m/z 280 [NTf_2^-]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2$ [M^+] 205,1705; encontrada 205,1710.

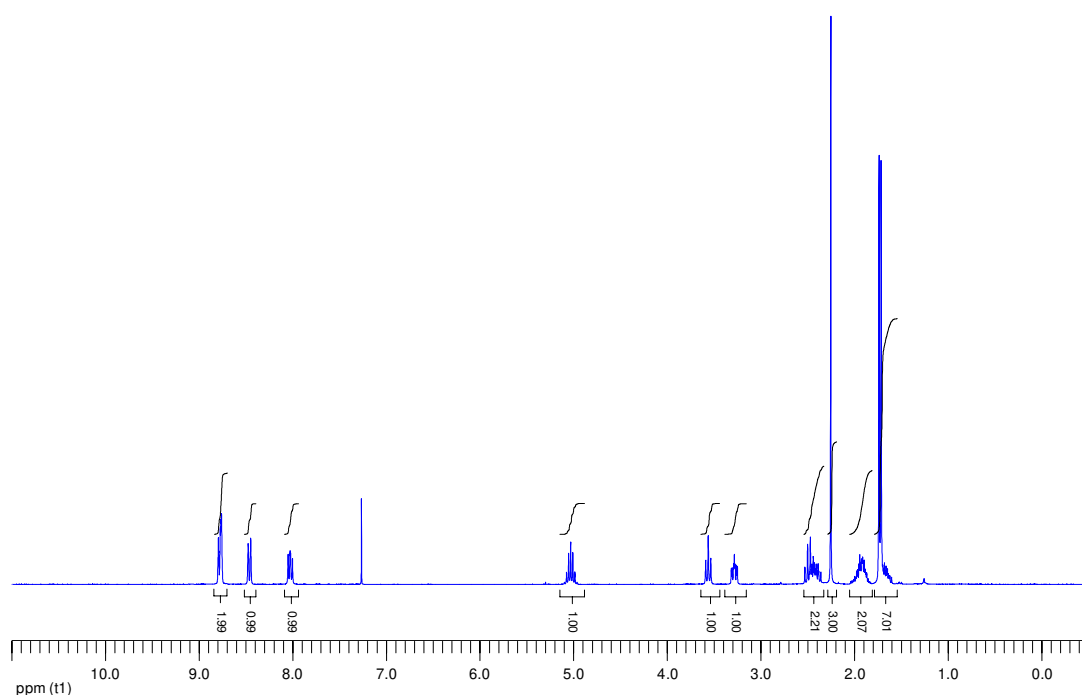


Figura 189. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **62**.

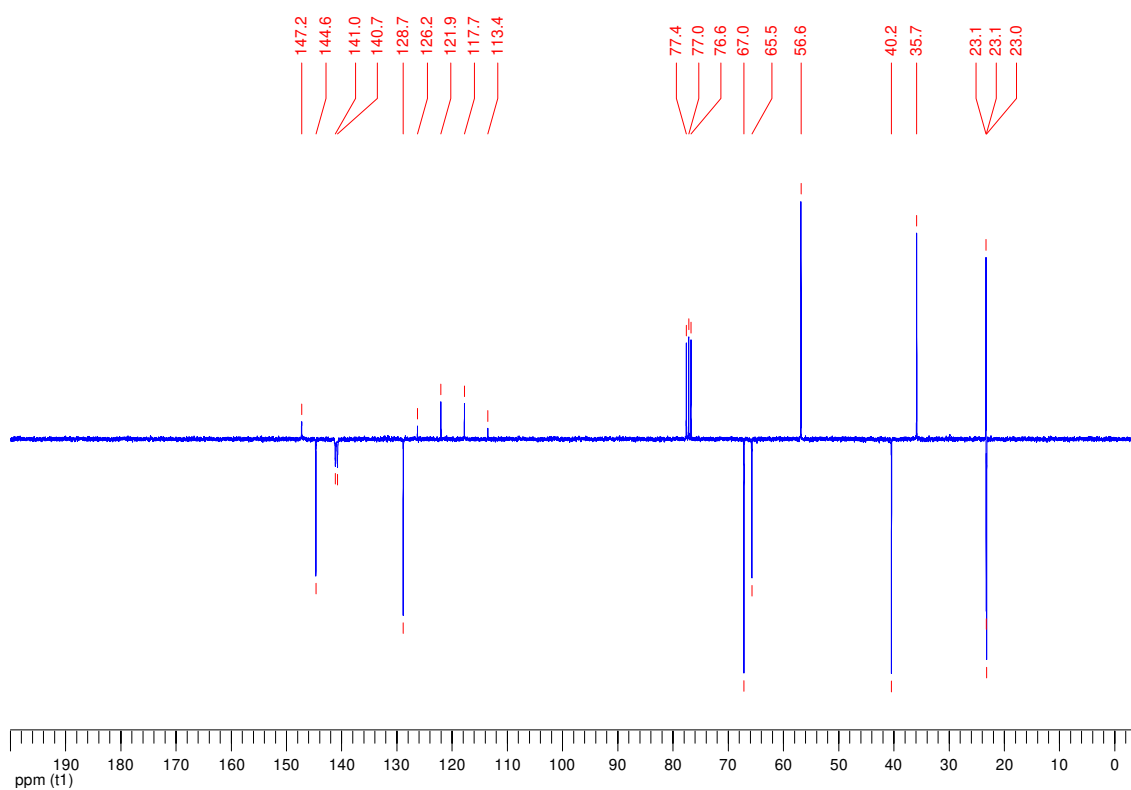


Figura 190. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **62**.

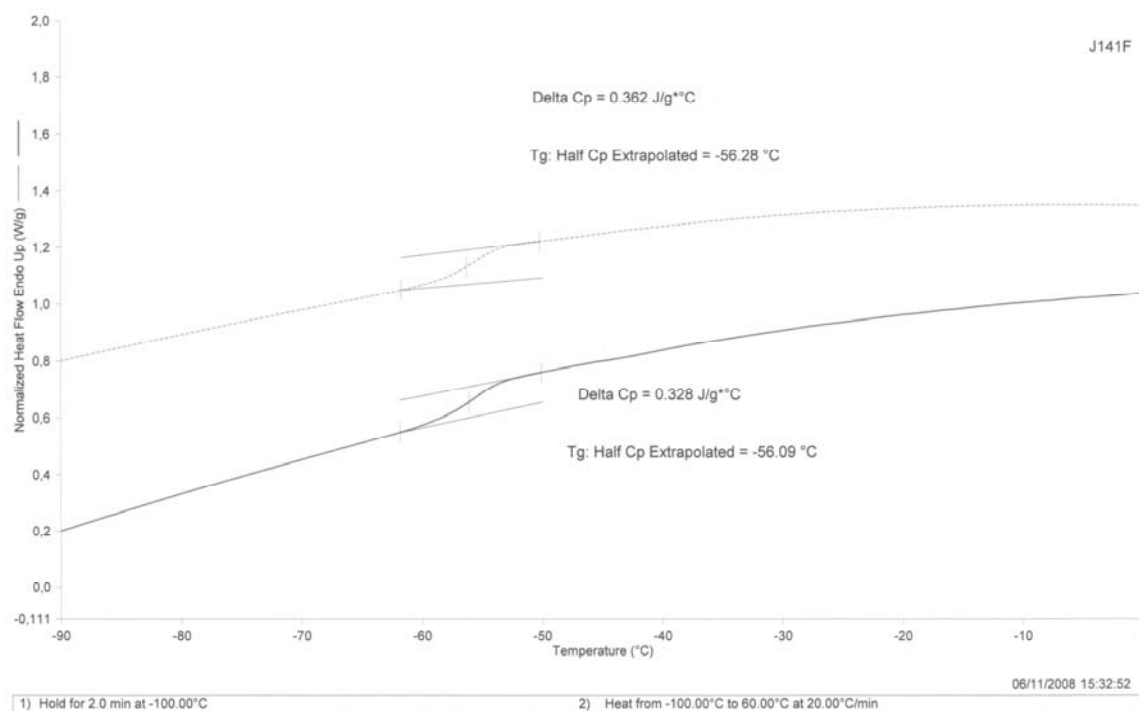
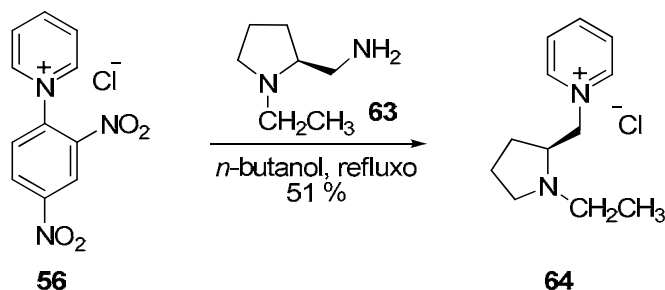


Figura 191. Termograma de análise calorimétrica diferencial do composto **62**.

cloreto de (*S*)-1-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piridínio **64**



A uma suspensão do cloreto de 1-(2,4-dinitrofenil)piridínio¹⁷⁴ **56** (2,30 g; 8,17 mmol) em *n*-butanol (80,0 mL) foi adicionado (*S*)-2-(aminometil)-1-etilpirrolidina **63** (1,01 g; 7,96 mmol) e a mistura resultante foi refluxada por 20h. Após resfriamento à temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido com água (60,0 mL). A

¹⁷⁴ Este sal de Zincke foi preparado de acordo com a metodologia descrita na literatura: Patrascu, C.; Sugisaki, C.; Mingotaud, C.; Marty, J.-D.; Génisson, Y.; Lauth-de-Viguerie, N. *Heterocycles* **2004**, 63, 2033.

solução aquosa obtida foi lavada com diclorometano (3x80 mL) e concentrado até a secura em evaporador rotatório. O óleo castanho-escuro obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: diclorometano/metanol, 9:1 até 1:1 + 3 gotas de NH_4OH /10 mL de eluente) levando a formação do cloreto de piridínio **64** em 51 % de rendimento (1,88 g), como um óleo denso amarelo-claro.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = + 1,3$ (*c* 1,17 em CH_3OH). **IV (filme, cm^{-1}):** 3044, 2974, 2612, 2505, 1581, 1490, 1455, 1187, 1055, 777, 729. **RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , δ):** 9,30 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 8,74 (t aparente, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 6,8$ e 7,4 Hz, 2H), 5,27 (AB de um sistema ABX, $\Delta\delta$ 0,36, $J = 5,6$, 8,7 e 13,7 Hz, 2H), 4,26 (quinteto, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,53-3,19 (m, 3H), 2,31-1,99 (m, 4H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , δ):** 148,5 (CH), 146,9 (CH), 130,1 (CH), 67,6 (CH), 61,0 (CH_2), 55,2 (CH_2), 51,5 (CH_2), 29,3 (CH_2), 22,8 (CH_2), 11,1 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 191 [M^+]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2$ [M^+] 191,1548; encontrada 191,1562.

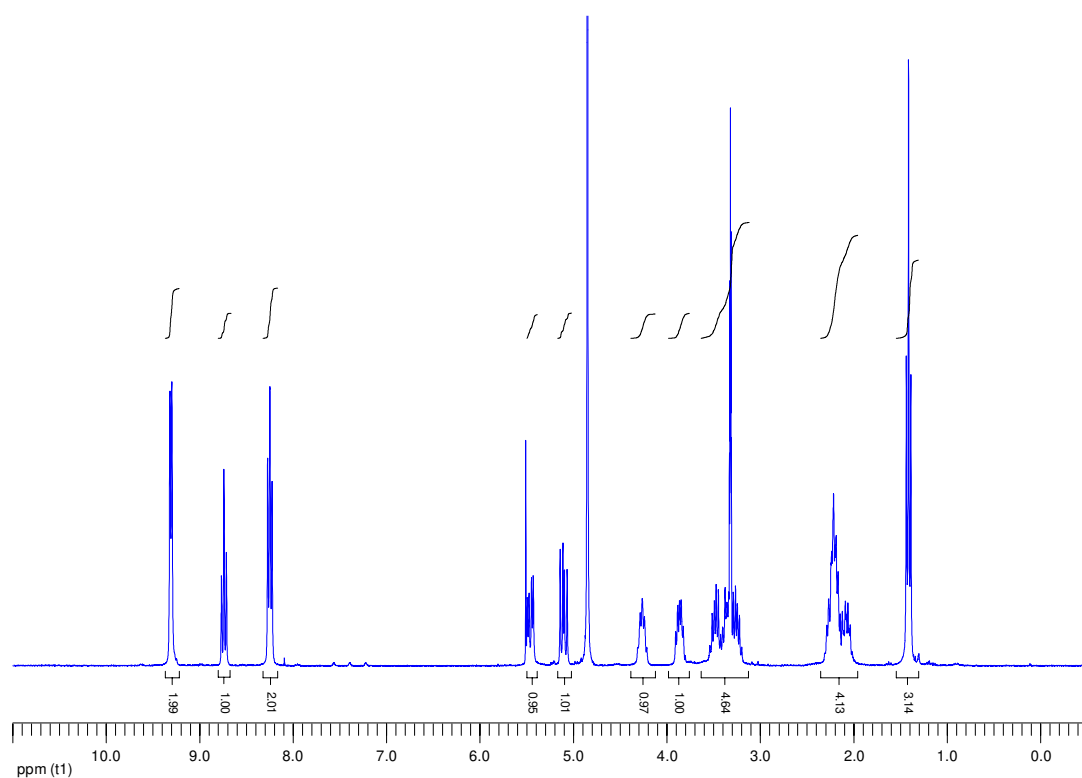


Figura 192. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) do composto **64**.

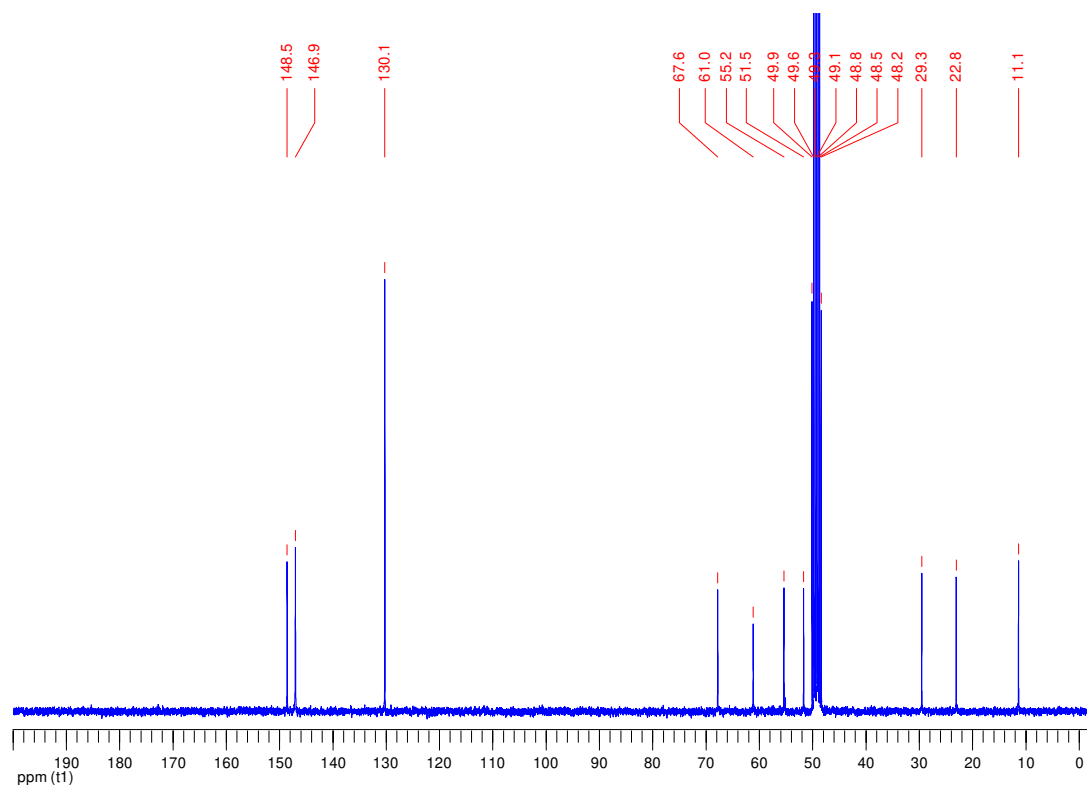
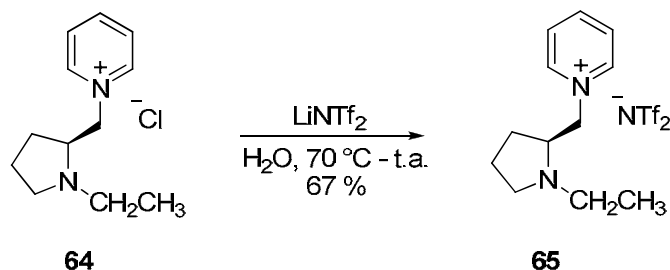


Figura 193. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) do composto **64**.

bis(trifluorometanossulfonil)imida de (S)-1-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]piridínio 65



Preparado a partir do cloreto de piridínio **64** (1,66 g; 5,90 mmol) de acordo com o procedimento geral para a metátese de ânions com bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio. O piridínio **65** foi obtido em 67 % de rendimento (1,85 g), como um óleo denso castanho-claro. $[\alpha]_D^{25} = + 5,6$ (c 1,05 em CH_3OH). $T_g = - 52\text{ }^\circ\text{C}$. **IV (filme, cm^{-1}):** 3138, 3095, 3072, 2976, 2872, 2812, 1490, 1456, 1353, 1196, 1137, 1059, 790, 740. **RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , δ):** 8,98 (d aparente, $J = 5,6\text{ Hz}$, 2H), 8,65 (t aparente, $J = 7,9\text{ Hz}$, 1H), 8,14 (t aparente, $J = 7,4\text{ Hz}$, 2H), 4,79-4,66 (m, 2H), 3,58-3,44 (m, 1H), 3,42-3,29 (m sobreposto ao pico do solvente, 1H), 3,00-2,58 (m, 3H), 2,18-2,01 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 1H), 1,81-1,56 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD , δ):** 147,6 (CH), 146,8 (CH), 129,2 (CH), 121,2 (q, $J = 320,3\text{ Hz}$, SO_2CF_3), 65,6 (CH), 63,7 (CH_2), 54,6 (CH_2), 50,7 (CH_2), 28,9 (CH_2), 23,9 (CH_2), 13,0 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 191 [M^+]. **EM (ESI -):** m/z 280 [NTf_2^-]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2$ [M^+] 191,1548; encontrada 191,1582.

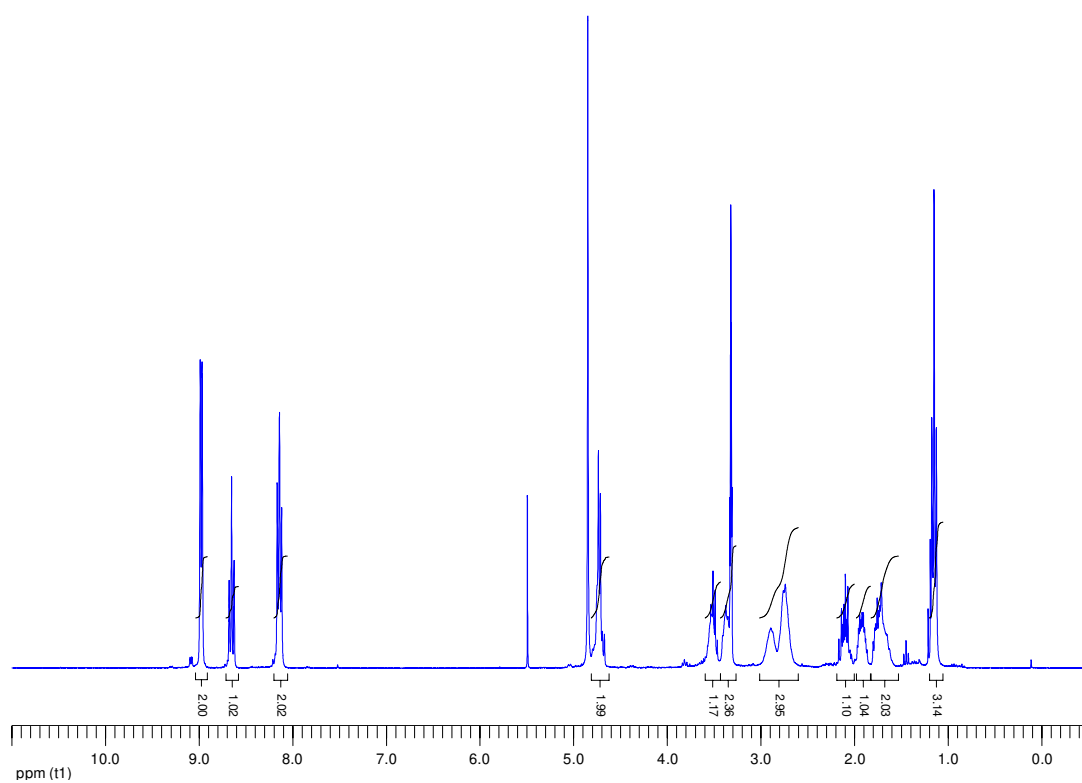


Figura 194. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) do composto **65**.

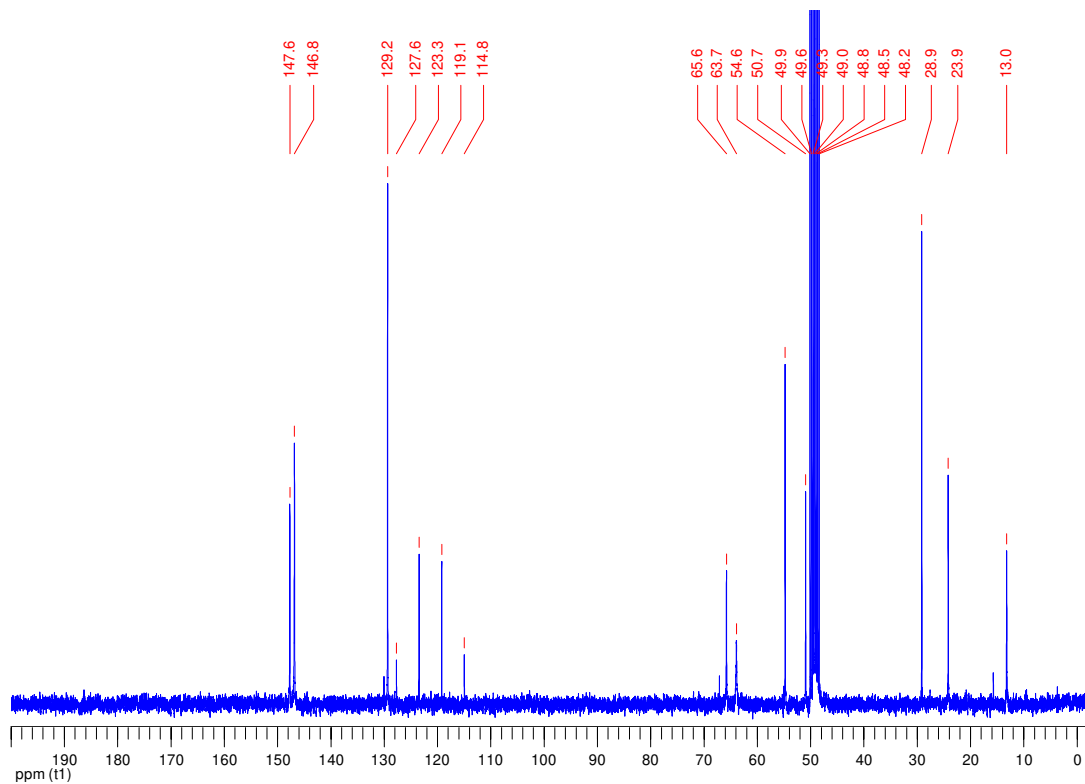


Figura 195. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) do composto **65**.

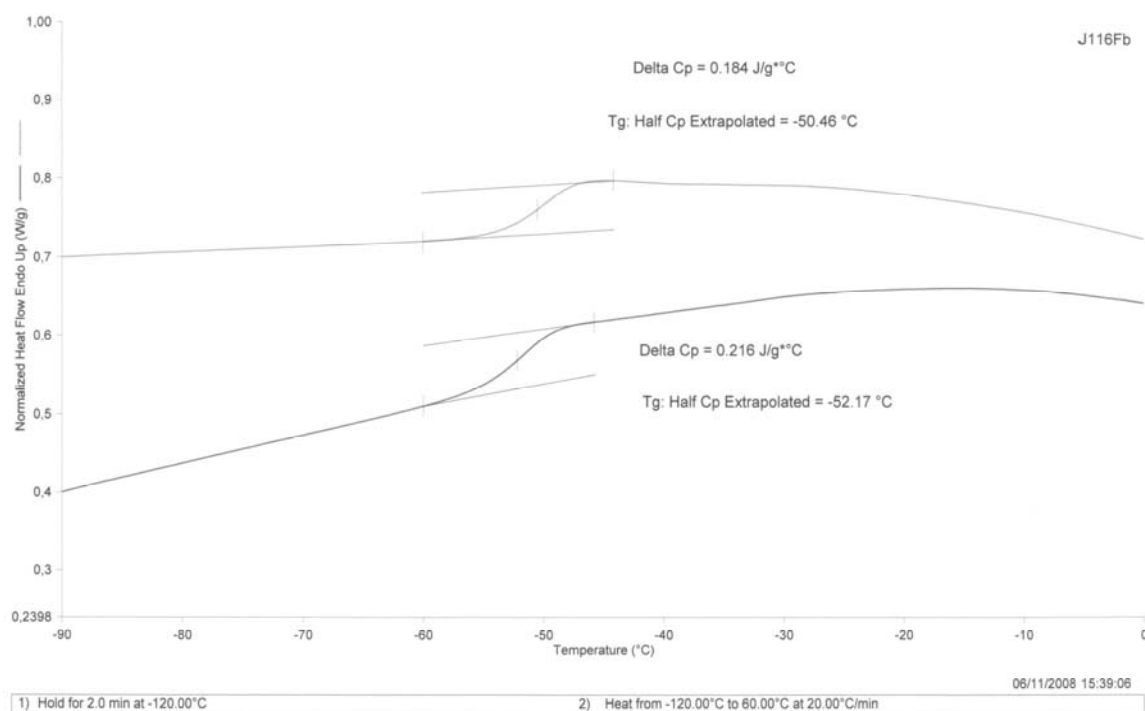
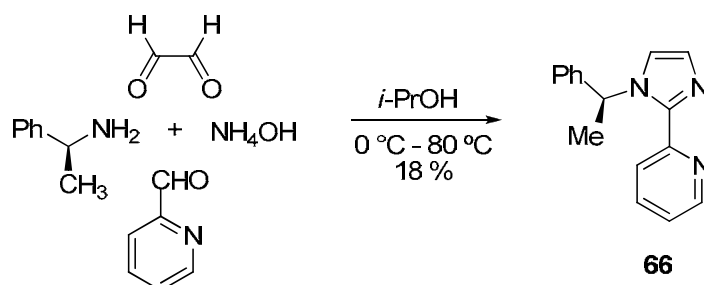


Figura 196. Termograma de análise calorimétrica diferencial do composto **65**.

(S)-2-(1-(1-feniletil)-1H-imidazol-2-il)piridina **66**



A uma solução da (S)- α -metilbenzilamina (2,25 g; 18,6 mmol) e de hidróxido de amônio concentrado (2,0 mL; 37,2 mmol) em propan-1-ol (10,0 mL) a 0 °C foi adicionada, gota-à-gota, a uma solução de glioxal (2,34 mL; 20 mmol) e 2-piridinacarboxaldeído (1,9 mL; 20 mmol) em propan-1-ol (20 mL). Após 1 hora a 0 °C, a solução foi aquecida a 80 °C e agitada por 4h. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e água foi adicionada (100 mL). A solução resultante foi extraída com diclorometano

(3x100 mL) e a fase orgânica combinada foi lavada com água (2x100 mL), seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo castanho obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: éter de petróleo/acetato de etila 1:1) levando a formação do imidazol **66** em 18 % de rendimento (0,84 g), como um óleo castanho-claro.

$[\alpha]_D^{25} = -244,4$ (*c* 1,00 em CHCl₃). **IV (filme, cm⁻¹):** 3108, 3046, 2981, 2936, 1589, 1566, 1484, 1451, 1404, 1265, 1149, 1093, 1023, 792, 738, 700. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ):** 8,59 (dt, *J*= 0,8 e 4,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J*= 0,5 e 8,0 Hz, 1H), 7,75 (tdd, *J*= 0,5, 1,8 e 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,16 (m, 7H e um singleto largo centrado em 7,18, 1H), 7,10 (sl, 1H), 1,88 (d, *J*= 7,1 Hz, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ):** 151,0 (C₀), 148,1 (CH), 144,6 (C₀), 142,2 (C₀), 136,5 (CH), 128,6 (CH), 128,4 (CH), 127,3 (CH), 126,4 (CH), 123,2 (CH), 122,4 (CH), 119,7 (CH), 54,8 (CH), 21,6 (CH₃). **EM (ESI +):** *m/z* 250 [M+H⁺]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₆H₁₆N₃ [M+H⁺] 250,1344, encontrada 250,1346.

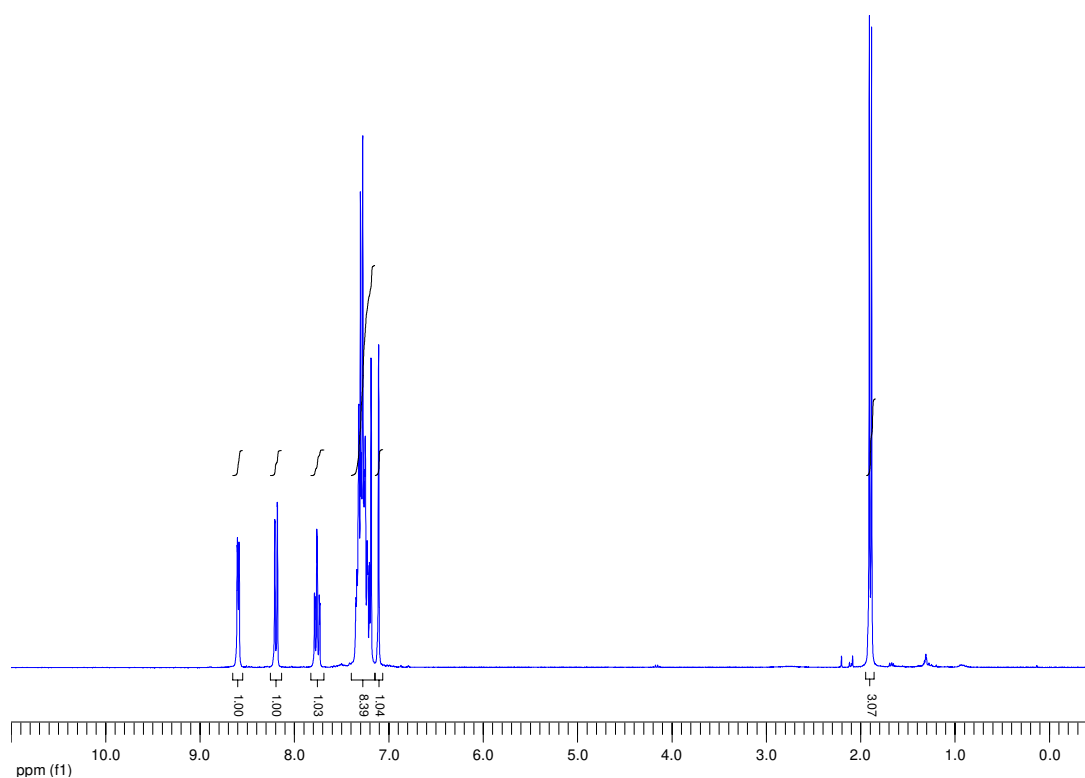


Figura 197. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **66**.

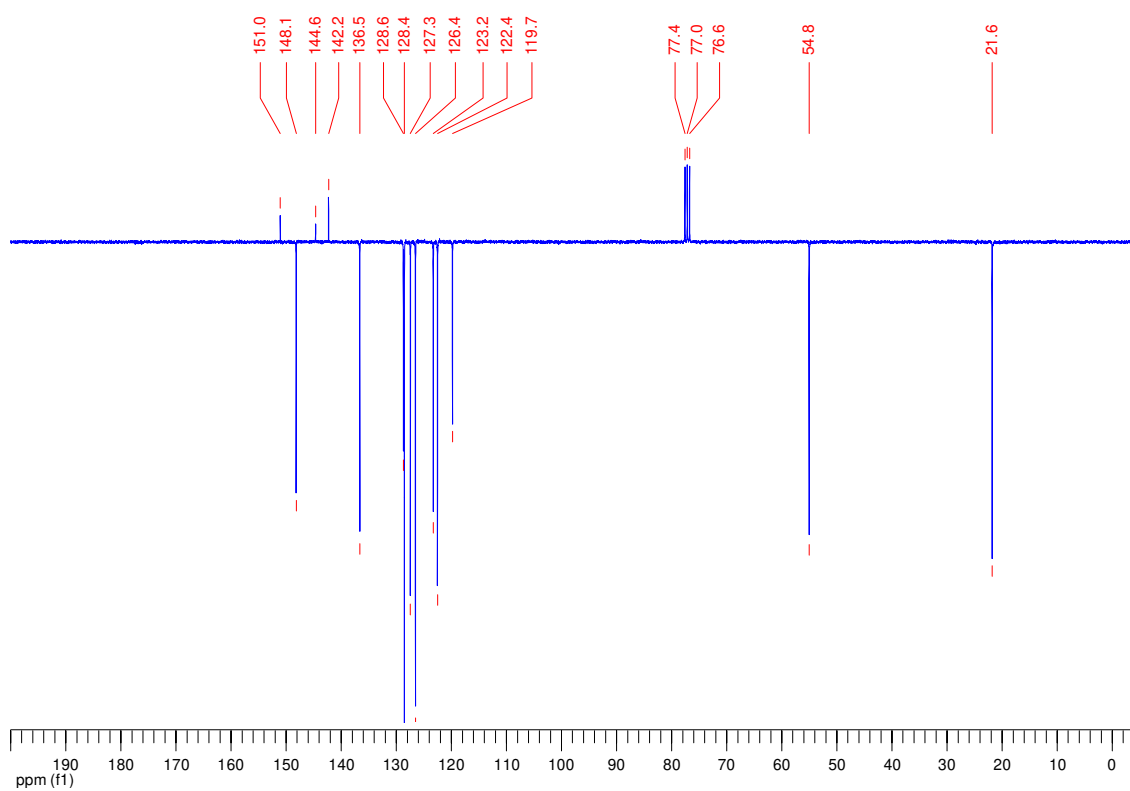
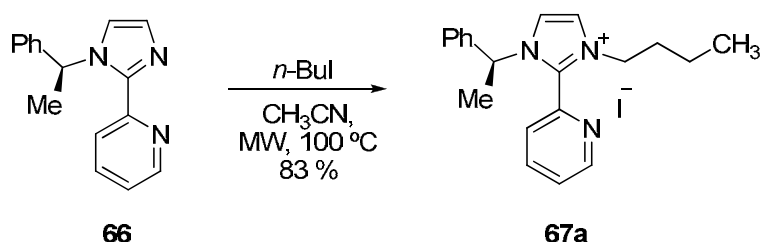


Figura 198. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **66**.

iodeto de (S)-3-butil-1-(1-feniletil)-2-(piridin-2-il)-1H-3-imidazólio 67a



Uma solução do imidazol **66** (500 mg; 2,00 mmol) e 1-iodobutano (1,14 mL; 10,0 mmol) em acetonitrila (4,0 mL) foi aquecida a 100 °C em um tubo selado sob irradiação micro-ondas (150 W) por 2h. Em seguida, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em água (70,0 mL). Uma solução aquosa saturada de NaCl (30,0 mL) foi adicionada e a solução resulante foi extraída com éter dietílico (2x80 mL) e diclorometano (3x90 mL). O extrato diclorometânico combinado foi seco com Na₂SO₄ anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida levando a obtenção do iodeto **67a** em 83 % de rendimento (0,72 g), como um óleo amarelo-claro.

$[\alpha]_D^{25} = -109,4$ (*c* 1,56 em CHCl₃). **IV (filme, cm⁻¹):** 3089, 3054, 2960, 2934, 2873, 2190, 1594, 1571, 1499, 1455, 1427, 1221, 1190, 920, 800, 727, 702. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ):** 8,82 (ddd, *J*= 1,0 , 1,7 e 4,8 Hz, 1H), 8,32-8,19 (m, 1H), 8,07 (td aparente, *J*= 1,7 e 7,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,21-7,12 (m, 2H), 5,70 (q, *J*= 6,9 Hz, 1H), 4,23 (quinteto de d, *J*= 2,4 e 7,4 Hz, 2H), 1,96 (d, *J*= 7,7 Hz, 3H), 1,76 (quinteto, *J*= 7,5 Hz, 2H), 1,24 (quinteto, *J*= 7,4 Hz, 2H), 0,80 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ):** 150,9 (CH), 142,0 (C₀), 141,1 (C₀), 138,3 (CH), 137,5 (C₀), 129,1 (CH), 128,9 (CH), 128,3 (CH), 126,8 (CH), 126,4 (CH), 123,0 (CH), 119,9 (CH), 58,4 (CH), 49,4 (CH₂), 31,6 (CH₂), 21,1

(CH₃), 19,3 (CH₂), 13,2 (CH₃). **EM (ESI +):** m/z 306 [M⁺]. **EM (ESI -):** m/z 127 [I⁻]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₂₀H₂₄N₃ [M⁺] 306,1970; encontrada 306,2000.

