



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO**

TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE DE 4- E 5-ARILPROLINAS ATRAVÉS DA REAÇÃO
DE HECK-MATSUDA E SUA UTILIZAÇÃO COMO
ORGANOCATALISADORES EM REAÇÕES ALDÓLICAS E
MANNICH MULTICOMPONENTE.**

MARLA NARCISO GODOI

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Campinas, julho de 2010

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

G547s Godoi, Marla Narciso.
 Síntese de 4- e 5-arilprolinas através da reação de
 Heck-Matsuda e sua utilização como
 organocatalisadores em reações aldólicas e Mannich
 multicomponente / Marla Narciso Godoi. -- Campinas,
 SP: [s.n], 2010.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Tese - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Arilprolinas. 2. Reação de Heck-Matsuda.
3. Organocatálise. I. Correia, Carlos Roque Duarte.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Synthesis of 4- and 5-aryl prolines via Heck-Matsuda reaction and their use as organocatalysts in aldol reaction and multicomponent Mannich

Palavras-chaves em inglês: Aryl prolines, Heck-Matsuda reaction, Organocatalysis

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Carlos Roque Duarte Correia (orientador), Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda (IQ-UNICAMP), Fernando Antônio Santos Coelho (IQ-UNICAMP), Silvio do Desterro Cunha (IQ-UFBA), Aloir Antonio Merlo (IQ-UFRGS)

Data de defesa: 16/07/2010

Dedico esta Tese à minha família.

Obrigada pelo apoio incondicional, incentivo, carinho e por compreenderem minha ausência nestes últimos anos.

À André pelo carinho e companheirismo na fase final deste trabalho. Seu apoio foi fundamental, obrigada por me tirar do trabalho nas horas difíceis. Com certeza ficou muito mais fácil e agradável com você ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de deixar meu agradecimento a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho, seja prestando apoio técnico, material ou mesmo moral.

Ao Prof. Carlos Roque pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa. Obrigada pelo apoio na execução desse trabalho e contribuição no meu crescimento e amadurecimento profissional.

Especialmente aos meus queridos amigos Juliowsky, Brunete, Marcelão, Manolo, Giovanni pela parceria e divagações durante os inúmeros cafezinhos depois do bandejão.

Ao pessoal do lab: Paty, Pablito, Chiquito, Eduardo, Luiz, Rodrigo, Airton, Jailton, Jason, Airton, Angélica, Fernando, Fernanda, Laís, Almas e Cristian pela ótima convivência e amizade. Aos amigos que seguiram outros rumos, Laurinha, Niltão, Leila, Gustavito, Damien, Rafa, Flávio obrigada pela convivência.

À Karen por me incentivar a vir para Campinas e me receber em sua casa na minha chegada à esta cidade.

Às amigas de longa data Tati, Fabi e Rose que mesmo à distância continuam presentes em minha vida, obrigada pela amizade e carinho.

Um agradecimento especial à Luis Eduardo pelo auxílio na bancada, momentos de descontração e por me aturar por dois anos como sua “desorientadora”.

À minha segunda família aqui em Campinas, Bete, Beto e Maria Clara, obrigada pelos finais de semana agradabilíssimos e carinho.

Aos técnicos Edson, Anderson, Soninha e Paula pela colaboração e atenção, seu apoio foi muito importante durante a execução deste trabalho.

MARLA NARCISO GODOI

1. Formação Acadêmica

- 2005 -2010** Doutorado em Química.
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil
Título: Síntese de 4- e 5-Aril Prolinas Utilizando a Reação de Heck-Matsuda e sua Utilização como Organocatalisadores em Reações Aldol e Mannich multicomponente.
Orientador: Carlos Roque Duarte Correia
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.
- 2000 - 2003** Mestrado em Química.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brasil
Título: Estudo da Diastereosseletividade Simples e Facial Envolvendo Íons Imínio e *N*-Acilimínio.
Orientador: Dennis Russowsky
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.
- 1995 - 1999** Graduação em Bacharelado em Química.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brasil
Título: Adição de Silil Enol Éteres à Iminas Ativadas por Tricloreto de Índio.
Orientador: Dennis Russowsky
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul.

2. Produção Científica

2.1. Artigos Publicados

Silva, K. P.; Godoi, M. N.; Correia, C. R. D. "Regio- and Stereoselective Heck Arylations of *N*-Carbomethoxy-L-3-Dehydroproline Methyl Ester with Arenediazonium Salts. Total synthesis of neuroexcitatory aryl kainoids" *Organic Letters* **2007**, 9, 2815.

Godoi, M. N.; D'Oca, M. G. M.; Russowsky, D.; Costenaro, H. S.; Machado, P. S.; Kramer, E. "Síntese do +/-Monastrol e 3,4-Dihidropirimidinonas Promovida por In(OTf)₃" *Química Nova* **2005**, 28, 1010.

Andrade, C. K. Z.; Rocha, R.; Russowsky, D.; Godoi, M. N. "Studies on the Niobium Pentachloride-Mediated Nucleophilic Additions to an Enantiopure Cyclic *N*-acyliminium Ion Derived from (S)-malic acid" *Journal Brazilian Chemistry Society* **2005**, *16*, 535.

Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M.; Lopes, F.; Silva, V.; Godoi, M. N. "Multicomponent Biginelli's Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Promoted by $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ " *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2004**, *15*, 165.

Godoi, M. N.; Petersen, R. Z.; Russowsky, D.; Pilli, R. A. "Addition of Silylated Carbon Nucleophiles to Iminium and Cyclic *N*-Acyliminium Ions Promoted by InCl_3 " *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 9939.

2.2. Trabalhos apresentados em eventos recentemente

Godoi, M. N.; Roberto, L. E., Santos, M. R., Correia, C. R. D. "Efficient and Stereoselective Synthesis of New Aryl Prolines via Heck Reaction and their use as Organocatalysts" In: *13^o Brazilian Meeting in Organic Synthesis* **2009**, São Pedro - São Paulo.

Ferrari, J., Godoi, M. N.; Roberto, L. E.; Correia, C. R. D. "Synthetic Studies on Neuroexcitatory Aryl Kainoids" In: *13^o Brazilian Meeting in Organic Synthesis* **2009**, São Pedro - São Paulo.

Ferrari, J.; Godoi, M. N.; Roberto, L. E.; Correia, C. R. D. "Palladium-Catalyzed Heck-Matsuda Couplings under Base- and Ligand-Free Conditions using Microwave Heating. Efficient Synthesis of 4-Aryl Prolines" In: *42nd IUPAC World Congress* **2009**, Glasgow - UK.

Godoi, M. N.; Roberto, L. E., Santos, M. R., Correia, C. R. D. "Síntese Estereosseletiva de novas 5-arylprolinas e seu uso como organocatalisadores em reações de Mannich" In: *32^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química* **2009**, Águas de Lindóia - São Paulo.

Godoi, M. N.; Santos, M. R.; Roberto, L. E.; Correia, C. R. D. "Efficient and Stereoselective Synthesis of 5-Aryl Prolines and their use as Organocatalysts for Aldol Reaction" In: *New Horizons in Catalysis - The Art of Catalysis in Process Chemistry* **2008**, Clearwater - Florida - USA.

RESUMO

Este trabalho de tese visou desenvolver rotas sintéticas eficientes para síntese de prolinas ariladas utilizando como etapa-chave a reação de arilação de Heck-Matsuda. Além disso, os aminoácidos arilados tiveram seu potencial organocatalítico avaliado frente a reações aldólicas e Mannich multicomponente.

No primeiro capítulo serão apresentados resultados referentes à síntese de 5-arilprolinas. A preparação estereosseletiva destes compostos teve como etapa-chave uma das reações de arilação de Heck-Matsuda e envolveu um enecarbamato derivado do ácido piroglutâmico. Após foi realizada a avaliação organocatalítica destes aminoácidos, e constatamos que seu desempenho não superou a L-prolina. Diante disso, partimos para síntese e investigação do desempenho organocatalítico de derivados da prolina arilados em C-4.

Iniciamos o segundo capítulo com resultados sobre o desempenho organocatalítico do arilcainóide **61**, arilado em C-4. Este aminoácido foi inicialmente testado em uma reação aldólica e apresentou um desempenho catalítico um pouco superior ao da L-prolina. Desta forma, partimos para síntese de 4-arilprolinas, explorando uma segunda reação de arilação de Heck-Matsuda que utiliza *L*-desidroprolinas como olefinas. Nesta etapa do trabalho, realizamos um estudo metodológico para obtenção de enecarbamatos monoarilados. O uso de microondas na reação de arilação proporcionou uma redução bastante significativa nos tempos reacionais. A partir da eliminação estereosseletiva com hidreto de silano e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dos intermediários 2-metoxiprolinas 4-arilados foi possível a obtenção de *cis*-4-arilprolinas em apenas 3 etapas.

ABSTRACT

This work aimed at the development of efficient routes for the synthesis of aryl prolines with the Heck-Matsuda reaction as key step. The potential of these arylated amino acids as organocatalysts was evaluated through aldol and multicomponent Mannich reactions.

In the first chapter results will be presented concerning the synthesis of 5-aryl prolines. The stereoselective preparation of these compounds employed the Heck-Matsuda reaction as key step and involved an enecarbamate derived from piroglutamic acid. The organocatalytic behavior of these amino acids was evaluated and one noted that its performance was inferior to that of *L*-proline. Due to this observation, derivatives of prolines arylated in C-4 were synthesized and tested as organocatalysts.

The second chapter begins with studies on the performance of the C-4-arylated aryl kainoid **xx** as organocatalyst. This amino acid was initially tested in aldol reactions and presented an organocatalytic performance slightly superior to that of *L*-proline itself. Hence, 4-arylprolines were synthesized, exploring the Heck-Matsuda reaction with *L*-dehydroprolines as olefins, and their potential as organocatalysts was also investigated. In this moment of the work, a methodologic study concerning the preparation of monoarylated enecarbamates was performed. Employ of microwaves-based heating on the arylation reactions allowed significant reduction of reaction times. From a stereoselective methanol elimination from 4-arylated 2-methoxy-prolines, employing silane hydrides and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, one could obtain *cis*-4-aryl-prolines in only three steps.

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AcOH – Ácido acético

AcOEt – acetato de etila

Boc – terc-butoxicarbonil

Bn – benzila

Cbz – carbobenziloxi

CCD – cromatografia em camada delgada

CG – cromatografia gasosa

Dbz – dibenzilidenoacetona

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

DMF – *N,N*-dimetilformamida

DIPEA – diisopropiletilamina

ESI – “electron-spray ionization”

HPLC – cromatografia líquida de alta eficiência

HSQC – “heteronuclear single quantum coherence”

IV – espectroscopia de infravermelho

nOe – efeito nuclear Overhauser

py – piridina

p.f. – ponto de fusão

R_f – fator de retenção

t.a. – temperatura ambiente

TFA – ácido trifluoroacético

TFAA – anidrido trifluoroacético

THF – tetraidrofurano

TMS – tetrametilsilano

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação da reação de Heck tradicional.	3
Esquema 2. Arilação de Heck-Matsuda usando sais de arenodiazônio.	5
Esquema 3. Preparação de 5-arilprolinas descrita por Davis e colaboradores.	8
Esquema 4. Metodologia para síntese de 5-arilprolinas descrita por Rutjes e colaboradores.	9
Esquema 5. Rota sintética empregada para obtenção de 4-arilprolinas descrita por Petrillo e colaboradores.	10
Esquema 6. Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.	12
Esquema 7. a) Reação aldólica intermolecular catalisada pela prolina I ; b) Reação de Diels-Alder assimétrica catalisada pela imidazolidinona II .	13
Esquema 8. Modos de ativação de compostos carbonílicos - comparação aminocatálise e ácido de Lewis.	13
Esquema 9. Mecanismo proposto para reação aldólica intermolecular catalisada por L-prolina.	15
Esquema 10. Síntese total do (<i>S</i>)-ipsenol (22).	16
Esquema 11. Uso de prolina catalisando reação aldol com hidroxicetonas – Aplicação na síntese formal do brassinolideo 28 .	17
Esquema 12. Exemplo de reação aldol cruzada catalisada por L-prolina.	18
Esquema 13. Reação aldol entre 4-nitrobenzaldeído e acetona catalisada por prolinas 4-substituídas.	20
Esquema 14. Primeiro exemplo da reação de Mannich multicomponente catalisada por L-prolina.	22
Esquema 15. Estereosseletividades inversas para reações de Mannich multicomponente e aldol catalisadas por L-prolina.	23

Esquema 16. Reações de Mannich multicomponente catalisadas por L-prolina com diferentes cetonas descrita na literatura.	24
Esquema 17. Retrossíntese para obtenção de 5-arilprolinas.	26
Esquema 18. Retrossíntese para obtenção de 4-arilprolinas.	27
Esquema 19. Preparação do enecarbamato 40 .	33
Esquema 20. Preparação dos compostos 48-50 – Hidrogenação catalítica dos adutos de Heck 44 , 46 e 47 .	39
Esquema 21. Preparação dos aminoésteres 51 , 52 e 6 – Heck-Hidrogenação <i>one-pot</i> seguida de desproteção.	40
Esquema 22. Rota sintética para obtenção das 5-arilprolinas <i>trans</i> 53-55 .	41
Esquema 23. Reação aldol modelo.	43
Esquema 24. Sugestão de ciclo catalítico para reação aldólica catalisada por 5-arilprolinas.	47
Esquema 25. Reações de Mannich multicomponente utilizadas como modelo.	48
Esquema 26. Preparação do arilcainóide 61 .	54
Esquema 27. Reação aldólica modelo utilizando arilcainóide 61 como catalisador.	55
Esquema 28. Reação modelo de Mannich multicomponente catalisada pelo arilcainóide 61 .	57
Esquema 29. Estratégia sintética inicial simplificada para obtenção de 4-arilprolinas.	58
Esquema 30. Resultados anteriores obtidos para reação de arilação de Heck.	59
Esquema 31. Síntese de análogo <i>o</i> -anisil (Cbz) do ácido acromélico preparado em trabalho anterior.	70
Esquema 32. Ciclo catalítico sugerido para formação do composto 83 .	74

Esquema 33. Reação de Heck da olefina 59 com formação do regioisômero arilado em C-3.	75
Esquema 34. Regioisômeros arilados em C-3 ou C-4.	77
Esquema 35. Síntese da olefina 85 protegida com Boc.	79
Esquema 36. Tentativa de reação Heck-Matsuda da olefina 85 .	81
Esquema 37. Síntese da olefina 86 protegida com Cbz.	82
Esquema 38. Reação de arilação de Heck da olefina 86 em metanol.	84
Esquema 39. Heck-Matsuda - comparação meio homogêneo (CH ₃ CN) e heterogêneo (PhCN).	84
Esquema 40. Hidrogenação dos enecarbamatos 63 e 88 , Preparação dos ésteres 4-arilados.	85
Esquema 41. Rota sintética para síntese das 4-arilprolinas 93-cis e 93-trans .	87
Esquema 42. Eliminação estereosseletiva do aduto de Heck 66 .	88
Esquema 43. Síntese da 4-arilprolina 93-cis .	91
Esquema 44. Síntese da 4- <i>cis</i> -fenil-L-prolina 98 descrita por Hubry e colaboradores.	92
Esquema 45. Síntese da 4- <i>cis</i> -fenil-L-prolina 98 a partir do aduto de Heck 52 .	93
Esquema 46. Racionalização da formação dos isômeros em C-4 (<i>S</i>) ou C-4 (<i>R</i>).	95
Esquema 47. Racionalização para formação do isômero em C-4- (<i>R</i>)-Aparente β -eliminação <i>anti</i> .	96

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo simplificado da reação de Heck tradicional.	4
Figura 2. Aplicações sintéticas demonstradas pelo grupo do Prof. Correia utilizando reações de arilação de Heck com sais de diazônio.	6
Figura 3. Exemplos de compostos bioativos contendo a unidade prolina.	7
Figura 4. Exemplos de prolinas com atividade anti-hipertensiva - inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE).	9
Figura 5. Alguns derivados da L-prolina usados como organocatalisadores.	19
Figura 6. Objetivo geral do trabalho - Síntese de 4- e 5-arilprolinas com potencial organocatalítico.	26
Figura 7. Utilização do enecarbamato 40 em trabalhos anteriores.	32
Figura 8. Exemplos de substituição nos sais de diazônio utilizados na arilação do enecarbamato 40 .	34
Figura 9. Racionalização do stereocontrole na arilação do enecarbamato 40 .	36
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do aduto de Heck 44 (R=2-OMe).	37
Figura 11. Perfil cromatográfico do aduto de Heck 44 (R=2-OMe).	38
Figura 12. Ciclo catalítico para obtenção dos adutos de Heck 5-arilados.	39
Figura 13. Perfil cromatográfico (HPLC quiral) da β -hidroxicetona 31 - reação aldólica catalisada pelo aminoácido 53-trans (R ¹ =4-OMe).	45
Figura 14. Cromatograma HPLC quiral do composto 57 – Reação catalisada pelo aminoácido 53-trans .	50
Figura 15. Sugestão de estado de transição para formação do enantiômero principal da reação de Mannich multicomponente catalisada por 5-arilprolinas.	51

Figura 16. Perfil cromatográfico (HPLC quiral) do composto 31 - Reação de Mannich multicomponente catalisada pelo arilcainóide 61 .	55
Figura 17. Sugestão de estado de transição que leva ao produto principal, β -hidroxicetonas (<i>S</i>).	55
Figura 18. Sugestão de estado de transição para formação do isômero principal da reação de Mannich multicomponente.	56
Figura 19. Compostos com atividade neuroexcitatória.	58
Figura 20. Estruturas dos novos adutos de Heck 4-arilados.	60
Figura 21. Estruturas de sais de diazônio que não reagiram com a 3,4-desidroprolina 59 .	60
Figura 22. Acompanhamento da reação de arilação por CG: (a) 3,4-desidroprolina 59 (b) Bruto de reação de arilação de Heck com sal de diazônio 2-OMe, aduto 66 .	61
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck 66 .	67
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do enecarbamato 63 .	68
Figura 25. Estrutura cristalográfica da <i>N</i> -sulfonamida 79 determinada por difração de Raios-X.	70
Figura 26. Ciclo catalítico proposto para arilação de Heck-Matsuda da olefina 59 – formação do produto principal arilado em C-4.	72
Figura 27. Estrutura cristalográfica de 83 determinada por difração de Raios-X.	73

Figura 28. Expansão espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do pirrol 84 .	76
Figura 29. Resultado de nOe para o pirrol 3-arilado 84 .	76
Figura 30. Modelo para racionalizar a regioselectividade observada na arilação da 3,4-desidroprolina 59 .	78
Figura 31. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) da olefina 85 protegida com Boc.	80
Figura 32. Espectro de RMN ^1H da olefina 86 protegida com Cbz	83
Figura 33. Perfil cromatográfico (CG) do ester <i>cis</i> 80 (R = 2-OMe).	89
Figura 34. Enantiômeros <i>cis</i> da 4-fenil-prolina 99 .	94
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) do composto 99 .	95
Figura 36. Perfil cromatográfico (HPLC quiral) do composto 34 – Reação aldol catalisada pelo aminoácido 93-cis .	100
Figura 37. Estado de transição sugerido para formação do enantiômero (<i>S</i>) da β -hidroxicetona 34 quando 4-arilprolina 93-cis foi utilizada como catalisador.	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados obtidos para arilação da olefina 43 .	35
Tabela 2: Resultados observados para reações aldol catalisadas pelas 5-arilprolinas 53-55 .	45
Tabela 3. Resultados observados para reações de Mannich multicomponente catalisadas pelas 5-arilprolinas 53-55 .	50
Tabela 4. Reação de arilação de Heck da olefina 59 – variação de condições reacionais.	63
Tabela 5. Resultados para a síntese de 4-aril-2-metoxiprolinas 47-57	65
Tabela 6: Resultados obtidos para as reações de eliminação dos adutos de Heck 48, 49, 52-57 – Obtenção dos enecarbamatos monoarilados.	68
Tabela 7. Sinais referentes ao H olefínico no RMN de ^1H dos enecarbamatos monoarilados 63 e 74-78 .	70
Tabela 8. Eliminação dos adutos de Heck para obtenção dos ésteres <i>cis</i> .	91
Tabela 9. Comparação com dados da literatura para 4- <i>cis</i> -fenil-L-prolina 98 .	96
Tabela 10. Reações aldol da acetona com 4-nitrobenzaldeído catalisadas pela 4-arilprolina 93-<i>cis</i> .	100

ÍNDICE

1. Introdução	1
1.1. A Reação de Heck	2
1.2. Prolina e Análogos – Versatilidade	7
1.3. Organocatálise: Aspectos Gerais	11
1.3.1. Prolina como organocatalisador em reações aldólicas	14
1.3.2. Reações de Mannich assimétrica catalisadas por L-prolina	21
2. Objetivos	26
3. Resultados e Discussão	30
3.1. Parte 1: 5-Arilprolinas	32
3.1.1. A reação de Heck-Matsuda – Síntese dos adutos de Heck	33
3.1.2. Rota para síntese de 5-arilprolinas	38
3.1.3. Investigação das 5-arilprolinas 53-55 como potenciais organocatalisadores	43
3.1.3.1. Testes das 5-arilprolinas 53-55 em reação aldol direta	43
3.1.3.2. Avaliação das 5-arilprolinas 53-55 em reações de Mannich multicomponente	48
3.1. Parte 2: 4-Arilprolinas	54
3.2.1. Utilização do arilcainóide 61 como organocatalisador – Aldol e Mannich	54
3.2.2. Estratégia sintética inicial para obtenção das 4-arilprolinas	58
3.2.3. Estudo metodológico envolvendo reação de Heck-Matsuda e a olefina 59	60
3.2.3.1. Novos aspectos da reação de Heck-Matsuda – Uso de microondas	64
3.2.3.2. Síntese dos enecarbamatos 4-arilados	67

3.2.3.3. Aspectos mecanísticos da reação de Heck-Matsuda da olefina 59	72
3.2.3.4. Mudança do grupo protetor da olefina	80
3.2.4. Rota sintética para os aminoácidos 4-arilprolinas	85
3.2.5. Síntese de 4-arilprolinas <i>cis</i>	89
3.2.6. Investigação da 4-arilprolina 93- <i>cis</i> como organocatalisador	99
3.1.6.1. Testes da 4-arilprolina 93- <i>cis</i> em reação aldol direta	99
4. Conclusões	102
5. Parte experimental	106
5.1 Reagentes e solventes	107
5.2. Métodos cromatográficos	107
5.3. Métodos espectrométricos	108
5.4. Protocolos Experimentais referentes ao capítulo 1: 5-Arilprolinas	110
5.5. Protocolos Experimentais referentes ao capítulo 2: 4-Arilprolinas	153
5.5.1. Olefinas utilizadas nas reações de Arilação de Heck	153
5.5.2. Procedimentos experimentais referentes a obtenção dos adutos de Heck 4-arilados	158
5.5.3. Procedimentos experimentais para obtenção dos enecarbamatos monoarilados	184
5.5.4. Procedimentos experimentais para obtenção das 4-arilprolinas a partir de enecarbamatos	201
5.5.5. Procedimentos experimentais para obtenção das 4-arilprolinas a partir de 2-metoxiprolinas	217

1. INTRODUÇÃO

1.1. A Reação de Heck

A reação de Heck é considerada um dos mais importantes métodos de formação de ligação carbono-carbono.¹ Em geral, pode ser definida como uma reação de acoplamento catalisada por paládio entre um haleto ou triflato de alquenila ou arila e uma olefina.²

Os primeiros exemplos desta reação foram relatados independentemente por Heck³ e Mizoroki⁴ no final da década de 1960, com posteriores desenvolvimentos alcançados por Heck⁵. Na sua forma inicial, a reação de Heck utilizava reagentes de mercúrio e paládio em quantidades estequiométricas; desde então, esta reação tem sofrido modificações que ampliaram sua versatilidade, colocando-a em lugar de destaque como metodologia eficiente e estratégica em síntese orgânica moderna.⁶

Atualmente, a reação de Heck, em sua versão tradicional, utiliza um catalisador de paládio em quantidades catalíticas para promover o acoplamento entre olefinas e triflatos/haleto de arila em meio básico (Esquema 1).

¹ a) Negish, E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, 1st ed., Wiley-Interscience: Hoboken, New York, **2002**. b) de Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalysed Cross Coupling Reactions*, 2nd ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. c) Miyaura, N. *Cross-Coupling Reaction. A Practical Guide*, 1st ed.; Springer: Berlin, **2002**.

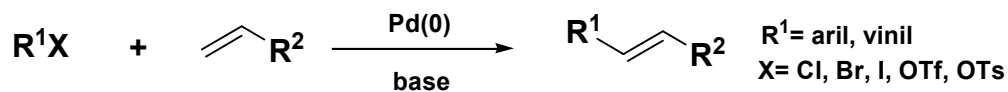
² a) Heck, R. F. *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost and I. Fleming Ed.; Pergamon: Oxford, **1991**, vol.4.

³ a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518. b) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531. c) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535. d) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6869.

⁴ Mizoroki, T.; Mori, K.; Osaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

⁵ a) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. b) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146.

⁶ Para revisão: a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. b) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945 c) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. C.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. d) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771.



Esquema 1. Representação da reação de Heck tradicional.

Diversas fontes de paládio podem ser utilizadas em reações de Heck, como por exemplo, Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃, ou fontes de paládio (II) como Pd(OAc)₂ e PdCl₂(MeCN)₂. Solventes com altos pontos de ebulição como DMF, DMA e tolueno são frequentemente usados na reação Heck tradicional, além de bases como NaOAc, por exemplo.

Em diversos casos, esta reação necessita do uso de fosfinas para a estabilização dos complexos de paládio gerados durante o ciclo. Embora o uso desses ligantes seja bem estabelecido, permitindo também o desenvolvimento de sínteses assimétricas pelo uso de fosfinas quirais,⁷ seu emprego apresenta algumas desvantagens, como sensibilidade à oxidação, toxicidade e alto custo, limitando, muitas vezes, sua utilização em larga escala.^{6a}

A reação de Heck tradicional tem sido apresentado de maneira simplificada como um ciclo catalítico composto por quatro etapas principais: adição oxidativa, inserção migratória, β-eliminação e eliminação redutiva. Embora este mecanismo seja bastante aceito, ainda se faz necessário compreender melhor alguns aspectos, como a natureza da espécie catalítica, os intermediários envolvidos no ciclo catalítico e a influência dos ligantes no processo (Figura 1).

⁷ Shibasaki, M.; Boden, C. D. J.; Kojima, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7371. b) Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 1.

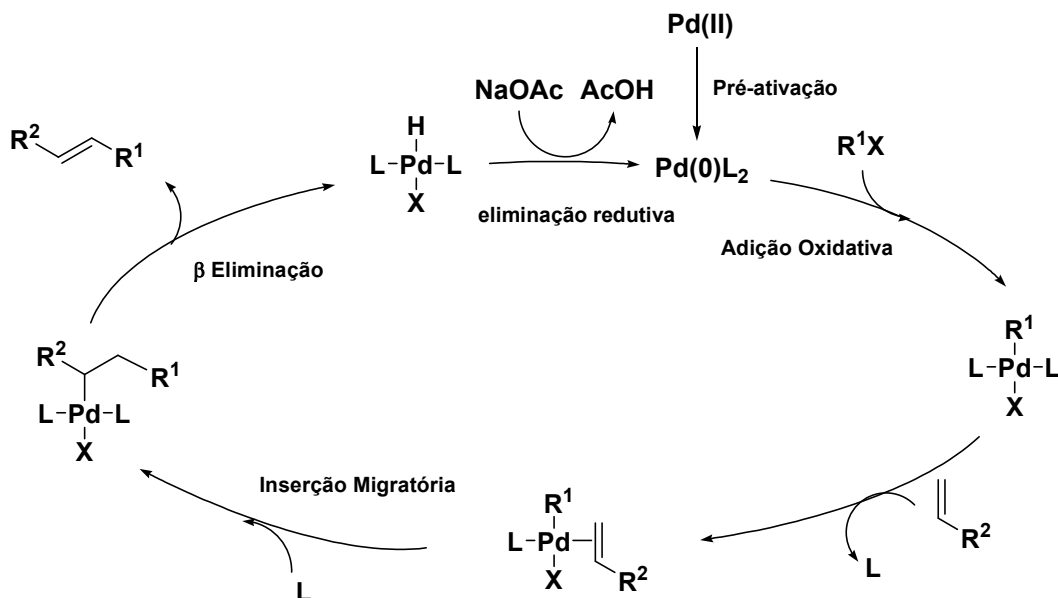


Figura 1. Mecanismo simplificado da reação de Heck tradicional.

Diante deste contexto, uma interessante variante desta reação foi desenvolvida por Matsuda e colaboradores, através do emprego de sais de arenodiazônio como agentes arilantes.⁸ De forma geral, os tetrafluorboratos de arenodiazônio são químicamente e termicamente estáveis, podendo ser estocados por um tempo relativamente longo a baixa temperatura. O emprego destes reagentes em diversos casos, dispensa o uso de fosfinas, atmosfera inerte, bases ou condições reacionais mais severas – condições que seriam necessárias quando do uso de fosfinas.⁹ Estas vantagens, tem tornado esta metodologia cada vez mais atrativa e viável para a obtenção de sistemas arilados (Esquema 2).¹⁰

⁸ a) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159. b) Kikukawa, K.; Matsuda, T.; Nagira, K.; Wada, F. *Tetrahedron* **1981**, 37, 31. c) Yamashita, R.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 201, 463

⁹ Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreño-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4622.

¹⁰ a) Andrus, M. B.; Song, C.; Zhong, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2079. b) Genêt, J.-P.; Brunner, H.; Courcy, N. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4815. c) Metha, G.; Sengupta, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8625.



Esquema 2. Arilação de Heck-Matsuda usando sais de arenodiazônio.

Em decorrência de sua versatilidade, a arilação de Heck-Matsuda tem sido objeto de intenso estudo por parte de nosso grupo de pesquisas, demonstrando a aplicação desse tipo de reação como etapa-chave na síntese de diversos compostos bioativos (Figura 2).¹¹

¹¹ a) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, 7, 1037. b) Silva, K.; Godoi, M. N.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2815. c) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 305. d) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3039. e) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; de Oca, A. C. B. M.; Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1050. f) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 741. g) Correia, C. R. D.; Barreto, R. L.; Carpes, M. J. S.; Santana, C. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 435. h) Correia, C. R. D.; de Oca, A. C. B. M. *Arkivoc* **2007**, 309. g) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1553. i) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1217. j) Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2009**, 49, 5668. l) Machado, A. H. L.; de Sousa, M. A.; Patto, D. C. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1222. m) Burtoloso, A. C. B.; Garcia, A. L. L.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2006**, 3145. n) Santos, M. R. *Dissertação de Mestrado* **2008**, Instituto de Química, UNICAMP.

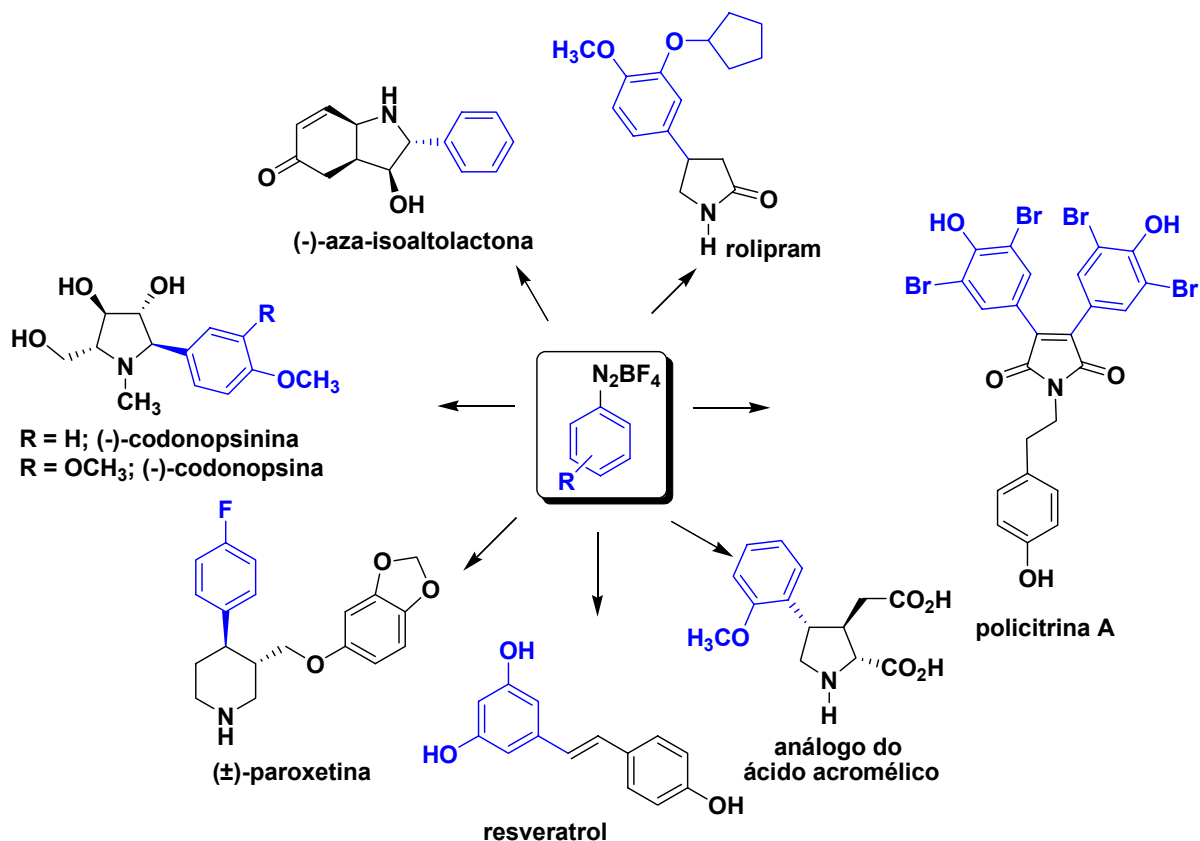


Figura 2. Aplicações sintéticas demonstradas pelo grupo do Prof. Correia utilizando reações de arilação de Heck com sais de diazônio.

1.2. Prolina e Análogos – Versatilidade

A prolina é um aminoácido que se destaca por apresentar uma grande gama de aplicações nas mais diversas áreas. Esta molécula se diferencia por ser bifuncional, e esta característica estrutural confere-lhe grande versatilidade, tornando a prolina atrativa do ponto de vista sintético. Além disso, há um interesse crescente na síntese de aminoácidos não-naturais,

análogos da prolina, cuja diversidade estrutural permita uma exploração mais abrangente das propriedades e do potencial destas espécies.¹²

Pode-se destacar, por exemplo, a importância destas moléculas como intermediários sintéticos, já que são elementos estruturais comuns encontrados em produtos naturais e sintéticos com atividade biológica (Figura 3).¹³ Além disso, por serem aminoácidos com restrição conformacional, tem sido muito utilizados como ferramentas em química medicinal.¹⁴

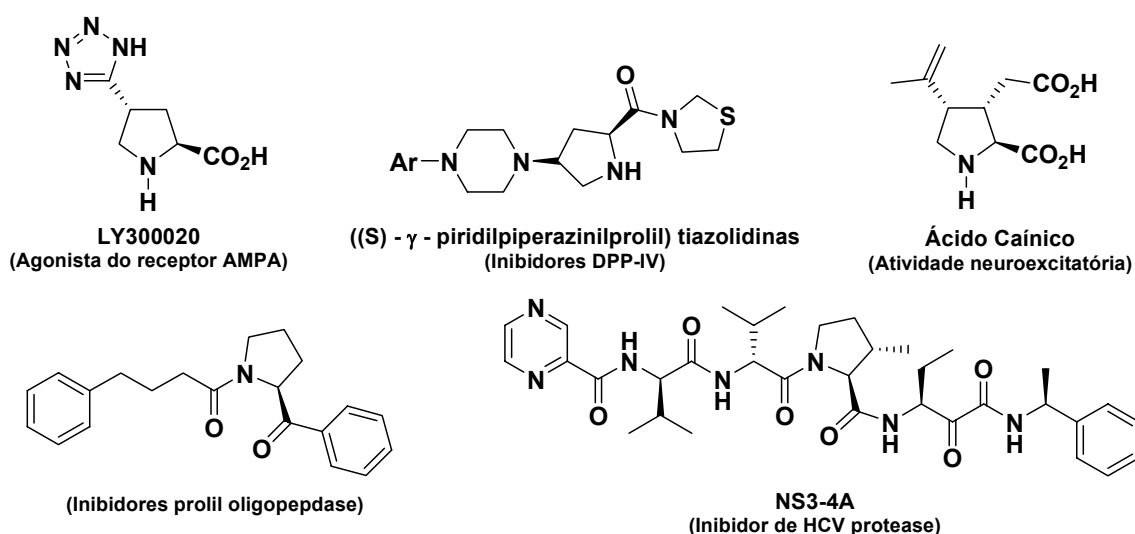


Figura 3. Exemplos de compostos bioativos contendo a unidade prolina.

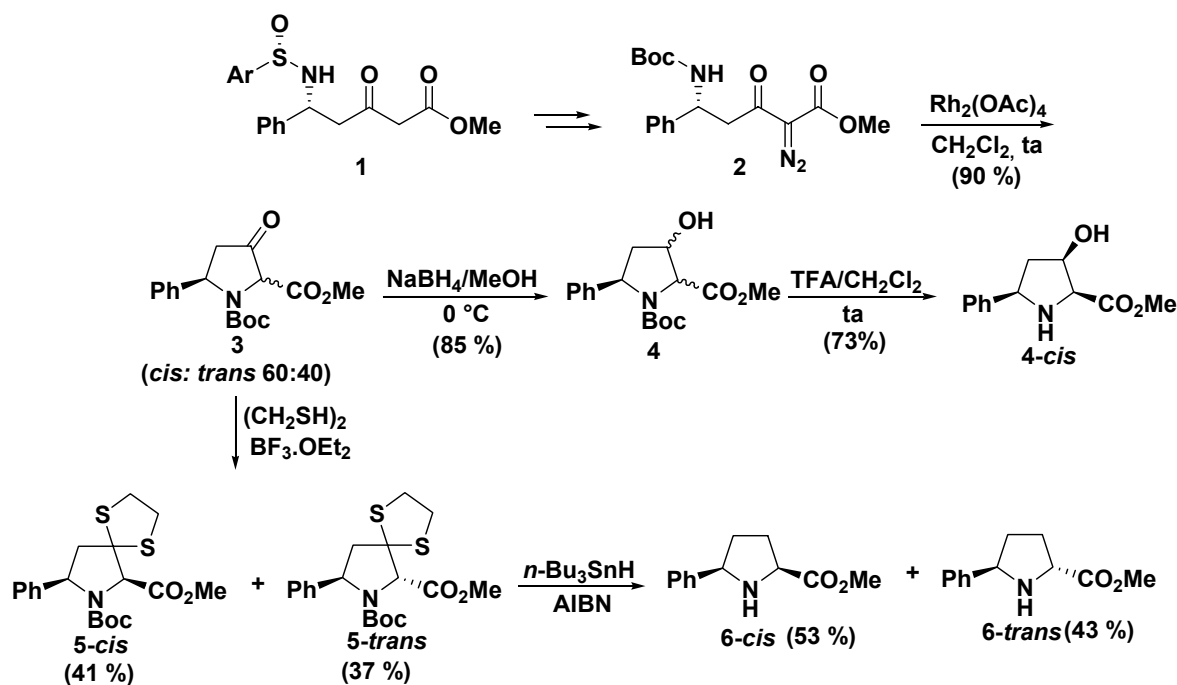
¹² Rutjes, F. P. J. T. Schoemaker, H. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 4197.

¹³ a) Perni, R. B. F., L. J.; Cottrell, K. M.; Court, J. J.; Courtney, L. F.; Deininger, D. D.; Gates, C. A.; Harbeson, J. L. K.; Lin, K.; Luong, Y.-P.; Maxwell, J. P.; Murcko, M. A.; Pitlik, J.; Rao, B. G.; Schairer, W. C.; Tung, R. D.; Van Drie, J. H.; Wilson, K.; Thomson, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1939. b) Lenda, F. G.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 805. c) Roques, B. P.; Michel, J.-B.; Turcaud, S.; Meudal, H.; Gonzalez, W.; Thery, V.; Coric, P.; Fournie-Zaluski, M.-C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2594. d) Akahoshi, F.; Yoshida, T.; Sakashita, H.; Hayashi, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2618.

¹⁴ a) Sugase, K. M.; Masako, S.; Masaji, I. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 489. b) Koskinen, A. M.; Kumpulainen, E. T. T.; Koivisto, J.; Mansikkamaki, H.; Rissanen, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6447. c) Robinson, R. P.; Laird, E. R.; Blake, J. F.; Bordner, J.; Donahue, K. M.; Lopresti-Morrow, L. L.; Mitchell, P. G.; Reese, M. R.; Reeves, L. M.; Stam, E. J.; Yocum, S. A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2293.

Em virtude do abrangente campo de aplicação da prolina e de seus derivados substituídos, um grande número de rotas sintéticas estereosseletivas envolvendo análogos substituídos da prolina tem sido relatado.¹⁵

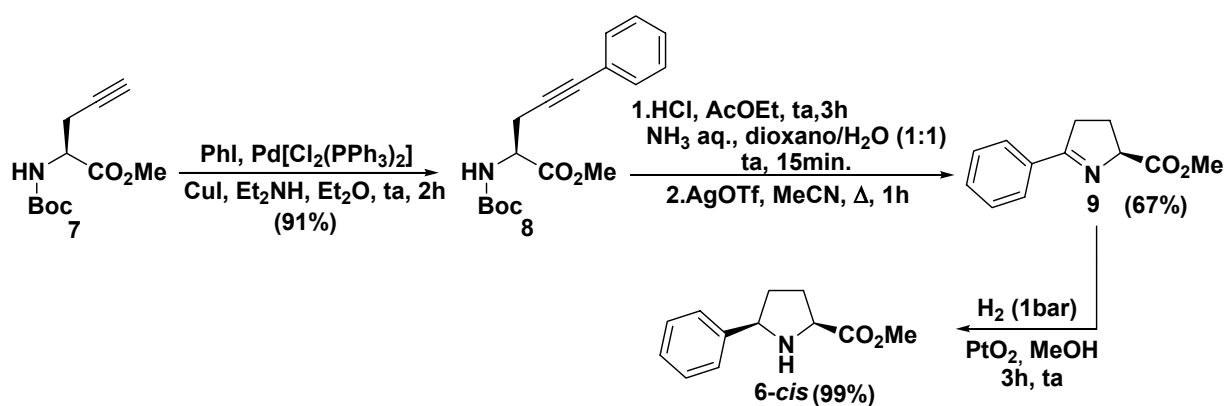
Um exemplo de metodologia utilizada para a síntese assimétrica de análogos arilados da prolina foi descrito por Davis e colaboradores.^{15a} Neste trabalho, os autores exploraram a versatilidade sintética de compostos do tipo *N*-sulfinil δ -amino β -cetoésteres e utilizaram a inserção N-H dessa sulfonamida para convertê-la em prolinas 5-ariladas **6-cis** e **6-trans** (Esquema 3).



Esquema 3. Preparação de 5-arilprolinas descrita por Davis e colaboradores.

¹⁵ a) Davis, A. D.; Fang, T.; Goswami, R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1599. b) Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L.; Vervoot, P. W. H.; van Esseveldt, B. C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1791. c) Che, C.-M.; Xu, Z.-J.; Yuen, A. W.-H.; Xu, H.-W.; Deng, Q.-H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1529. d) Pritchard, G. J.; Fryer, A. M.; Baldwin, J. E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2588. e) Parsons, A. F.; Large, J. M.; Bryans, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 2905. f) Schmitt, M.; Pellegrini, N.; Bourguignon, J.-J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6779. g) Barluenga, J.; Florez, J.; Laxmi, S.; Merino, I. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 648. h) Nubbemeyer, U.; Bats, J. W.; Munch, M.; Laabs, S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1317. i) Onomura, O.; Kirira, P. G.; Tanaka, T.; Tsukada, S.; Matsumura, Y.; Demizu, Y. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7498. j) Mignani, S.; Vuilhorgne, M.; Pantel, G.; Labaudinière, R.; Herman, F.; Damour, D. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10135.

Outra abordagem mais recentemente utilizada para síntese de prolinas *cis*-5-aryladas envolveu uma ciclização catalisada por prata de um derivado da propargilglicina **8**. Nesta metodologia, a pirrolina **9** foi obtida a partir do precursor **8** via clivagem do grupamento Boc seguida de uma ciclização intramolecular *5-endo-dig* catalisada por AgOTf. Na sequência o intermediário **9** é submetido a condições de hidrogenação, gerando o correspondente aminoéster livre **6-cis**, (Esquema 4).^{15b}



Esquema 4. Metodologia para síntese de 5-arylprolinas descrita por Rutjes e colaboradores.

Entre as metodologias disponíveis na literatura para síntese de prolinas 4-aryladas foi descrita por Petrillo e colaboradores em 1988.¹⁶ Neste artigo, os autores demonstraram a preparação de diversas prolinas 4-substituídas visando a síntese de análogos do captopril **10**, como por exemplo o fosinopril **11**. Estes compostos agem como inibidores da enzima conversora de angiotensina

¹⁶ Krapcho, J.; Turk, C.; Cushman, D. W.; Powell, J. R.; De Forrest, J. M.; Spitzmiller, E. R.; Karanewsky, D. S.; Duggan, M.; Rovnyav, G.; Schwartz, J.; Natarajan, S.; Godfrey, J. D.; Ryono, D. E.; Neubeck, R.; Atwal, K. S.; Petrillo, E. W. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1148.

(ACE), e podem ser utilizados no tratamento de hipertensão e doenças cardíacas (Figura 4).¹⁷

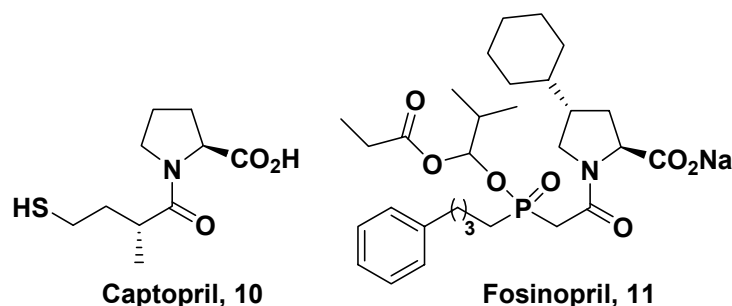
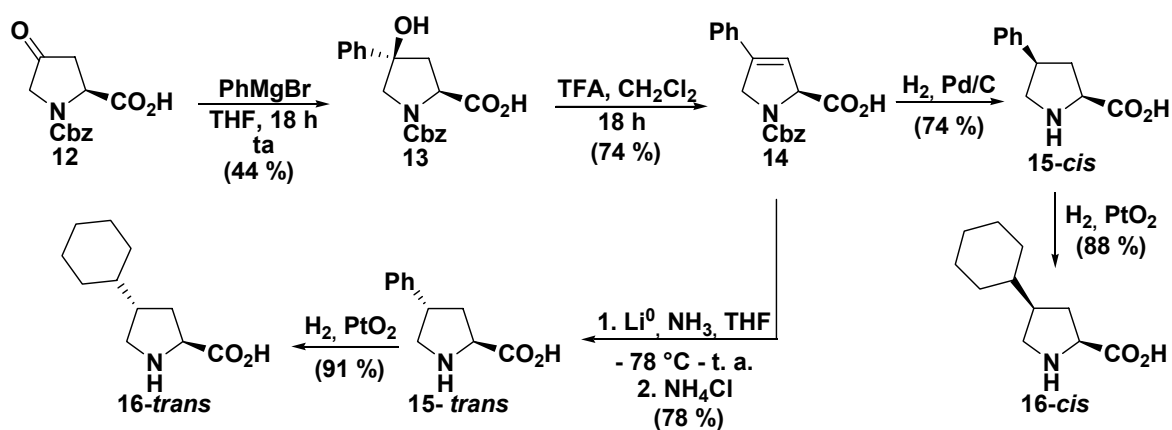


Figura 4. Exemplos de prolinas com atividade anti-hipertensiva - inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE).

A rota sintética empregada para a obtenção destas prolinas partiu da 4-cetoprolina **12**, que sofre uma adição de Grignard, fornecendo, após eliminação, o intermediário **14**, que foi convertido na 4-fenilprolina **15** em suas formas *cis* e *trans* (Esquema 5).



Esquema 5. Rota sintética empregada para obtenção de 4-arylprolinas descrita por Petrillo e colaboradores.¹⁶

¹⁷ Ondetti, M. A.; Cushman, D. W. *Science* **1977**, *196*, 441.

1.3. Organocatálise: Aspectos Gerais

Além das aplicações supracitadas, pode-se destacar também a utilização deste aminoácido em processos passíveis de organocatálise, como, por exemplo, reações aldólicas,¹⁸ Mannich,¹⁹ Michael,²⁰ Diels-Alder²¹ entre outros²². A seguir serão abordados mais detalhes a respeito deste assunto, já que esta aplicação da prolina é foco de nosso trabalho.

Por décadas, houve duas estratégias principais disponíveis para catálise enantiosseletiva: a biocatálise e catálise via metais de transição. Porém, a incessante busca por metodologias enantio catalíticas mais vantajosas e eficientes tem impulsionado a investigação de outras alternativas. Dentro deste contexto, catalisadores orgânicos tem emergido como uma nova classe de catalisadores assimétricos, de forma a complementar as abordagens tradicionais já conhecidas.²³

¹⁸ a) Sakthivel, K.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260. b) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573. c) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386. d) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798. e) Teo, Y.-C.; Chua, G.-L.; Ong, C.-Y.; Poh, C.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4854. f) Mase, N.; Noshiro, N.; Mokuya, A.; Takabe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2791. g) De Nisco, M.; Pedatella, S.; Ullah, H.; Zaidi, J. H.; Naviglo, D.; Ozdamar, Ö.; Caputo, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9562.

¹⁹ a) Hayashy, Y. T., W.; Shoji, M.; Suzuki, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11208. b) Córdova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102. c) Córdova, A.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1923. d) Ibrahim, I.; Zou, W.; Casas, J.; Sundén, H.; Córdova, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 357. e) Kappe, C. O.; Barbieri, V.; Stiasmi, N.; Hosseini, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1417 f) Bolm, C.; Rodriguez, B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2888. g) Notz, W.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1131. h) Hayashi, Y.; Urushima, T.; Shoji, M.; Uchimaguchi, T.; Shiina, I. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1595. i) Ibrahim, I.; Casas, J.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528 j) Ramasastry, S. S.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288.

²⁰ a) Hansen, T.; Halland, N.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955. b) Hayashi, Y. G., H.; Tamura, T.; Yamaguchi, H.; Shoji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16028.

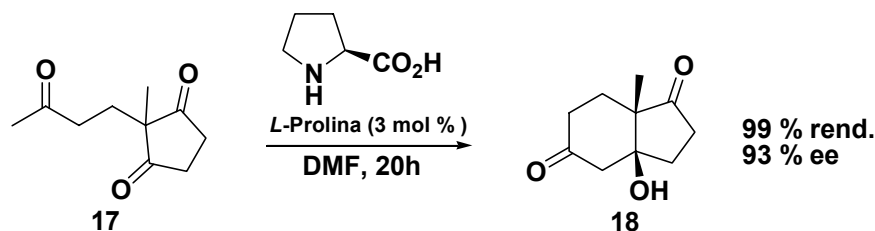
²¹ Thayumanavan, R.; Sakthivel, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3817.

²² a) Sundén, H.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3385. b) Hanessian, S.; Warrier, J. S. *Chirality* **2005**, *17*, 540.

²³ Para revisão: a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. b) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573. c) Benaglia, M. P., A.; Cozzi, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401. d) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. e) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. f) Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001. g) Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42. h) Søren, B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. i) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.;

A organocatálise oferece diversas vantagens sobre os processos catalíticos envolvendo metais, como menor toxicidade associada ao protocolo reacional e tolerância à água e ao ar - estes últimos fatores, deve-se citar, significam um enorme ganho no que diz respeito à simplicidade operacional.

Em um trabalho pioneiro realizado no início da década de 70 por Hajos, Parrish, Eder, Sauer e Wiechert, demonstrou-se pela primeira vez que uma molécula orgânica simples como a L-prolina poderia atuar como catalisador quiral altamente enantiosseletivo.²⁴ Neste trabalho foi estudada a reação aldólica intramolecular da tricetona **17**, na qual altos excessos enantioméricos foram alcançados utilizando apenas 3 mol % de L-prolina (Esquema 6).



Esquema 6. Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Este impressionante resultado, porém, não recebeu a merecida atenção na época, somente 30 anos depois a organocatálise foi revisitada: dois trabalhos publicados no ano de 2000 por List²⁵ e MacMillan²⁶ foram decisivos para intensificar o interesse nessa área.²³

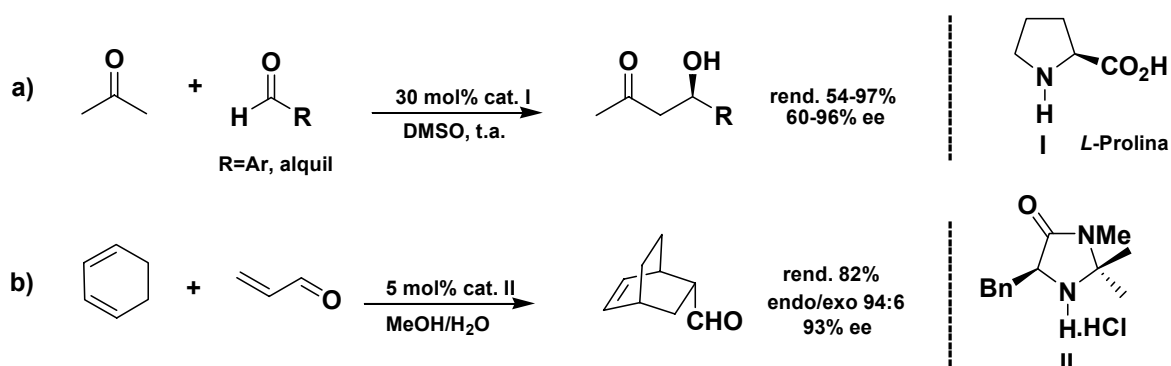
Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. j) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8. l) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638.

²⁴ a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496. b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

²⁵ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

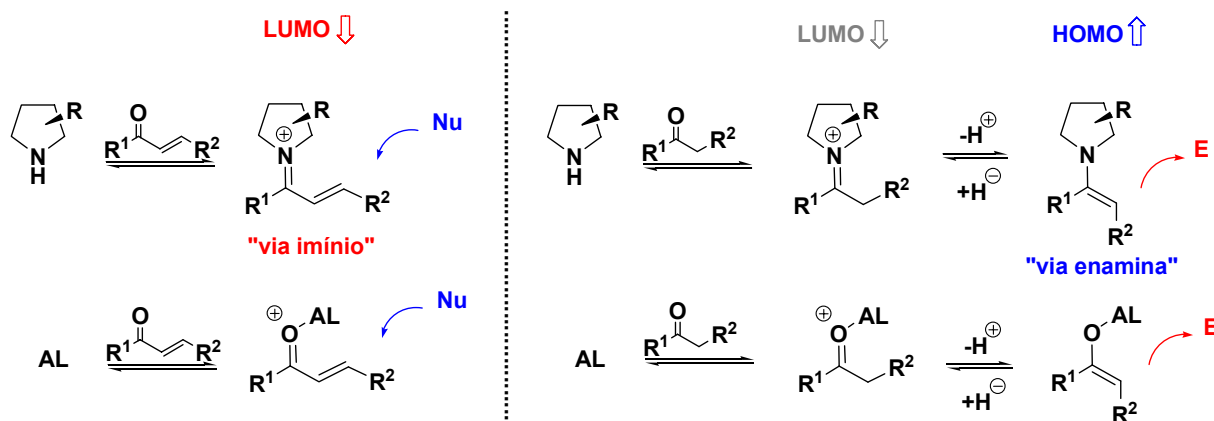
²⁶ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

Em seus trabalhos, List mostrou que um aminoácido simples como a prolina é capaz de catalisar a reação aldólica enantiosseletiva entre a acetona e diferentes aldeídos (Esquema 7 - a), enquanto MacMillan demonstrou que sais imidazolínicos poderiam ativar aldeídos α,β -insaturados para promover reações de Diels-Alder assimétricas (Esquema 7 - b).



Esquema 7. a) Reação aldólica intermolecular catalisada pela prolina **I**; b) Reação de Diels-Alder assimétrica catalisada pela imidazolidinona **II**.

Os estudos iniciados por estes dois trabalhos tiveram um papel fundamental para a construção de dois novos modelos de modos de ativação de compostos carbonílicos, estabelecendo assim a origem da aminocatálise assimétrica. O princípio da ativação aminocatalítica assemelha-se ao mecanismo de ativação de compostos carbonílicos com ácidos de Lewis (Esquema 8).²³ⁱ



Esquema 8. Modos de ativação de compostos carbonílicos - comparação aminocatálise e ácido de Lewis.

A condensação reversível da amina quiral secundária com o composto carbonílico, formando um intermediário imínio, mimetiza a situação eletrônica dos orbitais π na catálise por ácido de Lewis, com isso, a energia do LUMO diminui. Para sistema conjugados, a redistribuição eletrônica induzida pelo imínio facilita o ataque de nucleófilos – ativação pelo LUMO (iminocatalise). Já no caso de sistemas π não-conjugados, a diminuição de energia do LUMO aumenta a acidez do hidrogênio α , induzindo uma rápida desprotonação, levando à geração de um intermediário enamina, cujo HOMO encontra-se ativado (enaminocatálise).^{23 j, l}

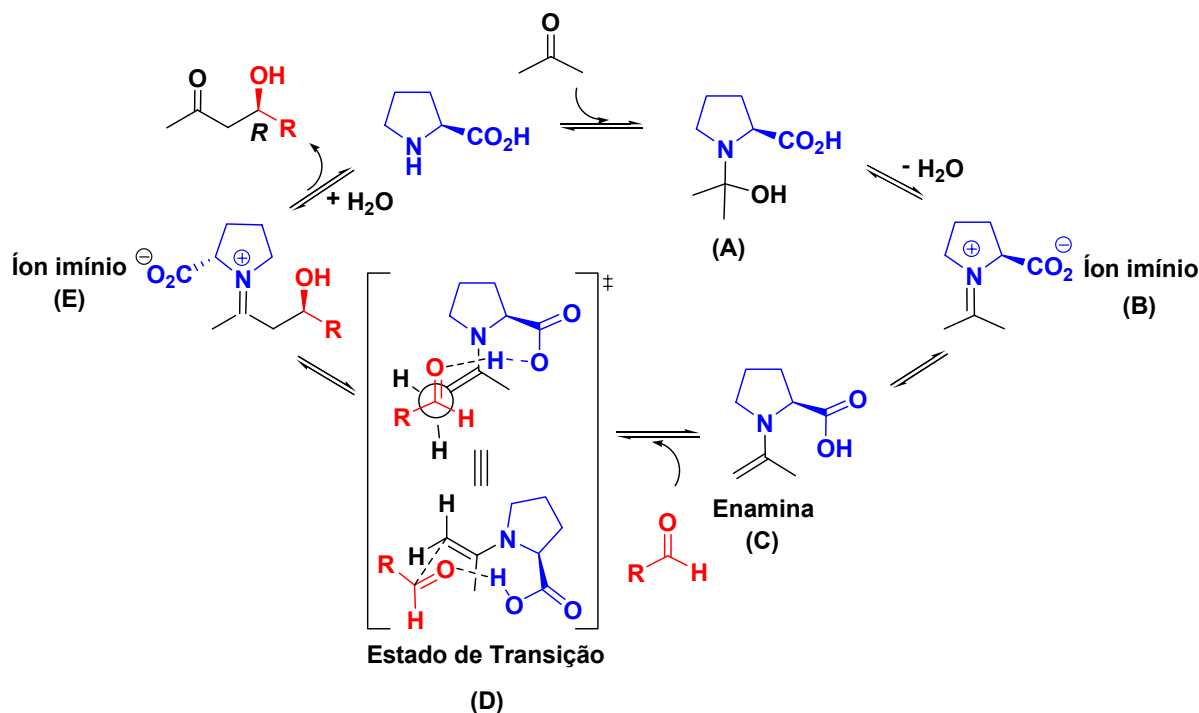
1.3.1. Prolina como organocatalisador em reações aldólicas

A reação aldol assimétrica é reconhecida como uma das mais poderosas metodologias para a formação de ligação C-C em síntese orgânica. Sua versão direta possui uma abordagem considerada vantajosa, do ponto de vista de economia de átomos, para preparação de compostos carbonílicos β -

hidroxilados. Tais compostos podem ser encontrados na estrutura de uma grande variedade de produtos naturais.²⁷

Em reações aldólicas intermoleculares catalisadas por L-prolina, o intermediário-chave do processo é uma enamina, formada a partir da reação deste aminoácido com a acetona. Primeiramente, a nucleofilicidade associada ao nitrogênio da prolina facilita a condensação com o substrato carbonílico. Há a formação do intermediário (A) que, após desidratação, fornece o imínio (B). Através de α -desprotonação o imínio formado evolui para o intermediário enamina (C). A porção ácida da enamina (C) através de uma ligação de hidrogênio com o grupo carbonila do aldeído pode direcioná-lo. Este processo possibilita a formação de um estado de transição altamente organizado e estabilizado (D).^{18a-c} Tanto o ataque da enamina ao eletrófilo quanto a transferência do hidrogênio pela porção carboxílica se dão de maneira simultânea. O aldeído é atacado pela face *Re* colocando o seu substituinte R numa posição pseudoequatorial. O imínio formado (E) é então hidrolisado para fornecer o produto aldol desejado e a prolina, que volta para participar de outro ciclo (Esquema 9).

²⁷ a) Kim, B. M.; Williams, S. F.; Masamune, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H.; Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; 1-10. b) Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1417. c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 6.

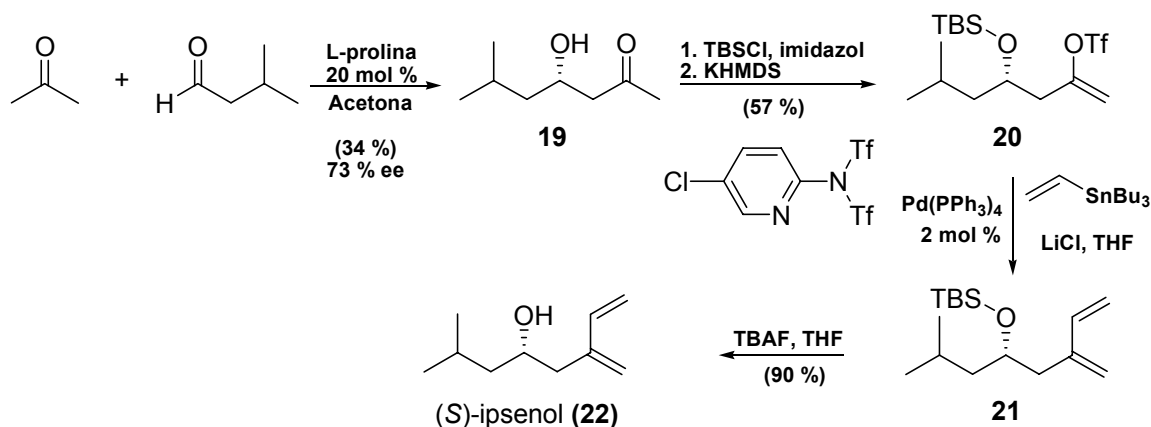


Esquema 9. Mecanismo proposto para reação aldólica intermolecular catalisada por L-prolina.

Estudos computacionais realizados por Houk e colaboradores, além de evidências experimentais, corroboraram a proposta mecanística de List e Barbas III.²⁸ Tais resultados mostraram uma maior estabilidade do estado de transição de 9 membros do esquema 9; ou seja, este é um estado de transição energeticamente mais favorável, predizendo corretamente a estereoquímica observada no produto aldol.

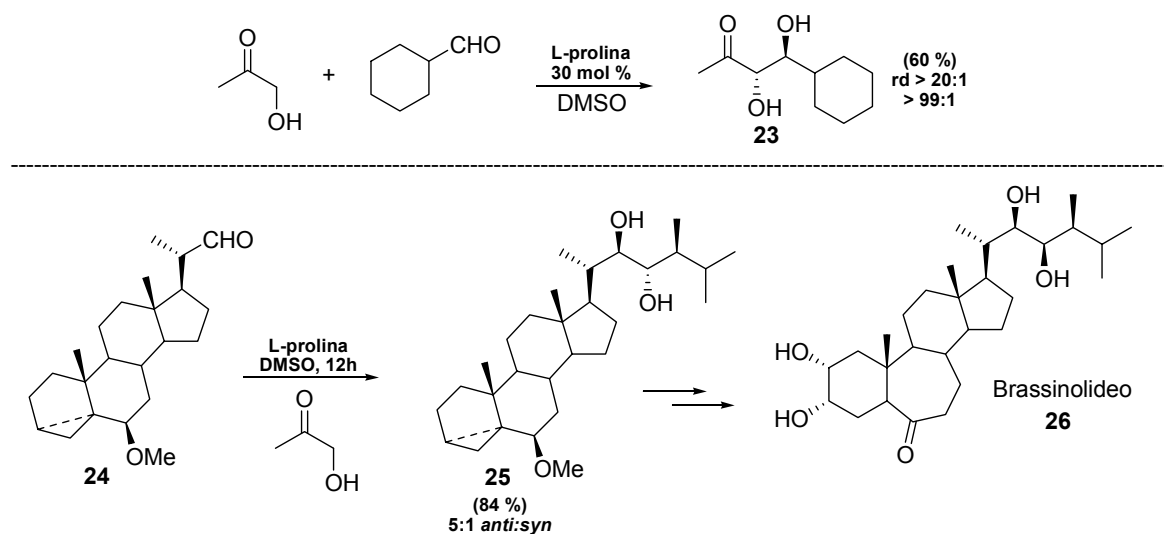
Os primeiros resultados obtidos com L-prolina catalisando uma reação aldol direta foram extendidos para uma variedade de cetonas e aldeídos.^{18a-c} Esta metodologia foi utilizada por List e colaboradores na síntese do (*S*)-ipfenol (**22**), um feromônio sexual de besouros (Esquema 10).^{18b}

²⁸ a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911. b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475. c) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558. d) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1249.



Esquema 10. Síntese total do (*S*)-ipsenol (**22**).

Hidroxicetonas também vem sendo utilizadas como o componente doador com sucesso, e excelentes diastereo- e enantiosseletividades foram observadas.^{18c} Esta reação foi utilizada para a síntese formal brassinolideo **26**, um composto esteroidal inibidor do crescimento de plantas (Esquema 11).²⁹

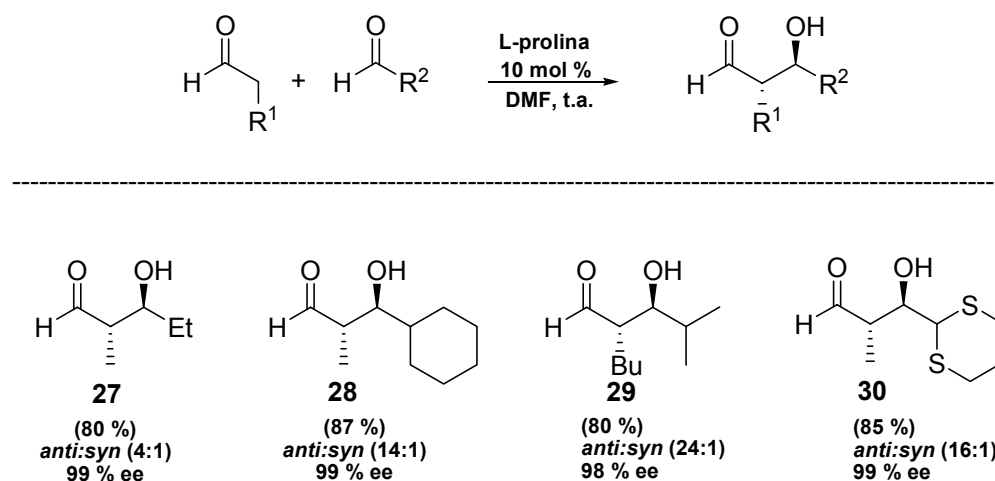


Esquema 11. Uso de prolina catalisando reação aldol com hidroxicetonas – Aplicação na síntese formal do brassinolideo **26**.

²⁹ Peng, L.; Liu, H.; Zhang, T.; Mei, T.; Zhang, F.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5107.

O uso de L-prolina como catalisador reações aldol assimétricas tem se mostrado efetivo e uma variedade de outros compostos carbonílicos são utilizados como aceptores aldol, como por exemplo: cetomalonatos,³⁰ α -cetofosfonatos,³¹ e 1,2-dicetonas,³² entre outros.³³

A reação aldol cruzada, que é o acoplamento aldeído-aldeído, catalisada por prolina também vem recebendo considerável atenção, e pode ser utilizada como um valioso método para obtenção de diversos β -hidroxi aldeídos oticamente ativos de maneira direta. Como por exemplo, MacMillan e Northrup^{18d} descreveram um procedimento altamente diastereo-enantiosseletivo para a reação aldol cruzada catalisada por prolina, utilizando esta metodologia anos depois na síntese de compostos biologicamente ativos (Esquema 12).³⁴



Esquema 12. Exemplos de reação aldol cruzada catalisada por L-prolina.^{18d}

³⁰ Bøgevig, A.; Kumaragurubran, N.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2002**, 620.

³¹ Samanta, S.; Zhao, C.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7442.

³² Samanta, S.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3383.

³³ a) Tokuda, O.; Kano, T.; Gao, W.-G.; Ikemoto, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5103. b) Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1210.

³⁴ a) Carpenter, J.; Northrup, A. B.; Chung, D.; Wiener, J. J. M.; Kim, S.-G.; MacMillan, W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3568. b) Pihko, P. M.; Erkkilä, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7607.

Apesar da eficiência observada para as reações catalisadas pela L-prolina e do fácil acesso a este aminoácido, existe a necessidade de desenvolver catalisadores que possam ser ainda mais eficientes em quantidades cada vez menores. Além disso, há um crescente interesse em catalisadores que possuam melhor solubilidade em solventes menos polares, ou ainda que possam fornecer acesso a isômeros não favorecidos usando a L-prolina.³⁵ Enfim, todos esses fatores tem impulsionado modificações estruturais para a obtenção de análogos substituídos desta classe de organocatalisadores (Figura 5).

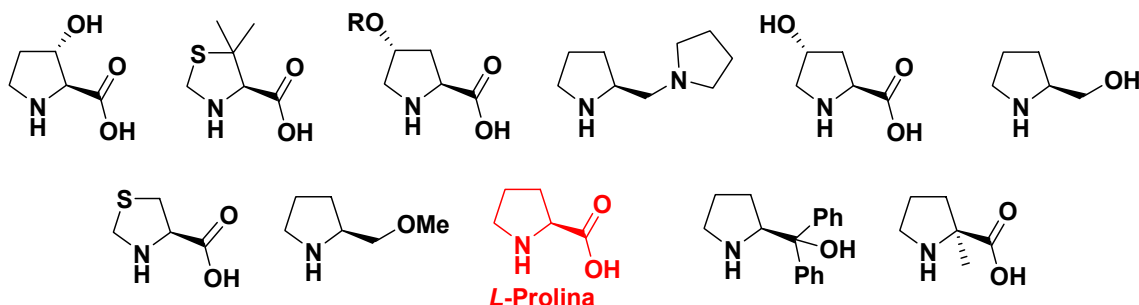


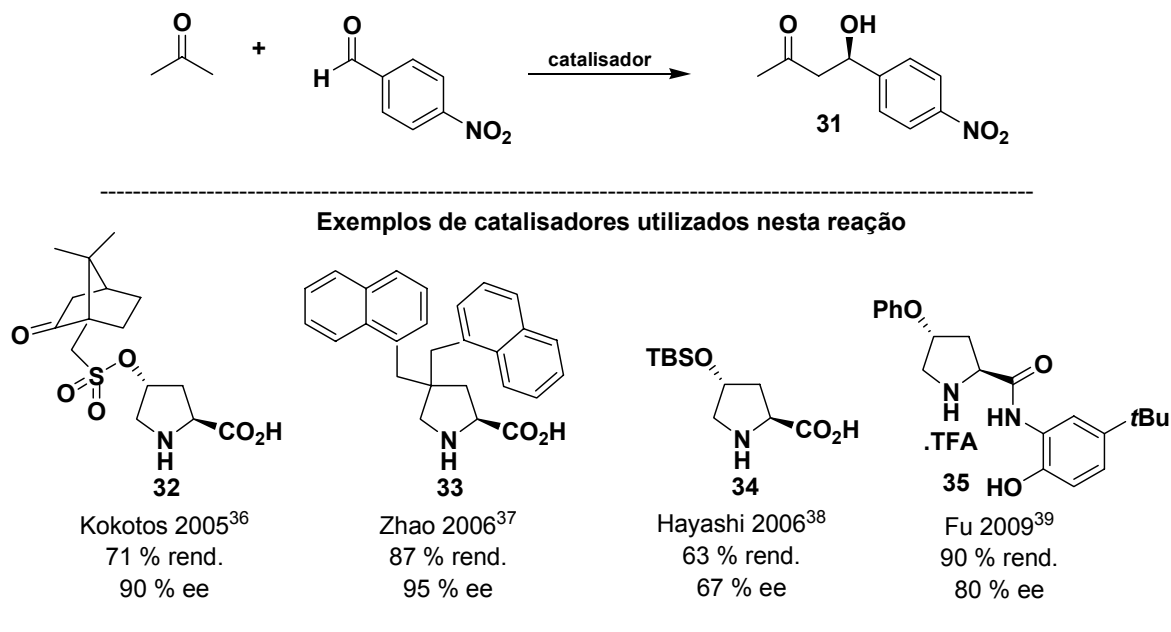
Figura 5. Alguns derivados da L-prolina usados como organocatalisadores.

Muitos catalisadores tem sido desenvolvidos baseados na estruturas da prolina. Algumas das modificações mais comuns na estrutura deste aminoácido incluem aumento da hidrofobicidade e modificações na porção ácida com uma variedade de grupos doadores de hidrogênio. Outras abordagens incluem adição de grupos ou estereocentros que possam provocar efeito espacial para melhorar a enantiosseletividade.

Podemos citar, por exemplo, alguns casos de prolinas substituídas em C-4 utilizadas como catalisadores em reações aldólicas. Frequentemente,

³⁵ Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.

como parâmetro de comparação da eficiência dos diversos catalisadores é utilizada a reação aldólica intermolecular do 4-nitrobenzaldeído com a acetona para fornecer a β -hidroxicetona **31** (Esquema 13).



Esquema 13. Reação aldol entre 4-nitrobenzaldeído e acetona catalisada por prolinas 4-substituídas.

O derivado canforsulfonilado da prolina **32**, descrito por Bellis e Kokotos em 2005, foi usado em 10 mol % na presença de Et₃N com acetona como um cossolvente; após aproximadamente 24 h, obteve-se o aduto **31** em 71 % de rendimento e 90 % de excesso enantiomérico.³⁶ Outro exemplo descrito por Zhao e colaboradores em 2006 descreveu a utilização do derivado da prolina 4-disubstituído **33**: utilizando apenas 10 mol % deste catalisador, obteve-se o aduto **31** após dois dias de reação, em 87 % de rendimento e 95 %

³⁶ Bellis, E.; Kokotos, G. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8669.

de excesso enantiomérico.³⁷ Resultados não tão animadores foram descritos por Hayashi e colaboradores, que demonstraram a utilidade da 4-hidroxirolina protegida com TBS **34**, nesta mesma reação. Em quantidades de 10 mol %, este catalisador forneceu o produto aldol **31** em 63 % de rendimento e 67 % de excesso enantiomérico após 18 h de reação.³⁸ Fu e colaboradores descreveram em 2009 a utilização do catalisador **35**, obtendo a β -hidroxicetona **31** em 90 % de rendimento e 80 % de excesso enantiomérico utilizando apenas 2 equivalentes de acetona.³⁹

1.3.2. Reações de Mannich assimétrica catalisadas por L-prolina

A reação de Mannich catalítica assimétrica é sem dúvida uma metodologia importante para obtenção de compostos β -aminocarbonílicos, e pode ser utilizada na sua forma bimolecular (iminas pré-formadas) ou na versão multicomponente,⁴⁰ sendo que esta última é considerada a mais elegante e atrativa sinteticamente.

O primeiro exemplo de reação do tipo Mannich direta enantiosseletiva foi descrita por Yamasaki e colaboradores utilizando complexos heterodimetálicos como catalisadores.⁴¹ Já a versão organocatalisada desta reação surgiu pela primeira vez em 2000, descrita por List e colaboradores (Esquema 14).⁴² Desde então, excelentes trabalhos de diversos grupos de

³⁷ Gu, L. Q.; Yu, M. L.; Wu, X. Y.; Zhang, Y. Z.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2223.

³⁸ Hayashi, Y.; Suniya, T.; Takarashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 958.

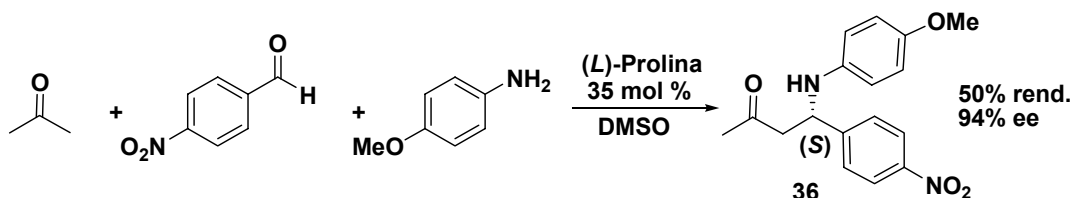
³⁹ Zhang, S. -P.; Fu, X. -K.; Fu, S. -D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1173.

⁴⁰ a) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044. b) Marques, M. M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 348.

⁴¹ a) Yamasaki, S.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 307. b) Yamasaki, S.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8857.

⁴² List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.

pesquisas tem explorado tal abordagem utilizando aminoácidos acíclicos, L-prolina e seus derivados como catalisadores.^{19,43}



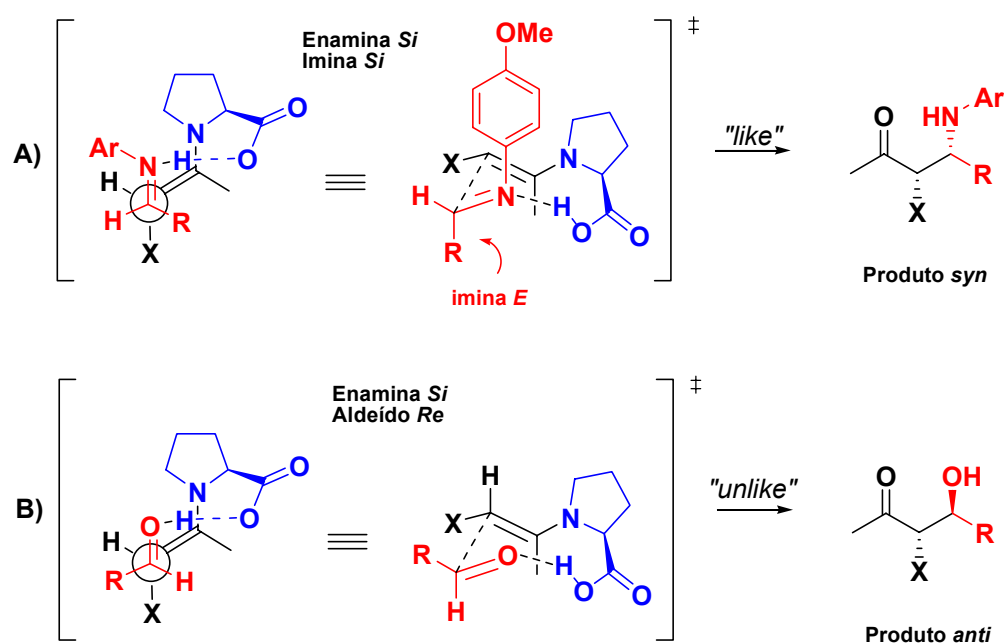
Esquema 14. Primeiro exemplo da reação de Mannich multicomponente catalisada por L-prolina.

O mecanismo desta reação envolve dois eventos concomitantes, a formação da enamina a partir da cetona e do catalisador e a geração de uma imina a partir do aldeído e da *p*-anisidina. A aproximação entre estes dois intermediários no estado de transição é governada pela repulsão espacial entre a porção aromática da anisidina e o anel da prolina, bem como a formação de uma ligação de hidrogênio entre o átomo de nitrogênio da imina e o grupo carboxila (Esquema 15 - A).^{28d} A maior estabilidade da imina *E* na reação de Mannich força o substituinte R da imina a adotar um arranjo pseudoaxial, expondo a face *Si* da imina à aproximação do nucleófilo e resultando no produto *syn*.

Estudos computacionais desenvolvidos por Houk e colaboradores auxiliaram na racionalização deste modelo de estado de transição e reforçam os resultados observados experimentalmente.²⁸ Um interessante aspecto acerca da reação de Mannich catalisada por L-prolina é a diastereo- e

⁴³ Para revisão: a) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797. b) Kotsuki, H.; Ikishima, H.; Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, 75, 757.

enantiosseletividade inversa com relação às reações aldólicas: enquanto a seletividade facial da enamina é a mesma para ambas as reações, a seletividade facial do eletrófilo é oposta, resultando em uma topicidade *like* para Mannich e *unlike* para aldol (Esquema 15 - B).

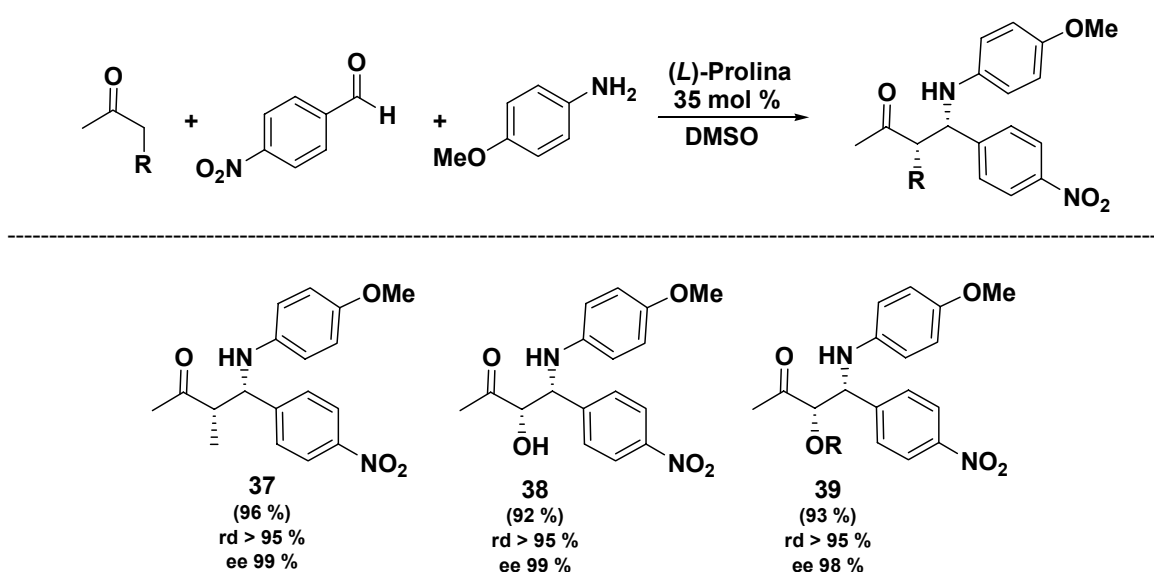


Esquema 15. Estereosseletividades inversas para reações de Mannich multicomponente e aldol catalisadas por L-prolina.

Em estudos posteriores de List e colaboradores⁴⁴ mostraram altas regioseletividades quando cetonas oxigenadas foram utilizadas em reações Mannich multicomponente. Excelentes enantiosseletividades, porém modestos rendimentos foram alcançados em reações com aldeídos aromáticos. A diastereosseletividade *syn* e a configuração absoluta dos produtos foram

⁴⁴ List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827.

assinaladas com base em análise estrutural de Raios-X dos produtos de Mannich (Esquema 16).



Esquema 16. Reações de Mannich multicomponente catalisadas por L-prolina com diferentes cetonas descrita na literatura.⁴⁴

Estas reações de Mannich podem ser consideradas como uma alternativa regioespecífica às reações de amino-hidroxilação assimétrica de Sharpless,⁴⁵ podendo ser utilizadas na preparação de *syn*-1,2-aminoálcoois

⁴⁵ Li, G.; Chang, T.-H.; Sharpless, B. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 451.

enantiomericamente enriquecidos, para uso na síntese de derivados de α -aminoácidos.⁴⁶

Barbas III,^{19g} Córdoba⁴⁷ e Hayashi⁴⁸ tem investigado independentemente reações de Mannich cruzada utilizando prolina, e a aplicação desta metodologia na síntese de heterociclos nitrogenados vem sendo descrita.⁴⁹

⁴⁶ Ma, J.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4290.

⁴⁷ a) Córdoba, A. *Synlett*, **2003**, 1651. b) Córdoba, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1987. c) Ibrahim, I.; Córdoba, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2839.

⁴⁸ a) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3677. b) Hayashi, Y.; Urushima, T.; Shoji, M.; Uchimaru, T.; Shiina, I. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1595. c) Hayashi, Y.; Urushima, T.; Shin, M.; Shoji, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11393.

⁴⁹ a) Münch, A.; Wendt, B.; Christmann, M. *Synlett* **2004**, 2751. b) Nagata, K.; Nishimura, M.; Yokoya, M.; Itoh, T. *Heterocycles* **2006**, 70, 335. c) Itoh, T.; Nishimura, K.; Nagata, K.; Yokoya, M. *Synlett* **2006**, 2207.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo geral sintetizar novas prolinas ariladas utilizando como etapa-chave a reação de Heck-Matsuda, e testar o potencial organocatalítico destes compostos na reação aldol e Mannich multicomponente (Figura 6).

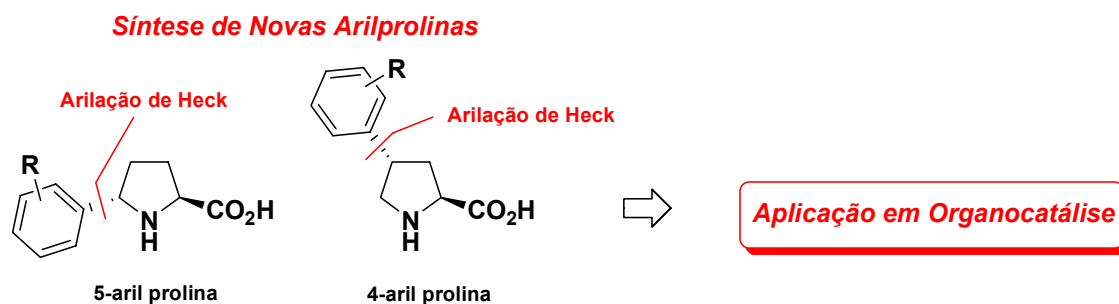
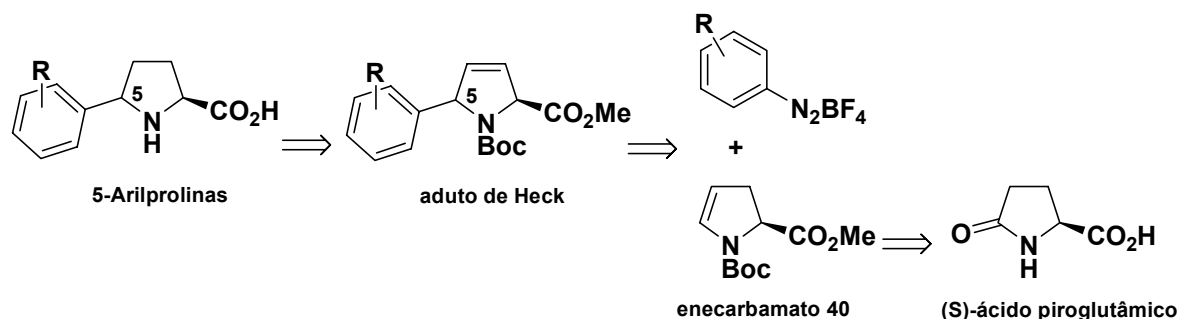


Figura 6. Objetivo geral do trabalho - Síntese de 4- e 5-arilprolinas com potencial organocatalítico.

Em estudos anteriores do nosso grupo de pesquisas, a reação de arilação de Heck do enecarbamato **40** foi utilizada como etapa-chave na síntese de compostos com interessantes atividades biológicas.^{11c} Diante dos bons resultados apresentados para esta reação de arilação decidiu-se utilizá-la para construção de 5-arilprolinas.

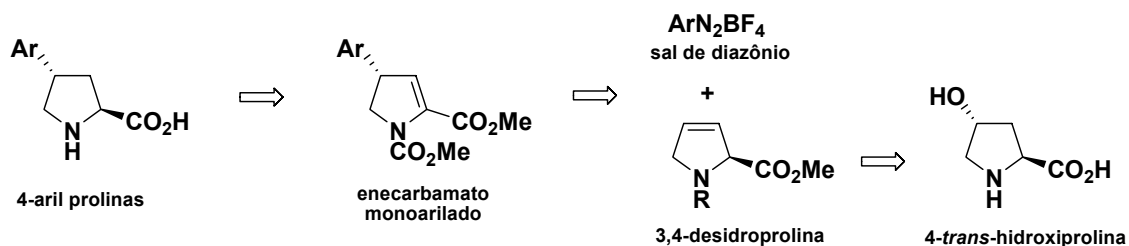
A estratégia sintética a ser utilizada nesta parte do trabalho tem como etapa-chave a arilação de Heck-Matsuda do enecarbamato endocíclico **40** com sal de arenodiazônio para a obtenção do aduto de Heck, que posteriormente forneceria as 5-arilprolinas de interesse de forma bastante direta (Esquema 17). Além disso, é de nosso interesse expandir o alcance desta reação de arilação, realizando a síntese de novos análogos arilados.



Esquema 17. Retrossíntese para obtenção de 5-arilprolinas.

Sendo assim, uma vez realizada a síntese dos aminoácidos 5-arilados, pretende-se investigar a influência do grupo arila introduzido no potencial organocatalítico dos aminoácidos frente à reação aldol e reação de Mannich multicomponente.

Já na segunda parte do trabalho investigaremos a reação de arilação de Heck de 3,4-desidroprolinas com sais de arenodiazônio, para a obtenção de enecarbamatos monoarilados, que por sua vez serão utilizados como intermediários para a síntese de 4-arilprolinas *cis* e *trans*. Um estudo metodológico será realizado dando continuidade a um trabalho anteriormente desenvolvido em nosso grupo de pesquisas.^{11b} Além disso, serão avaliados novos aspectos da reação de arilação de Heck, sendo investigada a influência de aditivos, solventes, uso de microondas e sais de arenodiazônio contendo diferentes padrões de substituição. A retrossíntese resumida se encontra no esquema 18 a seguir.



Esquema 18. Retrossíntese para obtenção de 4-*aryl*prolinas.

Visando a aplicação dos adutos de Heck metoxilados como intermediários versáteis em síntese orgânica, estes compostos serão empregados na preparação de *cis*-4-*aryl*prolinas em apenas 3 etapas a partir da 3,4-desidroprolina **59**.

Depois de realizada a síntese dos aminoácidos 4-*aryl*ados, pretende-se investigar a influência do grupo *arila* introduzido em C-4 no potencial organocatalítico dos aminoácidos frente à reação aldol e reação de Mannich multicomponente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta parte do trabalho serão apresentadas as metodologias abordadas para síntese de 4- e 5-arilprolinas, bem como os testes envolvendo a avaliação organocatalítica destas prolinas em reação aldol direta e Mannich multicomponente.

A apresentação dos resultados será dividida em duas partes, sendo que na primeira parte serão discutidas a metodologia abordada para a síntese de 5-arilprolinas, aspectos mecanísticos envolvidos na reação de arilação de Heck-Matsuda, bem como a avaliação do potencial organocatalítico desta classe de compostos.

Já na segunda parte desta seção serão apresentados resultados referentes à síntese e avaliação organocatalítica das 4-arilprolinas. Será apresentada a metodologia empregada para a síntese destes compostos, dando destaque à etapa de arilação e o estudo metodológico desenvolvido. Será demonstrado também que a partir da eliminação estereosseletiva dos adutos de Heck metoxilados 4-arilados, podemos obter 4-arilprolinas *cis* em apenas 3 etapas. Além disso, resultados em relação à avaliação organocatalítica envolvendo estas arilprolinas serão apresentados.

3.1. Parte 1: 5-Arilprolinas

Enecarbamatos são compostos extremamente versáteis do ponto de vista sintético, e podem ser utilizados como intermediários sintéticos na obtenção de uma variedade de compostos com atividade biológica. Em particular, o enecarbamato endocíclico **40** foi utilizado em nosso grupo de pesquisa para síntese de compostos como a (-)-aza-isoaltolactona,¹¹ⁿ um aza-análogo da isoaltolactona,⁵⁰ ou ainda na síntese de um precursor do (+)-RP 66803 (Figura 7).^{11c}

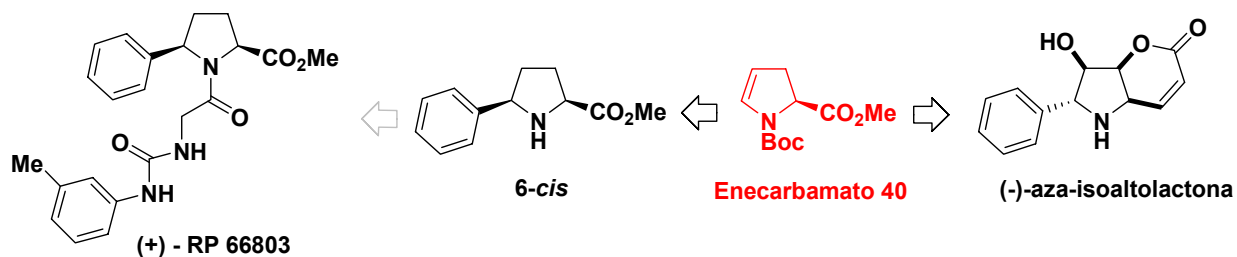


Figura 7. Utilização do enecarbamato **40** em trabalhos anteriores.

A reação de arilação de Heck do enecarbamato **40** já foi investigada em projetos desenvolvidos pelos alunos Edson Costenaro,⁵¹ Elias A. Severino^{11c} e Marcelo Rodrigues dos Santos¹¹ⁿ. Diante dos bons resultados apresentados por esta reação de arilação e de sua praticidade, este foi o método escolhido para a construção das 5-arilprolinas.

A seguir serão apresentados resultados referentes à síntese de 5-arilprolinas, bem como os aspectos relevantes relacionados à caracterização

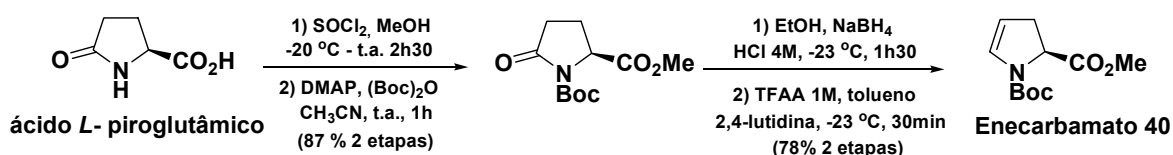
⁵⁰ Meira, P. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Synthesis* **2007**, 2279.

⁵¹ Costenaro, E. *Tese de Doutorado* **2005**, Instituto de Química, UNICAMP.

estrutural dos intermediários sintetizados. Dados complementares da análise estrutural poderão ser encontrados na parte experimental.

3.1.1. A reação de Heck-Matsuda – Síntese dos adutos de Heck

Inicialmente, visou-se a preparação do enecarbamato **40** utilizando como material de partida o ácido L-pirolglutâmico, disponível comercialmente. A primeira etapa constituiu em uma esterificação da função ácido carboxílico com SOCl_2 e MeOH seguida de proteção do nitrogênio com o grupamento Boc. Posterior redução da respectiva lactama empregando NaBH_4 , seguida de desidratação com anidrido trifluoroacético na presença de 2,4-lutidina, forneceu a olefina de interesse em bom rendimento (Esquema 19).



Esquema 19. Preparação do enecarbamato **40**.

A olefina foi então submetida à arilação de Heck com diferentes sais de diazônio. Em estudos anteriores do nosso grupo, alguns sais de diazônio com diferentes grupos substituintes no anel aromático já haviam sido testados, como por exemplo, benzenodiazônio, 4- NHCO_2Me , 4-OMe. Sendo assim, resolvemos verificar o comportamento desta reação frente a outros tipos de substituição como 2-OMe, 3,4- Cl_2 , 4-Br, 4- NO_2 (Figura 8).

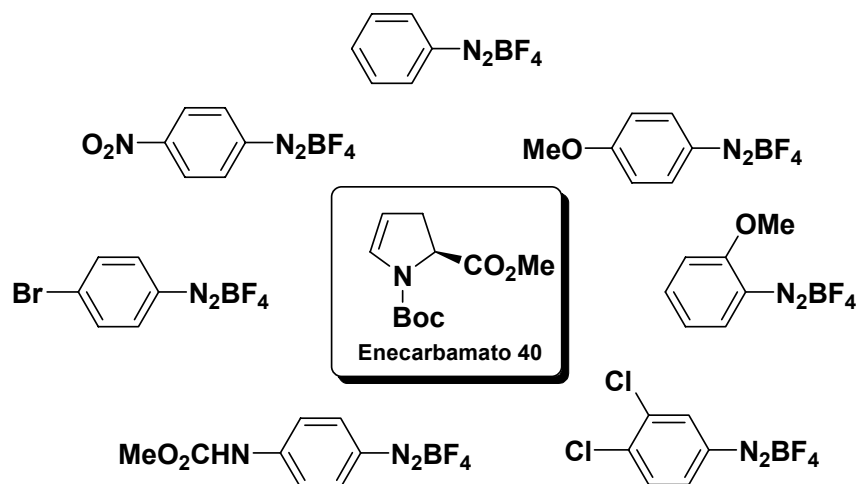
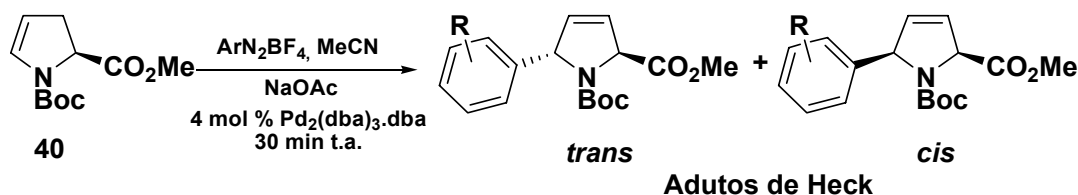


Figura 8. Exemplos de substituição nos sais de diazônio utilizados na arilação do enecarbamato **40**.

As reações de arilação foram realizadas a temperatura ambiente, com $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalisador, NaOAc como base e MeCN como solvente. Durante o andamento da reação, foi observado um intenso borbulhamento, indicando liberação de N_2 . A reação pode ser acompanhada por CCD e, em todos os exemplos testados, observou-se o total consumo da olefina após 30 minutos. Porém, nos casos dos sais com substituintes ($\text{R} = 3,4\text{-Cl}$), ($\text{R} = 4\text{-Br}$), ($\text{R} = 4\text{-NO}_2$), não foi possível observar a formação do produto desejado. Por outro lado, nos casos de sais de diazônio cujo ($\text{R} = \text{H}$), ($\text{R} = 4\text{-NHCO}_2\text{Me}$), ($\text{R} = 4\text{-OMe}$) e ($\text{R} = 2\text{-OMe}$) houve a formação do aduto de Heck correspondente. Após o término da reação os produtos arilados **44**, **46** e **47** foram purificados através de coluna cromatográfica utilizando sílica *flash* (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados obtidos para arilação da olefina **40**.



Entrada ^a	R	Aduto	<i>trans:cis</i> ^c	Rend. (%) ^d
1	H	41	45:55	85
2	4-NHCO ₂ Me	42	64:36	80
3	4-OMe	43	86:14	87
4	2-OMe	44	93:07	85
5	3,4-Cl	45	-	- ^b
6	4-Br	46	-	- ^b
7	4-NO ₂	47	-	- ^b

^a Entradas 1-3 e 5 resultados de trabalhos anteriores do nosso grupo. ^b Produto não detectado. ^c Determinado por CG do bruto reacional. ^d Rendimento isolado.

Observa-se para esta reação que nos casos dos adutos **41** e **42** houve perda da estereosseletividade, na maioria dos vezes ainda em favor do isômero *trans* (entradas 1 e 2 – Tabela 1). No caso do sal de arenodiazônio contendo um grupo doador de elétrons (R=4-OMe) no anel aromático (entrada - 3 Tabela 1) observou-se o aduto **43** com boa seletividade *trans*, sendo ainda melhor no caso do aduto **44** (entrada 4 – Tabela 1).

Para alguns casos, não constatamos os produtos desejados, sendo possível verificar em todas as ocasiões o consumo da olefina de partida, decomposição do sal e provável formação de produtos de polimerização da olefina. Acredita-se que sais de arenodiazônio pobres em elétrons forneçam intermediários de paládio demasiado instáveis para os fins da reação de Heck em discussão, havendo preferencialmente uma espécie de stereocontrole por quelação e não por efeito estereo (Figura 9). Pode-se encontrar na literatura

vários precedentes de arilações de Heck estereosselctivas de olefina, promovidas por grupos vizinhos.⁵²

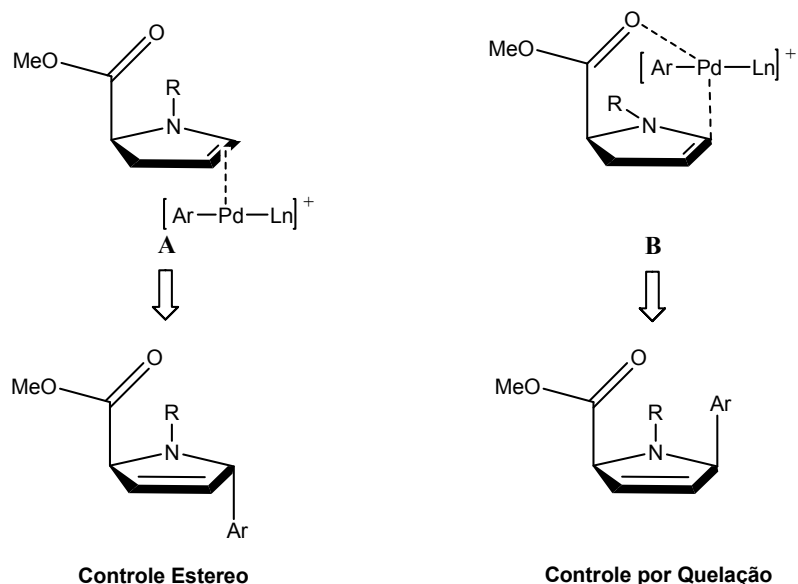


Figura 9. Racionalização do stereocontrole na arilação do enecarbamato **40**.

