



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica
Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e
Fármacos - LSPNF



Aplicações Sintéticas dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman em Reações Mediadas por Paládio

Tese apresentada à Universidade Estadual de Campinas, como parte
das exigências do Programa de Pós-Graduação em Química
Química para a obtenção do Título de Doutor em Ciências
(área - Química Orgânica)

Bruno Ricardo Vilachã Ferreira
Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho
Campinas-SP, 08 de Outubro de 2010

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

F413a	Ferreira, Bruno Ricardo Vilachã. Aplicações sintéticas dos adutos de Morita-Baylis-Hillman em reações mediadas por paládio / Bruno Ricardo Vilachã Ferreira. -- Campinas, SP: [s.n], 2010. Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho. Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Reação de Morita-Baylis-Hillman. 2. Paládio. 3. Espirocicloexadienonas. 4. Fragrâncias. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	---

Título em inglês: Synthetic applications of the Morita-Baylis-Hillman adducts in palladium-mediated reactions

Palavras-chaves em inglês: Morita-Baylis-Hillman reaction, Palladium, Spirocyclohexadienones, Fragrances

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (orientador), Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos (IQ-USP), Prof. Dr. Rodrigo Octávio Mendonça Alves de Souza (IQ-UFRJ), Profa. Dra. Regina Buffon (IQ-UNICAMP), Prof. Dr. Paulo César Muniz de Lacerda Miranda (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 08/10/2010

MUITO POUCO (Moska)

pronto
agora que voltou tudo ao normal
talvez você consiga ser menos rei
e um pouco mais real
esqueça
as horas nunca andam para trás
todo dia é dia de aprender um pouco
do muito que a vida trás

mas muito pra mim é tão pouco
e pouco é um pouco demais
viver tá me deixando louco
não sei mais do que sou capaz
gritando pra não ficar rouco
em guerra lutando por paz
muito pra mim é tão pouco
e pouco eu não quero (mais)

chega!
não me condene pelo seu penar
pesos e medidas não servem
pra ninguém poder nos comparar
por que
eu não pertencço ao mesmo lugar
em que você se afunda tão raso
não dá nem pra tentar te salvar

...veja
a qualidade está inferior
e não é a quantidade que faz
a estrutura de um grande amor
simplesmente seja
o que você julgar ser o melhor
mas lembre-se que tudo o que começa com muito
pode acabar muito pior

Aos meus Pais
Roberto e Norma

IMPOSSÍVEL (Biquini Cavado)

Tudo bem quando termina bem
E os seus olhos não estão rasos d'água
Mas eu sei que no coração
Ficaram muitas palavras
Um vocabulário inteiro de ilusão

Tudo que viceja, também pode agonizar
E perder seu brilho em poucas semanas
E não podemos evitar que a vida
Trabalhe com o seu relógio invisível
Tirando o tempo de tudo que é perecível

É impossível, é impossível esquecer você
É impossível esquecer o que vivi
É impossível esquecer o que senti.

Tudo que morre fica vivo na lembrança.
Como é difícil viver carregando um cemitério na cabeça
Mas antes que eu me esqueça,
Antes que tudo se acabe
Eu preciso,
Eu preciso dizer a verdade.

É impossível, é impossível esquecer você
É impossível esquecer o que vivi
É impossível esquecer o que senti.

*Dedico esta Tese aos meus irmãos **Karen, Kathleen, Junior** e aos meus
sobrinhos **Matheus, Giovanna** e **Pedro** que, apesar da distância, sempre
torceram pelas minhas vitórias!*

AGRADECIMENTOS

Um dos melhores momentos do processo de escrever uma Tese é aquele em que o autor tem a oportunidade de agradecer àqueles que o ajudaram, porque raramente (e nesse caso certamente não) um pesquisador faz seu trabalho sozinho.

Meus sinceros agradecimentos:

Ao Prof. Fernando Coelho, meu orientador e também educador, que soube estimular, aconselhar, criticar e orientar de forma segura esse trabalho até a sua conclusão, respeitando a minha liberdade e forma de trabalhar. Sou muito grato por conviver durante todos esses anos em seu laboratório e aprender dia-a-dia um pouco mais da vida e da extraordinária Química Orgânica Sintética por suas palavras.

Aos meus Pais, irmãos e sobrinhos que sempre depositaram confiança, afeto e ternura em todos os momentos da minha vida.

Marilinha e Paulinha, pessoas queridas que somam uma dimensão e sentido especial na minha vida durante o tempo de Doutorado e os dias de hoje. Ainda não sei expressar o real sentimento de ter vocês ao meu lado, compartilhando sempre os bons momentos que a vida nos proporciona.

Aos meus queridos amigos Patica e Gigi, pelos momentos de desabafos, pelo companherismo nas horas difíceis e também nas boas, pelo apoio incondicional desde muito tempo e que prevalece até os dias de hoje. É um grande prazer de fazer parte dos seus ciclos de amizade, participar de todas as etapas da vida de vocês e tenho certeza absoluta que nos manteremos unidos pela amizade sincera. E vale lembrar: como vocês fazem falta aqui em Campinas.

Aos meus ilustríssimos amigos Rodriguinho e Juzinha, pessoas que a cada momento aprendo, compartilho e agradeço pela amizade e companherismo durante todo esse tempo aqui em Campinas.

Às pessoas especiais que entraram comigo nesse Doutorado e hoje também são doutores: Marlinha, Juliovsky, Manolo e Karenzinha. Mas vocês não devem se preocupar porque agora também faço parte desse “Clã”.

À todas as pessoas que pertenceram e que, atualmente, fazem parte do LSPNF: Kristerson, Lucimara, Luis Gustavo, Nathália, Demetrius, Elizandra, Paioti, Wandinha, Hugo, Renanzinho e Diogo (Frodo).

Aos demais colegas dos laboratórios dos Prof.(s) Carlos Roque Duarte Correia, Ronaldo Aloise Pilli e Luiz Carlos Dias;

Aos professores Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda e Regina Buffon pelas contribuições no exame de qualificação deste trabalho;

Ao Prof. Marcelo Lancellotti, do Instituto de Biologia - UNICAMP, pela grandiosa colaboração na parte biológica envolvida nesse trabalho;

À Prof. Marta Catellani por sua enorme solidariedade durante a minha estadia na Itália. A cada momento agradeço pela oportunidade e de ter aprendido um pouco mais sobre a Química Orgânica.

Aos técnicos e funcionários do IQ-UNICAMP;

À infra-estrutura do IQ-UNICAMP;

À UNICAMP pela bolsa durante o Programa de Estágio Docente;

À CAPES pela bolsa de Doutorado-Sanduiche (Processo: 0634-09-3) e

À Braskem pela bolsa nesses últimos momentos de Doutorado.

Bruno Ricardo Vilachã Ferreira

1. Formação Acadêmica

- 2005 - 2010** Doutorado em Química.
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil
Com período sanduíche na Università degli Studi di Parma (Orientador: Marta Catellani)
Título: Aplicações Sintéticas dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman em Reações Mediadas por Paládio.
Orientador: Prof. Fernando Antônio Santos Coelho.
Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e Unicamp
- 2002 - 2005** Mestrado em Química.
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil
Título: Estudos Visando Uma Nova Abordagem para a Síntese Total da (+)-Napalilactona, Um Sesquiterpeno Halogenado Isolado de Fonte Marinha.
Orientador: Prof. Fernando Antonio Santos Coelho
Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
- 1998 - 2001** Graduação em Bacharelado em Química Tecnológica
Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, Brasil
Título: Análises de Controle de Qualidade na Produção de Eletrodomésticos (Eletrolux do Brasil S/A).
Orientador: Prof. Maria Lucia Gonsales da Costa Araujo

2. Produção científica

2.1. Publicações em revistas indexadas:

Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. "Dualistic Nature of the Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry." *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3031-3037.

Ferreira, B. R. V.; Pirovani, R. V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. "Nájera oxime-derived palladacycles catalyse intermolecular Heck reaction with Morita-Baylis-Hillman adducts. An improved and highly efficient synthesis of α -benzil- β -ketoesters." *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7712-7717.

Pirovani, R. V.; Ferreira, B. R. V.; Coelho, F. "Highly Functionalized Spirocyclohexadienones from Morita-Baylis-Hillman Adducts" *Synlett* **2009**, *14*, 2333-2337.

2.2. Trabalhos apresentados em congressos internacionais:

Amarante, G.W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. "The dualistic nature of the mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry." In: 10th Tetrahedron Symposium, 2009, Paris, França. Abstract book-10th Tetrahedron Symposium, 2009. v. A.064.

Ferreira, B. R. V.; Pirovani, R. V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. "Nájera Oxime-Derived paladacycles Catalyzed Intermolecular Heck Reaction with Morita-Baylis-Hillman Adducts. Efficient Synthesis de α -Benzyl- β -Ketoesters Compounds." In: 10th Tetrahedron Symposium, 2009, Paris. Abstract Book of the Tetrahedron Symposium, 2009. v. B079.

Ferreira, B. R. V.; Coelho, F. "Palladium-Catalyzed Carbonilative Cyclization Reactions with Morita-Baylis-Hillman Adducts. A Direct Approach for the Synthesis of 3-Alkenyl- and 3-Alkyl Phthalides." In: International Symposium on Homogeneous Catalysis, ISHC-XVI, 2008, Florence. Book of Abstracts- P48.

RESUMO

Esse trabalho descreveu o uso de adutos de Morita-Baylis-Hillman como substratos para reações mediadas por paládio.

Inicialmente, desenvolvemos uma estratégia eficiente para preparar α -benzil-cetoésteres a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman. A reação de Mizoroki-Heck foi empregada nessa estratégia e esses compostos foram obtidos em elevados rendimentos e seletividades. Além disso, os paladaciclos de Nájera foram usados com sucesso pela primeira vez como catalisadores nessa reação. Em seguida, os derivados α -(4-hidroxibenzil)- β -cetoésteres obtidos dessa reação foram tratados com um reagente de iodo hipervalente para fornecer novas espirocicloexadienonas em bons rendimentos (21-60%). Inúmeros grupos funcionais mostraram ser toleráveis. As atividades biológicas contra bactérias Gram-positivas mostraram que esses compostos são mais ativos que a metilicina.

A segunda parte desse trabalho reportou o uso de adutos de MBH em reações de ciclocarbonilação para sintetizar 3-alquenil-ftalídeos. Nesse método, o uso de grupos de proteção no grupo hidroxila não era necessário e as seletividades observadas foram acima de 95:05 *E/Z*. Quando os derivados de adutos de MBH-nitro *o*-halogenados foram utilizados, obtivemos indanonas e, neste caso, propomos que uma reação de Heck intramolecular é favorecida.

Na sequência, os adutos de MBH foram tratados com o sistema Pd/norborneno para formar compostos policíclicos. Quando os ácidos borônicos foram utilizados, isolamos compostos em baixo rendimento a partir de um processo de arilação *tandem*.

Na última parte dessa tese os adutos de MBH também foram empregados para preparar 4 fragrâncias. Essa estratégia direta e simples originou esses compostos em bom rendimento global (34-41%).

ABSTRACT

This work described the use of the Morita-Baylis-Hillman adducts as substrates for palladium-mediated reactions.

Initially, we have developed an efficient strategy to prepare α -benzyl- β -ketoesters from MBH adducts. This strategy was based on a Mizoroki-Heck reaction and the α -benzyl- β -ketoesters were obtained in high yields and selectivities. Moreover, Nàjera-palladacycles were successfully used for the first time as catalyst in this reaction. The α -(4-hydroxybenzyl)- β -ketoesters derivatives obtained in this reaction were treated with hypervalent iodine reagent to give new spirocyclohexadienones in good yields (21-60%). Several functional groups showed to be well-tolerated. Preliminary biological essays against Gram-positive bacteria showed that these compounds are more active than the met icil ine.

In the second part of this work we described the use of the MBH adducts in a cyclocarbonylation reaction to synthesize 3-alkenyl-phthalides. In this method no protecting group were necessary to the MBH secondary hydroxyl group and selectivities up to 95:5 *E/Z* were observed. On the other hand, when the *o*-halogenated nitro-MBH adducts derivatives were used we obtained indanones and this case an intramolecular Heck reaction seems to be favored.

In the sequence the MBH adducts were treated with a Pd/norbornene system to form polycyclic compounds. When boronic acids were utilized, compounds from a tandem arylation process were isolated in low yield.

In the last part of this thesis, the MBH adducts were used as substrates to the synthesis of 4 different fragrances in three steps and overall yield ranging from 34-41%.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	XIX
LISTA DE TABELAS.....	XXI
LISTA DE ESQUEMAS	XXIII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 METODOLOGIA DE TRABALHO: A REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.....	1
1.1.1 Aspectos Mecanísticos da Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	9
1.2 ORGANOMETÁLICOS EM SÍNTESE ORGÂNICA.....	19
1.2.1 A Importância da Química do Paládio	23
1.3 METODOLOGIA DE TRABALHO: A REAÇÃO DE MIZOROKI-HECK.....	28
1.3.1 Aspectos Mecanísticos da Reação de Mizoroki-Heck	32
1.3.2 Aspectos Gerais e Aplicações dos Paladaciclos	38
1.3.3 Utilização de Paladaciclos na Reação de Mizoroki-Heck.....	42
2. OBJETIVOS.....	49
3. REAÇÕES DE MIZOROKI-HECK INTERMOLECULARES EMPREGANDO ADUTOS DE MBH E PALADACICLOS DE NÁJERA.....	50
3.1 PRECEDENTES DE PESQUISA.....	50
3.2 CATALISADORES DE NÁJERA	56
3.3 SÍNTESE DE B-CETOÉSTERES UTILIZANDO PALADACICLOS DE NÁJERA.....	58
4. SÍNTESE DE NOVAS ESPIROCICLOEXADIENONAS	67
4.1 ANÉIS ESPIROS	67
4.2 REAGENTES DE IODO HIPERVALENTE.....	71
4.3 ESPIROCICLIZAÇÃO DE A-4-HIDROXIBENZIL-B-CETOÉSTERES.....	74
4.4 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DAS ESPIROCICLOEXADIENONAS	84
4.5 MECANISMO DE FORMAÇÃO DAS ESPIROCICLOEXADIENONAS	87
5. REAÇÕES DE CICLOCARBONILAÇÃO COM ADUTOS DE MBH PARA A SÍNTESE DE FTALIDOS, INDANONAS E B-ESPIROLACTONA.	91
5.1 REAÇÕES DE CARBONILAÇÃO CATALISADAS POR PALÁDIO.....	91
5.2 SÍNTESE DE FTALÍDEOS.....	94
5.3 SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DE A-ALQUENIL-FTALÍDEOS.....	96
5.4 SÍNTESE DE INDANONAS.....	103
5.5 SÍNTESE DE 3-ALQUIL-FTALÍDEOS QUIRAIS	111
6. REAÇÕES SEQUENCIAIS COM O SISTEMA CATALÍTICO PALÁDIO-NORBORNENO	119
7. SÍNTESE DE FRAGRÂNCIAS.....	123

7.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	123
7.2 FRAGRÂNCIAS FLORAIS NA BIOLOGIA REPRODUTIVA	125
7.3 ESTRATÉGIAS SINTÉTICA	127
8. CONCLUSÕES	136
9. PARTE EXPERIMENTAL E SEÇÃO DE ESPECTROSCOPIA.....	137
9.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	138
9.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	141
CAPÍTULO 3: REAÇÃO DE MIZOROKI-HECK INTERMOLECULAR EMPREGANDO ADUTOS DE MBH E PALADACICLOS DE NÁJERA.....	141
9.2.1 PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH 44/47/78-92:.....	142
9.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	188
CAPÍTULO 4. SÍNTESE DE NOVAS ESPIROCICLOEXADIENONAS	188
9.3.1 PREPARAÇÃO DAS ESPIROCICLOEXADIENONAS 134/135/137/139:.....	189
9.3.2 PREPARAÇÃO DA ESPIROCICLOEXADIENONA 142:.....	191
9.4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	199
CAPÍTULO 5: REAÇÕES DE CICLOCARBONILAÇÃO PARA A SÍNTESE DE FTALIDOS, INDANONAS E B-ESPIRO-LACTONA.....	199
9.4.1 PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS 166/167 E DOS ADUTOS DE MBH 168-180/196a.....	200
9.4.3 PREPARAÇÃO DO DIBENZILIDENOACETONA – dba:.....	214
9.5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	242
CAPÍTULO 6: REAÇÕES SEQUENCIAIS COM O SISTEMA CATALÍTICO PALÁDIO-NORBORNENO.....	242
9.6.1 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 228-230:.....	243
9.6.2 PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 235:.....	247
ESPECTRO DE RMN DE ¹H (CDCL₃, 300 MHZ) DO PRODUTO 235.	248
9.6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	249
CAPÍTULO 7: SÍNTESE DE FRAGRÂNCIAS.....	249
9.5.1 PREPARAÇÃO DOS PRODUTOS DE HIDROGENÓLISE 249-252:.....	250
9.5.2 PREPARAÇÃO DAS FRAGRÂNCIAS 253-256:.....	254

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. ESTRUTURAS QUÍMICAS DA UREIA E DA MAUVEÍNA.	1
FIGURA 2. EVOLUÇÃO DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.....	6
FIGURA 3. APLICAÇÕES SINTÉTICAS DOS ADUTOS DE MBH EM SÍNTESE TOTAL.....	7
FIGURA 4. SÍNTESES DE MOLÉCULAS COMPLEXAS VIA REAÇÕES CATALISADAS POR PALÁDIO.....	24
FIGURA 5. INTERAÇÃO INTRAMOLECULAR EXISTENTE NO COMPLEXO $R_1CH_2CH(Pd(II)XL_2)COCH_3$, FORMADO NA ETAPA DE CARBOPALADAÇÃO.	36
FIGURA 6. ESTRUTURA QUÍMICA DO PALADACICLO QUIRAL 26.	39
FIGURA 7. DEFINIÇÃO ESTRUTURAL DE UM PALADACICLO.	39
FIGURA 8. ESTRUTURA QUÍMICA DO PALADACICLO DE HERRMANN-BELLER (31).	41
FIGURA 9. PALADACICLOS DE ENXOFRE SINTETIZADOS POR DUPONT.	45
FIGURA 10. ESTRUTURA QUÍMICA DOS PALADACICLOS DE NÁJERA.	57
FIGURA 11. ESPECTRO DE RMN DE 1H (250 MHz, $CDCl_3$) DO COMPOSTO CETO-ENÓLICO 49.	65
FIGURA 12. ALGUNS EXEMPLOS DE SISTEMAS ESPIRO NOMEADOS DE ACORDO COM AS REGRAS PRECONIZADAS PELA IUPAC.	68
FIGURA 13. EXEMPLOS DE PRODUTOS NATURAIS CONTENDO ANÉIS ESPIRO.	69
FIGURA 14. ESTRUTURAS QUÍMICAS DE IODO HIPERVALENTE.	71
FIGURA 15. REAGENTES DE IODO HIPERVALENTE USADOS EM OXIDAÇÃO FENÓLICA.	72
FIGURA 16. POSSÍVEIS HETEROCÍCLICOS QUE PODEM SER PREPARADOS A PARTIR DE A-4-HIDRÓXIBENZIL-B- CETOÉSTERES.	76
FIGURA 17. ESTRUTURA QUÍMICA DE UM LÍQUIDO IÔNICO.	77
FIGURA 18. ESPECTRO DE RMN DE 1H (250MHz, $CDCl_3$) DO COMPOSTO 134	80
FIGURA 19. ESPIROCICLOEXADIENONAS AVALIADAS NUM <i>SCREENING</i> DE ATIVIDADE ANTIBACTERIANA.	85
FIGURA 20. <i>SCREENING</i> BIOLÓGICO DAS ESPIROCICLOEXADIENONAS SINTETIZADAS.	86
FIGURA 21. DIAGRAMA QUALITATIVO DE ORBITAIS MOLECULARES PARA O CO. ADAPTADO DA REF. 53.	92
FIGURA 22. RETRODOAÇÃO EM COMPLEXOS METAL-CARBONILA.....	93
FIGURA 23. PRINCIPAIS INCREMENTOS DE NOE OBSERVADOS NO FTALÍDEO 181.....	100
FIGURA 24. ESPECTRO DE RMN DE 1H (250 MHz, $CDCl_3$) DO COMPOSTO 192	107
FIGURA 25. ESPECTRO DE RMN DE 1H (300MHz, $CDCl_3$) DO COMPOSTO 199	112
FIGURA 26. ALGUNS COMPOSTOS SINTÉTICOS UTILIZADOS COMO FRAGRÂNCIAS ARTIFICIAIS.	124
FIGURA 27. RECEPTORES OLFATIVOS DOS ESPERMATOZÓIDES. ADAPTADO DA REF. 163A.	126

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. ESCOPO DE ALDEÍDOS PARA A PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH.	60
TABELA 2. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO PALADACICLO 54 EM REAÇÕES DE MIZOROKI-HECK A PARTIR DE ADUTOS DE MBH.	61
TABELA 3. REAÇÃO MIZOROKI-HECK ENTRE OS ADUTOS DE MBH E HALETOS DE ARILA CATALISADO PELO PALADACICLO DE NÁJERA 54.	63
TABELA 4. REAÇÃO MIZOROKI-HECK ENTRE OS ADUTOS DE MBH E HALETOS DE ARILA CATALISADA PELO PALADACICLO DE NÁJERA 55.	66
TABELA 5. ESCOPO DE ADUTOS DE MBH SELECIONADOS PARA A REAÇÃO DE OXIDAÇÃO FENÓLICA.	77
TABELA 6. PREPARAÇÃO DE A-4-HIDROXIBENZIL-B-CETOÉSTERES.	78
TABELA 7. ESCOPO DE A-4-HIDRÓXIBENZIL-B-CETOÉSTERES PARA A SÍNTESE DE ANÉIS ESPIROS.	79
TABELA 8. ESCOPO DE ALDEÍDOS PARA A PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH.	98
TABELA 9. FORMAÇÃO DE 3-ALQUENIL-FTALÍDEOS.	99
TABELA 10. FORMAÇÃO DAS INDANONAS 192 A PARTIR DE ADUTOS DE MBH.	107
TABELA 11. RENDIMENTOS OBTIDOS DOS 3-ALQUIL-FTALÍDOS.	111
TABELA 12. ESCOPO DOS ADUTOS DE MBH PARA A PREPARAÇÃO DE PRODUTOS PROTEGIDOS.	115
TABELA 13. ESCOPO DE ADUTOS PROTEGIDOS PARA A FORMAÇÃO DE DIÓIS BIS-ALÍLICO O-SILILADOS.	116
TABELA 14. ESCOPO DE DIÓIS O-SILILADOS PARA A FORMAÇÃO DE B-ESPIROLACTONAS.	117
TABELA 15. ADUTO DE MBH NA PRESENÇA DE Pd-NORBORNENO. ^A	120
TABELA 16. REAÇÃO DE ADUTOS DE MBH COM PhB(OH) ₂ E Pd.	122
TABELA 17. PRODUTOS DE HIDROGENÓLISES.	131
TABELA 18. ETAPAS DE REDUÇÃO PARA AS SÍNTESES DAS FRAGRÂNCIAS.	132
TABELA 19. SCREENING MICROBIOLÓGICO PARA A SÍNTESE ASSIMÉTRICA DE FRAGRÂNCIAS.	133

