UNICAMP

ALLAN RIBEIRO DA SILVA

SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOLOGICAMENTE ATIVOS CONTENDO O NÚCLEO DIARILMETANO VIA REAÇÃO DE HECK-MATSUDA

CAMPINAS
2013

UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

ALLAN RIBEIRO DA SILVA

SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOLOGICAMENTE ATIVOS CONTENDO O NÚCLEO DIARILMETANO VIA REAÇÃO DE HECK-MATSUDA

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM QUÍMICA NA ÁREA DE QUÍMICA ORGÂNICA.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR ALLAN RIBEIRO DA SILVA, E ORIENTADA PELO PROF.DR. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA.

_____
Assinatura do Orientador

CAMPINAS
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR DANIELLE DANTAS DE SOUSA - CRB8/6490 - BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

Si38s

Silva, Allan Ribeiro da (1989-).
Síntese de compostos biologicamente ativos contendo o núcleo diarilmetano via reação de Heck-Matsuda / Allan Ribeiro da Silva. – Campinas, SP: [s.n.], 2013.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Heck-Matsuda, Reação de. 2. Sais de diazônio. 3. Diarilmetado. I. Correia, Allan Ribeiro da. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Synthesis of biologically active compounds containing the diarylmethane nucleus via Heck-Matsuda reaction

Palavras-chave em inglês:
Heck-Matsuda reaction
Diazonium salts
Diarylmethane

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestrado em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:
Carlos Roque Duarte Correia [Orientador]
Luiz Carlos Dias
Silvio do Desterro Cunha

Data de defesa: 26/07/2013

Programa de pós-graduação: Química

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a minha querida Munique por todo amor crescente e exponencial, companheirismo em todos os dias e todas as noites, paciência de todos os finais de semana e feriados que precisei ir para o laboratório e por todas as ligações muito além de diárias.

Agradeço aos meus pais, Mercês, Hermogenes, José e Neta pelos ensinamentos passados, estudo de qualidade, pelo incentivo perseverante, pela paciência e a compreensão nos momentos difíceis; durante as escolhas e após o “adeus”; pela disponibilidade e pelo esforço em todas as situações de idas e vindas que passaram e naquelas que estão por vir.

Ao professor Roque por me acolher em seu grupo de pesquisa, pelos ensinamentos e histórias de vida e por tornar possível meu desejo infantil de trabalhar com estes “frasquinhos diferentes” e “líquidos coloridos”.

Aos meus amigos de graduação que deixaram marcas em minha memória, pelas situações mais inusitadas e as milhares de risadas. Saudades de vocês Kênia, Paula, Mayra, Tamires, Carol, Gigele, Evelyn, Juliete, Thyago, Sophia, Sami, Jujuba, Pedro.

Aos Couch Bacon Potatoes: Forfy, Harry, Raqueus, Roxanne, Larissa e Eron. Agradeço por todas as reuniões trimestrais as quais sempre me forneciam alegria, diversão, descanso e amizade.

Aos amigos mais antigos dos quais eu consigo me lembrar, por nunca esquecerem de mim e sempre dispostos a nos encontrar: Moisés, Hudy, Mauí e Ed.

A todos meus amigos de Campinas e de laboratório: Roberta, dona Amanda, Carla Carla, Rafa, Lise Lise, Cris, Dani Dani, Danilo, Ricardo, Chiquito, Caio, Zé Thiago, Edson, Paty Paty, Pablito, Tanoue, Gago, Fernanda, Jesus, Felipe, obrigado pelos ensinamentos, sugestões, conversas, festas, convites, risos e pela amizade.

Agradeço em especial a Roberta por todas as correções desde a disciplina de orgânica avançada até esta dissertação.

Ao professor Luiz Carlos Dias, por toda a cooperação, compreensão e ao auxílio, tanto na qualificação quanto nesta defesa.

Aos professores Sílvio e Alcindo por aceitarem o convite de participarem desta banca e pela disponibilidade de vir de longe. Além disso, agradeço ao professor Fábio Gozzo e Fernando Coelho por aceitarem o convite de suplente.

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

Aos amigos dos quais minha memória não permitiu citar.

A todos os funcionários do IQ por proporcionarem condições de trabalho.

Ao pessoal da CPG, por toda ajuda quando foi necessária.

Ao pessoal do ressonância, pelos espectros feitos.

E a CNPq pela bolsa concedida.

Curriculum Vitae

Formação acadêmica

2011 – 2013: Mestrado em Química

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP

Título: Síntese de compostos biologicamente ativos contendo o núcleo diarilmetano via reação de Heck-Matsuda

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

2007 – 2011 Graduação em Química

Bacharel em Química

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF

Artigos Publicados

da Silva, A. R.; Pastore, T. C. M.; Braga, J. W. B.; Davrieux, F.; Arakaki, E. Y.; Coradin, V. T. R.; Camargos, J. A. A.; Prado, A. G. S., Assessment of total phenols and extractives of mahogany wood by near infrared spectroscopy (NIRS). 2013; Vol. 67, p 1.

Braga, J. W. B.; Pastore, T. C. M.; Coradin, V. T. R.; Camargos, J. A. A.; The Use of Near Infrared Spectroscopy to Indentify Solid Wood Specimens of *Swietenia Macrophylla* (CITES APPENDIX II). *IAWA Journal* 2011, *32* (2), 12.

Trabalhos apresentados em eventos:

Silva, A. R, Pastore, T. C. M.; Esmeralda Y. A. O. Determinação do conteúdo de extrativos da madeira de mogno (*Swietenia macrophylla King*.). 33ª RASBQ, 2010, Águas de Lindóia, SP.

Resumo

SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOLOGICAMENTE ATIVOS CONTENDO O NÚCLEO DIARILMETANO VIA REAÇÃO DE HECK-MATSUDA

Nos últimos anos, o emprego da reação de Heck-Matsuda tem atraído interesse de diversos grupos de pesquisa como alternativa conveniente aos protocolos tradicionais da reação de Heck..

Com o objetivo de obter os compostos bioativos fempiprano (**12**), tolpropamina (**14**), fendilina (**15**), prenilamina (**17**) e droprenilamina (**18**) neste trabalho avaliamos a arilação de Heck-Matsuda de aminas alílicas *N*-protegidas. Entretanto, esta metodologia mostrou-se problemática devido a baixa regiosseletividade e dificuldades na purificação dos produtos.

Como alternativa, a arilação de Heck com sais de diazônio do acrilato de metila foi utilizada para a obtenção da unidade diarilmetano na forma do éster 3,3-difenil-propanoato de metila (**67**), intermediário comum na síntese dos compostos **12**, **15**, **17**, **18**. Conversão do éster **67** no ácido carboxílico **71**, seguido da reação com diferentes aminas, contendo a substituição desejada, permitiu a síntese das amidas correspondentes, que foram reduzidas com AlH_3, levando aos produtos alvos deste estudo, com rendimentos globais entre 38 e 61% em 5 etapas a partir do acrilato.

Para a síntese da tolpropamina (**14**) foi estudada a arilação de cinamatos de metila com sais de diazônio. O melhor resultado foi observado quando foi utilizado o 4-bromo-cinamato de metila e o sal de tetrafluorborato 3-cloro-4-metil-benzenodiazônio, resultando no cinamato β-arilado (**97**) em rendimento de 83% em uma relação diasteroméricas em favor do produto de configuração *E* (*E*/*Z* = 11/1). Em seguida, o éster obtido foi hidrolisado, transformado em uma amida e reduzido com AlH_3, resultando na amina **14** com rendimento global de 47% em 5 etapas a partir do cinamato.

De uma maneira geral, a reação de Heck-Matsuda mostrou-se eficiente para obter os compostos desejados, com rendimentos globais entre 38 e 61% em 5 etapas de reação.

Abstract

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS CONTAINING THE NUCLEUS DIARYLMETHANE VIA HECK-MATSUDA REACTION

In the last few years applications of the Heck-Matsuda reaction have been attracting the interest of many research groups as a convenient alternative to the conventional Heck reactions.

Aiming at the preparation of the bioactive compounds fempiprano (**12**), tolpropamine (**14**), feniline (**15**), prenylamine (**17**) and droprenylamine (**18**), we have initially evaluated the Heck-Matsuda arylation of protected *N*-allylamines. However, this strategy proved to be problematic due to its low regioselectivity and some difficulties in the purification of the compounds.

As an alternative, the Heck arylation of methyl acrylate with aryldiazonium tetrafluoroborates was employed for the construction of the diarylmethane unit as the methyl 3,3-diphenylpropanoate (**67**), a common intermediate for the synthesis of compounds **12**, **15**, **17**, and **18**. Transformation of ester **67** into the carboxylic acid **71**, followed by the reaction with several different amines containing the appropriate substitution pattern, has allowed the synthesis of the corresponding amides. These were reduced with AlH_3 leading to the desired targets of this study in overall yields of 38% to 61% over 5 steps from the starting acrylate

For the synthesis of tolpropamine (**14**), we evaluated the Heck arylation of methyl cinnamates with aryldiazonium salts. The best result was obtained when we used 4-bromo-methylcinnamate and 3-chloro-4-methylbenzenediazonium tetrafluoroborate, thus providing the beta-arylated cinnamate **97** in 83% yield in a diastereomeric ratio in favor of the E-diastereomer of 11:1. Next, the ester obtained was hydrolyzed, converted into an amide and reduced with AlH_3 providing amine **14** in an overall yield of 47% over 5 steps from the methyl cinnamate.

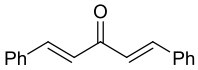
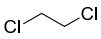
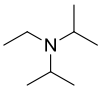
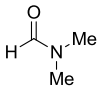
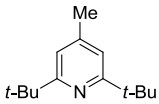
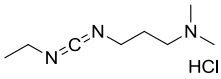
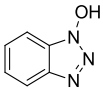
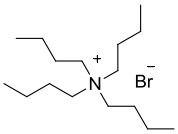
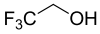
Overall, the Heck-Matsuda reaction proved to be an efficient method to prepare the desired targets in yields varying from 38-61% yield over 5 steps.

Índice

Lista de Abreviaturas e Símbolos xvii
Lista de Tabelas xix
Lista de Figuras xxi
Lista de Espectros xxv
1. Introdução 1
2. Objetivos 13
3. Resultados e Discussão 17
3.1 - Diarilação de *N*-alil-ftalimidas 19
3.2 - Síntese do éster 3,3-(difenil)-propanoato de metila (**67**) 22
3.3 – Síntese da Prenilamina (**17**) e da Droprenilamina (**18**) 24
Síntese da Prenilamina (**17**) 25
Síntese da Droprenilamina (**18**) 29
3.5 - Síntese da Fendilina (**15**) e do Fempiprano (**12**) 30
3.6 – Tentativa de Síntese da Terolidina (**16**) 32
3.7 - Síntese da Tolpropamina (**14**) 37
4. Considerações Finais 45
5. Parte Experimental 51
Reagentes e solventes 53
Reações em micro-ondas 53
Métodos cromatográficos 53
Métodos espectrométricos 54
Compostos Sintetizados 54
Procedimentos para a preparação de sais de diazônio 54
Síntese de 2-alil-isoindol-1,3-diona (**39**)[25] 55
Síntese de (*E*)-2-(3-(4-metoxifenil)alil)isoindol-1,3-diona (**44**)[24] 55
Síntese de 2-(3,3-bis(4-metóxifenil)alil)isoindol-1,3-diona (**41**) 56
Síntese do 3,3-bis(4-bromofenil) acrilato de metila (**66**)[50,51] 56
Síntese do 3,3-bis-fenilpropanoato de metila (**67**) 57

Procedimento para preparação do 4-bromo–cinamatos (**94**)[52] 57
Procedimento para arilação de Heck-Matsuda em cinamatos 58
Procedimento para hidrogenação do 3-(4-bromofenil)-4-metil-3-cloro-cinamato de metila (**88**)[53] 59
Procedimento Geral para a hidrólise de éster **67** e **88** 60
Procedimento para preparação de nitro olefinas **69a** e **69b** 61
Procedimento para redução de nitro olefinas **69a** e **69b**.....62
Procedimento geral para formação de ligação amídica 63
Procedimento geral para redução de amidas.....66
Metilação da Amida de Weinreb[64].....68
Procedimento da reação de aminação redutiva 68
6. Referências 71
7. Espectros de RMN 79

Lista de Abreviaturas e Símbolos

CCD	Cromatografia em camada delgada	
cy	Ciclohexila	
dba	Dibenzilideno acetona	
DCE	1,2-dicloroetano	
DCM	Diclorometano	
DIPEA	Diisopropiletilamina	
DMF	Dimetilformamida	
DTBMPy	2,6-Di-Tert-Butil-4-Metilpiridina	
EDC.HCl	Cloridrato de 1-Etil-3-(3-Dimetilaminopropil)Carbodiimida	
eq	Equivalente molar	
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol	
Hz	Hertz	
J	Constante de acoplamento	
MW	Microondas	
NOE	Efeito nuclear Overhauser	
ppm	Partes por milhão	
TBAB	Brometo de tetra-*n*-butilamônio	
TfOH	Ácido tríflico	
TFA	Ácido trifluor acético	
TFE	Trifluoroetanol	
THF	tetraidrofurano	
TMS	Tetrametilsilano	
δ	Deslocamento químico	
$[\alpha]_D$	Rotação óptica	

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Otimização da reação de redução de carbonila utilizando alana 28
Tabela 2 – Condições reacionais para reação de olefinação de Petasis seguida pela reação de redução 33
Tabela 3 – Condições reacionais para a reação de aminação redutiva 35
Tabela 4 - Síntese do 3-(4-metilbenzeno)-cinamato de metila (**92**).....38
Tabela 5 - Arilação de halo-cinamatos com o sal tetrafluoroborato de 3-cloro-4-toluil-benzeno diazônio 40

Lista de Figuras

Figura 1 - Alguns tipos de unidades diaril-germinal 3
Figura 2 – Unidades diarilmetano em compostos com atividade biológica 4
Figura 3 – Exemplos de unidades diarilmetano em produtos naturais.....4
Figura 4 – Exemplos de moléculas com unidades 1-(3,3)-diarilmetano.....5
Figura 5 – Exemplos de moléculas obtidas a partir a arilação de aminas alílicas protegidas a partir da reação de Heck-Matsuda. 19
Figura 6 – Análise de NOE 41

Lista de Esquemas

Esquema 1 – Preparação de aminas 1-(3,3)-diariladas via reações de substituição eletrofílica aromática 6
Esquema 2 – Preparação de aminas 1-(3,3)-diarilmetano com halobenzenos 6
Esquema 3 – Obtenção de aminas 1-(3,3-diariladas) via reação hidroaminometilação 7
Esquema 4 – Síntese de unidades diarilmetano via □-arilação de benzil-cetonas 7
Esquema 5 - Método de Cullen para formação de unidades diarilmetano 8
Esquema 6 – Obtenção de unidades diariladas a partir do acrilato e do cinamato de metila com sais de diazônio 9
Esquema 7 – Diarilação da ftalimida alílica com o sal 4-metoxibenzenodiazônio 9
Esquema 8 – Reação de preparação dos sais de arenodiazônio 10
Esquema 9 – Ciclo catalítico da Reação de Heck-Matsuda 10
Esquema 10 – Proposta retrossintética para obtenção de unidades diarilmetano 19
Esquema 11 – Síntese da ftalimida *N*-alílica (**39**) 20
Esquema 12 – Reação de Heck com ftalimida alílica **39** 20
Esquema 13 – Segunda arilação do aduto de Heck 21
Esquema 14 – Arilação de amidas de Weinreb 21
Esquema 15 – Alternativa retrossintética para a obtenção de aminas 1-(3,3)-diariladas 22
Esquema 16 – Arilação de acrilato de metila com sal tetrafluoroborato de benzenodiazônio 23
Esquema 17 – Método de obtenção do éster 3,3-(difenil)-propanoato de metila (**67**) 24
Esquema 18 – Análise retrossintética para obtenção da prenilamina (**17**) e da droprenilamina (**18**) 25
Esquema 19 - Método de obtenção do 1-fenil-2-aminopropano (**68a**) e do 1-ciclohexil-2-aminopropano (**68b**) 25
Esquema 20 – Tentativas de formação da amida **70a** 26
Esquema 21 – Método de obtenção do ácido 3,3-difenil-propanoico (**71**) 26
Esquema 22 - Método de acoplamento de amida via formação de cloreto de acila 27
Esquema 23 - Método de formação de amida via carbodiimida 27
Esquema 24 – Mecanismo de acoplamento de amida utilizando carbodiimida e HOBt 28

Esquema 25 – Síntese da droprenilamina 30
Esquema 26 – Análise retrossintética para preparação de fempiprano e fendilina 31
Esquema 27 – Preparação da (*R*) e (*S*)-fendilina (**15a-b**) 31
Esquema 28 – Preparação do fempiprano (**12**) 32
Esquema 29 – Análise retrossintética para preparação de terodilina (**16**) 32
Esquema 30 – Reação de acoplamento entre o ácido 3,3-propanóico (**71**) e *tert*-butilamina 33
Esquema 31 – Mecanismo da reação de Petasis 34
Esquema 32 - Análise retrossintética alternativa para preparação da terodilina (**16**) 34
Esquema 33 – Preparação da 4,4-difenil-2-butanona (**83**) via amida de Weinreb 35
Esquema 34 – Produtos de aminação redutiva 36
Esquema 35 - Análise retrossintética para a obtenção da tolpropamina (**14**) 37
Esquema 36 – Arilação de Heck seguida de hidrogenação 41
Esquema 37 – Condições testadas para reação de hidrogenólise 42
Esquema 38 – Reação de Heck seguida de hidrogenação em meio neutro 42
Esquema 39 – Incorporação da dimetilamina a um éster 43
Esquema 40 – Métodos de diarilação analisados 47
Esquema 41 – Resumo das reações desenvolvidas 47
Esquema 42 – Preparação de análogos da terodilina (**16**) 48
Esquema 43 – Síntese da Tolpropamina 48

Lista de Espectros

Espectro 1 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **39**. 81
Espectro 2 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **44**. 82
Espectro 3 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **44**. 83
Espectro 4 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **66**. 84
Espectro 5 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **66**. 85
Espectro 6 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **67**. 86
Espectro 7 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **67**. 87
Espectro 8 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **94**. 88
Espectro 9 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **94**. 89
Espectro 10 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **97**. 90
Espectro 11 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **88**. 91
Espectro 12 - RMN ^{1}H NOE (CD_3CN, 400 MHz) do composto **97**. 92
Espectro 13 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **96**. 93
Espectro 14 - RMN ^{1}H NOE ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **96**. 94
Espectro 15 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **88**. 95
Espectro 16 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **88**. 96
Espectro 17 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **71**. 97
Espectro 18 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **71**. 98
Espectro 19 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **89** 99
Espectro 20 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **89**. 100
Espectro 21 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **69a** 101
Espectro 22 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **69a**. 102
Espectro 23 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **69b**. 103
Espectro 24 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **69b**. 104
Espectro 25 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **68a**. 105
Espectro 26 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **68a**. 106
Espectro 27 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **68b**. 107
Espectro 28 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **68b**. 108
Espectro 29 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **70a**. 109
Espectro 30 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **70a**. 110

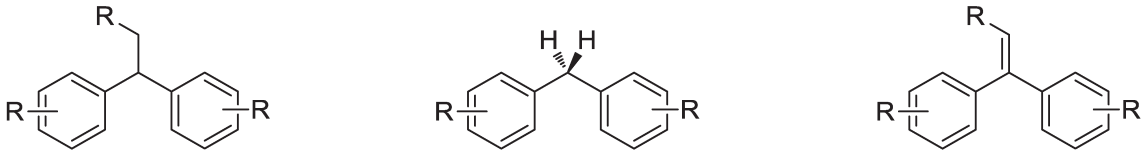
Espectro 31 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **70b**. 111
Espectro 32 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **70b**. 112
Espectro 33 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **79a**. 113
Espectro 34 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **79a**. 114
Espectro 35 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **79b**. 115
Espectro 36 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **79b**. 116
Espectro 37 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **79c**. 117
Espectro 38 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **79c**. 118
Espectro 39 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **80**. 119
Espectro 40 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **80**. 120
Espectro 41 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **84**. 121
Espectro 42 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **84**. 122
Espectro 43 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **90**. 123
Espectro 44 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **90**. 124
Espectro 45 - RMN ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) do composto **17**. 125
Espectro 46 - RMN ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz) do composto **17**. 126
Espectro 47 - RMN ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) do composto **18**. 127
Espectro 48 - RMN ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz) do composto **18**. 128
Espectro 49 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **15a**. 129
Espectro 50 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **15a**. 130
Espectro 51 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **15b**. 131
Espectro 52 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **15b**. 132
Espectro 53 - RMN ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) do composto **12**. 133
Espectro 54 - RMN ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz) do composto **12**. 134
Espectro 55 - RMN ^{1}H (CD_3OD, 250 MHz) do composto **14.** 135
Espectro 56 - RMN ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz) do composto **14**. 136
Espectro 57 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **83**. 137
Espectro 58 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **83**. 138
Espectro 59 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **87**. 139
Espectro 60 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **87**. 140

1. Introdução

Diante de um mundo altamente consumista e exigente, a procura por métodos de produção mais práticos, mais eficientes e multifuncionais é contínua e exponencial, bem como a procura de produtos com maior qualidade e menor custo. Esta filosofia está presente em diversas áreas do conhecimento humano, principalmente aquelas ligadas à tecnologia.

Observando a literatura química, bem como os ramos associados a ela, é possível observar como tendência, o desafio de produzir compostos com menor número de etapas, em maior rendimento ou então metodologias eficientes para a obtenção de vários produtos a partir de um único bloco de construção.[1]

Um importante bloco de construção utilizado como esqueleto para diversos compostos é aquele constituído por duas arilas germinais ligadas a um átomo de carbono. Dentre as classes que esta estrutura pode ser divida, três classes são importantes para este trabalho: diarilalcanos, diarilmetanos e diarilalcenos (Figura 1).



Diarilalcano Diarilmetano Diarilalceno

Figura 1 - Alguns tipos de unidades diaril-germinal

Esta estrutura está presente em diversos produtos naturais assim como em importantes intermediários da química medicinal, onde exemplos desta unidade são diversos. Na química medicinal, esta unidade está presente em várias moléculas que são ativas no organismo humano tais como o trimetropim (**1**), o piritrexim (**2**) e a (*R)*-tolterodina (**3**), os quais já são utilizados para o tratamento de doenças (Figura 2).[2]

Nota: Neste trabalho estas três classes serão lembradas apenas como unidades diarilmetano.

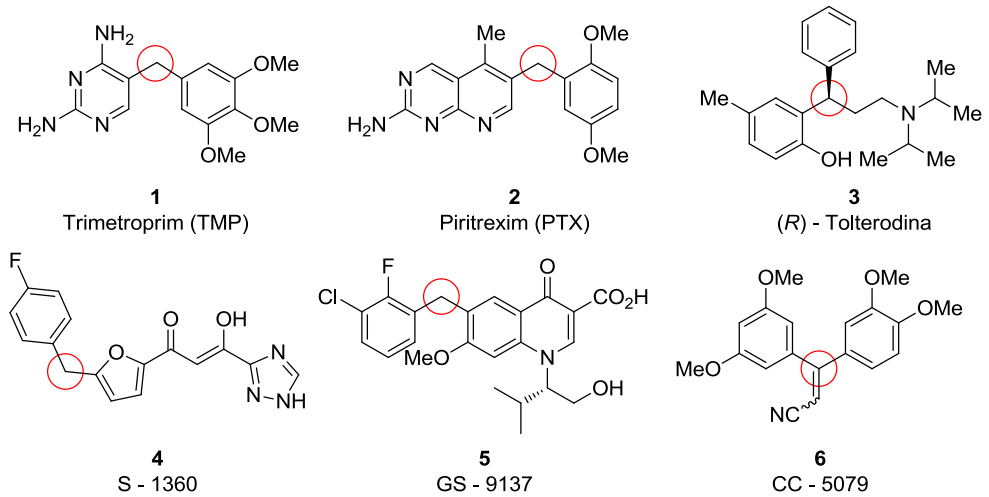


Figura 2 – Unidades diarilmetano em compostos com atividade biológica

Há outros compostos sintéticos contendo a unidade diarilmetano que estão em fases de testes para a liberação ao consumo.. A exemplo disso temos o S -1360 (**4**), o GS -9137 (**5**) e o CC-5079 (**6**) que, se liberados para o tratamento humano, serão utilizados contra o HIV (Figura 2).[2c, 3]

Além dos compostos utilizados para fins medicinais, as unidades diarilmetano também podem ser observadas em produtos naturais, como a cadiolida I (**7**),[4] a kuhlmannena (**8**),[5] o ácido isocalofílico (**9**)[6] e as calixinas B (**10**) e C (**11**) e seus respectivos epímeros (Figura 3).[7] Todos obtidos a partir da extração de cascas ou de sementes de espécies vegetais.

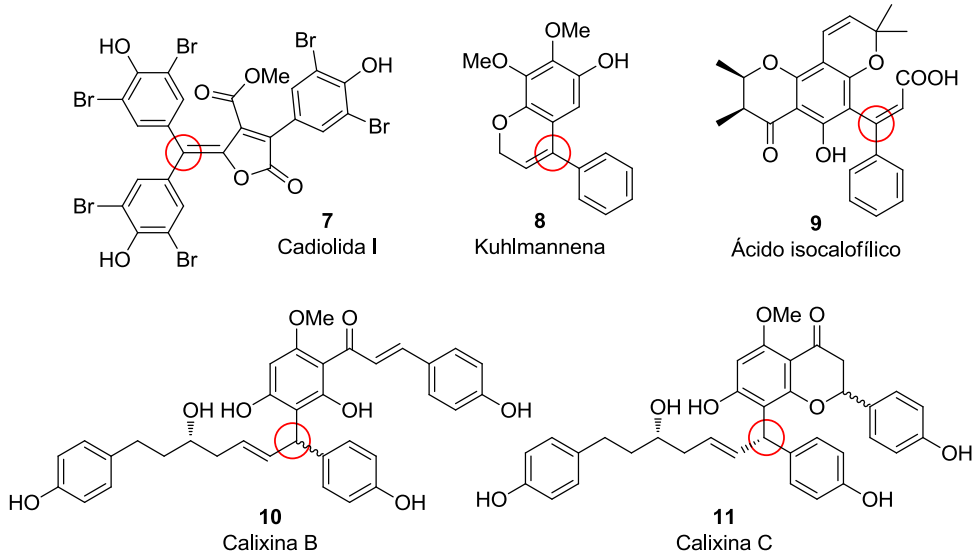


Figura 3 – Exemplos de unidades diarilmetano em produtos naturais

Para a obtenção sintética destes sistemas, a adição de um segundo substituinte aromático à sistemas estirênicos ou benzílicos é problemática e esta adição pode ainda ser dificultada em situações nas quais se deseja a incorporação de um substituinte aromático com centro estereogênico definido. Este problema ocorre porque a ativação de uma posição benzílica, via abstração de um próton, é debilitada, pois esta posição é muito pouco ácida ($pKa_{dmso} \approx 43$) de modo que faz-se necessário oxidantes fortes. Além disso, uma unidade diarilmetano formada a partir deste método compete com a reação entre uma unidade benzílica e um oxidante visto que a unidade diarilmetano é mais ácida ($pKa_{dmso} \approx 32$) e, portanto, leva a formação de subprodutos indesejáveis. Por isso, a formação de unidades diarilmetano é um desafio constante, o qual requer pesquisa e dedicação a fim de se alcançar estas unidades de maneira simples e eficaz.

Dentre as estruturas contendo unidades diarilmetano, a classe de compostos que apresentam estruturas do tipo (3,3-diarilpropil)-aminas apresenta uma interessante gama de atividades farmacológicas.[8] Como exemplo, têm-se os compostos fempiprano (**12**) e prozapina (**13**), que apresentam atividade espamolítica, e a tolpropamina (**14**), que apresenta atividade anti-histamínica,[8a] dentre outros representados na Figura 4. Há também aqueles que são fármacos comerciais tais como a tolterodina (**3**) e a prenilamina (**17**), por exemplo. O primeiro é vendido sob o nome de Destrusitol®, comumente usado no tratamento de incontinência urinária,[9] enquanto que o último, é vendido sob o nome de Segontin® e usado no tratamento de argina do peito.[10]

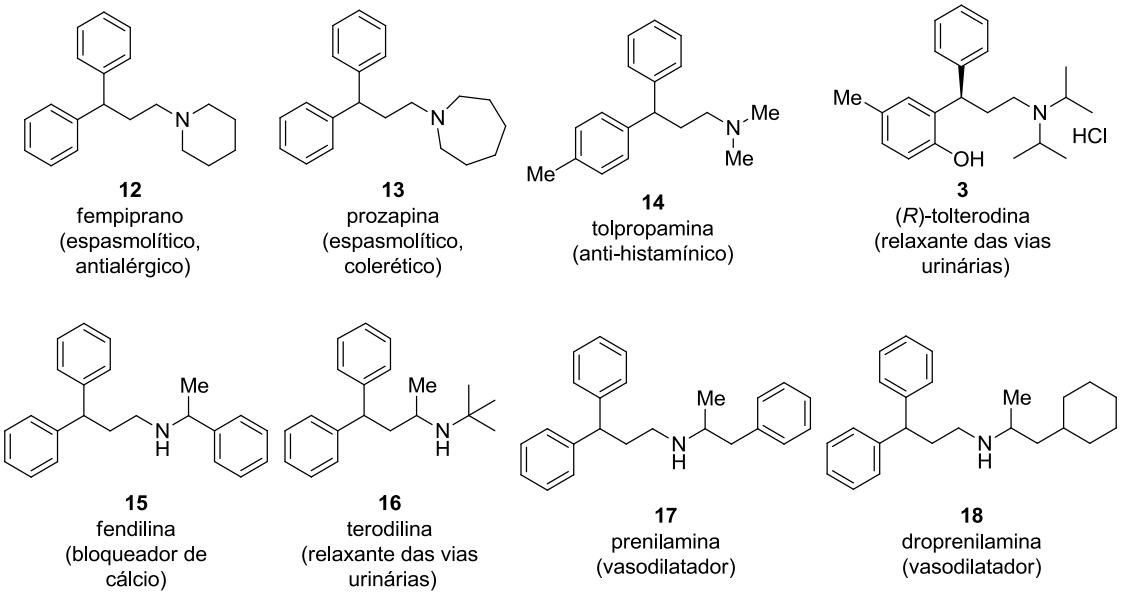
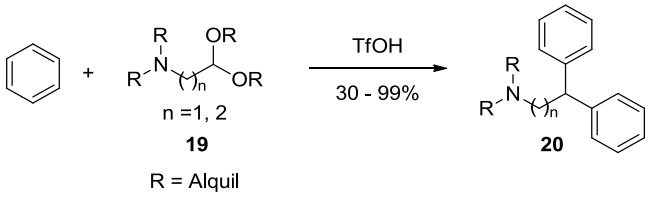


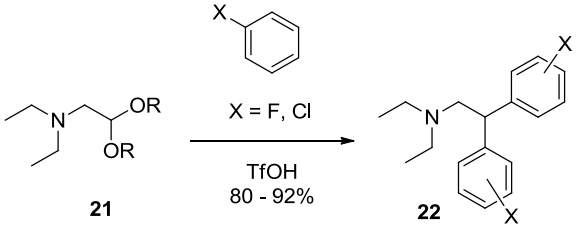
Figura 4 – Exemplos de moléculas com unidades 1-(3,3)-diarilmetano

As unidades diarilmetano já foram preparadas por variadas rotas sintéticas. Em 2002, Klumpp e colaboradores,[11] a partir da utilização de eletrófilos dicatiônicos, chegaram a condições reacionais viáveis para as reações de substituição eletrofílica aromática em amino acetais (Esquema 1).



Esquema 1 – Preparação de 3,3-diarilpropilaminas via reações de substituição eletrofílica aromática

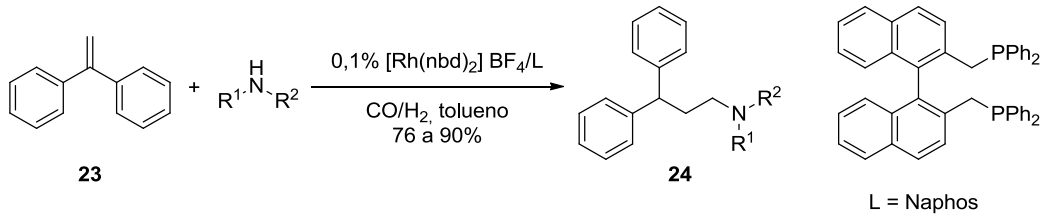
Neste estudo, os amino acetais **19** foram arilados com benzeno, na presença de ácido tríflico e levaram às aminas **20** com rendimentos variando de 30 a 99% (Esquema 1). Quando esse sistema foi repetido empregando o amino acetal **21** e halobenzenos os rendimentos se mantiveram igualmente satisfatórios, entretanto, as aminas **22** não apresentaram regiosseletividade com relação à posição inicial do substituinte halogênio, apesar destes substituintes serem direcionadores de substituição *orto* e *para* (Esquema 2).



Esquema 2 – Preparação de aminas 1-(3,3)-diarilmetano com halobenzenos

Em se tratando de metodologias para a obtenção de aminas 1-(3,3-diariladas), a reação de hidroformilação vem sendo estudada há alguns anos para a obtenção deste sistema. Apesar desta reação não participar diretamente da formação de unidades diarilmetano, visto que estas já são utilizadas como material de partida, a reação de hidroformilação seguida de aminação redutiva é um método bastante eficiente para a obtenção destas aminas.[12]

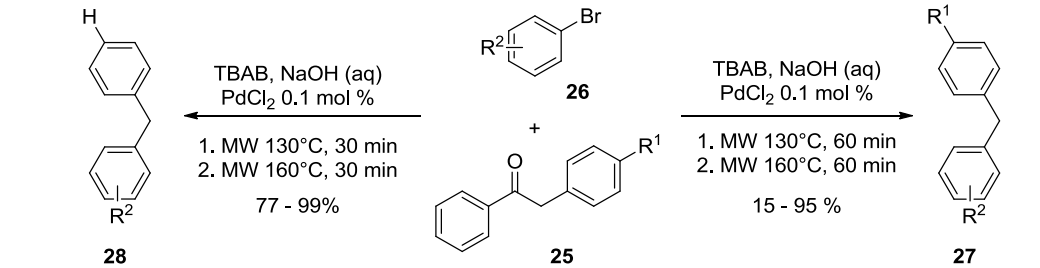
Zhang e colaboradores fizeram o uso de 1,1-difenileteno (**23**) como substrato na presença de um catalizador de ródio sob atmosfera de CO/H_2 para a obtenção das aminas 1-(3,3-diariladas) em rendimento isolado de 76 a 90% (Esquema 3).[13]



Esquema 3 – Obtenção de aminas 1-(3,3-diariladas) via reação hidroaminometilação

Nesta última década, a química de formação de unidades diarilmetano tem apresentado um intenso desenvolvimento quanto à criação de novas metodologias. Juntamente com a química de paládio, diversas metodologias de formação deste núcleo foram desenvolvidas. Entre estas metodologias, podem-se citar: acoplamentos cruzados de ácidos arilborônicos com haletos de benzila, haletos de arila com benzil-titânio e o acoplamento de reagentes de índio com iodetos de arila.[2c, 14]

Uma das metodologias desenvolvidas recentemente refere-se à formação destas unidades a partir de desoxi-benzoínas (**25**) e brometos de arilas (**26**).[15] Esta metodologia baseou-se na α-arilação de cetonas catalisadas por paládio, explorando a reatividade de enolatos, tendo o ácido benzoico como subproduto. Neste estudo foi utilizado 0,1 mol% de cloreto de paládio como fonte de catalisador, hidróxido de sódio como base e água como solvente, tendo brometo de tetrabutilamônio como agente de transferência de fase. Foram testadas as características eletrônicas das arilas, sob aquecimento em micro-ondas, de modo que foram obtidas as unidades diariladas **27** e **28**, em geral, com bastante eficácia (Esquema 4).



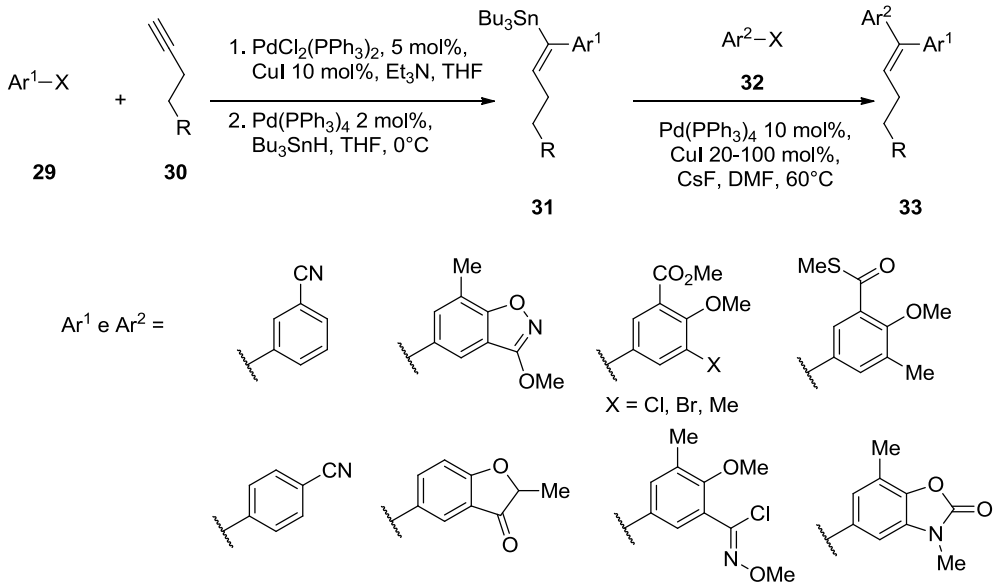
R^1 = H
R^2 = 4-OMe, H, 4-Me, 4-Ph, 4-Cl, 4-F, 4-CF_3, 3,4-$(OMe)_2$, 3,5-$(OMe)_2$, 1-naftil, 4-Br, 2-Me

R^1 = Me, Cl, OMe
R^2 = 4-Cl, 4-Ph, 4-OMe, 4-F, 4-Me, 3-Cl, 3,5-$(OMe)_2$

Esquema 4 – Síntese de unidades diarilmetano via α-arilação de benzil-cetonas

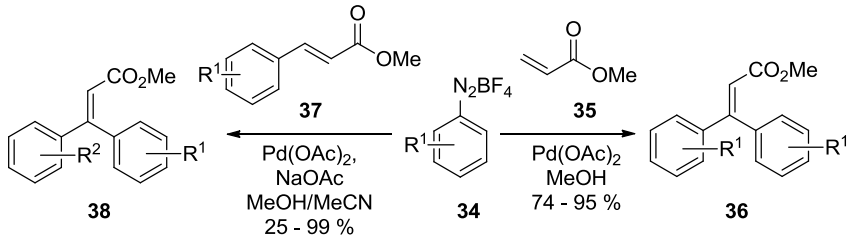
Outro método não tão direto quantos os anteriores, entretanto bastante eficiente para a síntese de unidades diarilmetano, foi publicado por Cullen e colaboradores.[16] Este trabalho consiste na síntese, na avaliação da atividade antiviral e no estudo dos efeitos

inibitórios de unidades diarilmetano sob a polimerização da tubulina e transcriptase reversa de HIV. Foram analisadas várias unidades diarilmetano com diversos níveis de complexidade, com substituintes arilas simétricos e não-simétricos utilizando técnicas bastante atuais, em rendimentos de moderados a ótimos. Os compostos analisados neste trabalho foram sintetizados por meio do acoplamento de Sonogashira entre o haleto de arila **29** e o alquino terminal **30**, seguido pela etapa de hidroestananação, fornecendo o intermediário **31**. Por fim, a estanana **31** e o haleto de arila **32** foram acoplados via reação de Stille, levando à unidade diarilada **33** (Esquema 5).



Esquema 5 - Método de Cullen para formação de unidades diarilmetano

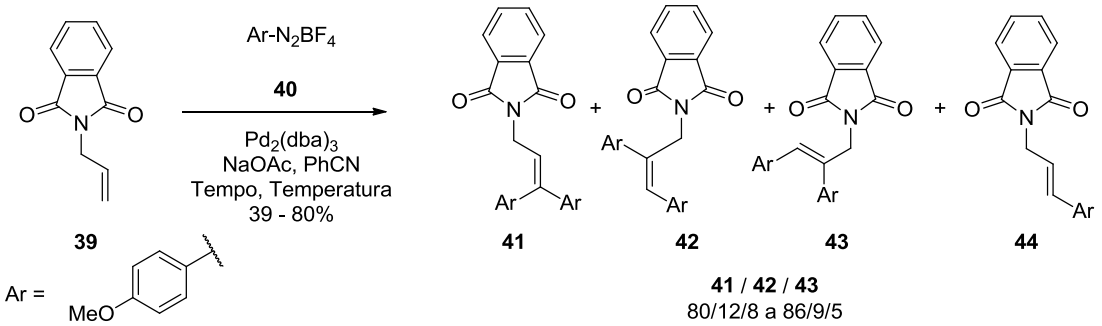
Para a síntese de unidades diarilmetano, a reação de Heck-Matsuda é uma metodologia particularmente interessante devido a simplicidade e praticidade da reação para a obtenção do produto desejado de maneira direta. Em nosso grupo de pesquisa foi utilizada a reação de Heck-Matsuda entre sais de arenodiazônio (**34**) e dois tipos de olefinas para formar unidades diariladas. Quando acrilato de metila (**35**) foi utilizado como olefina, compostos *bis*-arilados simétricos (**36**) foram obtidos,[17] ao passo que quando cinamatos (**37**) foram empregados, ésteres não-simétricos (**38**) puderam ser obtidos (Esquema 6).[18]



Esquema 6 – Obtenção de unidades diariladas a partir do acrilato e do cinamato de metila com sais de diazônio

Em outro trabalho desenvolvido no grupo de Correia,[19] estudos iniciais visando a obtenção de compostos 1-amino-3,3-diarilados, empregaram as reações de Heck-Matsuda com ftalimidas alílicas (**39**). Diversas condições reacionais foram testadas visando à obtenção direta do produto diarilado **41**, entretanto, rendimentos acima de 70% somente foram observados com altas quantidades de paládio (entre 8 e 12 mol% de $Pd_2(dba)_3$) e ainda adições fracionadas do sal de diazônio (**40**) (três vezes de 1,2 equivalentes) sob aquecimento (Esquema 7).

Nestas condições reacionais foi observada a proporção entre os isômeros diarilados **41** / **42** / **43** em torno de 85 / 10 / 5, determinada por RMN ^{1}H. Entretanto, esta mistura reacional é de difícil separação, uma vez que se apresenta numa única mancha em análise de CCD. (Esquema 7).

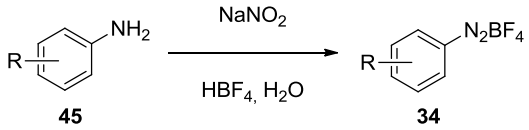


Esquema 7 – Diarilação da ftalimida alílica com o sal 4-metoxibenzenodiazônio

Tradicionalmente, a reação de Heck é definida como a arilação de uma olefina pelo uso de haletos de arila, na presença de uma base e um catalisador de paládio.[20] Todavia, no nosso grupo de pesquisa são empregados os sais de diazônio, utilizados inicialmente por Matsuda,[21] os quais apresentam diversas vantagens em relação aos haletos de arila.

Os sais tetrafluoroborato de arenodiazônio (**34**) podem ser facilmente obtidos a partir da diazotação de anilinas (**45**) com nitrito de sódio em meio ácido na presença do

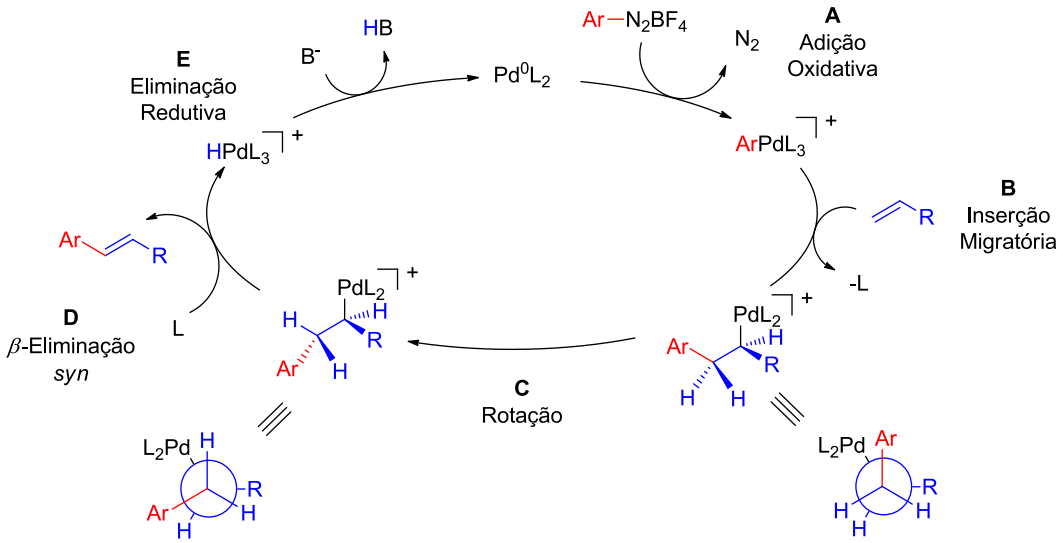
ânion tetrafluoroborato. Além disso, estes sais de diazônio são economicamente mais vantajosos quando comparados a haletos, triflatos e tosilatos de arila, podendo ainda ser preparados em grandes quantidades, estocados por meses, manuseados com facilidade e não oferecem risco de explosão, ao contrário do mito propagado na literatura de que são explosivos e perigosos (Esquema 8).[22]



Esquema 8 – Reação de preparação dos sais de arenodiazônio

Em geral, as reações de Heck utilizando sais de arenodiazônio como agente arilante são mais rápidas e podem ser conduzidas sob condições brandas, quando comparadas a reação de Heck tradicional. Isso se deve ao fato dos sais de diazônio serem mais reativos que os haletos correspondentes frente à etapa de adição oxidativa.[22b, 23] Além disso, este método não emprega fosfinas como ligantes para estabilizar o paládio, de modo que podem ser realizadas sob condições aeróbicas.

De maneira simplificada, o ciclo catalítico para a reação de arilação de Heck-Matsuda ocorre por um caminho catiônico. Este apresenta quatro etapas principais: adição oxidativa, inserção migratória, β-eliminação *syn* de hidreto e eliminação redutiva (Esquema 9).



Esquema 9 – Ciclo catalítico da Reação de Heck-Matsuda

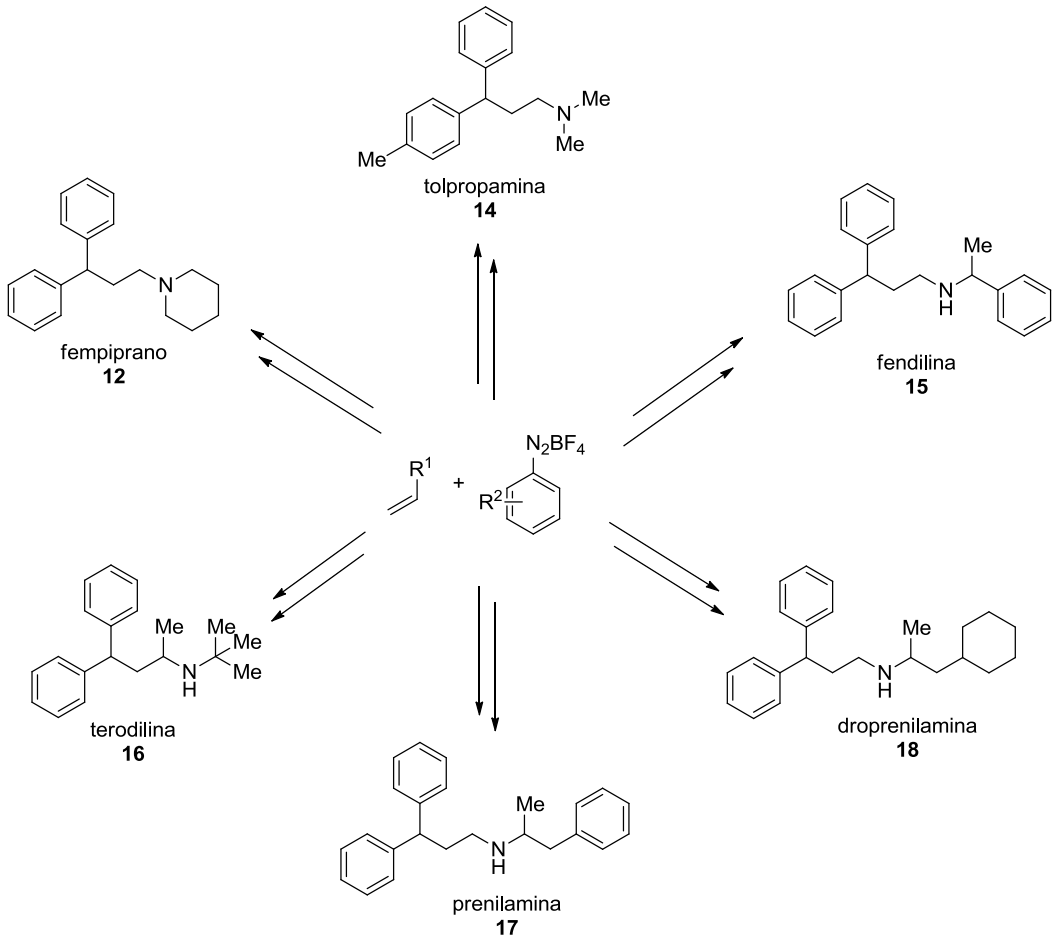
Na etapa de adição oxidativa (A) a espécie de paládio (0) se insere na ligação Ar-N_2^+ e, consequentemente, tem seu estado de oxidação e número de coordenação

aumentado em duas unidades. Após a coordenação da dupla ligação à espécie de paládio, ocorre a inserção migratória (B), envolvendo a formação de ligações carbono-carbono e carbono-paládio, seguida pela etapa de rotação interna da ligação carbono-carbono (C) de modo a originar uma conformação eclipsada entre um dos hidrogênios e o átomo de paládio. Em seguida ocorre a etapa de *β*-eliminação *syn* de hidreto de paládio (D) e a formação preferencial do produto de Heck-Matsuda de configuração *trans*. Por fim, na etapa de eliminação redutiva (E) uma base, ou o próprio solvente, estão envolvidos na abstração de um próton da espécie $HPd^{II}L_3$, levando à redução da espécie de paládio catiônica e regenerando a espécie ativa do ciclo catalítico. Como consequência, ocorre a acidificação do sistema reacional (Esquema 9).

2. Objetivos

Em virtude do crescente interesse de nosso grupo de pesquisa no estudo e na aplicação da arilação de olefinas com sais de arenodiazônio, considerando a facilidade de formação de unidades diarilmetano utilizando a reação de Heck-Matsuda e ainda as vantagens reacionais que esta reação oferece, o objetivo principal deste trabalho é:

- Desenvolver uma metodologia eficiente para a preparação de 1-(3,3-diaril)-aminas;
- Demonstrar o potencial sintético desta metodologia realizando a síntese de diversas 1-(3,3-diaril)-propilaminas;
- Aplicar as reações de diarilação via reação de Heck-Matsuda com o intuito de realizar a síntese das 3,3-diarilpropilaminas descritas abaixo:



3. Resultados e Discussão

3.1 - Diarilação de *N*-alil-ftalimidas

Em trabalho anterior desenvolvido em nosso grupo de pesquisa de investigação da reação de Heck-Matsuda em aminas alílicas protegidas com sais tetrafluoroborato de arenodiazônio[24] foi apresentada uma condição bastante branda para estas reações, culminando na síntese de uma classe de compostos com alta regiosseletividade. Esta metodologia foi aplicada na síntese de três compostos biologicamente ativos: a naftifina (**49**), a abamina (**50**) e a abamina SG (**51**) (Figura 5).