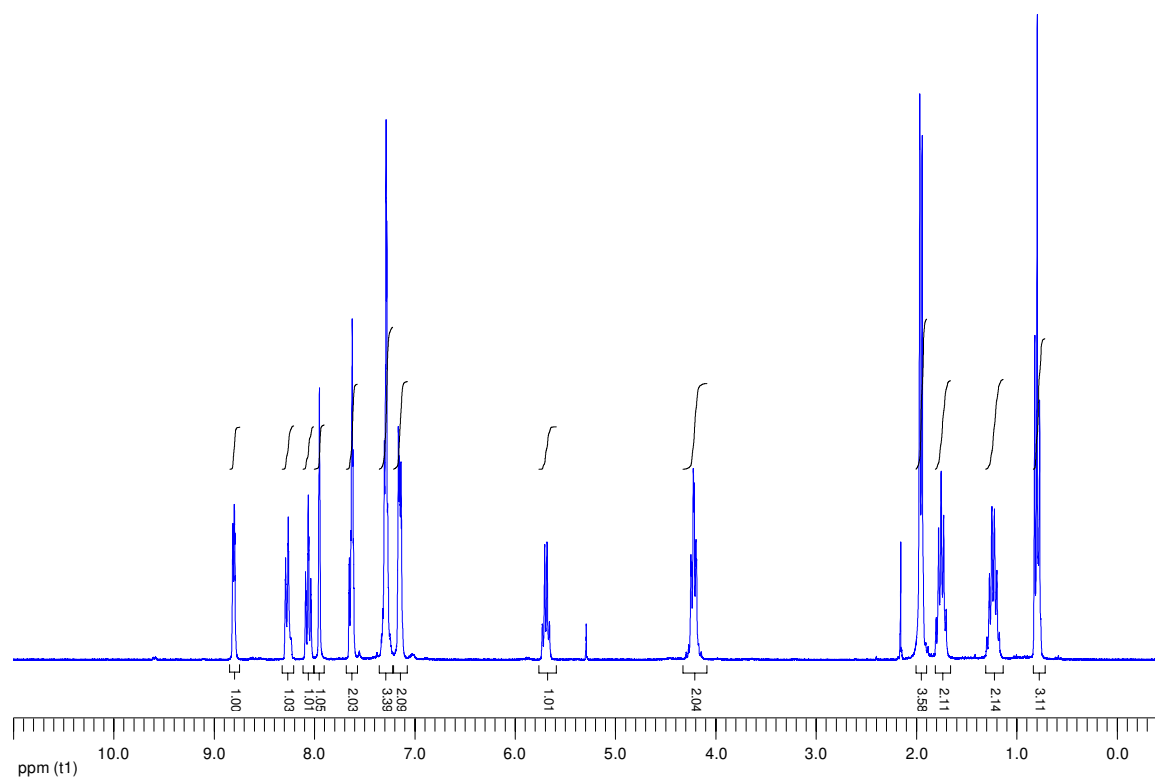


Figura 199. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **67a**.

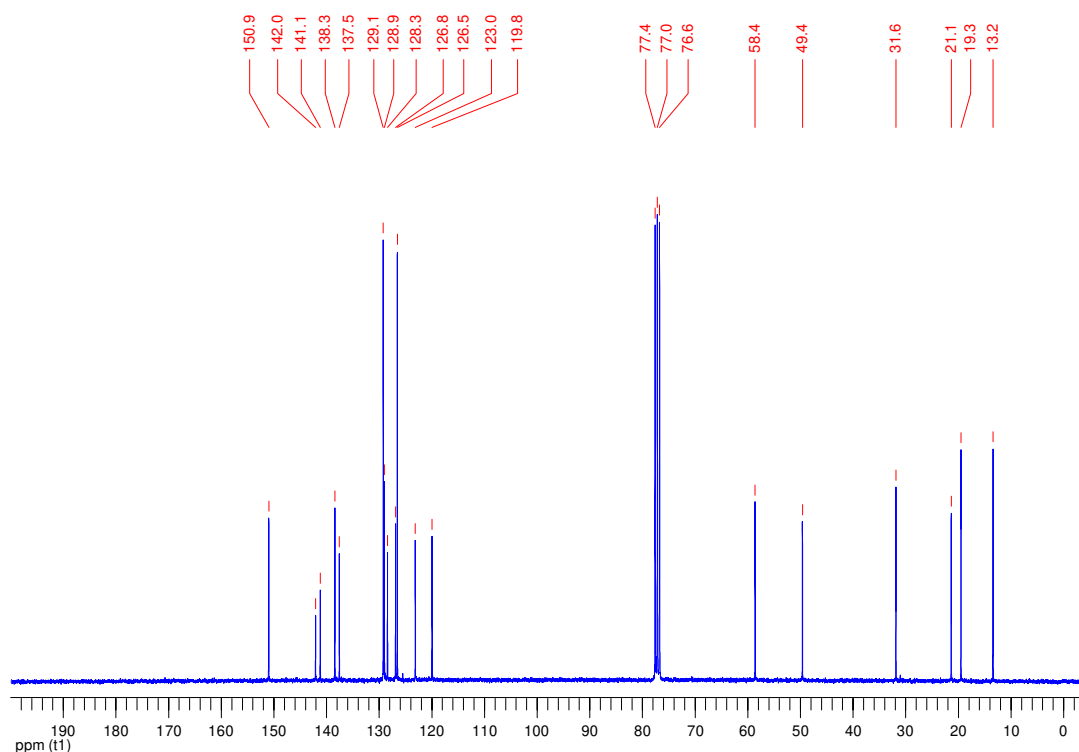
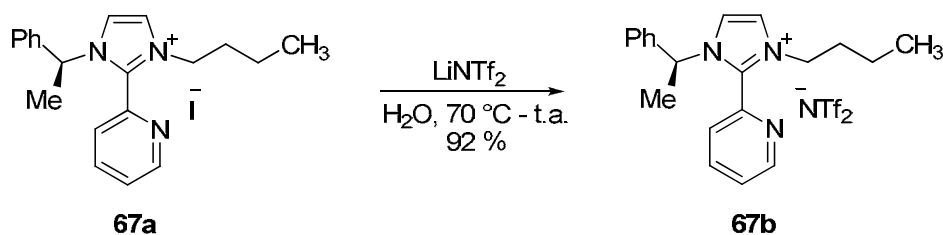


Figura 200. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **67a**.

bis(trifluorometanossulfonil)imida de (S)-3-butil-1-(1-feniletil)-2-(piridin-2-il)-1H-3-imidazólio 67b



Preparado a partir do iodeto **67a** (274 mg; 0,63 mmol) de acordo com o procedimento geral para a metátese de ânions com bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio. O imidazólio **67b** foi obtido em 92 % de rendimento (339 mg), como um óleo castanho-claro. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -97,6$ (c 1,36 em CHCl_3). $T_g = -40$ °C. **IV (filme, cm^{-1}):** 3142, 3067, 2966, 2939, 2878, 1595, 1573, 1499, 1455, 1353, 1332, 1226, 1195, 1138, 1058, 790, 617,

570, 513. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,84 (ddd, $J= 0,9, 1,7$ e $4,8$ Hz, 1H), 8,03 (td, $J= 1,8$ e $7,8$ Hz, 1H), 7,83 (dt, $J= 1,0$ e $7,9$ Hz, 1H), 7,62 (ddd, $J= 1,2, 4,8$ e $7,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J= 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J= 2,1$ Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,11 (ddd, $J= 0,5, 2,2$ e $5,2$ Hz, 2H), 5,63 (q, $J= 7,0$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J= 7,6$ Hz, 2H), 1,89 (d, $J= 7,0$ Hz, 3H), 1,72 (quinteto aparente, $J= 7,5$ Hz, 2H), 1,22 (septeto, $J= 7,5$ Hz, 2H), 0,81 (t, $J= 7,3$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 151,1 (CH), 142,2 (C_0), 141,2 (C_0), 138,4 (CH), 137,4 (C_0), 129,3 (CH), 129,2 (CH), 127,5 (CH), 126,9 (CH), 126,4 (CH), 122,6 (CH), 119,9 (q, $J= 321,5$ Hz, SO_2CF_3), 119,7 (CH), 58,6 (CH), 49,2 (CH_2), 31,7 (CH_2), 20,6 (CH_3), 19,3 (CH_2), 13,1 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 306 [M^+]. **EM (ESI -):** m/z 280 [NTf_2^-]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3$ [M^+] 306,1970; encontrada 306,1982.

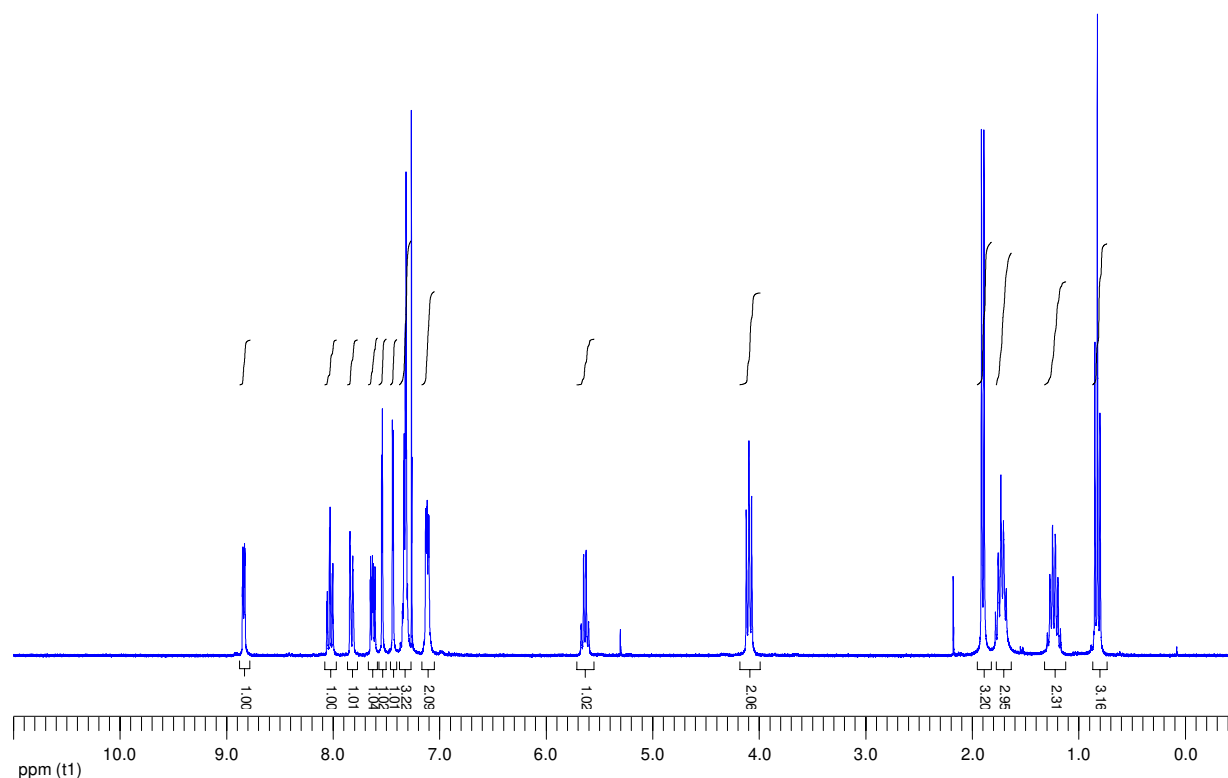


Figura 201. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **67b**.

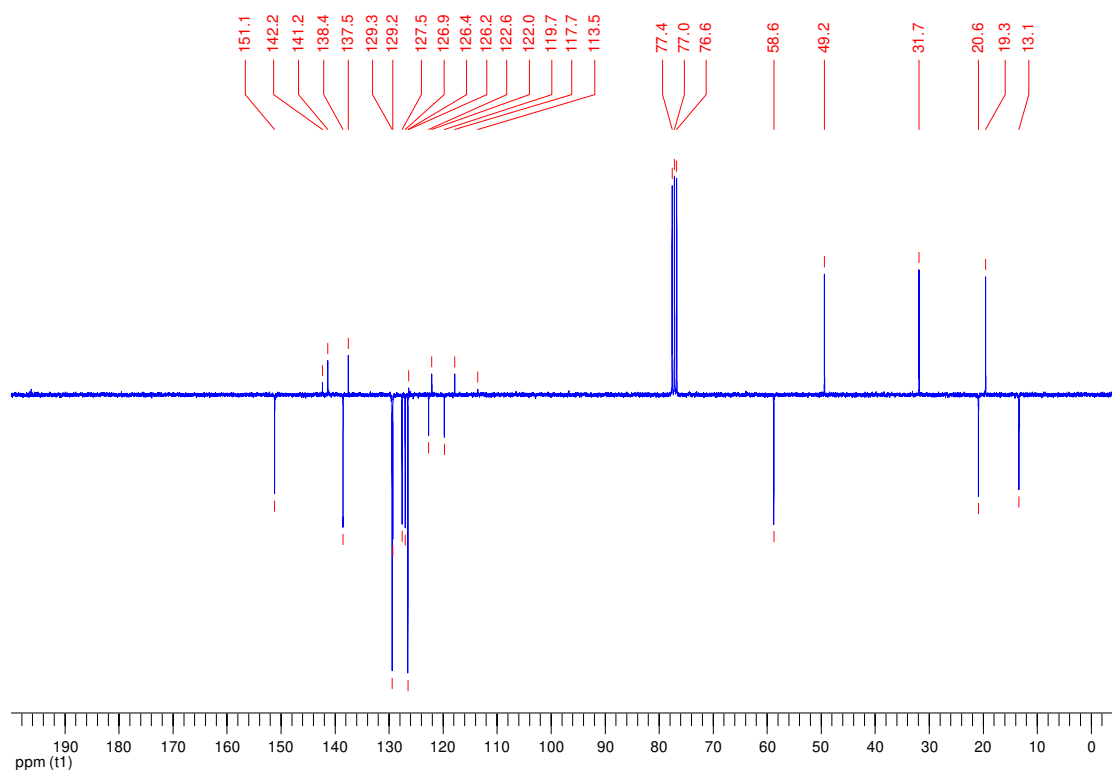


Figura 202. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **67b**.

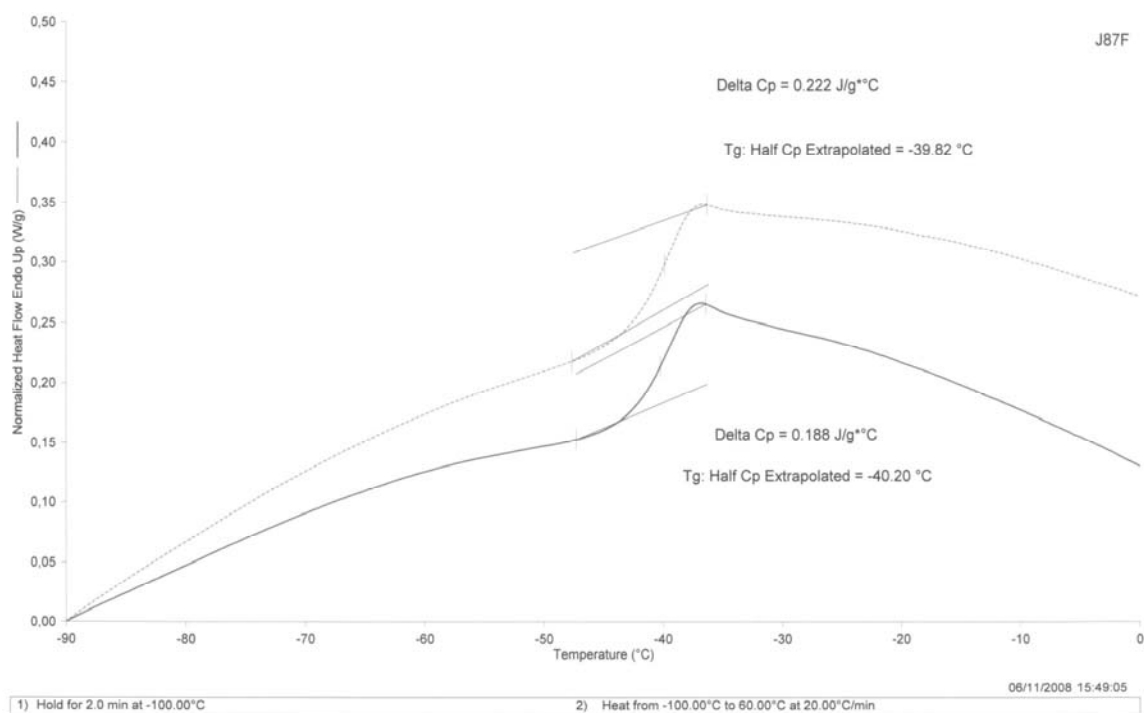
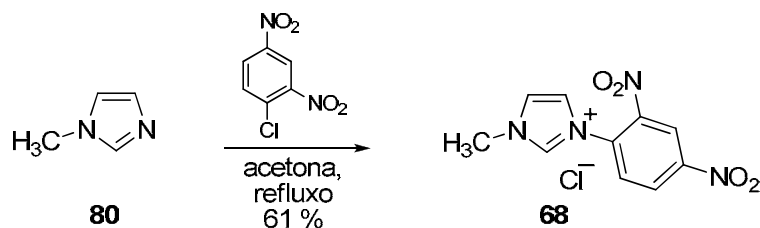


Figura 203. Termograma de análise calorimétrica diferencial para **67b**.

cloreto de 3-(2,4-dinitrofenil)-1-metil-imidazólio **68**



A uma solução do 1-metilimidazol **80** (2,50 g; 30,50 mmol) em acetona (20 mL) foi adicionado 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (6,20 g; 30,60 mmol) e a mistura resultante foi refluxada pelo período de 6h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, o precipitado foi filtrado, lavado com acetona e seco sob vácuo para dar o sal tipo-Zincke **68** em 81 % de rendimento (7,04 g), como um sólido amorfo bege.

p.f. = 235 °C (decomposição). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3076, 2927, 1607, 1583, 1536, 1356, 1221, 1089, 954, 859, 770. **RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ):** 9,90 (s, 1H), 9,03 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,87 (dd, *J* = 2,6 e 8,7 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,9 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆ δ):** 148,4 (C₀), 143,8 (C₀), 138,5 (C₀), 132,5 (C₀), 131,8 (CH), 129,6 (CH), 124,1 (CH), 123,8 (CH), 121,5 (CH), 36,3 (CH₃). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₀H₉N₄O₄ [M⁺] 249,0624; encontrada 249,0614.

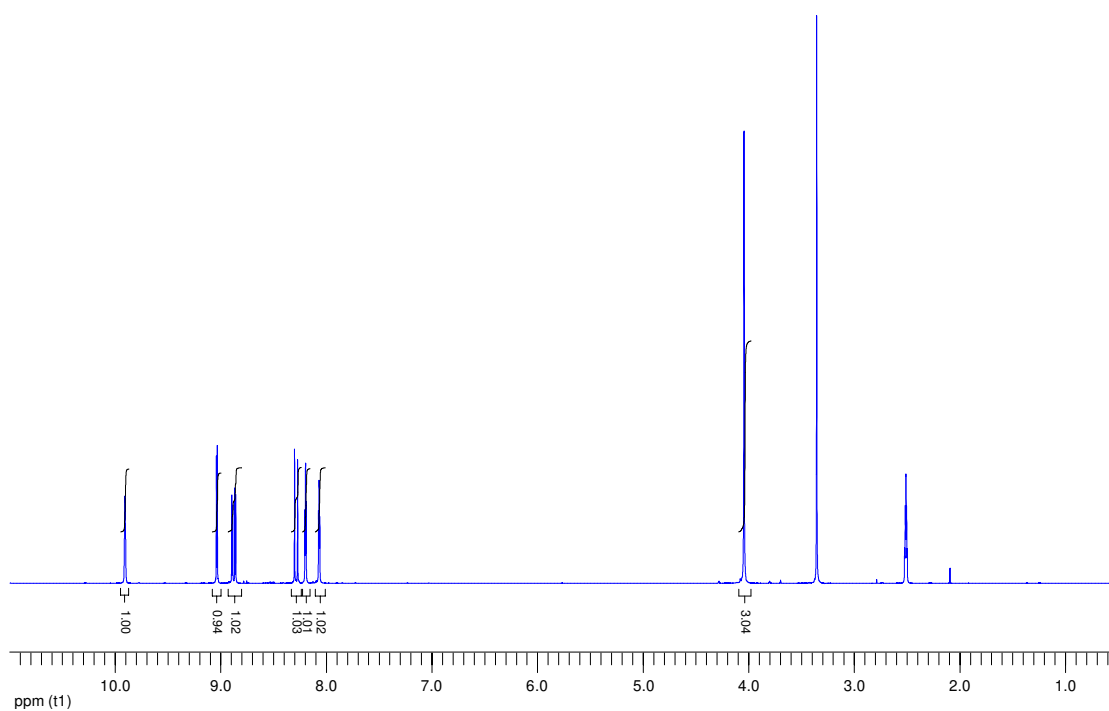


Figura 204. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) do composto **68**.

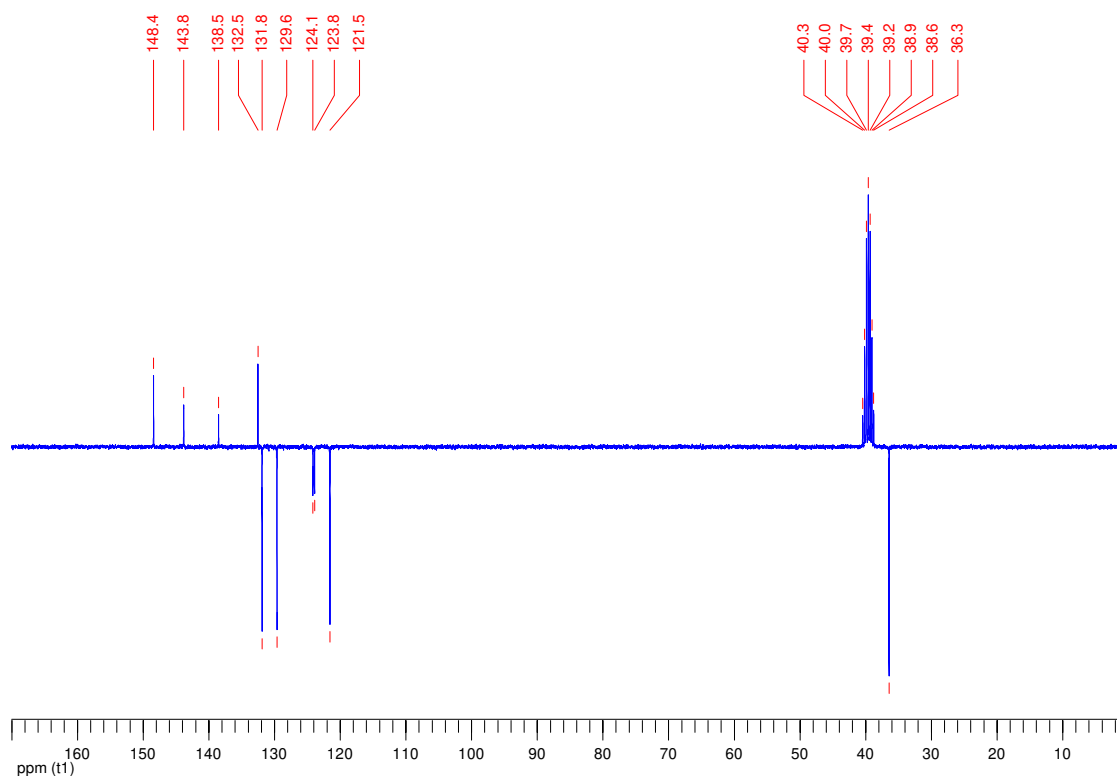
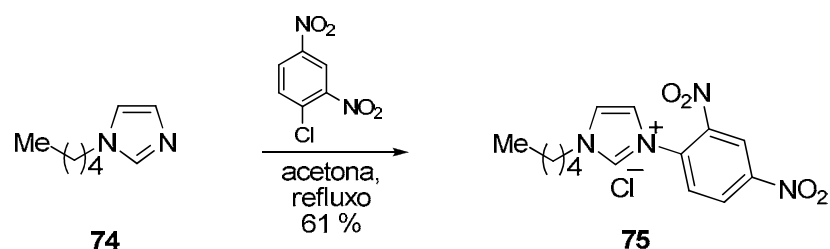


Figura 205. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-d₆) do composto **68**.

cloreto de 1-pentil-3-(2,4-dinitrofenil)-imidazólio 75



A uma solução do 1-pentilimidazol **74**¹⁷⁵ (1,53 g, 11,08 mmol) em acetona (8,0 mL) foi adicionado o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (2,28 g, 11,26 mmol) e a mistura resultante foi refluxada por 6 horas. Após este período, a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e o precipitado foi filtrado, lavado com acetona e seco sob pressão reduzida, levando a obtenção do sal tipo-Zincke **75** em 61 % de rendimento (2,31 g), como um sólido amorfo bege.

IV (filme, cm⁻¹): 2960, 1613, 1547, 1468, 1345, 1267, 1207, 1085, 910, 836, 742. **RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ):** 9,98 (sl, 1H), 9,04 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 8,88 (dd, *J*= 2,6 e 8,7 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 8,21 (t, *J*= 1,8 Hz, 1H), 8,16 (t, *J*= 1,8 Hz, 1H), 4,36 (t, *J*= 7,1 Hz, 2H), 1,90 (quinteto, *J*= 7,1 Hz, 2H), 1,42-1,22 (m, 4H), 0,89 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, δ):** 148,4 (C₀), 143,8 (C₀), 137,9 (CH), 132,4 (C₀), 131,8 (CH), 129,5 (CH), 124,0 (CH), 122,9 (CH), 121,5 (CH), 49,4 (CH₂), 28,7 (CH₂), 27,4 (CH₂), 21,4 (CH₂), 13,7 (CH₃). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₄H₁₇N₄O₄ [M⁺] 305,1250; encontrada 305,1230.

¹⁷⁵ Preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura: Khabnadideh, S.; Rezaei, Z.; Khalafi-Nezhad, A.; Bahrinajafi, R.; Mohamadi, R.; Farrokhrooz, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2863.

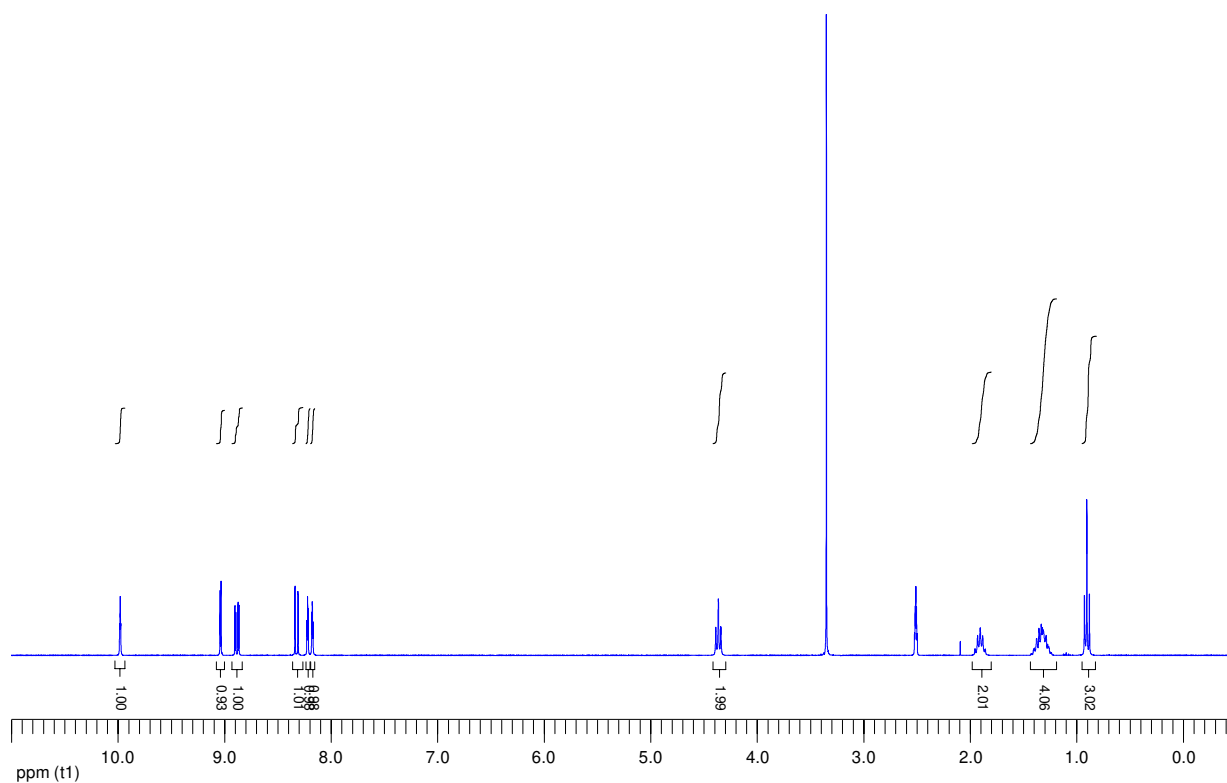


Figura 206. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto **75**.

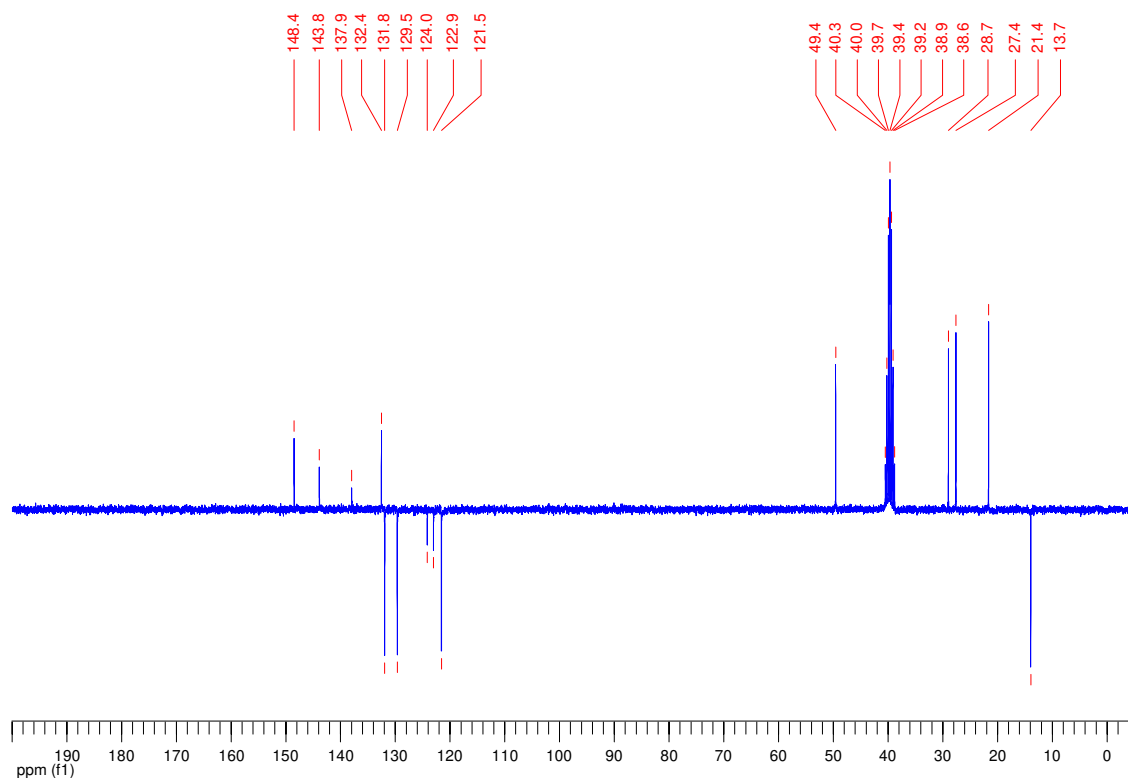
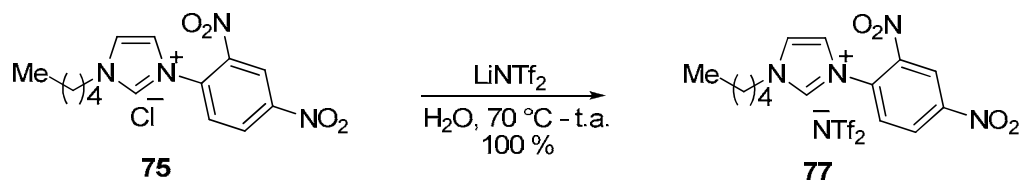


Figura 207. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto **75**.

bis(trifluorometanossulfonil)imida de 3-(2,4-dinitrofenil)-1-pentil-imidazólio 77



Uma solução do cloreto de 3-(2,4-dinitrofenil)-1-pentil-imidazólio **75** (500 mg; 1,47 mmol) em água (10,0 mL) contendo bis(trifluorometanossulfonil)imida de lítio (462 mg; 1,61 mmol; 1,1 equiv.) foi aquecida sob agitação magnética a 70 °C por 1 hora, permanecendo a temperatura ambiente pelo período de uma noite. Após este período, o material oleoso insolúvel foi extraído com CH₂Cl₂ (3x80 mL) e a fase orgânica combinada foi lavada com água (5x80 mL), seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório levando a formação do composto **77** em rendimento quantitativo (861 mg), como um líquido amarelo-claro.

IV (filme, cm⁻¹): 3151, 2938, 1615, 1548, 1469, 1349, 1195, 1141, 1085, 1056, 911, 837, 790, 741, 616. **RMN de ¹H (300 MHz, CD₃CN, δ):** 8,89 (d, *J*= 2,5 Hz, 1H), 8,69 (t aparente, *J*= 1,6 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J*= 2,5 e 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 4,14 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,32-1,13 (m, 4H), 0,79 (t, *J*= 6,9 Hz, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃CN, δ):** 150,2 (C₀), 145,4 (C₀), 137,7 (CH), 133,2 (C₀), 132,9 (CH), 130,5 (CH), 125,3 (CH), 124,1 (CH), 122,8 (CH), 120,8 (q, *J*= 320,6 Hz, SOCF₃), 51,3 (CH₂), 30,0 (CH₂), 28,6 (CH₂), 22,6 (CH₂), 14,0 (CH₃). **MS (ESI +) *m/z*:** 305 [M⁺]; **MS (ESI -) *m/z*:** 280 [NTf₂⁻]; **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₄H₁₇N₄O₄ [M⁺] 305,1250; encontrada 305,1300.

HRMS (ESI -): massa exata calculada para $\text{C}_2\text{NO}_4\text{F}_6\text{S}_2$ $[\text{NTf}_2^-]$ 279,9173; encontrada 279,9201.

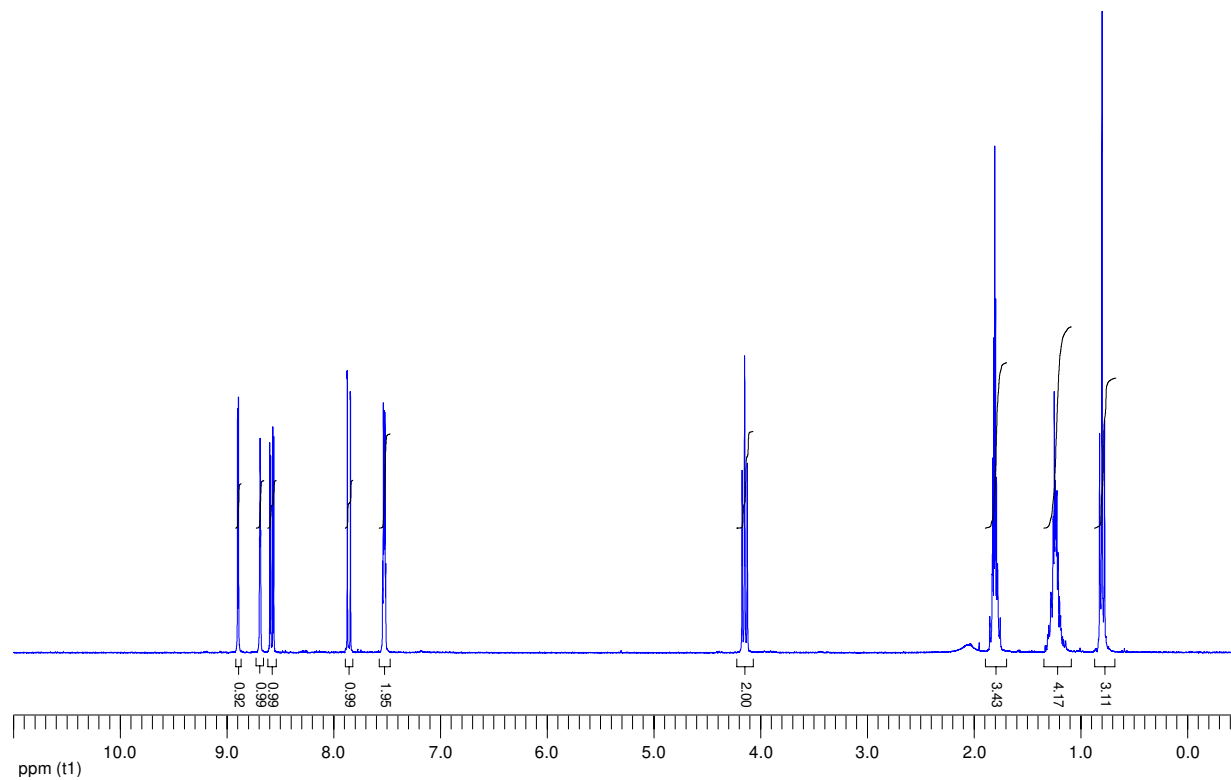


Figura 208. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN) do composto **77**.