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. DIMERIZAÇÃO DE ALCENOS ATIVADOS CATALISADA POR FOSFINAS.	4
ESQUEMA 2. ESCOPO GERAL DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.	5
ESQUEMA 3. CICLO CATALÍTICO ATUALMENTE ACEITO PARA A REAÇÃO DE MBH.	10
ESQUEMA 4. INTERMEDIÁRIOS DE MBH (VI) ISOLADOS, CONFORME PROPOSTA DE ISAACS.	11
ESQUEMA 5. MECANISMO DA REAÇÃO DE MBH PROPOSTO POR McQUADE.	13
ESQUEMA 6. MECANISMO DA REAÇÃO DE MBH PROPOSTO POR AGGARWAL.	15
ESQUEMA 7. NATUREZA DUALÍSTICA DA ETAPA DETERMINANTE DA VELOCIDADE NA REAÇÃO DE MBH.	17
ESQUEMA 8. ÍONS INTERCEPTADOS E CARACTERIZADOS NA REAÇÃO DE MBH NO TEMPO DE 10'.	18
ESQUEMA 9. REATIVIDADE NA ESFERA DE COORDENAÇÃO DO PALÁDIO.	25
ESQUEMA 10. REAÇÕES ORGÂNICAS CATALISADAS POR PALÁDIO.	26
ESQUEMA 11. VERSÃO ESTEQUIOMÉTRICA DA REAÇÃO DE HECK.	28
ESQUEMA 12. MECANISMO PROPOSTO POR HECK PARA ARILAÇÃO DE ALCENOS.	29
ESQUEMA 13. ARILAÇÃO DE ALCENOS COM IODOBENZENO.	30
ESQUEMA 14. VERSÃO CATALÍTICA DA REAÇÃO DE HECK.	30
ESQUEMA 15. ARILAÇÃO DE ALCENOS NA PRESENÇA DE TRIFENILFOSFINA.	31
ESQUEMA 16. CICLO CATALÍTICO PROPOSTO POR HECK COM Pd NEUTRO.	33
ESQUEMA 17. EQUAÇÃO REPRESENTATIVA DA REDUÇÃO DO PALÁDIO (II) PARA PALÁDIO (0).	33
ESQUEMA 18. REGIOQUÍMICA DA INSERÇÃO MIGRATÓRIA NA REAÇÃO DE MIZOROKI-HECK. ⁶⁸	34
ESQUEMA 19. ESTRUTURAS CANÔNICAS DA OLEFINA ATIVADA.	35
ESQUEMA 20. A ESTEREOSSELETIVIDADE DA REAÇÃO DE MIZOROKI-HECK EM SISTEMAS ACÍCLICOS. ⁶⁸	37
ESQUEMA 21. A PRIMEIRA REAÇÃO DE CICLOMETALAÇÃO.	40
ESQUEMA 22. ESTRUTURA QUÍMICA DO PRIMEIRO PALADACICLO SINTETIZADO.	40
ESQUEMA 23. FORMAÇÃO DE UM COMPLEXO DE Pd(0) VIA ELIMINAÇÃO REDUTIVA (S = SOLVENTE).	42
ESQUEMA 24. REAÇÃO DE ACOPLAMENTO À TEMPERATURA AMBIENTE UTILIZANDO PALADACICLO 35.	44
ESQUEMA 25. REAÇÃO DE MIZOROKI-HECK DUPLA NA PRESENÇA DO PALADACICLO 31.	44
ESQUEMA 26. REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO DUPLA MIZOROKI-HECK DO TIPO DOMINÓ.	45
ESQUEMA 27. MECANISMO DA REAÇÃO DE MIZOROKI-HECK UTILIZANDO PALADACICLOS COMO PRECURSORES CATALÍTICOS.	47
ESQUEMA 28. REAÇÃO DE MIZOROKI-HECK COM ADUTOS DE MBH E DERIVADOS ACETILADOS.	51
ESQUEMA 29. SÍNTESE DE A-BENZIL-B-CETOÉSTERES CONFORME A METODOLOGIA DE BASAVAIAH.	51
ESQUEMA 30. REAÇÃO DE MIZOROKI-HECK COM ADUTOS DE MBH NA PRESENÇA DE SAIS DE DIAZÔNIO.	52
ESQUEMA 31. FORMAÇÃO DOS PRODUTOS ARILADOS 45 E 46 VIA B-ELIMINAÇÃO.	52
ESQUEMA 32. PRODUTOS FORMADOS NA REAÇÃO DE MIZOROKI-HECK COM ADUTOS DE MBH.	53
ESQUEMA 33. SÍNTESE DE DERIVADOS B-ARILADOS E A-BENZIL-B-CETOÉSTERES.	54
ESQUEMA 34. FORMAÇÃO DO ADUTO DE AZA-MBH N-TOSILADO B-ARILADO.	55
ESQUEMA 35. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS 1,3-DICARBONÍLICOS UTILIZANDO Pd(DBPF)Cl ₂	56
ESQUEMA 36. SÍNTESE DOS PALADACICLOS DE NÁJERA.	57
ESQUEMA 37. REAÇÃO DE MIZOROKI-HECK INTERMOLECULAR COM ADUTOS DE MBH E ORGANOPALÁDIOS.	59
ESQUEMA 38. POSSÍVEIS PRODUTOS FORMADOS NA REAÇÃO DE MIZOROKI-HECK COM ALCÓIS ALÍLICOS.	59
ESQUEMA 39. PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH.	60
ESQUEMA 40. PREPARAÇÃO DO ADUTO DE MIZOROKI-HECK.	61
ESQUEMA 41. PREPARAÇÃO DE A-BENZIL-B-CETOÉSTERES EM H ₂ O E SOLVENTE AQUOSO.	66

ESQUEMA 42. SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 126 DA (+)-PUUPEHENONA.....	72
ESQUEMA 43. SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 128 VIA OXIDAÇÃO FENÓLICA.	73
ESQUEMA 44. SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 132 VIA REAÇÃO DE ESPIROCICLIZAÇÃO.	74
ESQUEMA 45. ANÁLISE RETROSSINTÉTICA PARA A PREPARAÇÃO DE ESPIROCICLOEXADIENONAS.	75
ESQUEMA 46. PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH.....	77
ESQUEMA 47. PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MIZOROKI-HECK.	78
ESQUEMA 48. SÍNTESE DE ESPIROCICLOEXADIENONAS.	79
ESQUEMA 49. SÍNTESE DO ANEL ESPIRO DERIVADO DE ÁCIDO 135.	81
ESQUEMA 50. ETAPAS SINTÉTICAS PARA A FORMAÇÃO DO ESPIRO 142.....	81
ESQUEMA 51. FORMAÇÃO DE ANÉIS ESPIROS HALOGENADOS.	82
ESQUEMA 52. TENTATIVA DE FORMAÇÃO DA ESPIROCICLOEXADIENONA HALOGENADA 136.	83
ESQUEMA 53. PROPOSTA MECANÍSTICA PARA EXPLICAR A FORMAÇÃO DAS ESPIROCICLOEXADIENONAS.	88
ESQUEMA 54. REAÇÕES DE CARBONILAÇÃO CATALISADAS POR PALÁDIO.	91
ESQUEMA 55. INTERMEDIÁRIOS ORGANOPALÁDIO ESTÁVEIS.	94
ESQUEMA 56. EXEMPLOS DE SÍNTESE DE FTALÍDEOS EMPREGANDO CATÁLISE HOMOGÊNEA.	95
ESQUEMA 57. UTILIZAÇÃO DE ADUTOS DE MBH EM REAÇÕES DE CARBONILAÇÃO.	96
ESQUEMA 58. SÍNTESE DE FTALÍDEOS A PARTIR DE 2-CARBÓXI-ALDEÍDOS.	97
ESQUEMA 59. PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH.....	98
ESQUEMA 60. PREPARAÇÃO DE FTALÍDOS A PARTIR DE ADUTOS DE MBH.	99
ESQUEMA 61. MECANISMO PROPOSTO PARA A FORMAÇÃO DO 3-ALQUENIL-FTALÍDEO 181.	101
ESQUEMA 62. POSSÍVEIS CAMINHOS PARA A SELETIVIDADE E/Z OBSERVADA NO FTALÍDEO 181.	102
ESQUEMA 63. REGRAS DE BALDWIN APLICADAS À REAÇÃO DE HECK INTRAMOLECULAR.	104
ESQUEMA 64. SÍNTESE DE INDANONAS A PARTIR DE ADUTOS DE MBH.	105
ESQUEMA 65. FORMAÇÃO DE INDANONAS A PARTIR DE ADUTOS DE MBH.	106
ESQUEMA 66. PROPOSTA MECANÍSTICA PARA A OBTENÇÃO DE INDANONAS VIA ADUTOS MBH.	108
ESQUEMA 67. REATIVIDADES DE COMPLEXOS ARIL E ACIL-PALÁDIO DERIVADOS DE ADUTOS MBH.	109
ESQUEMA 68. SÍNTESE DE INDANONA E B-CETOÉSTER.	110
ESQUEMA 69. SÍNTESE DE 3-ALQUIL-FTALÍDOS.	111
ESQUEMA 70. PREPARAÇÃO DE 3-ALQUIL-FTALÍDEO.....	112
ESQUEMA 71. PREPARAÇÃO DE FTALÍDOS QUIRAIS.	114
ESQUEMA 72. TENTATIVA DE FORMAÇÃO DE 3-ALQUIL-FTALÍDO QUIRAL.	114
ESQUEMA 73. PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH PROTEGIDOS.	115
ESQUEMA 74. PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DIÓIS BIS-ALÍLICO <i>O</i> -SILILADOS.....	116
ESQUEMA 75. TENTATIVAS DE FORMAÇÃO DE B-ESPIROLACTONAS A PARTIR DE DIÓIS <i>O</i> -SILILADOS.....	116
ESQUEMA 76. REAÇÕES DE CICLOCARBONILAÇÃO EM CASCA DA OBSERVADAS COM O SUBSTRATO DIOL BIS- ALÍLICO <i>O</i> -SILILADO.	117
ESQUEMA 77. PROPOSTA SINTÉTICA PARA A FORMAÇÃO DE INDANONAS BIFENÍLICAS.	119
ESQUEMA 78. REAÇÃO NA PRESENÇA DE NORBORNENO E PHB(OH) ₂	121
ESQUEMA 79. REAÇÃO NA PRESENÇA DE PHB(OH) ₂	122
ESQUEMA 80. ANÁLISE RETROSSINTÉTICA VISANDO À OBTENÇÃO DE FRAGRÂNCIAS FLORAIS.....	127
ESQUEMA 81. METODOLOGIAS DESCRITAS PARA A SÍNTESE DO LILIAL®.	128
ESQUEMA 82. TENTATIVA DE PREPARAÇÃO DO CANTHOXAL®.	128
ESQUEMA 83. NOVA ANÁLISE RETROSSINTÉTICA PARA A OBTENÇÃO DE D.	129
ESQUEMA 84. REAÇÃO DE HIDROGENÓLISE.	130
ESQUEMA 85. REAÇÃO DE HIDROGENÓLISE DE ADUTOS DE MBH.	131
ESQUEMA 86. SÍNTESES DE FRAGRÂNCIAS.....	132
ESQUEMA 87. TENTATIVA DE OBTENÇÃO DO B-HIDRÓXI-ÉSTER QUIRAL VIA BIOCATÁLISE.....	132
ESQUEMA 88. FORMAÇÃO DO ALDEÍDO A,B-INSATURADO.	134

1. INTRODUÇÃO

1.1 Metodologia de Trabalho: A Reação de Morita-Baylis-Hillman

Historicamente, a síntese orgânica tem se desenvolvido de acordo com as necessidades e a curiosidade humana. Dentre os descobrimentos que marcaram época e que podem ser considerados como fundamentais no avanço da Química Orgânica destacam-se as sínteses da uréia (**1**) por Friederich Wöhler em 1828, a partir do cianato de amônio, e a síntese do corante mauveína (**2**) por Willian H. Perkin em 1856 (Figura 1).¹

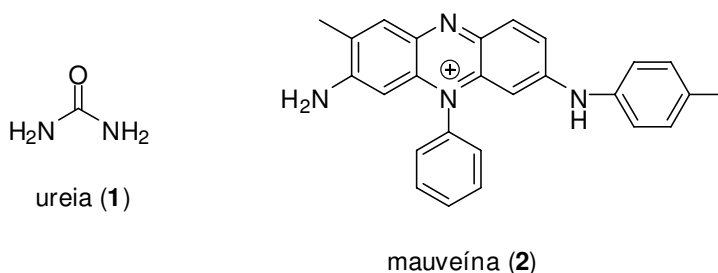


Figura 1. Estruturas químicas da ureia e da mauveína.

O experimento realizado por Wöhler não somente pôe fim na teoria da força vital, fervorosamente defendida por vários influentes da época, como também marca o nascimento da química orgânica sintética como ciência. Já o feito de Perkin, uma tentativa frustrada de preparar quinina a partir da anilina, abriu caminho para o desenvolvimento racional e científico da Química Medicinal e estabeleceu uma forte associação entre essa área e a Química Orgânica, que permanece até os dias de hoje.¹

¹ (a) Correia, C. R. D.; Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F. *Quím. Nova*, **2002**, 25, Sup. 1, 82. (b) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.

De fato, entre os principais alvos escolhidos pelos químicos orgânicos sintéticos ao longo dos anos encontram-se substâncias cuja complexidade estrutural, com potentes e diversificadas atividades biológicas/farmacológicas, despertaram enorme interesse científico e terapêutico como, por exemplo, os esteróides, as prostaglandinas, os antibióticos β -lactâmicos, as substâncias macrocíclicas com ação antibiótica e anticâncer, entre outras.¹

No ano de 2028, a Síntese Orgânica completará dois séculos de desenvolvimento e ainda é possível notar que essa especialidade da química orgânica encontra suas bases de sustentação em três principais frentes de pesquisa:

- O desenvolvimento de novas metodologias para a formação de ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomo, bem como o aprimoramento daquelas já existentes;
- A descoberta e a aplicação de reações de interconversão de grupos funcionais em diversas arquiteturas moleculares cada vez mais complexas;
- O desenvolvimento de metodologias eficientes para a geração e o controle de centros assimétricos em moléculas orgânicas, com ênfase especial aos processos catalíticos.

Atualmente, inúmeras reações que experimentaram tal evolução são encontradas muito bem documentadas na literatura química.

Dentre essas, cabe destaque a reação de adição e condensação aldólica,² a reação de cicloadição de Diels-Alder,³ a reação de olefinação de Wittig,⁴ as reações de acoplamentos cruzados,⁵ a alquilação Friedel-Crafts,⁶ a metátese de olefinas⁷ e muitas outras transformações de importância similar.

Nesse contexto, há mais de quatro décadas da sua descoberta, a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) vem recebendo considerável atenção por parte da comunidade química devido à sua fascinante potencialidade sintética e por ser considerada uma importante metodologia para a formação de ligação carbono-carbono.⁸

Em 1963, Rauhut e Currier⁹ descreveram uma patente sobre a reação de dimerização de alcenos ativados catalisada por fosfinas. De início, a reação envolveu uma adição conjugada reversível da fosfina à olefina ativada, seguida por uma nova adição de Michael do enolato formado com uma segunda molécula do alceno. Após uma etapa de transferência de próton, o produto de dimerização é formado, seguido pela eliminação da fosfina (Esquema 1). Impulsionado pelo trabalho descrito por Rauhut e Currier, Morita¹⁰ publicou os primeiros resultados desse processo envolvendo agora uma etapa de adição aldólica sobre um aldeído, utilizando a tricicloexilfosfina (PCy₃) como catalisador.

² (a) Heathcock, C. H. Em *Asymmetric Synthesis* 3, 111, Academic Press, New York, 1984. (b) Correa Jr, I. R.; Pilli, R. A. *Quím. Nova* **2003**, 26, 531.

³ (a) Winkler, J. D. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 167. (b) Wender, P. A.; Smith T. E. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1255.

⁴ (a) Murphy, P. J.; Brennan, J. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 1. (b) Lawrence, N. J. *Preparation of Alkenes* **1996**, 19.

⁵ (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442. (b) N. Miyaura Em *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide* (Ed.: Topics in Current Chemistry Series 219), Springer-Verlag, 2002. (c) Tsuji, J. Em *Palladium Reagents and Catalysis: Innovations in Organic Synthesis* Wiley, Chichester, 1995.

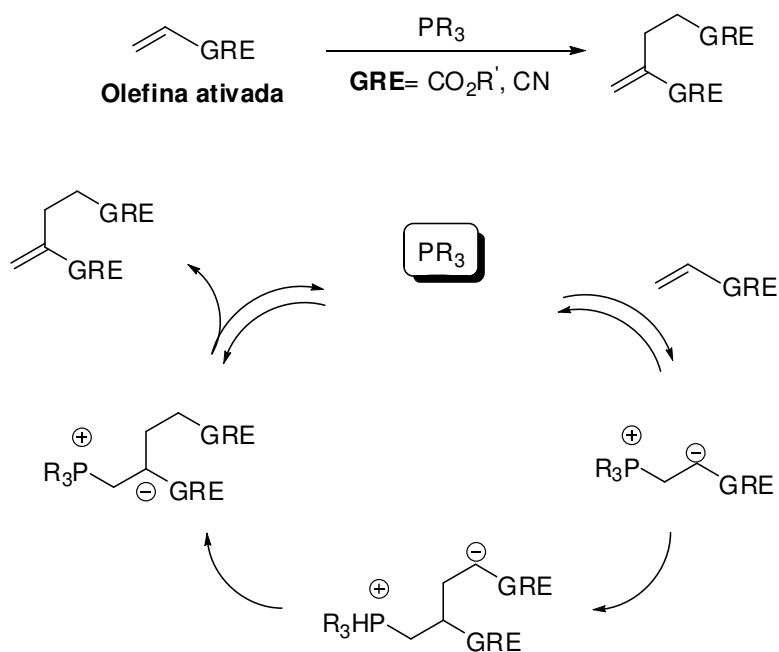
⁶ (a) Fleming, I. *Chemtracts* **2001**, 14, 405. (b) Friedel, C.; Crafts, J. M. *J. Chem. Soc.* **1877**, 32, 725.

⁷ (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490. (b) Cortez, G. A.; Schrock, R.; R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4534. (c) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3748. (d) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3760. (e) Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *Quím. Nova* **2005**, 28, 692. (f) Matos, J. M. E.; Batista, N. C.; Carvalho, R. M.; Santana, S. A. A.; Puzzi, P. N.; Sanches, M.; Lima-Neto, B. S. *Quím. Nova*, **2005**, 30, 431.

⁸ Para revisões sobre a reação Morita-Baylis-Hillman, vide: (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811. (b) Coelho, F.; Almeida, W. P. *Quím. Nova* **2000**, 23, 98. (c) Ciganek, E. In *Org. React*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: New York, **1997**; Vol. 51, pp 201. (d) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4614. (e) Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 1. (f) Carrasco-Sanchez, V.; Simirgiotis, M. J.; dos Santos, L. S. *Molecules* **2009**, 14, 3989. (g) Basavaiah, D.; Reedy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5447.

⁹ Rauhut, M.; Currier, H. Patente Americana 3,074,999,1963; *Chem. Abstr.* **1963**, 58, 11224a.

¹⁰ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.



Esquema 1. Dimerização de alcenos ativados catalisada por fosfinas.

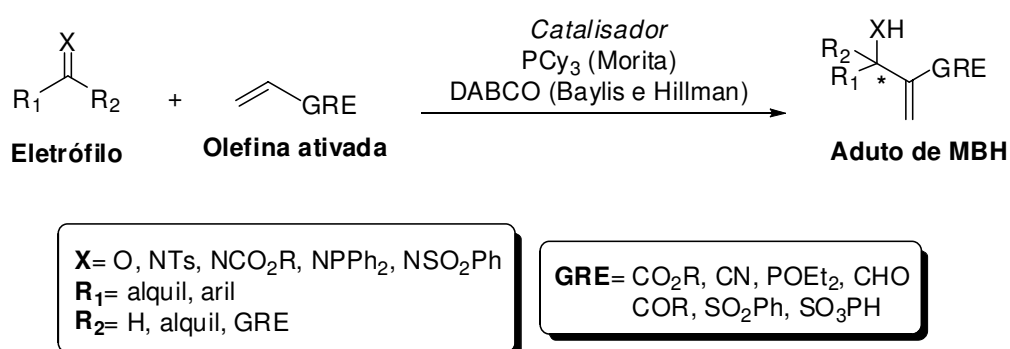
Embora, nos dias de hoje, essa reação seja mais conhecida por Baylis-Hillman (aminas terciárias como catalisador),¹¹ deve-se, no entanto, creditar os méritos também a Morita, que fez o primeiro relato dessa reação.

A reação de MBH pode ser definida como uma condensação entre carbonos eletrofílicos sp^2 (geralmente um aldeído) e a posição α de um alceno (derivado acrílico) ativado por um grupo retirador de elétrons (GRE), catalisada por uma base de Lewis, especialmente aminas terciárias bicíclicas como o DABCO (1,4-diazabicyclo [2.2.2]octano). A versão desenvolvida por Morita se diferencia dessa pelo uso de fosfinas como catalisador.

Essa metodologia conduz à formação de derivados acrílicos (α -metileno- β -hidroxicarboniladas) altamente funcionalizados, a partir de reagentes simples, baratos e sob condições brandas.

¹¹ Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; Patente Alemã 2155113, 1972; *Chem. Abst.* **1972**, 77, 34174q.

Ao mesmo tempo, esses compostos α -metileno- β -hidroxicarbonilados são utilizados como intermediários na síntese de produtos naturais¹² e de outras substâncias com atividades biológicas¹³ importantes. Em geral, as metodologias descritas na literatura para a preparação desses hidroxiacrilatos utilizam reagentes não tão acessíveis e em condições mais drásticas, como reagentes organometálicos e bases fortes. A reação de Morita-Baylis-Hillman é uma alternativa bastante atraente para formar esses produtos densamente substituídos. Essa reação também apresenta alta versatilidade, podendo-se utilizar outros alcenos ativados (como acrilonitrila, cetonas α,β -insaturadas, etc.) e outros eletrófilos (iminas, cetonas, etc.), conforme representado no esquema 2.



Esquema 2. Esopo geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.

É importante salientar que todos esses fatores elevaram a reação de MBH à uma categoria de destaque na síntese orgânica, evidenciado pelo grande número de revisões⁸ e publicações nos últimos anos, descrevendo aspectos relevantes dessa reação.

¹² (a) Moiseenkova, A. M.; Cheskis, B. A.; Shpiro, N. A.; Stashina, G. A.; Zhulin, V. M.; *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1990**, 39, 517. (b) Roush, W. R.; Mergott, D. J.; Frank, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2404. (c) Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2001**, 2030. (d) Wasnaire, P.; Wiaux, M.; Touillaux, R.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 985.

¹³ (a) Shaw, A. K.; Pathak, R.; Pant, C. S.; Bhaduri, A. P.; Gaikwad, A. N.; Sinha, S.; Srivastava, A.; Srivastava, K. K.; Chaturvedi, V.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3187. (b) Basavaiah, D.; Kumaragurubaran, N.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 477. (c) Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. *J. Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581. (d) Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron.* **2008**, 64, 4511. (e) Das, B.; Chowdhury, N.; Banerjee, J.; Anjoy, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6615.

Uma pesquisa no banco de dados do SciFinder,¹⁴ considerando a relação ano de publicação vs número de artigos, mostra que esse número evoluiu muito nos últimos anos e atualmente em torno de 200 artigos por ano tratam do tema reação de Morita-Baylis-Hillman (Figura 2).

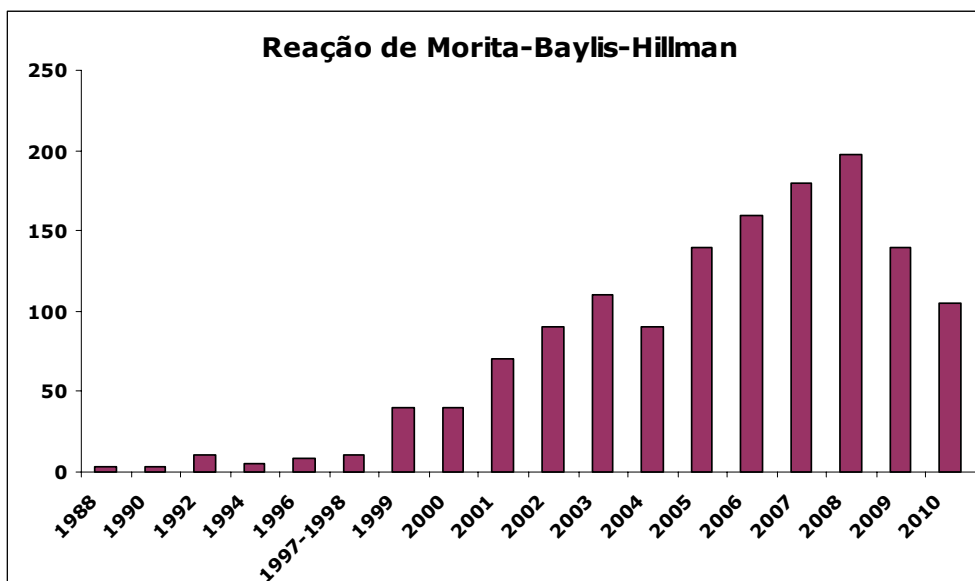


Figura 2. Evolução da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Os adutos de Morita-Baylis-Hillman apresentam como principal característica a presença de três grupos funcionais contíguos, o que os transforma em interessantes substratos para a síntese total de fármacos e moléculas biologicamente ativas. A síntese da Espisulosina (**4**),¹⁵ (+) Efaroxan (**6**),¹⁶ Cloranfenicol (**8**) e derivados (**9** e **10**),¹⁷ Bupropion (**11**)¹⁸ e outros,¹⁹ são alguns dos exemplos mais recentes descritos por nosso grupo de pesquisa (Figura 3).

¹⁴ Banco de dados SciFinder acessado em agosto de 2010 (SciFinder Scholar/Baylis-Hillman/Publication Year Analysis).

¹⁵ Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2597.

¹⁶ Silveira, G. P. C.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6477.

¹⁷ (a) Coelho, F.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2797. (b) Mateus, C. R.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 386.

¹⁸ Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3744.

¹⁹ (a) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 937. (b) Amarante, G. W.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6749. (c) Trazzi, G.; André, M. F.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2010. (d) Rodrigues Jr., M. T.; Gomes, J. C.; Smith, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4988.