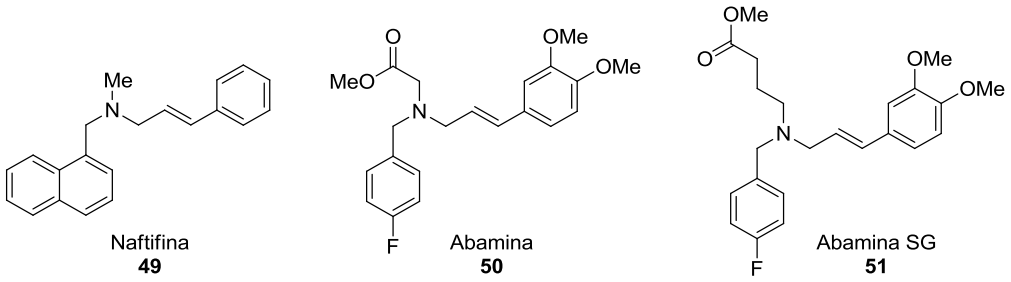
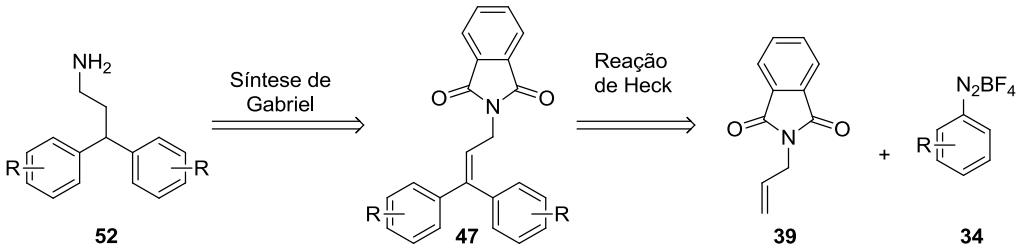


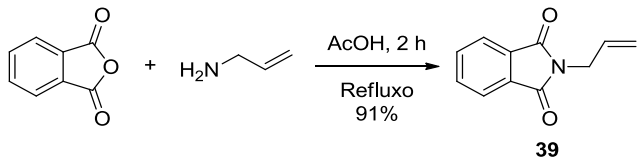
Figura 5 – Exemplos de moléculas obtidas a partir a arilação de aminas alílicas protegidas a partir da reação de Heck-Matsuda.

Com base nos resultados obtidos na monoarilação de ftalimidas alílicas[24] objetivou-se, para este trabalho, o desenvolvimento de uma condição para a obtenção de 3,3-diarilpropilaminas **52** a partir destes blocos precursores. A proposta retrossintética para a obtenção dessa classe de compostos envolve a remoção do grupo protetor ftalimida do nitrogênio em **47**, sendo esta preparada a partir de duas reações consecutivas de Heck-Matsuda. (Esquema 10).



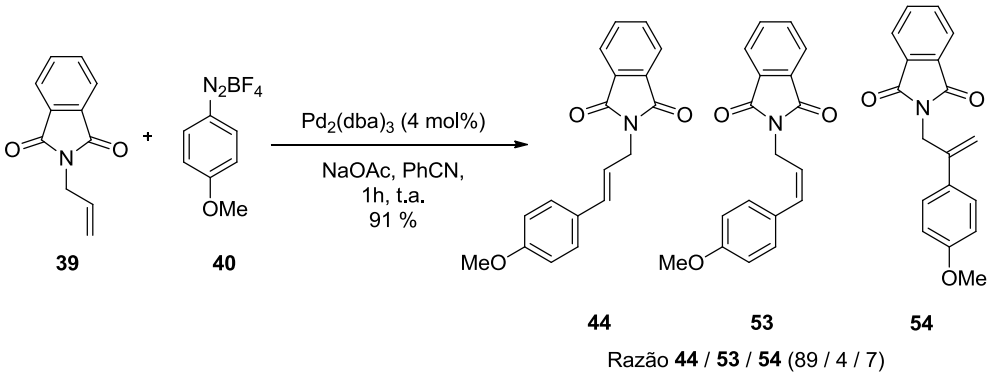
Esquema 10 – Proposta retrossintética para obtenção de unidades diarilmetano

Iniciamos nossos estudos por meio da preparação da ftalimida **39** utilizando a metodologia de Abulikemu.[25] Fazendo o uso de alilamina e anidrido ftálico, em refluxo de ácido acético, obteve-se o composto **39** em 93% de rendimento (Esquema 11).



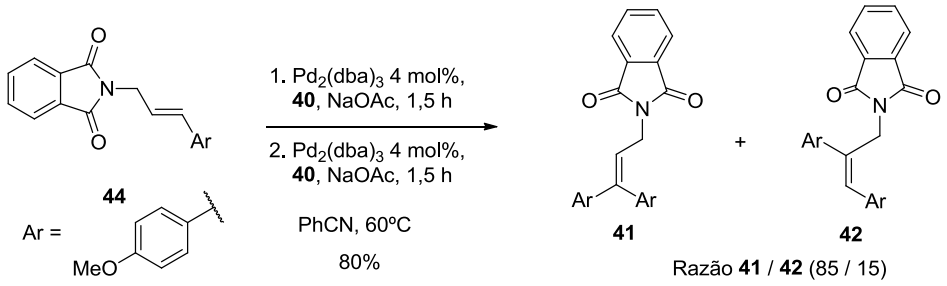
Esquema 11 – Síntese da *N*-alil-ftalimida (**39**)

Para a primeira reação de Heck-Matsuda, foram utilizadas as condições desenvolvidas em nosso grupo de pesquisa.[24] Desta forma, o sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**40**) e a ftalimida alílica **39** foram utilizados como substrato na presença de 4 mol% de $Pd_2(dba)_3$ como catalisador, acetato de sódio como base e benzonitrila como solvente, obtendo uma mistura dos isômeros **44**, **53** e **54** em 91% de rendimento. Para esta reação foi observado o produto γ-arilado de configuração *trans* **44** como isômero majoritário (Esquema 12).



Esquema 12 – Reação de Heck-Matsuda com ftalimida alílica **39**

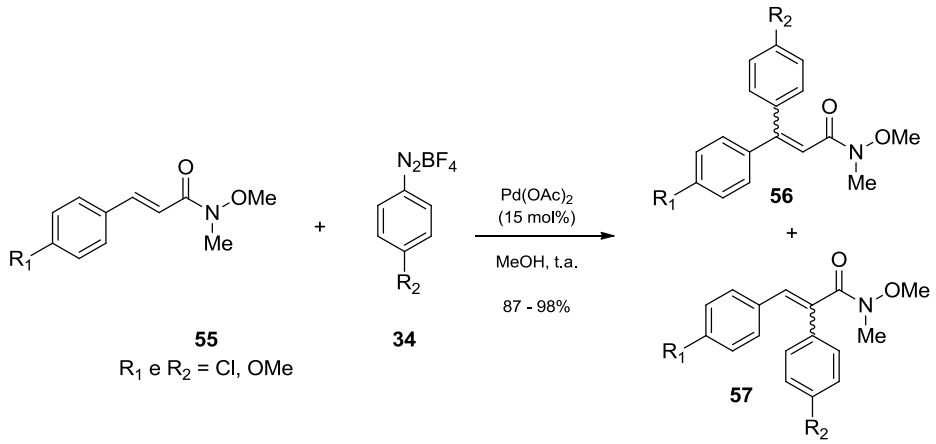
Para que a segunda arilação destes substratos fosse estudada, o aduto de Heck-Matsuda **44** foi recristalizado duas vezes em clorofórmio a fim de obter-se este isômero puro, em um rendimento de 80% em relação à ftalimida alílica **39**. Depois de purificado, o substrato **44** foi submetido a uma nova reação de Heck-Matsuda com sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**40**), $Pd_2(dba)_3$ 4 mol% como fonte de paládio, acetato de sódio como base e benzonitrila como solvente, sob aquecimento a 60°C. Após o consumo total do sal de diazônio, verificado pelo teste de β-naftol, foi adicionado uma nova porção de sal de diazônio, base e fonte de paládio, na mesma proporção já utilizada. Terminada a reação, após o consumo total do sal de diazônio, forma obtidos os produtos diarilados **41** e **42** em rendimento isolado de 82% e razão de 85:15 em favor do isômero **41** (Esquema 13).



Esquema 13 – Segunda arilação do aduto de Heck-Matsuda

Entretanto, a mistura de isômeros mostrou-se de difícil separação por meio de coluna cromatográfica *flash* ou recristalização, por esta razão a utilização desta rota para a formação das aminas foi descartada.

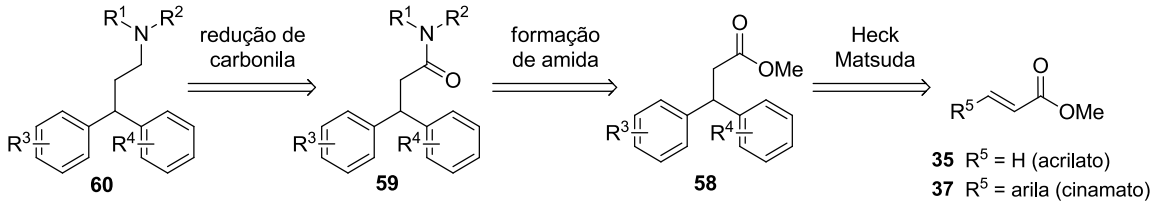
Para contornar este problema, foi traçada uma nova rota sintética para a obtenção destes núcleos a partir de acrilatos e cinamatos. Esta escolha foi efetuada devido a inviabilidade de obter produtos de arilação de Heck-Matsuda de maneira eficaz a partir de acrilamida, os quais são substratos estruturalmente mais semelhantes à aminas. Estes substratos já foram estudados anteriormente como pode ser exemplificado no estudo de arilação de amidas de Weinreb (**55**) derivada do cinamato (Esquema 14).



Esquema 14 – Arilação de amidas de Weinreb

No estudo da arilação da amida de Weinreb **55** foram observados excelentes resultados para o produto de arilação, na faixa de 87 a 98%, variando os substituintes, tanto no anel aromático quanto na amida. Entretanto foi observada a formação dos regioisômeros α (**57**) e β (**56**) arilados na proporção de 1:1. Este resultado pode ser explicado pela possibilidade migração do paládio à posição β, tradicional ao mecanismo da reação de Heck-Matsuda, como também a migração à posição α, a qual promove a coordenação do paládio à metoxila.

Desta forma, optou-se pela obtenção das aminas desejadas a partir do produto da arilação do cinamato de metila (**37**)[18] ou do acrilato de metila (**35**).[17] As aminas (**60**) poderiam ser obtidas pela redução da carbonila amídica do composto **59**, e este seria alcançado pelo acoplamento entre o éster arilado **58** e a amina de interesse. Por fim, o éster 3,3-diarilado **58** seria obtido pela reação de Heck-Matsuda envolvendo o acrilato ou o cinamato de metila (Esquema 15).

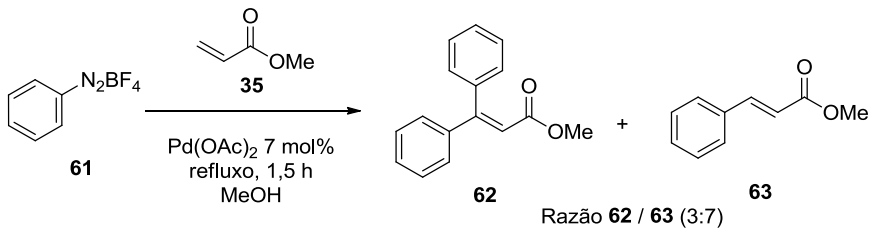


Esquema 15 – Alternativa retrossintética para a obtenção de 3,3-diarilpropilaminas

3.2 - Síntese do éster 3,3-(difenil)-propanoato de metila (67)

Visando a síntese do éster 3,3-(difenil)-propanoato de metila (**67**), precursor para a síntese do fempiprano (**12**), fendilina (**15**), terodilina (**16**), prenilamina (**17**) e droprenilamina (**18**) (Figura 4), uma série de condições de reação de Heck-Matsuda, previamente descritas, foram testadas. As condições já estudadas envolveram o uso de acetato de paládio como catalisador e metanol como solvente, na temperatura de refluxo.[17]

Inicialmente, o sal tetrafluoroborato de benzenodiazônio (**61**) (2,5 equivalentes), foi adicionado ao acrilato de metila, sendo obtido baixo rendimento e conversão incompleta do material de partida no éster desejado **62**. Na melhor condição, em que se utilizaram cinco equivalentes de sal de diazônio, foi observada a conversão do material de partida no composto **62** em 30% de rendimento, sendo os outros 70% na forma do produto monoarilado **63** (Esquema 16). Esse fato pode ter sido causado pela instabilidade deste sal nas condições reacionais empregadas.



Esquema 16 – Arilação de acrilato de metila com sal tetrafluoroborato de benzenodiazônio

Na busca de outros sais de diazônio que pudessem ser convertidos ao anel aromático sem substituintes, o sal tetrafluoroborato de 4-bromobenzenodiazônio (**64**) foi utilizado (2,5 equivalentes). A reação com este sal resultou em rendimentos quantitativos, em favor do produto *bis*-arilado **66** (Esquema 17).

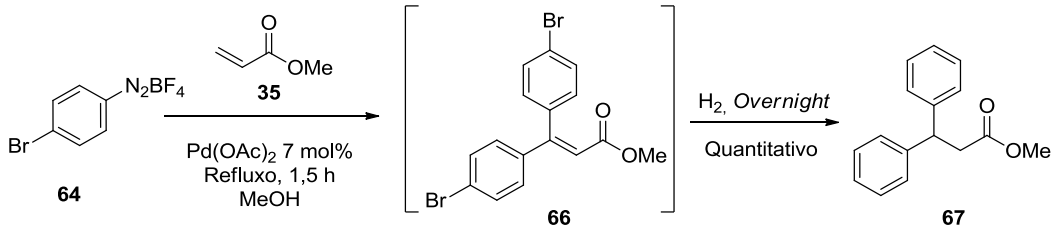
Entretanto, ocasionalmente observou-se que a reação não se completava, sendo a porção majoritária presente no bruto reacional composta pelo produto monoarilado. Nestes casos observavam-se os seguintes aspectos:

1. Consumo parcial do sal de diazônio, mesmo que a reação fosse mantida por até 6 horas;
2. A adição de uma nova porção de catalisador levava à conversão total do sal de diazônio no produto 3,3-diarilado;
3. Durante a adição dos reagentes (solvente, olefina, catalisador), a coloração da reação escurecia rapidamente indicando a redução do paládio (II) a paládio (0) e, eventualmente, o aglomeração desta forma de paládio levando a sua forma inativa, comumente chamada de paládio “black”.

A fim de resolver este problema inverteu-se a ordem de adição dos reagentes de modo que fosse adicionado primeiramente a olefina, o sal de diazônio seguido da fonte de paládio. Deste modo, infere-se que quando o paládio é adicionado, ocorra a redução de paládio (II) à paládio (0) e a entrada imediata desta espécie ativa ao ciclo catalítico, diminuindo as probabilidades de formação de aglomerados. Isto ocorreria devido a alta disponibilidade de todos os reagentes no momento em que a fonte de paládio entra em contato com a solução. Desta maneira, efetuaram-se reações de Heck-Matsuda em escalas até 5,5 mmol (3,7 g de sal de diazônio) em rendimentos quantitativos.

Visando obter o produto já hidrogenado, após a reação de arilação o sistema foi purgado com um balão de hidrogênio e colocado sob agitação *overnight,* de forma a promover a hidrogenólise da ligação arila-bromo e a redução da olefina de maneira *one-*

pot. Deste modo, o éster **62** foi obtido novamente em rendimento quantitativo (Esquema 17).



Esquema 17 – Método de obtenção do éster 3,3-(difenil)-propanoato de metila (**67**)

De posse do éster bisarilado **67**, foram realizadas as sínteses dos compostos alvo descritos a seguir.

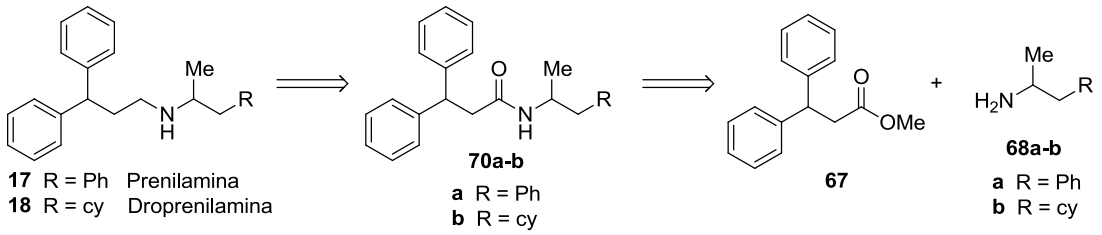
3.3 – Síntese da Prenilamina (17) e da Droprenilamina (18)

A prenilamina foi uma das primeiras substâncias induzidas como antagonista de cálcio. Este fármaco apresenta a propriedade de imitar alguns efeitos cardíacos, ou seja, a retirada dos íons cálcio os quais, junto com o oxigênio, induzem a força contrátil requerida para manter o coração batendo. A prenilamina ainda tem propriedade de liberar doses substanciais de noradrenalina imediatamente após a injeção na corrente sanguínea[26].

Desta forma, tem sido utilizada como fármaco antiarginal, comercializado sob o nome Sergotin®, principalmente em países da Europa Ocidental e Ásia.

De forma análoga, a droprenilamina apresenta efeitos análogos aos apresentados pela prenilamina, exceto aquele referente à liberação de noradrenalina. Em contrapartida, a droprenilamina tem a capacidade de favorecer a oxigenação normal e o nível de consumo de O_2 nos músculos, especialmente em áreas de fronteira em torno do desenvolvimento de enfarte.[27]

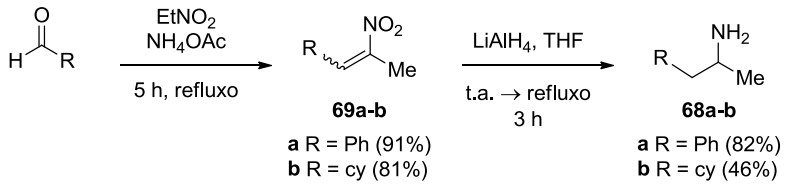
Para a síntese da prenilamina (**17**) e da droprenilamina (18**)** planejou-se, inicialmente, que estes compostos poderiam ser alcançados por meio da redução da carbonila amídica dos compostos **70a-b**. Já este intermediário seria oriundo de um acoplamento entre o éster (**67**) e as respectivas aminas **68a-b**, obtidas anteriormente (Esquema 18).



Esquema 18 – Análise retrossintética para obtenção da prenilamina (**17**) e da droprenilamina (**18**)

A fim de se obter o 1-fenil-2-aminopropano (**68a**) e o 1-ciclo-hexil-2-aminopromano (**68b**), optou-se pela metodologia de Parker.[28] Esta abordagem é usualmente utilizada a fim de obter nitro olefinas por meio da reação de Henry entre nitroalcanos e aldeídos catalisados por uma base.[29] Estas nitro olefinas são submetidas a condições de redução, utilizando-se $LiAlH_4$ em THF, levando as respectivas aminas.

Desta forma, para a obtenção do 1-fenil-2-aminopropano (**68a**) e do 1-ciclohexil-2-aminopropano (**68b**) foram utilizados benzaldeído e ciclo-hexilcarbaldeído, respectivamente. Nitroetano foi utilizado como solvente, acetato de amônio como base, sendo obtido o *β*,*β*-nitro-metil-estireno com rendimentos de 91% (**69a**) e o 1-cicloexil-2-nitro-propeno (**69b**) em 81% de rendimento. Em seguida, os compostos **68a** e **68b** foram alcançados pela redução de ambas as nitro olefinas utilizando $LiAlH_4$. Na redução da nitro olefina **69a** foi obtida a amina **68a** em rendimento de 82%, enquanto que para amina **68b** foi verificado o rendimento de 46% a partir da nitro olefina **69b** (Esquema 19).



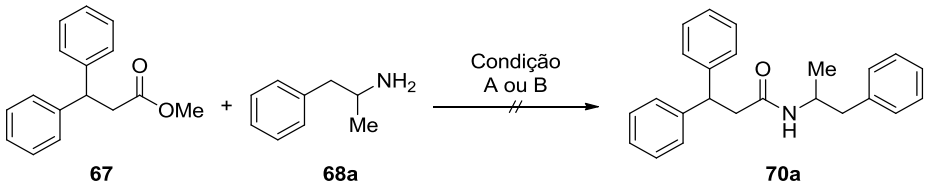
Esquema 19 - Método de obtenção do 1-fenil-2-aminopropano (**68a**) e do 1-ciclohexil-2-aminopropano (**68b**)

Síntese da Prenilamina (17)

Para a obtenção da amida **70a** a partir do éster **67** foram testadas duas metodologias. Primeiramente, o procedimento desenvolvido por Kim e colaboradores,[30] que descreveu a amidação direta de ésteres sob condições brandas. Para a realização desta reação, Kim utilizou dois equivalentes de *tert*-butóxido de potássio, sem atmosfera inerte e THF como solvente para o acoplamento entre ésteres etílicos ou metílicos e

aminas aromáticas ou alifáticas, com tempos reacionais entre 5 e 60 minutos com ótimos rendimentos. Quando o éster **67** e a amina **68a** foram submetidos a estas condições reacionais, não foi observada a formação do produto desejado (Esquema 20, Condição A).

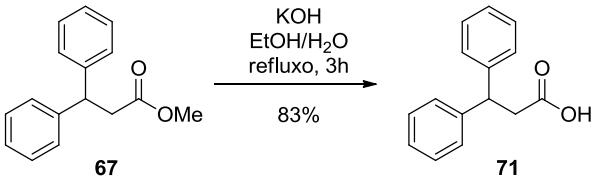
A segunda metodologia utilizada foi desenvolvida por Yang e colaboradores.[31] Os autores descreveram a utilização do ânion gerado a partir do 1,2,4-triazol como catalisador para transferência de grupos acila para o acoplamento de ésteres metílicos e aminas. Esta metodologia utilizou 20 mol% de 1,2,4-triazol, 20 mol% de DBU por 24 horas em um sistema sem solvente. Entretanto, ao se utilizar a amina **68a** e o éster **67** (Esquema 20, Condição B) não foi observada a formação do produto desejado.



Condição A: KO^{t}Bu (2 eq), THF, t.a. 1h
Condição B: 1,2,4-triazol (20 mol%), DBU (20 mol%), 80°C, 24h

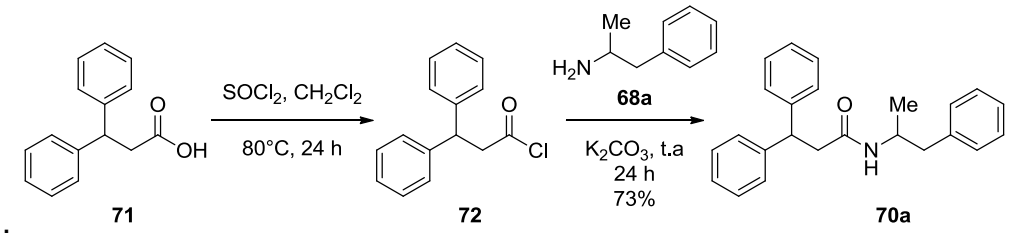
Esquema 20 – Tentativas de formação da amida **70a**

Desta forma, buscou-se alternativas tradicionais para a obtenção da amida desejada tais como a formação de amida via cloreto de acila ou carbodiimida. Para ambas as metodologias, são necessárias a obtenção do ácido carboxílico oriundo do éster **67**. Este ácido foi obtido por meio da hidrólise básica, utilizando KOH em solução etanol/água 5:1 sob refluxo. Desta forma foi obtido o ácido carboxílico **71** em 83% de rendimento (Esquema 21).



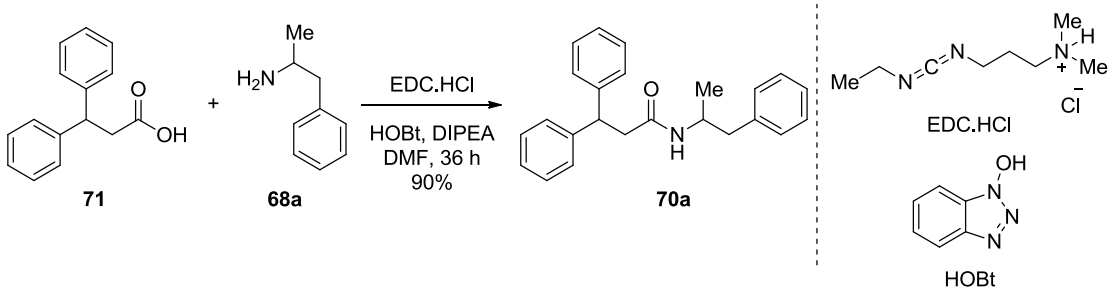
Esquema 21 – Método de obtenção do ácido 3,3-difenil-propanoico (**71**)

A metodologia para a formação da ligação amídica via cloreto de acila,[24, 32] foi realizada por meio da reação do ácido carboxílico **71** com cloreto de tionila em diclorometano a 80°C por 24 h, seguida pela reação de acoplamento entre o cloreto de acila **72** e a amina **68a** na presença de carbonato de potássio. Com esta reação, obteve-se a amida **70a** em rendimento isolado de 73%, para as duas etapas (Esquema 22).



Esquema 22 - Método de acoplamento de amida via formação de cloreto de acila

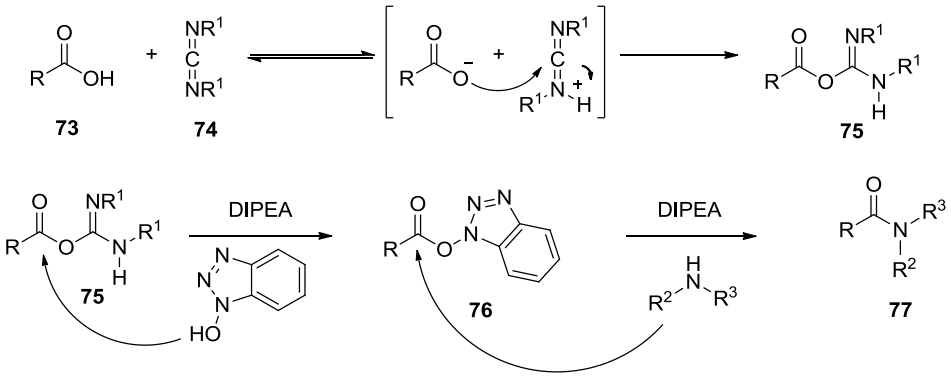
Visando aumentar o rendimento, a amida **70a** foi obtida pela reação de acoplamento entre o ácido carboxílico **71** e a amina **68a**, mediados por EDC.HCl e HOBt à temperatura ambiente, utilizando DIPEA como base e DMF como solvente.[33] Por este método, a amida **70a** foi obtida com rendimento isolado de 90% (Esquema 23).



Esquema 23 - Método de formação de amida via carbodiimida

Tendo em vista que a reação de acoplamento utilizando EDC.HCl apresentou melhores resultados sob condições mais simples e brandas, esta metodologia foi escolhida para efetuar a maioria das reações de formação de amida.

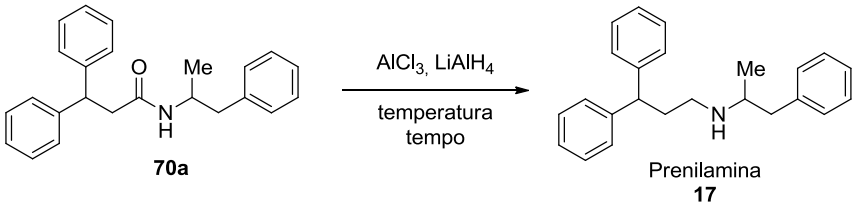
O mecanismo desta reação envolve a reação ácido-base entre o ácido carboxílico **73** e a carbodiimida **74** seguido pelo ataque ao carbono com hibridização *sp* da carbodiimida formando a *O*-acil-ureia **75.** Em seguida ocorre o ataque do HOBt à *O*-Acil-ureia **75**, formando o éster ativado **76** e este, na presença de uma amina, leva à formação da amida **77** (Esquema 24).[33b]



Esquema 24 – Esquema simplificado do acoplamento de amida utilizando carbodiimida e HOBt

Após a obtenção do composto **70a**, foi planejada a redução total da carbonila para a obtenção do alvo desejado. Dentre as opções para a redução, foi selecionada a metodologia que utiliza alana (triidreto de alumínio) a partir da geração *in situ* deste reagente.[24, 34] Inicialmente, a amida **63a** foi adicionada a 0,6 equivalentes de alana e mantida por um tempo reacional de 2 horas. Ao final da reação a prenilamina **17** foi obtida em moderado rendimento de 48%, sendo ainda observada a presença do material de partida. Visando melhorar este resultado, diferentes condições reacionais foram testadas, de modo que os dados obtidos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Otimização da reação de redução de carbonila utilizando alana



Entrada	$AlCl_3$ (eq)	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento
1	0,6	2h	t.a.	48%*
2	0,6	2h	t.a.	50%*
3	0,6	2h	t.a.	25%*#
4	0,9	5h	t.a	41%*
5	0,9	*overnight*	t.a	29%*
6	3,0	2h	40°C	32%*
7	2,0	4h	2 h 40°C + 2 h 60°C	82%
8	1,2	2h	60°C	82%

*Recuperação do material de partida.
#Purificação por cristalização na forma de cloridrato.

Nas entradas 1 e 2 foram analisadas a qualidade do cloreto de alumínio utilizando duas fontes distintas, entretanto foram obtidos rendimentos similares e ainda observada a presença de material de partida. Na entrada 3 testou-se a purificação via formação de cloridrato, devido a suspeita de que o produto poderia permanecer retido à sílica. Entretanto, um rendimento inferior foi observado.

Nas entradas 4 e 5 foram analisadas a influência do tempo reacional no rendimento obtido. Todavia, houve a decomposição do produto desejado quando a reação foi prolongada visto que houve a redução do produto isolado, mas ainda assim foi observada a presença do material de partida. Além disso, o aumento excessivo da quantidade de alana (entrada 6) provocou novamente a decomposição do produto e ainda assim não houve o consumo total do material de partida.

Tentou-se então diminuir a quantidade de alana a uma porção intermediária aquelas já testadas (entrada 7). Entretanto após duas horas de reação observou-se, via CCD, a presença do material de partida. Dessa forma decidiu-se aumentar a temperatura do sistema para 60°C. Nestas condições foi observada a conversão total do material de partida, levando a obtenção do produto **17** em rendimento de 82%. Depois de observado o papel fundamental da temperatura, a condição ótima foi alcançada na entrada 8 com a utilização de 1,2 equivalentes de alana por 2 horas e a 60°C com rendimento de 82%.

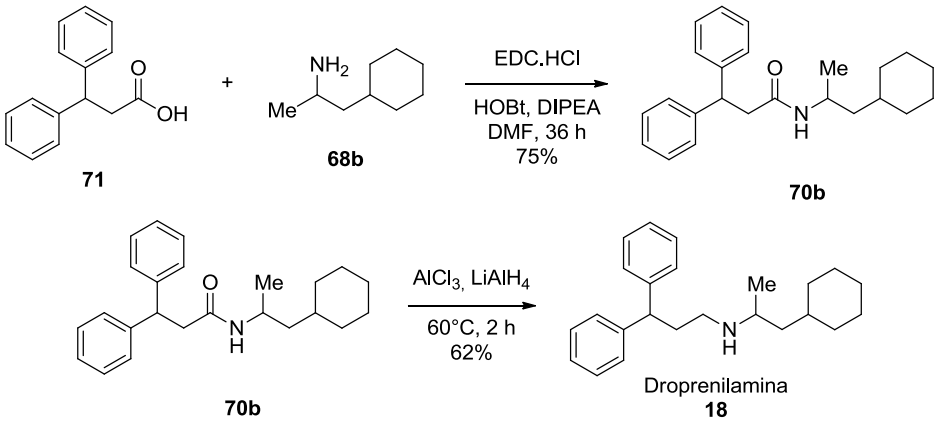
De posse desses resultados na entrada 8, a síntese da prenilamina (**17**) foi então concluída com rendimento global de 61% e em 5 etapas pela rota mais longa.

Síntese da Droprenilamina (18)

Utilizando as condições reacionais otimizadas para a obtenção da prenilamina, foram efetuadas as mesmas reações para a obtenção da droprenilamina.

A síntese da amida **70b** foi realizada utilizando o ácido carboxílico **71** e a amina **68b**, nas condições de acoplamento via carbodiimida. O produto de acoplamento foi obtido em 75% de rendimento.

Para a redução da amida **70b**, foram utilizadas as mesmas condições, obtendo-se o produto (**18**) com rendimento de 62% (Esquema 25).



Esquema 25 – Síntese da droprenilamina

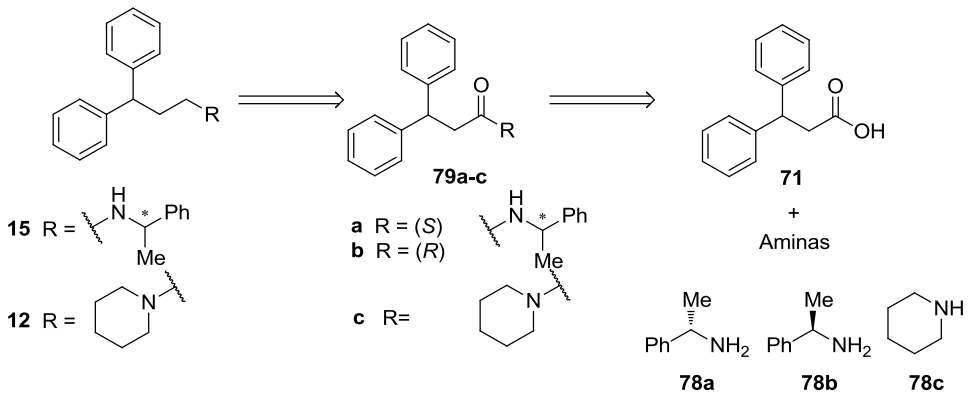
A síntese da droprenilamina (**18**) foi então concluída com rendimento global de 38% e em 5 etapas pela rota mais longa.

3.5 - Síntese da Fendilina (15) e do Fempiprano (12)

A fendilina é vasodilatador coronariano pertencente a classe de bloqueadores de cálcio não seletivos. Inicialmente, este fármaco era utilizado para o tratamento de doenças coronárias, mas devido a sua capacidade de aumentar a concentração de cálcio intracelular, a fendilina é mais comumente usada como mobilizador de cálcio nas células tubulares renais, liberando o cálcio armazenado e ativando a entrada de cálcio intramolecular.[35]

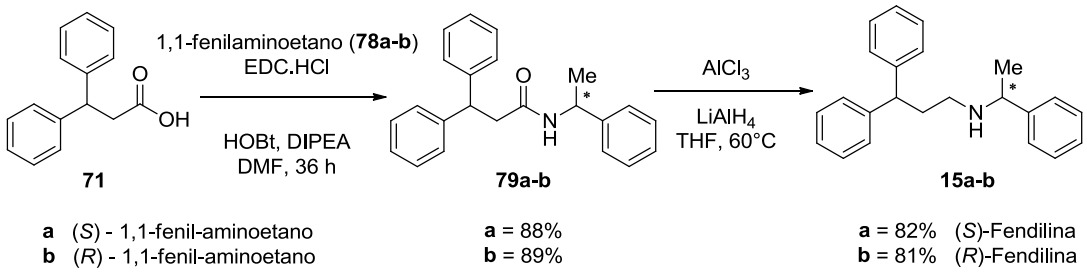
Já o Fenpiprano apresenta atividade antialérgica e espasmolítica. Poucos estudos foram realizados a respeito de sua atividade antialérgica. Este fármaco é mais comumente usado como agente espasmolítico.[36]

Com o objetivo de realizar a síntese da fendilina (**15**) e do fempiprano (**12**) utilizou-se a mesma estratégia sintética desenvolvida para a prenilamina (**17**). Inicialmente, estes compostos poderiam ser alcançados por meio da total redução da carbonila das amidas **79a-c**. Já este intermediário seria oriundo de um acoplamento de um ácido carboxílico (**71**) com as respectivas aminas **78a-c** (Esquema 26).



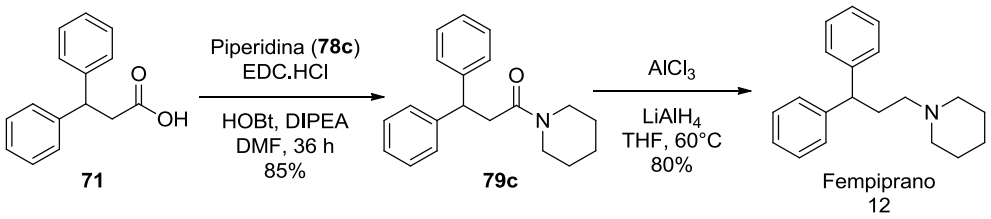
Esquema 26 – Análise retrossintética para preparação de fempiprano e fendilina

Executou-se a síntese das amidas **79a**, **79b** por meio do acoplamento do ácido carboxílico **71** e as aminas (*S*)-1,1-fenil-aminoetano (**78a**) e (*R*)-1,1-fenil-aminoetano (**78b**). Foi utilizado EDC.HCl e HOBt à temperatura ambiente, utilizando DIPEA como base e DMF como solvente, obtendo-se as amidas **79a** e **79b** em rendimento de 88 e 89%, respectivamente. Estas amidas foram então reduzidas utilizando-se 1,2 equivalentes de alana, gerada *in situ,* à temperatura de 60°C por 2 horas. Desta forma, foram obtidas as aminas (*S*)-fendilina (**15a**) em 82% de rendimento, e a amina (*R*)-fendilina (**15b**) em 81% tendo ambas o rendimento global de 60% e 5 etapas pela rota mais longa (Esquema 27).



Esquema 27 – Preparação da (*R*) e (*S*)-fendilina (**15a-b**)

Para a síntese do fempiprano (**12**), o ácido carboxílico **71** foi acoplado a piperidina (**78c**), novamente na presença de EDC.HCl, formando **79c** com 85% de rendimento. Já para a redução de **79c** obteve-se 80% de rendimento da amina 1-(3,3)-diarilada **12**, de modo que o rendimento global obtido foi de 56%, em 5 etapas, a partir do acrilato de metila (Esquema 28).



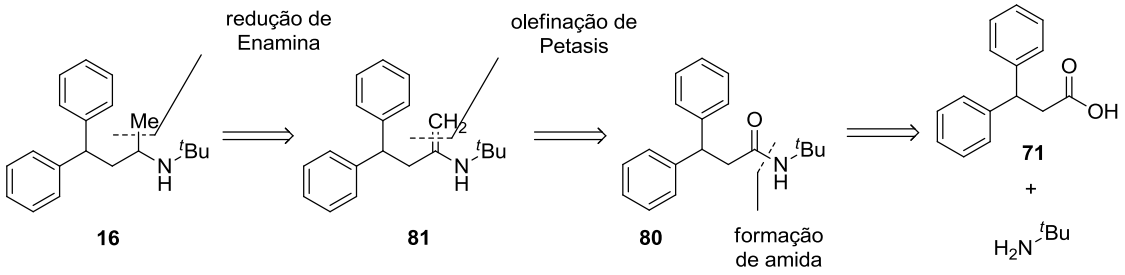
Esquema 28 – Preparação do fempiprano (**12**)

3.6 – Tentativa de Síntese da Terolidina (16)

A terodilina é uma molécula que atua na inibição das contrações anormais da bexiga, popularmente falando, atua em uma das causas da incontinência urinária. Estes resultados são atribuídos as suas propriedades anticolinérgicas e bloqueadoras de canais de cálcio.

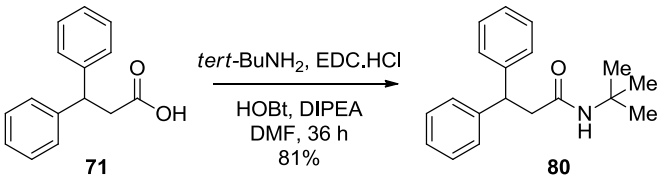
Este é um fármaco bem tolerado em estudos de curto e longo prazo (até 3,5 anos) sendo que seus efeitos colinérgicos são mais comumente relatados. Assim, este composto é considerado eficaz e bem tolerado em doentes com incontinência ou disfunção neurogênica da bexiga.[37]

Para síntese da terolidina (**16**), a proposta retrossintética planejada inicia-se na obtenção da amina **16** por meio da redução de uma enamina (**81**), esta enamina poderia ser obtida por meio de uma reação de olefinação de Petasis a partir do intermediário **80**. Este último, por sua vez, seria obtido a partir do acoplamento entre o ácido carboxílico **71** e uma *tert*-butilamina (Esquema 29).



Esquema 29 – Análise retrossintética para preparação de terodilina (**16**)

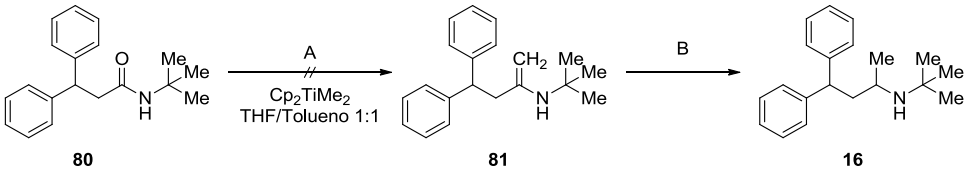
A partir do ácido carboxílico **71**, foi executado o acoplamento com a *tert*-butilamina, nas condições desenvolvidas anteriormente, obtendo-se o produto **80** em 81% rendimento (Esquema 30).



Esquema 30 – Reação de acoplamento entre o ácido 3,3-propanóico (**71**) e *tert*-butilamina

Para obter a enamina **81** a partir da amida **80** foi planejada uma reação de Petasis sob micro-ondas utilizando o reagente de Petasis (Cp_2TiMe_2).[38] Após término desta reação, seria efetuada a adição de uma fonte redutora a fim de obter-se o produto **16** visando evitar a decomposição desta enamina em procedimentos de purificação. Várias reações foram realizadas visando a obtenção do produto reduzido, entretanto, em nenhum caso foi observada a formação do produto desejado (Tabela 2).

Tabela 2 – Condições reacionais para reação de olefinação de Petasis seguida pela reação de redução



Entrada	Cp_2TiMe_2	A	B
1	6 eq	MW, 30 min, 120°C	3 eq $NaBH_4$
2	3 eq	MW, 1 h, 120°C	4 eq $NaBH_4$
3	6 eq	Refluxo: 24h, 75°C	H_2 / Pd/C 10mol% 24h
4	6 eq	Tubo Selado: 24h, 75°C	H_2 / Pd/C 10mol% 24h
5	2 eq	Tubo Selado: 24h, 75°C	3 eq $NaBH_4$+TFA

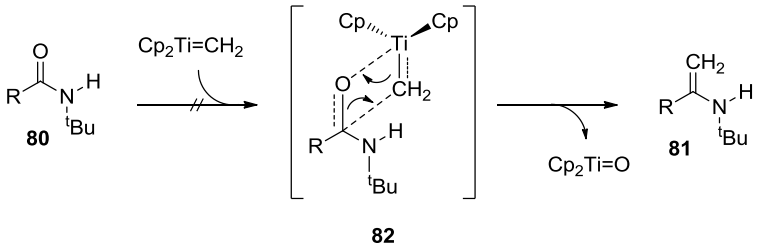
Nas entradas 1 e 2 foram testadas a quantidade do reagente de Petasis e duas condições de aquecimento por micro-ondas. Ao término da reação seria adicionado $NaBH_4$ a fim de obter o produto reduzido, sem sucesso.

Nas entradas 3 e 4 foi variada a forma de aquecimento e, desta vez, adicionado paládio sob carvão e hidrogênio para efetuar a redução. Novamente não foi identificada a formação do produto desejado.

Temendo que a quantidade de reagente de Petasis pudesse interferir no resultado, esta foi diminuída de 6 equivalentes para 2 (entrada 5) e mesmo assim, somente o material de partida foi observado.

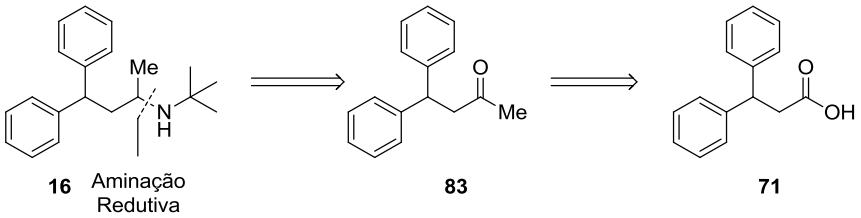
Suspeitou-se que a olefinação de Petasis não tenha sido bem sucedida devido à função orgânica envolvida na olefinação ser uma amida. Na literatura, é conhecido que amidas e lactamas são os substratos menos reativos frente ao reagente de Petasis e que, muitas vezes, prolongados tempos reacionais decompõem tanto o material de partida quanto o produto.[38-39]

Outra proposta para a dificuldade dessa reação é a presença do grupo *tert*-butila. Supõe-se que a sua presença inviabilize a formação do estado de transição **82** devido ao impedimento espacial deste grupo. Em defesa desta hipótese, podem-se citar experimentos da reação de Petasis em ésteres tert-butílicos, as quais se apresentaram estericamente desfavoráveis, e consequentemente, pouco reativos (Esquema 31).[38, 40]



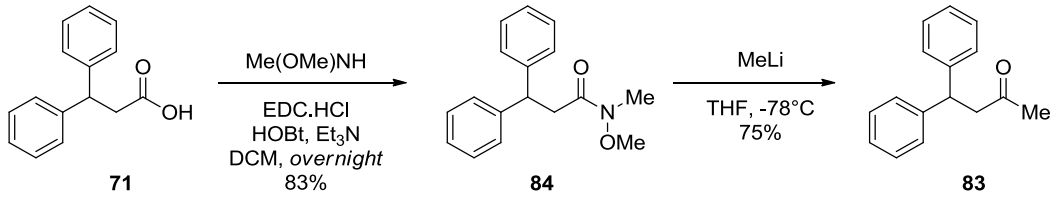
Esquema 31 – Esquema da reação de Petasis

Visto que em nenhum caso a olefinação de Petasis foi bem sucedida, decidiu-se reformular a rota sintética. Planejou-se a obtenção da terodilina (**16**) por meio de uma amidação redutiva com *tert*-butilamina a partir da cetona **83**. Esta cetona seria obtida a partir do ácido carboxílico **71** (Esquema 32).



Esquema 32 - Análise retrossintética alternativa para preparação da terodilina (**16**)

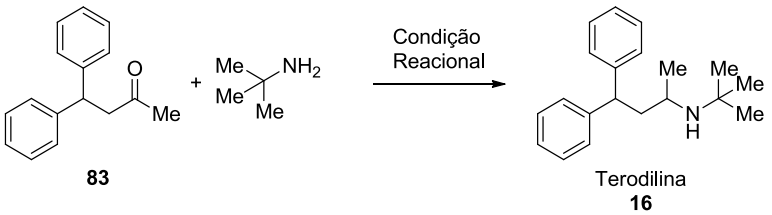
Foi realizado o acoplamento entre o ácido carboxílico **71** e *N*,*O*-dimetil-hidroxiamina utilizando-se a carbodiimida EDC.HCl, e HOBt, trietilamina como base em diclorometano.[41] A amida de Weinreb **84** foi obtida com rendimento de 83%. O tratamento do composto **84** com metil-lítio em THF a –78°C[42] levou a formação da cetona **83** em 75% de rendimento (Esquema 33).



Esquema 33 – Preparação da 4,4-difenil-2-butanona (**83**) via amida de Weinreb

Como última etapa para a formação da terodilina (**16**), a etapa de aminação redutiva em diferentes condições reacionais foi testada (Tabela 3).

Tabela 3 – Condições reacionais para a reação de aminação redutiva



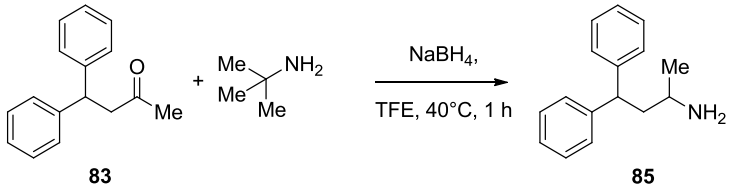
Entrada	Cetona / Amina	Condição reacional
1	1 / 1	$NaHB(OAc)_3$ (2 eq), DIPEA (3 eq), $MgSO_4$ (0,6 eq), THF, t.a., *overnight*[43]
2	1 / 1	$NaHB(OAc)_3$ (2 eq), DIPEA (3 eq), $MgSO_4$ (0,6 eq), THF, t.a., 36 h[24]
3	1 / 1	$LiClO_4$ (15 eq), BH_3.THF (1 eq), t.a., 14 h[44]
4	1 / 1	$NaBH_4$ (1,7 eq), TFE, 40°C, 1 h[45]
5	1 / 1,2	$NaHB(OAc)_3$ (1 eq), HOAc (1 eq), THF, t.a., 72h [46]
6	1 / 1	$NaHB(OAc)_3$ (1,6 eq), THF, 35°C, 36h [46]
7	1 / 5	$NaHB(OAc)_3$ (3 eq), HOAc (1,1 eq), DCE, t.a, 48h [2b]
8	1 / 5 + 5	$NaHB(OAc)_3$ (3 eq), HOAc (1,1 eq), DCE, t.a, 48h + $NaHB(OAc)_3$ (5 eq), amina (5 eq), 24h
9	1 / 5	$NaHB(OAc)_3$ (3 eq), HOAc (1,1 eq), DCE, 50°C, 36h [a]

a) Reação realizada em tubo selado

Nas entradas 1 e 2 foram testadas condições de aminação redutiva utilizando sulfato de magnésio, na função de ácido de Lewis, e DIPEA. Entretanto este método mostrou-se ineficaz nesta situação, de modo que ao final da reação, o material de partida **83** foi recuperado quantitativamente independente do tempo reacional.

De forma semelhante, quando foi utilizado perclorato de lítio e o complexo borana-THF (entrada 3) o material de partida foi novamente recuperado quantitativamente.

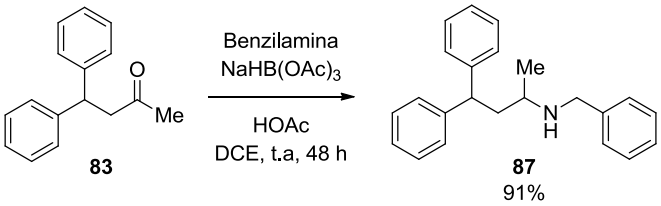
Na entrada 4, a reação de aminação redutiva foi testada em TFE à 40°C tendo $NaBH_4$ como agente redutor. Neste caso, o material de partida foi parcialmente recuperado e observada a formação do aduto da aminação redutiva com a perda do grupo *tert*-butila (Esquema 34).



Esquema 34 – Aminação redutiva em TFE.

Entre as entradas 5 e 9, foram testadas formas tradicionais de aminação redutiva, variando a proporção cetona/amina, a quantidade do agente redutor, a presença ou a ausência de ácido acético, o solvente utilizado e, por último, a temperatura reacional. Em todos os casos, o material de partida foi recuperado de maneira quantitativa.