As razões diastereoisoméricas dos compostos foram inferidas através de experimentos de nOe dos aminoálcoois derivados dos adutos de Heck, realizados em trabalho desenvolvido por Edson Costenaro.⁵¹ Cabe salientar que as diastereosseletividades foram determinadas utilizando os produtos brutos provenientes da arilação de Heck e subsequente conversão aos álcoois correspondentes. Foram realizadas irradiações dos hidrogênios aromáticos em torno de δ 7,0 ppm o que causou um incremento nos sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo hidroximetila na região entre δ 3,0-4,0 ppm.^{11c, 51}

⁵² a) Olodsson, K.; Larhed, M.; Halberg, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7235. b) Olodsson, K.; Larhed, M.; Halberg, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 544. c) Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Kim, T.-H.; Pyun, S.-J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2604. d) Buezo, N. D.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12013. e) Vallin, K.; Larhed, M.; Halberg, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4340.

Nos espectros de RMN de ^1H destes adutos foi possível verificar o surgimento de sinais na região de δ 7,0 ppm, confirmando a incorporação da porção aromática em cada caso. Além disso, os adutos de Heck **41-44** foram devidamente caracterizados por IV, RMN ^{13}C e os espectros se mostraram em concordância com a estrutura desejada (Figura 10).

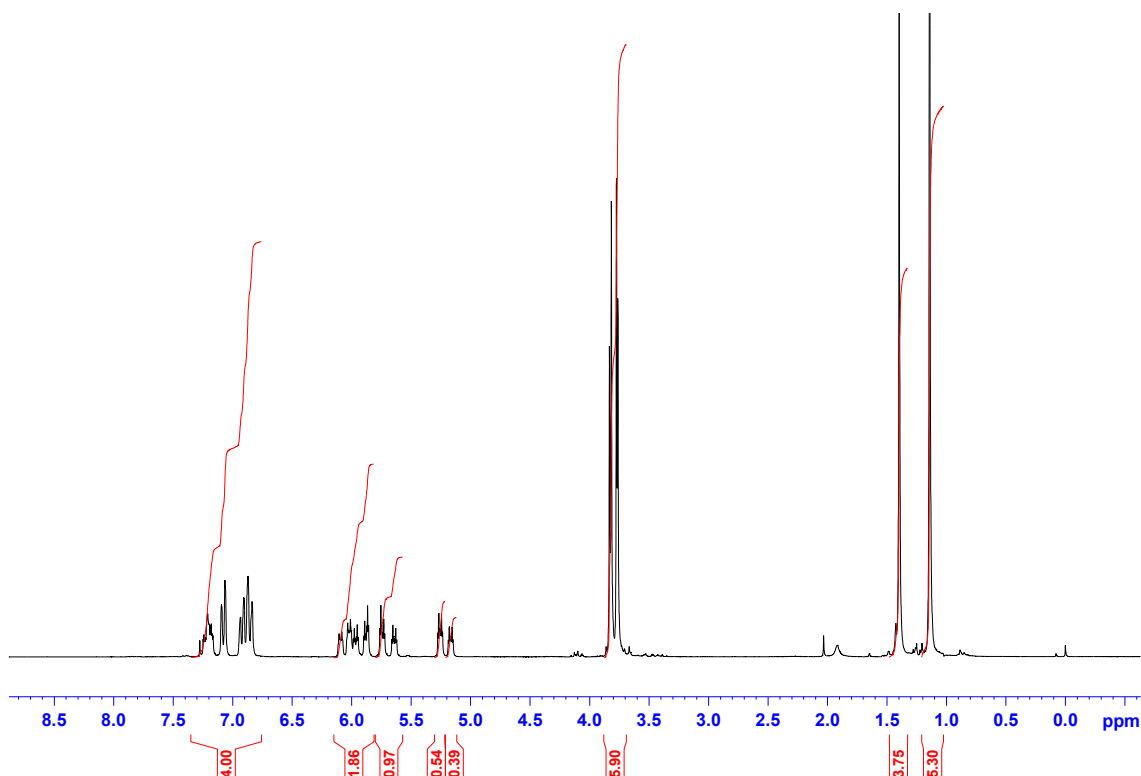


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do aduto de Heck **44** (R=2-OMe).

As razões diastereoisoméricas das misturas brutas foram determinadas por análise em cromatografia gasosa. Como exemplo, o perfil cromatográfico do aduto **44** R=2-OMe (Tabela 1 - entrada 4) pode ser observado na figura 11 a seguir.

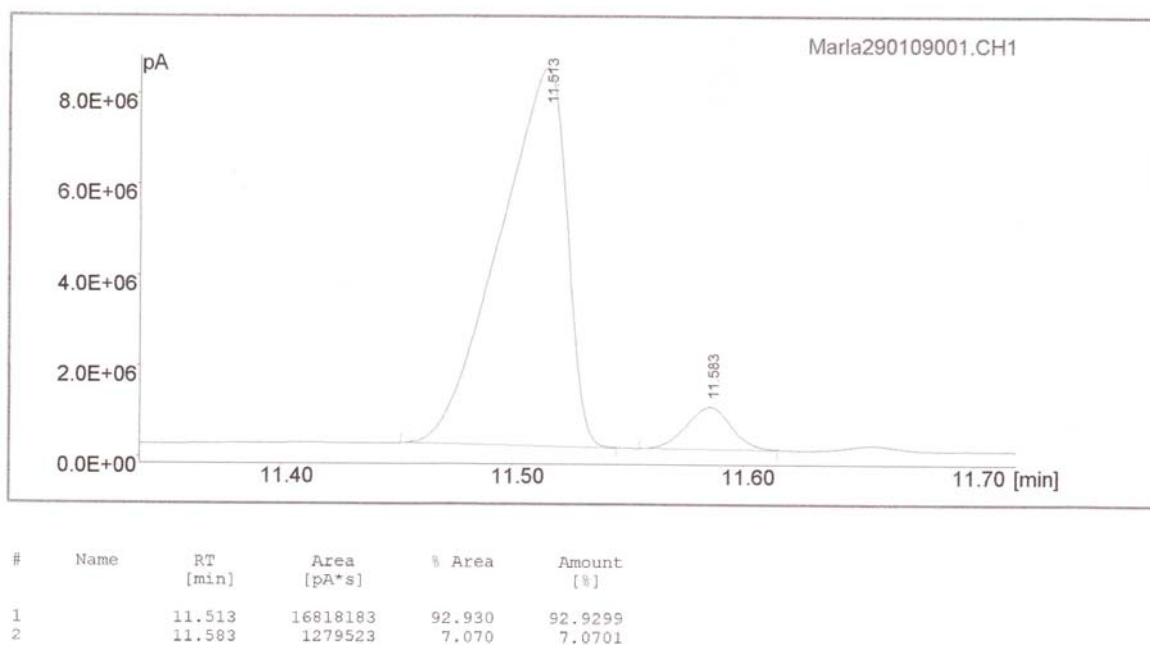


Figura 11. Perfil cromatográfico do aduto de Heck **44** (R=2-OMe).⁵³

A visualização da sugestão mecanística da reação de Heck com sais de arenodiazônio para o nosso caso específico é mostrada a seguir (Figura 12).

Uma proposta mecanística representando a sequência de eventos que compõem o ciclo catalítico para a reação de Heck-Matsuda em MeCN foi descrito por nosso grupo de pesquisas⁵⁴ com base em resultados de EM (ESI).

⁵³ Coluna capilar HP-5, t.i. do forno de 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação de temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C, 20 °C por minuto até 250 °C; t.f. de 10 minutos à 250 °C.

⁵⁴ Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514.

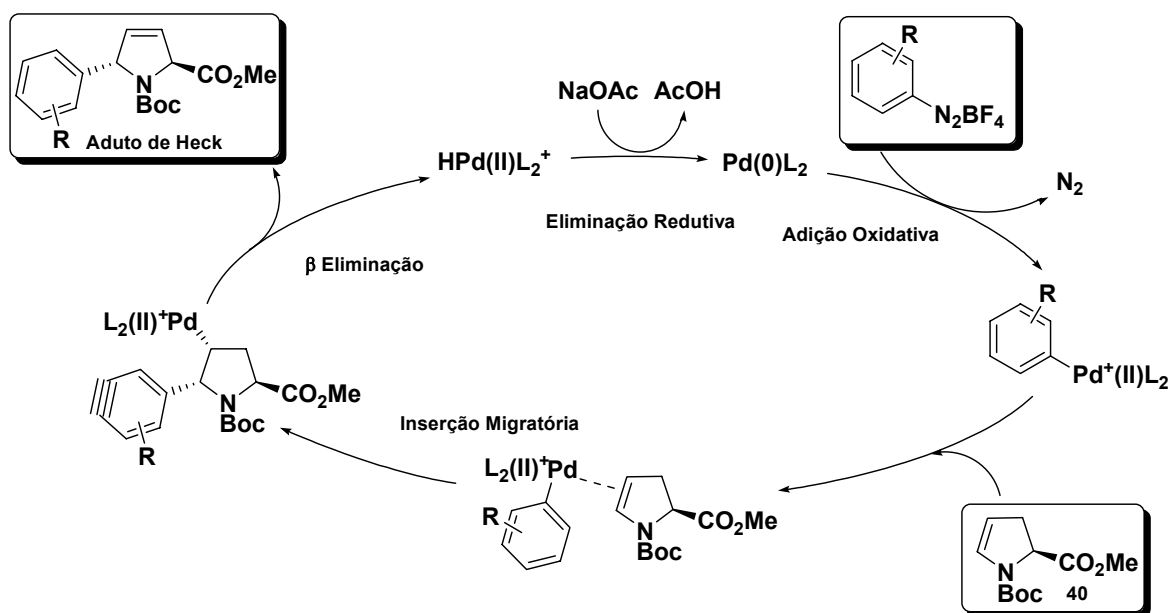
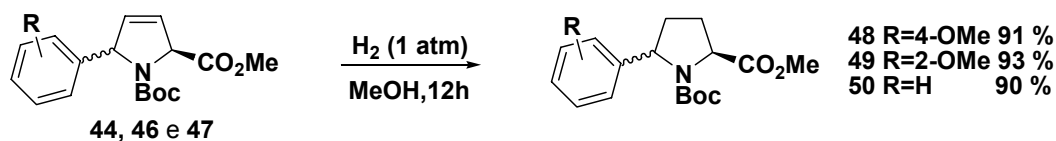


Figura 12. Ciclo catalítico para obtenção dos adutos de Heck 5-arylados.

3.1.2. Rota para síntese de 5-arylprolinas

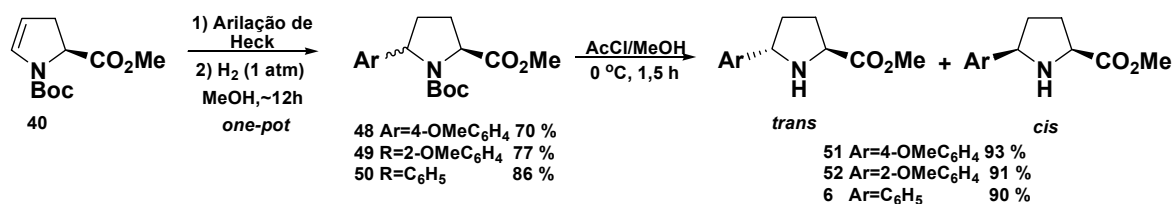
A etapa subsequente à arilação de Heck foi uma hidrogenação catalítica. Neste caso, constatamos que apenas o uso de uma atmosfera de hidrogênio foi suficiente para fornecer o produto reduzido em ótimo rendimento (Esquema 20).



Esquema 20. Preparação dos compostos **48-50** – Hidrogenação catalítica dos adutos de Heck **41**, **43** e **44**.

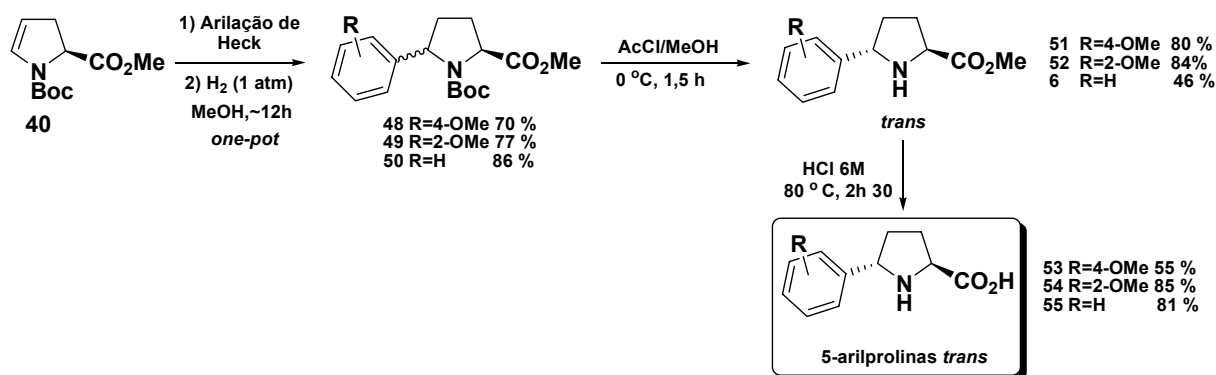
Após alguns testes, verificamos que as etapas de arilação de Heck-Matsuda e hidrogenação também poderiam ser realizadas de modo *one-pot*, facilitando o protocolo reacional e permitindo a obtenção em maior escala destes intermediários. Os produtos hidrogenados foram obtidos em bons rendimentos após purificação em coluna cromatográfica de sílica *flash*. Nesta etapa não foi possível a separação dos diastereoisômeros *cis* e *trans*, e os produtos foram caracterizados como mistura de isômeros através de RMN de ^1H , ^{13}C e IV.

Nos espectros de RMN de ^1H dos produtos hidrogenados foi possível verificar o desaparecimento dos sinais olefínicos referentes ao aduto de Heck na região em torno de δ 6,0 ppm e o aparecimento de sinais na região mais blindada do espectro, entre δ 1,5-2,5 ppm, referentes aos 4 H alifáticos β -N. A próxima etapa foi a remoção do grupamento Boc, realizada com cloreto de acetila em metanol para fornecer os respectivos aminoésteres em ótimos rendimentos (90-93 %). Nesta etapa foi possível efetuar a separação dos diastereoisômeros através de coluna cromatográfica *flash*. A confirmação da remoção do grupo Boc foi facilmente evidenciada através do surgimento de uma absorção de média intensidade em torno de 3300 cm^{-1} , característica de uma amina secundária. Além disso, o desaparecimento da absorção em torno de 1690 cm^{-1} referente a carbonila do carbamato também serviu como evidência.



Esquema 21. Preparação dos aminoésteres **51**, **52** e **6** – Heck-Hidrogenação *one-pot* seguida de desproteção.

Uma vez separados, os aminoésteres *cis* e *trans* foram submetidos a condições de hidrólise do grupamento éster através de aquecimento em HCl 6 M a 80 °C por 2,5 h. Após hidrólise, os cloridratos correspondentes passaram por uma coluna de resina catiônica DOWEX[®] e os aminoácidos livres foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 22).



Esquema 22. Rota sintética para obtenção das 5-arylprolinas *trans* **53-55**.

Cabe salientar que nesta etapa foi necessário cuidado no manuseio da solução básica contendo o aminoácido livre, já que este é sensível a epimerização em meio básico. A absorção na região em torno de 1600 cm⁻¹ que aparece nas análises de IV destes compostos indica a presença de carbonila de ácido carboxílico. Além disso, os aminoácidos **53-55** foram

caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução, e a verificação dessas análises confirmam a estrutura esperada.

3.1.3. Investigação das 5-arilprolinas 53-55 como potenciais organocatalisadores

Uma vez efetuada a síntese dos aminoácidos 5-arilados, partimos para a fase de testes destes compostos como organocatalisadores. Para avaliar o desempenho organocatalítico das 5-arilprolinas **53-55**, utilizamos duas reações orgânicas clássicas como modelos: reação aldólica direta e reação de Mannich multicomponente.

3.1.3.1. Testes das 5-arilprolinas 53-55 em reação aldol direta

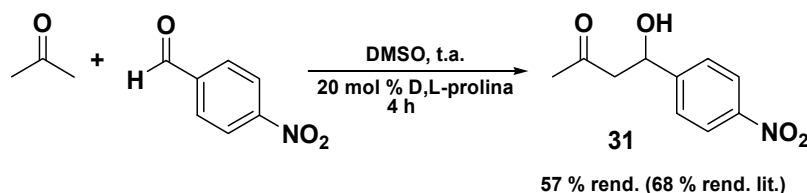
Desde a redescoberta da organocatálise em 2000,²⁵ quando a prolina surgiu como um eficiente catalisador para reações aldólicas, uma intensa investigação vem sendo feita sobre o uso de moléculas orgânicas de baixo peso molecular em catálise assimétrica. Como já mencionado anteriormente, em reações aldólicas intermoleculares catalisadas por L-prolina, o intermediário-chave do processo é uma enamina, formada a partir da reação deste aminoácido com a acetona.

Os excessos enantioméricos apresentados na literatura para reações aldólicas diretas catalisadas pela L-prolina variam de razoáveis a bons. Além disso, diversos exemplos descrevem também a utilização de análogos da prolina como catalisadores, e estes compostos, algumas das vezes, possuem

modificações na porção ácida da molécula.⁵⁵ Diante disso, percebe-se que pouca atenção tem sido voltada para substituições no anel da prolina.

Dentro deste contexto está o nosso interesse em sintetizar análogos arilados em C-5, com o intuito de avaliar a influência do grupo arila na atividade organocatalítica deste aminoácido.

Inicialmente, as reações foram realizadas na sua versão racêmica a fim de obter-se os padrões destes compostos por HPLC quiral. Sendo assim, realizamos a reação da acetona com o 4-nitrobenzaldeído em DMSO à temperatura ambiente utilizando a D,L- prolina como catalisador. A reação foi mantida sob agitação e depois de 4 h de reação verificou-se a formação da β -hidroxicetona **31**, que após purificação em coluna de sílica *flash*, foi isolada em 57 % de rendimento e sua caracterização está de acordo com a literatura⁵⁶ (Tabela 2 - entrada 2) (Esquema 23).



Esquema 23. Reação aldol modelo.

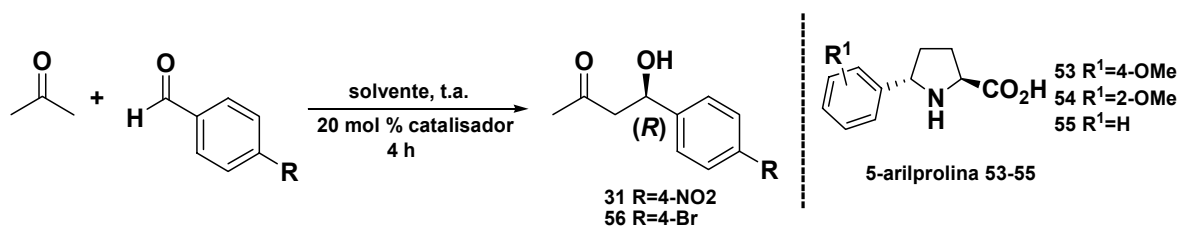
Inicialmente, utilizou-se a 5-arilprolina **53** ($R^1=4\text{-OMe}$) como catalisador em 20 mol % em uma reação aldólica entre acetona e 4-

⁵⁵ a) Fache, F.; Piva, O. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 139. b) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 734.

⁵⁶ a) Y., Wu; Zhang, Y.; Yu, M.; Zhao, G.; Wang, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4417. b) Singh, V. K.; Ginotra, S. K.; Raj, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4097. c) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-M.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9285.

nitrobenzaldeído à temperatura ambiente por 4h, utilizando uma mistura DMSO:acetona 4:1 como solvente (entrada 3 – Tabela 2).

Tabela 2: Resultados observados para reações aldol catalisadas pelas 5-arilprolinas **53-55**.



Ent.	R	Catalisador ^b	Aditivo	Solvente	Rend [%] ^c	ee [%]
1 ^a	4-NO ₂	L-prolina	-	DMSO	68	76 (R)
2	4-NO ₂	D,L-prolina	-	DMSO	57	-
3	4-NO ₂	53-trans	-	DMSO	51	46 (R)
4 ^e	4-NO ₂	53-trans	-	DMSO	40	44 (R)
5	4-NO ₂	53-trans	-	CHCl ₃	45	38 (R)
6	4-NO ₂	53-trans	-	DMF	43	42 (R)
7	4-NO ₂	53-trans	-	DMSO:H ₂ O	49	16 (R)
8	4-NO ₂	53-trans	-	Acetona	40	40 (R)
9	4-Br	53-trans	-	DMSO	46	49 (R)
10	4-NO ₂	54-trans	-	DMSO	35	32 (R)
11	4-NO ₂	55-trans	-	DMSO	24	23 (R)
12	4-NO ₂	53-trans	4-NO ₂ PhCO ₂ H	DMSO	55	-
13	4-NO ₂	54-trans	4-NO ₂ PhCO ₂ H	DMSO	87	-
14	4-NO ₂	53-cis	4-NO ₂ PhCO ₂ H	DMSO	33	-
15	4-NO ₂	53-cis	-	DMSO	26	-

^a Resultado da literatura ref. 25. ^b Exceto entradas 14 e 15, isômeros *trans* foram utilizados.

^c Rendimentos isolados. ^d Determinados utilizando coluna HPLC quiral – Chiralcel OJ-H. ^e Experimento realizado a 35 °C utilizando MW, 30 min.

Neste caso, observou-se que tanto o rendimento quanto os excessos enantioméricos foram inferiores quando comparados aos resultados descritos na literatura para a L-prolina (entrada 1 – Tabela 2).²⁵

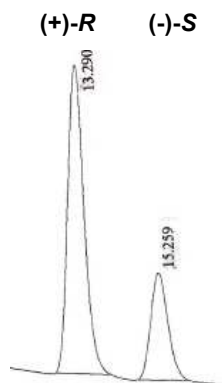


Figura 13. Perfil cromatográfico (HPLC quiral) ⁵⁷ da β -hidroxicetona **31** - reação aldólica catalisada pelo aminoácido **53-trans** ($R^1=4\text{-OMe}$) – entrada 3 – Tabela 2.

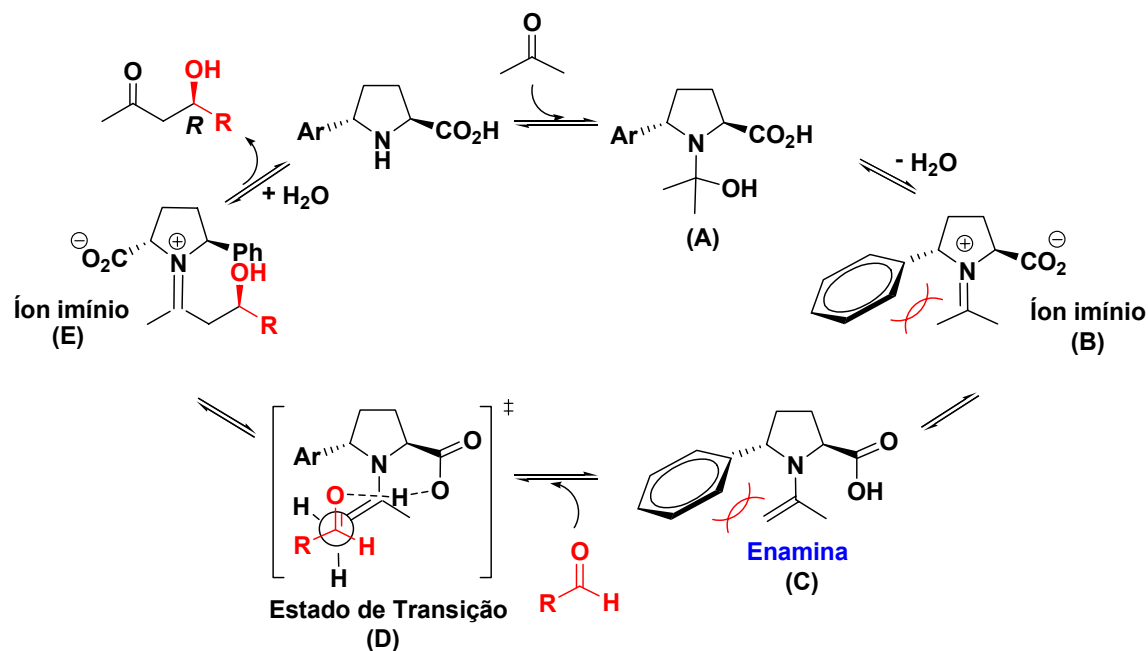
A mesma reação foi testada utilizando-se microondas e temperatura de 35 °C por 30 minutos (entrada 4); entretanto, não se observou incrementos nos excessos enantioméricos e os rendimentos foram inferiores. Os resultados também não foram animadores quando utilizou-se DMF ou CHCl_3 ao invés de DMSO (entradas 5 e 6). Já quando uma mistura de H_2O e DMSO (1:4) foi utilizada, observou-se total solubilidade do catalisador, porém houve significativa queda na enantiosseletividade (entrada 7). Os aminoácidos **54** ($R^1 = 2\text{-OMe}$) e **55** ($R^1 = \text{H}$) também foram testados (entradas 10 e 11), apresentando rendimentos e excessos enantioméricos inferiores aos alcançados com o catalisador **53**.

Alguns experimentos utilizando ácido 4-nitrobenzóico como aditivo foram realizados (entradas 12-14). Observou-se incremento nos rendimentos em alguns casos com concomitante queda nas enantiosseletividades. O isômero **53-cis** também foi testado (entradas 14 e 15), mas o produto foi isolado apenas como uma mistura racêmica e em baixos rendimentos.

⁵⁷ Coluna Chiralcel OJ-H, 14 % iPrOH:Hex, fluxo de 1,2 mL/min, λ 271 nm.

Ao iniciar a investigação da influência do grupo arila em C-5 no anel prolínico, era esperado que esta modificação pudesse influenciar positivamente o resultado das reações em que estas moléculas fossem empregadas como catalisadores. Além disso, modificações estruturais deste tipo poderiam também modificar a solubilidade destes aminoácidos, permitindo a utilização de meios menos polares, ampliando a gama de solventes passíveis de uso. Entretanto, contrariando nossas expectativas, os experimentos realizados demonstraram que o grupo arila em C-5 provocou queda no desempenho geral da reação (Tabela 2).

Para tentar racionalizar estes resultados, deve-se atentar para dois fatores principais que contribuem para altas enantiosseletividades no caso da L-prolina: 1) a formação da enamina e 2) a participação da porção ácida, que auxilia na formação do estado de transição quelado. Analisando estes dois pontos, acredita-se que a baixa eficiência observada para as 5-arilprolinas esteja associada à etapa de formação da enamina. Ou seja, este intermediário enamina pode ter sua formação dificultada devido a repulsão estérea causada pelo grupo arila do catalisador. Dessa forma, o ciclo sem a participação da enamina, poderia ser favorecido, competindo com aquele no qual a arilprolina atua, prejudicando os excessos enantioméricos e rendimentos (Esquema 24).



Esquema 24. Sugestão de ciclo catalítico para reação aldólica catalisada por 5-arilprolinas.

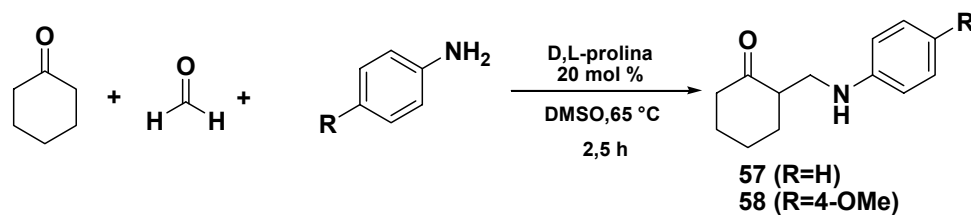
Todos os resultados observados sinalizaram para a baixa eficiência das 5-arilprolinas como organocatalisadores e com o objetivo de obtermos mais informações sobre o perfil destes compostos como catalisadores, uma segunda série de testes foi realizada, usando como modelo a reação de Mannich multicomponente.

3.1.3.2. Avaliação das 5-arilprolinas 53-55 em reações de Mannich multicomponente

A reação de Mannich multicomponente de uma cetona, um aldeído e uma anilina na presença da L-prolina permite o acesso prático à diversos compostos β -aminocarbonílicos enriquecidos enantiomericamente.⁴²

Diante disso, decidimos investigar esta reação com nossas arilprolinas. Um protocolo simples que utiliza cicloexanona, formaldeído e uma anilina como reagentes, além de DMSO como solvente foi escolhido. A maioria dos experimentos foram conduzidos sob aquecimento (65 °C).

Inicialmente, estas reações foram realizadas na sua versão racêmica a fim de se obter os padrões dos compostos β -aminocarbonílicos por HPLC. A reação catalisada por D,L-prolina entre a cicloexanona, formaldeído aquoso e *p*-anisidina foi investigada em condições descritas na literatura.^{19d,e} Estes experimentos nos forneceram as β -aminocetonas **57** e **58** em 58 % e 61 %. As β -aminocetonas **57** e **58** e analisadas por RMN de ¹H, sendo possível observar sinais condizentes com as estruturas dos produtos (Esquema 25).

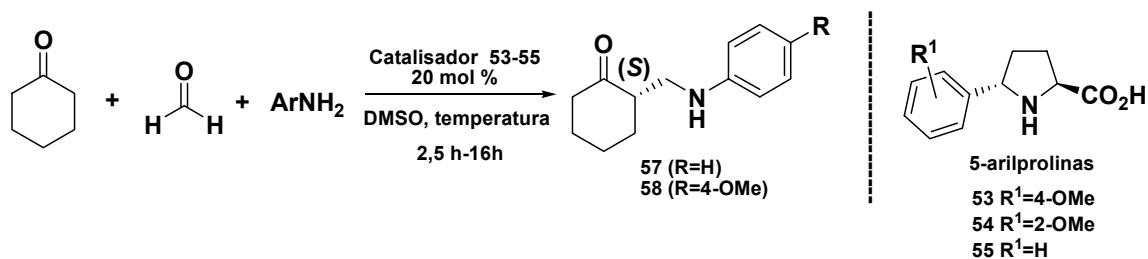


Esquema 25. Reações de Mannich multicomponente utilizadas como modelo.

Posteriormente, os experimentos foram repetidos nas suas versões assimétricas e os excessos enantioméricos determinados por HPLC quiral.

Os resultados observados nestes experimentos envolvendo a aplicação de **53-55** como organocatalisadores em reações de Mannich são mostrados a seguir (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados observados para reações de Mannich multicomponente catalisadas pelas 5-arilprolinas **53-55**.



Entrada	R	Catalisador	Tempo [h]	Temp. [°C]	Rend. [%] ^a	ee [%] ^b
1 ^c	H	L-prolina	2,5	65	63	97 (<i>S</i>)
3 ^c	4-OMe	L-prolina	16	t.a.	94	99 (<i>S</i>)
4	4-OMe	53-trans	16	t.a.	52	56 (<i>S</i>)
3	H	53-trans	2,5	65	54	52 (<i>S</i>)
5 ^d	4-OMe	53-trans	2,5	65	61	59 (<i>S</i>)
6	4-OMe	53-trans	2,5	65	66	58 (<i>S</i>)
7	4-OMe	53-trans	8	35	50	56 (<i>S</i>)
8	4-OMe	54-trans	2,5	65	60	14 (<i>S</i>)
9 ^e	4-OMe	54-trans	2,5	65	65	9 (<i>S</i>)
10	4-OMe	55-trans	2,5	65	64	-

^a Rendimentos isolados. ^b Determinado por HPLC quiral. ^c Resultados da literatura usando 10 mol % de L-prolina^{19 e, f}. ^d Utilizando MW. ^e Aminoácido **54-trans** utilizado na forma de cloridrato.

Estes experimentos foram feitos utilizando-se os catalisadores **53-55** em 20 mol % e, em todos os casos, observou-se a formação do enantiômero (*S*) em rendimentos razoáveis. Os excessos enantioméricos observados, no entanto, foram inferiores aos observados para a L-prolina descritos na literatura. Quando foi empregado o aminoácido 5-arilprolina **39** (entradas 4-7-Tabela 3) foram observados excessos enantioméricos razoáveis em torno de 58 %. Já quando as prolinas **54** e **55** foram utilizadas houve uma queda significativa nas enantiosseletividades (entradas 8-10). Na maioria dos

experimentos empregou-se aquecimento convencional (65 °C); apenas na entrada 5 da tabela 3 a reação foi realizada em microondas (MW).

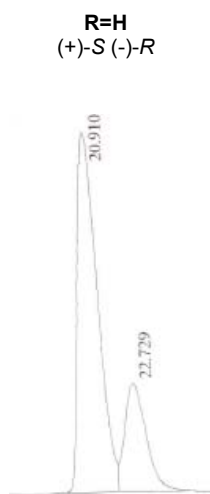


Figura 14. Cromatograma HPLC quiral do composto **57** – Reação catalisada pelo aminoácido **53-trans**.⁵⁸

Com base na configuração absoluta das bases de Mannich obtidas, propõe-se um modelo de estado de transição no qual a imina se aproxima pela face *Re* da enamina formada, fornecendo a cetona 2-(*S*)-aminometilada. Em relação à estereoquímica absoluta (*S*) do produto principal obtido, estes resultados estão de acordo com dados disponíveis na literatura quando L-prolina é utilizada (Figura 15).^{19 d, e}

⁵⁸ Coluna OD-H Daicel Chiralcel, 10 % iPrOH:Hexano, fluxo: 0,5 mL/min, λ 254 nm.

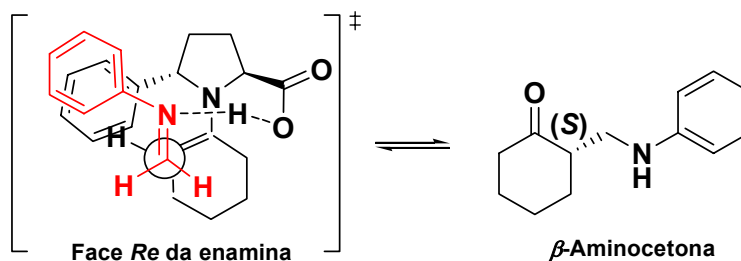


Figura 15. Sugestão de estado de transição para formação do enantiômero principal da reação de Mannich multicomponente catalisada por 5-arylprolinas.

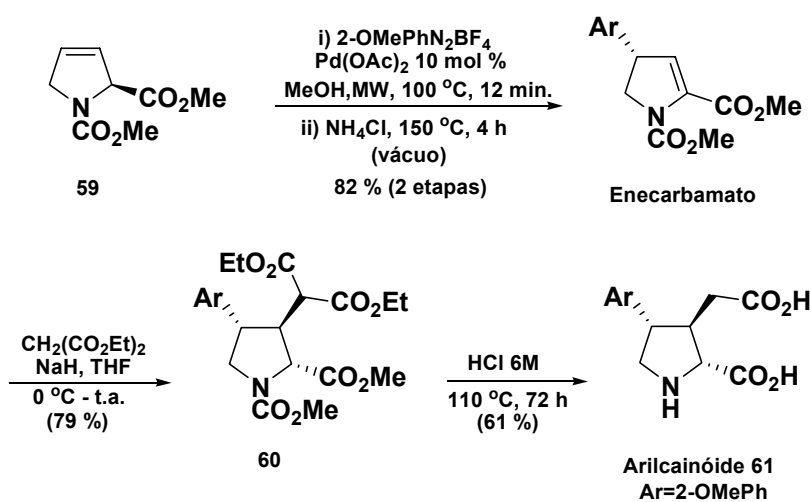
Analisando os resultados obtidos, podemos constatar que os rendimentos são comparáveis aos descritos na literatura quando se utiliza L-prolina como catalisador. No entanto, os excessos enantioméricos estão distantes dos observados para a L-prolina, o que sinaliza para a dificuldade de formação do intermediário enamina, essencial para a enantiosseletividade da reação.

3.2. Parte 2: 4-Arilprolinas

Na segunda parte deste trabalho, serão discutidos resultados referentes a um segundo grupo de análogos da prolina, agora com substituintes arila na posição 4 do anel.

3.2.1. Utilização do arilcainóide 61 como organocatalisador – Aldol e Mannich

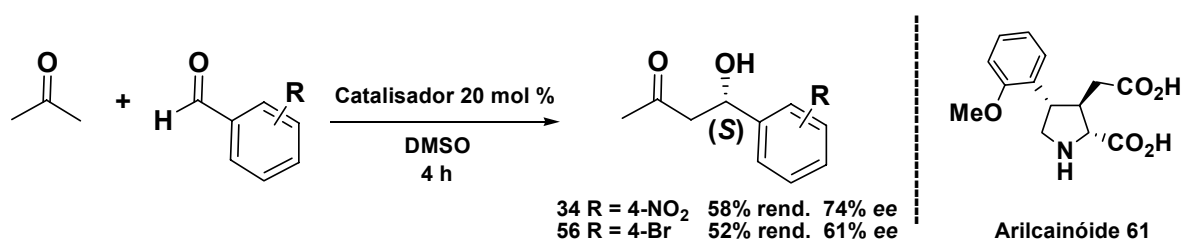
Em vista dos resultados obtidos com a utilização das 5-arilprolinas, tanto em reações aldólicas diretas quanto em reações de Mannich multicomponente, visualizou-se que a mudança do grupamento arila da posição C-5 para C-4 pudesse fornecer melhores resultados do que os obtidos até então. Sendo assim, testou-se, em um primeiro momento, um aminoácido que já havia sido preparado em nosso grupo de pesquisas, o arilcainóide **61** através da rota descrita no esquema a seguir.^{11b,59}



Esquema 26. Preparação do arilcainóide **61**.

⁵⁹ Silva, K. P. *Tese de Doutorado* 2006, Instituto de Química, UNICAMP.

Após a preparação do arilcainóide **61**, foram realizados dois testes utilizando reações aldólicas da cetona com os aldeídos aromáticos 4-NO₂ e 4-Br substituídos. Em ambos os casos, tanto as enantiosseletividades quanto rendimentos foram superiores aos alcançados com as 5-arilprolinas **53-55**. Após análise por HPLC quiral, e comparação com dados de rotação ótica disponíveis na literatura,⁵⁶ foi possível constatar a formação das β -hidroxicetonas **31** e **56** com estereoquímica absoluta *S* como o enantiômero principal em ambos os casos (Esquema 27).



Esquema 27. Reação aldólica modelo utilizando arilcainóide **61** como catalisador.

Para esse aminoácido, sugere-se que, apesar do grupo arila em C-4 estar voltado para a mesma face que a carboxila em C-2, ainda assim os excessos enantioméricos são comparáveis aos alcançados quando se utiliza L-prolina (Figura 16).

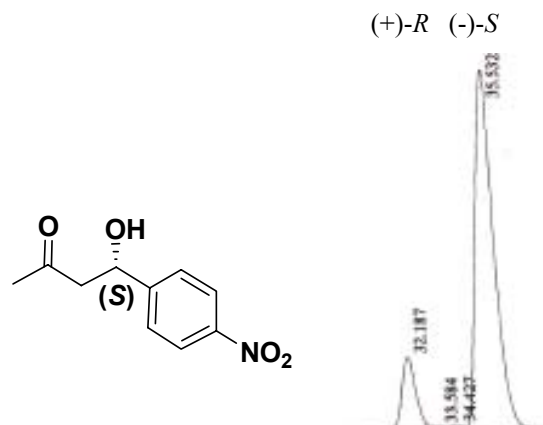


Figura 16. Perfil cromatográfico (HPLC quiral) do composto **31** - Reação aldol catalisada pelo arilcainóide **61**.⁶⁰

Com base nos resultados, sugere-se um estado de transição no qual o aldeído aproxima-se com sua face *Si* pelo mesmo lado dos grupamentos, carboxila em C-2 e arila em C-4, fornecendo o isômero principal de configuração (*S*) (Figura 17).

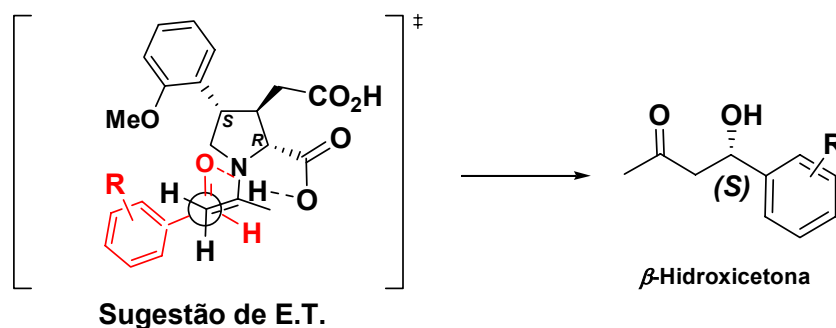
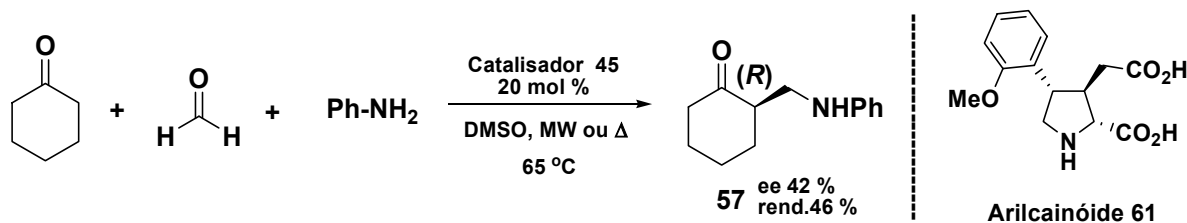


Figura 17. Sugestão de estado de transição que leva ao produto principal, β -hidroxicetonas (*S*).

⁶⁰Coluna Chiralcel OJ-H, 10 % iPrOH:Hex, fluxo de 0,8 mL/min, λ 271 nm.

Também se verificou o desempenho do aminoácido **61** como organocatalisador em reação de Mannich multicomponente. Assim como nos exemplos anteriores, e para efeito de comparação, utilizou-se a reação modelo da ciclohexanona, formaldeído aquoso e anilina (Esquema 28).



Esquema 28. Reação modelo de Mannich multicomponente catalisada pelo arilcainóide **61**.

Após análise por HPLC quiral verificou-se que o isômero principal do composto aminometilado **57** apresentou configuração absoluta (R), contrária à observada quando se utilizou as 5-arilprolinas **53-55** como catalisadores. Diante disso, podemos sugerir um estado de transição no qual a imina se aproxima pela face Si da enamina, dando origem ao enantiômero (R) (Figura 18).

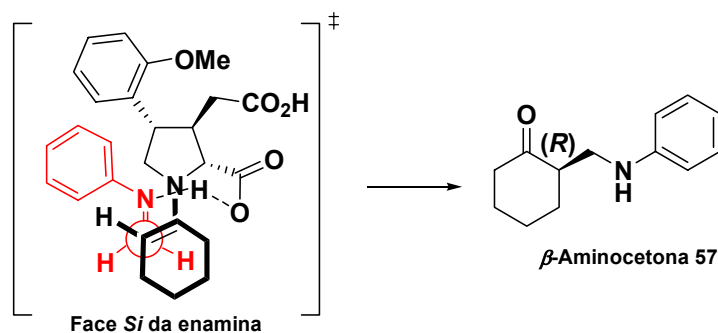
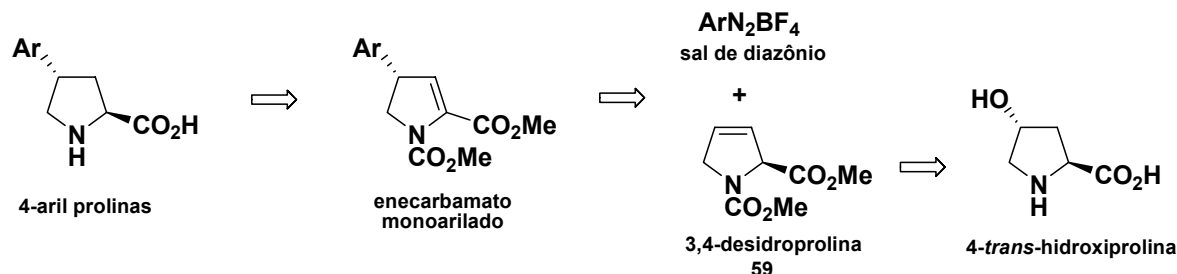


Figura 18. Sugestão de estado de transição para formação do isômero principal (R) da reação de Mannich multicomponente.

Os resultados obtidos com a utilização do aminoácido **61** como catalisador, de certa forma intrigantes, deram indícios de que a mudança do grupo arila da posição C-5 para C-4 poderia ser vantajosa, melhorando o desempenho das arilprolinas como organocatalisadores. Desta forma, partimos para a preparação de 4-arilprolinas com o intuito de verificar tal suposição.

3.2.2. Estratégia sintética inicial para obtenção das 4-arilprolinas

Na estratégia inicial para a obtenção das 4-arilprolinas utilizou-se como etapa-chave a reação de Heck-Matsuda da 3,4-desidroprolina **59**, obtida a partir da 4-*trans*-hidroxiprolina, passando por um enecarbamato endocíclico (Esquema 29).⁶¹



Esquema 29. Estratégia sintética inicial simplificada para obtenção de 4-arilprolinas.

Enecarbamatos monoarilados são compostos extremamente versáteis do ponto de vista sintético, sendo utilizados como intermediários na síntese de análogos do ácido acromélico.^{11b} O ácido acromélico (A) e seu análogo *o*-anisil, por exemplo, são potentes aminoácidos neuroexcitatórios isolados do

⁶¹ Lin, C. M.; Heck, M.-P.; Aoki, S.; Wang, R.; Kimura, T.; Ritzen, H.; Takayama, S.; Wu, S.-H.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6826.

cogumelo venenoso *Clitoocybe acromelalga ichimura*, e pertencem à família dos cainóides, que tem como principal representante o ácido caínico (Figura 19).⁶²

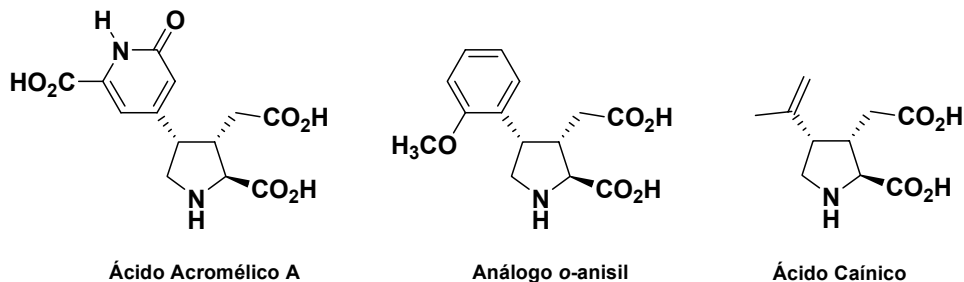
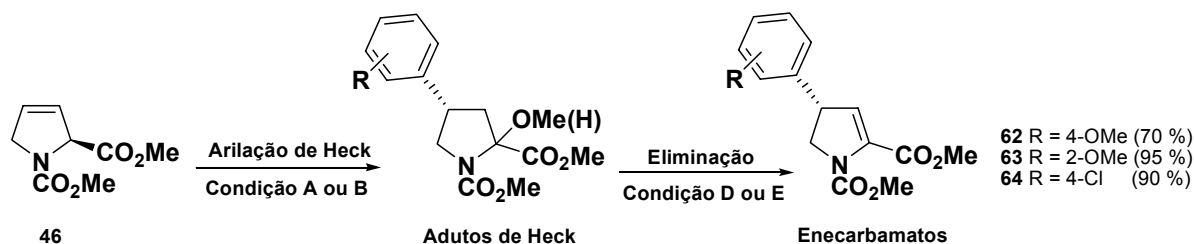


Figura 19. Compostos com atividade neuroexcitatória.

O análogo *o*-anisil, por exemplo, é relatado como sendo mais potente que o próprio ácido caínico, e em virtude disso, foi escolhido como alvo sintético em trabalho de doutoramento da aluna Kézia Peixoto da Silva, desenvolvido anteriormente em nosso grupo de pesquisas.^{11b,59} Neste trabalho, foi iniciado um estudo metodológico envolvendo a arilação de Heck-Matsuda da olefina **59**, o enecarbamato **63** (R=2-OMe) serviu como intermediário-chave para a síntese do análogo *o*-anisil. Durante este trabalho, uma intensa investigação foi desenvolvida à respeito das condições ideais para a arilação da olefina **59**. Das diversas condições reacionais testadas, duas se mostraram efetivas na obtenção dos adutos de Heck substituídos em C-2, uma delas utilizando MeOH e a outra uma mistura de MeCN:H₂O:AcOH. Esta reação se mostrou infrutífera com uso de diferentes bases, e dos diversos solventes testados naquela ocasião, MeOH se mostrou mais eficaz nessa reação de acoplamento (Esquema 30).

⁶² a) Konno, K. S.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 939. b) Konno, K. S.; Matsumoto, T.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4807. c) Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 52, 4149



Arilação de Heck: *Condição A* [ArN_2BF_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol %, Δ , MeOH, 3,5-18 h (70 - 95 % rend.)]; *Condição B* [ArN_2BF_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol %, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (3:6:1), 60 °C, ~5 h (60-75 % rend.)]. **Eliminação:** *Condição C* [NH_4Cl 20 mol % , 150 °C, 3h]; *Condição D* [2,4-lutidina, tolueno, TFAA, 12h, 0 °C – 4h em refluxo].

Esquema 30. Resultados anteriores obtidos para reação de arilação de Heck da olefina **59**.

Dando continuidade a esta investigação metodológica, de forma a complementar o estudo da reação de Heck demos nosso estudo para preparação de 4-arilprolinas.

3.2.3. Estudo metodológico envolvendo reação de Heck-Matsuda e a olefina **59**

Primeiramente, partimos para a continuação do estudo metodológico desta reação para construção dos enecarbamatos monoarilados, com o objetivo de ampliar resultados anteriormente obtidos em nosso grupo de pesquisas.

Já era de nosso conhecimento que os melhores resultados obtidos para as reações de arilação de Heck-Matsuda da olefina **59** utilizavam as condições descritas no esquema 33 anterior. Diante disso, nosso estudo teve início

utilizando tais condições, diversificando apenas a substituição do grupo arila introduzido.

Dentre os substituintes dos sais de arenodiazônio testados estão: 4-Br, 3,4-Cl, 4-NO₂, 3-NO₂, 4-NHCO₂Me. Os tempos reacionais para estes casos ficaram entre 3,5 h e 8 h, e os rendimentos de 45-70 % (Figura 20).

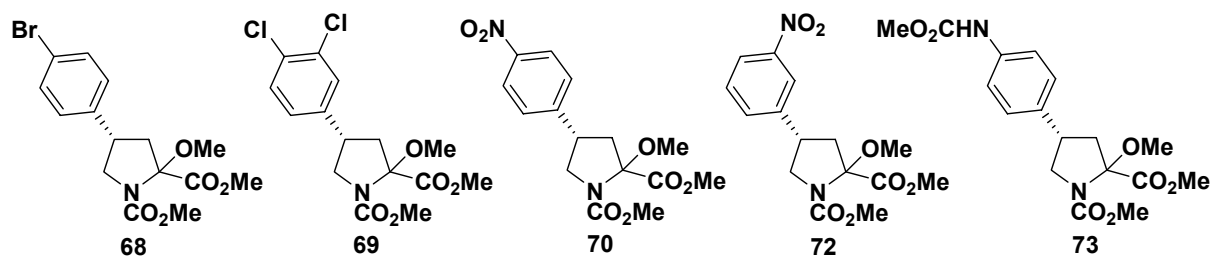


Figura 20. Estruturas dos novos adutos de Heck 4-arilados.

Outros sais de arenodiazônio também foram testados, porém em nenhum dos casos o produto desejado foi detectado, em alguns casos, observou-se por análise de CG-EM produtos de homoacoplamento do sal de diazônio, e uma mistura complexa de compostos de difícil caracterização (Figura 21).

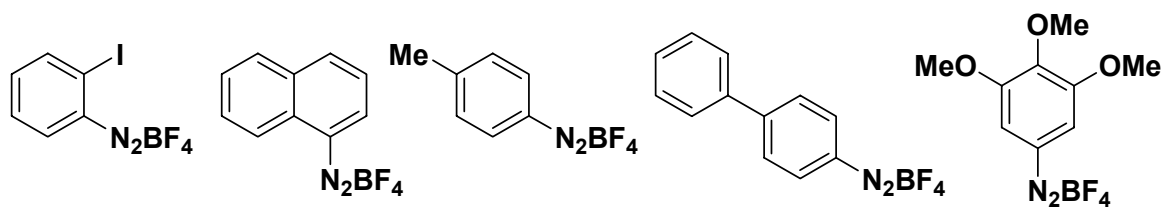
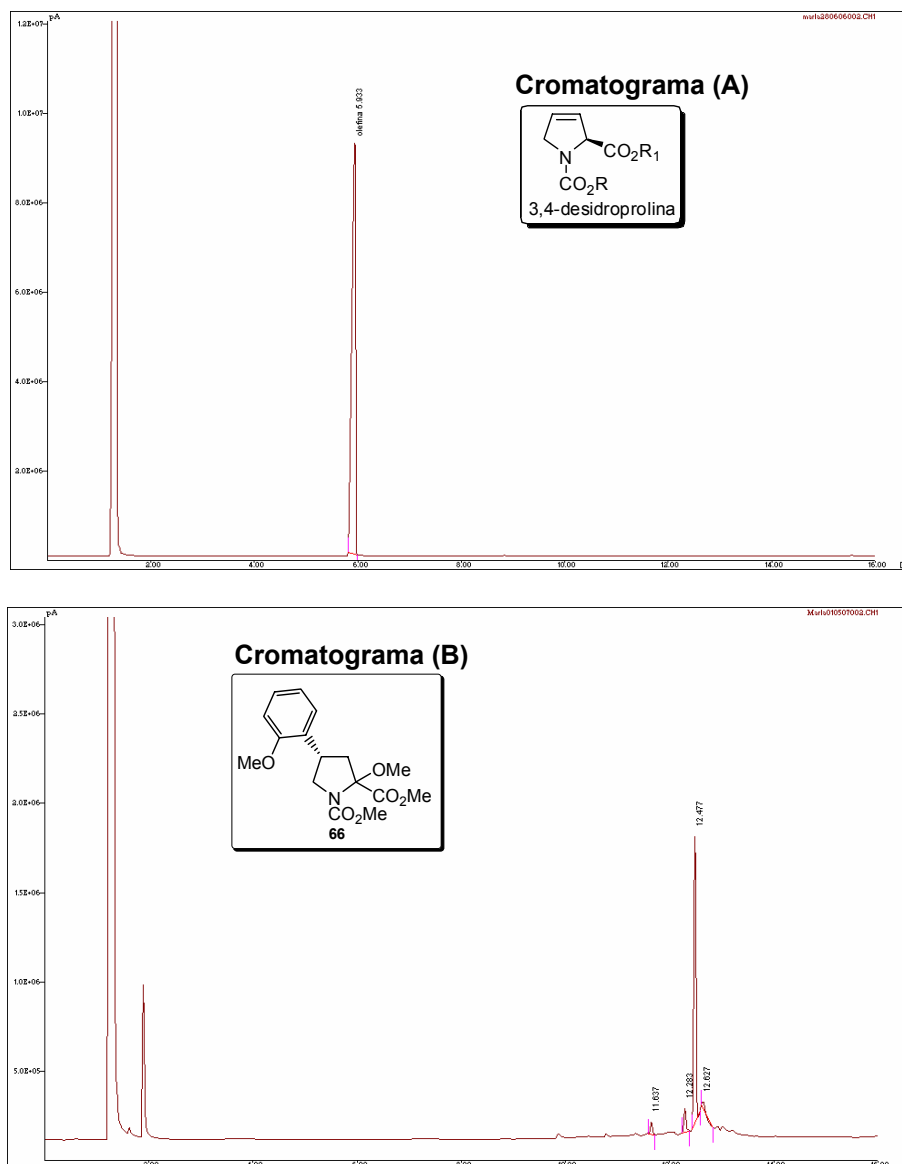


Figura 21. Estruturas de sais de diazônio que não reagiram com a 3,4-desidroprolina **59**.

Todas as reações de arilação foram acompanhadas por cromatografia gasosa, observando-se o desaparecimento total do sinal referente à desidroprolina **59** no CG (Figura 22).

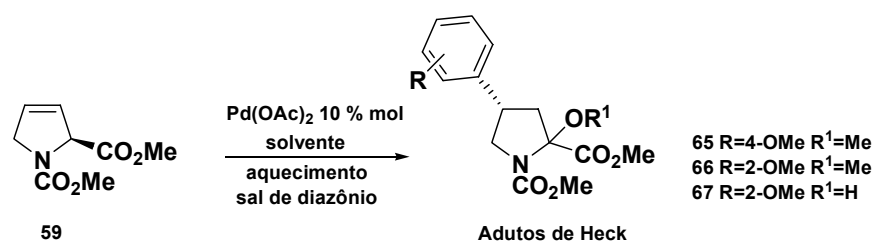


*coluna capilar HP-5, temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação de temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C, 20 °C por minuto até 250 °C por 10 minutos.

Figura 22. Acompanhamento da reação de arilação por CG: (a) 3,4-desidroprolina **59** (b) Bruto de reação de arilação de Heck com sal de diazônio 2-OMe, aduto **66**.

Visando a otimização dos resultados obtidos para a reação de Heck-Matsuda da 3,4-desidroprolina **59**, foram testadas algumas variações nas condições reacionais, como o uso de co-solventes e aditivos. Os sais de diazônio escolhidos para estes testes foram aqueles derivados da 2-OMe e 4-OMe anilinas (Tabela 4).

Tabela 4. Reação de arilação de Heck da olefina **59** – variação de condições reacionais.



Ent.	Aduto de Heck	Sistema de solventes	Proporção solventes	Temp. [°C]	Tempo [h]	Rend. [%]
1	65	DMSO:MeOH	1:1	60	3	27
2	65	DMSO:MeOH	2:8	60	5	45
3	65	DMSO:MeOH	1:9	60	6	52
4	65	DMSO:MeOH	1:9	100	4,5 ^a	38
5	66	DMSO:MeOH	1:9	60	4	42
6	66	CH ₃ CN:MeOH	1:1	60	12	55
7	66	PhCN: MeOH	1:1	60	12	51
8	67	H ₂ O ^b	1:1	60	3,5 ^a	43

^a Entradas 4 e 7 recuperação de parte da olefina. ^b Foi utilizado 1 equiv de SDS como aditivo.

Experimentos utilizando DMSO como co-solvente, nas proporções de 1:1, 8:2, 9:1 (MeOH:DMSO) foram realizados observando-se significativa redução no tempo reacional e consumo total da olefina (entradas 1-5 – Tabela

4). Porém, constatou-se uma redução nos rendimentos, observados na ordem de 50 % para alguns os casos. Além disso, houve um aumento na formação de subprodutos, tornando a purificação mais trabalhosa.

Tentativas de empregar solventes não nucleofílicos como acetonitrila, ou misturas de acetonitrila/benzonitrila em metanol, também foram realizadas, porém não houve incremento nos rendimentos (entradas 6 e 7 – Tabela 4). Nestes casos, mais uma vez constatou-se um aumento na formação de subprodutos provenientes, provavelmente, da decomposição do sal e aromatização da olefina de partida.

A reação de Heck da olefina **59** em H₂O para o sal de diazônio 2-OMe foi testada. Neste caso utilizou-se SDS (dodecil sulfato de sódio) para facilitar a solubilização da olefina. Não foi observado consumo total da mesma e o rendimento do correspondente lactamol foi de 43% (entrada 8 –Tabela 4).

3.2.3.1. Novos aspectos da reação de Heck-Matsuda – Uso de microondas.

O uso de irradiação por microondas (MW) tem se tornado incrivelmente popular como ferramenta em síntese orgânica, demonstrando ser bastante útil no desenvolvimento de novas drogas, e podendo ser aplicado em diversos tipos de reações. Uma das principais vantagens oferecidas por esta fonte de energia é a eficiência durante o aquecimento, e conseqüentemente a diminuição nos tempos reacionais. Isto facilita a construção de bibliotecas de compostos, possibilitando agilidade na investigação química.⁶³

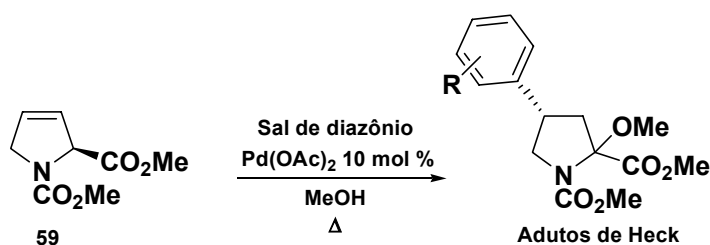
Exemplos na literatura demonstram que o aquecimento por microondas pode ser adaptado à maioria das transformações orgânicas - reações de

⁶³ Hayes, B. L. *Aldrichimica Acta* **2004**, 37, 66.

acoplamento inclusive.⁶⁴ Reações tradicionais de Heck assistidas por microondas, por exemplo, tem sido relatadas, demonstrando redução significativa nos tempos de reação.

Sendo assim, apesar dos resultados alcançados para a reação de arilação de Heck-Matsuda da olefina **59** terem sido satisfatórios até agora, as condições reacionais utilizando aquecimento convencional ainda apresentavam tempos reacionais bastante longos. Em vista disso, a irradiação por microondas mostrou-se uma boa alternativa para diminuição destes tempos (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados para a síntese de 4-aryl-2-metoxiprolinas **65-73**



Ent.	Aduto de Heck	R	Δ convencional ^a		Δ MW ^b	
			Tempo (h)	Rend. (%) ^c	Tempo (min)	Rend. (%) ^c
1	65	4-OMe	18	86	30	83
2	66	2-OMe	12	92	12	84
3	68	4-Br	5	70	25	69
4	69	3,4-Cl	3,5	61	15	82
5	70	4-NO ₂	4	62	15	75
6	72	3-NO ₂	5,5	57	15	62
7	73	4-NHCO ₂ Me	8	50	20	47

^a Pd(OAc)₂ 10 mol %, MeOH, 60 °C, 2 equiv. de sal de diazônio. ^b Pd(OAc)₂ 10 mol %, MeOH, 100 °C, tubo selado, 2 equiv de sal de diazônio (escala 0,2 mmol), Aparelho Discover CEM. ^c Rendimentos isolados.

⁶⁴ Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.

Em todos os casos observou-se o consumo total da olefina de partida sendo os adutos de Heck, descritos na tabela anterior, foram isolados em rendimentos comparáveis ou superiores aos obtidos por aquecimento convencional. Além disso, a utilização de microondas nesta reação permite uma redução significativa nos tempos reacionais, tornando-a mais atrativa sinteticamente.

Sendo assim, demonstrou-se a utilização de microondas em reações de acoplamento de Heck-Matsuda, em tubo selado, empregando a 3,4-L-desidroprolina **59** como olefina.

Em todos os casos foi possível verificar no espectro de RMN de ^1H a incorporação da porção aromática na molécula pelo aparecimento dos sinais na região em torno de δ 7,0 ppm (Figura 23). Além disso, as 2-metoxi-4-arilprolinas tiveram suas estruturas confirmadas por outras análises como IV, RMN de ^{13}C e espectrometria de massas.

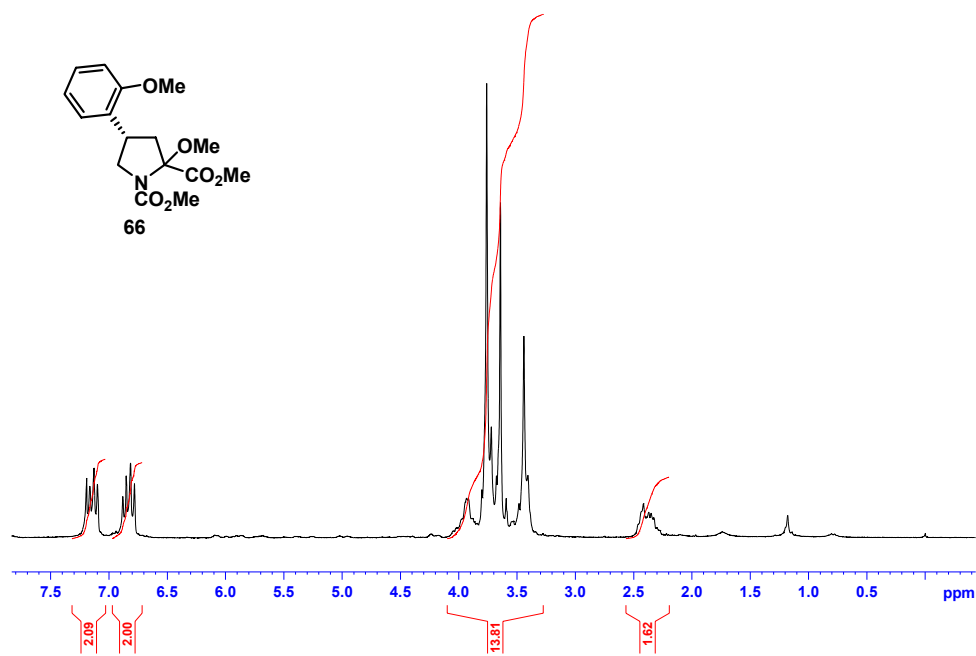


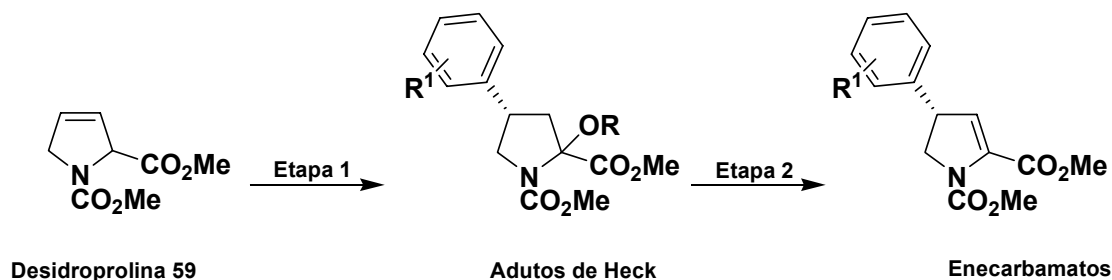
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **66**.

3.2.3.2. Síntese dos enecarbamatos 4-arilados

Uma vez obtidos, os adutos de Heck foram convertidos nos respectivos enecarbamatos através da eliminação de H₂O e MeOH da molécula. No caso dos adutos metoxilados α -nitrogênio, empregou-se o procedimento descrito por Shono⁶⁵ que utiliza NH₄Cl em quantidades catalíticas e aquecimento a aproximadamente 150 °C com o sistema sob pressão reduzida. A grande maioria dos adutos de Heck metoxilados mostrou-se compatível com as condições descritas por Shono para eliminação da metoxila na forma de metanol. Já os lactamóis (adutos 2-hidroxilados) foram submetidos a uma outra condição de eliminação, que já havia sido desenvolvida em nosso grupo de pesquisas para síntese de enecarbamato, que utiliza TFAA e 2,4-lutidina sob refluxo (Tabela 6).

⁶⁵ Shono, T. M.; Y.; Inoue, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1169.

Tabela 6: Resultados obtidos para as reações de eliminação dos adutos de Heck **66-73** – Obtenção dos enecarbamatos monoarilados.



Protocolo A: (*Etapa 1:* ArN_2BF_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol %, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (6:3:1), Δ ou MW; *Etapa 2:* 2,6-lutidina, TFAA, tolueno, 0 °C - t.a. - Δ) **Protocolo B:** (*Etapa 1:* ArN_2BF_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol %, MeOH, Δ ou MW; *Etapa 2:* NH_4Cl , 150 °C).

Entrada	Aduto de Heck	R	R ¹	Enecarbamato ^b	Rend. (%) ^a
1	66	Me	2-OMe	63	82 ^d
2	67	H ^c	2-OMe	63	65 ^d
3	68	Me	4-Br	74	45
4	69	Me	3,4-Cl	75	25
5	70	Me	4-NO ₂	76	15
6	71	H ^c	4-NO ₂	76	10
7	72	Me	3-NO ₂	77	38
8	73	Me	4-NHCO ₂ Me	78	12

^a Rendimentos isolados para duas etapas (Heck-Eliminação). ^b Exceto para as entradas 2 e 6, todos os enecarbamatos foram obtidos a partir da eliminação do aduto de Heck metoxilado utilizando o protocolo de Shono. ^c TFAA, 2,4-lutidina, tolueno, t. a.-refluxo. ^d Resultados obtidos anteriormente.⁵⁹

O aduto **68** (R=4-Br) quando submetido às condições de Shono, forneceu o respectivo enecarbamato em rendimento razoável (entrada 3 – Tabela 5). Já no caso dos adutos **69-73**, seus enecarbamatos foram obtidos em

baixos rendimentos para as duas etapas (arilação e eliminação) (entradas 4-8 – Tabela 5).

Em virtude do comportamento diferenciado dos adutos de Heck **68-73**, uma série de experimentos foi realizada na tentativa de encontrarmos uma condição de eliminação mais eficiente. No entanto, na maioria das tentativas o material de partida foi parcialmente recuperado ou uma mistura complexa de compostos resultante da decomposição dos materiais foi obtida. Diversas condições foram testadas, como SiO₂ e aquecimento, *p*-toluenossulfônico/peneira molecular, TFA/peneira molecular, na maioria das vezes, apenas traços do produto desejado foram observados.

Os compostos **63** e **74-78** foram caracterizados por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e espectrometria de massas. Ao analisarmos os espectros RMN de ¹H destes compostos foi possível observar um sinal característico na forma de um dubleto na região entre δ 5,82-5,89 ppm referente ao hidrogênio olefínico. Além disso, na região entre δ 3,6-4,5 ppm podemos observar os respectivos sinais dos hidrogênios α -nitrogênio, benzílico e metilas (Figura 24) (Tabela 7).

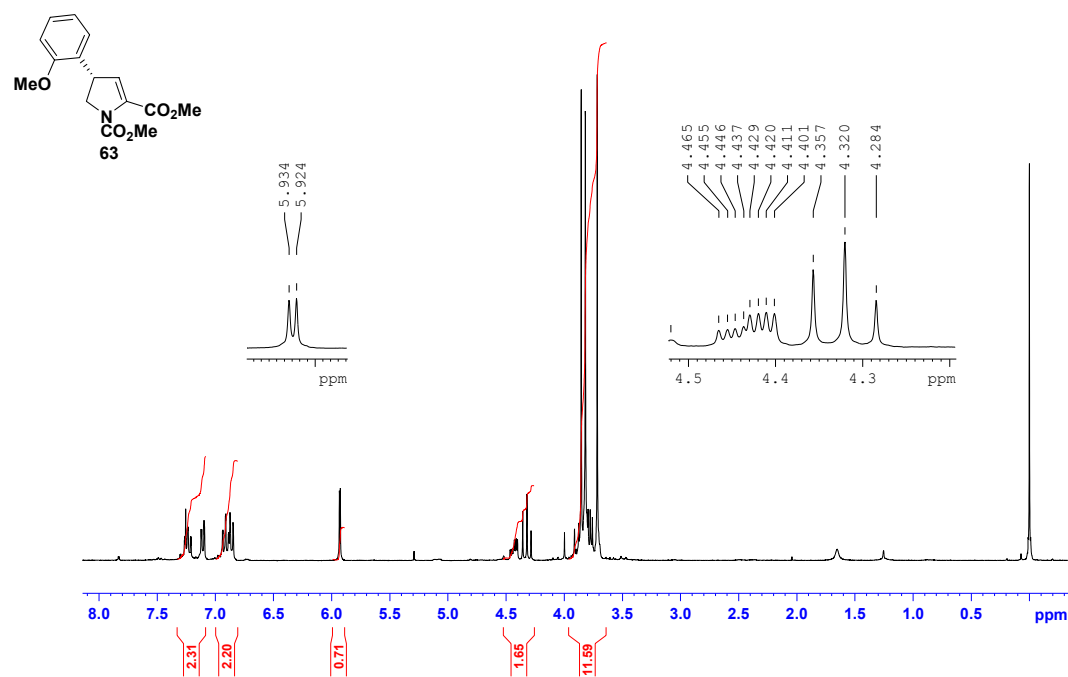
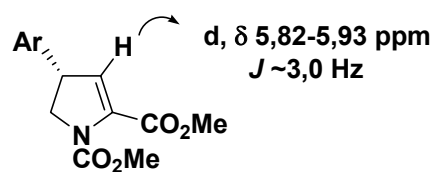


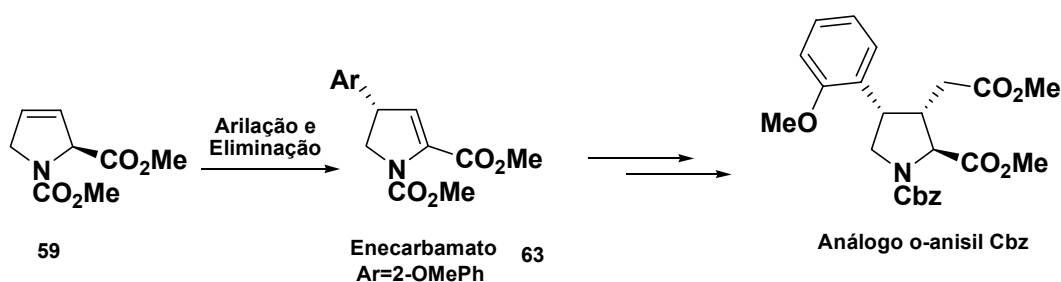
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do enecarbamato **63**.

Tabela 7. Sinais referentes ao H olefinico no RMN de ^1H dos enecarbamatos monoarilados **63** e **74-78**.



Enecarbamato	R	δ (ppm)	J (Hz)
63	2-OMe	5,93	3,0
74	4-Br	5,82	2,9
75	3,4-Cl	5,85	2,7
76	4-NO ₂	5,89	2,9
77	3-NO ₂	5,85	2,7
78	4-NHCO ₂ Me	5,85	2,7

A configuração do centro quiral em C-4 para o enecarbamato **63** (R=2-OMe) foi inferida através da comparação dos dados disponíveis na literatura para o análogo *o*-anisil do ácido acromélico protegido com Cbz (Esquema 31).⁶⁶ Através da síntese desse análogo utilizando a rota descrita em publicação de nosso grupo de pesquisas,^{11b} e comparando os dados espectroscópicos e valor de rotação ótica do composto em questão, foi possível afirmar a estereoquímica do centro C-4 como sendo (*S*).⁵⁹ Desta forma, a partir desta ocasião, extendemos esta informação para os outros enecarbamatos contendo grupos substituintes no anel aromático.



Esquema 31. Síntese de análogo *o*-anisil (Cbz) do ácido acromélico preparado em trabalho anterior.⁵⁹

Além disso, em uma investigação paralela desenvolvida por Jailton Ferrari em seu projeto de pós-doutoramento em nosso laboratório, na qual estava sendo estudada a reação de arilação de Heck de 3,4-desidroprolinas protegidas com toсила, novos dados reforçam a proposta a respeito da estereoquímica absoluta do grupamento arila em C-4. Neste projeto, um dos

⁶⁶ a) Maeda, H.; Kraus, G. A.; *J. Org. Chem.* **2007**, 62, 2314. b) Maeda, H.; Kraus, G. A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 943.

intermediários sintetizados foi uma *N*-sulfonamida **79**, que teve sua estereoquímica determinada através de estudos de Raios-X (Figura 25).

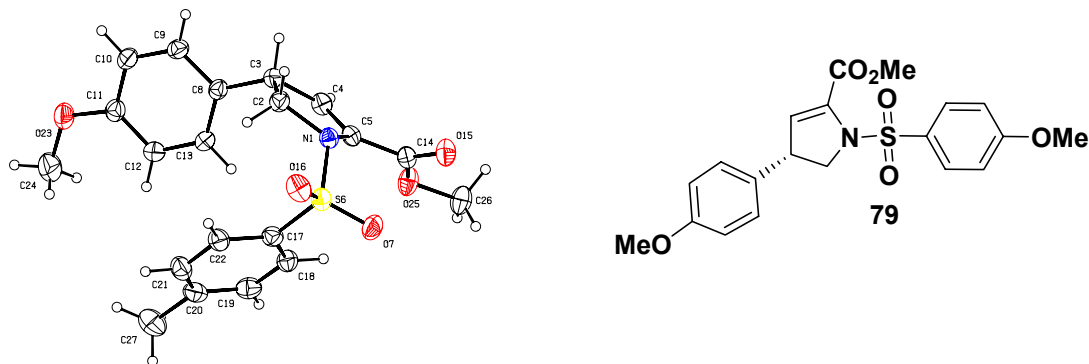


Figura 25. Estrutura cristalográfica da *N*-sulfonamida **79** determinada por difração de Raios-X.

3.2.3.3. Aspectos mecanísticos da reação de Heck-Matsuda da olefina **46**

Em geral, pelo menos duas possibilidades mecanísticas podem governar a reação de arilação de Heck, dependendo das espécies geradas no processo reacional.² O ciclo catalítico pode seguir o mecanismo neutro ou catiônico. Quando sais de diazônio são utilizados como agentes arilantes existe uma tendência a reação seguir o mecanismo catiônico.

Ao observarmos os resultados obtidos para a reação de arilação desta olefina constatamos que os produtos formados são, na verdade, resultantes da reação do MeOH com os respectivos enecarbamatos arilados, que são os produtos primários da reação de Heck. Isto ocorre, pois o meio levemente ácido torna a posição α -nitrogênio do enecarbamato formado susceptível ao ataque de solventes nucleofílicos. De certa forma, esta reação lateral auxilia

no andamento do ciclo, já que elimina, até certo ponto, uma possível competição entre a olefina de partida e o enecarbamato formado (Figura 26).

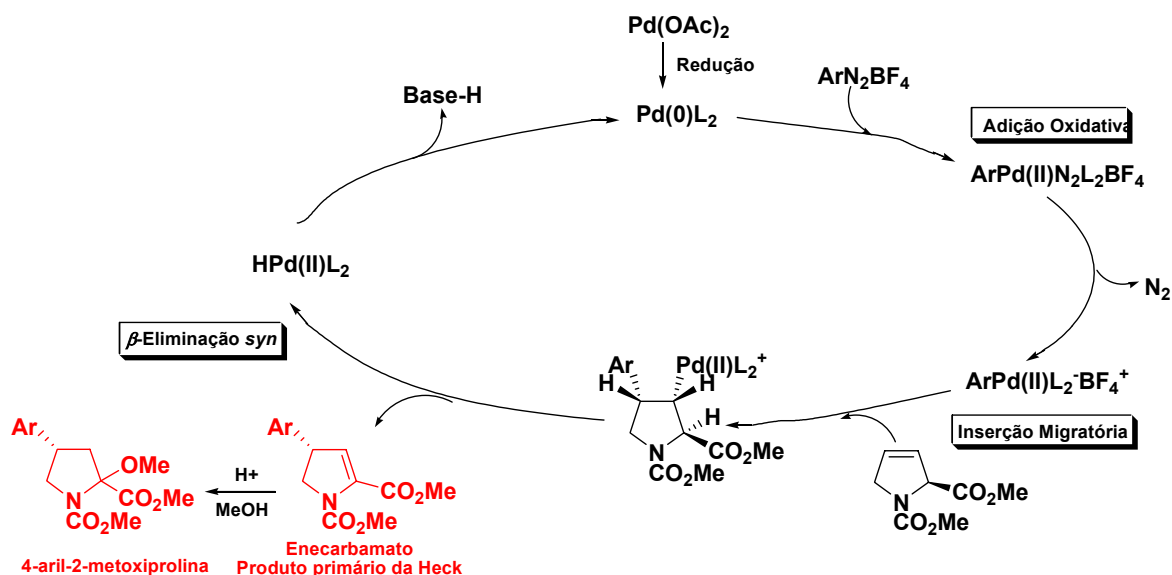


Figura 26. Ciclo catalítico proposto para arilação de Heck-Matsuda da olefina **59** – formação do produto principal arilado em C-4.

Durante nossa investigação, a reação de arilação para obtenção do aduto de Heck **66** ($\text{R} = 2\text{-OMe}$) foi realizada em uma escala dez vezes maior da otimizada em trabalhos anteriores. Verificamos, porém, uma queda significativa no rendimento de 92 % (escala de 0,3 mmol) para 46 % (escala de 3,0 mmol). Neste momento estávamos interessados em demonstrar o acesso em maior escala aos enecarbamatos monoarilados.

Primeiramente, efetuamos a reação de arilação da olefina **59** nas condições otimizadas anteriormente, com o sal de arenodiazônio derivado da *o*-anisidina, utilizando aquecimento convencional [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 % mol, MeOH , 60 °C, 12h]. Após o consumo total da olefina, foi realizado o

tratamento da reação, sendo o material bruto filtrado em sílica e o solvente evaporado. Esse material bruto foi submetido às condições de Shono para eliminação (0,20 equiv. de NH_4Cl , 150 °C, vácuo, 4h) e obtenção do enecarbamato monoarilado **63** correspondente. Terminada a reação, foi realizada a cromatografia em *sílica flash*, sendo duas frações principais isoladas: uma contendo o aduto metoxilado **66** que não sofreu eliminação (40 %), e uma segunda fração contendo o enecarbamato monoarilado **63** contaminado com um subproduto não identificado. Diante da dificuldade de repurificação desta segunda fração, resolvemos submeter esta mistura às condições de hidrogenação (H_2 , MeOH, 80 *psi*, 20 h) com o objeto de obtermos o éster **80**. Após isolamento da reação foi possível verificar a formação do respectivo éster 4-arilado hidrogenado **80**, na forma de um óleo incolor, e um sólido branco que pode ser recristalizado a partir do bruto reacional, sendo identificado posteriormente como o produto diarilado reduzido **83**.

O composto **83** foi analisado por RMN de ^1H , ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução, e todas as análises corroboram a estrutura proposta. Além disso, o monocrystal do produto diarilado **83**, foi analisado e sua configuração absoluta pôde ser elucidada a partir de estudos de cristalografia de Raios-X (Figura 27).

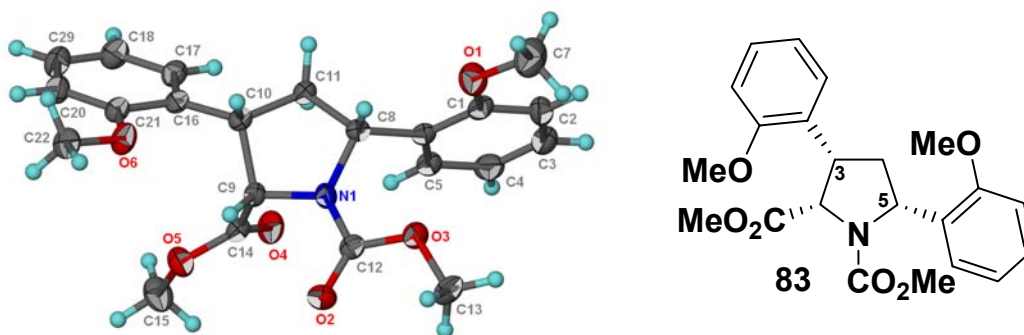
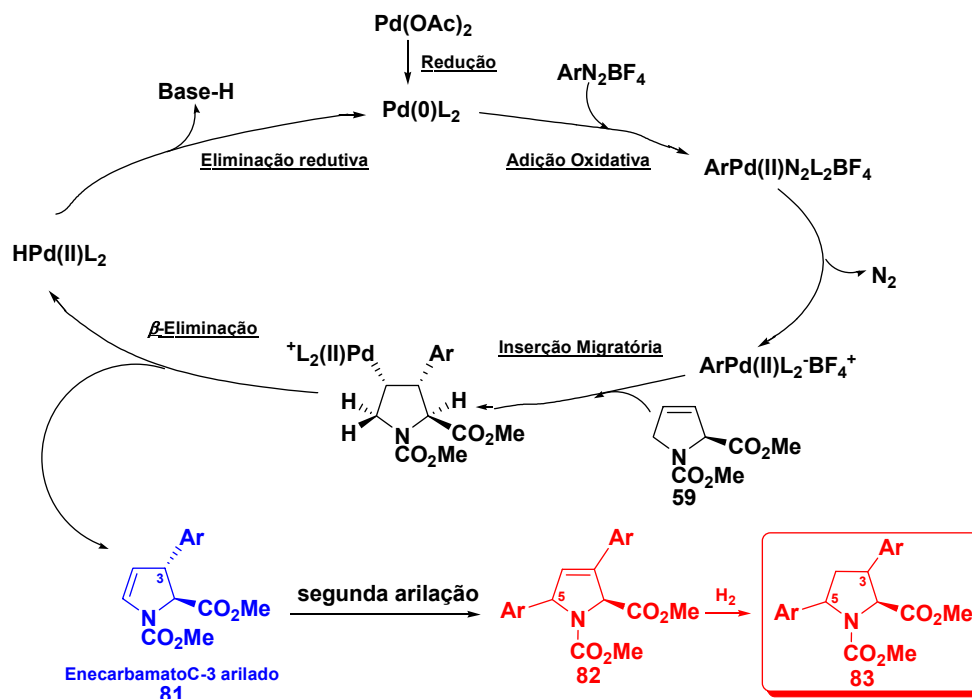


Figura 27. Estrutura cristalográfica de **83** determinada por difração de Raios-X.

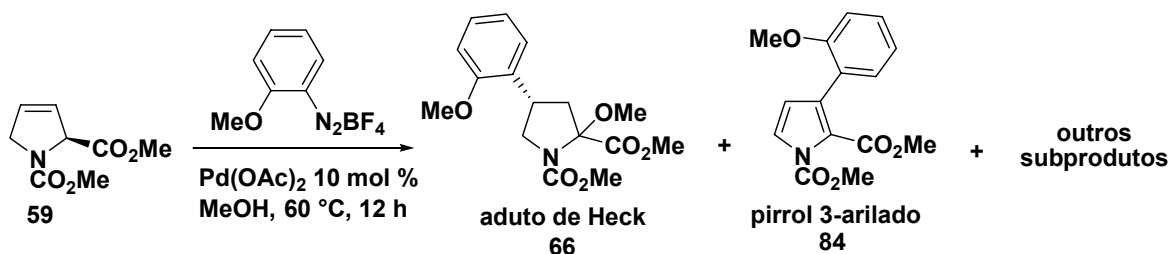
Ao observarmos a estrutura do composto **83** podemos sugerir que este produto deve ter resultado da arilação da posição C-3 da olefina de partida, dando origem ao enecarbamato C-3 **81**, que por sua vez sofre uma segunda arilação na posição C-5 gera o intermediário **82** diarilado. Este, finalmente, sofre uma hidrogenação para fornecer o composto diarilado reduzido **83** (Esquema 32).



Esquema 32. Ciclo catalítico sugerido para formação do composto **83**.

Diante deste resultado interessante, decidimos mais uma vez investigar mais detalhadamente os subprodutos formados durante a reação de arilação de Heck.

Partiu-se para um segundo experimento de arilação em maior escala, nas mesmas condições anteriores. Após uma purificação bastante criteriosa da reação, foi possível verificar que além do aduto de Heck **66** (42 %), subprodutos de decomposição da olefina de partida e do sal de diazônio estavam presentes. Além disso, foi isolado um material apolar (cerca de 3,5 %) e após completa caracterização foi possível constatar que se tratava de um derivado pirrol **84** de um enecarbamato supostamente arilado na posição C-3 do anel (Esquema 33).



Esquema 33. Reação de Heck da olefina **59** com formação do regioisômero arilado em C-3.

A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **84** permitiu verificarmos a presença de dois dubletes em δ 6,17 ppm e δ 6,95 ppm referentes aos hidrogênios do pirrol H-4 e H-5 ambos com $J = 3,6$ Hz (Figura 28).

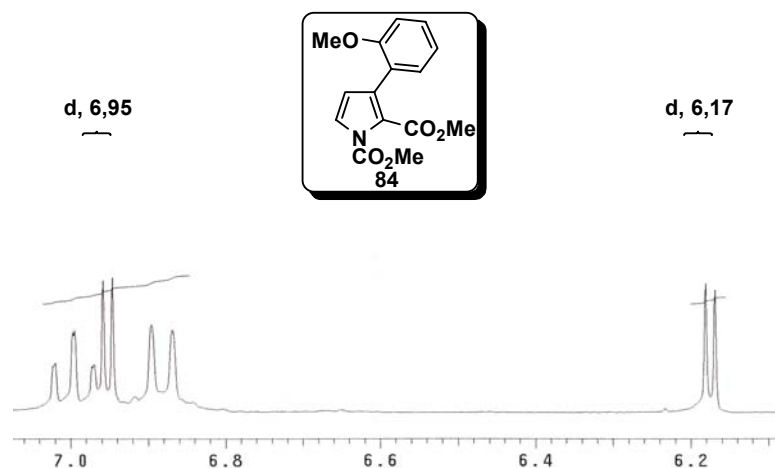


Figura 28. Expansão espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do pirrol **84**.

Além disso, realizou-se experimento de nOe a fim de reforçar as evidências a respeito da regioisomeria observada para este composto. Com a irradiação do hidrogênio H-4 em δ 6,17 ppm foi observado um incremento de

nOe de aproximadamente 0,66 % com os hidrogênios aromáticos e 1,15 % com o hidrogênio H-5, o que é um valor significativo (Figura 29).

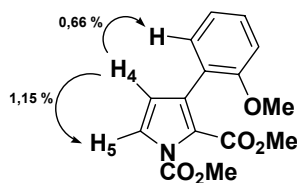
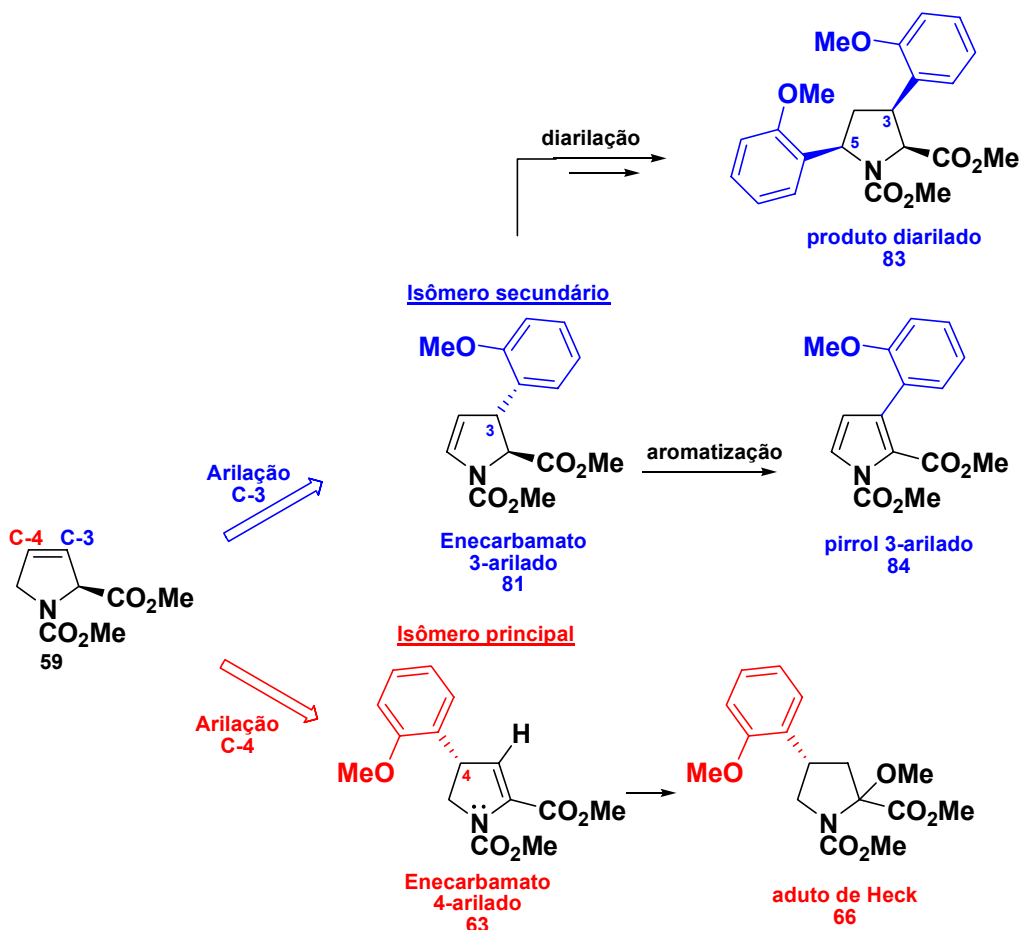


Figura 29. Resultado de nOe para o pirrol 3-arilado **84**.

Este resultado deixa claro que apesar do regioisômero principal ser o produto arilado em C-4, a posição C-3 também pode sofrer arilação em pequena extensão, demonstrando haver uma pequena perda na regiosseletividade no processo de arilação (Esquema 34).



Esquema 34. Regioisômeros arilados em C-3 ou C-4.

Apesar de tanto o enecarbamato arilado em C-3 **81** quanto o composto diarilado **82**, resultante da segunda arilação não terem sido isolados, pressupõe-se sua formação, visto que os compostos diarilado reduzido **83** e o pirrol **84** foram detectados.

Embora tenhamos detectado esta pequena perda de regioseletividade, a arilação de Heck-Matsuda da 3,4-desidroprolina **59** mostrou-se bastante regioseletiva, sendo possível isolar principalmente o aduto arilado na posição C-4 do anel. De acordo com Deeth,⁶⁷ a regioseletividade da reação de Heck

⁶⁷ Deeth, R. J.; Brown, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7144.

de alquenos monossustituídos é controlada pela natureza eletrônica da dupla ligação. Em analogia a esta proposição, pode-se supor que a regioselectividade observada para o presente caso é controlada pela natureza eletrônica do grupo carbometoxi em C-2. Desta forma, estes dois grupos podem influenciar de maneira similar, como retiradores de elétrons, direcionando a transferência do grupo arila. Um modelo para esta suposição, é apresentada na figura 30 a seguir.

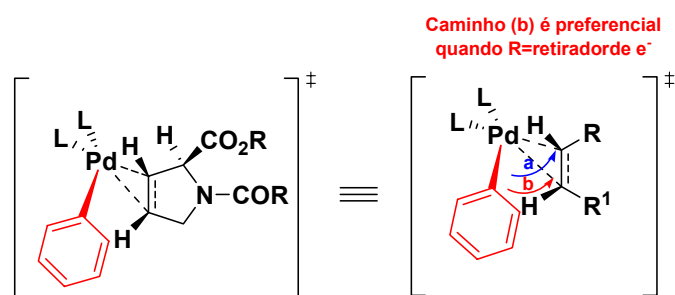


Figura 30. Modelo para racionalizar a regioselectividade observada na arilação da 3,4-desidroprolina **59**.

Embora os resultados com esta olefina tenham sido satisfatórios na obtenção dos adutos de Heck (metoxilados ou hidroxilados), um desafio maior se apresentava: ainda não era possível a obtenção direta do aduto de Heck primário na forma do enecarbamato arilado. Na tentativa de verificar alguma mudança no comportamento desta reação, uma modificação foi feita no protocolo da mesma em relação ao sistema de solventes empregados. Ao invés de utilizarmos CH₃CN/H₂O/AcOH (3:6:1), substituímos CH₃CN por PhCN. Esta mudança tornou o sistema heterogêneo, observando-se a formação de uma emulsão. Imaginou-se, desta forma, que ao se utilizar um solvente menos miscível com água, o acesso desta ao enecarbamato formado no meio

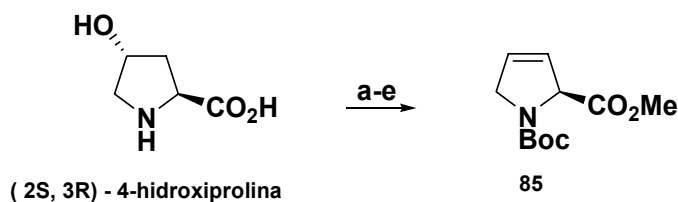
reacional seria dificultado, preservando-o. Deste modo, poderíamos tentar limitar a reação a acontecer na interface meio aquoso/meio orgânico. Experimentos realizados com a olefina 3,4-desidroprolina **46** foram um tanto desanimadores, sendo possível a obtenção do respectivo lactamol em 55 % de rendimento como produto principal e apenas 10 % do enecarbamato intacto tendo sido isolado. Variações no tempo, temperatura, proporções entre os reagentes e forma de aquecimento (MW vs. convencional) mostraram-se infrutíferas.

Diante desses resultados, e na tentativa de investigar a influência do grupo protetor do nitrogênio da olefina, decidimos preparar a olefina de interesse protegida com grupos mais volumosos e lábeis.

3.2.3.4. Mudança do grupo protetor da olefina

Inicialmente preparou-se a olefina protegida com Boc, utilizando a mesma rota empregada na síntese da olefina **59**.^{61,68} Após 5 etapas foi possível obter a olefina **85** em 22 % de rendimento global (Esquema 35).

⁶⁸ Tamborini, L.; Conti, P.; Pinto, A.; De Micheli, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 222.



Condições Reacionais: a) SOCl_2 , MeOH; 0 °C - t.a. 12 h; b) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 96 % (duas etapas); c) MsCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 0 °C, 85 %; d) Ph_2Se_2 , NaBH_4 , THF/MeOH, Δ , 3 h, 51 %; e) H_2O_2 , py, CH_2Cl_2 , 0 °C, 52 %.

Esquema 35. Síntese da olefina **85** protegida com Boc.

Ao observarmos o espectro de RMN de ^1H da 3,4-desidroprolina com Boc **85** podemos constatar a presença dos sinais referentes aos dois hidrogênios olefínicos na forma de multipletos nas regiões de δ 5,67-5,71 ppm e δ 5,03-4,92 ppm. Devido à presença de rotâmeros observou-se um leve desdobramento nos sinais referentes às metilas do grupamento Boc em δ 1,46 ppm e δ 1,41 ppm (Figura 31).

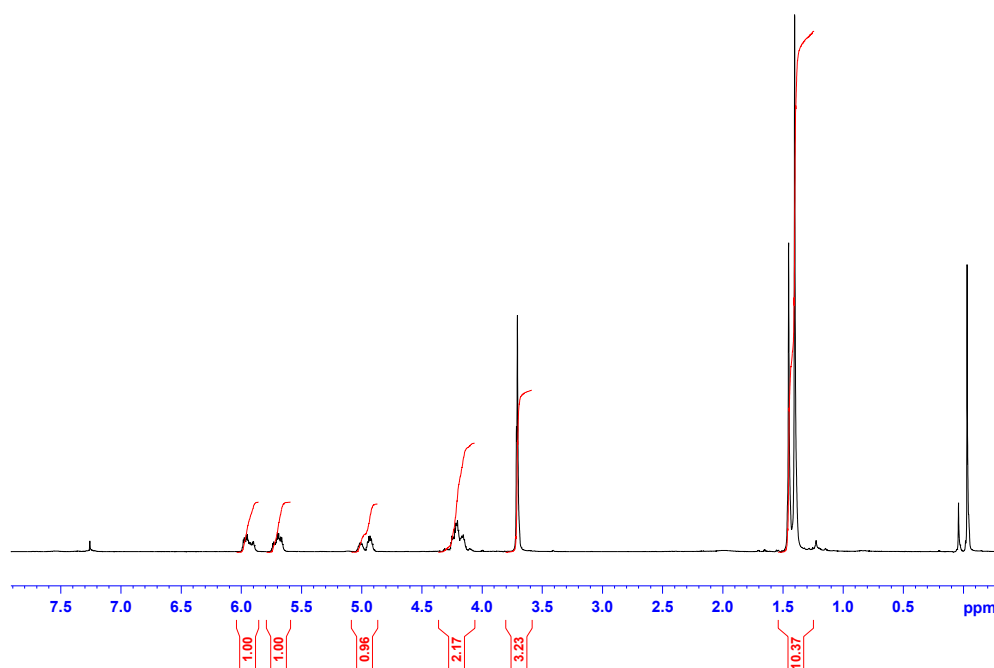
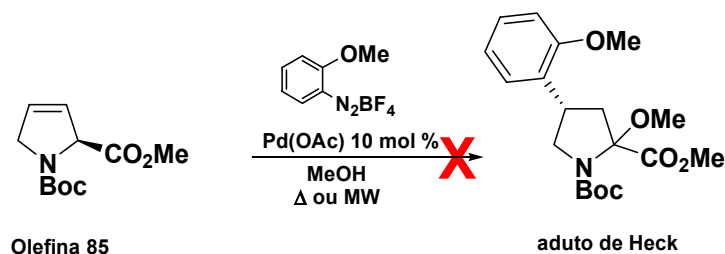


Figura 31. Espectro de RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) da olefina **85** protegida com Boc.

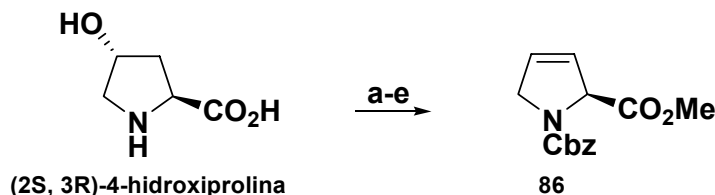
A olefina **85** foi submetida à reação de arilação de Heck com o sal de diazônio 2-OMe substituído seguindo o mesmo protocolo utilizado até então com a olefina **58** [2 equiv. do sal de diazônio e 10 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, em MeOH e aquecimento 60-70 °C]. O andamento da reação foi acompanhado por CCD e CG, sendo que após 5,5h de reação observou-se consumo total da olefina de partida. A mistura reacional foi analisada e constatou-se que havia ocorrido apenas a perda do grupamento Boc da olefina, não sendo possível detecção do produto de acoplamento (Esquema 36).



Esquema 36. Tentativa de reação Heck-Matsuda da olefina **85**.

Após as tentativas de arilação da olefina **85** (NBoc), partiu-se para o preparo de uma terceira olefina, agora protegida com Cbz. Esta escolha foi feita em virtude deste ser um protetor mais lábil que CO₂Me e mais resistente que o grupamento Boc às condições de arilação.

Preparou-se a olefina **86** (NCbz) em 23 % de rendimento global utilizando a rota já descrita para a síntese das olefinas **59** (NCO₂Me) e **85** (NBoc) (Esquema 37).⁶¹



Condições Reacionais: a) SOCl₂, MeOH; 0 °C - t.a. 12 h; b) ClCbz, DIPEA 81 % (duas etapas); c) MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂ 0 °C, 88 %; d) Ph₂Se₂, NaBH₄, THF/MeOH, Δ, 3 h, 62 %; e) H₂O₂, NaHCO₃, 4-dioxano, 0 °C - t.a., 59 %.