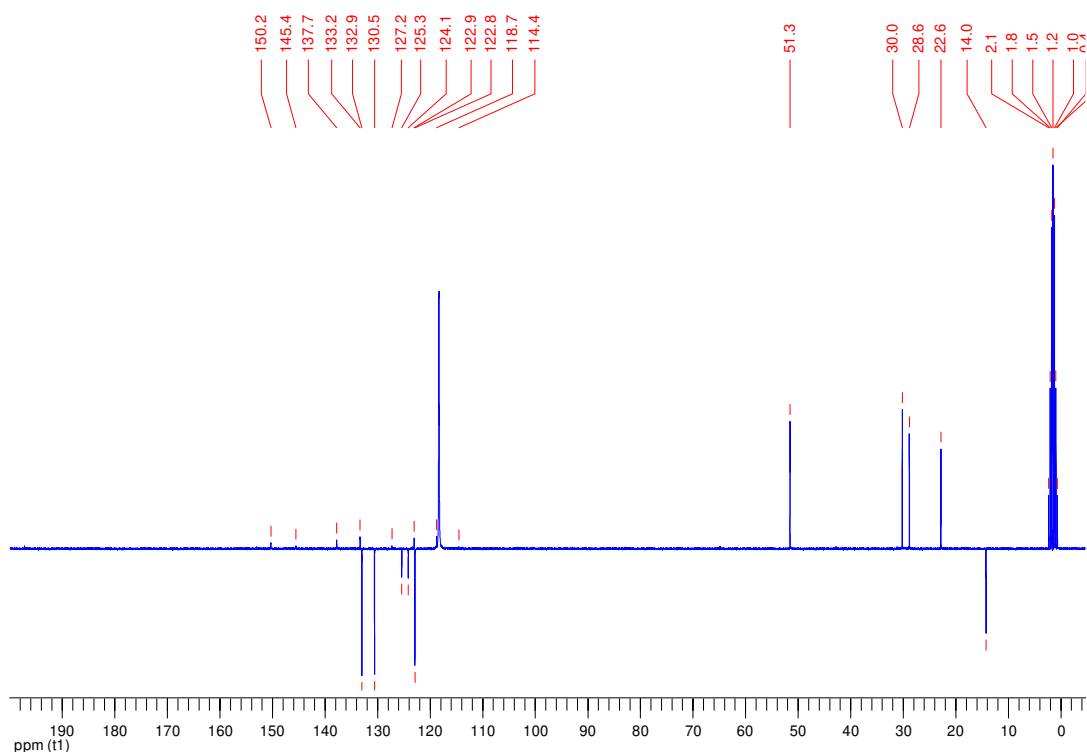
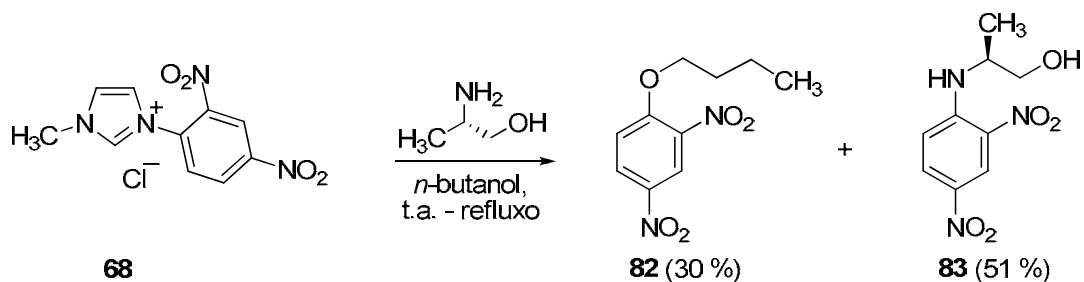


Figura 209. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) do composto **77**.

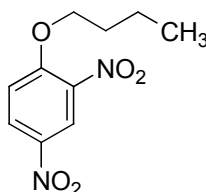
1-butoxi-2,4-dinitrobenzeno **82** e (S)-2-(2,4-dinitrofenilamino)propan-1-ol **83**



Uma solução de L-alaninol (145 mg; 1,93 mmol) em *n*-butanol (0,50 mL) foi adicionada a uma suspensão do cloreto de imidazol **68** (500 mg; 1,76 mg) em *n*-butanol (5 mL), a temperatura ambiente, levando a formação de uma solução de coloração amarelada. A mistura reacional foi gradualmente aquecida até a temperatura de refluxo e mantida sob agitação magnética por

20h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: CH₂Cl₂/acetato de etila 100:0, 90:10 e 80:20) levando a obtenção do éter aromático **82** em 30 % de rendimento (125 mg), como um líquido incolor, e da anilina **83** em 51 % de rendimento (218 mg), como um sólido laranja-claro.

1-butoxi-2,4-dinitrobenzeno **82**¹⁷⁶



IV (filme, cm⁻¹): 3117, 2962, 2875, 1608, 1526, 1343, 1287, 1152, 1069, 962, 833, 744. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ):** 8,69 (d, *J*= 2,8 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J*= 2,8 e 9,3 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 4,24 (t, *J*= 6,3 Hz, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H), 0,97 (d, *J*= 7,3 Hz, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ):** 156,9 (C₀), 139,7 (C₀), 138,8 (C₀), 129,0 (CH), 121,7 (CH), 114,2 (CH), 70,6 (CH₂), 30,6 (CH₂), 18,9 (CH₂), 13,6 (CH₃). **EM (ESI +):** *m/z* 503 [2M+Na⁺, 79 %], 263 [M+Na⁺, 100%].

¹⁷⁶ Os dados obtidos para este composto estão de acordo com os publicados na literatura: Ogata, Y.; Okano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3211.

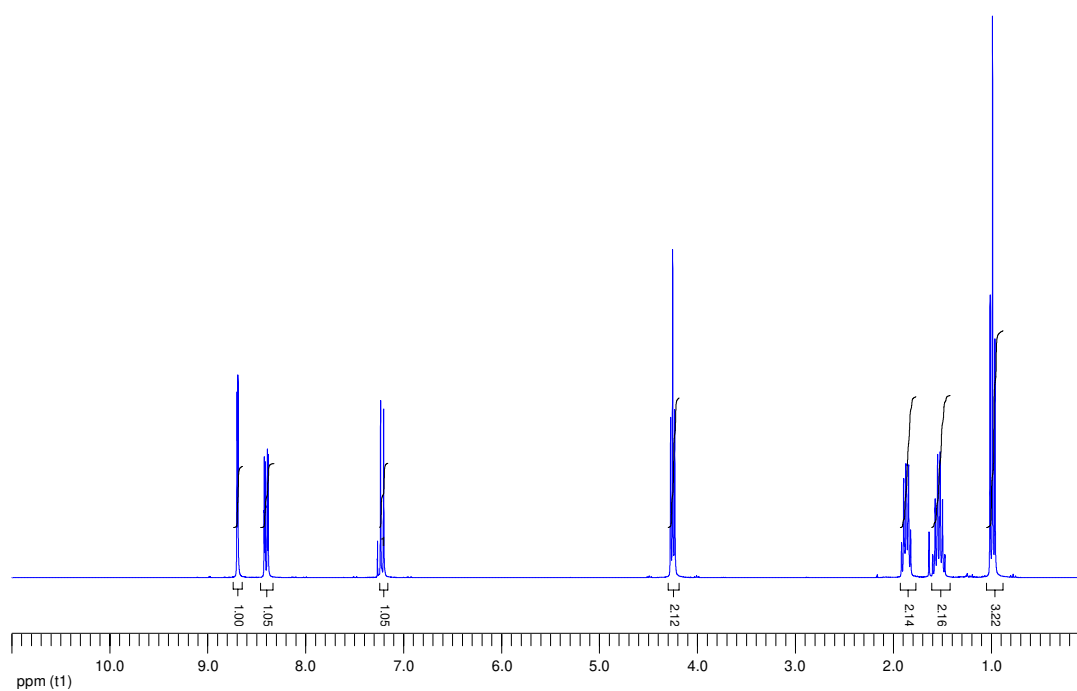


Figura 210. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **82**.

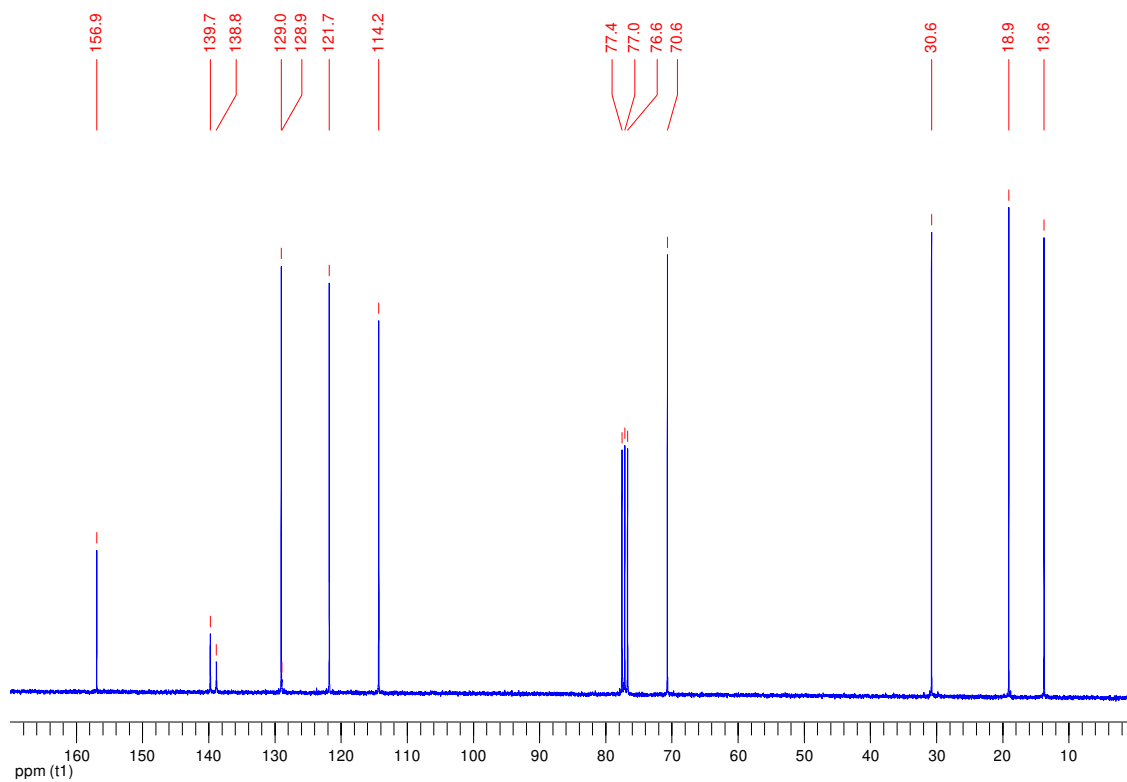
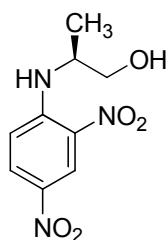


Figura 211. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **82**.

(S)-2-(2,4-dinitrofenilamino)propan-1-ol 83



p.f. = 69-70 °C. $[\alpha]_D^{25} = +16,0$ (*c* 1,20 em CHCl_3). **IV (KBr, cm^{-1}):** 3350, 3089, 2939, 1625, 1585, 1504, 1422, 1342, 1274, 1124, 1082, 995, 827, 743. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 9,06 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,72 (d alargado, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,21 (ddd, $J = 0,6, 2,7$ e $9,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,82 (AB de um sistema ABX, $\Delta\delta$ 0,10, $J = 4,1, 5,4$ e $11,0$ Hz, 2H), 2,35 (sl, 1H), 1,38 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 148,0 (C_0), 135,6 (C_0), 130,1 (CH e C_0 sobrepostos), 124,3 (CH), 114,5 (CH), 65,5 (CH), 50,4 (CH_2), 16,9 (CH_3). **EM (ESI +):** m/z 505 [$2\text{M} + \text{Na}^+$, 46 %], 264 [$\text{M} + \text{Na}^+$, 100 %], 242 [$\text{M} + \text{H}^+$, 26 %]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{Na}$ [$2\text{M} + \text{Na}^+$] 505,1306; encontrada 505,1295

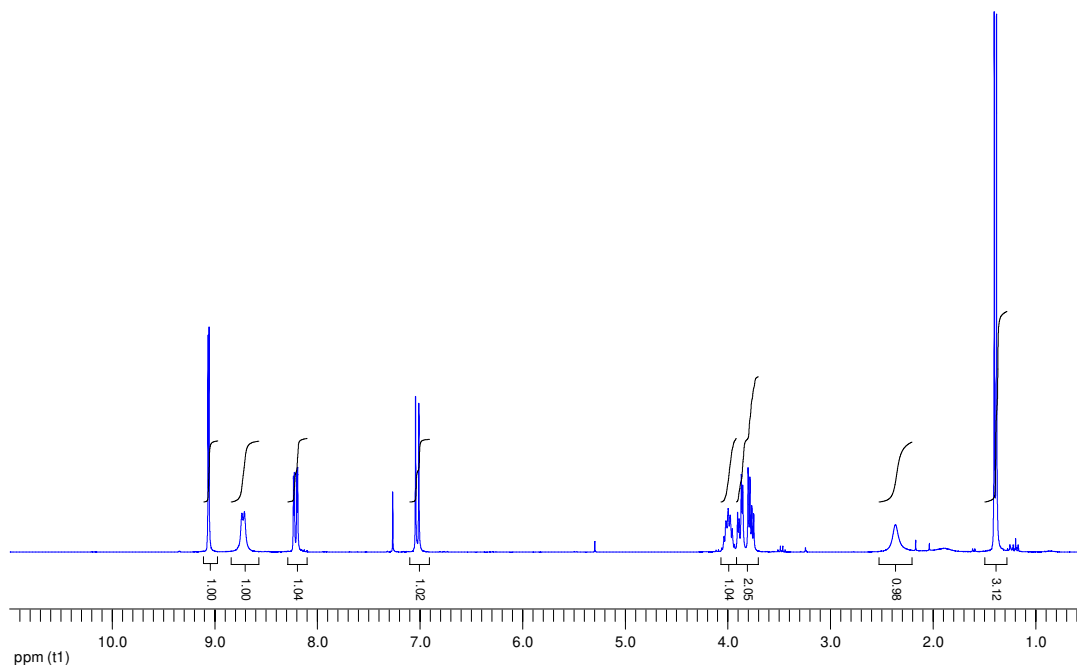


Figura 212. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **83**.

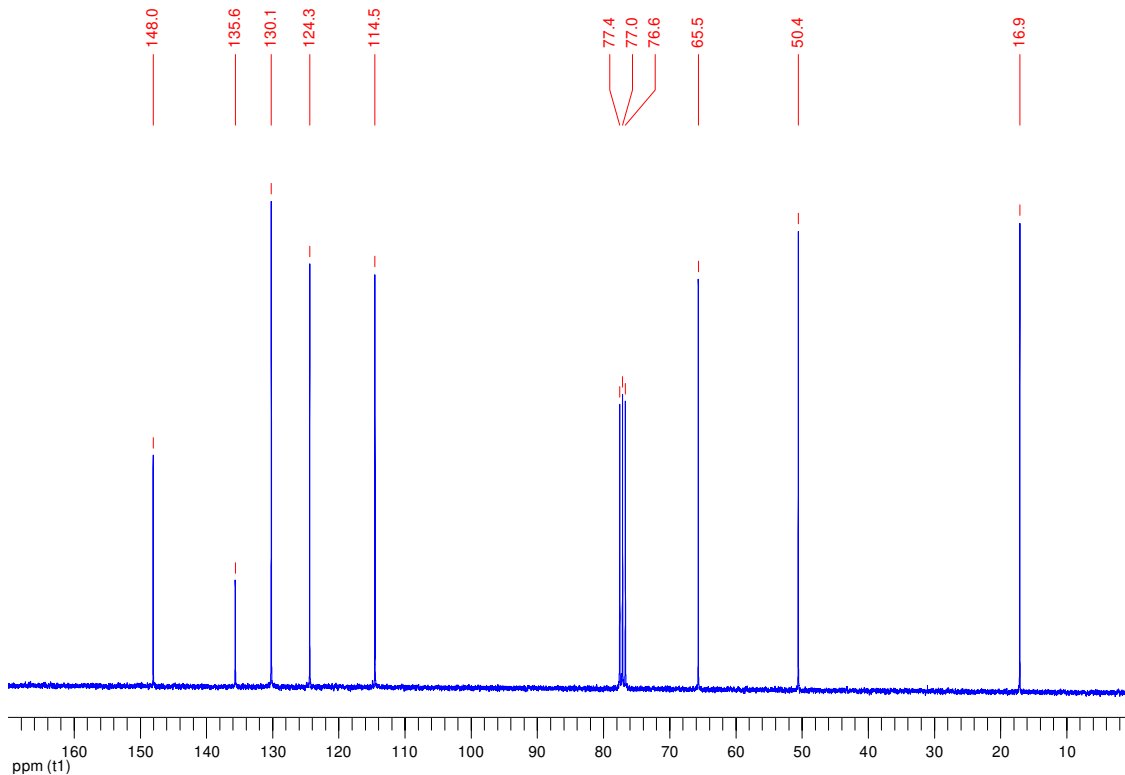
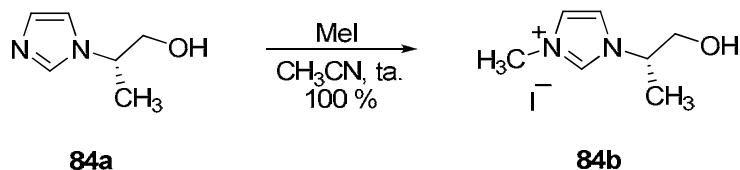


Figura 213. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **83**.

iodeto de 3-[(2S)-1-hidroxi-2-propanil]-1-metilimidazólio **84b**



A uma solução do imidazol **84a**¹⁷⁷ (0,52 g; 4,10 mmol) em acetonitrila (9 mL) foi adicionado iodometano (0,28 mL; 4,51 mmol) e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 20h. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida levando a obtenção do iodeto de imidazólio desejado **84b** em rendimento quantitativo (1,10 g), como um sólido amarelo-claro.

p.f. = 71-72 °C. $[\alpha]_D^{25} = + 5,81$ (*c* 0,86 em CH₃OH). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3331, 3140, 3105, 3074, 2969, 1572, 1560, 1341, 1171, 1047, 827, 753, 651. **RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ):** 9,09 (s, 1H), 7,75 (t, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,63 (t, *J*= 1,8 Hz, 1H), 4,62 (d quinteto, *J*= 3,7 e 7,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,81 (AB de um sistema ABX, Δδ 0,11, *J*= 3,7, 7,0 e 12,0 Hz, 2H), 1,59 (d, *J*= 7,0 Hz, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD, δ):** 137,4 (CH), 124,8 (CH), 122,4 (CH), 65,5 (CH₂), 60,1 (CH), 36,9 (CH₃), 16,9 (CH₃). **EM (ESI +):** *m/z* 141 [*M*⁺, 100%]. **EM (ESI -):** 127 [*I*⁻, 100 %]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₇H₁₃N₂O [*M*⁺] 141,1028; encontrada 141,1053.

¹⁷⁷ Preparado de acordo com o procedimento descrito na literatura: Bao, W.; Wang, Z.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 591.

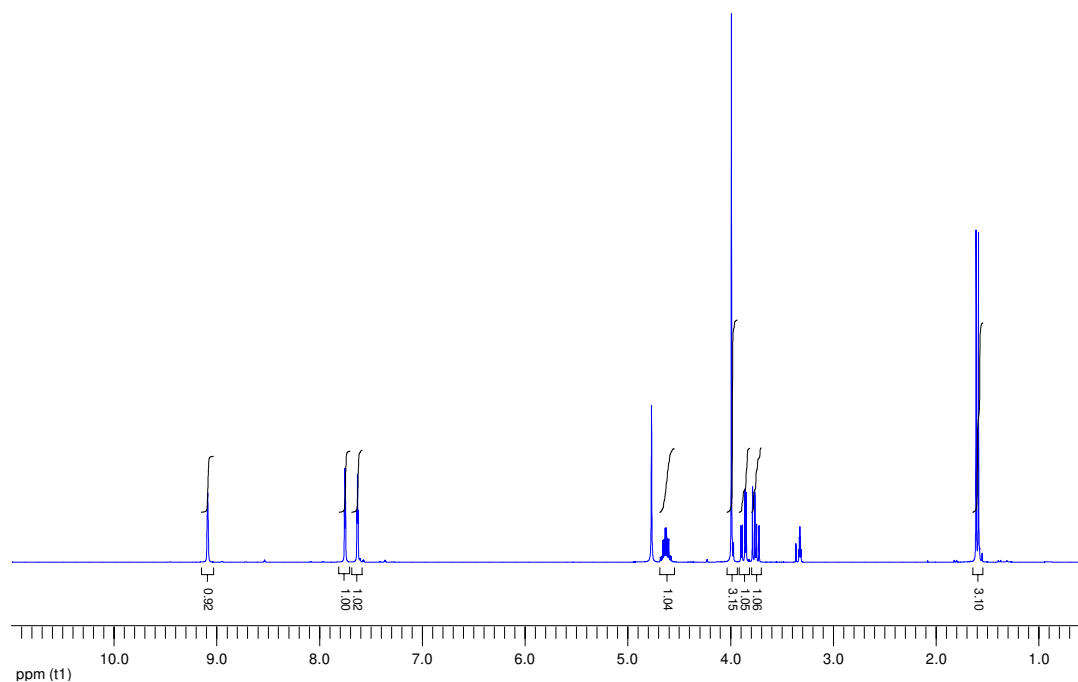


Figura 214. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **84b**.

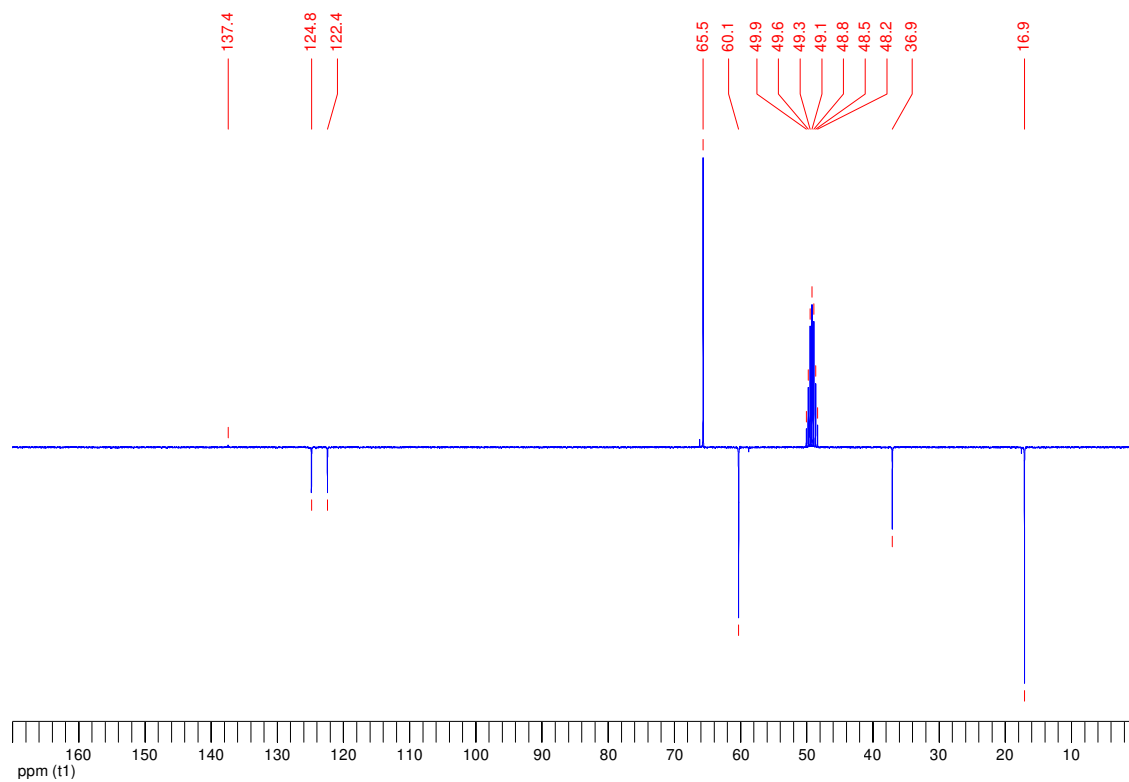
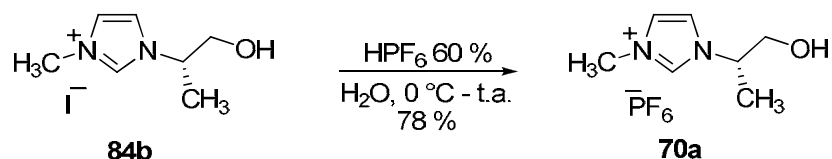


Figura 215. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) do composto **84b**.

hexafluorofosfato de 3-[(2*S*)-1-hidroxi-2-propanil]-1-metilimidazólio **70a**



A uma solução do iodeto de imidazólio **84b** (175 mg; 0,65 mmol) em água (5 mL), a 0 °C, foi adicionado o ácido hexafluorofosfórico (0,2 mL de uma solução aquosa a 60 %; 1,31 mmol) e a mistura foi agitada, ao abrigo da luz, à temperatura ambiente por 24h. Após este período, a solução resultante de coloração amarela foi concentrada sob vácuo. Ao resíduo obtido foi adicionado água e a mistura obtida foi concentrada sob pressão reduzida. Esta operação foi repetida várias vezes até o desaparecimento da cor. O resíduo foi então dissolvido em água e o excesso de ácido foi neutralizado pela adição de NaHCO₃ sólido. O resíduo foi filtrado em uma coluna de sílica-gel C18 (eluente: água destilada) levando a obtenção do hexafluorofosfato de imidazólio **70a** em 78 % de rendimento (145 mg), como um material pastoso incolor.

$[\alpha]_D^{25} = +0,62$ (*c* 1,94 em CH₃CN). **IV (filme, cm⁻¹):** 3399, 3152, 2950, 1573, 1543, 1461, 1171, 1052, 839, 558. **RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ):** 8,83 (s, 1H), 7,64 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,52 (d quinteto, *J* = 3,7 e 7,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (AB de um sistema ABX, Δδ 0,11, *J* = 3,7, 7,0 e 12,0 Hz, 2H), 1,55 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD, δ):** 137,2 (CH), 124,7 (CH), 122,2 (CH), 65,5 (CH₂), 60,2 (CH), 36,4 (CH₃), 16,6 (CH₃). **EM (ESI +):** *m/z* 141 [*M*⁺, 100 %]. **EM (ESI -):** 145 [PF₆⁻, 100 %]. **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₇H₁₃N₂O [*M*⁺] 141,1028; encontrada 141,1026.

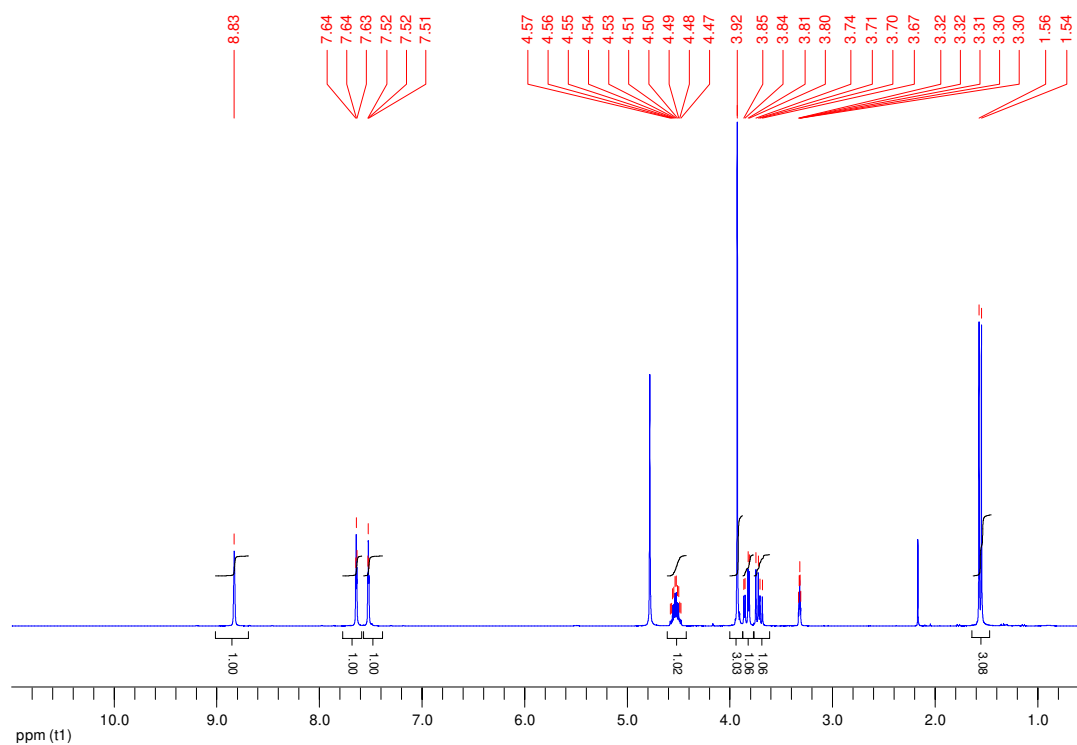


Figura 216. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) do composto **70a**.

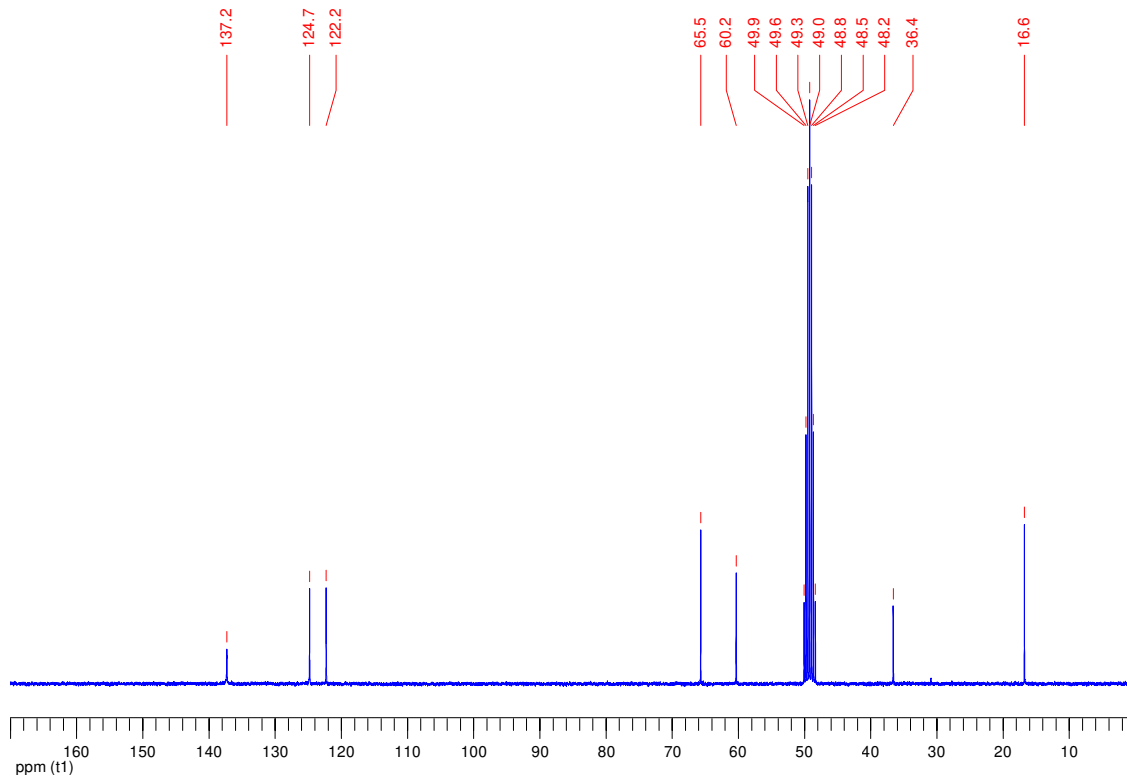


Figura 217. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) do composto **70a**.

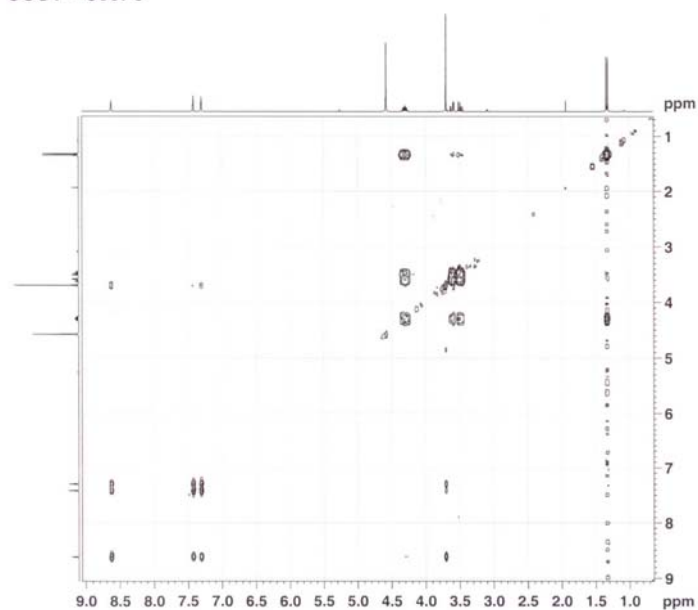


Figura 218. Espectro de COSY ^1H - ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **70a**.

HSQC – J69Fc

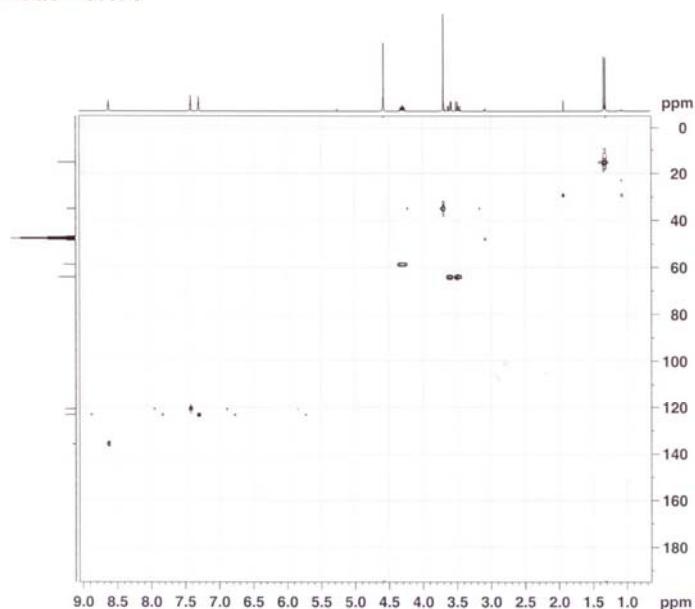


Figura 219. Espectro de HSQC ^1H - ^{13}C (300 MHz, CD_3OD) do composto **70a**.

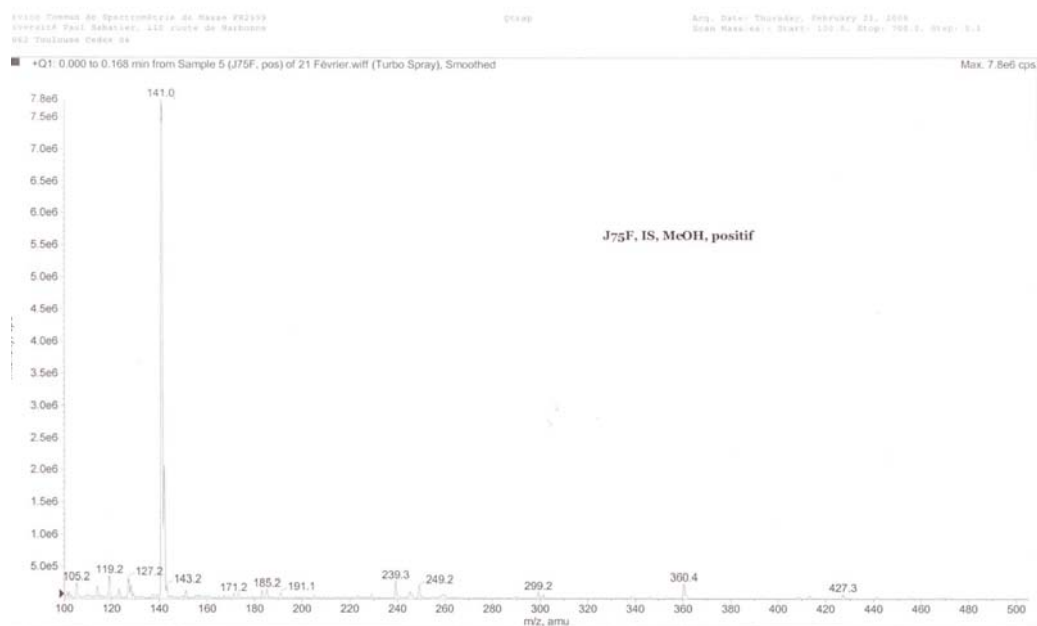


Figura 220. Espectro de massas (ESI +) do composto **70a**.