Na suspeita que a ineficácia de todas as tentativas de formação do produto desejado pudessem ser decorrentes do impedimento estéreo associado a formação do intermediário imina em proximidade com as arilas presentes na cetona **83**, foi testa a reação de aminação redutiva com um substrato similar, entretanto menos impedido. A benzilamina foi testada na condição reacional descrita na entrada 7 (Tabela 3). Utilizando esta amina, foi observado o produto desejado em rendimento de 91% (Esquema 35).



Esquema 35 – Aminação redutiva com benzilamina

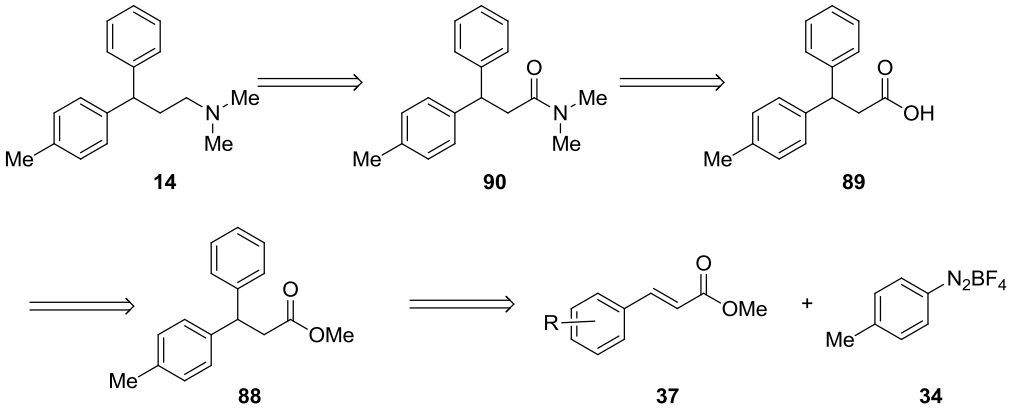
Com este resultado supor que a ineficácia desta reação utilizando a cetona **83** e a *tert*-butilamina pode estar associado a fatores estéreos.

Apesar da dificuldade de obtenção da terodilina por qualquer dos dois métodos testados (a reação de olefinação de Petasis e a reação de aminação redutiva) um análogo da amina foi obtido em ótimo rendimento. O análogo contendo a benzilamina (**87**) foi obtido em rendimento global de 47%.

3.7 - Síntese da Tolpropamina (14)

A tolpropamina é um composto anti-histamínico do tipo 1-(3,3-diarilpropil)amina que atua no tratamento externo de doenças de pele alérgicas e processos inflamatórios. Estas doenças cutâneas são, por exemplo, prurido, picadas de insetos, queimaduras solares, outras queimaduras, urticária, eczema, dermatite atópica ou dermatite de contato.[47]

Para a síntese da tolpropamina (**14**) planejou-se, inicialmente, que este composto poderia ser alcançado por meio da redução da carbonila amídica do composto **90**. Já este intermediário seria oriundo do acoplamento do um ácido carboxílico (**89**) e a dimetilamina. O ácido carboxílico **89** poderia ser obtido via hidrólise do éster **88**, sintetizado utilizando a reação de Heck-Matsuda entre o *trans*-cinamato de metila (**37**) e o sal tetrafluoroborato de 4-metilbenzenodiazônio (**34**) (Esquema 36).



Esquema 36 - Análise retrossintética para a obtenção da tolpropamina (**14**).

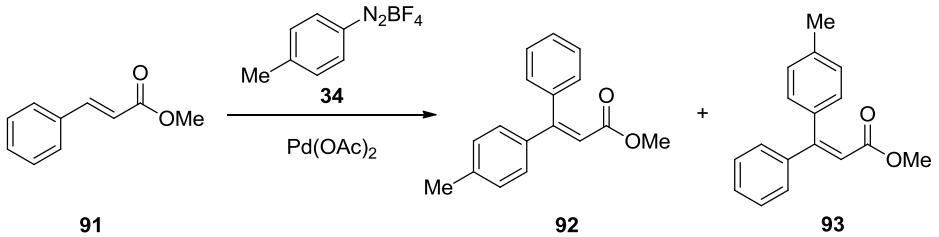
Os testes para a síntese da tolpropamina (**14**) foram iniciados com a reação de Heck-Matsuda entre o cinamato **91** e o sal de diazônio **34** tendo como variáveis a presença de base, a quantidade de sal de diazônio e a forma de adição, a temperatura e a quantidade de catalisador (Tabela 4).

Primeiramente, foi realizada a reação utilizando-se 5 mol% de acetado de paládio e 1,5 equivalente de sal de diazônio sob refluxo de metanol, entretanto, não foi observada a formação do produto desejado (Entrada 1).

Já na entrada 2 foram adicionados 3 equivalentes de acetato de sódio sendo o produto obtido em baixo rendimento. Fazendo novamente o uso de acetato de sódio como

base, foi efetuado a arilação de Heck-Matsuda (na entrada 3) utilizando-se 4 equivalentes do sal de diazônio **34**, sendo que, foram adicionados 4 porções de 1 equivalente a cada 30 minutos, sob refluxo de metanol. Desta maneira foi obtido 68% de rendimento em favor do produto de configuração *trans* **92**. Foi observada também a presença do material de partida **91** e um subproduto de arilação não confirmado, mas que suspeita-se ser o produto de reinserção do hidreto de paládio à olefina (**93**) na proporção de 20 / 1 / 1 em favor do produto **92**.

Tabela 4 - Síntese do 3-(4-metilbenzeno)-cinamato de metila (**92**)



	Base (eq)	[Pd] mol%	**34** (eq)	Solvente	Tempo	Temperatura	**91**/**92**/**93***	Rend % (**92**)
1	-	5	1,5	MeOH	2 h	Refluxo	1 / 0 / 0	nd
2	NaOAc (3)	5	1,5	MeOH	2 h	Refluxo	10 / 1 / 0	nd
3	NaOAc (3)	7	1+1+1+1	MeOH	2 h	Refluxo	1 / 20 / 1	68
4	$CaCO_3$ (1)	7	4	MeOH	2 h	Refluxo	1 / 0 / 0	nd
5	DTMPy (1)	7	4	MeOH	2 h	Refluxo	1 / 0 / 0	nd
6	NaOAc (3)	7	4	MeOH	1 h	Refluxo	1 / 20 / 1	68
7	NaOAc (3)	7	4	MeOH	*overnight*	t.a.	1,5 / 1 / 0	32
8	NaOAc (3)	7	4	MeOH /MeCN	1 h	Refluxo	47 / 2 / 1	3
9	NaOAc (3)	7	4	Polietileno glicol	1 h	Refluxo	54 / 3 / 1	4
10	NaOAc (3)	10	4	MeOH	1 h	Refluxo	1 / 20 / 1	71
11	NaOAc (3)	10	1,1	MeOH	1 h	Refluxo	2 / 1 / 0	23
12	NaOAc (3)	10	2	MeOH	1 h	Refluxo	1,1 / 1 / 0	42

*Proporção determinada por RMN H^1

Nd: Não Determinado.

Nas entradas 4 e 5 foram testados ainda $CaCO_3$ e DTBMPy como base, todavia, não foi observado o produto de arilação, sendo o material de partida recuperado quantitativamente.

Na entrada 6 foi efetuada a adição de 4 equivalentes do sal de diazônio **34** em uma única porção. Nessa condição, foi obtido o produto desejado com rendimento de 68%, idêntico a entrada 3. Este fato indica que a adição direta ou fracionada não interfere no resultado final. Nesta reação, foi observada também a presença do material de partida e do produto de arilação interna com proporção de 1 / 20 / 1 em favor do produto 3,3-diarilado (**92**).

A fim de determinar o efeito da temperatura a reação de arilação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente, *overnight* (entrada 7). Nesta entrada, foi obtido o rendimento de 32% do produto **92** e recuperação de 45% do material de partida (**91**).

Foi analisado também a utilização de outros solventes já utilizados pelo grupo para estas reações. Na entrada 8 foi utilizada uma mistura de metanol/acetonitrila 1:1 e na entrada 9 polietileno glicol 400. Em ambos os casos foi observada conversão incompleta do material de partida e o produto de arilação **92** em apenas 3 e 4% de rendimento, respectivamente.

Enquanto isso, quando foi analisado a quantidade de catalisador, entrada 10, ao se utilizar 10 mol% de acetato de paládio, foi observado rendimento de 71% para o produto **92**, sendo considerado estatisticamente igual aquele obtido na entrada 6.

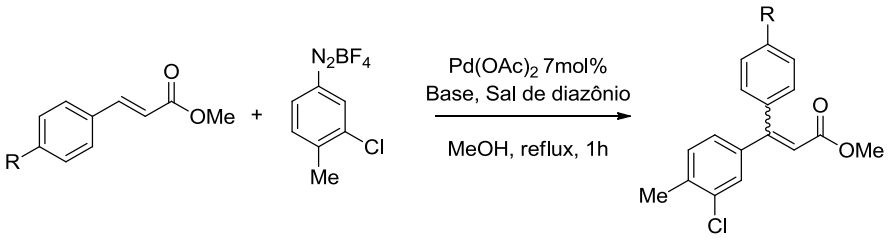
Ainda utilizando 10 mol% de catalisador, a influência da quantidade de sal de diazônio foi analisada nas entradas 11 e 12. Rendimentos insatisfatórios e conversão incompleta do material de partida foram observados em ambos os casos. Desta forma, pode-se inferir que ocorre a decomposição de uma quantidade considerável de sal de diazônio, visto que ao final de 1 hora o teste de β-naftol é negativo. Portanto, justifica-se a utilização de 4 equivalentes do agente arilante a fim de melhorar o desempenho da reação.

Com base na tabela anterior, concluiu-se que a entrada 6 foi a que apresentou os melhores resultados quanto ao rendimento e a seletividade da reação. Entretanto ainda assim alguns problemas foram observados: em nenhum caso o material de partida foi totalmente consumido, foi observada uma mistura dos isômeros **92** e **93**, sendo o produto

inseparável do material de partida. O bruto da reação apresenta uma mistura de difícil separação devido aos produtos de decomposição do sal de diazônio.

Apesar de ser observado um bom rendimento para este sistema reacional a purificação é muito dificultada nestas condições experimentais. Por isso foi planejada a incorporação de haletos passíveis de hidrogenólise a fim de proporcionar a obtenção da molécula alvo com uma separação melhor, e se possível melhorar o rendimento utilizando menos sal de diazônio (Tabela 5).

Tabela 5 - Arilação de halo-cinamatos com o sal tetrafluoroborato de 3-cloro-4-toluil-benzeno diazônio



91, R = H
94, R = Br

95

96, R = H
97, R = Br

Entrada	Base (eq)	**95**(eq)	R^1	Tempo	*E/ Z**	Rend % *E* + *Z*
1	NaOAc (4)	4 eq	Br	1 h	3/1	60%
2	$CaCO_3$ (1)	1,5 eq	H	1,5h	2,4/1	88%
3	$CaCO_3$ (1)	1,5 eq	Br	1,5h	11/1	83%

*Determinado por CG-MS

Utilizando o sal tetrafluorborato de 3-cloro-4-toluil-benzeno diazônio nas condições estabelecidas na tabela 4 para efetuar a arilação de Heck-Matsuda no 4-bromo-cinamato foi obtida baixa seletividade e rendimento moderado em favor do produto desejado. Como pode ser visto na entrada 1.

Quando utilizou-se este mesmo sal de diazônio e variou-se a base e o cinamato utilizado, na entrada 2, foi observada uma melhora considerável no rendimento, apesar da diminuição da seletividade.

Por fim, na entrada 3, foi observado um efeito sinérgico da utilização do carbonato de cálcio, do sal de diazônio **95**, e do 4-bromocinamato **94**, de modo que a seletividade observada para a mistura de isômeros *E* e *Z* foi de 11 / 1 em favor do isômero *E* com um rendimento para ambos os isômeros de 83%.

Visando ainda caracterizar os adutos de Heck-Matsuda obtidos, análises de NOE foram efetuadas tanto do produto obtido na entrada 2 quanto o da entrada 3 (Figura 6). Em ambos os casos podem ser observados valores que confirmam a configuração majoritária *E* para estes substratos.

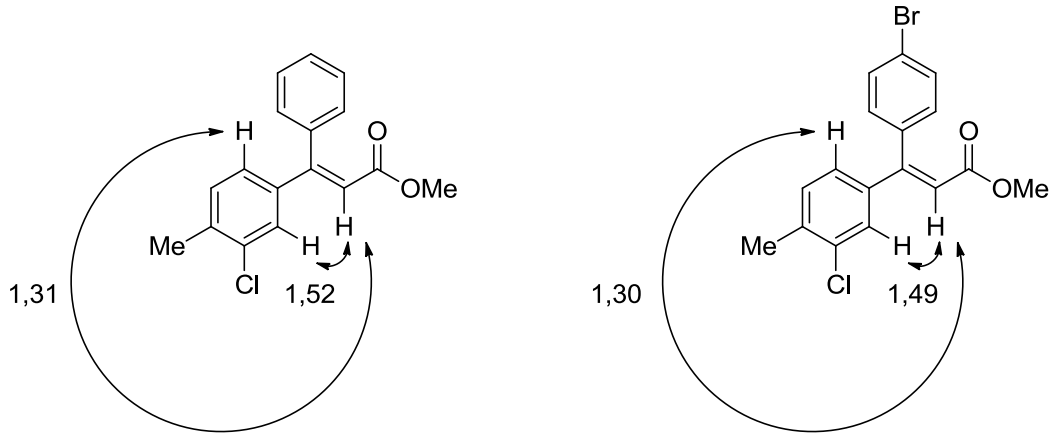
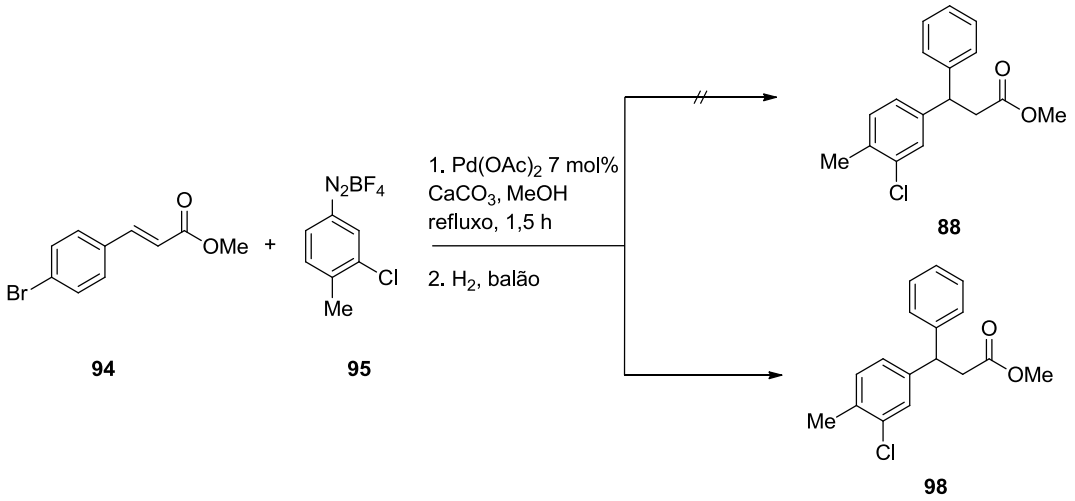


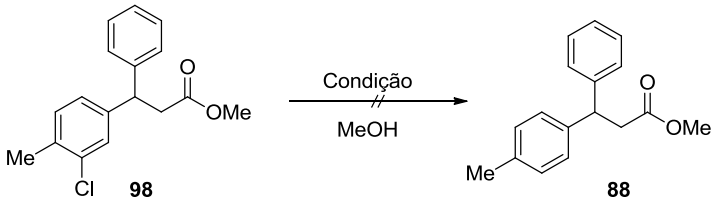
Figura 6 – Análise de NOE

Tendo em mãos uma condição para efetuar a arilação de Heck-Matsuda de maneira satisfatória, o passo seguinte foi efetuar a hidrogenação desta molécula a fim de obter o composto reduzido. Apesar da maior força relativa da ligação arila-cloro quando comparada à ligação arila-bromo, imaginou-se que este fato não causaria problemas. Entretanto, quando este sistema foi submetido a hidrogenação, após a reação de Heck-Matsuda, foi observado, via análise de CG-MS, que a ligação arila cloro se manteve (Esquema 37).



Esquema 37 – Arilação de Heck-Matsuda seguida de hidrogenação

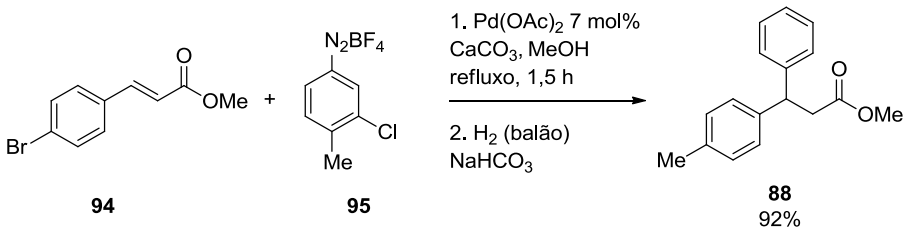
Visando promover a hidrogenólise dessa ligação, foi adicionado a esse sistema uma porção de 10 mol% de paládio 10% sob carvão, totalizando 17 mol% em relação ao paládio, e mantido por 24 horas, mas ao final deste período a análise de CG-MS não indicou a hidrogenólise. Numa segunda tentativa, este sistema foi submetido a uma pressão de 50 psi por 24 horas e ainda assim não houve clivagem da ligação (Esquema 38).



A : $Pd(OAc)_2$ 7 mol%, H_2 (balão)
B : $Pd(OAc)_2$ 7 mol% + 10 mol% Pd/C, H_2 (balão)
C : $Pd(OAc)_2$ 7 mol% + 10 mol% Pd/C, H_2 (50 psi)

Esquema 38 – Condições testadas para reação de hidrogenólise

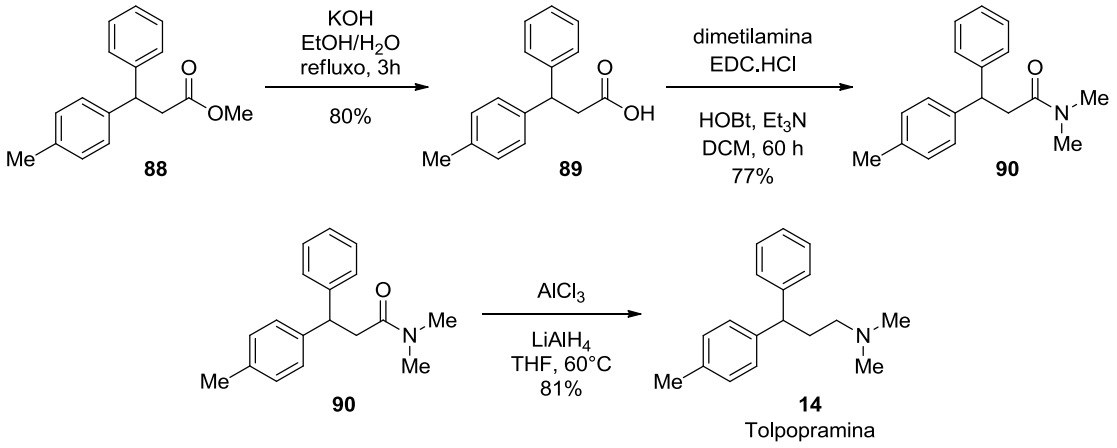
Ainda na tentativa de promover a hidrogenólise da ligação arila-cloro, a reação de Heck-Matsuda seguida de hidrogenação foi repetida de modo que ao final da primeira etapa foram adicionados 6 equivalentes de bicarbonato de sódio ao bruto reacional (Esquema 39). Esta adição teve o intuito de neutralizar o sistema reacional, visto que a acidez gerada pela própria reação de Heck-Matsuda, e pela hidrogenólise da ligação arila-bromo, inibe a adição oxidativa do paládio à ligação arila-cloro na etapa de redução.[48]



Esquema 39 – Reação de Heck-Matsuda seguida de hidrogenação em meio neutro

Com a neutralização do sistema reacional, tanto a hidrogenação da olefina quando a hidrogenólise da ligação arila-haleto foi promovida eficientemente e, dessa forma, o éster **88** foi obtido em rendimento de 92% para as duas etapas. Além disso, não foi observado o produto 1,2 diarilado ao final desta reação. A partir deste fato, pode-se inferir que o tanto o subproduto de arilação observado na tabela 4 quanto aquele observado na tabela 5 são realmente produtos estereoisômericos, visto que, em nenhum momento foi observado no RMN ^1H do bruto reacional sinais característicos de ésteres 1,2 diarilado.

Após a obtenção do éster desejado **88** foram efetuadas as últimas etapas para a formação da tolpropamina (**14**). O éster **88** foi primeiramente submetido a condições de hidrólise, sendo obtido o ácido carboxílico (**89**) em rendimento de 80%. Em seguida a amida **90** foi obtida por meio da reação entre o ácido carboxílico **89** e dimetilamina na presença de EDC.HCl e HOBt, em 77% de rendimento. Por fim, foi realizada a redução da carbonila de amina utilizando-se alana. Para esta reação foi observado um rendimento de 81% na obtenção da amina **14** desejada (Esquema 40).

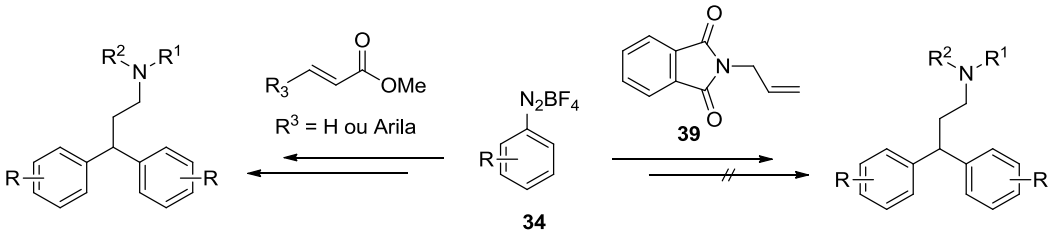


Esquema 40 – Incorporação da dimetilamina a um éster

Desta maneira, foi completada a síntese da tolpropamina racêmica de modo que foram realizadas um total de 6 etapas a partir do acrilato de metila. Além disso, altos rendimentos foram observados em todas as etapas, fato que culminou em um rendimento global de 33%.

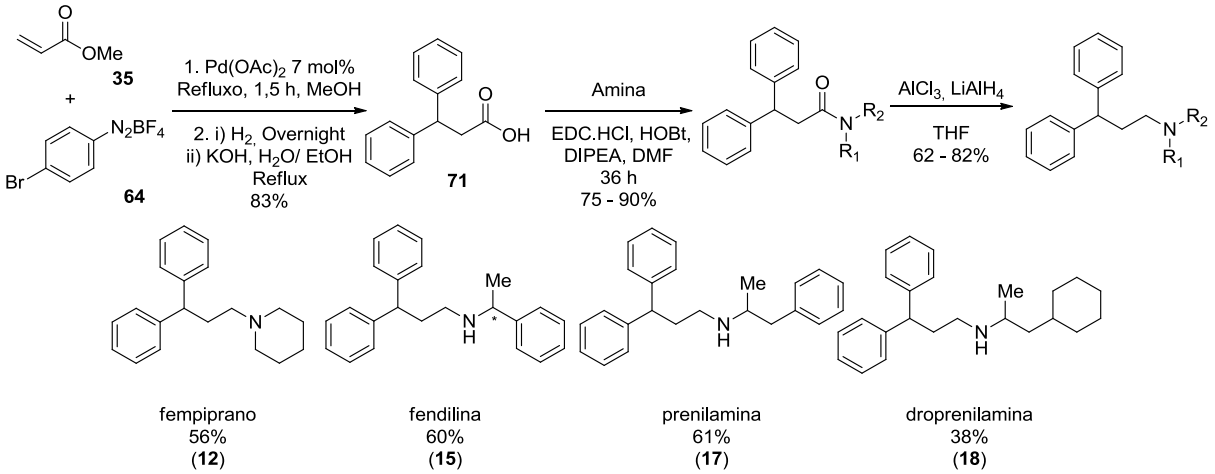
4. Considerações Finais

No inicio deste trabalho foi estudada a segunda arilação da ftalimida alílica **39** por meio da reação de Heck-Matsuda. Nesta reação, pode-se concluir que a utilização deste substrato é inviável para a formação de unidades diarilmetano devido a dificuldades na etapa de purificação. Desta forma, foi desenvolvida com sucesso uma metodologia alternativa para formação de 3,3-diarilpropilaminas via diarilação do acrilato de metila e arilação do cinamato de metila (Esquema 41).



Esquema 41 – Métodos de diarilação analisados

Desta maneira, foram sintetizados com sucesso os compostos farmacologicamente ativos: prenilamina (**17**), droprenilamina (**18**), fendilina (**15**) e fempiprano (**12**). Nestas sínteses, os produtos foram obtidos em altos rendimentos globais, na faixa de 38 a 61%, e em cinco etapas, sendo utilizado como etapa chave para a obtenção das unidades diarilmetano a reação de Heck-Matsuda. Foram empregados também a reação de formação de amidas via carbodiimida e a redução de carbonilas amídicas mediadas por alana (Esquema 42).



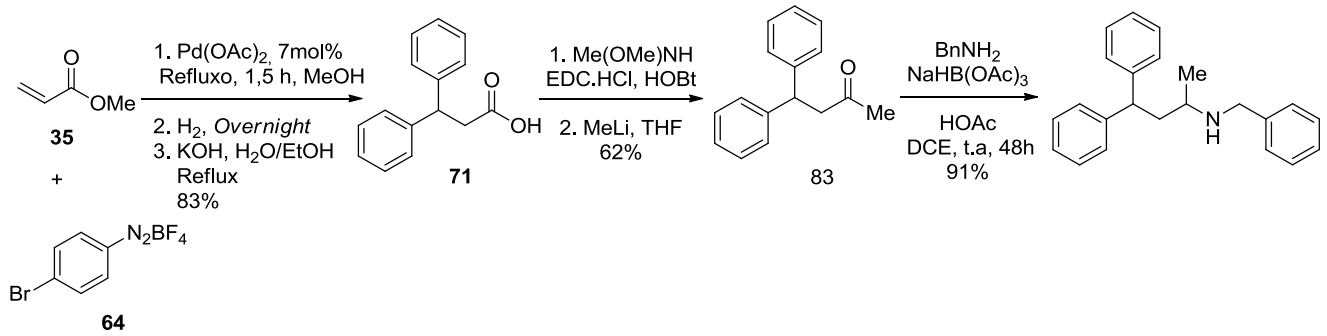
Esquema 42 – Resumo das reações desenvolvidas

Para a tentativa de síntese da terodilina (**16**), foram testadas duas propostas retrossintética nas quais apenas na última etapa houve problemas: a reação de Petasis e

a aminação redutiva. Atribuiu-se estas falhas, principalmente, o impedimento espacial associado à *tert*-butilamina durante a formação dos intermediários de ambas as reações.

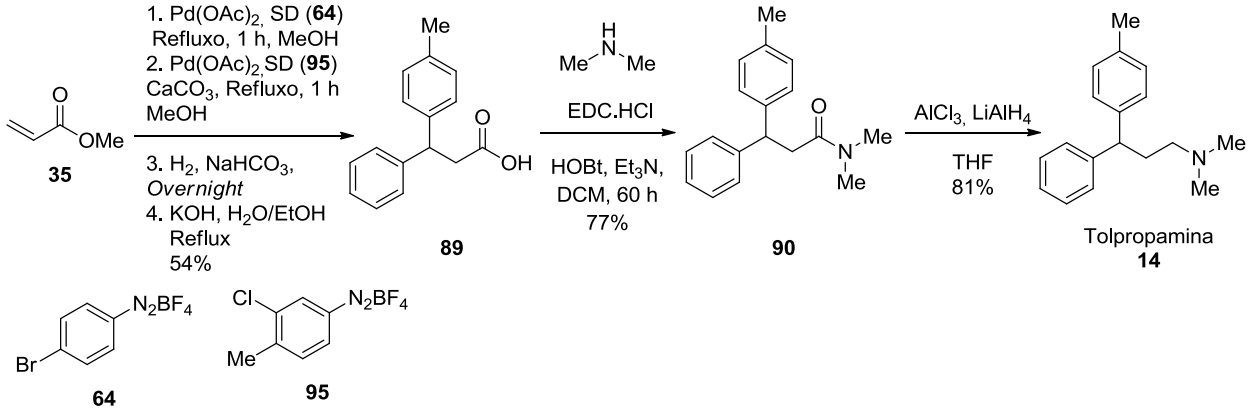
De maneira inversa, quando a benzilamina foi utilizada como amina, foi observado o rendimento de 91% para o produto análogo desejado. Fato que corrobora com a hipótese que a inviabilidade da primeira reação provenha do grupamento *tert*-butilamina.

Por fim, foi obtido um rendimento global de 30% para o derivado da benzilamina em 6 etapas.



Esquema 43 – Preparação de análogo da terodilina (**16**)

Por último, a síntese da tolpropamina se apresentou como desafio na formação da unidade diarilmetano e na hidrogenólise da ligação cloro-arila. O primeiro problema foi resolvido com o emprego do cinamato **64**, do sal de diazônio **95**, e de carbonato de cálcio como base na reação de Heck-Matsuda. Já o segundo problema foi resolvido com a adição de bicarbonato de sódio à reação de hidrogenação. Desta maneira o rendimento global observado para a tolpropamina foi de 34% em 6 etapas (Esquema 44)



Esquema 44 – Síntese da Tolpropamina

Concluindo, uma metodologia para a formação de 1-(3,3-diaril)-aminas utilizando a reação de Heck-Matsuda foi desenvolvida. Este método apresentou-se eficiente e robusto para obtenção de unidades diarilmetano, como pode ser confirmado em trabalhos

anteriores. Além disso, observa-se que a eficiência desta metodologia sintética como um todo devido a obtenção de excelentes rendimentos globais utilizando menos de 8 etapas.

5. Parte Experimental

Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente por meio de diversas empresas fornecedoras, tais como a Merck, Acros, Aldrich, Fluka, Synth e Vetec, não sendo purificados, exceto quando mencionado. Os catalisadores $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ foram obtidos comercialmente. As reações envolvendo condições anidras foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio, em vidraria previamente seca. Diclorometano, 1,2-dicloroetano, trietilamina, tolueno, *tert*-butilamina foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetraidrofurano foi tratado com sódio metálico, utilizando benzofenona como indicador, sendo destilado antes do uso. Cloreto de tionilo e benzaldeído foram destilados antes do uso. A dimetilformamida foi utilizada diretamente do frasco anidro disponível comercialmente. O tricloreto de alumínio foi deixado em bomba de alto vácuo por 1 hora antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

Reações em micro-ondas

As reações conduzidas sob irradiação de microondas foram efetuadas em um aparelho CEM Discover® Microwave synthesizer, As reações foram realizadas em recipientes de vidro (capacidade 10 mL), selado com um septo. As medições de temperatura foram realizadas utilizando um sensor de temperatura de infravermelhos montado no recipiente da reação. Todas as experiências foram realizadas usando um tubo selado, com “cooling” ligado para a obtenção da potência máxima e agitação forte. Todos os experimentos foram realizados com arrefecimento simultâneo pela passagem de ar comprimito através da cavidade de micro-ondas durante o aquecimento (opção PowerMax ativado).

Métodos cromatográficos

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia “*flash*”) utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 - 400 mesh)[49] ou por meio de colunador automático BUCHI Sepacore®. Os eluentes empregados estão

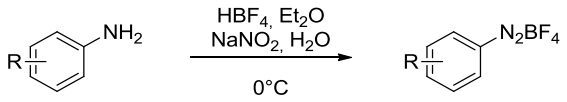
descritos nas respectivas preparações. O acompanhamento reacional foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), em cromatofolhas com sílica gel 60 F_{254} suportadas em placas de alumínio Merck (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos foi feita em lâmpada de UV (254 nm), com reveladores de ácido fosfomolíbdico 5 % em etanol, iodo, ninidrina em etanol e permanganato de potássio em etanol.

Métodos espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^{1}H) e de carbono (RMN ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Bruker 250 MHz, Avance 400 MHz, Avance 500 MHz e Avance 600 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciado pelo sinal do TMS ou do solvente deuterado empregado. A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN ^{1}H foi indicada segundo a convenção: s (singleto), sl (sinal largo), d (dubleto), t (tripleto), td (triplo dubleto), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo tripleto), ddt (duplo duplo tripleto) e m (multipleto).

Compostos Sintetizados

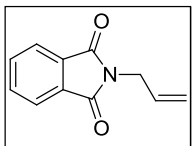
Procedimentos para a preparação de sais de diazônio



Em um erlenmeyer, foram adicionadas a anilina (10 mmol), água (5 mL) e o HBF_4 (4,4 mL, 20 mmol). Após 15 minutos, sob forte agitação, o sistema foi resfriado a 0 ºC e uma solução de nitrito de sódio (1,37 g, 20 mmol) em água (2 mL) foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura abaixo de 0 ºC. Após a adição de toda a solução de nitrito de sódio, a reação foi agitada vigorosamente por 15 minutos e ácido sulfâmico (1,45 g, 15 mmol) foi adicionado em pequenas porções. Após o término da adição, a reação foi mantida sob forte agitação por mais 15

minutos e o sólido formado foi filtrado em funil de Büchner e lavado com éter etílico. O sólido foi dissolvido em acetona e filtrado novamente. Ao filtrado adicionou-se éter etílico gelado que levou a precipitação do sal de diazônio. O sal de diazônio foi filtrado e seco em bomba de alto vácuo.

Síntese de 2-alil-isoindol-1,3-diona (**39**)[25]

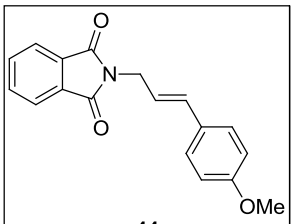


39

Em um balão reacional adicionou-se anidrido ftálico (10 mmol) em ácido acético (5 mL). Em seguida, gotejou-se alilamina (10 mmol) e então a mistura foi refluxada por 2 h. Ao fim da reação, a mistura vertida em um frasco contendo uma solução de $NaHCO_3$ e a fase orgânica foi extraída com EtOAc (3x20 mL). Em seguida a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. A purificação de **39** foi realizada por meio de coluna cromatográfica empregando EtOAc/Hex como eluente. O produto foi obtido como um sólido branco em 91% de rendimento.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,84 (dd, J_1 = 5,4 Hz, J_2 = 3,0 Hz, 2H); 7,72 (dd, J_1 = 5,4 Hz, J_2 = 3,0 Hz, 2H); 5,90 (m, 1H); 5,23 (m, 2H); 4,29 (dt, J_1 = 5,6 Hz, J_2 = 1,4 Hz, 2H).

Síntese de (*E*)-2-(3-(4-metoxifenil)alil)isoindol-1,3-diona (**44**)[24]

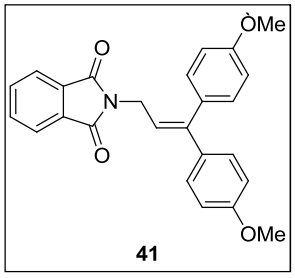


44

Em um balão de fundo redondo foi adicionado Pd_2dba_3 (0,1 mmol), acetato de sódio (15 mmol) e benzonitrila (5 mL). Ao resultado da suspensão foi adicionada ftalimida alílica (**39**) (6 mmol) seguida pela adição do sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzeno diazônio (5 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 5 h e o progresso da reação foi ainda monitorado pelo desprendimento de N_2. Depois de cessado o desprendimento de nitrogênio o produto da mistura foi filtrado em um *plug* de sílica e concentrado sob pressão reduzida. O produto foi então purificado por coluna cromatográfica tipo *flash* empregando como eluente, EtOAc/Hex 15% para fornecer uma mistura de isômeros β e γ arilados. Em seguida a mistura foi recristalizada em clorofórmio duas vezes, sendo então, obtido exclusivamente o isômero γ arilado de configuração *trans* (**44**) na forma de um sólido branco em 80% de rendimento.

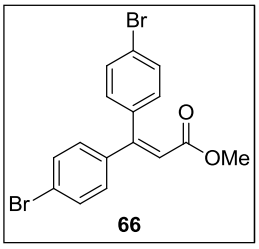
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,84 (dd, J_1 = 5,3 Hz, J_2 = 3,0 Hz, 2H); 7,69 (dd, J_1 = 5,4 Hz, J_2 = 3,0 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,60 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,11 (dt, J_1 = 15,8 Hz, J_2 = 6,6 Hz, 1H); 4,41 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H).
RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 168,00; 159,44; 133,37; 132,23; 129,05; 127,77; 128,28; 120,52; 113,96; 55,27; 39,79.

Síntese de 2-(3,3-bis(4-metóxifenil)alil)isoindol-1,3-diona (**41**)



Em um balão de fundo redondo foi adicionado Pd_2dba_3 (0,02 mmol), acetato de sódio (1,5 mmol) e benzonitrila (2 mL). Ao resultado da suspensão foi adicionada ftalimida alílica (0,5 mmol) seguida pela adição do sal tetrafluoroborato de 4-metóxibenzeno diazônio (0,75 mmol). A reação foi agitada a 65°C, durante 1,5 h. Após este tempo foi adicionado uma segunda porção de Pd_2dba_3 (0,02 mmol) e de sal de diazônio (0,75 mmol) e agitada por igual período. Ao final da reação, o produto da mistura foi filtrado em um *plug* de sílica e concentrado sob pressão reduzida. A purificação do aduto foi realizada por meio de coluna cromatográfica *flash* EtOAc/Hex para fornecer uma mistura entre os régio isômeros γ,γ bis-arilados **41** e β,γ bis-arilados **42** num rendimento total de 80% em uma proporção de 85:15 a favor do isômero γ,γ bis-arilado **41** determinado por RMN ^{1}H.

Síntese do 3,3-bis(4-bromofenil) acrilato de metila (**66**)[50,51]

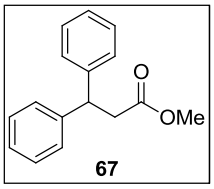


A um balão de fundo redondo adicionou-se acrilato de metila (5,5 mmol) a uma suspensão de sal tetrafluoroborato de 4-bromobenzeno diazônio (15,75) e metanol (10 mL/mmol). Em seguida, adiciona-se $Pd(OAc)_2$ (7 mol%, 0,38 mmol) e manteve-se o sistema sob refluxo por 1 hora. Ao final da reação, a mistura reacional foi filtrada num *plug*

de sílica e o solvente foi evaporado. A purificação é efetuada por meio de coluna cromatográfica tipo *flash* utilizando-se como eluente EtOAc/Hex 5% sendo obtido ao final da purificação um sólido branco em rendimento quantitativo.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,34 (s, 1H); 3,63 (s, 3H).
RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 165,94; 154,62; 139,22; 137,06; 131,72; 131,28; 130,80; 129,75; 124,21; 122,80; 117,52; 51,43.

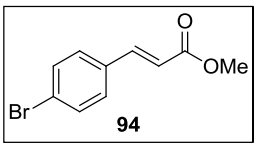
Síntese do 3,3-bis-fenilpropanoato de metila (**67**)



Em um balão de fundo redondo foi adicionado acrilato de metila (5,5 mmol) a uma suspensão de sal tetrafluoroborato de 4-bromobenzeno diazônio (13,75 mmol) e metanol (55 mL). Em seguida, $Pd(OAc)_2$ (7 mol%, 0,38 mmol) foi adicionado à mistura reacional e mantido sob refluxo por 1 hora. Ao final da reação, o sistema foi purgado com um balão de H_2 e mantido sob agitação em atmosfera de H_2 até completada a hidrogenação da olefina e a desalogenação dos anéis aromáticos. Em seguida, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada em coluna cromatográfica *flash* utilizando-se como eluente EtOAc/Hex 5%. O produto foi obtido em rendimento quantitativo na forma de um óleo incolor.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,22 (sl, 10H); 4,55 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 3,54 (s, 3H); 3,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H).
RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 172,25; 143,53; 128,61; 127,69; 126,59; 51,66; 47,02; 40,61.

Procedimento para preparação do 4-bromo–cinamatos (**94**)[52]

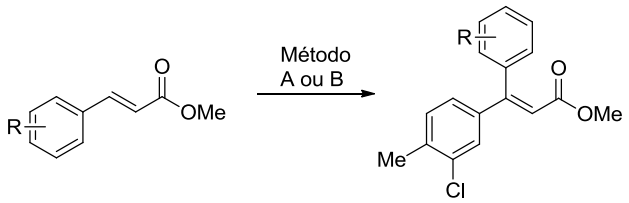


A uma suspensão do sal tetrafluoroborato de 4-bromobenzeno diazônio (5,5 mmol) e metanol (55 mL) em um balão de fundo redondo foi adicionado acrilato de metila (16,5 mmol). Em seguida, $Pd(OAc)_2$ (7 mol%, 0,38 mmol) foi adicionado à mistura reacional e mantido sob refluxo durante 1 hora.

Ao final da reação, a mistura foi filtrada em *plug* de sílica e então concentrada sob pressão reduzida. A purificação foi efetuada por MPLC *Separacore* utilizando-se como eluente EtOAc/Hex 5%. O produto desejado foi obtido em 73% de rendimento na forma de um sólido branco.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,62 (d, J = 16,2 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,42 (d, J = 16,2 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H).
RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 167,12; 143,45; 133,28; 132,13; 129,41; 124,53; 118,49; 51,77.

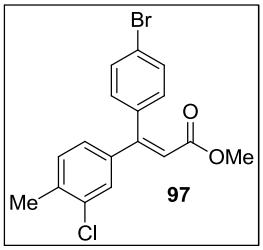
Procedimento para arilação de Heck-Matsuda em cinamatos



Método A: Em um balão de fundo redondo foi adicionado o sal tetrafluoroborato de 3-cloro-4-metilbenzeno diazônio (1,0 mmol) a uma suspensão de cinamato (0,25 mmol) e metanol (5 mL). Em seguida, $Pd(OAc)_2$ (7 mol%, 0,0175 mmol) foi adicionado à mistura reacional e por último NaOAc (0,75 mmol). Esta mistura foi mantida sob refluxo por 1 hora. Ao final da reação, o sistema foi filtrado em um *plug* de sílica e concentrada sob pressão reduzida. Em seguida, a mistura foi purificada em coluna cromatográfica *flash* utilizando-se como eluente DCM/Hex 40%.

Método B: Em um balão de fundo redondo, o sal de diazônio correspondente (0,375 mmol) foi adicionado a uma suspensão de cinamato (0,25 mmol) e metanol (1,8 mL). Em seguida, $Pd(OAc)_2$ (7 mol%, 0,0175 mmol) foi adicionado à mistura reacional e por último $CaCO_3$ (0,25 mmol). Esta mistura foi mantida sob refluxo por 1 hora. Ao final da reação, o sistema filtrado em um *plug* de sílica e concentrada sob pressão reduzida. Em seguida, a mistura foi purificada em coluna cromatográfica *flash* utilizando-se como eluente DCM/Hex 40%.

(*E*)-metil-3-(4-bromofenil)-3-(3-chloro-4-metilfenil)acrilato (**97**),



Método A, Rendimento: 60%, estereosseletividade: E/*Z* (3:1) Determinado por CG-MS.

Método B, Rendimento: 83%, estereosseletividade: E/Z (11:1) Determinado por CG-MS.

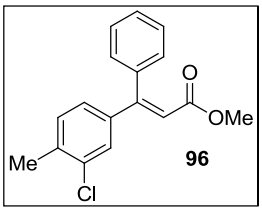
mp: 119 – 121°C.

RMN ^{1}H (400 MHz,$CDCl_3$, δ) 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2.5H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1.5H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1.5H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 3.5H), 6.34 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ) 166,03; 154,50; 139,56; 137,74; 131,30; 130,98; 130,83; 128,67; 126,46; 122,79; 17,34; 51,45; 19,95.

IR (film, cm-1): 2044, 1719, 1623, 1487, 1431, 1358, 1257, 1153, 1053, 1053, 1012, 873, 828, 775, 687.

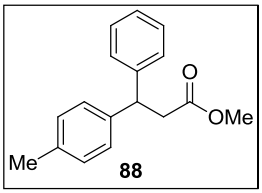
(*E*)-metil-3-(3-chloro-4-metilfenil)-3-fenilacrilato (**96**),



Método B: Rendimento: 88%, estereosseletividade: E/Z (2,4:1) Determinado por CG-MS.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,39 (m, 3H); 7,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,17 (m, 3H); 7,07 (dd, J_1 = 7,9 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H); 6,33 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 2,37 (s, 3H).

Procedimento para hidrogenação do 3-(4-bromofenil)-4-metil-3-cloro-cinamato de metila (**88**)[53]

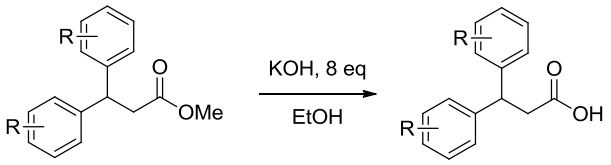


Após a realização da reação de Heck-Matsuda para a obtenção do respectivo 3-aril-cinamato de metila (**97**), foi adicionado ao bruto reacional seis equivalentes de $NaHCO_3$ e mantido sob agitação por 1 minuto. Em seguida o sistema foi purgado com uma bexiga de hidrogênio e mantido em atmosfera de hidrogênio por 12 horas. Ao final deste período o bruto reacional foi vertido sob 10 mL de água e extraído três vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi concentrada e seca com sulfato de sódio e este resíduo foi purificado por

meio de coluna cromatográfica tipo *flash* tendo como eluente uma mistura 5% EtOAc/Hex. O produto (**88**) foi obtido na forma de óleo incolor em 92% de rendimento.

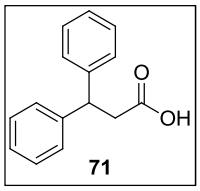
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,18 (m, 9H); 4,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H).
RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 172,37; 143,76; 140,53; 136,10; 129,30; 128,58; 127,63; 127,53; 126,50; 51,68; 46,62; 40,67; 21,02.

Procedimento Geral para a hidrólise de éster **67** e **88**



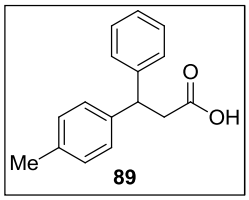
A uma solução éster desejado (1 mmol) em etanol/água 5:1 (11 mL/mmol) foi adicionado hidróxido de potássio (8 mmol). A mistura resultante foi aquecida sob refluxo por 3 horas e mantida sob agitação *overnight*, a temperatura ambiente. A mistura reacional foi então concentrada sob pressão reduzida e a solução resultante foi acidificada utilizando-se solução HCl 1 mol/L e extraída com EtOAc (3 x 10mL). A fase orgânica foi então seca com Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. O aduto obtido foi purificado por coluna cromatográfica *flash* utilizando-se EtOAc/Hex 10%.

Ácido 3,3-difenilpropanóico (**71**)



Rendimento de 83%, sólido branco
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,24 (m, 10H); 4,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 3,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H).
RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 177,18; 143,22; 128,60; 127,59; 126,61; 46,61; 40,31.

Ácido 3-fenil-3-(4-toluil)propanoico (**89**)[54]

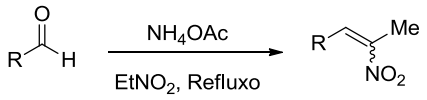


Rendimento: 80%, sólido branco

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,18 (m, 9H); 4,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 3,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H).

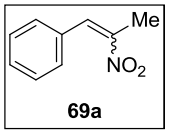
RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 177,27; 143,49; 140,24; 136,15; 129,29; 128,58; 127,53; 127,44; 126,53; 46,23; 40,38; 20,95.

Procedimento para preparação de nitro olefinas **69a** e **69b**



Em um balão de fundo redondo, acoplado a um condensador de refluxo, contendo nitro etano (10 mL) foi adicionado o aldeído desejado (5 mmol) e acetato de amônio (1,25 mmol). Em seguida o sistema foi levado à temperatura de refluxo e mantido por 6 horas. Ao final da reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e em seguida neutralizada utilizando-se $NaHCO_3$ (20 mL) e extraída com éter dietílico (3 x 20 mL). A fase orgânica foi então seca com Mg_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Quando utilizado benzaldeído como aldeído, o produto **69a** foi recristalizado utilizando éter etílico e éter de petróleo tendo sido obtido na forma de cristais forma de agulha amarelos[54]. Quando utilizado ciclohexilcarbaldeído como aldeído, o produto **69b** foi purificado via coluna cromatográfica *flash* utilizando EtOAc/Hex 10% como eluente de modo que foi obtido o rendimento de 81% na forma de um óleo amarelado.[55]

(2-nitroprop-1-en-1-il)benzeno (**69a**)

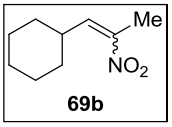


Rendimento: 81%, sólido amarelo

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 8,08 (s, 1H); 7,44 (s, 5H); 2,45 (sl, 3 H).

RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 147,75; 133,59; 132,42; 129,93; 129,89; 128,88; 14,01.

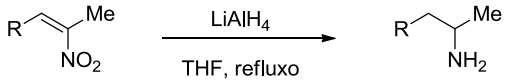
(2-nitroprop-1-en-1-il)ciclohexano (**69b**)



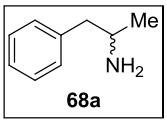
RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 6,95 (d, J = 10,0 Hz, 1H); 2,16 (s, 3H); 1,71 (m, 5,5 H); 1,28 (m, 5,5 H).

RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 146,25; 140,78; 37,55; 31,70; 25,54; 24,24; 12,56.

Procedimento para redução de nitro olefinas **69a** e **69b**



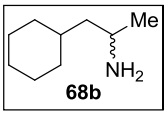
A um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, devidamente flambado e sob atmosfera de N_2, foi adicionado 18 mL de THF anidro. Em seguida a temperatura foi levada a 0°C e adicionados 3,5 mmol de $LiAlH_4$. Após 5 minutos de agitação a nitro olefina (0,5 mmol) desejada foi adicionada dissolvida em 10 mL de THF anidro e transferido para o meio reacional via cânula. A temperatura da mistura reacional foi levada à temperatura de refluxo do solvente, na qual foi mantida por 3 horas. Após o término da reação foi adicionado 0,5 mL de isopropanol, 0,5 mL de NaOH 15% e 4 mL água, nesta ordem. Ao final da adição, a mistura reacional foi filtrada em funil de Büchner, lavada com éter etílico e concentrada sob pressão reduzida. O produto da redução foi purificado por meio de extração em fase ácida com solução de HCl. A fase aquosa foi lavada três vezes com éter etílico e então tornada básica utilizando-se solução de NaOH. A nova fase aquosa foi lavada três vezes com éter etílico e seca com K_2CO_3, filtrada e concentrada sob pressão reduzida fornecendo o produto desejado.



Rendimento: 82%, óleo amarelo (**68a**)[56]

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,24 (m, 5H); 3,18 (m, 1H); 2,71 (dd, J_1 = 13,3 Hz, J_2 = 5,4 Hz, 1H); 2,52 (dd, J_1 = 8,0 Hz, J_2 = 3,9 Hz, 1H); 1,12 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 139,67; 129,20; 128,33; 126,11; 48,42; 46,66; 23,51.