Esquema 37. Síntese da olefina **86** protegida com Cbz.

No espectro de RMN de ¹H da 3,4-desidroprolina protegida com Cbz **86** encontramos os sinais referentes aos dois hidrogênios olefínicos na forma de

multipletos nas regiões de δ 5,72-5,80 ppm e δ 5,94-6,02 ppm, além dos hidrogênios benzílicos na região entre δ 5,0-5,3 ppm (Figura 32).

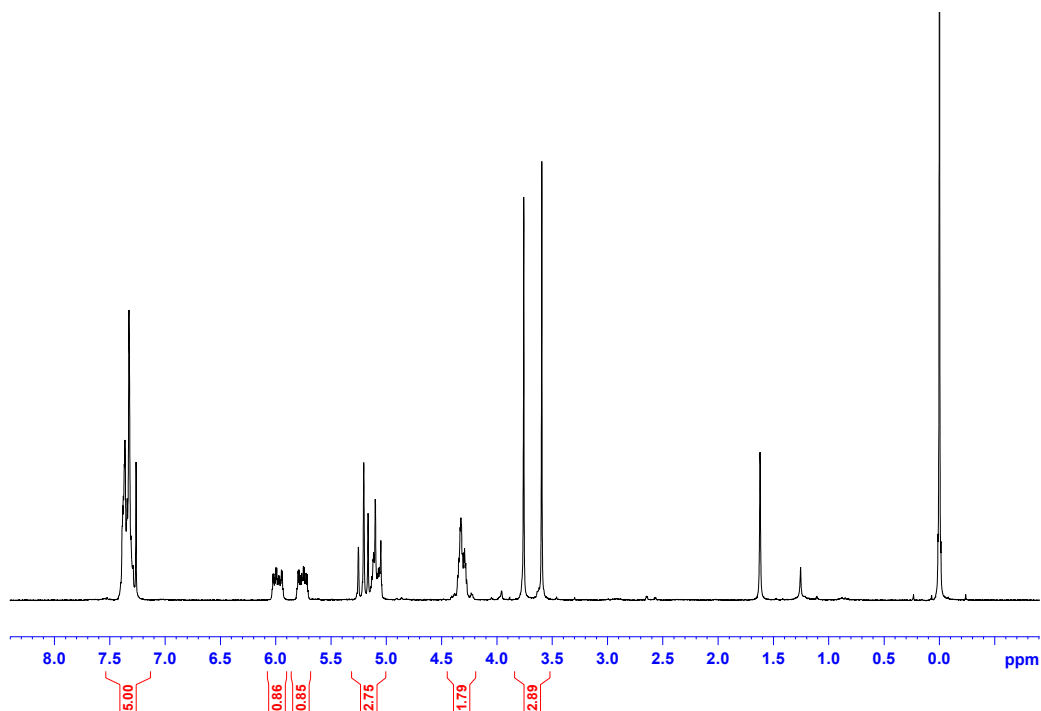
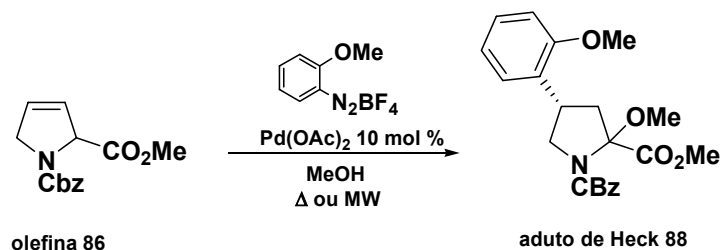


Figura 32. Espectro de RMN ^1H da olefina **86** protegida com Cbz

A olefina **86** foi submetida à reação de arilação de Heck com sal de diazônio utilizando-se MeOH, 2 equiv. do sal de diazônio, 10 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em refluxo. O andamento da reação foi acompanhado por CCD e CG; após 27 h de reação, observou-se consumo total da olefina de partida. O aduto metoxilado pôde ser isolado em 41% de rendimento. Este tempo reacional mostrou-se bem superior ao observado para a olefina **59** (NCO_2Me). Esta reação também foi testada em microondas, e após 45 min foi constatado o consumo total da olefina **86**. Neste caso, observou-se na CCD a formação do

aduto de Heck metoxilado **87** em 32 % de rendimento e a presença do correspondente enecarbamato **88** em 12 % de rendimento (Esquema 38).



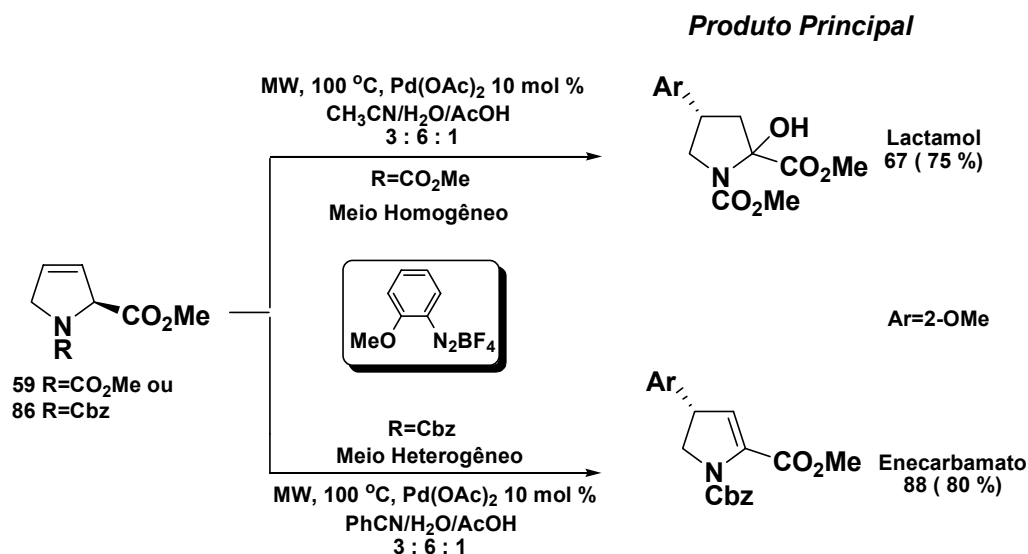
Condições reacionais: A. [2 equiv. ArN_2BF_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol %, Δ convencional refluxo, MeOH, 27 h, 41 % rend.]; B. [2 equiv. ArN_2BF_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol %, Δ MW 100 °C, MeOH, 35 min, 32 % rend.].

Esquema 38. Reação de arilação de Heck da olefina **86** em MeOH.

Em um segundo momento, a olefina **86** (NCbz) foi submetida à arilação de Heck utilizando o sistema aquoso $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{AcOH}$ (6:3:1), com 2 equivalentes do sal de diazônio, 10 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e aquecimento a 100 °C. Neste caso, também observou-se tempos reacionais um pouco mais longos, tanto com aquecimento convencional quanto microondas e rendimentos em torno de 20 % para o aduto hidroxilado e de aproximadamente 10 % do enecarbamato.

Na tentativa de melhorar o desempenho dessa reação e talvez aumentar a proporção do enecarbamato em relação ao aduto de Heck, utilizamos o sistema heterogêneo $\text{H}_2\text{O}/\text{PhCN}/\text{AcOH}$ (6:3:1), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol %, 100 °C de aquecimento em microondas por 45 minutos. Neste caso, obtivemos resultados animadores, sendo possível isolar o respectivo enecarbamato **88** em 80 % de rendimento. Além disso, foi possível também diminuir a quantidade de catalisador (acetato de paládio) de 10 mol % para 7,5 mol %

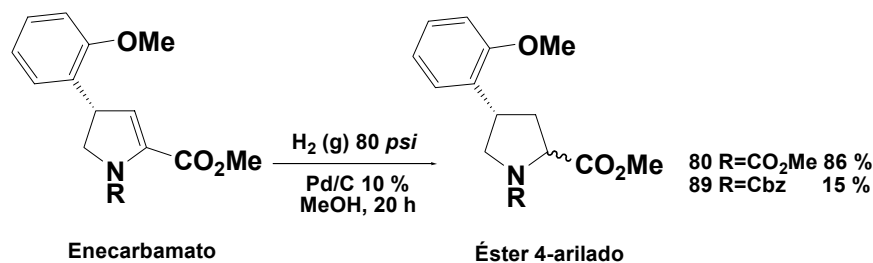
sem prejuízo no rendimento. Infelizmente, esta modificação não se mostrou eficiente e reprodutível com outros sais de diazônio (Esquema 39).



Esquema 39. Heck-Matsuda - comparação meio homogêneo (CH₃CN) e heterogêneo (PhCN).

3.2.4. Rota sintética para os aminoácidos 4-arylprolinas

A rota explorada para a síntese de 4-arylprolinas passa pelo enecarbamato monoarilado **63** ou **88**. Ambos foram posteriormente submetidos à condição de hidrogenação catalítica, fornecendo a mistura diastereoisomérica dos ésteres correspondentes (Esquema 40).

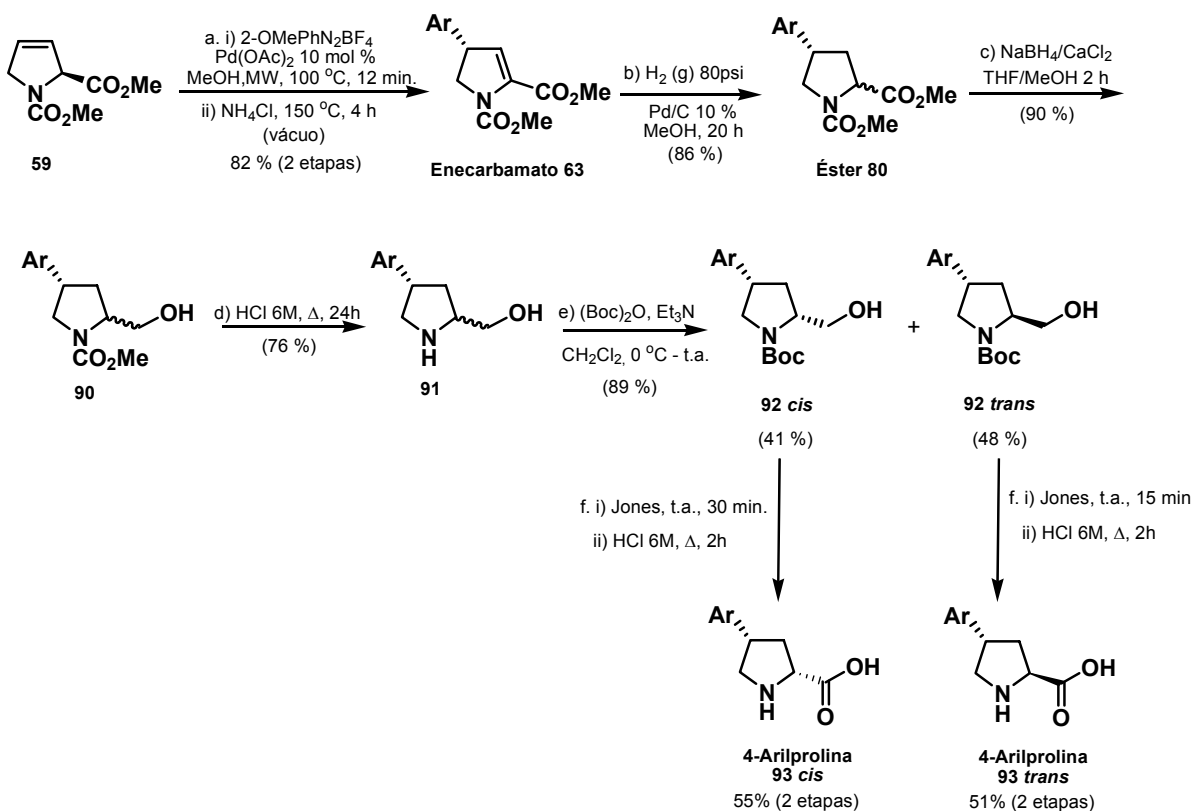


Esquema 40. Hidrogenação dos enecarbamatos **63** e **88** - Preparação dos ésteres 4-arilados.

O enecarbamato **88** (R=Cbz), ao ser submetido às condições de hidrogenação, forneceu-nos o produto desejado em apenas 15 % de rendimento, além de uma série de subprodutos de difícil separação. Tentativas de otimização foram realizadas, reduzindo o tempo ou diminuindo a pressão de hidrogênio; no entanto, observamos apenas decomposição do material de partida e baixo rendimento do produto. Já a hidrogenação do enecarbamato **63** (R=CO₂Me) foi satisfatória, sendo o produto desejado **80** obtido como uma mistura de isômeros em C-2 em 86 % de rendimento.

Diante da dificuldade na separação dos diastereoisômeros do éster **80**, algumas modificações estruturais na molécula foram necessárias para possibilitar a separação dos isômeros (Esquema 40). Somente quando os aminoalcoóis **92** protegidos com Boc foram preparados obteve-se sucesso na separação cromatográfica dos mesmos. Com isso, as últimas etapas consistiram na oxidação do grupamento álcool e remoção do Boc. O isômero apolar do aminoálcool **92** (*cis*) foi submetido à oxidação de Jones, e após 30 minutos observou o consumo do material de partida. Uma subsequente desproteção do grupo Boc forneceu o aminoácido **93-cis** em 55 % de

rendimento para as duas etapas.⁶⁹ O segundo diastereoisômero do aminoálcool **92** (*trans*) foi submetido ao mesmo procedimento, fornecendo o respectivo aminoácido **93-*trans*** em 51 % de rendimento (Esquema 41).



Esquema 41. Rota sintética para síntese das 4-arylprolinas **93-*cis*** e **93-*trans***.

Os aminoácidos **93** foram plenamente caracterizados por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e espectrometria de massas de alta resolução e os dados obtidos estão em concordância com as estruturas propostas.

⁶⁹ O aminoácido **93-*cis*** obtido a partir da oxidação do aminoálcool **77-*cis*** (isômero apolar) possui mesma estereoquímica do aminoácido **93-*cis*** preparado a partir da hidrólise do ester **80-*cis***, que por sua vez foi obtido pela eliminação estereosseletiva do aduto de Heck **66** com Et₃SiH e BF₃OEt₂. Este tópico será discutido mais a diante (seção 3.2.5).

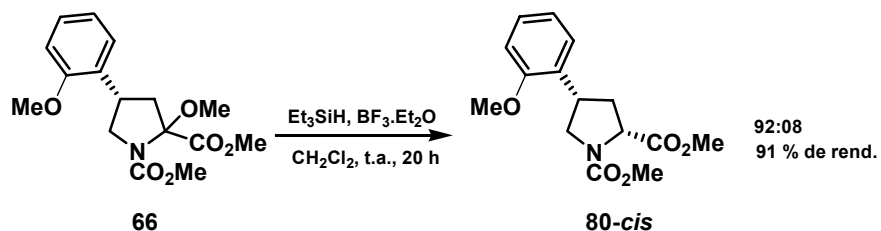
3.2.5. Síntese de 4-arilprolinas *cis*

Diante da dificuldade na obtenção direta do aduto de Heck primário (enecarbamato monoarilado), e sabendo que, inevitavelmente, os adutos metoxilados (condição de arilação de Heck com MeOH) e lactamol (condição com CH₃CN/H₂O/AcOH) são os produtos principais nas reações de arilação, resolveu-se testar uma metodologia que permitisse a obtenção direta do respectivo éster de maneira estereosseletiva. Alguns exemplos na literatura descrevem uma condição para a eliminação de metoxila⁷⁰ e hidroxila⁷¹ de centros quaternários de forma estereosseletiva. Tal metodologia se mostra bastante direta e eficiente para substratos metoxilados ou hidroxilados utilizando um silano na presença de BF₃.Et₂O. Nos casos relatados os centros afetados são menos congestionados, e é possível obter o respectivo produto reduzido em excelentes diastereosseletividades.

O primeiro substrato submetido à eliminação estereosseletiva da metoxi foi o aduto metoxilado **66**, utilizou-se CH₂Cl₂ como solvente e excessos de Et₃SiH e BF₃.Et₂O. Após 20 h sob agitação e à temperatura ambiente, verificou-se o consumo do material de partida. Após purificação por cromatografia *flash*, o produto desejado foi isolado em 91 % de rendimento, com ótima estereosseletividade (92:08) determinada por CG-EM (Esquema 42) (Figura 33).

⁷⁰ Spanevello, R. V.; Testero, S. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3793.

⁷¹ Tunge, J. A.; Thompson; W. H.; Vanka, K.; Li, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4711.



Esquema 42. Eliminação estereosseletiva do aduto de Heck **66**.

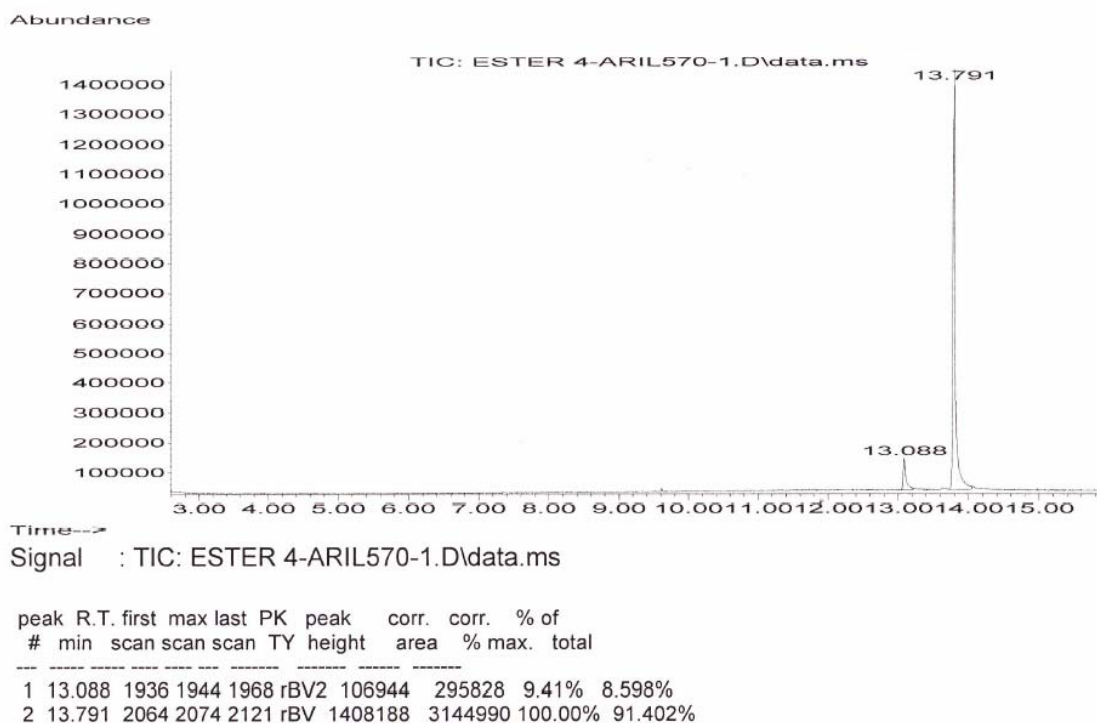
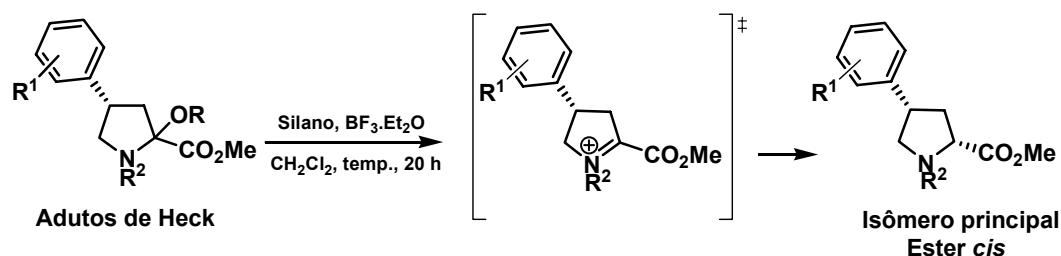


Figura 33. Perfil cromatográfico (CG) do ester **80-*cis***.

A utilização desta metodologia para eliminação dos adutos de Heck, fornece o éster **80** em alta diastereosseletividade, provavelmente em favor do isômero *cis*. Com o intuito de verificar o comportamento desta reação frente a outros substratos, os adutos de Heck **65**, **67-69** e **87** também foram submetidos a estas condições de eliminação. Observou-se, em alguns casos,

estereosseletividades e rendimentos inferiores aos obtidos com o aduto de Heck **66** (entradas 1 e 10 - Tabela 8). Os adutos halogenados **68** (4-Br) e **69** (3,4-Cl) também foram testados e seus respectivos ésteres foram obtidos em rendimentos razoáveis e ótimas seletividades (entradas 8 e 9 - Tabela 8). Alguns experimentos variando o silano e a temperatura reacional também foram realizados. Ao analisar estes resultados foi possível verificar que a diminuição da temperatura resultou em diminuição da seletividade, mas não o suficiente para inverter a proporção *cis:trans*. O volume espacial do reagente hidreto de silano também influencia a estereosseletividade da reação, como por exemplo, quando utilizamos um silano menos volumoso (PhSiH₃) há uma diminuição na estereosseletividade (entrada 5 – Tabela 8).

Tabela 8. Eliminação dos adutos de Heck para obtenção dos ésteres *cis*.



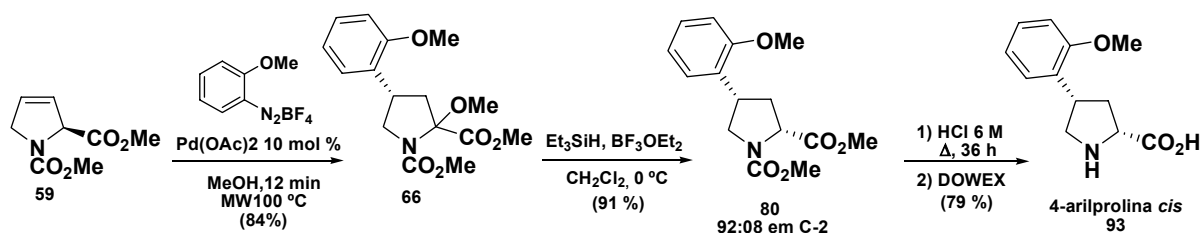
Ent.	Adutos	R	R ¹	R ²	Silano	T (°C)	Rend. (%)	<i>cis:trans</i> ^b
1	65	Me	4-OMe	CO ₂ Me	Et ₃ SiH	0 °C – t.a.	65	86:14
2	66	Me	2-OMe	CO ₂ Me	Et ₃ SiH	0 °C – t.a.	91	92:08
3	66	Me	2-OMe	CO ₂ Me	Ph ₃ SiH	0 °C – t.a.	45	95:05
4	66	Me	2-OMe	CO ₂ Me	Et ₃ SiH	-78 °C	41 ^a	73:27
5	66	Me	2-OMe	CO ₂ Me	PhSiH ₃	0 °C – t.a.	67	83:17
6	66	Me	2-OMe	CO ₂ Me	PhSiH ₃	-20 °C	55 ^a	71:29
7	67	H	2-OMe	CO ₂ Me	Et ₃ SiH	0 °C – t.a.	68	93:07
8	68	Me	4-Br	CO ₂ Me	Et ₃ SiH	0 °C – t.a.	71	95:05
9	69	Me	3,4-Cl	CO ₂ Me	Et ₃ SiH	0 °C – t.a.	67	97:03
10	87	Me	2-OMe	CO ₂ Bn	Et ₃ SiH	0 °C – t.a.	45	91:09

^a Rendimento baseado na recuperação do material de partida. ^b Determinada por CG-MS a partir do bruto reacional.

Imagina-se que durante o mecanismo de reação ocorra a coordenação do ácido de Lewis à metoxila, com formação de um intermediário imínio, que apresentará a face contrária ao grupo arila mais disponível ao ataque do hidreto, dando origem preferencialmente ao isômero *cis*.

Os ésteres apresentados na tabela 8 foram purificados por coluna cromatográfica *flash* e caracterizados por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , e seus dados espectroscópicos estão de acordo com as estruturas sugeridas. Como mencionado anteriormente, a estereosseletividade *cis* desta reação foi sugerida baseada no provável mecanismo de reação e nos precedentes da literatura.

Uma vez obtido o composto **80-*cis***, seguiu-se para a síntese do respectivo aminoácido **93**. As etapas seguintes para obtenção do aminoácido foram hidrólise do grupamento éster e remoção do grupo protetor do nitrogênio através de aquecimento a 110 °C em solução de HCl 6M por 36 horas. Em seguida o cloridrato correpondente foi filtrado em uma coluna de resina catiônica Dowex®, e a solução básica contendo o aminoácido livre foi evaporada cuidadosamente até a secura em rotaevaporador sem aquecimento. Este procedimento nos forneceu o aminoácido **93-*cis*** em 79 % de rendimento em apenas 3 etapas a partir da olefina **59** (Esquema 43).



Esquema 43. Síntese da 4-irilprolina **93-*cis***.

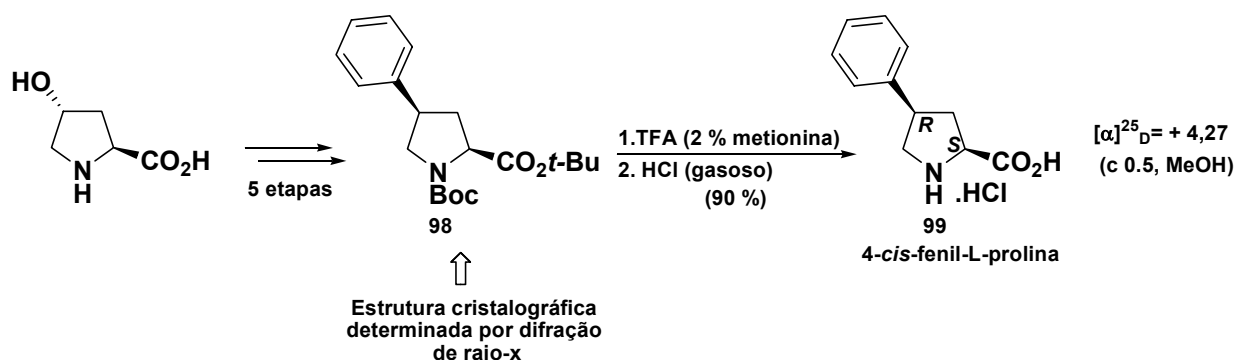
O aminoácido **93-*cis*** foi plenamente caracterizado por IV, RMN de ^1H , ^{13}C e espectrometria de massas, sendo seus dados condizentes com a estrutura proposta.

Diante do exposto até agora, nota-se que a rota desenvolvida para preparação de *cis*-4-irilprolinas é vantajosa, permitindo fácil acesso a esses aminoácidos de maneira direta e prática.

Através de nossa metodologia é possível obter aminoácidos 4-irilados *cis* em apenas 3 etapas; além disso, a irilação de Heck permite uma gama de grupos substituinte no anel aromático seguindo protocolo muito simples.

Apesar de fortes indícios que nos levam a crer que a estereoquímica absoluta do aminoácido **93-*cis*** seja (2*R*, 4*S*), a total confirmação a respeito disso ainda não foi alcançada, sendo necessária uma investigação mais detalhada e um estudo cristalográfico do aminoácido **93**. Diante disso, uma alternativa encontrada para contornar este problema e reforçar nossa proposição foi tentar inferir a estereoquímica absoluta por comparação com a literatura. Isto é, a partir de um dos ésteres *cis* mostrados na tabela 8, sintetizar um composto que já tivesse seus dados de estereoquímica absoluta confirmados.

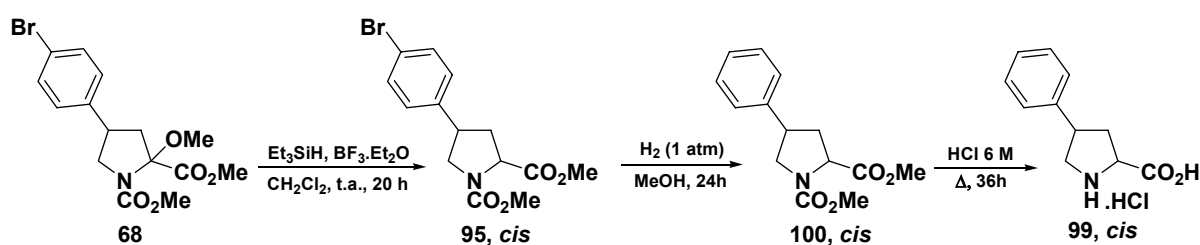
Examinando a literatura, em um dos poucos trabalhos encontrados, Hubry e colaboradores demonstram a síntese do cloridrato da 4-*cis*-fenil-L-prolina **99** a partir da 4-*trans*-hidroxi-L-prolina, passando pela 4-fenilprolina protegida com Boc **98**, que teve sua estrutura cristalográfica determinada por difração de Raios-X (Esquema 44). O produto final **99** constitui em intermediário sintético na preparação do fosinopril **11**, um inibidor da enzima conversora de angiotensina, podendo ser utilizado no tratamento da hipertensão e doenças cardíacas (vide figura 3).⁷²



Esquema 44. Síntese da 4-*cis*-fenil-L-prolina **99** descrita por Hubry e colaboradores.⁷²

⁷² Hruby, V. J.; Han, G.; Tamaki, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3593.

Com estas informações em mãos, visualizamos a preparação da 4-*cis*-fenil-prolina **99**, partindo da eliminação estereosseletiva do aduto de Heck **68**, seguido de dehalogenação do éster **95-*cis*** obtido. Após dupla desproteção do composto **98-*cis*** foi possível obter o cloridrato correspondente, que após recristalização a partir de MeCN e éter etílico forneceu a 4-fenil prolina **99-*cis*** (Esquema 45).



Esquema 45. Síntese da 4-fenil-prolina **99-*cis*** a partir do aduto de Heck **68**.

Após efetuar tais transformações e completar plenamente a caracterização do composto **99**, constatamos que todas as análises estavam em boa concordância com os dados publicados na literatura, indicando que realmente o isômero obtido possuía estereoquímica relativa *cis* (Figura 33) (Tabela 9). Esperávamos obter o enantiômero contrário ao descrito na literatura, ou seja, com configuração absoluta (*2R*, *4S*). Porém, a leitura de $[\alpha]_D$ observada para nossa amostra foi + 4,0, muito próxima ao relatado na literatura⁷² para o enantiômero (*2S*, *4R*) que é + 4,27 (Figura 34).

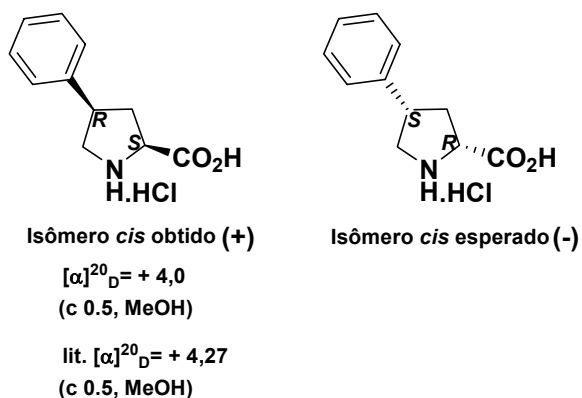


Figura 34. Enantiômeros *cis* da 4-fenil-prolina **99**.

Diante do ineditismo do resultado, esta sequência reacional foi repetida mais 2 vezes, e em todas as situações observamos o mesmo padrão. Além disso, sucessivas recristalizações foram realizadas para cada amostra, a fim de obtermos em amostras de pureza irrefutável que confirmassem nosso resultado. Após cada recristalização, nova análise de RMN de ^1H era realizada, juntamente com leitura de rotação ótica e confirmação do ponto de fusão. Foram realizadas sucessivas recristalizações, sendo que as leituras de rotação ótica tiveram seus valores variando entre + 3,0 e + 6,0, todas utilizando metanol como solvente.

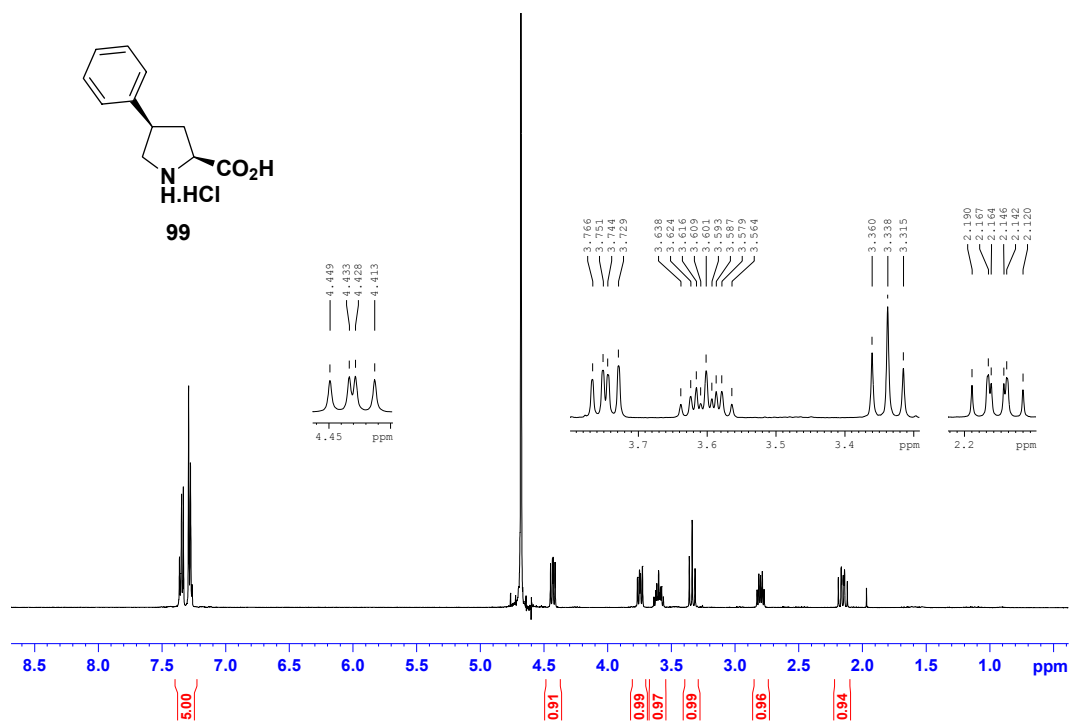


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O) do composto **99**.

Tabela 9. Comparação com dados da literatura para 4-*cis*-fenil-L-prolina **99**.

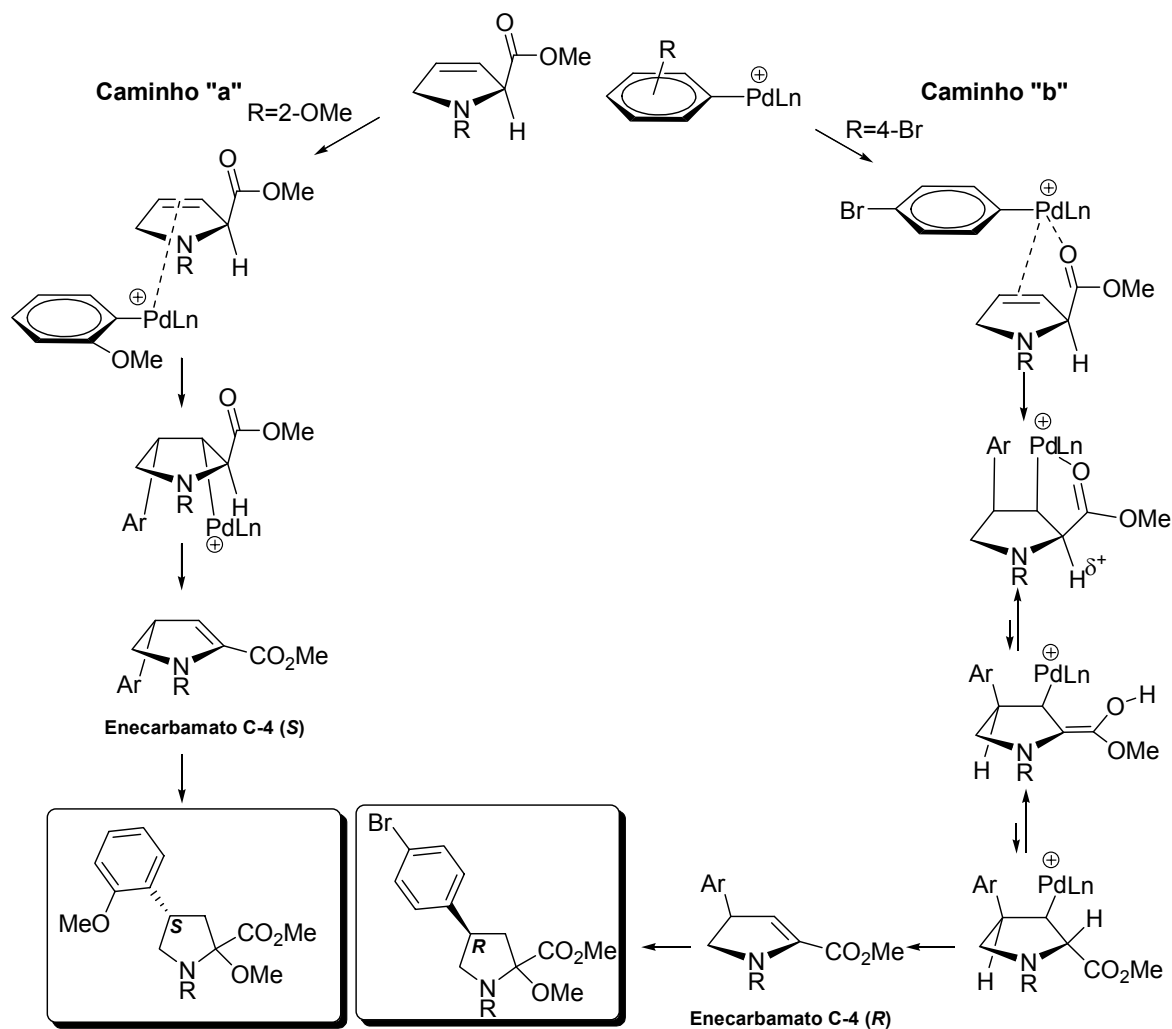
Dados observados para o isômero <i>cis</i> obtido	Dados relatados para o isômero <i>cis</i> (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>) ⁷²
δ ppm (mult.; <i>J</i> em Hz; integ.) ^a	δ ppm (mult.; <i>J</i> em Hz; integ.) ^a
2,15 (dt, <i>J</i> = 12,5 Hz, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1H)	2,12-2,19 (m, 1H)
2,77-2,83 (m, 1H)	2,77-2,82 (m, 1H)
3,33 (t, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H)	3,31-3,36 (t, <i>J</i> = 11,3 Hz, 1H)
3,56-3,63 (m, 1H)	3,58-3,62 (m, 1H)
3,74 (dd, <i>J</i> = 11,0 Hz, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H)	3,73-3,77 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H)
4,43 (dd, <i>J</i> = 10,25 Hz, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H)	4,47-4,50 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H)
7,26-7,36 (m, 5H)	7,26-7,36 (m, 5H)

^a Dados de RMN de ^1H (500 MHz, D_2O).

Este dado surpreendente muda completamente o cenário imaginado até agora para o perfil stereoquímico seguido para a reação de Heck-Matsuda. Até então, acreditávamos que as evidências em relação a stereoquímica absoluta do centro C-4 sugerida como (*S*) para o enecarbamato **63**, poderiam

ser estendida a todos os outros análogos. No entanto, o que acabamos constatando, é que talvez a natureza do grupo substituinte no anel aromático exerça uma influência decisiva na estereosseletividade da entrada da arila em C-4 na olefina durante o ciclo da Heck.

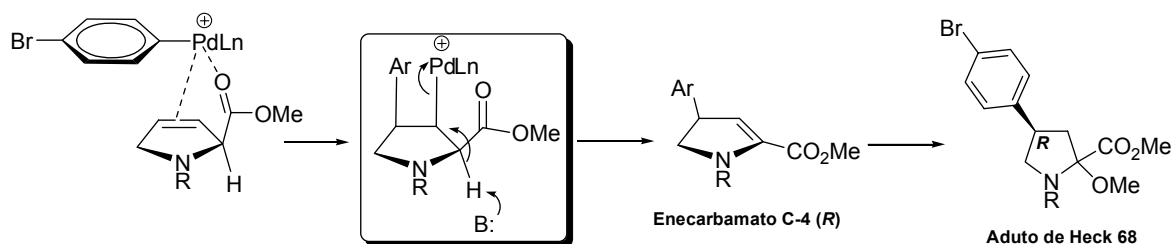
Acredita-se que grupos substituintes doadores no anel aromático do sal de diazônio, como é o caso do exemplo citado anteriormente **66** (2-OMe), a arilação se dá pelo lado contrário do grupo carboximetila em C-2, já que a espécie de paládio catiônico possui uma estabilidade razoável. Consideramos, neste caso, o efeito estereooperando durante a aproximação da espécie de arilpaládio catiônico (caminho a – Esquema 50). Já quando o agente arilante possui substituintes de natureza retiradora, como é o caso do sal de diazônio bromado, por exemplo, pode ocorrer uma desestabilização do complexo arilpaládio catiônico, que ao aproximar-se da olefina acaba preferencialmente se complexando ao grupo carboximetila, buscando uma estabilização extra. No entanto, esta proposta nos leva a uma situação na qual o paládio se encontra *anti* ao hidrogênio β , ou seja uma condição desfavorável para a terminação usual do ciclo catalítico, que é a β -eliminação *syn*. Sugere-se, neste caso, o caminho “b” no qual esta complexação com o arilpaládio catiônico induz uma espécie de epimerização do centro em C-2, e este equilíbrio permite que lentamente o H *anti* em C-2 e o Pd⁺Ln em C-3 fiquem numa posição *syn*, favorável à β -eliminação (caminho b – Esquema 46).



Esquema 46. Racionalização da formação dos isômeros em C-4 (*S*) ou C-4 (*R*).

Como mencionado anteriormente o ciclo catalítico aceito para a reação de Heck envolve basicamente 4 etapas: adição oxidativa, inserção migratória, β -eliminação de hidreto e eliminação reductiva.⁶ Apesar de na maioria dos casos, as etapas de inserção e β -eliminação ocorrerem de modo *syn*, há exemplos na literatura que demonstram que uma β -eliminação *anti* é

possível.⁷³ Em nosso caso, essa possibilidade também pode ser considerada, levando em conta a acidez do hidrogênio α -nitrogênio em C-2 e a possível atuação de uma espécie do meio como “base” resultando em uma aparente β -eliminação *anti* (Esquema 47).



Esquema 47. Racionalização para formação do isômero em C-4 (*R*) – Aparente β -eliminação *anti*.

3.2.6. Investigação da 4-arylprolina **93-cis** como organocatalisador

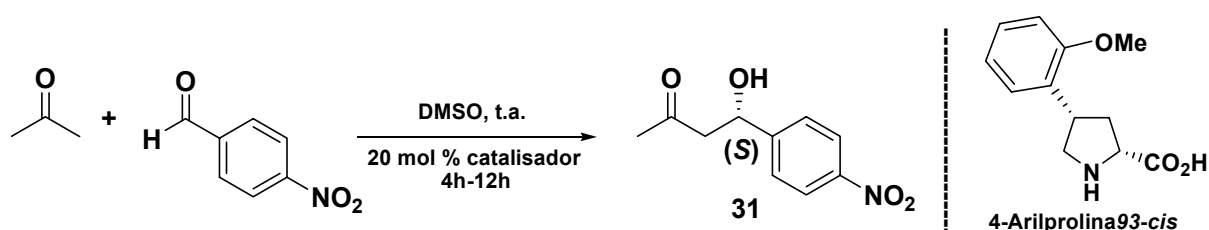
Após a síntese do aminoácido 4-arylado, partiu-se para a fase de testes deste composto como organocatalisadores. Novamente, para avaliar o desempenho organocatalítico da 4-arylprolina **93-cis** utilizamos duas reações orgânicas clássicas como modelos: reação aldólica direta e reação de Mannich multicomponente.

⁷³ a) Lautens, M.; Fang, Y.-Q. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3679. b) Shea, K. M.; Lee, K. L.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2353. c) Ikeda, M.; El Bialy, S. A. A.; Yakura, T. *Heterocycles* **1999**, 51, 1957.

3.2.6. Testes da 4-amilprolina **93-cis** em reação aldol direta

Uma vez obtida a 4-amilprolina **93-cis**, esta foi submetida à reação aldol modelo, utilizando acetona, 4-nitrobenzaldeído e DMSO como solvente (Tabela 10).

Tabela 10. Reações aldol da acetona com 4-nitrobenzaldeído catalisadas pela 4-amilprolina **93-cis**.



Ent.	Catalisador	Aditivo	Tempo [h]	Temperatura [°C]	Rend [%] ^b	ee [%] ^c
1 ^a	L-prolina	-	4	t.a.	68	76 (<i>R</i>)
2	93-cis	-	4	t.a.	39	41 (<i>S</i>)
3	93-cis	-	12	t.a.	42	39 (<i>S</i>)
4	93-cis	4-NO ₂ PhCO ₂ H	4	t.a.	45	23 (<i>S</i>)
5	93-cis	-	0,5	35	40	38 (<i>S</i>)

^a Resultado da literatura ref. 25. ^b Rendimentos isolados ^c Determinados a partir do bruto reacional utilizando coluna HPLC quiral – Chiralcel OJ-H.

Em um primeiro teste foi possível observar a formação da β -hidroxicetona **31** em 39 % de rendimento e 41 % de excesso enantiomérico, com ambos os valores inferiores aos alcançados com a L-prolina (entrada 2 – Tabela 10).

Com base na análise de HPLC quiral e medidas de rotação ótica, pode-se constatar a formação do enantiômero *S* da β -hidroxicetona **31** como

isômero principal (Figura 36). Esta informação nos traz uma importante informação a respeito da provável estereoquímica (*R*) do centro C-2, pois obteve-se o enantiômero (*S*) da β -hidroxicetona **31**, contrário ao obtido quando (*S*)-prolina é utilizada. Tempos reacionais mais longos não implicaram em mudança significativa no resultado geral da reação (entradas 3 – Tabela 10). Já quando um aditivo foi utilizado, observou-se um pequeno incremento no rendimento, embora o excesso enantiomérico observado tenha sido ligeiramente inferior (entrada 4 – Tabela 10). O aumento da temperatura levou-nos a um acréscimo no valor de excesso enantiomérico, ainda, porém, em um valor substancialmente inferior ao alcançado quando se utiliza L-prolina (Entrada 5 - Tabela 10).



Figura 36. Perfil cromatográfico (HPLC quiral)⁷⁴ do composto **31** – Reação aldol catalisada pelo aminoácido **93-cis**.

Diante da estereoquímica observada para o produto **31**, sugere-se que a aproximação da enamina deve ocorrer pela face *Si* do aldeído, ou seja, pelo mesmo do anel aromático. Este fato, poderia ser uma das justificativas para a

⁷⁴ Coluna Chiralcel OJ-H, 14 % iPrOH:Hex, fluxo de 1,2 mL/min, λ 271 nm.

queda observada na enantiosseletividade, quando comparada, por exemplo, aos resultados obtidos para as 5-arylprolinas, mencionados anteriormente (Figura 37).

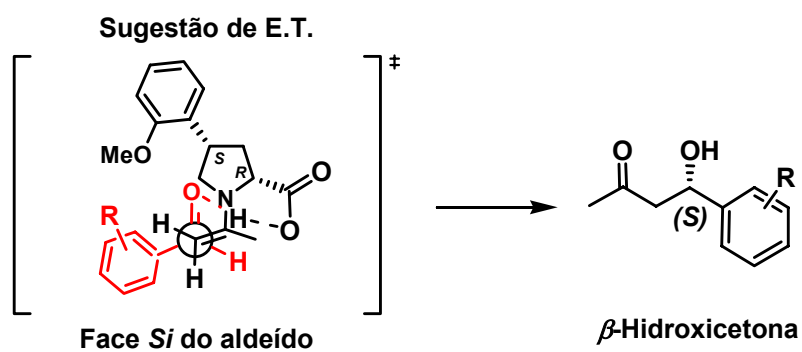


Figura 37. Estado de transição sugerido para formação do enantiômero (*S*) da β -hidroxicetona **31** quando 4-arylprolina **93-*cis*** foi utilizada como catalisador.

4. CONCLUSÕES

Na primeira parte deste trabalho foi apresentada a síntese estereosseletiva de 5-arilprolinas **53-55**, de maneira prática e eficiente, com os aminoácidos obtidos em apenas 3 etapas a partir do enecarbamato **40**, com rendimentos globais entre 36-62 %.

Em relação à avaliação organocatalítica das 5-arilprolinas **53-55**, constatamos que sua utilização como catalisadores não nos leva a um incremento dos excessos enantioméricos e rendimentos em ambas as reações estudadas, quando comparadas aos resultados obtidos na literatura para a L-prolina. Ou seja, a introdução do grupo arila em C-5 não melhorou o desempenho deste derivado da prolina como organocatalisador. Isto nos leva a acreditar que, provavelmente, a formação da enamina esteja sendo dificultada de alguma forma, e é possível que um ciclo paralelo, sem a participação da 5-arilprolina, esteja competindo com o ciclo principal. Tais observações sinalizaram para mudança do grupo arila de C-5 para C-4, o que nos incentivou a investir na síntese de 4-arilprolinas.

O primeiro teste de potencial organocatalítico de uma 4-arilprolina foi realizado utilizando um derivado arilcainóide **61**, e observamos que este aminoácido apresentou eficiência muito semelhante à L-prolina em reação aldol com 4-nitrobenzaldeído.

Em relação ao estudo metodológico da arilação de Heck, esta tornou-se mais atrativa devido ao uso de MW, com redução considerável nos tempos reacionais, de várias horas para no máximo 30 minutos.

Quanto aos grupos protetores da olefina: quando a olefina **85** (NBoc) foi utilizada não houve formação do produto de Heck. Já no caso da olefina **86**

(NCbz) foi possível efetuar a arilação e obter os respectivos adutos de Heck, porém em rendimentos inferiores aos obtidos com a olefina **59** (NCO₂Me).

A mudança de MeCN:H₂O:AcOH por PhCN:H₂O:AcOH, no caso da olefina **86**, possibilitou a obtenção direta do enecarbamato **88** em 80 % de rendimento.

A obtenção dos aminoácidos 4-arilados mostrou-se bastante desafiadora, sendo necessária intensa experimentação tanto na etapa da Heck como em etapas subsequentes. Através da rota proposta, foi possível obtermos os dois estereoisômeros do aminoácido **93**. Quanto à confirmação da estereoquímica destes compostos, temos fortes indícios de que o centro C-4 possui configuração (2*R*, 4*S*) no composto **93-cis** cujo substituinte arila é 2-OMe.

O estudo de eliminação direta dos adutos de Heck para os ésteres 4-arilados *cis* com hidreto de silano e BF₃.Et₂O, possibilitou uma rota mais curta para a preparação do aminoácido **93-cis**, mostrando que é possível a obtenção destes análogos da prolina de maneira estereosseletiva.

A eliminação estereosseletiva do aduto de Heck **68** (4-Br) com Et₃SiH e BF₃OEt₂ forneceu o correspondente éster **95-cis**, que após dehalogenação, desproteção e hidrólise resultou na 4-fenilprolina **99-cis**, descrita na literatura como um intermediário na síntese do fosinopril **11**, um análogo do captopril **10**. Comparando os dados espectrocópicos do composto **99-cis** com os dados descritos na literatura, houve boa concordância. Além disso, a leitura de rotação ótica nos leva a crer de que temos em mãos o aminoácido **99-cis** com estereoquímica absoluta (2*S*, 4*S*).

Diante dos resultados obtidos na síntese do composto **99-cis**, foi observado inversão na estereosseletividade da arilação de Heck-Matsuda quando o sal de arenodiazônio 4-Br substituído foi utilizado. Esta observação

nos leva a crer que um outro caminho para a terminação do ciclo da Heck está operando neste caso, sendo que duas possibilidades foram apresentadas: 1) pode ocorrer uma espécie de epimerização do centro C-2 durante a reação, a fim de termos a situação *syn* entre o PdLn^+ e o hidreto, seguindo então o mecanismo usual de β -eliminação *syn*; ou 2) levando em conta a acidez do hidrogênio α -nitrogênio, este pode ser facilmente abstraído por uma espécie do meio, caracterizando um β -eliminação *anti*.

Já a avaliação do desempenho organocatalítico, apenas a 4-arilprolina **93-*cis*** foi testada, e tanto em reações aldólicas quanto em reações de Mannich os resultados foram moderados, apresentando valores de rendimentos e excessos enantioméricos mais baixos, quando comparados aos obtidos com 5-arilprolinas e L-prolina.

Desta forma, neste trabalho desmontrou-se a utilização de reações de Heck para síntese de novas arilprolinas, e apesar do baixo desempenho desses aminoácidos em organocatálise, informações valiosas foram reunidas, servindo para auxiliar na compreensão do perfil reacional destes compostos.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Reagentes e solventes

As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente flambado. Trietilamina, dimetilsulfóxido, benzeno, dimetilformamida, acetonitrila e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetraidrofurano foi tratado com hidreto de cálcio e após sódio metálico e benzofenona, sendo destilado imediatamente antes do uso. Metanol e etanol foram tratados com magnésio e iodo (I₂) e destilados antes do uso. Peneira molecular foi ativada a 160 °C, sob vácuo (0,8 mmHg) por 6 horas. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

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

5.2. Métodos cromatográficos

As cromatografias de adsorção em coluna (cromatografia “flash”) foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 - 400 mesh). Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações.

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 6890, utilizando-se coluna semi-capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm). As análises por CG foram realizadas utilizando-se a seguinte “condição padrão”.

Condição padrão para análise por cromatografia gasosa (CG): T(injetor) = 250 °C; T(detector) = 270 °C; T (inicial) = 150 °C; Tempo (inicial) = 0,33 minuto; taxa = 10 °C/minuto; T(final) = 200 °C; Tempo (final) = 1,00 minuto; taxa A = 15 °C/minuto; T(final) = 300 °C; Tempo (final) = 4,00 minuto; gás de arraste: N₂; detetor: FID.

5.3. Métodos espectrométricos

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

Os espectros de infravermelho foram obtidos num aparelho Thermo Nicolet, com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹.

Os pontos de fusão foram obtidos num aparelho Microquímica MQAPF – 301.

Os nomes das estruturas foram atribuídos utilizando o programa ACD/Name.

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

Espectros de massa de baixa resolução de ionização por “spray” de elétrons foram obtidos em um aparelho AP QTrap-LC/MS. Espectros de alta resolução foram obtidos em um Equipamento CG-EM Alta resolução (TOF-MS) Waters GCT Premier Micromass Technologies EI 70 eV - trap current 100 uA - Temp. fonte 200 °C - faixa de massa 45-450 Coluna HP 5 MS - fluxo constante He - 1 ml/min Método: 80 C - 20 C/min até 280 (5 min).

As reações em microondas foram realizadas em aparelho CEM (Mathew, NC, USA) Model: Discover System, power: 300W, tubo selado.

5.4. Protocolos Experimentais referentes ao capítulo 1: 5-Arilprolinas

5.4.1. Reagentes preparados

Dibenzilidenoacetona - dba⁷⁵

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

P. F.: 111-112 °C, lit.: 112 °C.

tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio– Pd₂(dba)₃

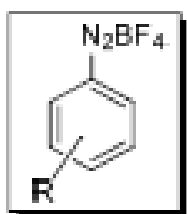
Em um Balão, preparou-se uma solução de dba (1,95 g, 8,30 mmol, 3,3 equivalente), acetato de sódio (1,65 g; 20,1 mmol; 8 equivalentes) e metanol (65 mL). À temperatura de 50 °C adicionou-se o acetato de paládio (0,561g; 2,5 mmol). A mistura foi agitada por 4 horas a 40 °C, e o precipitado formado

⁷⁵ Ukai, T.; Kawazura, H.; Ishii, Y. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 65, 253.

foi filtrado e lavado com água, em seguida acetona e seco sob vácuo. Obteve-se 1,29 g (90 %) do produto desejado como um sólido escuro.

P.F.: 155-156 °C; lit.: 152-155 °C.

Procedimento geral para a preparação de sais de diazônio



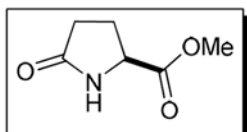
Método A: Em um erlenmeyer foram adicionado a anilina desejada (20,0 mmol), água (5,0 mL) e ácido clorídrico (5,0 mL). Após 20 minutos sob forte agitação o sistema foi resfriado a -15 °C e uma solução de nitrito de sódio (1,80 g, 26,0 mmol) em água (3,6 mL) foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura abaixo de -5 °C. Após 10 minutos uma solução de tetrafluorborato de sódio (3,0 g, 27,5 mmol) em água (6,0 mL) foi adicionada formando um precipitado. Após 15 minutos, éter etílico foi adicionado e o precipitado foi filtrado em funil de Büchner. O sólido foi dissolvido em acetona e filtrado novamente. Ao filtrado adicionou-se éter etílico, que após resfriado em banho de gelo, forneceu um precipitado, que foi filtrado e seco em bomba de alto vácuo. Os sais de diazônio devem ser armazenados sob refrigeração e protegidos da luz. Antes do uso, os compostos foram recristalizados novamente.

Método B: Em um erlenmeyer contendo anilina (25 mmol) foi adicionado o ácido tetrafluorbórico (75 mmol). À -15 °C (CO₂/etilenoglicol) adicionou-se uma solução aquosa de NaNO₂ (2,60 g em 5 mL; 37,5 mmol) o precipitado formado foi filtrado, lavado com uma solução aquosa de NaBF₄ e éter, ambos gelados, recristalizado (Acetona/éter dietílico) e seco em bomba de alto vácuo.

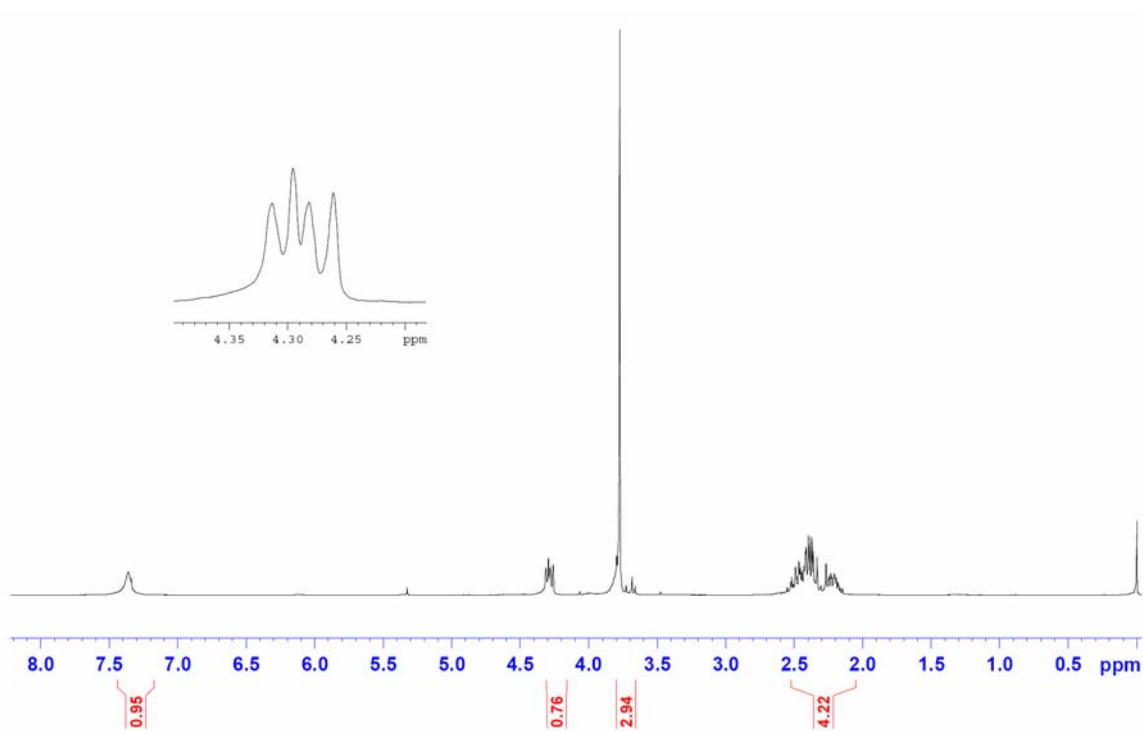
5.4.2. Síntese do enecarbamato 40

2-carboxilato (*S*)-metil 5-oxopirrolidina

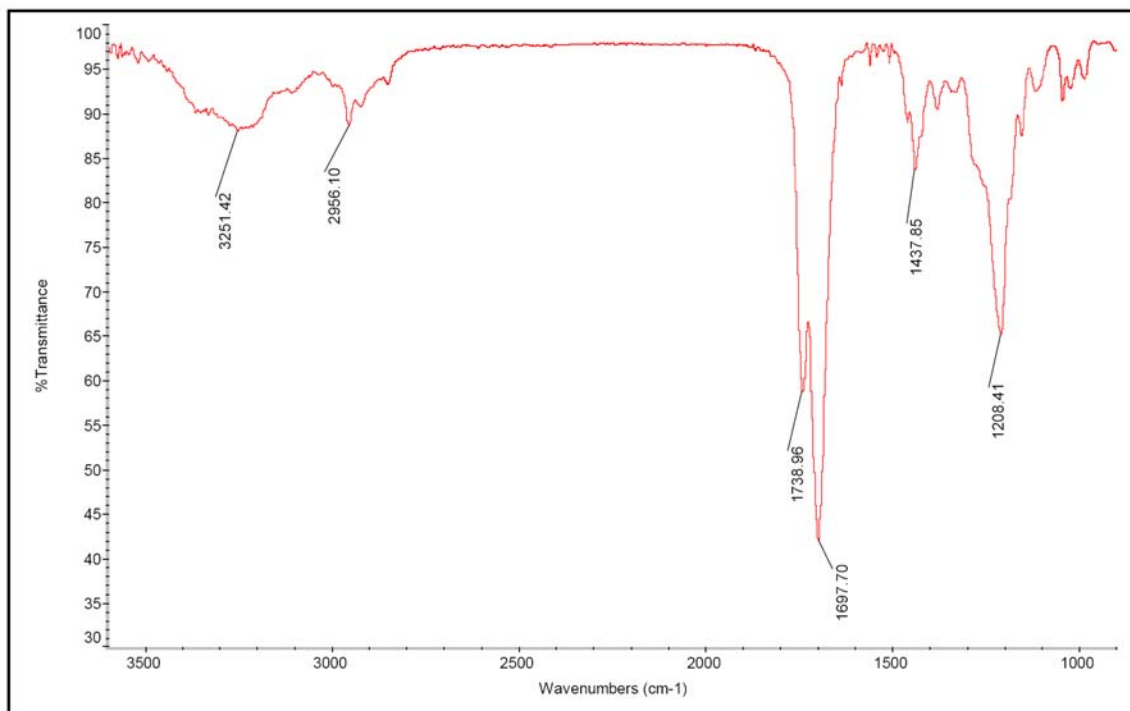
Em um balão, preparou-se uma solução do ácido L-pirotglutâmico (3,9 g, 30 mmol) em metanol (100 mL). A mistura foi resfriada a -20 °C e cloreto de tionila (2,5 mL, 33 mmol) foi adicionado lentamente. Após 30 minutos, permitiu-se o aumento da temperatura e a mistura foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Após esse período, o solvente foi evaporado e a amostra diluída em clorofórmio (30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 30 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo viscoso obtido foi utilizado bruto na próxima etapa, sem qualquer purificação.



I.V. (filme, cm⁻¹) 3251, 2956, 1739, 1698, 1208. **RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃):** 2,15-2,49 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 4,26-4,31 (m, 1H); 7,36 (sl, 1H).



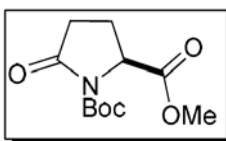
Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)



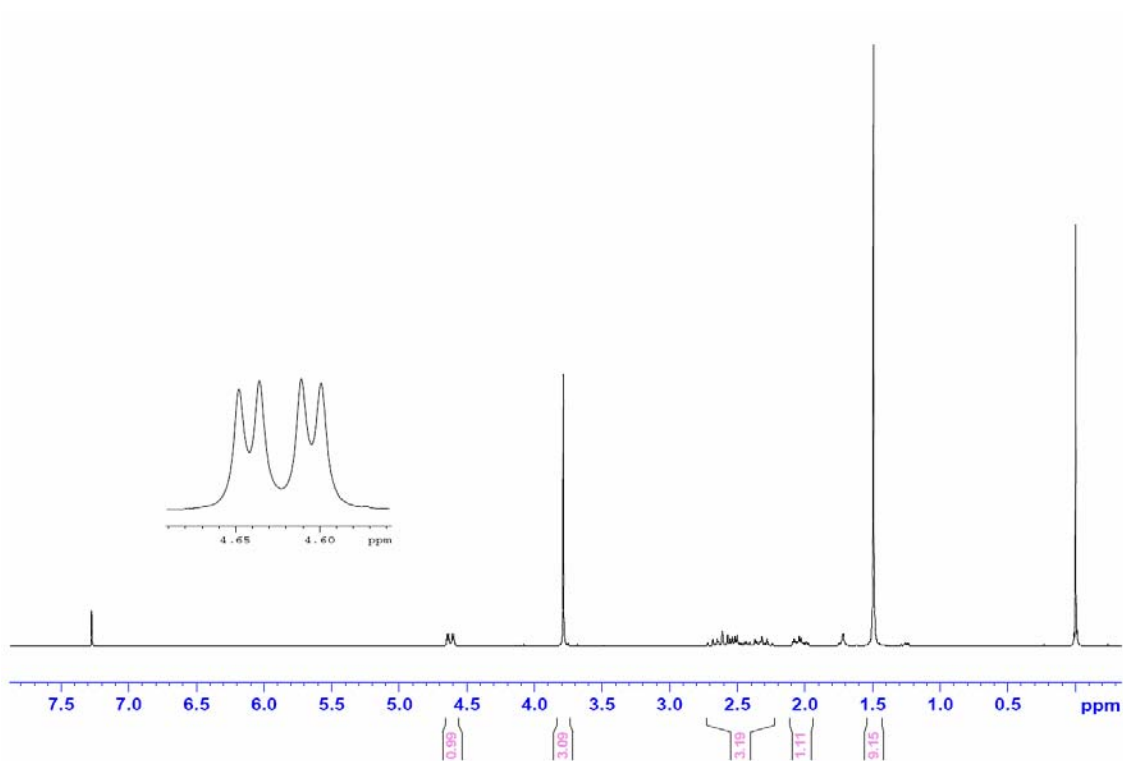
Espectro de infravermelho (filme, cm^{-1})

1,2-dicarboxilato-(S)-1-*tert*-butil 2-metil 5-oxopirrolidina

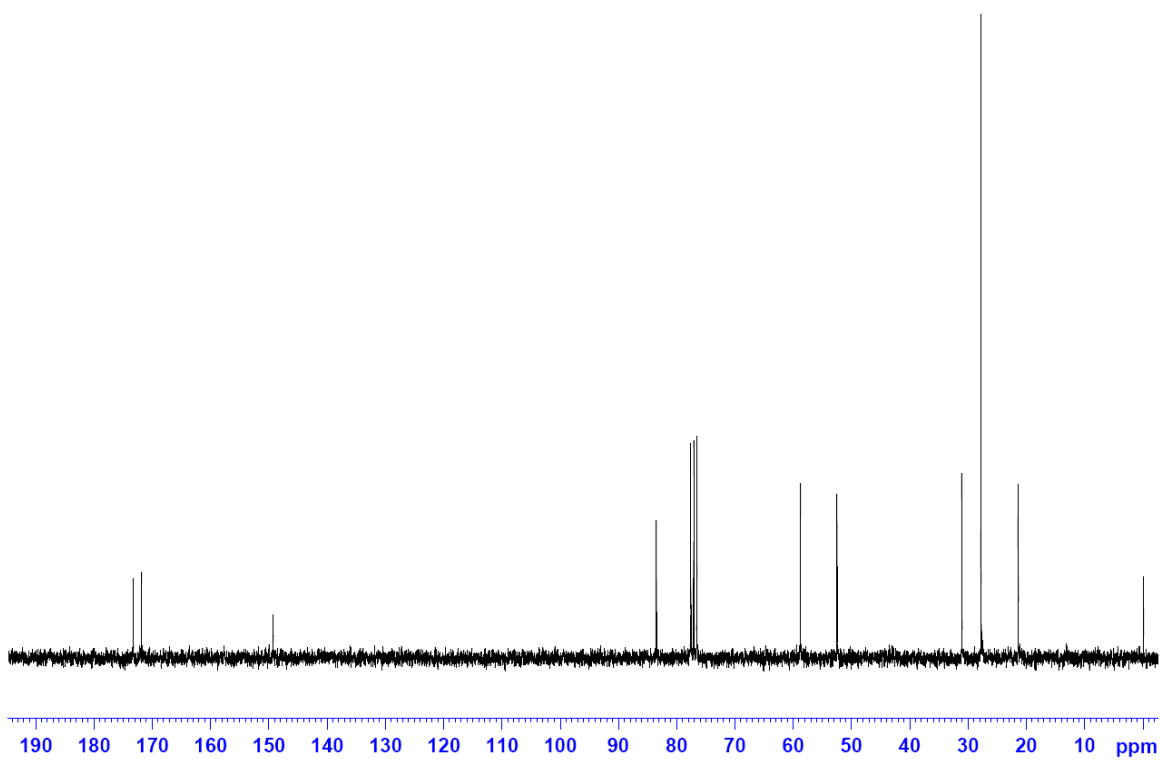
Reação em condições anidras. Em um balão sob atmosfera de argônio, preparou-se uma solução da lactama **54** (9,4 g, 66 mmol) em acetonitrila seca (180 mL). Adicionou-se DMAP (0,4 g, 3,28 mmol) e dicarbonato de di-*tert*-butila (16,3 g, 75 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em éter etílico (100 mL) e lavado com solução aquosa de ácido cítrico 10 % (3 x 80 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (80 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO₄, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia “flash” utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (3:2) fornecendo 13,9 g do produto.



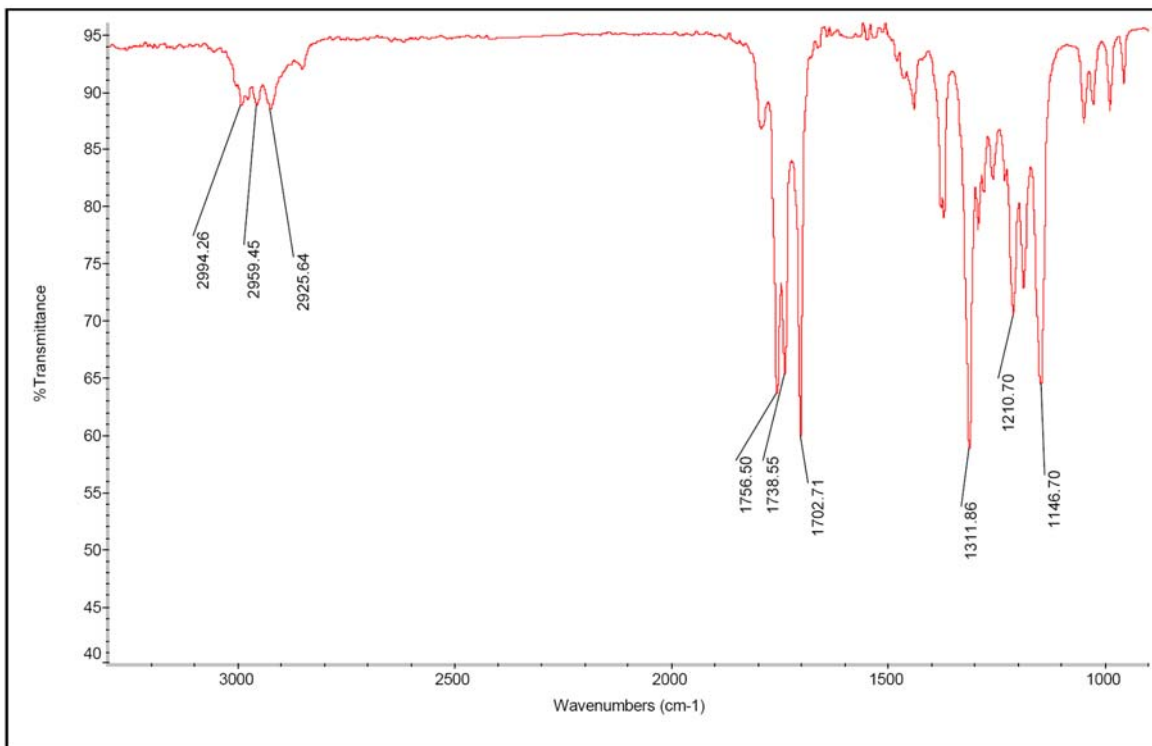
CCD: R_f= 0,37 (hexano/acetato 3:2). **I.V. (filme, cm⁻¹) :** 2994, 2959, 2926, 1756, 1738, 1703, 1312, 1147. **RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 1,49 (s, 9H); 1,97-2,08 (m, 1H); 2,23-2,71 (m, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,61 (dd, *J* = 9,0 Hz e 3,2 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃):** δ 21,4; 27,8; 31,1; 52,5; 58,8; 83,5; 149,2; 171,8; 173,2.



Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)



Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)

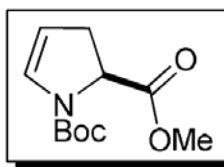


Espectro de infravermelho (filme, cm^{-1})

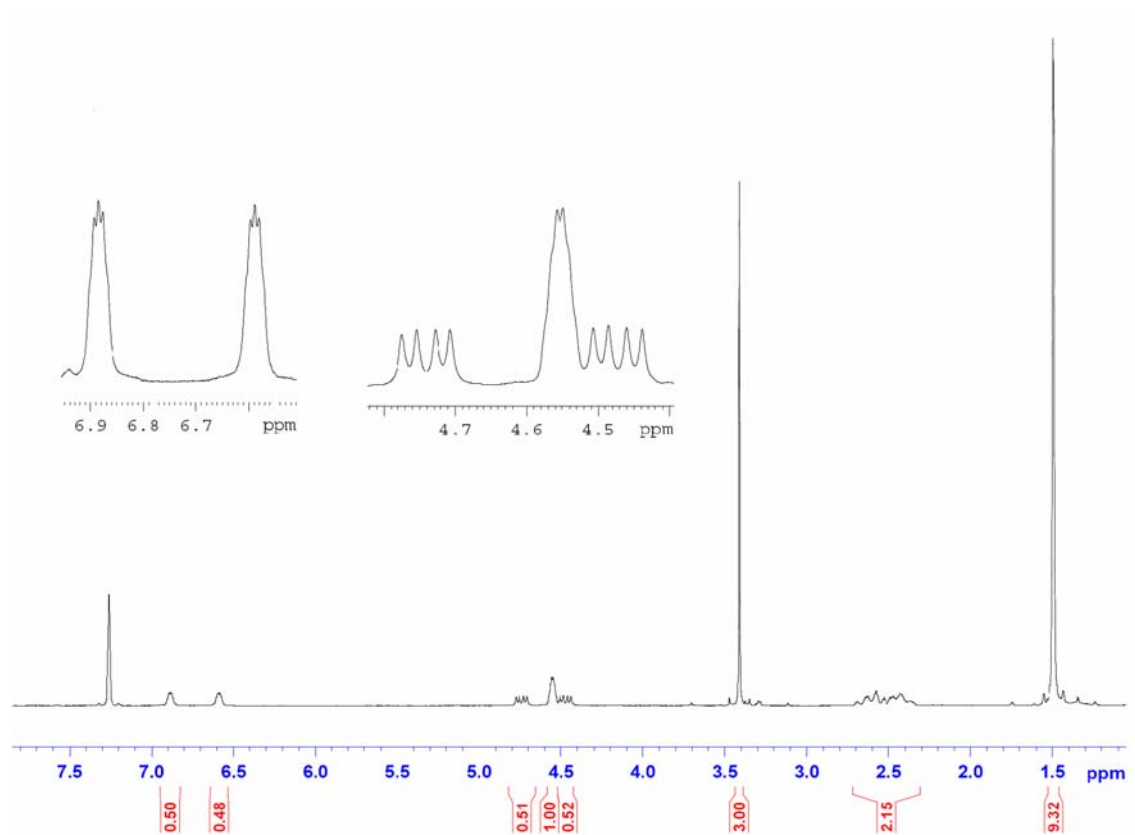
1,2-dicarboxilato-(*S*)-1-*tert*-butil 2-metil 2,3-diidro-1*H*-pirrol

Em um balão sob atmosfera de argônio, foi preparada uma solução do éster (1,8 g, 7,4 mmol) em etanol (45 mL). O sistema reacional foi resfriado a -23°C e boroidreto de sódio (2,3 g, 60 mmol) foi adicionado lentamente. Após 10 minutos, iniciou-se a adição controlada de uma solução aquosa de HCl 4 M (5,2 mL). Cabe salientar que essa adição deve ser realizada durante 1,5 horas, com adições a cada 5 minutos. Após esse período, verteu-se essa solução ácida sobre gelo e extraiu-se a fase aquosa com clorofórmio (3 x 30 mL), as porções orgânicas foram reunidas e evaporadas a pressão reduzida. O lactamol obtido foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

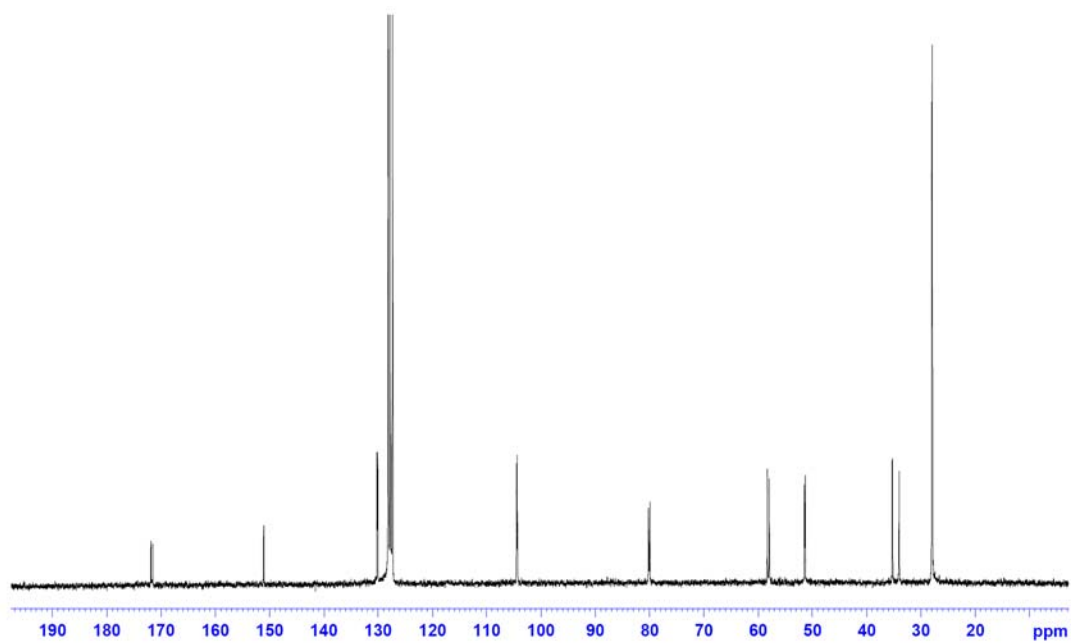
Reação em condições anidras. Em um balão sob atmosfera de argônio, adicionou-se o lactamol bruto, tolueno (42 mL) e 2,4-lutidina (4,2 mL, 36 mmol). Essa solução foi resfriada à -23 °C e uma solução de TFAA 1 M em tolueno (7 mL, 7 mmol) foi adicionada. O banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida à temperatura ambiente por uma hora. Para finalizar a reação, esta foi aquecida a 140 °C durante 20 minutos. O solvente foi removido a pressão reduzida e o produto foi diretamente purificado por cromatografia *flash* utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (7:3). Após as duas etapas reacionais obteve-se 1,31 g do produto.



CCD: Rf= 0,37 (hexano/acetato 7:3). $[\alpha]_D^{20}$ -102 (c = 0,89, CHCl₃). **RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃):** (presença de rotâmeros) δ 1,49 (s, 9H); 2,37-2,69 (m, 2H); 3,41 (s, 3H); 4,47 e 4,74 (m 1H); 4,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,59 e 6,88 (m, 1H).

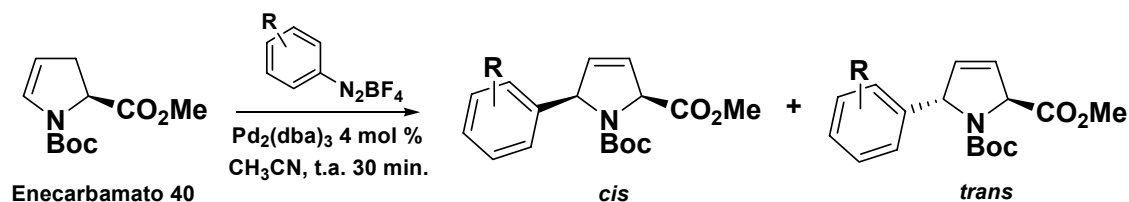


Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)



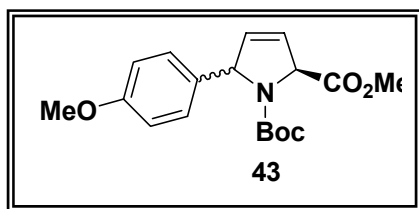
Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do enecarbamato **40**

5.4.3. Síntese dos adutos de Heck



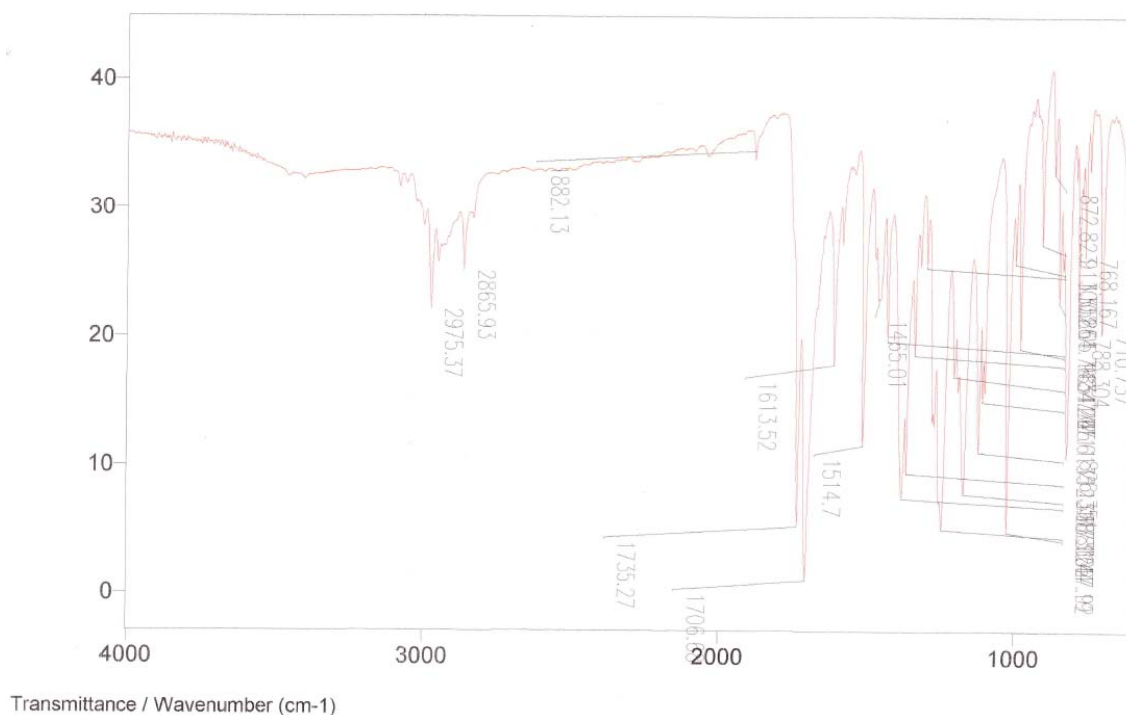
Em um balão foram adicionados a olefina **40** (0,088 g; 0,39 mmol) e acetonitrila (2 mL), seguido de acetato de sódio (0,130 g; 1,58 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,016 g, 4 mol %) e 1,3 equivalentes do sal de diazônio. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. Após verificação do consumo total da olefina de partida a solução foi filtrada em sílica e o solvente evaporado. A purificação foi realizada através de cromatografia em sílica *flash* utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano.

(2*S*)-2-carbometoxi-5-(4-metoxifenil)-2,5-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila

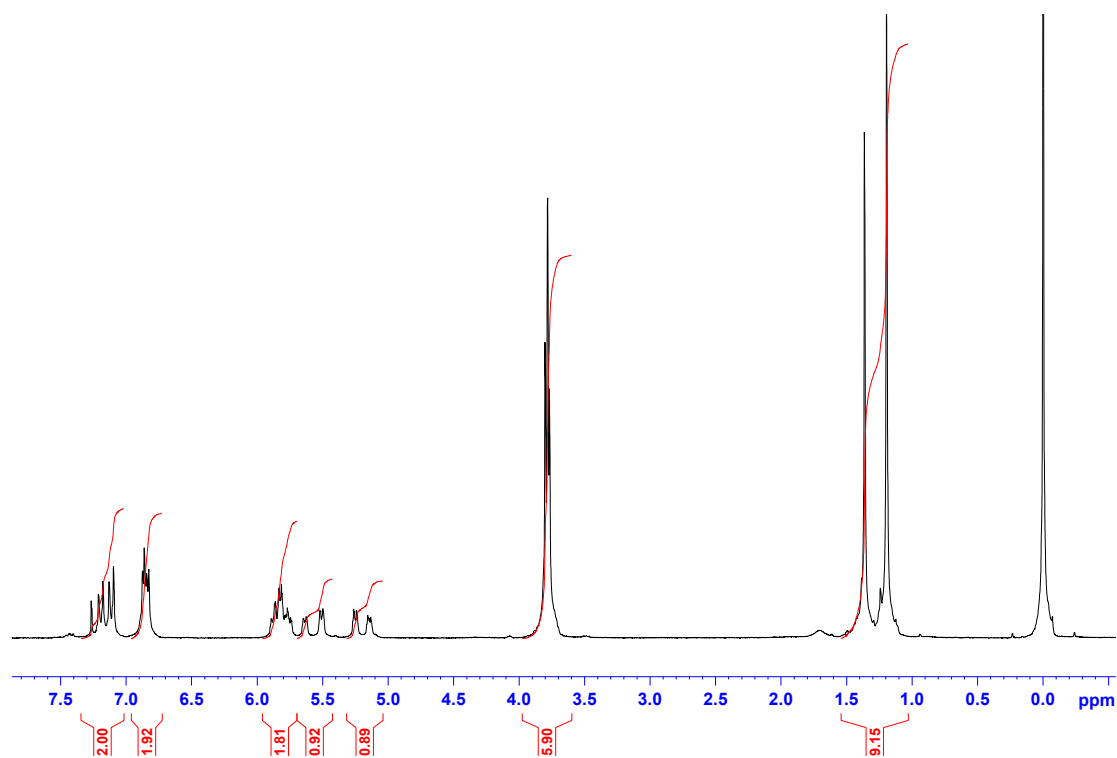


Obtido em rendimento de 87 %. CCD: R_f = 0,38 AcOEt/Hexano (30%). **IV** (filme, cm⁻¹): ν 2975, 2865, 1882, 1735, 1706, 1613, 1514, 1465, 1434, 1302, 1003, 913, 872, 768. RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃): (presença de rotâmeros e mistura de diastereoisômeros) δ 1,19 e 1,36 (s, 9H); 3,78 e 3,80 (s, 6H); 5,13-5,26 (m, 1H); 5,49-5,65 (m, 1H); 5,74-5,89 (m, 2H); 6,81-6,93 (m, 2H); 7,05-7,21 (m, 2H). RMN ¹³C (63 MHz; CDCl₃): (presença de rotâmeros e mistura de diastereoisômeros) δ 28,0; 28,19; 52,27;

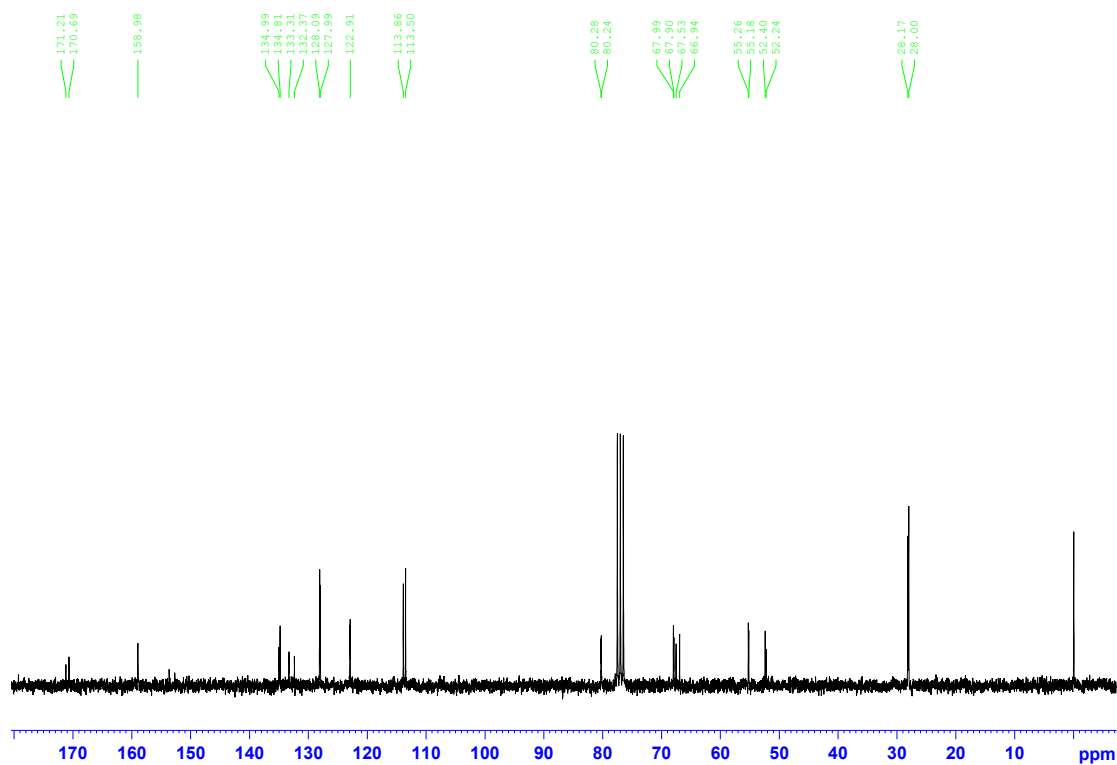
52,43; 55,21; 55,28; 66,96; 67,56; 67,92; 68,01; 80,27; 80,32; 113,52; 113,89;
122,93; 122,97; 128,01; 128,11; 132,39; 133,33; 134,83; 135,01; 152,72;
153,67; 158,99; 170,72; 171,23.



Espectro de infravermelho do composto 43.

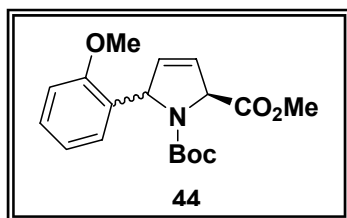


Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **43**.

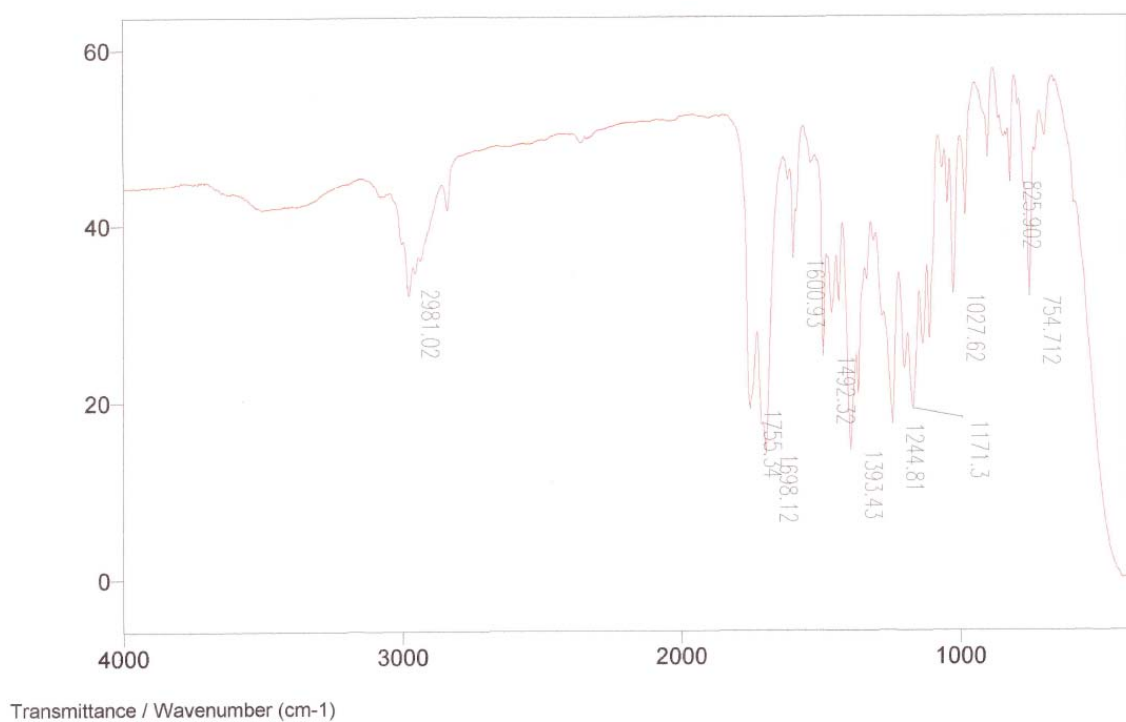


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **43**.

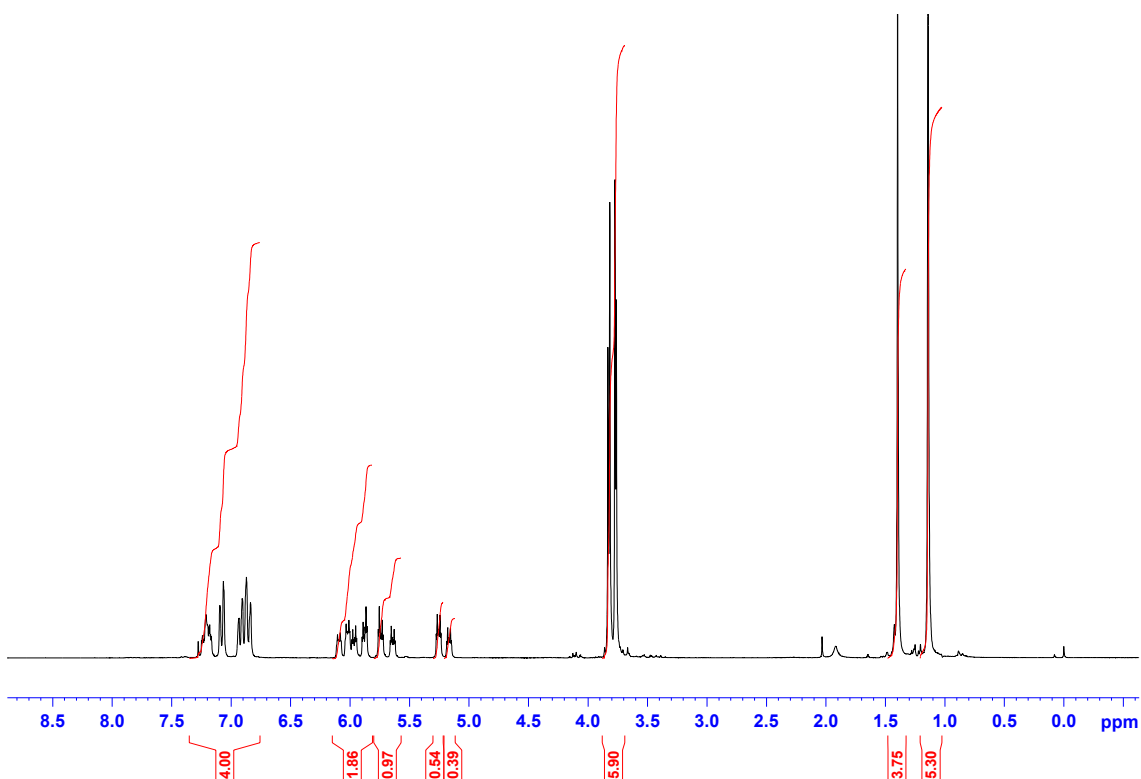
(2*S*)-2-carbometoxi-5-(2-metoxifenil)-2,5-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila



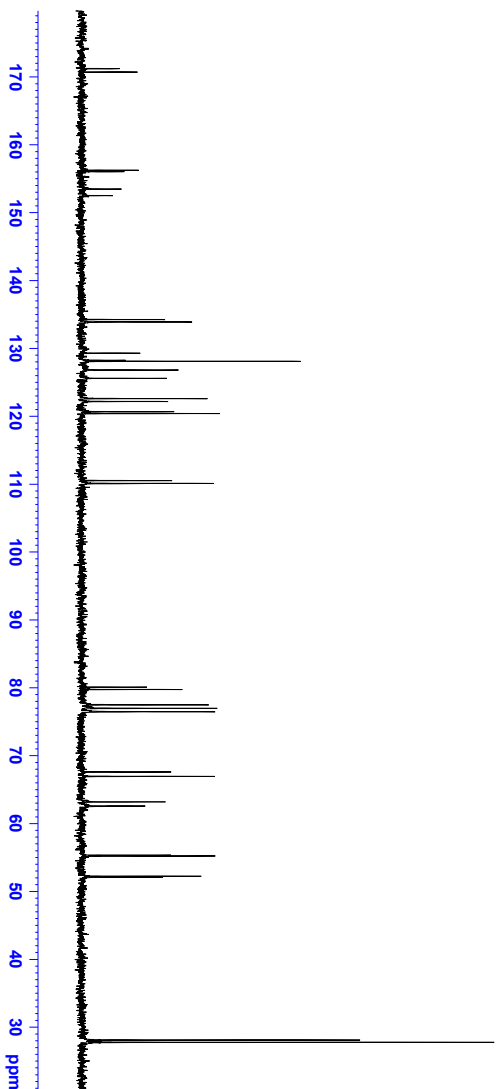
Obtido como óleo amarelo denso em rendimento de 85 %. **CCD:** $R_f = 0,33$ AcOEt/Hexano (30%). **IV** (filme, cm^{-1}): ν 2981, 1755, 1698, 1600, 1492, 1393, 1244, 1171, 1027, 825, 754. **RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3):** (presença de rotâmeros e mistura de diastereoisômeros) δ 1,13 e 1,35 (s, 9H); 3,74 e 3,82 (s, 6H); 5,14-5,26 (m, 1H); 5,60-5,75 (m, 1H); 5,85-6,10 (m, 2H); 6,82-6,91 (m, 2H); 7,15-7,21 (m, 2H). **RMN ^{13}C (63 MHz; CDCl_3):** (presença de rotâmeros e mistura de diastereoisômeros) δ 27,77; 28,10; 52,09; 52,24; 55,22; 55,34; 62,58; 63,19; 66,95; 67,60; 79,76; 80,11; 110,11; 110,54; 120,42; 120,69; 122,18; 122,62; 125,59; 126,82; 128,11; 128,27; 129,30; 133,91; 134,27; 152,50; 153,47; 156,04; 156,24; 170,70; 171,20. **HRMS (ESI):** Valor calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 334,1654; Valor encontrado: 334,1651.



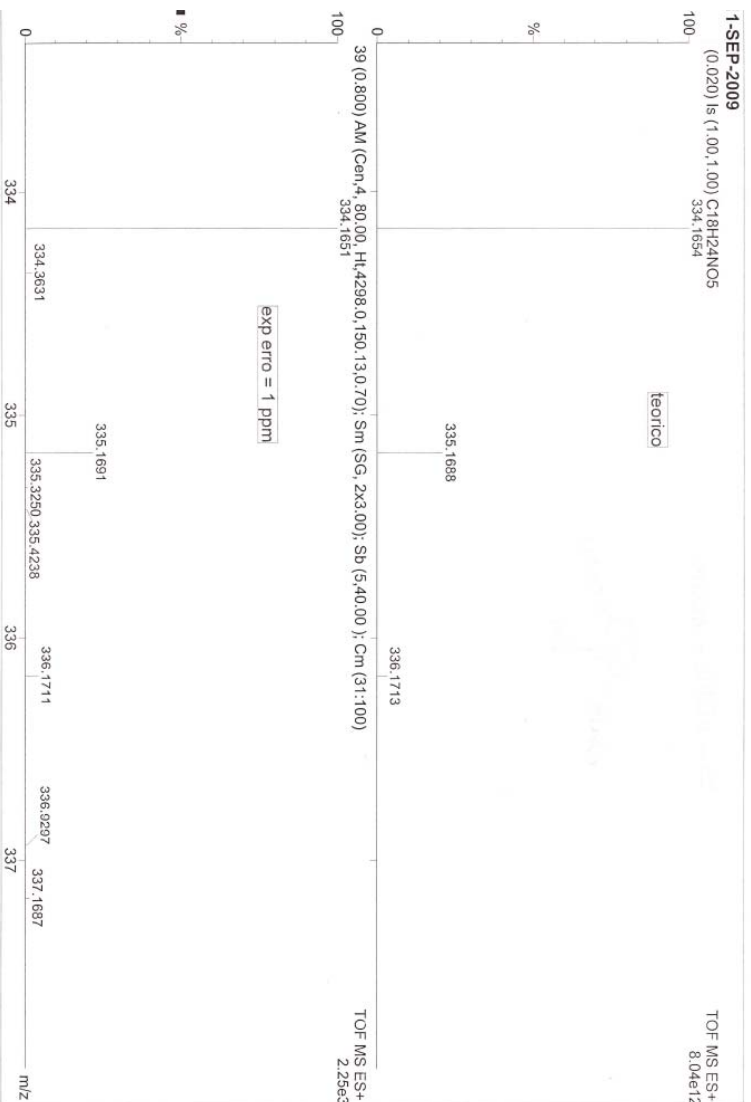
Espectro de infravermelho do composto **44**.



Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **44**.

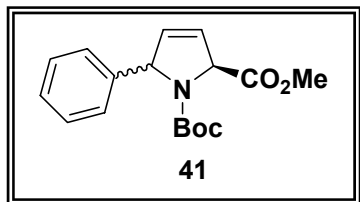


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 44.