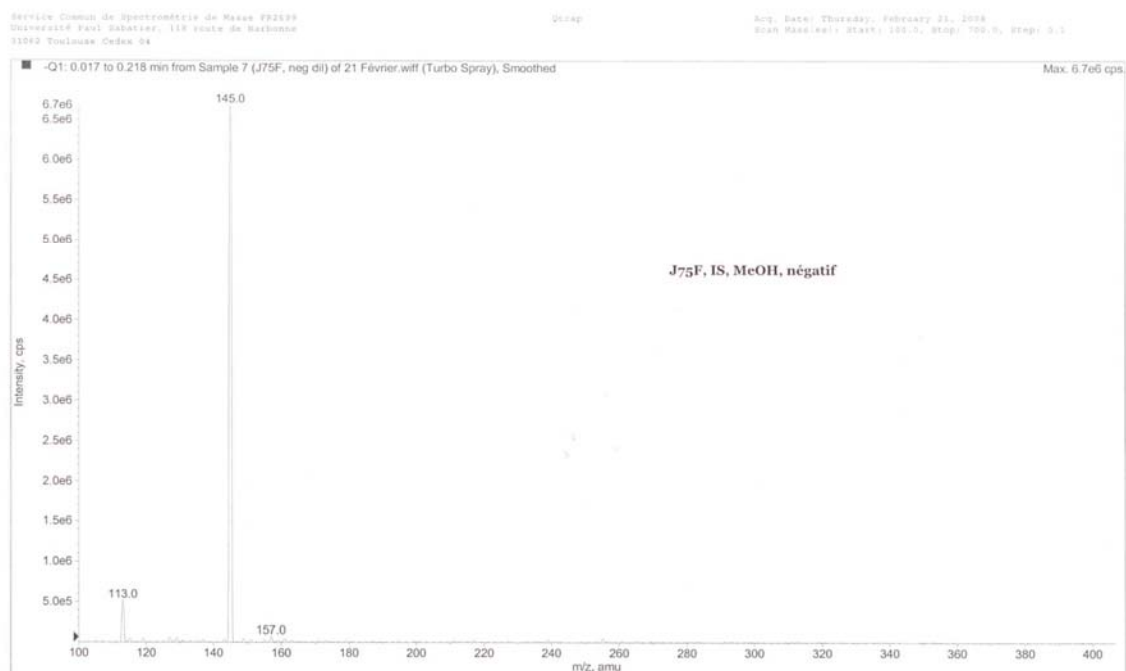


Figura 221. Espectro de massas (ESI -) do composto **70a**.

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

121 formula(e) evaluated with 3 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

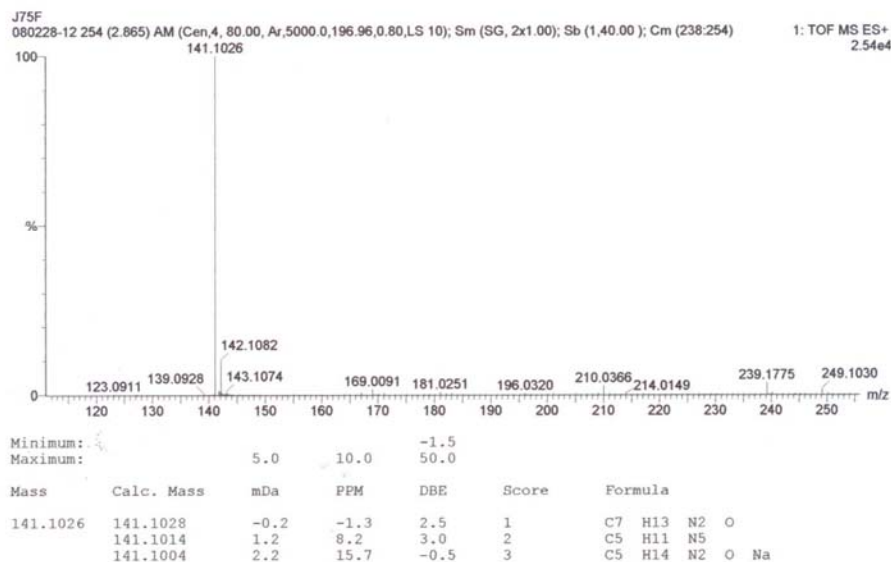
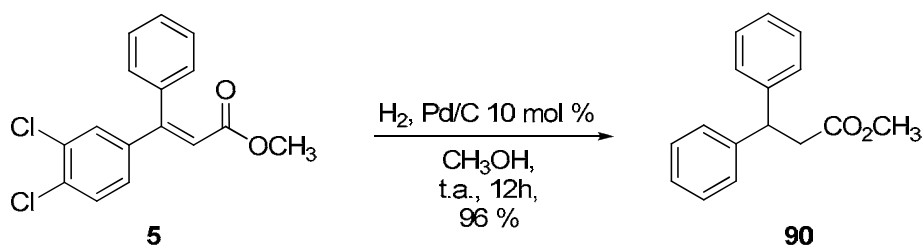


Figura 222. Espectro de massas de alta resolução (ESI +) do composto **70a**.

5.2.3. Procedimentos Referentes ao Capítulo 3

3,3-difenilpropanoato de metila **90**



A uma solução do éster α,β -insaturado **5** (145,0 mg; 0,47 mmol) em etanol (6,0 mL) foi adicionado Pd/C (10 mol %; 50,0 mg de uma mistura 10 % de paládio sobre carbono). A mistura resultante foi submetida à hidrogenação (balão de H₂) a temperatura ambiente e sob vigorosa agitação magnética. Após 20 horas de reação, a mistura foi filtrada em coluna de sílica (eluída com EtOAc) e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório, levando a

obtenção do éster saturado correspondente **90** em 96 % de rendimento (110,0 mg), como um óleo denso incolor.

CCD: $R_f = 0,41$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3062, 3028, 2950, 1735, 1600, 1494, 1451, 1435, 1256, 1160, 1085, 1029, 747, 699. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,34-7,14 (m, 10H), 4,55 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 172,0 (C_0), 143,3 (C_0), 128,4 (CH), 127,5 (CH), 126,4 (CH), 51,7 (OCH_3), 47,0 (CH), 40,6 (CH_2). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 263,1043; encontrada 263,0933.

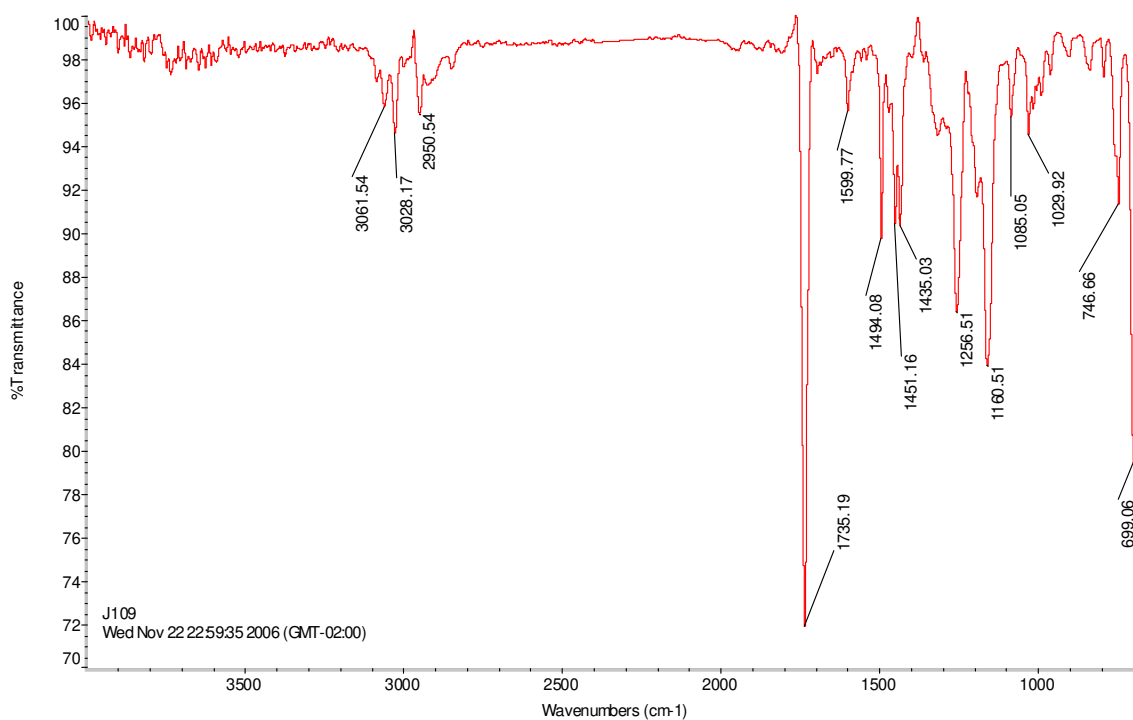


Figura 223. Espectro no Infravermelho do composto **90**.

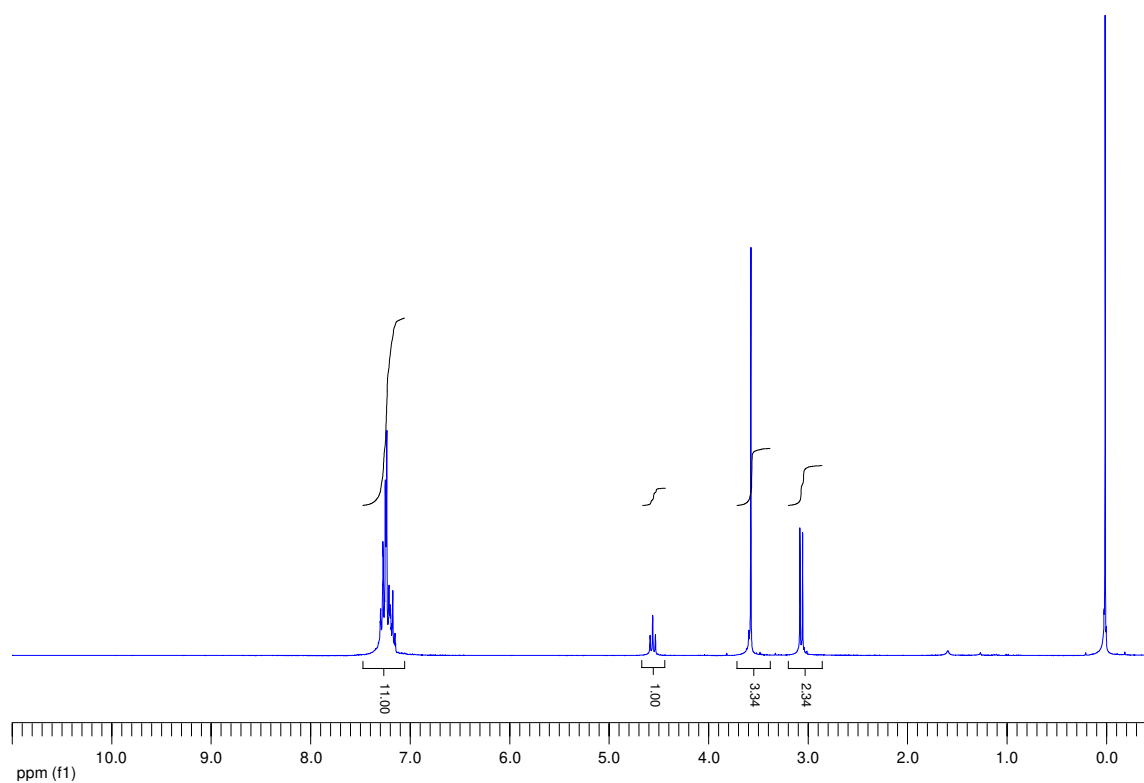


Figura 224. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **90**.

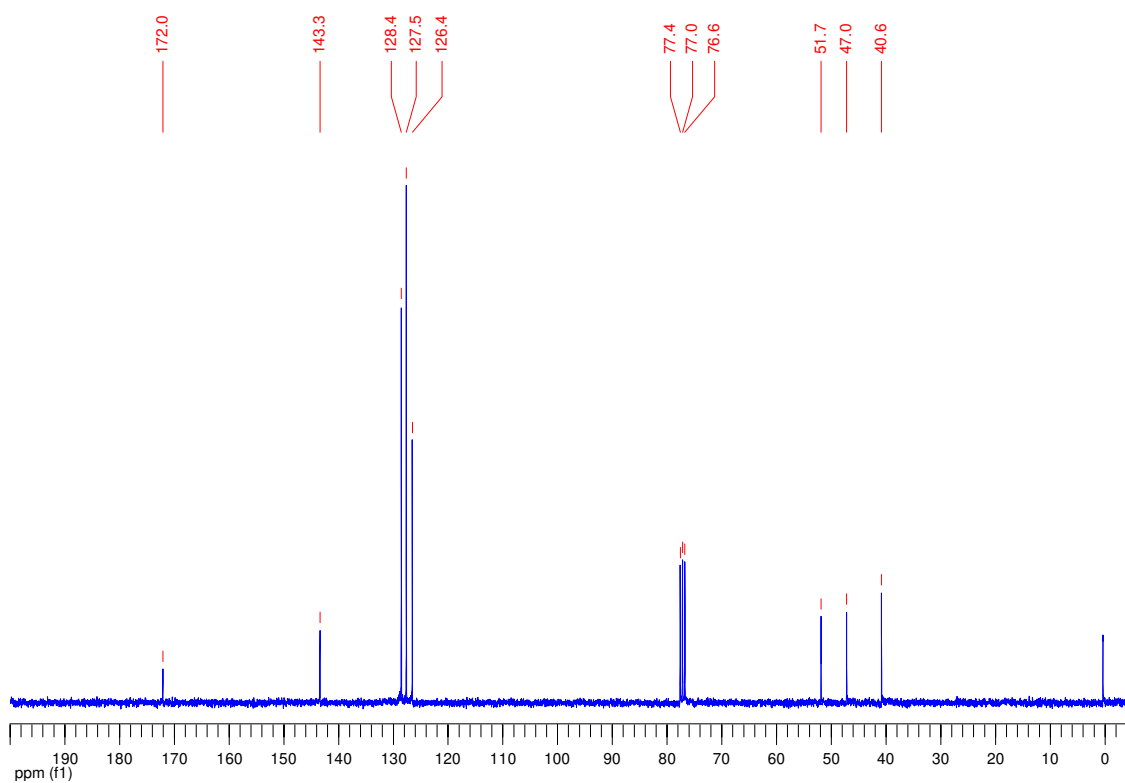
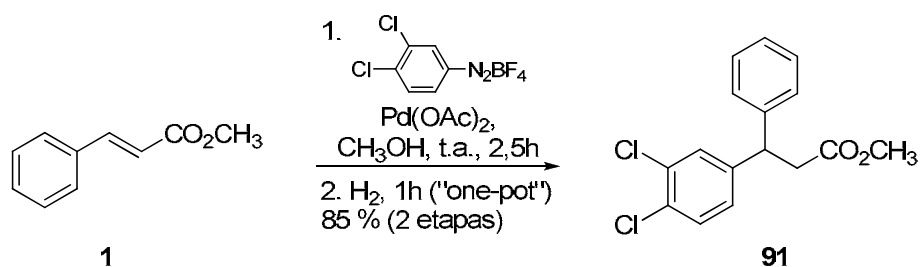


Figura 225. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **90**.

3-(3,4-diclorofenil)-3-fenilpropanoato de metila **91**



A uma solução do cinamato de metila **1** (155,0 mg; 0,96 mmol) em 5 mL de metanol foi adicionado, de uma só vez, uma mistura de tetrafluoroborato de 3,4-diclorofenildiazônio (300 mg; 1,15 mmol; 1,2 equiv.) e acetato de paládio(II) (21 mg; 10 mol %). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por um período de 2,5 horas, quando as análises por CCD e cromatografia gasosa indicaram o consumo total do material de partida.¹⁷⁸ Após resfriamento, a mistura reacional foi submetida à hidrogenação (balão de H₂) a temperatura ambiente e sob vigorosa agitação magnética por 1 hora. Em seguida, a solução foi filtrada em coluna de Celite (eluída com EtOAc) e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica flash (hexano/acetato de etila 4:1), levando a formação do éster saturado **91** em 85 % de rendimento (247,5 mg; para duas etapas), como um óleo denso incolor.

CCD: $R_f = 0,44$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm⁻¹):** 3029, 2951, 1736, 1590, 1561, 1493, 1471, 1436, 1256, 1196, 1161, 1082, 1030, 909, 766, 734. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ):** 7,34-7,17 (m, 7H), 7,06 (dd, $J = 2,2$ e $8,4$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H). **RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ):** 171,7 (C₀), 143,7 (C₀), 142,2 (C₀), 132,5 (C₀),

¹⁷⁸ A seletividade *E/Z* obtida foi de 93:07.

130,6 (C₀), 130,4 (CH), 129,6 (CH), 128,8 (CH), 127,4 (CH), 127,1 (CH), 126,8 (CH), 51,8 (OCH₃), 46,1 (CH), 40,1 (CH₂). EM (IE): m/z 308 (15 %), 248 (100 %), 235 (78 %), 200 (43 %), 165 (35 %). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₆H₁₄Cl₂O₂Na [M+Na⁺] 331,0269; encontrada 331,0229.

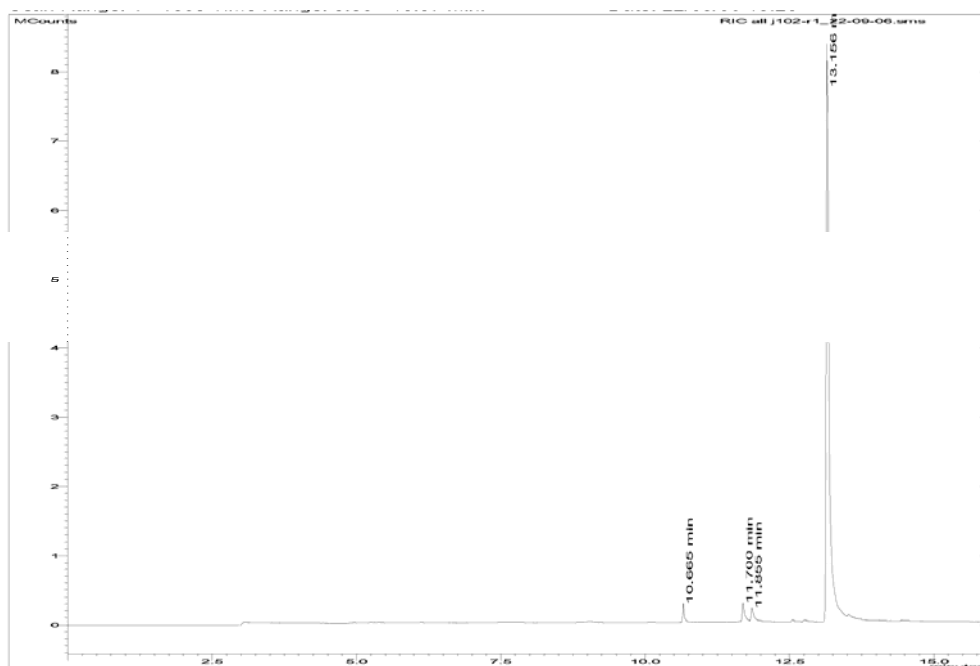


Figura 226: Análise do bruto reacional por CG/EM para o composto **91** (coluna capilar HP-5; temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C seguido por 20 °C por minuto até 250 °C, permanecendo nessa temperatura por mais 10 minutos).

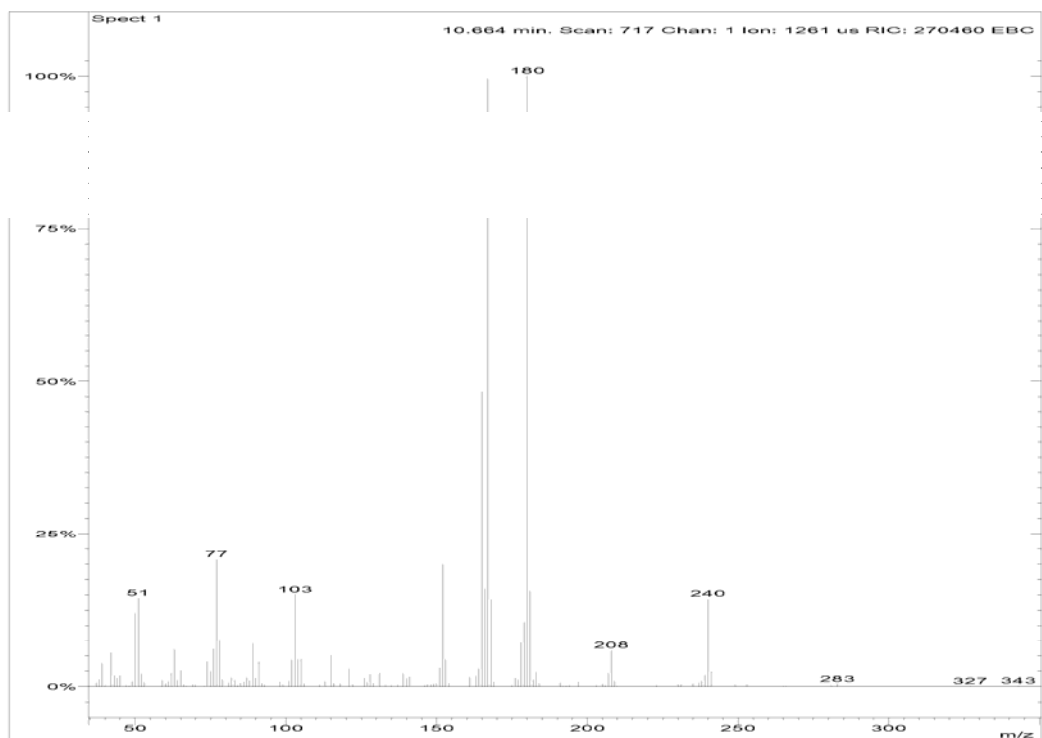


Figura 227: Espectro de massas do composto **90** (remoção total dos cloros).

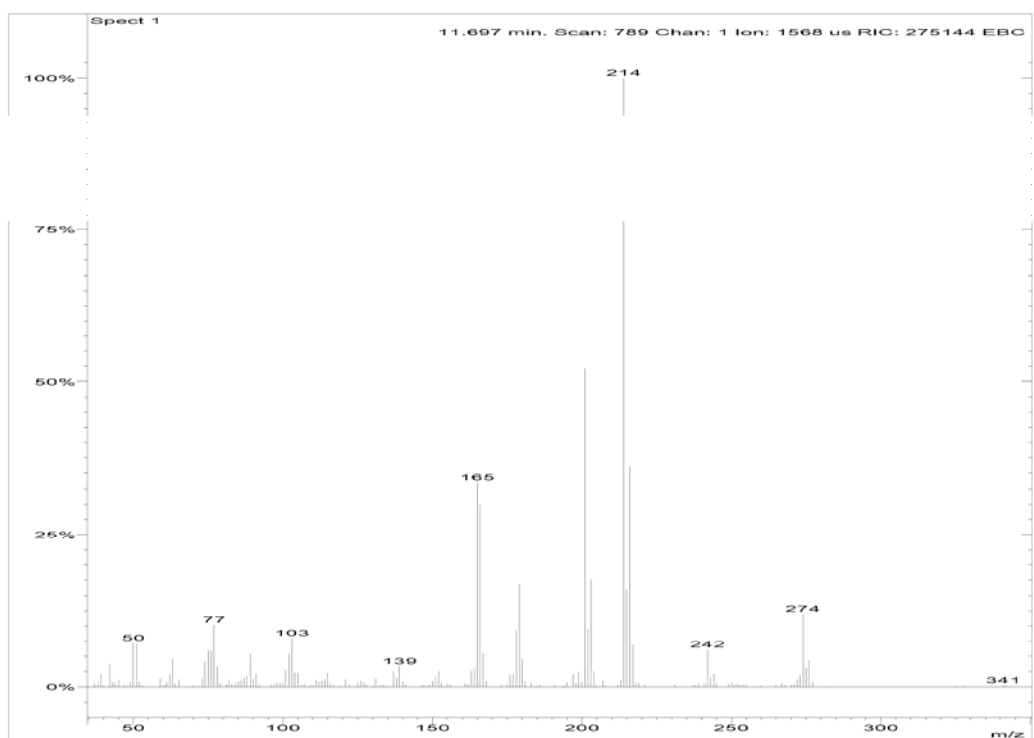


Figura 228: Espectro de massas do composto com remoção de um cloro.

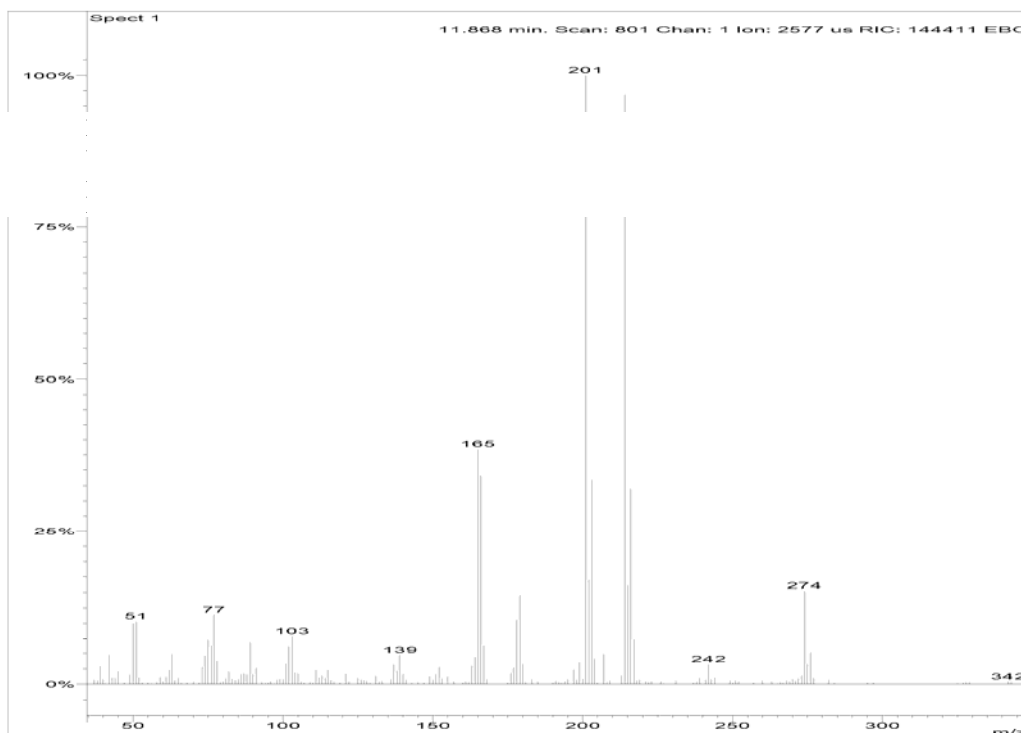


Figura 229: Espectro de massas do composto com remoção de um cloro.

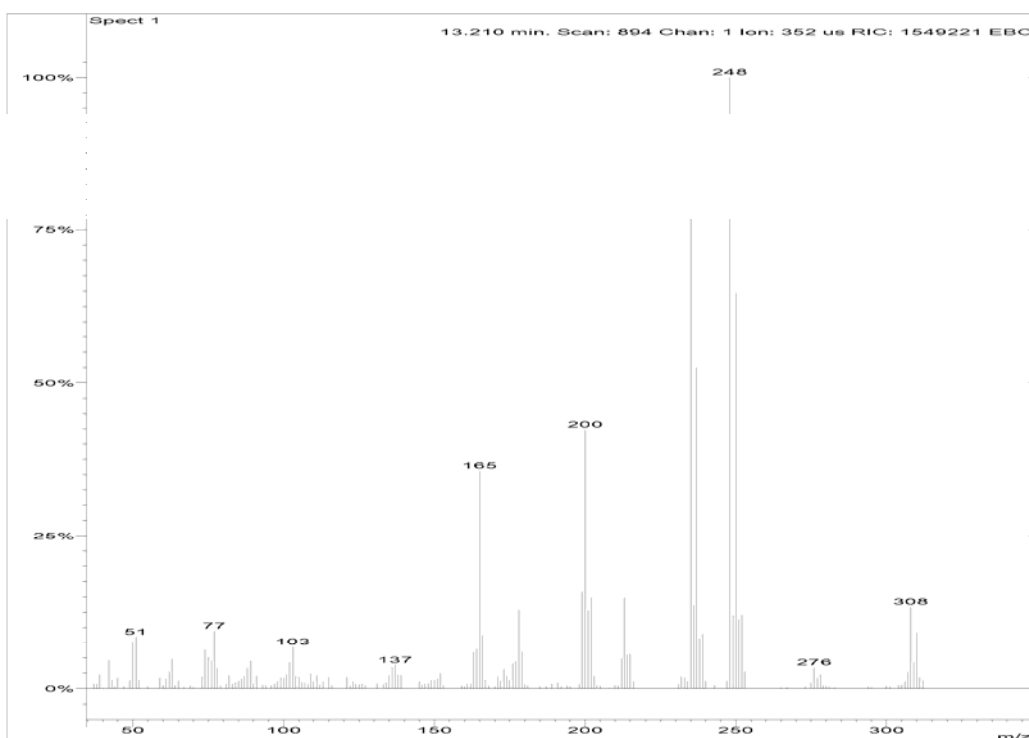


Figura 230: Espectro de massas obtido para o composto **91**.

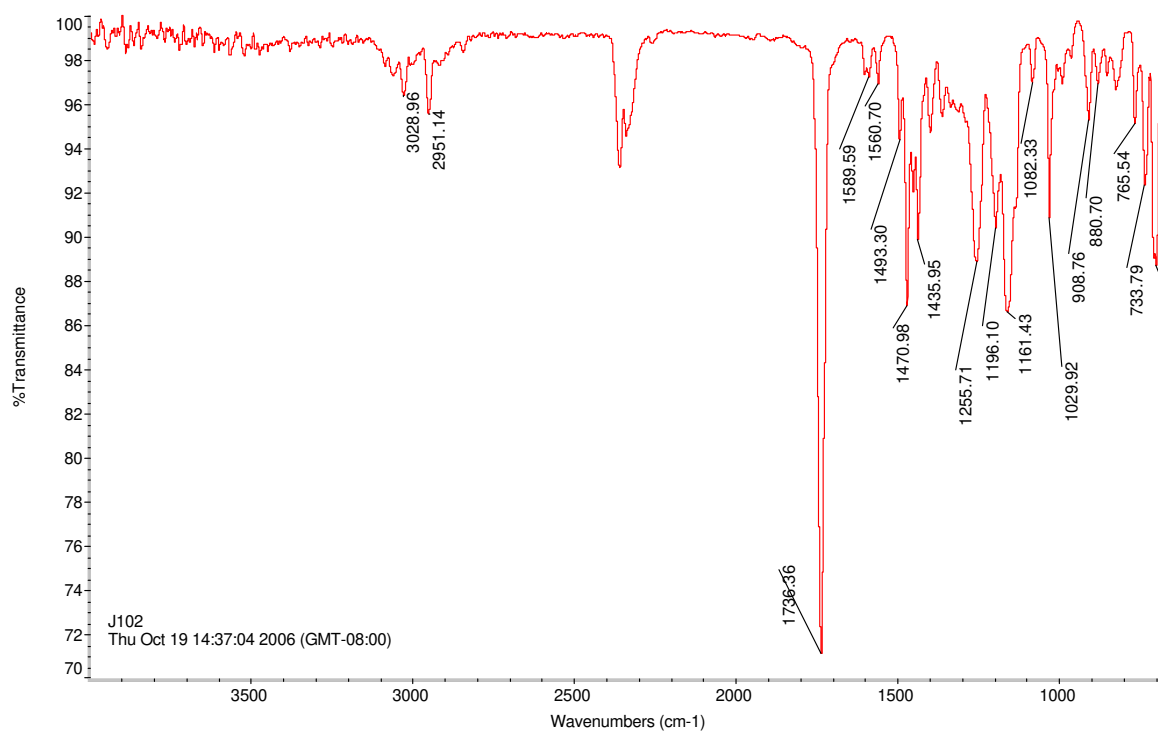


Figura 231. Espectro no Infravermelho do composto **91**.

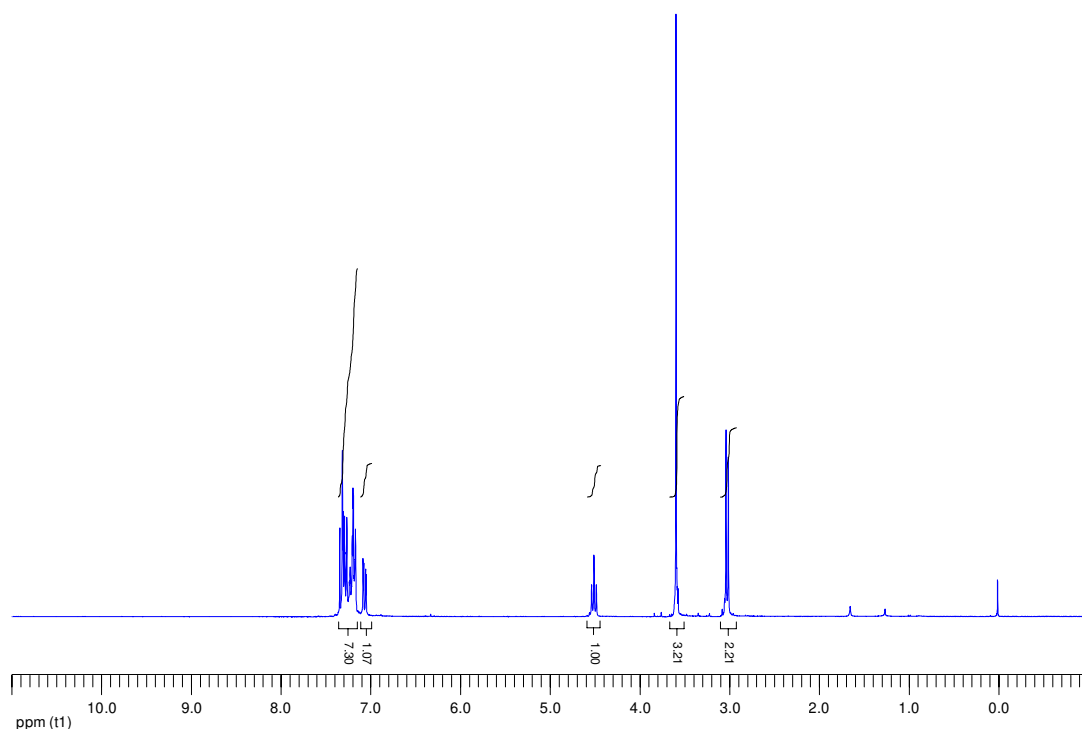


Figura 232. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **91**.

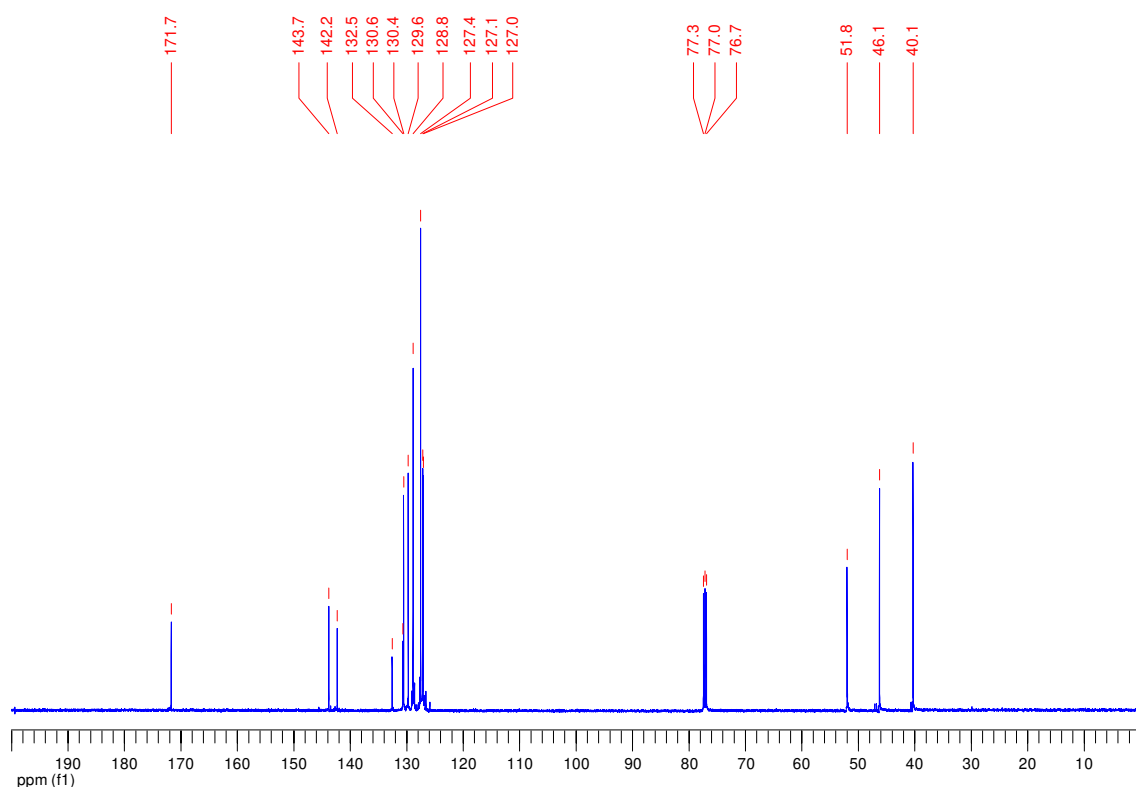
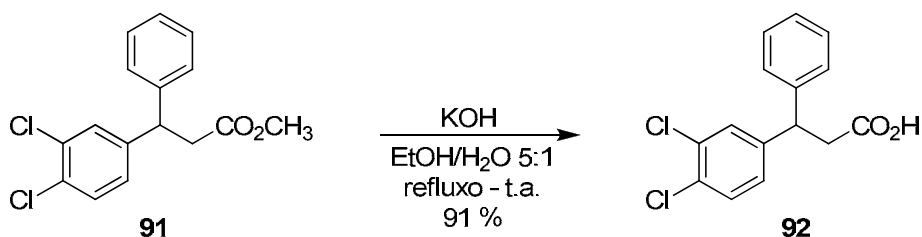


Figura 233. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **91**.