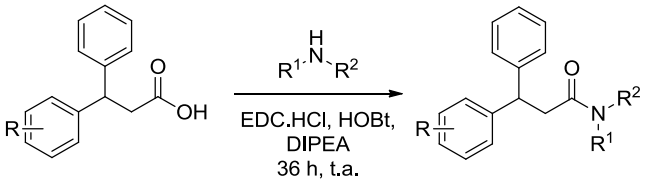


Rendimento: 46%, óleo incolor (**68b**)[56]

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 2,98 (m, J = 6,5 Hz, 1H), 1,68 (sl, 5H), 1,26 (m, 8H); 1,04 (d, J = 6,3 Hz, 3 H); 0,88 (m, 2H).

RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 48,20; 43,85; 34,68; 33,87; 26,62; 26,34; 26,27; 24,52.

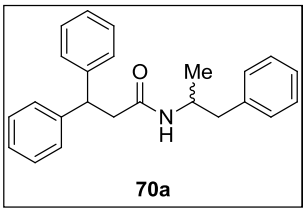
Procedimento geral para formação de ligação amídica



Método A: Em um balão de fundo redondo devidamente flambado sob atmosfera de N_2 preparou-se uma solução do ácido carboxílico (2,5 mmol) e amina (3,0 mmol,) em DMF anidro. Nesta solução, foram adicionados EDC.HCl (5,0 mmol), HOBt (3,0 mmol) e DIPEA (6,25 mmol), a mistura resultante foi mantida sob agitação por 36 horas, a temperatura ambiente. Ao final da reação, o bruto reacional foi dissolvido em solução saturada de cloreto de sódio (10 mL) e extraído com EtOAc (3 x 10 mL). Em seguida, secou-se a fase orgânica em Na_2SO_4 e esta foi mantida por 12 horas em alto vácuo até que a maior parte do DMF fosse retirado. O resíduo orgânico foi então purificado por meio de coluna cromatográfica *flash* utilizando EtOAc/Hex em mistura adequada.

Método B: Em um balão de fundo redondo seco sob atmosfera de N_2 preparou-se uma solução do ácido carboxílico (2,5 mmol) e amina (3,0 mmol,) em DCM seco. Nesta solução foram adicionados EDC.HCl (3,75 mmol), HOBt (3,75 mmol) e DIPEA (7,5 mmol) e mantidos sob agitação por 36 horas a temperatura ambiente. Ao final da reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e a ao final adicionou-se solução saturada de NaCl (20 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Por último, secou-se a fase orgânica em $MgSO_4$. O resíduo orgânico foi então purificado por meio de coluna cromatográfica *flash* utilizando EtOAc/Hex em mistura adequada.

3,3-difenil-*N*-(1-fenilpropan-2-il)propanamida (**70a**)[57]

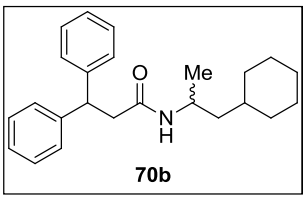


70a

Método A: Rendimento: 90%, Sólido branco, EtOAc/Hex 40%, RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,24 (m, 13H); 6,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 5,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 4,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 4,13 (m, 1H); 2,82 (dd, J_1 = 7,8 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H); 2,63 (dd, J_1 = 13,5 Hz, J_2 = 5,4 Hz, 1 H); 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 170,21; 143,75; 137,72; 129,48; 128,61; 128,33; 127,84; 126,59; 126,38; 47,52; 45,72; 43,68; 42,14; 19,55.

3,3-difenil-N-(1-ciclohexilpropan-2-il)propanamida (**70b**) [58]

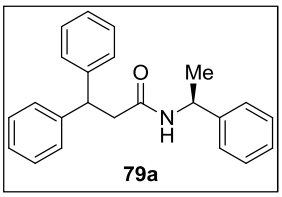


70b

Método A: Rendimento: 75% Óleo incolor, EtOAc/Hex 35%. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,24 (m, 8H); 7,16 (m, 2H); 5,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 4,55 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 3,94 (m, 1H); 2,85 (ddd, J_1 = 21,9 Hz, J_2 = 13,8 Hz, J_3 = 8,1 Hz, 2H); 1,59 (m, 6H); 1,07 (m, 7H); 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 170,21; 143,85; 143,71; 128,59; 127,84 + 127,79; 126,54 + 126,52; 47,63; 44,81; 43,67; 42,59; 34,13; 33,55; 32,95; 26,55; 26,18; 26,06; 21,51.

(*S*)-3,3-difenil-*N*-(1-feniletil)propanamida (**79a**)[59]

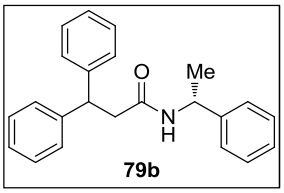


79a

Método A: Rendimento: 88% Sólido Amarelado, EtOAc/Hex 40% RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,24 (m, 10H), 6,97 (sl, 2H); 5,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 4,97 (m, J = 7,5 Hz, 1H); 4,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 2,88 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 170,20; 143,75; 143,57; 142,90; 128,67; 128,54; 127,84; 127,15; 126,61 + 126,60; 126,04; 48,44; 47,70; 43,58; 21,38.

(*R*)-3,3-difenil-*N*-(1-feniletil)propanamida (**79b**)[60]

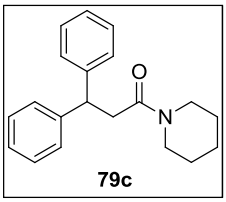


79b

Método A: Rendimento: 89% Sólido Amarelado, EtOAc/Hex 40% RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,24 (m, 10H), 6,97 (sl, 2H); 5,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 4,97 (m, J = 7,5 Hz, 1H); 4,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 2,88 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 170,20; 143,75; 143,57; 142,90; 128,67; 128,54; 127,84; 127,15; 126,61 + 126,60; 126,04; 48,44; 47,70; 43,58; 21,38.

3,3-difenil-1-(piperidi-1-il)propan-1-ona (**79c**)[61]

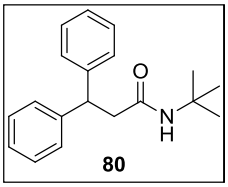


Método A: Rendimento: 80% Sólido branco, EtOAc/Hex 30%

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,23 (M, 10H); 4,67 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 3,47 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,27 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,04 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 1,54 (m, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,30 (m, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 169,40; 144,37; 128,48; 127,93; 126,34; 47,37; 46,81; 42,85; 38,88; 26,34; 25,53; 24,50.

N-(*tert*-butil)-4,4-difenilbutan-2-ona (**80**)

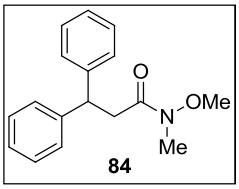


Método A: Rendimento: 81% Sólido branco, EtOAc/Hex 30%

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,22 (m, 10H); 4,96 (s, 1H); 4,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 2,78 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 1,12 (s, 9H).

RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 170,36; 143,77; 131,52; 129,58; 128,62; 127,82; 126,45; 50,99; 47,78; 44,52; 28,48.

N-metóxi-*N*-metil-3,3-dofenilpropanamida (**84**)[62]

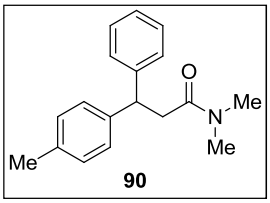


Método B: Rendimento 83%, Sólido branco, EtOAc/Hex 30%

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,20 (m, 10H); 4,68 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 3,51 (s, 3H); 3,17(d, J = 7,7 Hz, 2H); 3,06 (s, 3H).

RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 172,35; 144,17; 128,45; 127,87;126,32; 61,25; 46,34; 37,88; 32,18.

N,*N*-dimetil-3-fenil-3-(4-toluil)propanamida (**90**)

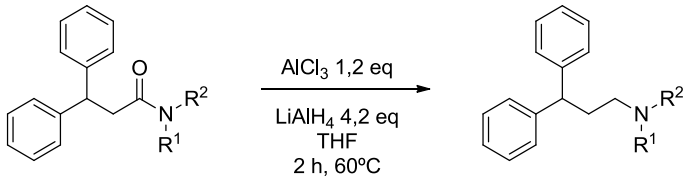


Método B: Rendimento 77% Sólido branco, EtOAc/Hex 50% (Neste caso foi utilizado uma bexiga contendo dimetilamina, como fonte de amina e o tempo reacional foi de 60 horas)

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,16 (m, 9H); 4,64 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 3,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 2,86 (s, 3H); 2,28 (s, 3H).

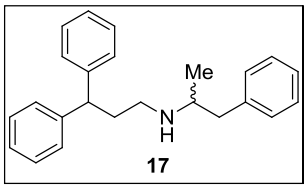
RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 170,30; 144,56; 141,33; 135,82; 129,17; 128,45; 127,84; 127,73; 126,27; 46,74; 39,35; 37,26; 35,56; 21,02.

Procedimento geral para redução de amidas



Em um balão de fundo redondo devidamente flambado sob atmosfera de N_2 adicionou-se $AlCl_3$ (0,24 mmol) em THF (2 mL) à temperatura de 0ºC e deixou-se reagir por 5 minutos. Em seguida, adiciona-se solução de $LiAlH_4$ gota-a-gota (0,85 mmol) e então a suspensão foi agitada por mais 10 minutos. Após este período, a solução da amida desejada (0,2 mmol em 2 mL de THF) foi transferida para o balão reacional via cânula. A temperatura reacional foi aumentada para a temperatura ambiente e, em seguida, elevada a 60ºC e então mantida por 2 horas. Depois deste período, o sistema foi resfriado à 0ºC e adicionado gota-a-gota uma solução saturada de NH_4Cl (1 mL). A mistura foi então vertida sobre solução saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) e a fase orgânica extraída com EtOAc (3 x 10 mL). Após, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (2 x 10 mL) e esta foi seca com $MgSO_4$. A purificação do aduto foi realizada por meio de coluna cromatográfica, empregando uma mistura de EtOAc/Hex adequada.

3,3-difenil-*N*-(1-fenilpropan-2-il)propan-1-amina (**17**)

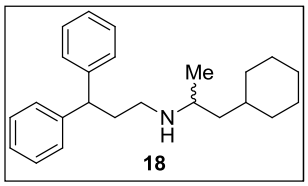


Rendimento 82% Sólido branco, EtOAc/Hex 50%

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD, δ) 7,21 (m, 15H); 3,82 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 2,81 (m, 1H); 2,69 (dd, J_1 = 13,0 Hz, J_2 = 6,7 Hz, 1H); 2,53 (m + dd, J_{dd1} = 13,2 Hz, J_{dd2} = 7,1 Hz, 1 + 2H); 2,19 (m, 2H); 0,96 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD, δ) 145,97; 145,94; 140,39; 130,33; 129,62; 129,50; 128,77; 127,48 + 127,28; 55,64; 50,25; 46,09; 43,97; 35,98; 19,60.

N-(1-ciclohexilpropan-2-il)-3,3-difenilpropan-1-amina (**18**)

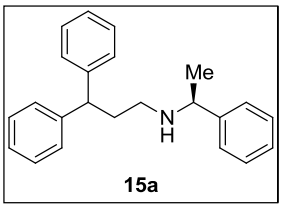


Óleo Incolor, EtOAc/Hex 40%

RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD, δ) 7,27 (m, 8H); 7,15 (m, 2H); 3,98 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 2,65 (m, 1H); 2,58 (m, 1H); 2,48 (m, 1H); 2,25 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H); 1,66 (m, 5H); 1,20 (m, 8H); 0,96 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD, δ) 148,74; 148,70; 132,08; 131,37; 129,85; 53,95; 53,28; 48,99; 48,13; 38,78, 38,24; 37,77; 36,81; 30,23; 29,94; 29,85; 22,51.

(*S*)-3,3-difenil-*N*-(1-feniletil)propan-1-amina (**15a**)[63, 12b, 12c]

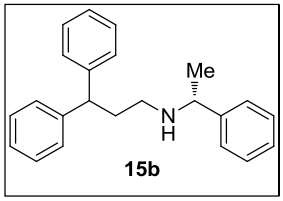


Rendimento 82% Óleo incolor, EtOAc/Hex 30%

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,21 (m, 15H); 3,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 3,67 (q, 6,5 Hz, 1H); 2,44 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,28 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 145,73; 145,01; 144,74; 128,45; 128,40; 127,90; 127,79; 126,83; 126,53; 126,15; 58,57; 49,06; 46,04; 36,02; 24,34.

(*R*)-3,3-difenil-*N*-(1-feniletil)propan-1-amina (**15b**)[12c]

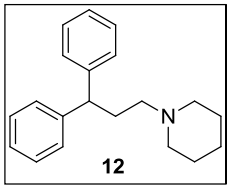


Rendimento 81% Óleo Incolor, EtOAc/Hex 30%

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,21 (m, 15H); 3,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 3,67 (q, 6,5 Hz, 1H); 2,44 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,28 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 145,77; 145,02; 144,75; 128,48; 128,45; 128,39; 128,36; 127,90; 127,82; 127,79; 126,81; 126,53; 126,15; 58,17; 49,06; 46,05; 36,11; 24,37.

1-(3,3-difenilpropil)piperidina (**12**)[12a-c]

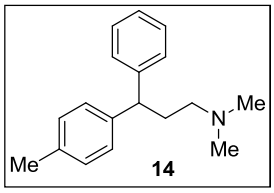


Rendimento 80% Óleo Incolor, EtOAc/Hex 30%

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,26 (m, 8H); 7,14 (m, 2H); 3,89 (m, 1H); 2,27 (sl, 4H); 1,58 (m, *J* = 5,6 Hz, 4H); 1,45 (m, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 144,82; 128,11; 127,41; 125,87; 57,74; 54,15; 49,59; 31,83; 25,08; 23,78.

N,N-dimetil-3-fenil-3-(p-toluil)propan-1-amina (**14**)[12b]

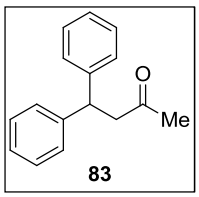


Rendimento 81% Óleo Incolor, EtOAc/Hex 5% (Et_3N 1%)

RMN ^{1}H (250 MHz, CD_3OD, δ) 7.34-6.94 (m, 9H), 3.88 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.31-2.13 (m, 10H), 1.91 (s, 3H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CD_3OD, δ) 144.9, 141.6, 135.4, 128.7, 128.0, 127.3, 127.2, 125.8, 57.9, 48.8, 44.0, 32.7, 22.8, 19.6.

Metilação da Amida de Weinreb[64]

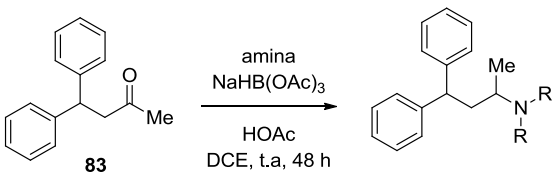


Em um balão de fundo redondo sob atmosfera de N_2 adicionou-se THF (50 mL) e em seguida 2,8 mmol da amida de Weinreb 84. Então foi promovido o resfriamento do sistema reacional à temperatura de −78 °C e adicionado gota-a-gota solução de MeLi (11,2 mmol). Ao término da adição, este sistema foi mantido por 2 horas nesta temperatura e a final deste período levado à temperatura de 0°C. Nesta temperatura, foi adicionado ao sistema reacional NH_4Cl 1M (1 mL). A mistura foi então vertida sobre solução saturada de NaCl (10 mL) e a fase orgânica extraída com EtOAc (3 x 10 mL). Após, a fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do aduto foi realizada por meio de coluna cromatográfica, empregando uma mistura de EtOAc/Hex 20% sendo obtido o produto **83** na forma de um sólido levemente amarelo em rendimento de 75%.

RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,21 (M, 10 H); 4,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 3,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,03 (s, 3H)

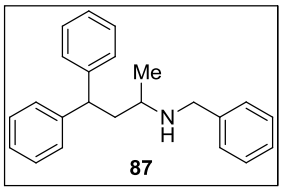
RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$, δ) 206,81; 143,92; 128,63; 127,76; 126,49; 49,68; 46,09; 30,64.

Procedimento da reação de aminação redutiva



A um balão de fundo redondo devidamente flambado sob atmosfera de N_2 contendo DCE (1,5 mL) foi adicionado 0,2 mmol da cetona 83 e 1 mmol da amina desejada. Após 5 minutos foi adicionado ácido acético (0,22 mmol) a este sistema e mantido sob agitação por mais 5 minutos. Por fim, foi adicionado $NaHB(OAc)_3$ (0,6 mmol) e mantidos sob agitação por 36 horas a temperatura ambiente. Ao final da reação, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, em seguida neutralizada com $NaHCO_3$ e extraída com DCM (5 x 10 mL). A fase orgânica foi então seca com $MgSO_4$ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi então purificado por meio de coluna cromatográfica *flash* utilizando EtOAc/Hex em mistura adequada.

N-benzil-4,4-difenilbutan-2-amina (**87**)



Óleo incolor, EtOAc/Hex 30%

RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,24 (m, 15H); 4,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 3,81 (s, 1H); 3,75 (d, J = 12,8 Hz, 1H); 3,61 (d, J = 12,8 Hz, 1H); 2,57 (m, J = 6,3, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ) 145,05; 144,92; 140,8; 128,61; 128,56; 128,46; 128, 26; 127,99; 127,08; 126,91; 126,27; 126,22; 51,21; 50,51; 48,17; 43,47; 20,77.

6. Referências

1. (a) Gaich, T.; Baran, P. S., Aiming for the Ideal Synthesis. *J. Org. Chem* **2010,** *75* (14), 4657; (b) Trost, B. M., Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995,** *34* (3), 259; (c) Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Witulski, B., New reactions and step economy: the total synthesis of (±)-salsolene oxide based on the type II transition metal-catalyzed intramolecular [4+4] cycloaddition. *Tetrahedron* **2006,** *62* (32), 7505; (d) Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H., Function-Oriented Synthesis, Step Economy, and Drug Design. *Acc. Chem. Res.* **2007,** *41* (1), 40; (e) Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffmann, R. W., Redox Economy in Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2009,** *48* (16), 2854; (f) Shenvi, R. A.; O'Malley, D. P.; Baran, P. S., Chemoselectivity: The Mother of Invention in Total Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **2009,** *42* (4), 530.

2. (a) Gangjee, A.; Devraj, R.; Queener, S. F., Synthesis and Dihydrofolate Reductase Inhibitory Activities of 2,4-Diamino-5-deaza and 2,4-Diamino-5,10-dideaza Lipophilic Antifolates. *J. Med. Chem.* **1997,** *40* (4), 470; (b) Barancelli, D. A.; Salles, A. G.; Taylor, J. G.; Correia, C. R. D., Coumarins from Free ortho-Hydroxy Cinnamates by Heck-Matsuda Arylations: A Scalable Total Synthesis of (*R*)-Tolterodine. *Org. Lett.* **2012,** *14* (23), 6036; (c) Schmink, J. R.; Tudge, M. T., Facile preparation of highly-functionalized, nitrogen-bearing diarylmethanes. *Tetrahedron Lett.* **2013,** *54* (1), 15.

3. Zhang, L.-H.; Wu, L.; Raymon, H. K.; Chen, R. S.; Corral, L.; Shirley, M. A.; Krishna Narla, R.; Gamez, J.; Muller, G. W.; Stirling, D. I.; Bartlett, J. B.; Schafer, P. H.; Payvandi, F., The Synthetic Compound CC-5079 Is a Potent Inhibitor of Tubulin Polymerization and Tumor Necrosis Factor-α Production with Antitumor Activity. *Cancer Res.* **2006,** *66* (2), 951.

4. Won, T. H.; Jeon, J.-e.; Kim, S.-H.; Lee, S.-H.; Rho, B. J.; Oh, D.-C.; Oh, K.-B.; Shin, J., Brominated Aromatic Furanones and Related Esters from the *Ascidian Synoicum sp*. *J. Nat. Prod.* **2012,** *75* (12), 2055.

5. Ollis, W. D.; Redman, B. T.; Roberts, R. J.; Sutherland, I. O.; Gottlieb, O. R., New neoflavanoids from *Machaerium kuhlmannii* and *Machaerium nictitans* and the recognition of a new neoflavanoid type, the neoflavenes. *Chemical Communications (London)* **1968,** *0* (22), 1392.

6. (a) Alarcón, A. B.; Cuesta-Rubio, O.; Pérez, J. C. r.; Piccinelli, A. L.; Rastrelli, L., Constituents of the Cuban Endemic Species *Calophyllum pinetorum*. *J. Nat. Prod.* **2008,** *71* (7), 1283; (b) Patil, A. D.; Freyer, A. J.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C.; Bean, M. F.; Taylor, P. B.; Caranfa, M. J.; Breen, A. L.; Bartus, H. R., The inophyllums, novel inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase isolated from the Malaysian tree, *Calophyllum inophyllum Linn*. *J. Med. Chem.* **1993,** *36* (26), 4131.

7. (a) Prasain, J. K.; Li, J.-X.; Tezuka, Y.; Tanaka, K.; Basnet, P.; Dong, H.; Namba, T.; Kadota, S., Calyxin H, Epicalyxin H, and Blepharocalyxins A and B, Novel Diarylheptanoids from the Seeds of *Alpinia blepharocalyx*. *J. Nat. Prod.* **1998,** *61* (2), 212; (b) Kumar Prasain, J.; Tezuka, Y.; Xin Li, J.; Tanaka, K.; Basnet, P.; Dong, H.; Namba, T.; Kadota, S., Six novel diarylheptanoids bearing chalcone or flavanone moiety from the seeds of Alpinia blepharocalyx. *Tetrahedron* **1997,** *53* (23), 7833.

8. (a) McGuire, J. L., *Pharmaceuticals: classes, therapeutic agents, areas of application*. Wiley-VCH: Weinheim ; New York ; Chichester, 2000; p v. 4; (b) Gringauz, A., *Introduction to medicinal chemistry: how drugs act and why*. Wiley-VCH: 1997.

9. Gallagher, B. D.; Taft, B. R.; Lipshutz, B. H., Asymmetric Conjugate Reductions of Coumarins. A New Route to Tolterodine and Related Coumarin Derivatives. *Org. Lett.* **2009,** *11* (23), 5374.
10. Bagchi, S. P., Antidopaminergic action of verapamil and several other drugs: Inactivation of vesicular dopamine. *Life Sci.* **1990,** *46* (12), 857.
11. Klumpp, D. A.; Sanchez, G. V.; Aguirre, S. L.; Zhang, Y.; de Leon, S., Chemistry of Dicationic Electrophiles: Superacid-Catalyzed Reactions of Amino Acetals. *J. Org. Chem* **2002,** *67* (14), 5028.
12. (a) Botteghi, C.; Cazzolato, L.; Marchetti, M.; Paganelli, S., New Synthetic Route to Pharmacologically Active 1-(*N*,*N*-dialkylamino)-3,3-diarylpropanes via Rhodium-Catalyzed Hydroformylation of 1,1-Diarylethenes. *J. Org. Chem* **1995,** *60* (20), 6612; (b) Rische, T.; Eilbracht, P., One-pot synthesis of pharmacologically active secondary and tertiary 1-(3,3-diarylpropyl)amines via rhodium-catalysed hydroaminomethylation of 1,1-diarylethenes. *Tetrahedron* **1999,** *55* (7), 1915; (c) Ahmed, M.; Seayad, A. M.; Jackstell, R.; Beller, M., Amines Made Easily: A Highly Selective Hydroaminomethylation of Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2003,** *125* (34), 10311; (d) Ahmed, M.; Buch, C.; Routaboul, L.; Jackstell, R.; Klein, H.; Spannenberg, A.; Beller, M., Hydroaminomethylation with Novel Rhodium–Carbene complexes: An Efficient Catalytic Approach to Pharmaceuticals. *Chemistry – A European Journal* **2007,** *13* (5), 1594.
13. Li, S.; Huang, K.; Zhang, J.; Wu, W.; Zhang, X., Cascade Synthesis of Fenpiprane and Related Pharmaceuticals via Rhodium-Catalyzed Hydroaminomethylation. *Org. Lett.* **2013,** *15* (5), 1036.
14. (a) Chang, S.-T.; Li, Q.; Chiang, R.-T.; Gau, H.-M., Palladium-catalyzed coupling reactions of $(ArCH_2)Ti(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$ with aromatic or heteroaromatic bromides. *Tetrahedron* **2012,** *68* (21), 3956; (b) Chupak, L. S.; Wolkowski, J. P.; Chantigny, Y. A., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Benzyl Indium Reagents with Aryl Iodides. *J. Org. Chem* **2008,** *74* (3), 1388.
15. Schmink, J. R.; Leadbeater, N. E., Palladium-Catalyzed Synthesis of Diarylmethanes: Exploitation of Carbanionic Leaving Groups. *Org. Lett.* **2009,** *11* (12), 2575.
16. (a) Cullen, M. D.; Sarkar, T.; Hamel, E.; Hartman, T. L.; Watson, K. M.; Buckheit Jr, R. W.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Cushman, M., Inhibition of tubulin polymerization by select alkenyldiarylmethanes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008,** *18* (2), 469; (b) Cullen, M. D.; Deng, B.-L.; Hartman, T. L.; Watson, K. M.; Buckheit, R. W.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Cushman, M., Synthesis and Biological Evaluation of Alkenyldiarylmethane HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors That Possess Increased Hydrolytic Stability. *J. Med. Chem.* **2007,** *50* (20), 4854; (c) Deng, B.-L.; Cullen, M. D.; Zhou, Z.; Hartman, T. L.; Buckheit Jr, R. W.; Pannecouque, C.; Clercq, E. D.; Fanwick, P. E.; Cushman, M., Synthesis and anti-HIV activity of new alkenyldiarylmethane (ADAM) non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) incorporating benzoxazolone and benzisoxazole rings. *Bioorg. Med. Chem.* **2006,** *14* (7), 2366.
17. Taylor, J. G.; Ribeiro, R. d. S.; Correia, C. R. D., Facile synthesis of symmetrical 3,3-diarylacrylates by a Heck-Matsuda reaction: an expedient route to biologically active indanones. *Tetrahedron Lett.* **2011,** *52* (30), 3861.
18. Taylor, J. G.; Correia, C. R. D., Stereoselective Synthesis of Unsymmetrical *β*,*β*-Diarylacrylates by a Heck−Matsuda Reaction: Versatile Building Blocks for Asymmetric Synthesis of *β*,*β*-Diphenylpropanoates, 3-Aryl-indole, and 4-Aryl-3,4-dihydro-quinolin-2-one and Formal Synthesis of (−)-Indatraline. *J. Org. Chem* **2011,** *76* (3), 857.

19. Prediger, P. Reações de Arilação de Heck com Sais de Arenodiazônio: Estudos Metodológicos e Aplicações nas Sínteses de Compostos Bioativos. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2012.

20. (a) Crisp, T. G., Variations on a theme-recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis. *Chemical Society Reviews* **1998,** *27* (6), 427; (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V., The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. C*hem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2000,** *100* (8), 3009; (c) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M., Non-conventional methodologies for transition-metal catalysed carbon–carbon coupling: a critical overview. Part 1: The Heck reaction. *Tetrahedron* **2005,** *61* (50), 11771.

21. Kikukawa, K.; Matsuda, T., Reaction of diazonium salt with transition metals. I. Arilation of olefins with arenediazonium salt catalyzed by zero valent palladim. C*hem. Lett. 1***977,** 6 (2), 159.

22. (a) Filimonov, V. D.; Trusova, M.; Postnikov, P.; Krasnokutskaya, E. A.; Lee, Y. M.; Hwang, H. Y.; Kim, H.; Chi, K.-W., Unusually Stable, Versatile, and Pure Arenediazonium Tosylates: Their Preparation, Structures, and Synthetic Applicability. *Organic Letters* **2008,** *10* (18), 3961; (b) Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E., Recent advances in the Heck–Matsuda reaction in heterocyclic chemistry. *Tetrahedron* **2011,** *67* (16), 2815.

23. (a) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M., Diazonium Salts as Substrates in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Chemical Reviews* **2006,** *106* (11), 4622; (b) Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D., Evolution and Synthetic Applications of the Heck–Matsuda Reaction: The Return of Arenediazonium Salts to Prominence. *European Journal of Organic Chemistry* **2011,** *2011* (8), 1403.

24. Prediger, P. c.; Barbosa, L. s. F.; Génisson, Y.; Correia, C. R. D., Substrate-Directable Heck Reactions with Arenediazonium Salts. The Regio- and Stereoselective Arylation of Allylamine Derivatives and Applications in the Synthesis of Naftifine and Abamines. *The Journal of Organic Chemistry* **2011,** *76* (19), 7737.

25. Abulikemu, A.; Halász, G.; Csámpai, A.; Gömöry, Á.; Rábai, J., Improved synthesis of perfluorooctylpropyl amine. *Journal of Fluorine Chemistry* **2004,** *125* (7), 1143.

26. Kraemer, T.; Roditis, S. K.; Peters, F. T.; Maurer, H. H., Amphetamine Concentrations in Human Urine following Single-Dose Administration of the Calcium Antagonist Prenylamine—Studies Using Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA) and GC-MS. *Journal of Analytical Toxicology* **2003,** *27* (2), 68.

27. Marshall, R. J.; Parratt, J. R., The Haemodynamic and Metabolic Effects of MG8926, a Prospective Antidysrhythmic and Antianginal Agent. *British Journal of Pharmacology* **1977,** *59* (2), 311.

28. Parker, M. A.; Marona-Lewicka, D.; Kurrasch, D.; Shulgin, A. T.; Nichols, D. E., Synthesis and Pharmacological Evaluation of Ring-Methylated Derivatives of 3,4-(Methylenedioxy)amphetamine (MDA). *Journal of Medicinal Chemistry* **1998,** *41* (6), 1001.

29. Milhazes, N.; Calheiros, R.; Marques, M. P. M.; Garrido, J.; Cordeiro, M. N. D. S.; Rodrigues, C.; Quinteira, S.; Novais, C.; Peixe, L.; Borges, F., β-Nitrostyrene derivatives as potential antibacterial agents: A structure–property–activity relationship study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006,** *14* (12), 4078.

30. Kim, B. R.; Lee, H.-G.; Kang, S.-B.; Sung, G. H.; Kim, J.-J.; Park, J. K.; Lee, S.-G.; Yoon, Y.-J., *tert*-Butoxide-Assisted Amidation of Esters under Green Conditions. *Synthesis* **2012,** *44,* 42.

31. Yang, X.; Birman, V. B., Acyl Transfer Catalysis with 1,2,4-Triazole Anion. *Organic Letters* **2009,** *11* (7), 1499.
32. Agwada, V. C., Potential central nervous system active agents. 3. Synthesis of some substituted benzamides and phenylacetamides. *Journal of Chemical & Engineering Data* **1984,** *29* (2), 231.
33. (a) Kim, K. H.; Lee, H. S.; Kim, J. N., Synthesis of 3,4-disubstituted 2(1*H)*-quinolinones via intramolecular Friedel–Crafts reaction of *N*-arylamides of Baylis–Hillman adducts. *Tetrahedron Letters* **2009,** *50* (11), 1249; (b) Valeur, E.; Bradley, M., Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chemical Society Reviews* **2009,** *38* (2), 606.
34. Cheng, H.-Y.; Hou, D.-R., Efficient, asymmetric synthesis of (−)-isooncinotine. *Tetrahedron* **2007,** *63* (14), 3000.
35. Ong, J.; Kerr, D. I. B., Clinical Potential of GABAB Receptor Modulators. *CNS Drug Reviews* **2005,** *11* (3), 317.
36. Lehrer, D. N., Effect of some spasmolytic drugs on the isolated human myometrium. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1965,** *17* (9), 584.
37. Langtry, H.; Tavish, D., Terodiline. *Drugs* **1990,** *40* (5), 748.
38. Cook, M. J.; Fleming, D. W.; Gallagher, T., Microwave-assisted, regioselective, Petasis olefination of unsymmetrical oxalates. Formation of pyruvate-based enol ethers and enamines. *Tetrahedron Letters* **2005,** *46* (2), 297.
39. Petasis, N. A.; Lu, S.-P., Methylenations of heteroatom-substituted carbonyls with dimethyl titanocene. *Tetrahedron Letters* **1995,** *36* (14), 2393.
40. Stille, J. R.; Santarsiero, B. D.; Grubbs, R. H., Rearrangement of bicyclo[2.2.1]heptane ring systems by titanocene alkylidene complexes to bicyclo[3.2.0]heptane enol ethers. Total synthesis of (.+-.)-D$9^{(12)-}$capnellene. *The Journal of Organic Chemistry* **1990,** *55* (3), 843.
41. Yun, J. I.; Kim, H. R.; Kim, S. K.; Kim, D.; Lee, J., Cross-metathesis of allyl halides with olefins bearing amide and ester groups. *Tetrahedron* **2012,** *68* (4), 1177.
42. Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B., Total Synthesis of (−)-Goniotrionin. *The Journal of Organic Chemistry* **2012,** *77* (8), 4046.
43. Hudson, J. A.; Sweeney, J. B., An Efficient Method for Reductive Amination of Carbonyl Compounds under Nonacidic Conditions. *Synlett* **2012,** *23* (15), 2176.
44. Tavakol, H.; Zakery, S., One-pot, three-component synthesis of secondary amines and trisubstituted hydrazines from ketones. *Chemical Papers* **2006,** *60* (4), 315.
45. Tajbakhsh, M.; Hosseinzadeh, R.; Alinezhad, H.; Ghahari, S.; Heydari, A.; Khaksar, S., Catalyst-Free One-Pot Reductive Alkylation of Primary and Secondary Amines and N,*N*-Dimethylation of Amino Acids Using Sodium Borohydride in 2,2,2-Trifluoroethanol. *Synthesis* **2011,** *2011* (3), 490.
46. Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D., Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures. *The Journal of Organic Chemistry* **1996,** *61* (11), 3849.
47. Tschollar, W.; Schmid, B. Topical Composition Comprising a Combination of Antihistamic Compounds with Terpenoid Compound U.S. Patent 5,098,826, March 24, 1992.
48. (a) Marques, C. A.; Selva, M.; Tundo, P., Facile hydrodehalogenation with hydrogen and palladium/carbon catalyst under multiphase conditions. *The Journal of Organic Chemistry* **1993,** *58* (19), 5256; (b) Ramanathan, A.; Jimenez, L. S., Reductive

Dehalogenation of Aryl Bromides and Chlorides and Their Use as Aryl Blocking Groups. *Synthesis* **2010,** *2010,* 217; (c) Monguchi, Y.; Kume, A.; Hattori, K.; Maegawa, T.; Sajiki, H., Pd/C–$Et3_N$-mediated catalytic hydrodechlorination of aromatic chlorides under mild conditions. *Tetrahedron* **2006,** 6*2* ( ), 7926; (d) Pews, R. G.; Hunter, J. E.; Wehmeyer, R. M., Synthesis of 2,6-disubstituted and 2,3,6-trisubstituted anilines. *Tetrahedron* **1993,** *49* (22), 4809.

49. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *The Journal of Organic Chemistry* **1978,** *43* (14), 2923.

50. Rasmussen, K. G.; Christensen, S. M.; Humble, R. E. Process for the production of phenoxy acetic acid derivatives WO Patent 2007141295A1, Dezembro 13, 2007.

51. Rasmussen, K. G.; Christensen, S. M.; Humble, R. E. Process for the production of phenoxy acetic acid derivatives WO Patent 2007141295A1, Dezembro 13, 2007.

52. Happer, D. A. R.; Steenson, B. E., Side-chain ^{13}C nuclear magnetic resonance shifts in ring-substituted styrenes. The effect of β-substituents on β-carbon shifts. J*ournal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2 1***988,** 0 (1), 19.

53. Itooka, R.; Iguchi, Y.; Miyaura, N., Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition of Arylboronic Acids to α,*β*-Unsaturated Carbonyl Compounds: Large Accelerating Effects of Bases and Ligands. *The Journal of Organic Chemistry* **2003,** *68* (15), 6000.

54. Bergmann, F.; Weizmann, M.; Dimant, E.; Patai, J.; Szmuskowicz, J., *β,β*-Diarylacrylic Acids.1 I. Synthesis and Properties of Symmetrical and Unsymmetrical β,*β*-Diarylacrylic Acids. *Journal of the American Chemical Society* **1948,** *70* (4), 1612.

55. Leroux, M.-L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C., Enantioselective synthesis of α,α-disubstituted amines from nitroalkenes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001,** *12* (13), 1817.

56. Munoz, L.; Rodriguez, A. M.; Rosell, G.; Bosch, M. P.; Guerrero, A., Enzymatic enantiomeric resolution of phenylethylamines structurally related to amphetamine. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2011,** *9* (23), 8171.

57. Tomie, M.; Sugimoto, H.; Yoneda, N., Synthesis of optically Active Prenylamine from (-)-Norephedrine. C*hem. Pharm. Bull.* **1976,** *24* (5), 1033.

58. Carissimi, M.; Ravenna, F.; Picciola, G. Cycloaliphatic derivatives of 3,3-diphenylpropylamine. GB Patent 1461240 Janeiro, 13, 1977.

59. Harsany, K.; Korbonits, D.; Kiss, P.; Palosi, E. *N*-(2-Benzhydrylethyl)-*N*-(1-phenylethyl)amine, its optically active antipodes and salts. GB Patent 1464209, Fevereiro 9, 1977.

60. Harsany, K.; Korbonits, D.; Kiss, P.; Palosi, E. *N*-(2-Benzhydrylethyl)-*N*-(1-phenylethyl)amine, its optically active antipodes and salts. GB Patent 1464209, Fevereiro 9, 1977.

61. Klumpp, D. A.; Rendy; Zhang, Y.; Gomez, A.; McElrea, A., Dicationic Intermediates Involving Protonated Amides: Dual Modes of Reactivity Including the Acylation of Arenes. *Organic Letters* **2004,** 6 (11), 1789.

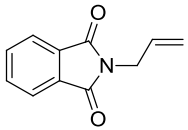
62. Patil, R.; Elz, S.; Reiser, O., Side-chain modified analogues of histaprodifen: Asymmetric synthesis and histamine H1-receptor activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006,** *16* (3), 672.

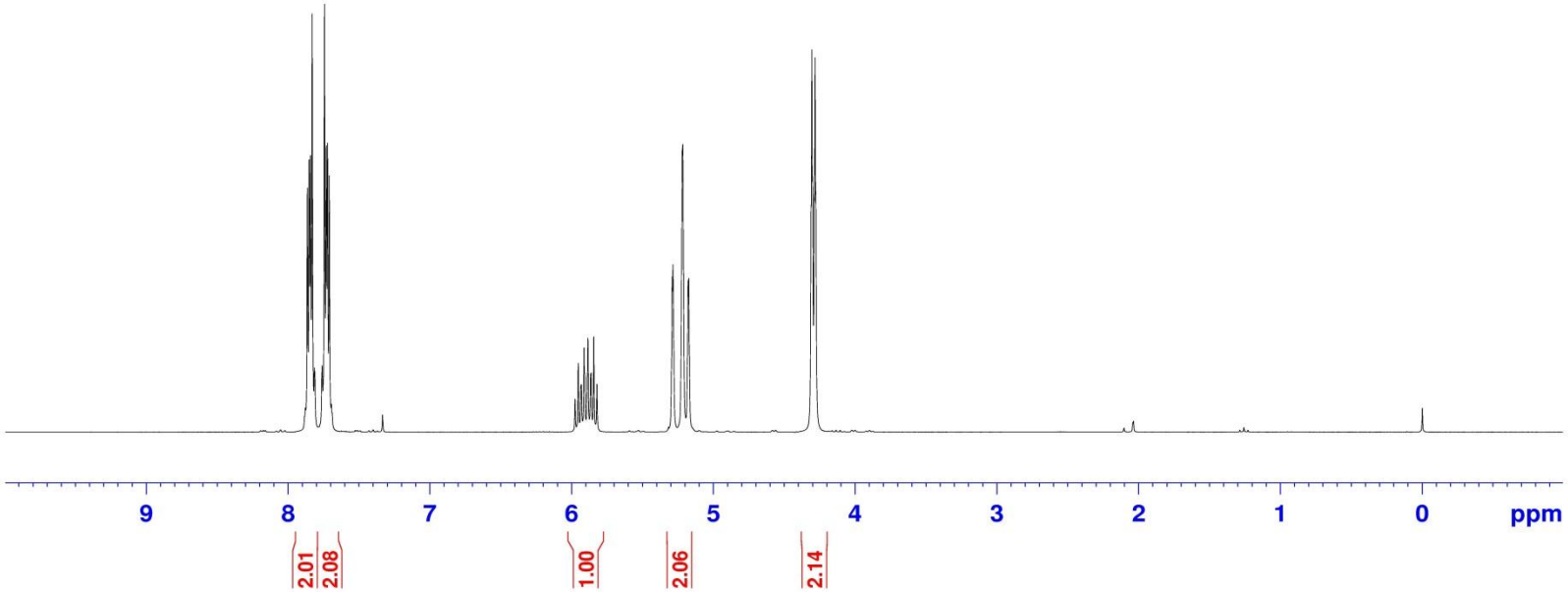
63. Carissimi, M.; Ravenna, F.; Picciola, G. Cycloaliphatic derivatives of 3,3-diphenylpropylamine GB Patent 1461240, Janeiro 13, 1977.

64. Liao, Y.-X.; Xing, C.-H.; He, P.; Hu, Q.-S., Orthoplatinated Triarylphosphite as a Highly Efficient Catalyst for Addition Reactions of Arylboronic Acids with Aldehydes: Low

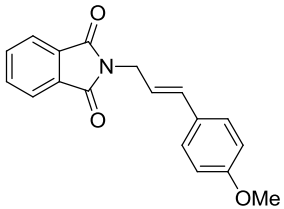
Catalyst Loading Catalysis and a New Tandem Reaction Sequence. *Organic Letters* **2008,** *10* (12), 2509.

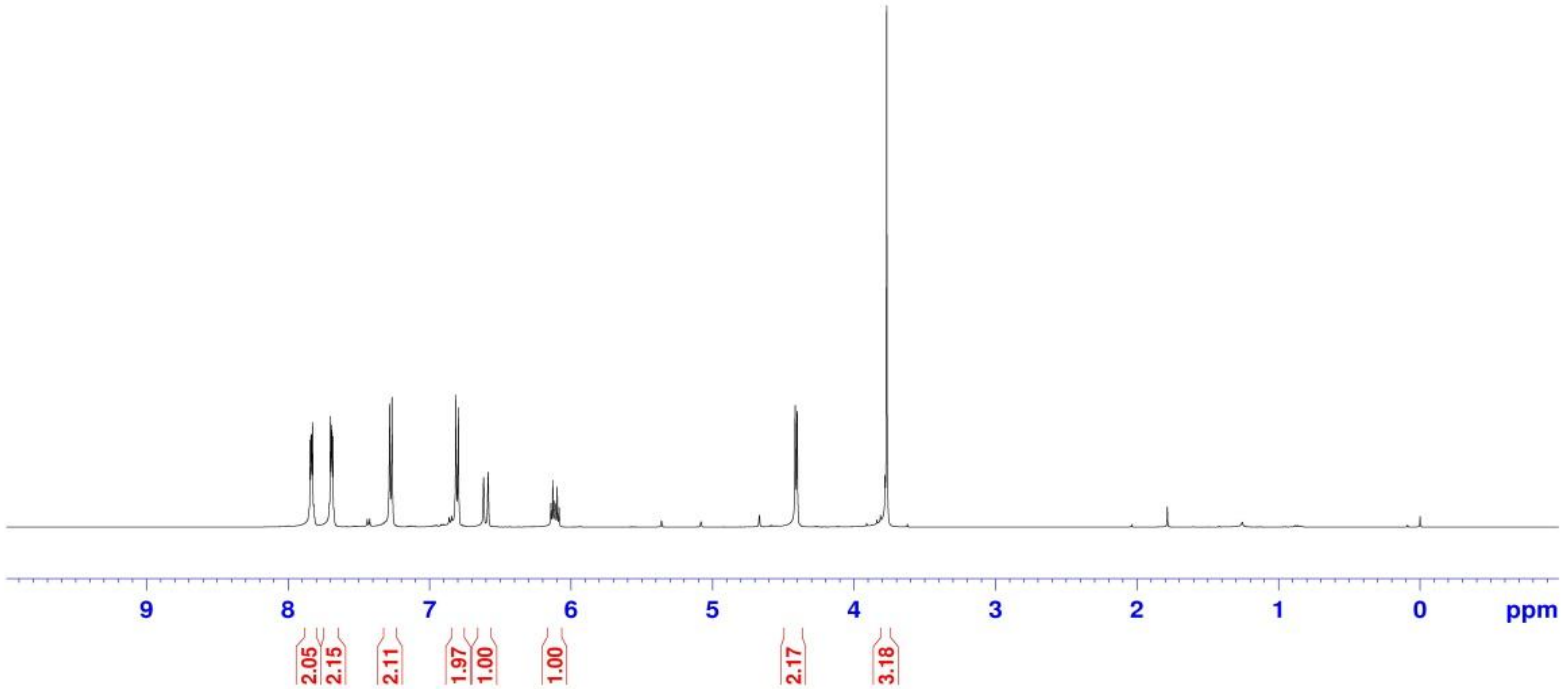
7. Espectros de RMN



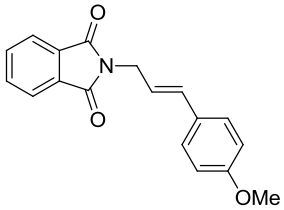


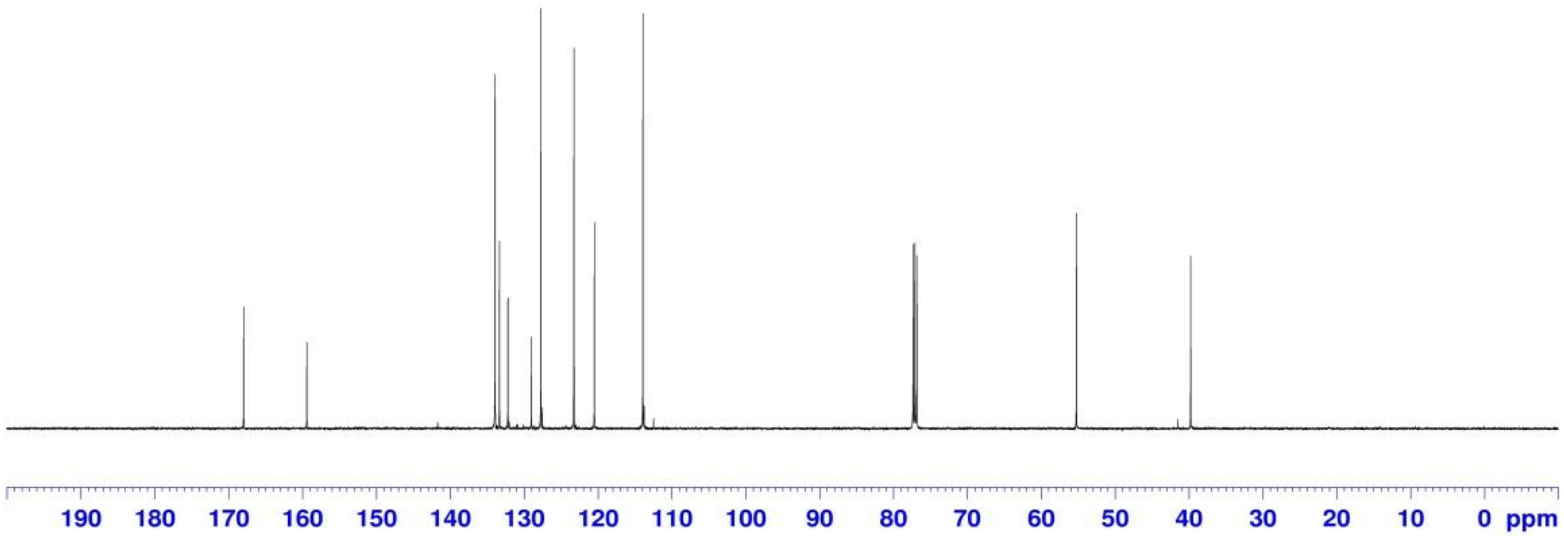
Espectro 1 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **39**.



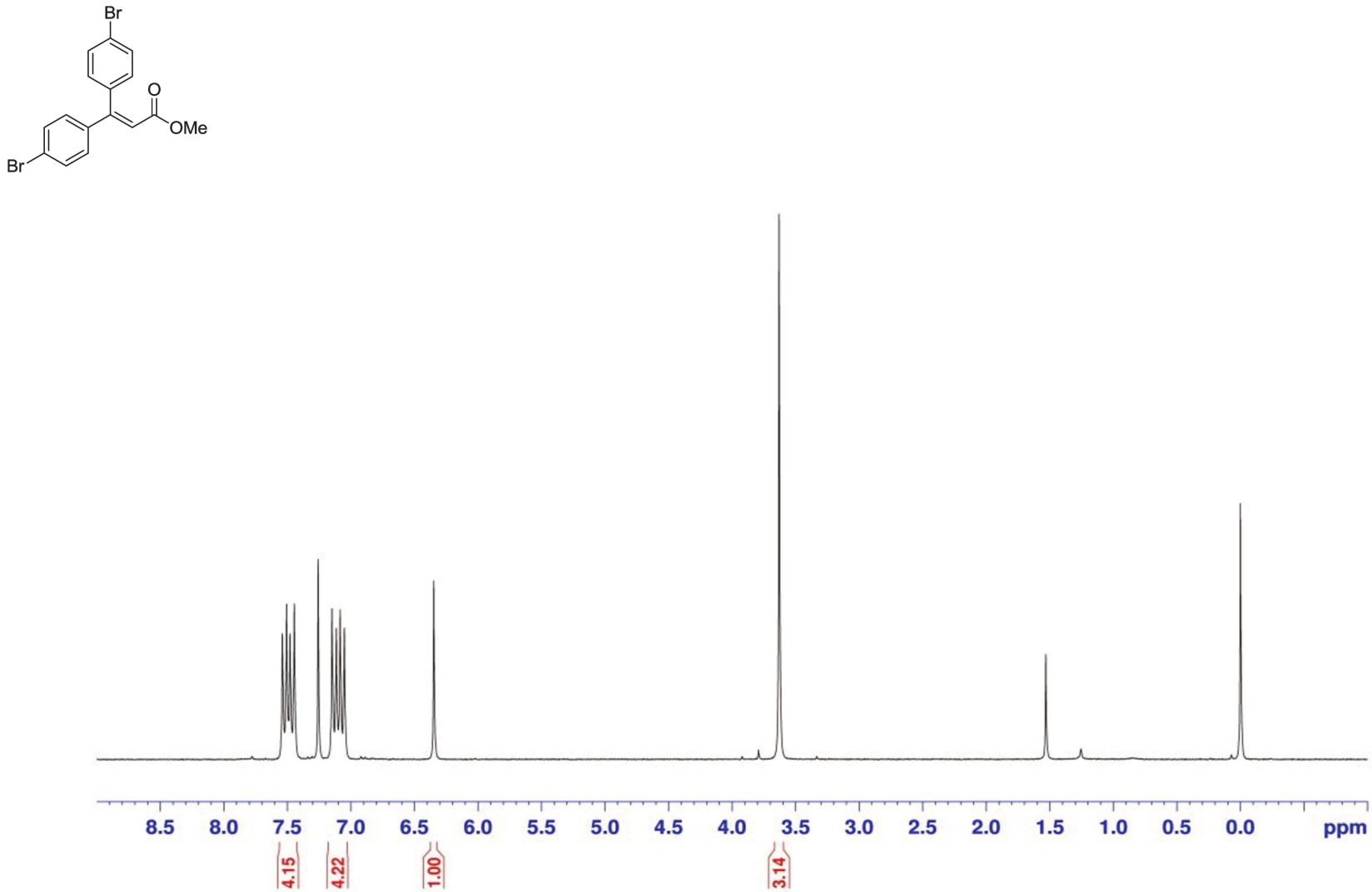


Espectro 2 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **44**.