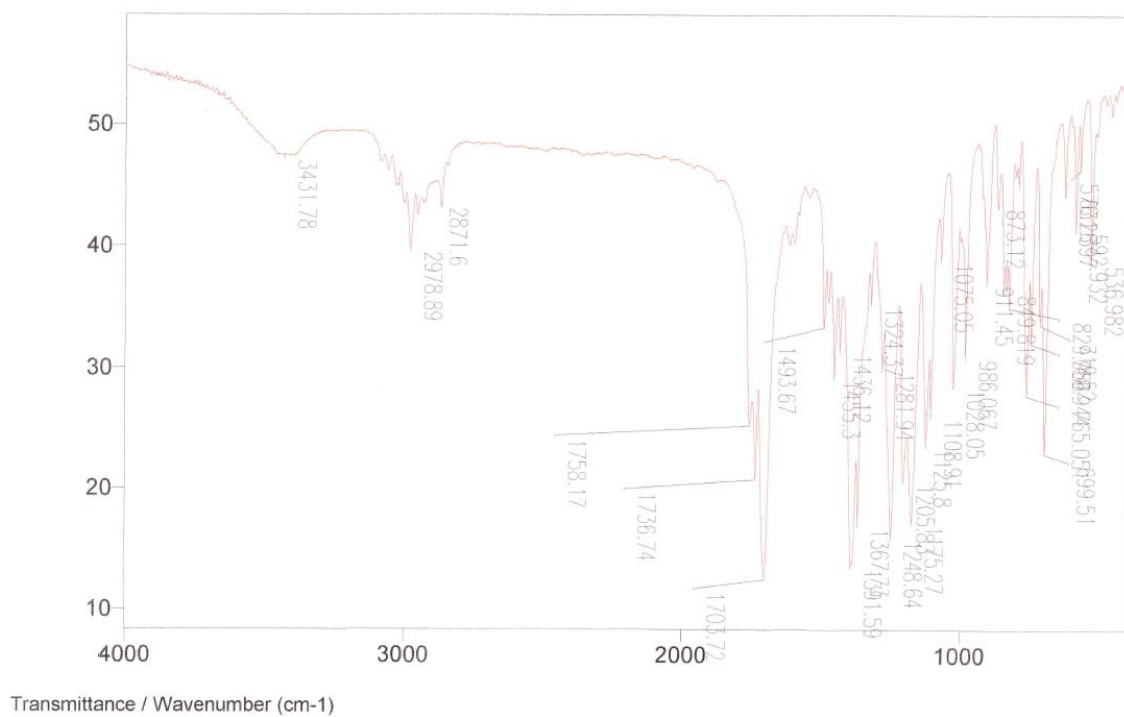


Espectro de massas de alta resolução do composto 44.

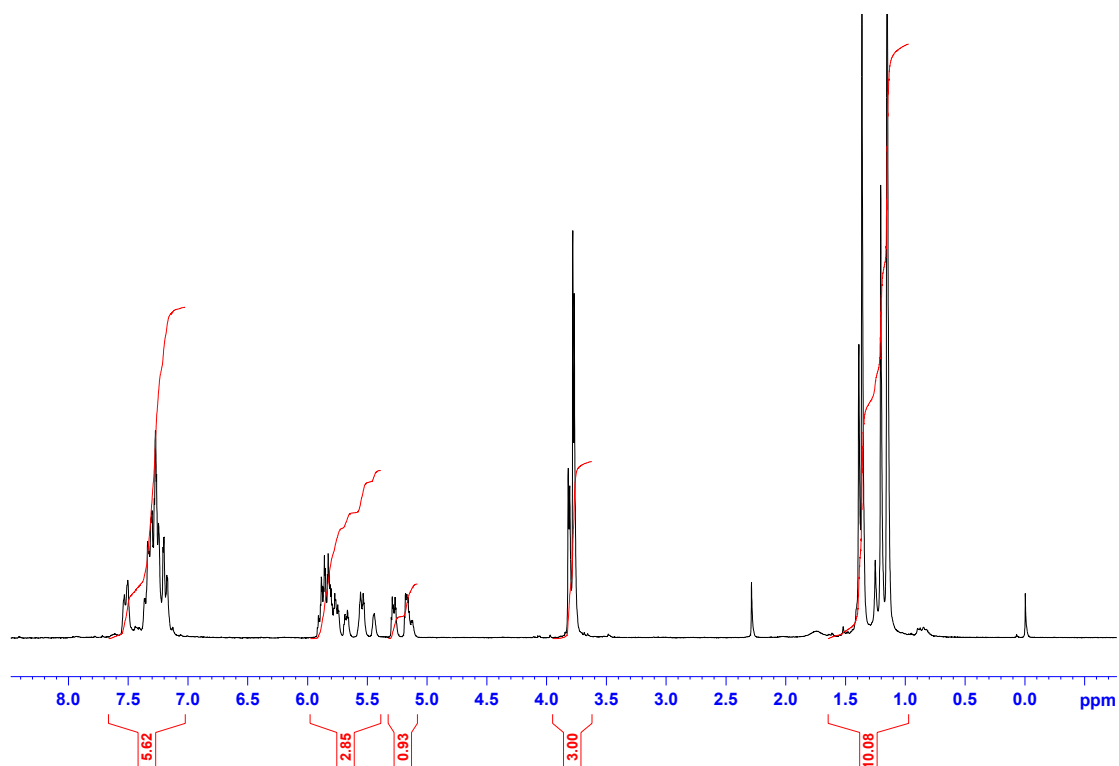
(2S)-2-carbometoxi-5-fenil-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila



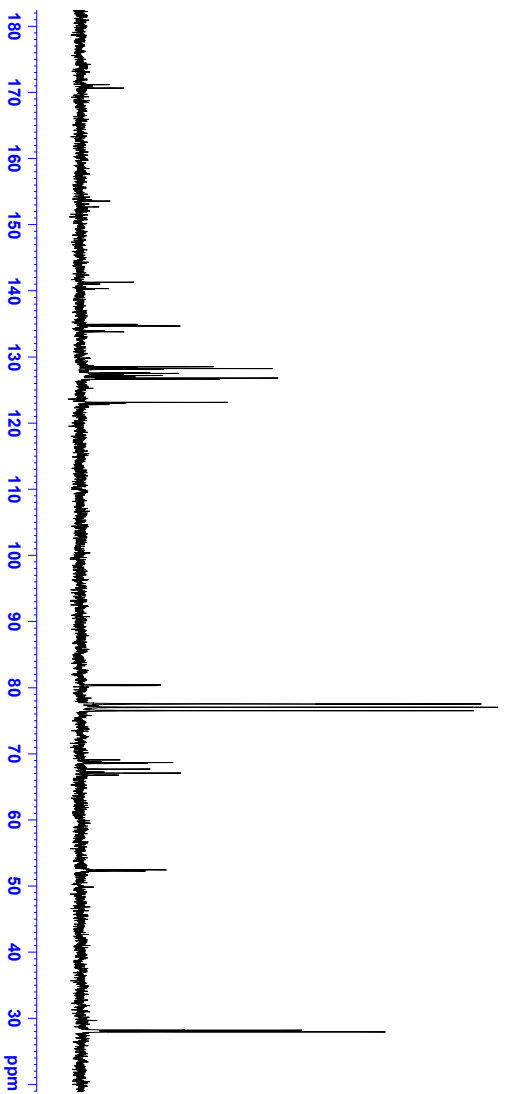
Obtido como óleo amarelo denso em rendimento de 85%. **CCD:** $R_f = 0,24$ AcOEt/Hexano (30%). **IV (filme, cm^{-1}):** ν 2978, 2871, 1758, 1736, 1703, 1493, 1436, 1324, 1281, 1108, 1075, 873, 719, 576. **RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3):** (presença de rotâmeros e mistura de diastereoisômeros) δ 1,15 e 1,39 (s, 9H); 3,77 e 3,78 (s, 6H); 5,14-5,29 (m, 1H); 5,53-5,61 (m, 1H); 5,77-5,88 (m, 2H); 7,15-7,50 (m, 5H). **RMN ^{13}C (63 MHz; CDCl_3):** (presença de rotâmeros e mistura de diastereoisômeros) δ 27,9; 28,05; 28,19; 52,29; 52,39; 52,45; 66,78; 67,08; 67,25; 67,68; 68,55; 68,68; 68,84; 68,09; 80,33; 80,41; 122,82; 122,99; 123,16; 126,67; 126,87; 126,98; 127,22; 127,31; 127,40; 127,53; 127,59; 128,16; 128,25; 128,44; 133,81; 133,99; 134,71; 134,95; 140,34; 141,03; 141,30; 152,72; 153,59; 170,65; 171,16. **HRMS (TOF MS ES+):** Valor calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$): 326,1368; Valor encontrado: 326,1347.



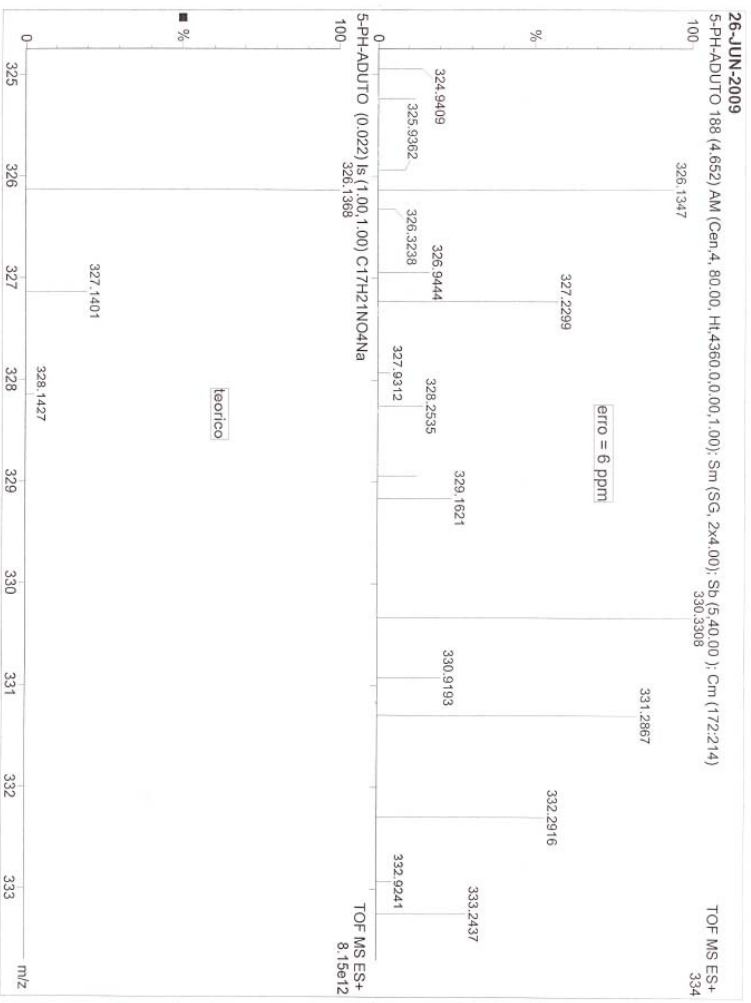
Espectro de infravermelho do composto **41**.



Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **41**.

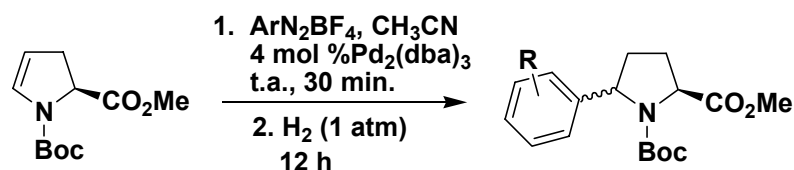


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 41.



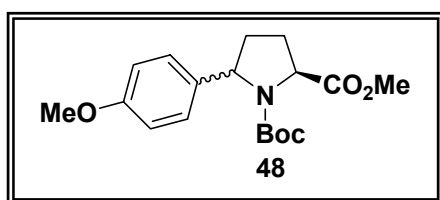
Espectro de massas de alta resolução do composto 41.

5.4.4. Síntese dos adutos reduzidos 48-50



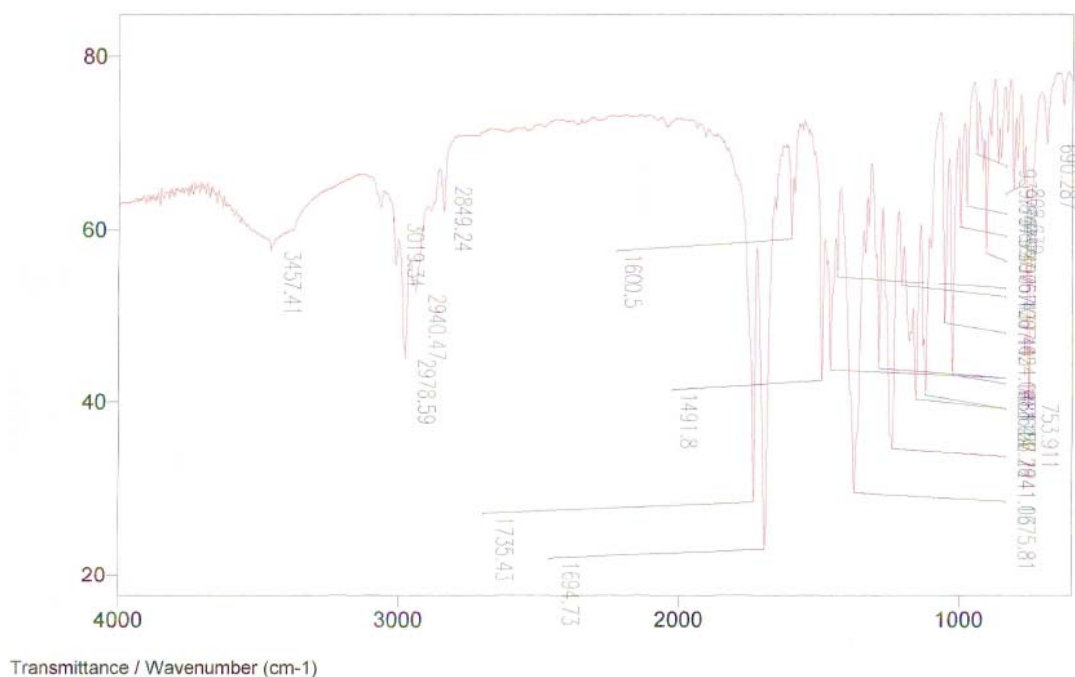
Em um balão foram adicionados a olefina **40** (0,088 g; 0,39 mmol) e acetonitrila (2 mL), seguido de acetato de sódio (0,130 g; 1,58 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,016 g, 4 mol %) e 1,3 equivalentes do sal de diazônio. A mistura reacional permaneceu sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente. Em seguida a mistura reacional foi submetida à atmosfera de H₂, permanecendo sob agitação por 12 h. Após este período a mistura reacional foi filtrada em sílica e o solvente evaporado. A purificação foi realizada em sílica *flash*, utilizando AcOEt/Hexano como eluente.

(2S)-2-carbometoxi-5-(4-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

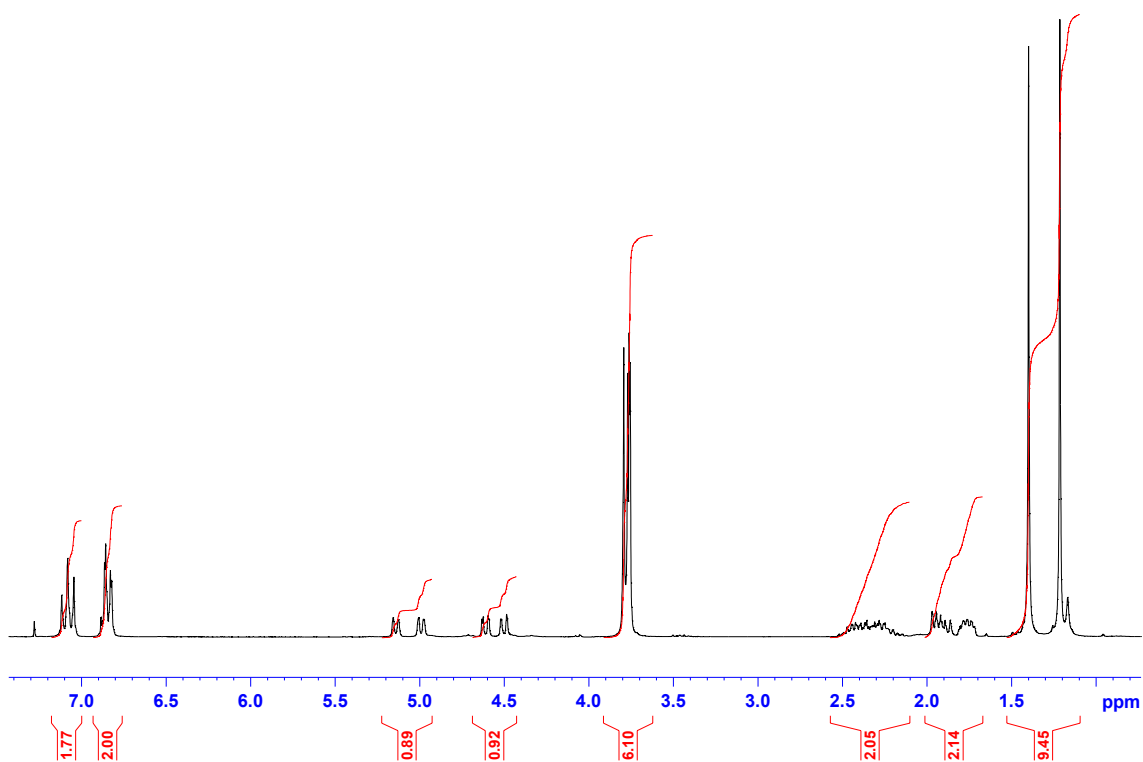


Obtido como um sólido branco em rendimento de 71 %. **P.F.** 75-79 °C. **CCD:** R_f = 0,38 AcOEt/Hexano (30 %). **IV (KBr, cm⁻¹):** ν 3457, 3019, 2978, 2940, 1735, 1694, 1600, 1491, 1461, 1437, 1288, 1207, 1054, 939, 808, 690, 596. **RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃):** (presença de rotâmeros e mistura de diastereoisômeros) δ 1,21 e 1,40 (s, 9H); 1,74-1,85 (m, 1H); 1,86-1,97 (m, 1H); 2,25-2,44 (m, 1H); 3,72 e 3,77 (s, 6H) (sobreposição de sinais); 4,55 (dd, *J* = 27 Hz e *J* = 8,5 Hz, 1H); 5,06 (dd, *J* = 37 Hz e *J* = 7,0 Hz, 1H). **RMN ¹³C (63 MHz; CDCl₃):**

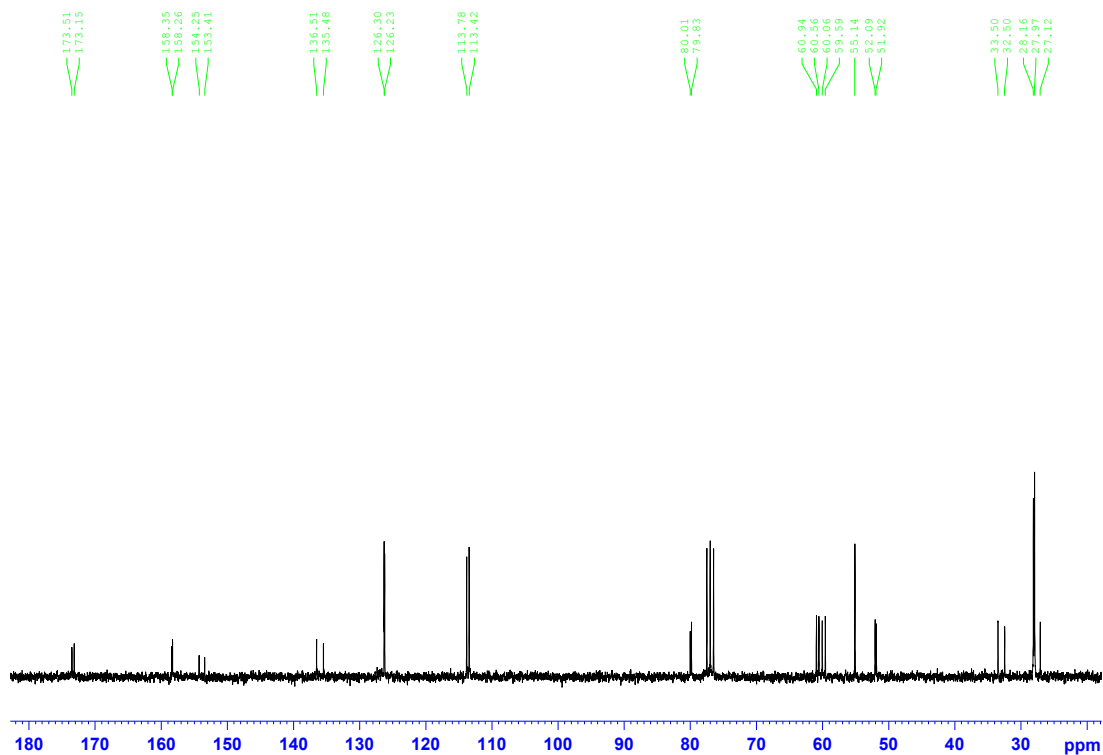
(presença de rotâmeros e mistura de diastereoisômeros) :
 δ 27,10; 27,95; 28,14; 32,48; 33,48; 51,90; 52,07; 55,12; 59,57; 60,04; 60,54;
 60,92; 79,81; 79,99; 113,40; 113,77; 126,21; 126,28; 135,46; 136,49; 153,40;
 154,24; 158,24; 158,33; 173,14; 173,50. **HRMS (ESI)**: Valor calculado para $C_{18}H_{25}NO_5Na$ ($M + Na^+$): 358,1630; Valor encontrado: 358,1385.



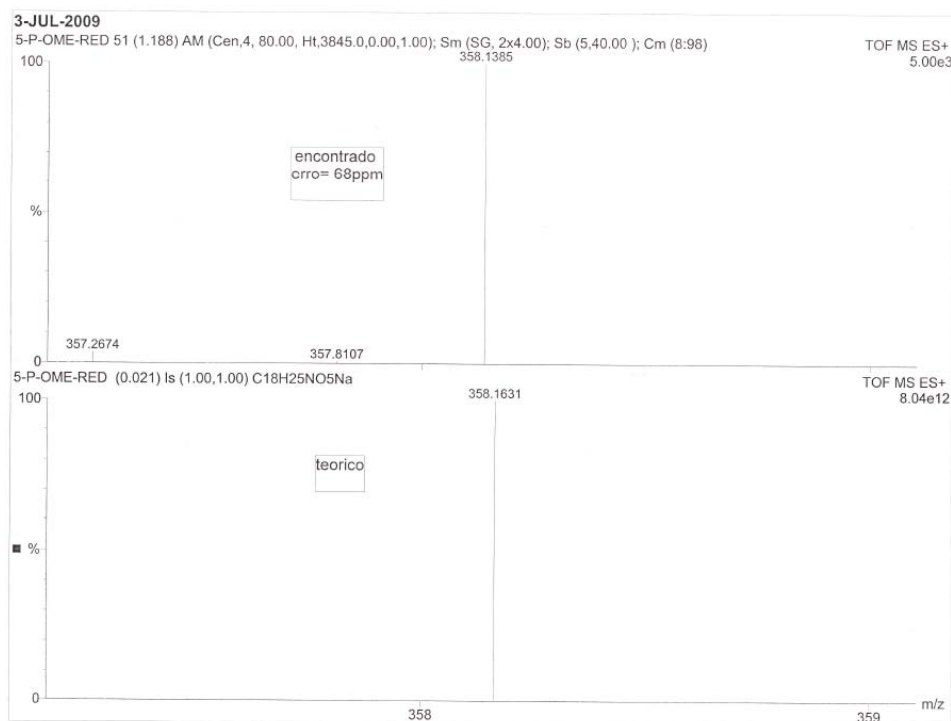
Espectro de infravermelho do composto **48**.



Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **48**.

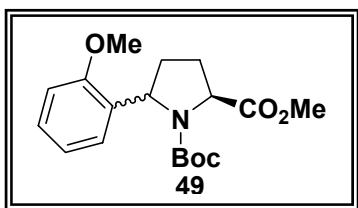


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **48**.



Espectro de massas de alta resolução do composto **48**.

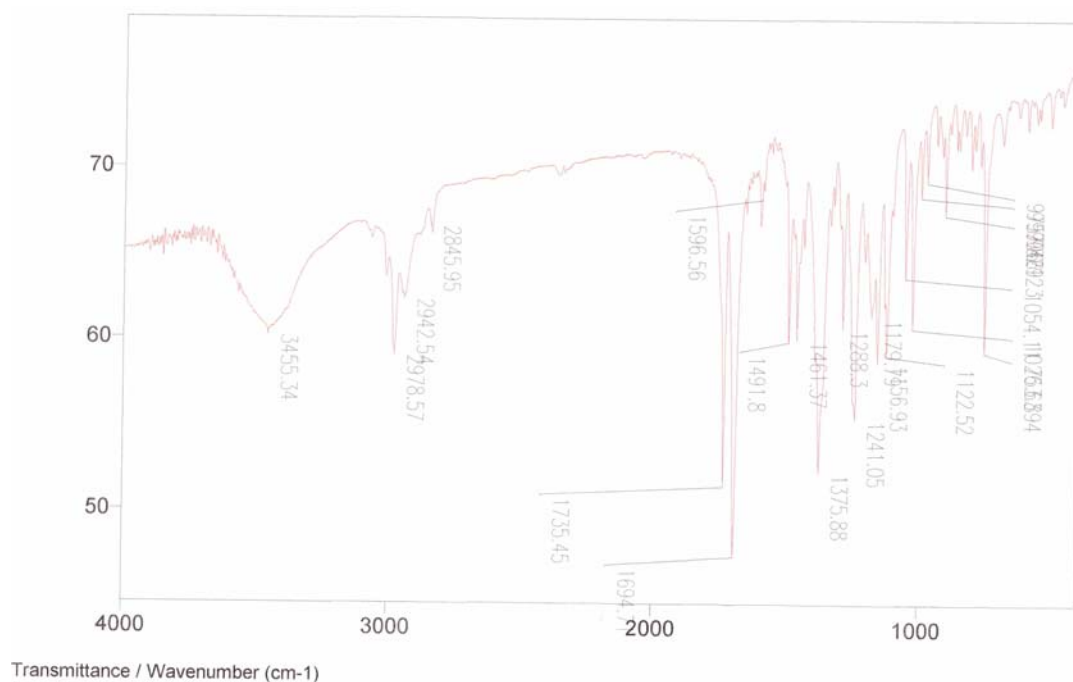
(2*S*)-2-carbometoxi-5-(2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



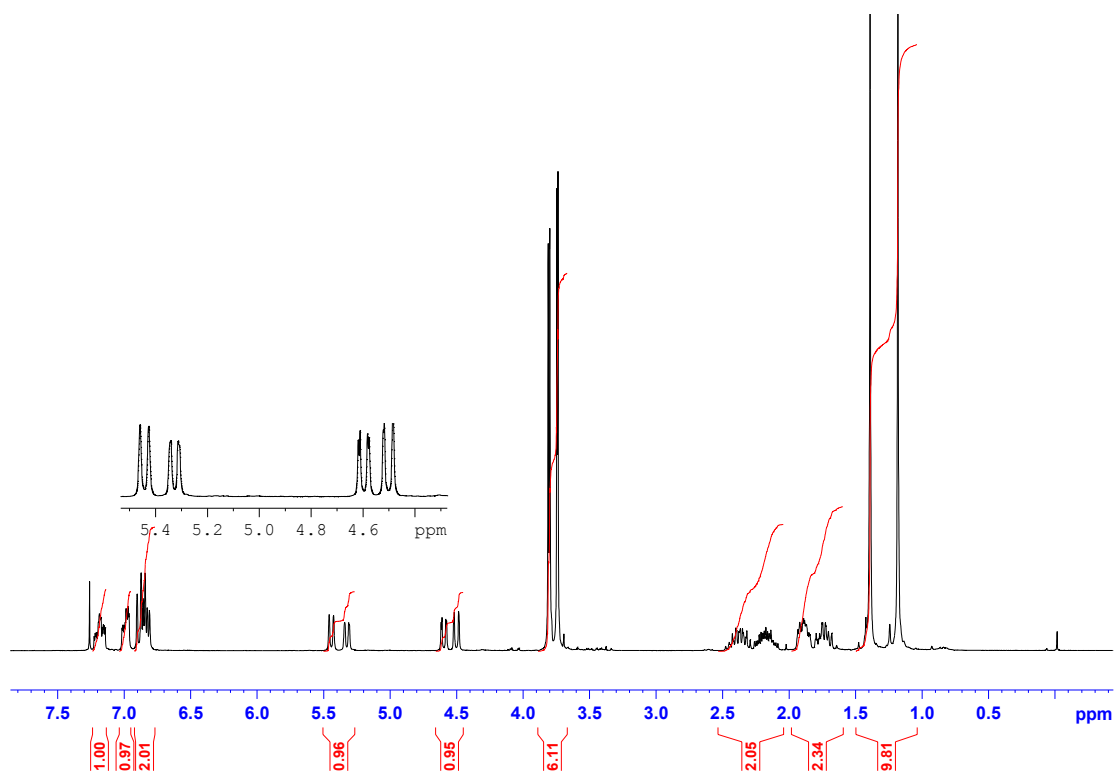
Obtido como um óleo viscoso em rendimento de 75 %. **CCD:** $R_f = 0,42$ AcOEt/Hexano (30 %). **IV (filme, cm^{-1}):** ν 3455, 2978, 2942, 2845, 1735, 1694, 1596, 1491, 1461, 1375, 1288, 1241, 1179, 1156, 1122, 1054, 997, 975. **RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3):** (presença de rotâmeros e mistura de diastereoisômeros) δ 1,18 e 1,39 (s, 9H); 1,69-1,81 (m, 1H); 1,82-1,95 (m, 1H); 2,08-2,48 (m, 2H); 3,75 e 3,80 (s, 6H); 4,45 (dd, $J = 22$ Hz e $J = 2,5$ Hz, 1H); 5,38 (dd, $J = 30$ Hz e $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,79-6,88 (m, 2H) 6,90-7,03 (m, 1H); 7,12-7,21 (m, 1H). **RMN ^{13}C (63 MHz; CDCl_3):** (presença de

rotâmeros e diastereoisômeros):

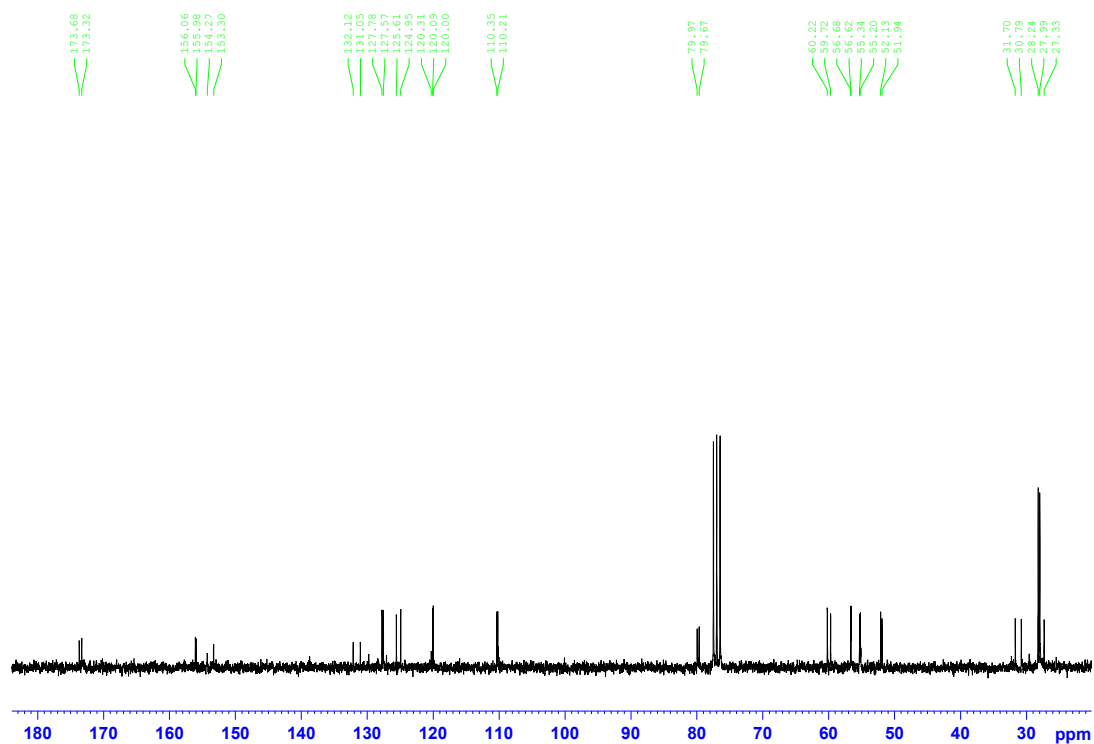
δ 27,31; 27,97; 28,22; 30,76; 31,68; 51,92; 52,11; 55,18; 55,32; 56,60; 56,66; 59,70; 60,20; 79,65; 79,95; 110,19; 110,33; 119,98; 120,07; 120,29; 124,93; 125,59; 127,55; 127,75; 131,03; 132,10; 153,28; 154,25; 155,96; 156,04; 173,29; 173,66. **HRMS (ESI)**: Valor calculado para $C_{18}H_{25}NO_5Na$ ($M + Na$): 358,1631; Valor encontrado: 358,1384.



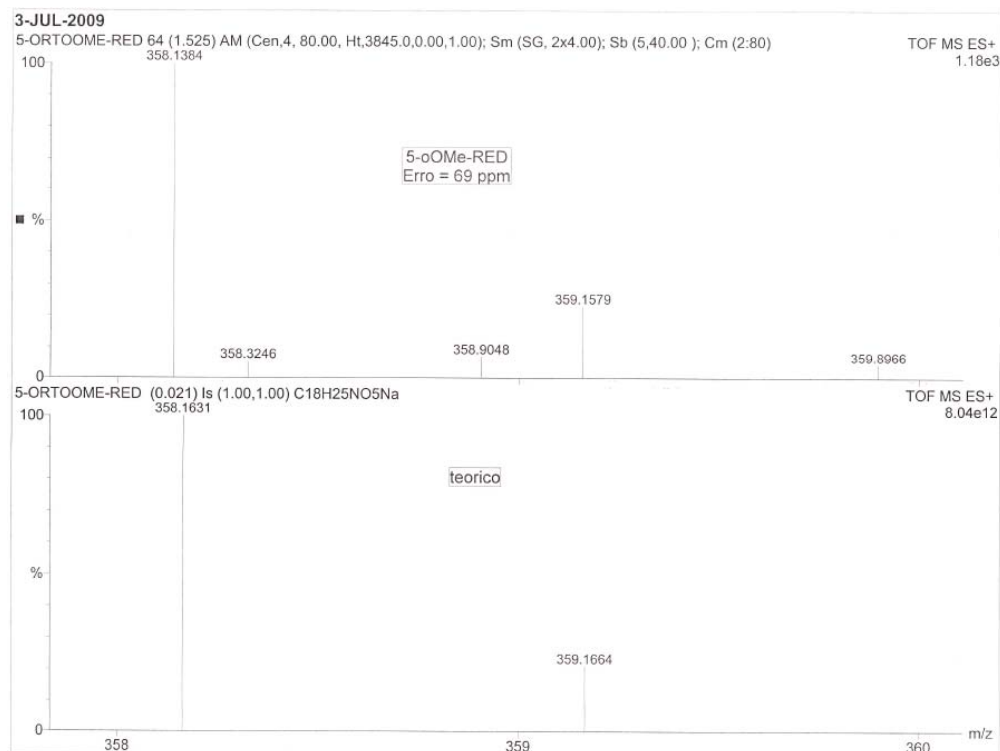
Espectro de infravermelho do composto **49**.



Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **49**.

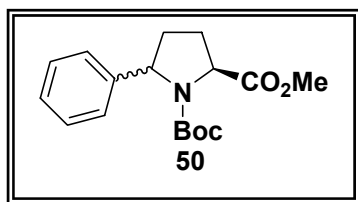


Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **49**.



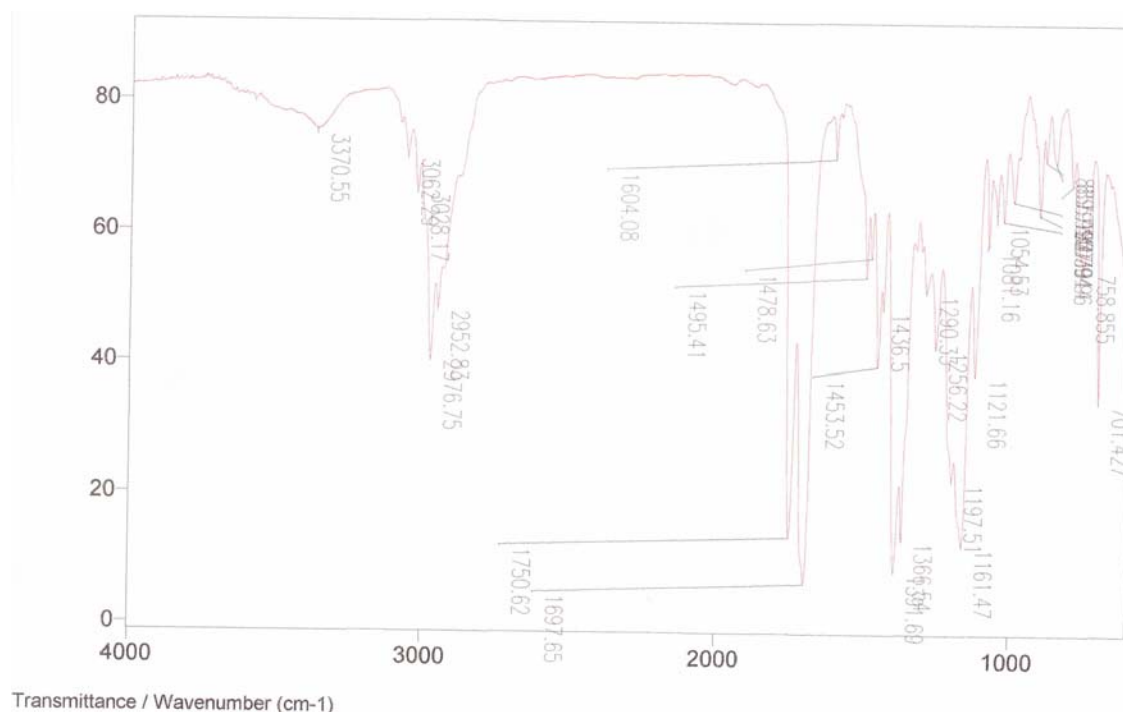
Espectro de massas de alta resolução do composto **49**.

(2*S*)-2-carbometoxi-5-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila

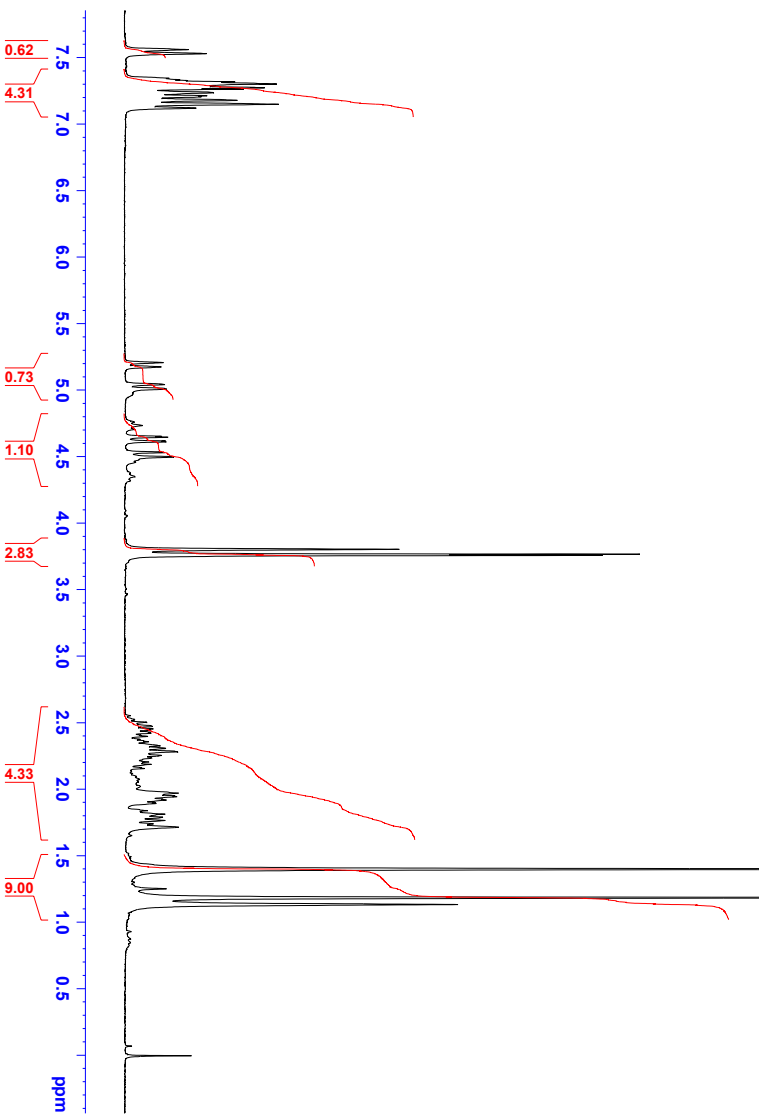


Obtido como um óleo amarelo viscoso em rendimento de 70 %. **CCD**: $R_f = 0,32$ AcOEt/Hexano (30 %). **IV (filme, cm^{-1})**: ν 3370, 3028, 2976, 2952, 1750, 1697, 1453, 1391, 1366, 1197, 1161, 1121, 1081, 907, 855, 701. **RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3)**: (presença de rotâmeros e mistura de diastereoisômeros) δ 1,13, 1,18 e 1,39 (3s, 9H); 1,70 - 1,95 (m, 2H); 2,12 - 2,49 (m, 2H); 3,75, 3,76 e 3,80 (s, 3H); 4,29-4,79 (m, 1H); 4,92-5,21 (m, 1H) (sinais sobrepostos); 7,11-7,54 (m, 5H). **RMN ^{13}C (63 MHz; CDCl_3)**: (presença de rotâmeros e diastereoisômeros): δ 27,05; 27,81; 27,85; 28,09; 28,53; 28,72; 32,38; 33,36; 35,43; 51,86; 52,03; 59,63; 60,04; 60,59; 61,02; 61,45; 61,94; 62,85; 79,80; 80,00; 125,07; 125,16;

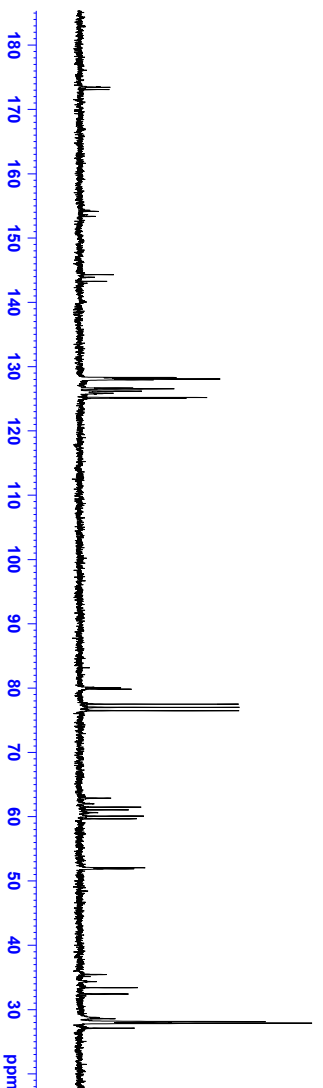
125,81; 126,14; 126,53; 126,64; 127,93; 128,06; 128,20; 128,29; 143,23; 143,88; 144,28; 154,12; 173,05; 173,40. **HRMS (ESI):** Valor calculado para $C_{17}H_{24}NO_4$ ($M + H^+$): 306,1705; Valor encontrado: 306,1640.



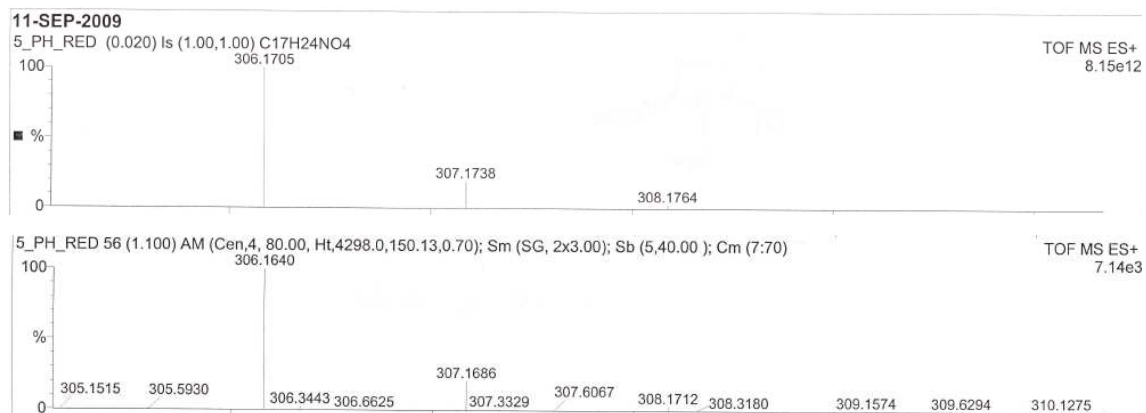
Espectro de infravermelho do composto **50**.



Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **50**.

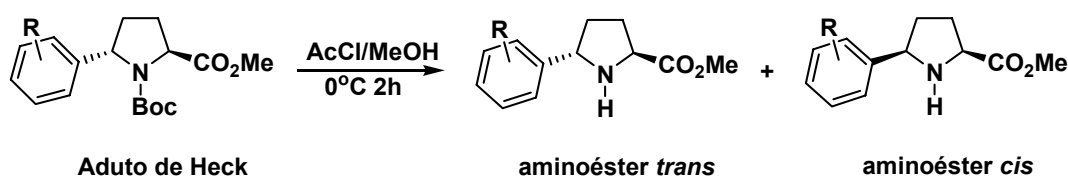


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **50**.



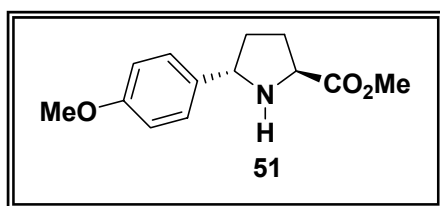
Espectro de massas de alta resolução do composto **50**.

5.4.5. Síntese dos aminoésteres 6, 51 e 52



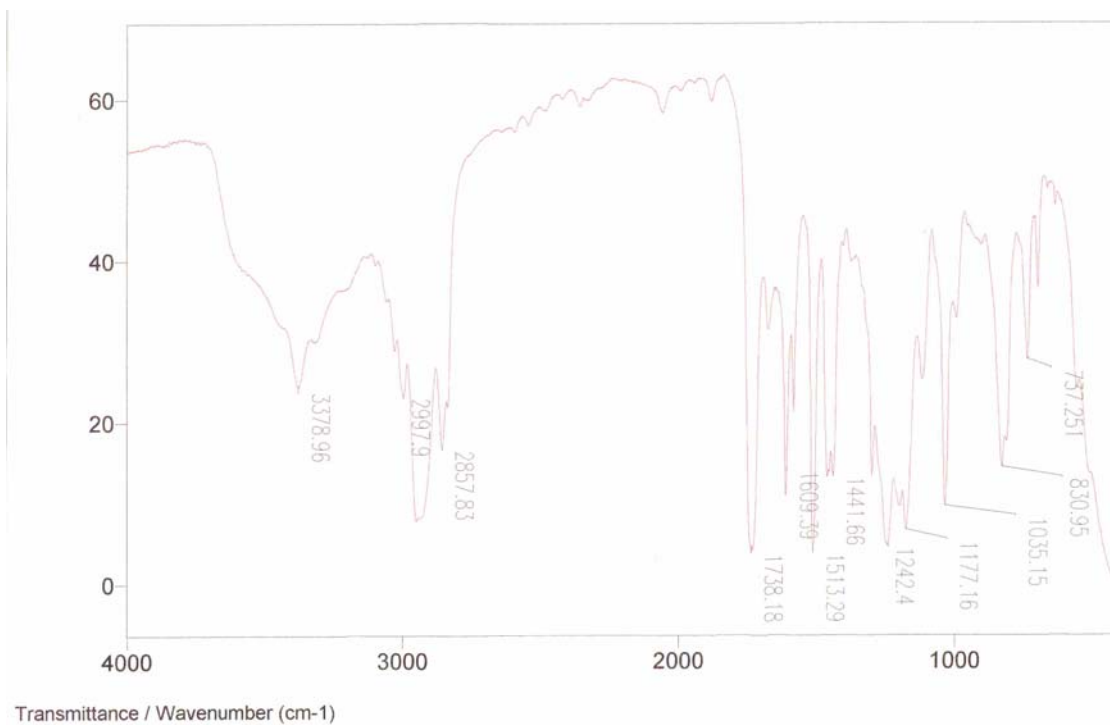
Uma solução do aduto reduzido (0,185 g, 0,55 mmol) em 10 mL de MeOH foi adicionado sobre uma solução de MeOH/AcCl a 0 °C, essa mistura permaneceu sob agitação a esta temperatura por 1 h. Após o término da reação o solvente foi evaporado, o bruto reacional dissolvido em CHCl₃ e lavado com solução saturada de NaHCO₃ (3 vezes). A purificação foi feita por cromatografia em coluna de sílica *flash* (Hex/AcOEt 2:1), sendo isolado como um óleo pardo em bom de rendimento.

(2*S*, 5*S*)-2-carbometoxi-5-(4-metoxifenil)-pirrolidina

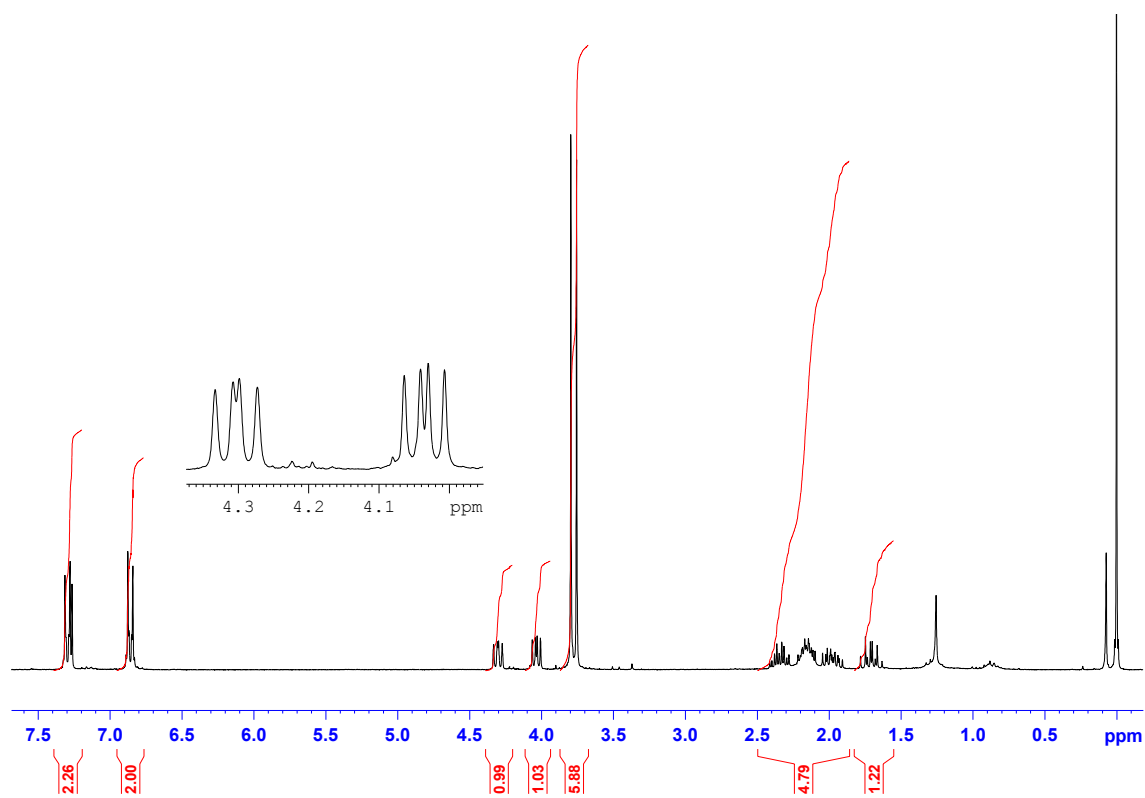


Obtido como um óleo pardo. $[\alpha]_D^{20} - 40$ (c 1, CHCl₃). **CCD:** R_f = 0,32 (*trans*) AcOEt/Hexano (50 %). **IV (filme, cm⁻¹):** ν 3378, 2997, 2857, 1738, 1609, 1513, 1441, 1242, 1177, 1035, 830, 737. **RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃):** Isômero *trans*: δ 1,63-1,78 (m, 1H); 1,90-2,04 (m, 1H); 2,08-2,25 (m, 1H); 2,27-2,41 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,03 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 6,0 Hz); 4,30 (dd, 1H, *J* = 8,5 Hz, *J* = 6,5 Hz); 6,86 (d, 2H, *J* = 5 Hz); 7,27 (d, 1H, *J* = 5 Hz). **RMN ¹³C (63 MHz; CDCl₃):** Isômero *trans* δ 29,7; 34,6; 52,7; 55,3; 59,3; 61,2;

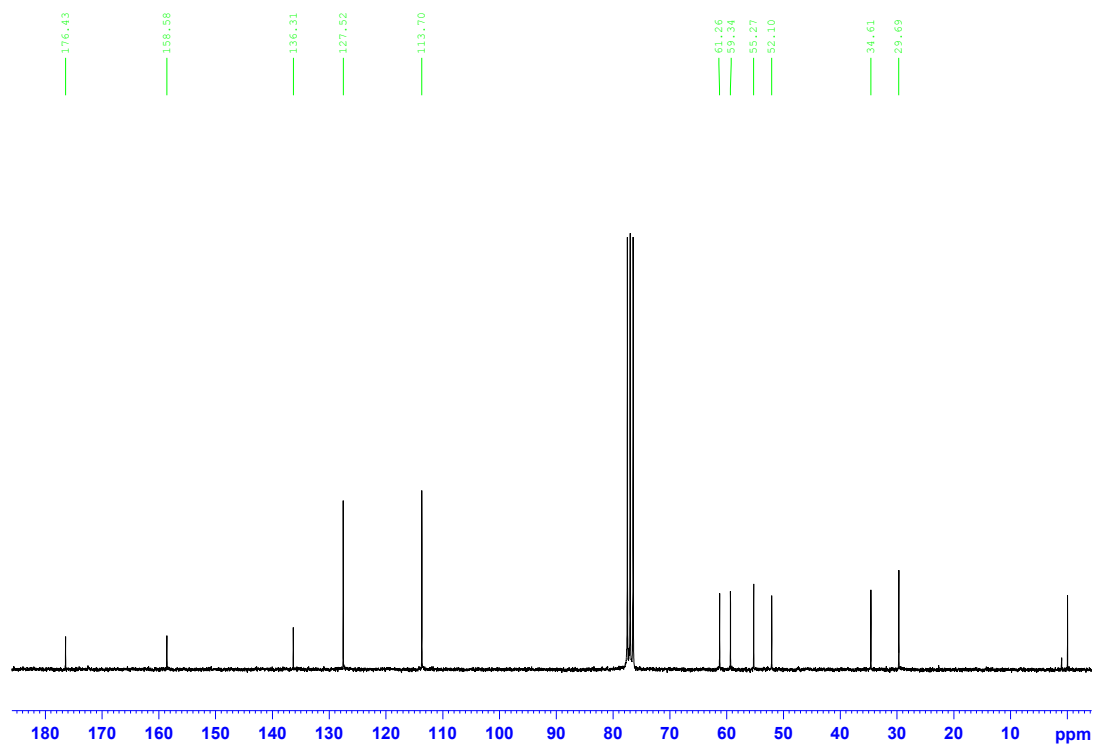
113,7; 127,5; 136,3; 158,6; 176,4. **HRMS (EI)**: Valor calculado para $C_{13}H_{17}NO_3$: 235,1208; Valor encontrado: 235,1217.



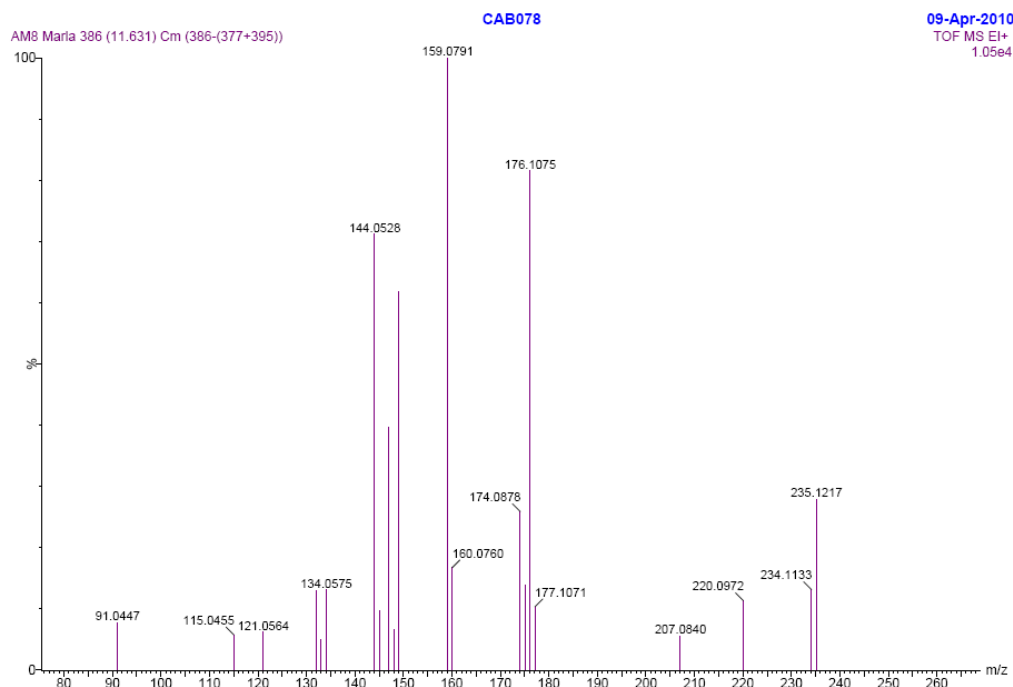
Espectro de infravermelho do composto **51-trans**.



Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **51-trans**.

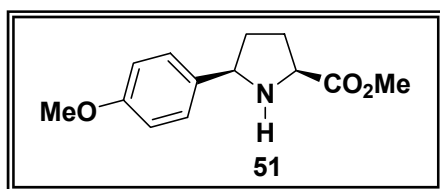


Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **51-trans**.



Espectro de massas de alta resolução do composto **51-trans**.

(2*S*, 5*R*)-2-carbometoxi-5-(4-metoxifenil)-pirrolidina

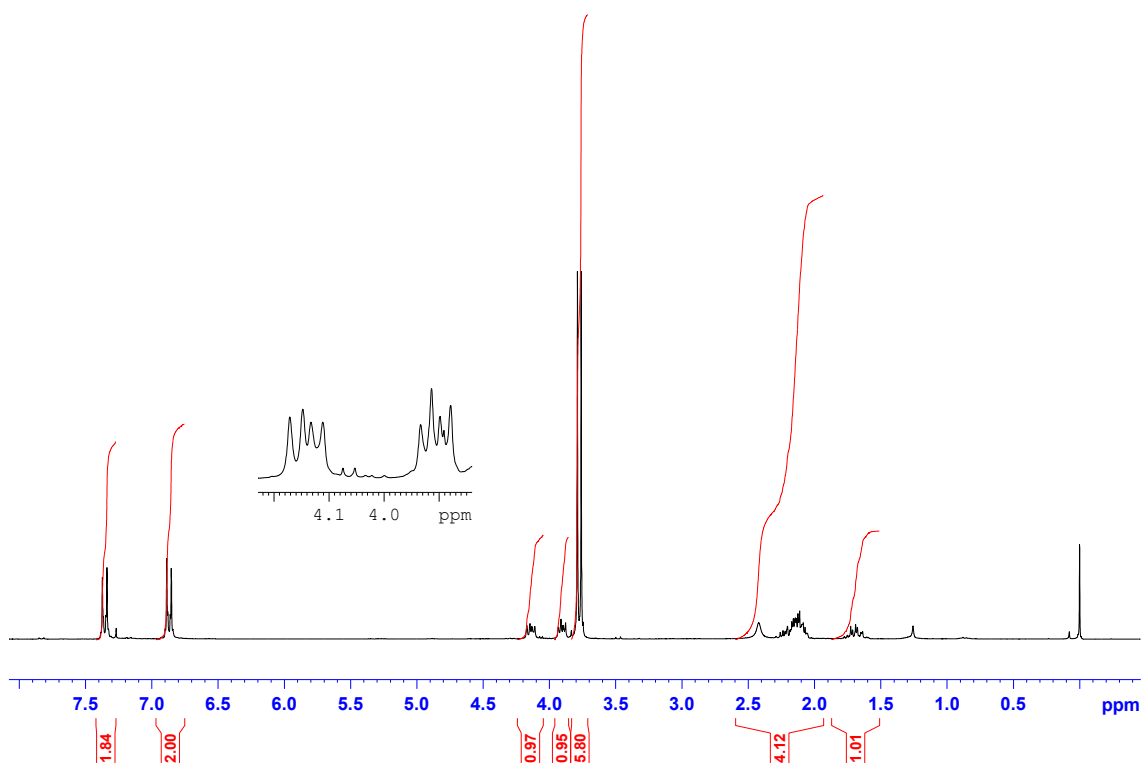


Obtido como um óleo pardo em rendimento.

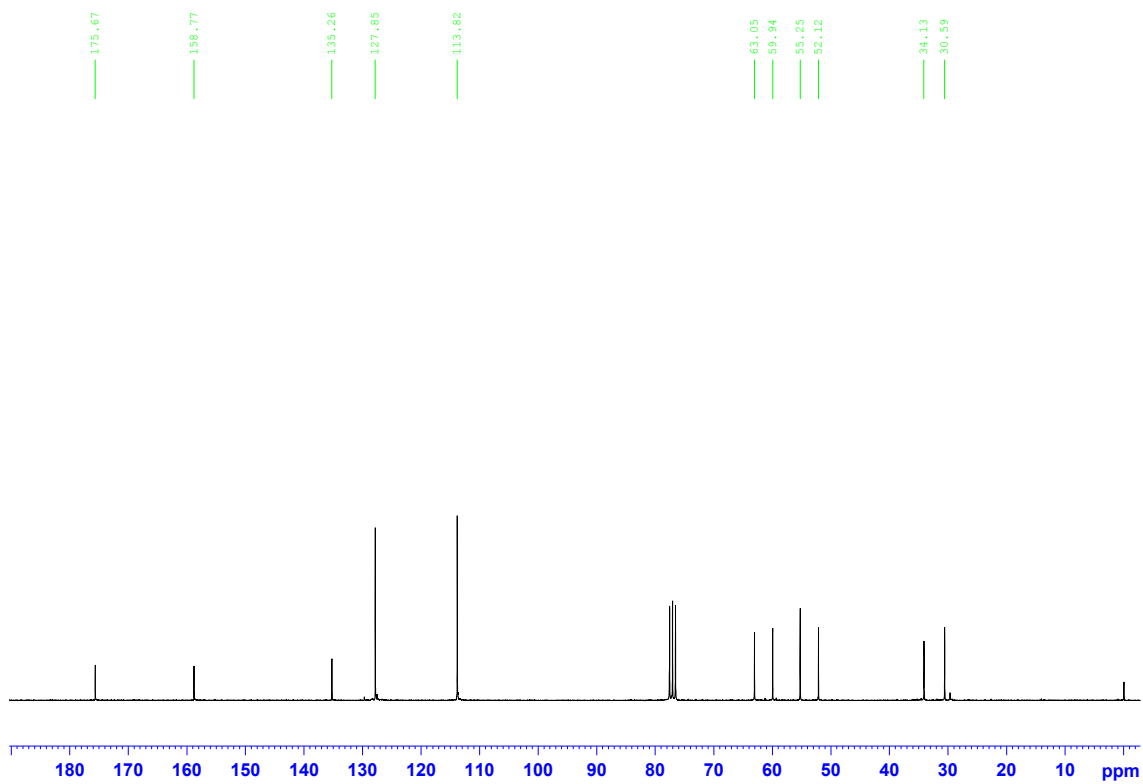
CCD: R_f = 0,14 (*cis*) AcOEt/Hexano (50 %).

[α]_D²⁰ + 23 (c 0,4 CH₂Cl₂). RMN ¹H (250

MHz; CDCl₃): Isômero *cis* δ 1,63-1,72 (m, 1H); 2,08-2,3 (m, 3H); 2,41 (sl, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,92 (dd, 1H, *J* = 8,75 Hz, *J* = 5,0 Hz); 4,15 (dd, 1H, *J* = 9,0 Hz, *J* = 5,5 Hz); 6,87 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 7,27 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz). RMN ¹³C (63 MHz; CDCl₃): Isômero *cis*: δ 30,5; 34,0; 52,0; 55,2; 59,9; 63,0; 113,7; 127,8; 135,2; 158,7; 175,6.

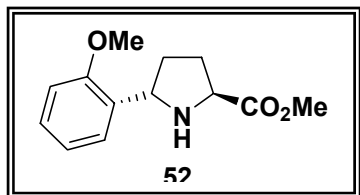


Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **51-cis**.

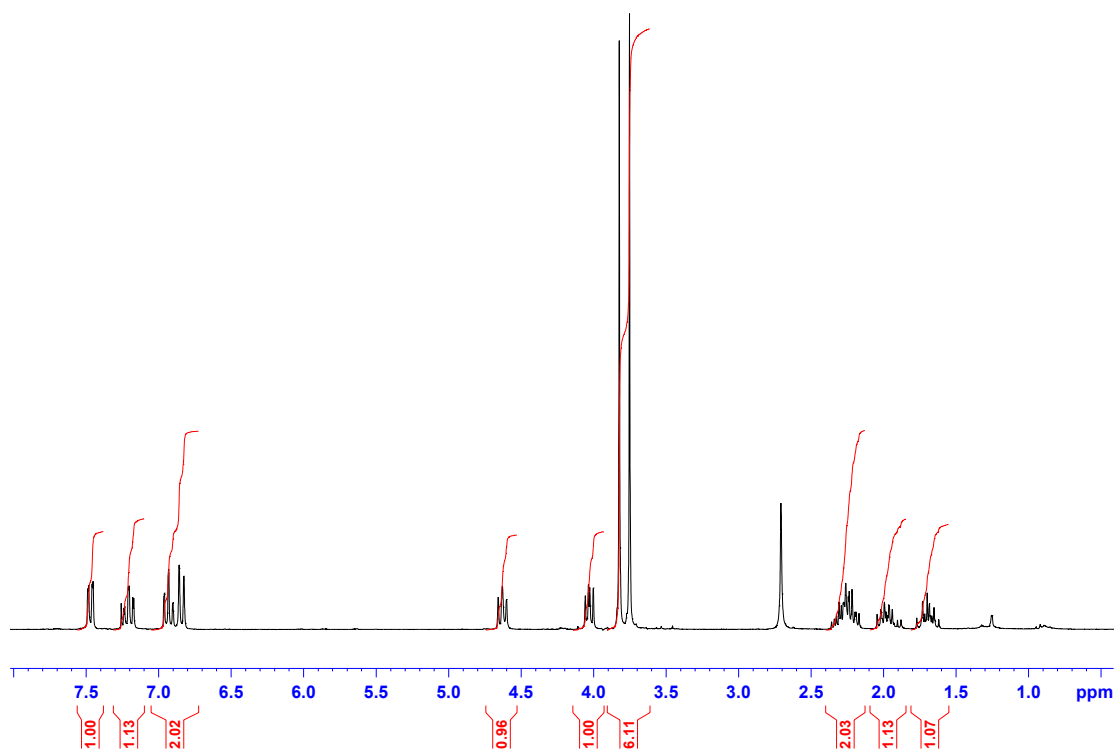


Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **51-cis**.

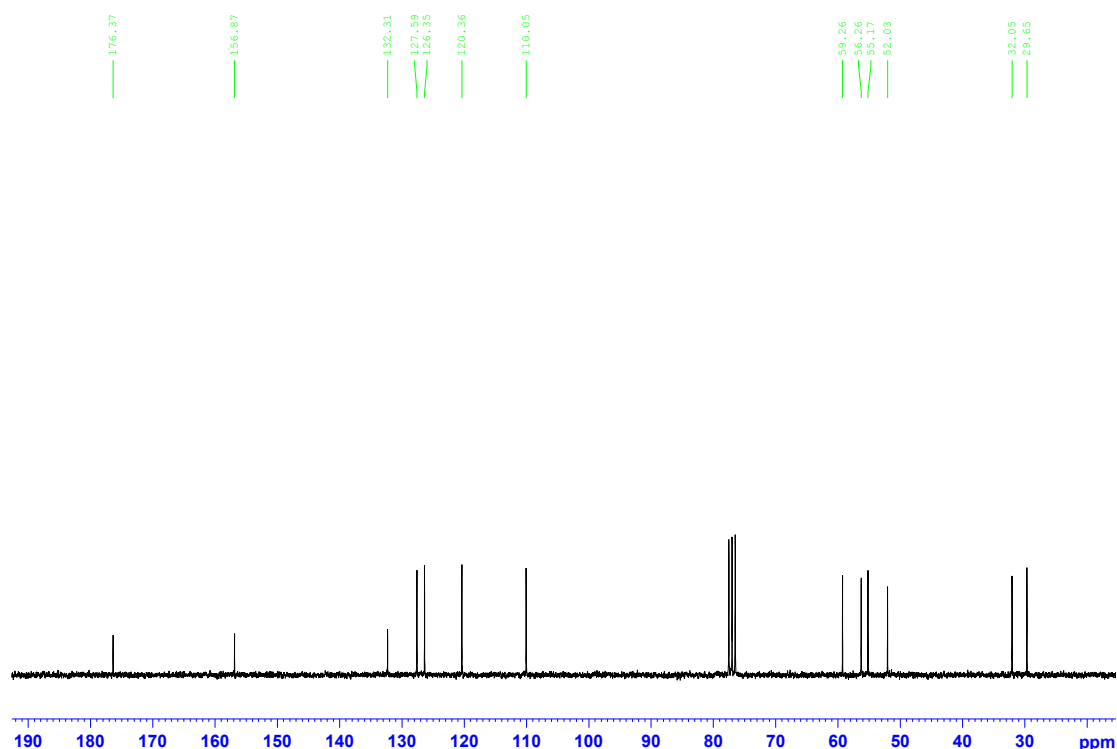
(2*S*, 5*R*)-2-carbometoxi-5-(4-metoxifenil)-pirrolidina



Obtido como um óleo pardo. $[\alpha]_D^{20} - 13$ (c 0,45, CHCl_3). CCD: $R_f = 0,32$ (*trans*) AcOEt/Hexano (20 %). RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): Isômero *trans*: δ 1,65 - 1,69 (m, 1H); 1,85 - 2,02 (m, 1H); 2,12 - 2,32 (m, 1H); 2,71 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,02 (dd, 1H, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz); 4,61 (dd, 1H, $J = 14$ Hz, $J = 7$ Hz); 7,17 - 7,24 (m, 2H); 7,24-7,46 (m, 1H); 7,48 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz). RMN ^{13}C (63 MHz; CDCl_3): Isômero *trans*: δ 29,6; 32,0; 52,0; 55,1; 56,2; 59,2; 110,0; 120,3; 126,3; 127,5; 132,3; 156,8; 176,3.

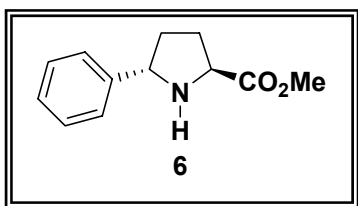


Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **52-*trans***.

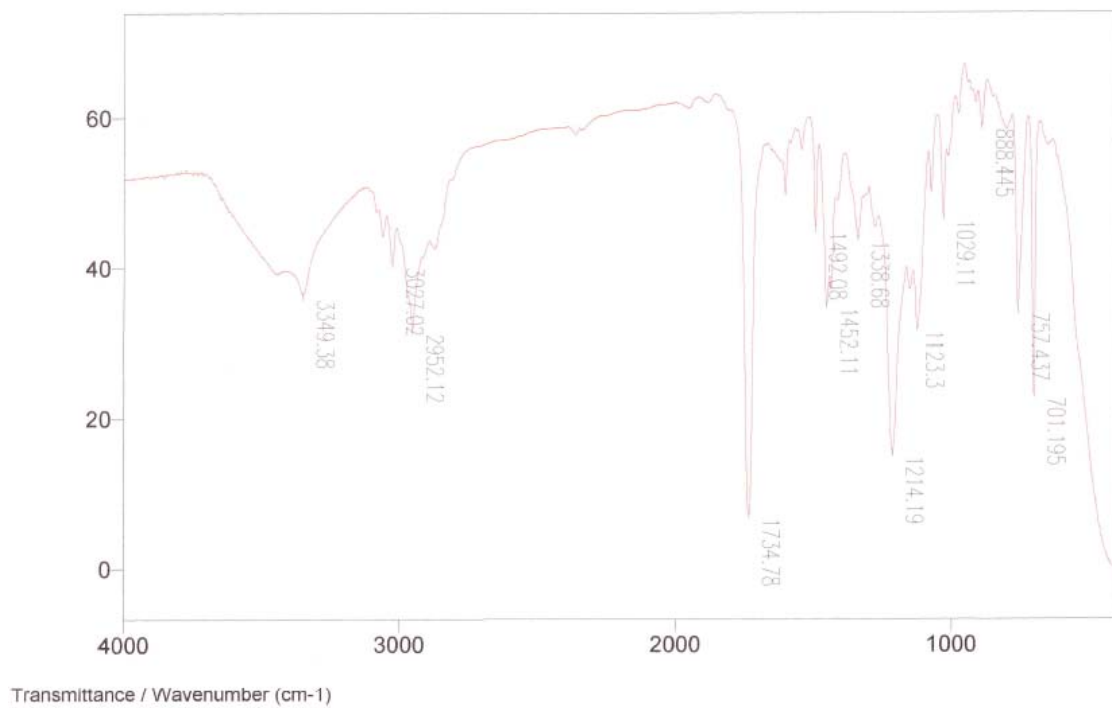


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **52-trans**.

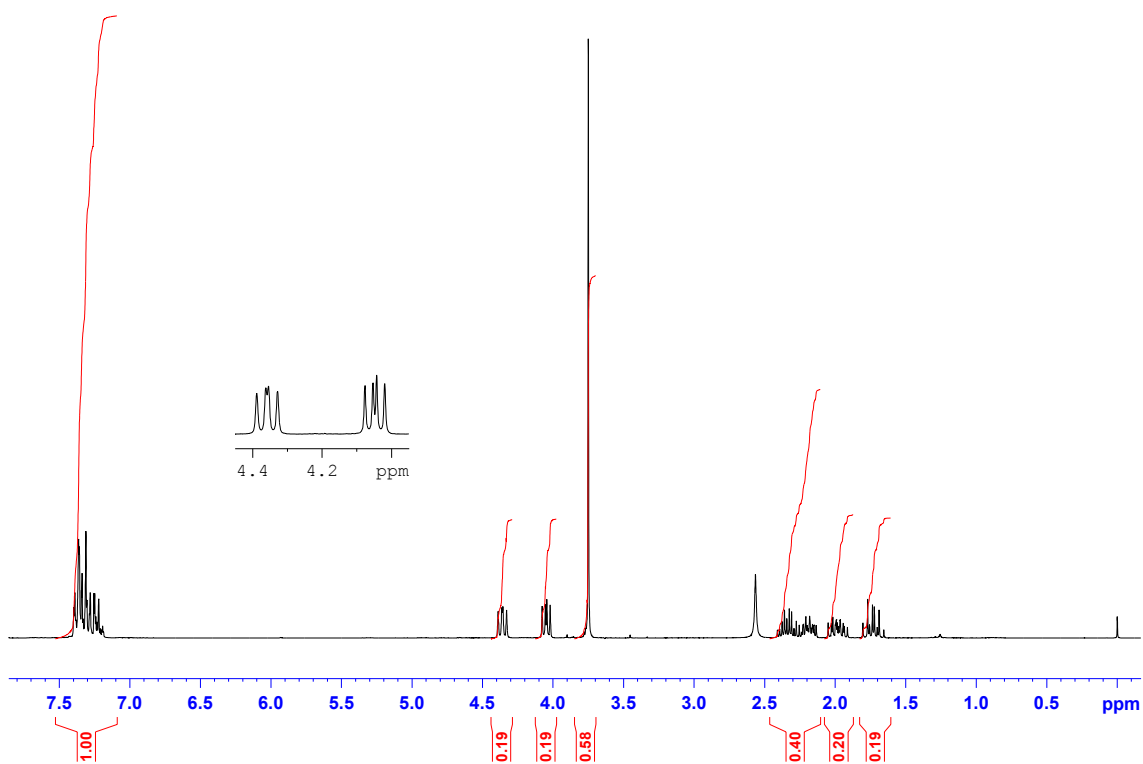
(2*S*, 5*S*)-2-carbometoxi-5-fenil-pirrolidina



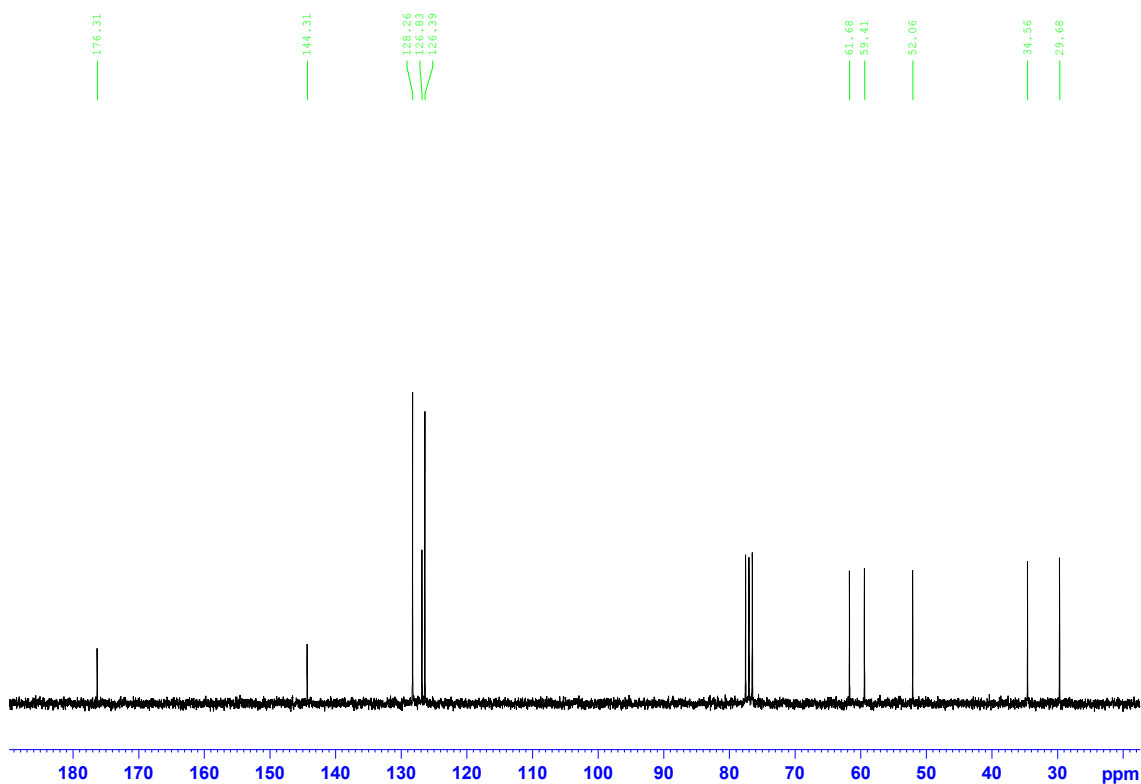
Obtido como um óleo claro. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 83$ (c 0,5 g/100 mL, CH_2Cl_2). **CCD**: $R_f = 0,23$ (*trans*) AcOEt/Hexano (30%). **IV (filme, cm^{-1})**: ν 3349, 3027, 2952, 1734, 1492, 1452, 1338, 1214, 1123, 1029, 888, 757, 701. **RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3)**: Isômero *trans*: δ 1,68 - 1,80 (m, 1H); 1,94 - 2,05 (m, 1H); 2,18 - 2,42 (m, 2H); 2,56 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 4,04 (dd, 1H, $J = 8,25$ Hz, $J = 6,0$ Hz); 4,36 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz, $J = 6,5$ Hz); 7,22 - 7,39 (m, 5H). **RMN ^{13}C (63 MHz; CDCl_3)**: Isômero *trans*: δ 29,6; 34,5; 52,0; 59,4; 61,7; 126,4; 126,8; 128,2; 144,3; 176,3. **HRMS (EI)**: Valor calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 205,1103; Valor encontrado: 205,1091.



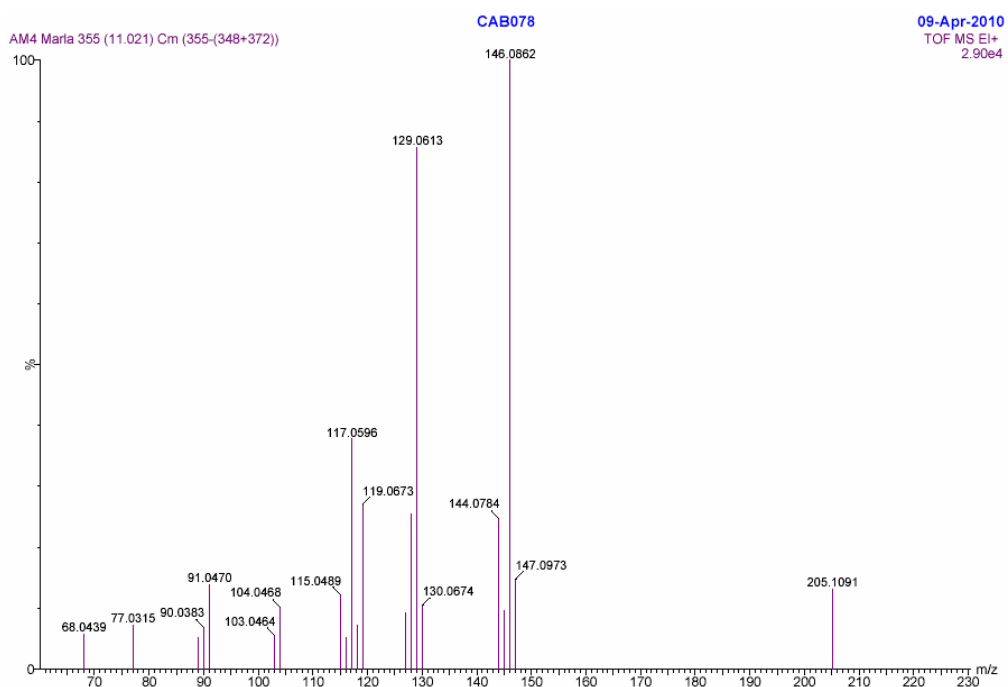
Espectro de infravermelho do composto **6-trans**.



Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **6-trans**.

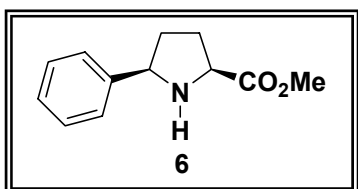


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **6-trans**.

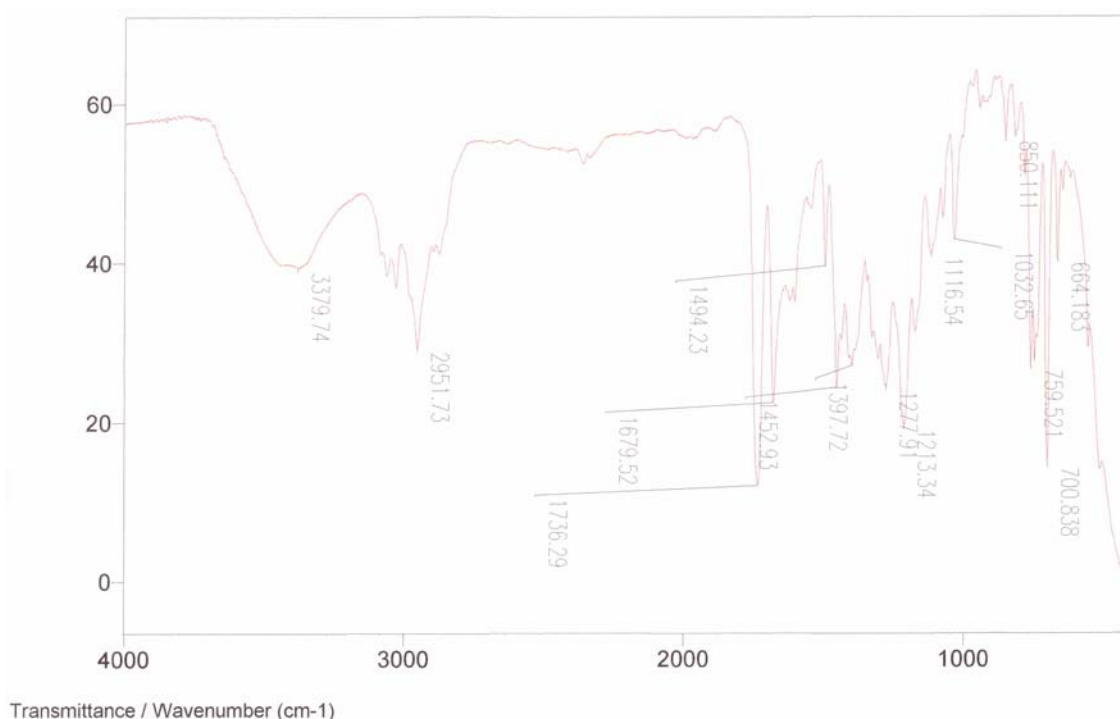


Espectro de massas de alta resolução do composto **6-trans**.

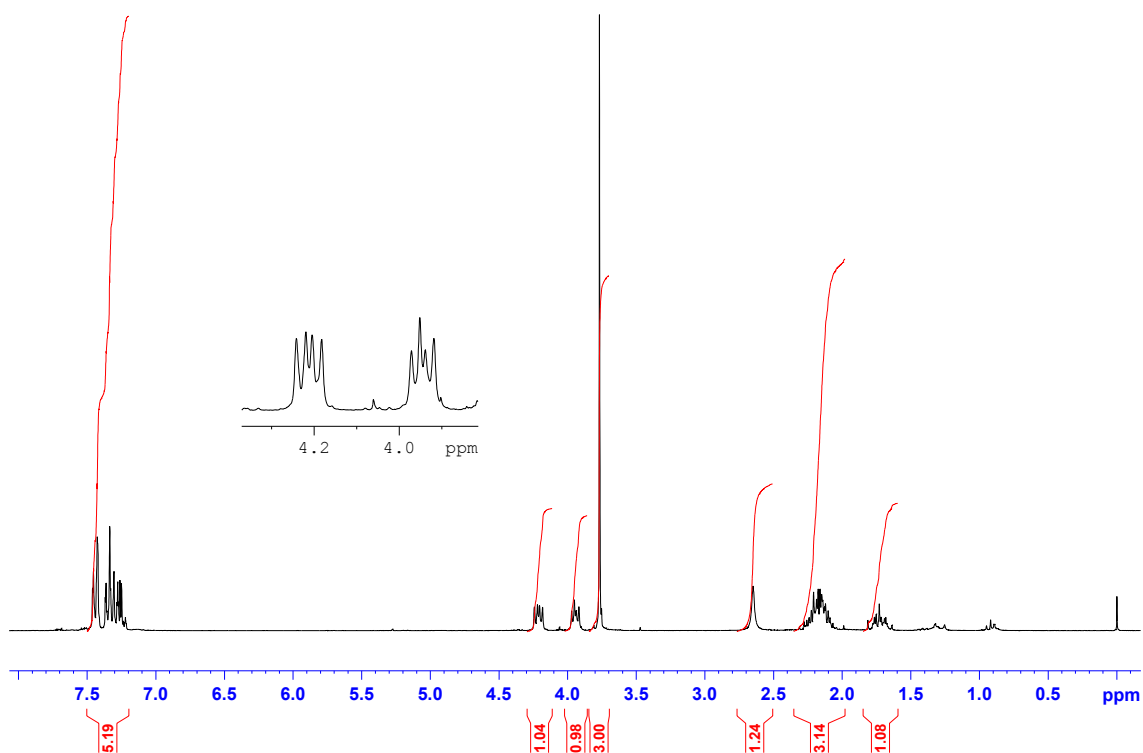
(2*S*, 5*R*)-2-carbometoxi-5-fenil-pirrolidina



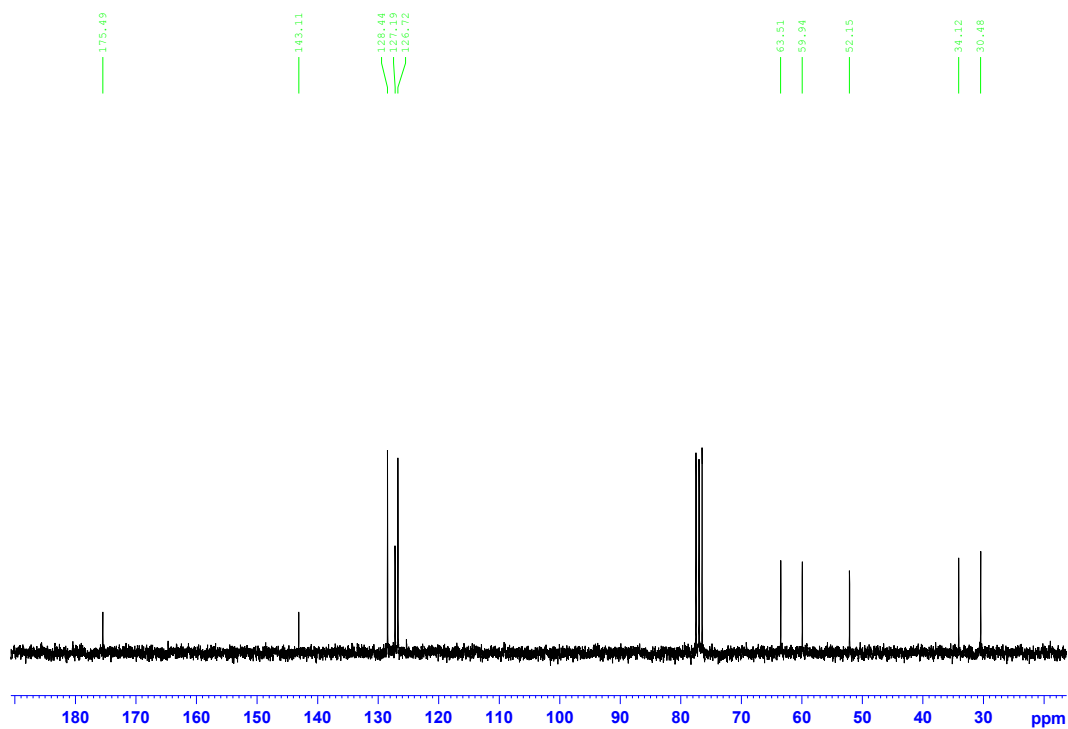
Obtido como um óleo claro. $[\alpha]_D^{20} + 9,0$ (c 1,2 g/100 mL, CH₂Cl₂). **CCD**: R_f = 0,13 (*cis*) AcOEt/Hexano (30%). **IV (filme, cm⁻¹)**: ν 3379, 2951, 1736, 1679, 1494, 1452, 1397, 1277, 1213, 1116, 1032, 850, 759, 700. **RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃)**: Isômero *cis*: δ 1,68 - 1,78 (m, 1H); 2,09 - 2,24 (m, 3H); 2,65 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,94 (dd, $J = 8,25$ Hz, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,22 (dd, $J = 9,25$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H); 7,22 - 7,46 (m, 5H). **RMN ¹³C (63 MHz; CDCl₃)**: Isômero *cis*: δ 30,5; 34,1; 52,1; 59,9; 63,5; 126,7; 127,2; 128,4; 143,1; 175,5. **HRMS (EI)**: Valor calculado para C₁₀H₁₂N (M – CO₂Me): 146,0970; Valor encontrado: 146,0933.



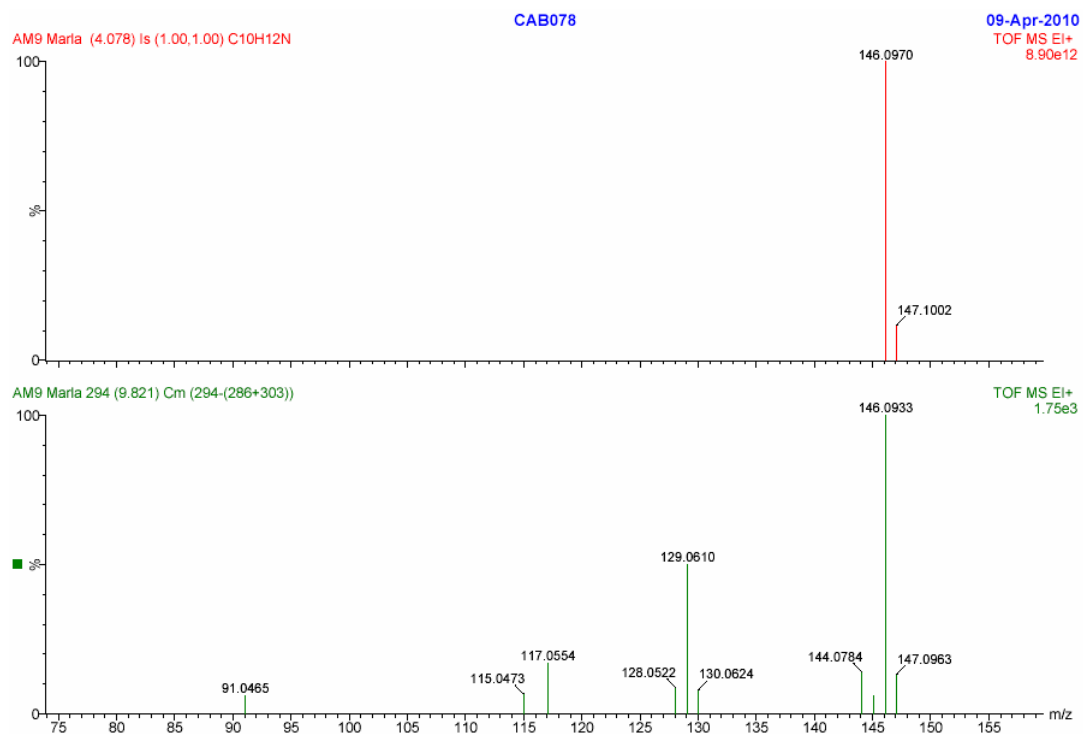
Espectro de infravermelho do composto **6-cis**.



Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **6-cis**.

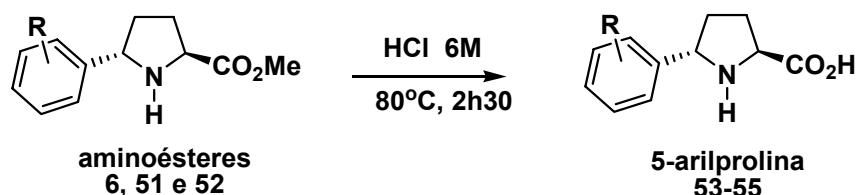


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **6-cis**.



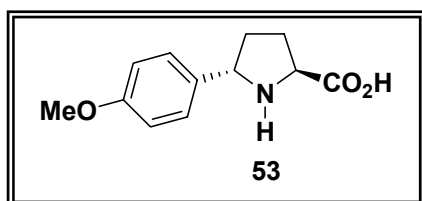
Espectro de massas de alta resolução do composto **6-cis**.

5.4.6. Síntese dos aminoácidos 53-55

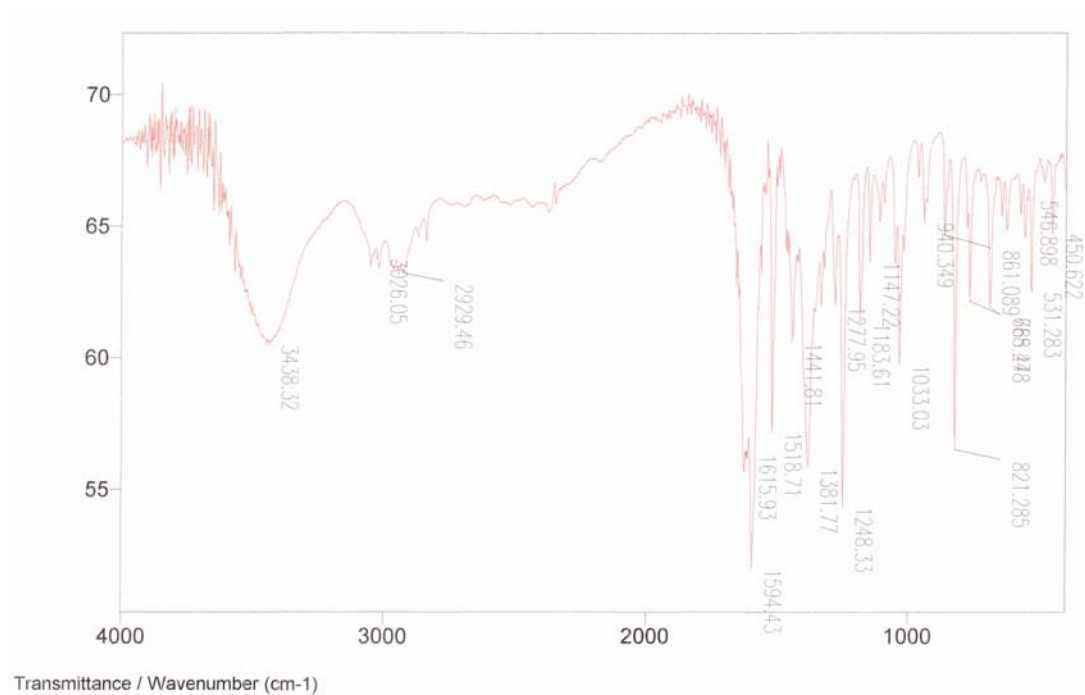


Ao respectivo aminoéster (0,35 mmol) foi adicionado 2 mL de HCl 6 M e submetido a aquecimento (80 °C) por 2,5 h. Após hidrólise total do material de partida a água foi evaporada e o bruto reacional filtrado em coluna utilizando resina DOWEX[®]. Após evaporação cuidadosa da água o aminoácido desejado foi obtido como um sólido branco.

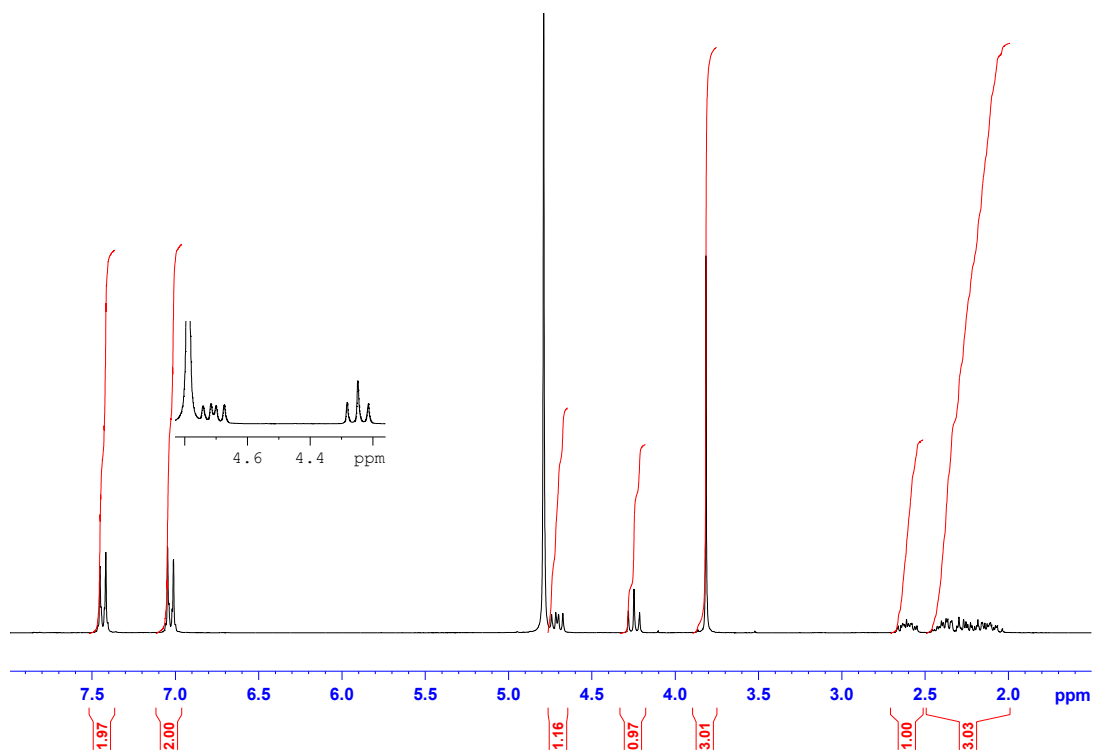
Ácido (2*S*, 5*S*)-5-(4-metoxifenil)-pirrolidínico



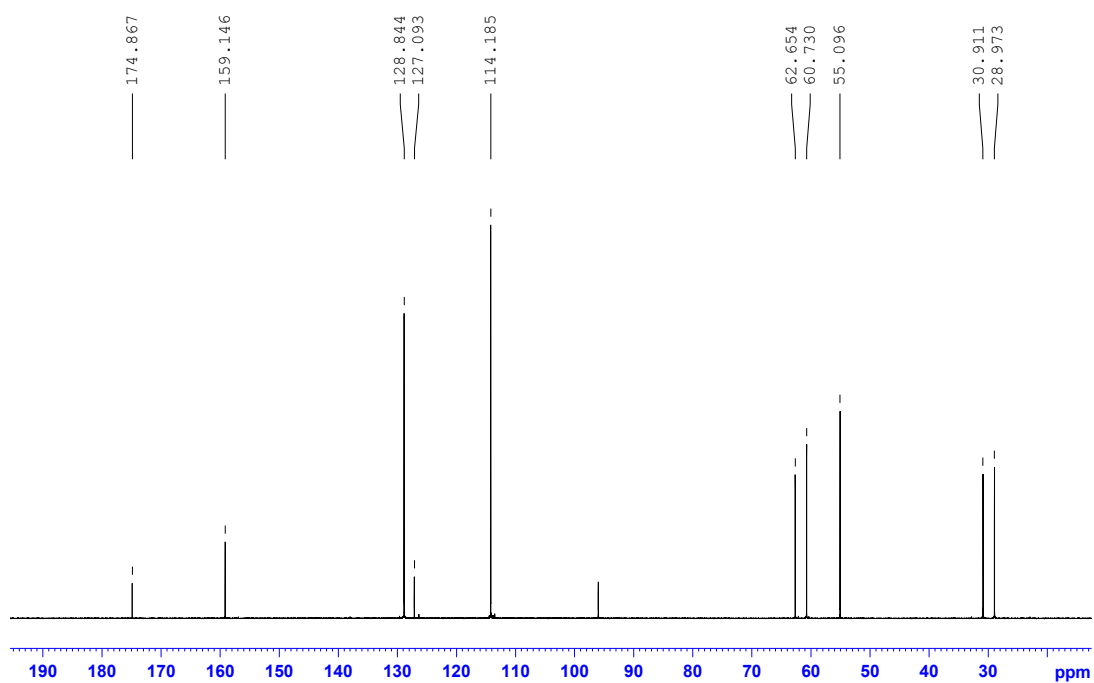
Obtido como um sólido branco em 55 % de rendimento. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ - 21,0 ($c = 0,51$ g/100 mL, H₂O). **IV (KBr, cm⁻¹):** ν 3438, 3026, 2929, 1615, 1594, 1518, 1441, 1381, 1248, 1277, 1183, 940, 821. **RMN ¹H (250 MHz; D₂O):** Isômero *trans*: δ 2,04-2,45 (m, 3H); 2,55-2,73 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 4,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,70 (dd, $J = 11,0$ e $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, 2H, $J 7,5$ Hz); 7,42 (d, 1H, $J 7,5$ Hz). **RMN ¹³C (125 MHz; D₂O):** Isômero *trans*: δ 28,9; 30,9; 55,1; 60,7; 62,7; 114,2; 127,1; 128,8; 159,1; 174,9. **HRMS (ESI):** Valor calculado para C₁₂H₁₆NO₃ ($M + H^+$): 222,1130 Valor encontrado: 222,1140.