ácido 3-(3,4-diclorofenil)-3-fenilpropanóico **92**



A uma solução do éster saturado **91** (0,645 g; 2,09 mmol) em etanol/água 5:1 (28,0 mL) foi adicionado KOH (0,897 g). A mistura resultante foi refluxada por 3 horas, permanecendo sob agitação magnética a temperatura ambiente pelo período de uma noite. Em seguida, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo obtido foi dissolvido em água (20 mL). A solução resultante foi acidificada até pH aproximadamente 3,0 pela adição de HCl 0,5M e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). A fase orgânica combinada foi

seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/EtOAc 2:1) levando a obtenção do ácido desejado **92** em 91 % de rendimento (0,561 g), como um óleo denso incolor.

CCD: R_f = 0,42 (hexano/EtOAc 2:1). **IV (filme, cm⁻¹):** 3029, 1708, 1494, 1470, 1413, 1282, 1210, 1031, 699. **RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ):** 12,19 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,15 (m, 6H), 4,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,15-2,98 (m, 2H). **RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, δ):** 172,1 (C₀), 145,2 (C₀), 142,9 (C₀), 130,7 (C₀), 130,2 (CH), 129,4 (CH), 128,6 (C₀), 128,3 (CH), 127,7 (CH), 127,3 (CH), 126,3 (CH), 45,6 (CH), 39,0 (CH₂). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₅H₁₂Cl₂O₂Na [M+Na⁺] 317,0112; encontrada 317,0226.

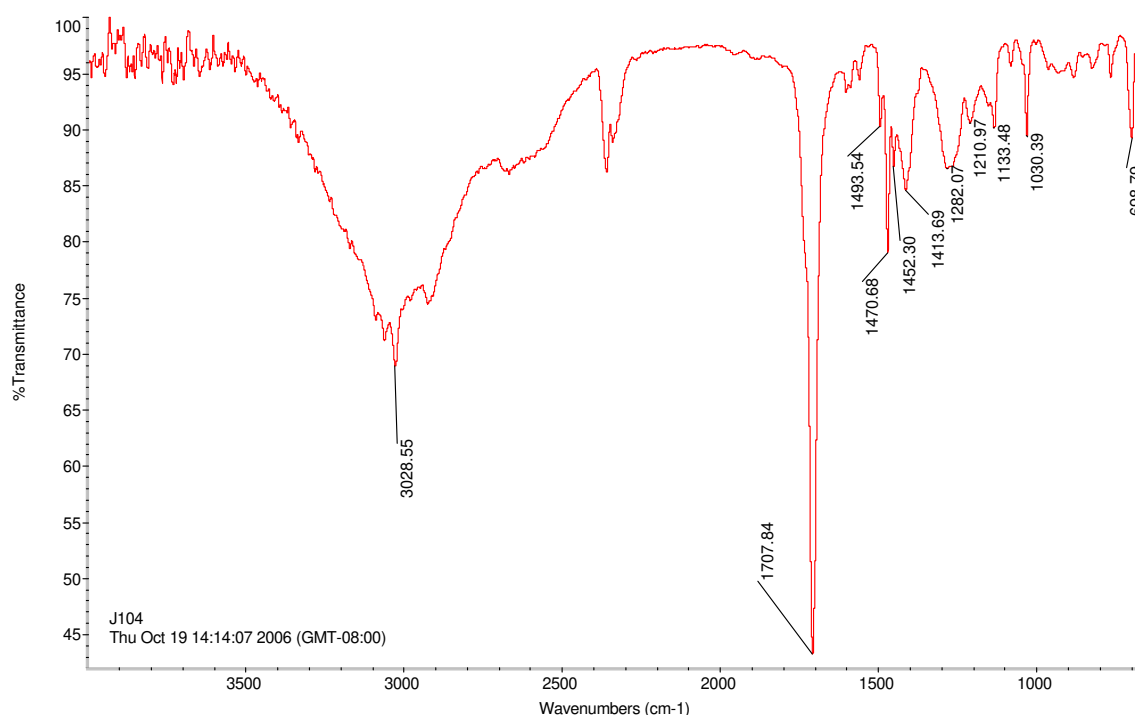


Figura 234. Espectro no Infravermelho do composto **92**.

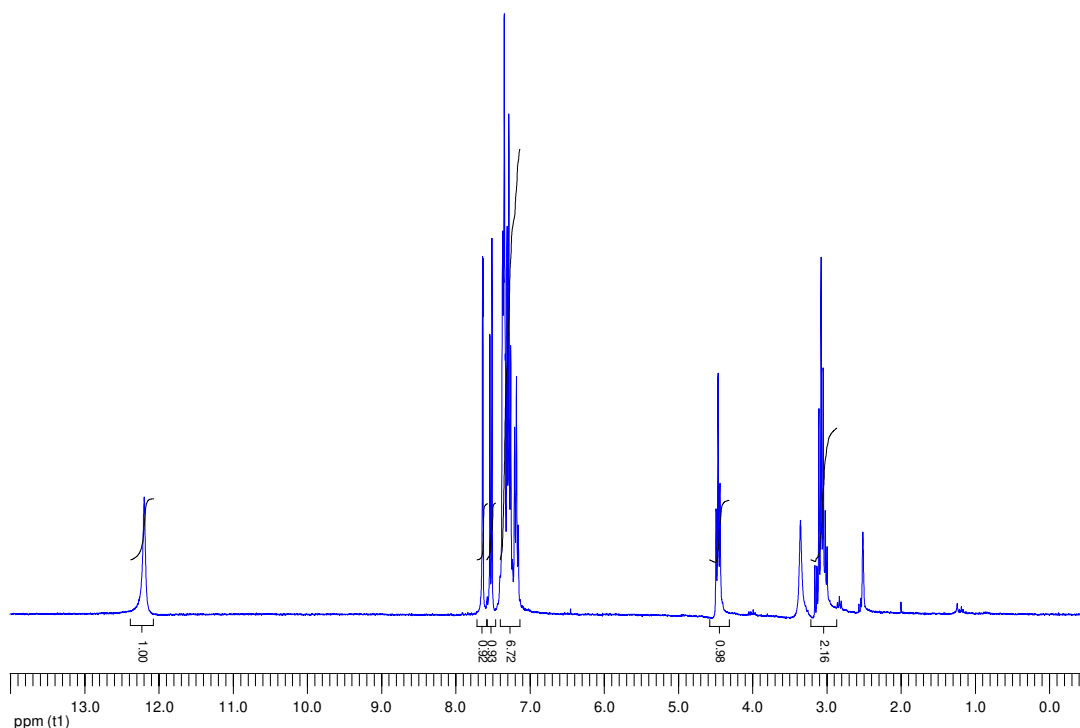


Figura 235. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **92**.

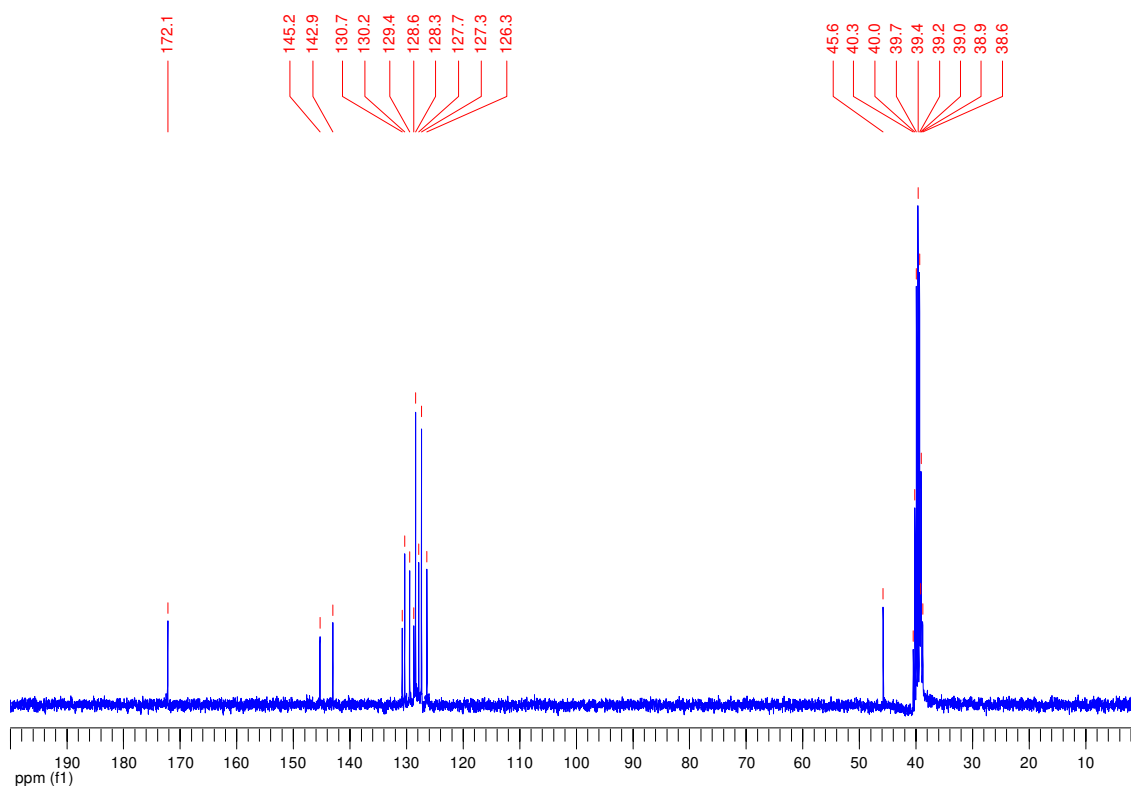
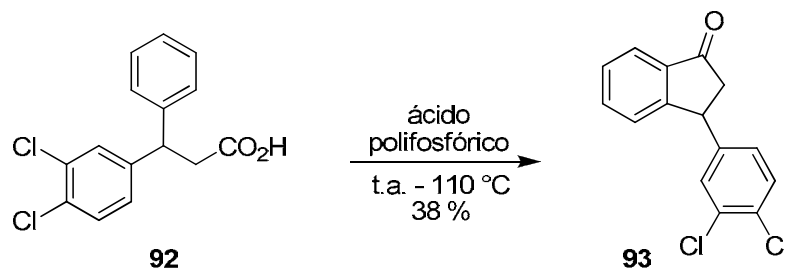


Figura 236. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **92**.

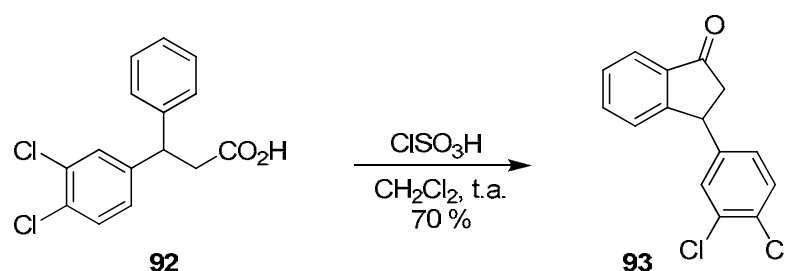
3-(3,4-diclorofenil)-2,3-diidro-1H-inden-1-ona **93**¹⁷⁹

Condição A:



Uma mistura do ácido **92** (156 mg; 0,53 mmol) e de ácido polifosfórico (1,0 g) foi aquecida a 110 °C por 22 horas, sob agitação magnética e atmosfera de argônio. Em seguida, a mistura reacional foi adicionada a uma mistura de gelo/água (~30 mL) e extraída com EtOAc (3 x 50 mL). A fase orgânica combinada foi lavada sucessivamente com água (40 mL), solução de NaOH 5 % (40 mL) e solução saturada de NaCl (40 mL) e, em seguida, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/EtOAc/CHCl₃ 8:1:1), levando a obtenção da indanona **93** em 38 % de rendimento (52,6 mg), como um óleo denso incolor.

Condição B:



A uma solução do ácido **92** (180 mg; 0,61 mmol) em CH₂Cl₂ (11 mL), sob agitação magnética e a temperatura ambiente, foi adicionado ácido

¹⁷⁹ Os dados obtidos para este composto estão de acordo com os publicados na literatura: Froimowitz, M.; Wu, K.-M.; Moussa, A.; Haidar, R. M.; Jurayj, J.; George, C.; Gardner, E. L. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4981.

clorossulfônico (0,20 mL; 3,0 mmol; 5,0 equiv.). A mistura reacional foi mantida nestas condições por 1 hora, sendo em seguida adicionada a uma solução saturada de NaHCO₃ (80 mL), previamente resfriada a 0 °C. A solução resultante foi agitada nestas condições por 15 minutos e, em seguida, extraída com CH₂Cl₂ (2 x 40 mL) e depois com éter dietílico (1 x 40 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/EtOAc 4:1), levando a obtenção do composto **93** em 70 % de rendimento (118,6 mg), como um óleo denso incolor.

CCD: $R_f = 0,39$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm⁻¹):** 3061, 2925, 1700, 1603, 1471, 1396, 1322, 1287, 1239, 1131, 1030, 898, 826, 762. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ):** 7,82 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60 (td, $J = 1,1$ e 7,7 Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 6,95 (dd, $J = 2,2$ e 8,4 Hz, 1H), 4,54 (dd, $J = 3,7$ e 8,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, $J = 8,1$ e 19,0 Hz, 1H), 2,62 (dd, $J = 3,7$ e 19,0 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ):** 204,8 (C₀), 156,4 (C₀), 143,9 (C₀), 136,7 (C₀), 135,3 (CH), 132,9 (C₀), 131,1 (C₀), 130,9 (CH), 129,6 (CH), 128,3 (CH), 126,9 (CH), 126,6 (CH), 123,6 (CH), 46,5 (CH₂), 43,6 (CH). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₅H₁₀Cl₂ONa [M+Na⁺] 299,0006; encontrada 299,0044.

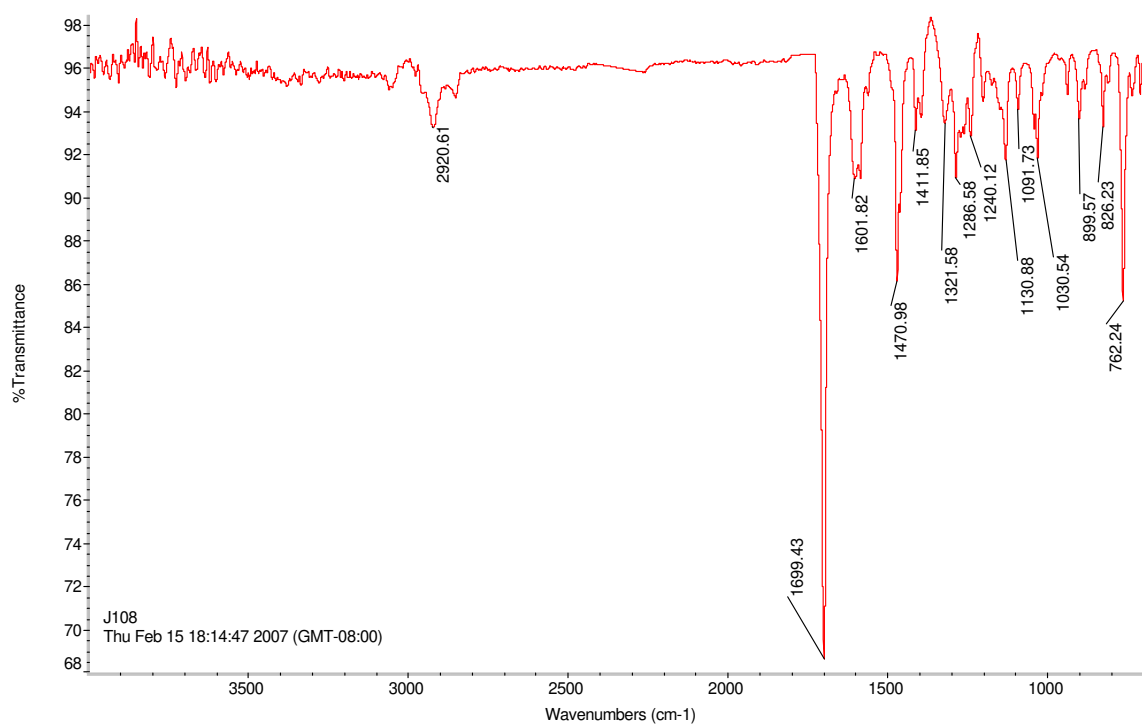


Figura 237. Espectro no Infravermelho do composto **93**.

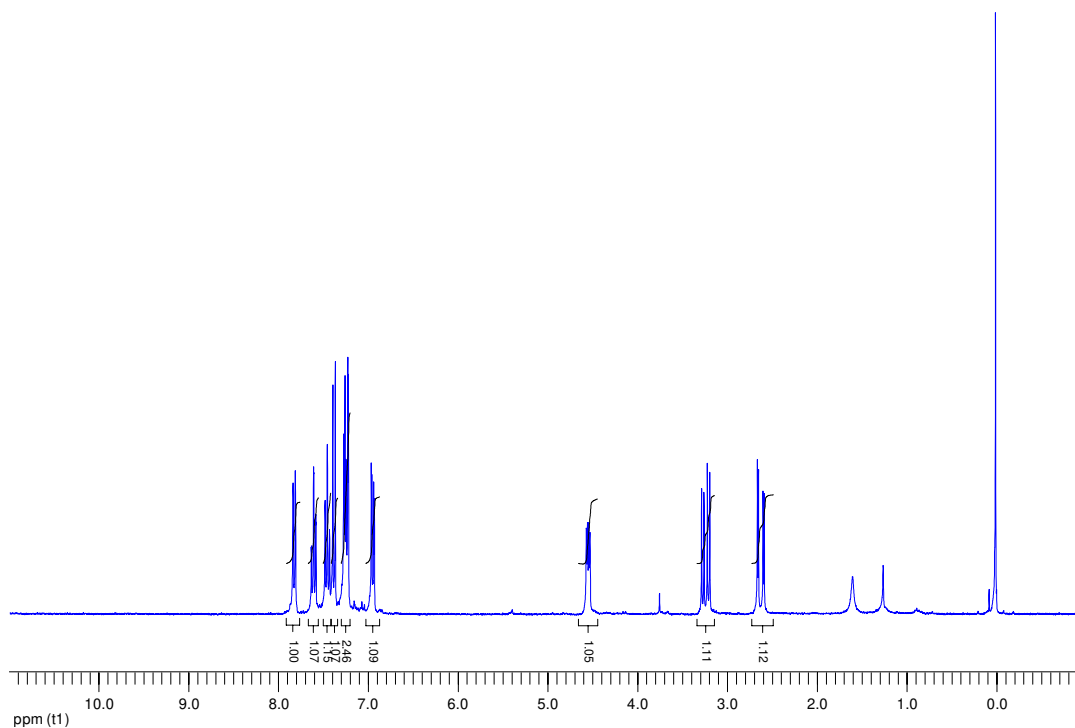


Figura 238. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **93**.

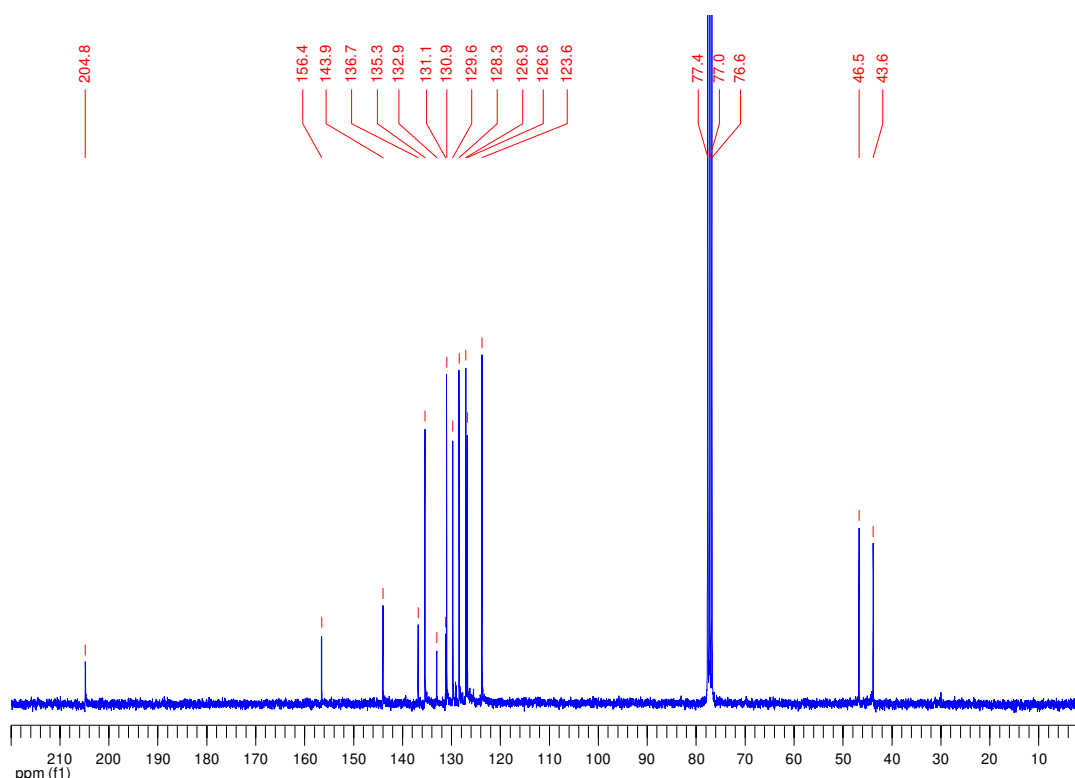
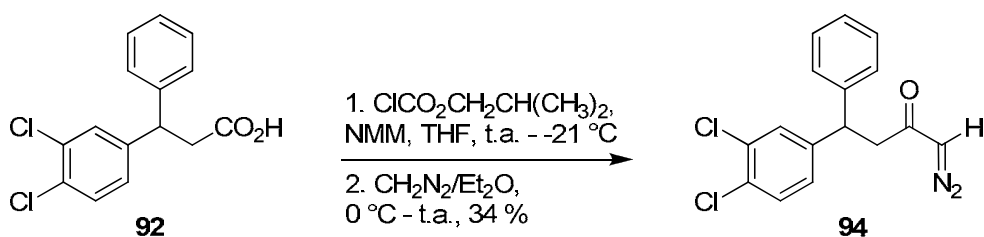


Figura 239. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **93**.

1-diazo-4-(3,4-diclorofenil)-4-fenilbutan-2-ona **94**

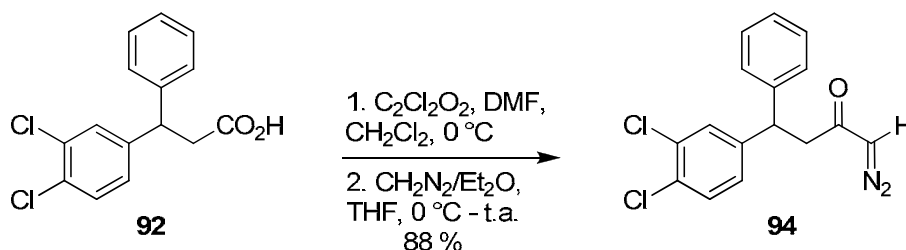
Condição A:



Em uma solução do ácido **92** (115 mg; 0,39 mmol) em THF seco (7,0 mL) foi adicionado *N*-metilmorfolina (176 μL ; 1,6 mmol; 4,0 equiv.). Em seguida, a solução foi resfriada a $-21\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se gota-a-gota cloroformato de *i*-butila (205 μL ; 1,6 mmol; 4,0 equiv.), permanecendo nesta temperatura por 2 horas. Após este período, a temperatura do meio reacional foi aumentada para $0\text{ }^\circ\text{C}$, sendo uma solução previamente preparada de

diazometano em éter etílico (excesso) adicionada ao meio reacional. A nova solução, de coloração amarela, foi agitada nestas condições por 6 horas, permanecendo sob agitação magnética a temperatura ambiente por um período de uma noite. Em seguida, gotas de ácido acético foram adicionadas ao meio reacional para destruir o excesso de diazometano. O solvente foi então removido em evaporador rotatório e o resíduo obtido dissolvido em éter dietílico (40 mL). A solução resultante foi lavada com água (25 mL), solução saturada de NaHCO₃ (25 mL) e solução saturada de NaCl (25 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/EtOAc 4:1) levando a obtenção da diazocetona **94** em 34 % de rendimento (42,5 mg), como um óleo denso castanho-claro .

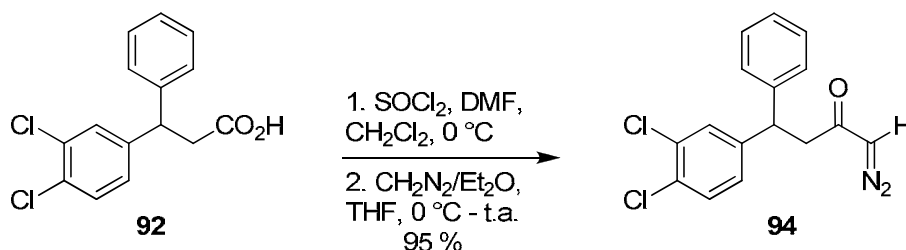
Condição B:



Em uma solução do ácido **92** (440,8 mg; 1,49 mmol) em CH₂Cl₂ seco (7,5 mL), a 0 °C, foi adicionado cloreto de oxalila (0,26 mL; 2,99 mmol; 2,0 equiv.), seguido da adição de uma gota de DMF. Após 4 horas de agitação nesta temperatura, todo o solvente foi removido em evaporador rotatório, sendo 8,0 mL de THF seco adicionados ao resíduo. A solução resultante foi resfriada a 0 °C e uma solução previamente preparada de diazometano em éter

etílico (excesso) adicionada ao meio reacional.¹⁸⁰ A nova solução, de coloração amarela, foi agitada nestas condições por 1 hora, permanecendo a temperatura ambiente por um período de uma noite. Em seguida, gotas de ácido acético foram adicionadas ao meio reacional para destruir o excesso de diazometano. O solvente foi então removido em evaporador rotatório e o resíduo obtido dissolvido em éter dietílico (80 mL). A solução resultante foi lavada com água (40 mL), solução saturada de NaHCO₃ (40 mL) e solução saturada de NaCl (40 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/EtOAc 4:1), levando a obtenção da diazocetona **94** em 88 % de rendimento (416,3 mg), como um óleo denso castanho-claro.

Condição C:



Em uma solução do ácido **92** (428,9 mg; 1,45 mmol) em CH₂Cl₂ seco (7,3 mL), a 0 °C, foi adicionado cloreto de tionila (0,20 mL; 2,90 mmol; 2,0 equiv.), seguido da adição de uma gota de DMF. Após 4 horas de agitação nesta temperatura, todo o solvente foi removido em evaporador rotatório, sendo 8,0 mL de THF seco adicionados ao resíduo. A solução resultante foi resfriada a 0 °C e uma solução previamente preparada de diazometano em éter etílico (excesso) adicionada ao meio reacional. A nova solução, de coloração

¹⁸⁰ A solução de diazometano empregada nas condições B e C foi preparada no dia do uso e secada com pastilhas de KOH.

amarela, foi agitada nestas condições por 1 hora, permanecendo a temperatura ambiente por um período de uma noite. Em seguida, gotas de ácido acético foram adicionadas ao meio reacional para destruir o excesso de diazometano. O solvente foi então removido em evaporador rotatório e o resíduo obtido dissolvido em éter dietílico (80 mL). A solução resultante foi lavada com água (40 mL), solução saturada de NaHCO_3 (40 mL) e solução saturada de NaCl (40 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/EtOAc 4:1), levando a obtenção da diazocetona **94** em 95 % de rendimento (439,2 mg), como um óleo denso castanho-claro.

CCD: $R_f = 0,32$ (hexano/EtOAc 3:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3104, 2922, 2103, 1636, 1493, 1470, 1371, 1134, 1030, 708. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,34-7,16 (m, 7H), 7,06 (dd, $J = 2,2$ e 8,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,59 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 191,8 (C_0), 143,9 (C_0), 142,4 (C_0), 132,5 (C_0), 130,5 (C_0), 130,4 (CH), 129,6 (CH), 128,8 (CH), 127,6 (CH), 127,3 (CH), 127,0 (CH), 55,5 (CH), 46,2 (CH_2), 45,8 (CH). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{ON}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$] 341,0224; encontrada 341,0128.

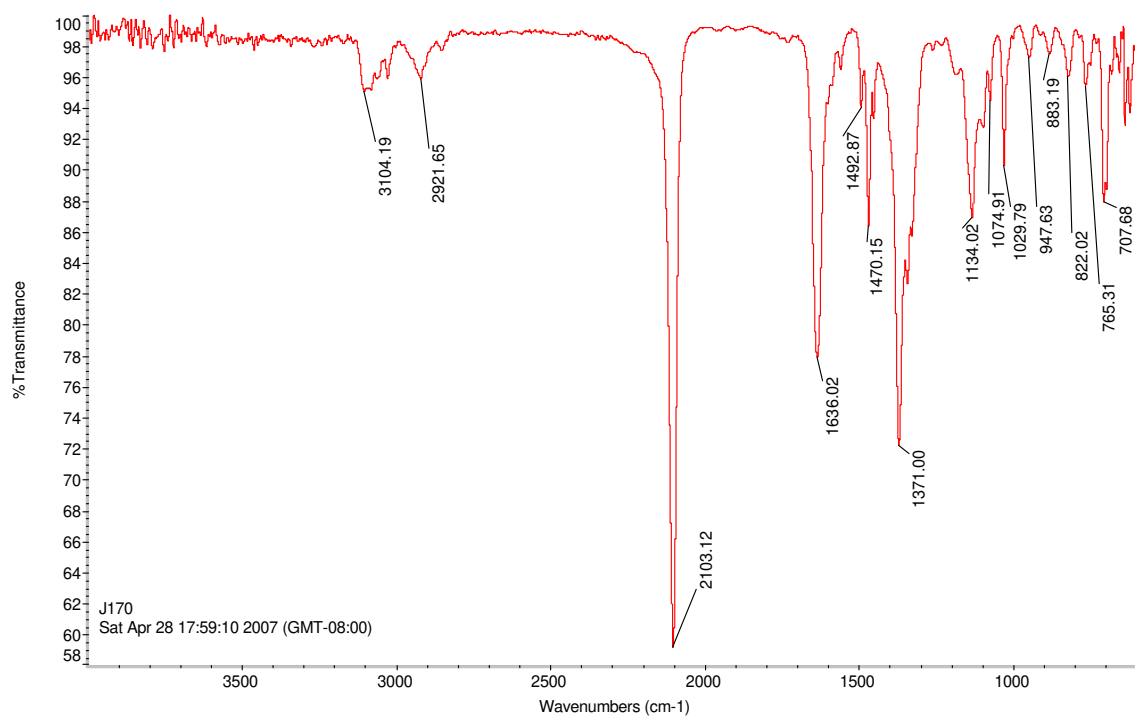


Figura 240. Espectro no Infravermelho do composto **94**.

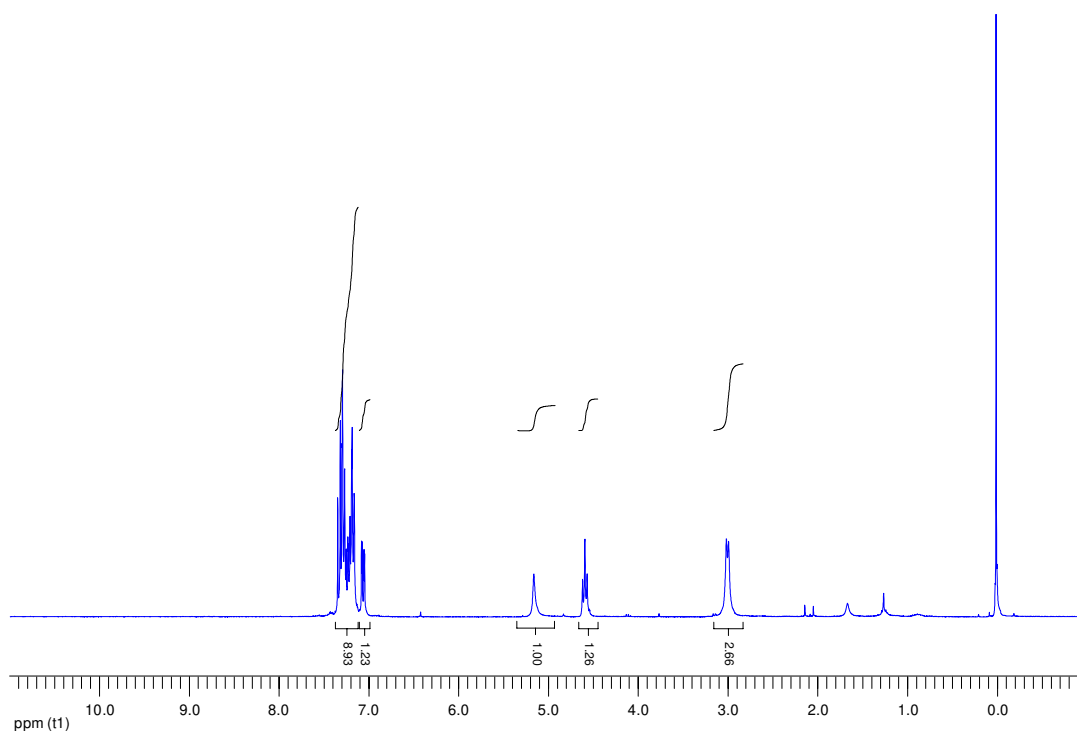


Figura 241. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **94**.

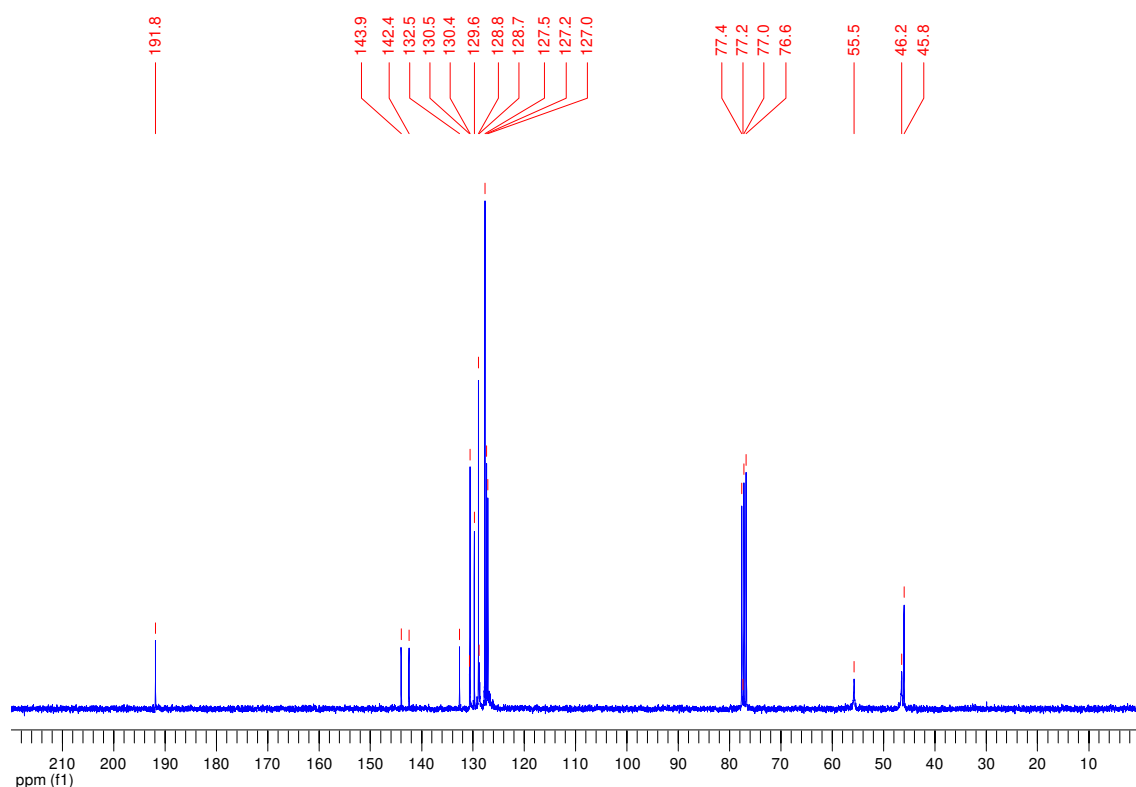
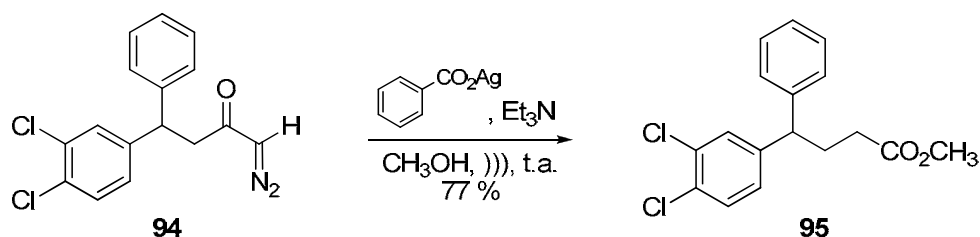


Figura 242. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **94**.

4-(3,4-diclorofenil)-4-fenilbutanoato de metila **95**



A uma solução da diazocetona **94** (200 mg; 0,63 mmol) em CH_3OH seco (20 mL) foi adicionado 1,0 mL de uma solução de benzoato de prata em Et_3N recém preparada (0,5 g de benzoato de prata em 6,1 mL de Et_3N). Com a adição desta solução foi observado o escurecimento do meio reacional e intensa liberação de bolhas de N_2 . A mistura reacional resultante de coloração castanho escuro foi mantida em ultrassom por um período de 15 minutos, filtrada em coluna de sílica e eluída com EtOAc . O solvente foi removido em

evaporador rotatório e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/acetato de etila 9:1), levando a obtenção do éster metílico desejado **95** em 77 % de rendimento (155,0 mg), como um óleo denso incolor.