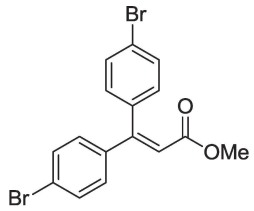


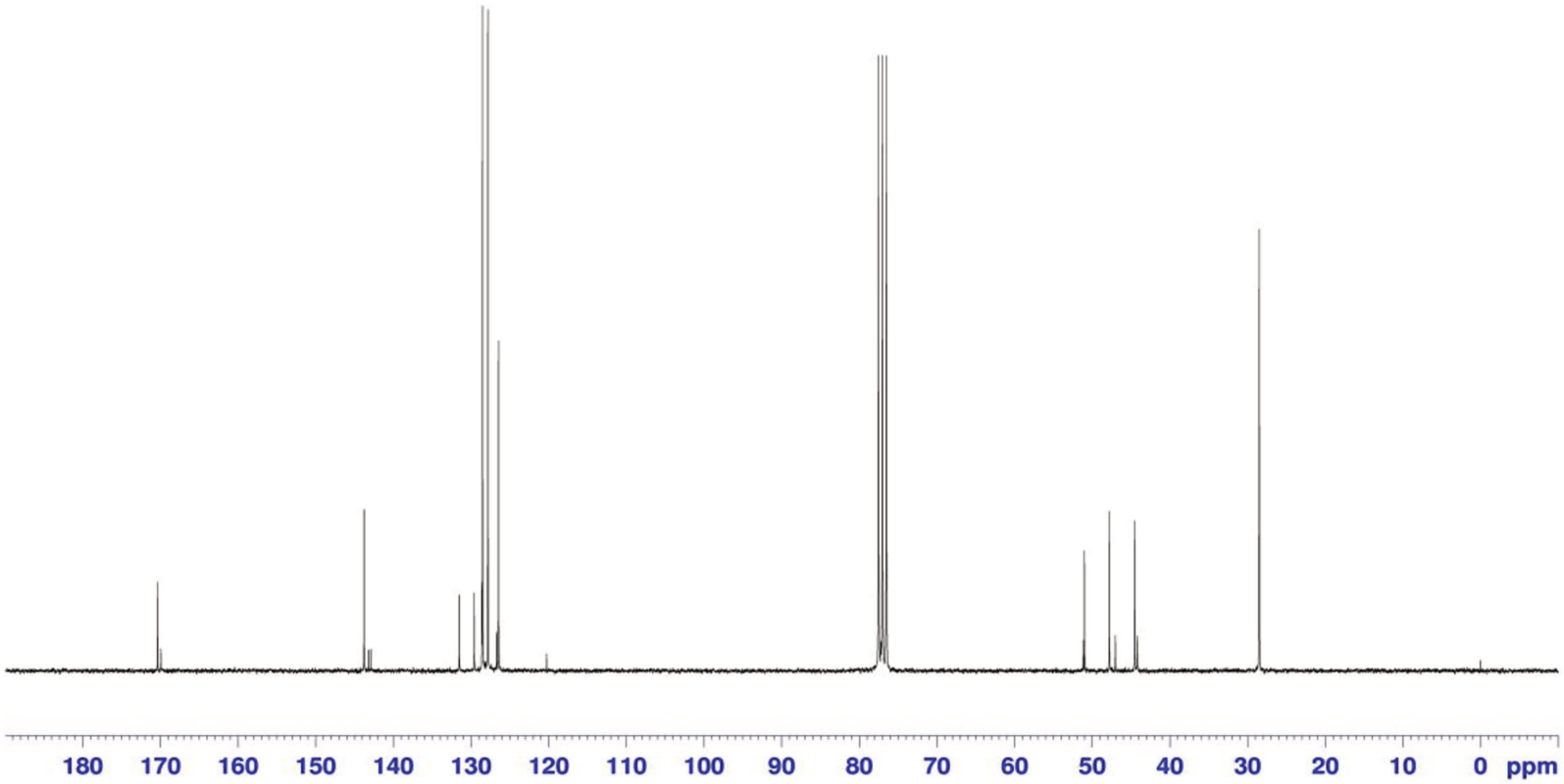


Espectro 3 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **44**.

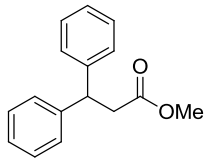


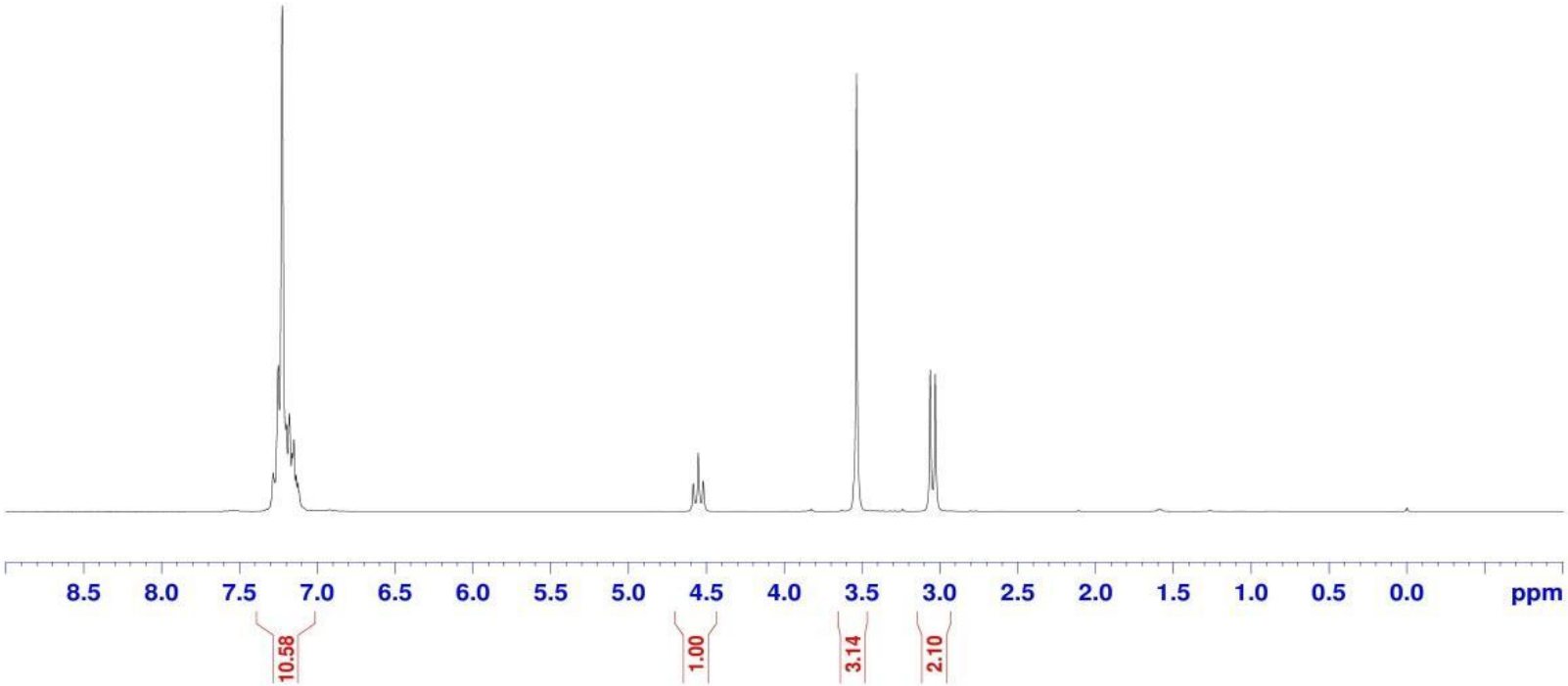
Espectro 4 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **66**.



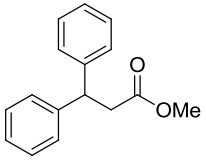


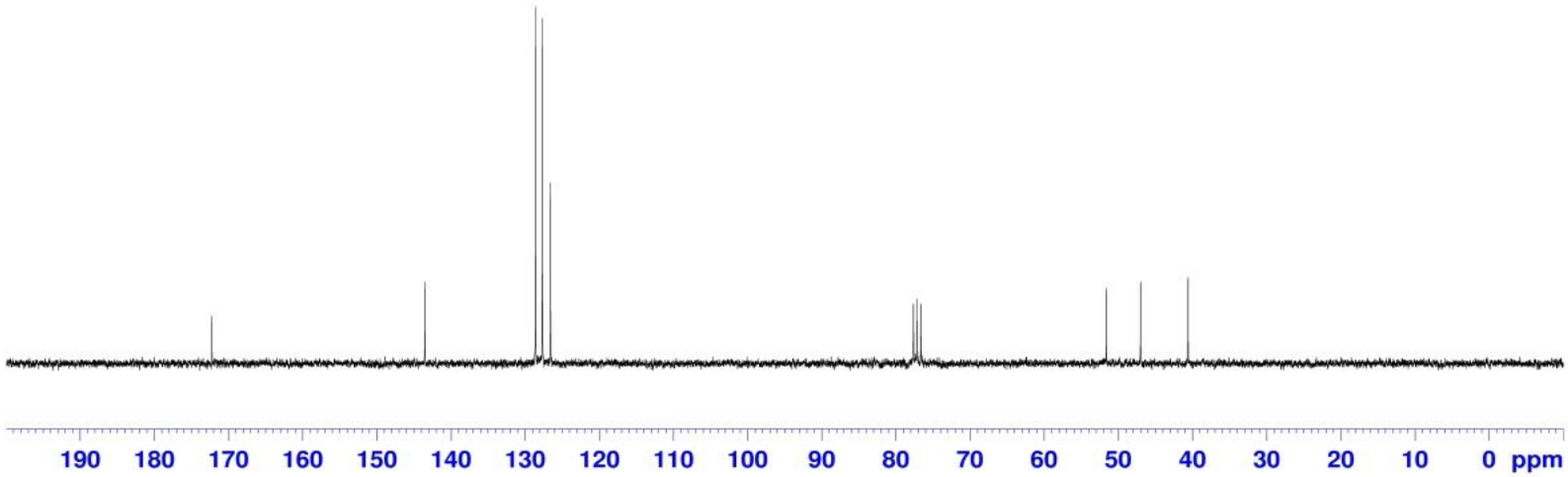
Espectro 5 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **66**.



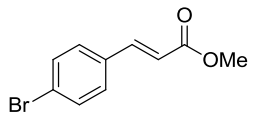


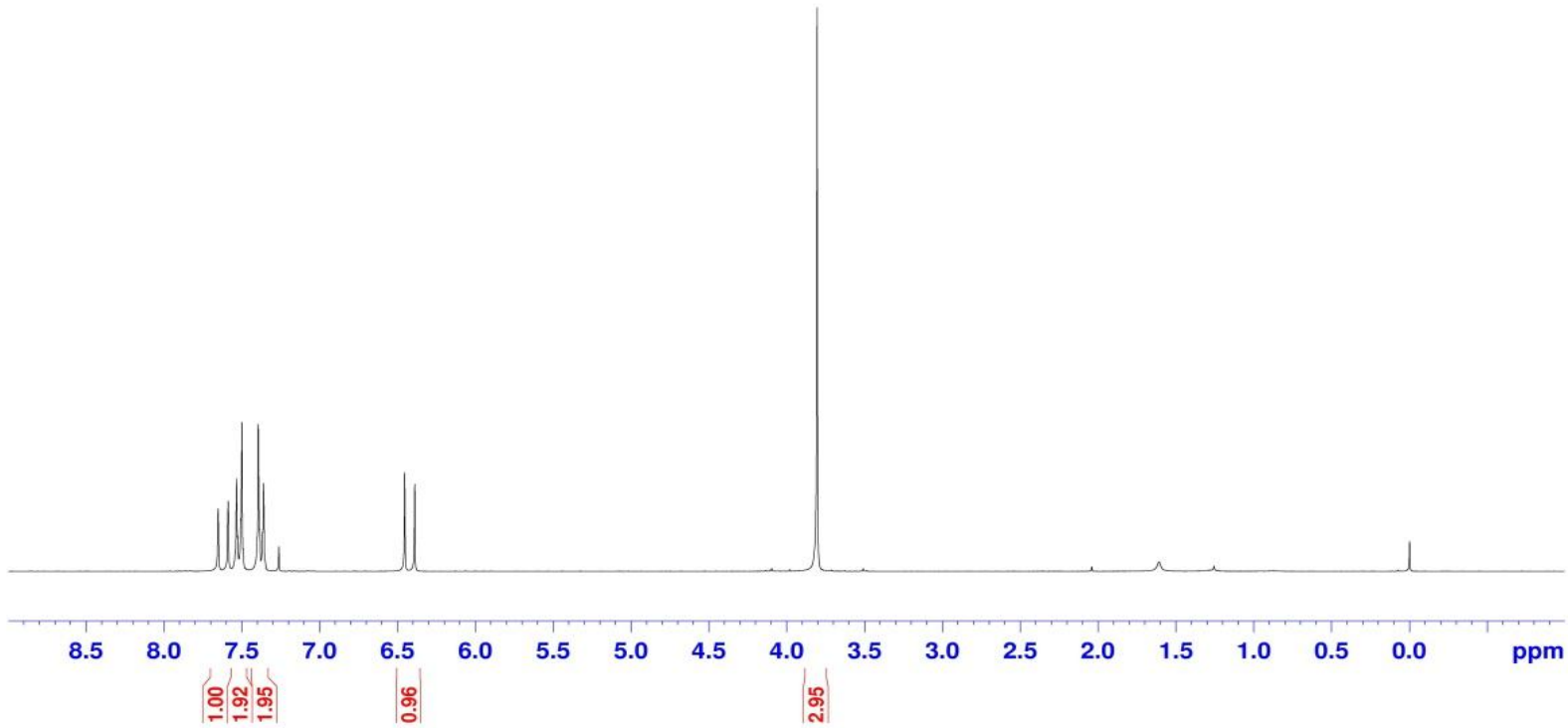
Espectro 6 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **67**.



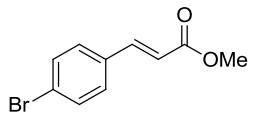


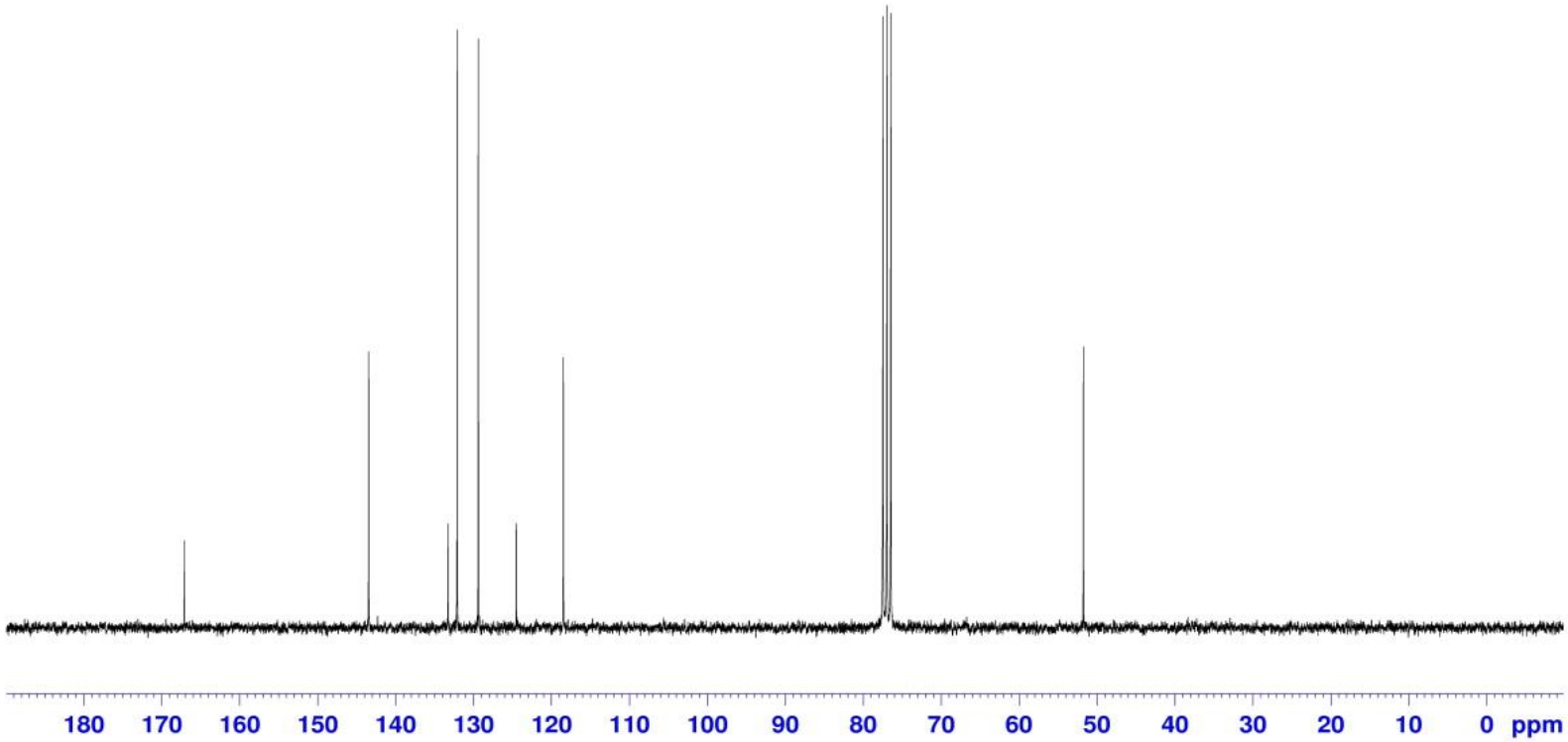
Espectro 7 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **67**.



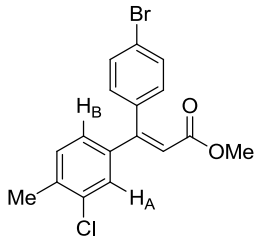


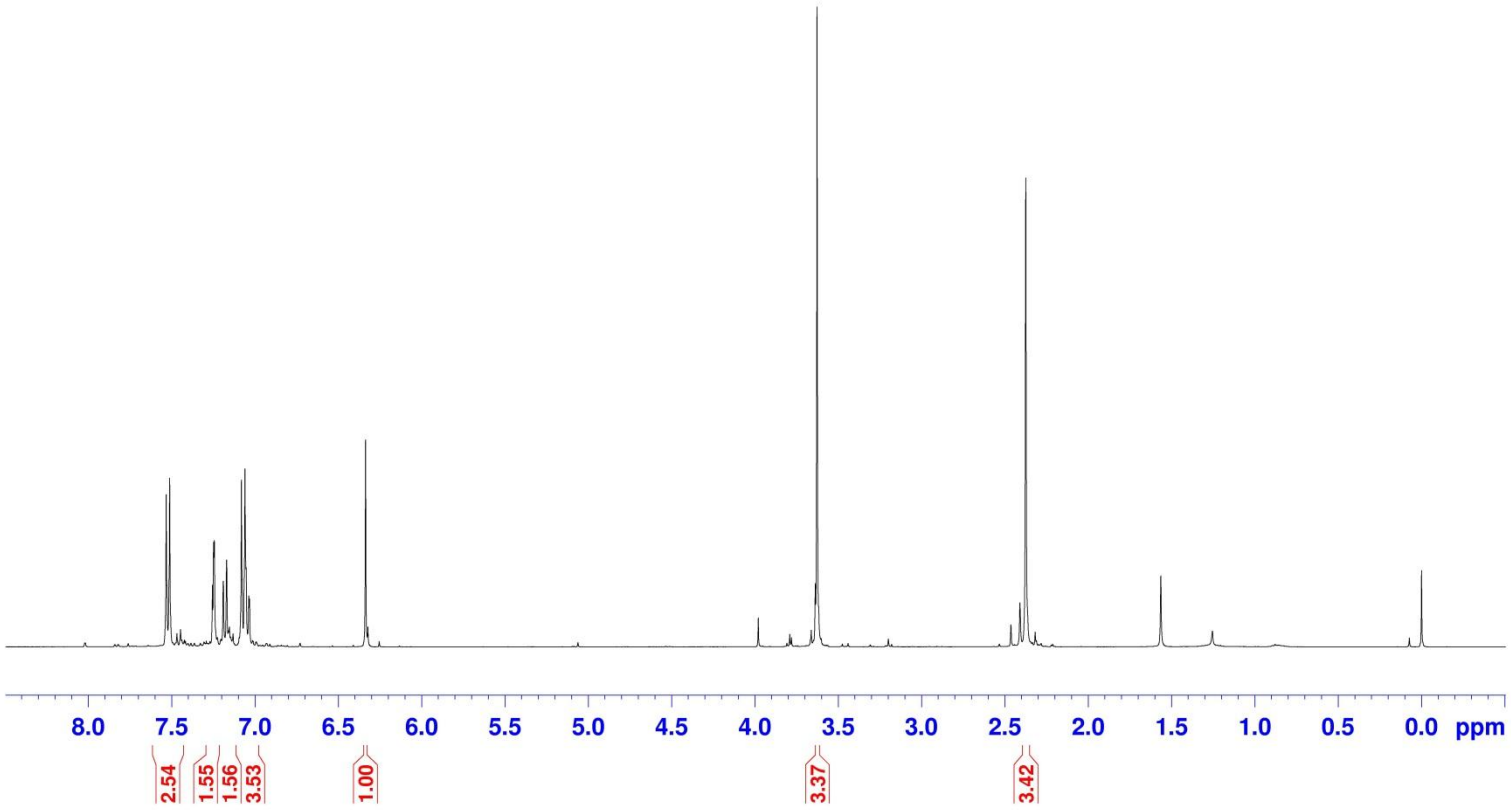
Espectro 8 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **94**.



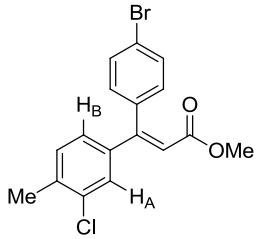


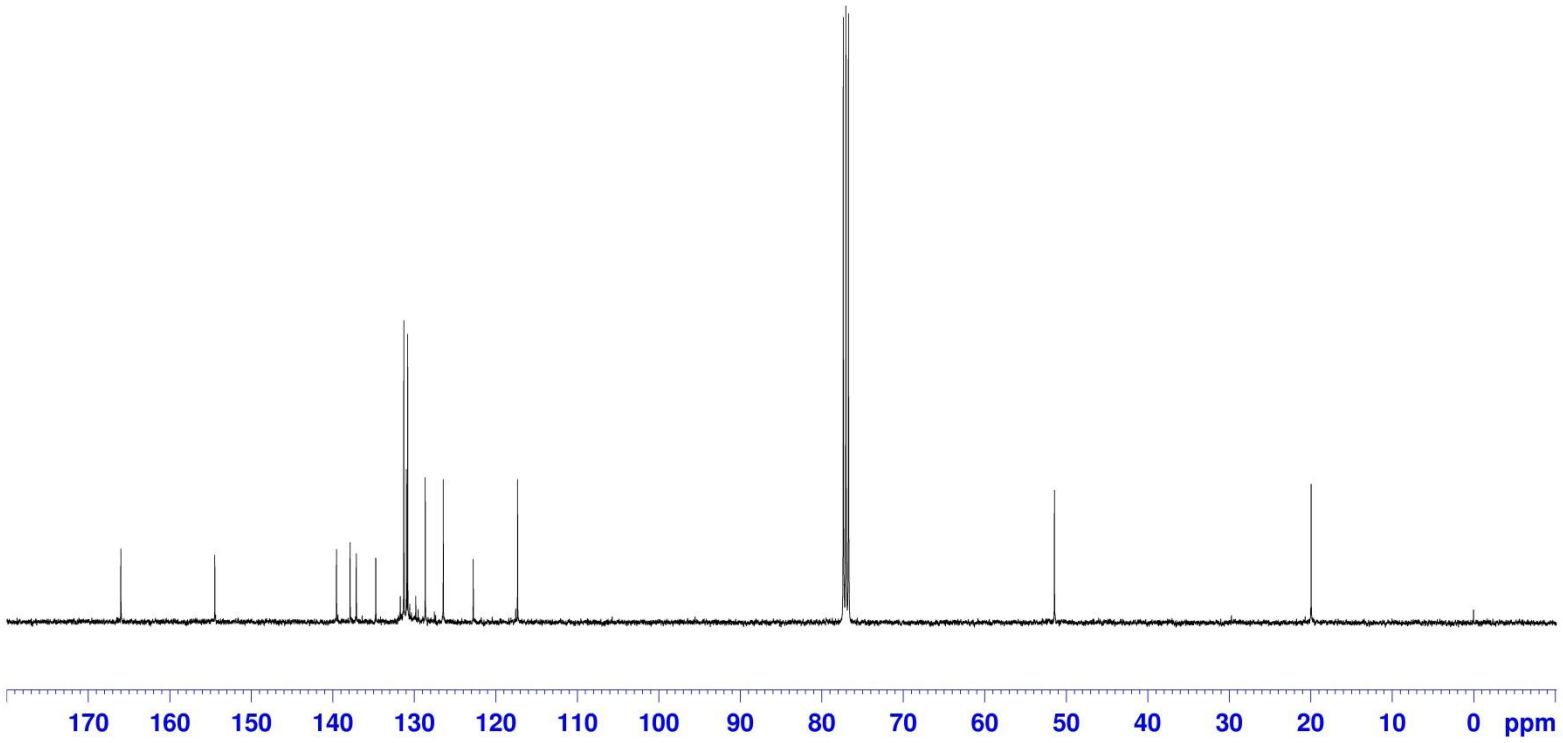
Espectro 9 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **94**.



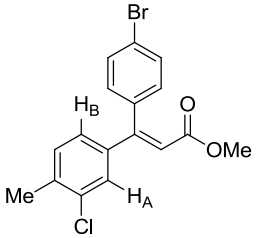


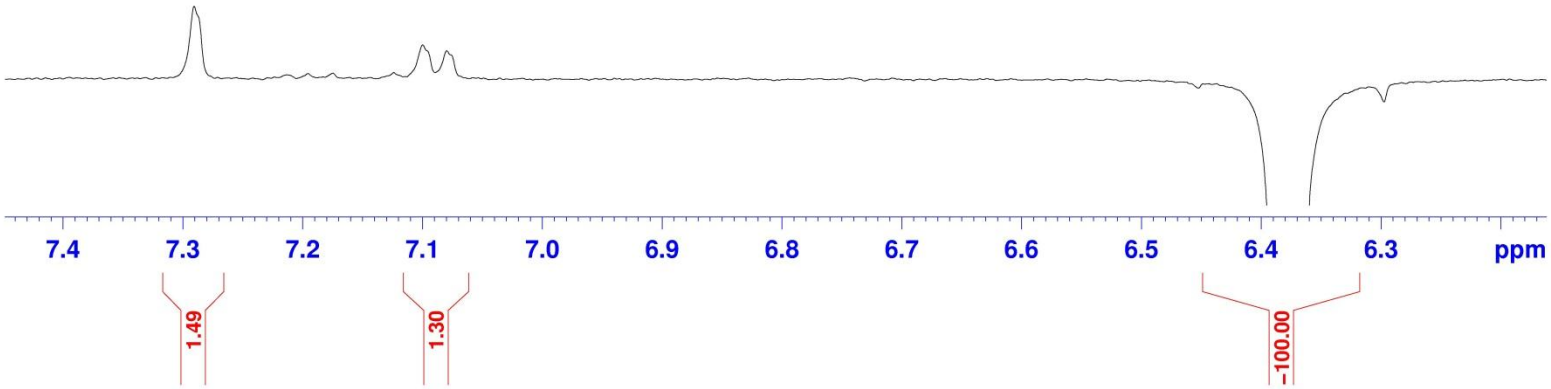
Espectro 10 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **97**.



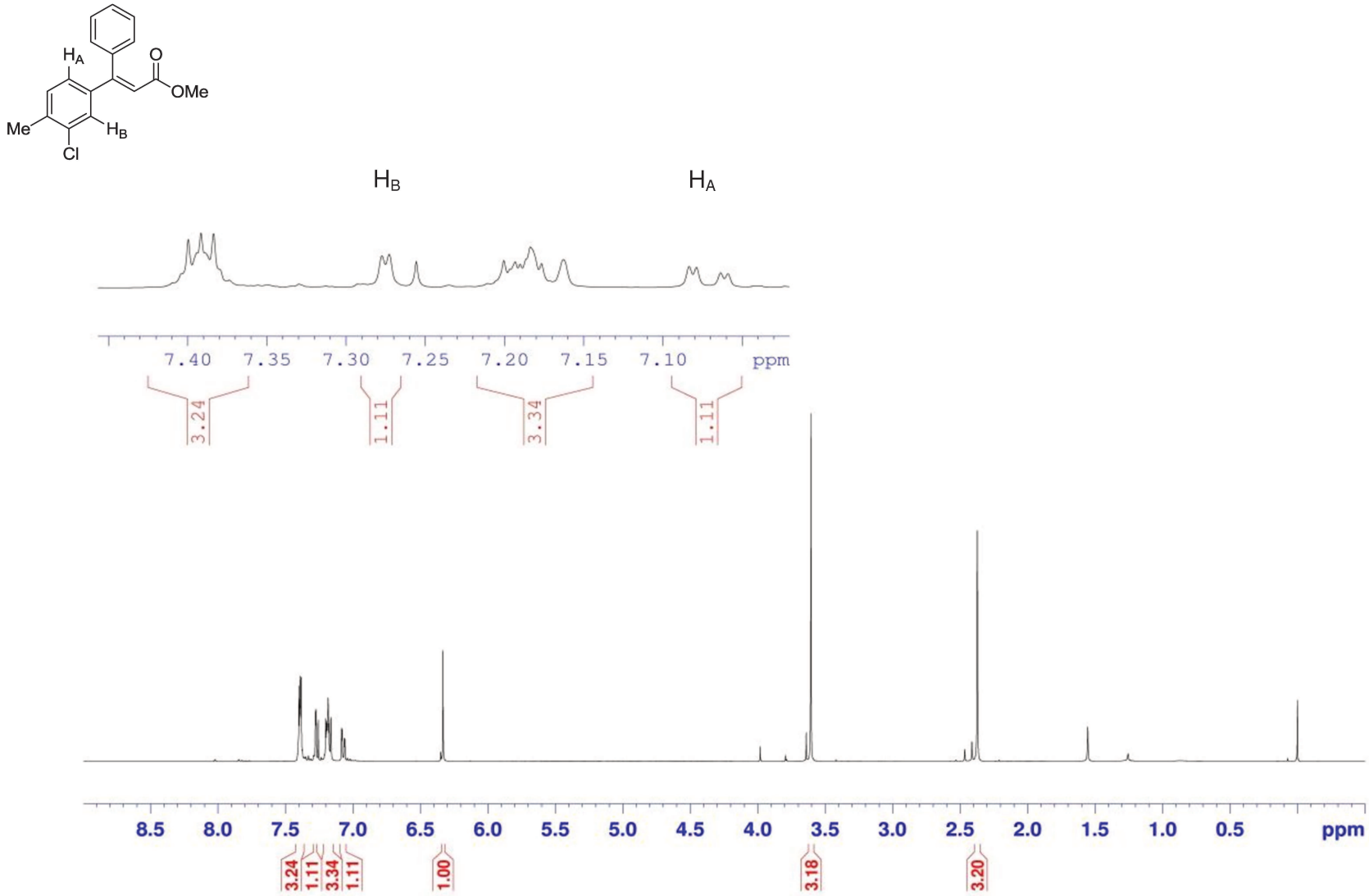


Espectro 11 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) do composto **88**.

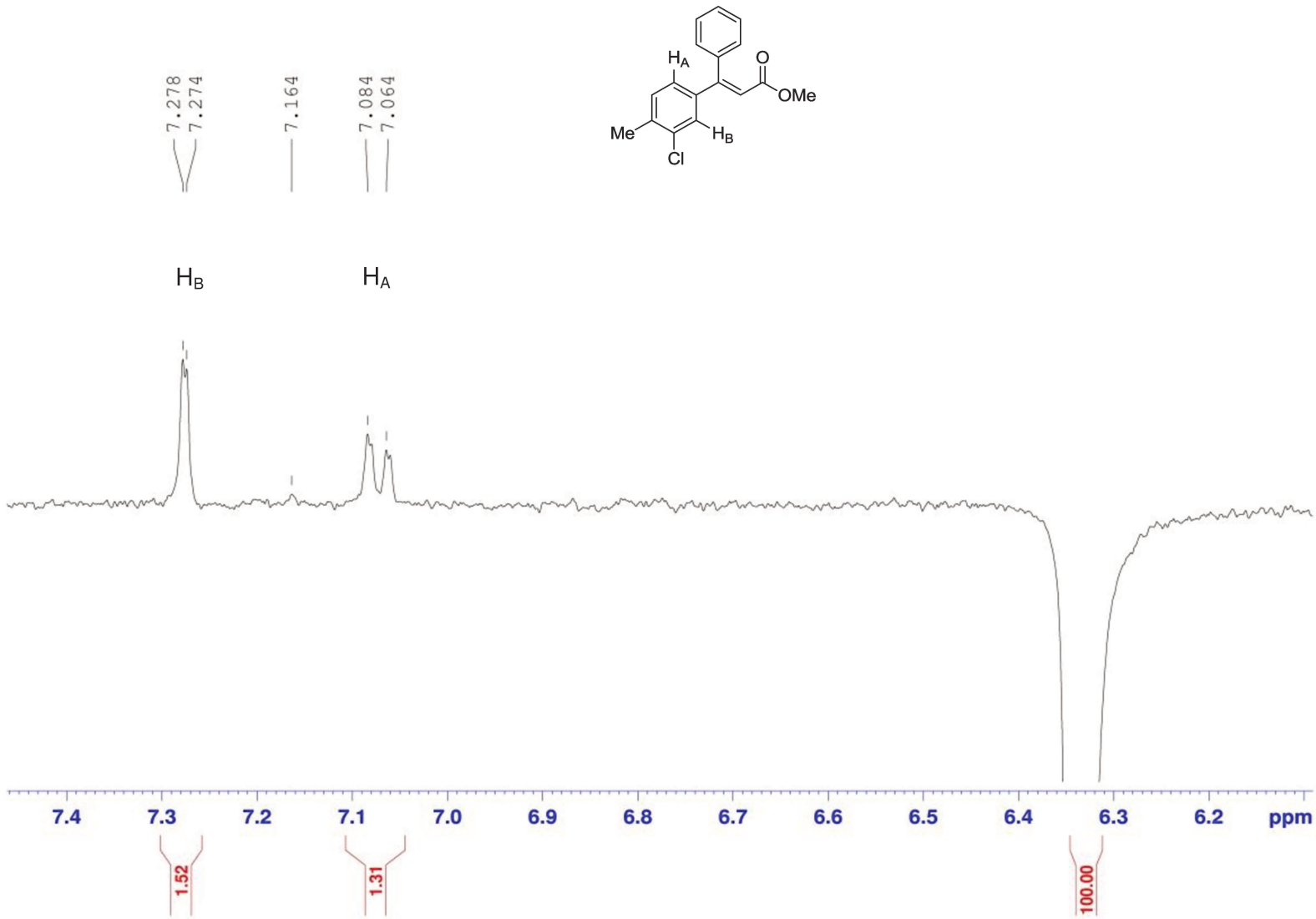




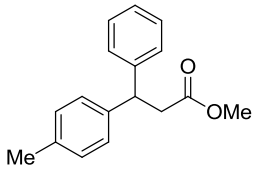
Espectro 12 - RMN ^{1}H NOE (CD_3CN, 400 MHz) do composto **97**.

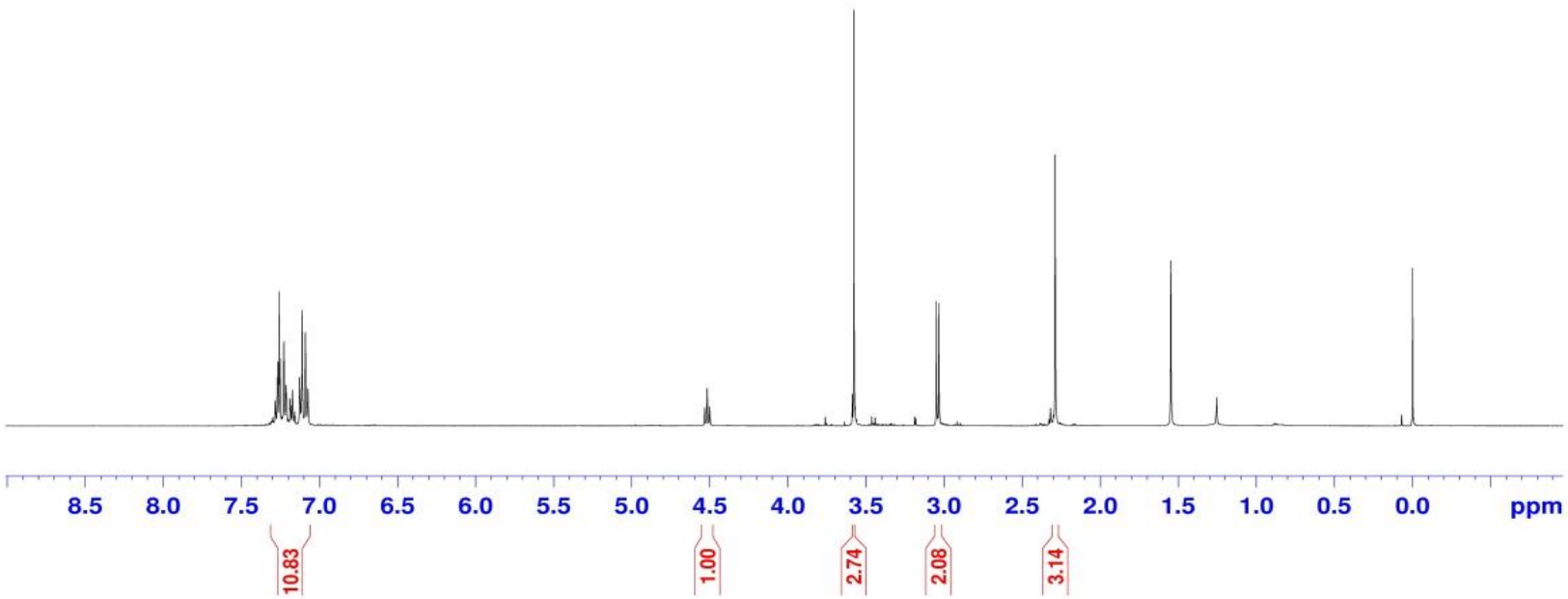


Espectro 13 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **96**.

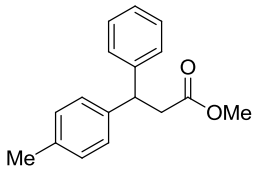


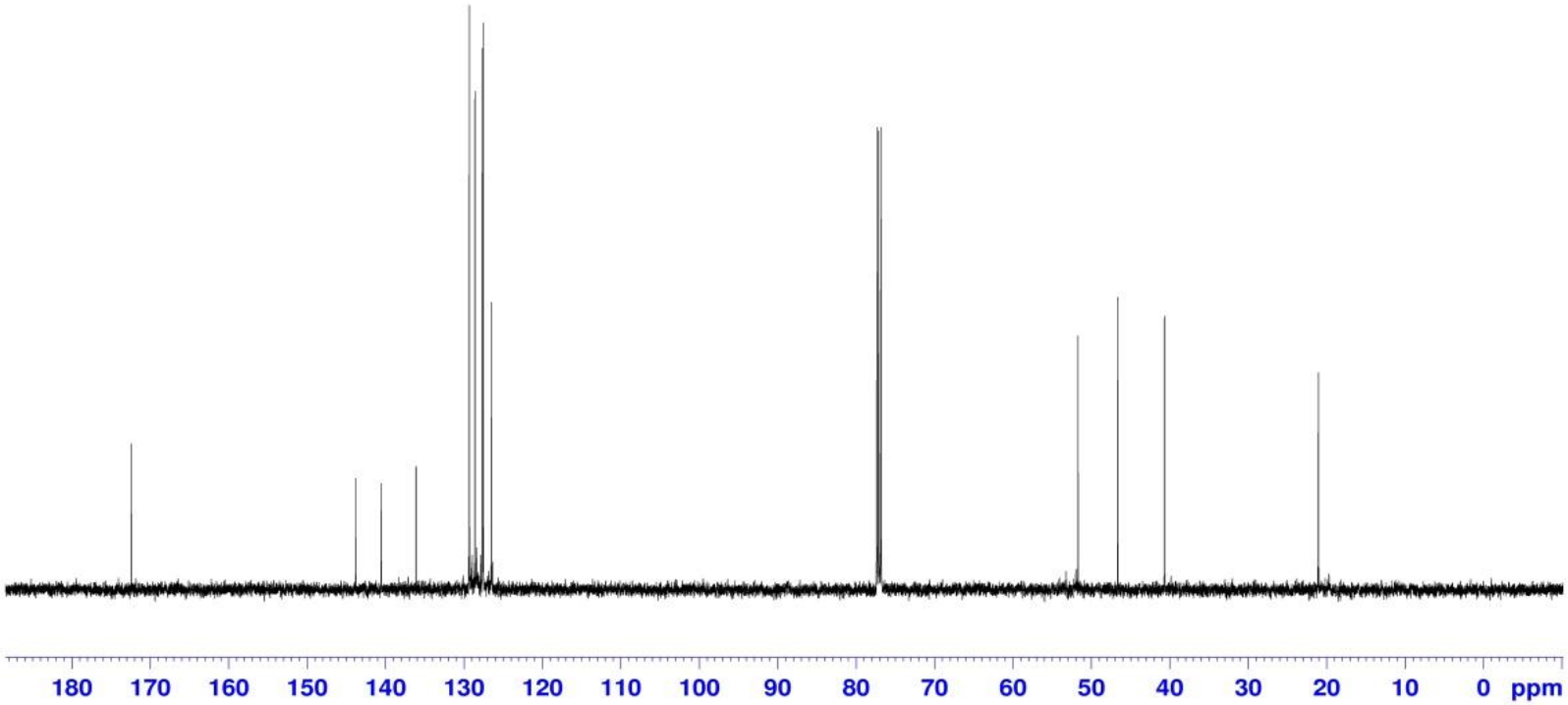
Espectro 14 - RMN ^{1}H NOE ($CDCl_3$, 400 MHz) do composto **96**.



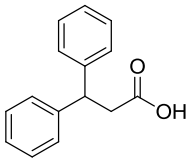


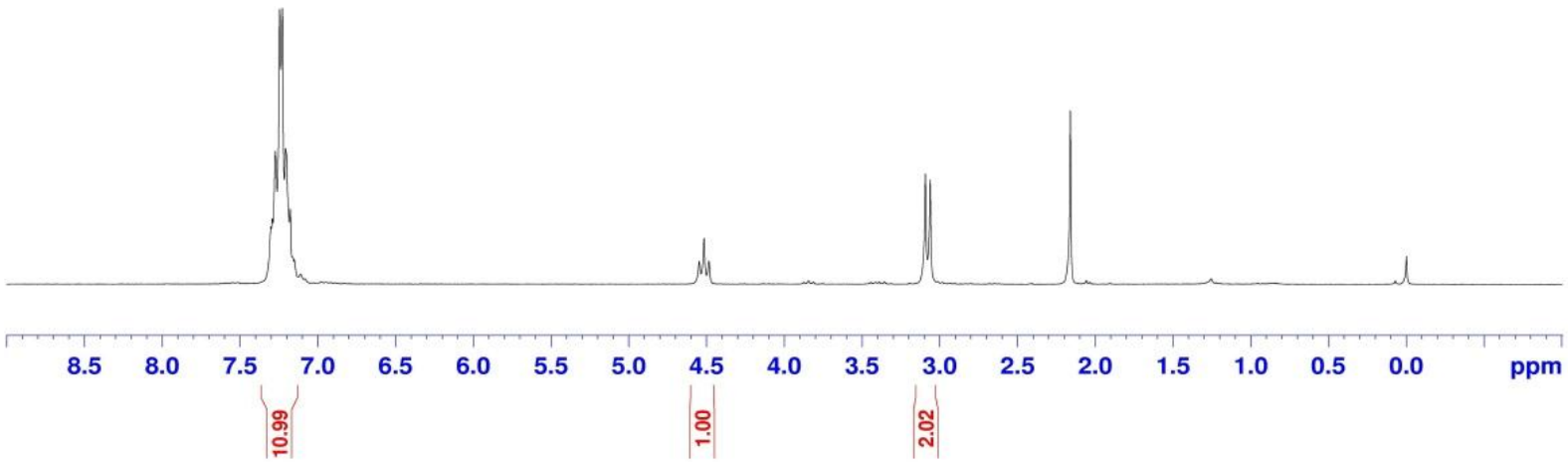
Espectro 15 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **88**.



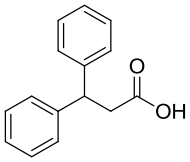


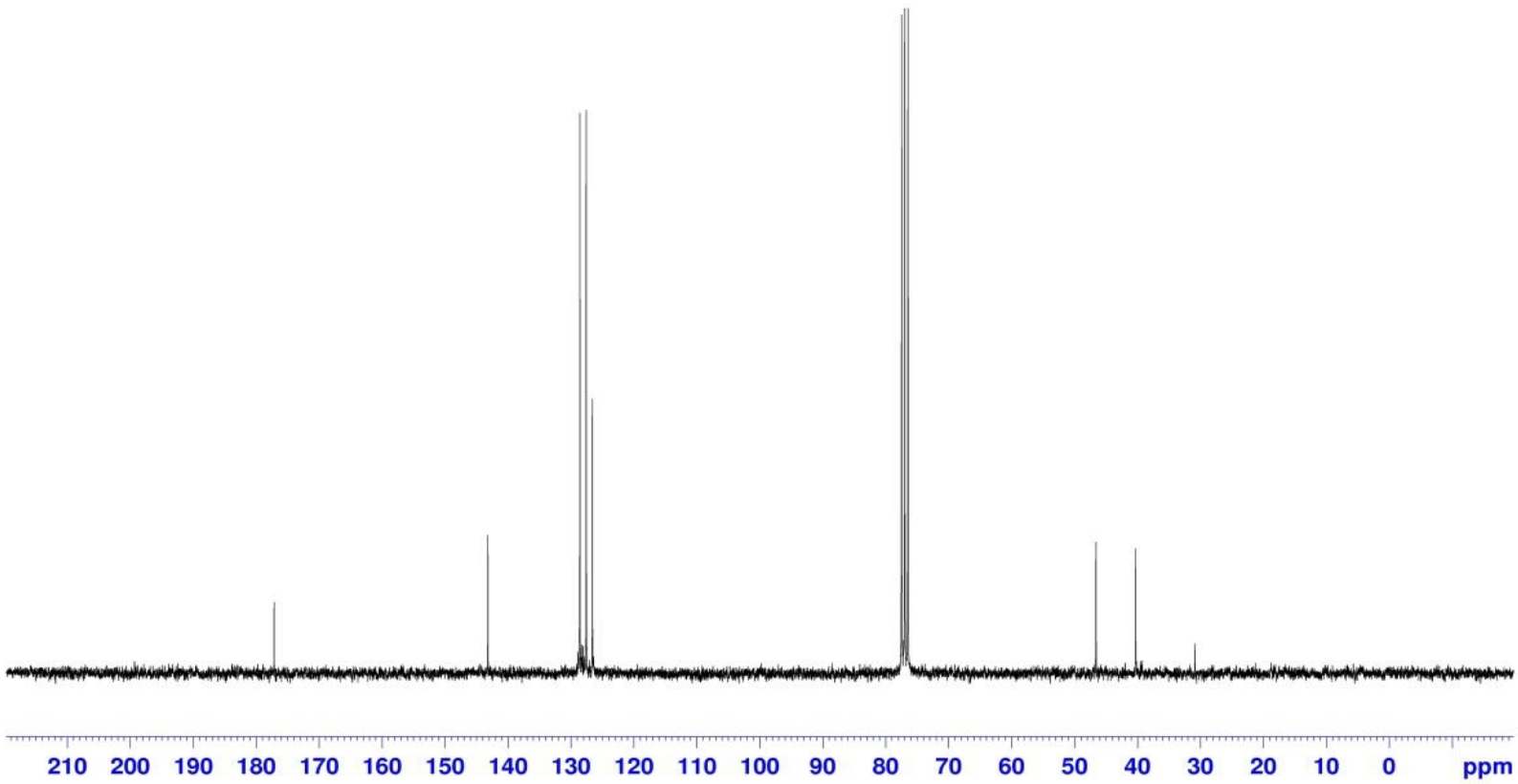
Espectro 16 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **88**.



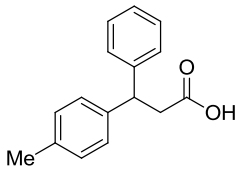


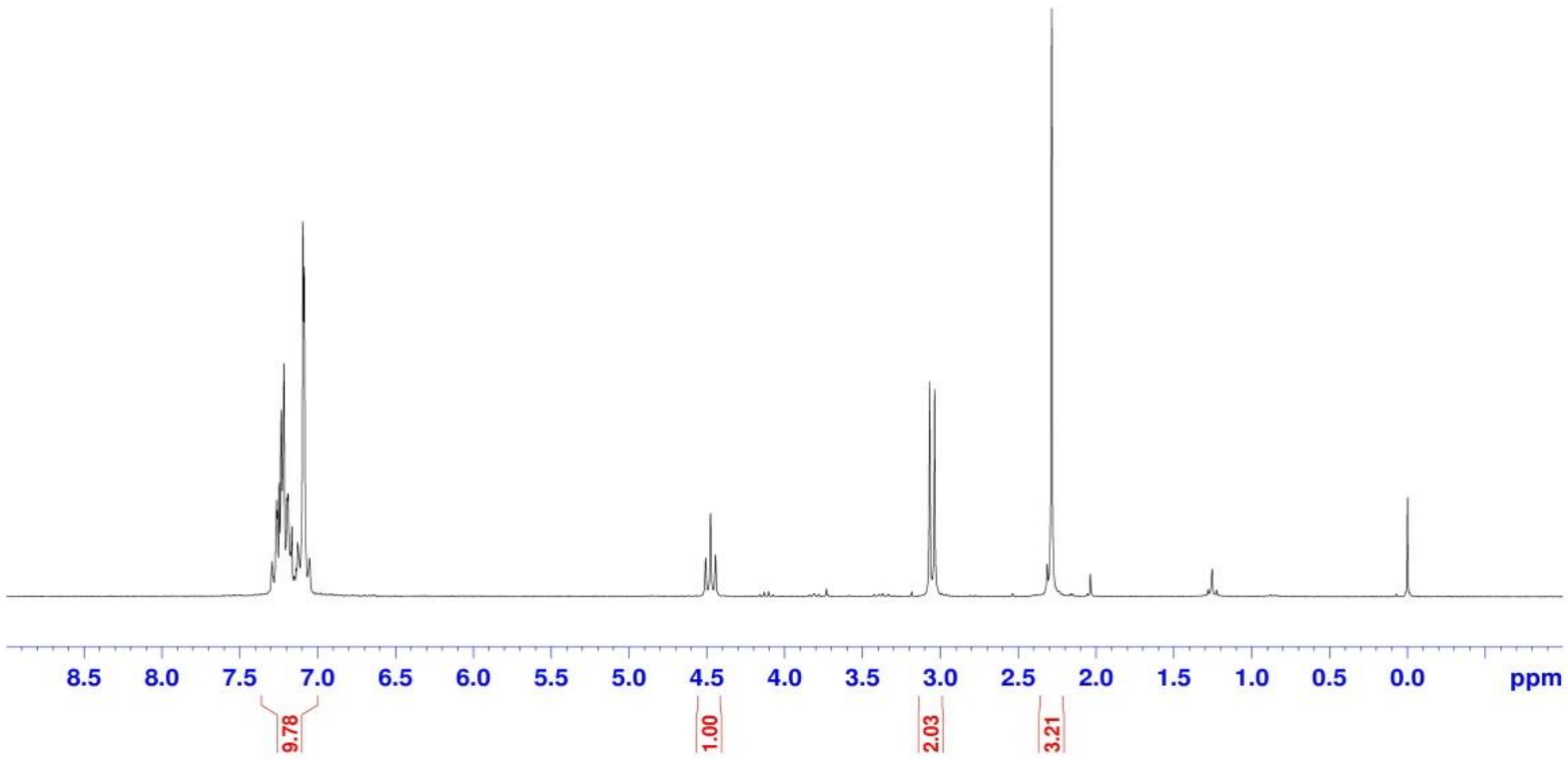
Espectro 17 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **71**.