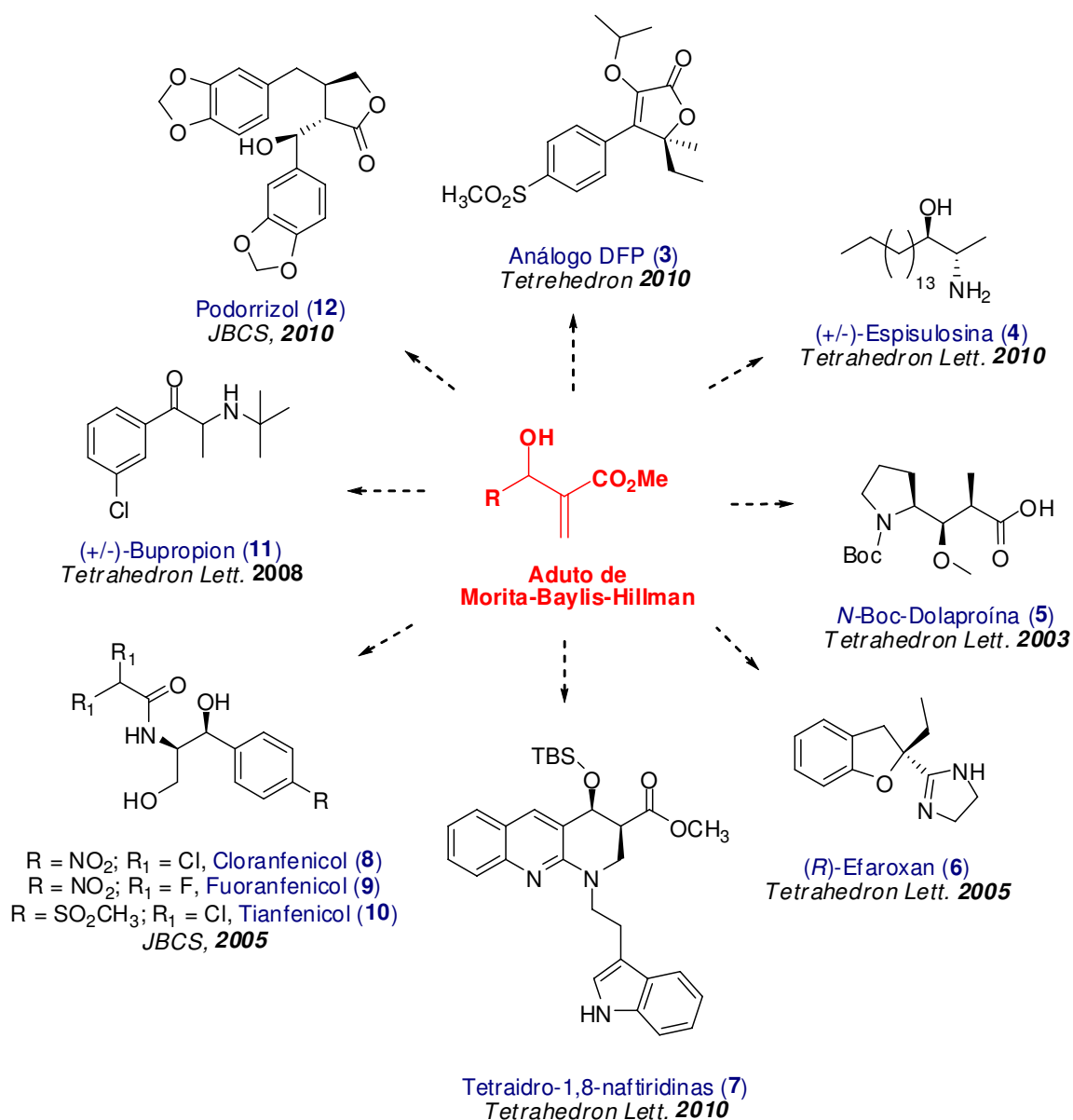


Figura 3. Aplicações sintéticas dos adutos de MBH em síntese total.

De um modo geral, a reação de MBH apresenta características fundamentais que evidenciam sua vantagem como método sintético, tais como: ser régio- e quimiosseletiva. Do ponto de vista estrutural, seus adutos são considerados moléculas polifuncionalizadas de grande interesse na síntese orgânica que, por meio de sucessivas interconversões de grupos funcionais, podem permitir o acesso a diversos fármacos e substâncias com potencial biológico.

Além dessas características, a metodologia de MBH é uma transformação bastante eficiente no que diz respeito à economia de átomos, isto é, todos os átomos presentes nos reagentes de partida estão incorporados no produto. Nesse aspecto, podemos afirmar que a reação de MBH é uma “named reaction” que apresenta uma eficiente economia de átomos, sendo certamente uma das maiores que se conhece em química orgânica.

Por outro lado, uma desvantagem associada às reações de MBH diz respeito aos tempos de reação reportados, que podem variar de várias horas até dias ou mesmo semanas. Dentre os eletrófilos pouco reativos, estão alguns substratos importantes, como cetonas, aldeídos alifáticos ramificados e aldeídos aromáticos ricos em elétrons, que levam a tempos de reação prolongados, possibilitando a formação de produtos secundários e baixos rendimentos.

Conforme retratado anteriormente, devido à importância sintética da reação de MBH, numerosos esforços têm sido realizados a fim de se aperfeiçoar a velocidade dessa reação. Esses estudos passam necessariamente pelo melhor entendimento dos mecanismos de reação envolvidos e, ao mesmo tempo, incluem várias mudanças nas condições reacionais como: efeito de solvente,²⁰ variação na temperatura,²¹ pressão,^{12a,22} mudança do nucleófilo utilizado,^{12b,21,23} outros co-catalisadores e aditivos,²⁴ técnicas de ultra-som,²¹ de microondas²⁵ e mudanças nos sistemas acrílicos utilizados.^{20b,23b,26}

²⁰ (a) Hu, L.; Liu, B.; Yu, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413. (b) Chen, K.; Lee, W-D; Yang, K-S *Chem. Commun.* **2001**, 1612. (c) de Souza, R. O. M. A.; Pereira, V. L. P.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5902.

²¹ Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1521.

²² (a) Scheeren, H. W.; Schuurman, R. J. W.; Linden, A. V. D.; Grimbergen, R. P. F.; Nolte, R. J. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8307. (b) Hayashi, Y.; Okado, K.; Ashimine, I.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8683.

²³ (a) Basavaiah, D.; Krishnamacharyulu, M.; Rao, A. J. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2061. (b) Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **1999**, 2311.

²⁴ (a) Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. J.; McCague, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *63*, 7183. (b) de Souza, R. O. M. A.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1383. (c) de Souza, R. O. M. A.; Fregadolli, P. H.; Gonçalves, K. M.; Sequeira, I. C.; Pereira, V. L. P.; Filho, L. C.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Antunes, O. A. C. *Letters In Org. Chem.* **2006**, *3*, 936.

²⁵ (a) de Souza, R. O. M. A.; de Souza, A. L. F.; Fernández, T. L.; Silva, A. C.; Pereira, V. L. P.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Antunes, O. A. C. *Letters in Org. Chem.* **2008**, *5*, 379. (b) de Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M. *Mini-Reviews in Org. Chem.* **2010**, *7*, 212.

²⁶ (a) Ramachandran, P. V.; Reddy, M. V. R.; Rudd, M. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5382. (b) Hu, L.; Yu, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 219. (c) Aggarwal, V. K.; Dean, D. K.; Mereu, A.; Williams, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 510.

É importante ressaltar que, nos últimos anos, o nosso grupo de pesquisas vem contribuindo imensamente com estudos sobre a utilização da técnica de ultrassom e líquidos iônicos nas reações de MBH com aldeídos aromáticos e alifáticos, com significativo incremento no rendimento e diminuição do tempo reacional.²⁷

Outra desvantagem associada à reação de MBH está no controle da estereoquímica dos compostos α -metileno- β -hidroxicarbonilados formados. Versões assimétricas para a reação de MBH, utilizando auxiliares ou catalisadores quirais, têm sido desenvolvidas. Porém, em poucos casos os rendimentos químicos e a pureza óptica são altos.^{8d,e} Além disso, as metodologias assimétricas disponíveis não são gerais e se aplicam, apenas, a alguns tipos de substratos. Uma alternativa para a obtenção de adutos de MBH quirais seria utilizar a reação na síntese de compostos racêmicos e, em seguida, realizar uma resolução química ou enzimática do centro estereogênico presente na molécula. Nesse sentido, alguns trabalhos foram e estão sendo desenvolvidos com o interesse de expandir ainda mais a versatilidade desses compostos polifuncionalizados como intermediários sintéticos.²⁸

1.1.1 Aspectos Mecanísticos da Reação de Morita-Baylis-Hillman

Em 1983, Hoffmann e Rabe²⁹ propuseram o primeiro mecanismo para a reação de MBH. Mais tarde, Hill e Isaacs³⁰ sustentaram por muitos anos essa proposta, com base em dados de efeito isotópico cinético (KIE),* dependência de pressão e velocidade.

²⁷ (a) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8609. (b) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7437. (c) Veronese, D. *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2004. (d) Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Consorti, C. S.; da Silveira Neto, B. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Dupont, J. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, 19, 731. (e) Porto, R. S. *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2008.

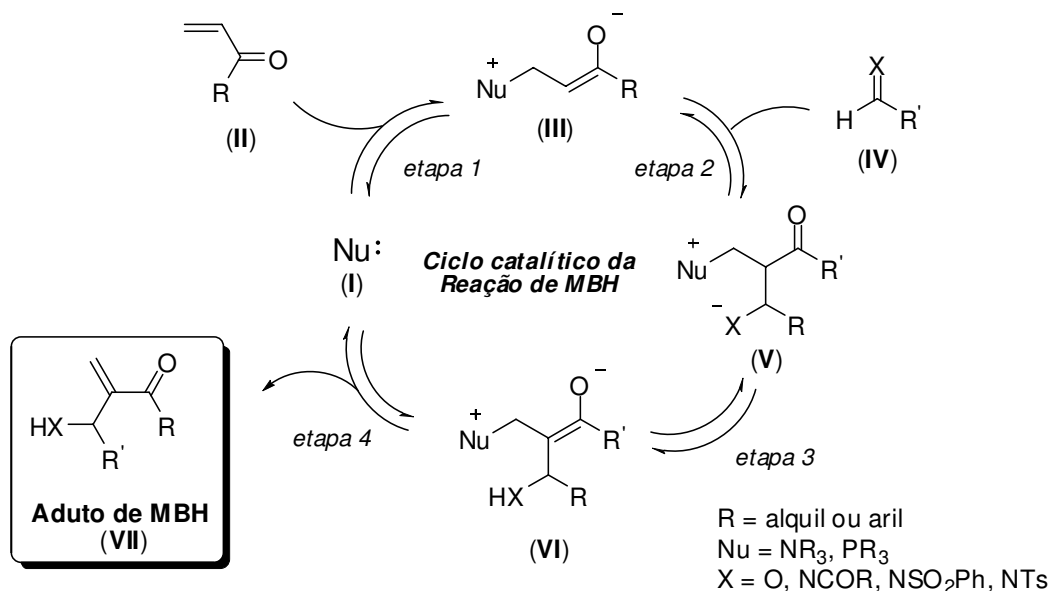
²⁸ (a) Hayashi, N.; Yanagihara, K.; Tsuboi, S. *Tetrahedron Asymm.* **1998**, 9, 3825. (b) Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1138. (c) Basavaiah, D.; Rao, P. D. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 917.

²⁹ Hoffman, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem.* **1983**, 22, 795.

³⁰ (a) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285. (b) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Chem. Res.* **1988**, 330. (c) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5007.

* Do inglês: Kinetic Isotope Effect.

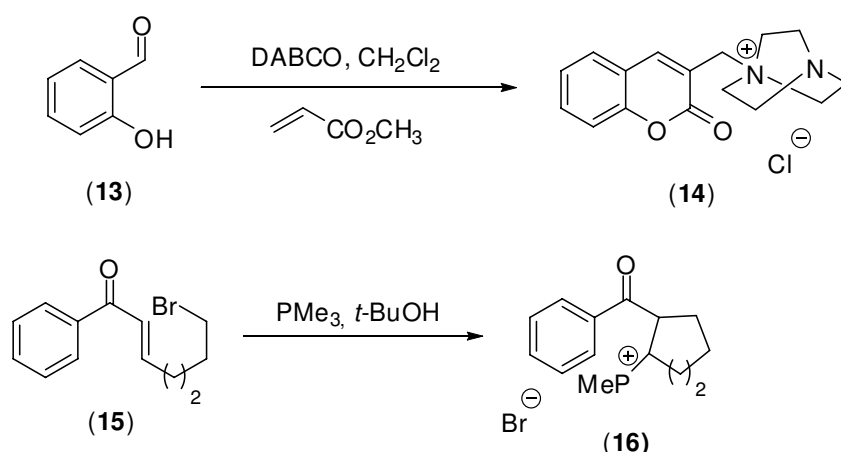
O mecanismo inicialmente proposto para a reação de MBH envolve quatro etapas (Esquema 3). Na primeira etapa, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária **I**^{*} ou fosfina – bases de Lewis) ao sistema carbonílico α,β -insaturado **II**, gerando o intermediário *zwitteriônico* **III**. A condensação aldólica entre **III** e o aldeído **IV** gera o intermediário dipolar **V**, que sofre uma transferência de próton, fornecendo o enolato **VI**. Nesse estágio, o último intermediário sofre uma eliminação (E2 ou E1cb), na presença de uma base de Lewis, levando ao produto α -hidróxi- β -metileno carbonilado **VII** (aduto de MBH), com regeneração do catalisador **I**. Sendo assim, Hill e Isaacs concluíram que em uma série de reações de MBH não observaram a clivagem da ligação C-H α carbonílico, indicando que a segunda etapa do processo (adição do enolato ao aldeído) vem ser a determinante da velocidade, baseado no efeito isotópico cinético de 1.03 ± 1 para a posição α da acrilonitrila (usada como nucleófilo). Além desse dado, também ficou constatado que nessa mesma etapa ocorria um aumento de dipolo devido a uma separação de cargas.



Esquema 3. Ciclo catalítico atualmente aceito para a reação de MBH.

* Por convenção, todos os intermediários mecanísticos de reação serão tratados por algarismos romanos.

Vale ressaltar que a proposta mecanística de Isaacs foi comprovada por meio de evidências experimentais. Os intermediários-chave **VI** presentes no ciclo catalítico do Esquema 3 foram isolados e caracterizados por RMN e cristalografia de raio-X na forma de um sal “quaternário de amônio” de uma cumarina³¹ (**14**) e um sal de fosfônio³² (**16**) (Esquema 4).



Esquema 4. Intermediários de MBH (**VI**) isolados, conforme proposta de Isaacs.

Em 2004, nosso grupo de pesquisa, por meio de uma colaboração científica com o Prof. Dr. Marcos N. Eberlin (Laboratório ThoMSon- IQ/Unicamp), realizou um estudo mecanístico visando contribuir na elucidação do mecanismo da reação de MBH. Nesse estudo a reação foi monitorada por espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS e MS/MS)^{*}. Nesse estudo foi possível interceptar e caracterizar os intermediários **III** e **V** nas suas formas protonadas (Esquema 3).³³ Em resumo, os dados obtidos nesses experimentos se mostraram esclarecedores no que se refere à identificação e caracterização estrutural dos intermediários propostos para o ciclo catalítico da reação de MBH, em fase gasosa, servindo de subsídio adicional à proposta mecanística feita por Hill e Isaacs.

³¹ Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Emslie, N. D.; Ramesar, N.; Field, J. S. *Synth. Commun.* **2003**, 23, 2807.

³² Krafft, M. E.; Haxell, T. E. N.; Seibert, K. A.; Abboud, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4174.

³³ Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4330.

^{*} Do inglês: Electrospray Ionization Mass Spectrometry.

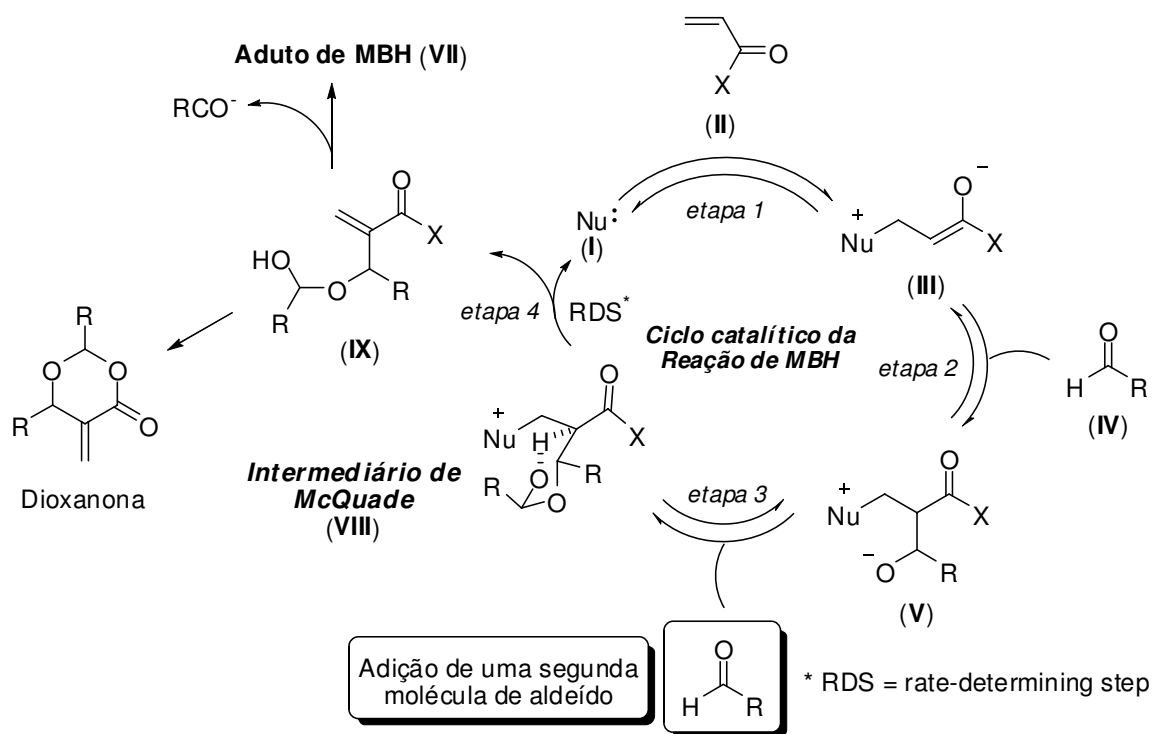
Recentemente, a proposta para o mecanismo da reação de MBH foi revista por McQuade e Aggarwal. McQuade e colaboradores,³⁴ reavaliando o experimento de cinética realizado por Hill e Isaacs,³⁰ demonstraram que a etapa determinante da reação é de segunda ordem com relação ao aldeído e de primeira ordem com relação ao DABCO e acrilato, indicando um efeito isotópico cinético bastante significativo (KIE , $k_H/k_D = 5.2 \pm 0.6$ em DMSO). Surpreendentemente, os valores dos efeitos isotópicos cinéticos foram maiores que dois, independentemente do solvente utilizado (DMF, MeCN, THF, $CHCl_3$), evidenciando, assim, a importância da etapa de transferência de próton (prototropismo) para o ciclo catalítico dessa reação.

Diante desse dado experimental, os autores afirmaram que o alcóxido **V**, resultante da adição aldólica do enolato ao aldeído (Esquema 3, etapa 2), seria incapaz de agir como base na abstração do próton (intramolecular) em posição α à carbonila, devido às restrições geométricas de um estado de transição de quatro membros. Ao mesmo tempo, McQuade questiona o fato dessa proposta clássica não justificar a formação de subprodutos cíclicos contendo duas moléculas de aldeído (dioxanonas) e a estereosseletividade obtida em versões assimétricas dessa reação.³⁵

Baseado nessa evidência cinética, McQuade propõe a participação de uma segunda molécula de aldeído e considera a etapa lenta do processo como sendo a do prototropismo, que ocorre por meio de um estado de transição cíclico de seis membros (intermediário de McQuade - **VIII**), de menor energia comparado ao obtido pela proposta inicial (Esquema 5, etapa 3). Sendo assim, o arranjo estrutural do estado de transição se decompõe para a formação do intermediário **VIII**, que perde uma molécula de aldeído para fornecer o aduto de MBH ou sofre uma reação no grupo carbonílico que conduz a dioxanona, isolada como subproduto (Esquema 5).

³⁴ (a) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980. (b) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade D. T. *Org Lett.* **2005**, *71*, 47.

³⁵ (a) Brzezinski, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317. (b) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.



Esquema 5. Mecanismo da reação de MBH proposto por McQuade.

Portanto, o grupo de McQuade sugeriu uma nova interpretação para o mecanismo da reação de MBH, baseado em novos dados de velocidade e na formação de um intermediário hemiacetal que se decompõe para gerar o aduto de MBH, com regeneração da base (DABCO).

Por outro lado, o grupo de Aggarwal,³⁶ também interessado na elucidação desse mecanismo, realizou experimentos de cinética e constatou que a reação é de segunda ordem com relação ao aldeído, conforme evidenciado por McQuade, mas somente em seu início ($\leq 20\%$ de conversão), tornando-se, então, autocatalítica.

³⁶ (a) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706. (b) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.

Nesse experimento, os autores monitoraram o valor de KIE durante todo o processo reacional, enquanto McQuade realizou as medidas de KIE nos primeiros momentos da reação (até 10% de conversão). Ao mesmo tempo, Aggarwal também observou que em conversões maiores havia uma perda no efeito cinético isotópico primário, sugerindo uma inversão de catálise.

Buskens e colaboradores,³⁷ investigando a versão *aza* da reação de MBH, em que se utiliza iminas como eletrófilos, sugeriram que a aceleração desta reação devia-se à presença de agentes doadores de prótons (ácidos de Bronsted) que auxiliavam na etapa de prototropismo. Nessa mesma linha de trabalho, Xia e colaboradores³⁸ descreveram a utilização de dados de cinética de reação e cálculos teóricos para estudar um determinado processo em que a água promovia a transferência [1,2] de próton.

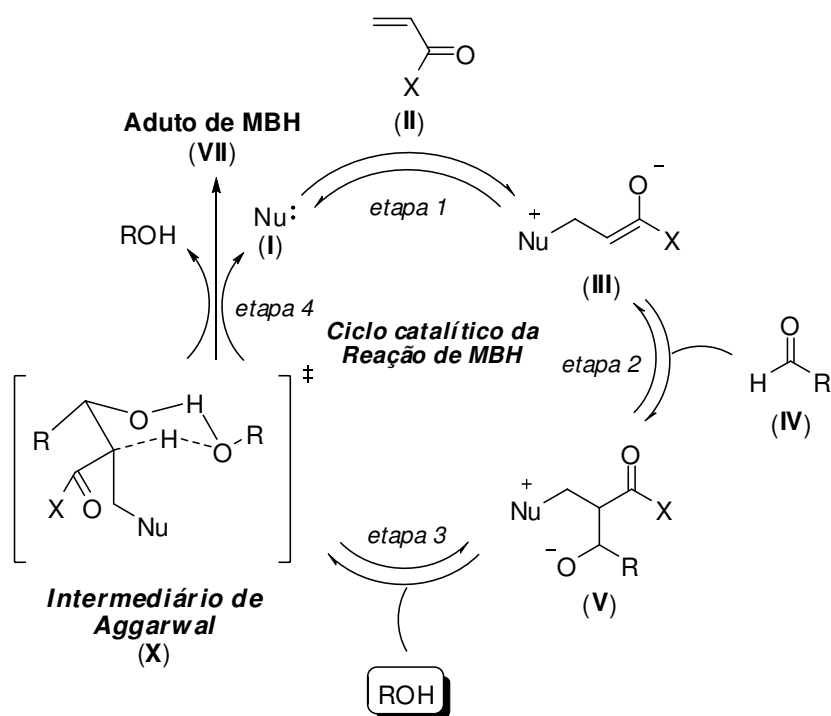
Aggarwal, somando os trabalhos relatados na literatura e os resultados obtidos por cinética, buscava entender como os solventes próticos aceleravam a reação de MBH. A hipótese mais aceita era a ocorrência de uma protonação do aldeído na etapa de adição aldólica. Entretanto, partindo do princípio que essa proposta fosse verdadeira, como poderíamos justificar essa protonação se existe a formação de um enolato na etapa de adição de Michael? De início, Aggarwal pressupõe que esse enolato seria protonado preferencialmente e estabilizado, o que diminuiria a sua reatividade.

Outro fator analisado por Aggarwal e colaboradores foi o efeito da base (DABCO). Os autores consideravam a possibilidade de catálise dupla da base, atuando no ciclo e auxiliando também na etapa de transferência de próton. Na verdade, essa hipótese foi totalmente descartada, uma vez que o efeito cinético isotópico primário obtido para um catálise dupla da base foi considerado baixo (incremento de 1,75 nos primeiros instantes da reação).

³⁷ Buskens, P.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16762.

³⁸ Xia, Y.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wang, M.; Jiao, L.; Huang, F.; Liu, S.; Li, Y.; Yu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470-3471.