CCD: $R_f = 0,41$ (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3061, 3027, 2951, 2922, 2850, 1735, 1600, 1559, 1493, 1470, 1454, 1436, 1399, 1242, 1197, 1170, 1030, 817, 763, 700. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,35-7,17 (m, 7H), 7,06 (dd, $J = 1,8$ e $8,1$ Hz, 1H), 3,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,39-2,04 (m, 4H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 173,5 (C_0), 144,5 (C_0), 142,7 (C_0), 132,5 (C_0), 130,4 (CH), 130,4 (C_0), 129,7 (CH), 128,8 (CH), 127,7 (CH), 127,2 (CH), 126,9 (CH), 51,6 (OCH_3), 49,6 (CH), 32,2 (CH_2), 30,2 (CH_2). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] 345,0425; encontrada 345,0375.

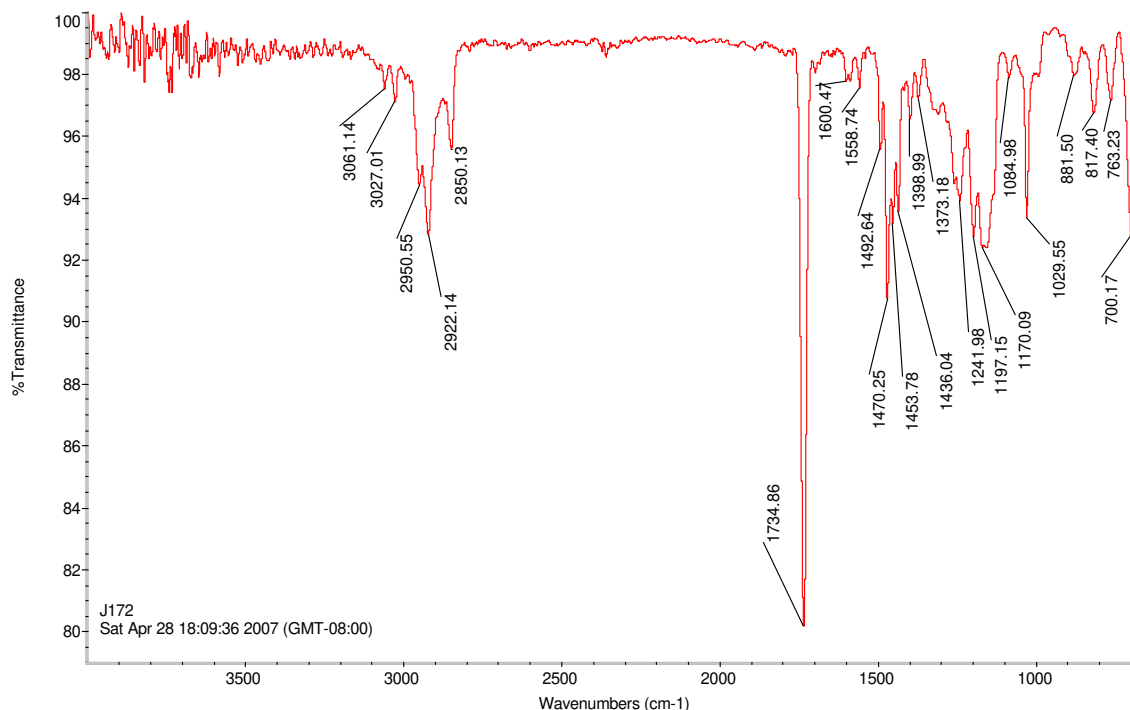


Figura 243. Espectro no Infravermelho do composto **95**.

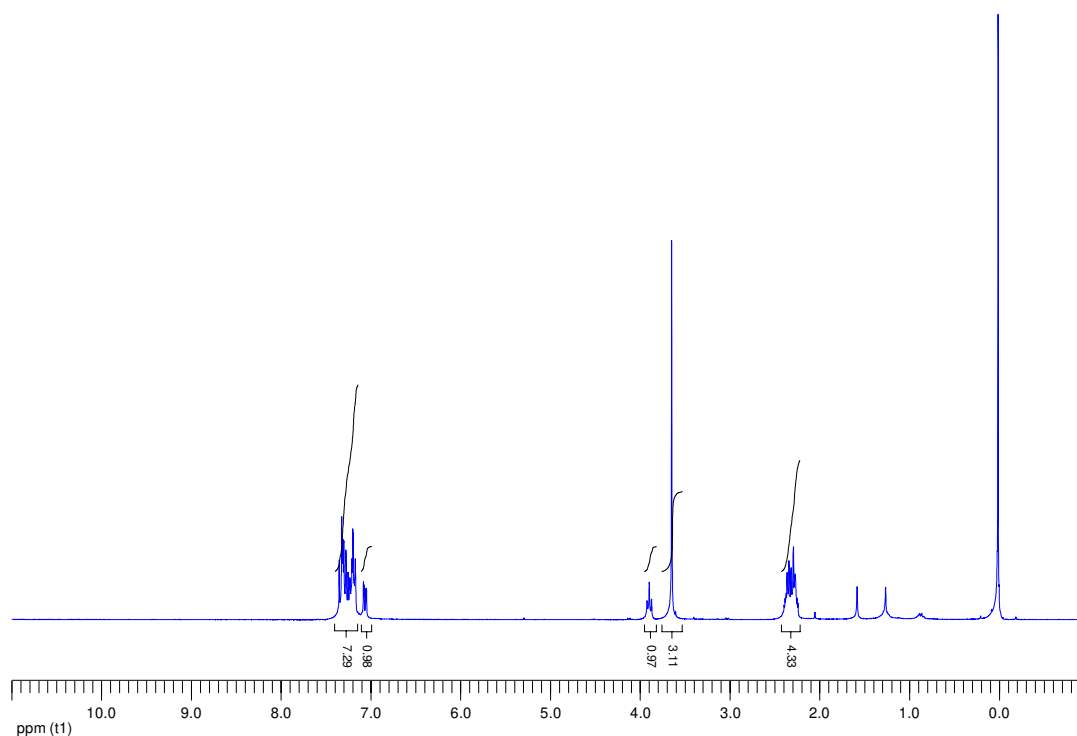


Figura 244. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **95**.

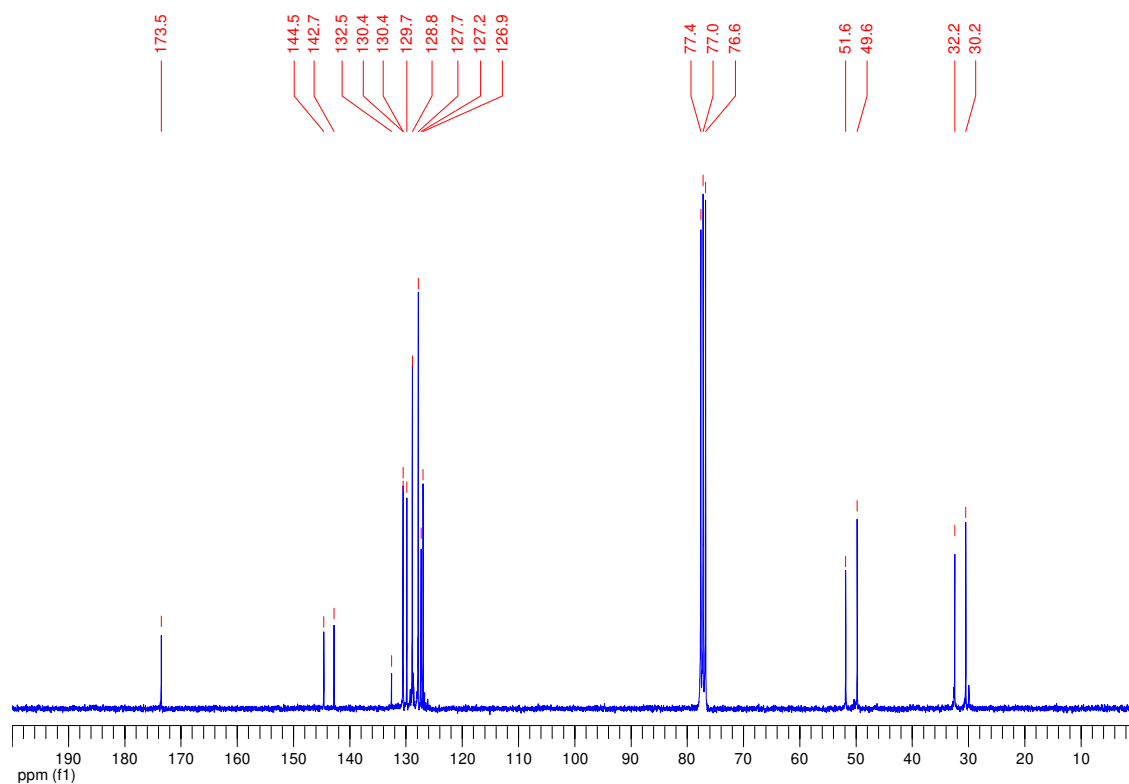
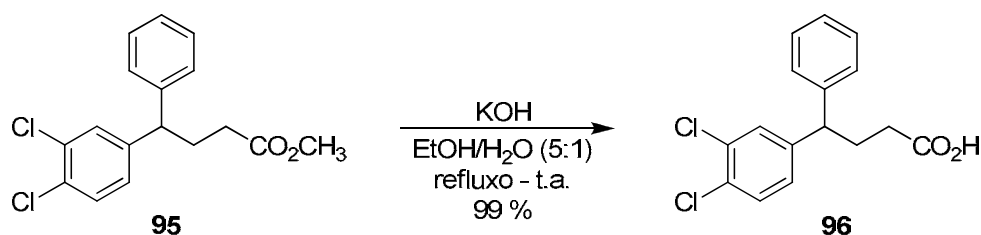


Figura 245. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **95**.

ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-fenilbutanóico **96**



A uma solução do éster saturado **95** (0,629 g; 1,95 mmol) em etanol/água 5:1 (28,4 mL) foi adicionado KOH (0,844 g). A mistura resultante foi refluxada por 3 horas, permanecendo sob agitação magnética a temperatura ambiente pelo período de uma noite. Em seguida, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo obtido foi dissolvido em água (40 mL). A solução resultante foi acidificada até pH aproximadamente 3,0 pela adição de HCl 1,0M e extraída com EtOAc (3x50 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, levando a formação do ácido desejado **96** em 99 % de rendimento (0,596 g), como um óleo denso incolor.

CCD: $R_f = 0,31$ (hexano/EtOAc 3:1). **IV (filme, cm⁻¹):** 3028, 2934, 1707, 1493, 1470, 1453, 1412, 1286, 1210, 1133, 1029, 908, 818, 732, 700. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ):** 7,35-7,17 (m, 7H), 7,06 (dd, $J = 2,2$ e 8,4 Hz, 1H), 3,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,38-2,28 (m, 4H). **RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆, δ):** 173,8 (C₀), 145,8 (C₀), 143,4 (C₀), 130,9 (C₀), 130,5 (CH), 129,5 (CH), 128,7 (C₀), 128,6 (CH), 127,9 (CH), 127,5 (CH), 126,5 (CH), 48,7 (CH), 32,0 (CH₂), 29,4 (CH₂). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₆H₁₄Cl₂O₂Na [M+Na⁺] 331,0269; encontrada 331,0246.

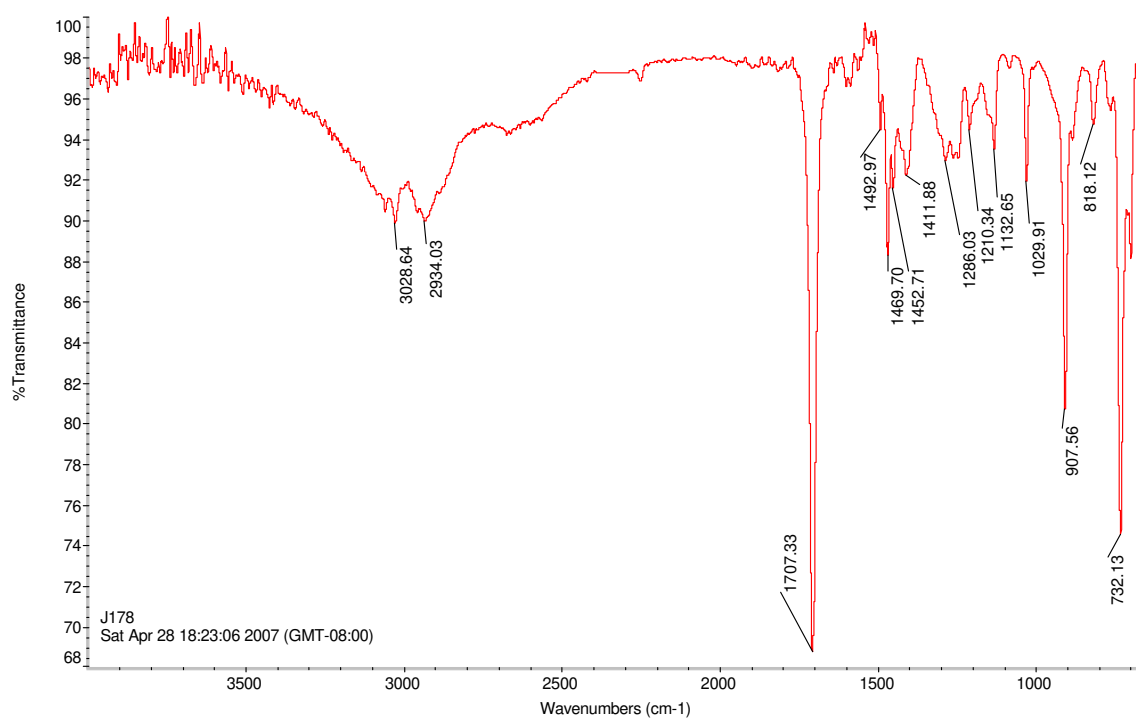


Figura 246. Espectro no Infravermelho do composto **96**.

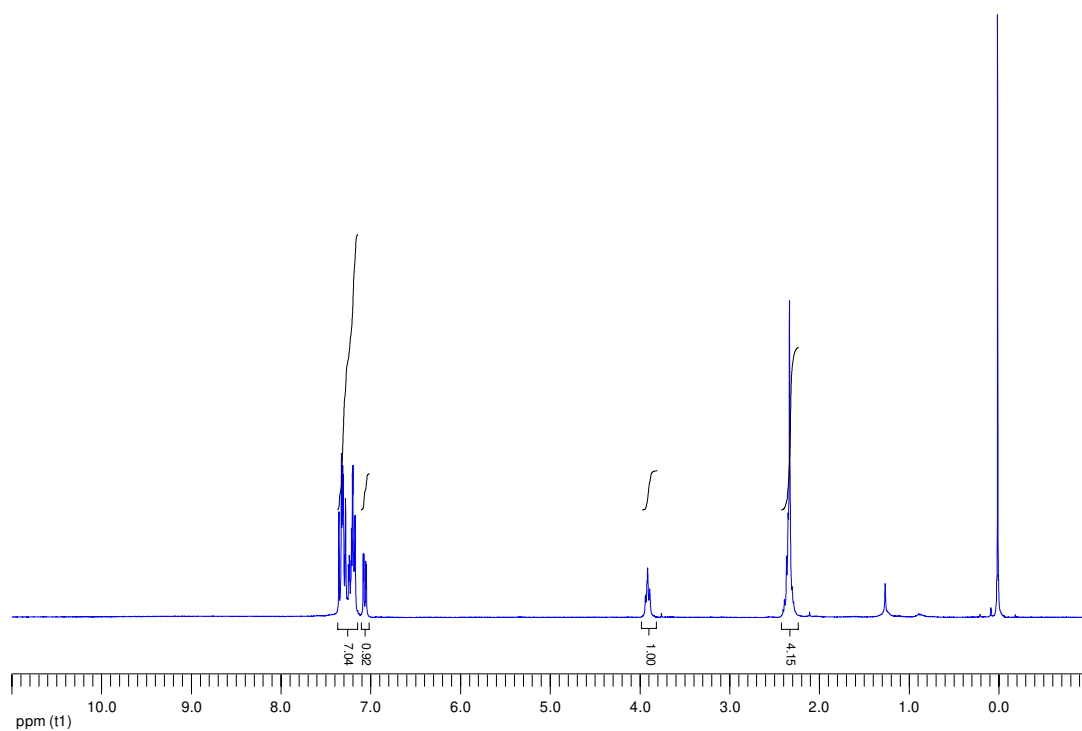


Figura 247. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **96**.

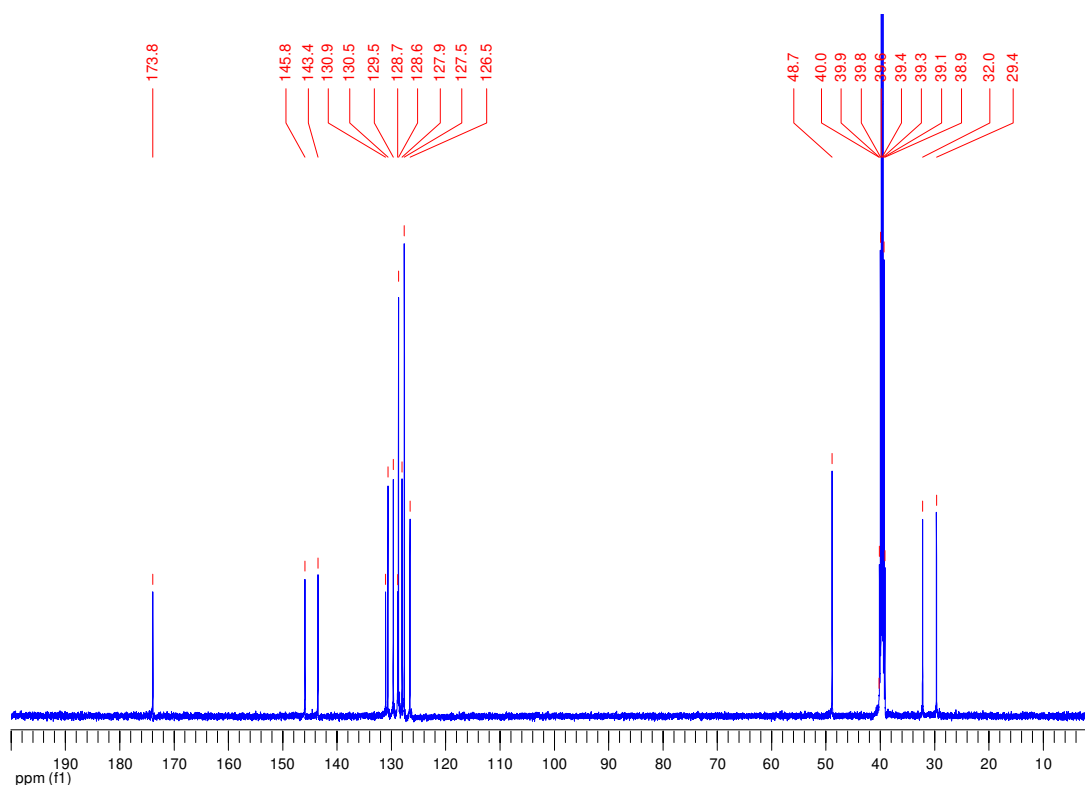
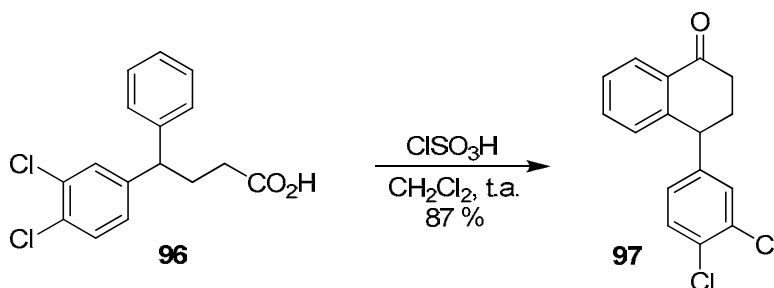


Figura 248. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **96**.

4-(3,4-diclorofenil)-3,4-diidronaftalen-1(2H)-ona **97**¹⁸¹



A uma solução do ácido **96** (184 mg; 0,60 mmol) em CH_2Cl_2 (11 mL), sob agitação magnética e a temperatura ambiente, foi adicionado ácido clorossulfônico (0,20 mL; 3,0 mmol; 5,0 equiv.). A mistura reacional foi mantida nestas condições por 1 hora, sendo em seguida adicionada a uma solução saturada de NaHCO_3 (80 mL), previamente resfriada a 0 °C. A

¹⁸¹ Os dados obtidos para este composto estão de acordo com os publicados na literatura: Davies, H. M. L.; Stafford, D. G.; Hansen, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 233.

solução resultante foi agitada nestas condições por 15 minutos e, em seguida, adicionou-se ainda uma solução saturada de NaCl (30 mL). A solução resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (2x40 mL) e depois com éter dietílico (1x40 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/EtOAc 4:1), levando a obtenção do composto **97** em 87 % de rendimento (150,5 mg), como um sólido amorfo branco.

CCD: R_f = 0,39 (hexano/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm⁻¹):** 3064, 2927, 2854, 1674, 1592, 1560, 1471, 1450, 1400, 1330, 1287, 1252, 1204, 1154, 1134, 1030, 883, 843, 825, 772, 728, 674. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ):** 8,11 (dd, J = 1,1 e 7,7 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 1,5 e 7,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,1 e 8,1 Hz, 2H), 4,27 (dd, J = 4,4 e 7,7 Hz, 1H), 2,76-2,57 (m, 2H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ):** 197,2 (C₀), 144,8 (C₀), 144,0 (C₀), 133,8 (CH), 132,7 (C₀), 132,6 (C₀), 130,9 (C₀), 130,5 (CH), 130,4 (CH), 129,2 (CH), 127,9 (CH), 127,4 (CH), 127,3 (CH), 44,5 (CH), 36,5 (CH₂), 31,6 (CH₂). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₆H₁₂Cl₂ONa [M+Na⁺] 313,0163; encontrada 313,0150.

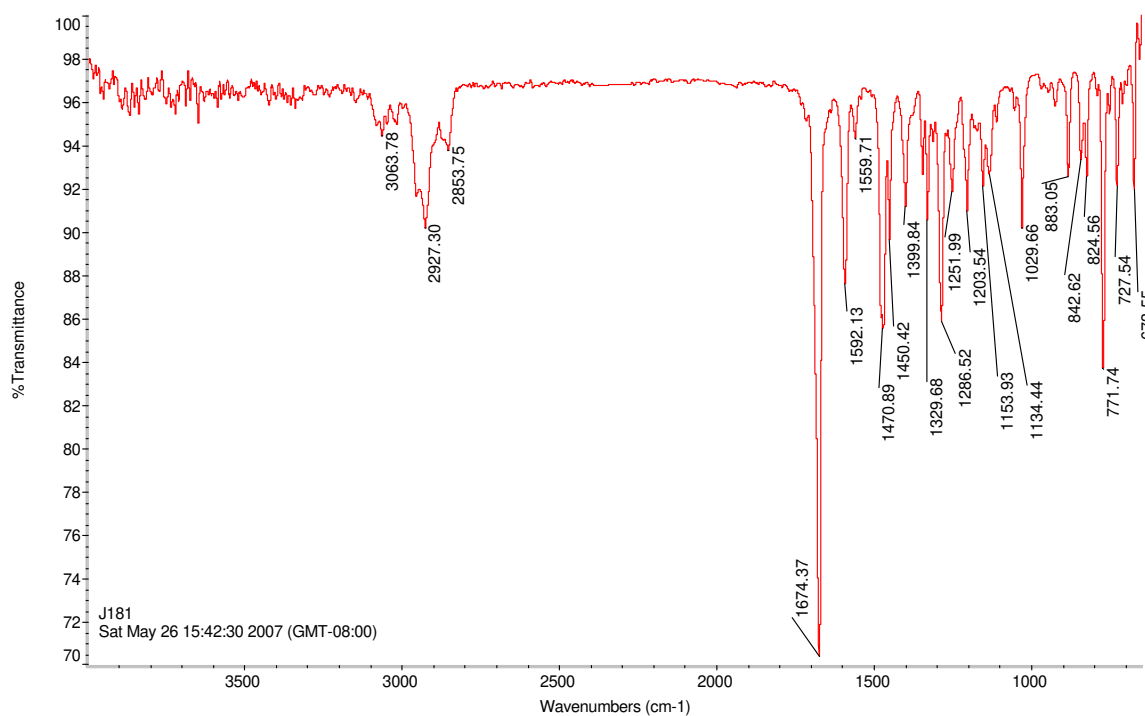


Figura 249. Espectro no Infravermelho do composto **97**.

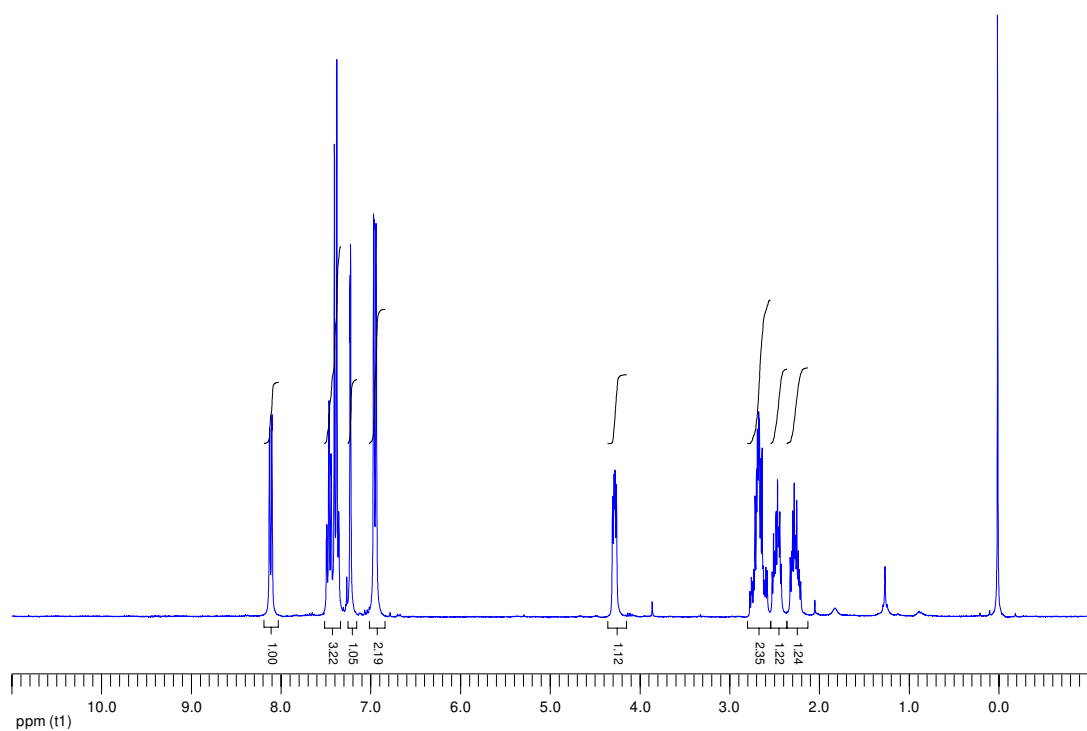


Figura 250. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **97**.

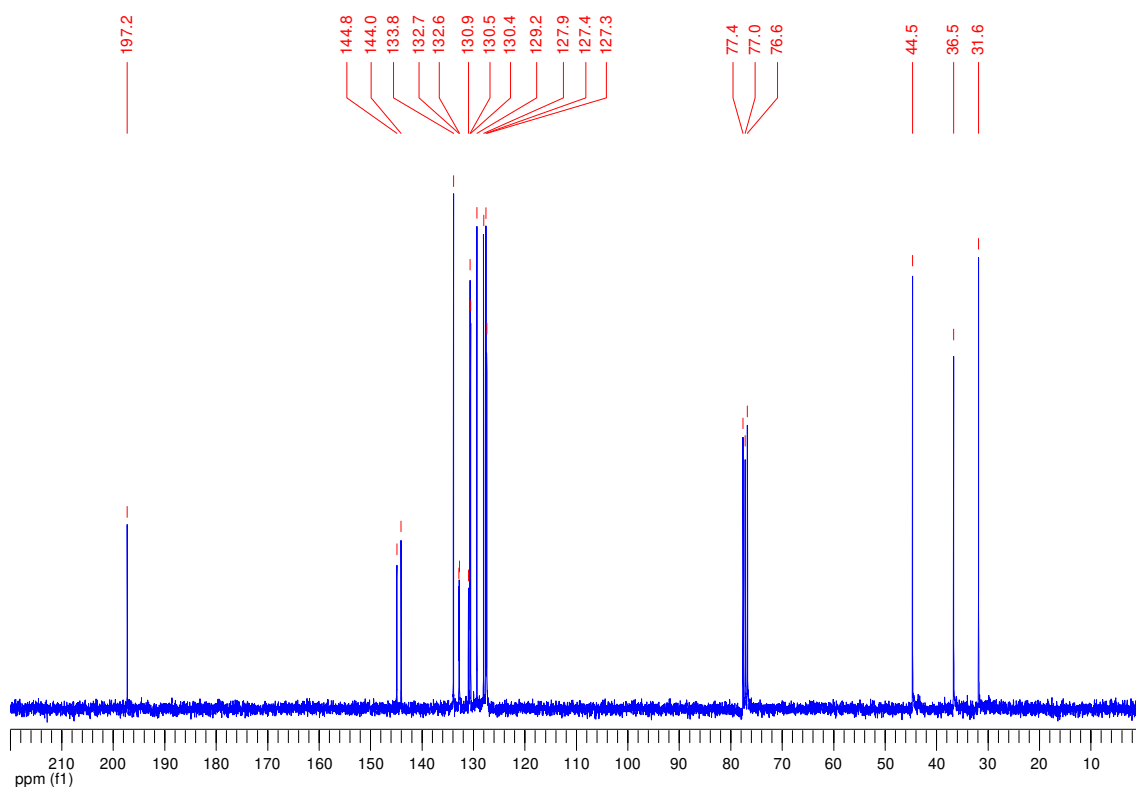
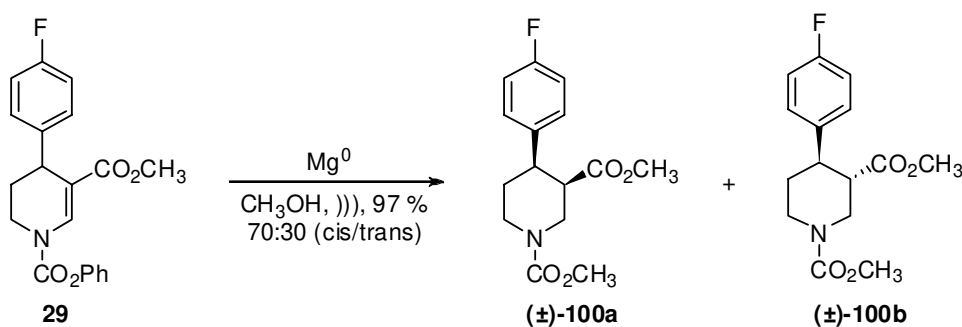


Figura 251. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **97**.

***cis,trans*-N-metoxycarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)piperidina ($\pm$)-
100**



A uma solução do aduto de Heck **29** (627 mg; 0,54 mmol) em metanol seco (26,0 mL) foi adicionado magnésio metálico (“turnings”) (627,0 mg; 25,8 mmol; 30 equiv.) em uma única porção. A mistura reacional foi mantida em ultrassom por um período de 4 horas, quando se observou completa dissolução do magnésio. Após este período, a solução foi resfriada em banho

de gelo e cuidadosamente acidificada até pH aproximadamente 3,0 pela adição de uma solução de HCl 2,0 M. A solução resultante foi basificada pela adição de NH₄OH concentrado e extraída com CH₂Cl₂ (3x80 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório à pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/EtOAc 4:1), levando a obtenção da *cis*-piperidina (±)-**100a** em 68 % de rendimento (171,5 mg), como um óleo denso incolor, e da *trans*-piperidina (±)-**100b** em 29 % de rendimento (74,7 mg), como um óleo denso incolor.

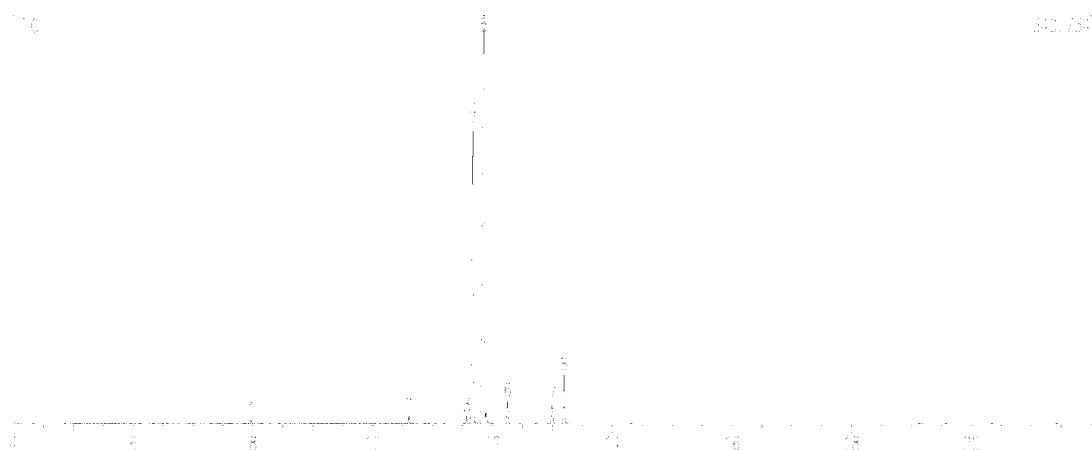


Figura 252: Análise do bruto reacional por CG/EM para o composto (±)-**100** (coluna capilar HP-5; temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C seguido por 20 °C por minuto até 250 °C, permanecendo nessa temperatura por mais 10 minutos).

PKNO : 4 Peak #: 135 Ret. Time : 11.683
 Scan # : (916 - 928) B.G. Scan # : (2041 - 2161)
 Base Peak : 42(81105)

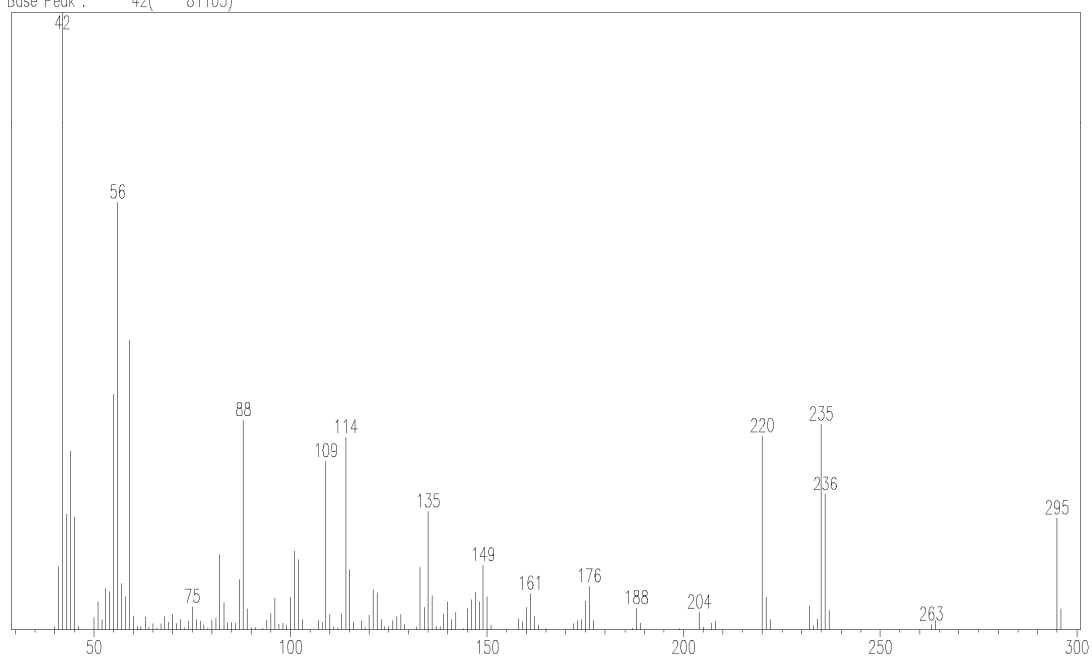


Figura 253: Espectro de massas do isômero *trans* do composto (±)-100.

PKNO : 5 Peak #: 159 Ret. Time : 11.867
 Scan # : (928 - 953) B.G. Scan # : (2041 - 2161)
 Base Peak : 42(64776)

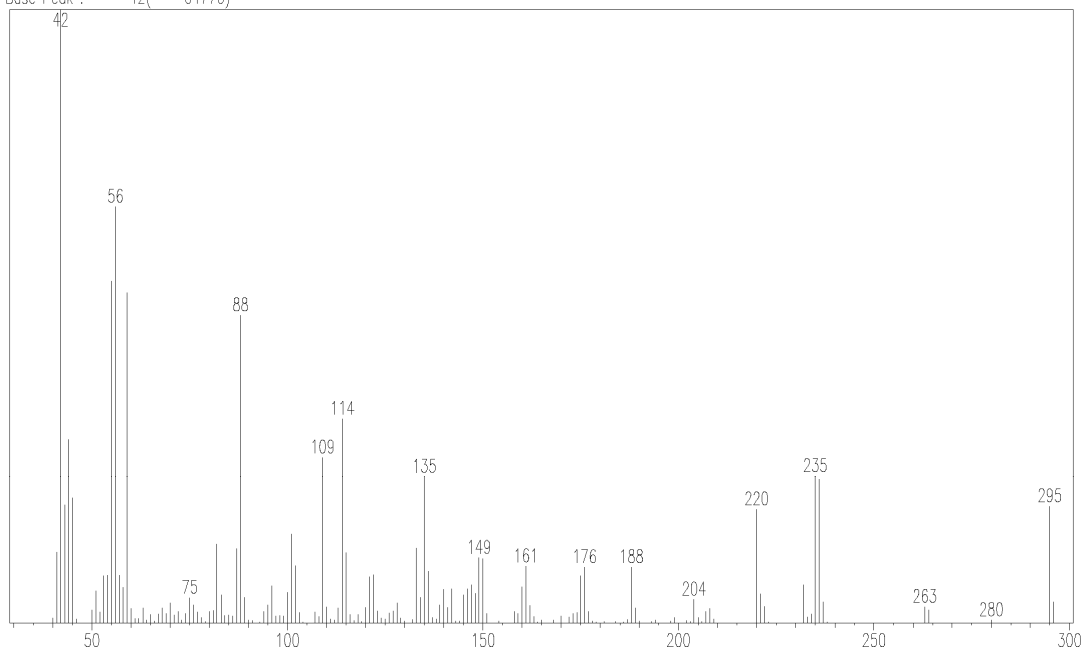
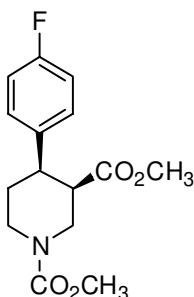


Figura 254: Espectro de massas do isômero *cis* do composto (±)-100.