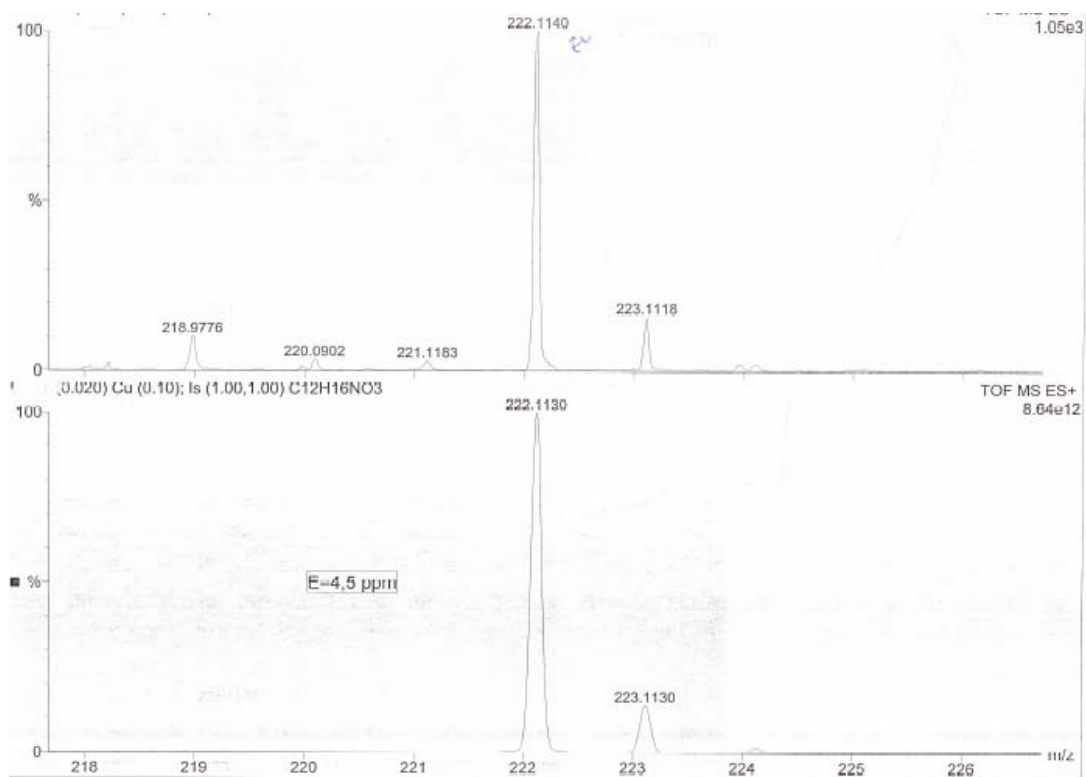
Espectro de infravermelho do composto **53-trans**.



Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, D₂O) do composto **53-trans**.

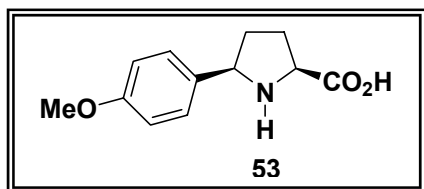


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O) do composto **53-trans**.



Espectro de massas de alta resolução do composto **53-trans**.

Ácido (2*S*, 5*R*)-5-(4-metoxifenil)-pirrolidínico



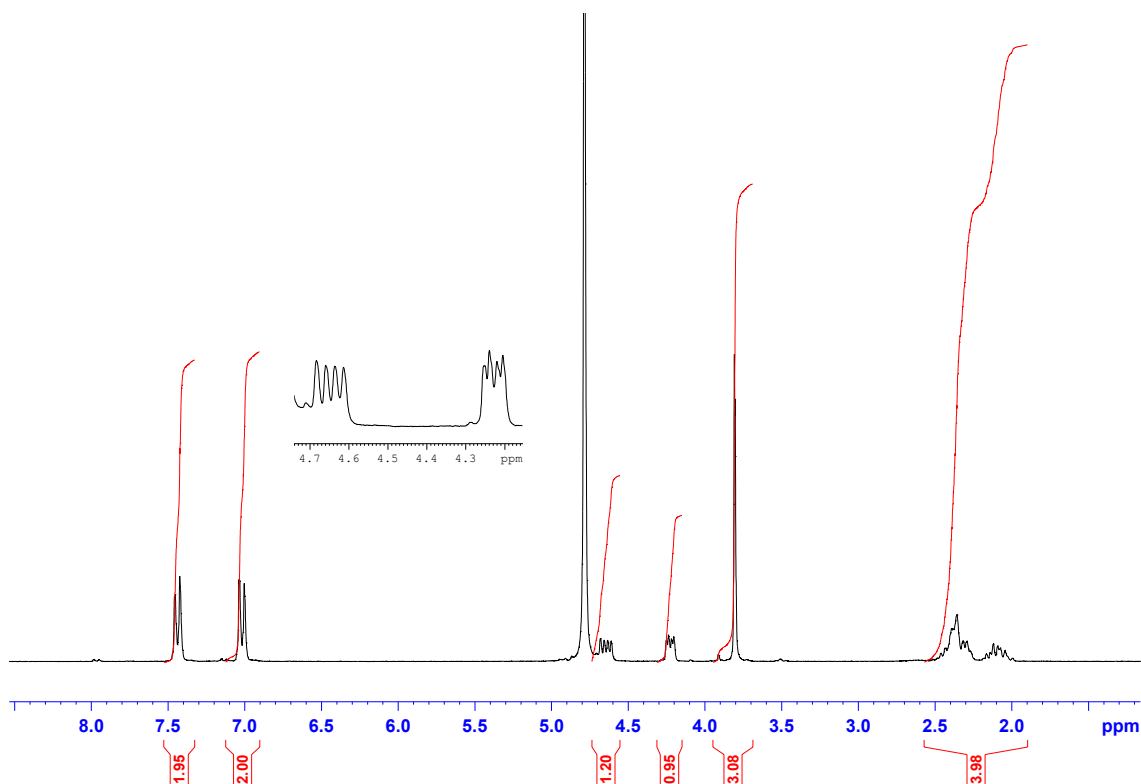
Obtido como um sólido branco em 58 % de rendimento. $[\alpha]_D^{20}$ - 35,0 (c 1,2 g/100 mL, H₂O).

RMN ¹H (250 MHz; D₂O): Isômero *cis*: δ 2,13-2,23 (m, 1H); 2,33-2,56 (m, 3H); 3,87 (s, 3H);

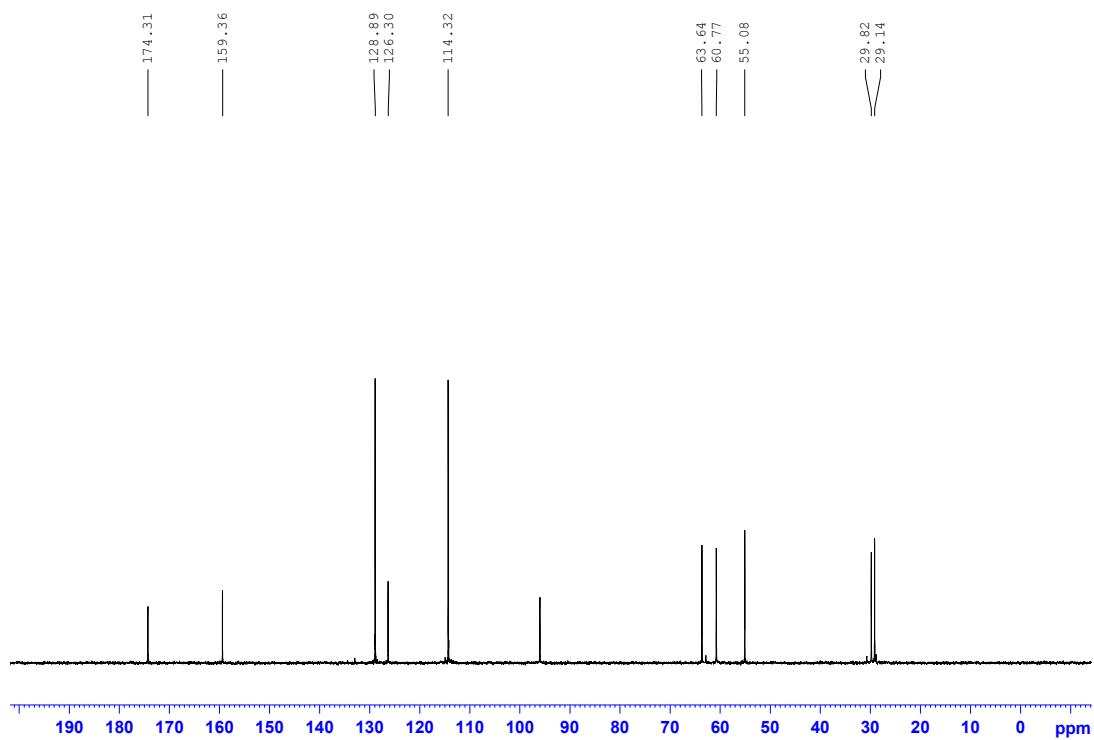
4,28 (m, 1H); 4,71 (dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (63 MHz; D₂O): Isômero *cis*: δ 29,17; 29,85; 55,11; 60,60; 60,67; 114,35; 126,32; 128,98; 159,39; 174,34.

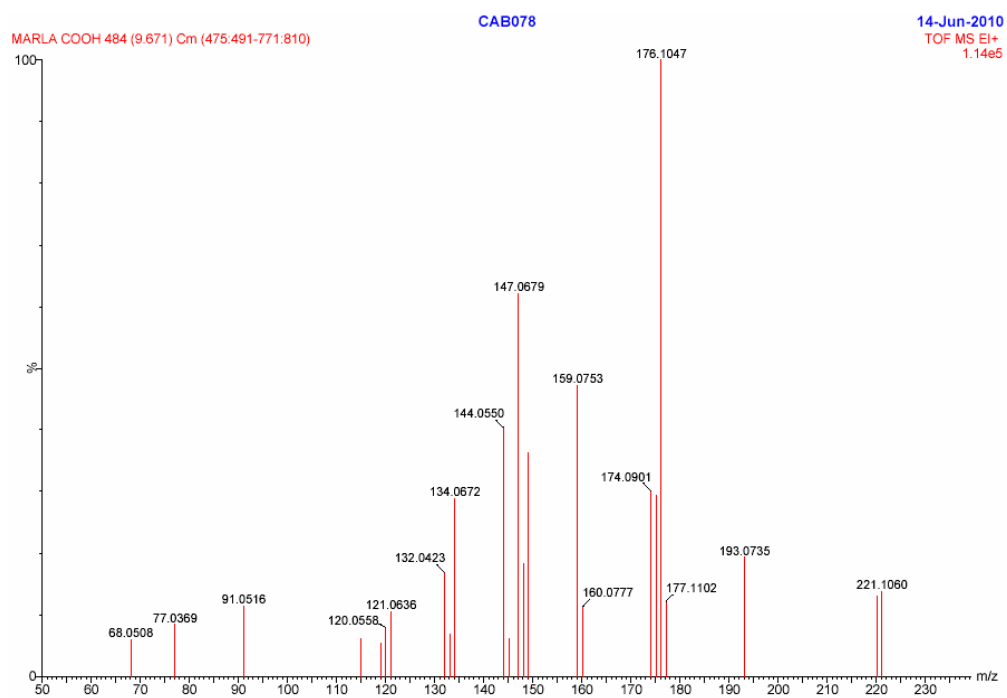
HRMS (EI): Valor calculado para C₁₂H₁₅NO₃: 221,1052; Valor encontrado: 221,1060.



Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, D₂O) do composto **53-cis**.

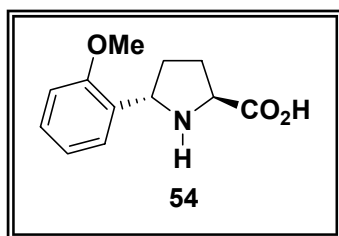


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O) do composto **53-cis**.



Espectro de massas de alta resolução do composto **53-cis**.

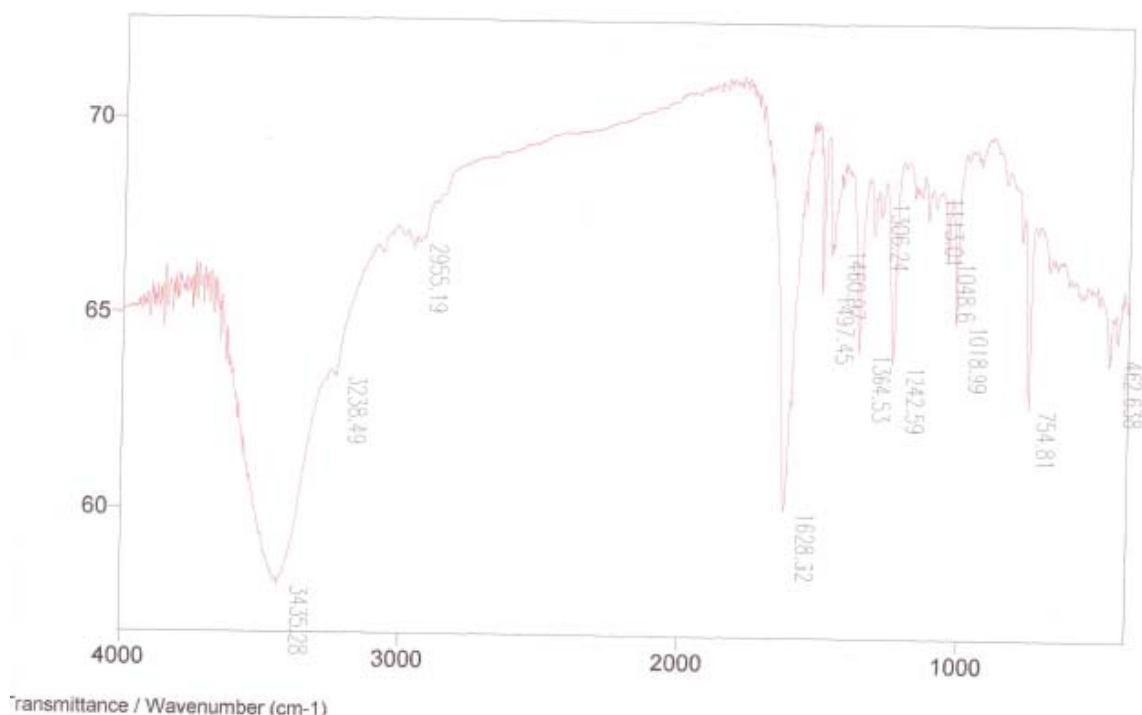
Ácido (2*S*, 5*S*)-5-(2-metoxifenil)-pirrolidínico



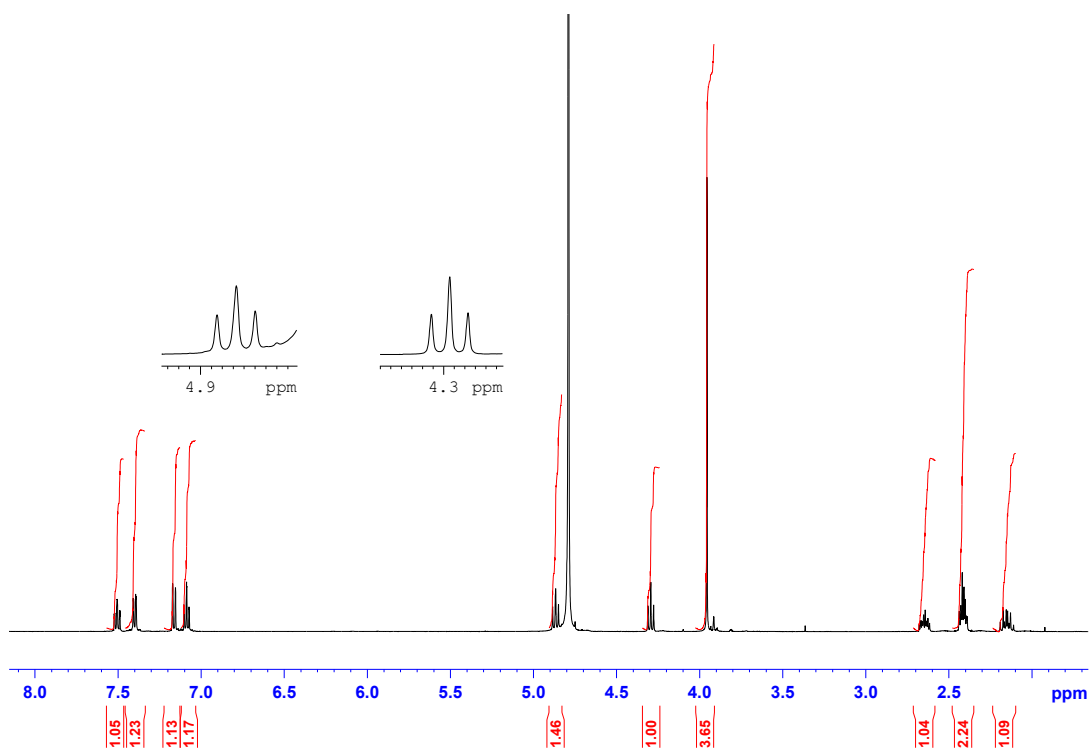
Obtido como um sólido branco em 85 % de rendimento. $[\alpha]_D^{20} + 16$ (c 0,71 g/100 mL, H₂O). **IV (KBr, cm⁻¹):** ν 3432, 3051, 2948, 2787, 1610, 1552, 1454, 1384, 1319, 1139, 1050, 843, 745, 696. **RMN**

¹H (500 MHz; D₂O): Isômero *trans*: δ 2,12-2,20 (m, 1H); 2,40-2,45 (m, 1H); 2,62-2,69 (m, 1H); 3,96 (s, 3H); 4,30 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H); 4,87 (t, $J = 9$ Hz); 7,07-7,12 (m, 1H); 7,14-7,17 (m, 1H); 7,37-7,41 (m, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H).

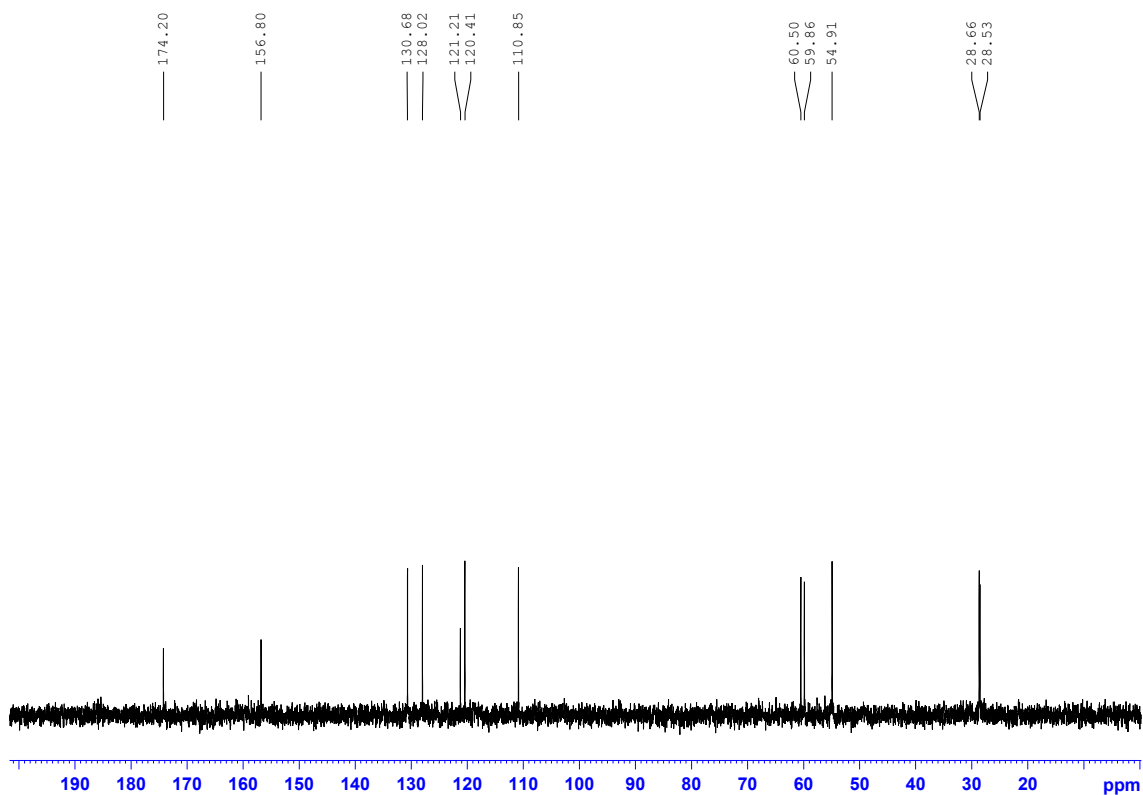
RMN ¹³C (63 MHz; D₂O): Isômero *trans*: δ 28,5; 28,6; 54,9; 59,9; 60,5; 110,9; 120,4; 121,2; 128,0; 130,7; 156,8; 174,2. **HRMS (TOF MS ES⁺):** Valor calculado para C₁₂H₁₆NO₃ (M + H⁺): 222,1130; Valor encontrado: 222,0985.



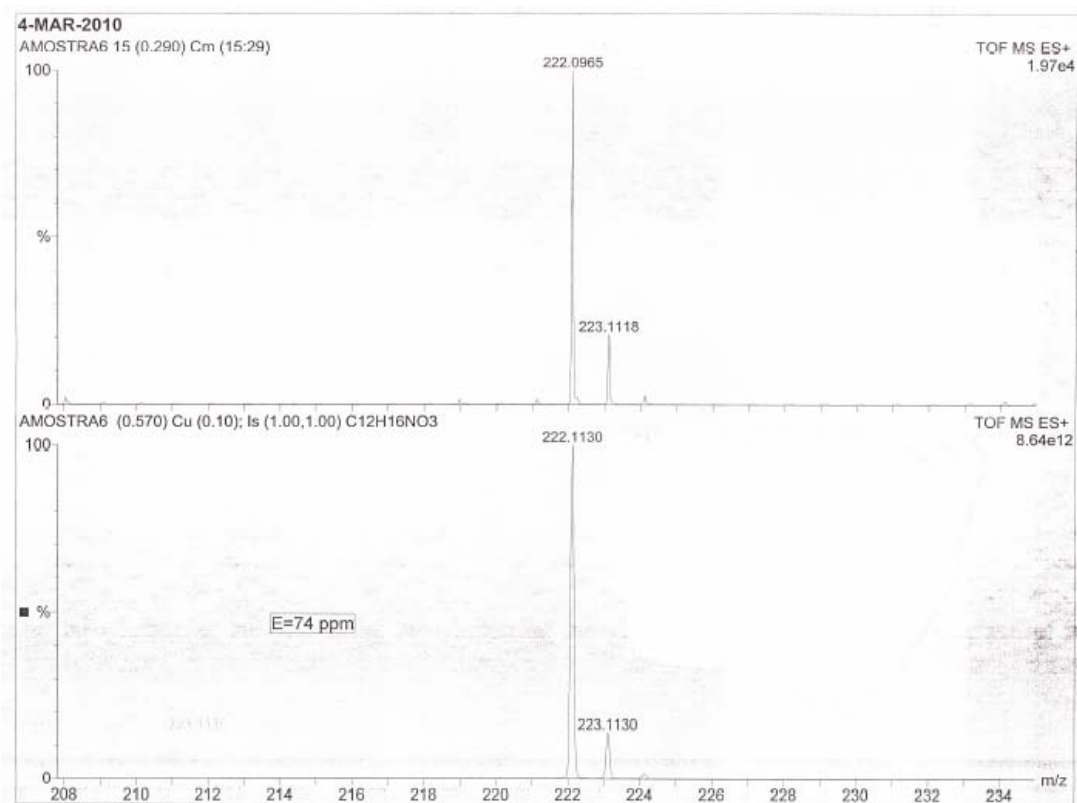
Espectro de infravermelho do composto **54-trans**.



Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) do composto **54-trans**.

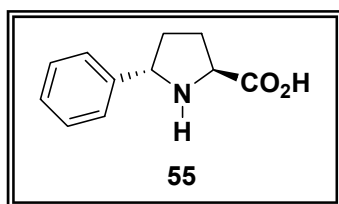


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, D_2O) do composto **54-trans**.

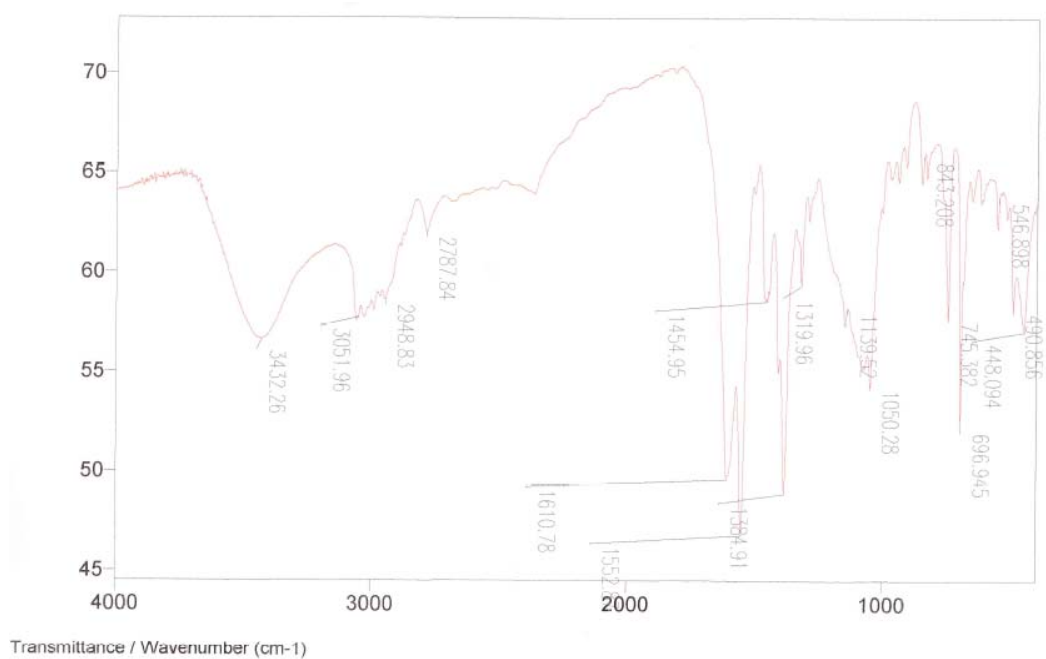


Espectro de massas de alta resolução do composto **54-trans**.

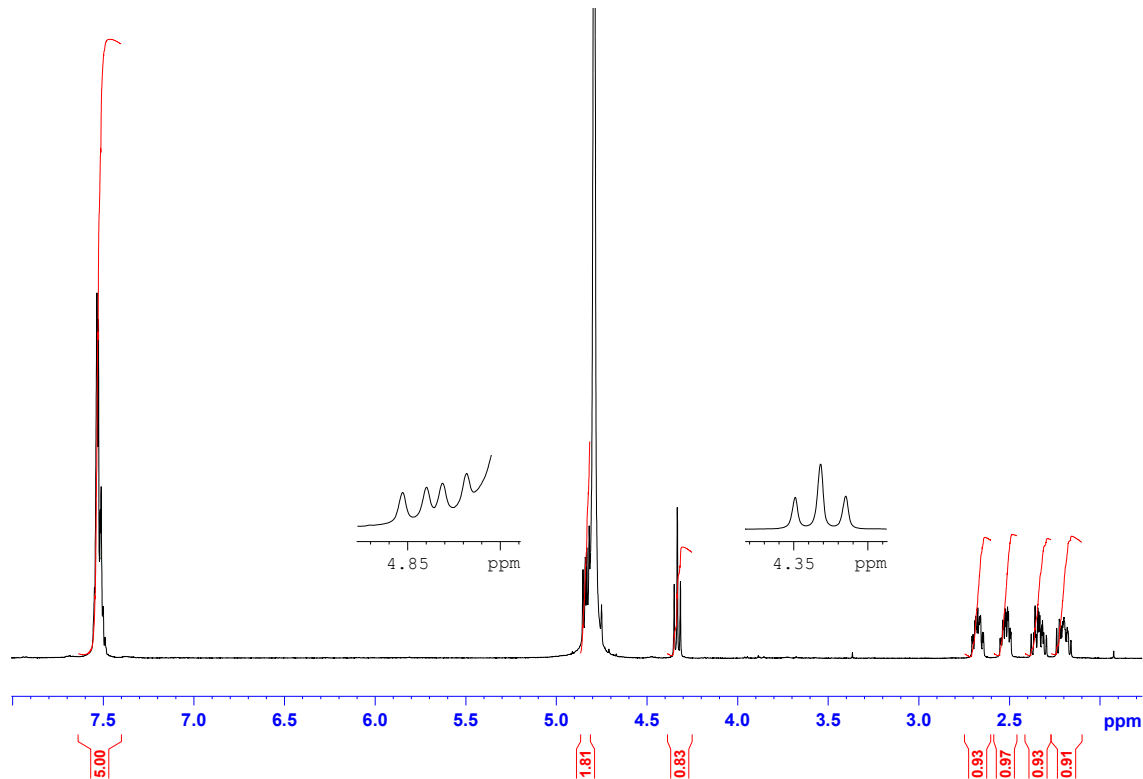
Ácido (2*S*, 5*S*)-5-fenil-pirrolidínico



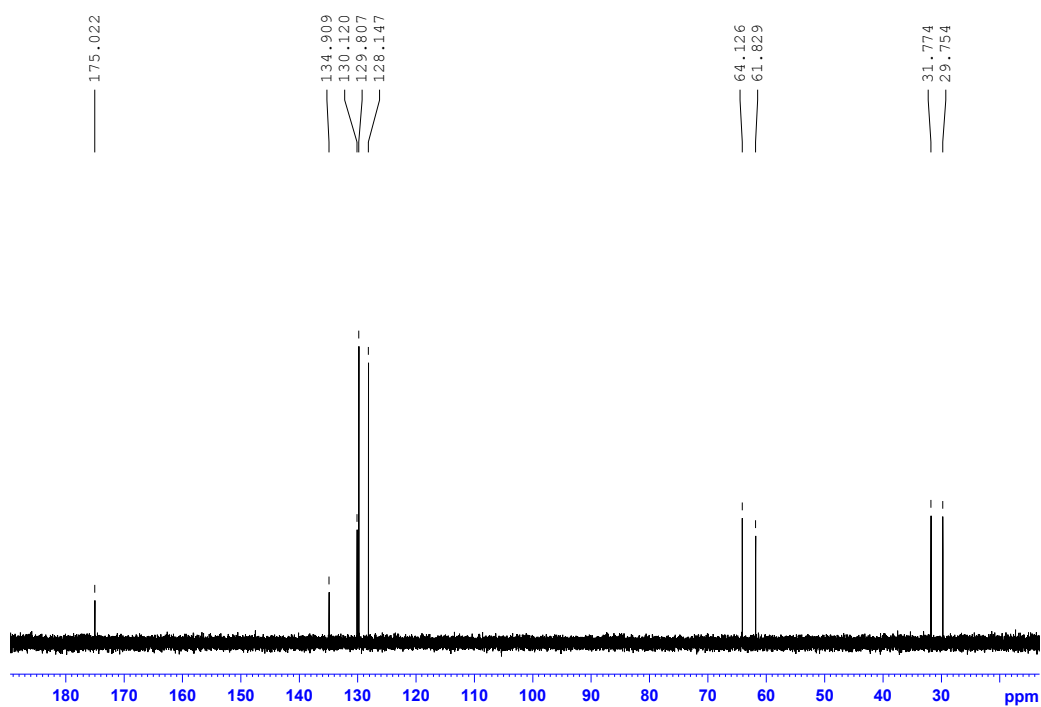
Obtido como um sólido branco em 82 % de rendimento. $[\alpha]_D^{20}$ - 33 (c 0,72 g/100 mL, H₂O). **IV (KBr, cm⁻¹):** ν 3432, 3051, 2948, 1610, 1552, 1454, 1384, 1319, 1050, 843, 745, 696. **RMN ¹H (500 MHz; D₂O):** Isômero *trans*: δ 2,11-2,39 (m, 1H); 2,30-2,38 (m, 1H); 2,49-2,56 (m, 1H); 2,64-2,71 (m, 1H); 4,33 (t, J = 4,5 Hz, 1H); 4,83 (dd, J = 6,5 Hz, J = 5,25 Hz, 1H); 7,45-7,58 (m, 5H). **RMN ¹³C (500 MHz; D₂O):** Isômero *trans*: δ 29,8; 31,8; 61,8; 64,1; 128,2; 129,8; 130,1; 134,9; 175,1. **HRMS (ESI):** Valor calculado para C₁₁H₁₄NO₂ (M + H⁺): 192,1025; Valor encontrado: 192,0954.



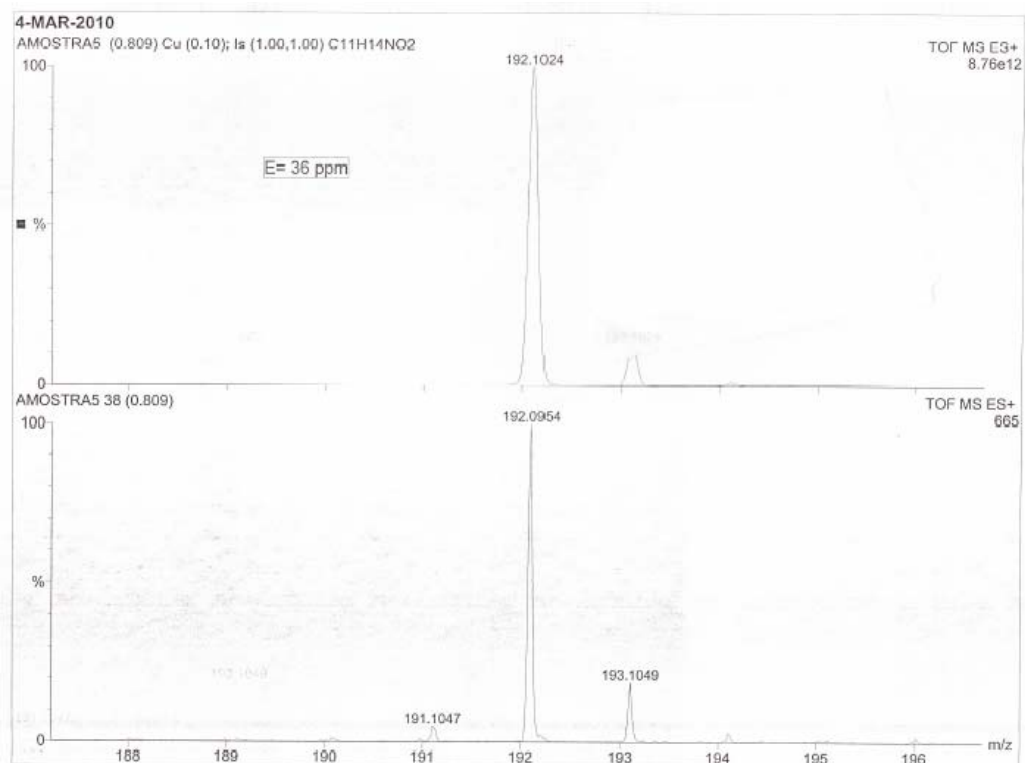
Espectro de infravermelho do composto **55-trans**.



Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **55-trans**.

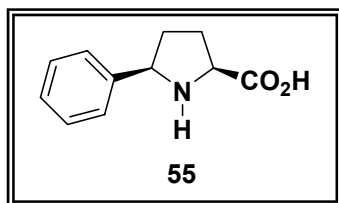


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O) do composto **55-trans**.

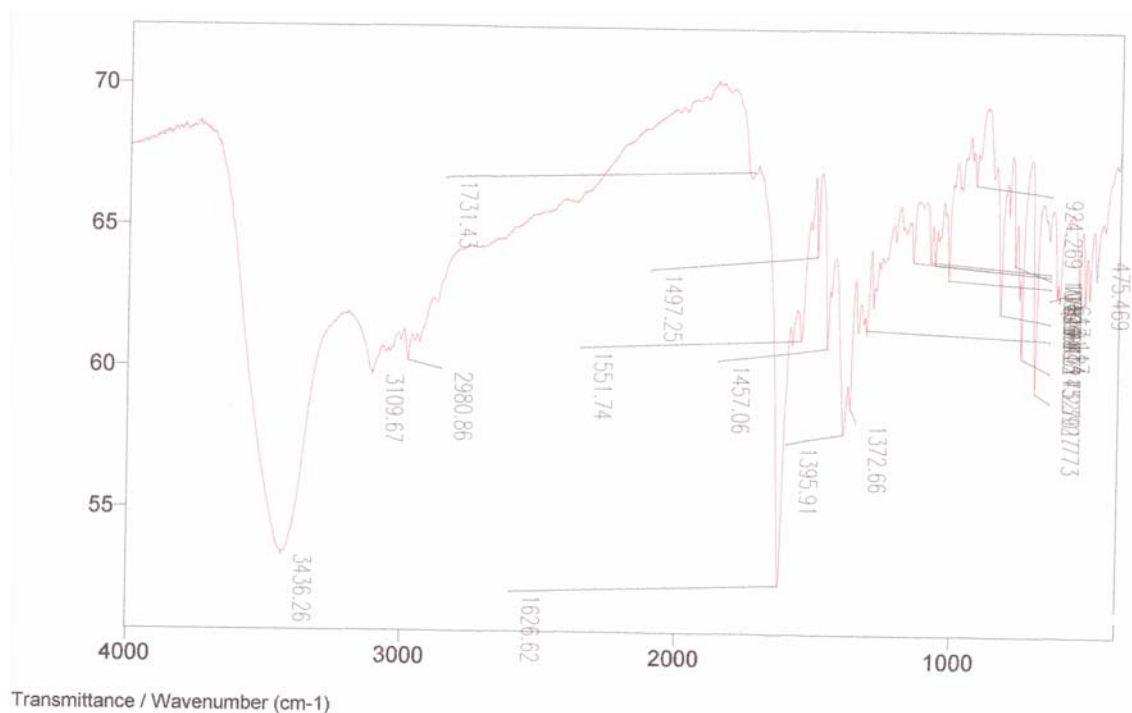


Espectro de massas de alta resolução do composto **55-trans**.

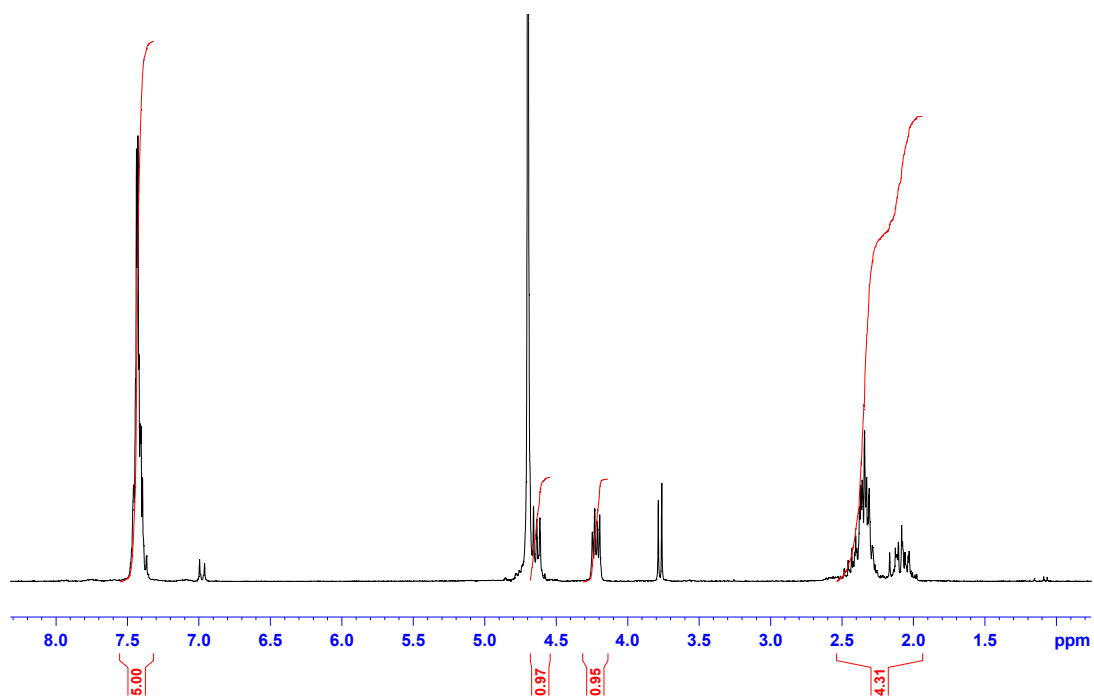
Ácido (2*S*, 5*R*)-5-fenil-pirrolidínico



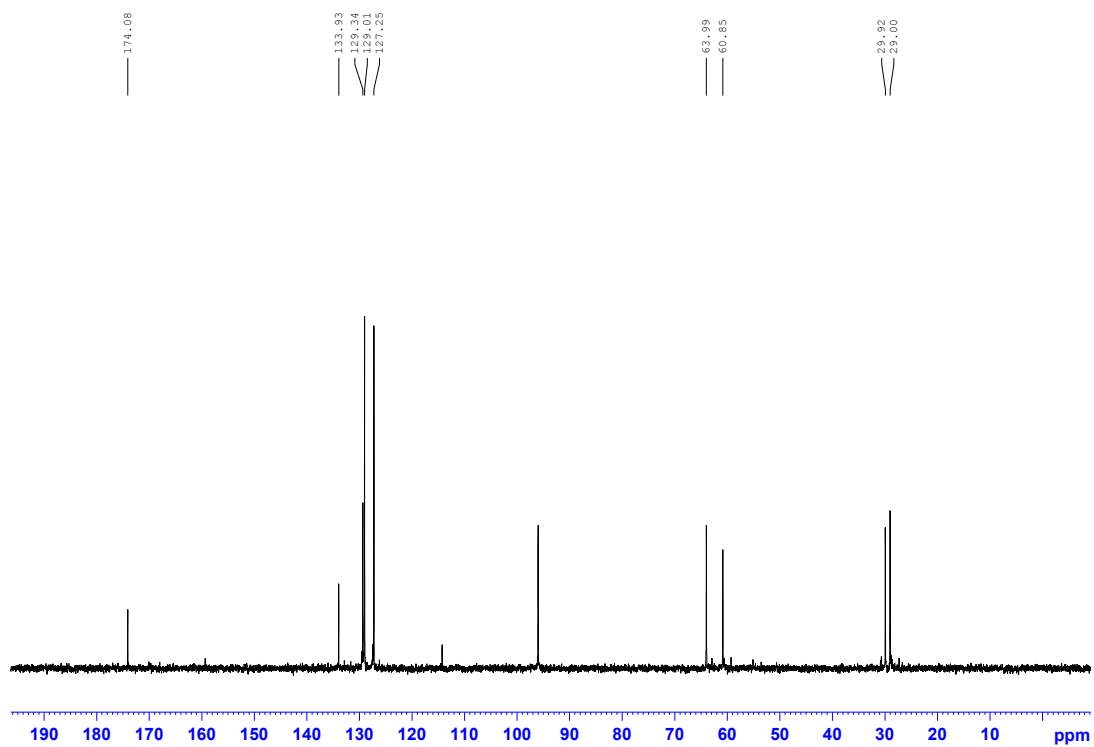
Obtido como um sólido branco em 75 % de rendimento. $[\alpha]_D^{20}$ - 43 (c 0,90 g/100 mL, H₂O). **IV (KBr, cm⁻¹):** ν 3436, 3109, 2980, 1626, 1551, 1395, 1327, 924. **RMN ¹H (250 MHz; D₂O):** Isômero *cis*: δ 2,12-2,25 (m, 1H); 2,38-2,54 (m, 1H); 4,31 (dd, $J = 8,7$ Hz e $J = 4,0$ Hz, 1 H). **RMN ¹³C (63 MHz; D₂O):** Isômero *cis*: δ 29,01; 29,93; 60,86; 64,00; 127,26; 129,02; 129,35; 133,94; 174,09. **HRMS (TOF MS ES⁺):** Valor calculado para C₁₁H₁₄NO₂ (M + H⁺): 192,1024; Valor encontrado: 192,0954.



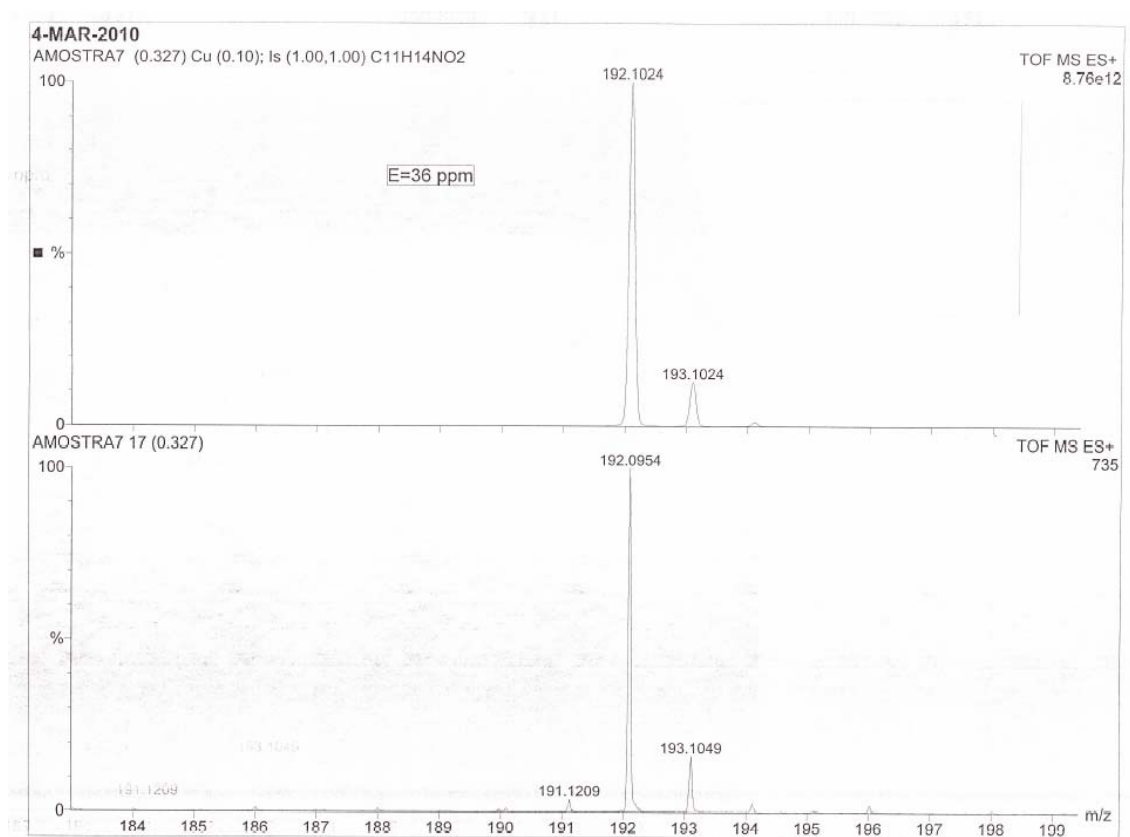
Espectro de infravermelho do composto **55-cis**.



Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, D₂O) do composto **55-cis**.



Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, D₂O) do composto **55-cis**.

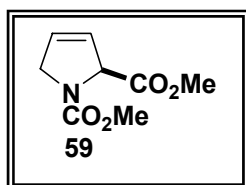


Espectro de massas de alta resolução do composto **55-cis**.

5.5. Protocolos Experimentais referentes ao capítulo 2: 4-Arilprolinas

5.5.1. Olefinas utilizadas nas reações de Arilação de Heck

(2*S*)-2-carbometoxi-2,5-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de metila



Óleo incolor. **CCD:** $R_f = 0,45$ AcOEt/Hexano (50%).

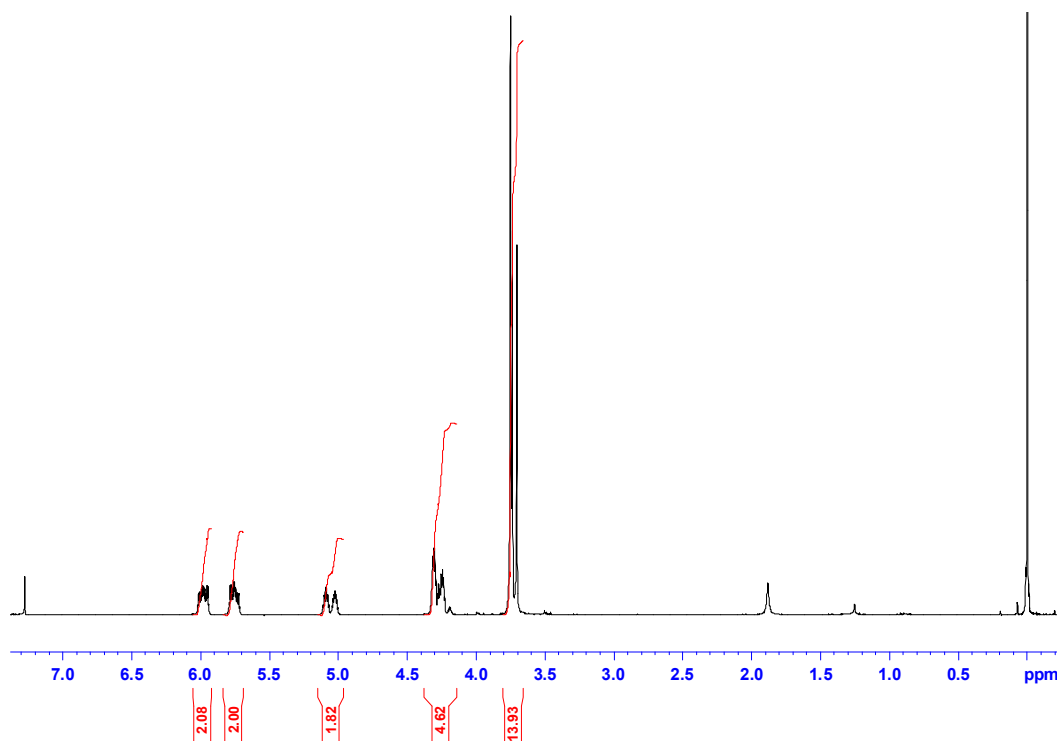
$[\alpha_D]^{20} - 302$ (c 0,8, CHCl₃). **RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃):**

(presença de rotâmeros) δ 3,67 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 4,23-

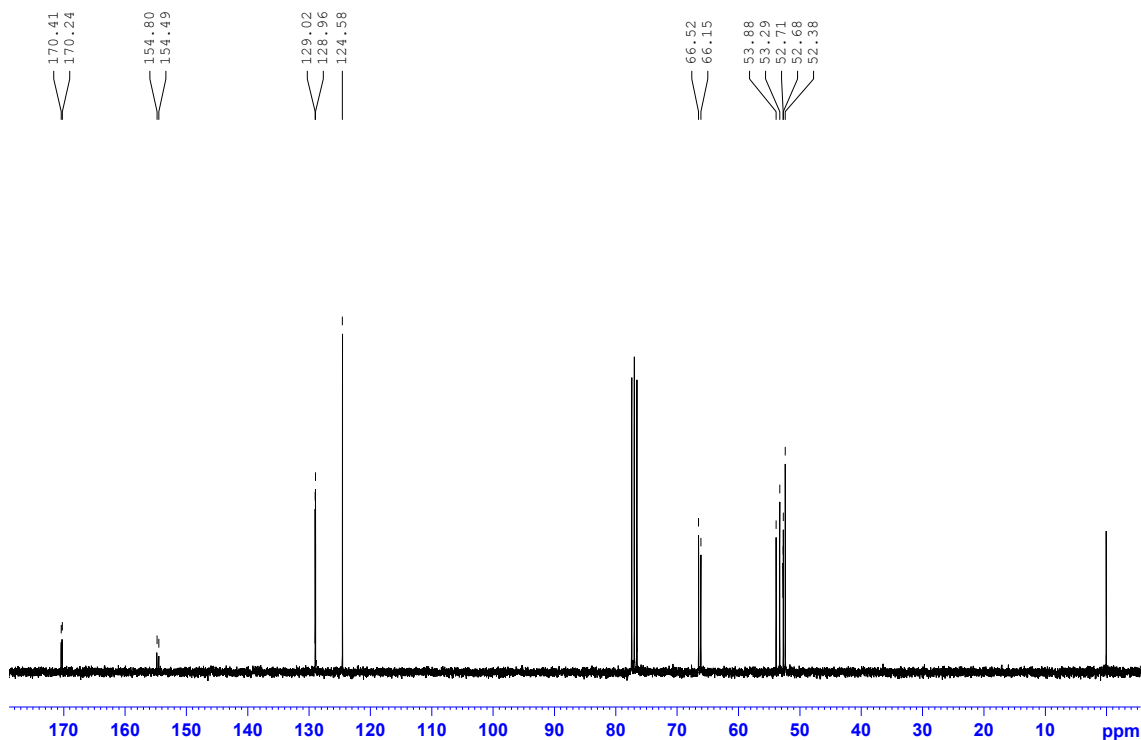
4,31 (m, 2H); 5,00-5,05 (m, 1H); 5,72-5,79 (m, 1H); 5,94-6,02 (m, 1H). **RMN**

¹³C (63 MHz, CDCl₃): (presença de rotâmeros) δ 52,38; 52,68; 52,71; 53,29;

53,88; 66,15; 66,52; 124,58; 128,96; 129,02; 154,49; 154,80; 170,24; 170,41.

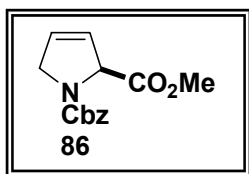


Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **59**.



Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **59**.

(2S)-2-carbometoxi-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de benzila



Óleo incolor. **CCD**: $R_f = 0,30$ AcOEt/Hexano (1:2).

$[\alpha_D]^{20} - 90$ (c 0,6, CH_2Cl_2). **RMN ^1H (250 MHz,**

CDCl_3): (presença de rotâmeros) δ 3,60 e 3,76 (s, 3H);

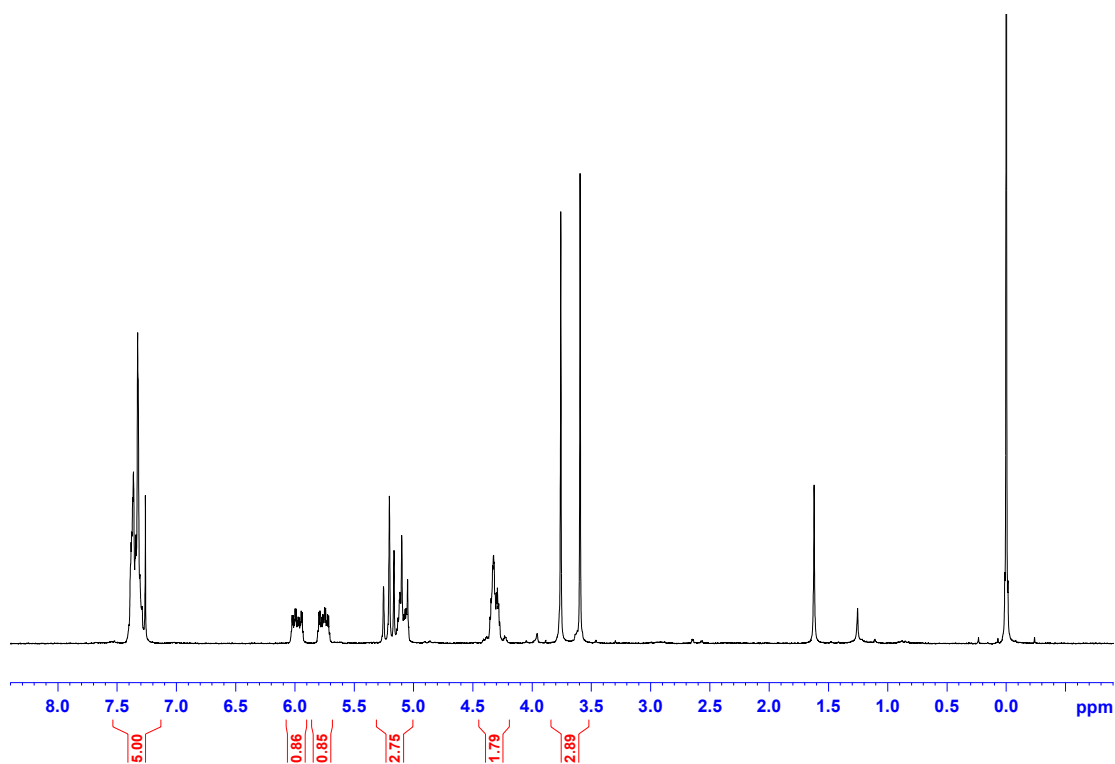
4,28-4,36 (m, 2H); 5,05-5,25 (m, 2H); 5,72-5,80 (m, 1H); 5,94-6,02 (m, 1H),

7,31-7,38 (m, 5H). **RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: (presença de rotâmeros) δ

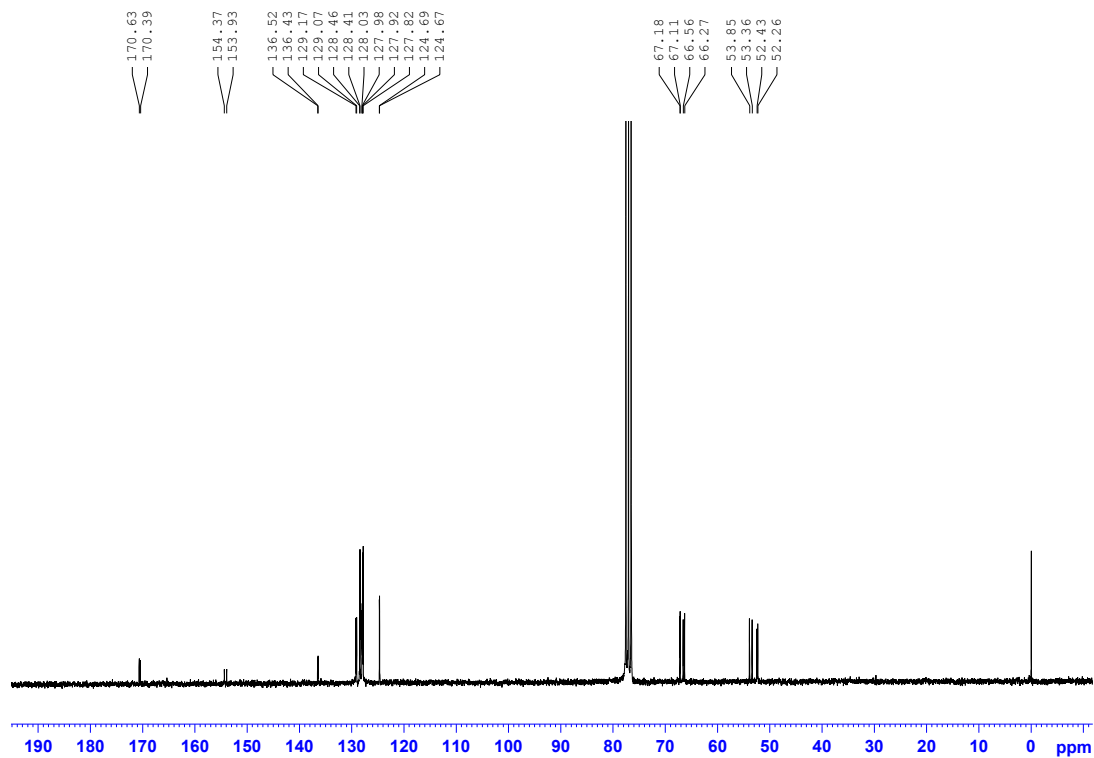
52,3; 52,4; 53,4; 53,9; 66,3; 66,6; 67,1; 67,2; 124,6; 124,7; 127,8; 127,9;

128,0; 128,04; 128,4; 128,5; 129,0; 129,2; 136,4; 136,5; 153,9; 154,4; 170,4;

170,6.

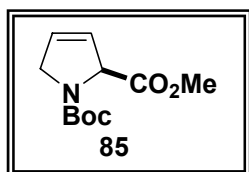


Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **86**.



Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **86**.

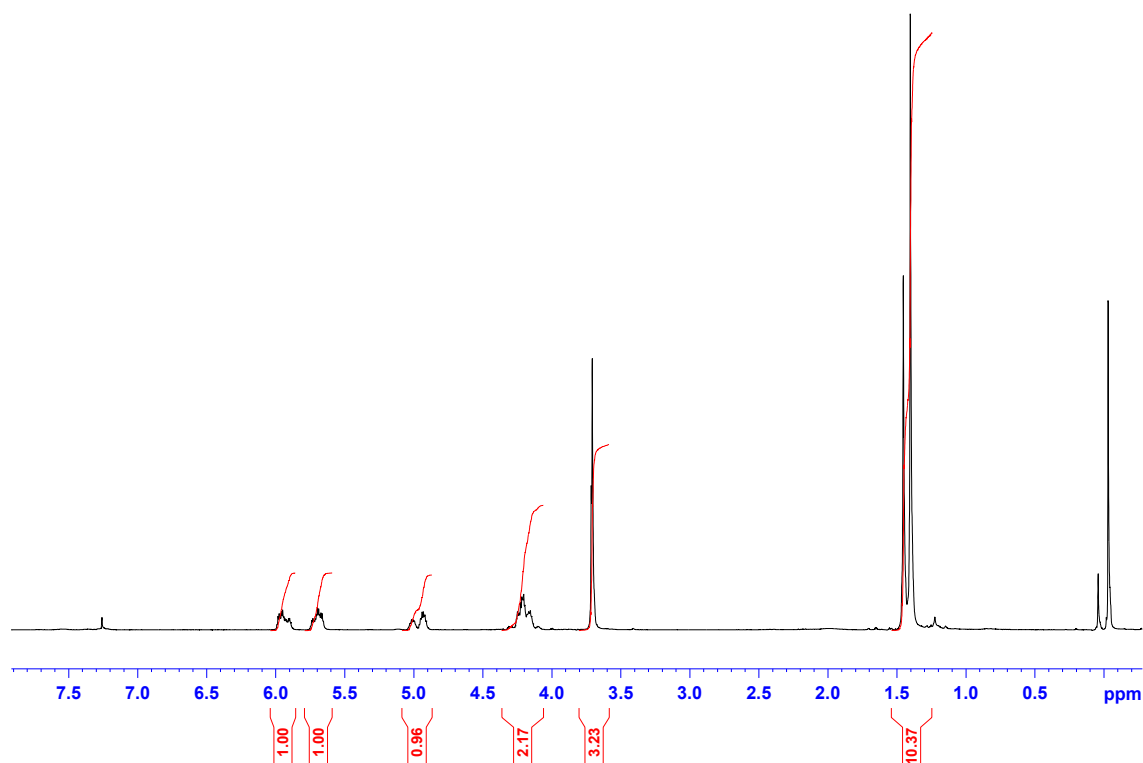
(2S)-2-carbometoxi-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butila



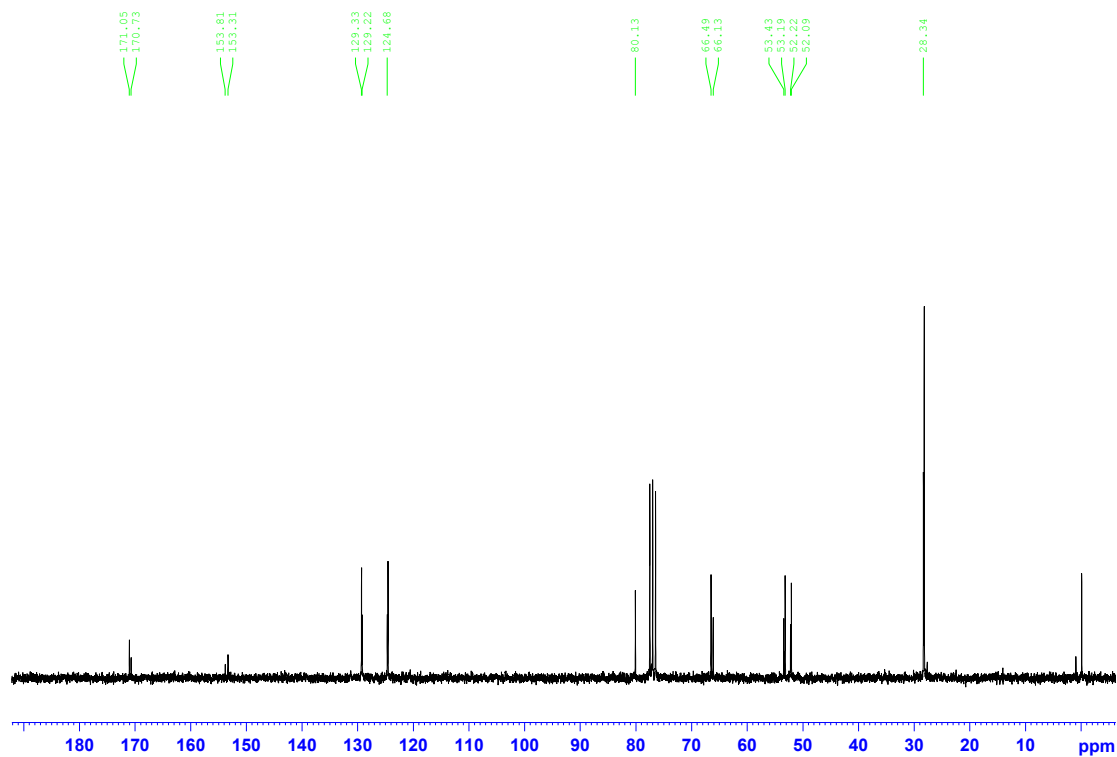
Óleo incolor. **CCD:** Rf = 0,48 AcOEt/Hexano (40%).

$[\alpha_D]^{20} - 228$ (c 0,6, MeOH). **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3):**

(presença de rotâmeros) δ 1,43 e 1,46 (s, 9H); 3,71 e 3,72 (s, 3H); 4,16-4,25 (m, 2H); 4,92-5,03 (m, 1H); 5,67-5,71 (m, 1H); 5,79-6,09 (m, 1H). **RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3):** (presença de rotâmeros) δ 28,34; 52,09, 52,22; 53,19; 53,43; 66,13; 66,49; 80,13; 124,68; 129,22; 129,33; 153,31; 153,81; 170,73; 171,05.

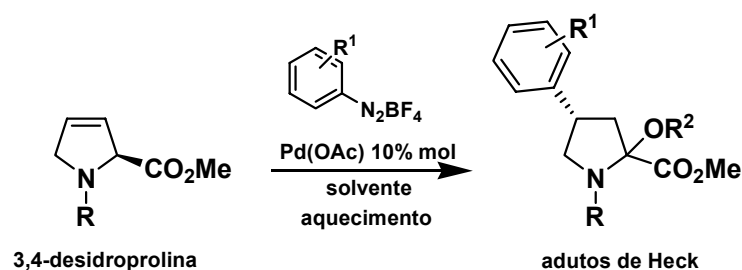


Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **85**.



Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **85**.

5.5.2. Procedimentos experimentais referentes a obtenção dos adutos de Heck 4-arilados



Protocolo A para Arilação de Heck (MeOH/aquecimento convencional):

Em uma solução da olefina (0,050 g; 0,27 mmol) em 1,0 mL de metanol, foi adicionado o sal de diazônio (0,54 mmol) e 10 mol % de Pd(OAc)₂. A mistura foi agitada à 60 °C. Transcorrido 2h de reação forma adicionados mais sal de diazônio. Após o consumo total da olefina, a reação foi diluída com 20 mL de AcOEt e lavada com 50 mL de solução saturada de NaHCO₃ e solução de NaCl. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada sob vácuo até seca. O produto de reação foi purificado por sílica flash, e o rendimento para cada exemplo determinado.

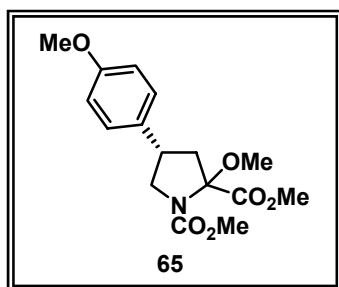
Protocolo B para Arilação de Heck (MeOH/aquecimento microondas):

Em uma solução da olefina (0,050 g; 0,27 mmol) em 1,0 mL de metanol, foi adicionado o sal de diazônio (0,54 mmol) e 10 mol % de Pd(OAc)₂. A mistura reacional foi preparada em tubo selado e submetido a microondas (100 W de potência, T=100 °C, 12-30 minutos). Após este período procedeu-se como no protocolo A.

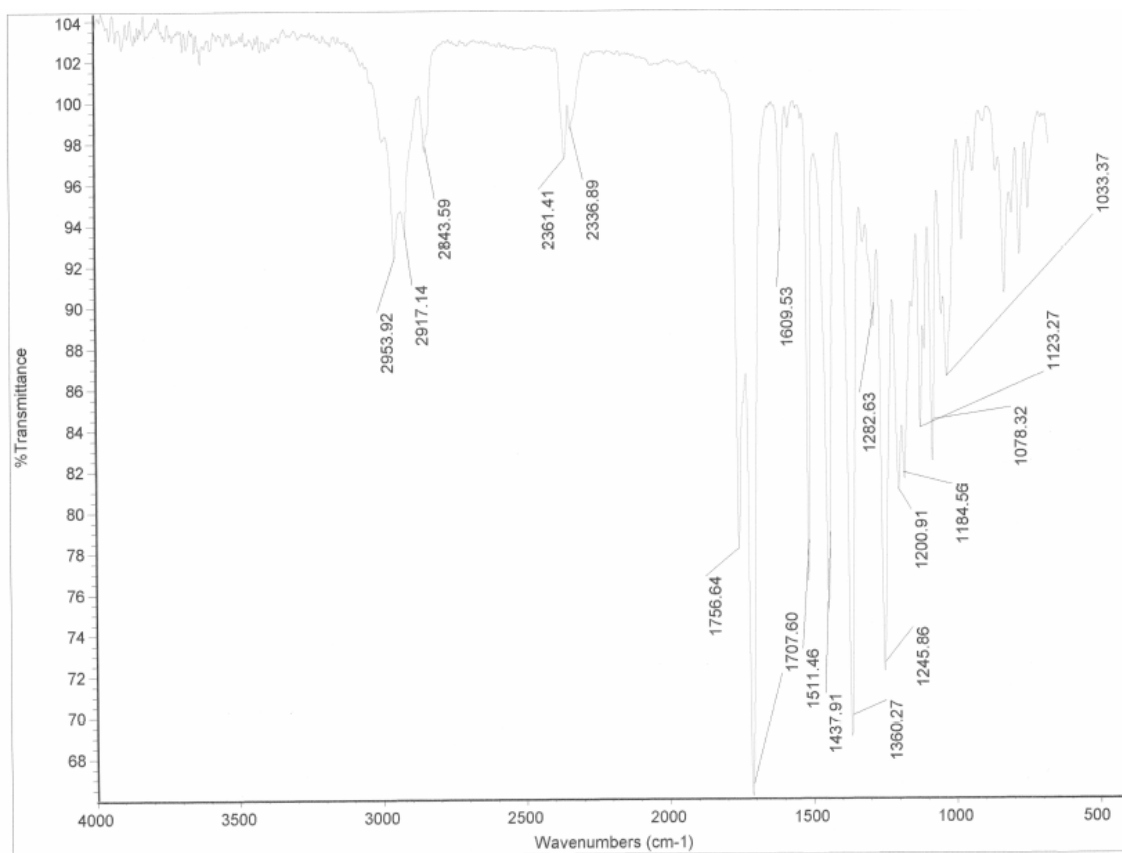
P rotocolo C para Arilação de Heck (H₂O/aquecimento convencional):

A olefina foi dissolvida na mistura de solventes CH₃CN/H₂O/AcOH (3:6:1) levando o pH da reação a 3,0 e em seguida foram adicionados 2,0 equivalentes do sal de diazônio (0,54 mmol), adicionados em porções no decorrer da reação e 10 mol % de Pd(OAc)₂. Após o consumo total do material de partida, a reação foi diluída com 40 mL de AcOEt e lavada com 20 mL de saturada de NaHCO₃ e solução de NaCl. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada sob vácuo até secar. O produto de reação foi purificado por sílica flash, e o rendimento para cada exemplo determinado.

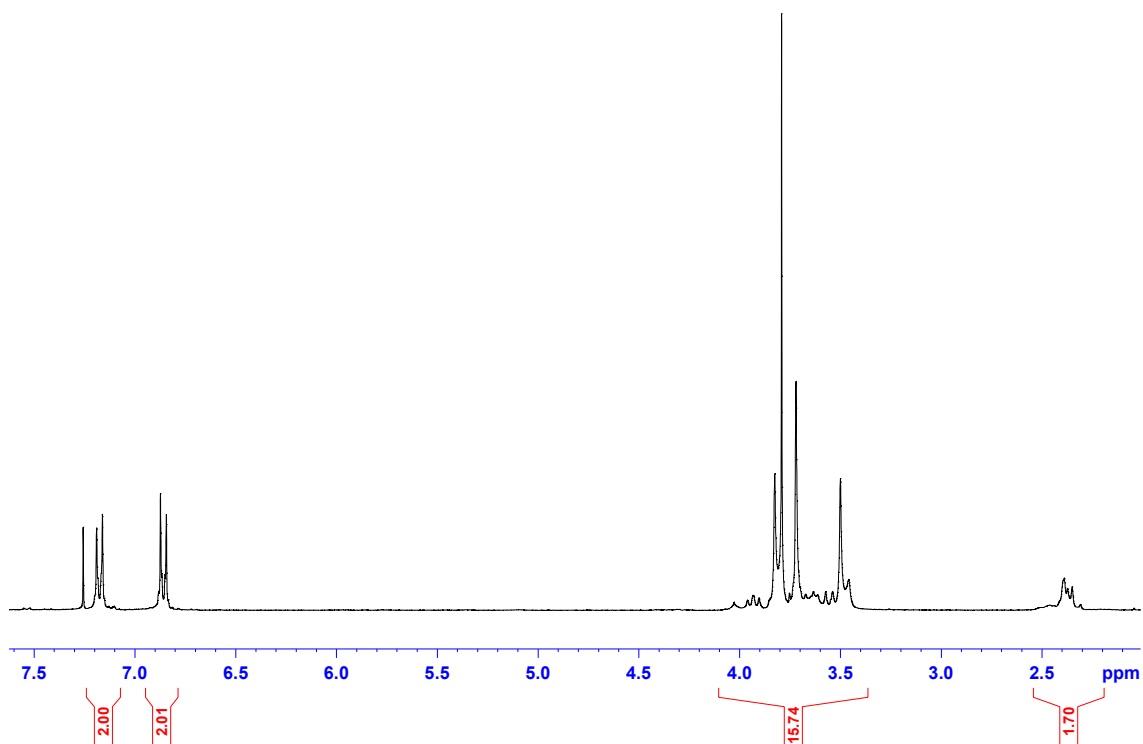
(4S)-2-carbometoxi-2-metoxi-4-(4-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila



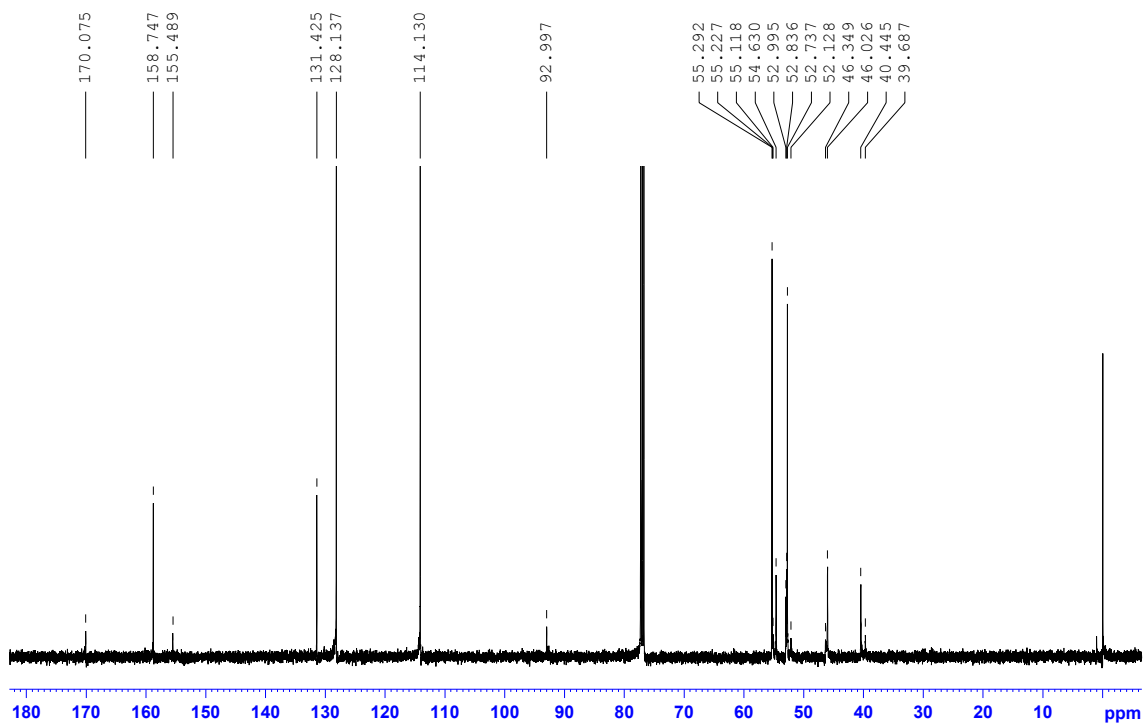
Obtido como um óleo marrom. **IV** (filme, cm⁻¹): ν 2953, 2899, 2837, 1758, 1710, 1612, 1515, 1444, 1364, 1249, 1199, 1180, 1032, 831. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)**: (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 2,27-2,54 (m, 2H); 3,45-4,08 (m, 15H) – (Sinais sobrepostos); 6,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)**: (presença de rotâmeros e diastereoisômeros) δ 39,67; 40,44; 46,02; 52,73; 52,99; 54,63; 55,29; 92,99; 114,13; 128,13; 131,41; 158,75; 170,07. **HRMS (ESI)**: Valor calculado para C₁₆H₂₁NO₆Na: 346,1267; Valor encontrado: 346,1096.



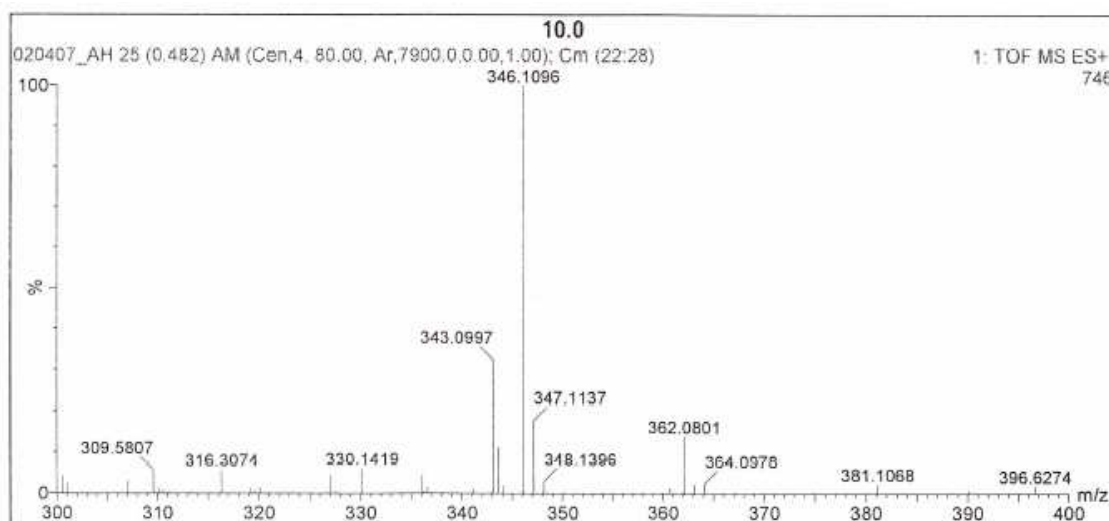
Espectro de infravermelho do composto **65**.



Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **65**.

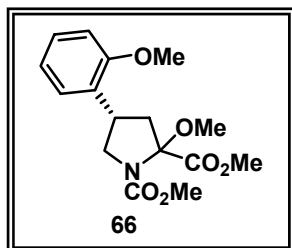


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **65**.

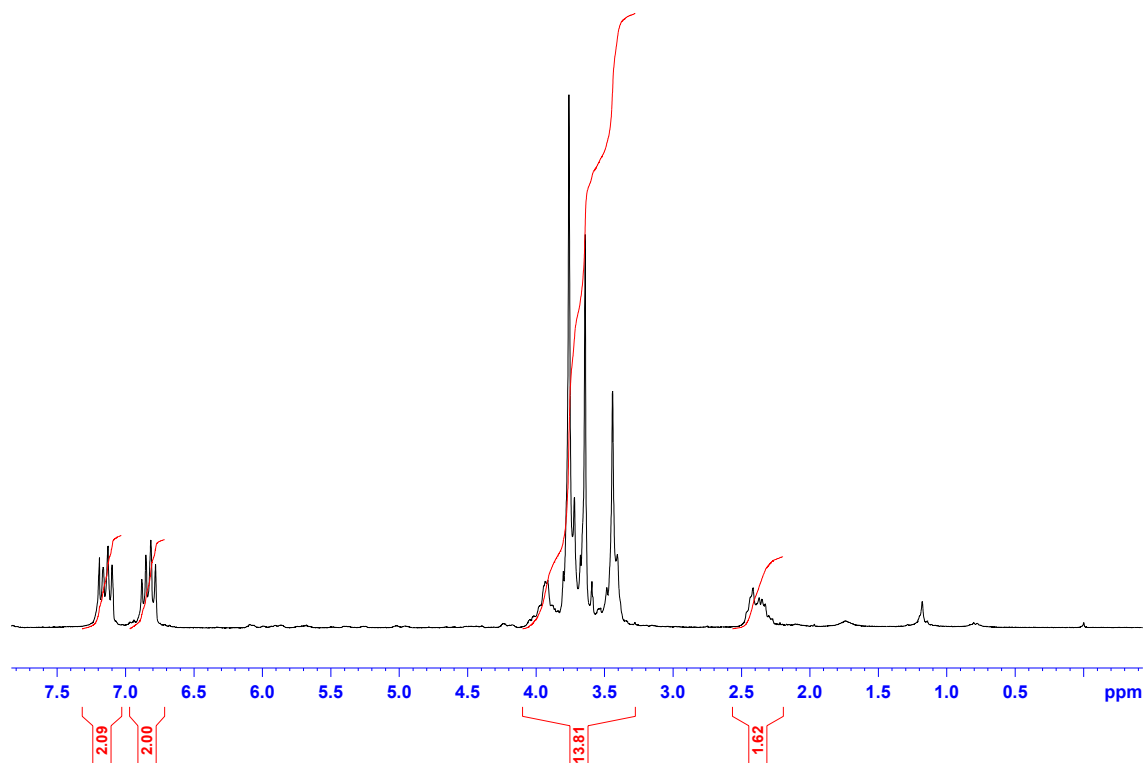


Espectro de massas de alta resolução do composto **65**.

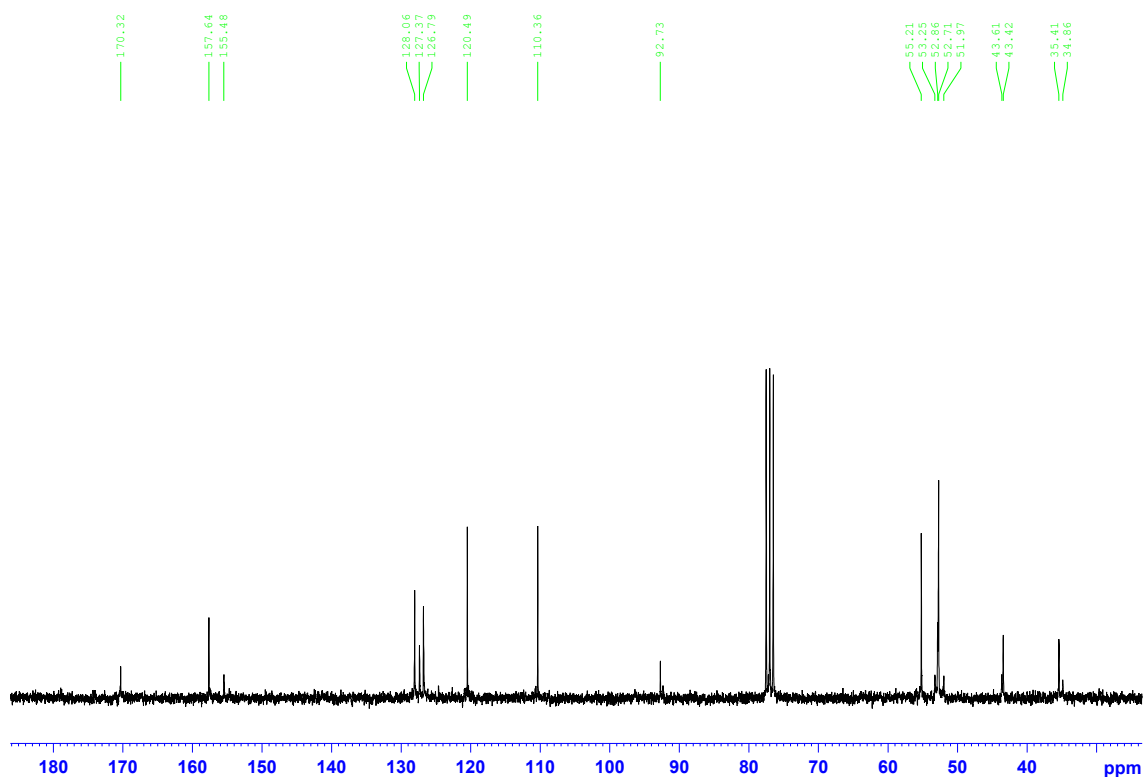
(4S)-2-carbometoxi-2-metoxi-4-(2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila



Obtido como um óleo marrom. **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3):** (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 2,30-2,42 (m, 2H); 3,40-4,04 (m, 15H) – (Sinais sobrepostos); 6,86-6,96 (m, 2H); 7,09-7,19 (m, 2H). **RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3):** (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 34,85; 35,41; 43,41; 43,61; 51,96; 52,70; 52,85; 53,24; 55,20; 92,72; 110,36; 120,49; 126,78; 127,36; 128,06; 155,47; 157,64; 170,31.

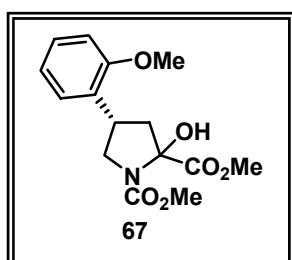


Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **66**.



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

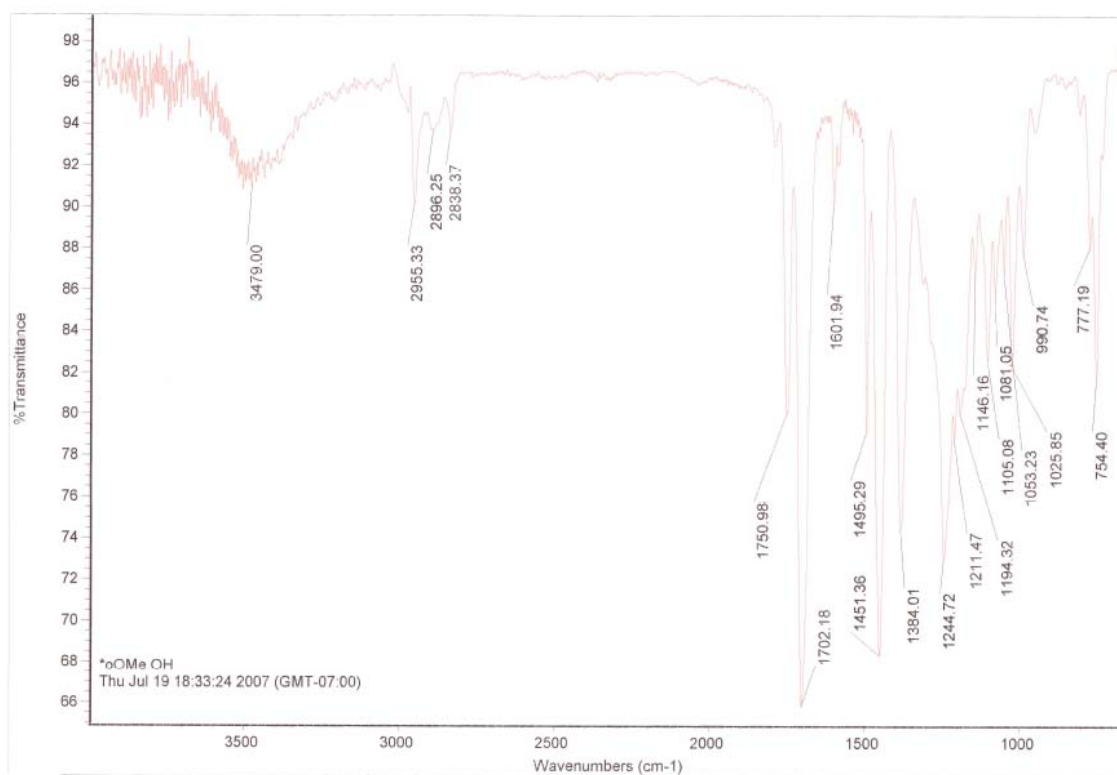
(4*S*)-2-carbometoxi-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila



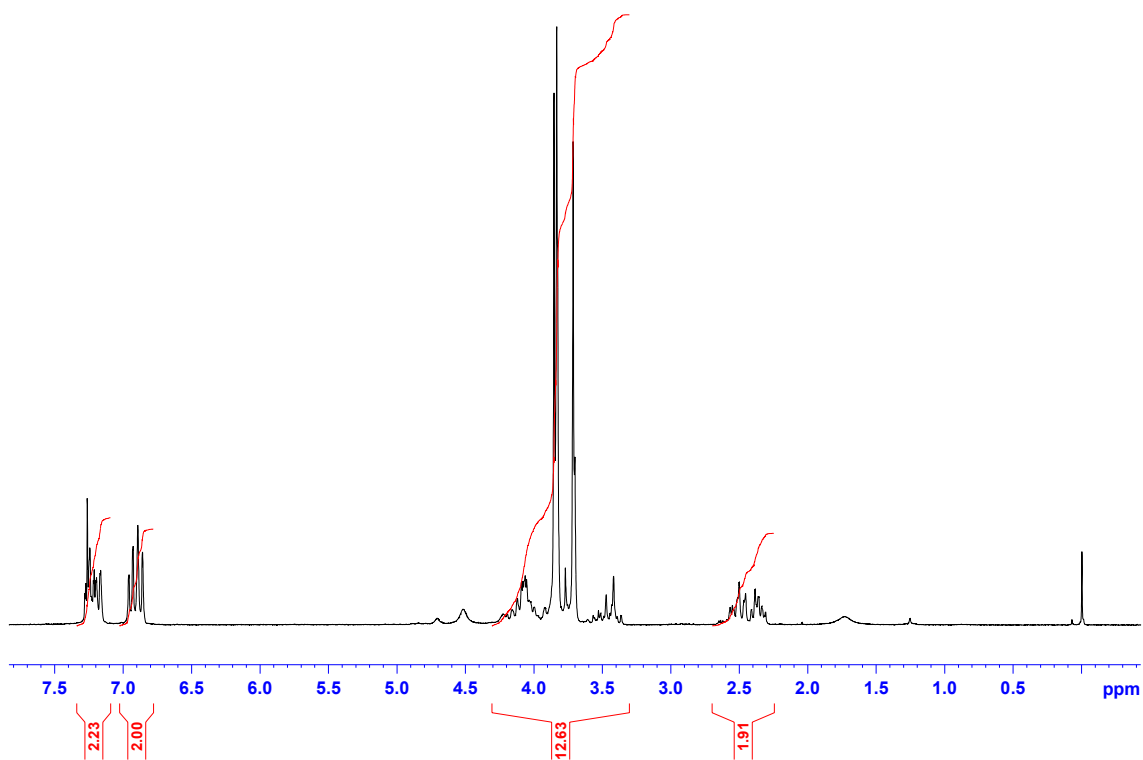
Obtido como um óleo marrom. **IV (filme, cm^{-1}):** ν 3479, 2955, 2896, 2838, 1750, 1702, 1601, 1495, 1451, 1384, 1244, 1211, 1194, 1146, 1105, 1053, 1025, 990, 777, 754.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 2,33-2,57 (m, 2H); 3,42-4,12 (m, 12H) – (Sinais sobrepostos); 6,86-6,96 (m, 2H); 7,16-7,28 (m, 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3):** (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 34,91; 35,48; 43,50; 43,72; 52,03; 52,32; 52,77, 52,84; 52,94; 53,31; 55,27; 92,81; 110,43; 120,57; 126,88; 127,47; 128,12; 155,55; 157,73;

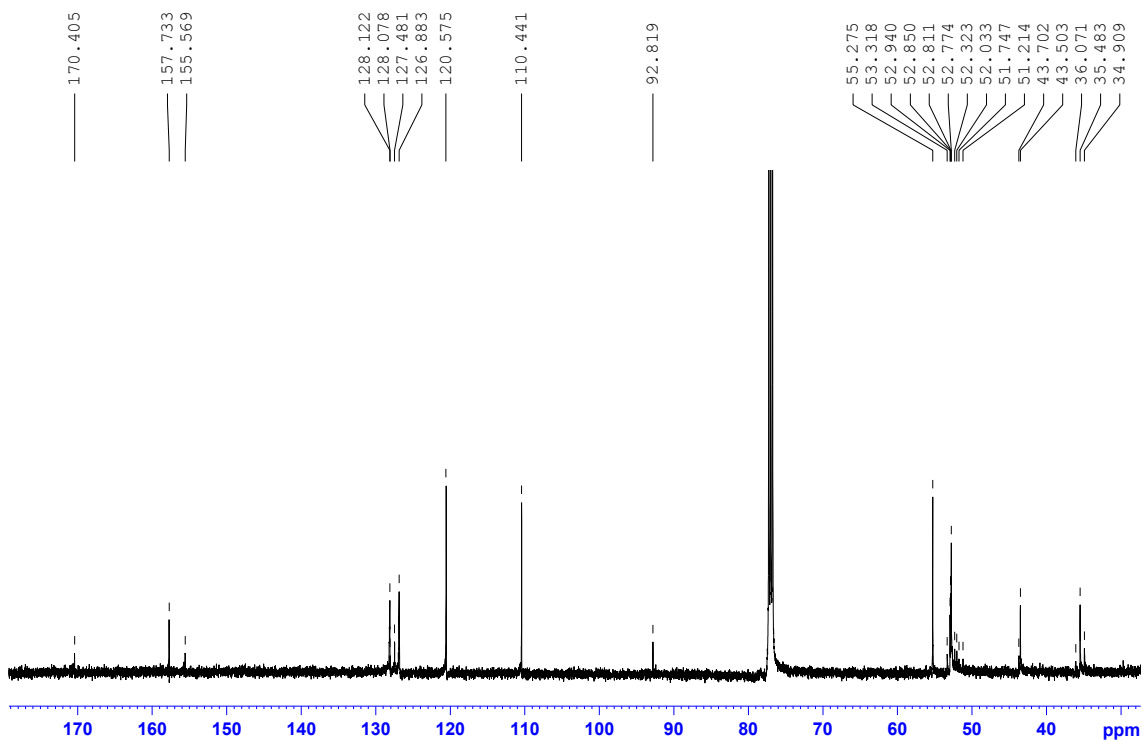
170,40. **HRMS (ESI)**: Valor calculado para $C_{15}H_{19}NO_6Na$: 332,1110; Valor encontrado: 332,1104.



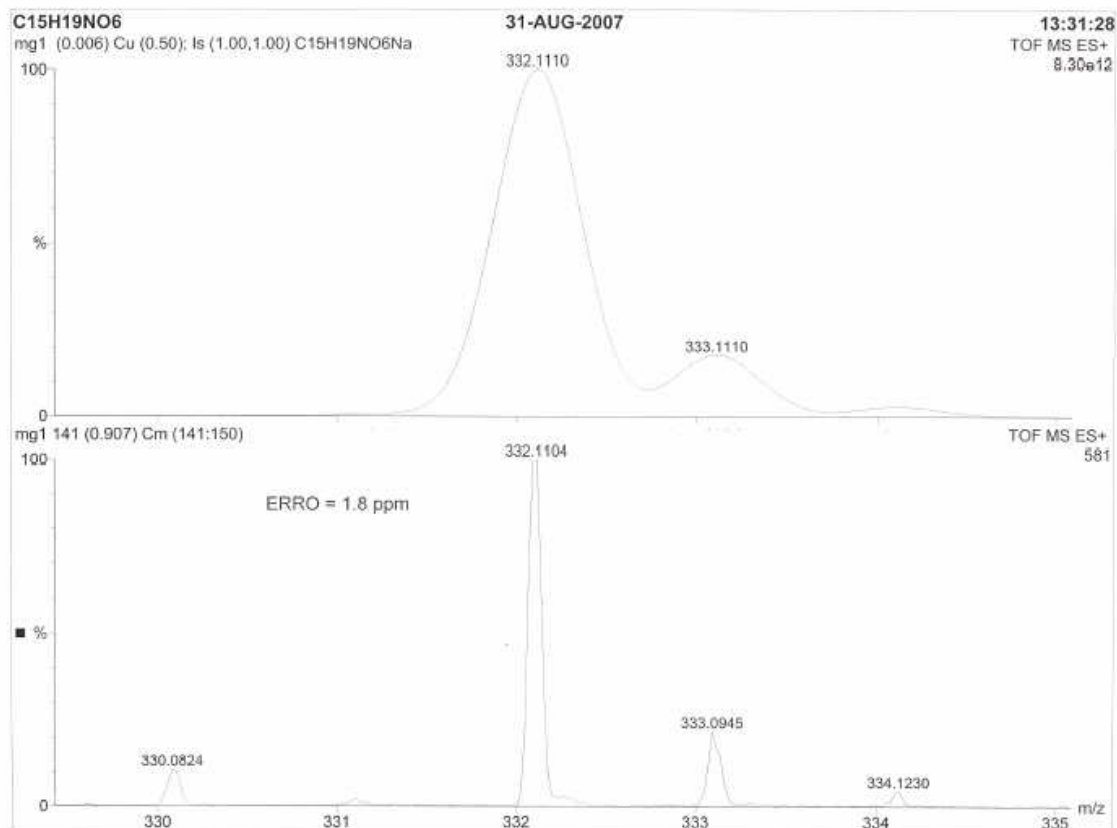
Espectro de infravermelho do composto **67**.



Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **67**.

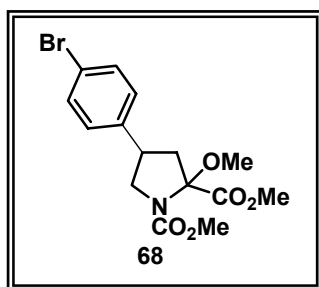


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **67**.



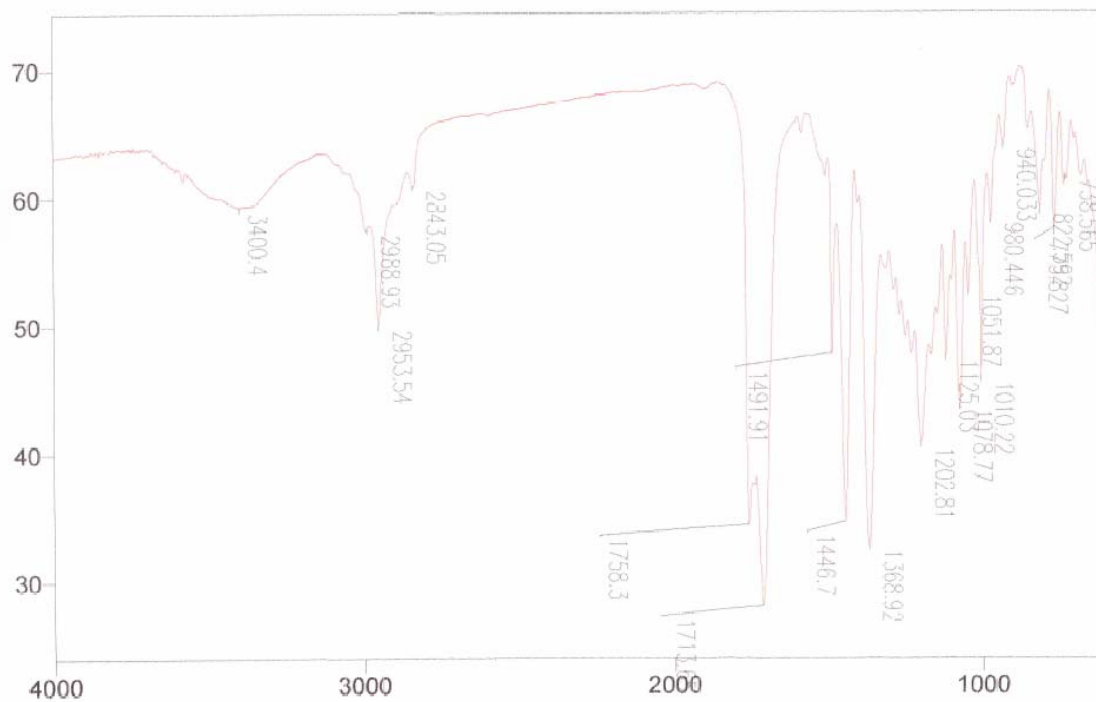
Espectro de massas de alta resolução do composto **67**.