Diante das evidências, Aggarwal concorda com McQuade no que diz respeito à etapa lenta do processo, etapa de transferência de próton, porém, devido à perda observada no efeito cinético isotópico primário, propõe que após 20% de conversão a reação se torna autocatalítica. Aparentemente, o aduto de MBH ou qualquer outra fonte de prótons pode atuar como um ácido de Bronsted, e então, assistir a etapa de prototropismo *via* um intermediário cíclico de seis membros (intermediário de Aggarwal - **X**) (Esquema 6, etapa 3). De fato, essa constatação explica o efeito de aceleração da reação de MBH na presença de solventes próticos e como esses atuam na etapa lenta da reação.



Esquema 6. Mecanismo da reação de MBH proposto por Aggarwal.

Robiette e colaboradores³⁹ realizaram cálculos MP2 sobre um sistema modelo de reação, entre o benzaldeído e o acrilato de metila, catalisado por uma amina terciária na presença e/ou ausência de metanol.

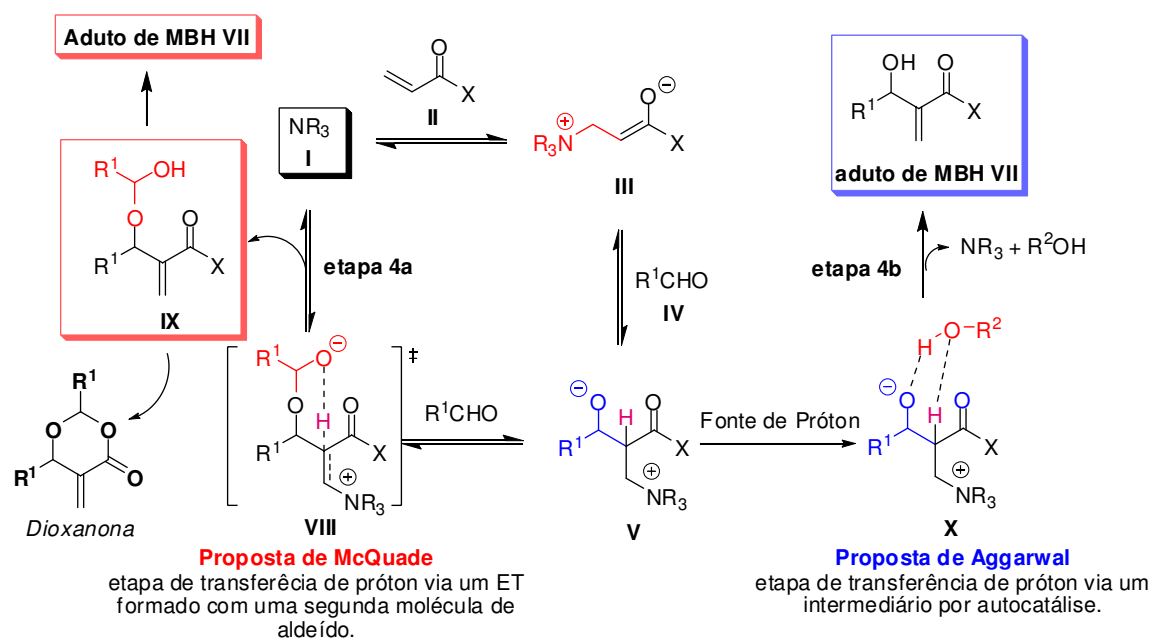
³⁹ Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15513.

Além disso, Roy e colaboradores⁴⁰ usaram cálculos *ab initio* para analisar a etapa limitante de velocidade entre a acroleína e o formaldeído, catalisado pela trimetilamina (sistema modelo) e entre a metil vinil cetona e o benzaldeído (sistema real). Como sugerido por McQuade, essas análises explicam a cinética de segunda ordem observada com relação à concentração do aldeído na ausência de solvente prótico. No entanto, Aggarwal sugeriu que a presença do álcool no meio reacional atuaria na transferência do próton do carbono para o oxigênio, conforme retratado anteriormente. Em resumo, ambos os estudos teóricos confirmaram que o prototropismo é considerado a etapa determinante da velocidade e que a formação da ligação carbono-carbono não seria totalmente limitante, exceto talvez para alguns aldeídos alifáticos ou iminas. Ao mesmo tempo, esses resultados sugerem que o planejamento de versões assimétricas da reação de MBH exige o estereocontrole da etapa de transferência de hidrogênio, para além da adição de aldeídos.³⁹

Em 2009, o nosso grupo de pesquisas⁴¹ empregou a técnica de ESI-MS(/MS) para interceptar e caracterizar novos intermediários-chave para a etapa determinante da velocidade das reações de MBH. Os resultados obtidos por meio desse monitoramento sustentam evidências em relação às recentes sugestões baseadas nos experimentos cinéticos e cálculos teóricos para a natureza dualística da etapa de eliminação do mecanismo da reação de MBH (Esquema 7). A nova evidência cinética sobre esse mecanismo estimulou estudos teóricos, que sugeriram que a etapa 4 poderia ocorrer *via* dois caminhos reacionais: a) na ausência de uma fonte de próton, a eliminação é assistida por uma segunda molécula de aldeído como proposto por McQuade (Esquema 5); b) na presença de uma fonte de próton como, por exemplo, um álcool, a eliminação procede *via* intermediário **X** ou uma espécie similar, como proposto por Aggarwal (Esquema 6).

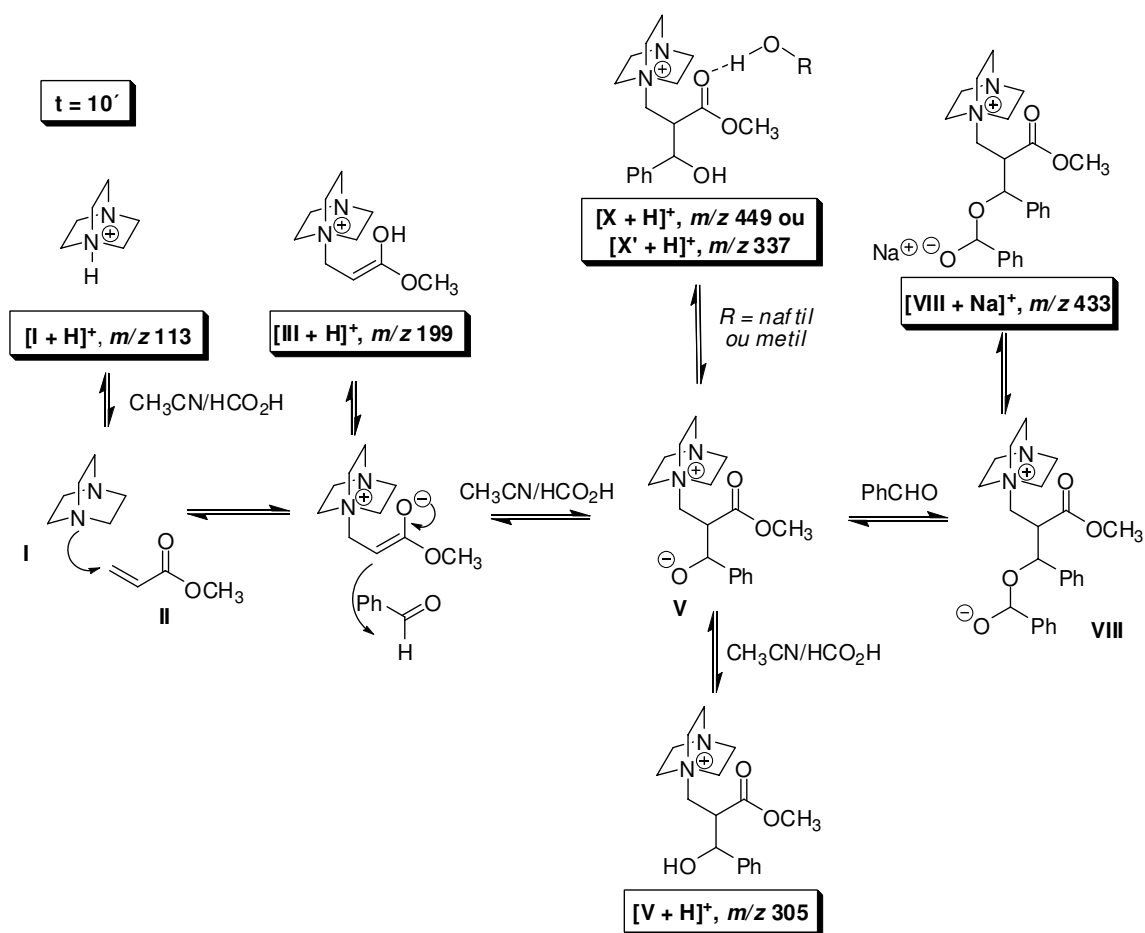
⁴⁰ Roy, D.; Sunoj, R. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4873.

⁴¹ (a) Amarante, G. W.; Milagre, H. M.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 3031. (b) Amarante, G. W. *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2009.



Esquema 7. Natureza dualística da etapa determinante da velocidade na reação de MBH.

Essas novas proposições sobre o caminho de eliminação da reação de MBH, consideradas mecanisticamente importantes, estimularam os autores a realizar investigações complementares por meio da ESI-MS(/MS), a fim de interceptar e caracterizar os novos intermediários postulados para a natureza dualística da etapa determinante da velocidade-chave. Após 10 minutos de reação, uma alíquota de uma solução da reação de MBH foi diluída em acetonitrila e o espectro de ESI-MS coletado. Nesse espectro observou-se a interceptação do intermediário **VIII** ($R = \text{Ph}$) de m/z 433, formado a partir do ataque nucleofílico do alcóxido **V** sobre a carbonila de outra molécula de aldeído, como proposto por McQuade³⁴ (Esquema 8). Considerando a proposta de Aggarwal, a reação de MBH foi conduzida agora na presença de β -naftol. O intermediário **X**, correspondente ao enolato presente no ciclo catalítico da reação de MBH, foi interceptado na forma $[\mathbf{X} + \text{H}]^+$ de m/z 449 (Esquema 8). Essa última interceptação corrobora a suposição de Aggarwal, na qual uma determinada fonte de próton participa da etapa de eliminação, assistida pela remoção da base.



Esquema 8. Íons interceptados e caracterizados na reação de MBH no tempo de 10'.

De uma maneira geral, esses resultados são as primeiras evidências estruturais sobre o comportamento dualístico do mecanismo da reação de MBH, fortalecendo as recentes propostas feitas por McQuade e Aggarwal.⁴¹ A associação dos dados disponíveis na literatura, sendo de cinética ou de cálculos teóricos, juntamente com esses últimos nos permite dizer que o ciclo catalítico se processa de duas formas complementares. Na verdade, não se pode dizer que um intermediário é completamente eliminado, mas pode-se afirmar que existe uma preferência de caminho para a etapa de prototropismo, que é dependente da presença de uma fonte de hidrogênio no meio reacional.

Diante do exposto, é claro que uma elucidação completa do mecanismo da reação de MBH ainda não está definitivamente demonstrada na literatura. Atualmente, diversos grupos de pesquisa têm empenhado esforços de estabelecer claramente todas as etapas desse mecanismo. Essa elucidação será de extrema importância para o desenvolvimento de uma versão assimétrica geral para essa reação.

1.2 Organometálicos em Síntese Orgânica

Nos últimos anos, uma das áreas mais ativas da pesquisa química envolveu o estudo dos compostos nos quais havia uma ligação envolvendo um metal e um carbono, sendo que a interação envolvida na ligação deve ser iônica ou covalente, localizada ou deslocalizada entre um ou mais átomos de carbono de um grupo orgânico ou molécula e um átomo metálico de transição, lantanídeo, actinídeo ou do grupo principal.⁴² Apesar de esta definição ser precisa, o campo que combina os aspectos da química orgânica e a química inorgânica, chamado *química organometálica*, vem proporcionando aplicações importantes que vão desde a catálise (petroquímica, farmacêutica, química fina, etc.) até na preparação de materiais com propriedades especiais (cristais líquidos, supercondutores, óptica não-linear, etc.), passando pelas ciências biológicas e pela síntese orgânica. Considerada também uma área interdisciplinar, seus avanços estão intimamente ligados aos da química orgânica, da inorgânica e, obviamente, da físico-química. Os avanços realizados tanto do ponto de vista fundamental como das aplicações são imponderáveis.⁴³

Há algum tempo, a química organometálica passou de uma área jovem e promissora para uma das áreas centrais da química contemporânea.

⁴² Huheey, J. E.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *In Inorganic Chemistry – Principles of Structure and Reactivity*, 4th Ed.; HarperCollins College Publishers: New York, 1993.

⁴³ Dupont, J. Em *Química Organometálica: Elementos do Bloco d*, 1^a ed., Bookman: PoA, 2005, cap. 01.

Desde a década de 80, os organometálicos contendo um metal de transição desempenham um papel fundamental na formação de ligações carbono-carbono, carbono-heteroátomo, principalmente com os elementos paládio, níquel, ferro, crômio, molibdênio, manganês, ósmio, zircônio e rutênio, dentre outros.⁴⁴ Várias reações baseadas nesses elementos foram descobertas e algumas das mais relevantes são: a oxidação de Wacker, as epoxidações assimétricas com titânio (epoxidação de Sharpless) e manganês (epoxidação de Jacobsen), as diidroxilações assimétricas com ósmio (diidroxilação de Sharpless); as adições de organocupratos; as reações de acoplamento envolvendo organopaládio (Stille, Heck, Suzuki, Sonogashira, Negishi, Kumada, etc.), as reações de formação de anéis via metáteses de olefinas (catalisador de Shrock e Grubbs), as cicloadições catalisadas por Co, Rh, Ru ou Mo, as reações de inserção de diazocompostos catalisadas por ródio e a resolução cinética com catalisadores quirais de Shrock e Grubbs.⁴⁵ Não menos importantes foram os avanços nas reações químicas envolvendo outros elementos como: silício,⁴⁶ mercúrio,⁴⁷ boro,⁴⁸ tálio,⁴⁹ telúrio⁵⁰ e selênio⁵¹.

Em geral, os compostos organometálicos podem agir de algumas formas na catálise de reações orgânicas como, por exemplo, na coordenação a um determinado reagente, na indução assimétrica por catalisadores quirais ou por meio da ativação de uma ligação do substrato. No entanto, um aspecto comum dessa atuação é que o complexo metálico deve apresentar sítios de coordenação vazios ou ser capaz de gerá-los em uma etapa de dissociação.⁵²

⁴⁴ (a) Negishi, E. Em *Organometallic in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1985.

⁴⁵ Kürti, L.; Czako, B. Em *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* Elsevier Press: Oxford, 2005.

⁴⁶ Colvin, E. Em *Silicon in Organic Synthesis*; Butterworths: London, 1981.

⁴⁷ Larock, R. C. Em *Organomercury Compounds in Organic Chemistry*; Springer Verlag: New York, 1985.

⁴⁸ Brown, H. C. Em *Organic Synthesis via Borane*; Wiley: New York, 1985.

⁴⁹ (a) Ferraz, H. M. C. *Quím. Nova* **1988**, 12, 155. (b) Ferraz, H. M. C. *Quím. Nova* **1990**, 13, 88. (c) Ferraz, H. M. C.; Silva Jr, L. F. *Quím. Nova* **2000**, 23, 216.

⁵⁰ (a) Ferraz, H. M. C.; Comasseto, J. V.; Borba, E. B. *Quím. Nova* **1992**, 5, 298. (b) Comasseto, J. V. *Quím. Nova* **1993**, 16, 138.

⁵¹ (a) Comasseto, J. V.; Ferreira, J. T. B.; do Canto, M. M. *Quím. Nova* **1979**, 2, 58. (b) Liotta, D. Em *Organoselenium Chemistry*; Wiley: New York, 1981.

⁵² Elschenbroich, C. Em *Organometallics*, 3rd Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

A facilidade de um composto organometálico apresentar um estado de coordenação menor é particularmente pronunciada ao final das séries de transição em metais que apresentam distribuição eletrônica d^8 ou d^{10} , por exemplo, já que apresentam uma densidade eletrônica elevada, não se comportando como ácidos de Lewis tão fortes, o que tornaria um sítio de coordenação vazio instável. Portanto, para aplicações catalíticas, a química dos compostos de certos metais, como Pd, Rh, Ru e Pt, é bastante recorrente.⁵³

A força e a polaridade da maioria das ligações metal-carbono são resultado da diferença de eletronegatividade entre os mesmos. Desta maneira, tem-se que os compostos alquílicos metálicos apresentam uma polaridade destacada da ligação metal-carbono, em especial, quando o metal pertence à família dos metais alcalinos e alcalinos terrosos.⁵³

A reatividade dos compostos organometálicos de metais alcalinos terrosos é menor com a diminuição da diferença de eletronegatividade entre o metal e o carbono. Em relação aos compostos organomagnésio, esses combinam de forma única alta reatividade e facilidade de preparação, sendo comumente empregados como fontes de carbânions nucleofílicos em síntese orgânica. Na verdade, isto pode ser explicado pela polaridade intermediária da ligação metal-carbono, como nos organometálicos de sódio, formando íons radicais, diferentemente das ligações de baixa polaridade como aquelas formadas por Ge e C, por exemplo.^{52,53}

Como já mencionado, a química dos organometálicos e a síntese orgânica são duas áreas de grande importância na Química. A intersecção desses dois ramos foi essencial para o desenvolvimento da química como um todo, seja pela exploração de novos métodos de síntese ou pela produção de novos compostos.

O grande reconhecimento dos recursos provenientes da aplicação de organometálicos na síntese orgânica, como reagentes ou catalisadores, culminou em quatro prêmios Nobel de Química durante a história da ciência.

⁵³ Shriver, D. F.; Atkins, P. W.; Overton, T. L.; Rourke, J. P.; Weller, M. T.; Armstrong, F. A. Em *Química Inorgânica* 4^a Ed. Bookman: PoA, 2008, cap. 21.

Os pesquisadores laureados foram Victor Grignard⁵⁴ (uso de compostos organomagnésio, 1912); Williams S. Knowless⁵⁵, Ryoji Noyori^{45,55b,56} (hidrogenação catalítica assimétrica, 2001) e Barry Sharpless^{45,55b,57} (oxidação catalítica assimétrica, 2001); Yves Chauvin,⁵⁸ Richard Schrock^{58b,59} e Robert Grubbs^{58b,60} (metátese de olefinas⁷, 2005); Richard F. Heck,^{45,61} Ei-ichi Negishi^{45,61,62} e Akira Suzuki^{45,61,63} (reações catalisadas por paládio, 2010).

Portanto, o desenvolvimento dessas linhas de pesquisas em conjunto vem gerando cada vez mais impacto e frutos preciosos para a ciência e tecnologia como, por exemplo, uma infinidade de aplicações industriais para a produção de fármacos, aditivos de alimentos e polímeros comerciais. Além disso, a exploração desses novos rumos na pesquisa resulta em inúmeros conhecimentos acerca da química, revolucionando o ensino, as pesquisas, bem como a sua aplicação na sociedade.

⁵⁴ (a) Grignard, V. *C. R. Acad. Sci.* **1900**, 1322: conforme Kürti, L.; Czakó, B. Em *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* Elsevier Press: Oxford, 2005. (b) http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1912/, acessado em agosto 2010.

⁵⁵ (a) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106. (b) http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/, acessado em agosto 2010.

⁵⁶ (a) Noyori, R.; Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932. (b) Knowles, W. S.; Noyori, R. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1238.

⁵⁷ (a) Katsuki, T.; Sharpless, K. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.

⁵⁸ (a) Hérisson, J. -L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, 141, 161. (b) http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/, acessado em agosto 2010.

⁵⁹ (a) Schrock, R. R.; Rocklage, S.; Wengrovius, J.; Rupprecht, G.; Fellmann, J. *J. Mol. Catal.* **1980**, 8, 73.

⁶⁰ (a) Grubbs, R. H.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9858.

⁶¹ http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/, acessado em outubro 2010.

⁶² Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.

⁶³ Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513.

1.2.1 A Importância da Química do Paládio

Mais especificamente, antes da década de 1970, a utilização do paládio em química orgânica sintética restringia-se a processos mais simples como, por exemplo, a oxidação de Wacker de olefinas promovidas pelo sistema catalítico bimetálico $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}$ e a hidrogenação catalítica de olefinas em fase heterogênea empregando-se Pd/C como catalisador suportado em carvão.⁶⁴

Entretanto, desde 1995, as aplicações sintéticas do paládio vêm se expandindo significativamente. A freqüente utilização desse metal de transição em reações orgânicas se desdobrou para uma área que, atualmente, vem sendo considerada um arsenal para os químicos sintéticos, proporcionando uma infinidade de transformações versáteis, de maneira a facilitar o primoroso controle na conversão de matérias-primas simples em alvos de complexidade variáveis.

Nas décadas seguintes, o paládio emergiu como um dos metais mais versáteis e úteis em síntese orgânica, devido à sua alta eficiência e seletividade ao catalisar a formação de ligações σ entre átomos de carbono.

Os principais fatores responsáveis pela versatilidade de complexos de paládio como catalisadores em reações orgânicas são os seguintes:

- o fácil acesso aos seus dois estados de oxidação mais estáveis (0 e 2+);
- a facilidade de interconversão entre os mesmos;
- a possibilidade de obtenção de espécies de paládio possuindo simultaneamente tanto orbitais preenchidos quanto vazios, expandindo a reatividade na esfera de coordenação deste metal.⁶⁴

No entanto, vale ressaltar que os estados de oxidação 1+; 3+; e 4+ são possíveis, ainda que sejam raramente mencionados, e a presença de espécies de Pd(VI) foram propostas, embora contestadas por estudos teóricos.⁶⁵

⁶⁴ (a) Tsuji, J. Em *Palladium Reagents and Catalysts. Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1999. (b) Hegedus, L. S.; Em *Organometallics in Synthesis*, 2ª ed. John Wiley & Sons Inc., Chichester, 2002, cap. X.

⁶⁵ Fairlamb, I. J. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9661.

Atualmente, o paládio tem alcançado um papel proeminente em catálise e na síntese orgânica devido à sua eletronegatividade (2.2), que facilita a formação de ligações relativamente fortes como paládio-carbono (Pd-C) e paládio-hidrogênio (Pd-H) e origina também ligações polarizadas como paládio-haletos (Pd-X).⁶⁵

As reações empregando paládio (zerovalente) são normalmente brandas e ocorrem com alto grau de régio- e estereosseletividade, além de serem compatíveis com um grande número de grupos funcionais, o que as torna atraentes em síntese totais (Figura 4).