***cis*-4-(4-fluorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de dimetila (±)-100a**



Obtido com um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,44$ (hexano/EtOAc 1:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2953, 2865, 1733, 1699, 1510, 1446, 1413, 1282, 1239, 1220, 1164, 1118, 1013, 841, 765. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 55 °C, δ):** 7,17 (dd, $J = 5,5$ e 8,8 Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,42 (d largo, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,31 (d largo, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 3,7$ e 13,9 Hz, 1H), 3,15-2,80 (m, 3H), 2,59 (qd, $J = 4,4$ e 12,1 Hz, 1H), 1,70 (dd, $J = 3,1$ e 13,2 Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 172,0 (C_0), 161,6 (d, $J = 245,4$ Hz, C_0), 155,9 (C_0), 137,9 (d, $J = 3,3$ Hz, C_0), 128,8 (d, $J = 7,5$ Hz, CH), 115,1 (d, $J = 20,9$ Hz, CH), 52,7 (OCH_3), 51,3 (OCH_3), 46,2 (CH_2), 45,6 e 45,2 (CH), 44,2 (CH_2), 42,4 (CH), 25,7 (CH_2). **EM (IE):** m/z 295 (19 %), 235 (35 %), 220 (32 %), 135 (20 %), 114 (32 %), 109 (28 %), 88 (35 %), 56 (69 %), 42 (100 %). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 296,1293; encontrada 296,1343.

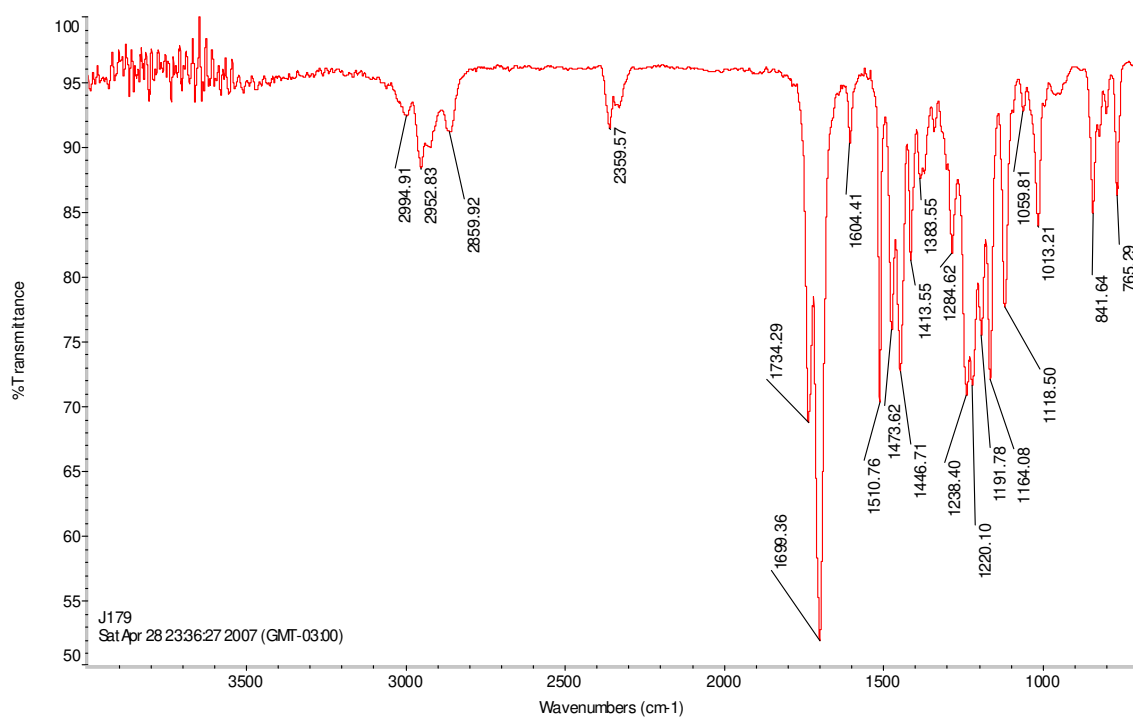


Figura 255. Espectro no Infravermelho do composto (±)-100a.

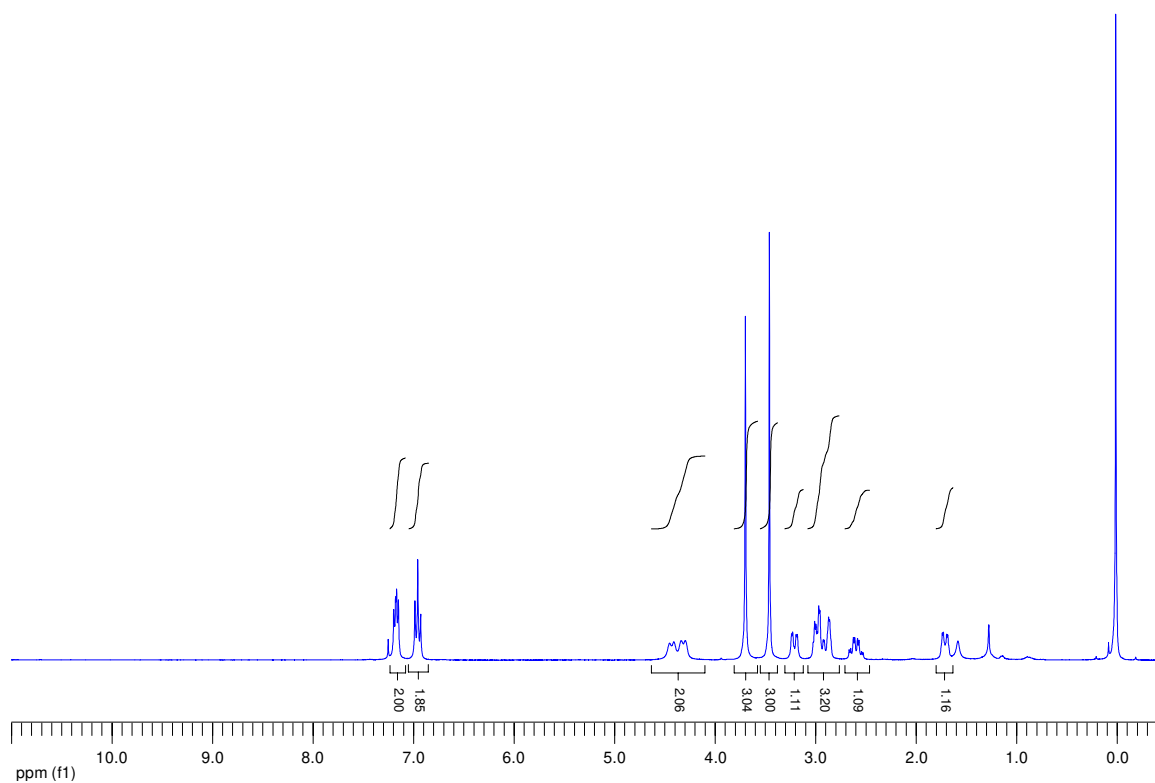


Figura 256. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 55 °C) do (±)-100a.

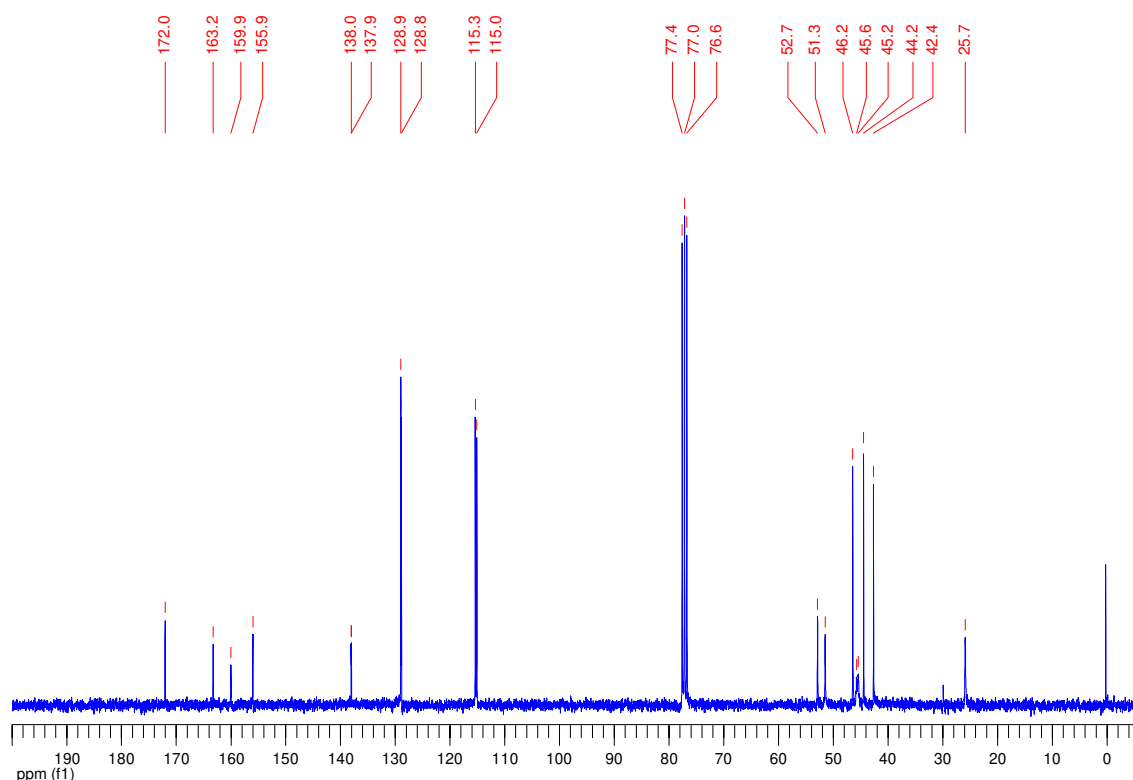
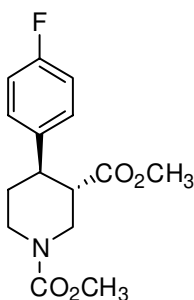


Figura 257. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para o (±)-**100a**.

trans*-4-(4-fluorofenil)piperidina-1,3-dicarboxilato de dimetila (±)-**100b*



Obtido com um óleo denso incolor. **CCD:** $R_f = 0,53$ (hexano/EtOAc 1:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3004, 2952, 1733, 1701, 1605, 1510, 1449, 1412, 1278, 1223, 1159, 1127, 832. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 55 °C, δ):** 7,12 (dd aparente, $J = 5,3$ e $8,8$ Hz, 2H), 6,95 (t aparente, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,41 (d largo, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,27 (d largo, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,02-2,82 (m, 3H), 2,67 (td, $J = 4,0$ e $11,0$ Hz, 1H), 1,81 (ddd, $J = 2,9$, $6,3$ e

13,5 Hz, 1H), 1,66 (ddd, $J = 4,4, 12,4$ e $25,8$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 172,6 (C_0), 161,7 (d, $J = 245,3$ Hz, C_0), 155,6 (C_0), 138,2 (d, $J = 3,4$ Hz, C_0), 128,6 (d, $J = 7,3$ Hz, CH), 115,3 (d, $J = 21,0$ Hz, CH), 52,8 (OCH_3), 51,6 (OCH_3), 48,9 (CH), 46,4 (CH_2), 44,7 (CH), 44,3 (CH_2), 32,6 (CH_2). **EM (IE):** m/z 295 (20 %), 235 (25 %), 220 (19 %), 135 (23 %), 114 (33 %), 109 (27 %), 88 (51 %), 56 (68 %), 42 (100 %). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 296,1293; encontrada 296,1343.

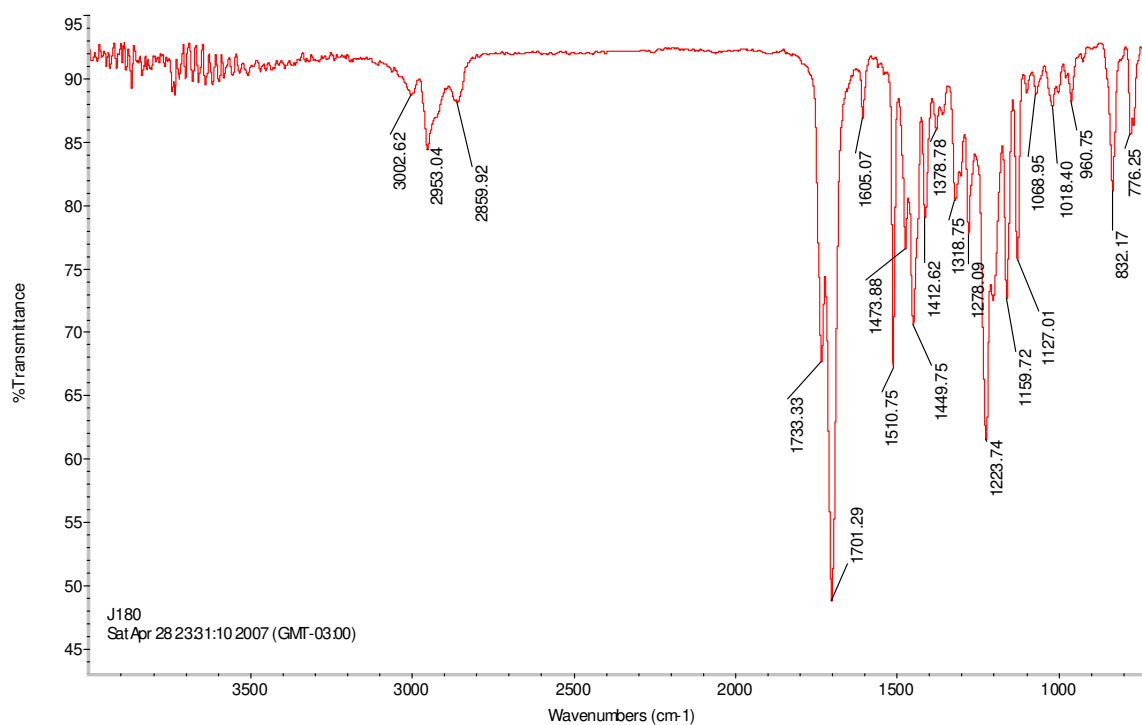


Figura 258. Espectro no Infravermelho do composto (±)-100b.

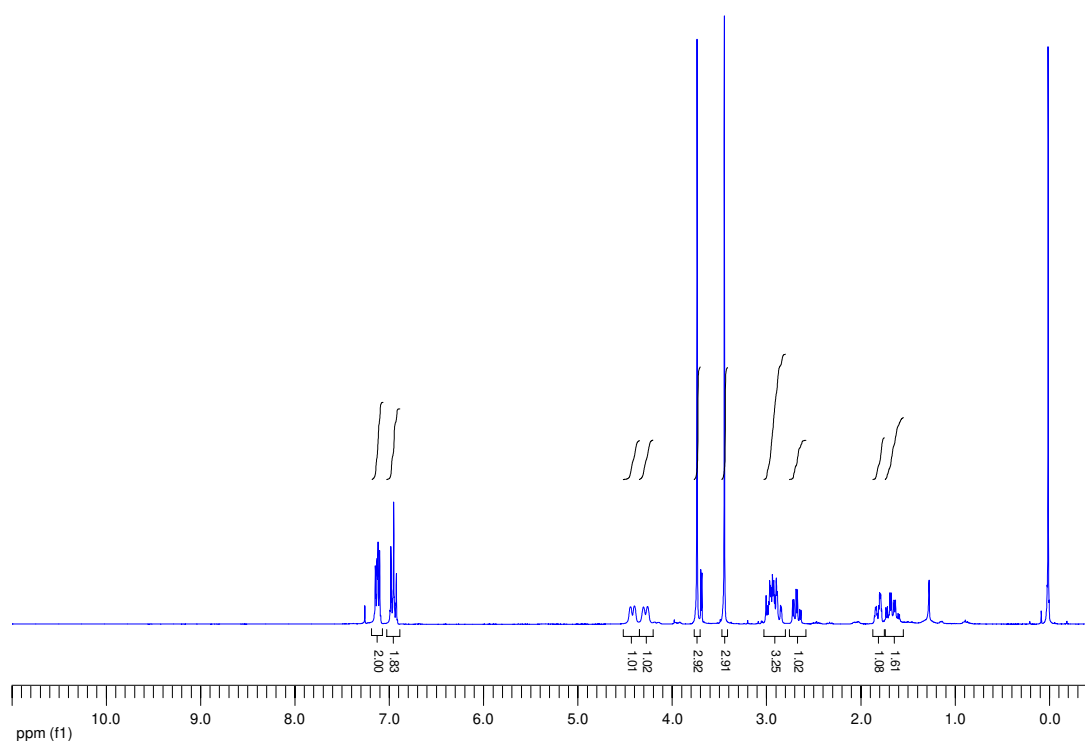


Figura 259. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 55 °C) do (±)-100b.

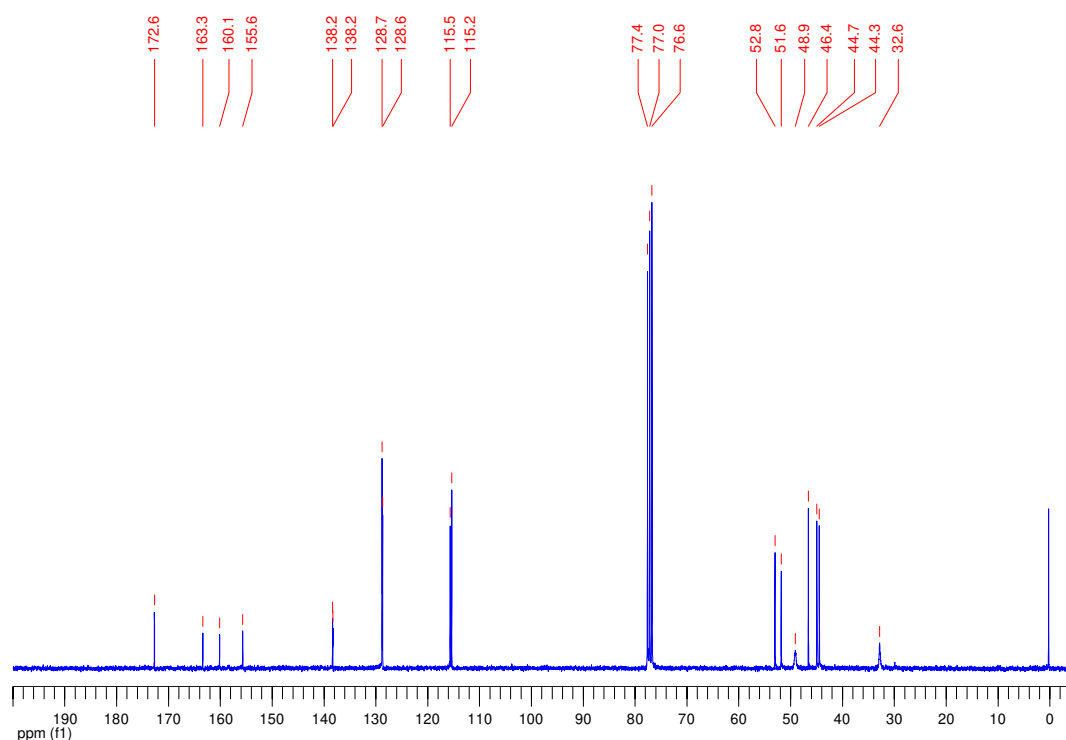
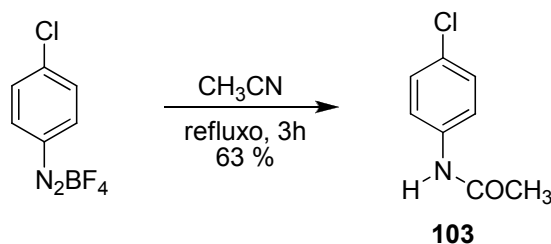


Figura 260. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) para o (±)-100b.

N*-(4-clorofenil)acetamida **103*¹⁸²



Uma solução do tetrafluoroborato de 4-clorobenzenodiazônio (300 mg; 1,30 mmol) em acetonitrila (5,5 mL) foi refluxada pelo período de 3 horas, sob agitação magnética. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada em Celite e purificada por cromatografia de sílica “flash” (eluente: hexano/acetato de etila 1:1), levando a obtenção da acetamida **103** em 63 % de rendimento (142 mg), como um óleo denso incolor.

CCD: $R_f = 0,29$ (hexano/EtOAc 2:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3300, 3263, 3193, 3128, 2927, 1664, 1608, 1538, 1488, 1394, 1371, 1315, 1261, 1171, 1091, 1010, 826, 751, 708. **RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD , δ):** 7,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 2,11 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (63 MHz, DMSO- d_6 , δ):** 168,3 (rotâmeros, C_0), 138,2 e 138,1 (rotâmeros, C_0), 128,5 (CH), 126,4 (C_0), 120,4 e 120,3 (rotâmeros, CH), 23,9 (rotâmeros, CH_3). **HRMS (IE):** massa exata calculada para $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}$ [M^+] 169,0294; encontrada 169,0278.

¹⁸² Os dados obtidos para este composto estão de acordo com os publicados na literatura: Ikawa, T.; Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13001.

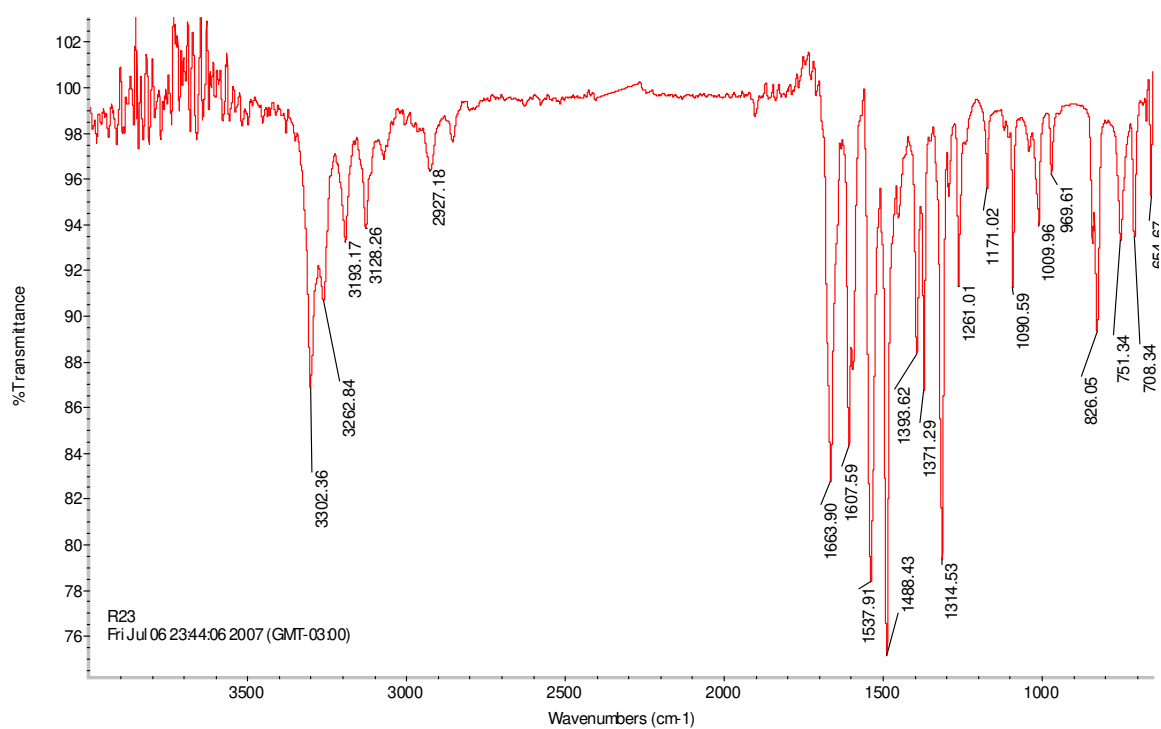


Figura 261. Espectro no Infravermelho do composto **103**.

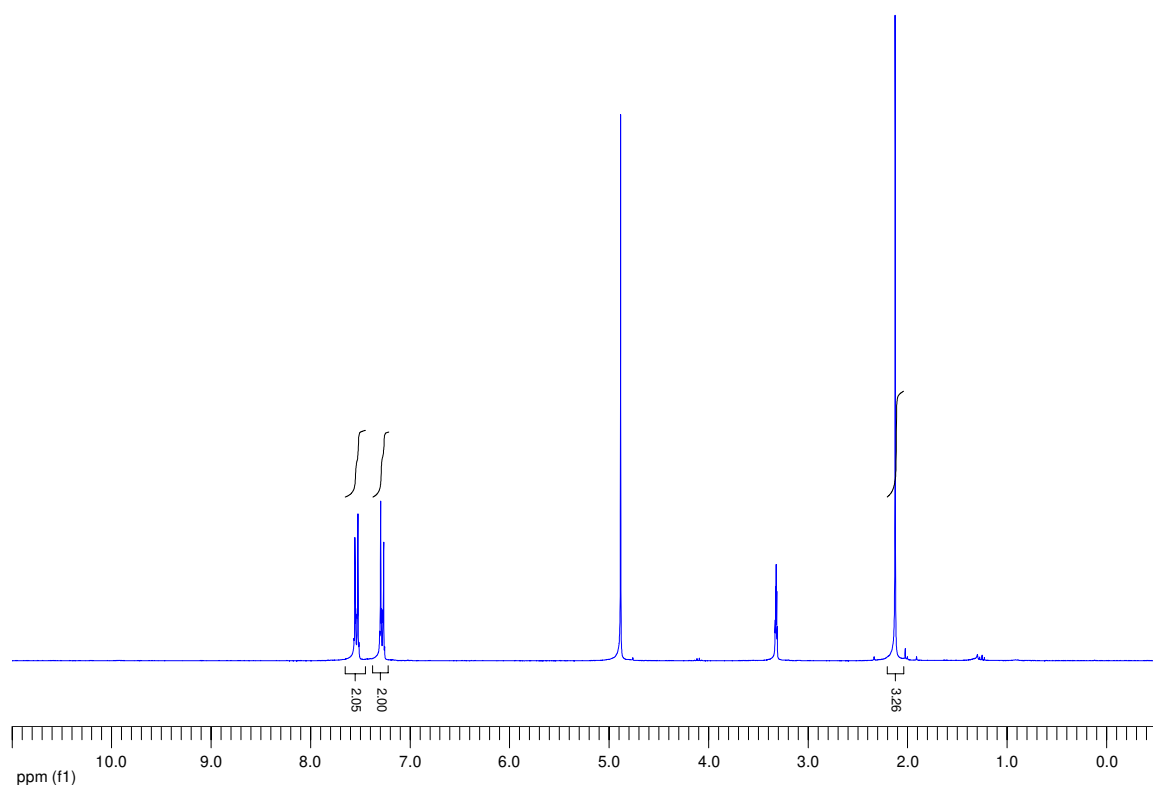


Figura 262. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **103**.

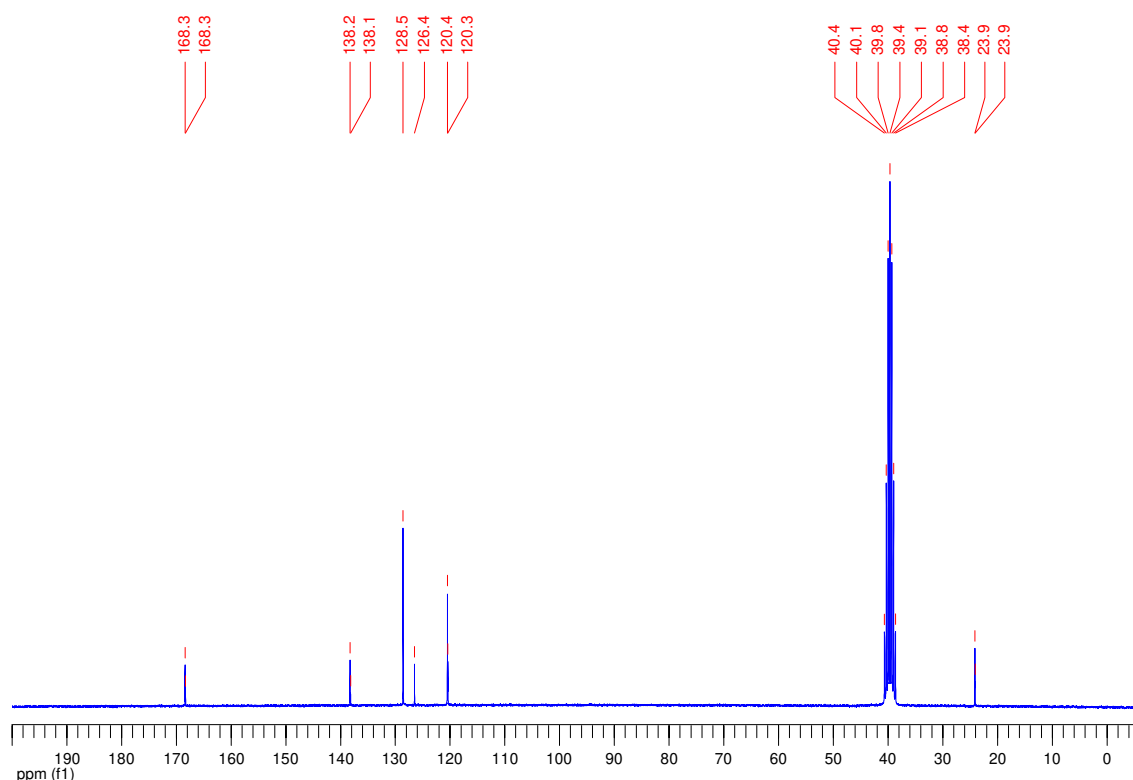
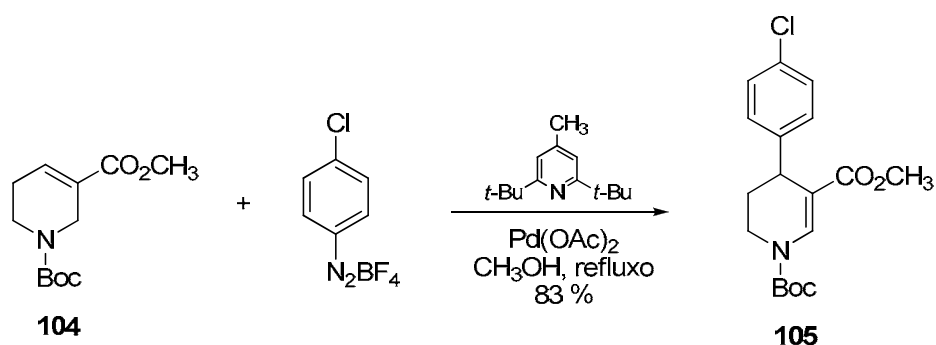


Figura 263. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **103**.

1-*t*-butil-4-(4-clorofenil)-3-metil-5,6-diidropiridina-1,3(4H)-dicarboxilato
105



A uma solução da olefina **104** (121 mg; 0,5 mmol) em 3 mL de metanol foi adicionado, de uma só vez, uma mistura de tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio (227 mg; 1,0 mmol; 2,0 equiv.) e acetato de paládio(II) (12 mg; 10 mol %) e em seguida a base 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina (205 mg; 2,0

equiv.). A mistura reacional foi imersa em um banho de óleo e aquecida sob refluxo por um período de 4 horas, quando as análises por CCD e cromatografia gasosa indicaram o consumo total do material de partida. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada em Celite e purificada por cromatografia de sílica “flash” (eluente: hexano/acetato de etila 3:1), levando a formação do aduto de Heck desejado **105** em 83 % de rendimento (146 mg), como um óleo denso incolor.

CCD: $R_f = 0,37$ (hexano/EtOAc 3:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2952, 1722, 1702, 1629, 1568, 1489, 1369, 1309, 1244, 1148, 1093, 1058, 996, 769. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** 8,33 (sl, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz), 4,03-3,78 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,94 (td, $J = 3,5$ e 12,9 Hz, 1H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,86 (ddd, $J = 3,1$, 5,8 e 13,6 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H). **RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ):** 167,4 (C_0), 151,7 (C_0), 142,7 (C_0), 137,4 (CH), 132,2 (C_0), 129,0 (CH), 128,5 (CH), 107,7 (C_0), 82,8 (C_0), 51,4 (OCH_3), 37,6 (CH_2), 35,8, (CH), 29,0 (CH_2), 28,1 (CH_3). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 352,1310, encontrada 352,1414.

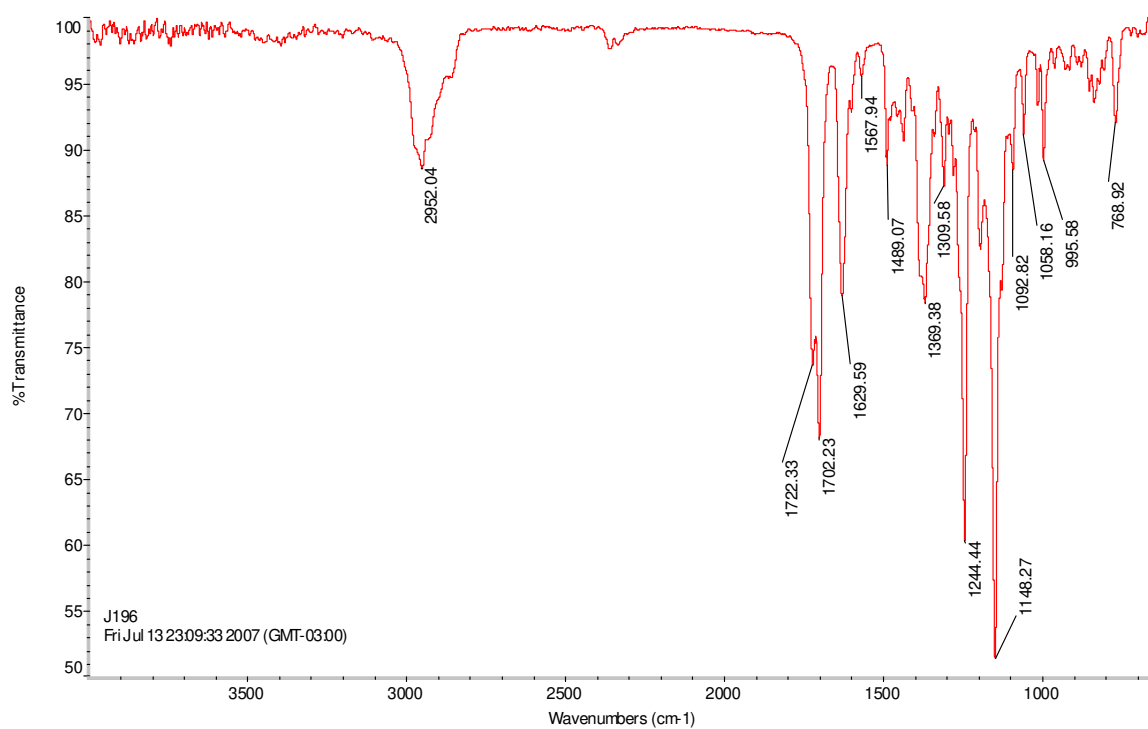


Figura 264. Espectro no Infravermelho do composto **105**.

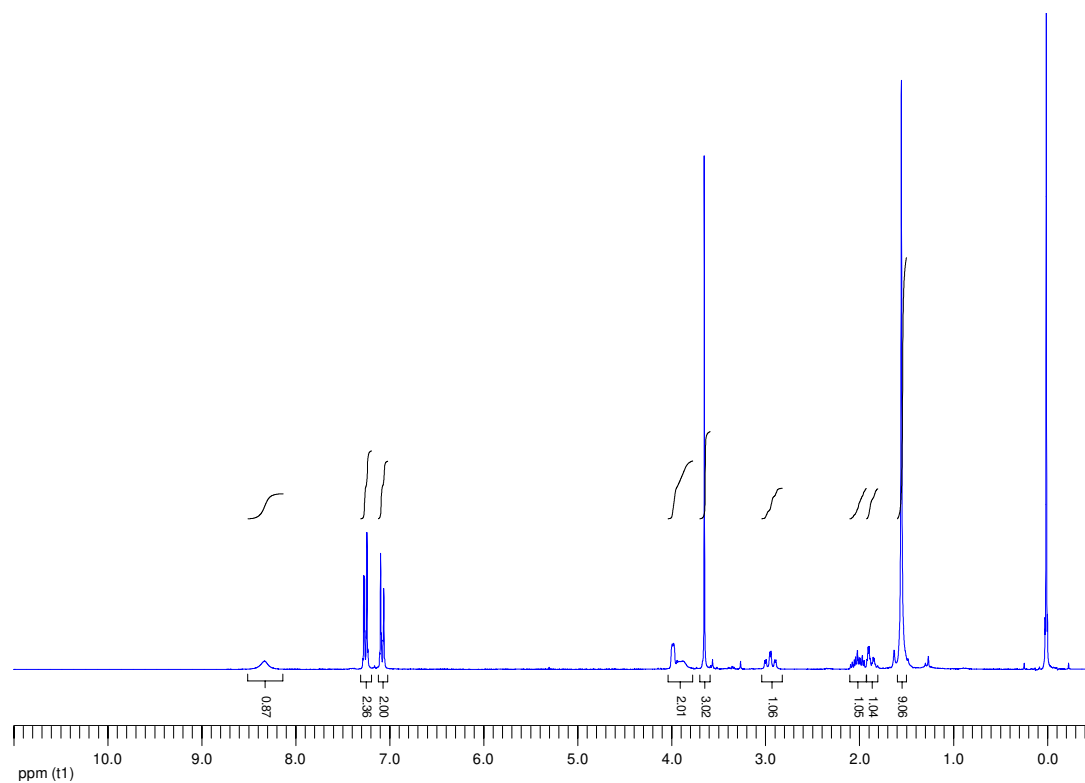


Figura 265. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **105**.