2-carbometoxi-2-metoxi-4-(4-bromoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila

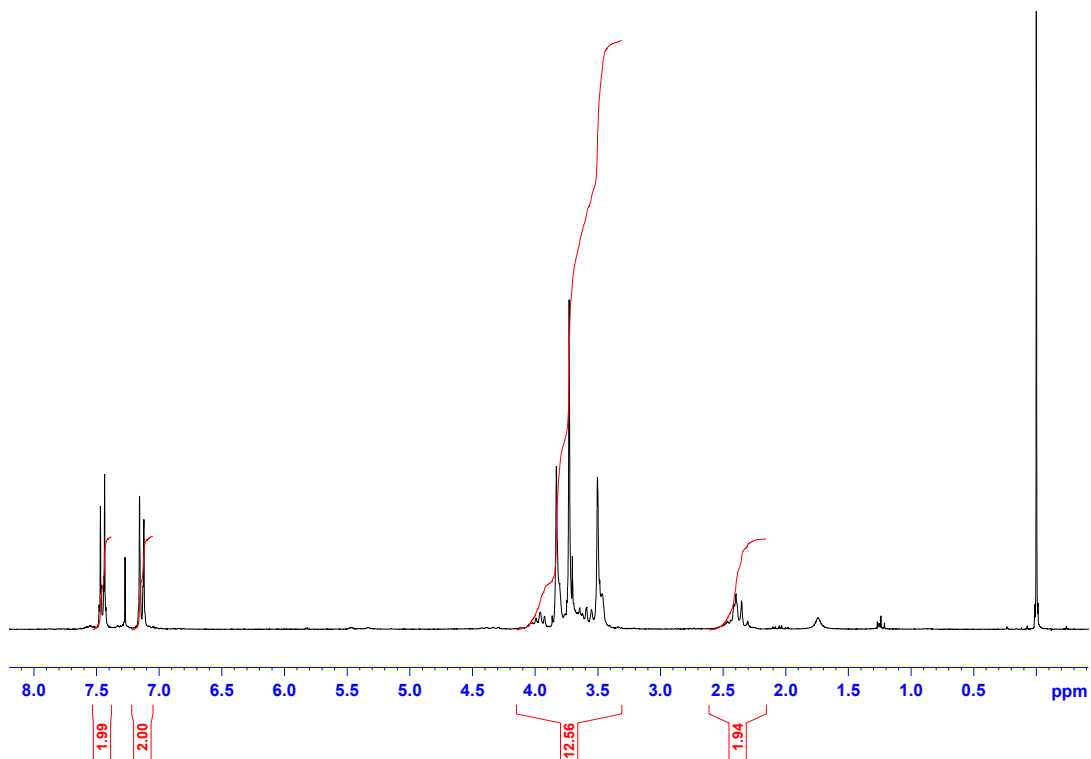


Obtido como um óleo marrom. **IV** (filme, cm^{-1}): ν 2988, 2953, 2843, 1758, 1713, 1491, 1446, 1368, 1202, 1125, 1078, 1051, 1010, 980, 940, 822. **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 2,29-2,43 (m, 2H); 3,45-3,98 (m, 12H) – (Sinais sobrepostos); 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 39,98; 40,62; 45,74; 45,80; 52,84; 52,93; 53,05; 54,21; 92,85;

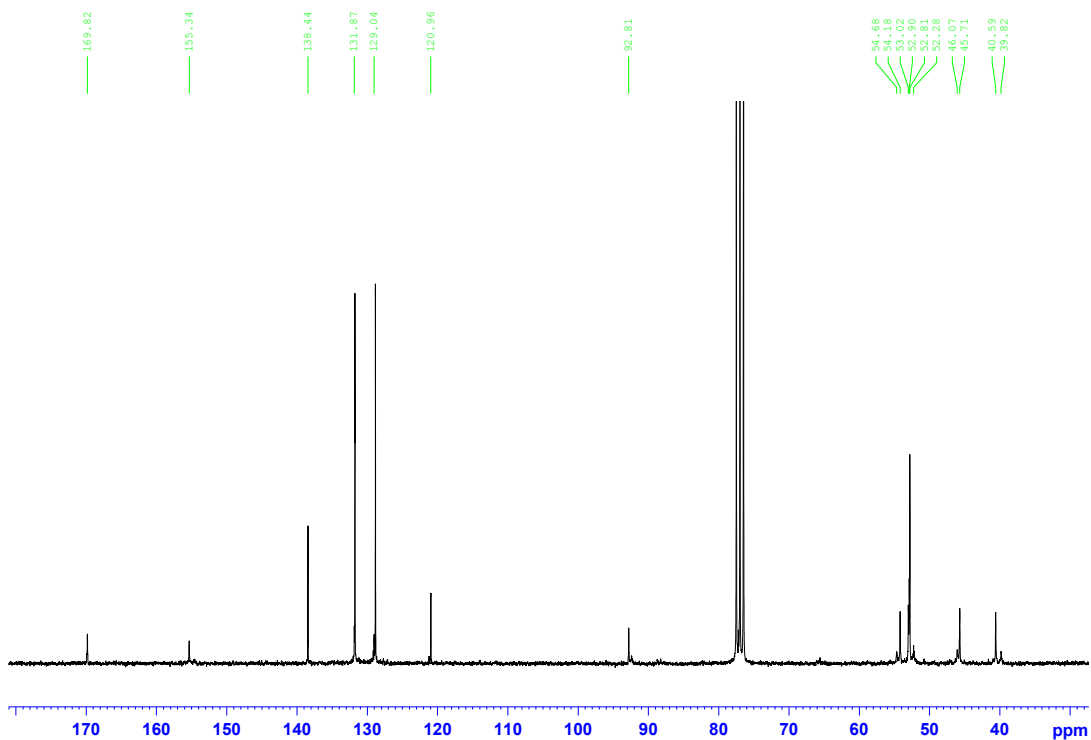
121,00; 128,89; 131,80; 138,47; 155,37; 169,85. **HRMS (EI)**: Valor calculado para $C_{14}H_{15}BrNO_4$ (M – OMe): 341,0263; Valor encontrado: 341,0165.



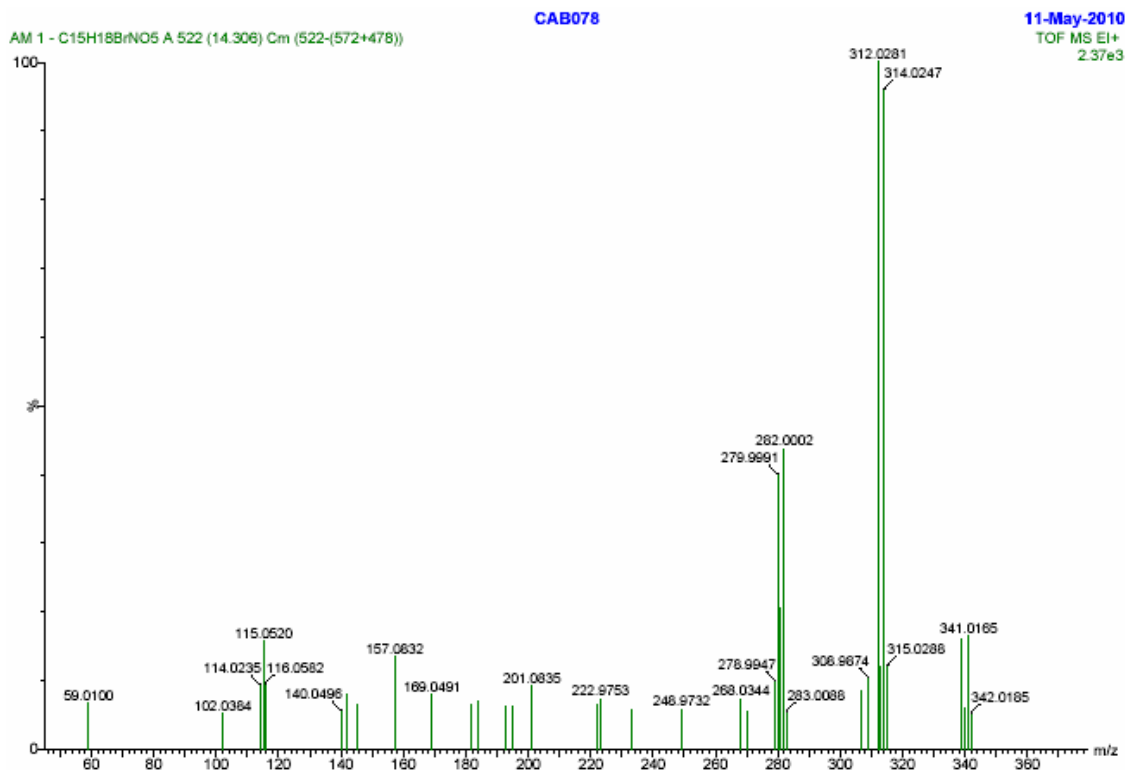
Espectro de infravermelho do composto **68**.



Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **68**.

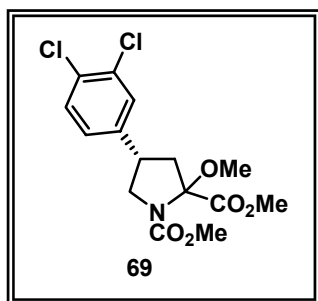


Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **68**.



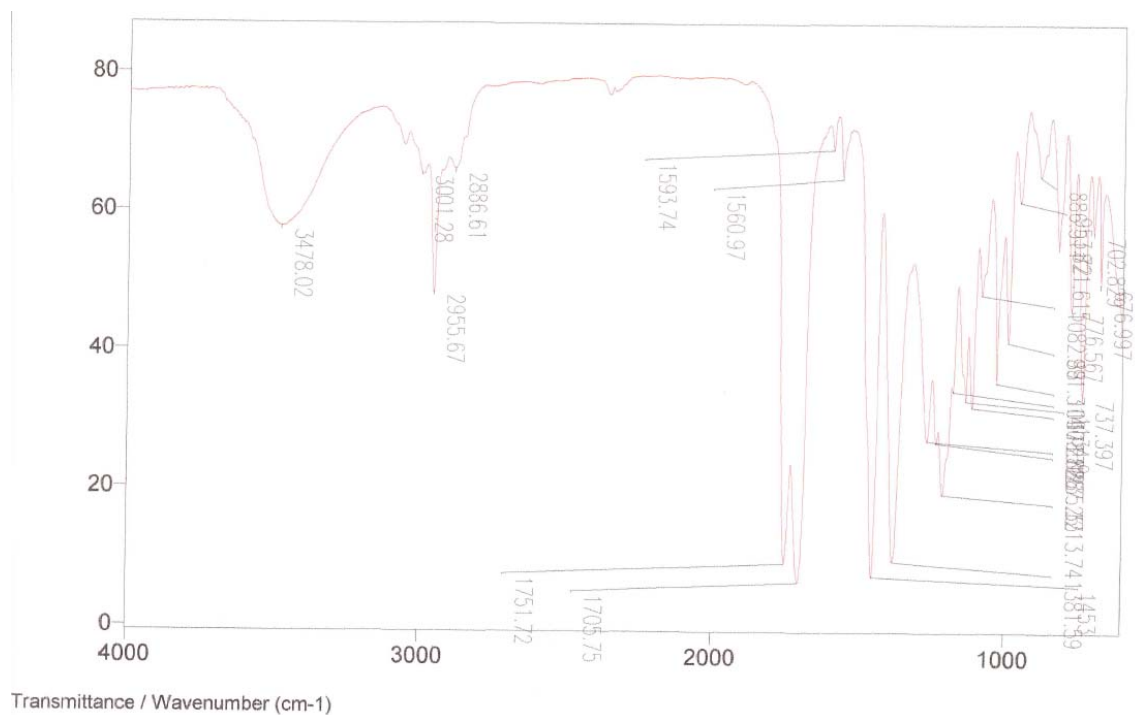
Espectro de massas de alta resolução do composto **68**.

(4S)-2-carbometoxi-2-metoxi-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila

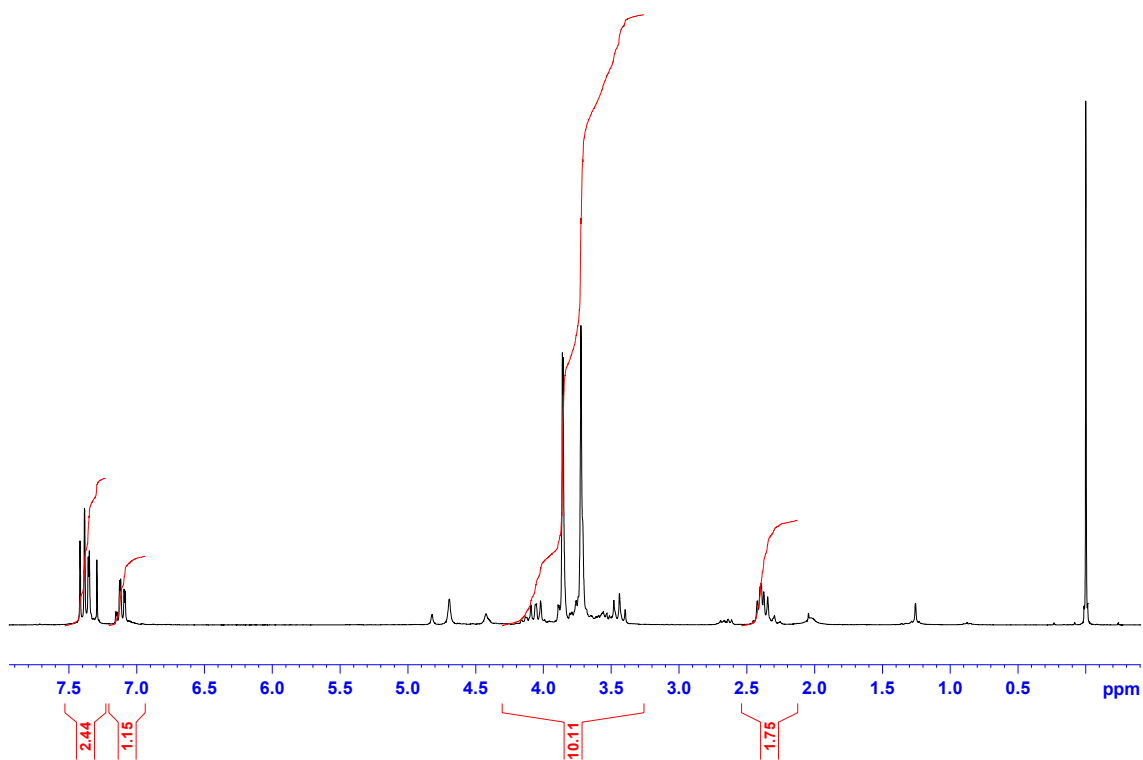


Obtido como um óleo marrom. **IV** (filme, cm^{-1}): ν 3478, 3001, 2955, 1751, 1705, 1453, 1381, 1105, 930, 737. **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 2,29-2,42 (m, 2H); 3,39-4,16 (m, 12H) – (Sinais sobrepostos); 7,08-7,15 (m, 1H); 7,29-7,42 (m, 2H). **RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 39,53; 40,32; 40,51; 44,26; 44,84; 46,05; 52,21; 52,69; 53,14; 53,29; 87,60; 88,49; 88,85; 126,46; 126,54;

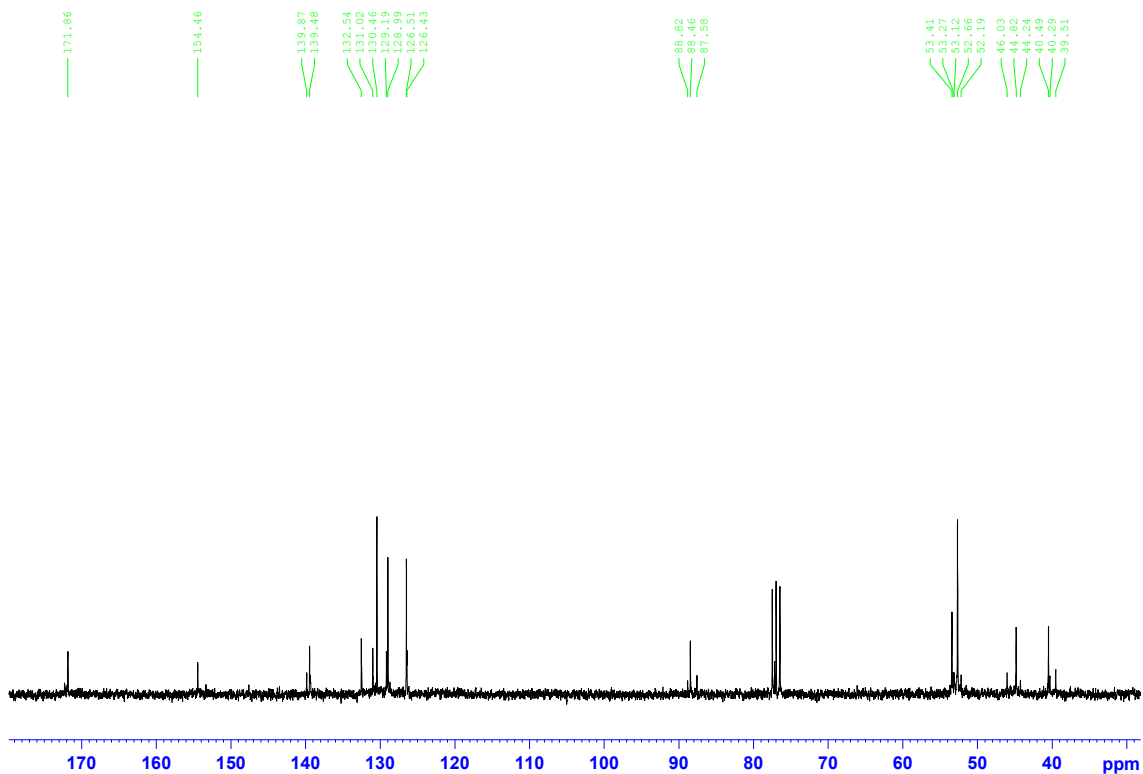
129,01; 130,49; 131,04; 132,56; 139,50; 139,89; 154,49; 171,88. **HRMS (ESI)**: Valor calculado para $C_{15}H_{17}Cl_2NO_5Na$ ($M + Na^+$): 384,0381; Valor encontrado: 384,0283.



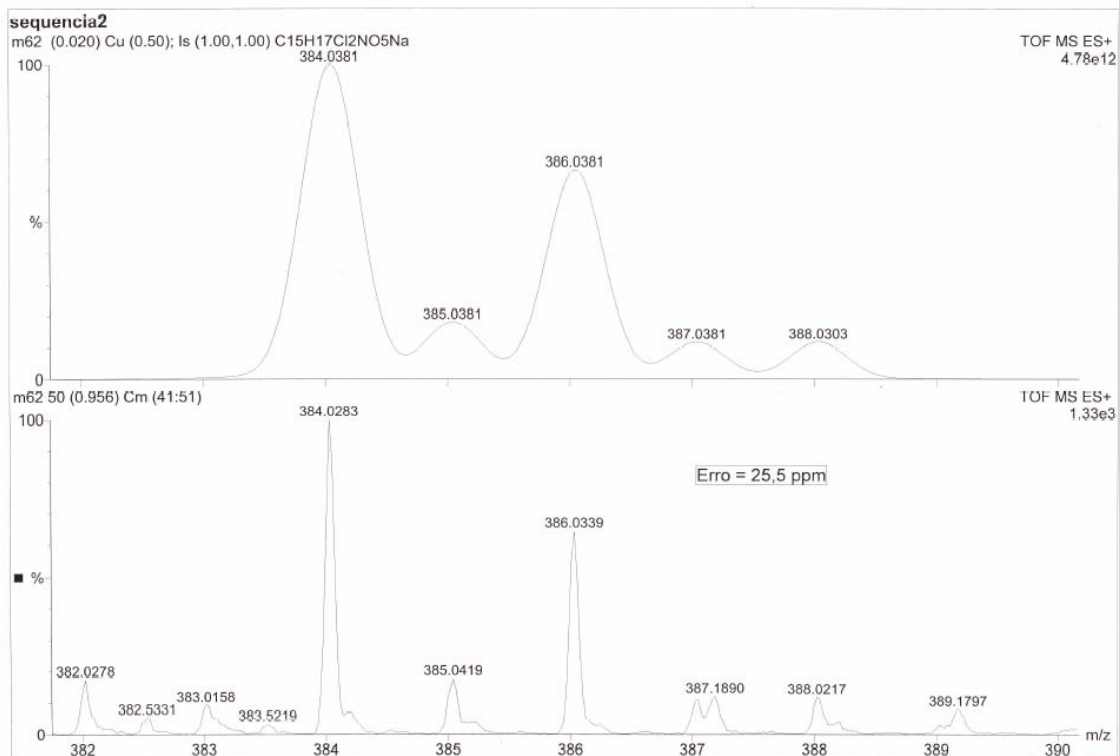
Spectro de infravermelho do composto **69**.



Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **69**.

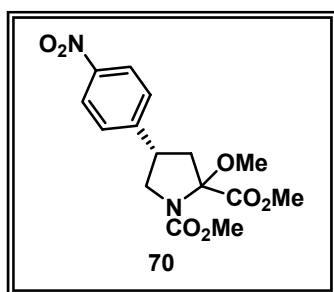


Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **69**.



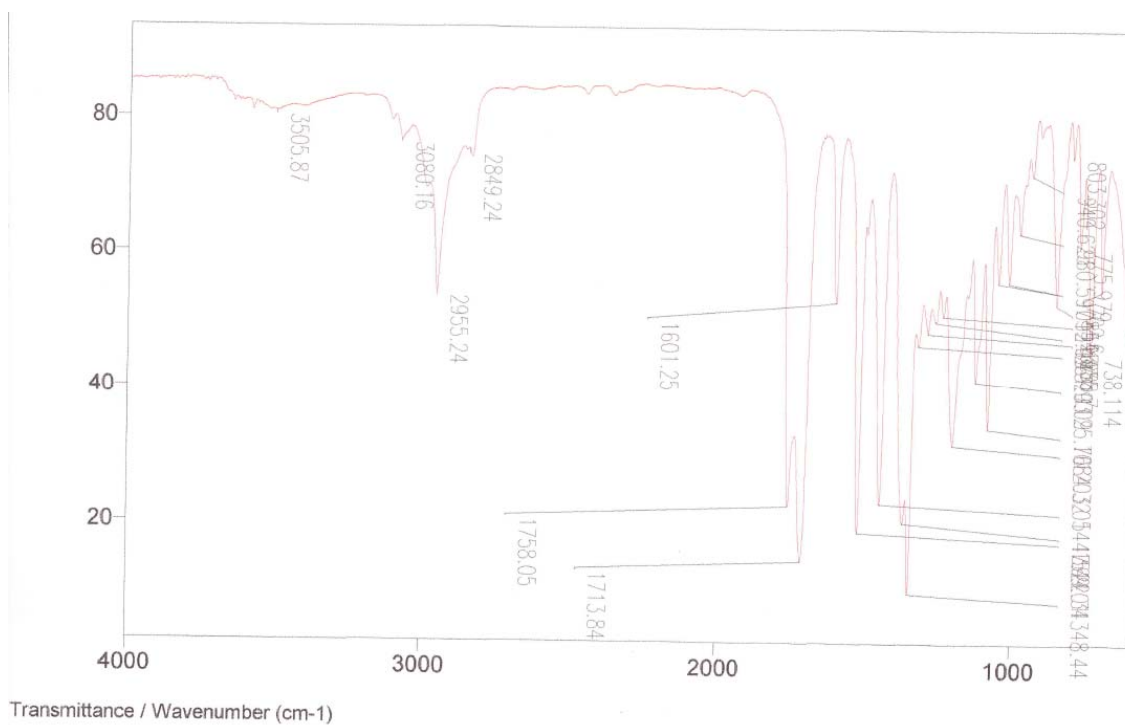
Espectro de massas de alta resolução do composto **69**.

(4S)-2-carbometoxi-2-metoxi-4-(4-nitrofenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila

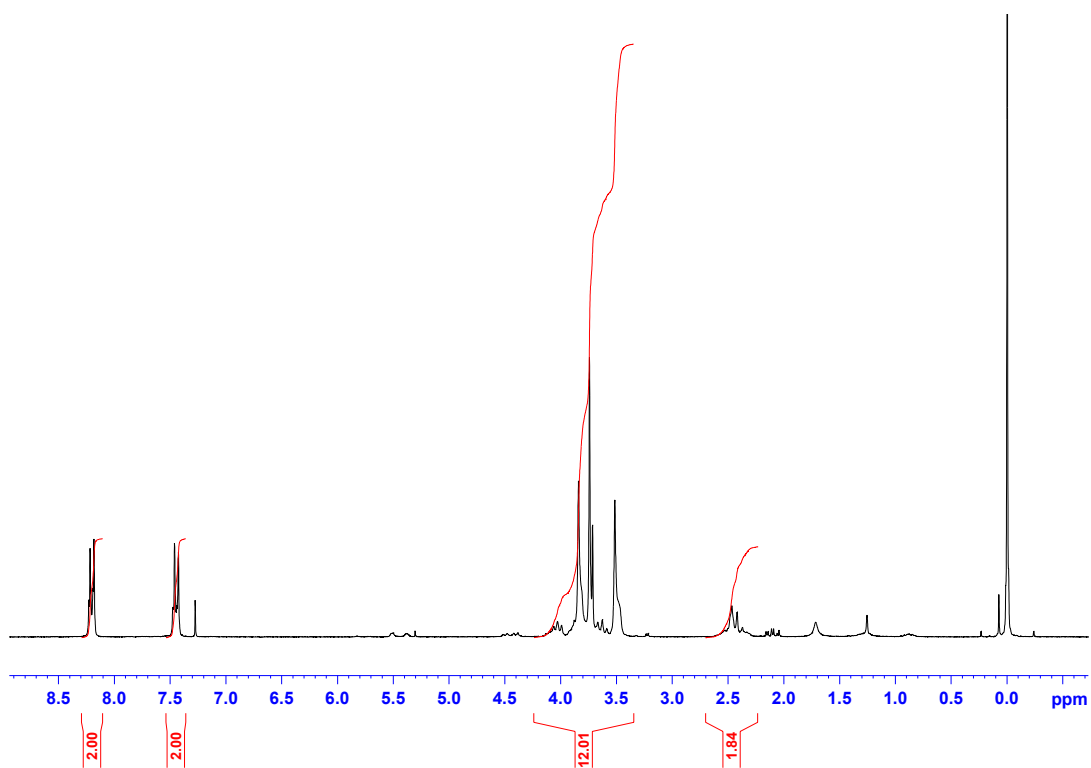


Obtido como um óleo marrom. **IV** (filme, cm^{-1}): ν 3505, 3080, 2955, 2849, 1758, 1713, 1601, 1522, 1348, 1084, 738. **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 2,25-2,46 (m, 1H); 2,47-2,78 (m, 1H); 3,25-3,83 (m, 12H) – (Sinais sobrepostos); 7,43 (d, $J = 8,75$ Hz, 2H); 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 40,92; 45,60; 52,41; 52,88; 52,99; 53,07; 53,82;

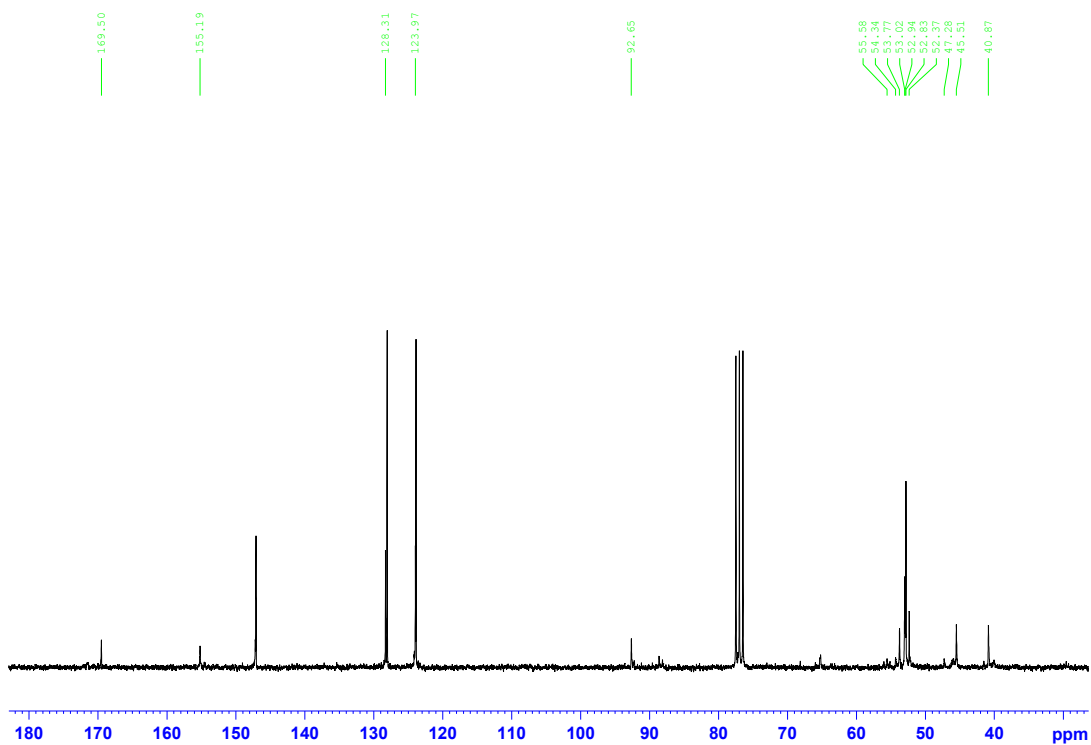
92,71; 123,93; 128,09; 147,11; 155,23; 169,55. **HRMS (EI)**: Valor calculado para $C_{13}H_{15}N_2O_5$ (M – CO_2Me): 279,0981; Valor encontrado: 279,0956.



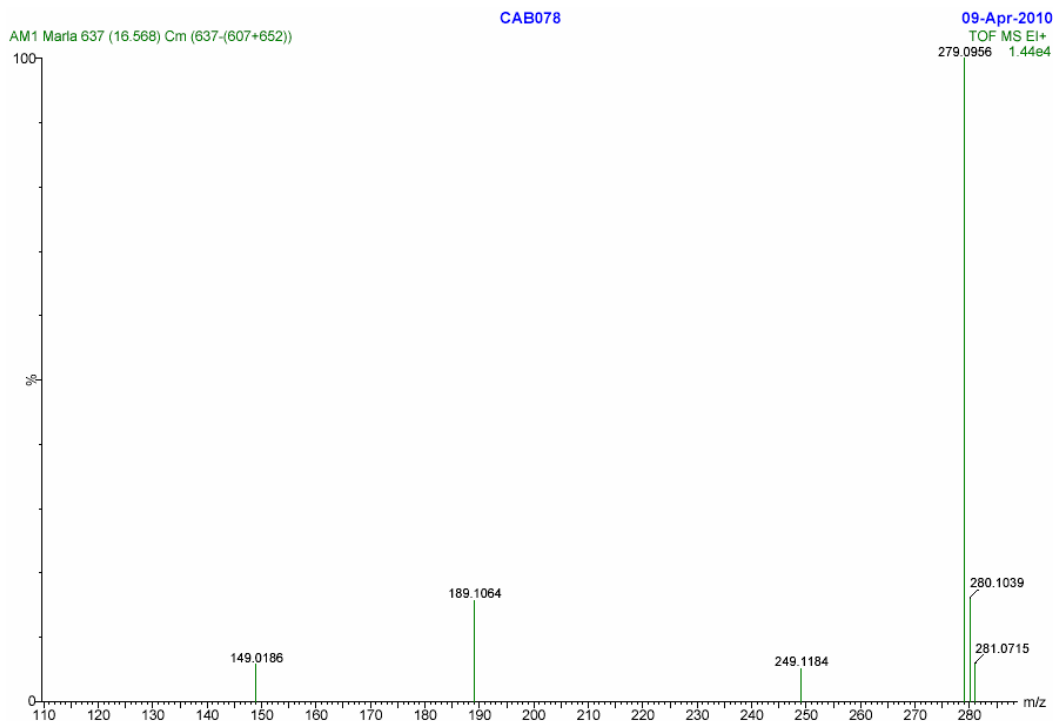
Espectro de infravermelho do composto **70**.



Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **70**.

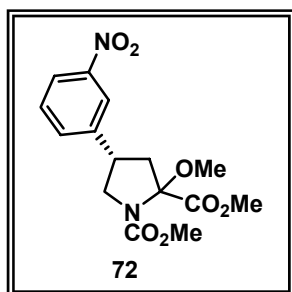


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **70**.



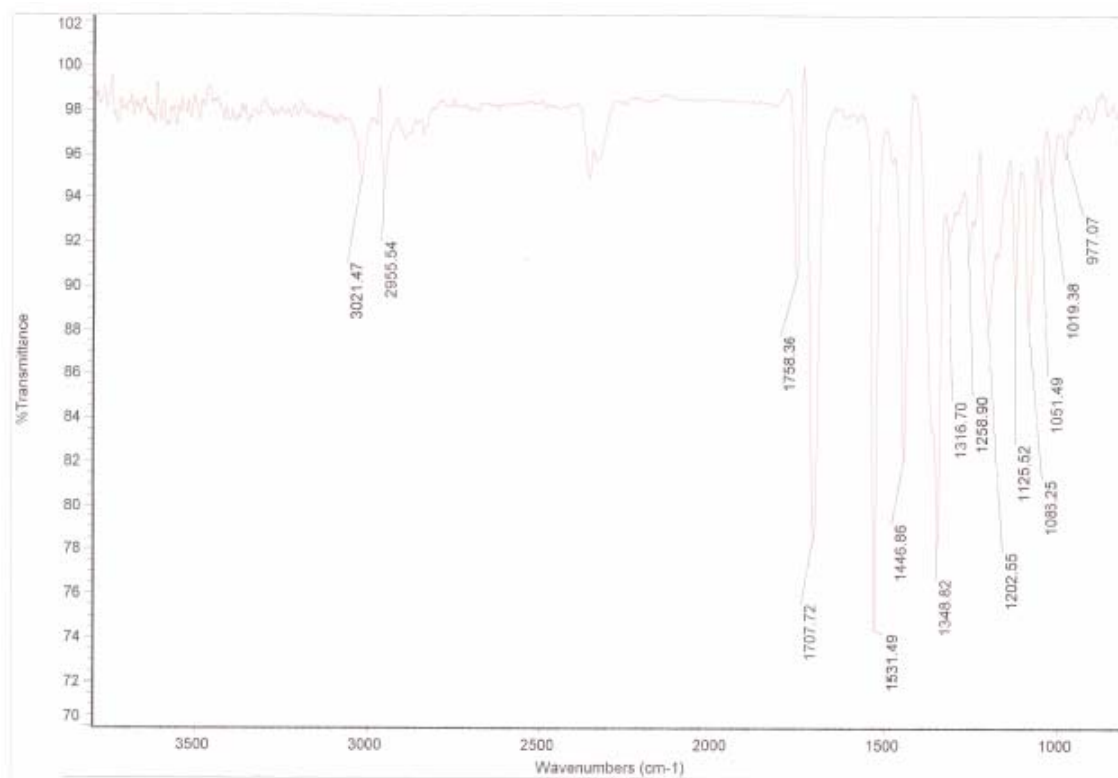
Espectro de massas de alta resolução do composto **70**.

(4S)-2-carbometoxi-2-metoxi-4-(3-nitrofenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila

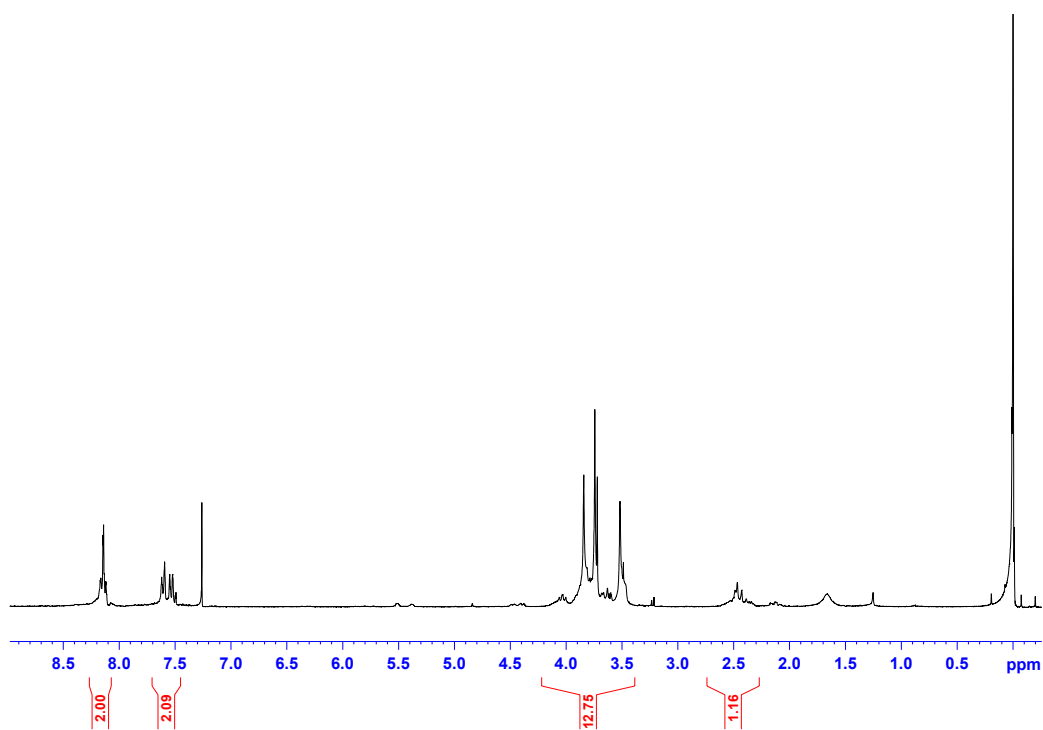


Obtido como um óleo marrom. **IV** (filme, cm^{-1}): ν 3021, 2955, 1758, 1707, 1531, 1446, 1348, 1348, 1316, 1258, 1202, 1125, 1086, 1051, 1019, 977. **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)**: (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 2,28-2,61 (m, 2H); 3,42-4,19 (m, 12H) – (Sinais sobrepostos); 7,44 (m, 2H); 8,19 (m, 2H). **RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 40,75; 41,30; 45,62; 46,00; 52,46; 52,92; 53,03; 53,11; 53,95; 92,69; 122,07; 122,37; 122,56; 129,73; 129,79; 133,52; 133,81; 141,66; 148,48; 169,98; 178,01.

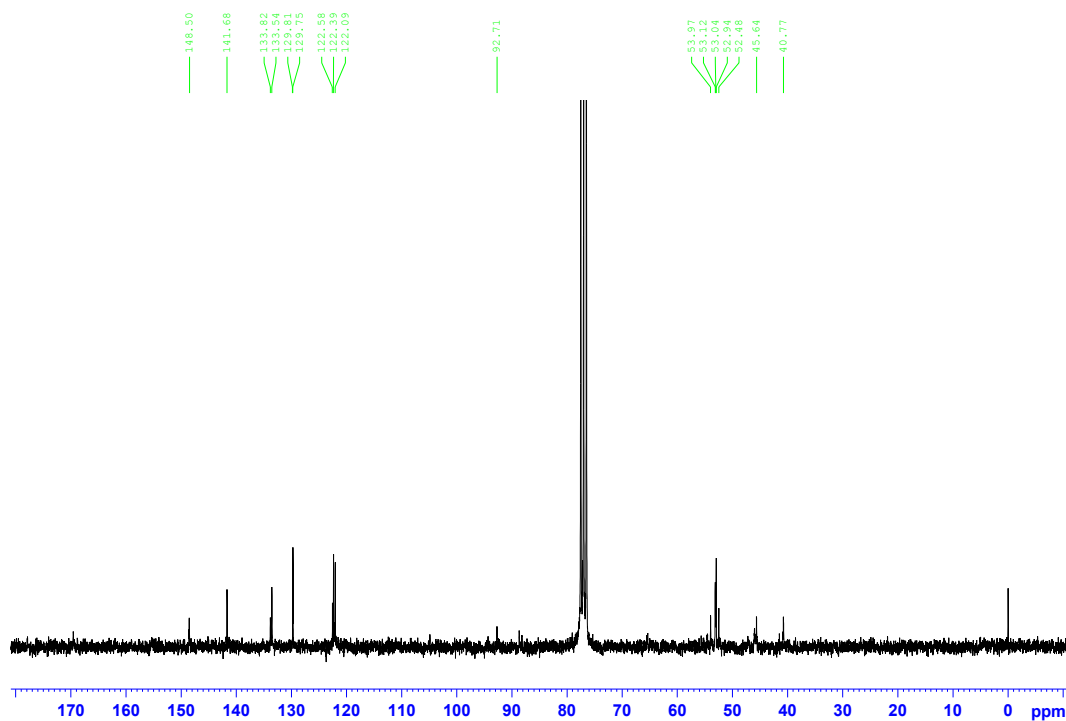
HRMS (EI): Valor calculado para $C_{14}H_{15}N_2O_6$ (M – OMe): 307,0930; Valor encontrado: 307,0933.



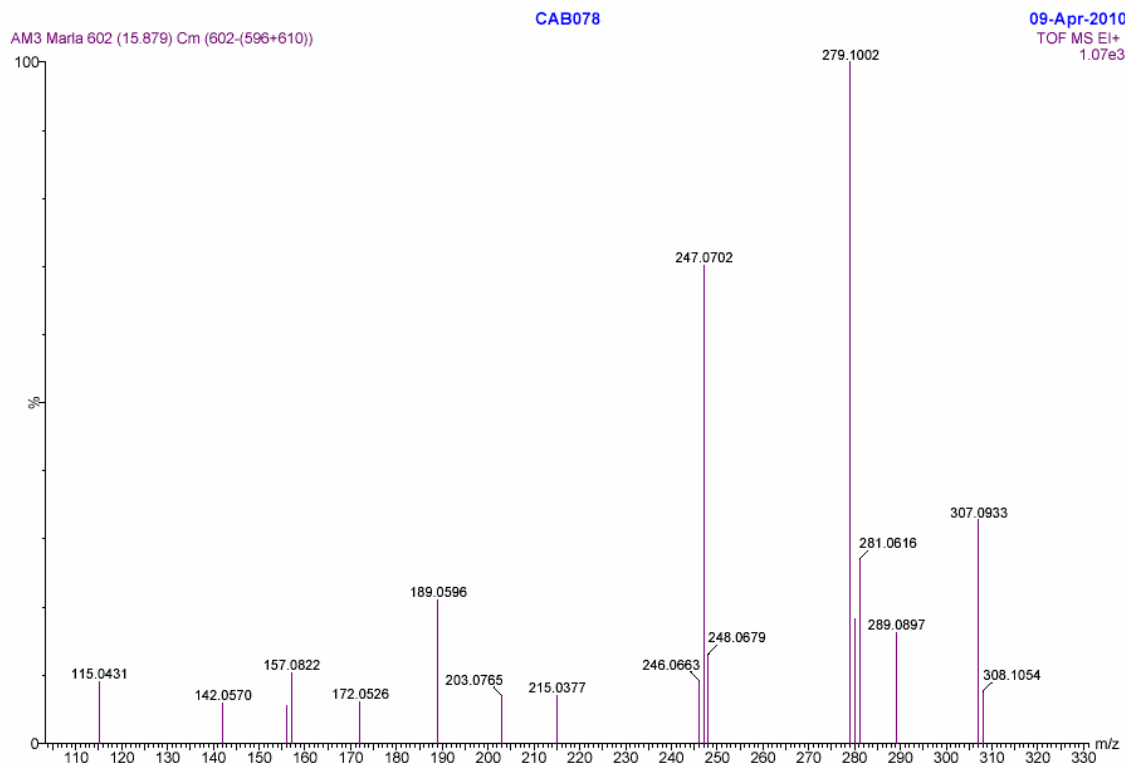
Espectro de infravermelho do composto **72**.



Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **72**.

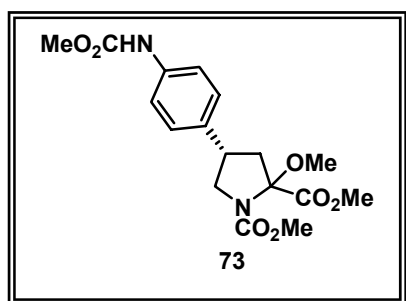


Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **72**.



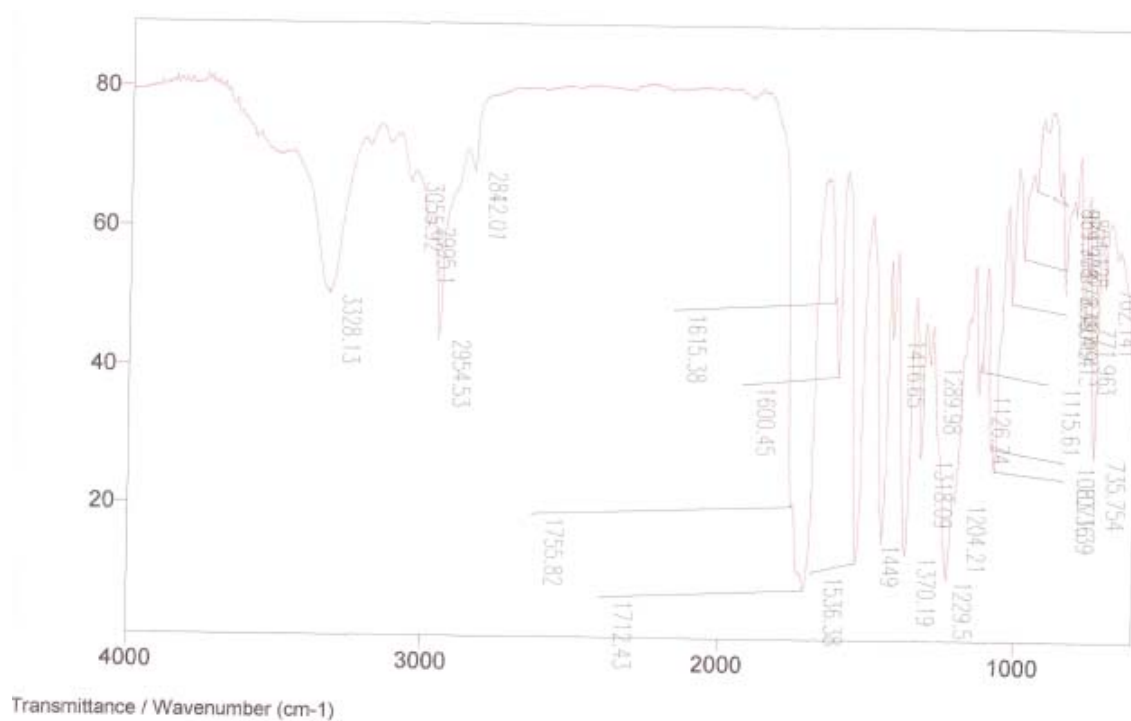
Espectro de massas de alta resolução de composto **72**.

(4*S*)-2-carbometoxi-2-metoxi-4-{4-[(metoxycarbonil)amino]fenil}-pirrolidina-1-carboxilato de metila

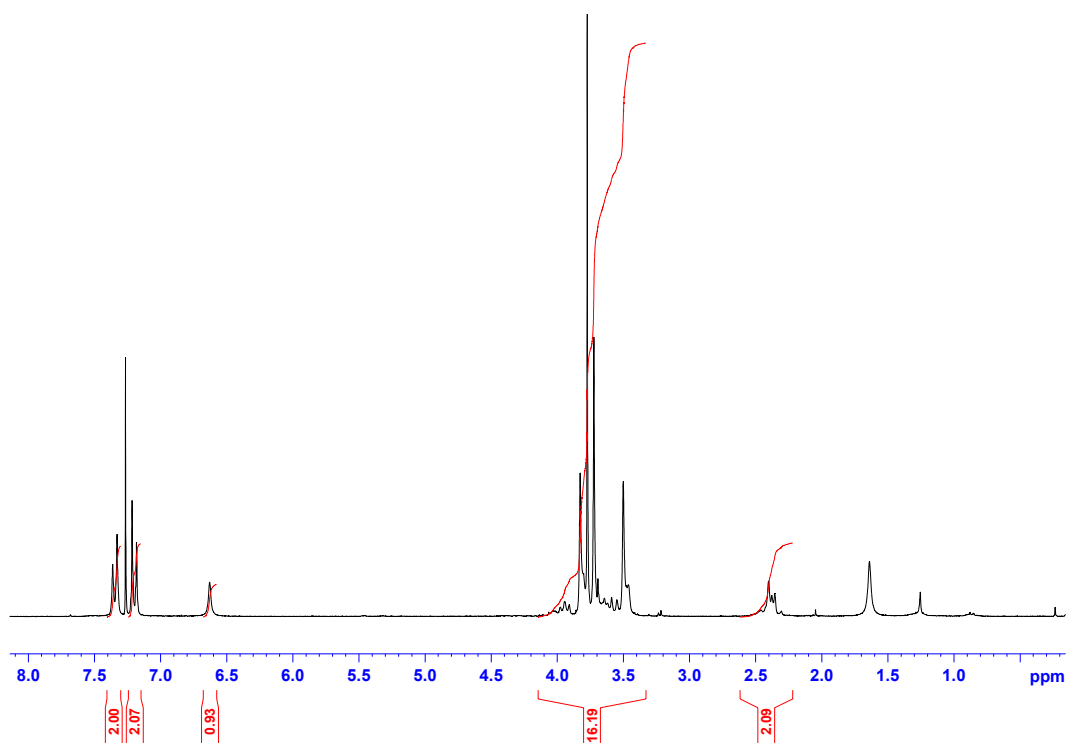


Obtido como um óleo marrom. **IV** (filme, cm^{-1}): ν 3328, 3055, 2995, 2954, 1755, 1712, 1615, 1600, 1536, 1370, 1229. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 2,35-2,40 (m, 2H); 3,46-4,03 (m, 15H) – (Sinais sobrepostos); 6,63 (sl, 1H); 7,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):** (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 39,81; 45,56; 45,84; 46,15; 52,14; 52,35; 52,79; 52,87; 52,99; 54,43; 92,92; 119,01; 127,79; 134,45;

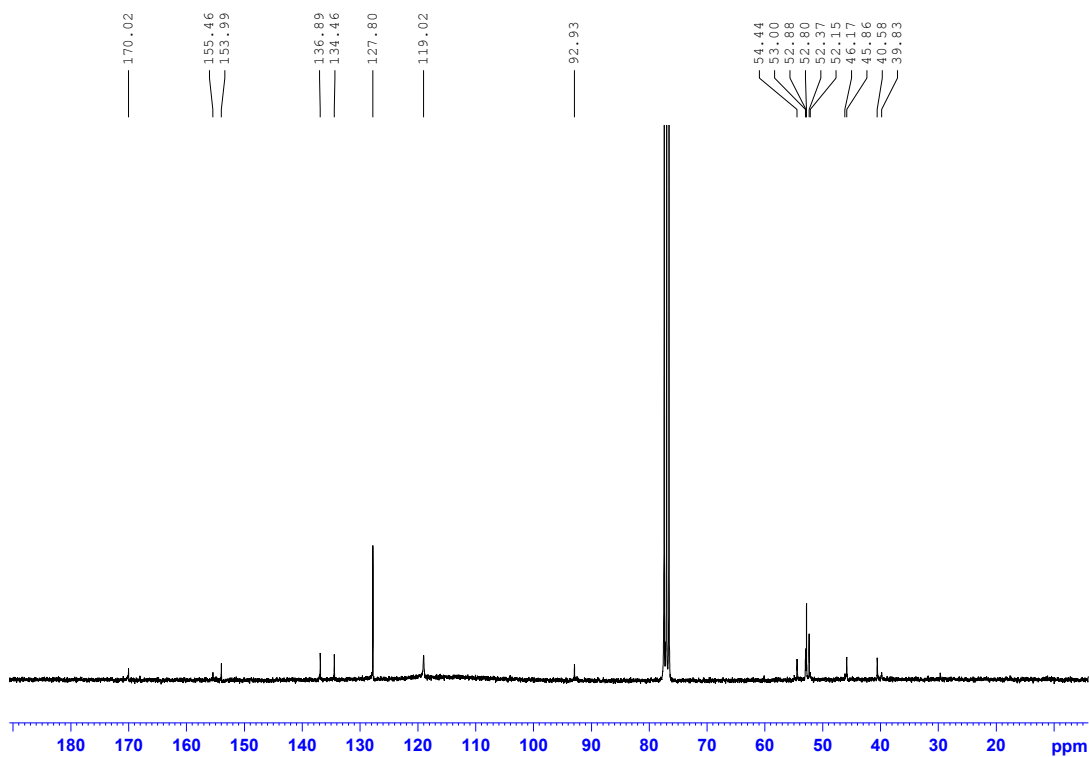
136,87;153,98; 155,46; 170,01. **HRMS (EI)**: Valor calculado para $C_{15}H_{19}N_2O_5$ (M – CO₂Me): 307,1294; Valor encontrado: 307,1289.



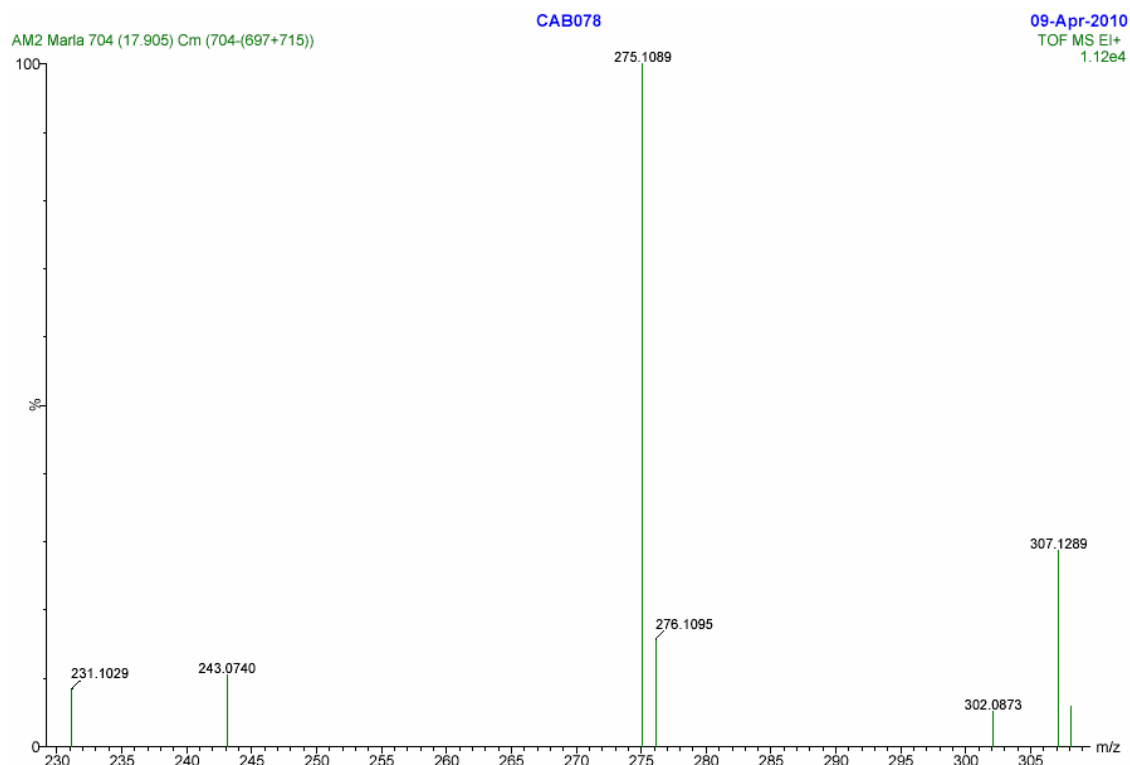
Espectro de infravermelho do composto **73**.



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **73**.

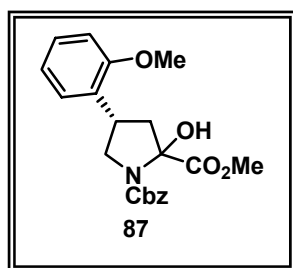


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **73**.



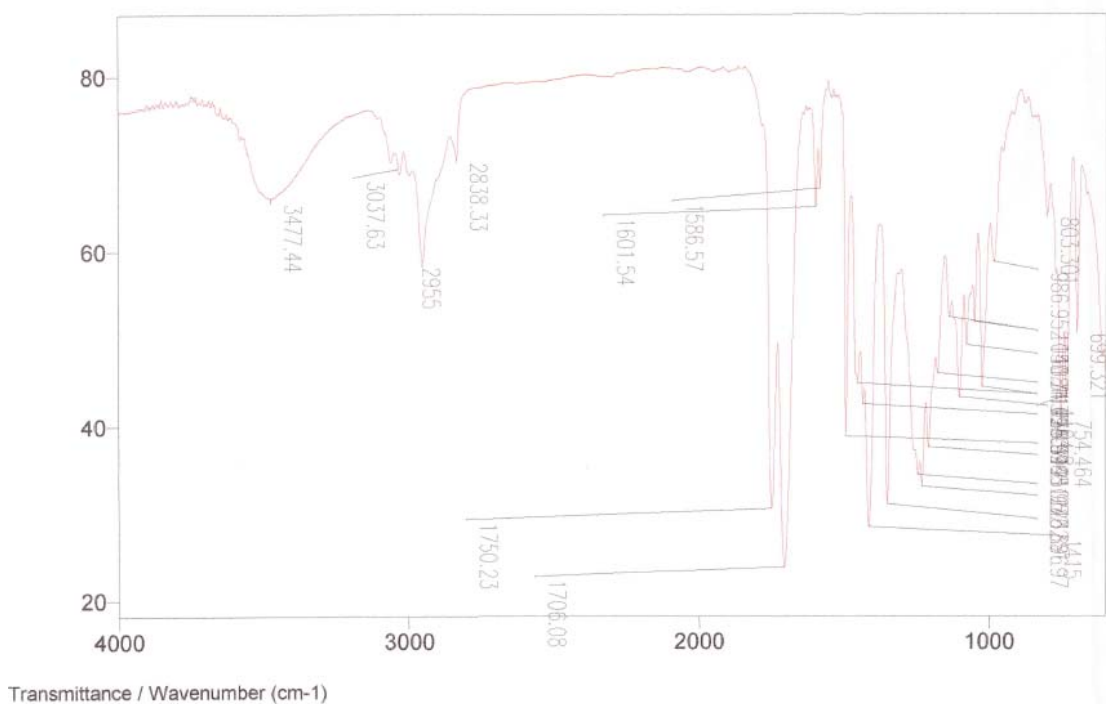
Espectro de massas de alta resolução do composto **73**.

(4*S*)-2-carbometoxi-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de benzila

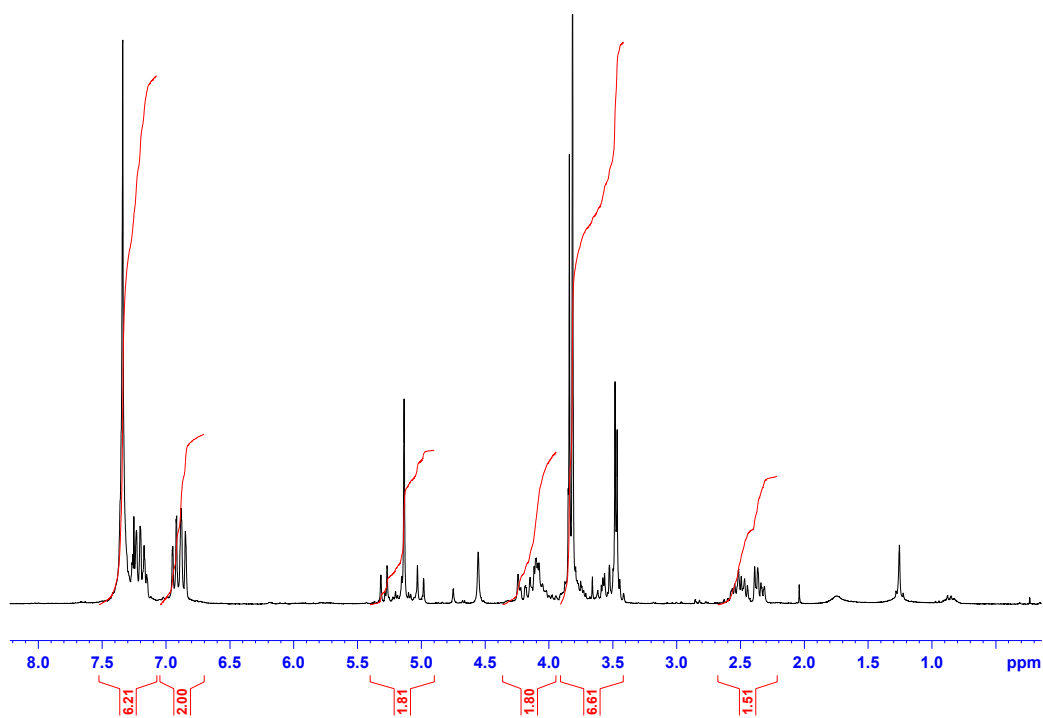


Obtido como um óleo marrom. **IV (filme, cm^{-1}):** ν 3477, 3037, 2955, 2838, 1750, 1706, 1601, 1586, 1495, 1437, 1415, 1351, 1246, 1232, 1210. **RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3):** (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 2,28-2,43 (m, 2H); 3,36-4,06 (m, 9H) – (Sinais sobrepostos); 4,90-5,23 (m, 2H); 6,76-6,87 (m, 2H); 7,09-7,18 (m, 2H). **RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3):** (mistura de diastereoisômeros e presença de rotâmeros) δ 35,21; 35,97; 43,19; 44,49; 51,88; 52,33, 53, 17; 53,44; 55,27; 67,19; 67,39; 87,78; 88,81; 110,51; 120,54; 126,90; 127,02;

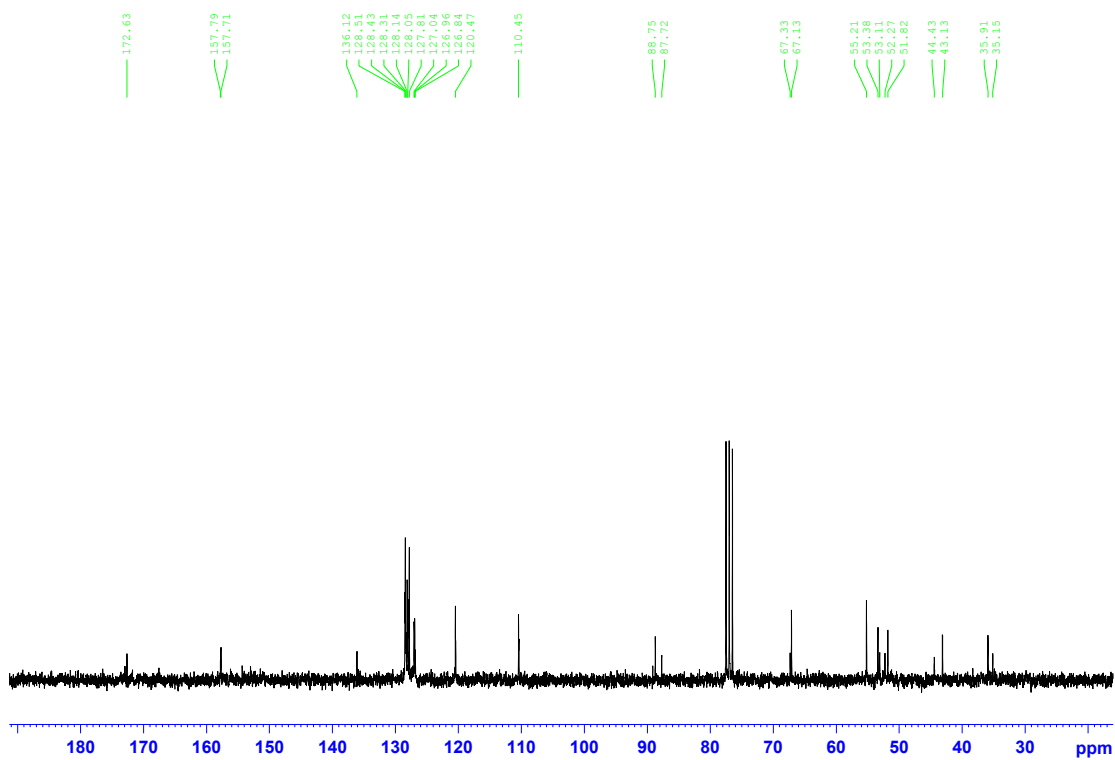
127,10; 127,87; 128,11; 128,20; 128,37; 128,49; 128,57; 136,18; 157,77;
157,85; 172,69.



Espectro de infravermelho do composto **87**.

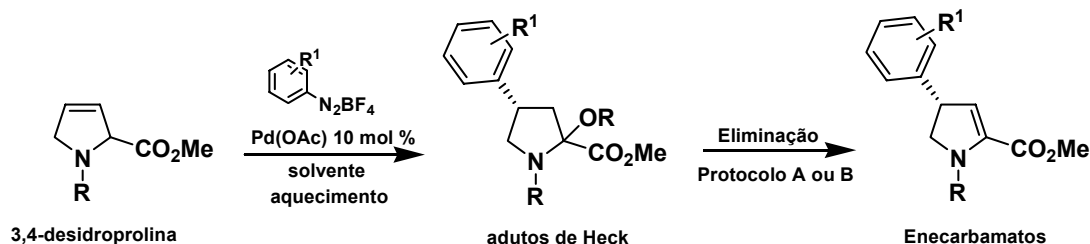


Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **87**.



Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **87**.

5.5.3. Procedimentos experimentais para obtenção dos enecarbamatos monoarilados



Protocolo D para obtenção dos enecarbamatos monoarilados:

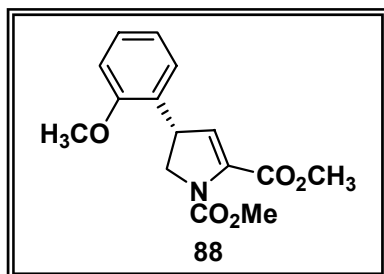
Após utilizar os protocolos A ou B para obtenção dos adutos de Heck metoxilados ($R = \text{Me}$) a estes foi adicionado NH_4Cl (20 mol %). Esta mistura foi aquecida a 120-150 °C e submetida à vácuo por aproximadamente 3 h. Após término da reação o produto foi purificado em coluna cromatográfica em sílica flash e os rendimentos determinados.

Protocolo E para obtenção dos enecarbamatos monoarilados:

O lactamol ($R = \text{H}$) obtido na reação de Heck utilizando o protocolo C (0,148 g; 0,48 mmol) foi dissolvido em 5 mL de tolueno seco e 2,4-lutidina (0,3 mL; 2,4 mmol). Sobre essa mistura à 0 °C, foi adicionada uma solução de anidrido trifluoracético em tolueno 1,0 M (0,53 mmol). Após a adição o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi agitada por 18 h. Após este período, a mistura reacional foi aquecida a refluxo por 4 h. Ao final, a reação foi

transferida para um funil de separação contendo AcOEt seguido de extração com solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada, e o solvente evaporado em rota evaporador até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash e os rendimentos foram determinados para cada caso.

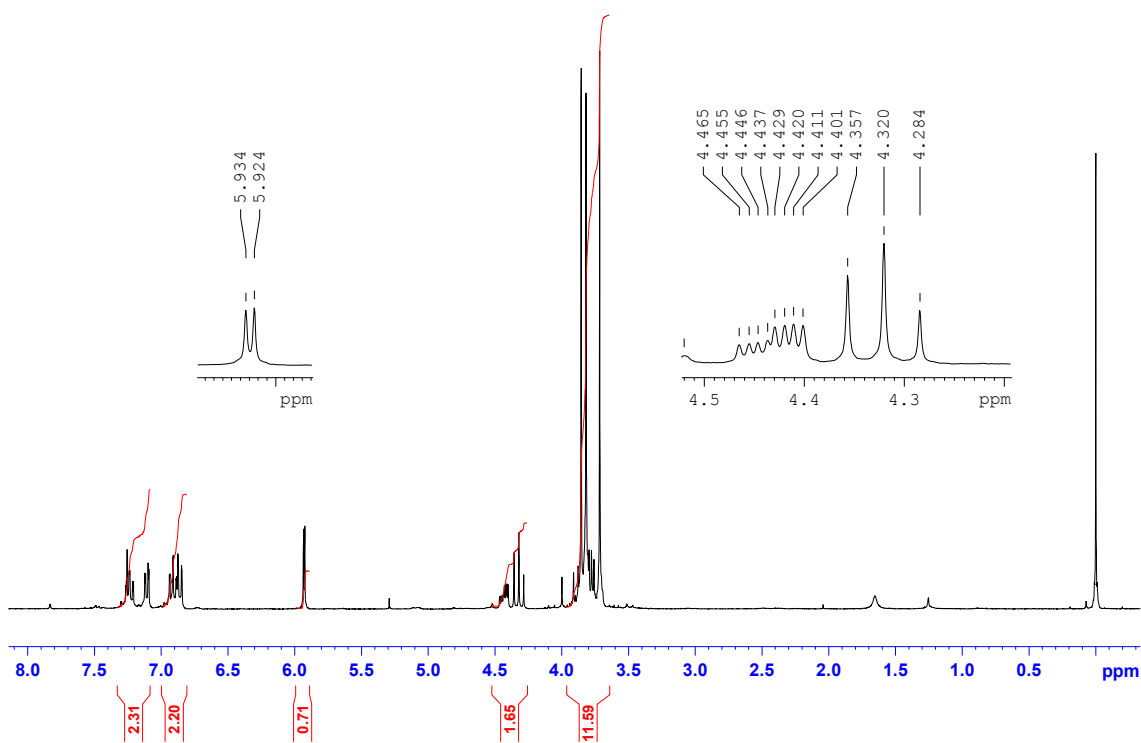
(4*S*)-2-carbometoxi-4-(2-metoxifenil)-4,5-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de metila



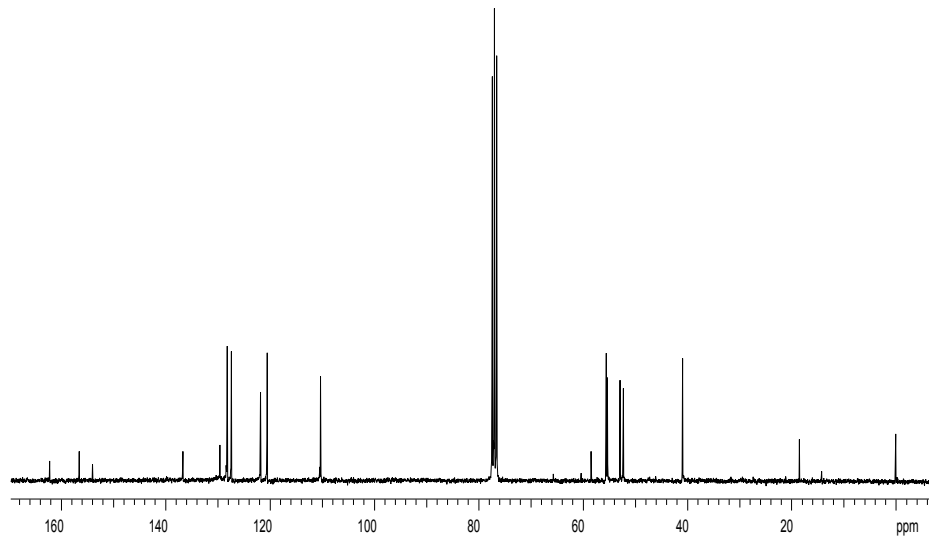
Obtido como um óleo amarelo. **CCD:** $R_f = 0,48$ (Hex/EtOAc 2:1). $[\alpha]_D^{20} - 109$ ($c = 0,5$, CH₃CN).

IV (Filme, cm⁻¹): ν 2955, 2930, 2867, 1714, 1592, 1509, 1259, 1123, 810. **RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃):** (presença de rotâmeros) δ 3,72 (s, 3H);

3,79 (dd, $J = 5,7\text{Hz}$, $J = 10,8\text{Hz}$, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,32 (dd, $J = 10,8\text{ Hz}$); 4,44 (ddd, $J = 3,0\text{ Hz}$, $J = 6,0\text{ Hz}$, $J = 5,4\text{ Hz}$, 1H); - (sobreposição de sinais); 5,93 (d, $J = 3,0\text{ Hz}$, 1H); 6,94-6,85 (m, 2H); 7,11 (m, 1H); 7,27-7,21 (m, 1H); **RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃):** δ 41,0; 52,4; 53,0; 55,4; 55,6; 110,3; 120,6; 121,8; 127,4; 128,26; 129,6; 136,7; 154,0; 156,6; 162,2.

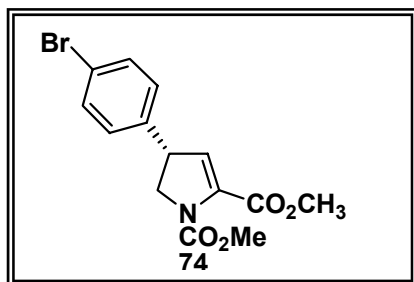


Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **88**.

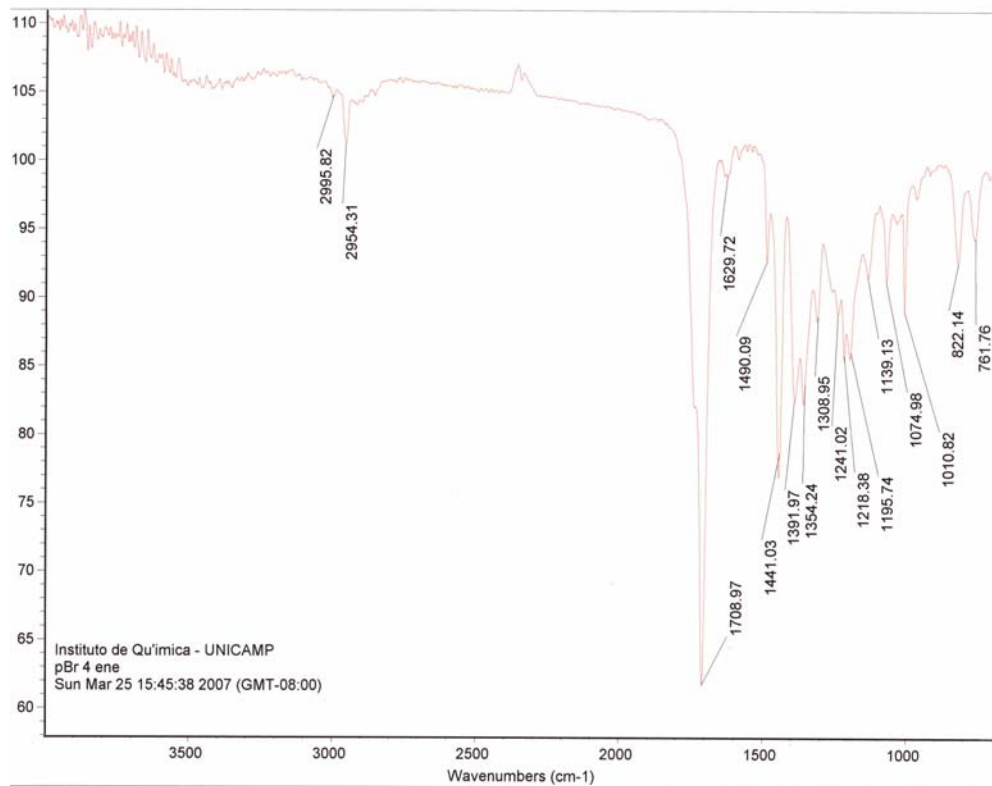


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **88**.

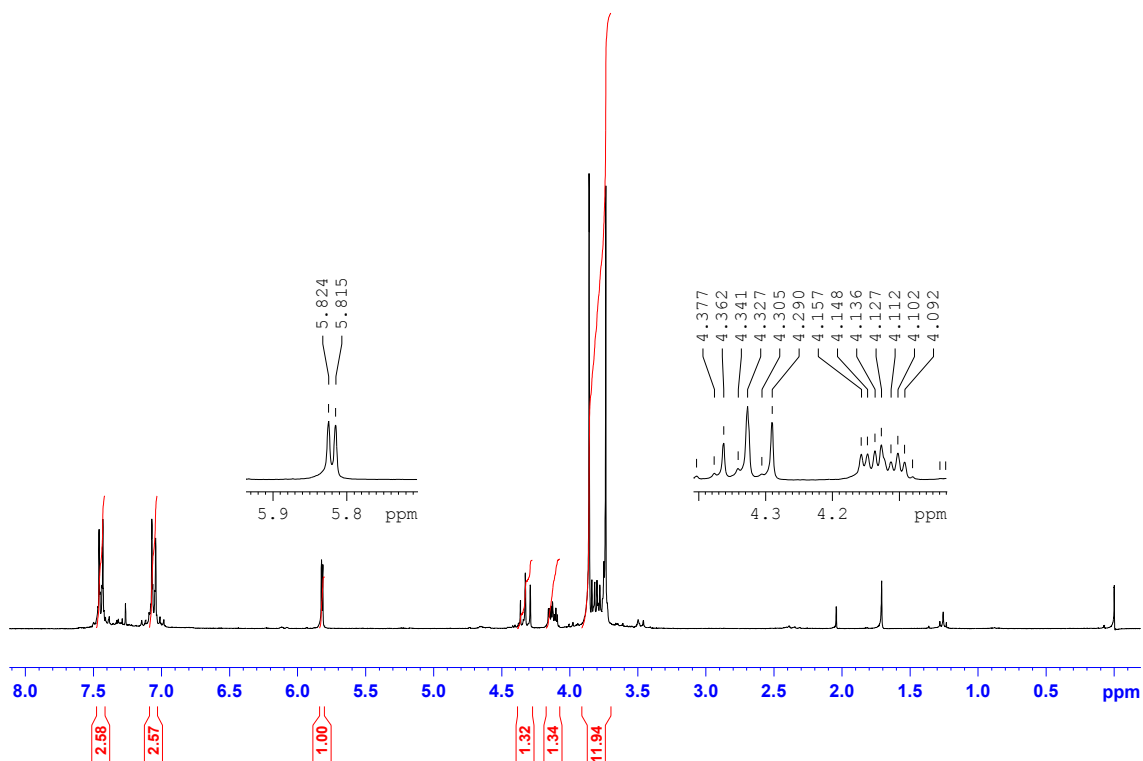
(4*S*)-2-carbometoxi-4-(4-bromofenil)-4,5-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de metila



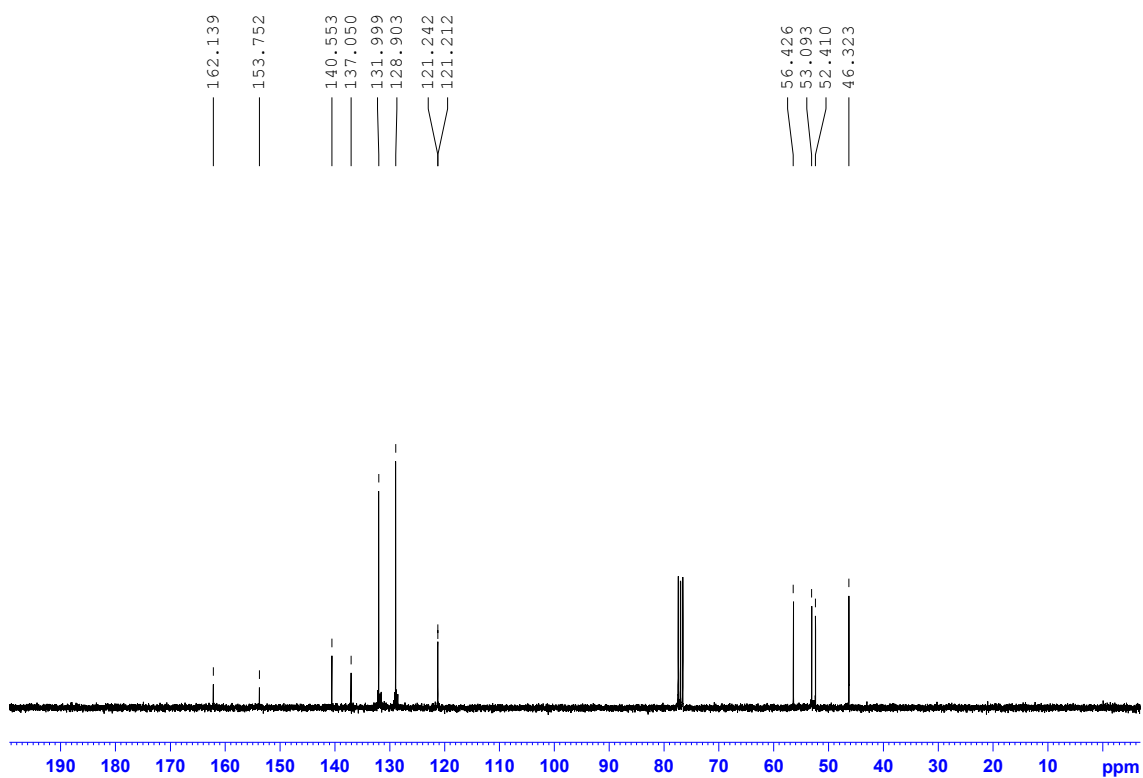
Obtido como um óleo amarelo. **CCD**: $R_f = 0,49$ (Hexane/AcOEt 50 %). $[\alpha]_D^{20} = -23,17$ (c 0,9 g/mL, CH₃CN). **IV (filme, cm⁻¹)**: ν 2998, 2949, 1710, 1489, 1445, 1390, 1361, 1314, 1220, 1136, 1010, 823, 763. **RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃)**: (presença de rotâmeros) δ 3,73 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,81 (dd, $J = 11,35$ Hz, $J = 6,2$ Hz, 1H); 4,02 (ddd, $J = 9,7$ Hz, $J = 6,2$ Hz, $J = 2,9$ Hz, 1H); 4,33 (dd, $J = 10,8$ Hz, $J = 10,6$ Hz, 1H); 5,82 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H); 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). **RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃)**: δ 46,3; 52,4; 53,0; 56,4; 121,1; 128,9; 131,9; 132,0; 137,0; 140,5; 153,7; 162,1. **HRMS (ESI)**: Massa exata calculada para C₁₄H₁₄BrNO₄ (M + H⁺): 340,0106; Valor encontrado: 340,0222.



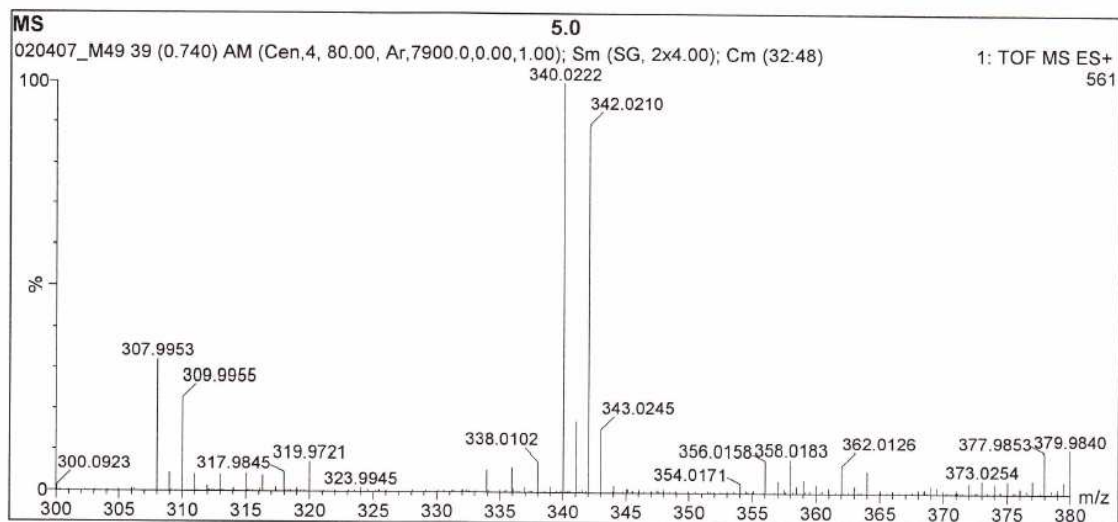
Espectro de infravermelho do composto **74**.



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **74**.

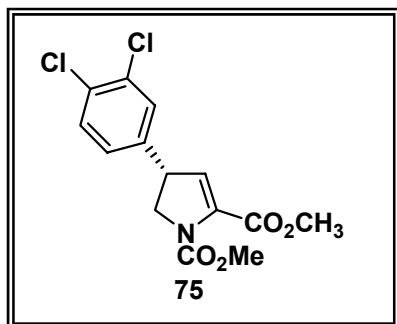


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **74**.

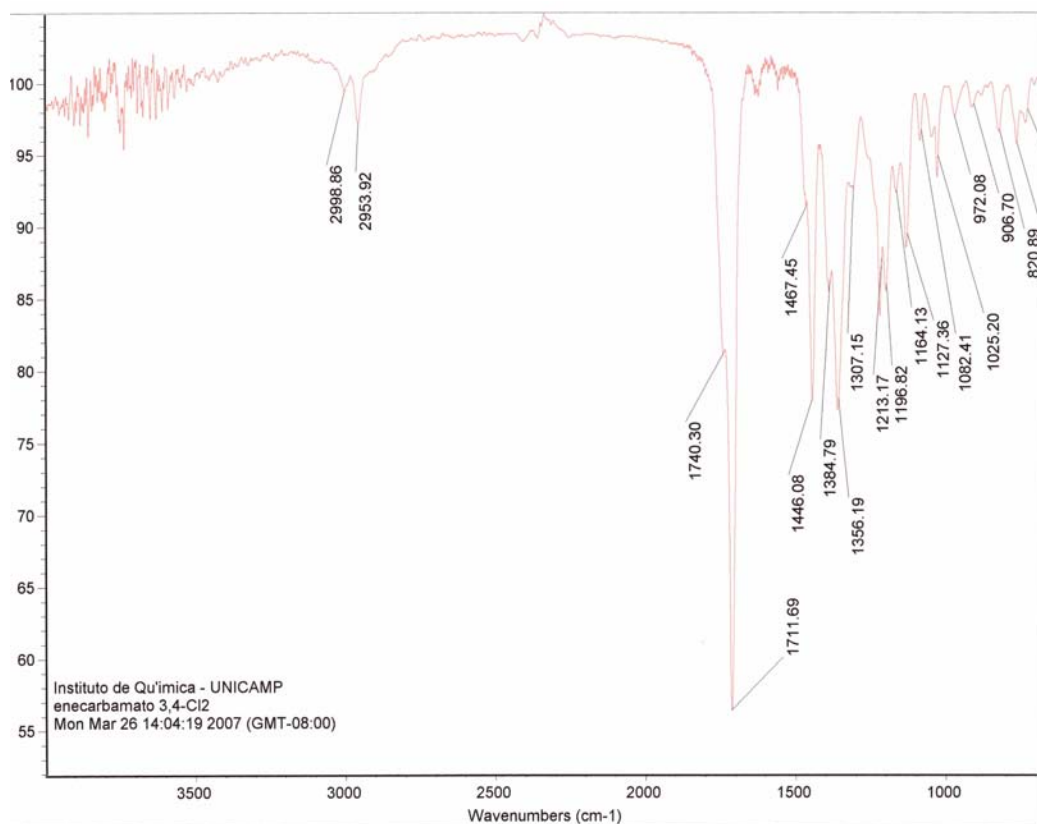


Espectro de massas de alta resolução do composto **74**.

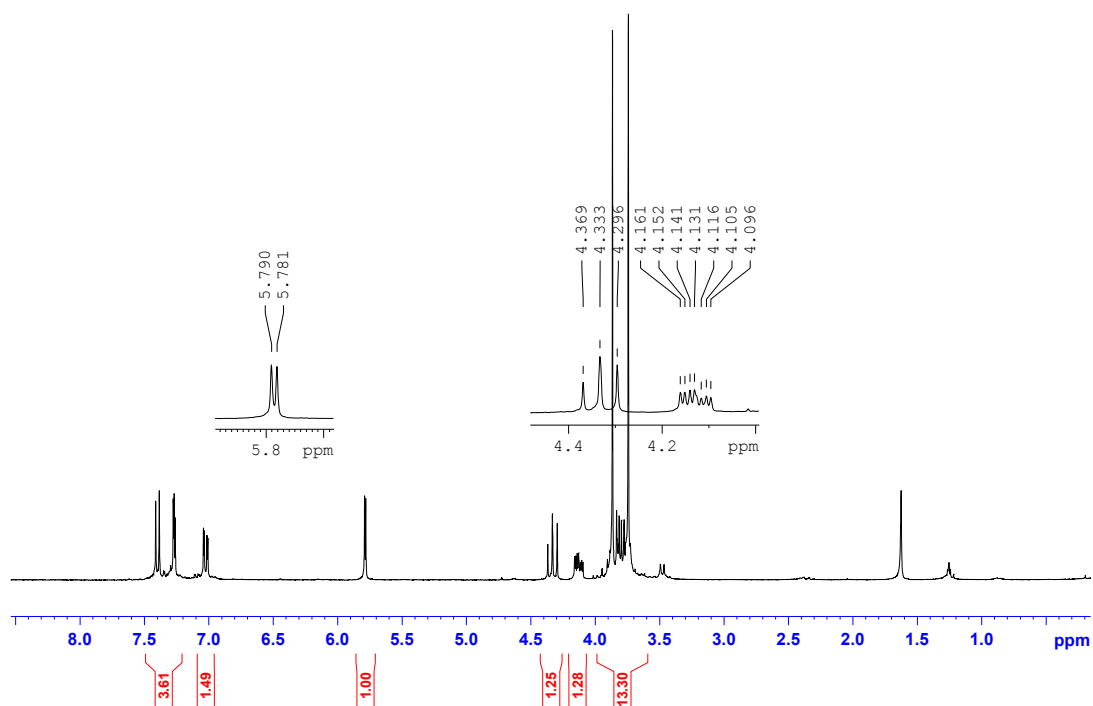
(4*S*)-2-carbometoxi-4-(3,4-diclorofenil)-4,5-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de metila



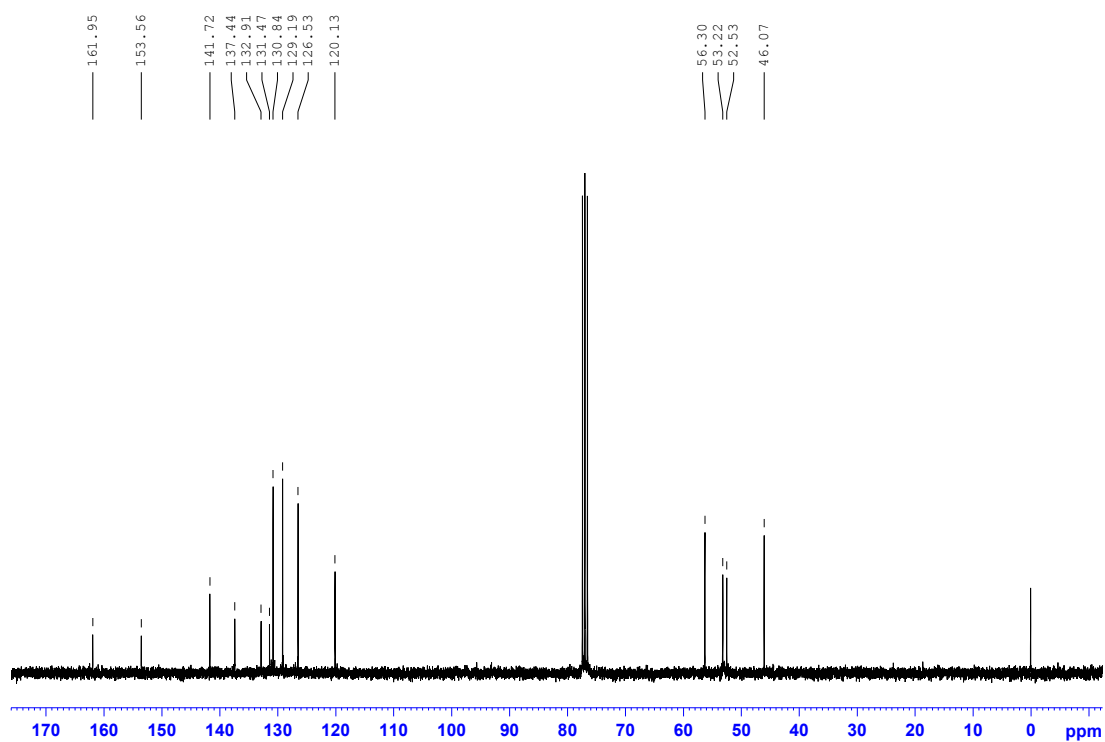
Obtido como um óleo amarelo. **CCD**: $R_f = 0,30$ (Hexane/AcOEt 3:1). $[\alpha]_D^{20} = -139,7$ (c 0,4, CH₃CN). **IV (filme, cm⁻¹)**: ν 3002, 2958, 1740, 1711, 1446, 1388, 1361, 1220, 1200, 1132, 1030, 967, 820, 755, 730. **RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃)**: (presença de rotâmeros) δ 3,73 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,80 (dd, $J = 11,3$ Hz, $J = 6,2$ Hz, 1H); 4,12 (ddd, $J = 10,7$ Hz, $J = 6,2$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H); 4,41 (dd, $J = 11,1$ Hz, $J = 10,9$ Hz, 1H); 5,85 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 7,54 (m, 2H); 8,07 (s, 1H); 8,14 (m, 1H). **RMN¹³C (75 MHz; CDCl₃)**: δ 46,3; 52,7; 53,4; 56,5; 120,3; 126,7; 129,4; 131,0; 131,6; 133,1; 137,6; 141,9; 153,7; 162,1. **HRMS (ESI)**: Massa exata calculada para C₁₄H₁₃Cl₂NO₄ (M + H⁺): 330,0221; Valor encontrado: 330,0186.



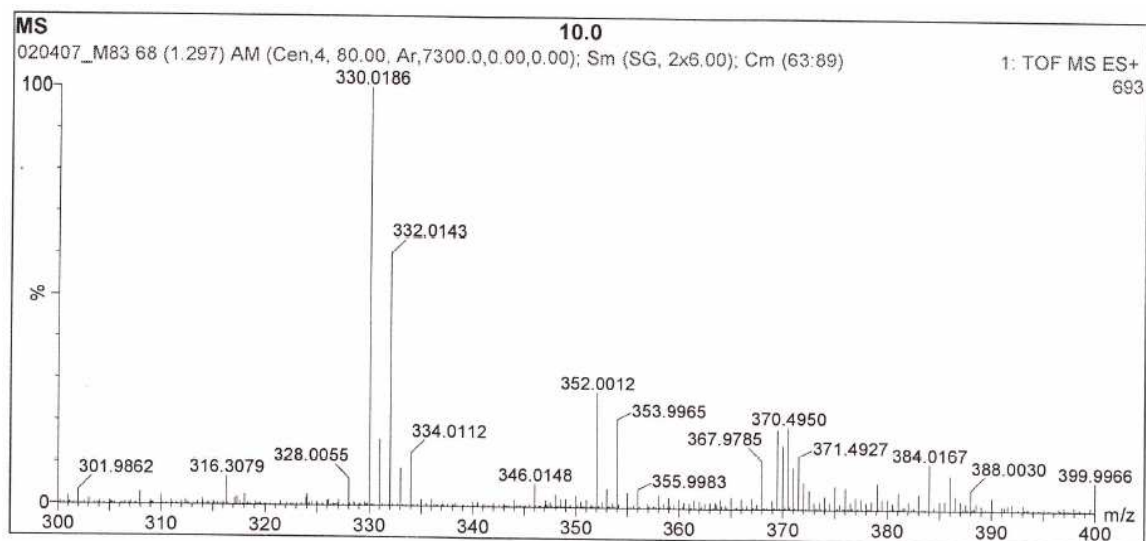
Espectro de infravermelho do composto **75**.



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **75**.

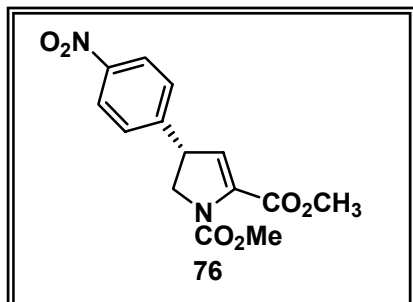


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **75**.

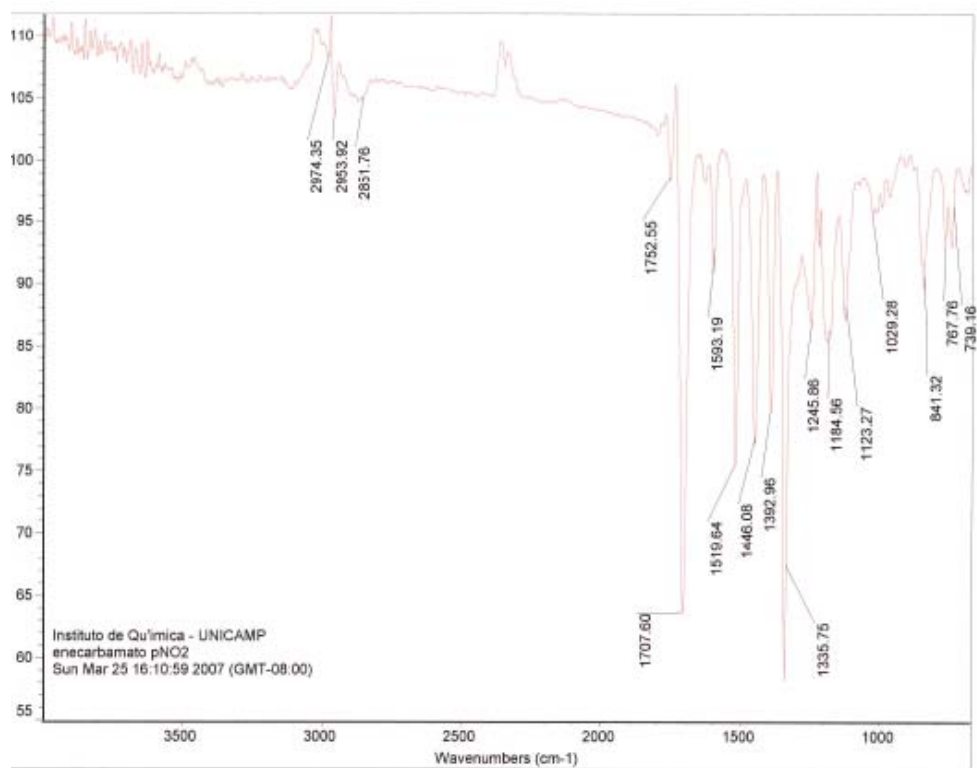


Espectro de massas de alta resolução do composto **75**.

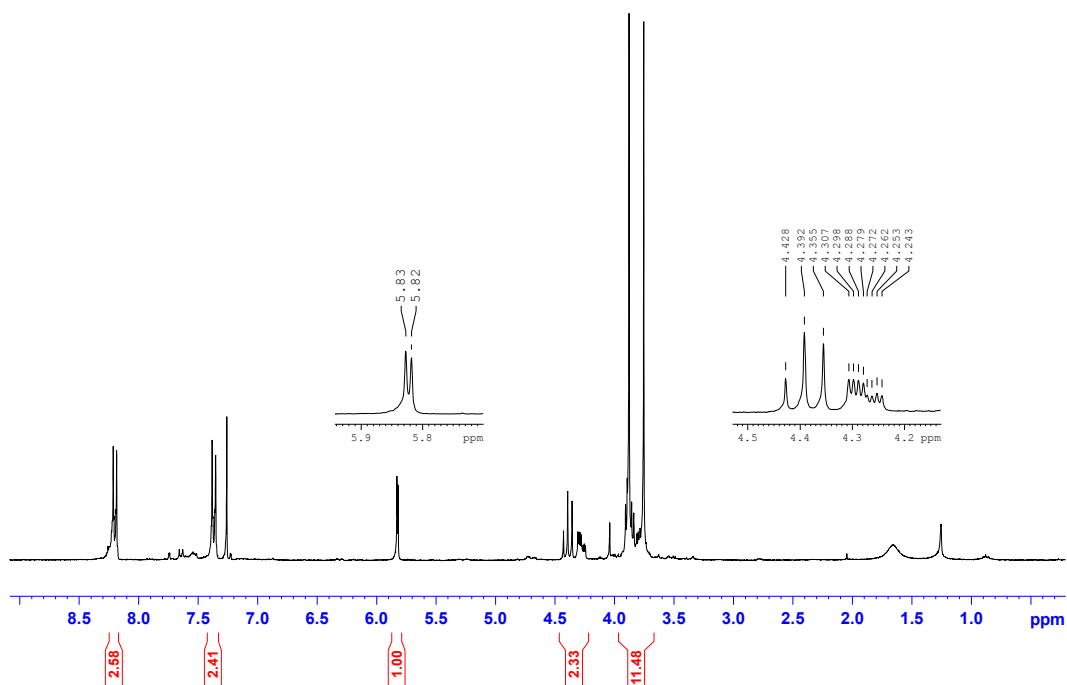
(4*S*)-2-carbometoxi-4-(4-nitrofenil)-4,5-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de metila



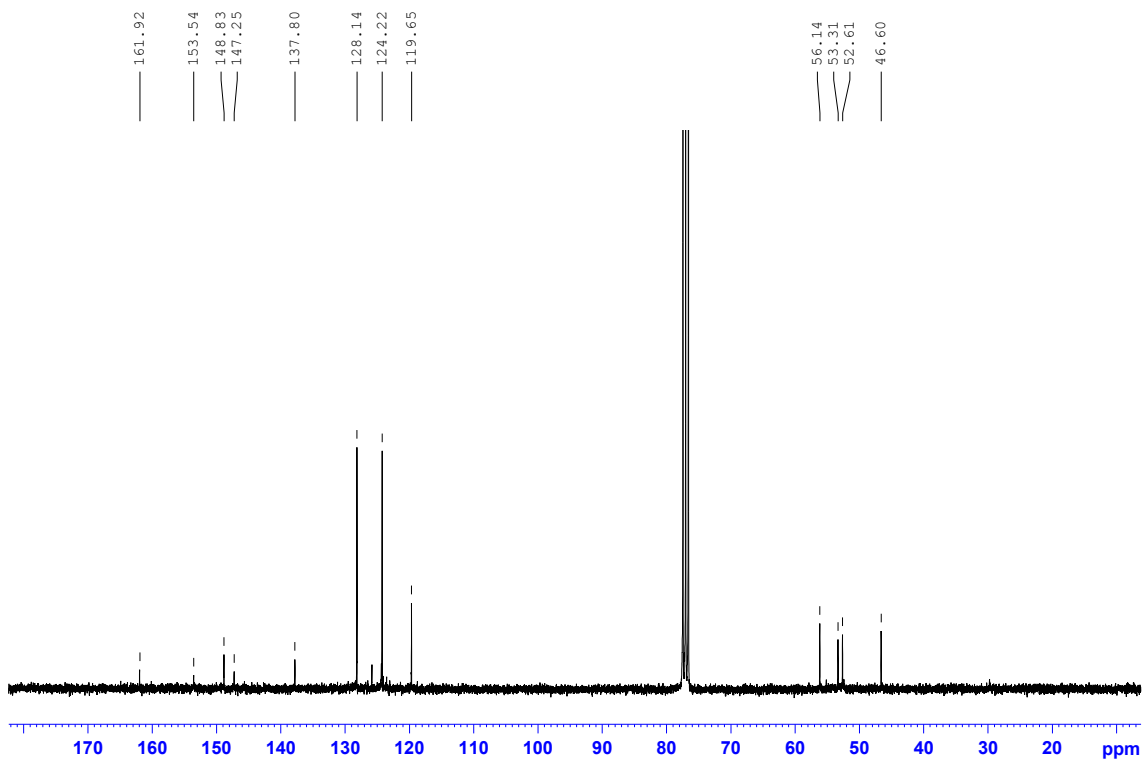
Obtido como um óleo amarelo. **CCD**: $R_f = 0,5$ (Hexane/EtOAc 50 %). $[\alpha]_D^{20} - 35,0$ ($c = 0,7$, CH₃CN). **IV (filme, cm⁻¹)**: ν 2958, 2868, 1706, 1598, 1519, 1450, 1391, 1342, 1249, 1194, 1128, 845, 771, 734. **RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃)**: (presença de rotâmeros) δ 3,75 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,75 - 3,90 (m, 1H); 4,27 (ddd, $J = 8,4$ Hz, $J = 5,5$ Hz, $J = 2,9$ Hz, 1H); 4,39 (dd, $J = 10,8$ Hz, $J = 10,6$ Hz, 1H); 5,82 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H); 7,36 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H); 8,2 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H). **RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃)**: δ 46,6; 52,6; 53,3; 56,1; 119,6; 124,2; 128,1; 137,8; 147,2; 148,8; 153,5; 161,9. **HRMS (ESI)**: Massa exata calculada para C₁₄H₁₄N₂O₆ ($M + H^+$): 307,0851; Valor encontrado: 307,0969.