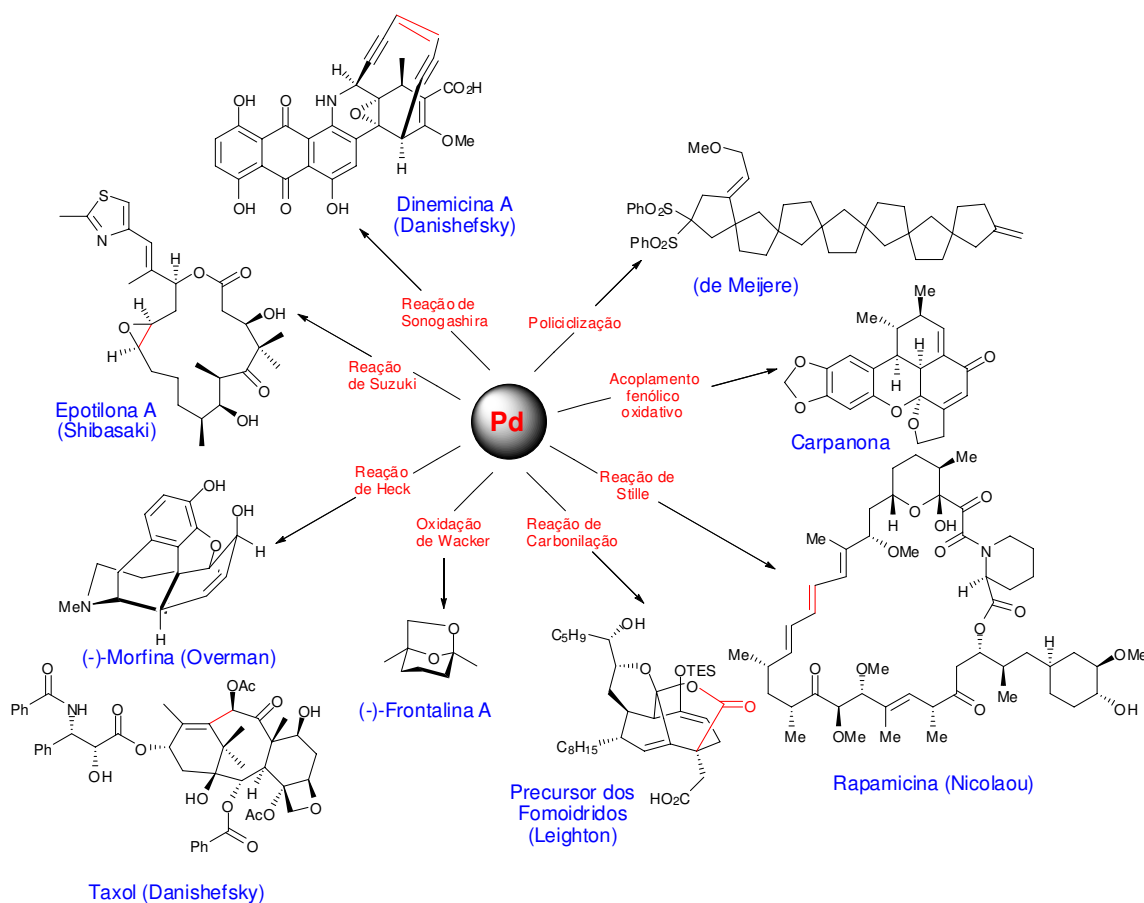
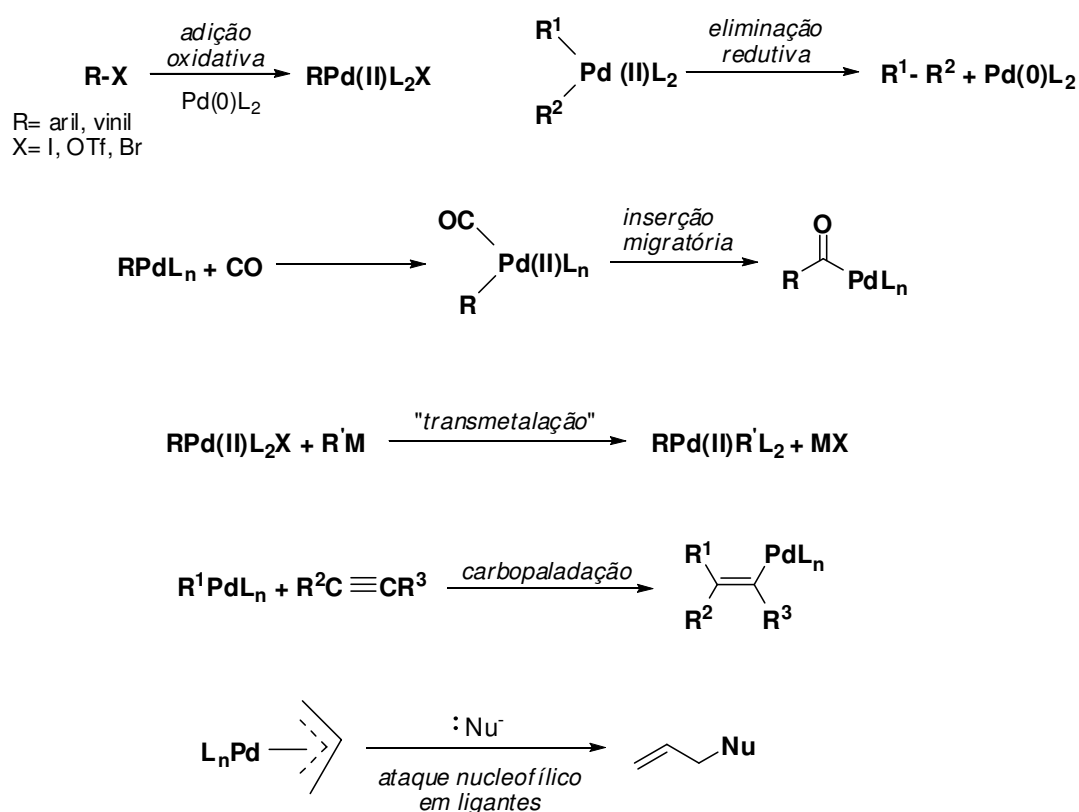


Figura 4. Sínteses de moléculas complexas via reações catalisadas por paládio.

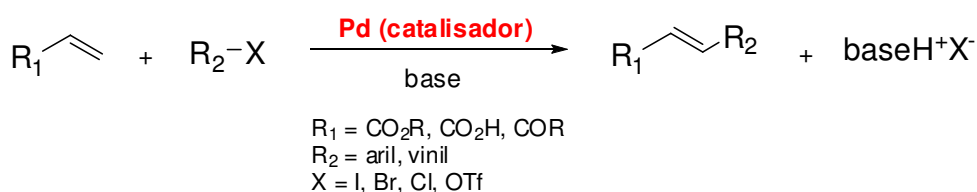
Todas essas características tomadas em conjunto permitem ao paládio participar efetivamente de reações como adição oxidativa, eliminação redutiva, inserção migratória, carbometalação, transmetalização, substituição nucleofílica em ligantes η^3 coordenados (complexos π -alil-paládio) e outros tipos de reações (Esquema 9).^{5c}



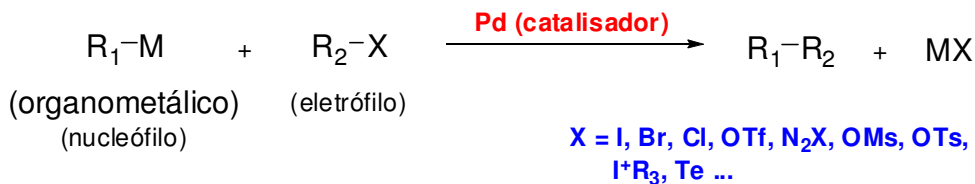
Esquema 9. Reatividade na esfera de coordenação do paládio.

Dentre as reações mais conhecidas catalisadas por complexos de paládio podemos citar a reação de Mizoroki-Heck⁶⁶ (que envolve a substituição de um dos hidrogênios por um grupo arila ou vinila), o acoplamento de Suzuki^{5,45} (que envolve uma etapa de “transmetalização” com um composto orgânico de boro⁶⁷), o acoplamento de Stille^{5,45} (que envolve uma etapa de transmetalização com uma estanana), o acoplamento de Sonogashira^{5,45} (que utiliza alquinos como substratos insaturados), entre outros (Esquema 10).

Reação de Mizoroki-Heck



Reações de Acoplamentos Cruzados ("the name game")



M = Li (Murahashi)
Mg (Kumada-Tamano, Corriu)
B (Suzuki-Miyaura)
Al (Nozaki-Oshima, Negishi)
Si (Tamano-Kumada, Hiyama-Hatanaka)
Zn (Negishi)
Cu (Normant)
Zr (Negishi)
Sn (Miyata-Kosugi, Stille)

Esquema 10. Reações orgânicas catalisadas por paládio.⁶⁸

⁶⁶ Oestreich, M. Em *The Mizoroki-Heck Reaction* 1^a ed. John Wiley & Sons, Reino Unido, 2009.

⁶⁷ O boro não é um metal. Entretanto, para generalizar as reações de acoplamento, utilizaremos o termo *transmetalização* também com este elemento. Além disso, chamamos a atenção para o fato de que a citada reação não consiste formalmente em uma transmetalização, mas, sim, em uma troca de ligantes nas esferas de coordenação de dois diferentes metais.

⁶⁸ Esse esquema foi retirado do material utilizado pelo Prof. Carlos Roque Duarte Correia, na disciplina QP322- Síntese Orgânica, 2006, IQ-Unicamp.

Além disso, os compostos organometálicos de paládio (II) são investigados extensivamente há décadas e têm encontrado diversas aplicações como em catálise homogênea, química supramolecular, na área tecnológica como materiais líquidos-cristalinos, na área médica como agentes anti-tumorais, entre outras.⁶⁹

Mais especificamente na Química Medicinal, destacam-se nos últimos anos os derivados de Pd (II), sobre os quais há muitas citações contemplando espécies organopaladadas mono, bi e polinucleares com propriedades biológicas.

Como exemplo, o organopaladado contendo o ligante derivado da tiosemicarbazona, $[Pd(C_9H_{11}N_3S)Cl_2]$, apresentou atividade citotóxica *in vitro* frente a certos tipos de células cancerosas, sendo a mesma superior àquela do análogo com platina(II).⁶⁹ Recentemente, organometálicos de paládio (II) contendo as difosfinas 1,3-bis (difenilfosfino)propano (*dppp*) e 1,4-bis(difenilfosfino)butano (*dppb*) mostraram uma atividade biológica promissora frente a células cancerosas cultivadas *in vitro*.⁶⁹ É importante ressaltar que nos últimos tempos esses compostos organometálicos de paládio (II) têm despertado um grande interesse como agentes antineoplásicos por produzirem complexos estáveis o suficiente para permitir uma ação eficaz da droga no organismo em concentrações muito baixas em relação aos compostos análogos da platina e com reduzida citotoxicidade.⁷⁰

De fato, todos esses compostos também apresentam uma grande reatividade frente a ligantes orgânicos e inorgânicos, originando assim, complexos com uma rica variedade estrutural. Em resumo, é notório que o emprego do paládio em diversas áreas está hoje amplamente difundido e constitui um dos métodos mais modernos e eficientes na formação de ligações C-C.

⁶⁹ de Almeida, E. T.; Mauro, A. E.; Santana, A. M.; Netto, A. V. G. *Quím. Nova* **2005**, *28*, 405.

⁷⁰ Ananias, S. R.; Santana, A. M.; Mauro, A. E.; de Lucca Neto, V. A.; de Almeida, E. T. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 53.

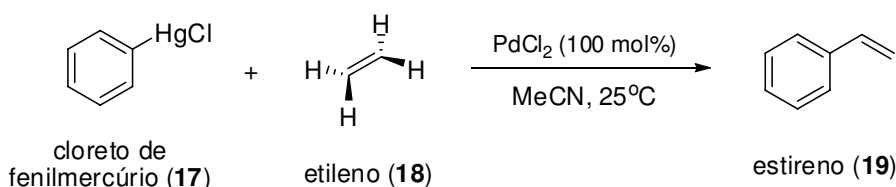
1.3 Metodologia de Trabalho: A Reação de Mizoroki-Heck

A reação de arilação ou vinilação de olefinas catalisada por paládio foi descrita, independentemente, por Mizoroki e Heck no início da década de 1970.⁷¹

Historicamente, em 1958, Richard F. Heck iniciou suas pesquisas sobre a química dos organometálicos de transição com o Prof. Dr. David Breslow, no antigo *Hercules Powder Company – EUA* (atual *Ashland*).

As primeiras investigações foram a respeito da reação de hidroformilação, seguidas pelos extensivos estudos sobre os complexos carbonílicos de organocobalto e organoníquel.⁷² No final da década de 1960, Heck relatou os primeiros estudos sobre a química do paládio e sua imensa contribuição no desenvolvimento das reações empregando esse metal de transição.

Nessa mesma época, o Prof. Richard F. Heck descreveu a reação de acoplamento entre organometálicos de mercúrio, ArHgCl (ou ArHgOAc) e alcenos na presença de quantidades estequiométricas de paládio, PdCl_2 (ou PdOAc , respectivamente) levando à substituição de um hidrogênio vinílico por um grupo aril ou vinil, conforme o Esquema 11.



Esquema 11. Versão estequiométrica da reação de Heck.

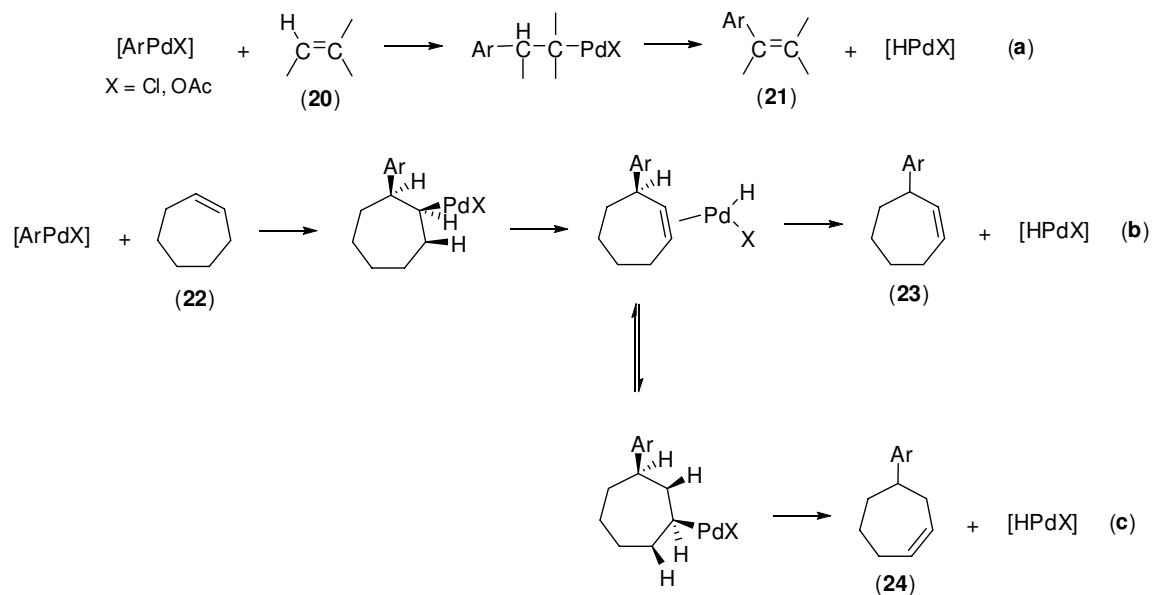
⁷¹ (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaka, A. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. Jr *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

⁷² Negishi, E. –i. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, xv.

Como pode ser observado, o processo ilustrado anteriormente sofria severos inconvenientes, como a elevada toxicidade dos compostos orgânicos de mercúrio e o elevado custo dessas substâncias e das quantidades estequiométricas de paládio. No entanto, essa metodologia era a melhor disponível na época para a arilação de olefinas, vindo substituir os processos radiculares, de difícil controle, anteriormente empregados com este propósito.⁷³

O mecanismo proposto por Heck para a reação envolve uma inserção migratória *syn* do alceno na ligação Ar-Pd, seguido por uma β -eliminação *syn* de um hidreto de paládio (HPdX; onde X= Cl, OAc) (Esquema 12a).

No caso de alcenos cíclicos, como nenhum β -hidreto *syn* é disponível, então uma β' -eliminação de hidreto *syn*, ocorre conduzindo a formação do alceno não-conjugado (Esquema 12b). Por outro lado, uma isomerização da nova ligação C=C pode acontecer por meio de uma readição *syn* do HPdX na direção contrária, seguida por uma β'' -eliminação de hidreto *syn* (Esquema 12c).^{73b}



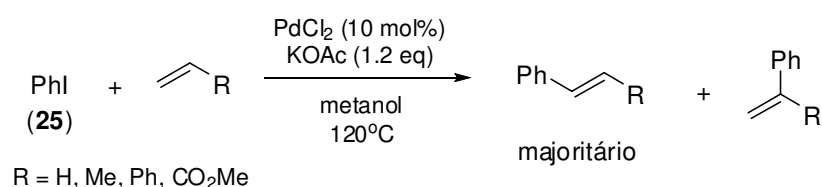
Esquema 12. Mecanismo proposto por Heck para arilação de alcenos.

⁷³ (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518, 5526, 5531, 5535, 5538, 5542, 5546 (série de sete artigos consecutivos). (b) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6896.

Os estudos pioneiros de Heck abriram o caminho para uma nova reação que, atualmente, é mais conhecida como Mizoroki-Heck. Essa reação ocorre na presença de uma base e vem a ser um dos métodos sintéticos mais eficientes para a formação da ligação σ carbono-carbono.⁶⁶

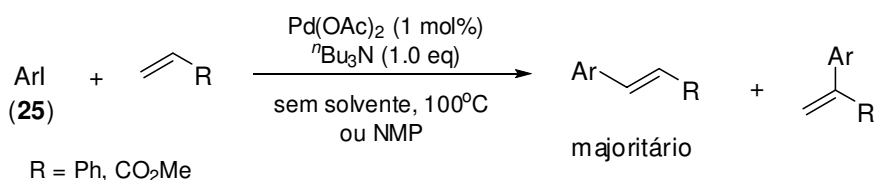
Em 1971, Mizoroki e colaboradores^{71a} reportaram os resultados preliminares sobre a arilação de alcenos com iodobenzeno, na presença de acetato de potássio como base e catalisada por PdCl_2 (Esquema 13).

Na verdade, nenhuma nova contribuição para o mecanismo foi proposta, exceto que as partículas de paládio, formadas *in situ* ou deliberadamente adicionadas, foram consideradas cataliticamente ativas.



Esquema 13. Arilação de alcenos com iodobenzeno.

Contudo, o emprego de haletos ou triflatos de arila ou vinila, bem como a utilização de uma base como aditivo, permitiram o desenvolvimento da versão catalítica do processo. No ano de 1972, Heck e Nolley⁷⁴ aperfeiçoaram a reação utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador e $^t\text{Bu}_3\text{N}$ como base (Esquema 14). As reações eram realizadas na ausência de solventes ou na presença de *N*-metilpirrolidona (NMP) a 100°C . A partir desses estudos, os autores propuseram pela primeira vez o mecanismo completo para as reações catalíticas.



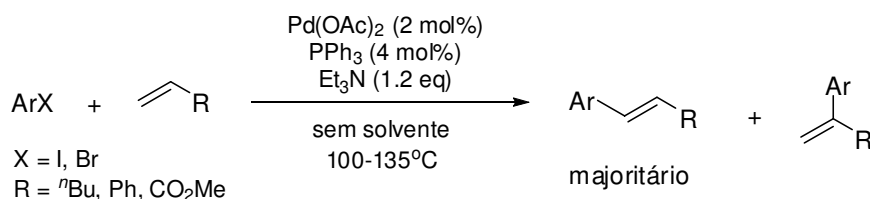
Esquema 14. Versão catalítica da reação de Heck.

⁷⁴ Heck, R. F.; Nolley, J. P. Jr *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.

Com base nos estudos de Fitton⁷⁵ e Coulson⁷⁶ na formação do intermediário σ -ArPdXL₂ (L = PPh₃; X = I, Br, Cl) pela adição oxidativa do haleto de arila ao Pd⁰L₄, Heck e Nolley propuseram a formação do ArPdI após a adição oxidativa do ArI ao paládio metálico, gerado *in situ* pela redução do Pd(OAc)₂ pela olefina. Logo após a reação do ArPdI com o alceno, o hidropaládio (HPdI) se decompõe a HI (neutralizado pela base) e paládio (0), disponível para outro ciclo catalítico.

Em 1973, Mizoroki e colaboradores estenderam o trabalho preliminar com os brometos de arila. No entanto, esses se mostraram menos reativos em relação aos iodetos de arila: PhI > PhBr >> PhCl. Ao mesmo tempo, os autores identificaram que o paládio “black” era mais eficiente que o cloreto de paládio (PdCl₂) e o uso da trifenilfosfina (PPh₃) foi mencionado como sendo pouco benéfico. Portanto, essas foram as últimas contribuições realizadas pelo grupo japonês para as reações citadas anteriormente.

No ano de 1974, Dieck e Heck⁷⁷ desenvolveram o uso de PPh₃ em associação com Pd(OAc)₂ (Esquema 15). Nessa investigação, concluíram que os iodetos de arila reagiram mais rapidamente em comparação às reações na ausência de fosfina. A reação foi estendida aos brometos de arila na faixa de temperatura entre 100-135°C e os cloretos de arila ainda permaneciam não-reativos.



Esquema 15. Arilação de alcenos na presença de trifenilfosfina.

⁷⁵ Fitton, P.; Johnson, M. P.; McKeon, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 6.

⁷⁶ Coulson, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1530.

⁷⁷ Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1133.

No final da década de 1970, Heck e colaboradores⁷⁸ introduziram triarilfosfinas substituídas associadas com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Dentre essas, a tri-*o*-toluillfosfina, $\text{P}(\text{o-Tol})_3$, mostrou ser mais eficiente do que a PPh_3 nas reações envolvendo brometos de arila. Em 1983, Spencer⁷⁹ aperfeiçou a reação de Mizoroki-Heck catalisada pelo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e associada com a $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ na presença de solvente polar (DMF) e NaOAc como base.

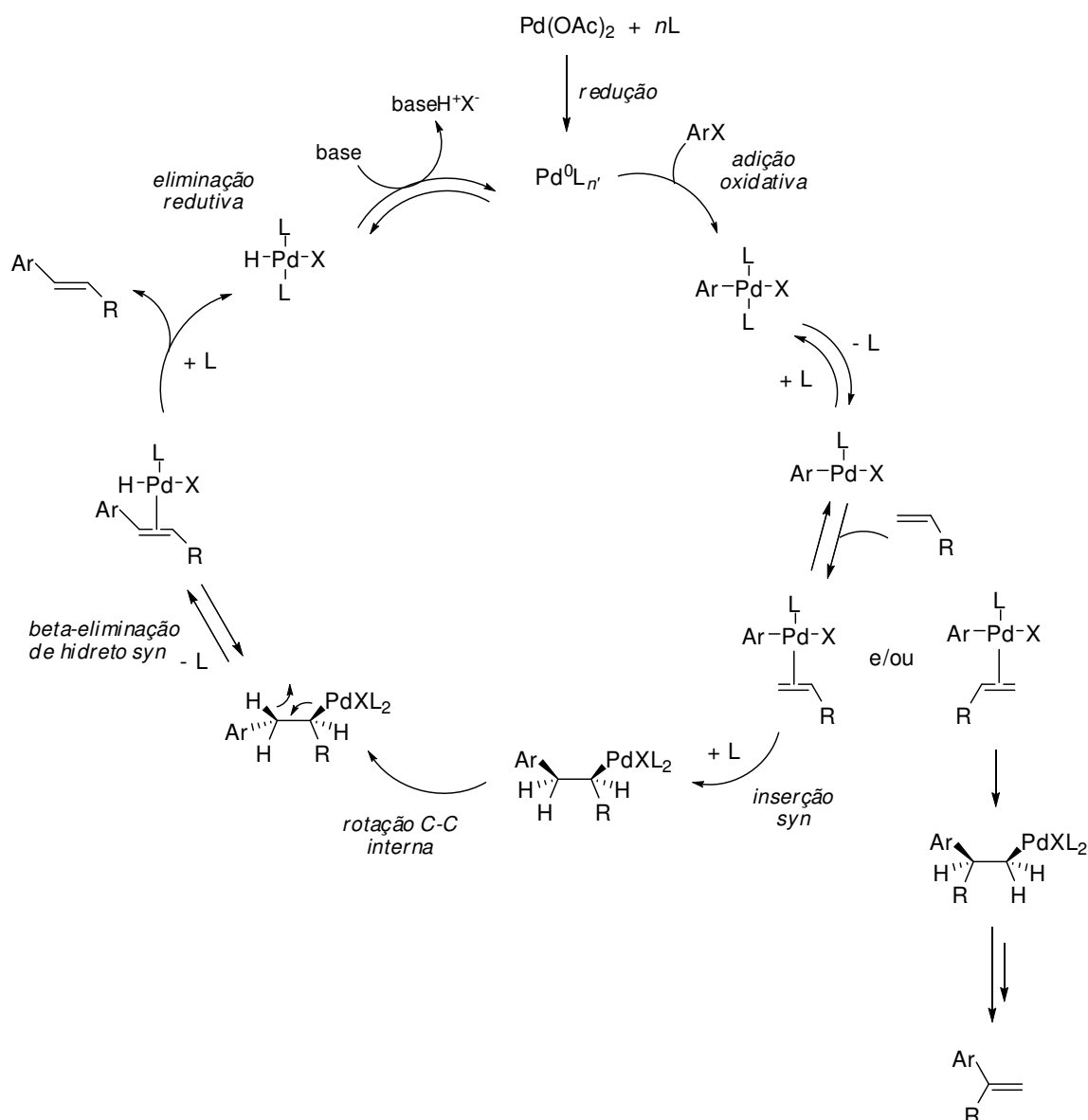
1.3.1 Aspectos Mecanísticos da Reação de Mizoroki-Heck

Em 1974, Dieck e Heck⁷⁷ propuseram um mecanismo para as reações catalisadas por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ associado com ligantes monofosfínicos. Na tentativa de esclarecer o caminho reacional seguido pelo acoplamento de Mizoroki-Heck, o ciclo catalítico proposto para tal reação é apresentado no Esquema 16.

A reação de Mizoroki-Heck se inicia pela adição oxidativa do haleto ou triflato orgânico (ArX), sem a presença de hidrogênios β -alquílicos, ao complexo de paládio (0), $\text{Pd}(0)\text{L}_2$, resultando na formação de um complexo intermediário de paládio (II), $\text{ArPd}(\text{II})\text{XL}_2$. Em seguida, a olefina geralmente ativada ($\text{CH}_2=\text{CHR}$), reage com $\text{R}_1\text{Pd}(\text{II})\text{XL}_2$ por meio de uma reação de carbopaladação, formando uma nova espécie de paládio (II), $(\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{Pd}(\text{II})\text{XL}_2)\text{R})$. Esse complexo de paládio (II) posteriormente sofre uma reação de β -eliminação de hidreto produzindo o alceno de interesse ($\text{ArCH}=\text{CHR}$) e um complexo de paládio (II) que contém hidreto $\text{HPd}(\text{II})\text{XL}_2$. Em seguida, o complexo sofre uma rápida eliminação redutiva na presença de base, regenerando o complexo de paládio (0), $\text{Pd}(0)\text{L}_2$, que reinicia o ciclo catalítico.⁶⁶ Como mencionado anteriormente, paládio (0) é a espécie metálica que inicia o ciclo catalítico e sua formação ocorre *in situ* pela redução de precursores de $\text{Pd}(\text{II})$ na presença de fosfinas terciárias.