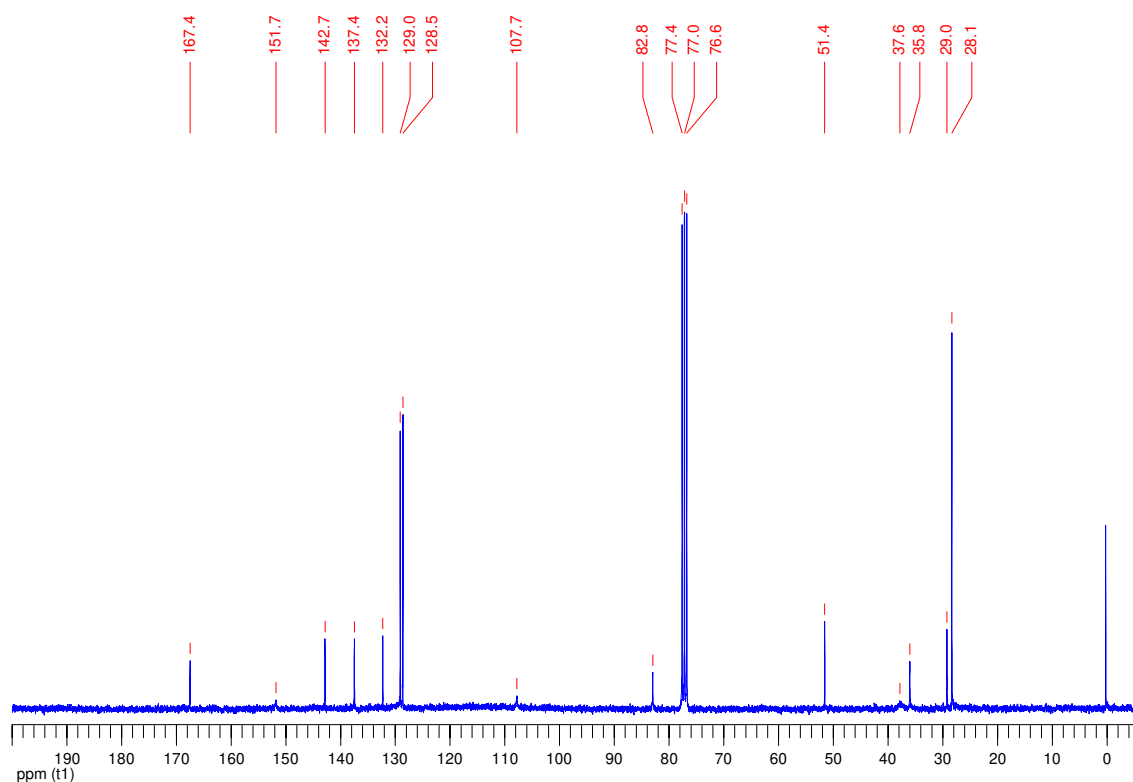
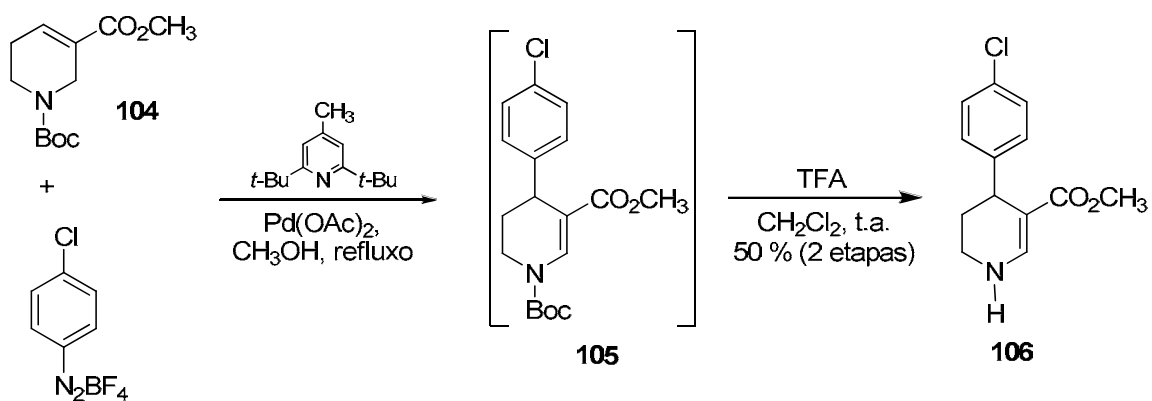


Figura 266. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **105**.

4-(4-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxilato de metila **106**

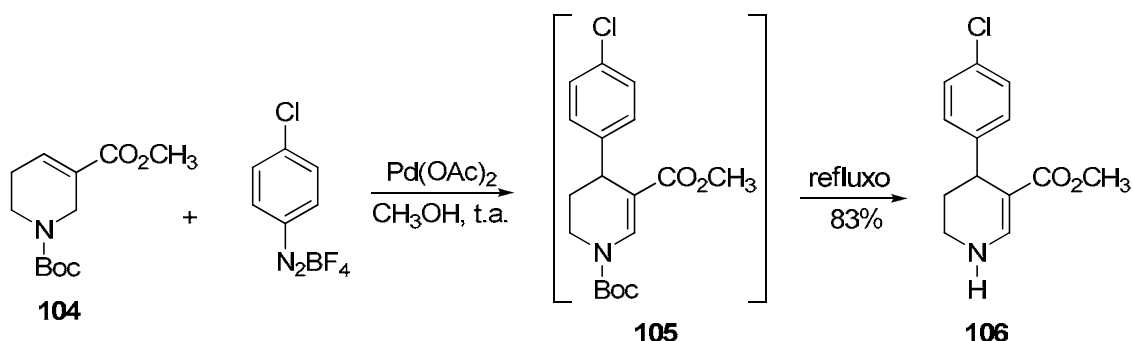
Condição A:



A uma solução da olefina **104** (362 mg; 1,5 mmol) em 9 mL de metanol foi adicionado, de uma só vez, uma mistura de tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio (509 mg; 2,25 mmol; 1,5 equiv.) e acetato de paládio(II)

(35 mg; 10 mol %) e em seguida a base 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina (615 mg; 3,0 mmol; 2,0 equiv.). A mistura reacional foi imersa em um banho de óleo e aquecida sob refluxo por um período de 2 horas, quando as análises por CCD e cromatografia gasosa indicaram o consumo total do material de partida. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada em Celite e concentrada em rota evaporador. O resíduo obtido foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL) e foi adicionado ácido trifluoroacético (2,4 mL; 30,0 mmol; 20 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por duas horas. Ao final deste período, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (90 mL) e lavado com uma mistura composta por solução saturada de cloreto de sódio (25 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL). A fase aquosa foi novamente extraída com CH₂Cl₂ (2x90 mL). Em seguida, a fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/acetato de etila 1:1 + 1 % de Et₃N), levando a obtenção da enamina **106** em 63 % de rendimento (236,8 mg), como um óleo denso incolor.

Condição B:



A uma solução da olefina **104** (363 mg; 1,5 mmol) em 9 mL de metanol foi adicionado, de uma só vez, uma mistura de tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio (678 mg; 3,0 mmol; 2,0 equiv.) e acetato de paládio(II) (34 mg; 10 mol %). A mistura reacional foi submetida à agitação magnética à temperatura ambiente por quatro horas. Quando as análises por CCD e cromatografia gasosa indicaram o consumo total do material de partida a reação foi imersa em um banho de óleo e aquecida sob refluxo por um período de 1,5 horas. Após resfriamento, a mistura reacional foi filtrada em Celite e concentrada em rota evaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: hexano/acetato de etila 1:1 + 1 % de Et_3N), levando a obtenção da enamina **106** em 83 % de rendimento (313,1 mg), como um óleo denso incolor.

CCD: $R_f = 0,21$ (hexano/ EtOAc 3:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 3318, 3045, 2957, 2931, 2855, 1653, 1617, 1528, 1486, 1437, 1354, 1255, 1188, 1110, 1072, 835, 806. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,73 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,79 (sl, 1H), 3,98 (d largo, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,89 (dt, $J = 3,6$ e 12,6 Hz, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ):** 168,4 (C_0), 144,8 (C_0), 143,5 (CH), 131,5 (C_0), 129,0 (CH), 128,1 (CH), 96,3

(C₀), 50,7 (OCH₃), 36,3 (CH₂), 35,8 (CH), 28,9 (CH₂). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₃H₁₅ClNO₂ [M+H⁺] 252,0786, encontrada 252,0839.

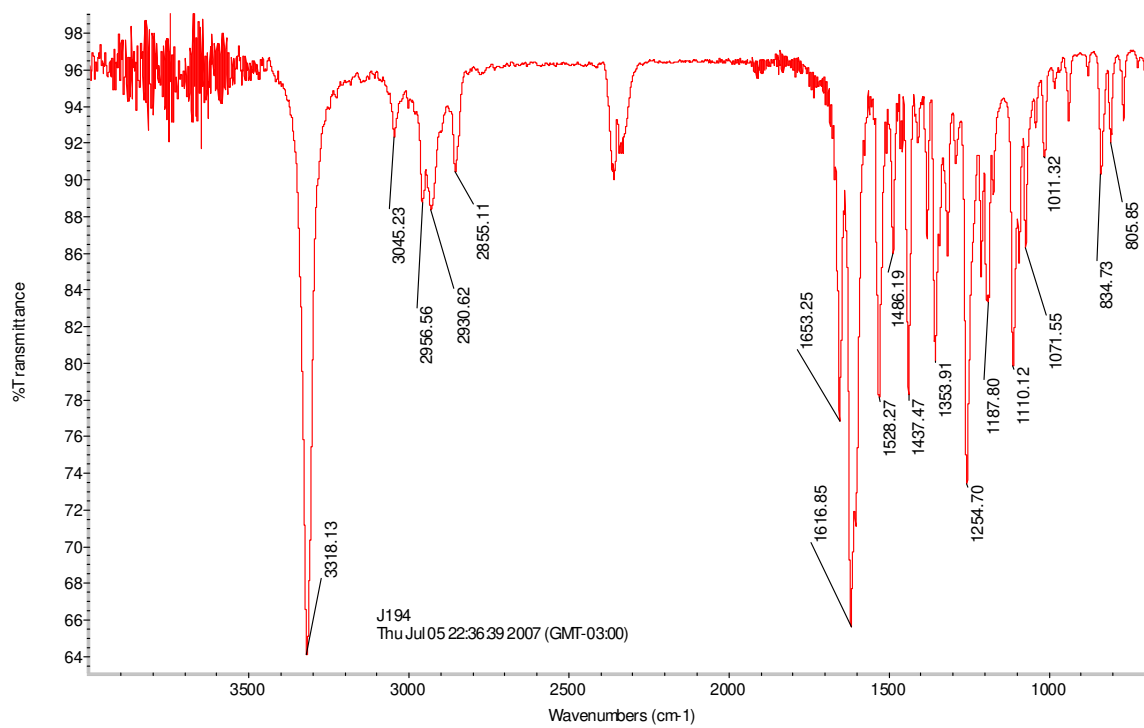


Figura 267. Espectro no Infravermelho do composto **106**.

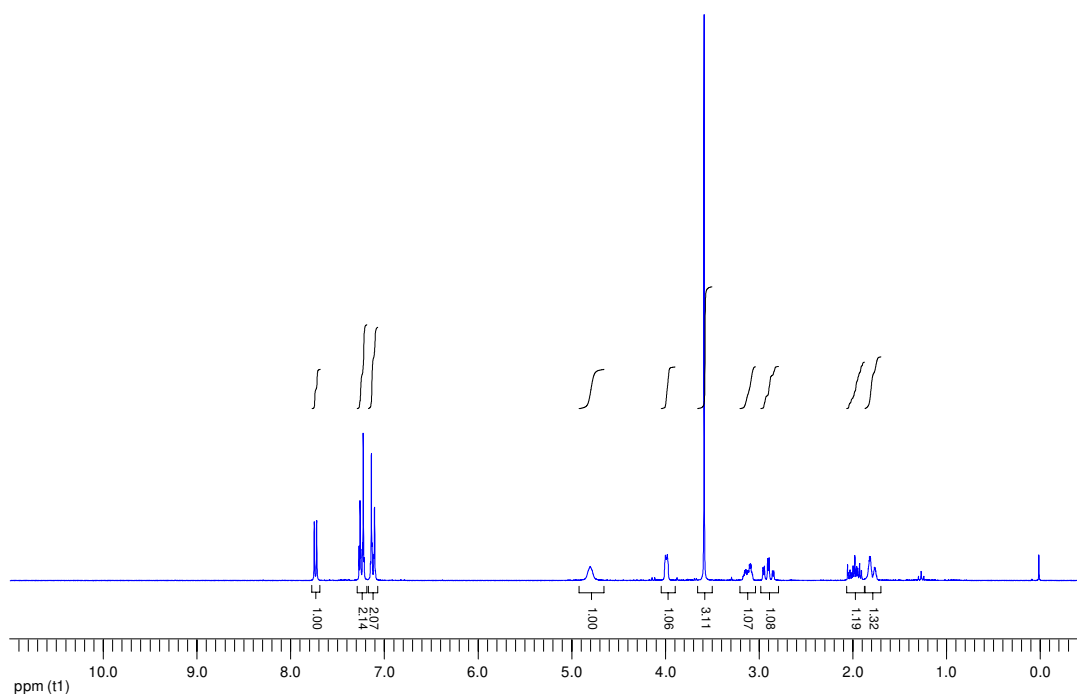


Figura 268. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **106**.

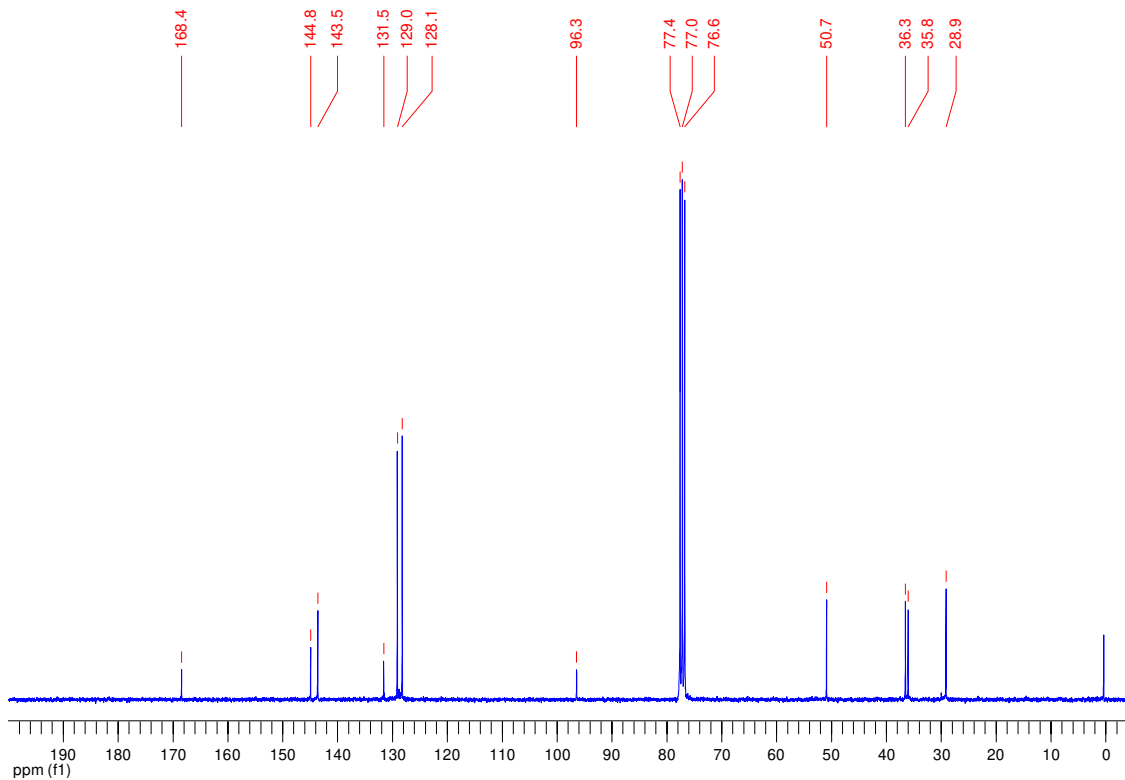
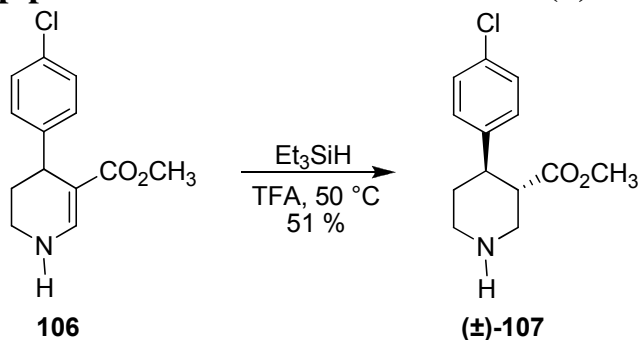


Figura 269. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **106**.

4-(4-clorofenil)-piperidina -3-carboxilato de metila (±)-107



A uma solução do enamino éster **106** (126,0 mg; 0,50 mmol) em ácido trifluoroacético anidro (1,2 mL), foi adicionado gota-a-gota 3,0 equivalentes de hidreto de trietilsilano (238 μL ; 1,5 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 50°C sob agitação magnética durante três horas. Ao término deste período, o excesso do ácido foi neutralizado com solução saturada de bicarbonato de sódio, até o alcance do pH ~ 7 . Em seguida, a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (4x20 mL) e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (eluente: acetato de etila/metanol 95:05 + 5 gotas de NH_4OH por 10 mL de eluente), levando a obtenção da piperidina (±)-**107** em 51 % de rendimento (65,0 mg), como um óleo denso incolor.

CCD: $R_f = 0,23$ (metanol/EtOAc 4:1). **IV (filme, cm^{-1}):** 2848, 2853, 1730, 1685, 1596, 1493, 1435, 1296, 1265, 1172, 1091, 1014, 822. **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ):** 7,25 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,41-3,28 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 1H), 2,97-2,64 [m, 4H; dois sinais nesta região podem ser atribuídos como ddd centrados em 2,71 ($J = 3,5, 10,9$ e 21,9 Hz) e 2,89 ($J = 3,9, 11,4$ e 23,3 Hz)], 2,02-1,72 (m, 2H), 1,61 (ddd, $J = 4,1, 12,3$ e 25,6 Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ):** 173,4 (C_0), 142,2 (C_0),

132,2 (C₀), 128,6 (2 CH), 51,4 (OCH₃), 50,2 (CH₂), 49,5 (CH), 46,5 (CH₂), 44,7 (CH), 34,0 (CH₂). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₃H₁₇ClNO₂ [M+H⁺] 254,0942; encontrada 254,0995.

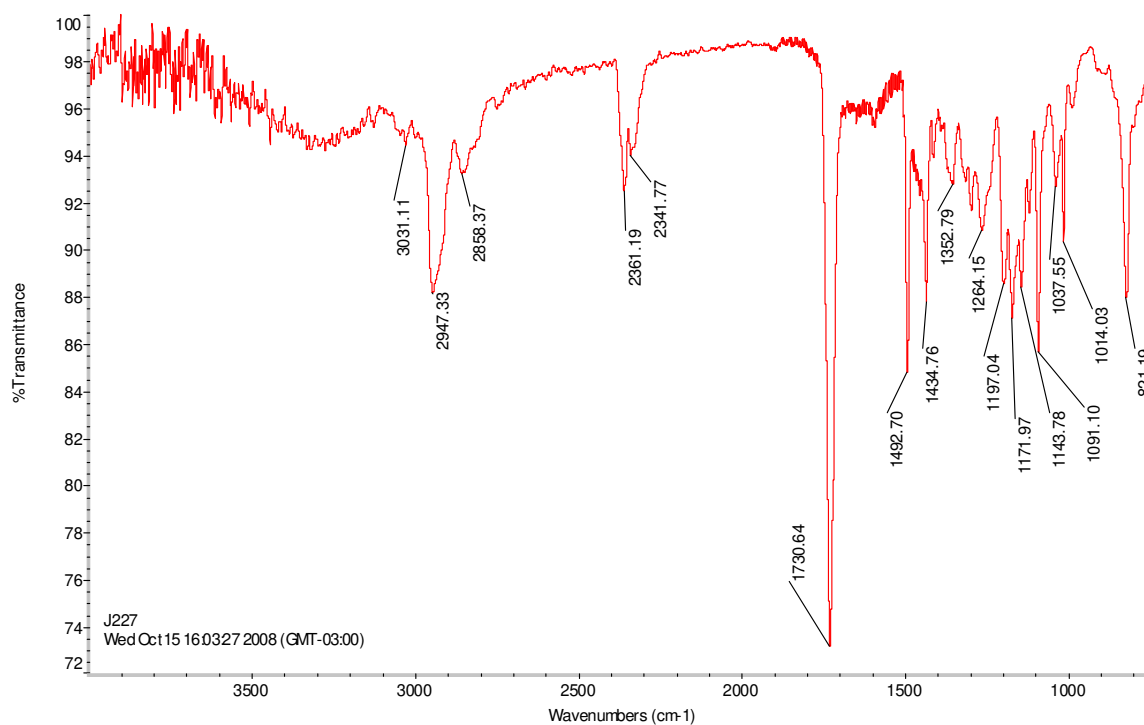


Figura 270. Espectro no Infravermelho do composto (±)-107.

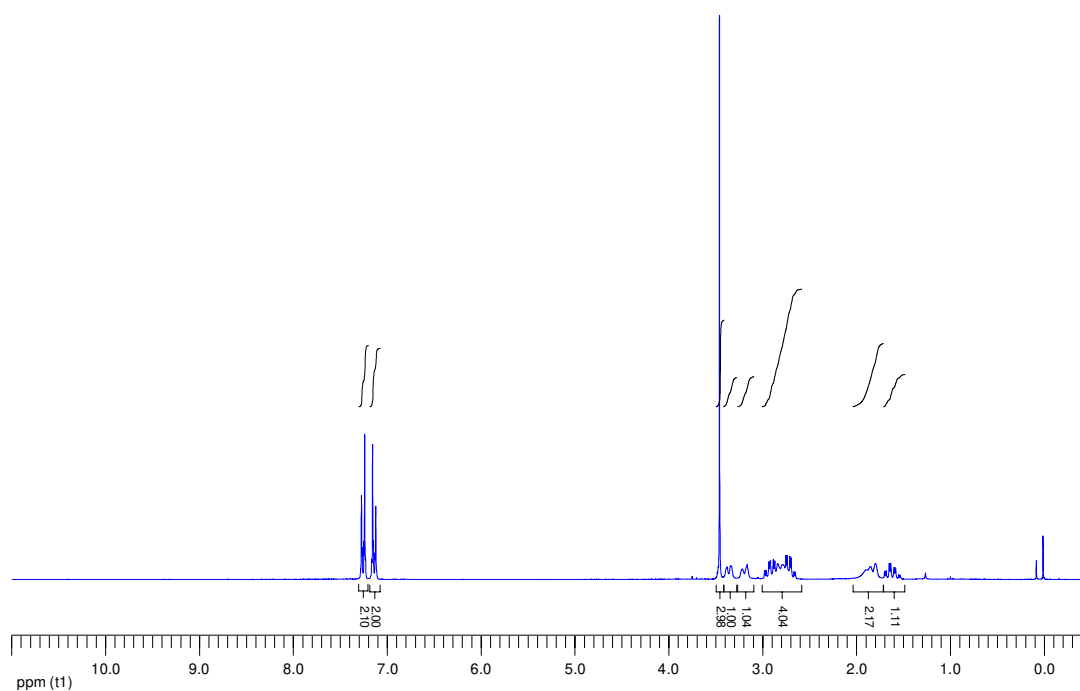


Figura 271. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do ($\pm$)-**107**.

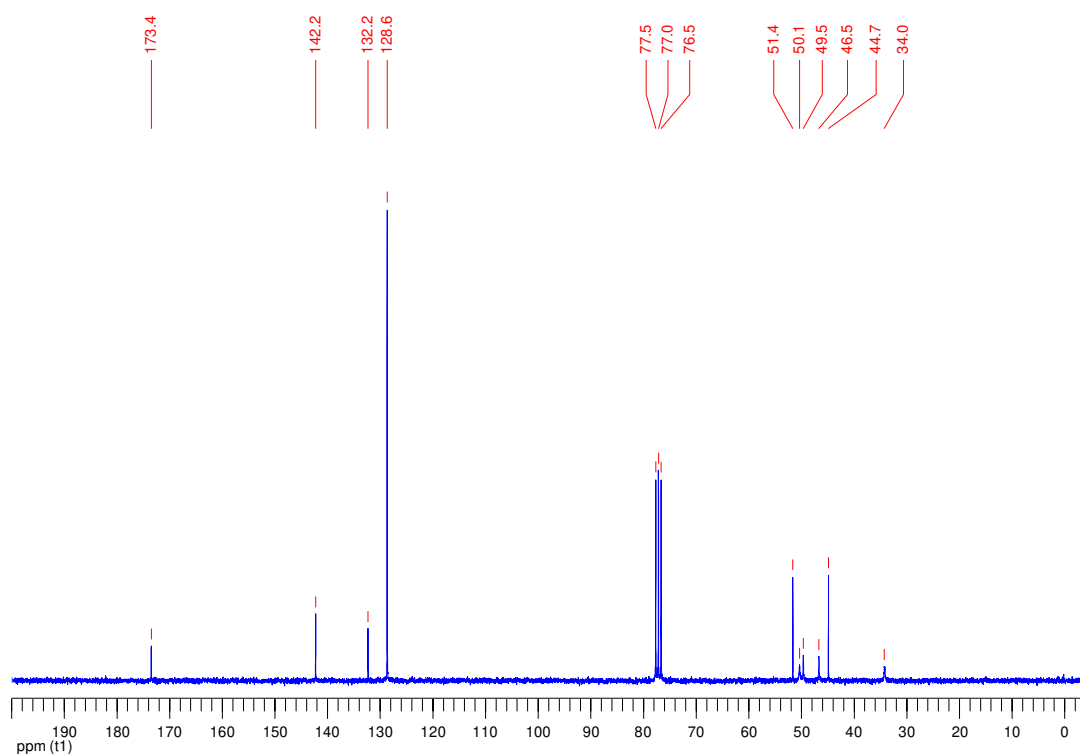
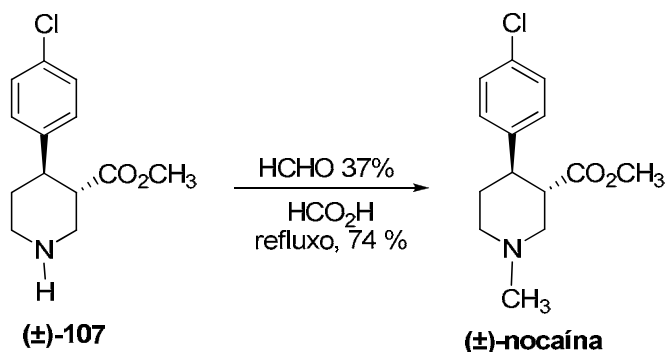


Figura 272. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto ($\pm$)-**107**.

(±)-(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato de metila (nocaína)



A amina livre **(±)-107** (124,7 mg; 0,49 mmol) em 3,0 mL de ácido fórmico foi refluxada com 10 equivalentes de formaldeído 37 % (0,37 mL; 4,92 mmol) pelo período de uma noite. Em seguida, foi feita a adição de HCl 2M até atingir pH ~2 e os voláteis foram removidos em rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em água destilada gelada e, em seguida, adicionado NaOH 4M gota-a-gota até pH ~13. A solução resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (3x30 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Após secagem sob vácuo, a **(±)-nocaína** foi obtida em 74 % de rendimento, como um sólido amorfo branco.

CCD: $R_f = 0,28$ (hexano/EtOAc 1:1). **IV (filme, cm⁻¹):** 2942, 2846, 2783, 1735, 1562, 1493, 1435, 1382, 1190, 1160, 1137, 1090, 1037, 1015, 697. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ):** 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,10 (ddd, $J = 1,5, 3,7$ e 11,1 Hz, 1H), 2,95 (ddd, $J = 3,3, 4,8$ e 11,3 Hz, 1H), 2,89 (dt, $J = 3,8$ e 11,2 Hz, 1H), 2,75 (ddd, $J = 7,0, 9,6$ e 11,1 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H). **RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃, δ):** 173,3 (C₀), 141,8 (C₀), 132,2 (C₀), 128,6 (CH), 128,5 (CH), 58,0 (CH₂), 55,6 (CH₂), 51,4 (OCH₃),

49,0 (CH), 46,0 (CH₃), 43,9 (CH), 33,1 (CH₂). **HRMS (ESI +):** massa exata calculada para C₁₄H₁₉ClNO₂ [M+H⁺] 268,1099; encontrada 268,1194.

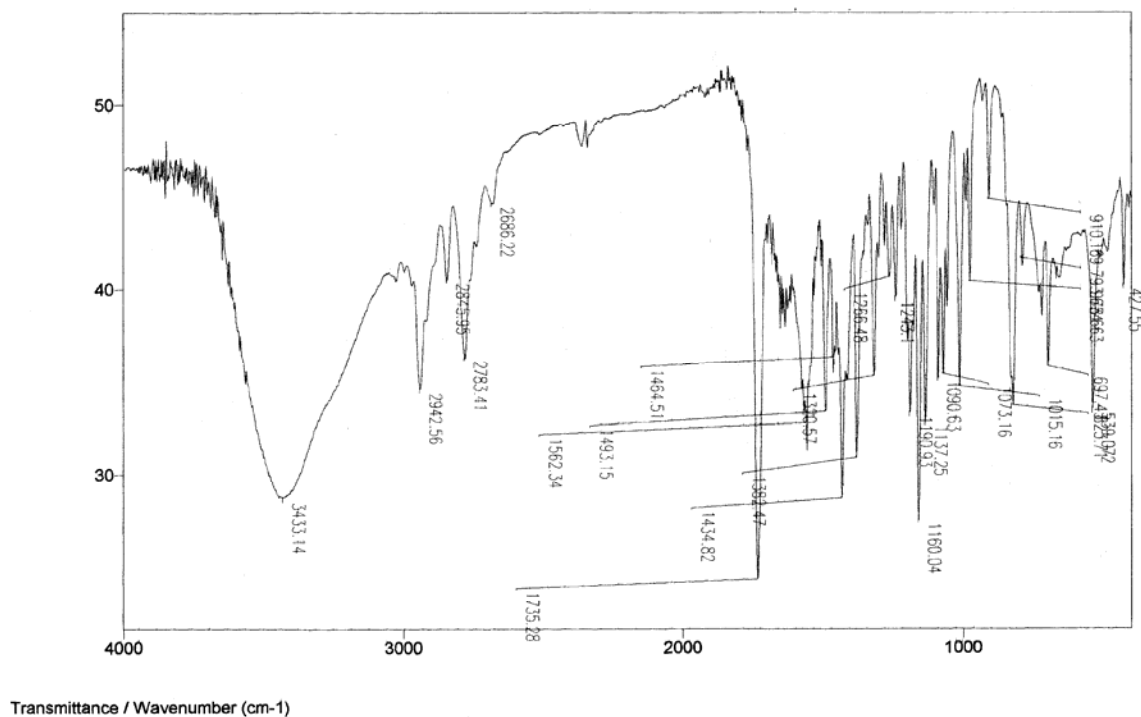


Figura 273. Espectro no Infravermelho da (±)-nocaína.

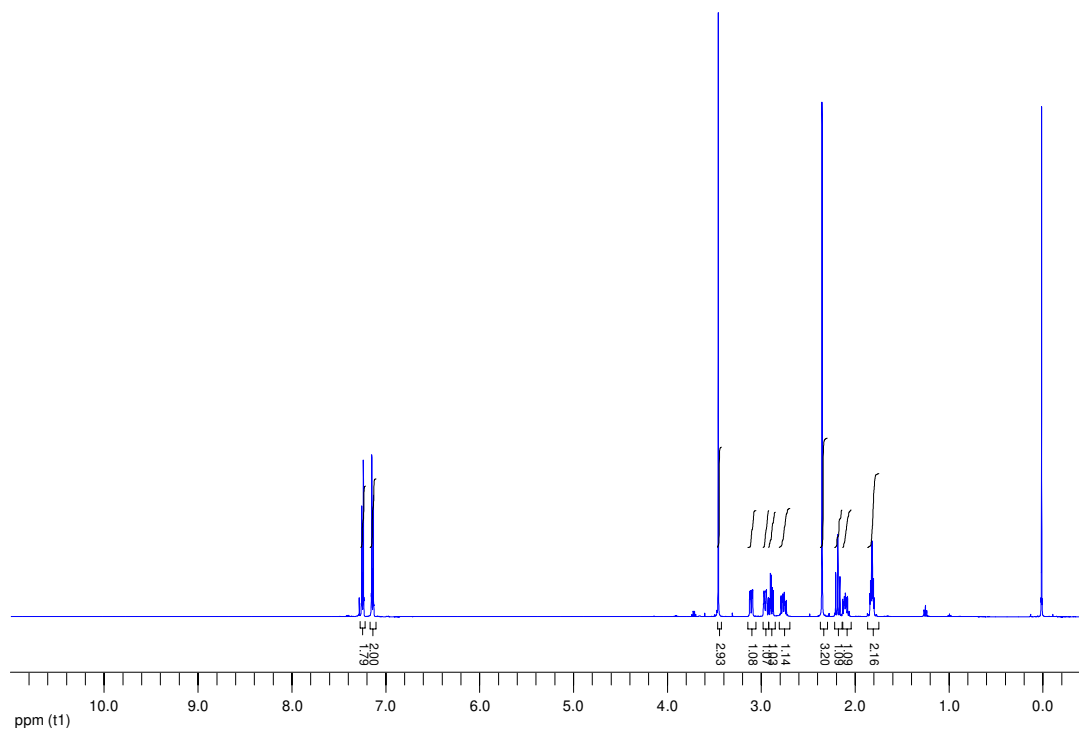


Figura 274. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da ($\pm$)-nocaína.

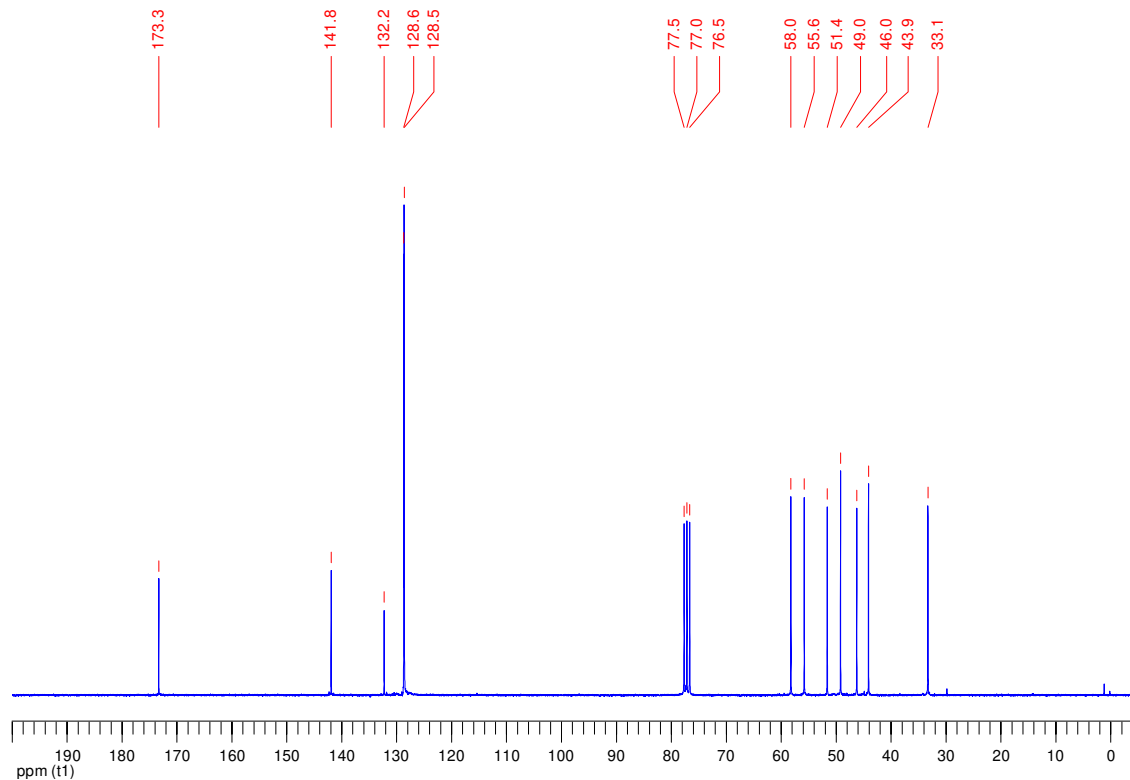


Figura 275. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) da ($\pm$)-nocaína.