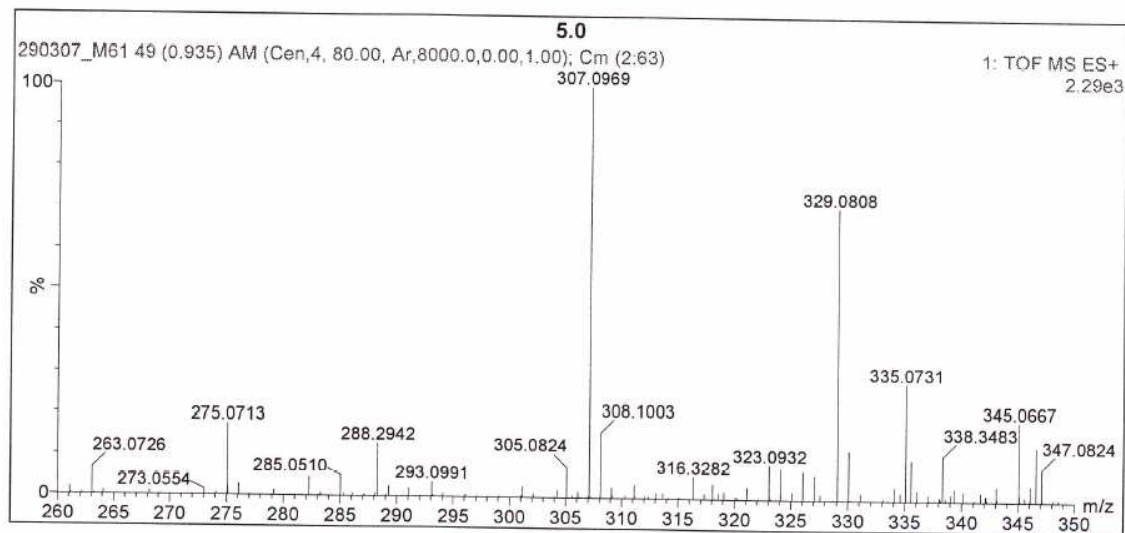
Espectro de infravermelho do composto **76**.



Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **76**.

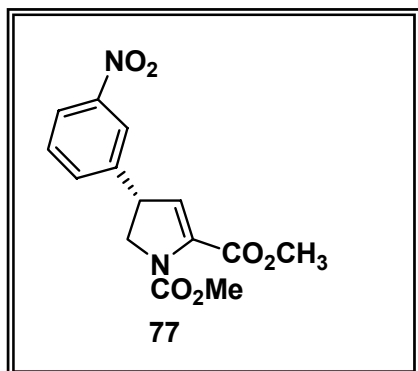


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **76**.

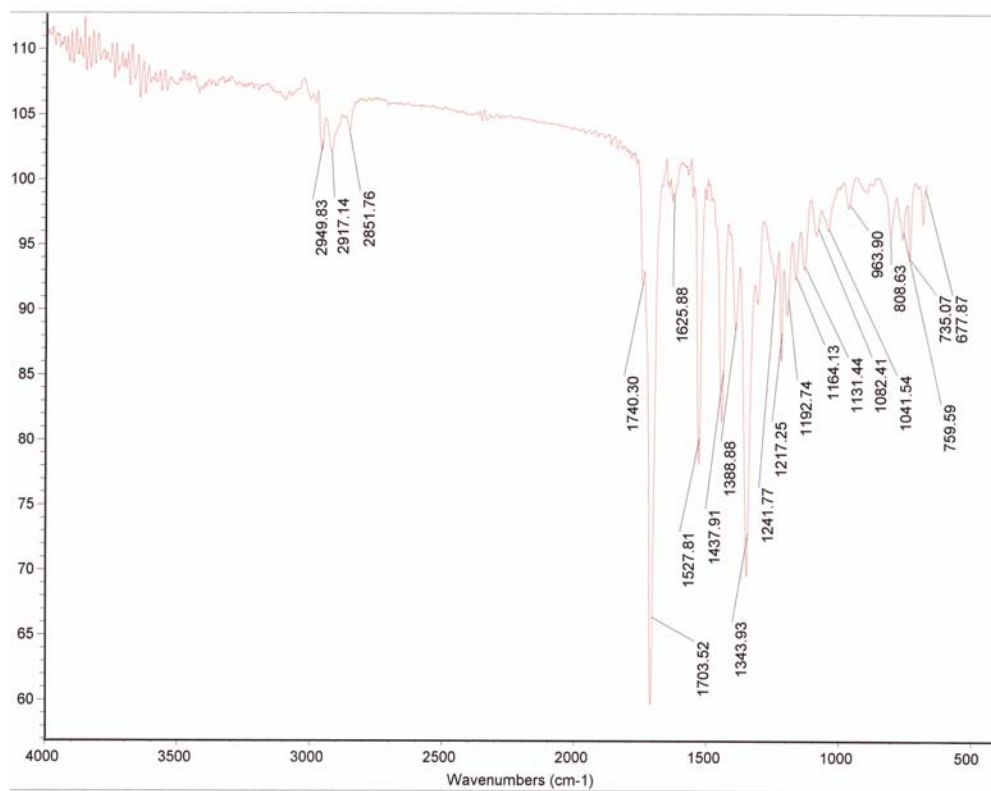


Espectro de massas de alta resolução do composto **76**.

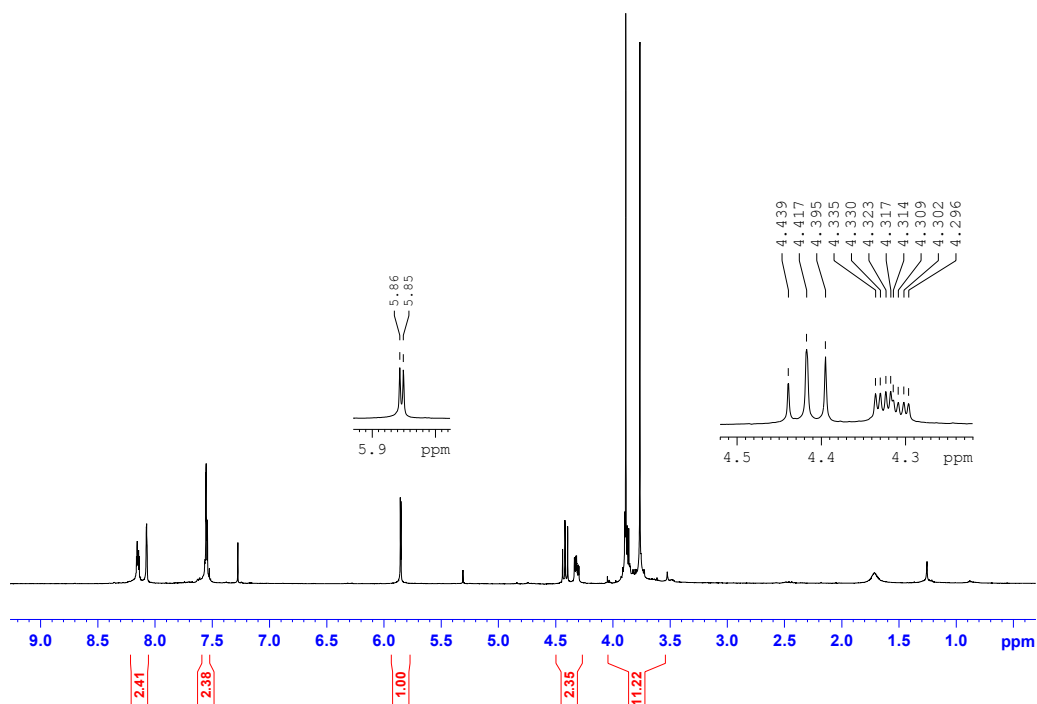
(4*S*)-2-carbometoxi-4-(3-nitrofenil)-4,5-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de metila



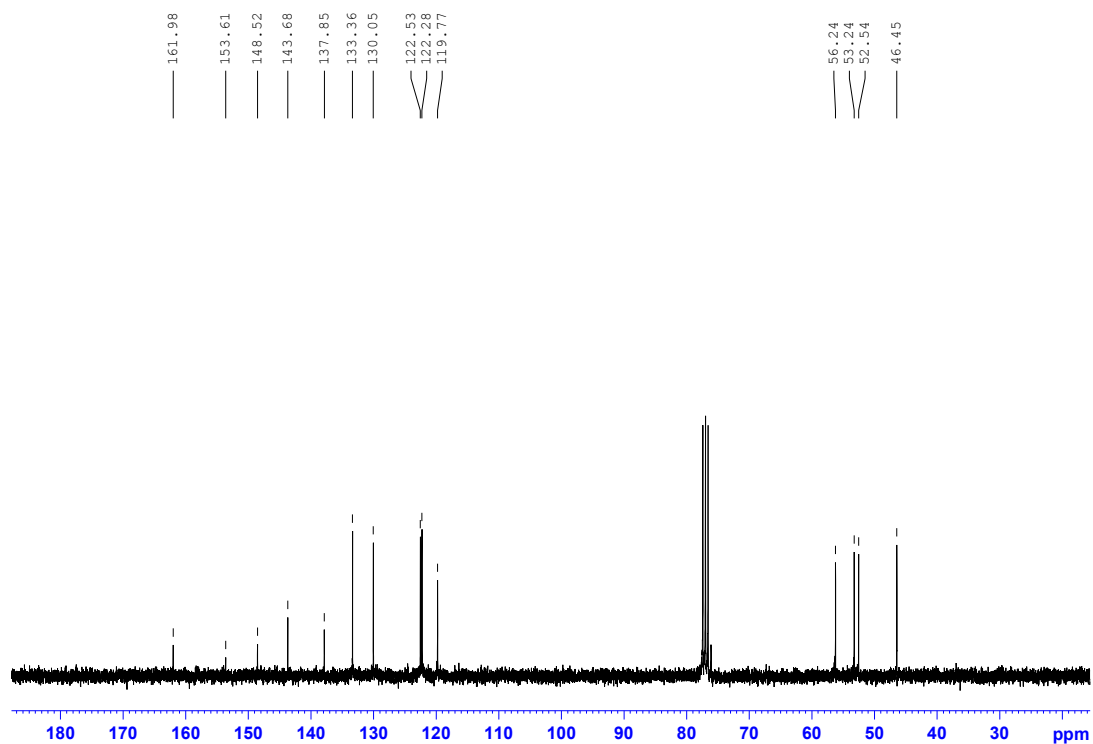
Obtido como um óleo amarelo. **CCD**: $R_f = 0,39$ (Hexane/AcOEt 50 %). $[\alpha]_D^{20} = -35,30$ (c 1, CH₃CN). **IV (filme, cm⁻¹)**: ν 2962, 2917, 2847, 1740, 1710, 1531, 1445, 1394, 1349, 1244, 1221, 1199, 1168, 1131, 1086, 808, 763, 739. **RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃)**: (presença de rotâmeros) δ 3,76 (s, 3H); 3,76 - 3,88 (m, 1H); 3,88 (s, 3H); 4,31 (ddd, $J = 10,7$ Hz, $J = 6,2$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H); 4,41 (dd, $J = 11,1$ Hz, $J = 10,9$ Hz, 1H); 5,85 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 7,54 (m, 2H); 8,07 (s, 1H); 8,14 (m, 1H). **RMN ¹³C (75 MHz; CDCl₃)**: δ 46,4; 52,5; 53,2; 56,2; 119,8; 122,5; 122,2; 130,2; 133,3; 137,8; 143,6; 148,5; 153,6; 161,9. **HRMS (ESI)**: Massa exata calculada para C₁₄H₁₄N₂O₆ (M + H⁺): 307,0851; Valor encontrado: 307,0787.



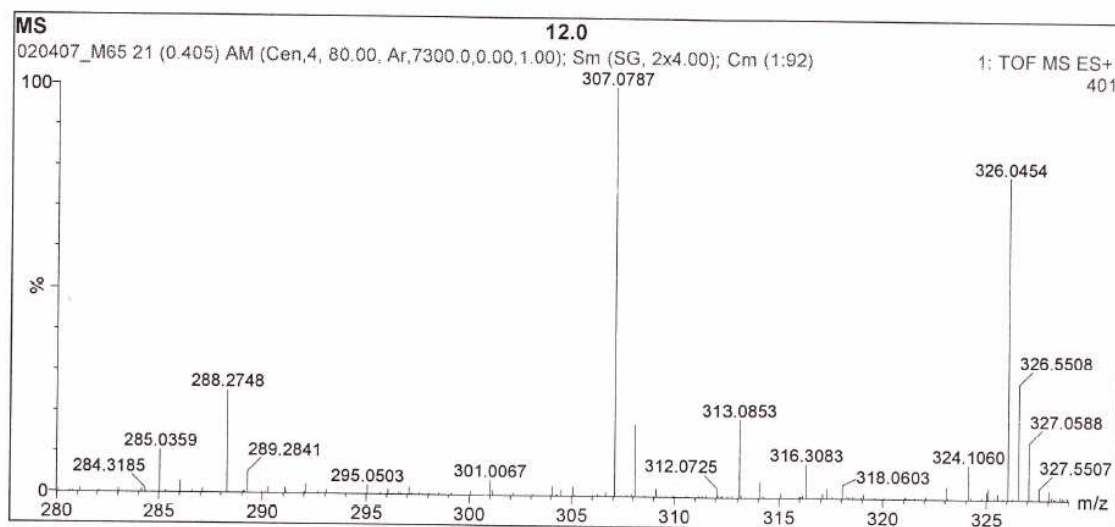
Espectro de infravermelho do composto **77**.



Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **77**.

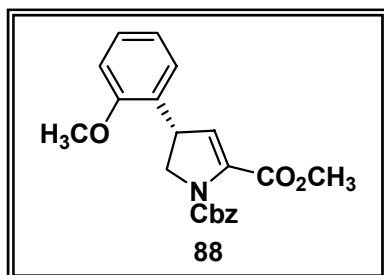


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **77**.

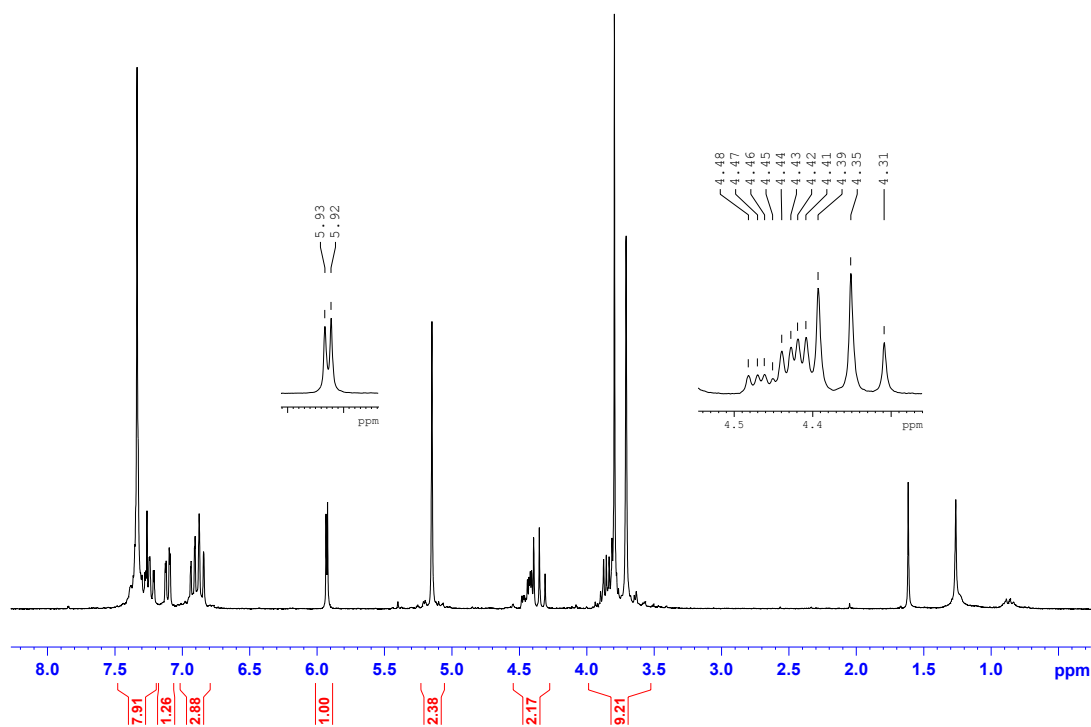


Espectro de massas de alta resolução do composto **77**.

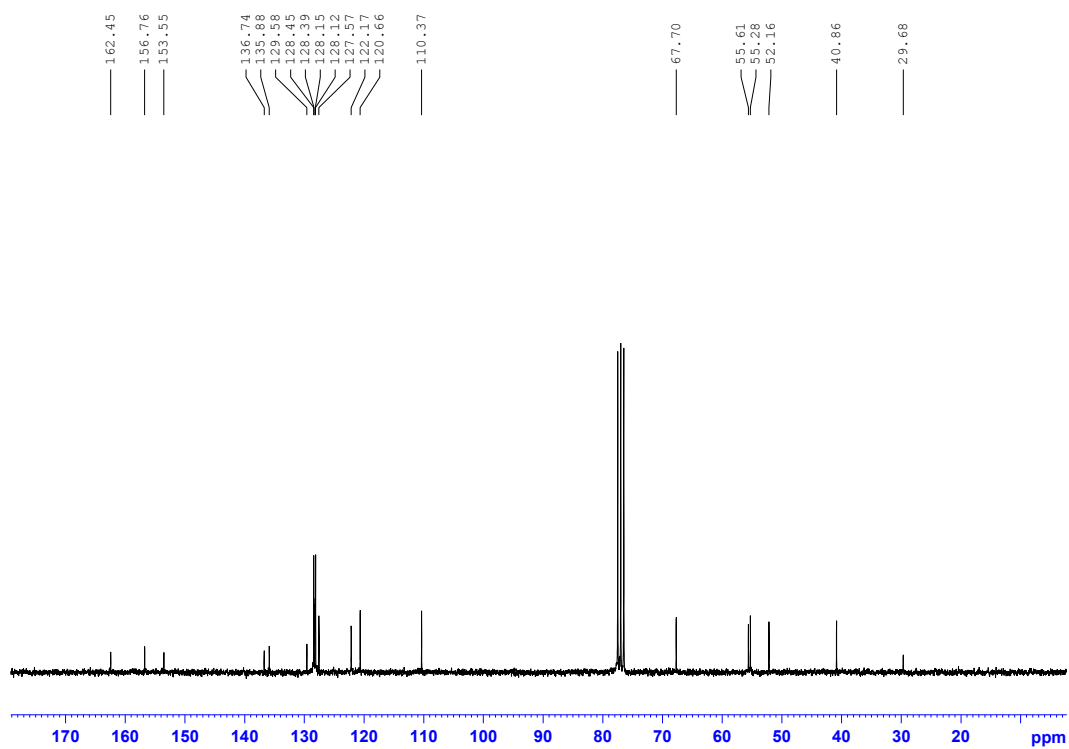
(4*S*)-2-carbometoxi-4-(2-metoxifenil)-4,5-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de benzila



Obtido como um óleo amarelo. **CCD**: $R_f = 0,32$ (Hex/EtOAc 2:1). **RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3)**: (presença de rotâmeros) δ 3,63-3,90 (m, 7H) – (sobreposição de sinais); 5,15 (s, 2H); 5,92 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 6,84-7,38 (m, 9H). **RMN ^{13}C (63 MHz; CDCl_3)**: δ 29,68; 40,86; 52,16; 55,28; 55,61; 67,70; 110,37; 120,66; 122,17; 127,57; 128,12; 128,15; 128,39; 128,45; 129,58; 135,88; 136,74; 153,55; 156,76; 162,45.

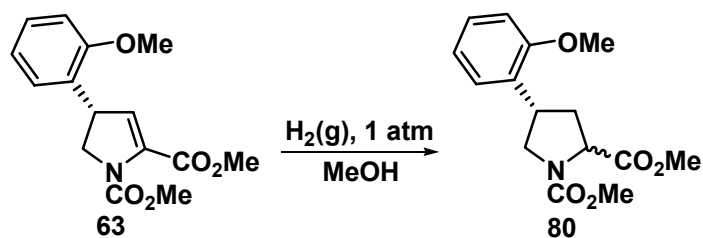


Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **88**.



Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **88**.

5.5.4. Procedimentos experimentais para obtenção das 4-arylprolinas a partir de enecarbamatos



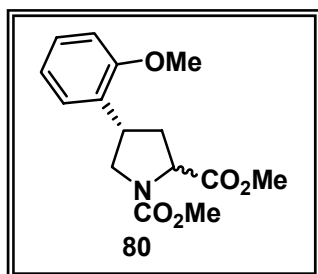
Protocolo A:

A uma solução de **63** (40 mg, 0,110 mmol) em 2 mL de MeOH ou AcOEt, foi adicionado Pd/C 10 % mol (40mg). A reação procedeu sob atmosfera de hidrogênio a 80 *psi* e a temperatura ambiente por 20 h. Ao final da reação foi feita filtração do catalisador em celite. O bruto reacional passou uma coluna flash (Hex/AcOEt 30 %), sendo isolado como um óleo pardo em 86 % de rendimento.

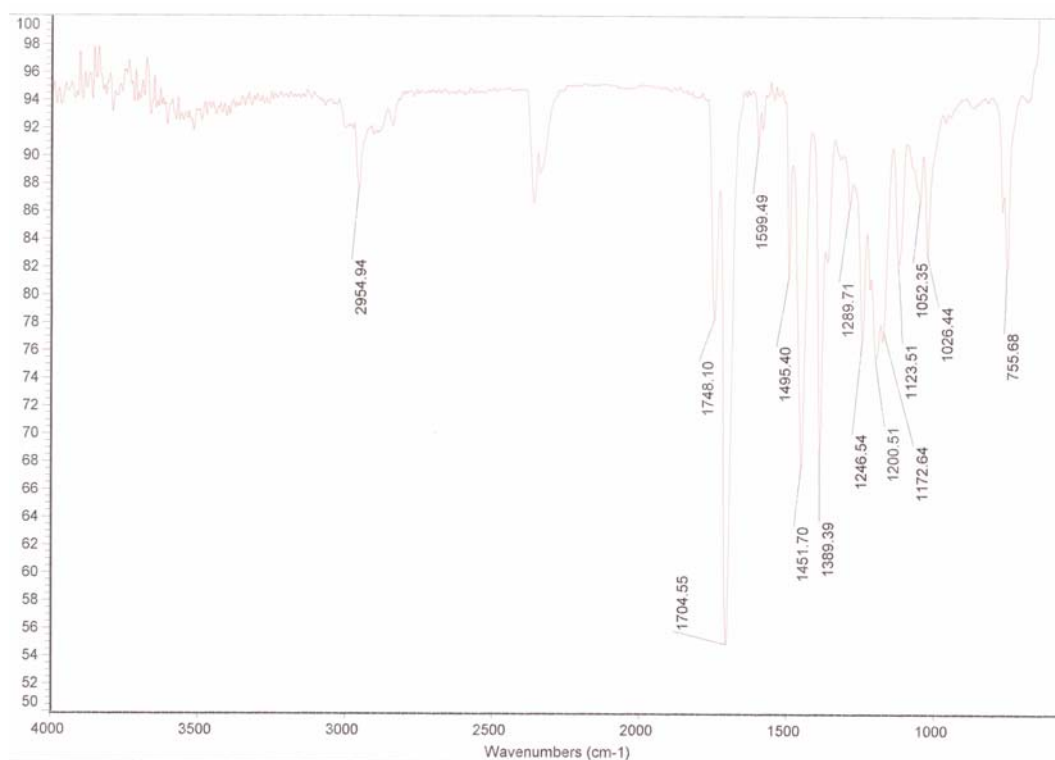
Protocolo B:

A uma solução de **63** (123 mg, 0,332 mmol) em 2 mL de MeOH ou AcOEt, foi adicionado Pd(OH)₂/C 20 % mol (40 mg). A reação procedeu sob atmosfera de hidrogênio a 1 atm e a temperatura ambiente por 72 h. Ao final da reação foi feita filtração do catalisador em celite. O bruto reacional foi purificado utilizando coluna de sílica flash (Hex/AcOEt 30 %), sendo isolado como um óleo pardo em 72 % de rendimento.

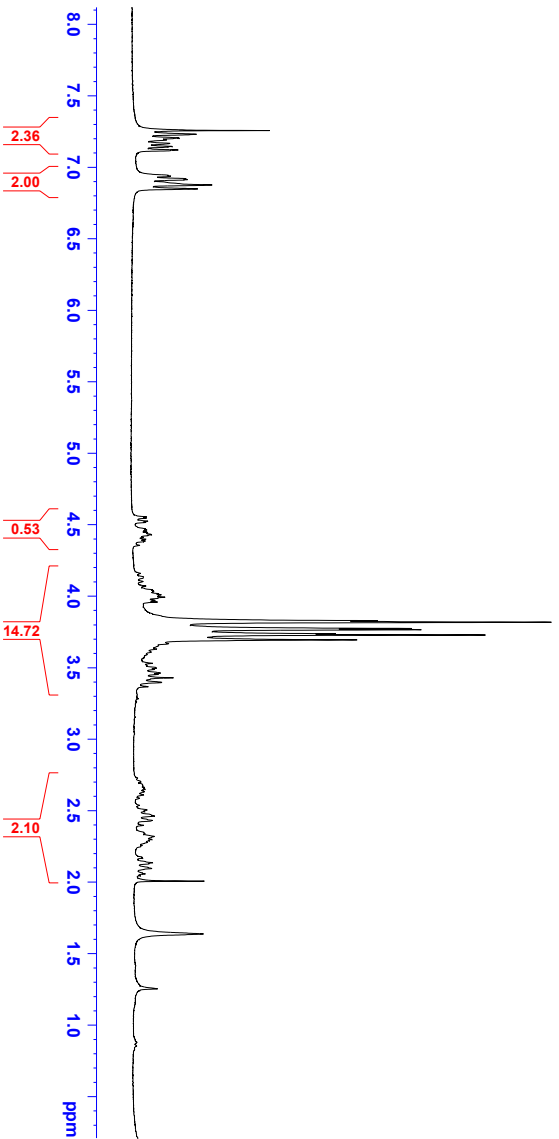
(4S)-2-carbometoxi-4-(2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila



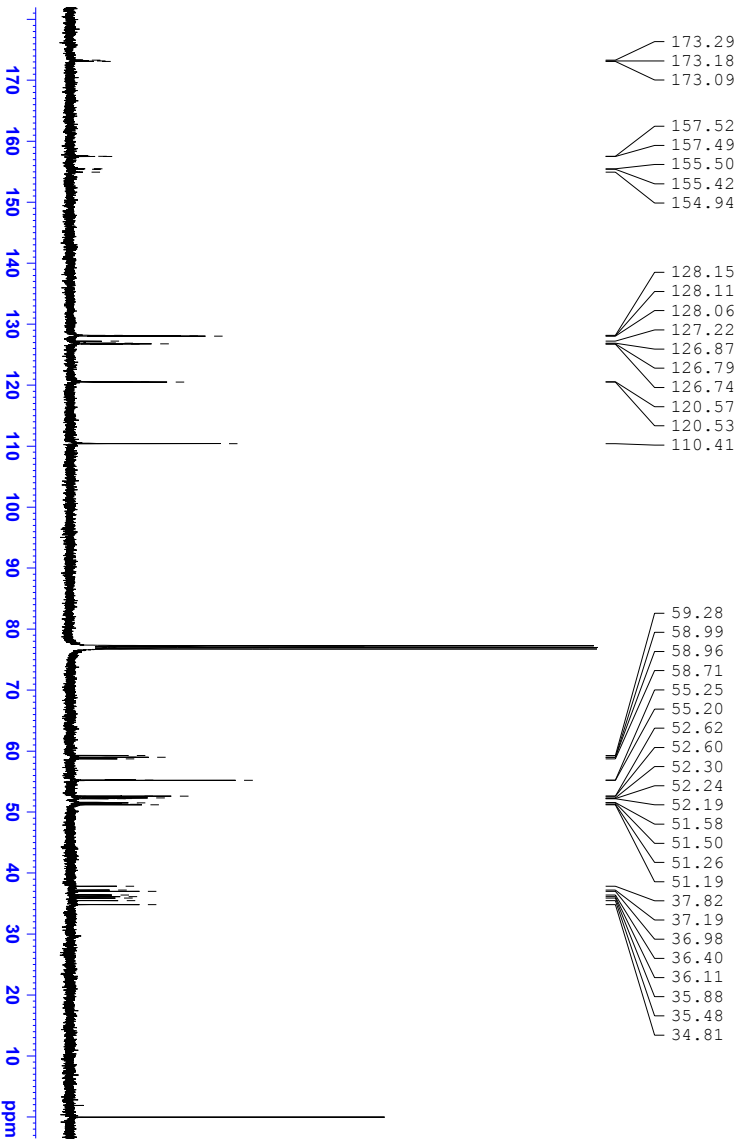
CCD: $R_f = 0,47$ (Hex/EtOAc 50 %). **IV (Filme, cm^{-1}):** ν 2954, 1748, 1704, 1592, 1495, 1451, 1389, 1246, 1172, 1026. **RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3):** (mistura de isômeros e presença de rotâmeros) δ 2,06 (m; 1H); 2,31 (m; 1H); 2,45 (m; 1H); 2,65 (m; 1H); 3,36-3,58 (m, 2H); 3,60-3,86 (s, 9H) (sinais sobrepostos); 3,99-4,18 (1m; 1H); 4,38-4,57 (m; 1H); 6,83-6,89 (m; 2H); 7,15-7,23 (m; 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz; CDCl_3):** (mistura de isômeros e presença de rotâmeros) δ 34,84; 35,50; 35,92; 36,14; 36,43; 37,01; 37,22; 37,85; 51,22; 51,29; 51,53; 51,61; 52,22; 52,26; 52,33; 52,63; 55,23; 55,28; 58,74; 59,02; 59,31; 110,45; 120,56; 120,60; 126,77; 126,83; 126,81; 127,26; 128,09; 128,14; 154,97; 155,53; 157,52; 173,1; 173,3.



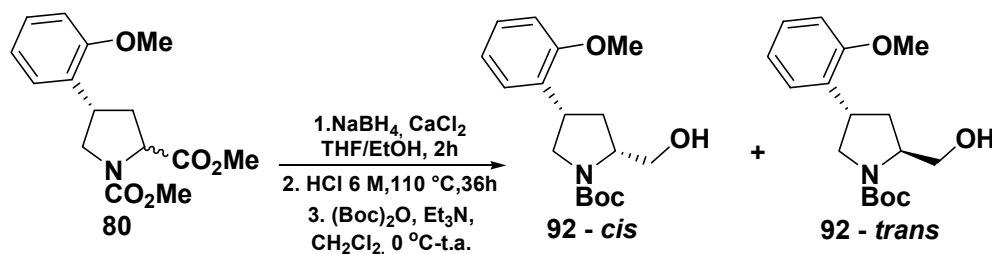
Espectro de infravermelho do composto 80.



Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **80**.

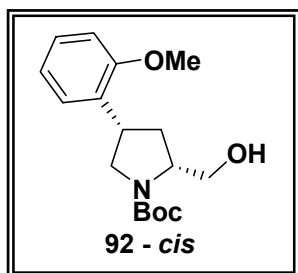


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **80**.

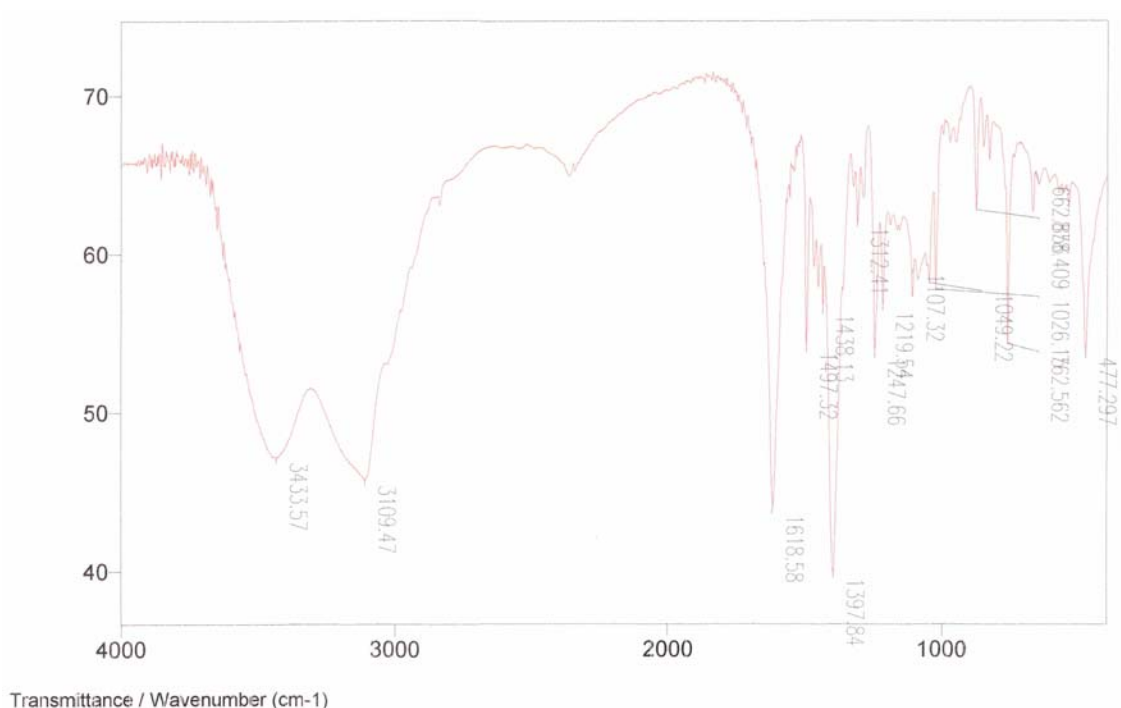


Em um balão de 10 mL contendo uma solução do éster (0,028 g; 0,096 mmol) em 0,15 mL de THF/0,30 mL de EtOH foi adicionado CaCl_2 (0,031g) a t.a. sob atmosfera de argônio, permanece sob agitação, observa-se dissolução do CaCl_2 , formando-se uma emulsão. Após é adicionado o NaBH_4 em pequenas porções. Após 2 h de agitação verificou-se o consumo total do material de partida, então adicionou-se 0,80 mL de uma solução 2 M de K_2CO_3 , e uma solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se a fase orgânica acetato de etila. O produto bruto foi refluxado (110°C) em HCl 6 M por 36 h. Ao final da reação o solvente foi evaporado em rota evaporador e seco em alto-vácuo. A uma solução do aminoálcool **91** bruto (0,092 g; 0,342 mmol) em 7 mL de CH_2Cl_2 seco em banho de gelo adicionou-se Et_3N seca (0,096 mL; 0,69 mmol) e dicarbonato de di-tert-butila (0,090 g; 0,415 mmol). Após retirou o banho e a solução permaneceu sob agitação por cerca de 2 h. A mistura reacional foi lavada com solução aquosa de ácido cítrico 10 % (3 x 10 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (10 mL). As fases orgânicas foram secas com NaSO_4 , filtradas e o solvente removido em rotaevaporador. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* utilizando como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila 30 % e obtido com um rendimento de 89 %.

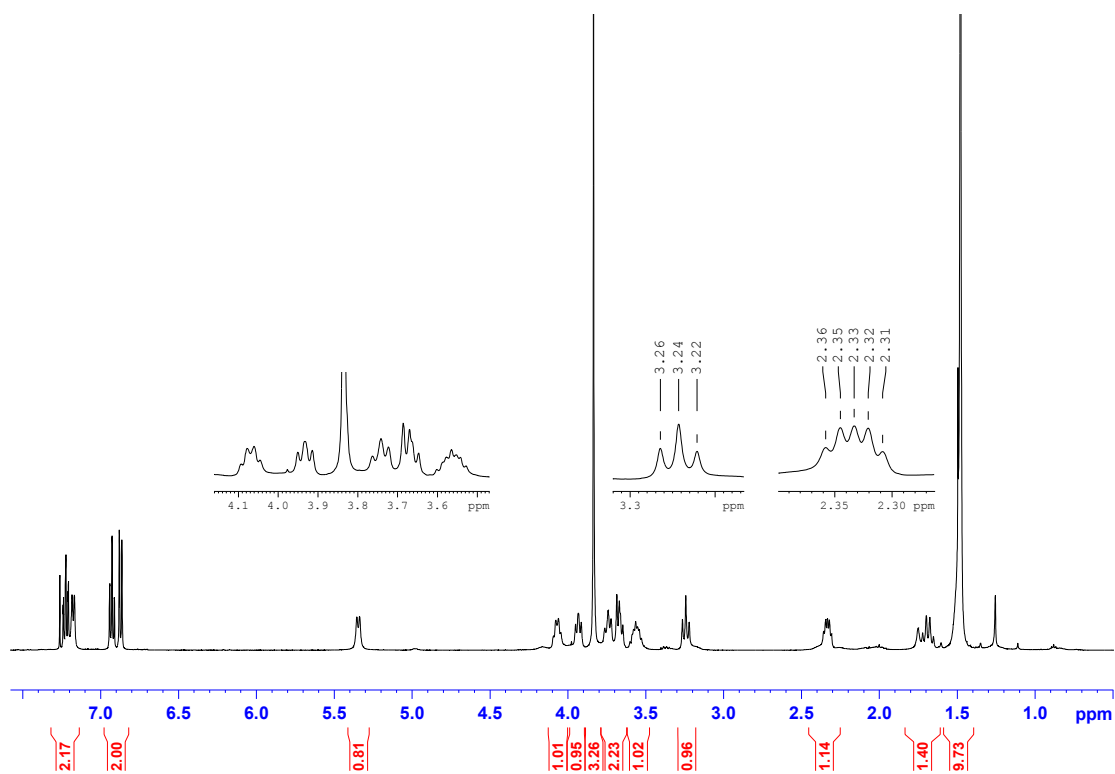
(4S)-2-hidroximetil-4-(2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



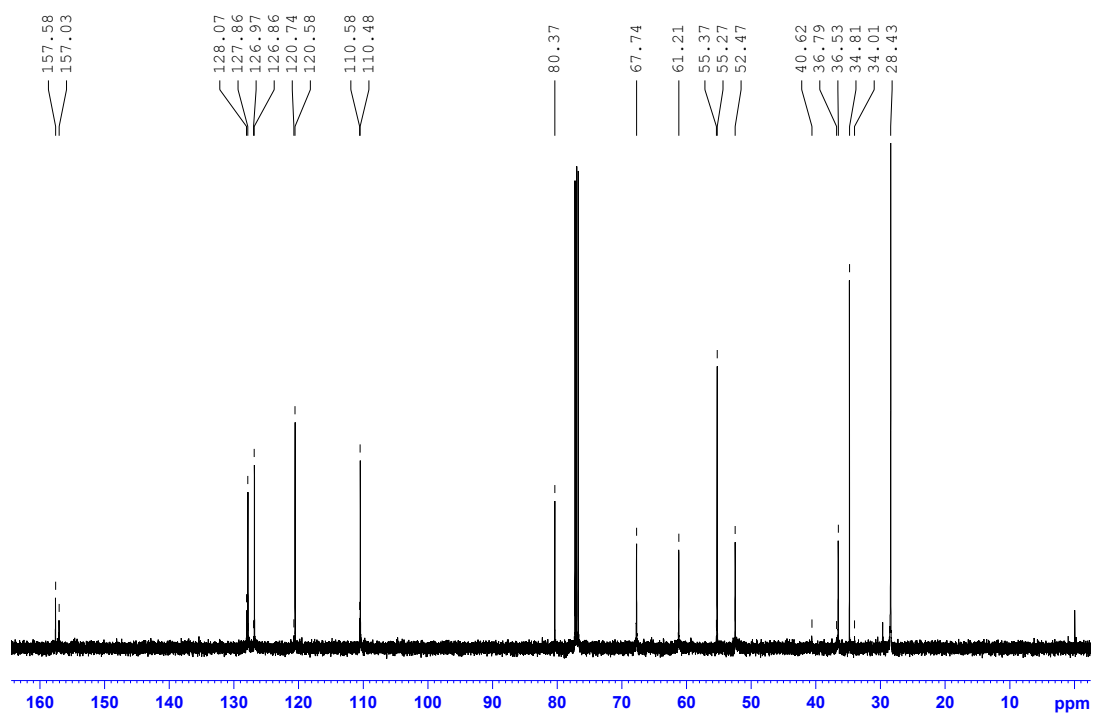
CCD: isômero *trans* $R_f = 0,37$ (AcOEt/Hex 30%). **RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3):** δ 1,49 (m, 9H); 1,62 -1,75 (m, 1H); 2,34 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H); 3,23 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H); 3,65-3,80 (m, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,93 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H); 4,02-4,10 (m, 1H) - (sinais sobrepostos); 5,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H); 6,82-6,96 (m, 2H); 7,12-7,26 (m, 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz; CDCl_3):** δ 28,44; 34,81; 36,54; 52,47; 55,28; 61,22; 67,76; 80,38; 110,48; 120,58; 126,87; 127,87; 128,08; 157,03; 157,59. **HRMS (TOF MS ES+):** Valor calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 308,1861; Valor encontrado: 308,1919.



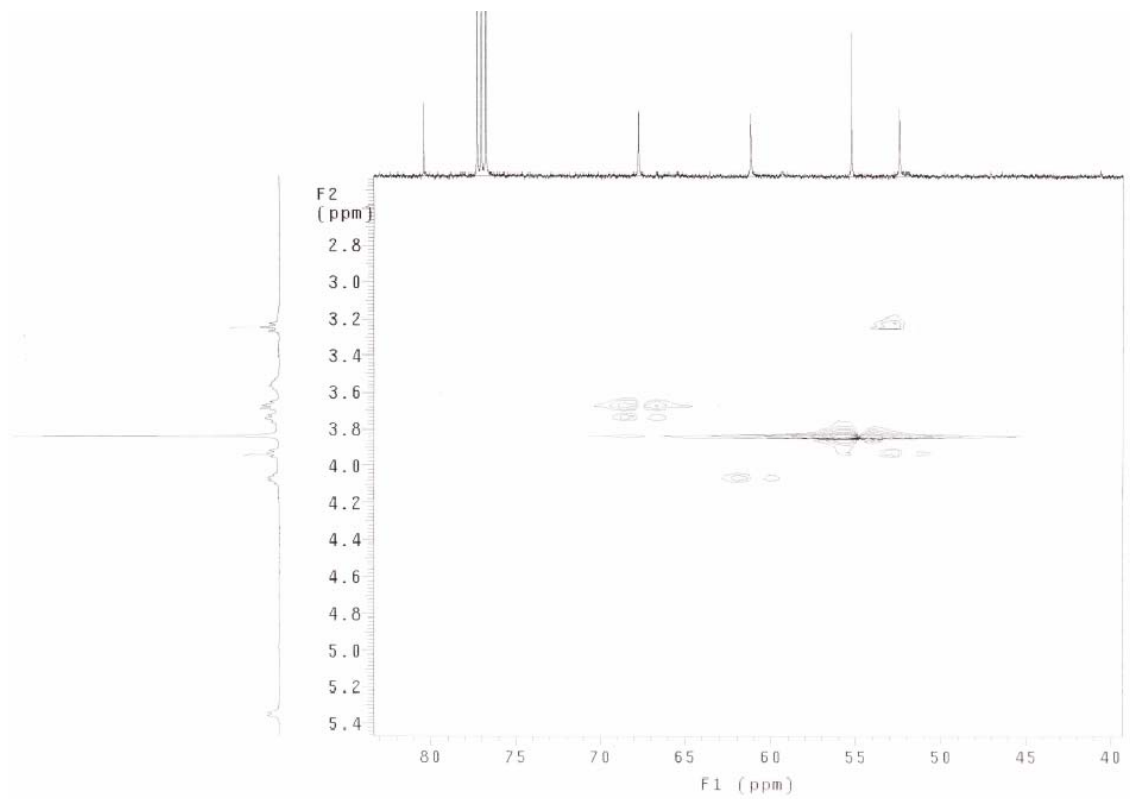
Espectro de infravermelho do composto 92.



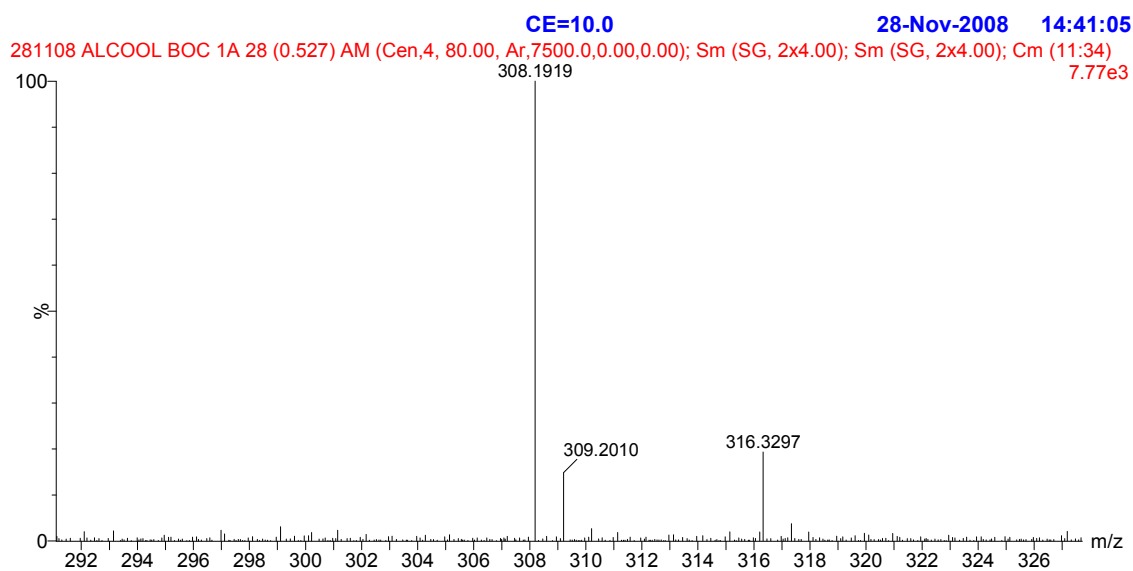
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **92-cis**.



Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **92-cis**.

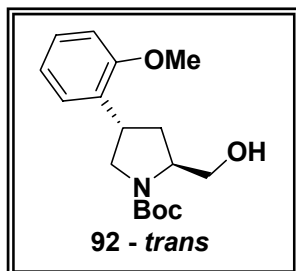


Espectro de HSQC do composto **92-*cis*** em CDCl_3 .

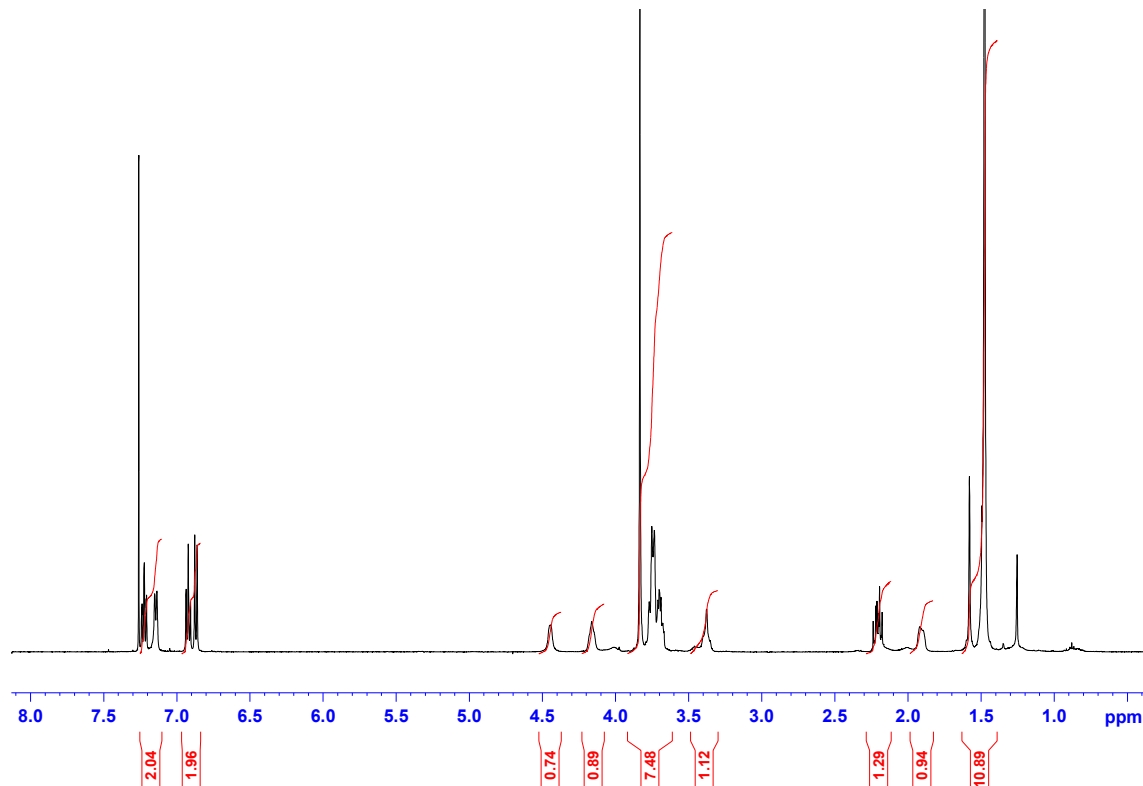


Espectro de massas de alta resolução do composto **92-*cis***.

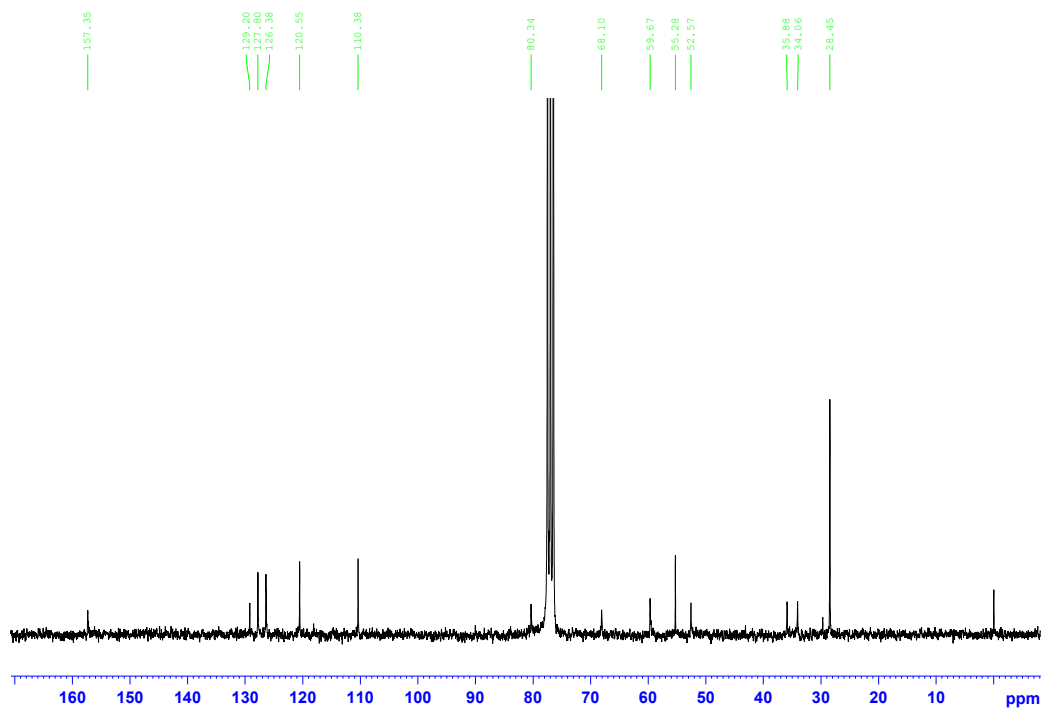
(2*S*,4*S*)-2-hidroximetil-4-(2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



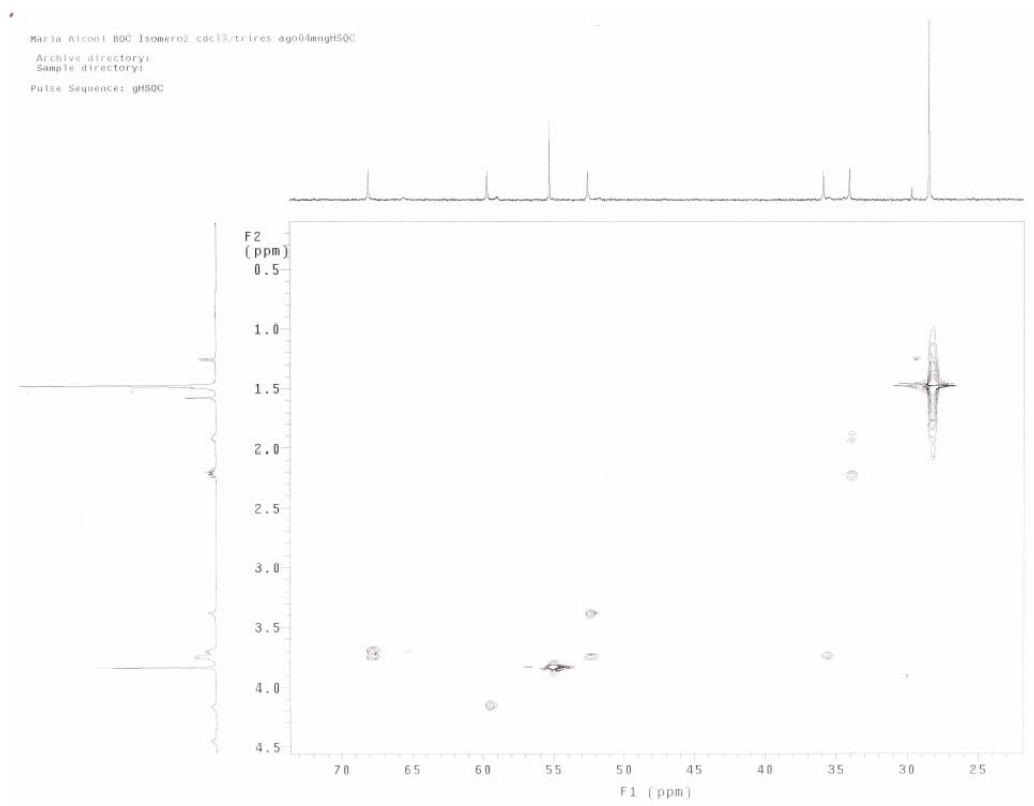
CCD: Isômero *cis* $R_f = 0,28$ (AcOEt/Hex 30%). **RMN ^1H (500 MHz; CDCl_3):** δ 1,49 (s, 9H); 1,92 (sl, 1H); 2,18-2,23 (m, 1H); 3,33-3,46 (m, 1H); 3,65-3,79 (m, 4H) – (sinais sobrepostos); 3,83 (s, 3H); 4,18 (sl, 1H); 4,46 (sl, 1H); 6,82-6,96 (m, 2H); 7,13-7,26 (m, 2H). **RMN ^{13}C (63 MHz; CDCl_3):** δ 28,45; 34,07; 35,89; 52,57; 55,28; 59,67; 68,12; 80,35; 110,39; 120,55; 126,38; 127,80; 129,20; 157,36. **HRMS (TOF MS ES+):** Valor calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 308,1861; Valor encontrado: 308,1826.



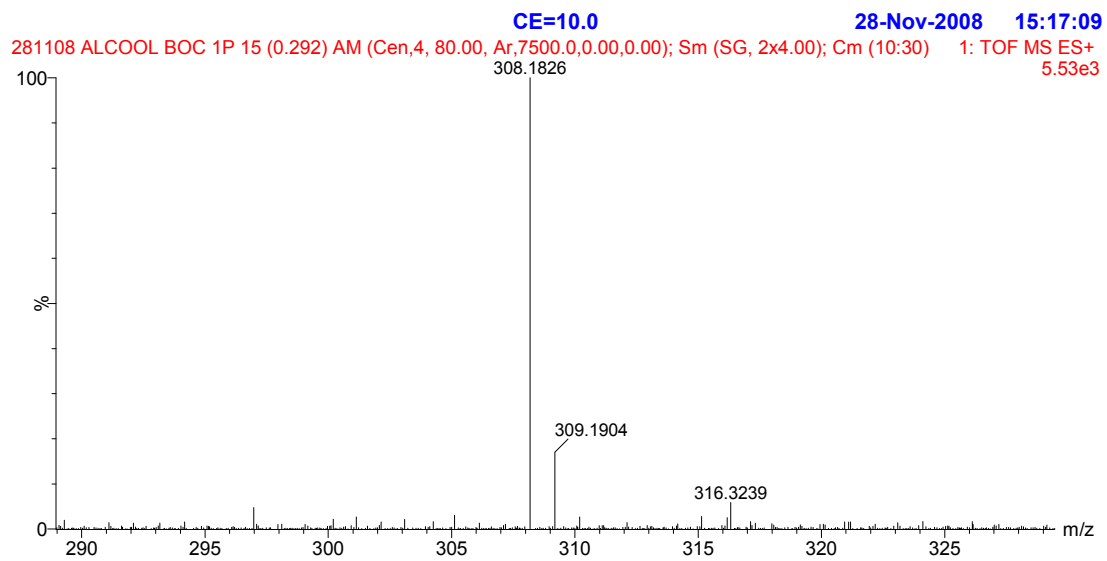
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **92-trans**.



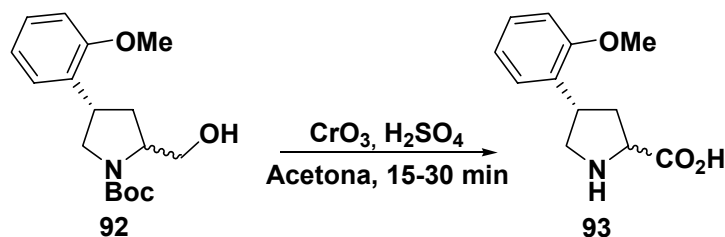
Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **92-trans**.



Espectro de HSQC do composto **92-trans** em CDCl_3 .

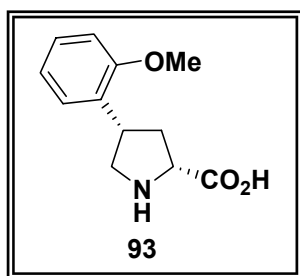


Espectro de massas de alta resolução do composto **92-trans**.



A uma solução do prolinol **92** em acetona foi adicionado o reagente de Jones preparado a partir de CrO_3 , H_2SO_4 , H_2O esta suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente por 15-30 minutos. Após verificação do consumo total do material de partida foi adicionado iPrOH , e os materiais insolúveis foram filtrados. A fase orgânica foi separada e lavada com H_2O , solução saturada de NaCl , seca com MgSO_4 . Após evaporação o material bruto foi submetido a aquecimento ($80\text{ }^\circ\text{C}$) em HCl 6 M por 1,5 minutos sendo posteriormente evaporação em rotaevaporador. O cloridrato correpondente foi então filtrado em DOWEX[®] e evaporado novamente em rotaevaporador sem aquecimento.

Ácido (2*R*,4*S*)-4-(2-metoxifenil)-pirrolidinidilcarboxílico

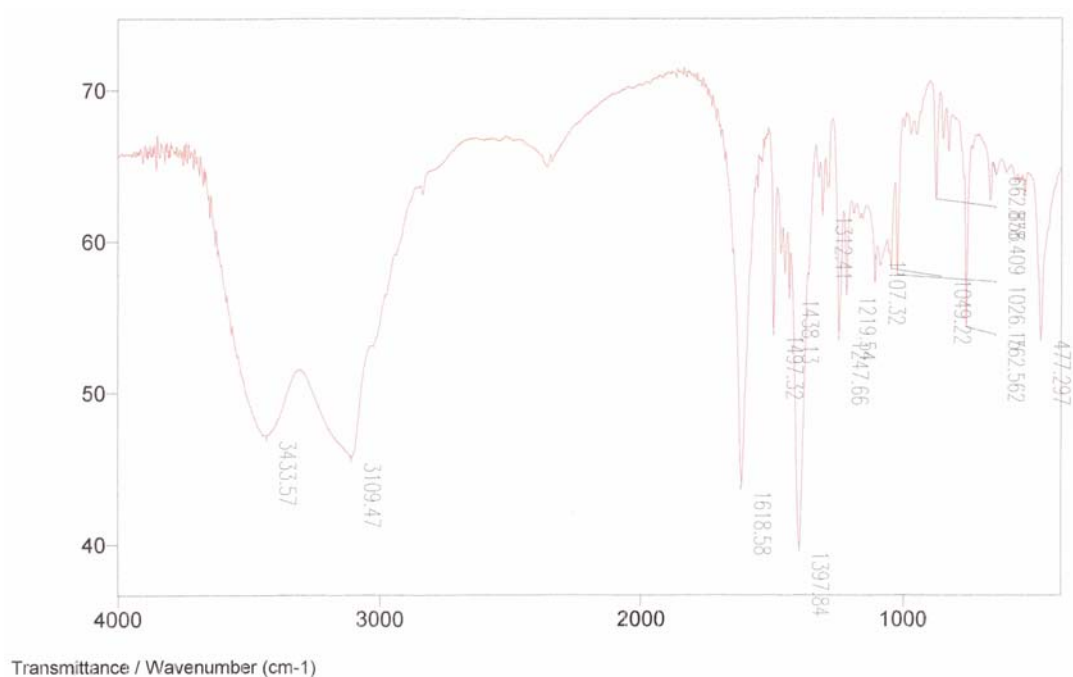


Obtido como um sólido pardo. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 11$ (c 0,33, H_2O).

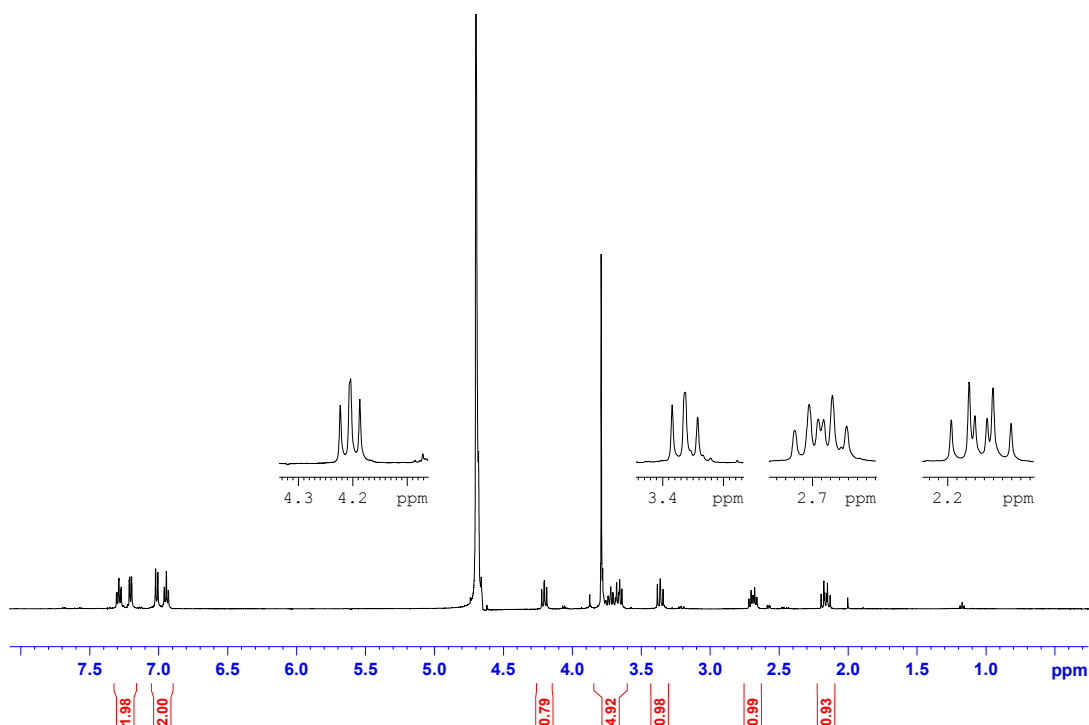
IV (KBr; cm^{-1}): 3433, 3109, 1618, 1497, 1438, 1397, 1312, 1247, 1219, 1107, 1049, 1026. **RMN ^1H (500 MHz; D_2O):** δ 2,16 (dt, $J = 13,0\text{ Hz}$, $J = 9,7\text{ Hz}$, 1H); 2,69 (dt, $J = 13,0\text{ Hz}$, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H); 3,36 (t, $J = 10,5$

Hz, 1H); 3,62-3,76 (m, 2H); 3,79 (s, 3H) – (sinais sobrepostos); 4,20 (t, $J = 9,0\text{ Hz}$); 7,02-7,14 (m, 2H); 7,29-7,41 (m, 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz; D_2O):** δ 34,25; 39,08; 49,68; 55,57; 61,63; 111,86; 121,14; 126,68; 128,21; 129,22;

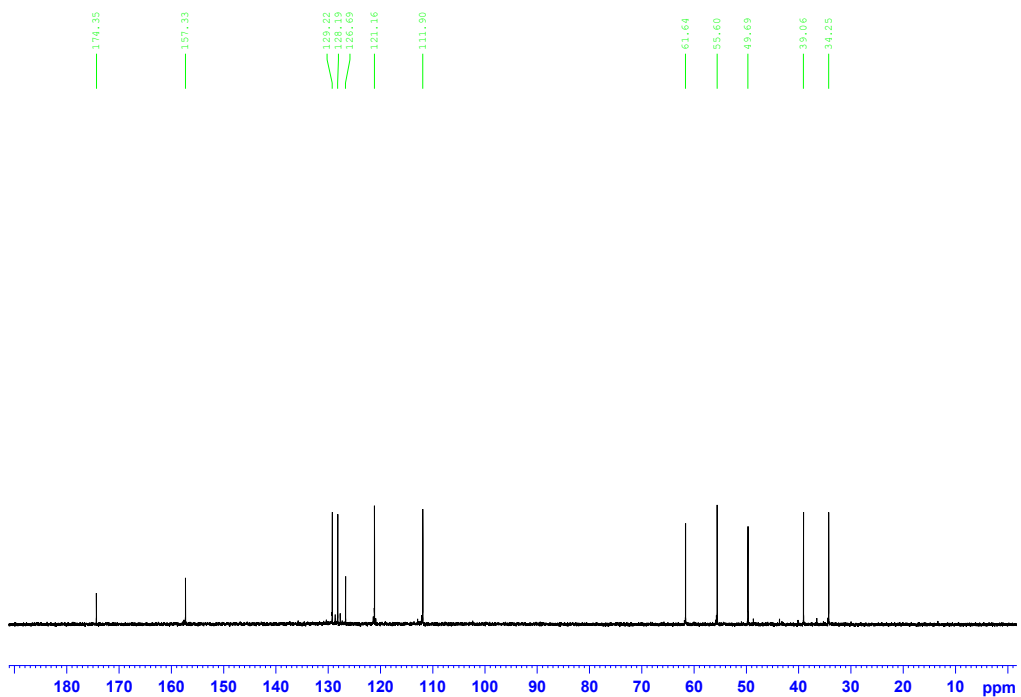
157,32; 174,38. **HRMS (TOF MS ES⁺)**: Valor calculado para C₁₂H₁₆NO₃ (M + H⁺): 222,1130; Valor encontrado: 222,1140.



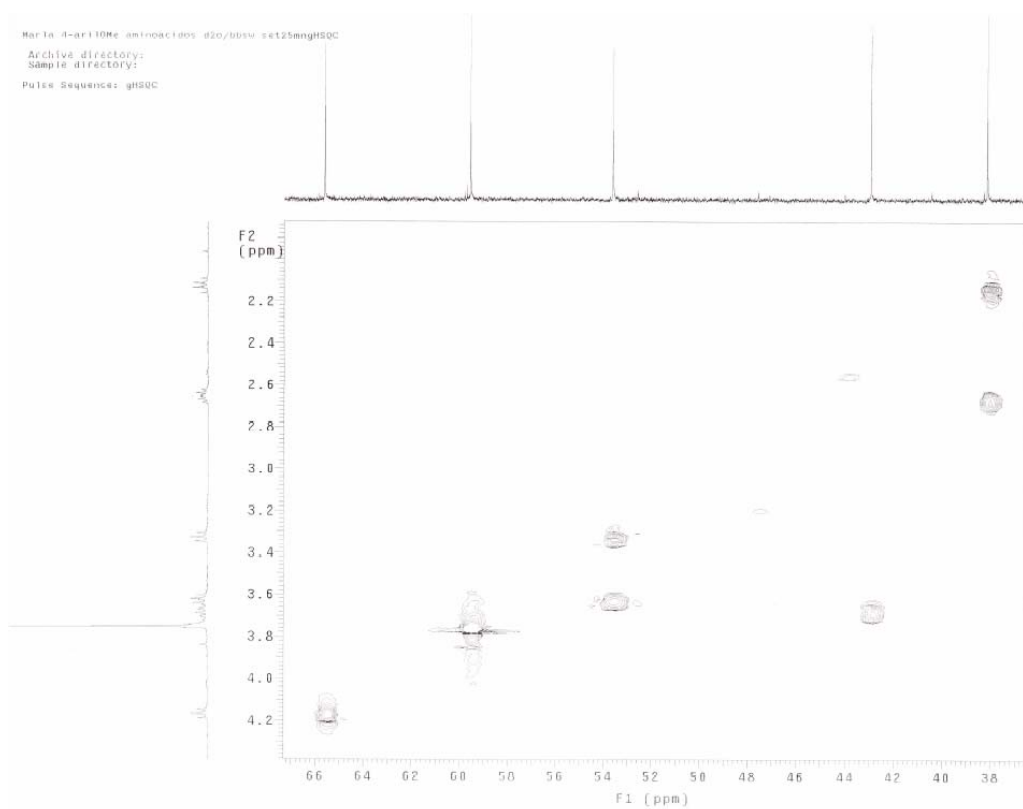
Espectro de infravermelho do composto **93**.



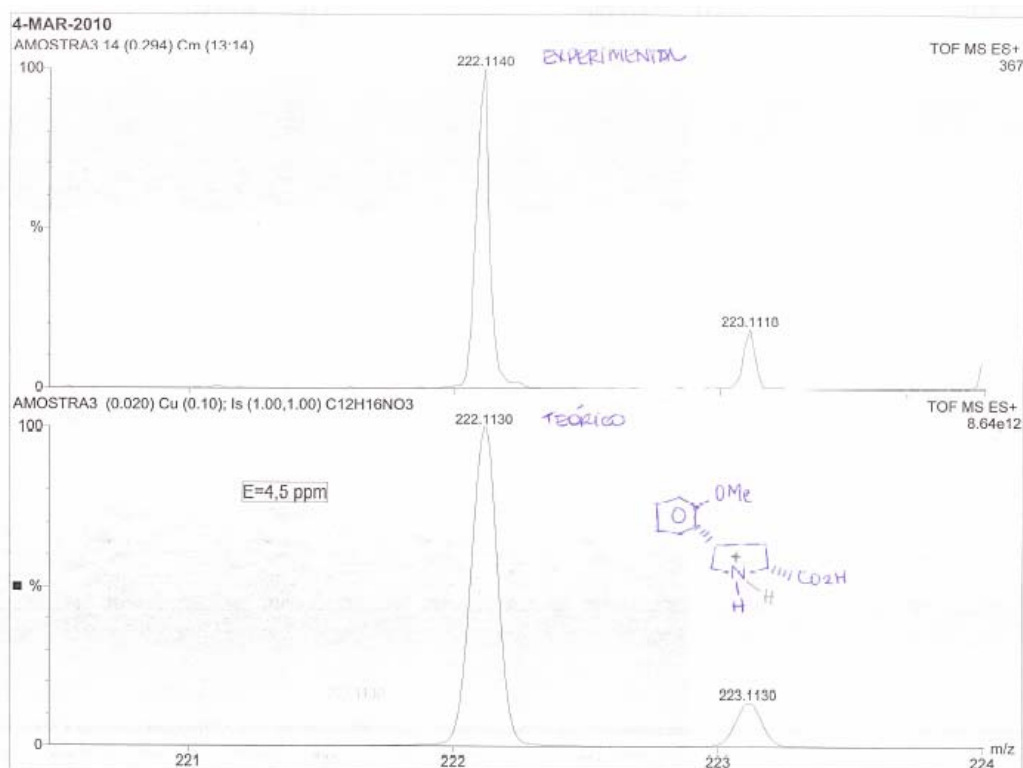
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) do composto **93-cis**.



Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O) do composto **93-cis**.

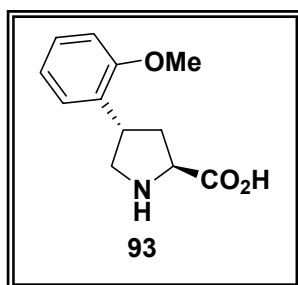


Espectro de HSQC do composto **93-cis** em D_2O .

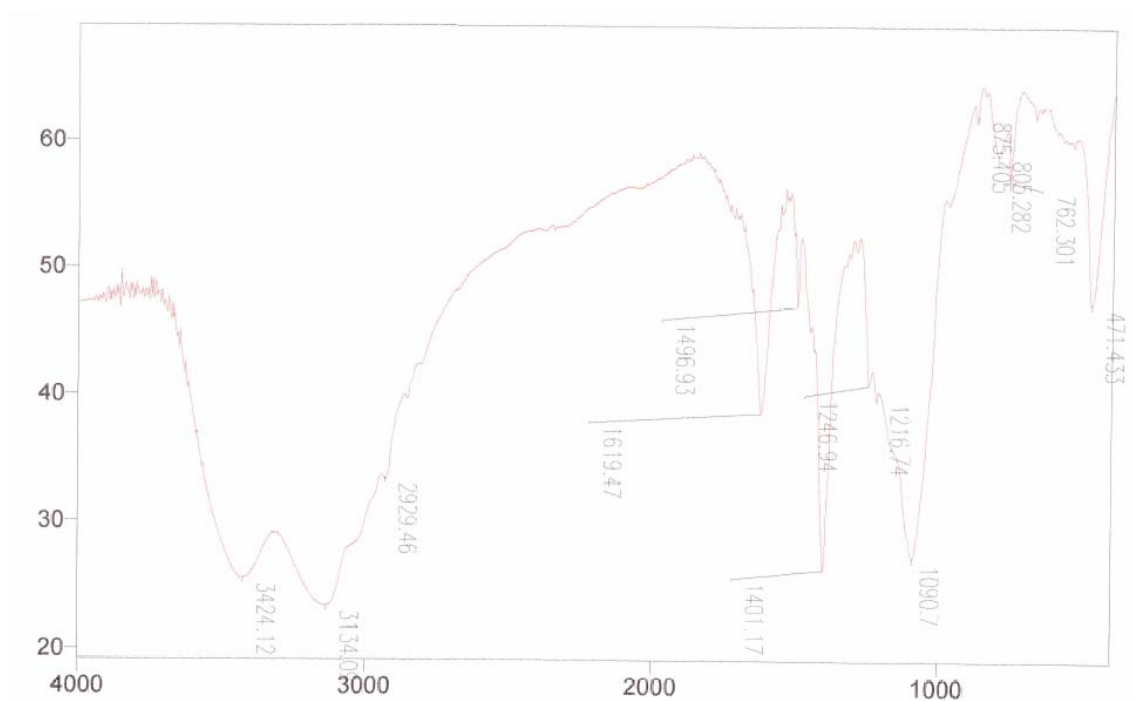


Espectro de massas de alta resolução do composto **93-cis**.

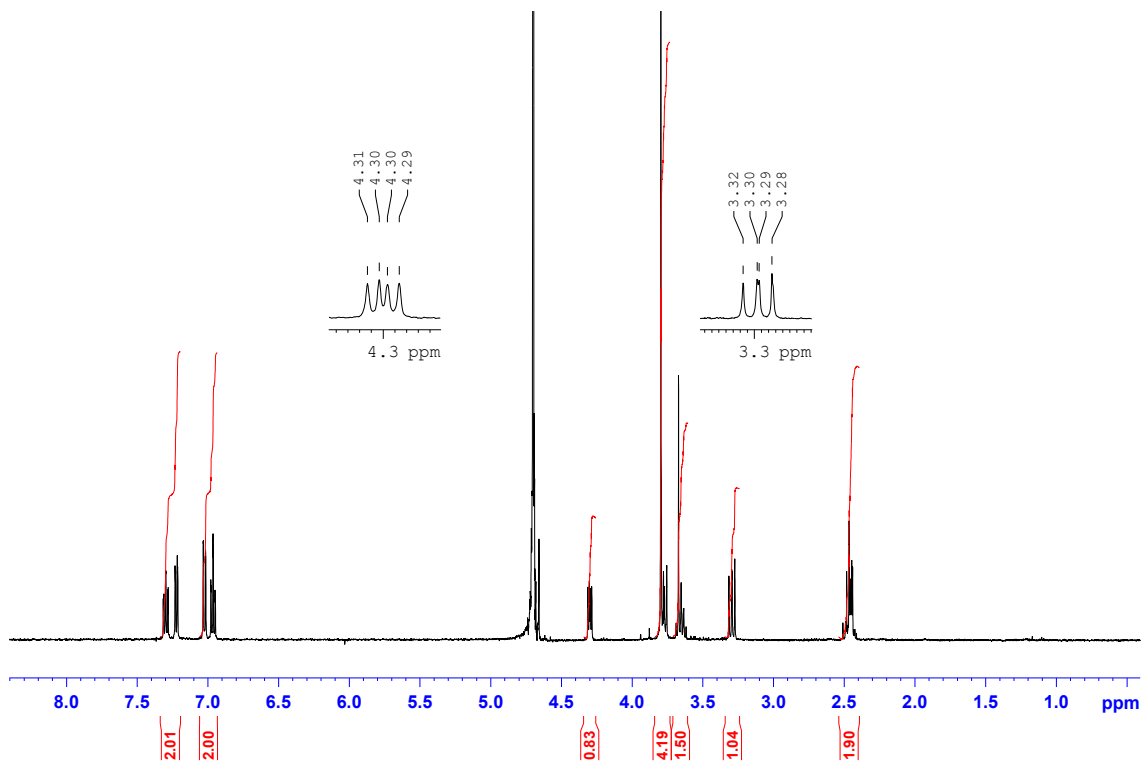
Ácido (2*S*,4*S*)-4-(2-metoxifenil)-pirrolidinilcarboxílico



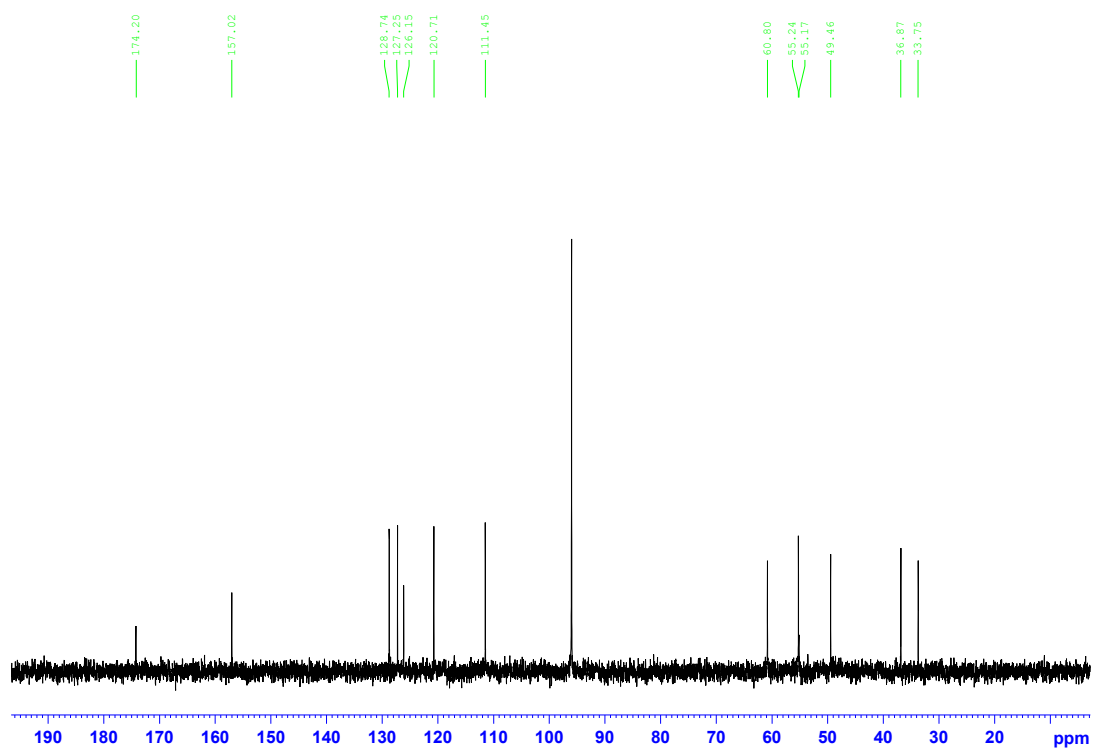
Obtido como um sólido pardo. $[\alpha]_D^{20} + 9,0$ (c 0,54, H₂O). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3424, 3134, 1919, 1619, 1496, 1401, 1246, 1216, 1090, 875, 805, 762. **RMN ¹H (500 MHz; D₂O):** δ 2,42-2,49 (m, 2H); 3,29 (dd, $J = 11$ Hz, $J = 9,5$ Hz, 1H); 3,62-3,69 (m, 1H); 3,76-3,79 (m, 1H), 3,79 (s, 3H) - (sinais sobrepostos); 4,29 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 5,0$ Hz, 1H); 6,94-7,03 (m, 2H); 7,21-7,31 (m, 2H). **RMN ¹³C (63 MHz; D₂O):** δ 33,75; 36,87; 49,46; 55,17; 55,24; 60,80; 111,45; 120,71; 126,15; 127,25; 128,74; 157,02; 174,20. **HRMS (TOF MS EI):** Valor calculado para C₁₂H₁₆NO₃ (M + H⁺): 222,1130; Valor encontrado: 222,1140



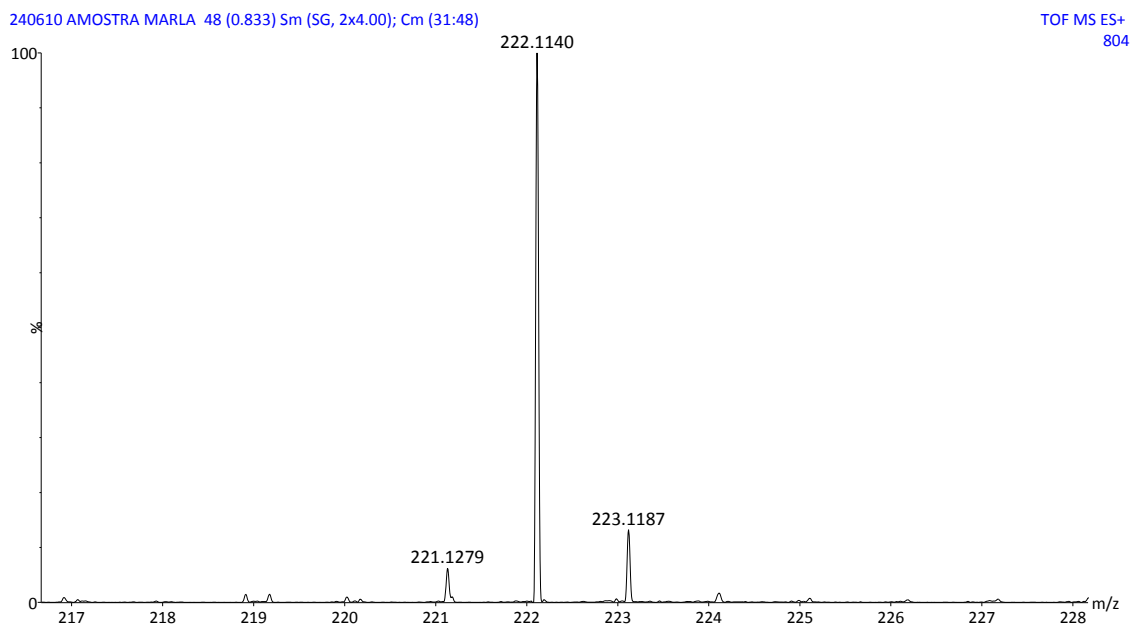
Espectro de infravermelho do composto **93**.



Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) do composto **93-trans**.

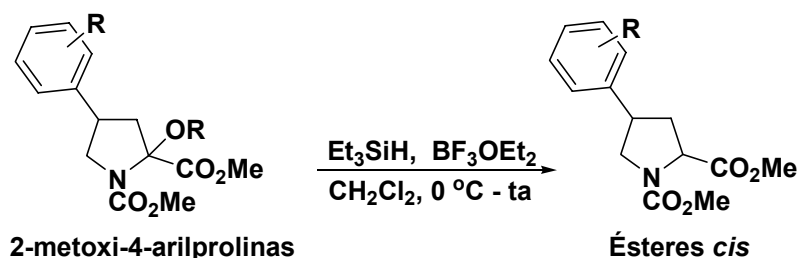


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, D_2O) do composto **93-trans**.



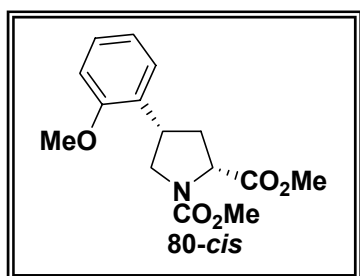
Espectro de massas de alta resolução do composto **93-trans**.

5.5.5. Procedimentos experimentais para obtenção das 4-irilprolinas a partir de 2-metoxiprolinas



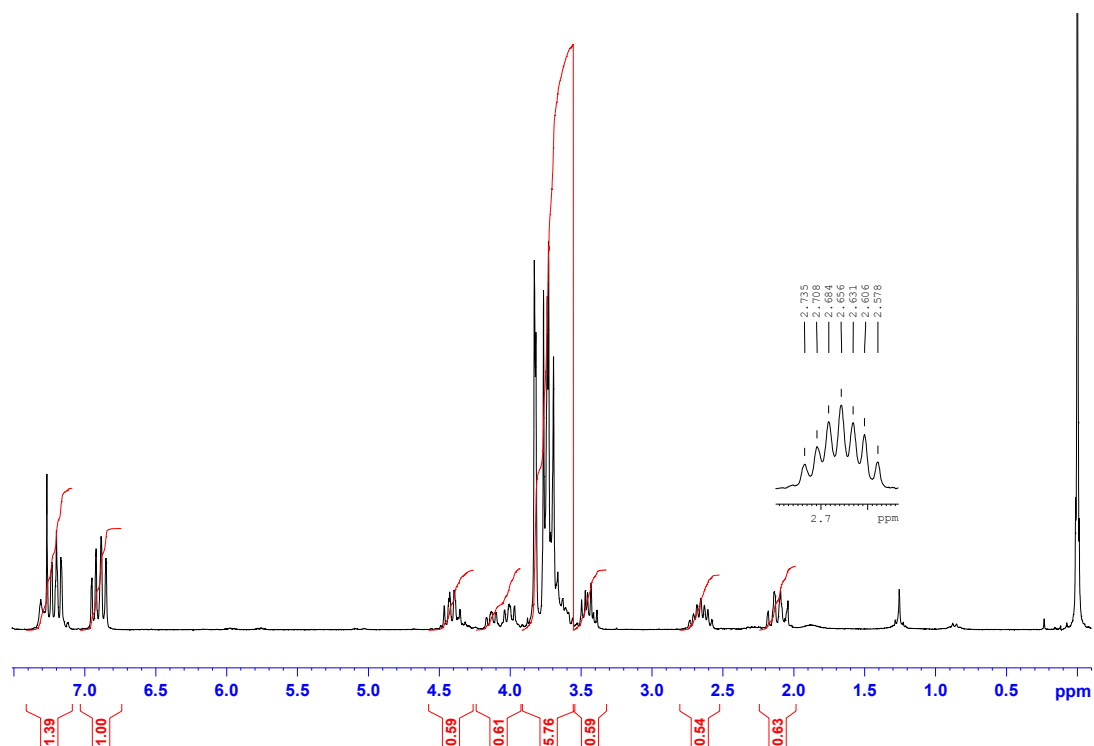
À uma solução (0,033 g; 0,102 mmol) do aduto de Heck em CH_2Cl_2 seco (3,7 mL) à 0 °C foram adicionados Et_3SiH (0,163 mL; 1,02 mmol) e BF_3OEt_2 (0,050 mL; 0,408 mmol). Após 20 h à temperatura ambiente a mistura reacional foi diluída em AcOEt (5x mL), lavada com solução saturada de NaCl e seca com Na_2SO_4 . Os voláteis foram removidos com auxílio de rotaevaporador e após cromatografia em coluna flash foi possível isolar o éster

(2*R*,4*S*)-2-carbometoxi-4-(2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila

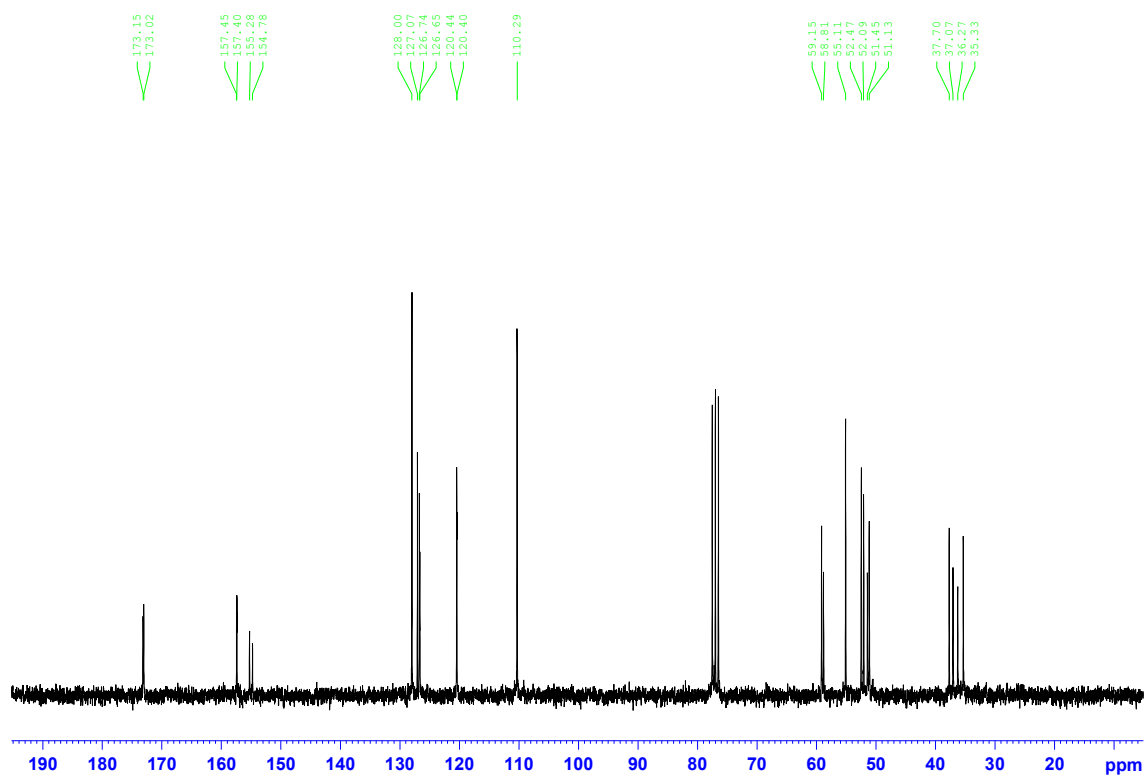


Rendimento: 91%. **CCD:** $R_f = 0,47$ (Hex/ AcOEt 1:1). $[\alpha]_D^{20} + 30$ (c 0,8, CHCl_3). **RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3):** (presença de rotâmeros) δ 2,10 (q, $J = 11,75$ Hz, 1H); 2,65 (ht, $J = 7$ Hz, 1H); 3,39-3,51 (m, 1H); 3,52-3,79 (m, 10H) – (sinais sobrepostos); 4,01-4,20 (m, 1H); 4,41 (dd, $J = 17,0$ Hz, $J = 9,75$ Hz, 1H); 6,85-6,95 (m, 2H); 7,17-7,26 (m, 2H). **RMN ^{13}C (63 MHz; CDCl_3):** (presença de rotâmeros) δ 35,33; 36,27; 37,07; 37,70; 51,13; 51,45; 52,09; 52,47; 55,11;

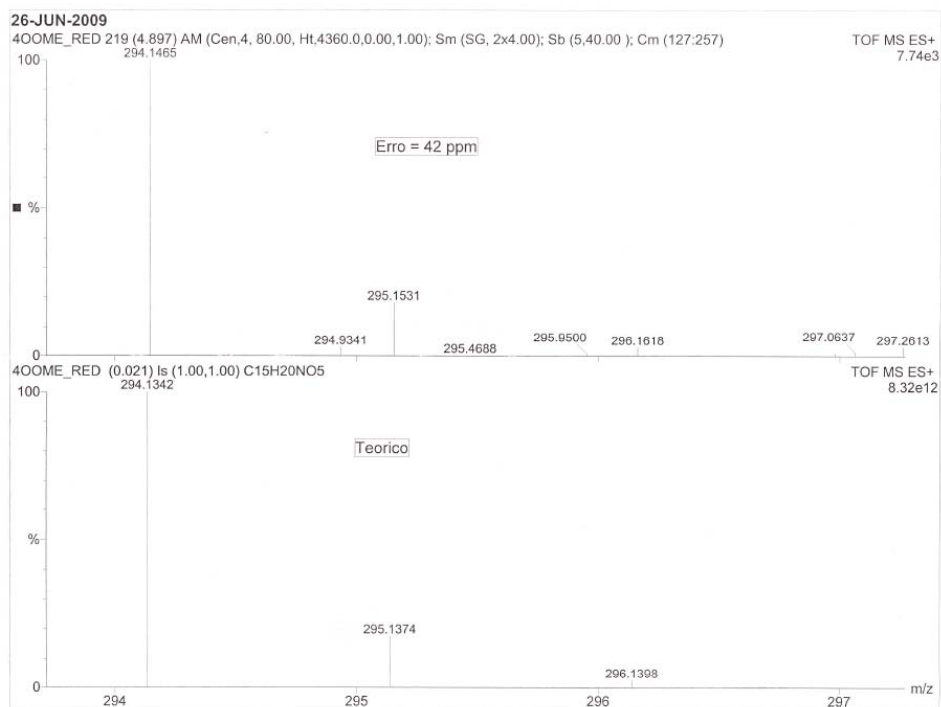
58,81; 59,15; 110,29; 120,40; 120,44; 126,65; 126,74; 127,07; 128,00; 154,78; 155,28; 157,40; 157,45; 173,02; 173,15. **HRMS (ESI)**: Valor calculado para $C_{15}H_{20}NO_5$ ($M + H^+$) : 294,1342; Valor encontrado: 294,1465.



Espectro de RMN de 1H (250 MHz, $CDCl_3$) do composto **80-cis**.

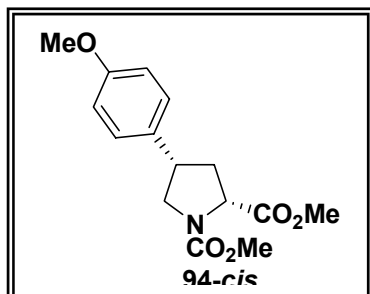


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **80-cis**.



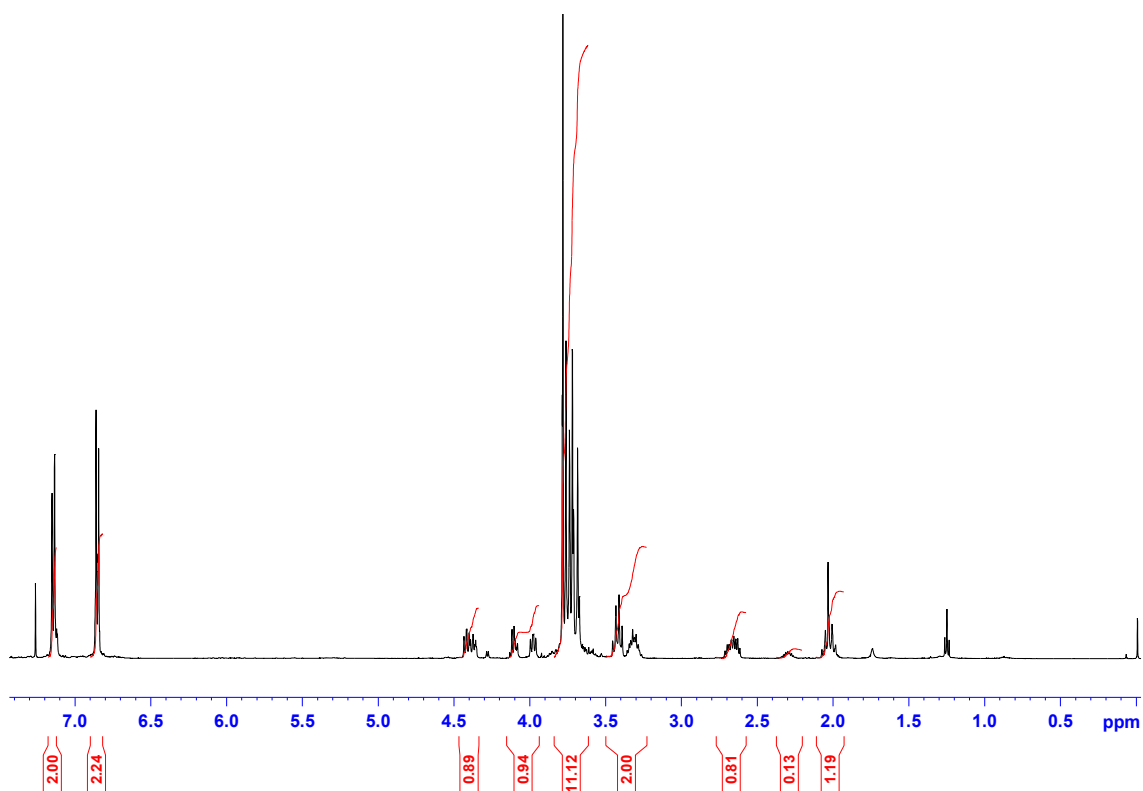
Espectro de massas de alta resolução do composto **80-cis**.

(2*R*,4*S*)-2-carbometoxi-4-(4-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila

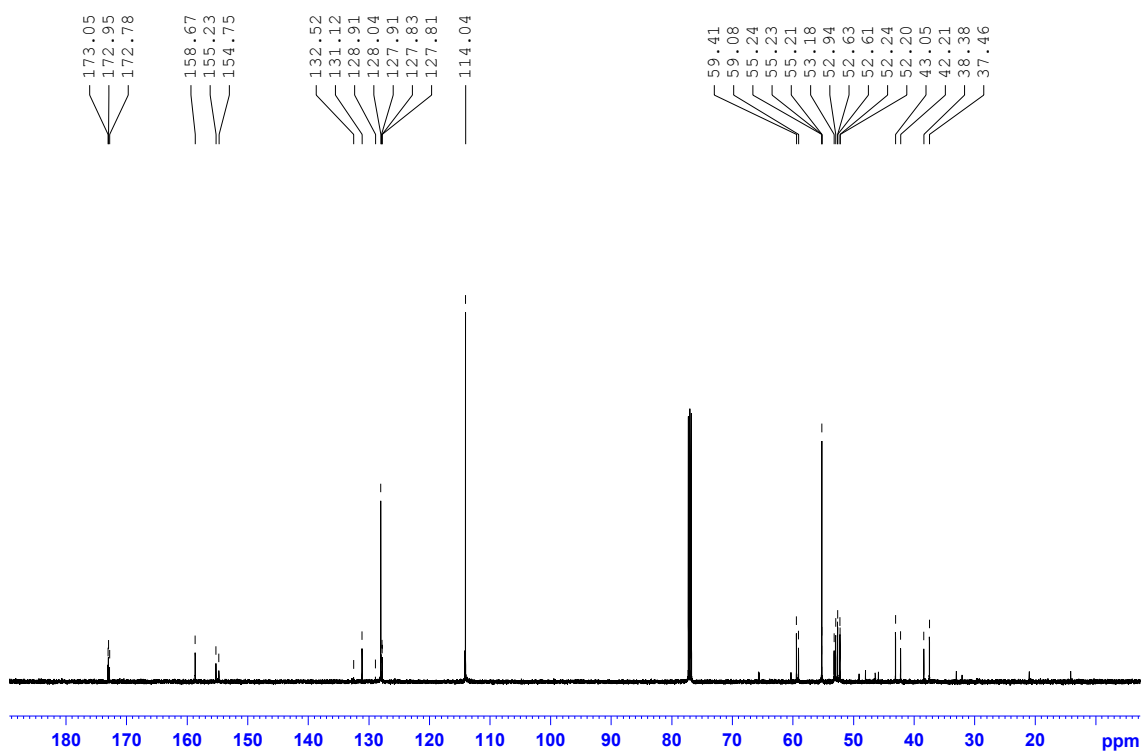


Rendimento: 65%. Mistura diastereoisomérica - isômero *cis* principal. **CCD:** $R_f = 0,44$ (Hex/EtOAc 50 %). **RMN ¹H (500 MHz; CDCl₃):** (presença de rotâmeros) δ 1,90- 2,09 (m, 1H); 2,60-2,67 (m, 1H); 3,40-3,44 (m; 1H); 3,60-3,82 (m, 10H); 3,98 (m, 1H) 4,11-4,8 (m, 1H); 4,36-4,44 (m, 1H); 6,82 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H); 7,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H). **RMN ¹H (125 MHz; CDCl₃):** (presença de rotâmeros e diastereoisômeros) δ 37,46; 38,37; 42,21; 43,04; 52,20; 52,23; 52,60; 52,94; 53,18; 55,22; 59,07; 59,41; 114,04; 114,12; 127,83; 128,04; 131,12; 155,23; 158,67; 172,95; 173,05. **HRMS (ESI):** Valor calculado para C₁₅H₂₀NO₅ (M + H⁺) : 294,1342; Valor encontrado: 294,1386.