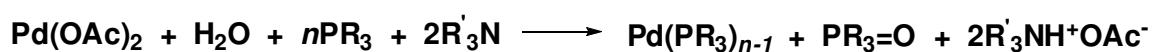
⁷⁸ Ziegler, C. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2941.

⁷⁹ Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 258, 101.



Esquema 16. Ciclo catalítico proposto por Heck com Pd neutro.

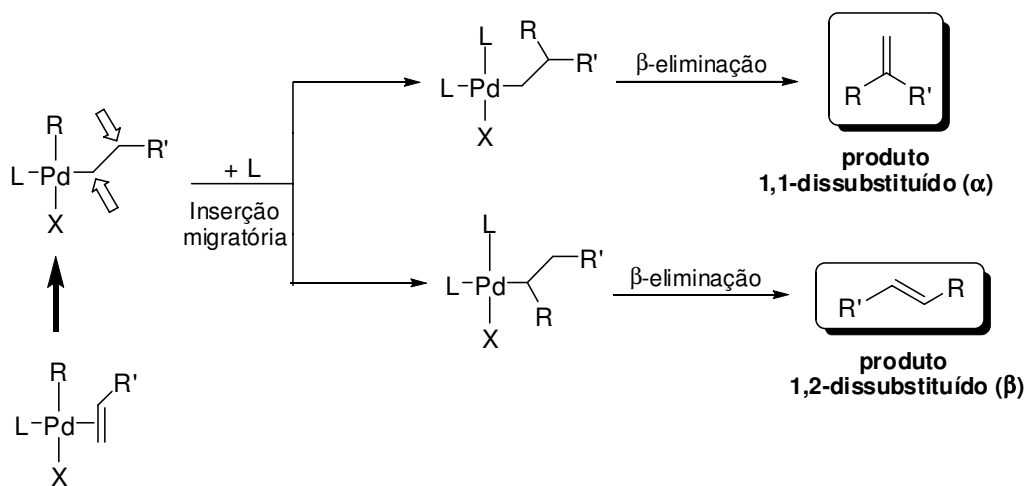
Na ausência de fosfinas, a espécie de Pd(II) pode ser reduzida por aminas (quando as mesmas são utilizadas como bases) ou até mesmo pelo alceno (como um processo similar à oxidação de Wacker).⁵²



Esquema 17. Equação representativa da redução do paládio (II) para paládio (0).

É bem conhecido o fato de complexos σ -alquênil- ou σ -aril-paládio (II) apresentarem caráter eletrofílico (ao contrário do caráter nucleofílico de compostos correlatos de lítio, magnésio e zinco).⁵² Tendo isso em mente, é possível prever que a reação de Mizoroki-Heck (dependendo do sistema) seja acelerada por substituintes doadores de elétrons e retardada quando substituintes retiradores de elétrons são utilizados. Além disso, observa-se que os hidretos de paládio apresentam caráter ácido (contrastando com o caráter básico dos hidretos de metais alcalinos e alcalinos-terrosos), reagindo com bases e regenerando a espécie $\text{Pd}(0)\text{L}_2$.

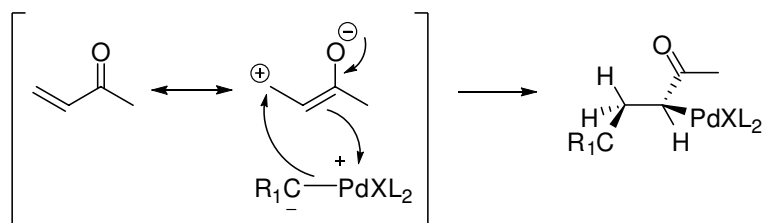
Outra característica notável da reação de Mizoroki-Heck é o fato da estereoquímica *syn* na etapa de inserção migratória da olefina ser absolutamente obedecida em todos os casos descritos.⁸⁰ Por outro lado, a regioquímica dessa mesma etapa é menos previsível. Em geral, observa-se que os produtos de substituição linear envolvendo a introdução do paládio na posição interna de alcenos terminais predominam entre 80 e 100% dos casos, exceto para enaminas e enoléteres (Esquema 18).



Esquema 18. Regioquímica da inserção migratória na reação de Mizoroki-Heck.⁶⁸

⁸⁰ (a) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, 27, 345. (b) Deeth, R. J.; Smith, A.; Brown, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7144.

A etapa de carbopaladação de olefina pode ser resumida na adição *syn* de paládio e sua porção orgânica (R_1C) a uma das faces de um alceno, conforme representado no Esquema 19.



Esquema 19. Estruturas canônicas da olefina ativada.

Nesse esquema, as estruturas canônicas de ressonância da olefina ativada, bem como a polarização da ligação Pd-C (átomo de carbono mais eletronegativo que o paládio), podem explicar a regioseletividade da reação de carbopaladação. Sendo assim, o grupo R_1C , que apresenta uma carga parcial negativa δ^- , ataca preferencialmente o carbono β deficiente de elétrons da enona, ao passo que o Pd é atacado pela carga formal negativa formada na posição α carbonila, após a mesma ser regenerada.

Considerando o acoplamento de Mizoroki-Heck como um processo endotérmico e extrapolando esta consideração para a reação de carbopaladação, a regioseletividade pode ser explicada nessa etapa da catálise, por meio do postulado de Hammond,⁸¹ levando em conta que tal reação apresenta um estado de transição com geometria semelhante à estrutura do produto formado. Desta maneira, a interação intramolecular entre o orbital *p* preenchido do oxigênio carbonílico e o orbital *d* (planar-quadrado) vazio do paládio, presente no complexo de paládio (II) produzido na etapa de carbopaladação, estaria no estado de transição controlando o arranjo molecular do mesmo e, conseqüentemente, a regioseletividade nessa etapa do ciclo catalítico (Figura 5).

⁸¹ Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; Em *Advanced Organic Chemistry – Part A: Structure and Mechanisms*, 4th New York, 2000.

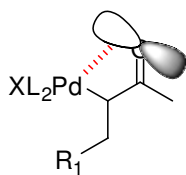


Figura 5. Interação intramolecular existente no complexo $R_1CH_2CH(Pd(II)XL_2)COCH_3$, formado na etapa de carbopaladação.

Portanto, pode-se destacar na reação de Mizoroki-Heck que a formação da olefina *trans* ($R_1CH=CHCOCH_3$) pode ser racionalizada considerando que a etapa de carbopaladação, como já mencionada anteriormente, bem como a etapa de β -eliminação de hidreto, ocorra *via* mecanismo *syn*.

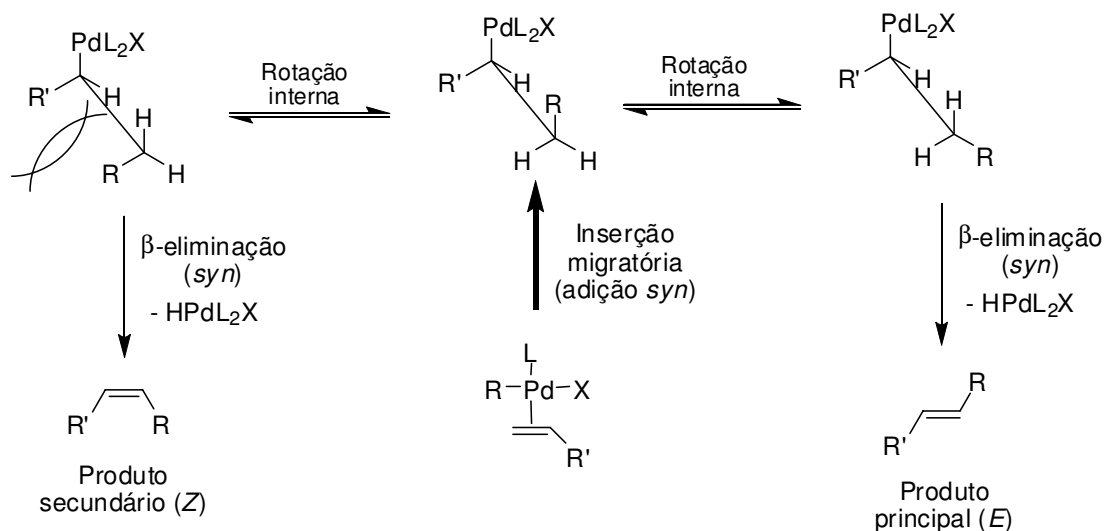
Embora esse mecanismo seja amplamente aceito, ainda há controvérsias relacionadas principalmente com a esfera de coordenação do paládio ao longo de todo ciclo catalítico. Apesar do mesmo iniciar-se com Pd^0 , os precursores catalíticos mais empregados são sais de paládio (II), com destaque para o $Pd(OAc)_2$, reduzido *in situ* a $Pd(0)L_2$. Essa espécie eletronicamente (14 elétrons) e coordenativamente ($NC = 2$) insaturada (geralmente coordenada a ligantes fracamente doadores como, por exemplo, fosfinas terciárias) é considerada como o complexo cataliticamente ativo.

Sob as mesmas condições experimentais, tais como, mesmo alceno, ligante e base, a ordem de reatividade dos haletos de arila nas reações de Mizoroki-Heck é geralmente: $ArI > ArBr \gg ArCl$, sugerindo que a adição oxidativa é a etapa determinante da velocidade para os haletos de arila menos reativos. Por outro lado, no caso dos haletos mais reativos, a complexação/inserção do alceno é considerada determinante da velocidade. Além dos parâmetros usuais de todas as reações (temperatura, solvente e concentração), outros parâmetros podem ser variados (precursores de Pd, ligantes, bases, aditivos, etc.) para aperfeiçoar as reações de Mizoroki-Heck. Nos últimos 30 anos, inúmeros trabalhos foram realizados para essa reação sob condições brandas com elevados números {TONs: (mol produto/mol catalisador)} e frequências de *turnover* (TOFs).⁶⁶

Além disso, grandes esforços na tentativa de se reagir cloretos de arila, aperfeiçoamentos na regioseletividade (arilação α versus β), na enantioseletividade com alcenos cíclicos (uso de ligantes quirais) e nas versões intramoleculares, também são pontos de interesse na reação de Mizoroki-Heck (Esquema 20).

Ao mesmo tempo, o mecanismo reacional foi investigado para explicar a grande dependência da eficiência e regioseletividade da reação sobre a natureza do precursor catalítico, da base e do ligante. Na verdade, esse estudo revela que as etapas principais do primeiro mecanismo proposto por Heck foram confirmadas.

No entanto, o ciclo catalítico pode envolver intermediários como complexos de paládio, cujas estruturas se diferem daquelas originalmente propostas, dependendo das condições experimentais empregadas. Além do mais, essas últimas devem levar em conta que novos reagentes (triflatos de arila), novos ligantes (ligantes bidentados, carbenos, fosfinas volumosas, etc.) e novos precursores (paladaciclos) foram introduzidos muito tempo depois da proposta de Heck.



Esquema 20. A estereosseletividade da reação de Mizoroki-Heck em sistemas acíclicos.⁶⁸

Portanto, os estudos sobre os mecanismos das reações de Mizoroki-Heck, a partir dos derivados de arila, são apresentados na literatura, destacando como os precursores catalíticos, as bases e os ligantes podem afetar a estrutura e a reatividade de complexos de paládio (0) ou paládio (II) intermediários em uma ou mais etapas do ciclo catalítico e, conseqüentemente, como eles podem intervir na eficiência e regioseletividade das reações catalíticas.

1.3.2 Aspectos Gerais e Aplicações dos Paladaciclos

Desde sua descoberta, em meados da década de 1960, os compostos paladaciclos representaram um tópico de pesquisa muito interessante. Primeiramente, esses compostos foram identificados como intermediários importantes na síntese orgânica mediada por paládio e, mais recentemente, devido as suas propriedades físicas, os paladaciclos experimentaram um renascimento que foi considerado fundamental para o desenvolvimento da catálise homogênea.⁸²

Em geral, os complexos ciclopaladados podem ser facilmente sintetizados, sendo possível modulá-los com propriedades eletrônicas e estéricas diferentes ou, até mesmo, incluir unidades quirais em suas estruturas para serem aplicados potencialmente em transformações enantiosseletivas como auxiliares quirais e agentes de resolução. Os tipos mais comuns de paladaciclos funcionalizados quirais são aqueles onde o centro estereogênico não está diretamente ligado ao paládio e, sim, localizado em outro lugar no ligante paladado (Figura 6). Na verdade, esses compostos também são empregados em outras áreas importantes como, por exemplo, em agentes fotoluminescentes e mesogênicos, assim como, em várias aplicações biológicas para o tratamento de câncer (química organometálica medicinal).⁸²

⁸² Dupont, J.; Pfefer, M. Em: *Palladacycles (Synthesis, Characterization and Applications)*, Dupont, J; Pfefer, M., eds.; Wiley-VCH Verlag & Co: Weinheim, 2008, cap. 08.

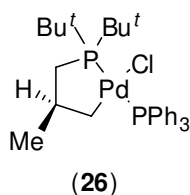


Figura 6. Estrutura química do paladaciclo quiral **26**.

De acordo com a literatura, um paladaciclo pode ser definido como qualquer composto de paládio contendo uma ligação paládio-carbono, intramolecularmente estabilizada por um ou dois átomos doadores de elétrons neutros (**Y**), onde a unidade orgânica age como um ligante doador de quatro elétrons C-aniônico (bidentado) ou como um ligante doador de seis elétrons C-aniônico (tridentado) (Figura 7).⁸²

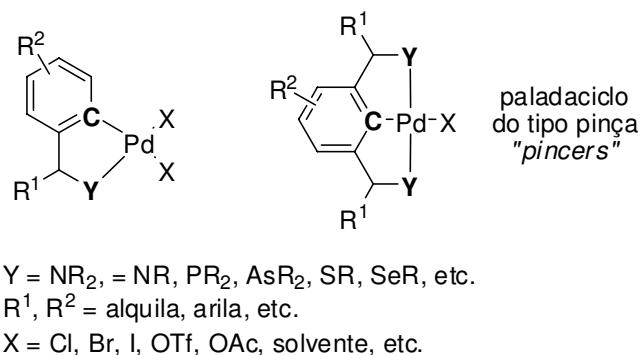
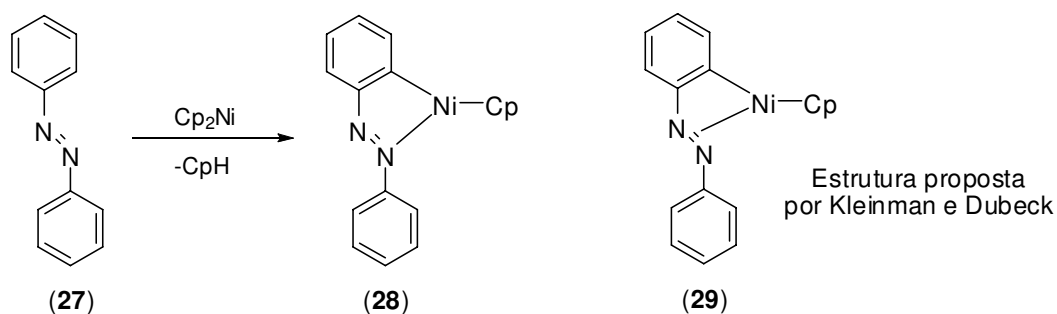


Figura 7. Definição estrutural de um paladaciclo.

Historicamente, existem três momentos diferentes que marcam o desenvolvimento da química dos paladaciclos. O primeiro retrata a descoberta da reação de ciclometalação em 1963 por Kleinman e Dubeck.⁸³ Nesse trabalho, os autores descrevem a reação entre o azobenzeno com NiCp₂ para a obtenção do metalociclo **28** de cinco membros (Esquema 21).

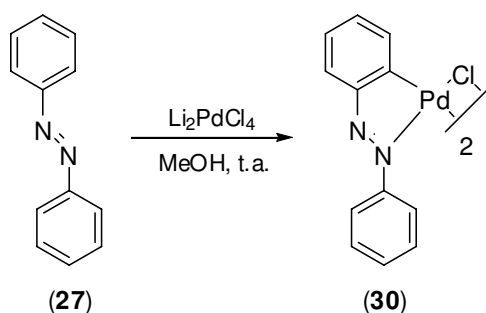
⁸³ Kleinman, J. P.; Dubeck, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544.

A estrutura originalmente proposta por Kleinman e Dubeck considerava o centro metálico (Ni) coordenado (η^2) à ligação π N=N (**29**) (Esquema 21). Logo em seguida, essa química foi rapidamente estendida aos outros metais de transição do grupo 10.



Esquema 21. A primeira reação de ciclometalação.

No entanto, entre 1965 e 1968, Cope,^{84a} Siekman^{84a} e Friedrich^{84b} realizaram reações análogas com azobenzeno e *N,N*-dimetilbenzilaminas usando PdCl_2 ou Li_2PdCl_4 , conduzindo, assim, a formação do primeiro paladaciclo isolado e caracterizado (Esquema 22).

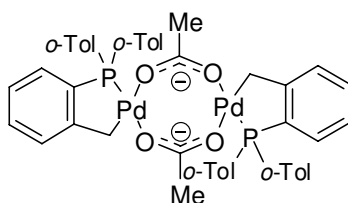


Esquema 22. Estrutura química do primeiro paladaciclo sintetizado.

⁸⁴ (a) Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272. (b) Cope, A. C.; Friedrich, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909.

As propriedades físicas desses compostos exibiram, em particular, uma elevada estabilidade térmica no estado sólido, levando ao terceiro e provavelmente ao marco mais importante, que foi a introdução do complexo tri-*o*-toluila-fosfina ciclopaladado, realizado por Herrmann e colaboradores⁸⁵ em 1995, como pré-catalisador nas reações de Mizoroki-Heck e outras de acoplamento cruzado (Figura 8).

Desde então, os paladaciclos se difundiram extensivamente em transformações catalíticas, representando papéis importantes como intermediários ativos ou precursores catalíticos nas transformações em cascatas, conduzindo a arquiteturas moleculares complexas.



paladaciclo de Herrman-Beller (31)

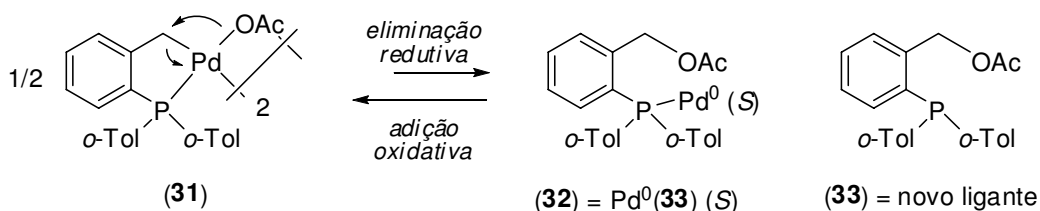
Figura 8. Estrutura química do paladaciclo de Herrmann-Beller (31).

Na última década, esses compostos emergiram como uma família bastante promissora de precursores de catalisadores organometálicos. Esses compostos paladaciclos do tipo CY e YCY (Figura 7) podem ser encontrados contendo uma série de grupos funcionais, tais como azobenzenos, iminas, aminas, oximas, fosfinas, arsinas, tioéteres, oxazolinas, diferentes heterocíclicos, incluindo carbenos NHC-heterocíclicos, éteres, selenoéteres, dentre outros grupos. No entanto, apesar da variedade estrutural bastante diversificada, os paladaciclos mais comuns são derivados de aminas terciárias, geralmente contendo anéis de cinco ou seis membros.⁸²

⁸⁵ Herrman, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C. -P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844.

Conforme especificado anteriormente, apesar da natureza termica- e quimicamente robusta dos paladaciclos, a clivagem aparentemente ocorre sob as condições da reação de Mizoroki-Heck e demais reações catalisadas por paládio. Inúmeros caminhos para essa clivagem foram postulados, que basicamente consistem na troca de ligantes nos sítios de coordenação lábeis, com subsequente eliminação redutiva de um dos quelantes do paladaciclo.

É importante ressaltar que a velocidade desse processo depende da estrutura dos compostos ciclopaladados, assim como das condições reacionais utilizadas. Na realidade, para a clivagem do paladaciclo duas características podem ser apresentadas. A primeira delas indicando que essa etapa ocorre muito lentamente para que apenas uma quantidade do paládio seja liberada, informação bastante útil para processos em que os pré-catalisadores são reciclados e reutilizados. Por outro lado, a etapa de clivagem é rápida para que uma quantidade considerável de paládio seja liberada durante a reação (Esquema 23).⁸²



Esquema 23. Formação de um complexo de Pd(0) *via* eliminação redutiva (S = solvente).

1.3.3 Utilização de Paladaciclos na Reação de Mizoroki-Heck

A literatura relata que a grande maioria dos paladaciclos pode promover o acoplamento entre iodo- e bromobenzeno com alcenos em temperaturas elevadas, geralmente combinado com uma base e um aditivo, tais como brometo de *n*-tetrabutylamônio (TBAB). Nesses casos, os números de *turnover* (TONs) são da ordem de 10^4 a 10^6 ciclos, sob condições homogêneas, suportadas em uma ou em duas fases.

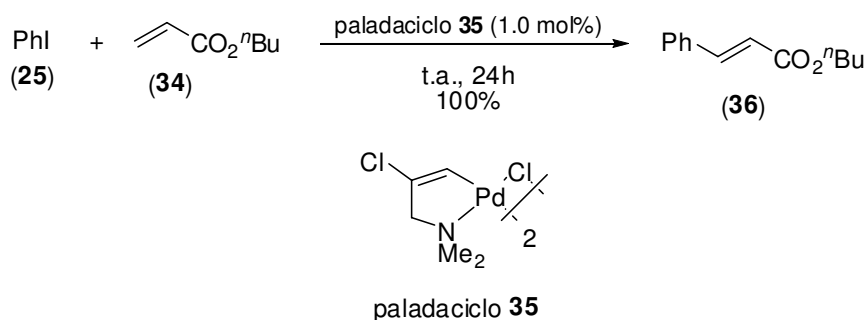
Os novos derivados ciclopaladados (monômeros, dímeros em ponte, complexos *pincers*) e os já existentes são exemplos de catalisadores (ou precursores) que podem ser empregados na reação de Mizoroki-Heck.

Nesse aspecto, os paladaciclos são considerados como um reservatório de espécies de Pd(0) cataliticamente ativos, que são gerados pela clivagem heterolítica da ligação Pd-C, com subsequente redução a Pd(0) (Esquema 23). Esses compostos são similares àqueles formados nos sistemas catalíticos denominados “livres de fosfina” e, provavelmente, a reação deve seguir o ciclo catalítico clássico Pd(0)/Pd(II).

As diferentes atividades catalíticas observadas pelos inúmeros precursores paladaciclos foram racionalizadas em termos da pré-ativação do catalisador, isto é, a etapa-chave em todos esses casos é a liberação lenta de espécies de Pd(0) ativas. Por esse motivo, os paladaciclos considerados mais eficientes são aqueles em que a liberação do Pd ativo não é rápida (típico de ciclopaladados não-termicamente estáveis que preferencialmente resultam na formação de paládio metálico inativo), nem lenta (típico de ciclopaladados termicamente robustos, que exigem temperaturas mais elevadas para iniciar a reação a fim de manter uma velocidade reacional razoável).

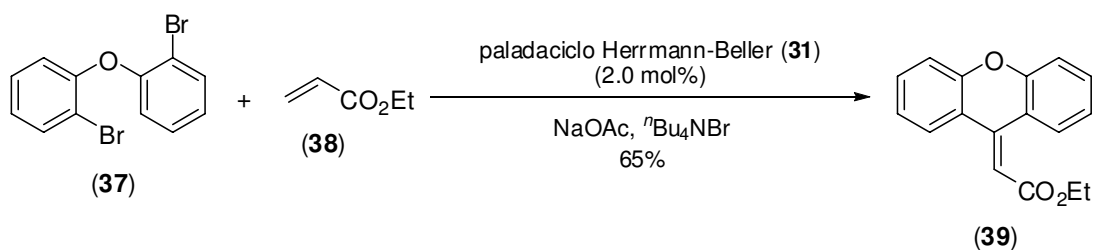
Dentre alguns exemplos da reação de Mizoroki-Heck utilizando paladaciclos como catalisadores destaca-se o experimento realizado por Consorti e colaboradores.⁸⁶ Os autores relatam o êxito do acoplamento entre o iodobenzeno (**25**) e acrilato de *n*-butila (**34**) à temperatura ambiente. Neste caso, a propargilamina cloropaladada atua como um reservatório de espécies de paládio (0) ativos (Esquema 24).

⁸⁶ Consorti, C. S.; Zanini, M. L.; Leal, S.; Ebeling, G.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 983.



Esquema 24. Reação de acoplamento à temperatura ambiente utilizando paladaciclo **35**.