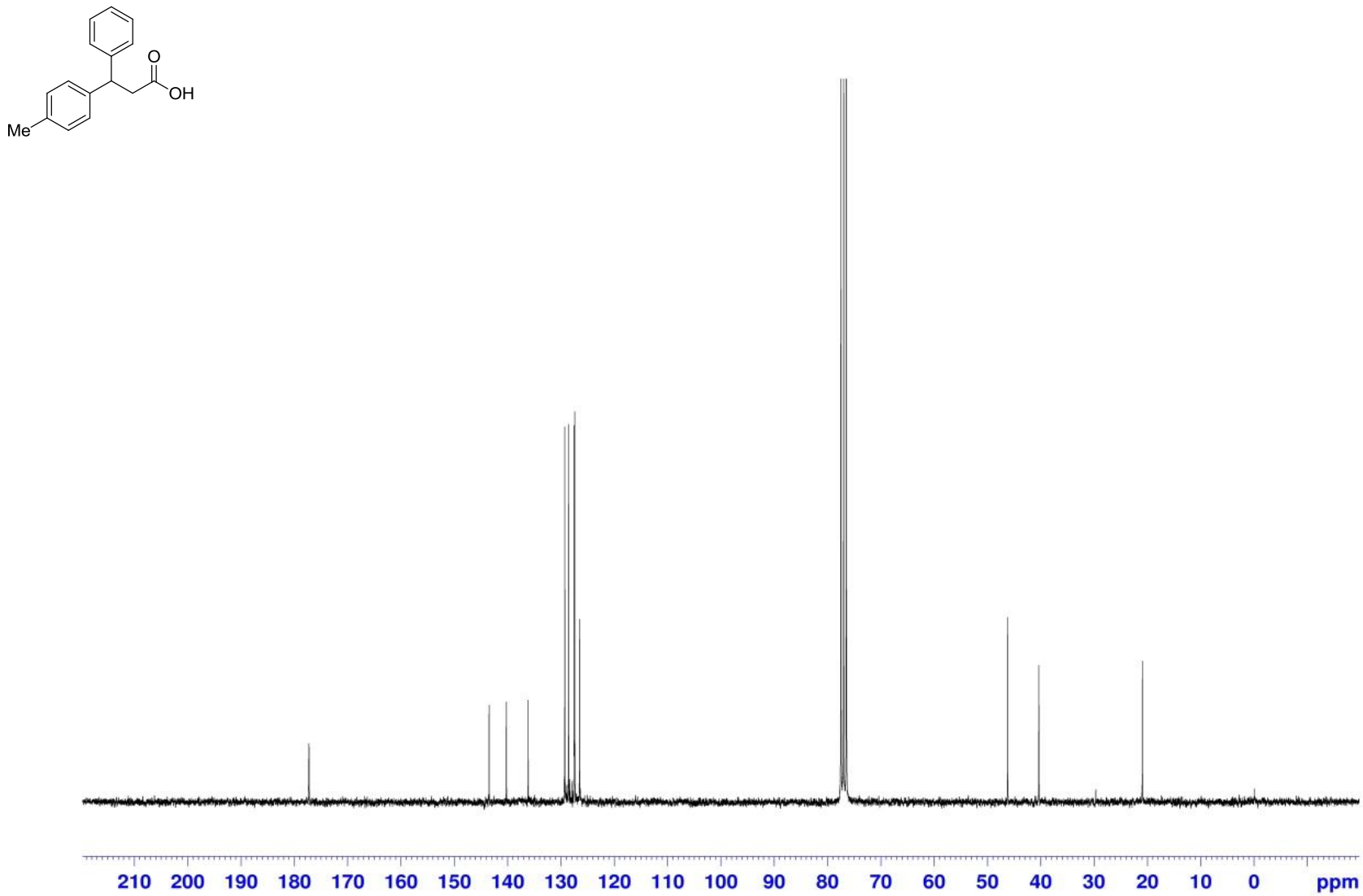


Espectro 18 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **71**.

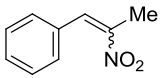


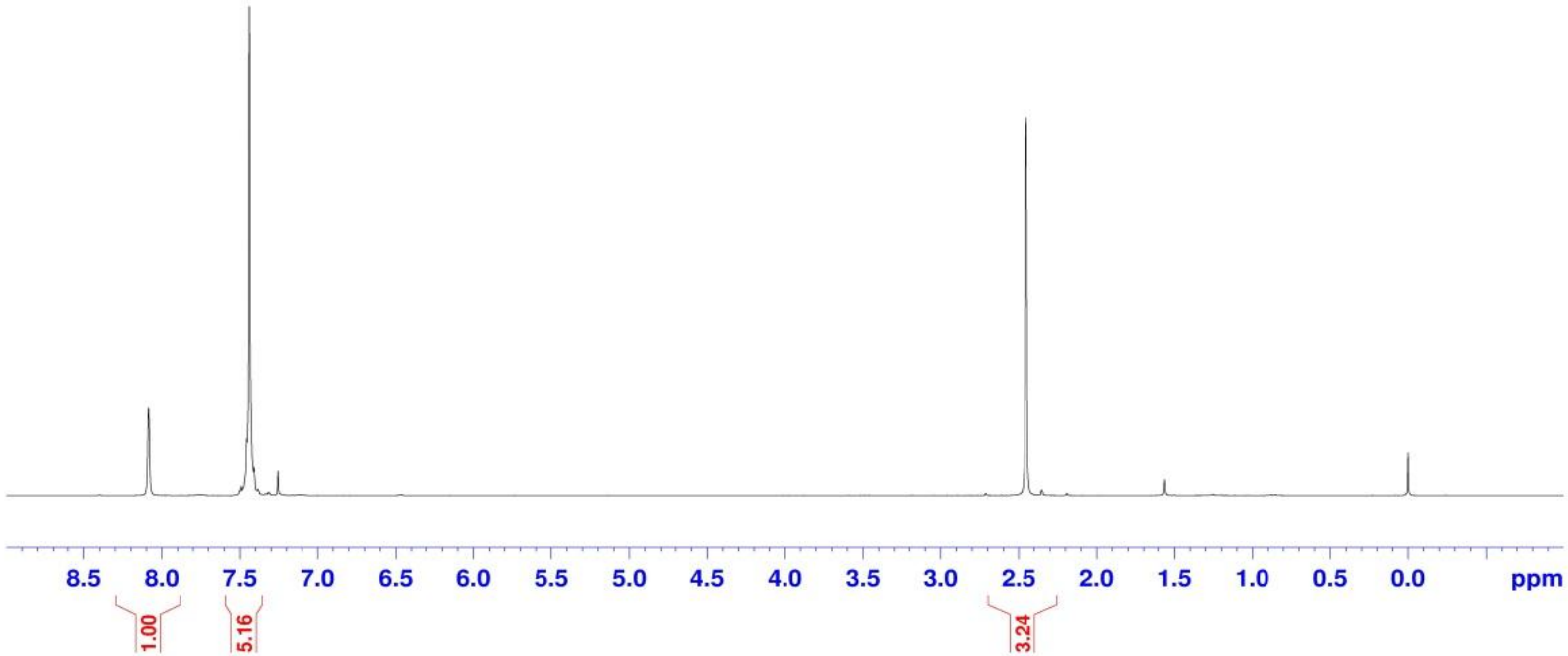


Espectro 19 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto 89

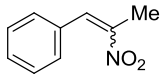


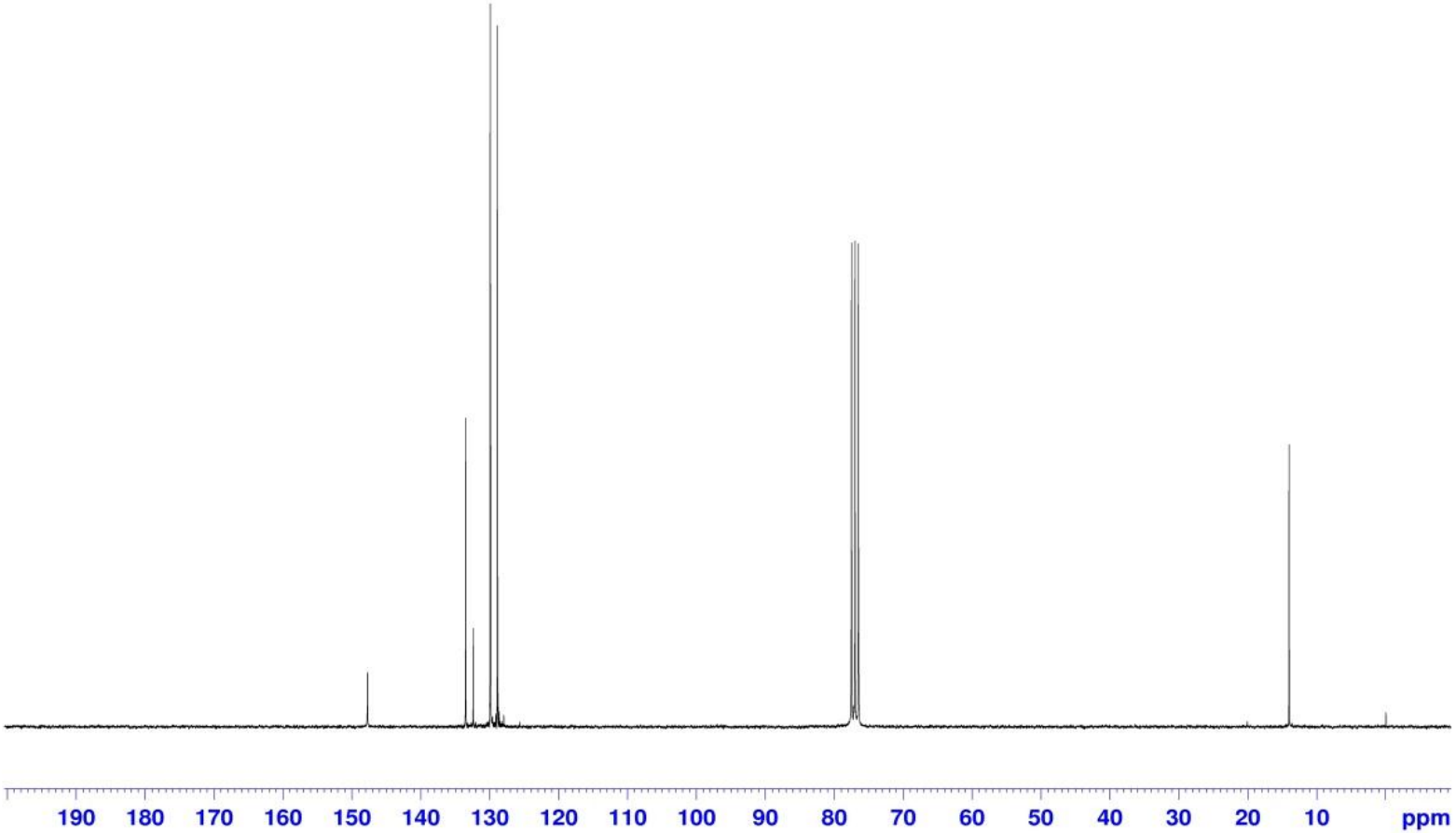
Espectro 20 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto 89



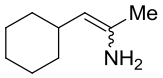


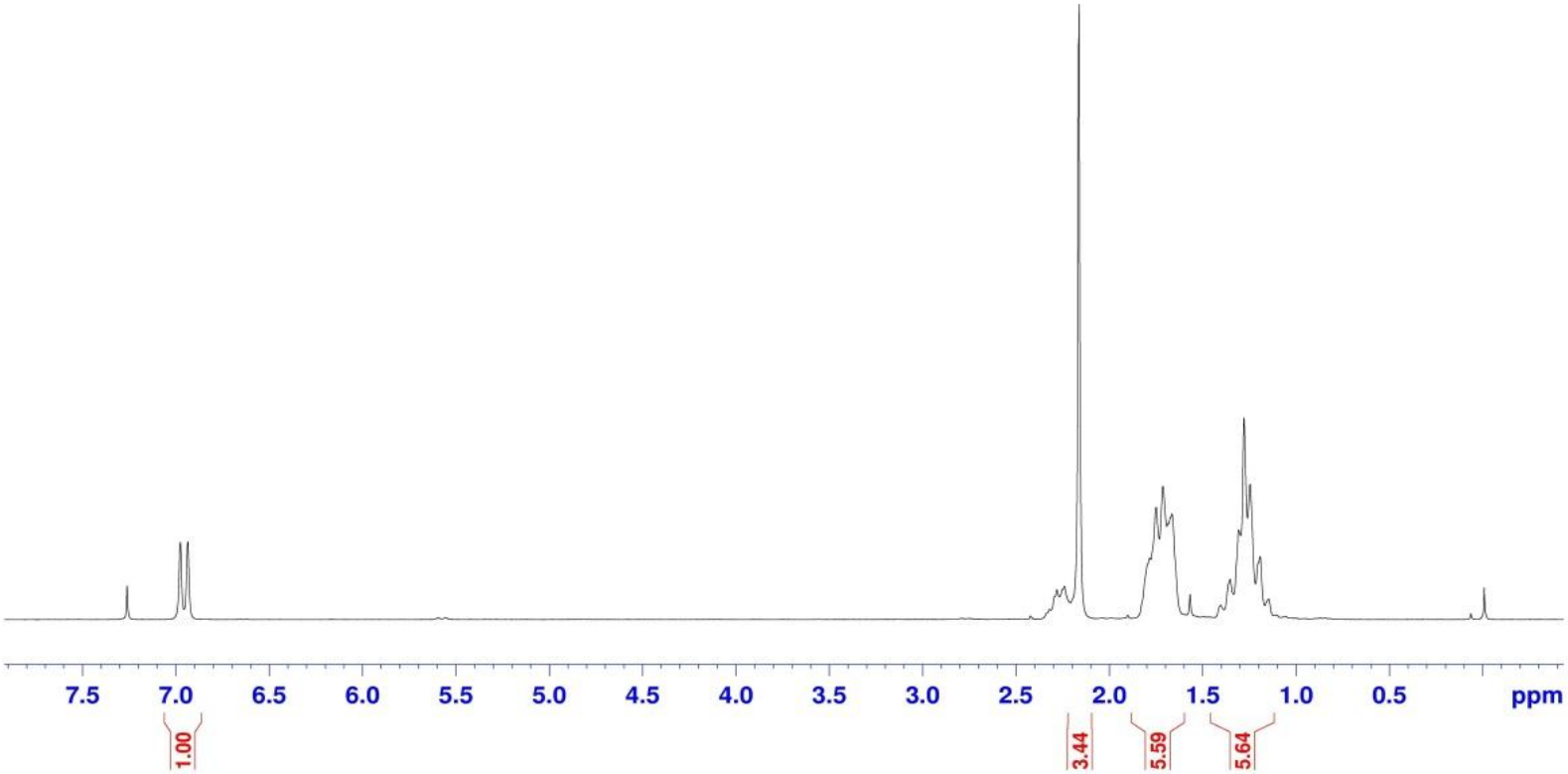
Espectro 21 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto 69a



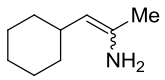


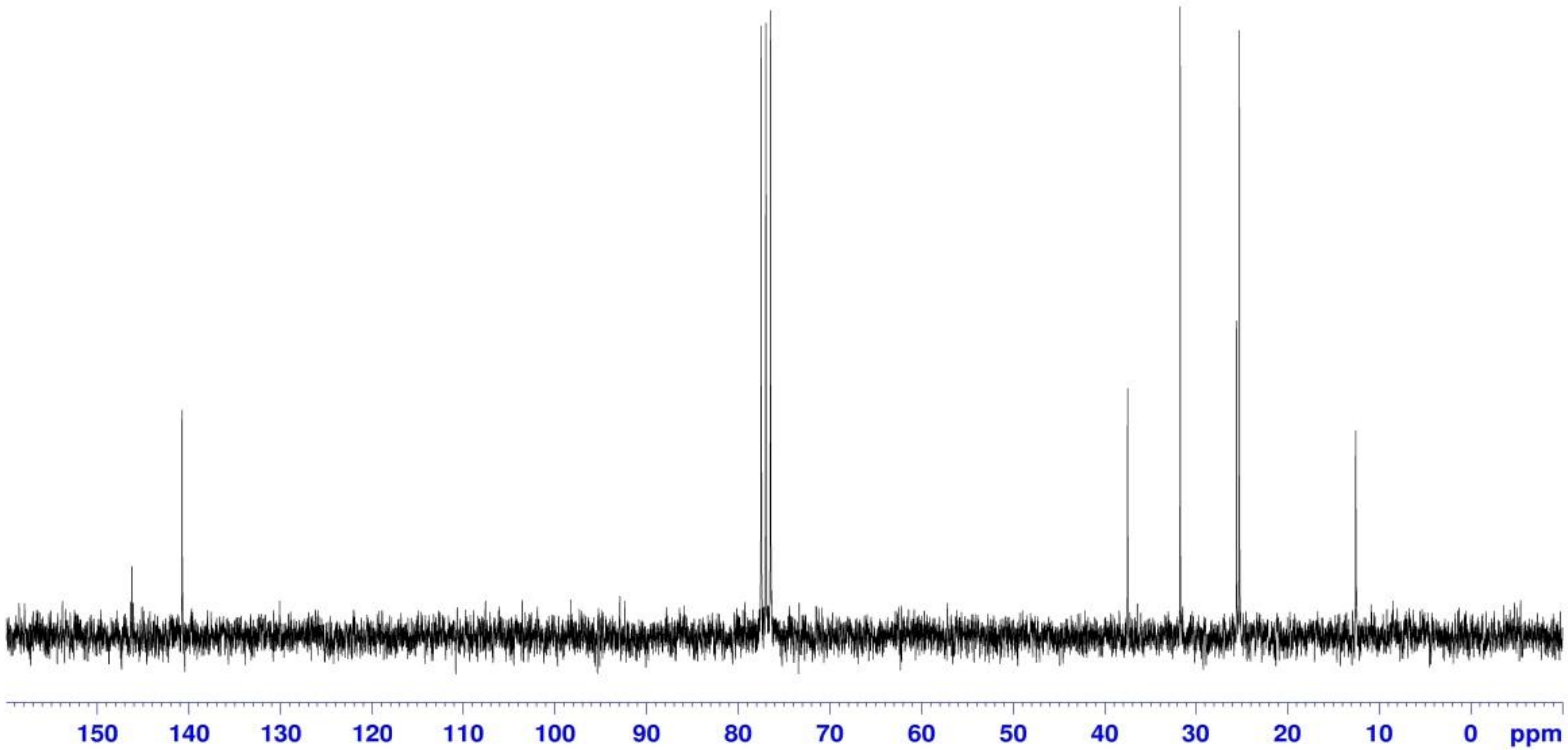
Espectro 22 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto 69a



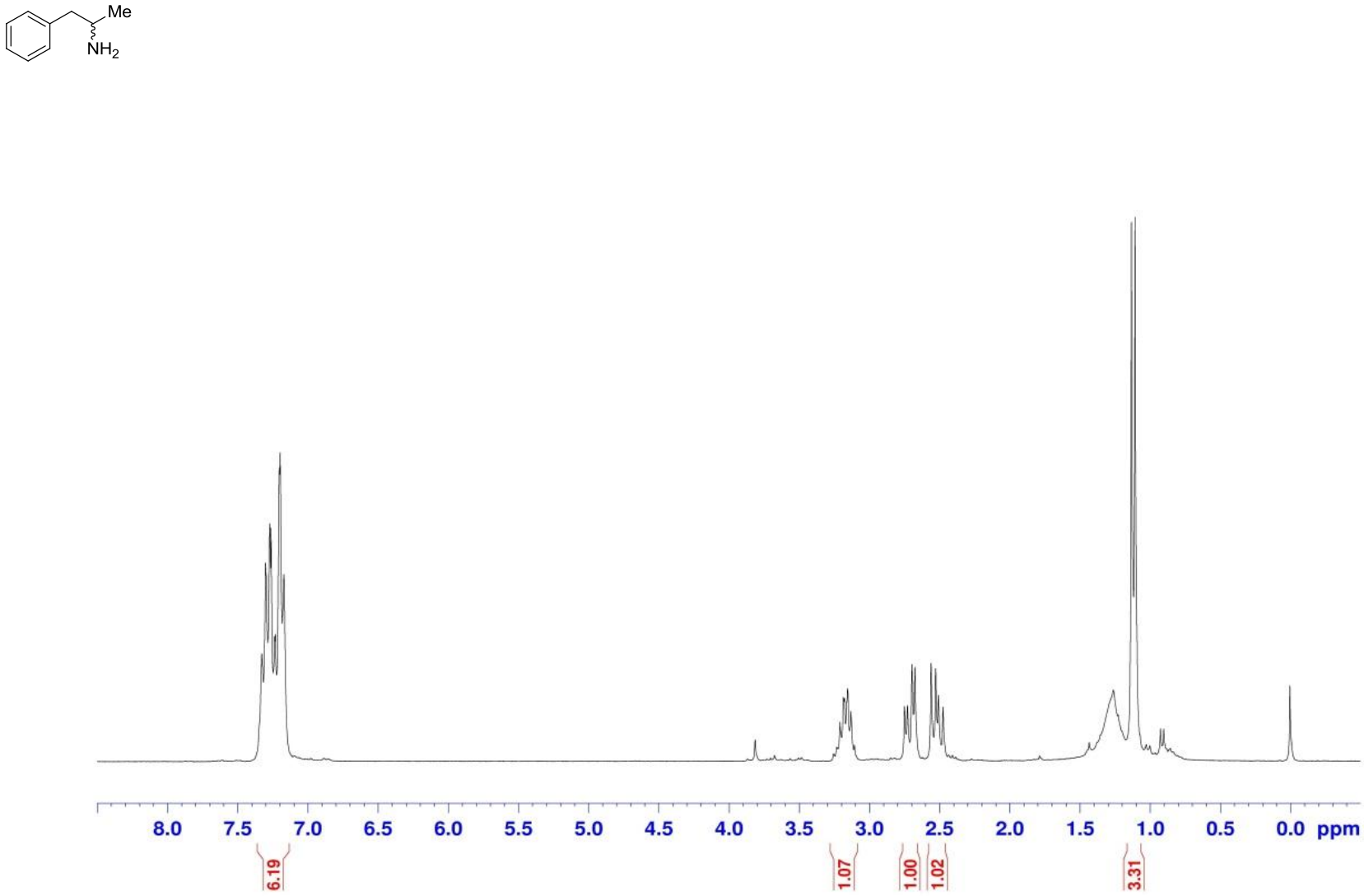


Espectro 23 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto 69b.

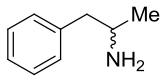


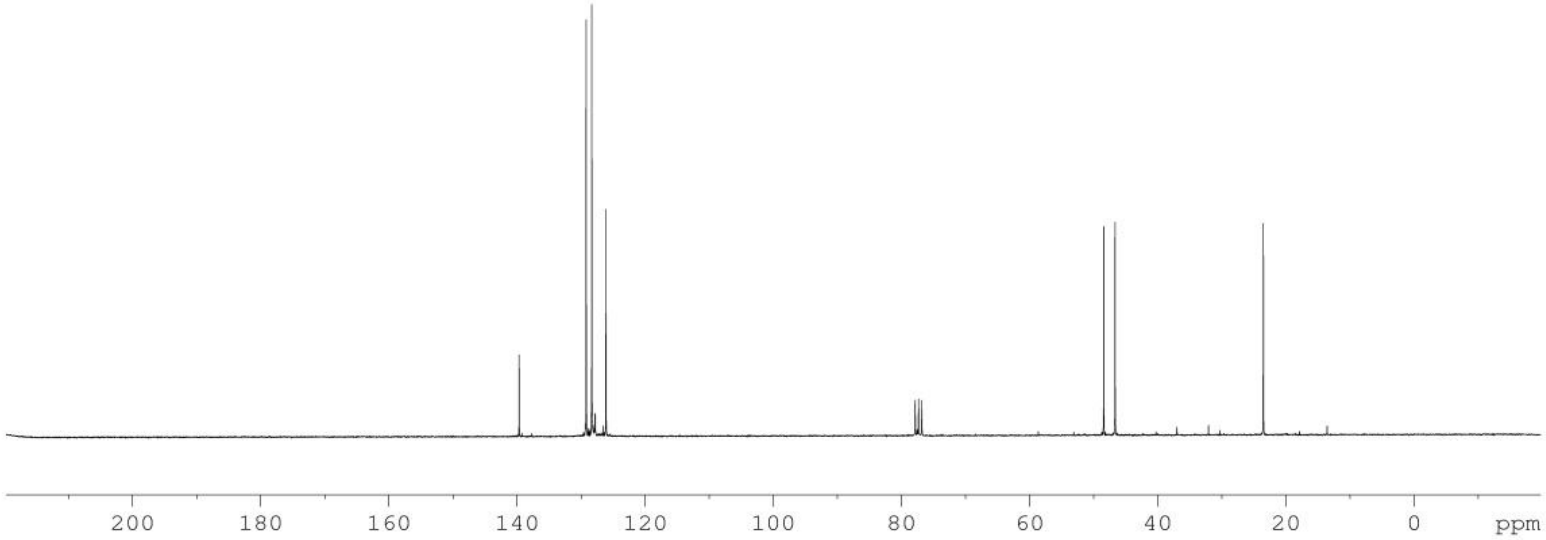


Espectro 24 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto 69b.

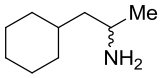


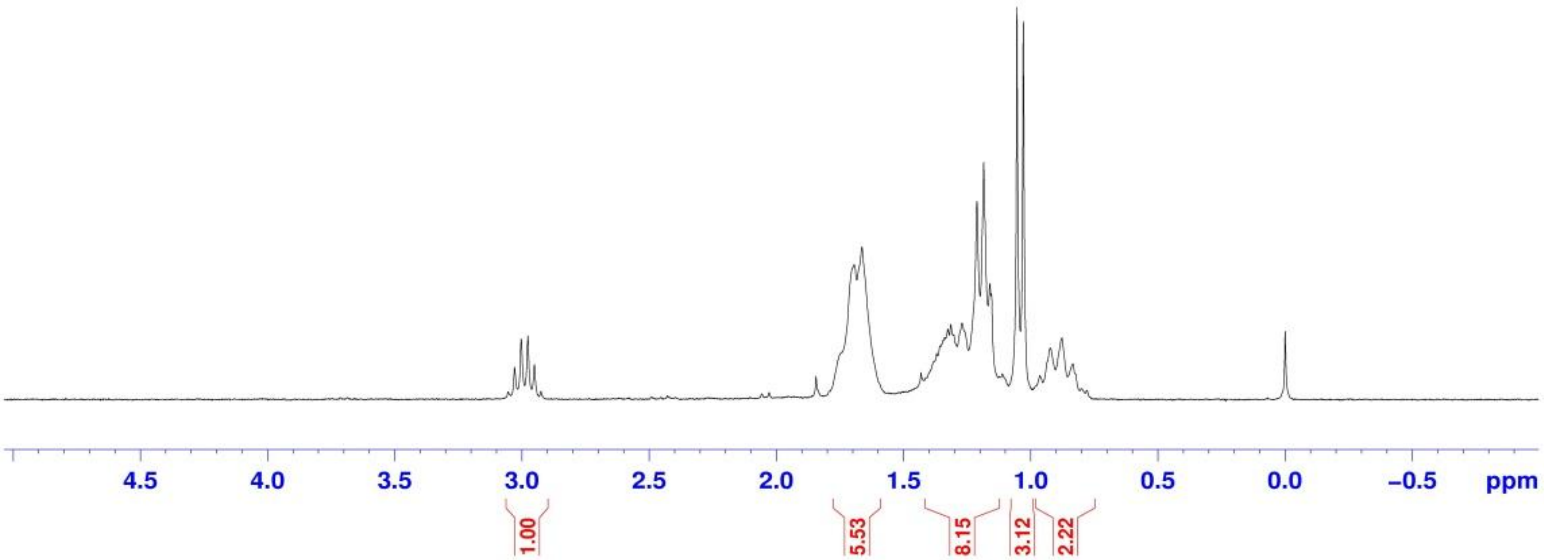
Espectro 25 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto 68a.



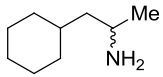


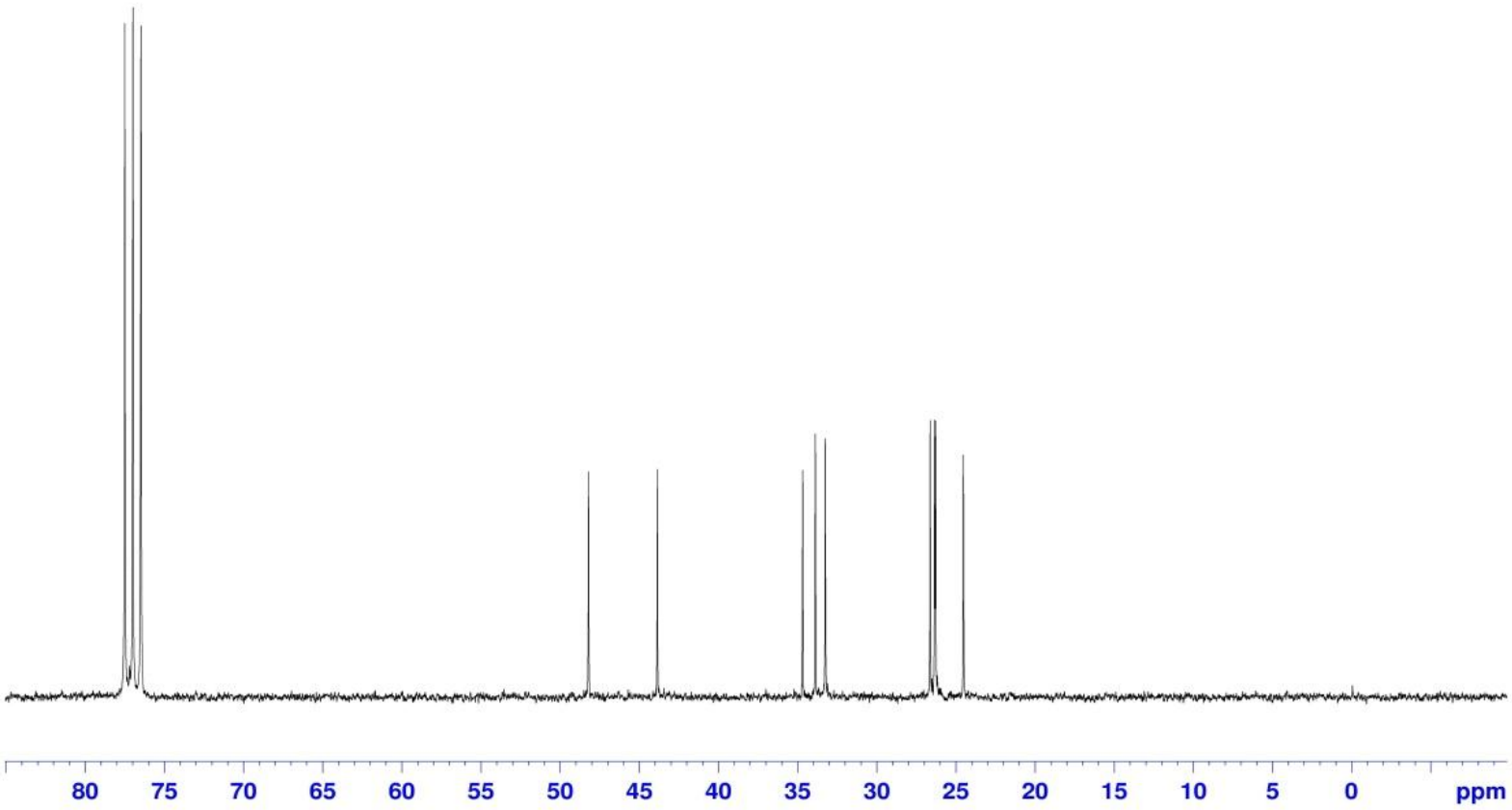
Espectro 26 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto 68a.



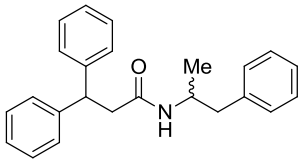


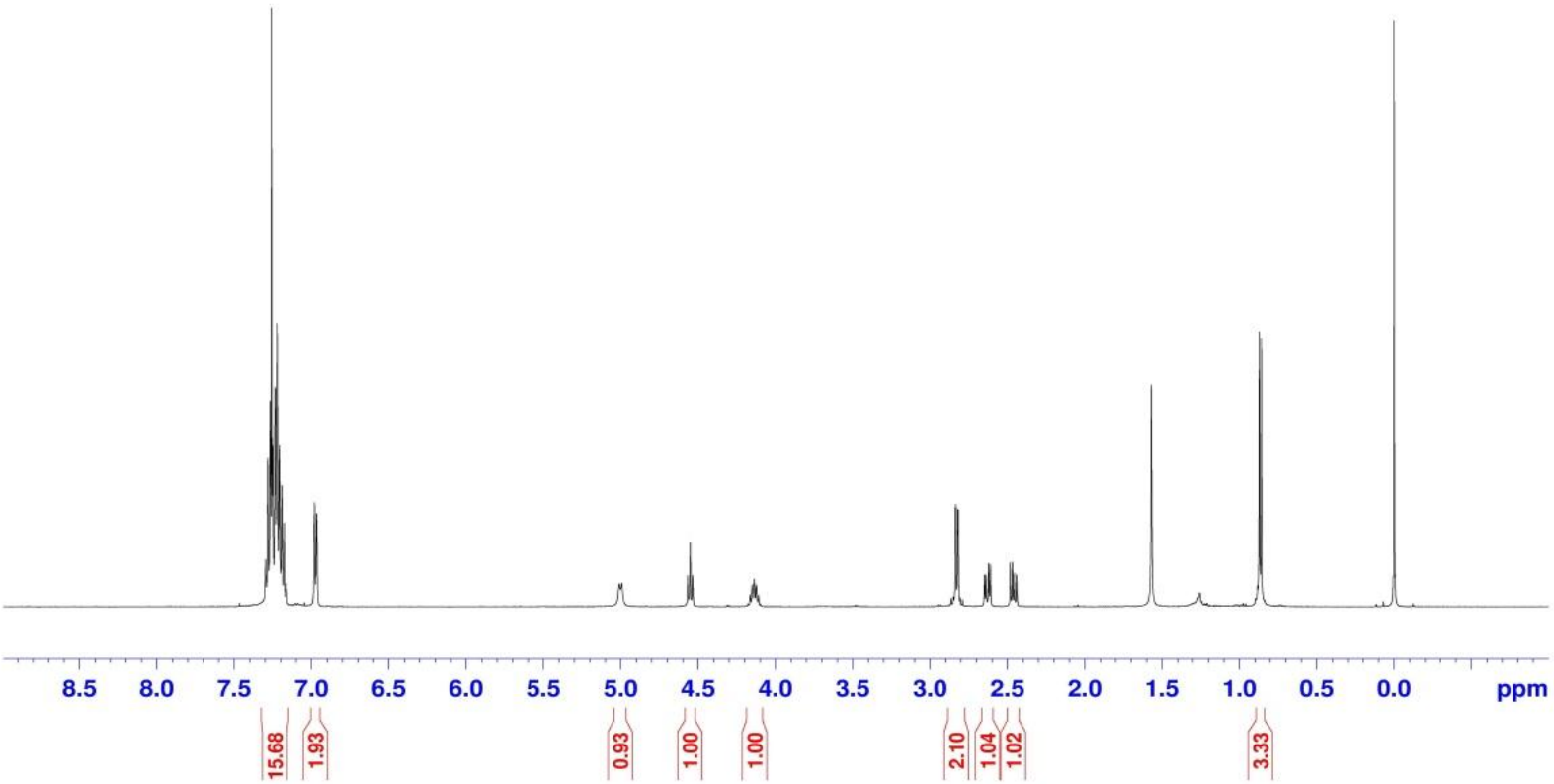
Espectro 27 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto 68b.



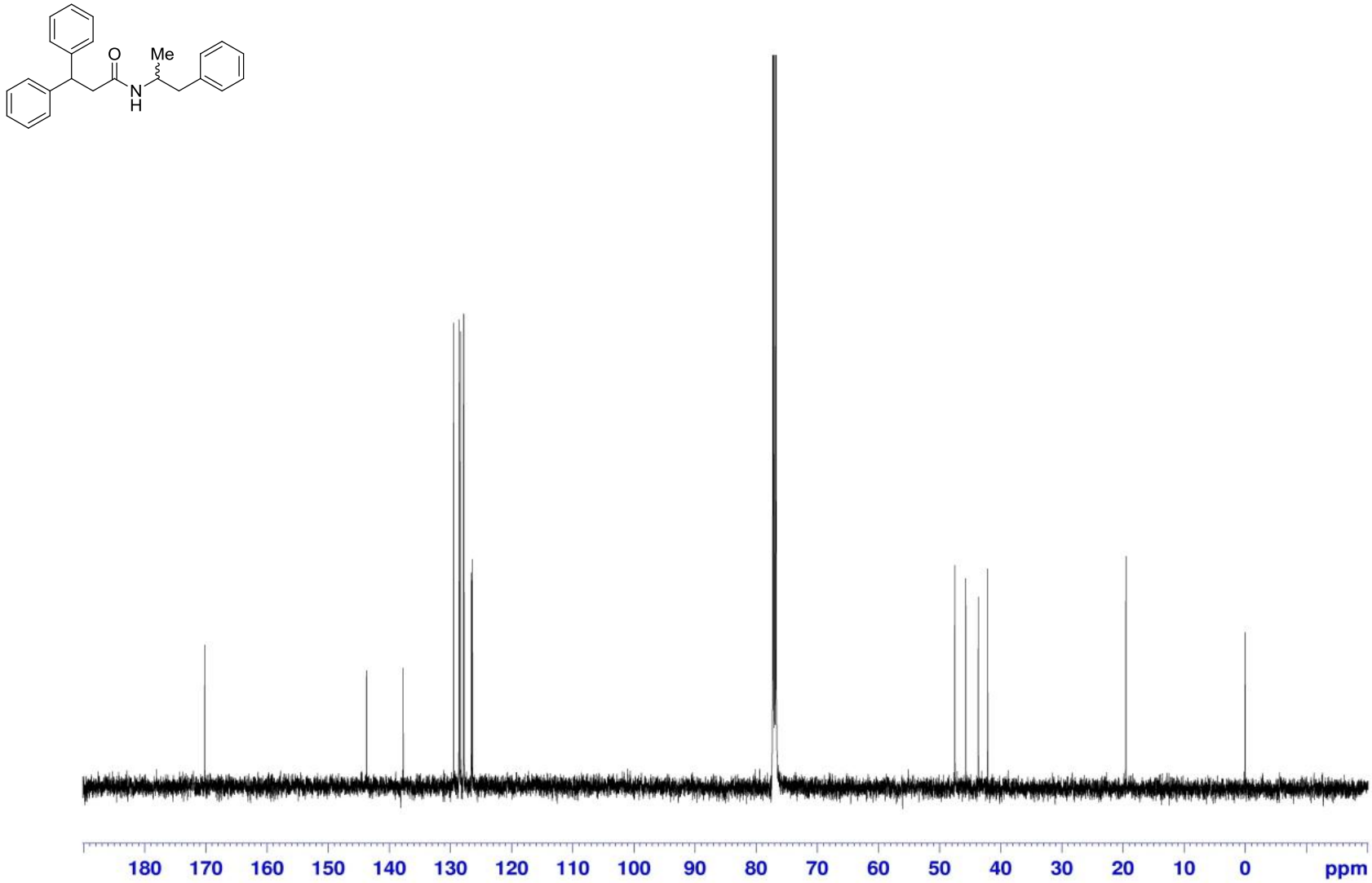


Espectro 28 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto 68b.

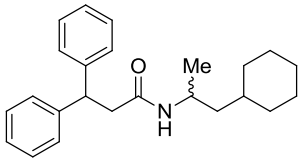


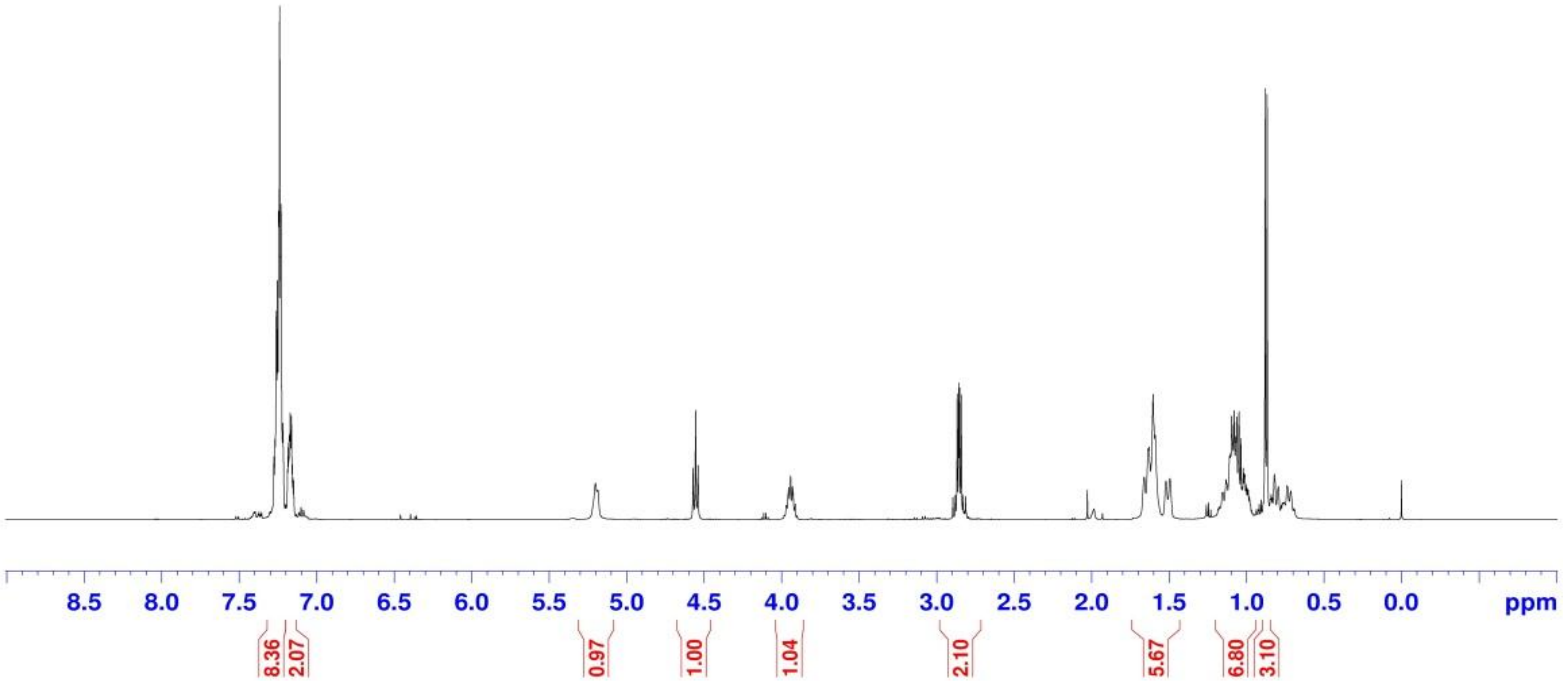


Espectro 29 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto 70a.

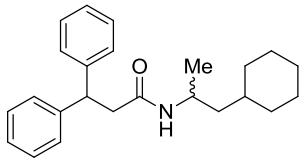


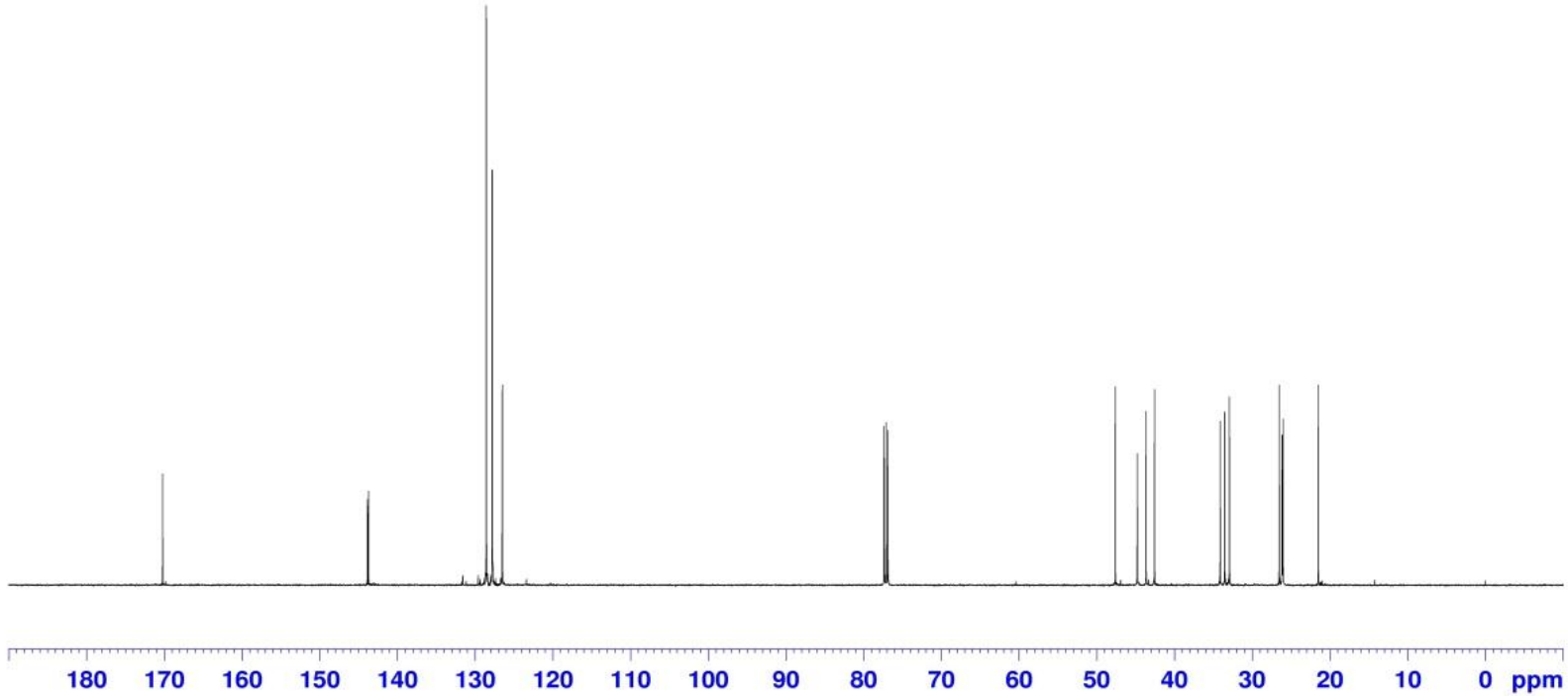
Espectro 30 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **70a**.



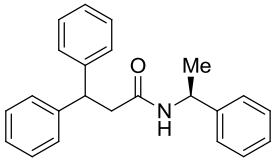


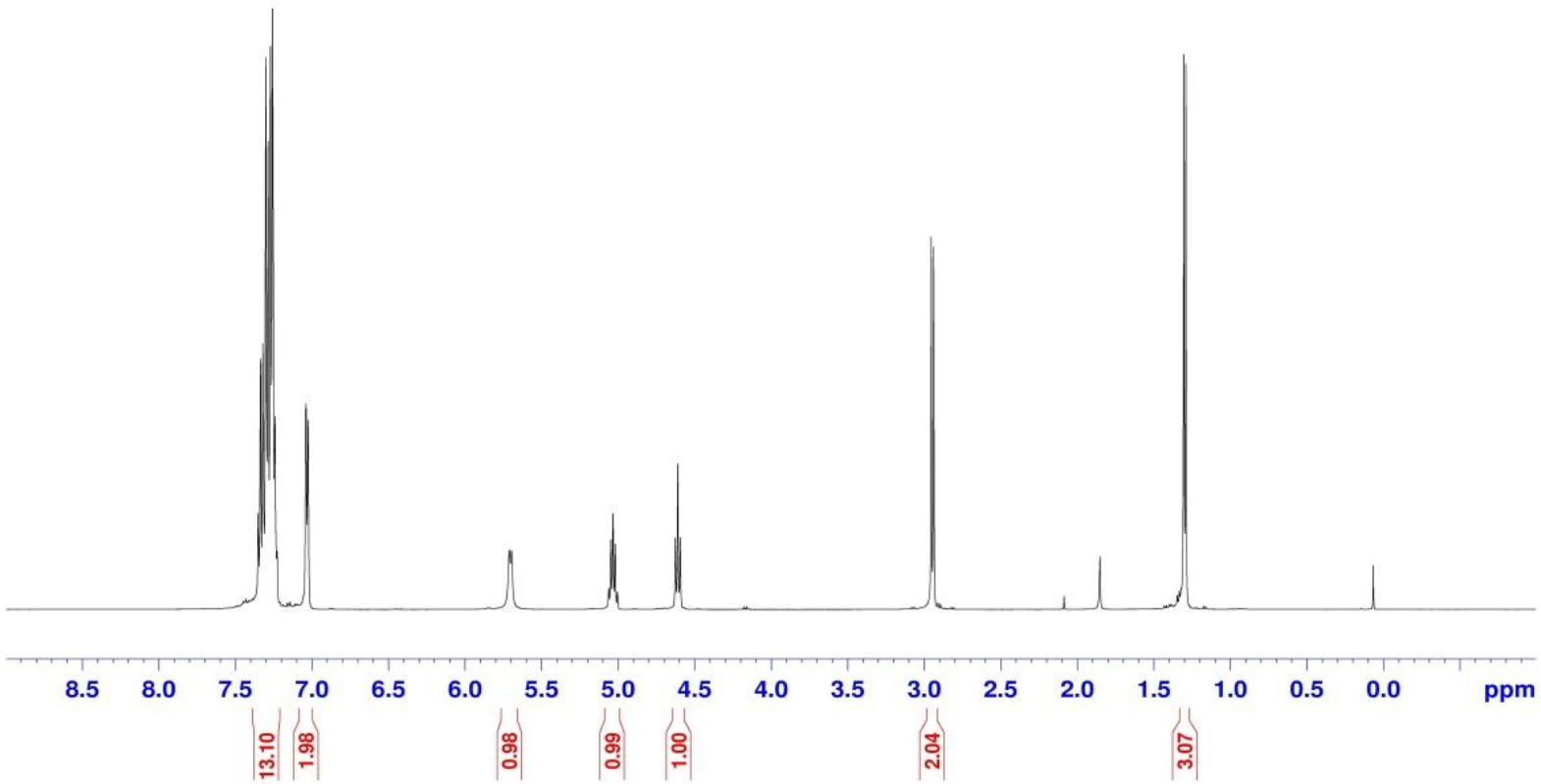
Espectro 31 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto 70b.