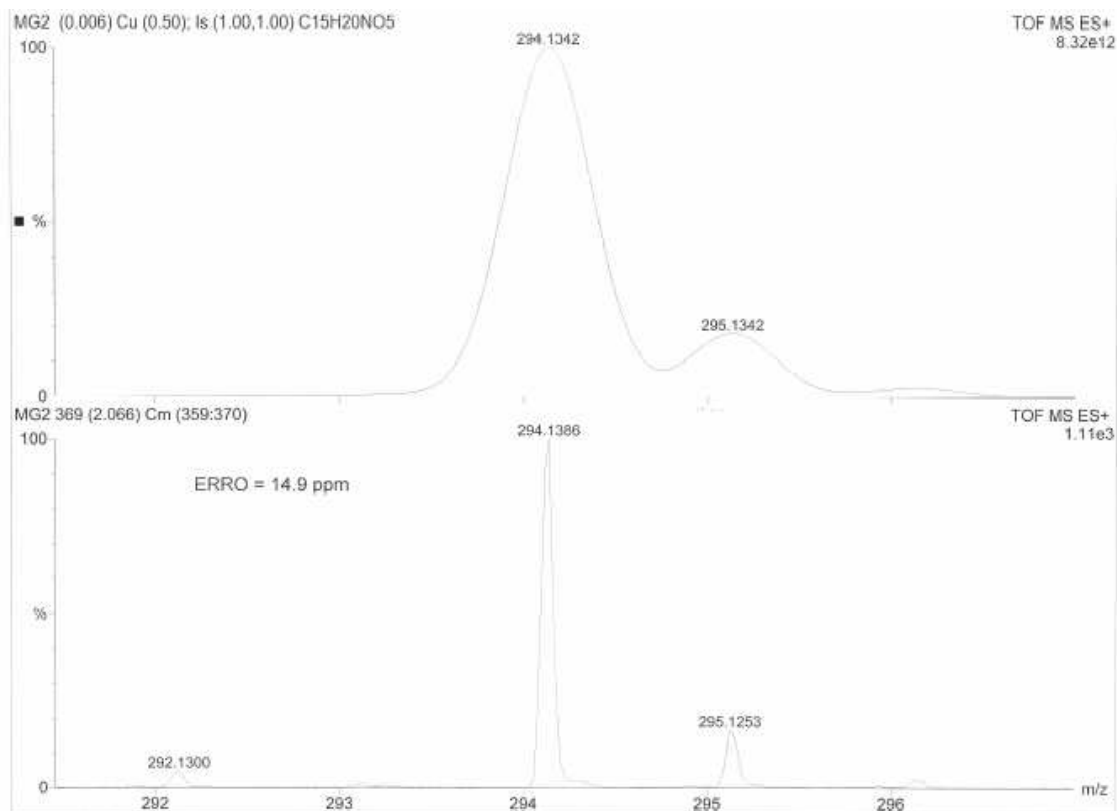
ee



Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **94-cis**.

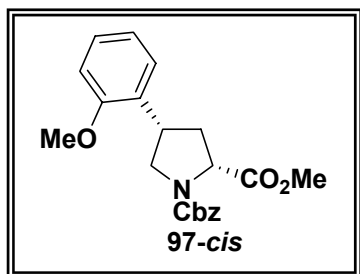


Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **94-cis**.



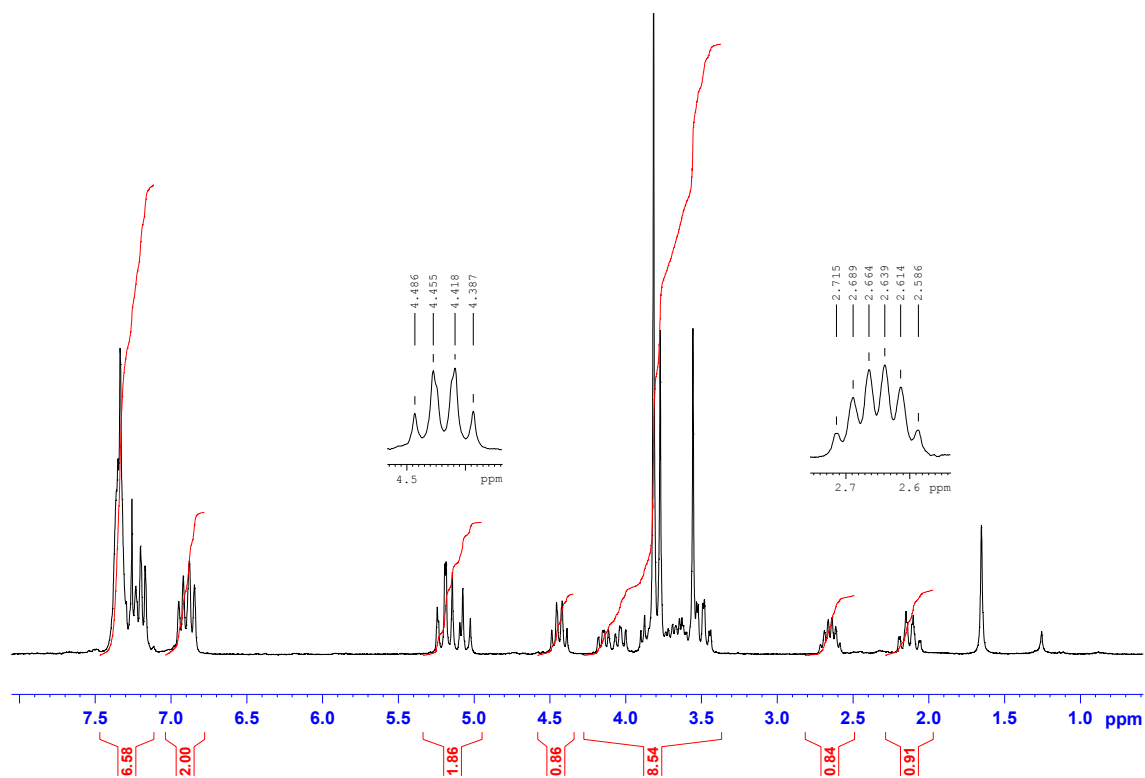
Espectro de massas de alta resolução do composto **94-cis**.

(2*R*,4*S*)-2-carbometoxi-4-(2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de benzila

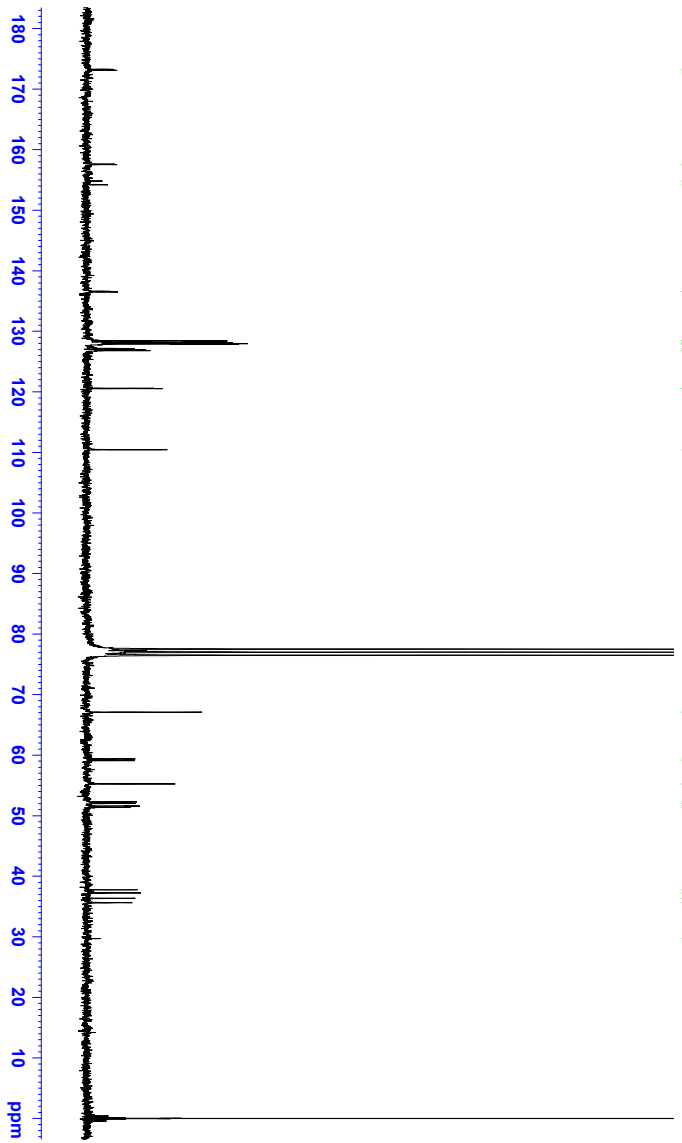


Rendimento: 45 %. **CCD:** $R_f = 0.5$ (Hex/AcOEt 1:1). $[\alpha]_D^{20} + 15$ (c 1,02, CHCl₃). **RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃):** (rotâmeros) δ 2,05-2,20 (m, 1H); 2,66 (ht, $J = 7$ Hz, 1H); 3,44-3,87 (m, 9H) – (sobreposição de sinais); 4,43 (q, $J = 8$ Hz, 1H); 5,02-5,24 (m, 2H); 6,85-6,95 (m, 2H); 7,17-7,40 (m, 7H). **RMN ¹³C (63 MHz; CDCl₃):** (presença de rotâmeros) δ 35,62; 36,35; 37,24; 37,76; 51,37; 51,60; 52,02; 52,28; 55,26; 59,10; 59,37; 67,10; 77,01; 110,44; 120,55; 120,60; 126,81; 126,97; 127,17; 127,90; 127,93; 127,97; 128,14; 128,41;

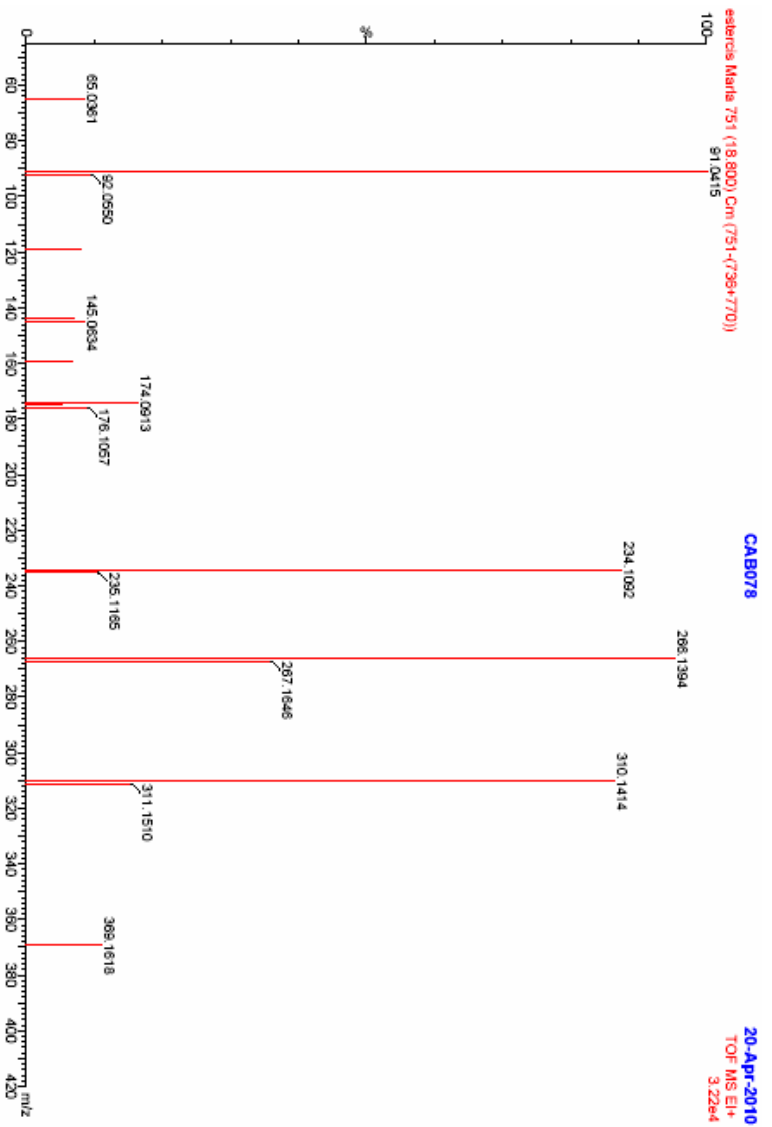
136,51; 136,62; 154,19; 154,79; 157,50; 157,61; 173,10; 173,28. **HRMS (TOF MS ES+)**: Valor calculado para $C_{21}H_{23}NO_5$: 369,1576; Valor encontrado: 369,1618.



Espectro de RMN de 1H (250 MHz, $CDCl_3$) do composto **97-cis**.

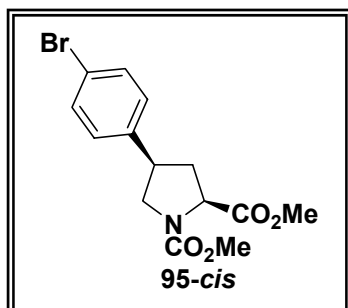


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **97-cis**.

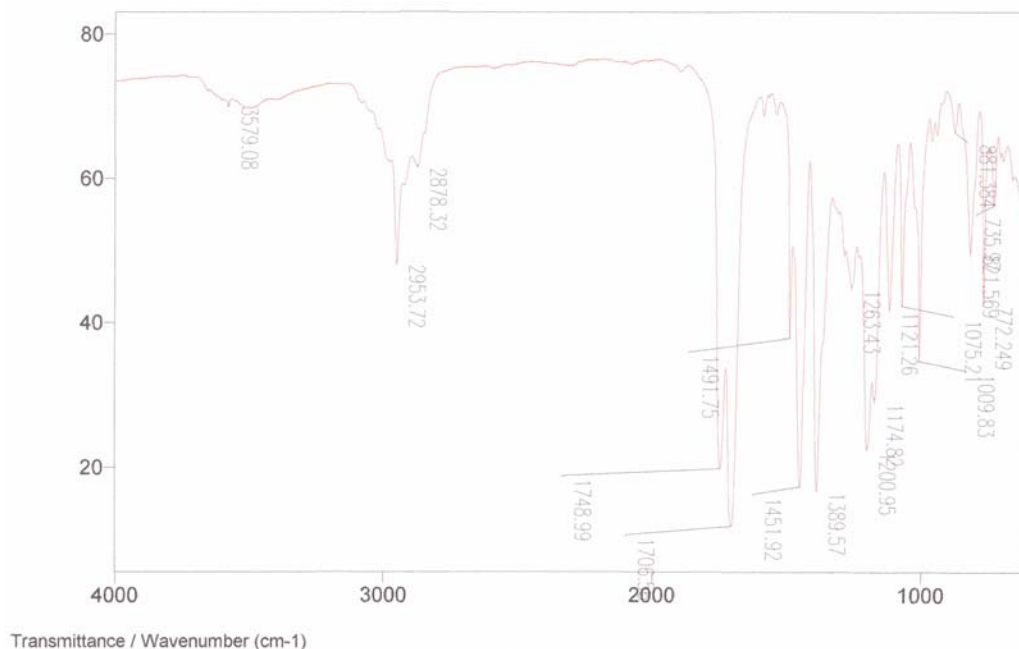


Espectro de massas alta resolução do composto **97-cis**.

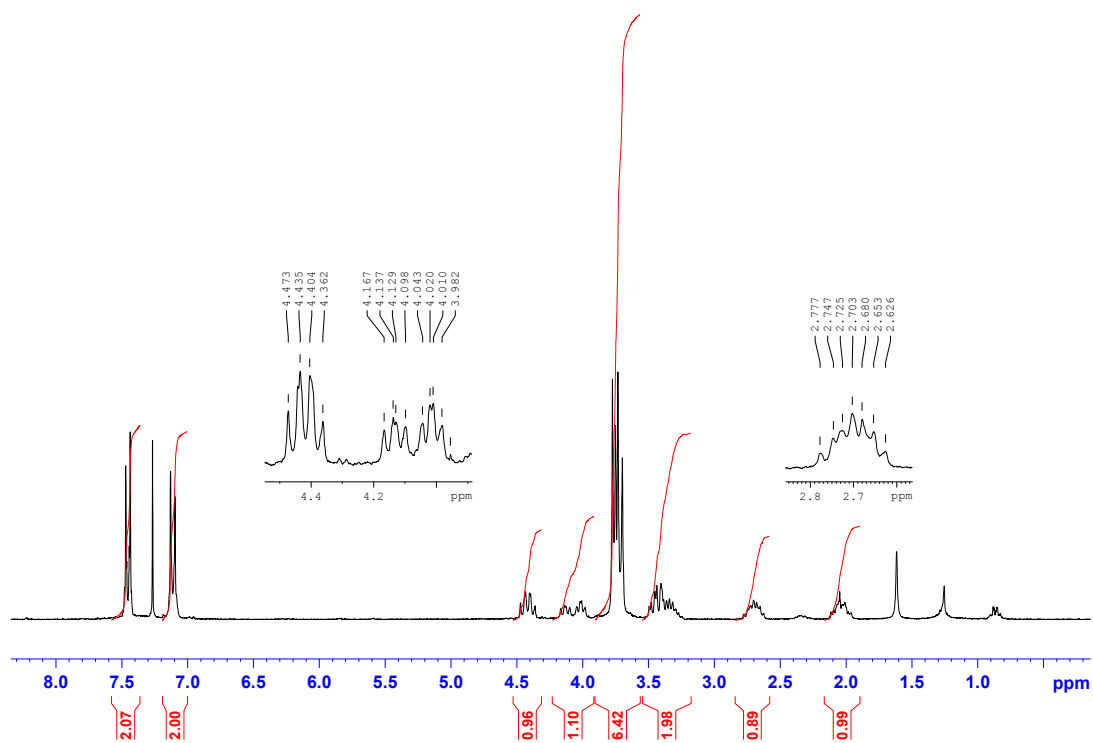
(2*S*,4*R*)-2-carbometoxi-4-(4-bromofenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila



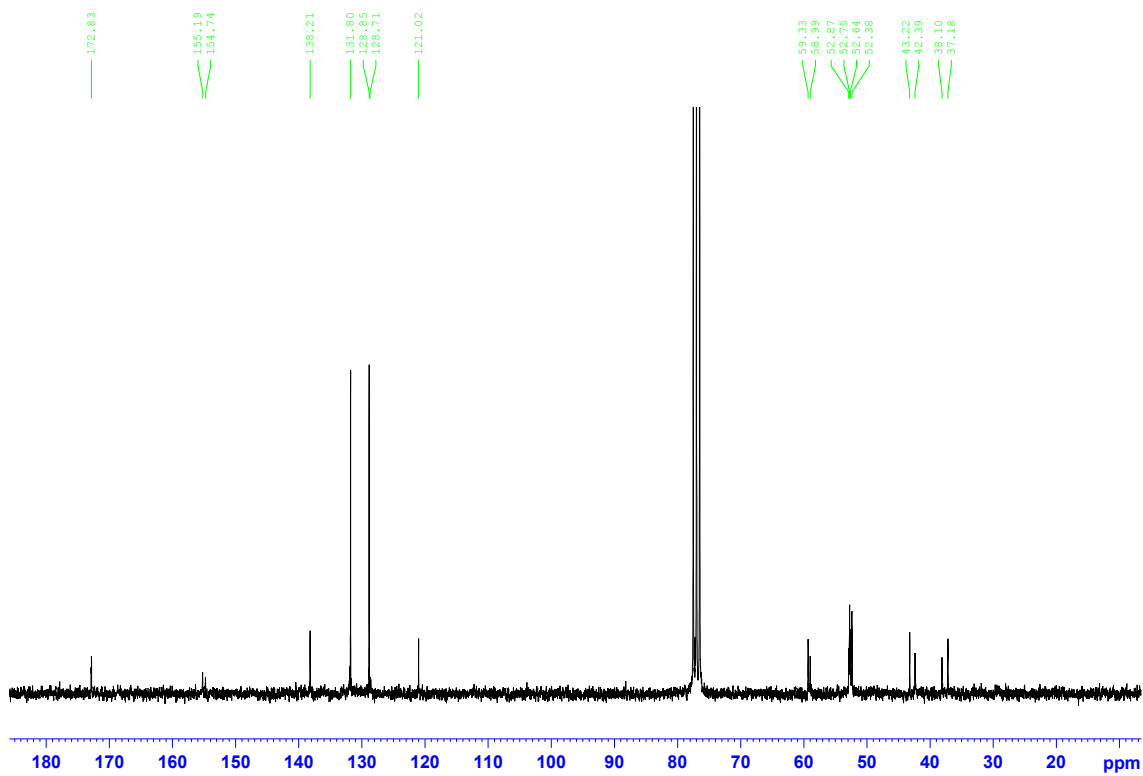
Rendimento: 71 %. **CCD:** $R_f = 0,36$ (Hex/AcOEt 30 %). $[\alpha]_D^{20} + 3,9$ (c 3,71, CHCl₃). **IV (filme, cm⁻¹):** 2953, 2878, 1748, 1706, 1491, 1451, 1389, 1263, 1200, 1121, 1075, 1009. **RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃):** (presença de rotâmeros) δ 1,99-2,10 (m, 1H); 2,65-2,74 (m, 1H); 3,28-3,51 (m, 1H); 3,69-3,90 (m, 7H) – (sinais sobrepostos); 3,98-4,17 (m, 1H); 4,36-4,47 (m, 1H); 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). **RMN ¹³C (63 MHz; CDCl₃):** (presença de rotâmeros) δ 37,17; 38,10; 42,39; 43,21; 52,38; 52,64; 52,75; 52,87; 58,99; 59,33; 121,02; 128,85; 131,80; 138,21; 154,74; 155,19; 172,03. **HRMS (EI):** Valor calculado para C₁₄H₁₆BrNO₄: 341,0263; Valor encontrado: 341,0227.



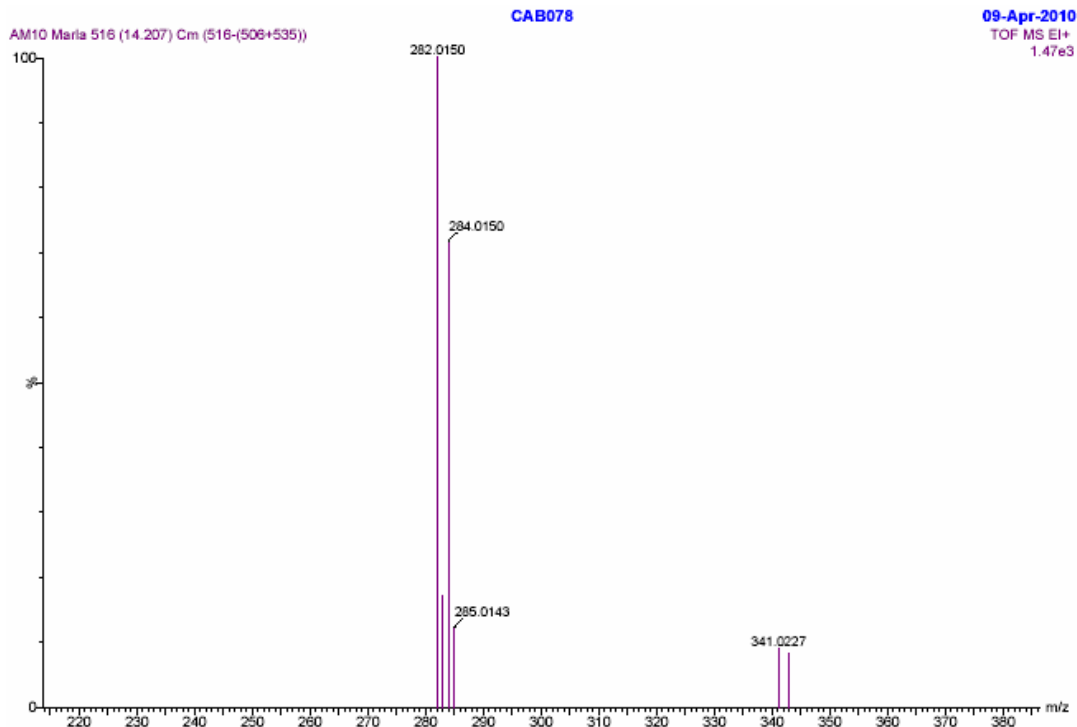
Espectro de infravermelho do composto 95.



Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **95-cis**.

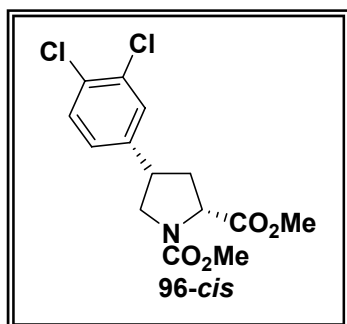


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **95-cis**.



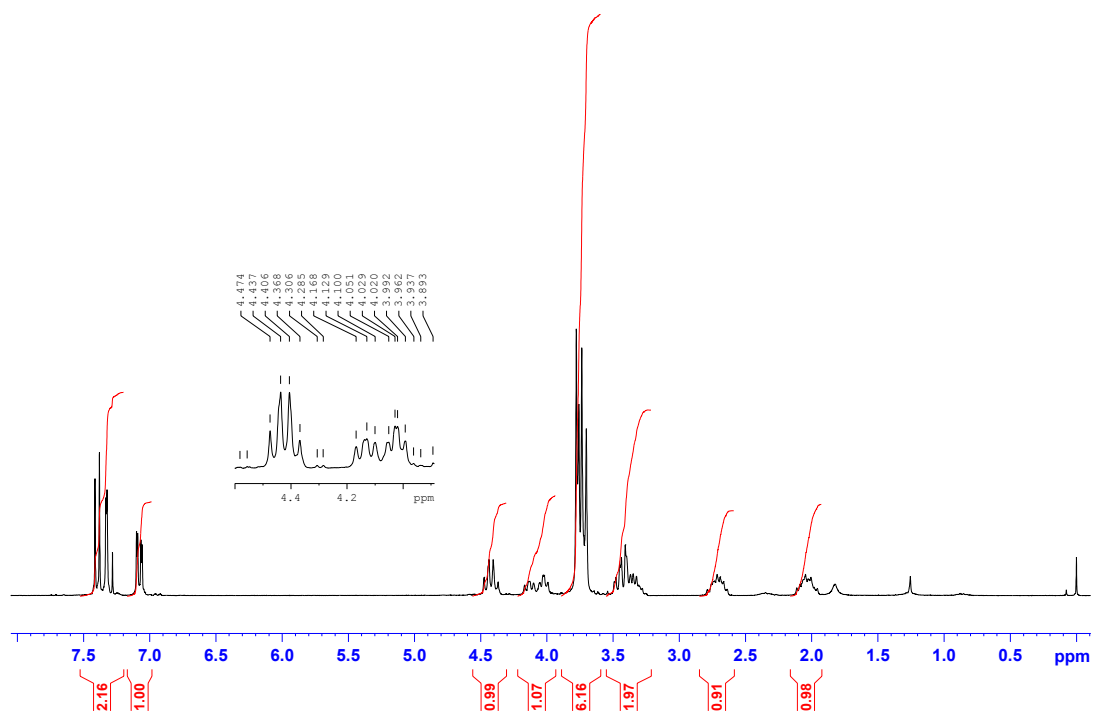
Espectro de massas alta resolução do composto **95-cis**..

(2*S*,4*R*)-2-carbometoxi-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila

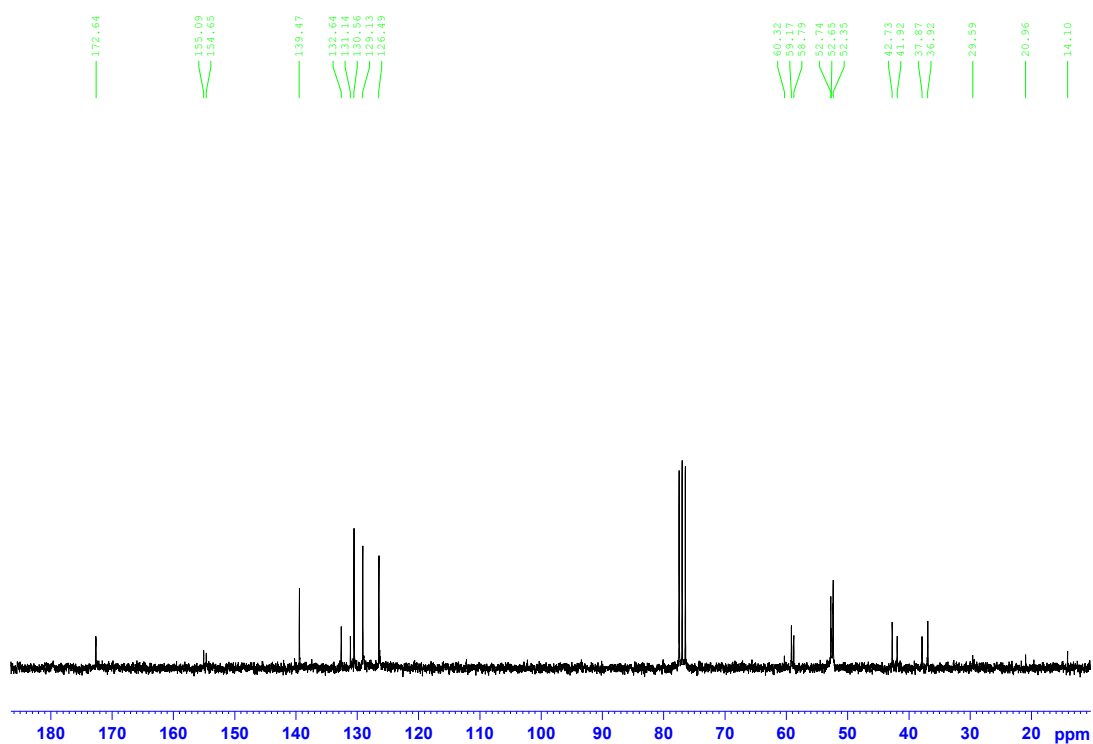


Rendimento: 67 %. **CCD:** $R_f = 0,21$ (Hex/AcOEt 25 %). **RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3):** (presença de rotâmeros) δ 1,99-2,09 (m, 1H); 2,66-2,75 (m, 1H); 3,30-3,49 (m, 2H); 3,70-3,77 (m, 6H) – (sinais sobrepostos); 3,99-4,16 (m, 1H); 4,36-4,47 (m, 1H); 7,08 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H); 17,28-7,41 (m, 2H). **RMN ^{13}C (63 MHz; CDCl_3):** (presença de rotâmeros) δ 37,00; 37,95; 42,01; 42,82; 52,41;

52,47; 52,78; 58,86; 59,22; 126,54; 129,20; 130,58; 131,22; 132,73; 139,53;
154,94; 155,11; 172,70.

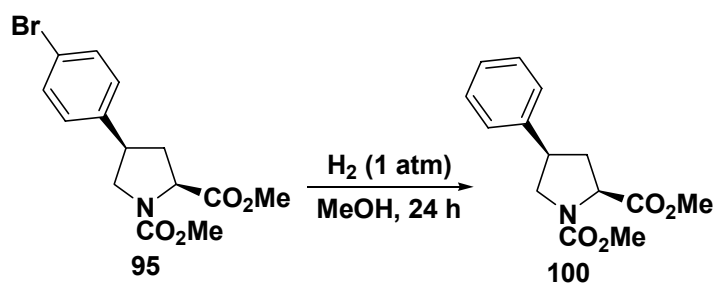


Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **96-cis**.



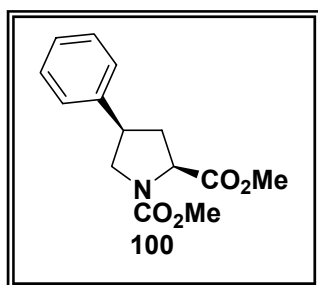
Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **96-cis**.

5.5.6. Síntese da 4-fenil-L-prolina 99



Uma solução (0,033 g; 0,102 mmol) do éster **95** em MeOH (1 mL) e Pd/C 10 mol % foi adicionado. A mistura foi submetida à atmosfera de hidrogênio e mantida sob agitação por 24 h. Após este período a mistura reacional foi filtrada em sílica e purificada através de cromatografia em sílica *flash* utilizando hexano/acetato de etila como eluente em 30 %. O produto foi obtido em 81 % de rendimento como um óleo incolor.

(2*S*,4*R*)-2-carbometoxi-4-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de metila

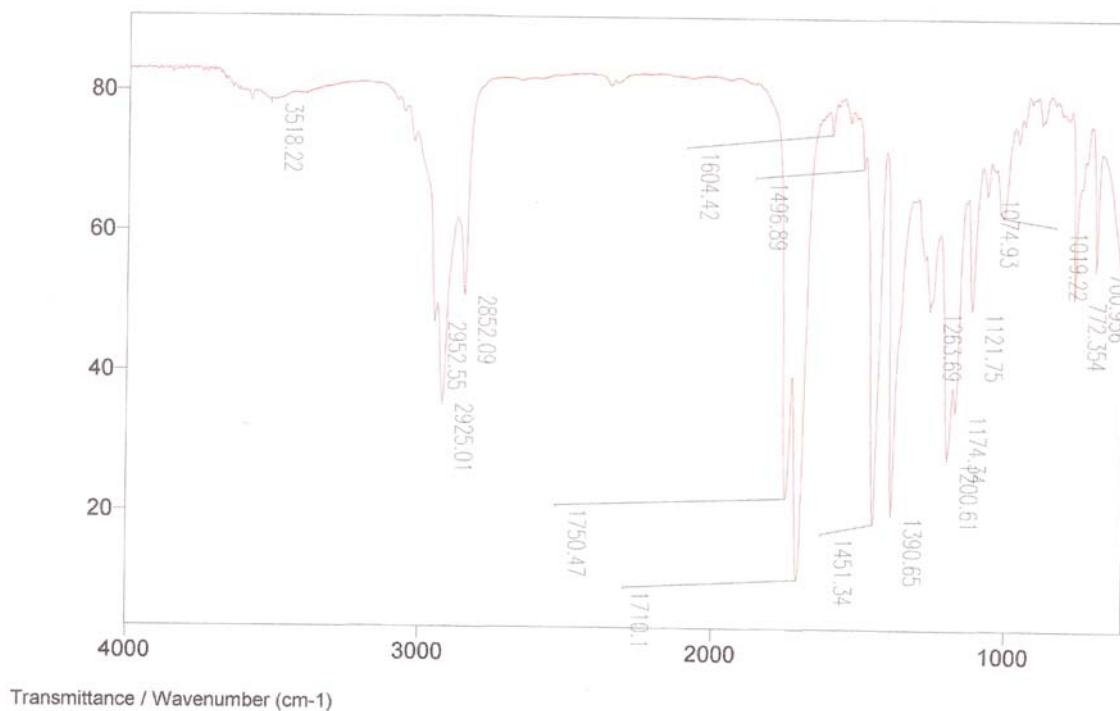


CCD: $R_f = 0,27$ (Hex/AcOEt 30 %). $[\alpha]_D^{20} + 32$ (c 1,72, CHCl₃). **IV (filme, cm⁻¹):** 3518, 2952, 2925, 2852, 1750, 1710, 1451, 1390, 1263, 1200, 1174, 1121, 1074.

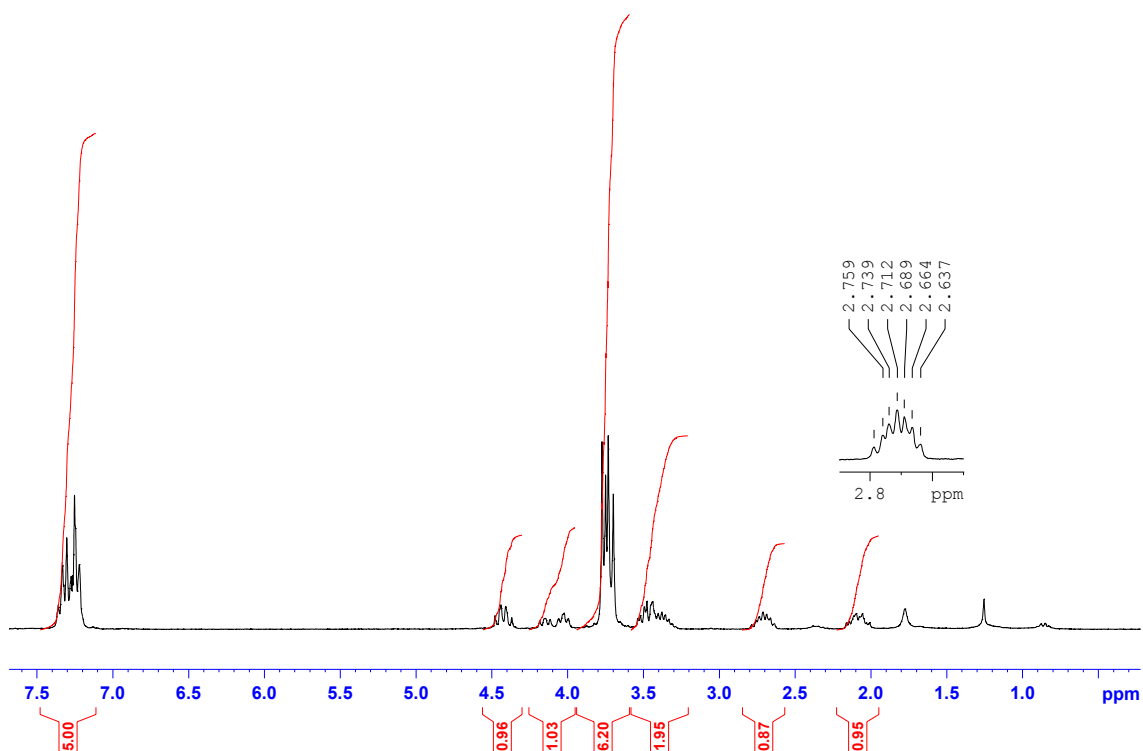
RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃): (presença de rotâmeros) δ 2,05-2,11 (m, 1H); 2,71 (ht, $J = 6$ Hz, 1H); 3,29-3,55 (m, 2H); 3,69-3,77 (m, 6H) – (sinais sobrepostos); 3,99-4,14 (m, 1H); 4,36-4,47 (m, 1H); 7,21-7,36 (m, 5H).

RMN ¹³C (63 MHz; CDCl₃): (presença de rotâmeros) δ 37,26; 38,17; 42,89; 43,72; 52,29; 52,67; 52,77; 53,00; 59,07; 59,40; 127,08; 127,17; 128,66; 139,14; 154,77; 155,25; 172,93; 173,03.

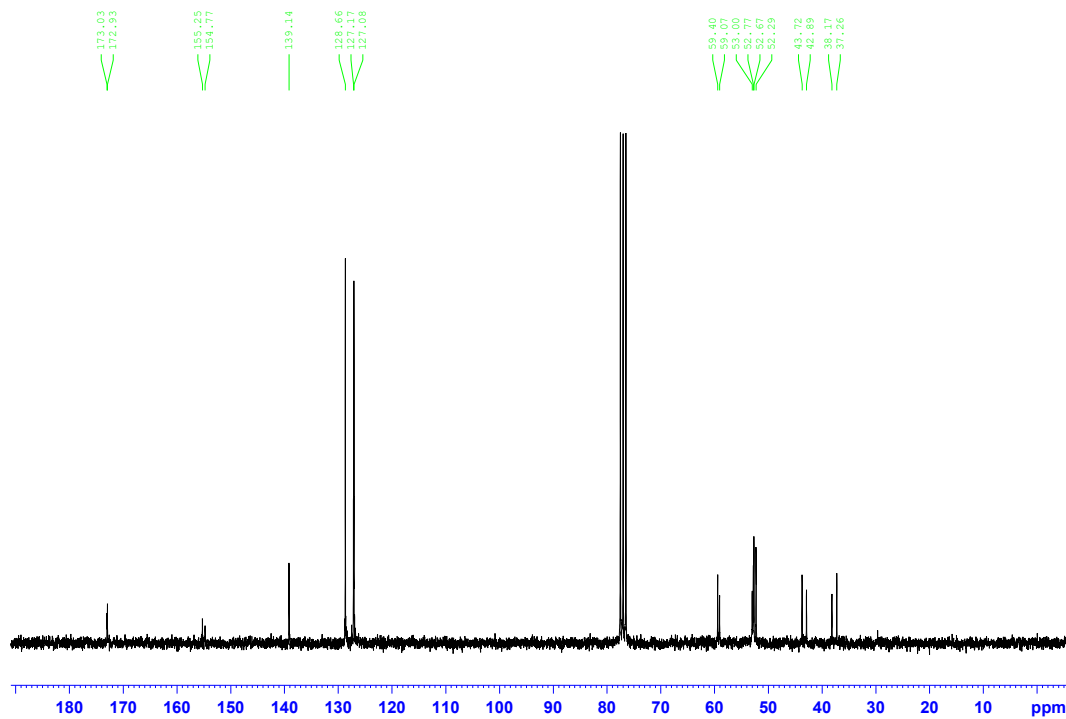
HRMS (EI): Valor calculado para $C_{14}H_{17}NO_4$: 263,1158; Valor encontrado: 263,1140.



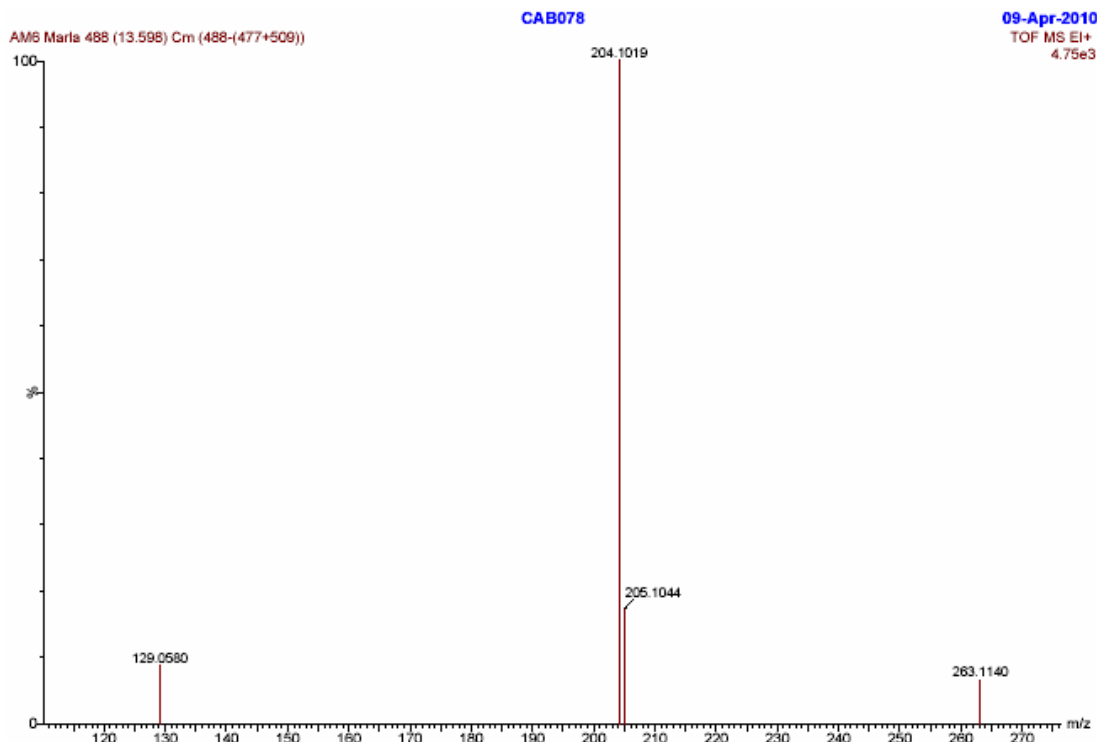
Espectro de infravermelho do composto **100-cis**.



Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **100-cis**.

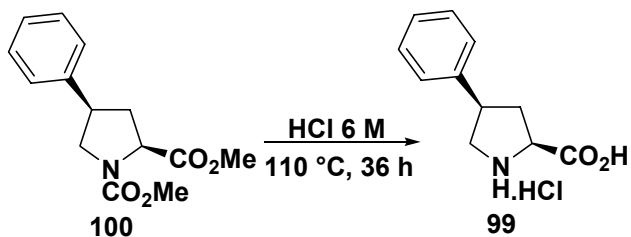


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **100-cis**.

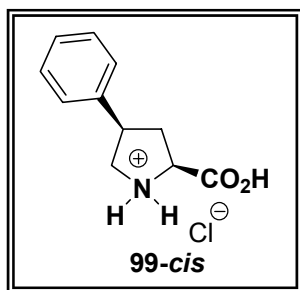


Espectro de massas alta resolução do composto **100-cis**.

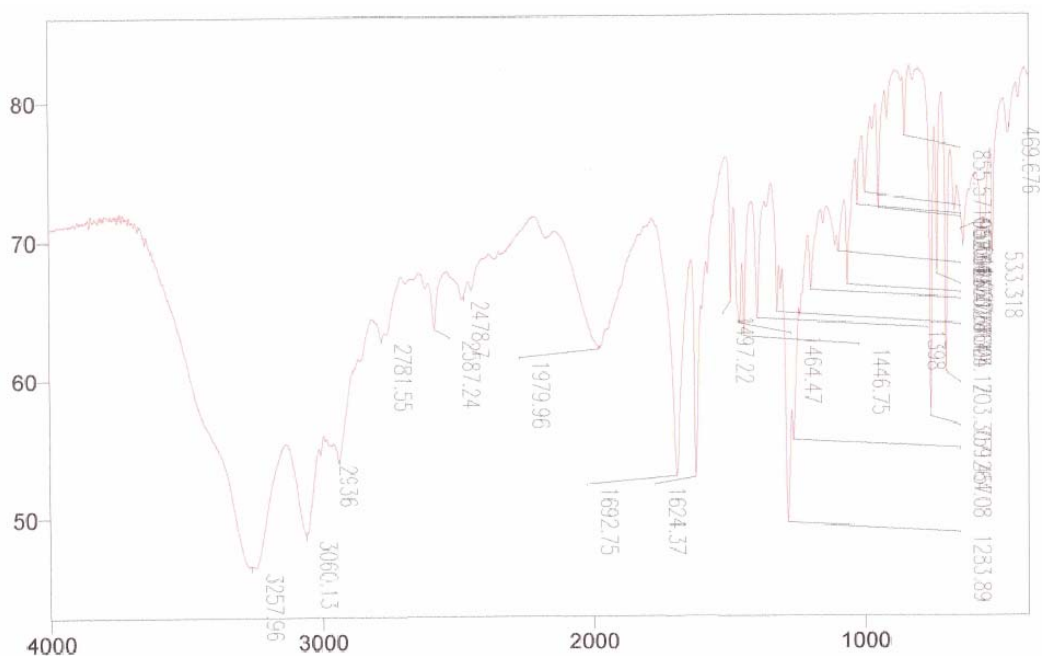
Cloreto de (2*S*,4*R*)-2-carbometoxi-4-fenil-pirrolidinilcarboxílico



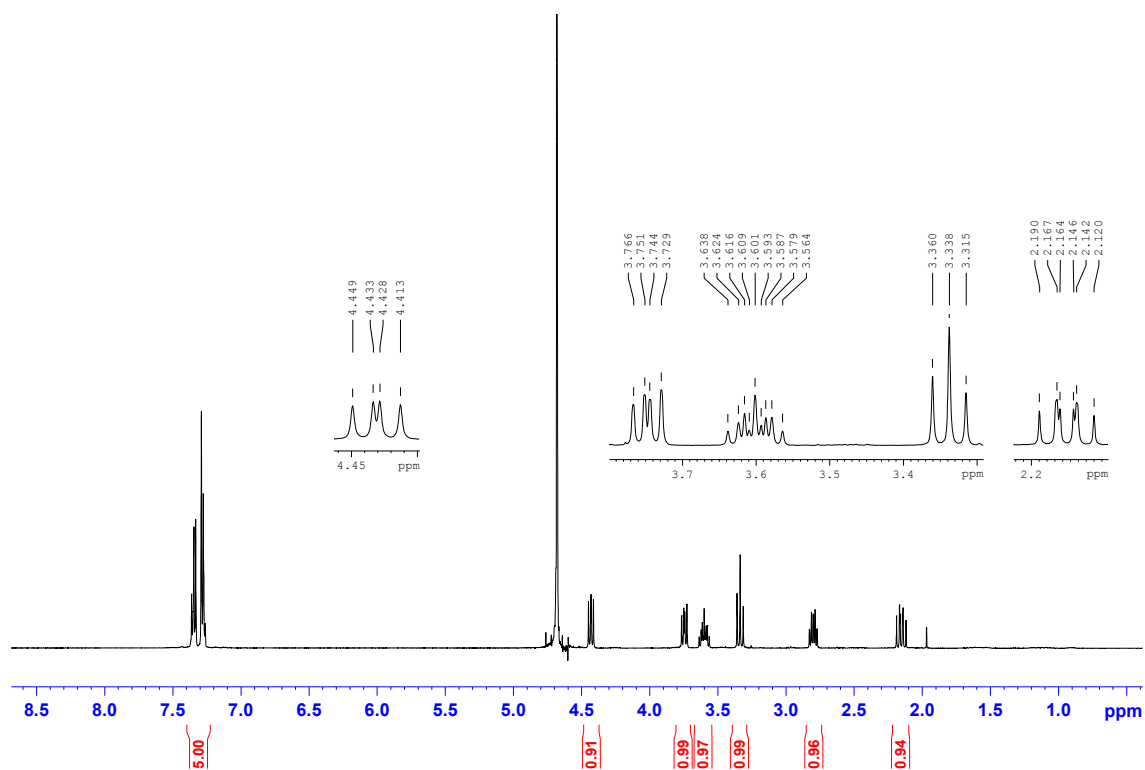
Uma solução do éster **100** em HCl 6M foi aquecida à $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 36 h, a água foi evaporada e um sólido bege foi obtido. O material foi recristalizado a partir de uma solução de éter etílico e acetonitrila sendo obtido em 84 % de rendimento.



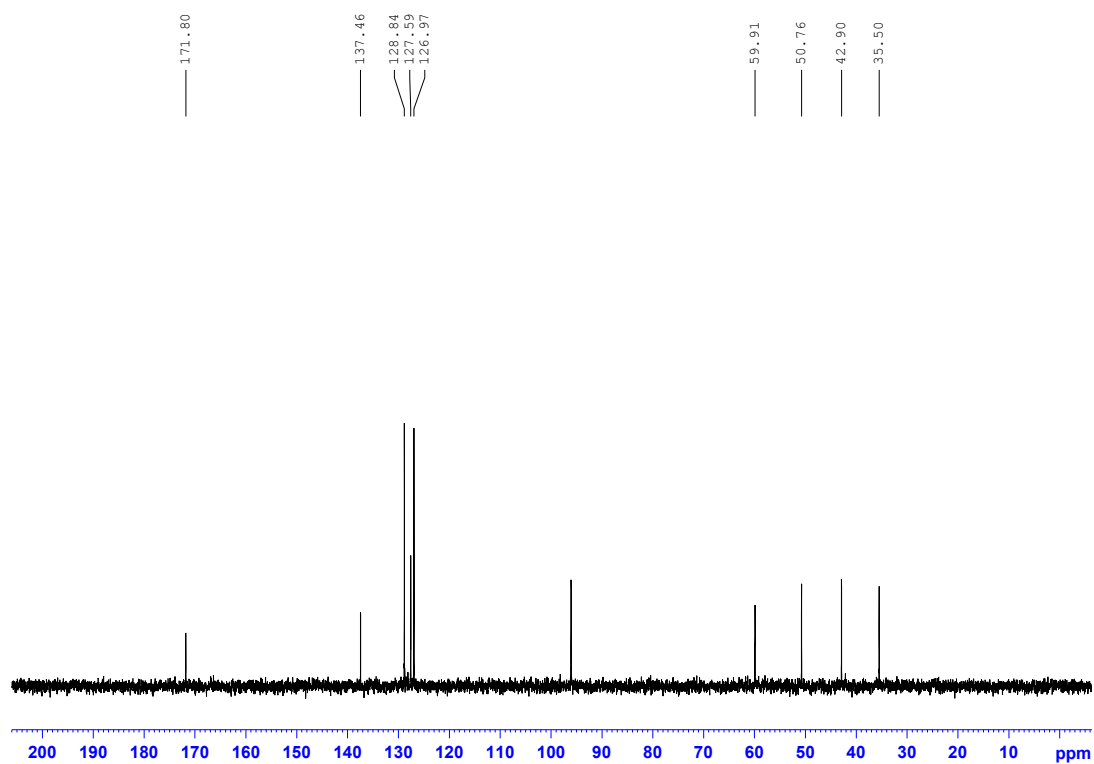
CCD: $R_f = 0,40$ (n-BuOH/AcOH/H₂O 4:1:1). P.f.: 173-176 °C. $[\alpha]_D^{20} + 4$ (c 0,5, MeOH). **IV (KBr, cm⁻¹):** 3257, 3060, 2936, 2781, 2587, 2478, 1979, 1692, 1624, 1497, 1464, 1446, 1398, 1325, 1264, 1067, 952, 759. **RMN ¹H (500 MHz; D₂O):** δ 2,15 (dt, $J = 12,5$ Hz, $J = 11,5$ Hz, 1H); 2,77-2,83 (m, 1H); 3,33 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H); 3,56-3,63 (m, 1H); 3,74 (dd, $J = 11,0$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,43 (dd, $J = 10,25$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,26-7,36 (m, 5H). **RMN ¹³C (63 MHz; D₂O):** δ 35,50; 42,90; 50,76; 59,91; 126,97; 127,59; 128,84; 137,46; 171,80. **HRMS (TOF MS ES+):** Valor calculado para C₁₁H₁₄NO₂ (M + H⁺): 192,1025; Valor encontrado: 192,1037.



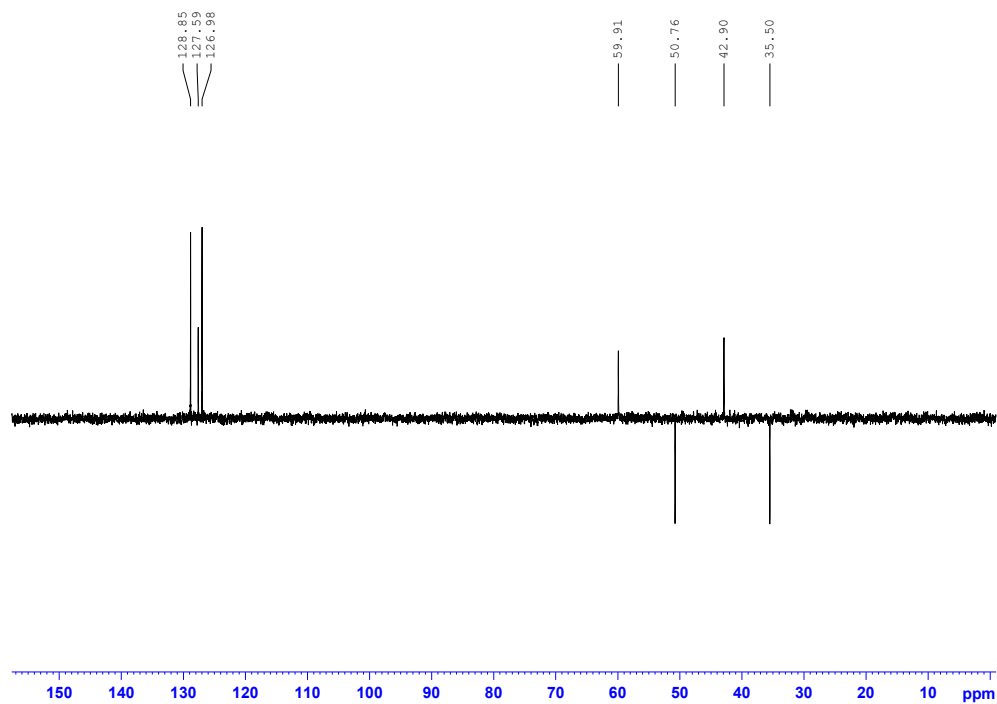
Espectro de infravermelho do composto **99-cis**.



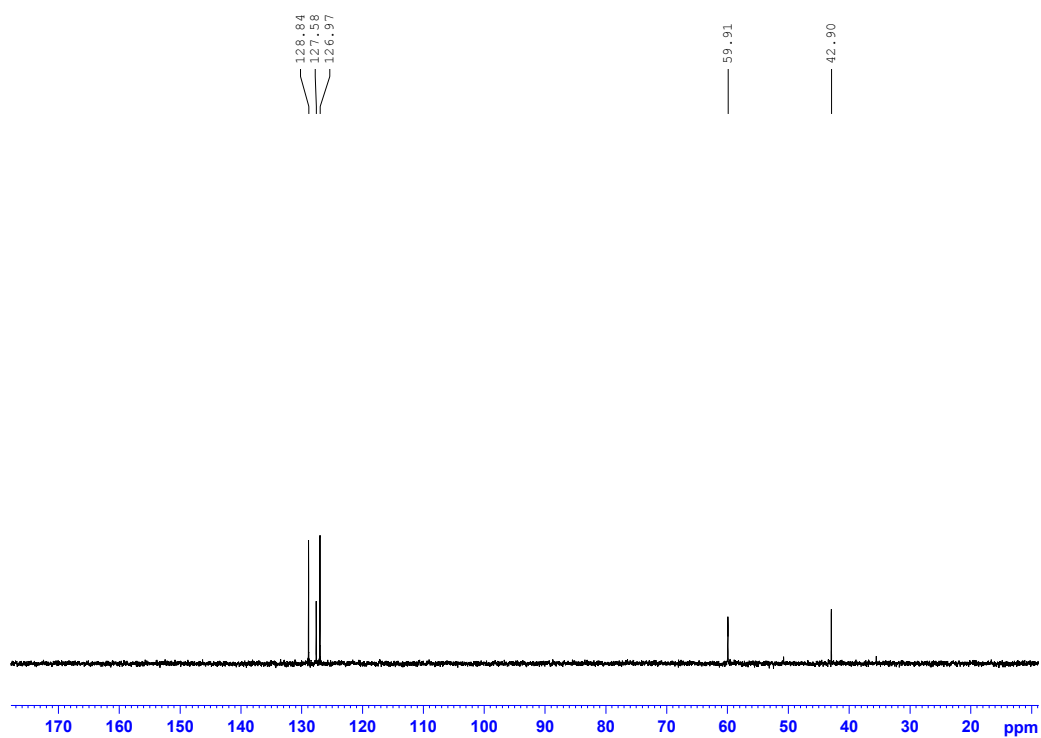
Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, D₂O) do composto **99-cis**.



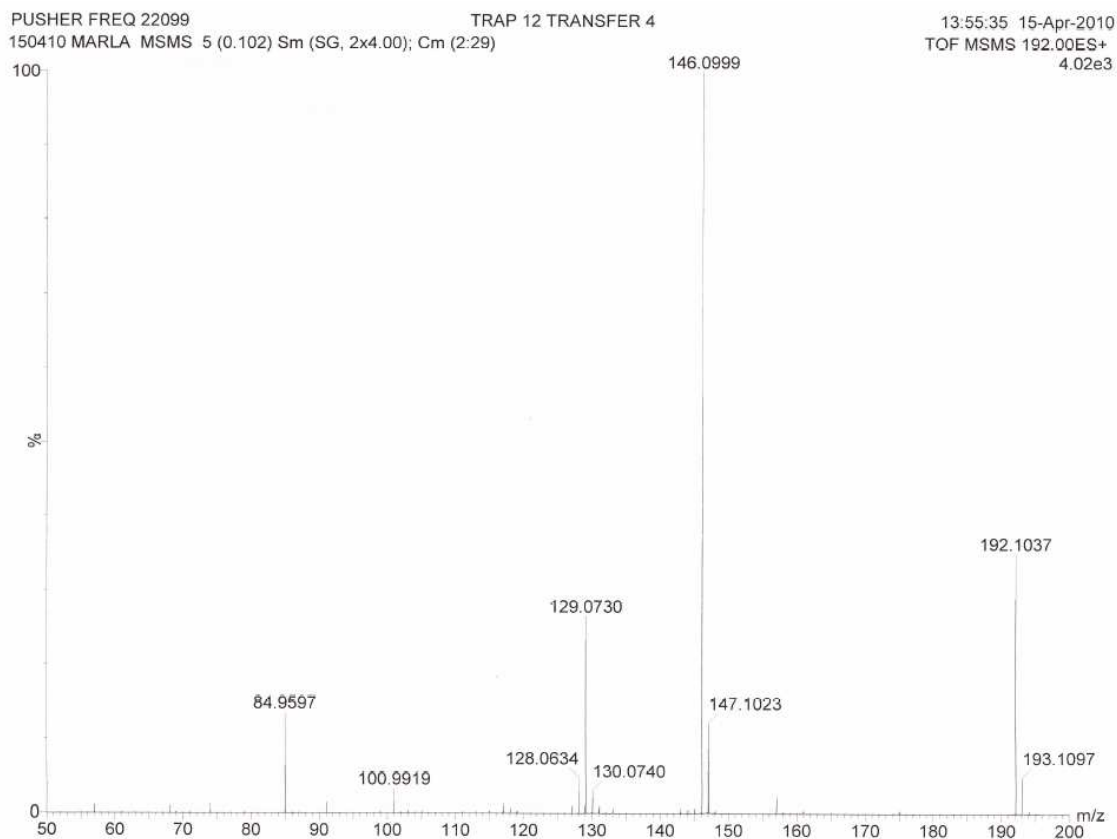
Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **99-cis**.



Espectro de ^{13}C DEPT 135 (63 MHz, CDCl_3) do composto **99-cis**.



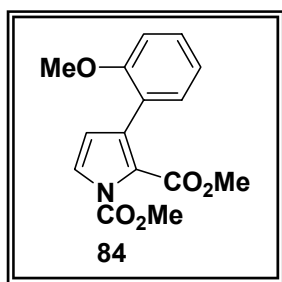
Espectro de DEPT 90 (63 MHz, CDCl_3) do composto **99-cis**.



Espectro de massas de alta resolução do composto **99-cis**.

5.5.7. Outros intermediários obtidos

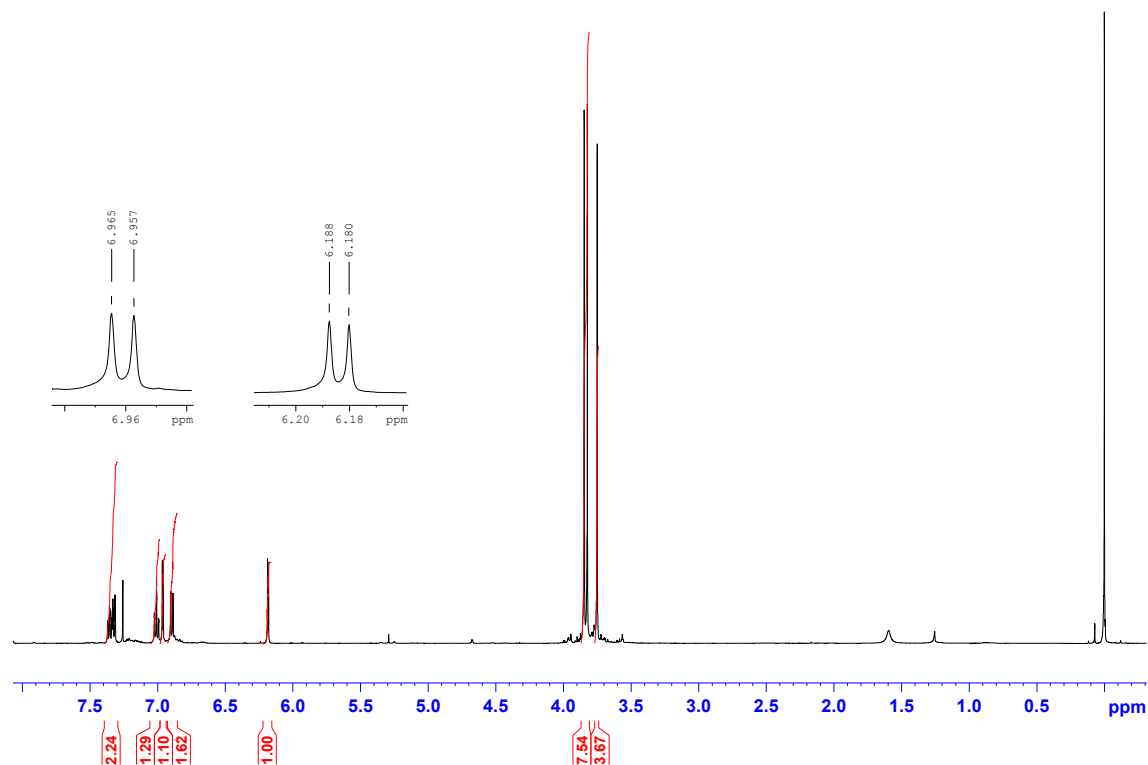
2-carbometoxi-3-(2-metoxifenil)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de metila



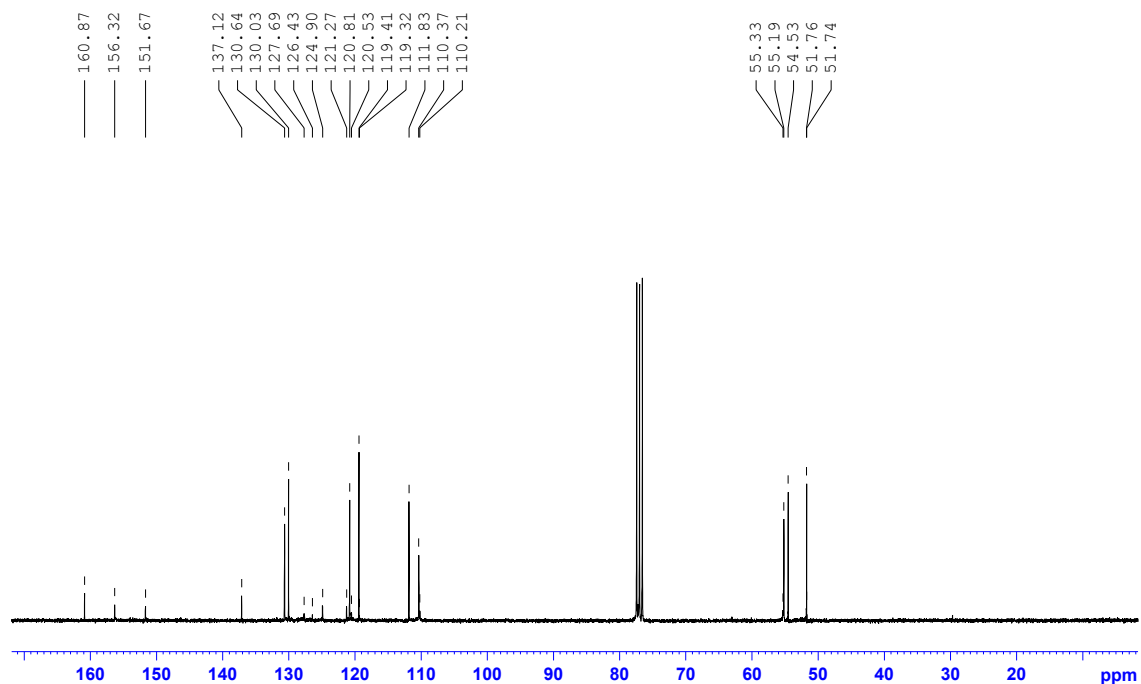
CCD: $R_f = 0,45$ (Hex/AcOEt 1:1). **P.f.:** 83-86 °C. **RMN** ^1H (500 MHz; CDCl_3): δ 3,74 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 6,17 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 6,95 (m, 3H) – (sinais sobrepostos); 7,31-7,39 (m, 2H). **RMN** ^{13}C (500 MHz; CDCl_3): δ 51,75; 54,51; 55,16; 110,35; 111,82; 119,39;

120,78; 121,25; 124,89; 130,02; 130,62; 137,11; 151,65; 156,30; 160,86.

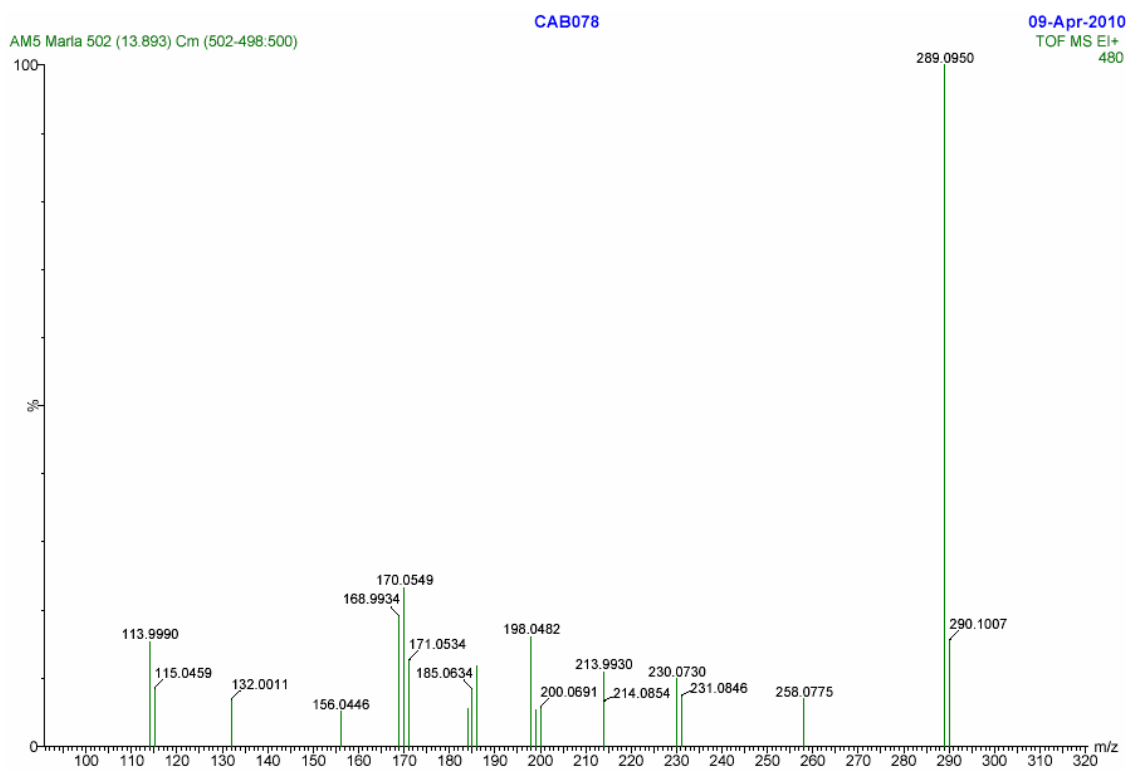
HRMS (EI): Valor calculado para $C_{15}H_{15}NO_5$: 289,0950; Valor encontrado: 289,0950.



Espectro de RMN de 1H (250 MHz, $CDCl_3$) do composto **83**.

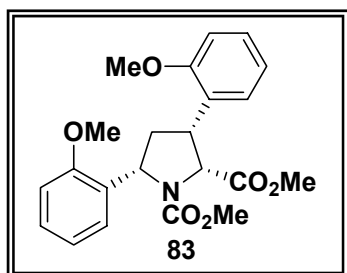


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **83**.



Espectro de massas de alta resolução do composto **84**.

(2*R*,3*R*,5*S*)-2-carbometoxi-3,5-bis(2-metoxifenil)-pirrolidina-1-carboxilato de metila



CCD: $R_f = 0,48$ (Hex/AcOEt 1:1). **P.f.:** 173-176 °C.

$[\alpha]_D^{20} + 90$ (c 1,1, CH₃CN). **RMN ¹H (250 MHz;**

CDCl₃): δ 2,41-2,51 (m, 2H); 3,20 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,86-4,15 (m, 7H) – (sobreposição de sinais);

5,02 (dd, $J = 33,0$, $J = 9,0$ Hz, 1H); 5,30-5,40 (m,

1H); 6,84-6,89 (m, 3H); 6,98-7,03 (m, 2H); 7,19-7,23 (m, 2H); 7,91 (dd, $J =$

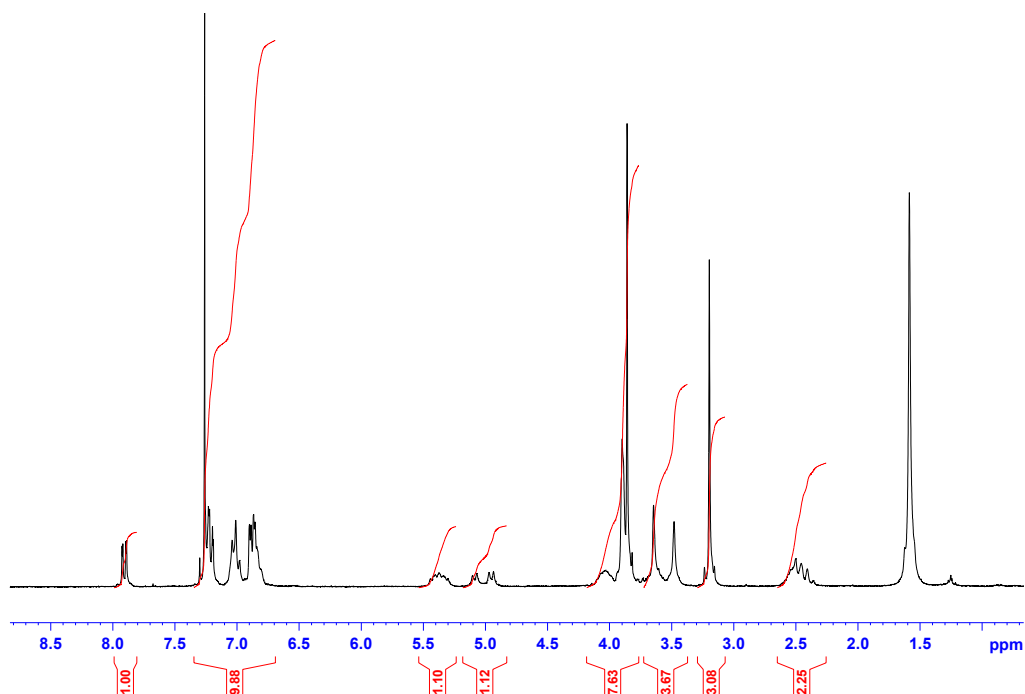
7,5 Hz, $J = 1,25$ Hz, 1H). **RMN ¹³C (63 MHz; CDCl₃):** δ 35,94; 36,62; 39,88;

40,49; 51,20; 52,62; 55,54; 55,76; 62,97; 63,59; 77,20; 109,88; 110,15;

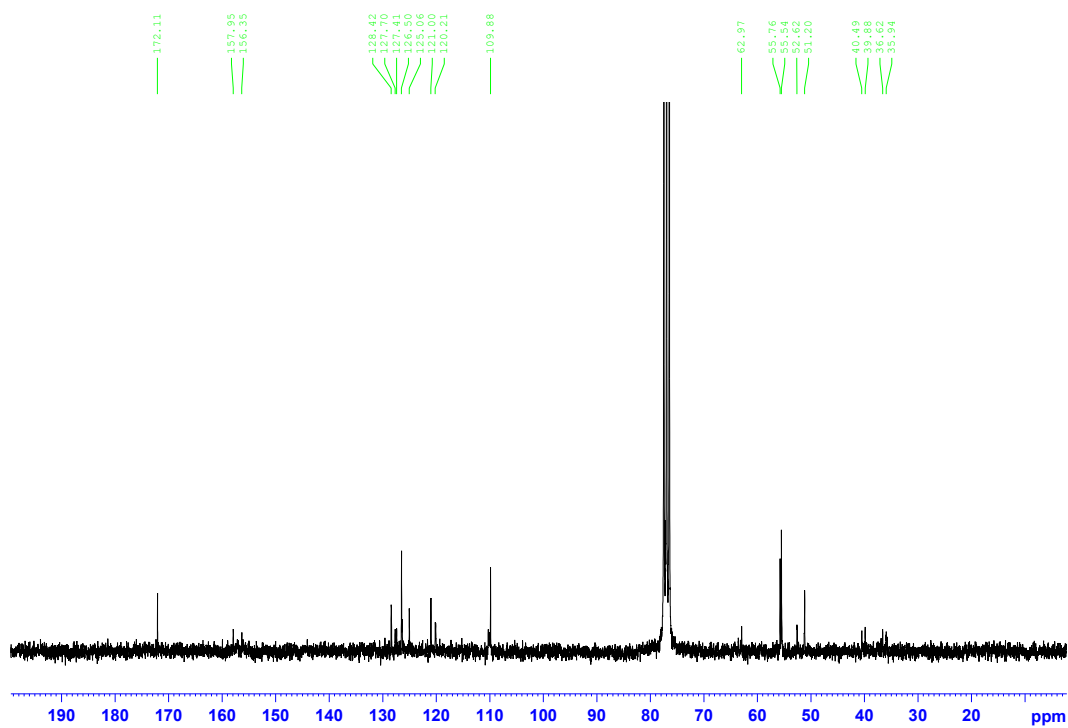
120,21; 121,0; 125,06; 126,50; 127,41; 127,70; 128,42; 156,35; 157,95;

172,11. **HRMS (EI):** Valor calculado para C₂₂H₂₅NO₆: 399,1682; Valor

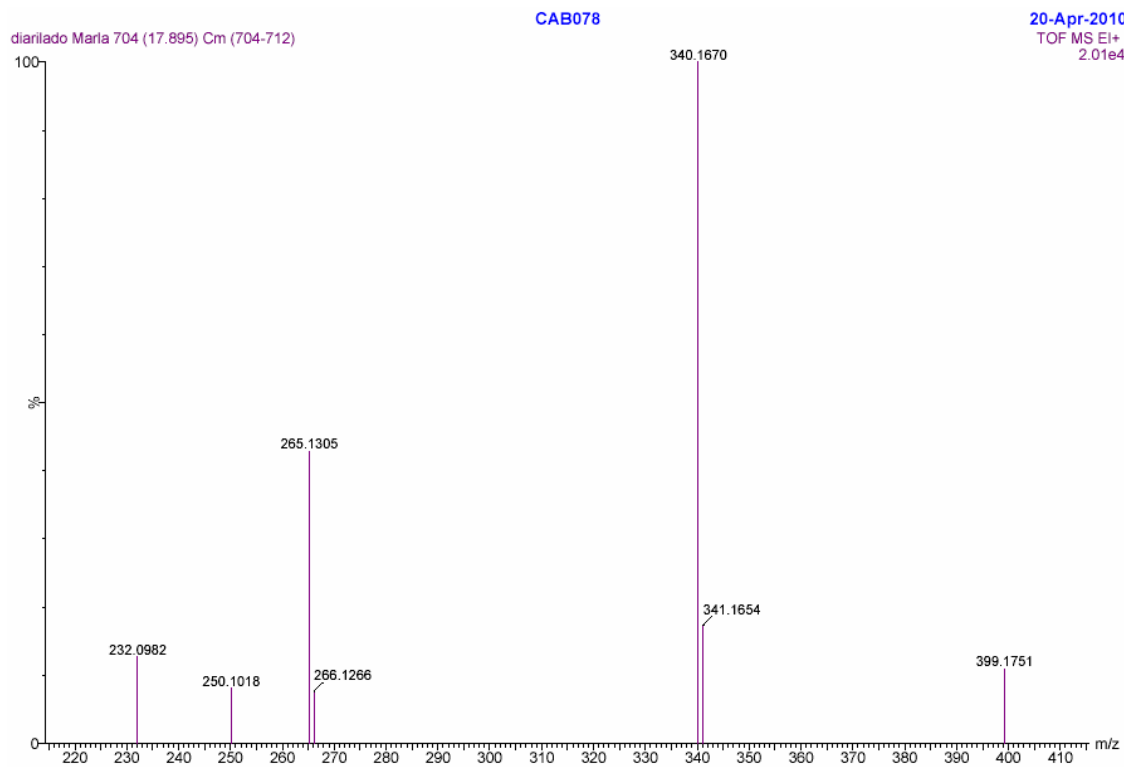
encontrado: 399,1751.



Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **83**.

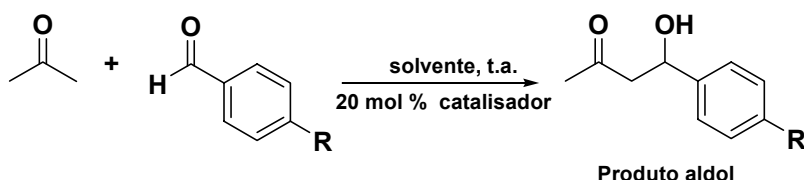


Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **83**.



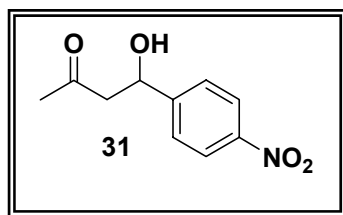
Espectro de massas de alta resolução do composto **83**.

5.5.7. Procedimento geral para reação aldol



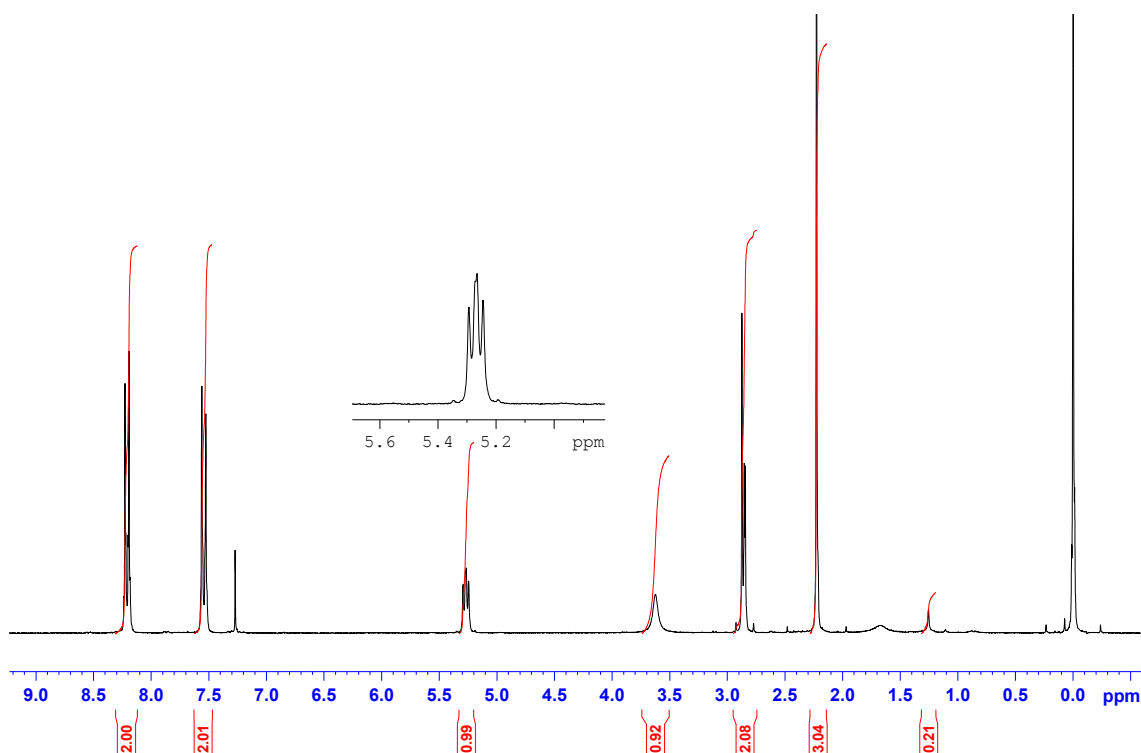
Em um balão contendo a acetona e o solvente adequado nas proporções descritas foi adicionado o catalisador (0,0049 g, 0,022 mmol) esta mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 20 minutos. Após este período o aldeído foi adicionado (0,016g; 0,110 mmol) e a solução permaneceu sob agitação de 4h a temperatura ambiente. Terminada a reação adiciona-se 1 mL de solução 10 % NH_4Cl e lava-se com éter etílico (3x20 mL), seca-se com Na_2SO_4 , filtra-se e remove-se o solvente rotaevaporador. O produto foi purificado através de cromatografia em coluna com sílica *flash* utilizando como eluente uma mistura éter de petróleo e acetato (3:1).

4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)-2-butanona



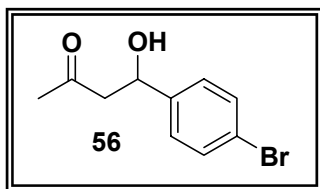
RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ 2,21 (s, 3H); 2,83-2,88 (m, 2H); 3,64 (sl, 1H); 5,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). A proporção dos enantiômeros foi determinada por

HPLC quiral (coluna Chiralcel OJ-H); iPrOH:Hexano 14 %; λ 271 nm; fluxo 1,2 mL/min; $t_R = 13,29$ min (*R*)-(+), 15,26 min (*S*)-(-).



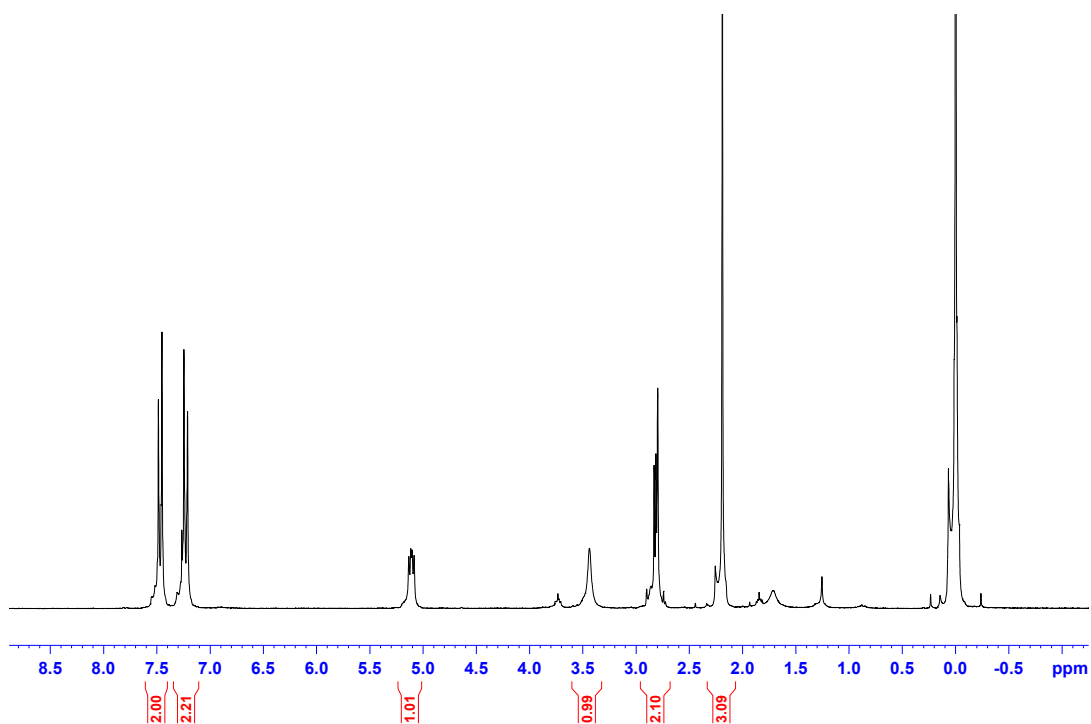
Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **31**.

4-hidroxi-4-(4-bromofenil)-2-butanona

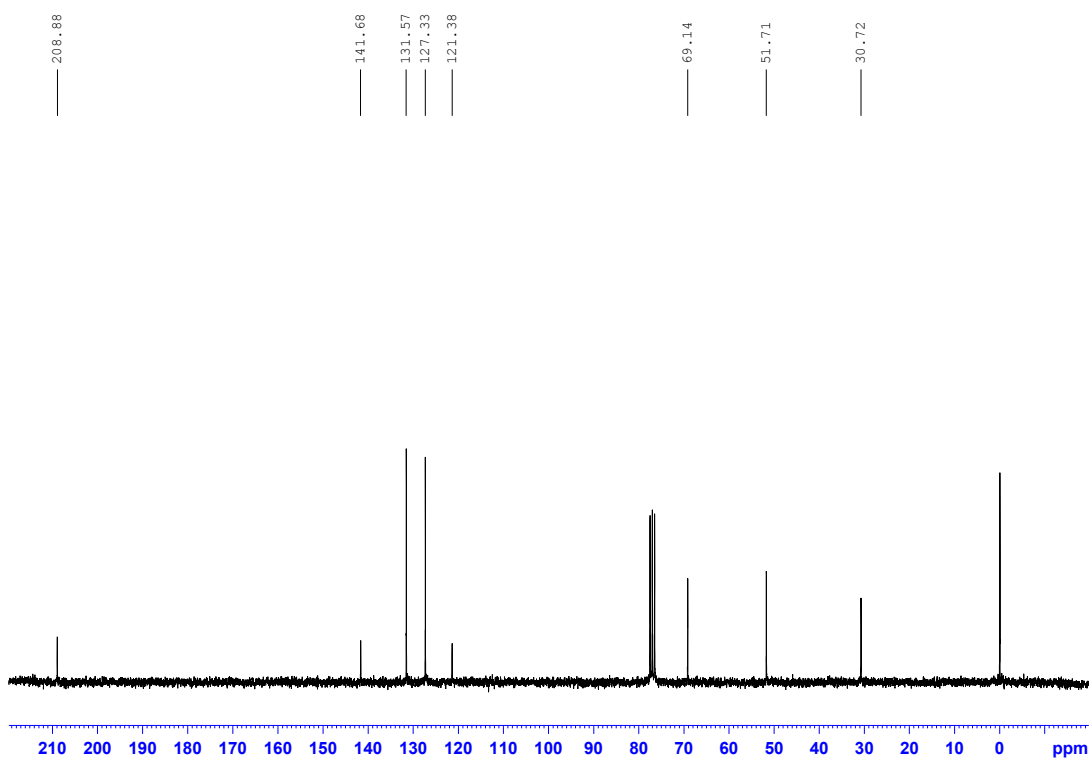


RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ 2,19 (s, 3H); 2,81-2,8-2,84 (m, 2H); 3,43 (m, 1H); 5,08-5,13 (m, 1H); 7,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).

RMN ^1H (63 MHz; CDCl_3): δ 30,72; 51,71; 69,14; 121,38; 127,33; 131, 57; 141,68; 208,88. A proporção dos enantiômeros foi determinada por HPLC quiral (coluna Chiralcel OJ-H); iPrOH:Hexano 2 %; λ 222 nm; fluxo 1,0 mL/min; tR = 22,37 min (*R*)-(+), 27,39 min (*S*)-(-).

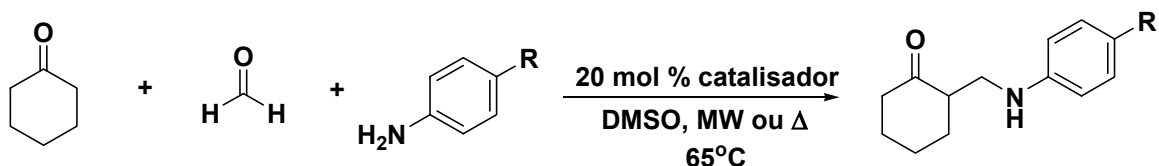


Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **56**.



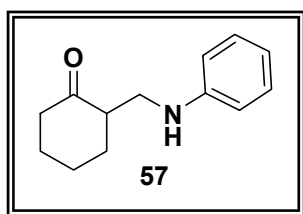
Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **56**.

5.5.8. Procedimento geral para reações de Mannich multicomponente



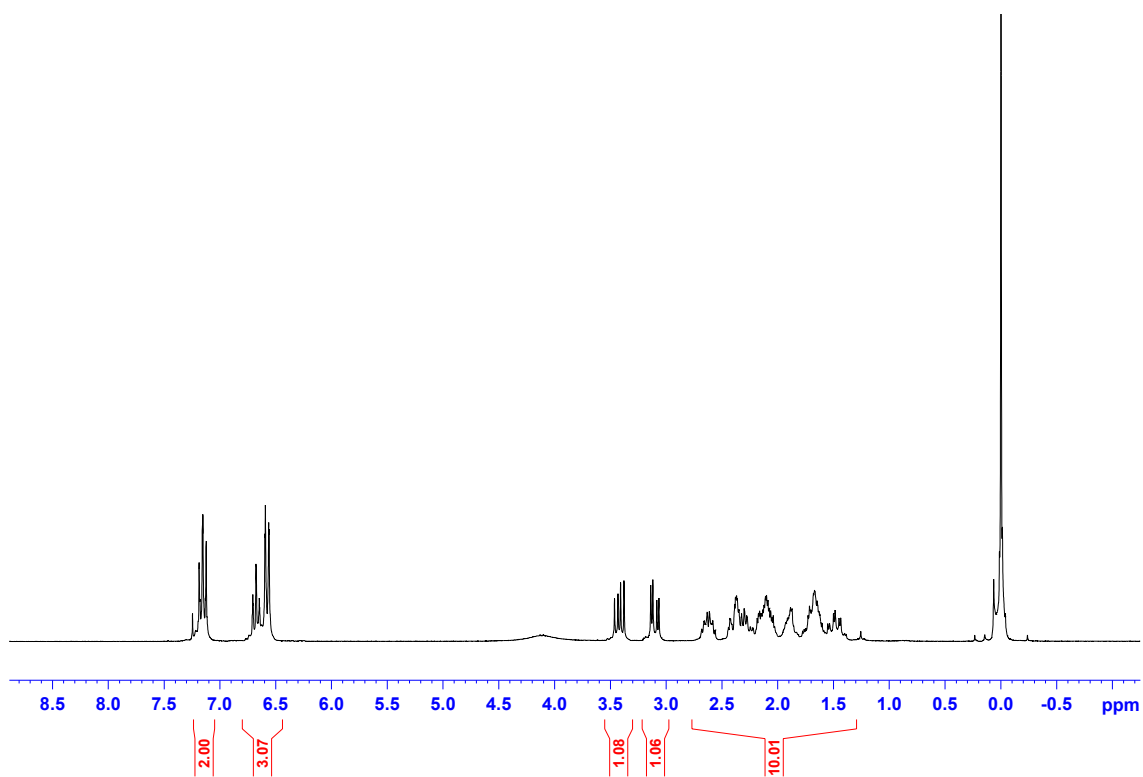
Em uma solução da ciclohexanona (0,048 mL; 0,468 mmol), formaldeído (0,0059 mL; 0,216 mmol) e a anilina (0,018 mL; 0,198 mmol) em DMSO (0,72 mL) foi adicionado o catalisador (0,008g; 0,036mmol). A mistura foi aquecida convencionalmente ou usando microondas a 65°C por 2,5h. Após adicionou-se 5 mL de H₂O, 5mL de AcOEt, a fase orgânica é extraída e a fase aquosa é extraída mais 3 vezes com AcOEt. A fases orgânicas combinadas é seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O material bruto é purificado em coluna cromatográfica *flash* usando AcOEt e hexano (25%) como eluente.

(4-fenilamino-metil)-2-ciclohexanona

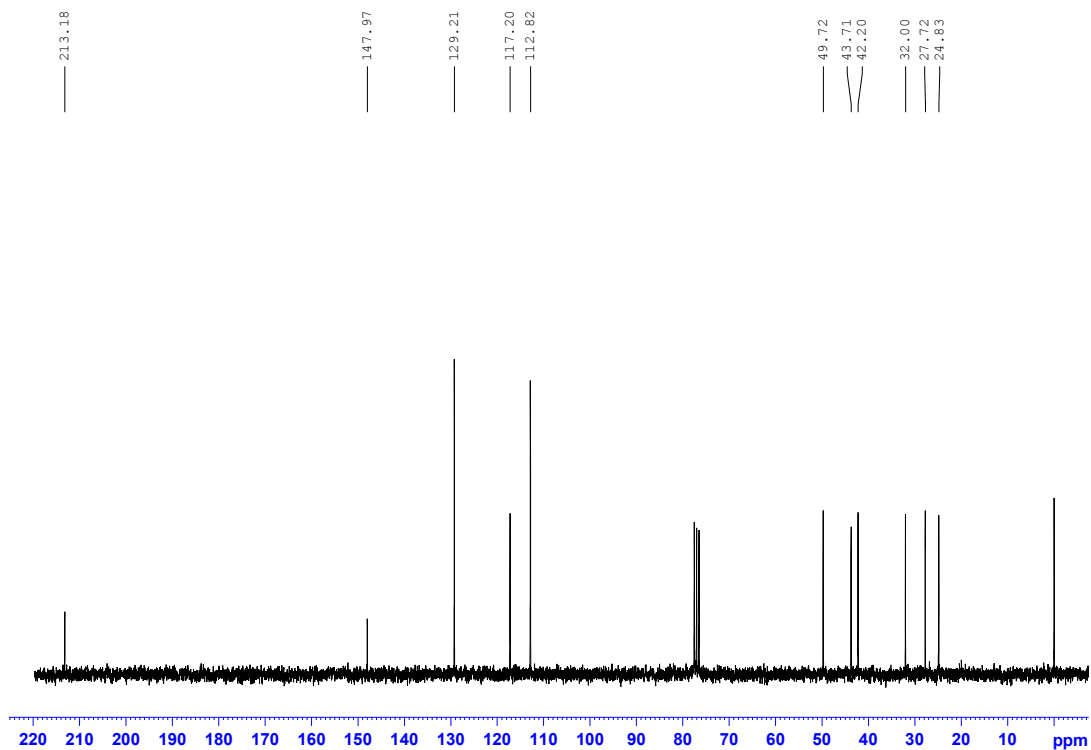


RMN ¹H (250 MHz; CDCl₃): δ 1,45-2,65 (6m, 9H); 3,11 (dd, 1H, *J* = 13 Hz, *J* = 4,5Hz); 3,43 (dd, 1H, *J* = 13,51 Hz, *J* = 8,0 Hz); 6,56 - 6,70 (m, 2H); 7,11-7,25 (m, 2H). **RMN ¹H (63 MHz; CDCl₃):** δ 24,83; 27,73; 32,0;

43,72; 49,72; 112,83; 117,21; 129,21; 147,97; 213,19. A proporção dos enantiômeros foi determinada por HPLC quiral (coluna Chiralcel OD-H); iPrOH:Hexano 10 %; λ 254 nm; fluxo 0,5 mL/min; *t_R* = 20,91 min (S)-(+) e 22,73 min (R)-(-).

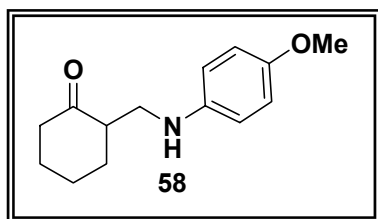


Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **57**.



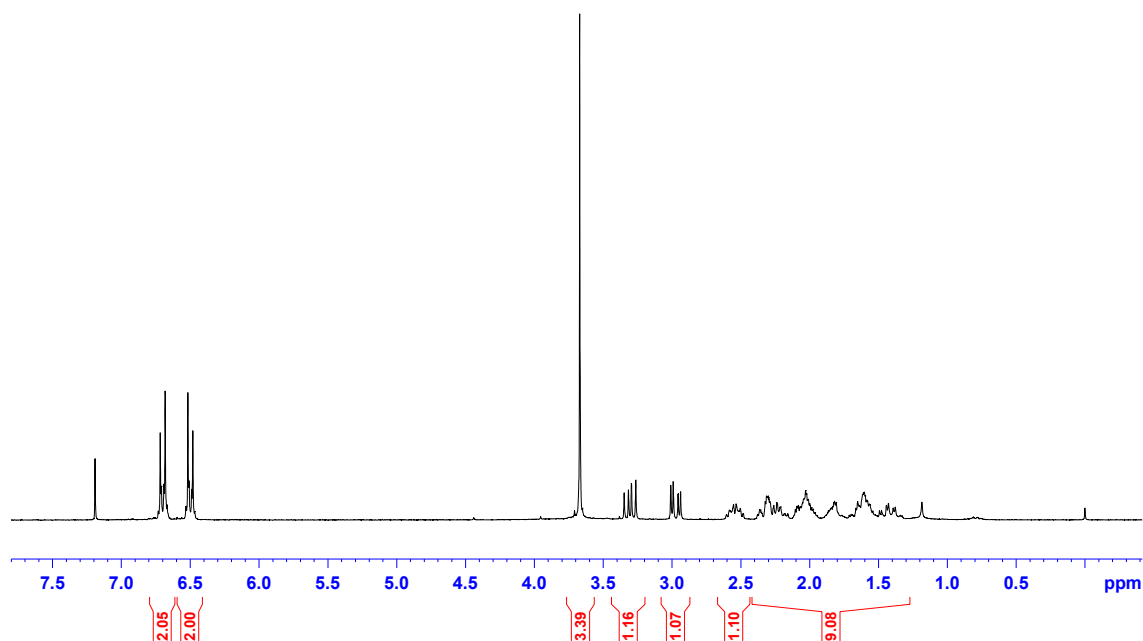
Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **57**.

(4-metoxifenilamino-metil)-2-ciclohexanona



RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3): δ 1,42 - 2,55 (6 m, 9H); 2,97 (dd, $J=13,25$ Hz, $J=4,5$ Hz, 1H); 3,30 (dd, $J=13$ Hz, $J=7,75$ Hz, 1H); 3,67 (s, 3H); 6,49 (d, $J=6,5$ Hz, 2H); 6,70 (d, $J=7,0$ Hz, 2H). A

proporção dos enantiômeros foi determinada por HPLC quiral (coluna Chiralcel OD-H); iPrOH:Hexano 3 %; λ 254 nm; fluxo 0,5 mL/min; t_R = 34,21 min (S)-(+) e 37,88 min (R)-(-).



Spectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **58**.