Nos últimos anos, tem aumentado o interesse de muitos pesquisadores em utilizar brometos e cloretos de arila em reações de Mizoroki-Heck. Como essas espécies são pouco reativas, diferentes condições reacionais foram desenvolvidas como, por exemplo, a utilização do paladaciclo de Herrmann-Beller (**31**) como catalisador. Prashad e colaboradores⁸⁷ descreveram um exemplo bastante interessante sobre a reação de Mizoroki-Heck empregando o paladaciclo de **31**. Essa metodologia é caracterizada por um processo duplo, isto é, ocorre um acoplamento intermolecular seguido de uma etapa intramolecular na presença de 2,2'-dibromoarilas e acrilato de etila (Esquema 25).

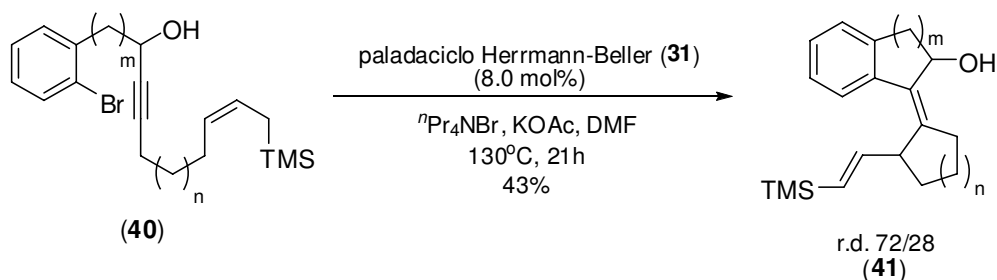


Esquema 25. Reação de Mizoroki-Heck dupla na presença do paladaciclo **31**.

Como último exemplo, Tietze e colaboradores⁸⁸ relataram um processo Heck-Dominó, catalisado pelo paladaciclo a alta temperatura. Nessa abordagem, os autores empregaram aliilsilanos como substratos e os produtos da reação conduzem à formação de carbociclos de tamanhos variados (Esquema 26).

⁸⁷ Prashad, M.; Liu, Y.; Mak, X. Y.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8559.

⁸⁸ Tietze, L. Z.; Kahle, K. Raschke, T. *Chem. –Eur. J.* **2002**, 8, 401.



Esquema 26. Reação de ciclização dupla Mizoroki-Heck do tipo dominó.

Como alternativa ao paladaciclo de Herrmann-Beller (instável mediante algumas situações), o grupo de pesquisas do Prof. Jairton Dupont (IQ-UFRGS) desenvolveu paladaciclos de enxofre ao invés de fósforo, resultando em espécies altamente estáveis na presença de ar, água e altas temperaturas, além de apresentar excelente atividade catalítica na conversão de brometos de arila (figura 9).⁸⁹ Além dessas características, o paladaciclo em questão alcança altos rendimentos e números de *turnover* nas reações de Mizoroki-Heck. De acordo com esses pesquisadores, a atividade catalítica é criticamente dependente do tioéter metalado empregado, sugerindo assim um mecanismo envolvendo a adição oxidativa desses catalisadores de Pd(II) na presença de haletos de arila para gerar espécies de Pd(IV).⁸⁹

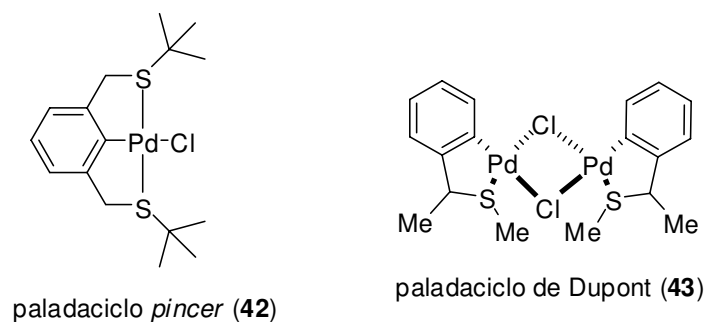


Figura 9. Paladaciclos de enxofre sintetizados por Dupont.

⁸⁹ Gruber, A. S.; Zim, D.; Ebeling, G.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1287.

Embora existam diversos testes catalíticos para os acoplamentos de Mizoroki-Heck mediados por uma abundância de paladaciclos, pouca atenção está sendo dada às espécies envolvidas e, principalmente, ao mecanismo reacional. Apesar de tudo, evidências acumuladas nos últimos anos em diferentes estudos, indicam que a reação de Mizoroki-Heck catalisada por complexos ciclopaladados ocorre por meio de um ciclo catalítico Pd(0)/Pd(II) clássico ao invés dos intermediários de Pd(IV), que foram propostos numa fase inicial para essa reação.

De acordo com a literatura atual, um ciclo catalítico para as reações de Mizoroki-Heck envolvendo um precursor de paladaciclo-*P,C* foi proposto baseado no fato que um complexo de Pd(0) monoligante (**32a** ou **32b**) é formado *in situ* a partir desse precursor (Esquema 27).⁶⁶

Apesar dos dados cinéticos das etapas desse ciclo catalítico ainda permanecerem ocultos, a literatura descreve que a adição oxidativa de brometos de arila é a etapa-determinante da velocidade, já que essa é altamente dependente da estrutura do alceno, conforme evidenciado pelas reações competitivas entre dois alcenos diferentes com o mesmo brometo de arila na presença do paladaciclo **31**. No entanto, o alceno deve favorecer também a eliminação redutiva no paladaciclo **31**, que libera lentamente o complexo de Pd(0) ativo no ciclo catalítico.⁶⁶

Em resumo, muitos paladaciclos foram descobertos pela primeira vez como produtos de ativação da ligação C-H de um determinado substrato. Sendo assim, esse método de ativação ainda permanece como sendo o mais direto para a preparação dessas espécies ciclopaladadas. Na última década, a relevância desses compostos é refletida nas contínuas pesquisas e aplicações em diversos campos da ciência como, por exemplo, na medicina, na catálise, sendo ainda usados como instrumentos eletrônicos e ópticos, dentre outras utilidades. Essa afirmação pode ser facilmente comprovada pelo número crescente de publicações que incluem paladaciclos na literatura nos últimos anos.⁸²

Portanto, o desenvolvimento da química dos compostos paladaciclos é bastante relevante no crescimento de novas áreas da química e, ao mesmo tempo, os estudos contínuos desses complexos versáteis e robustos (sínteses, aplicações) representam um campo de pesquisa promissor e lucrativo para o futuro.

2. OBJETIVOS

Dando continuidade ao interesse do nosso grupo em explorar, em várias direções, a potencialidade dos adutos de MBH como substratos versáteis para a Síntese Orgânica, esse projeto de doutoramento tem por objetivo:

2.1 Avaliar a reação de Mizoroki-Heck com adutos de MBH, mediada pelos paladaciclos de Nájera, a fim de se obter derivados de α -benzil- β -cetoésteres, seletivamente e com grande diversidade estrutural;

2.1.1 Utilizar os α -(4-hidroxibenzil)- β -cetoésteres como substratos para uma reação de oxidação fenólica, mediada por reagentes de iodo hipervalente, para a obtenção de espirocicloexadienonas. Neste caso, como padrão estrutural, variaremos somente os substituintes presentes nos adutos de MBH. Com a colaboração científica do Prof. Dr. Marcelo Lancellotti (IB-UNICAMP), avaliamos a atividade biológica dessas substâncias.

2.2 Explorar o uso de adutos de MBH aromáticos *orto*-halogenados em reações de ciclocarbonilação mediadas por paládio. Após a preparação dos ftalídeos propomos a obtenção destes na sua forma assimétrica com o emprego de reações de hidrogenação catalítica;

2.2.1 Avaliar a generalidade da metodologia de transformação de álcoois alílicos, derivados de adutos de MBH, em lactonas de sete membros;

2.3 Avaliar a formação de indanonas (substituídas) a partir de adutos de MBH em reações de ciclização catalisadas por paládio.

2.4 A fim de avaliarmos a potencialidade sintética dos adutos de MBH em catálise heterogênea, propomos, uma síntese rápida e eficiente de 4 fragrâncias florais (artificiais), Canthoxal[®] (IFF), Ciclamal[®] (Givaudan), Helional[®] (IFF), Lilial[®] (Givaudan), nas suas formas racêmicas. Estudos visando à síntese assimétrica dessas fragrâncias também foram desenvolvidos.

3. Reações de Mizoroki-Heck Intermoleculares Empregando Adutos de MBH e Paladaciclos de Nájera

3.1 Precedentes de Pesquisa

Nos últimos anos, dentre as inúmeras transformações químicas catalisadas por paládio empregando os adutos de MBH como substratos, a grande maioria focou a arilação intermolecular da ligação dupla C=C terminal dessas moléculas com haletos de arila, sobretudo iodobenzeno e bromobenzeno (reação de Mizoroki-Heck).⁹⁰ Além dessa transformação, a literatura atual também reporta outros tipos de reações envolvendo intermediários π -alil-paládio, protonação descarboxilativa, alilação e demais metodologias para a síntese de compostos carbocíclicos, heterocíclicos e adutos de MBH β -substituídos.⁹¹

Mais especificamente, a arilação do tipo Mizoroki-Heck intermolecular em adutos de MBH vem sendo cada vez mais examinada por diversos grupos de pesquisas em todo o mundo. Na verdade, essa reação conduz a formação de α -benzil- β -cetoésteres ou adutos de MBH β -aril-substituídos, conforme a metodologia empregada. Esses compostos são considerados intermediários importantes que podem ser convertidos em moléculas heterocíclicas, tais como pirazóis ou pirimidinas, para a preparação de novas substâncias farmacologicamente ativas.⁹²

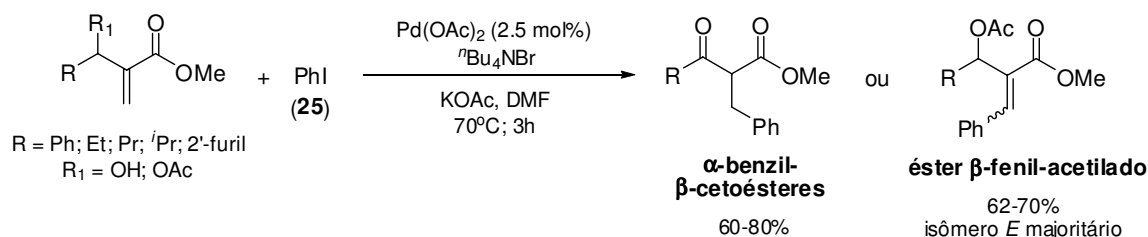
Como exemplo, no final da década de 1990, Kumareswaran e colaboradores^{90a} publicaram um dos primeiros trabalhos sobre a reação de Mizoroki-Heck em adutos de MBH e acetatos alílicos correspondentes.

⁹⁰ Para alguns exemplos interessantes do uso de adutos de MBH como substratos para reações de Heck inter- e intramoleculares, veja: (a) Kumareswaran, R.; Vankar, Y. D. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2291; (b) Basavaiah, D.; Muthukumar, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4943; (c) Sundar, N.; Bhat, S. V. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2311; (d) Kulkarni, B. A.; Ganesan, A. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 373; (e) Trost, B. M.; Thiel, O. R.; Tsui, H. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11616; (f) Calo, V.; Nacci, A.; Lopez, L.; Napola, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4701; (g) Perez, R.; Veronese, D.; Coelho, F.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1325; (h) Kim, J. M.; Kim, K. H.; Kim, T. H. J. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3248; (i) Kim, J. M.; Kim, S. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1583. (j) Bennett, N. J.; Goldby, A.; Pringle, R. *Synlett* **2010**, 1688.

⁹¹ Gowrisankar, S.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Lee, K. Y.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8769.

⁹² Gilchrist, T. L. Em: *Heterocyclic Chemistry*, 3rd ed.; Addison Wesley Longman: Harlow, 1997.

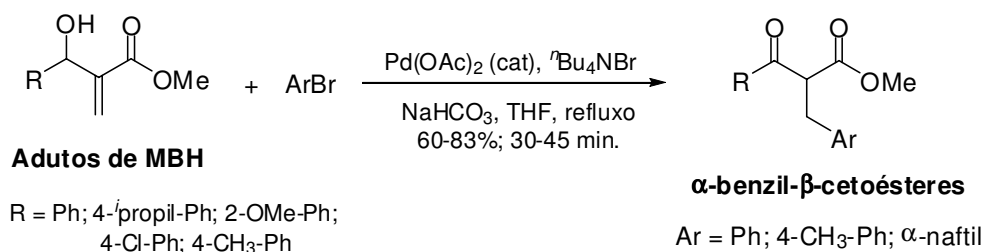
Os autores utilizaram $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador e iodobenzeno em DMF por 3h, sob atmosfera inerte, e os produtos foram obtidos em rendimentos considerados de moderados a bons (Esquema 28).



Esquema 28. Reação de Mizoroki-Heck com adutos de MBH e derivados acetilados.

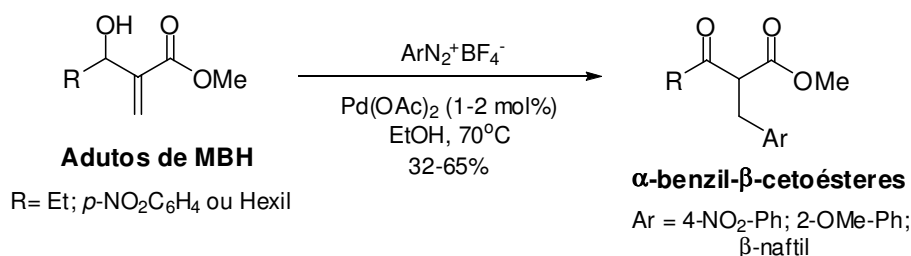
Logo após essa publicação, inúmeros trabalhos apareceram na literatura empregando os adutos de MBH como substratos para a reação de Mizoroki-Heck. Na verdade, alguns desses novos trabalhos são bastante interessantes e surgiram com o intuito de aperfeiçoar as condições reacionais da metodologia sintética.⁹⁰

Por exemplo, em 1998, outro grupo de pesquisas indiano, liderado por D. Basavaiah, também reportou a síntese de α -benzil- β -cetoésteres *via* arilação de Mizoroki-Heck em adutos de MBH.^{90b} De acordo com essa metodologia, Basavaiah e colaboradores empregaram determinados adutos de MBH e brometos de arila e os produtos foram obtidos com rendimentos considerados de moderados a bons (Esquema 29).



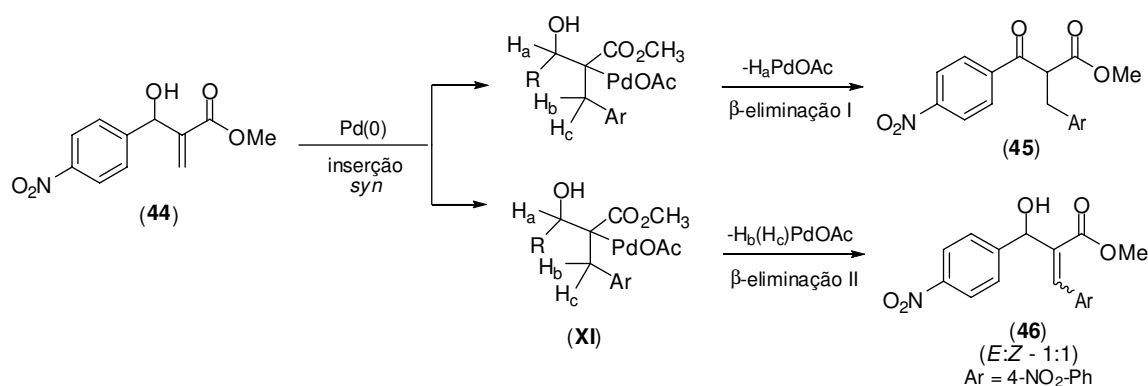
Esquema 29. Síntese de α -benzil- β -cetoésteres conforme a metodologia de Basavaiah.

Recentemente, uma nova metodologia para a obtenção de α -benzil- β -cetoésteres foi realizada pelo nosso grupo de pesquisas junto com a colaboração de pesquisadores do IQ-UFRJ.^{90f} O destaque desse estudo é o emprego de sais de arenodiazônio como eletrófilos na reação de Mizoroki-Heck frente aos adutos de MBH. Em geral, a síntese desses compostos permite o uso de condições aeróbicas, tempos reacionais curtos e a tolerância de reagentes com diferentes padrões de substituição (Esquema 30).



Esquema 30. Reação de Mizoroki-Heck com adutos de MBH na presença de sais de diazônio.

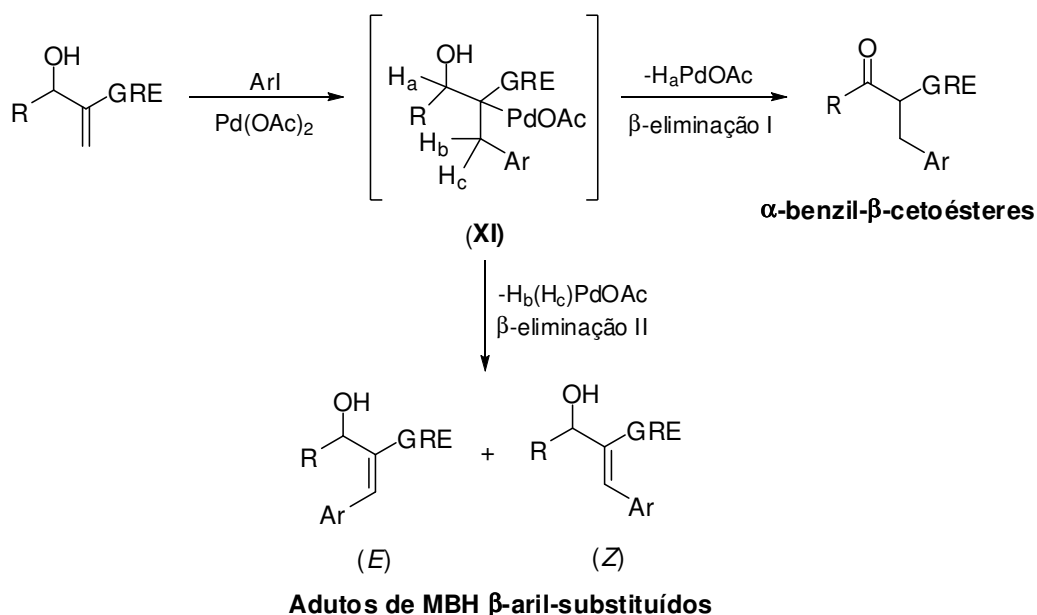
Um exemplo interessante dessa metodologia sintética é quando se emprega o aduto de MBH **44** e sal de diazônio (Ar = 4-NO₂-Ph), contendo grupos retiradores de elétrons. O baixo rendimento obtido para o α -benzil- β -cetoésteres **45** foi atribuído à formação concomitante da mistura diastereoisomérica do composto **46** (Esquema 31).



Esquema 31. Formação dos produtos arilados **45** e **46** via β -eliminação.

Nesse caso, a reação de Mizoroki-Heck entre **44** e o sal de diazônio (Ar = 4-NO₂-Ph) ocorre pela β -eliminação de hidreto, permitindo a formação do produto **45** ou **46**, na mesma proporção. A obtenção dos diastereoisômeros também pode ser explicada se considerarmos que a pequena diferença de energia dos estados de transição provoque a eliminação *syn* das espécies HPdX, envolvendo os hidrogênios H_b e H_c com facilidade quase igual.^{90f} Apesar de o método ser bastante atrativo, pioneiro e apresentar inúmeras vantagens em relação à metodologia de Kumareswaran e colaboradores^{90a}, os compostos 1,3-dicarbonílicos foram obtidos em rendimentos moderados.

Dentre os métodos publicados na literatura para a preparação de adutos de MBH β -arilados,⁹³ a reação de Mizoroki-Heck, mediada por paládio, com haletos de arila é considerada uma das metodologias mais conveniente e simples para tal propósito. No entanto, essas reações conduzem a formação de α -benzil- β -cetoésteres como produtos majoritários, ao invés de adutos de MBH β -aril-substituídos (Esquema 32).

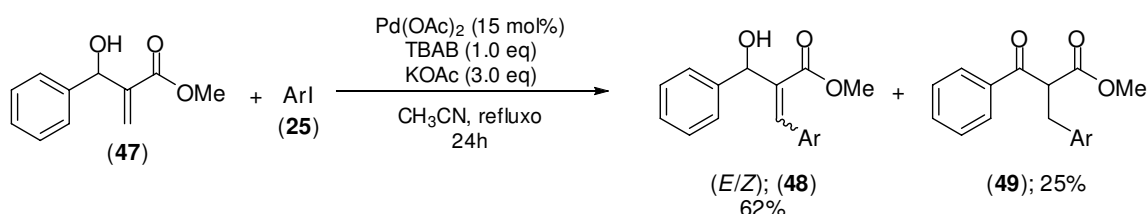


Esquema 32. Produtos formados na reação de Mizoroki-Heck com adutos de MBH.

⁹³ (a) Ramachandran, P. V.; Rudd, M. T.; Burghardt, T. E.; Reddy, M. V. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9310. (b) Shanmugam, P.; Rajasingh, P. *Chem. Lett.* **2005**, 1494. (c) Concellon, J. M. Huerta, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4714.

A princípio, o composto α -benzil- β -cetoéster é gerado *via* eliminação *syn* do H_aPdOAc a partir do intermediário **XI** (Esquema 32), seguido de uma tautomerização ceto-enólica. Esse resultado desfavorável pode ser a principal razão pela ausência de artigos publicados sobre a síntese de adutos de MBH β -aril-substituídos por meio da estratégia de arilação de Mizoroki-Heck.

No ano de 2008, Kim e colaboradores^{90g} realizaram um estudo para avaliação da condição mais adequada na obtenção de adutos de MBH β -aril-substituídos. Diante de inúmeros testes, pôde-se observar que na presença de $Pd(OAc)_2$, TBAB e KOAc sob refluxo em CH_3CN , os produtos β -arilados foram obtidos como uma mistura de diastereoisômeros (*E/Z*) em rendimentos moderados (Esquema 33). É importante salientar que na presença de grupos *orto*-substituintes no anel aromático dos adutos de MBH, os autores observaram uma proporção majoritária do isômero *Z*, devido ao possível impedimento estérico entre as duas unidades aromáticas.

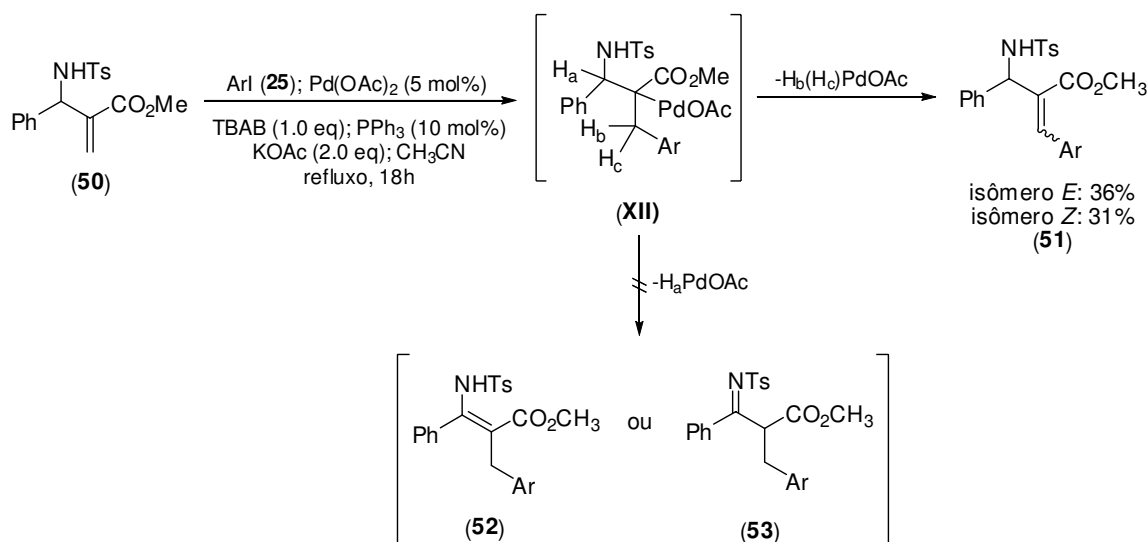


Esquema 33. Síntese de derivados β -arilados e α -benzil- β -cetoésteres.

Somado a isso, os pesquisadores coreanos reportaram outra metodologia para sintetizar adutos β -aril-substituídos, empregando agora derivados de *N*-tosil *aza*-MBH. De acordo com a literatura descrita, a síntese eficiente e geral desses compostos permaneceu sem solução devido a maioria dos métodos apresentarem baixos rendimentos e falta de generalidade.⁹⁴

⁹⁴ (a) Utsumi, N.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1878. (b) Yamaguchi, A.; Aoyama, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3387. (b) Vitis, L. D.; Troisi, L.; Granito, C.; Pindinelli, E.; Ronzini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 356.