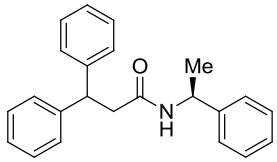


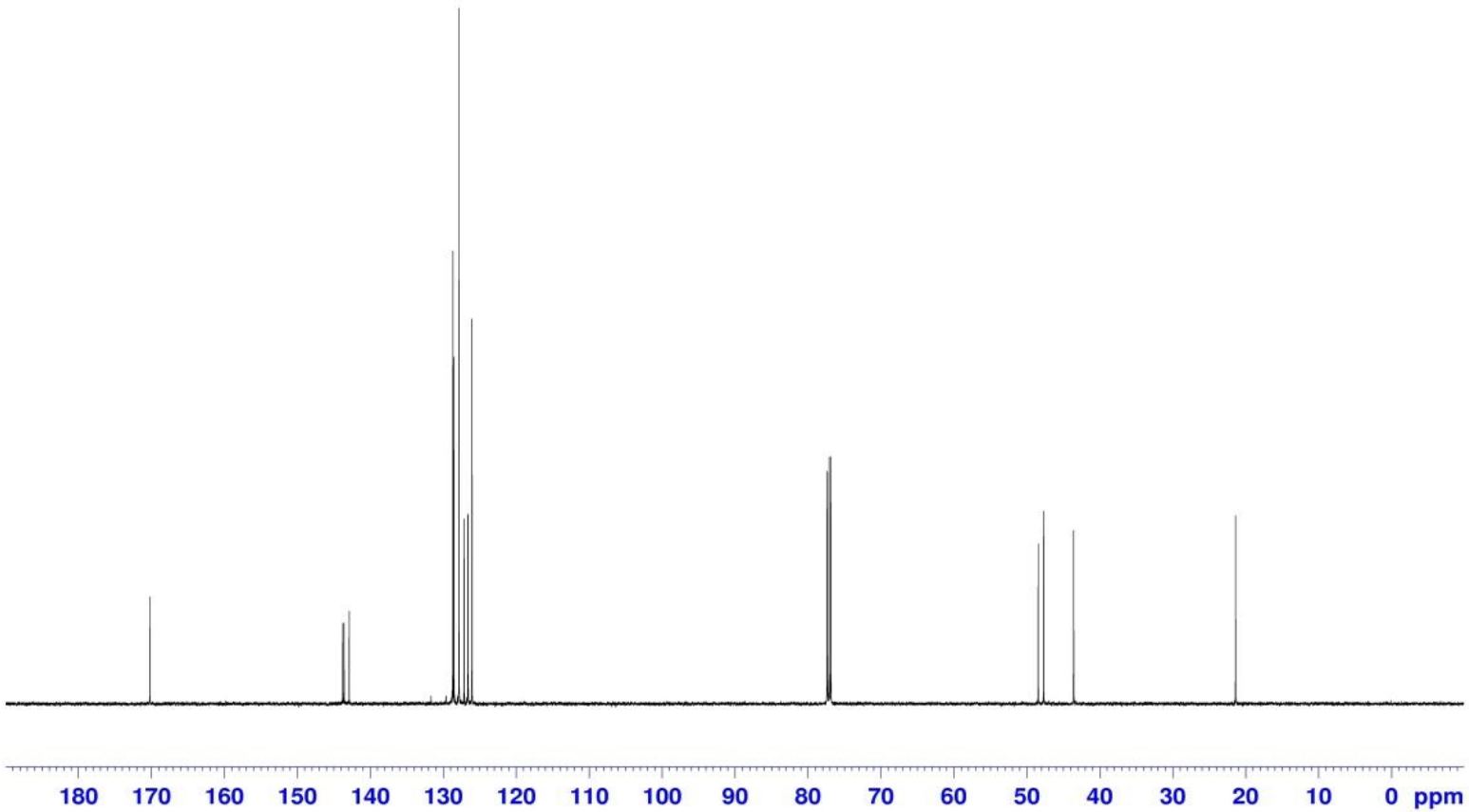
Espectro 32 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **70b**.



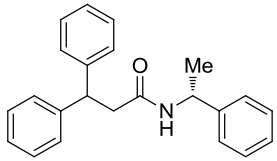


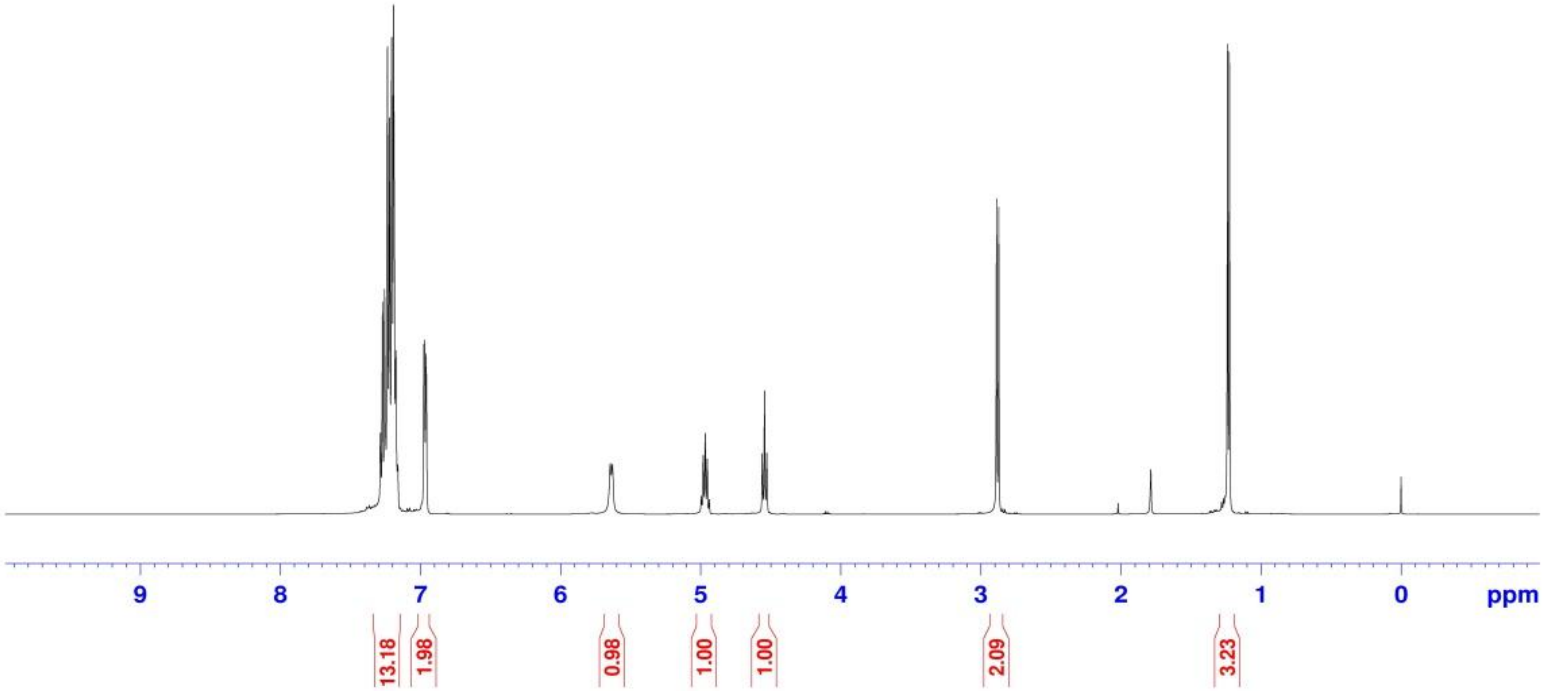
Espectro 33 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto 79a.



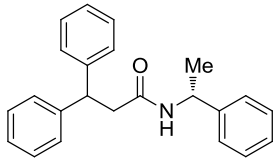


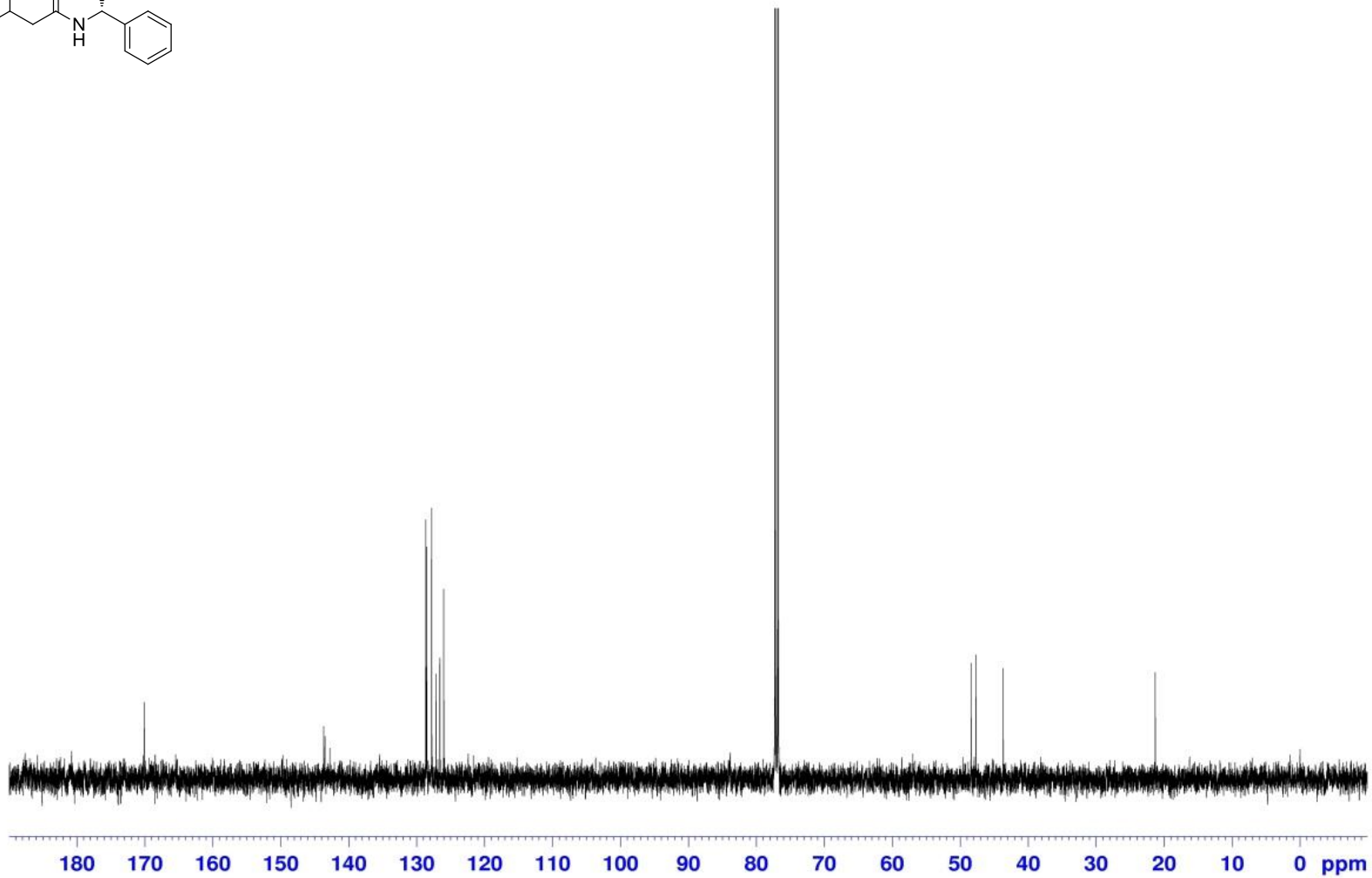
Espectro 34 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **79a**.



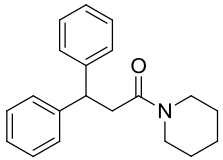


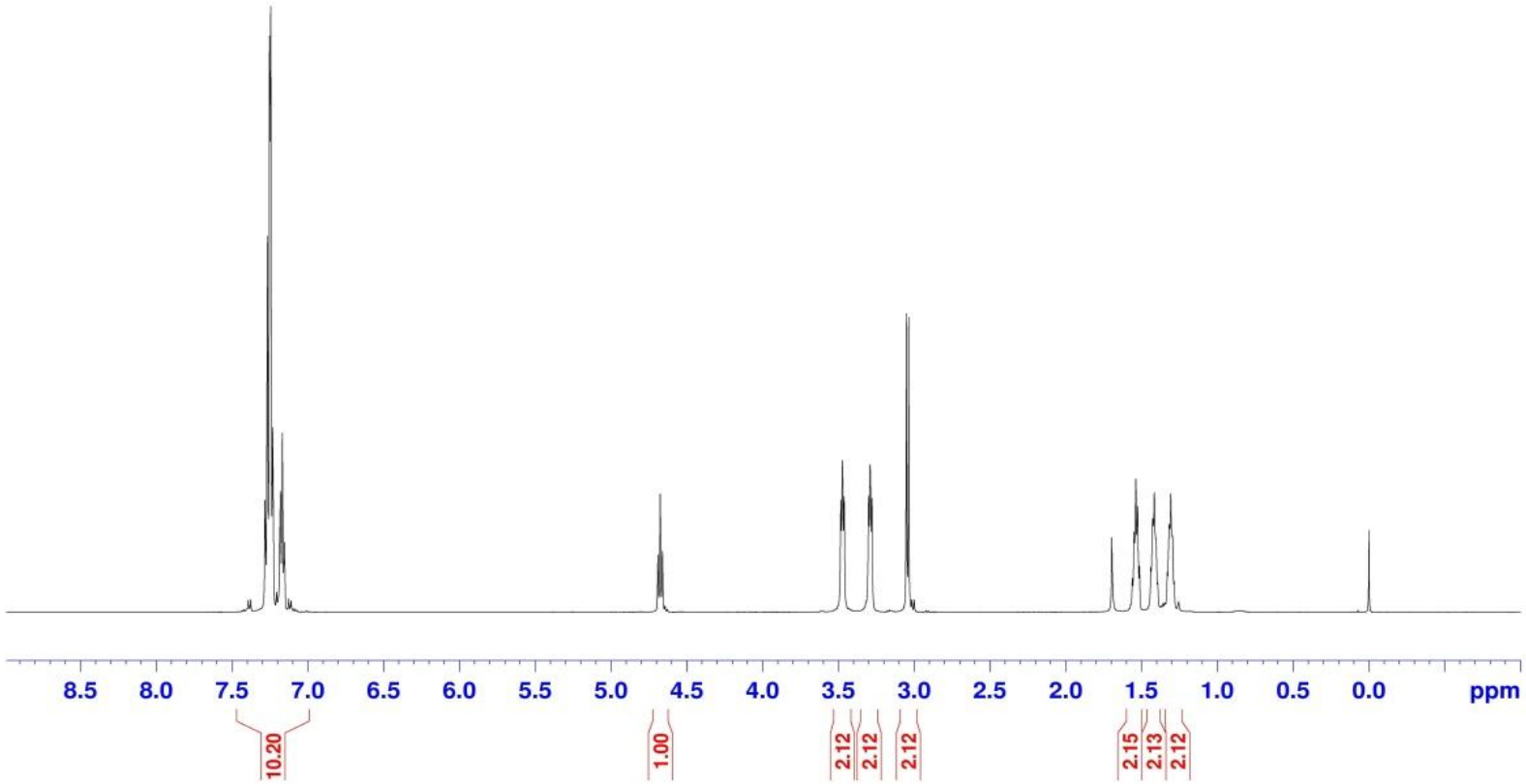
Espectro 35 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto 79b.



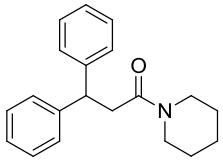


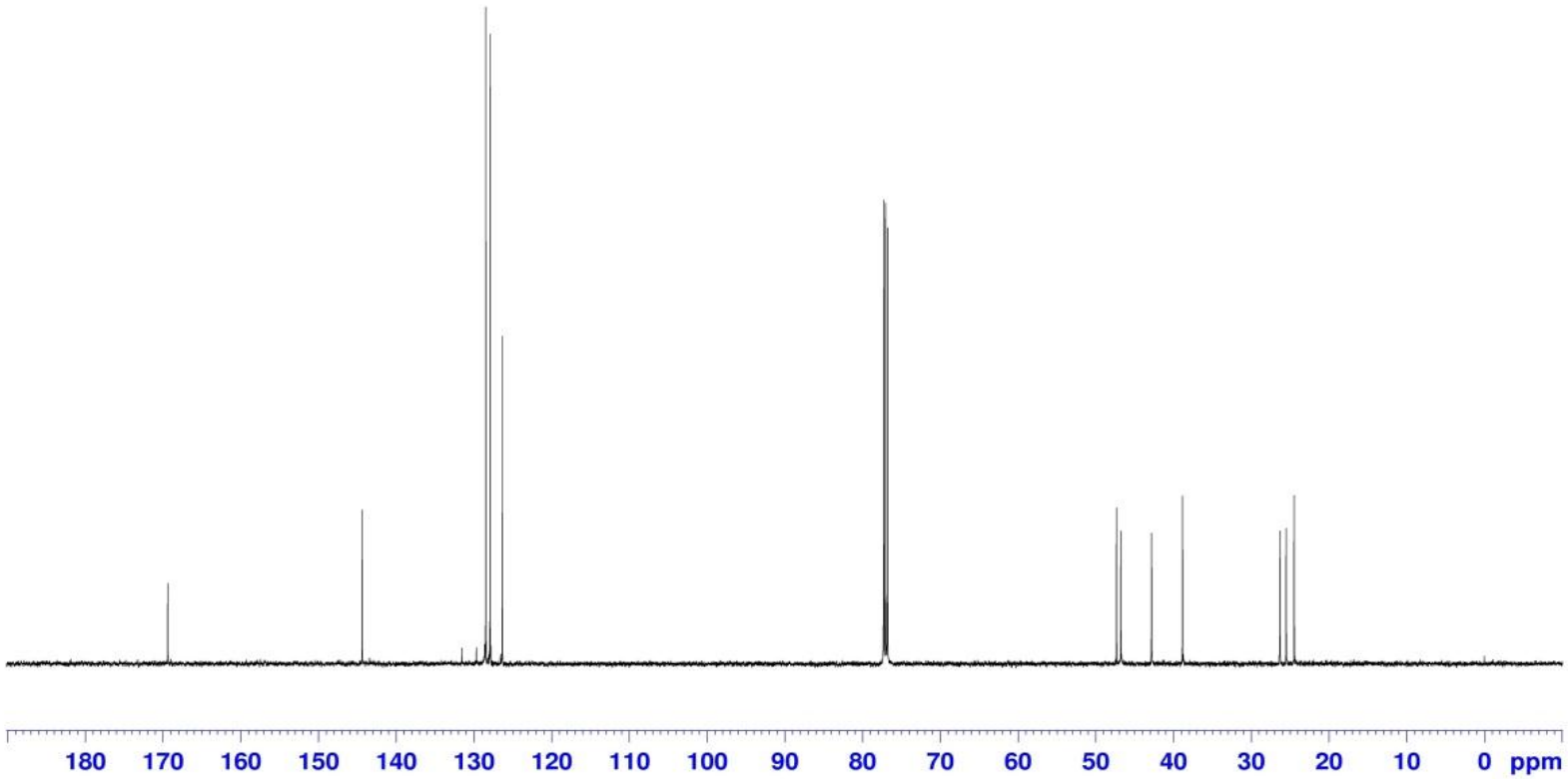
Espectro 36 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto 79b



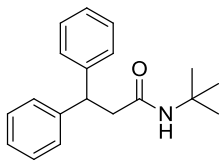


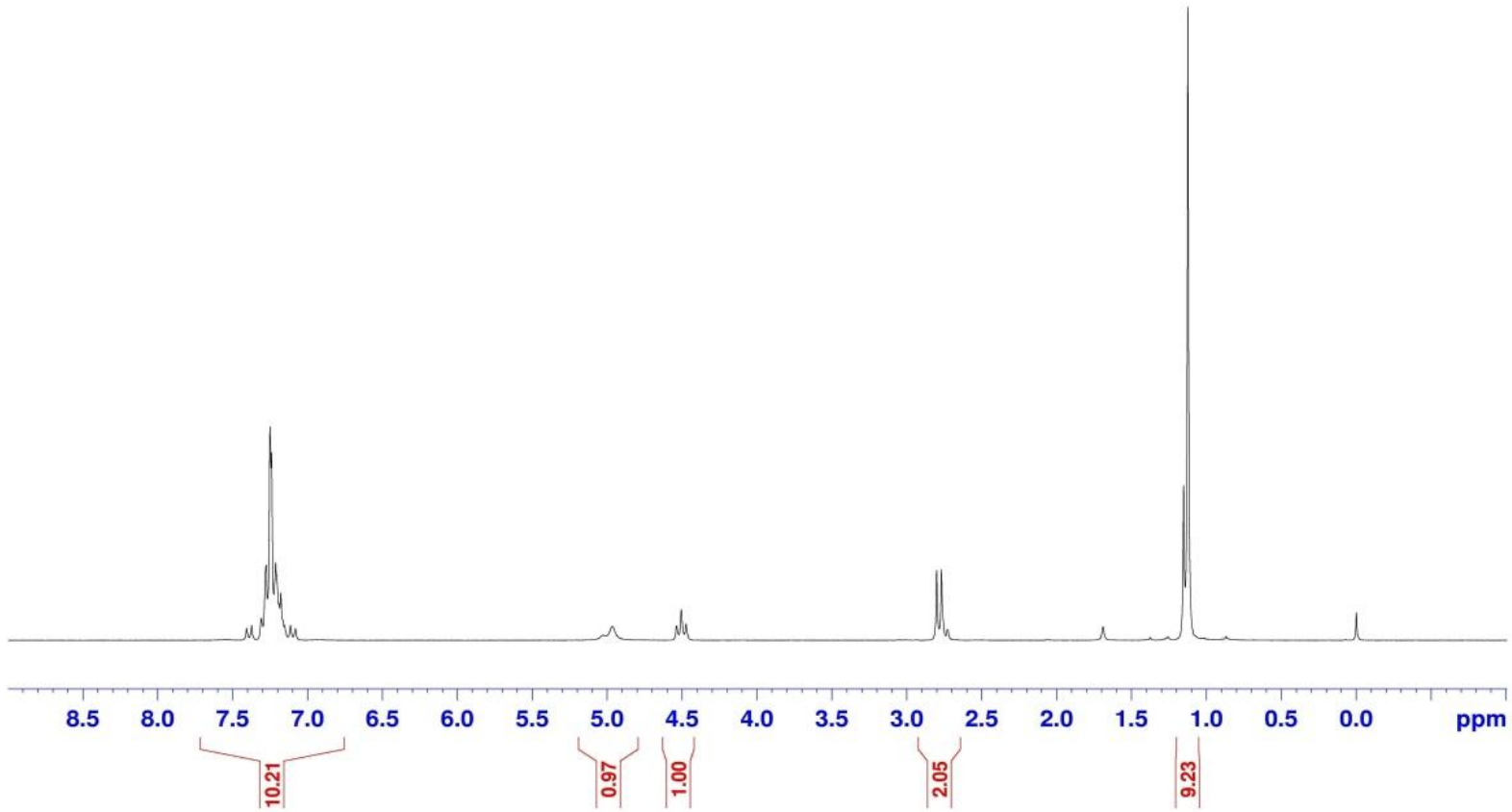
Espectro 37 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **79c**.



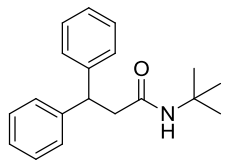


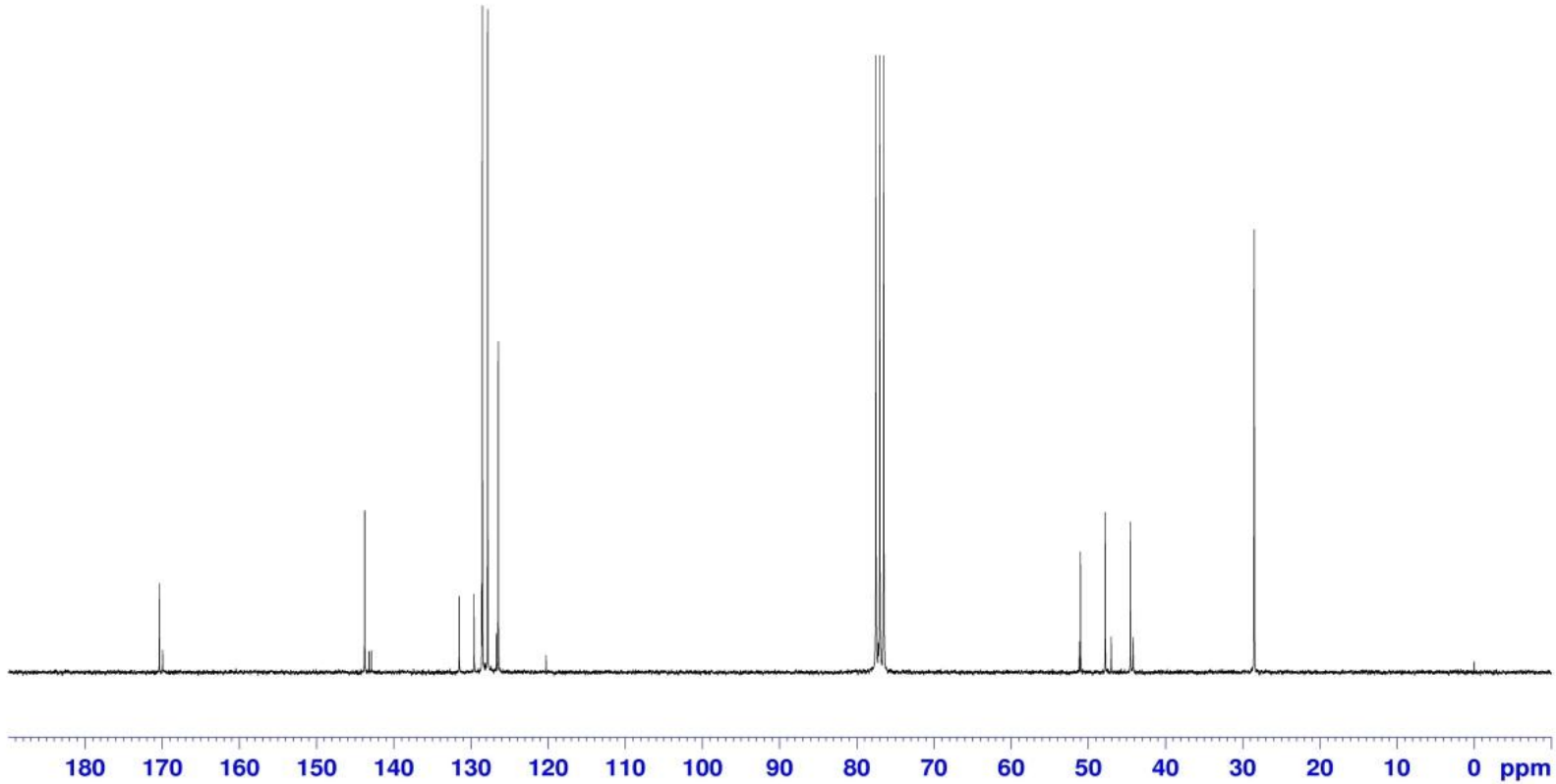
Espectro 38 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **79c**.



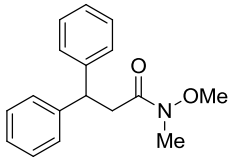


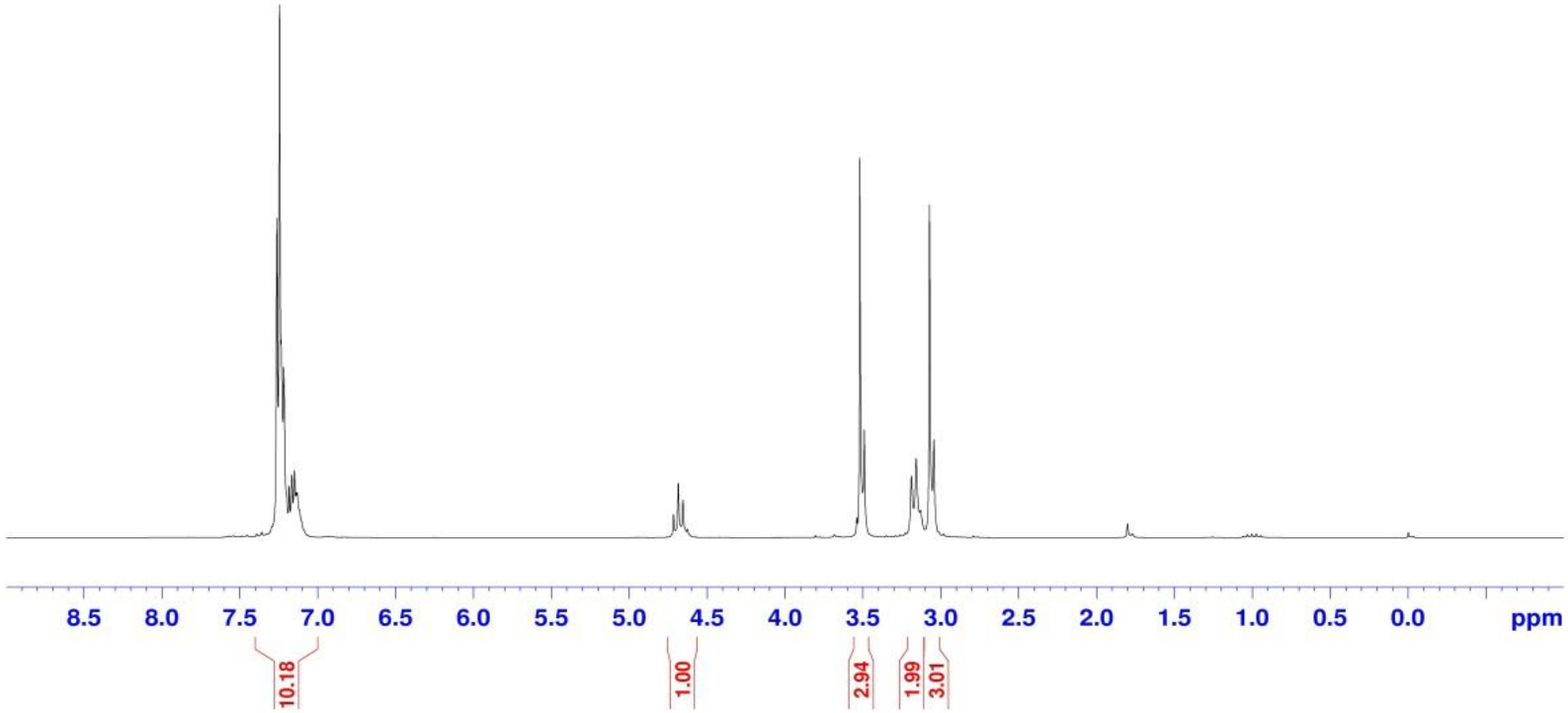
Espectro 39 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **80**.



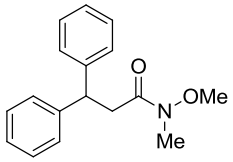


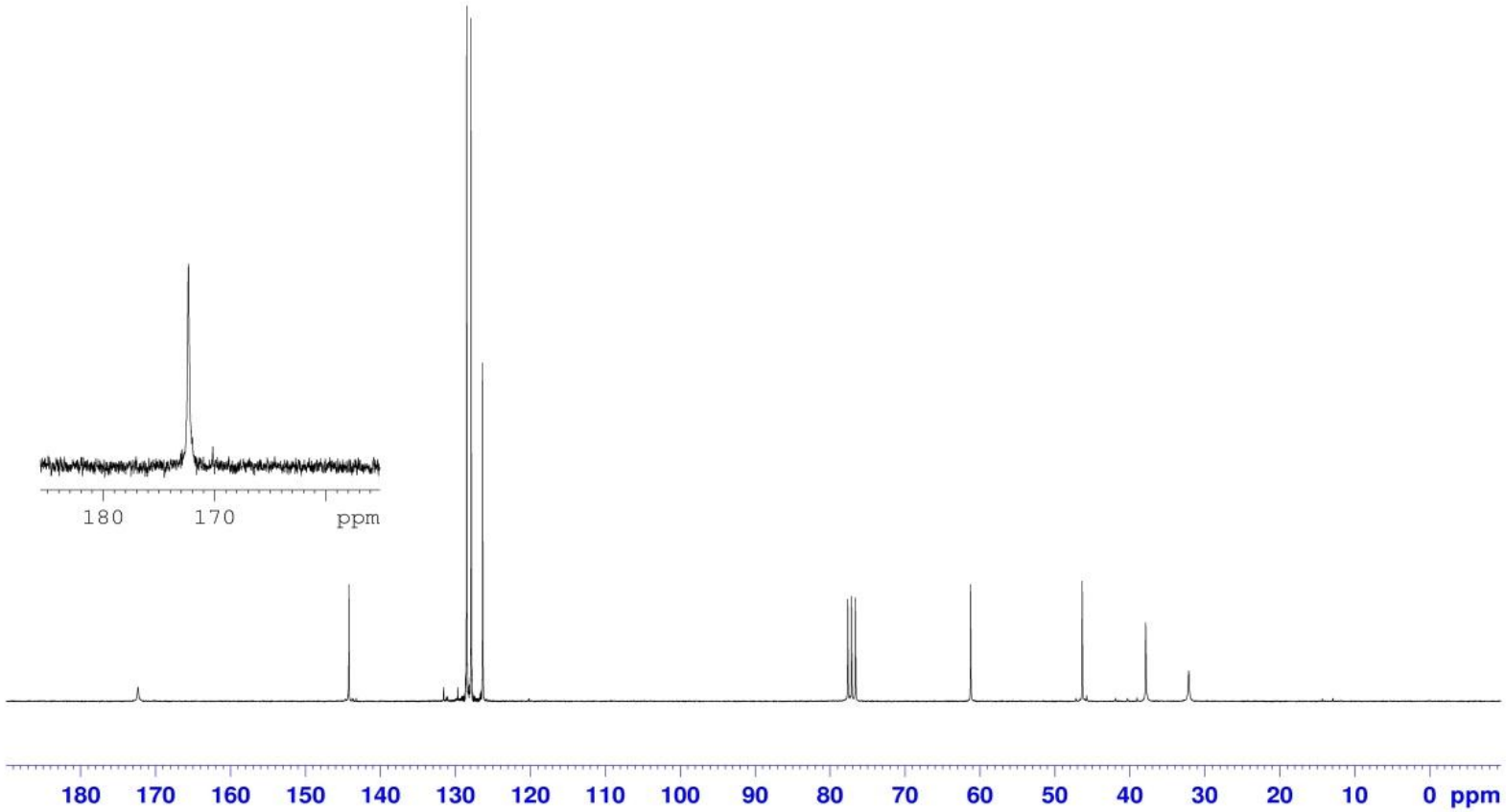
Espectro 40 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **80**.



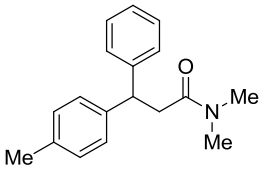


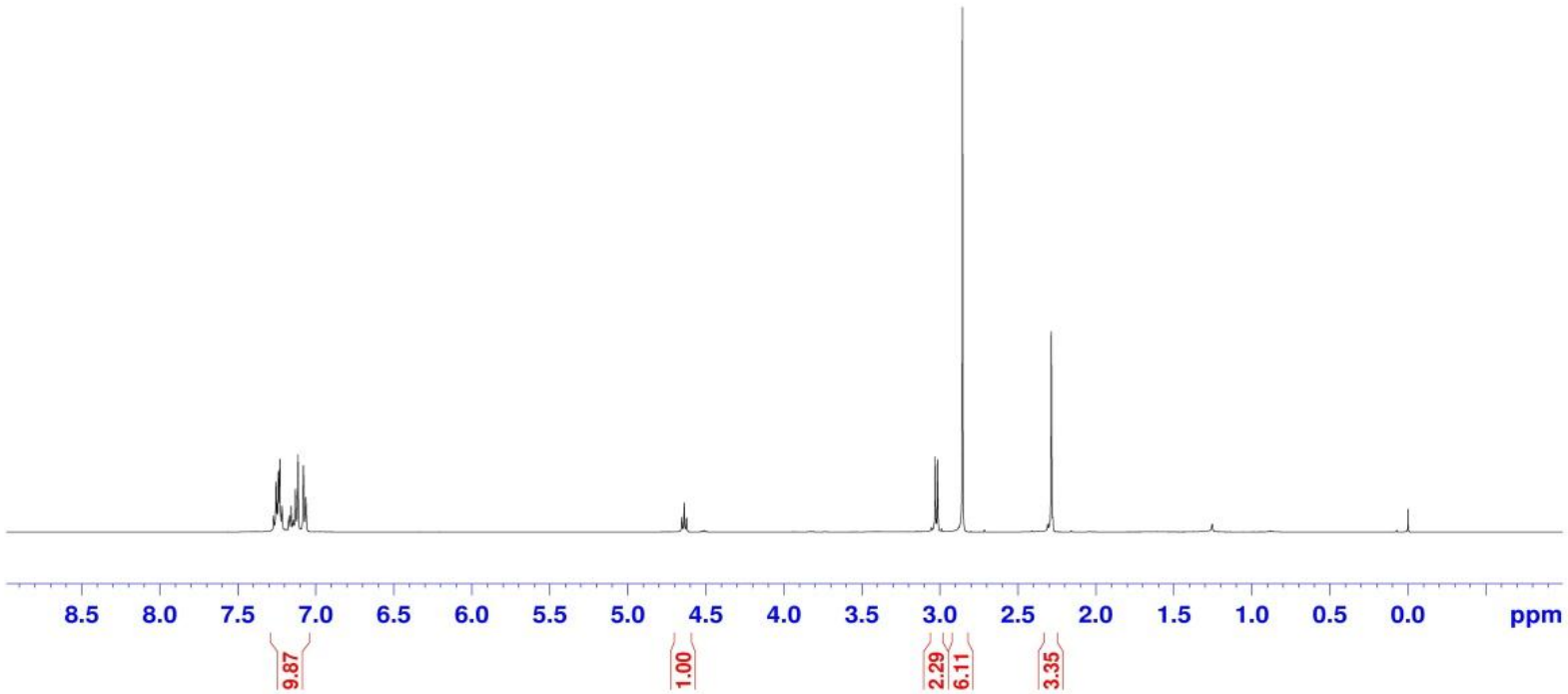
Espectro 41 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 250 MHz) do composto **84**.



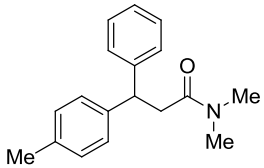


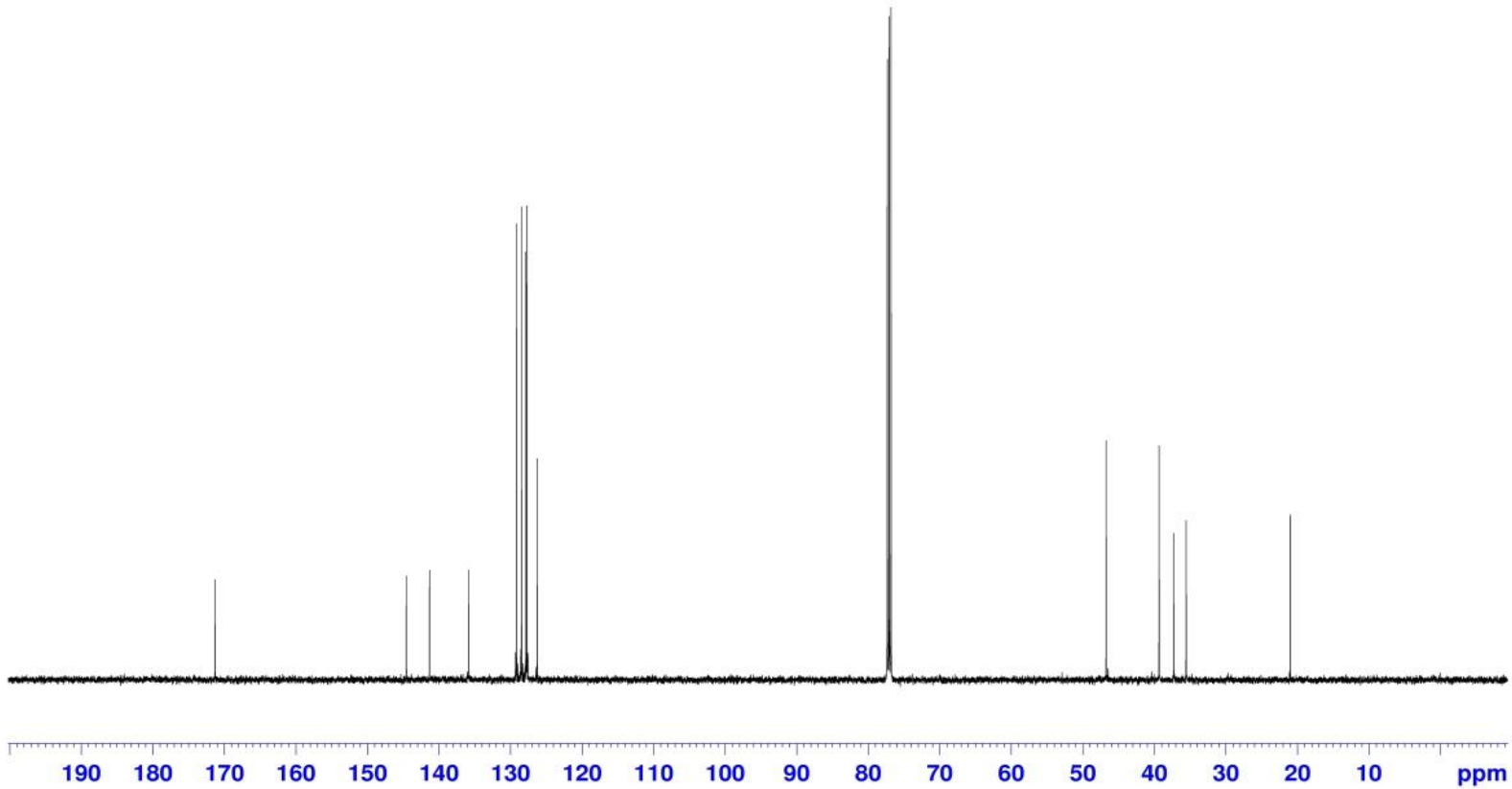
Espectro 42 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 63 MHz) do composto **84**.



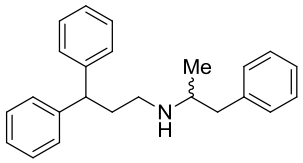


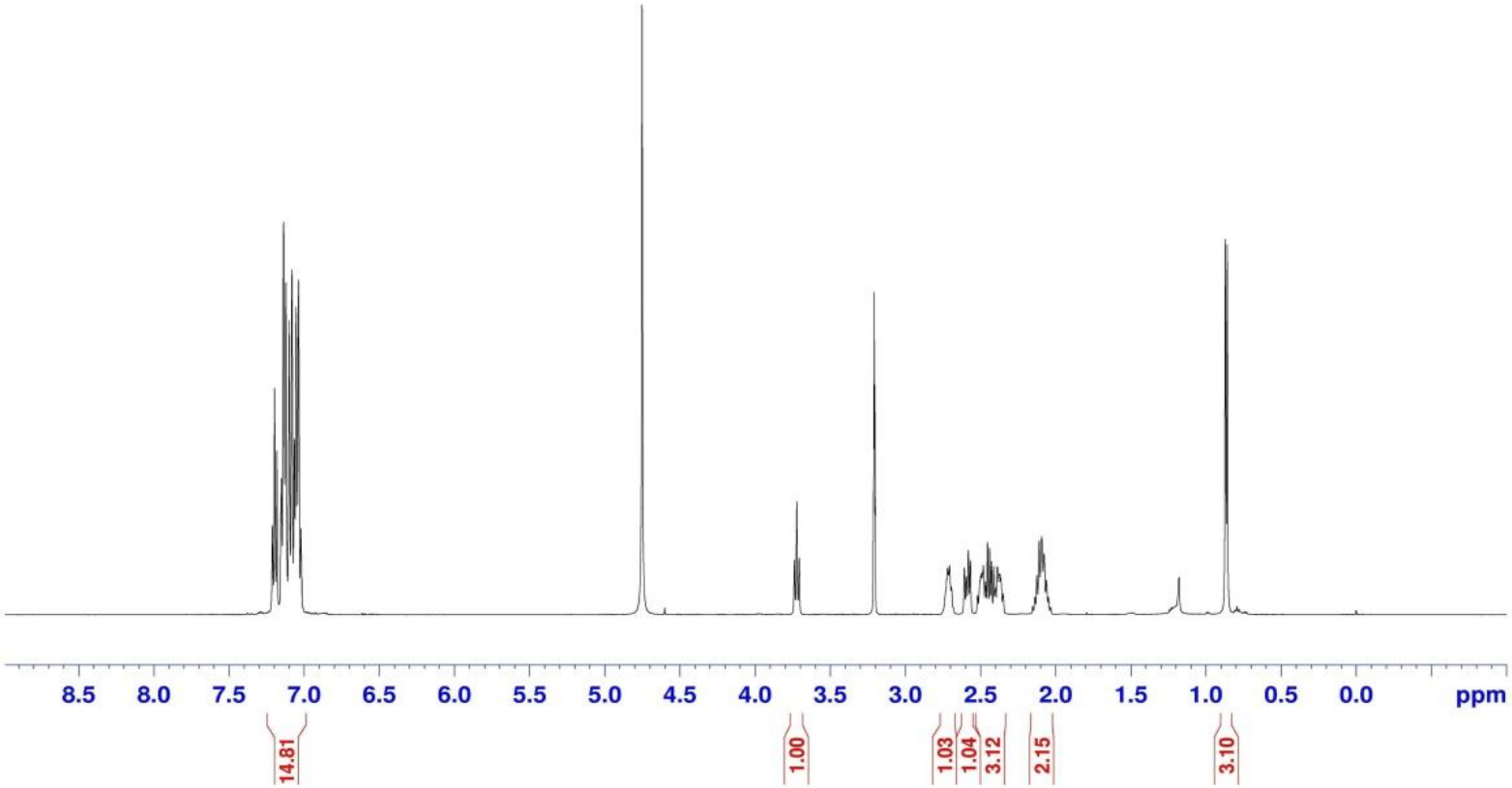
Espectro 43 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **90**.



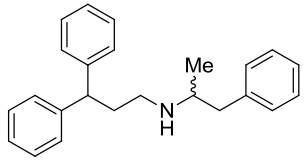


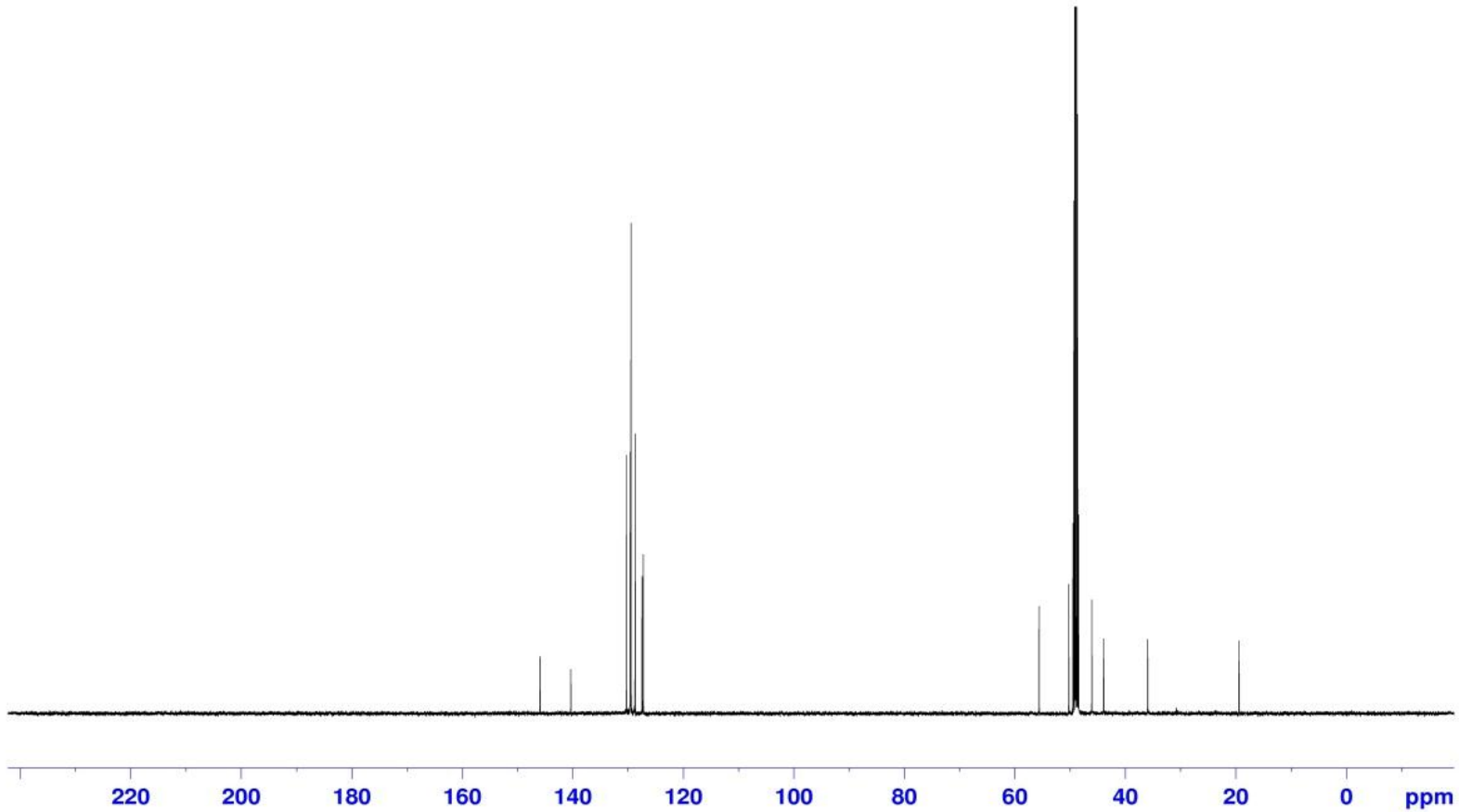
Espectro 44 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **90**.



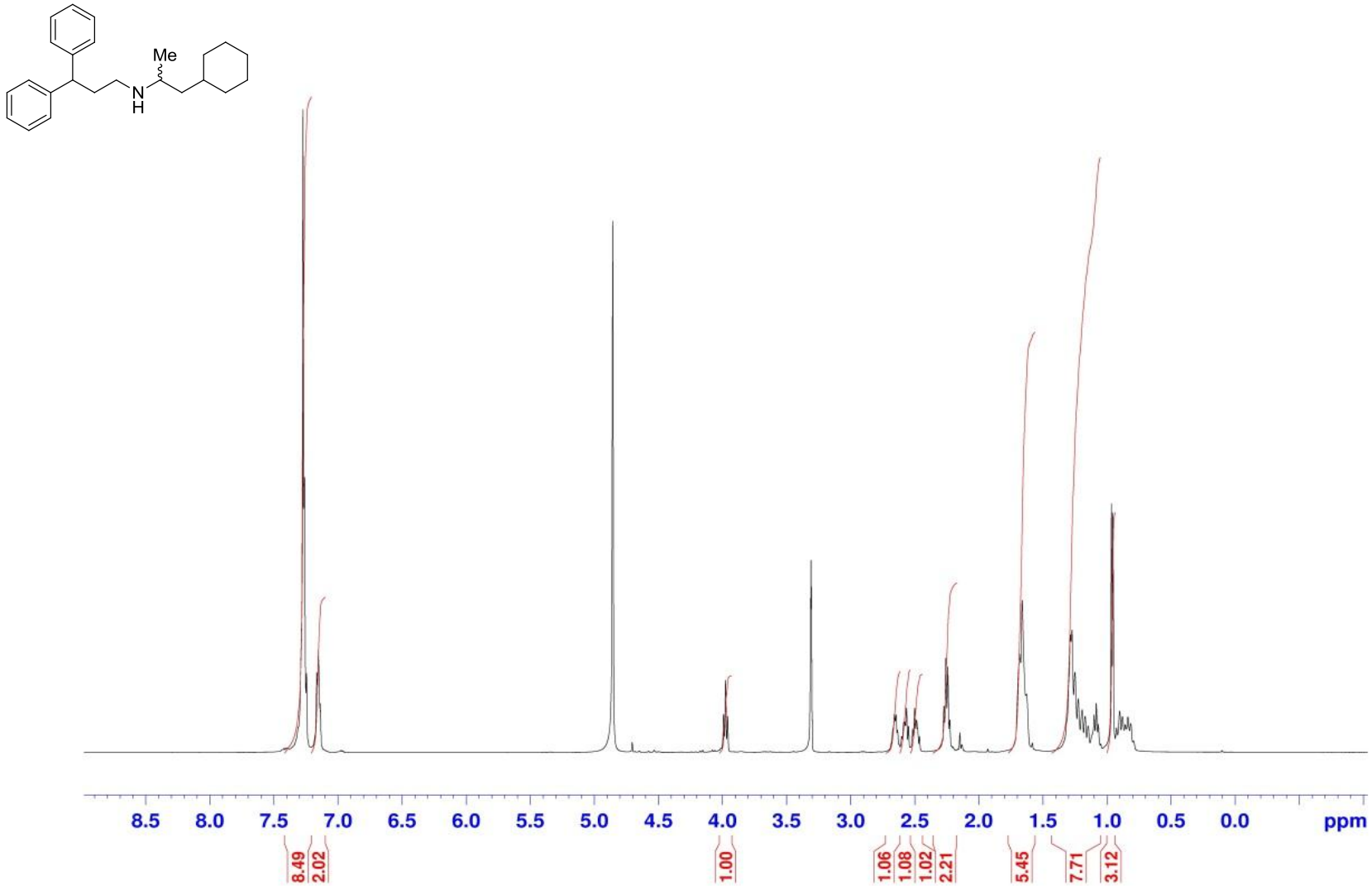


Espectro 45 - RMN ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) do composto **17**.

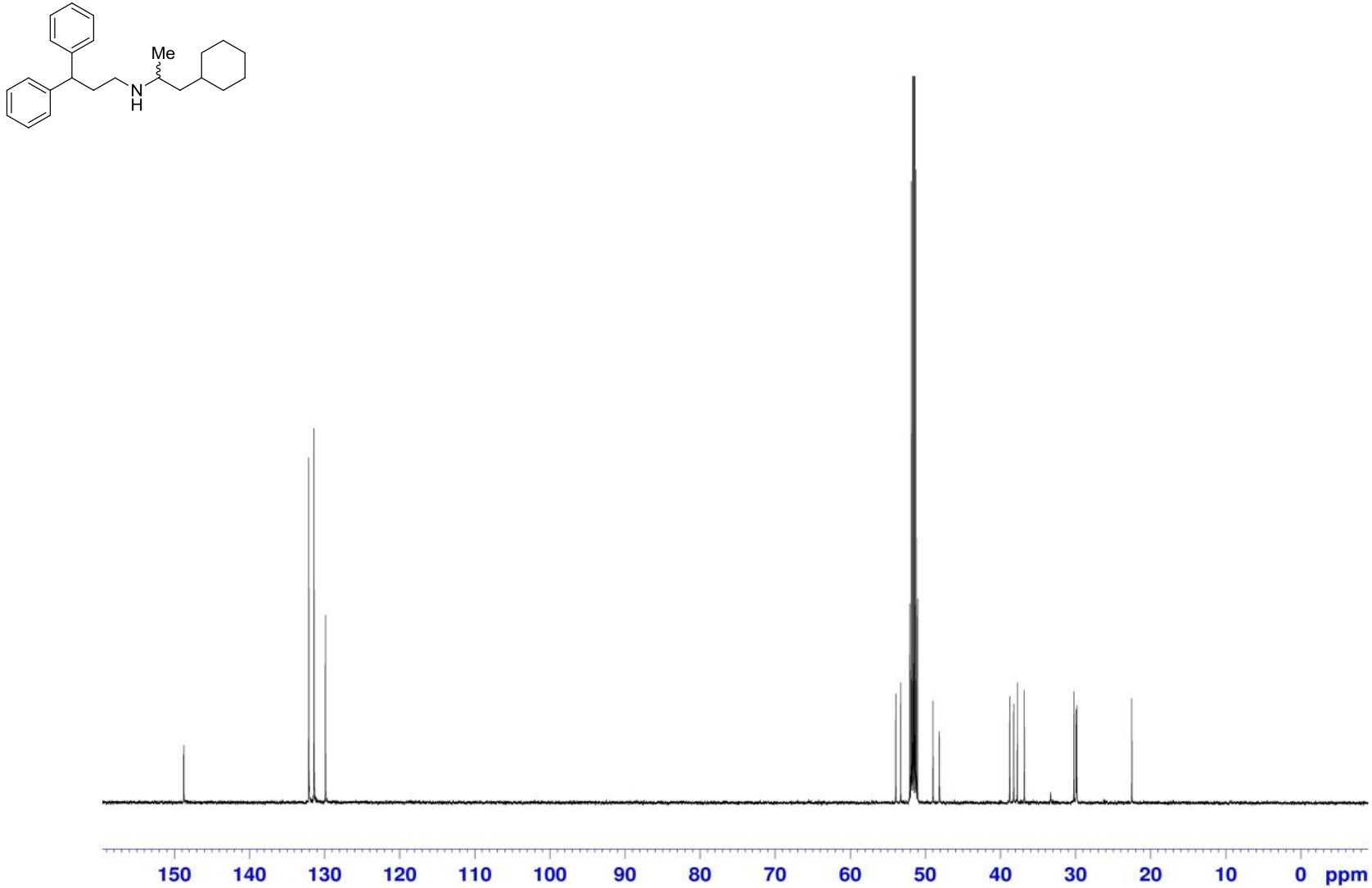




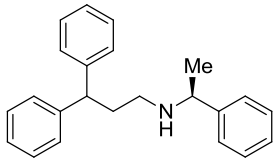
Espectro 46 - RMN ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz) do composto **17**.

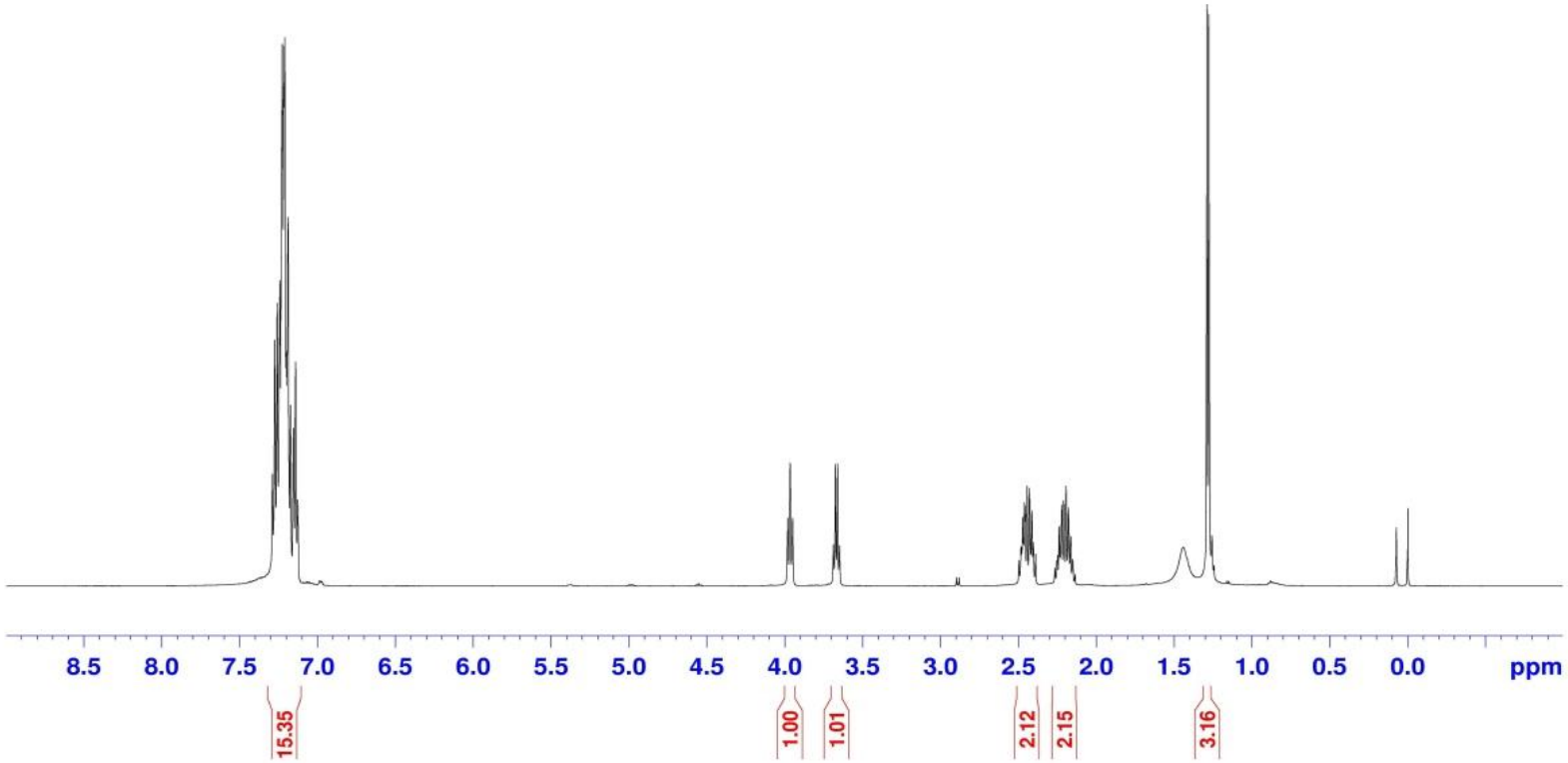


Espectro 47 - RMN ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) do composto **18**.

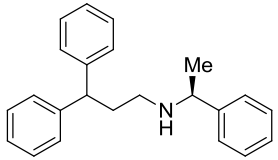


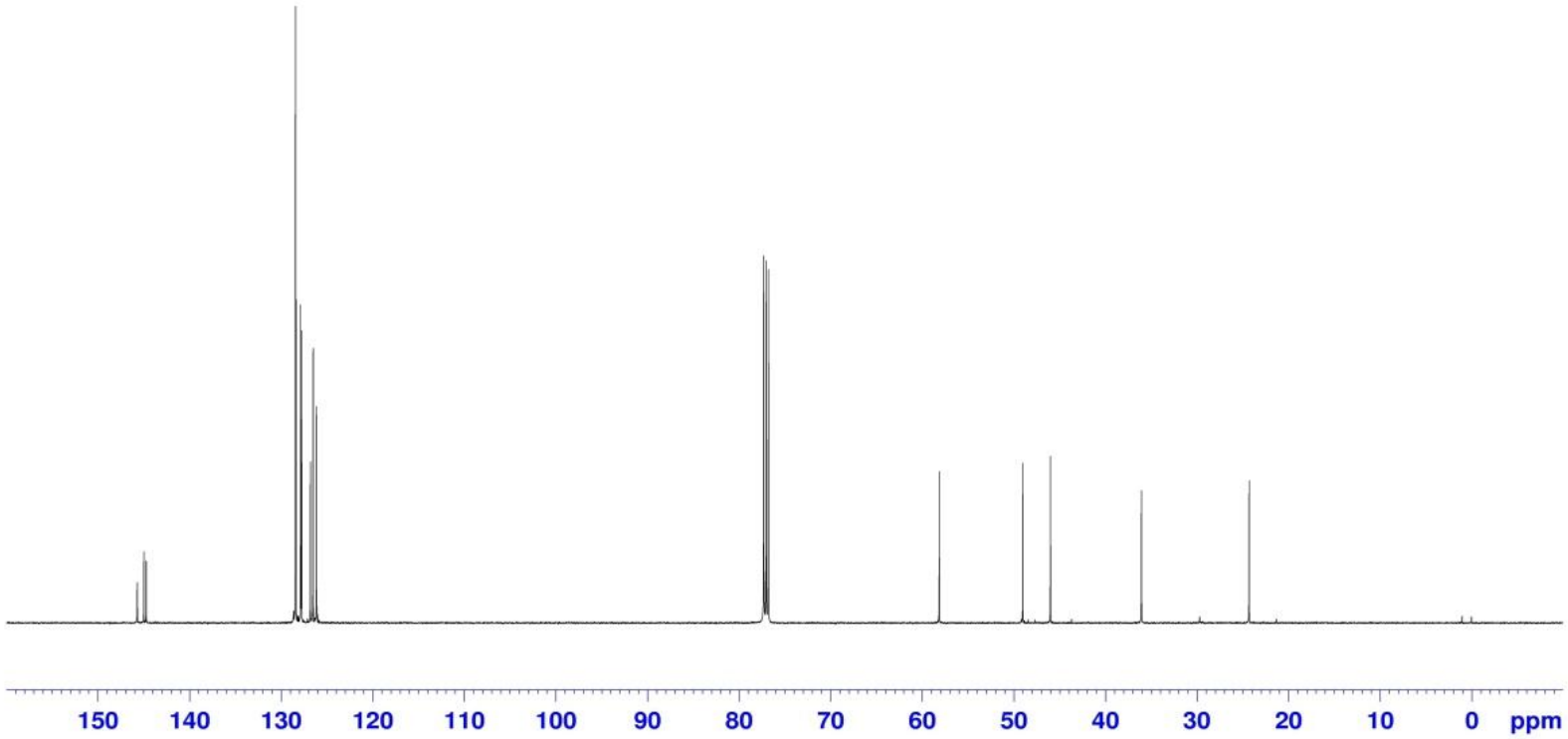
Espectro 48 - RMN ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz) do composto **18**.



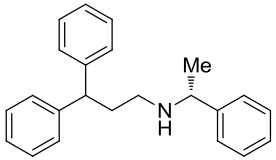


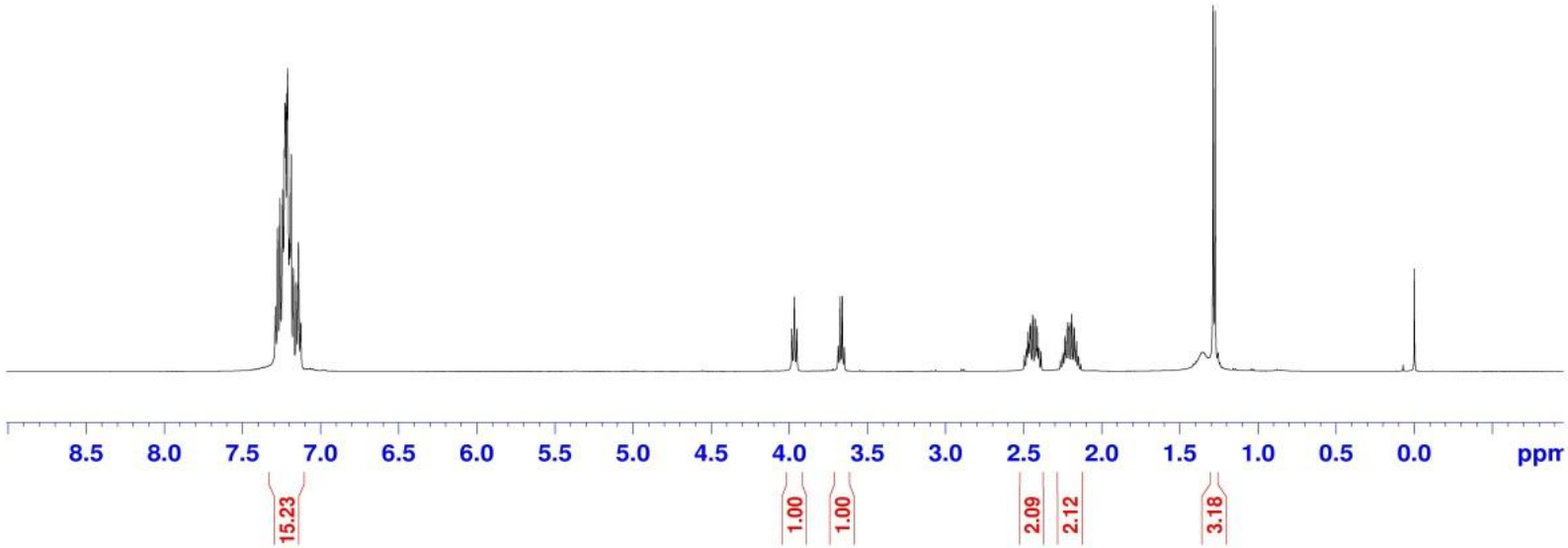
Espectro 49 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto 15a.



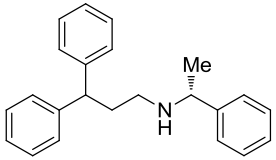


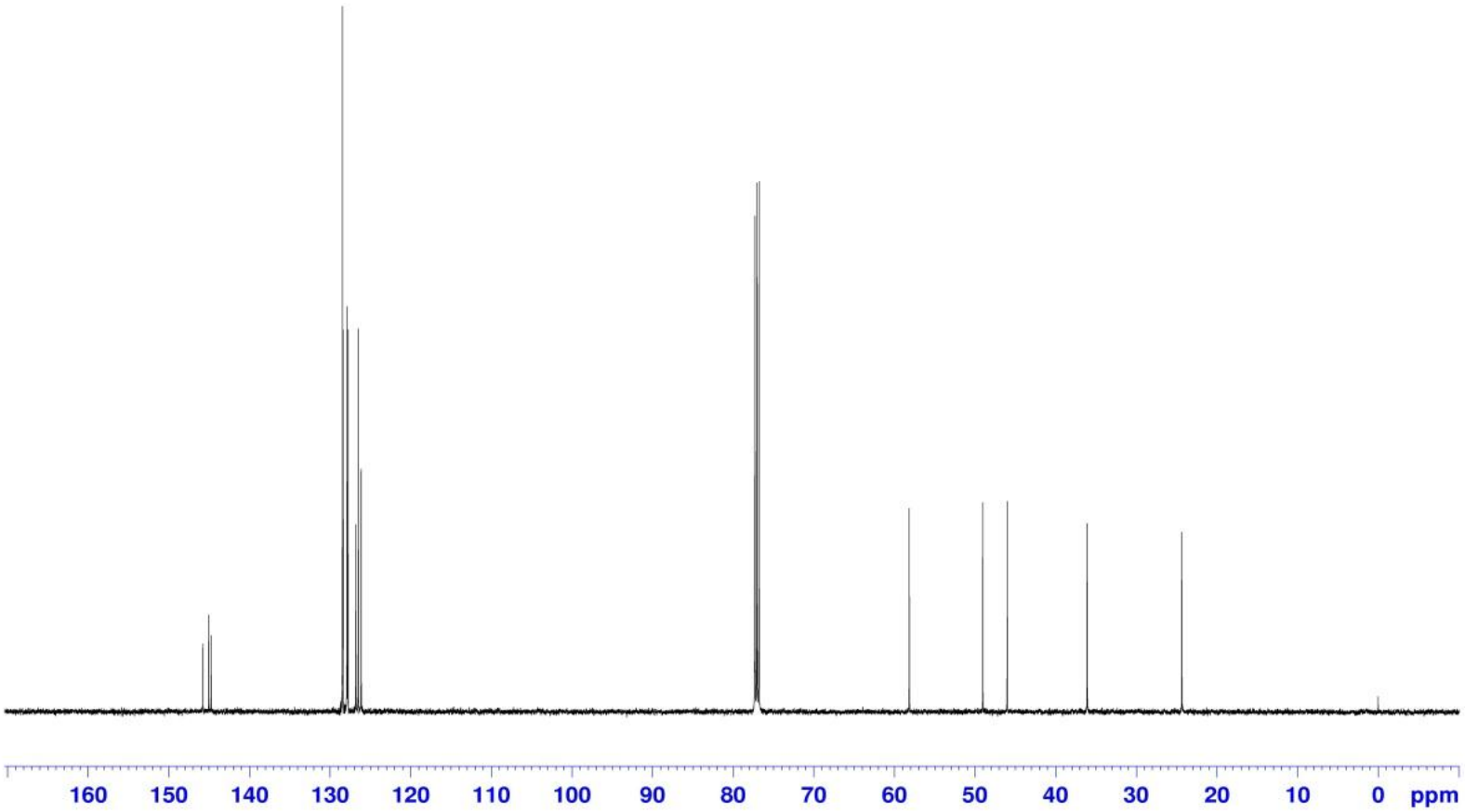
Espectro 50 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **15a**.



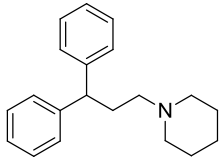


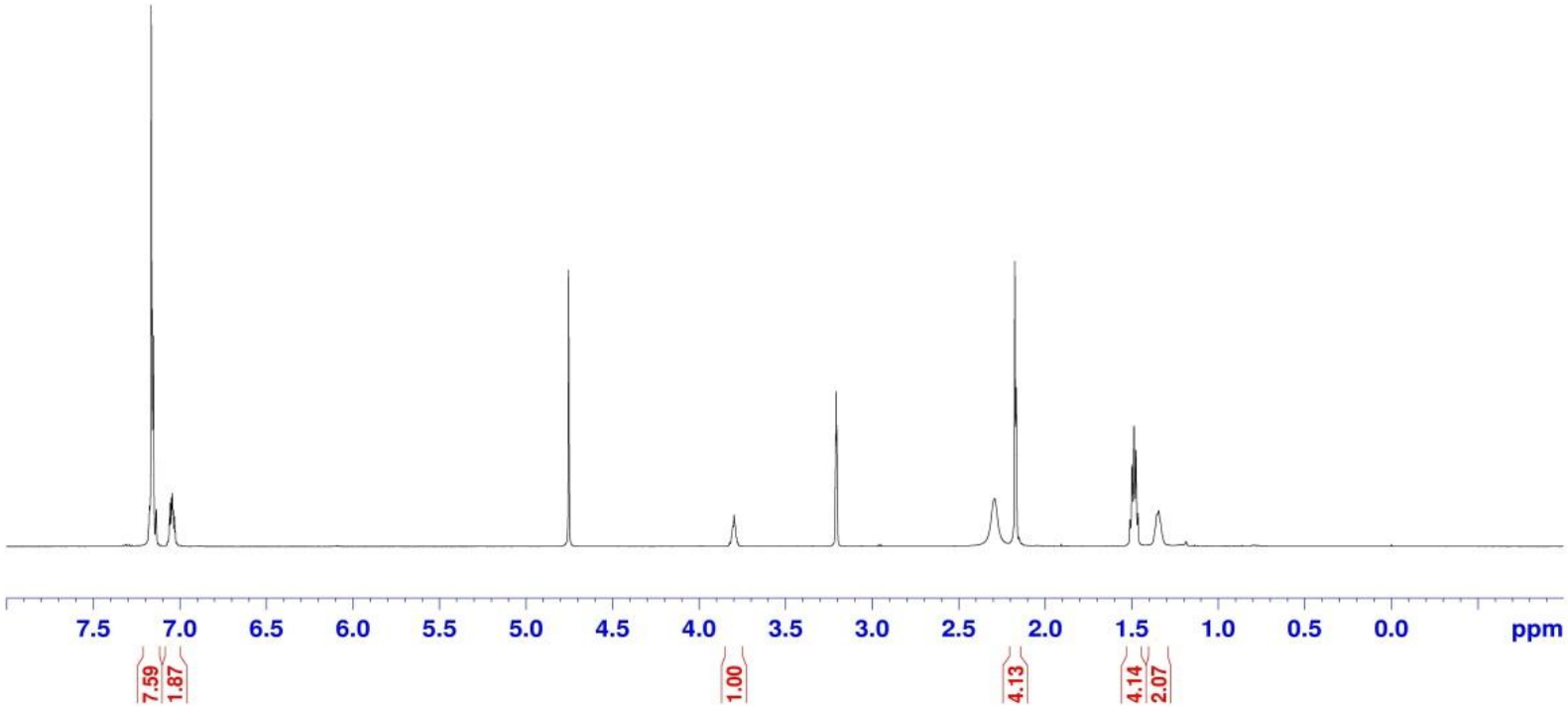
Espectro 51 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto 15b.



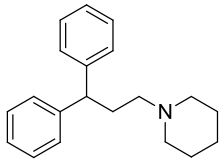


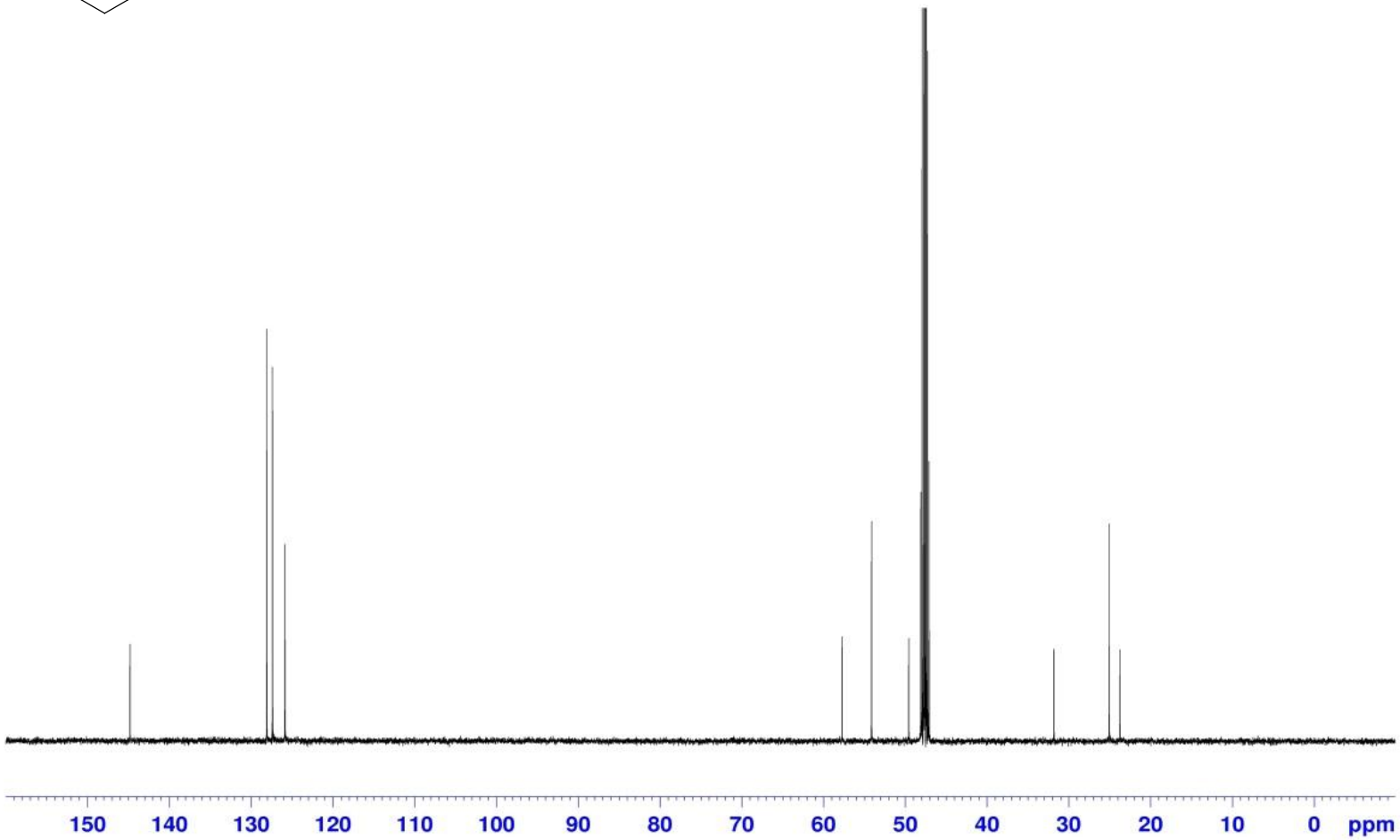
Espectro 52 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **15b**.



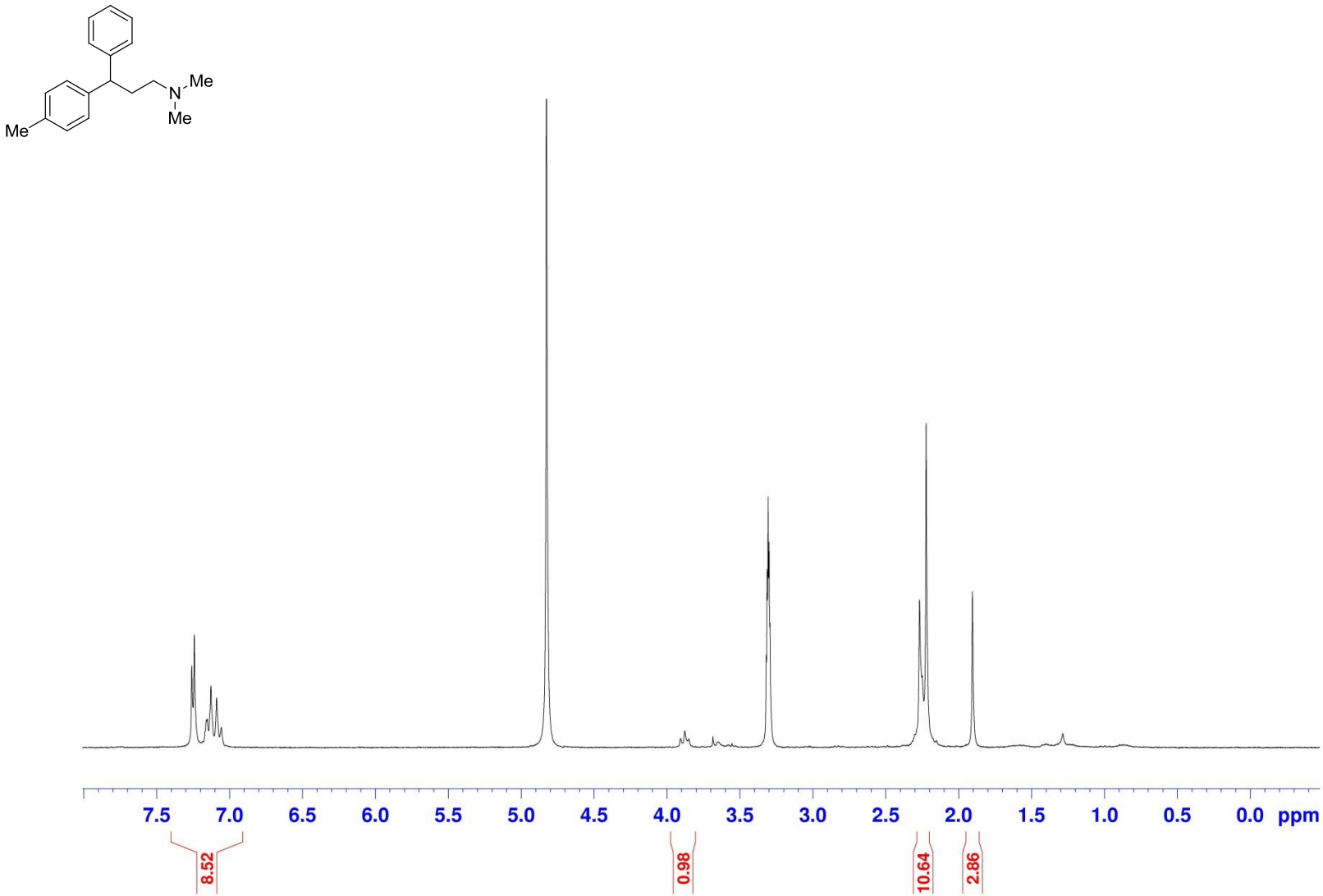


Espectro 53 - RMN ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) do composto **12**.

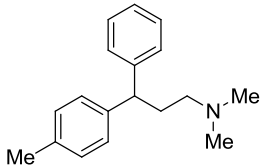


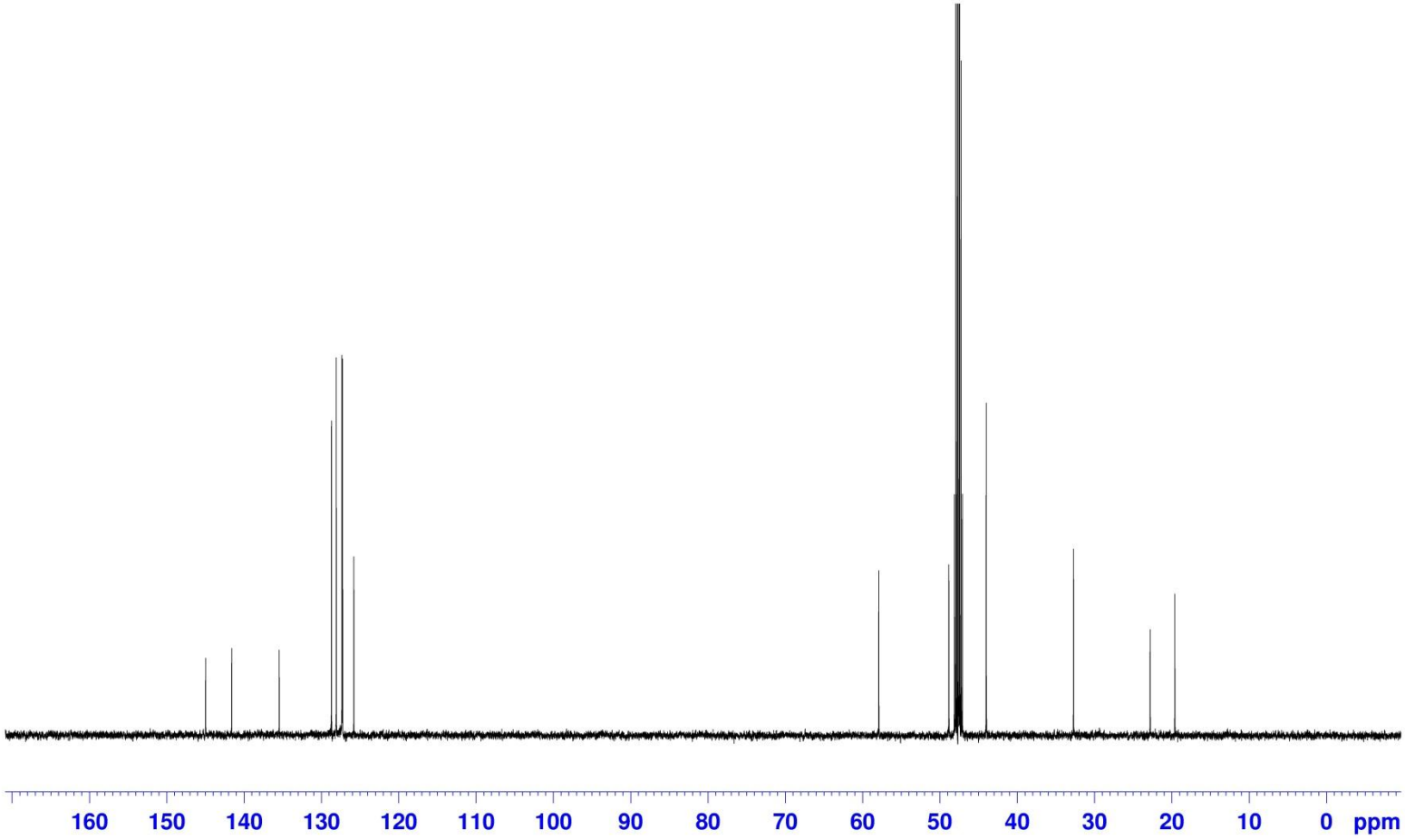


Espectro 54 - RMN ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz) do composto **12**.

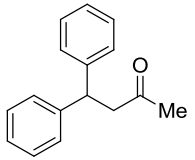


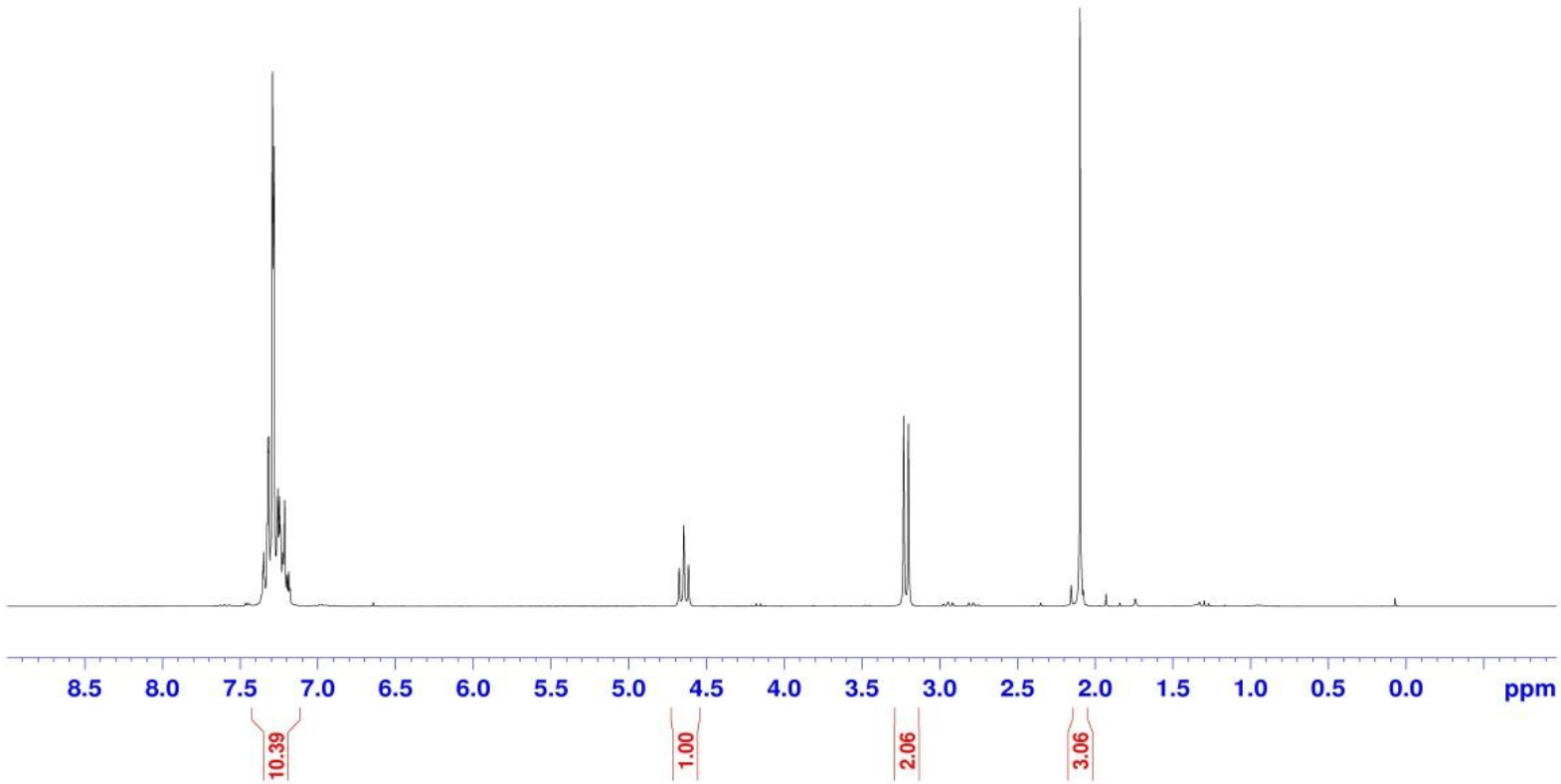
Espectro 55 - RMN ^{1}H (CD_3OD, 250 MHz) do composto **14.**



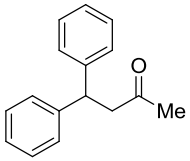


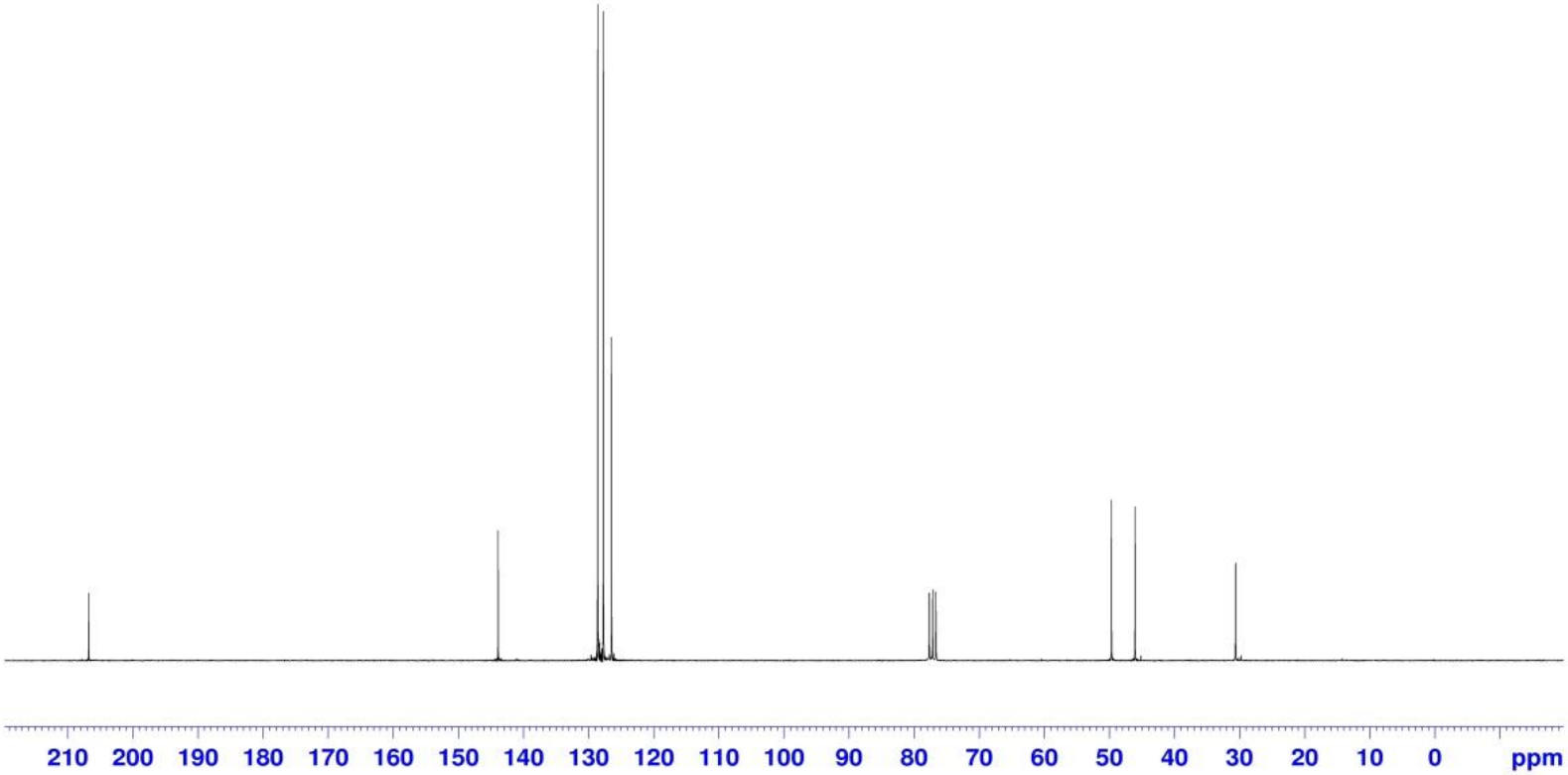
Espectro 56 - RMN ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz) do composto **14**



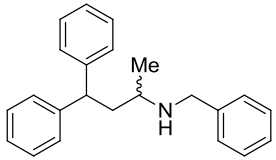


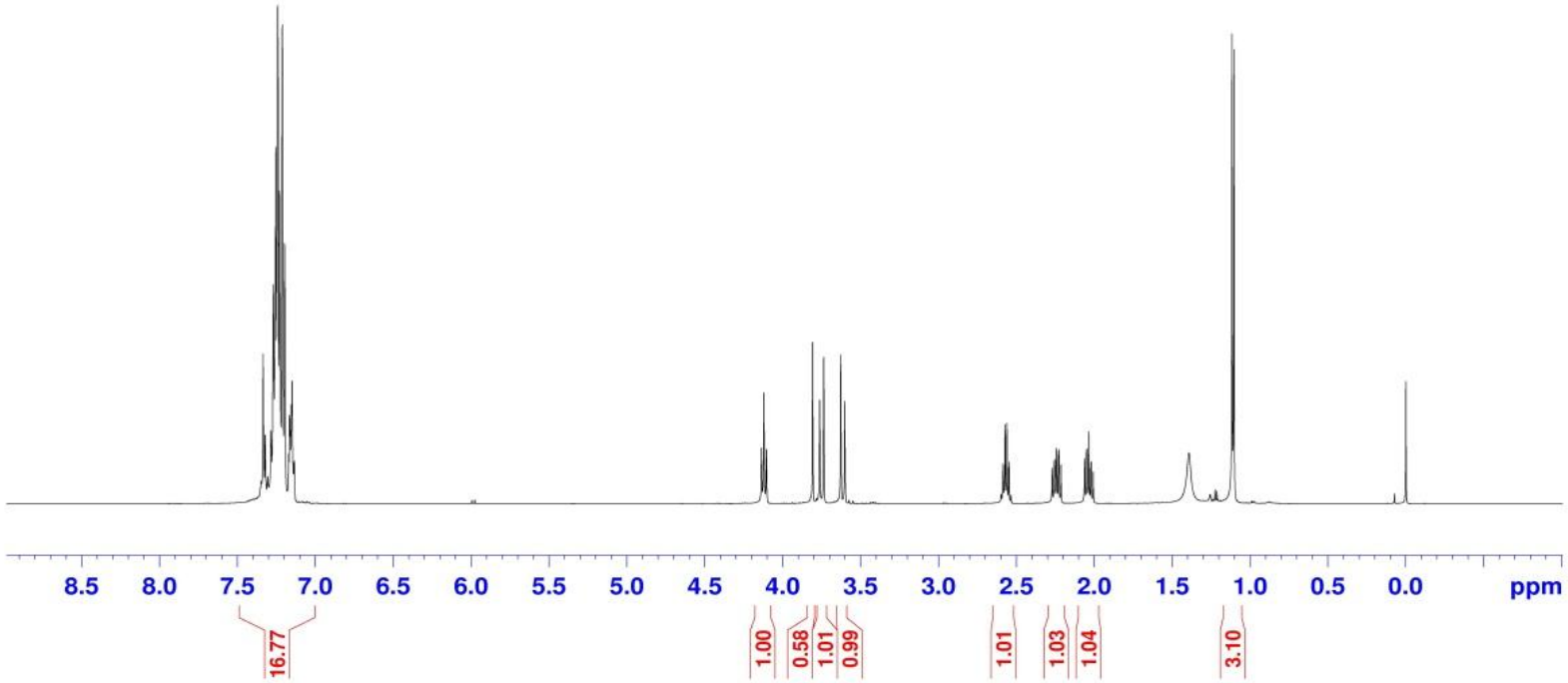
Espectro 57 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **83**.



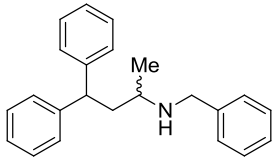


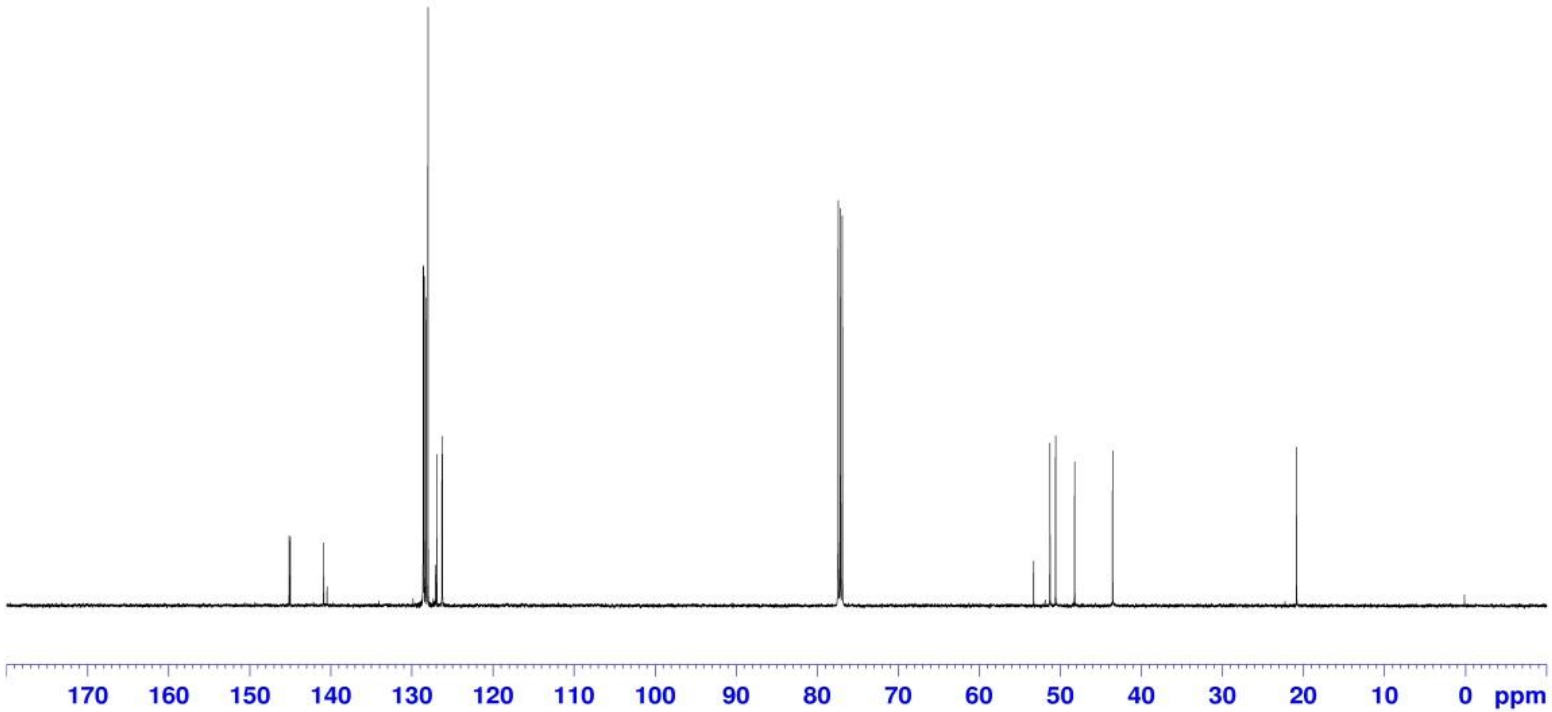
Espectro 58 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **83**.





Espectro 59 - RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto **87**.'





Espectro 60 - RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) do composto **87**.