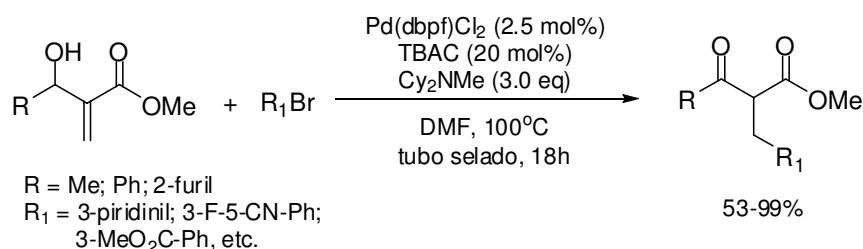
De acordo com as condições empregadas ao aduto de *aza*-MBH, três tipos de compostos poderiam ser formados por essa reação (Esquema 34). Na verdade, os autores descrevem que a conformação do intermediário **XII** é diferente em relação ao intermediário **XI** correspondente (esquema 32), devido ao aumento do impedimento estérico ao redor do hidrogênio H_a. Ao mesmo tempo, observaram que a etapa de β-eliminação *syn* ocorre com os hidrogênios H_b/H_c ao invés do H_a produzindo o composto **51** como produto majoritário. Portanto, com base nesse estudo os derivados *aza*-MBH β-arilados foram obtidos em rendimentos moderados como uma mistura diastereoisomérica (*E/Z*)^{Erro! Indicador não definido.h} (Esquema 34).



Esquema 34. Formação do aduto de *aza*-MBH *N*-tosilado β-arilado.

Recentemente, Bennett e colaboradores⁹⁵ publicaram um dos últimos trabalhos na literatura sobre a síntese de compostos 1,3-dicarbonílicos *via* reação de Mizoroki-Heck com adutos de MBH. Nesse caso, os autores descrevem uma série de reações entre os adutos de MBH e brometos de arila em condições anaeróbicas, tempos longos e Pd(dbpf)Cl₂ como catalisador, levando a formação de β-cetoésteres em rendimentos de moderados a excelentes (Esquema 35).

⁹⁵ Bennett, N. J.; Goldby, A.; Pringle, R. *Synlett*, **2010**, 11, 1688.



Esquema 35. Preparação de compostos 1,3-dicarbonílicos utilizando $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$.

Em resumo, para a nossa surpresa a metodologia publicada não apresenta grandes contribuições em relação as já existentes na literatura, retratando apenas a utilização de outro catalisador de paládio.

3.2 Catalisadores de Nájera

O elevado preço dos catalisadores de paládio e o grande interesse mostrado pelas indústrias no emprego de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio têm deslocado a atenção da comunidade científica em tornar essas reações mais econômicas e práticas. Durante alguns anos, significativos avanços foram feitos nessa direção com o desenvolvimento de novos catalisadores de paládio, isto é, mais ativos e estáveis.

Baseado nos excelentes resultados obtidos no trabalho pioneiro de Milstein e colaboradores⁹⁶ com catalisadores derivados de iminas ciclometaladas, mais reativos que os paladaciclos de Herrmann-Beller, nas reações de Mizoroki-Heck e Suzuki-Miyaura, o grupo da Prof. Carmen Nájera estudou o potencial dos paladaciclos derivados de oximas como catalisadores nesses tipos de reações.

⁹⁶ (a) Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 357.; (b) Weissman, H.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 1901.

O fato dos paladaciclos derivados de cetoximas aromáticas serem caracterizados como estáveis e não-sensíveis ao oxigênio, assim como, seu fácil e econômico acesso sintético, os pesquisadores propuseram investigar a sua atividade de pré-catalisador em reações de acoplamento cruzado em solventes orgânicos e aquosos.

Os paladaciclos **54** e **55**, derivados de oximas, descritos há alguns anos por Nájera e *cols*,⁹⁷ são pré-catalisadores livres de fosfinas muito eficientes em variados processos de formação de ligação C-C, tais como reações de Mizoroki-Heck,^{97b} Suzuki-Miyaura,^{97c} Stille^{97a} e, por esse motivo, optamos em utilizá-los nessa Tese de Doutorado (Figura 10).

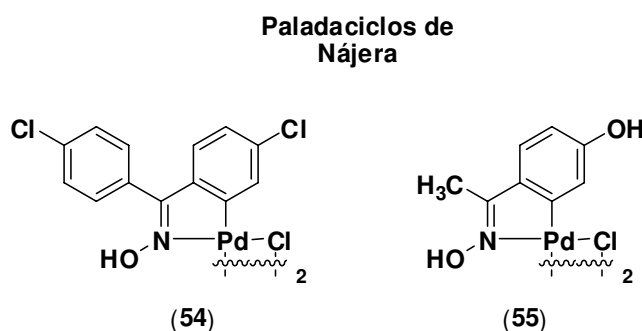
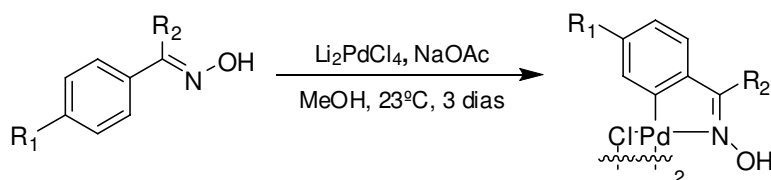


Figura 10. Estrutura química dos paladaciclos de Nájera.

Os organopaládios mencionados acima são facilmente disponíveis a partir da benzofenona correspondente e acetofenona oximas *via* metalação da unidade aromática com tetracloropaladato de lítio (Esquema 36).



Paladacyclo **54**: 95% $R_1 = \text{Cl}$, $R_2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$
 Paladacyclo **55**: 92% $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{CH}_3$

Esquema 36. Síntese dos paladaciclos de Nájera.

⁹⁷ (a) Alonso, D. A.; Botella, L.; Nájera, C.; Pacheco, C. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1823; (b) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 172; (c) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5588.

Esses paladaciclos (**54** e **55**) podem ser utilizados em diferentes situações e suportam diferentes grupos funcionais. Alonso e cols⁹⁸ evidenciaram que o catalisador **54** apresentou maior eficiência nos processos de formação de ligação na presença de solventes orgânicos (sendo o mais indicado DMF), enquanto que o catalisador **55** mostrou ser mais ativo em água ou solventes aquosos. Ao mesmo tempo, esses organopaládios são termicamente robustos e insensíveis ao ar e à umidade, podendo formar lentamente nanopartículas de paládio sob as condições reacionais, aumentando a sua eficiência.⁹⁹ Conforme retratado anteriormente, na maioria dos casos esses paladaciclos servem como um reservatório de espécies de Pd(0) cataliticamente ativas, que são geralmente liberadas no ciclo catalítico numa velocidade mais lenta do que a da reação catalítica. Essas espécies de Pd(0) são geradas após uma determinada reação do paladaciclo com algum componente da mistura reacional e não pela decomposição térmica como inicialmente se acreditava. A capacidade de liberação lenta dos paladaciclos previne processos de inativação não-desejada como, por exemplo, nucleação e crescimento de grandes partículas metálicas de paládio inativas.¹⁰⁰

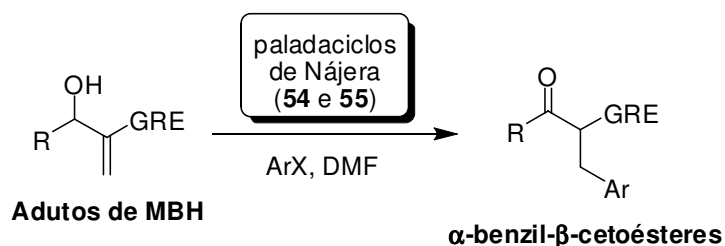
3.3 Síntese de β -Cetoésteres Utilizando Paladaciclos de Nájera

Recentemente, desenvolvemos em nosso laboratório uma estratégia sintética que nos permitiu preparar α -benzil- β -cetoésteres, a partir de adutos de MBH, com excelentes rendimentos e alta seletividade. Essas substâncias foram obtidas empregando uma reação de Mizoroki-Heck intermolecular catalisada por paladaciclos (Esquema 37).

⁹⁸ Alonso, D. A.; Botella, L.; Nájera, C.; Pacheco, C. *Synthesis* **2004**, 1713.

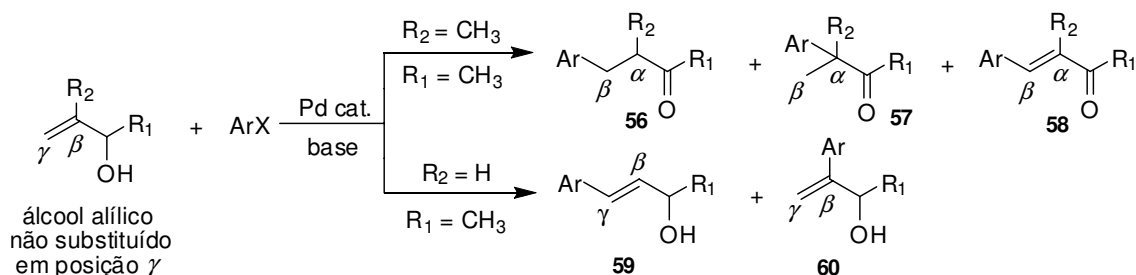
⁹⁹ Botella, L. Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4360.

¹⁰⁰ (a) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2527. (b) de Vries, A. H. M.; Parlevliet, F. J.; Vondervoort, L. S.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. M.; Walet, M. A. M.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 966. (c) Gruber, A. S.; Pozebon, D.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 42, 7345. (d) Alacid, E.; Alonso, D. A.; Botella, L.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *The Chem. Record* **2006**, 6, 117.



Esquema 37. Reação de Mizoroki-Heck intermolecular com adutos de MBH e organopaládios.

É importante ressaltar que os adutos de Morita-Baylis-Hillman são alcoóis alílicos altamente funcionalizados e esses, por sua vez, são substratos bastante problemáticos para as reações de Mizoroki-Heck, pois normalmente podem conduzir a uma mistura bastante complexa de produtos, comprometendo significativamente a seletividade do processo (esquema 38).¹⁰¹



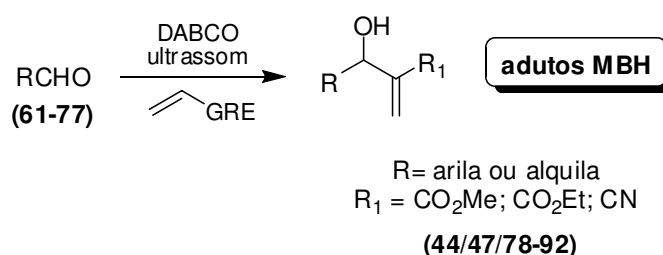
Esquema 38. Possíveis produtos formados na reação de Mizoroki-Heck com alcoóis alílicos.

O uso dos paladaciclos **54** e **55** nos permitiu preparar somente produtos do tipo **56**, com rendimentos significativamente maiores do que aqueles já descritos na literatura.⁹⁰

¹⁰¹ Caló, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Ferola, V. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2596.

No entanto, para avaliar a generalidade da metodologia na preparação de β -cetoésteres utilizamos aldeídos alifáticos, aromáticos sem substituintes e, posteriormente, com diferentes tipos de substituintes (retiradores e doadores de elétrons). Esses aldeídos foram utilizados para a formação dos adutos de MBH.¹⁰²

Na tabela abaixo se encontram os resultados obtidos nessa primeira etapa do trabalho (Esquema 39, Tabela 1).



Esquema 39. Preparação dos adutos de MBH.

Tabela 1. Escopo de aldeídos para a preparação dos adutos de MBH.

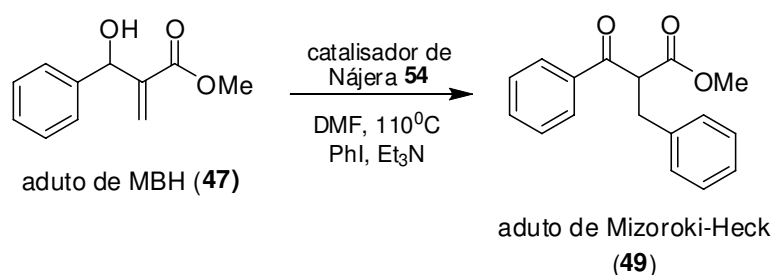
Entrada	Adutos de MBH	% ^a
1	47, R= Ph; R ₁ = CO ₂ Me	75
2	78, R= Ph; R ₁ = CO ₂ Et	71
3	79, R= 3-OMe-Ph; R ₁ = CN	81
4	80, R= 4-OMe-Ph; R ₁ = CO ₂ Et	77
5	81, R= 4- ^t Butil-Ph; R ₁ = CO ₂ Et	76
6	82, R= 4- ⁱ Propil-Ph; R ₁ = CO ₂ Et	79
7	44, R= 4-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Me	96
8	83, R= 4-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	96
9	84, R= 4-Cl-Ph; R ₁ = CO ₂ Et	90
10	85, R= 4-CF ₃ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	82
11	86, R= Piperonil; R ₁ = CO ₂ Me	70
12	87, R= Piperonil; R ₁ = CO ₂ Et	65
13	88, R= 3,5-difluoro-Ph; R ₁ = CO ₂ Me	91
14	89, R= 3,5-difluoro-Ph; R ₁ = CO ₂ Et	94
15	90, R= Piridinil; R ₁ = CO ₂ Me	80
16	91, R= Etil; R ₁ = CO ₂ Et	85
17	92, R= CH ₃ (CH ₂) ₇ CH ₂ ; R ₁ = CO ₂ Me	79

^a Rendimentos referentes aos produtos isolados e purificados (cromatografia em coluna de sílica gel).

¹⁰² (a) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8609; (b) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, 62, 7437.

Com base nos estudos desenvolvidos por Nájera e *cols.*,⁹⁷ seguimos para a análise da concentração ideal do paladaciclo de Nájera (mol %) nas reações de Mizoroki-Heck com adutos de MBH, *via* cromatografia gasosa (CG).

Tendo os adutos em mãos, começamos a nossa investigação com o catalisador **54** (Figura 11). A reação entre o aduto **47** e iodobenzeno (**25**) foi usada como modelo para testar a viabilidade da reação. Sendo assim, trabalhamos na faixa de 0.001 – 1.0 mol% de paladaciclo, e os resultados obtidos nesse estudo são apresentados a seguir (Esquema 40, Tabela 2).



Esquema 40. Preparação do aduto de Mizoroki-Heck.

Tabela 2. Análise da concentração ideal do paladaciclo **54** em reações de Mizoroki-Heck a partir de adutos de MBH.

Entrada	Cond. Reacional ^a	Conversão (%) ^{b,c}		
	Paladaciclo (mol%)	3 h	7 h	15h
1	0.001	0	0	0
2	0.01	22	64	75
3	0.025	32	62	nd ^d
4	0.05	46	60	nd
5	0.1	54	62	90
6	0.25	92	nd	nd
7	0.5	>98	nd	nd
8	0.75	85	nd	nd
9	1.0	76	nd	nd

^a Todas as reações foram realizadas em DMF à 110°C, usando Et₃N como base.

^b As conversões foram determinadas por cromatografia gasosa usando coluna HP-5.

^c Nenhuma alteração foi detectada na conversão quando um período prolongado de aquecimento foi usado (24h).

^d nd: não determinado.

Com base nos resultados de Nájera e *cols*,⁹⁷ inicialmente empregamos uma concentração de 0.001 mol% do catalisador **54** e, após várias horas de reação, não se observou a formação do produto de acoplamento. O segundo experimento, utilizando agora 0.01 mol% do catalisador, não levou uma conversão significativa após o tempo de 3h. Para a nossa satisfação detectamos uma conversão modesta de 22% para 64% em 7h de reação. Por outro lado, um aumento pouco significativo foi observado até mesmo depois de 15h.

Em seguida, investigamos o efeito das variações da concentração do catalisador em até 1.0 mol%, conforme a tabela anterior. A melhor condição experimental foi determinada quando se empregou 0.5 mol% do catalisador **54** (Tabela 2, entrada 7), numa solução de DMF, aquecida à 110 °C, na presença de trietilamina por 3h. Por outro lado, as reações realizadas na presença desse catalisador com concentração acima de 0.5 mol% também foram eficientes, porém se observou uma diminuição nos rendimentos (Tabela 2, entradas 8 e 9). De acordo com os dados bem documentados na literatura, a razão para esse comportamento é a possível formação, cineticamente favorecida, de agregados inativos de Pd(0) “black” em solução.^{100d} Vale ressaltar que a cada 3h uma alíquota era coletada, tratada e analisada por CG em coluna HP-5.

Diante dessas análises passamos a trabalhar com os adutos de MBH aromáticos substituídos (doador (**81**) e retirador (**83**) de elétrons) a fim de avaliarmos também a concentração ideal do catalisador frente à reação de acoplamento. Os adutos **81** e **83** foram submetidos às mesmas faixas de concentração (tabela 2) e executadas no tempo máximo de 3h.

Portanto, após averiguar esse conjunto de resultados podemos concluir que a melhor condição reacional para se executar essas reações, partindo de adutos de MBH aromáticos sem substituintes e com grupos doadores e retiradores de elétrons são as que empregam a concentração de **0.5 mol%** do paladaciclo. Assim, esse foi o protocolo empregado como padrão para as próximas etapas.

Logo após, diferentes adutos de MBH foram submetidos às reações de acoplamentos com iodetos, brometos de fenila e iodetos de arila (Tabela 3). Conforme a tabela seguinte, se observa que em cada caso os rendimentos foram mais altos que aqueles descritos anteriormente usando sais de diazônio.^{90f} O tempo reacional e os rendimentos também são melhores que alguns métodos descritos com Pd(OAc)₂.^{90b}

Tabela 3. Reação Mizoroki-Heck entre os adutos de MBH e haletos de arila catalisada pelo paladaciclo de Nájera **54**.

Entrada	Adutos de MBH	Cond. Reacional ^a		Adutos de Heck (%) ^{b,c}
		ArX	Base	
1	47	PhI	Et ₃ N	49 , (81)
2	47	4-NO ₂ -PhI	Et ₃ N	93 , (30)
3	78	PhI	Et ₃ N	94 , (85)
4	78	PhBr	K ₂ CO ₃ ^d	94 , (83)
5	79	4-OH-PhI	Et ₃ N	95 , (80)
6	80	PhI	Et ₃ N	96 , (95)
7	81	PhI	Et ₃ N	97 , (78)
8	44	PhI	Et ₃ N	45 , (95)
9	44	4-OH-PhI	Et ₃ N	98 , (96)
10	82	PhI	Et ₃ N	99 , (85)
11	82	4-OH-PhI	Et ₃ N	100 , (77)
12	83	PhI	Et ₃ N	101 , (85)
13	84	PhI	Et ₃ N	102 , (81)
14	85	4-OH-PhI	Et ₃ N	103 , (98)
15	86	4-MeO-PhI	Et ₃ N	104 , (84)
16	86	4-OH-PhI ^e	Et ₃ N	105 , (87)
17	87	PhI	Et ₃ N	106 , (85)
18	88	PhI	Et ₃ N	107 , (89)
19	89	PhI	Et ₃ N	108 , (79)
20	89	PhBr	K ₂ CO ₃ ^d	108 , (82)
21	90	PhI	Et ₃ N	109 , (70)
22	91	PhI	Et ₃ N	110 , (87)
23	92	4-OH-PhI	Et ₃ N	111 , (75)

^a Reações foram realizadas em DMF à 110 °C por 3h. ^b Rendimentos se referem aos produtos isolados e purificados. ^c Em alguns casos, além do produto de acoplamento, uma quantidade desprezível (2-4%) do material de partida foi detectado, não havendo conseqüências ao rendimento. ^d Neste caso particular o sal de amônio quaternário (TBAB) foi usado como um aditivo e a reação foi realizada à 130 °C. ^e Neste caso foi usado 2.8 eq. de Et₃N.

Em geral, a reação procede muito bem com todos os adutos testados, independentemente da natureza dos substituintes aromáticos. A única exceção ocorreu quando testamos essa reação com o 4-nitro-iodofenol (Tabela 3, entrada 2). Neste caso, observamos um rendimento baixo embora nenhuma otimização tenha sido realizada. Apesar disso, a reação funcionou muito bem até mesmo para anéis aromáticos heterocíclicos (Tabela 3, entrada 18). Sendo assim, os resultados obtidos ainda são considerados bastante interessantes.

Com relação às condições reacionais, os brometos e cloretos de arila (conforme os trabalhos de Nájera e *cols*)⁹⁷ exigem altas temperaturas (130°C e 160°C, respectivamente), o uso de bases inorgânicas como K₂CO₃ e quantidades subestequiométricas de brometo de *n*-tetrabutylamônio (TBAB) para a obtenção de adutos de Mizoroki-Heck em rendimentos satisfatórios.

A literatura descreve que a presença de determinados aditivos tais como, TBAB ou cloreto de tetrafenilfosfônio no meio reacional, normalmente ajuda a obter melhores resultados quando substratos arilos não reativos são empregados no acoplamento de Mizoroki-Heck. Na verdade, o principal papel dos aditivos é estabilizar as nanopartículas de paládio ou paládio coloidal cataliticamente ativas.¹⁰³

Os produtos 1,3-dicarbonilados foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C e por espectroscopia de IV. No espectro de RMN de ¹H do composto **49** (figura 11) observamos o aparecimento de um duplo duplete centrado em 3,33 ppm (*J* = 2,4 e 7,5 Hz), referentes aos hidrogênios metilênicos e um tripleto em 4,66 ppm (*J* = 7,4 Hz), referente ao hidrogênio metínico. No espectro de RMN de ¹³C observamos um sinal em 194,4 ppm relativo ao carbono carbonílico da cetona benzílica e um segundo sinal em 169,6 ppm, que foi atribuído ao carbono carboxílico do éster.

¹⁰³ (a) Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 165. (b) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 638. (c) Astruc, D.; Lu, F.; Aranzas, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7852.

Na análise do espectro na região do IV observou-se o aparecimento da banda de absorção em 1686 cm^{-1} referente ao estiramento do grupamento $\text{C}=\text{O}$ conjugado. O mesmo padrão espectral foi observado para todos os β -cetoésteres preparados nesse trabalho.

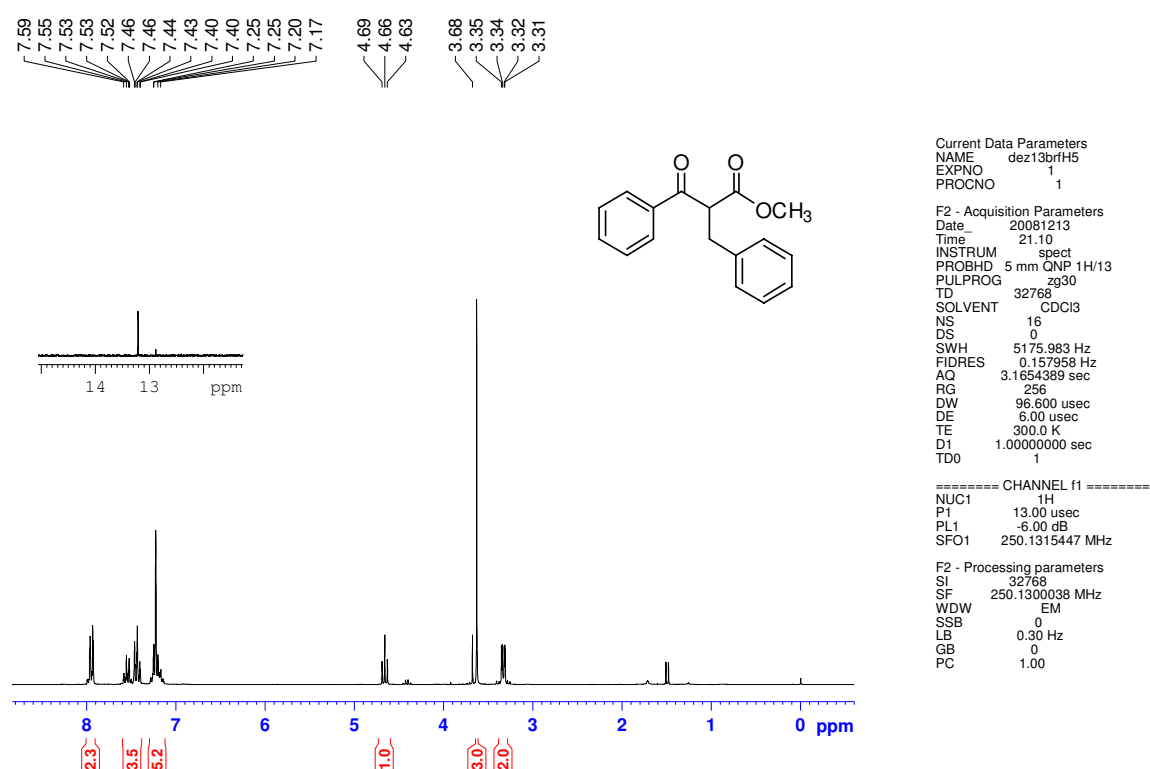
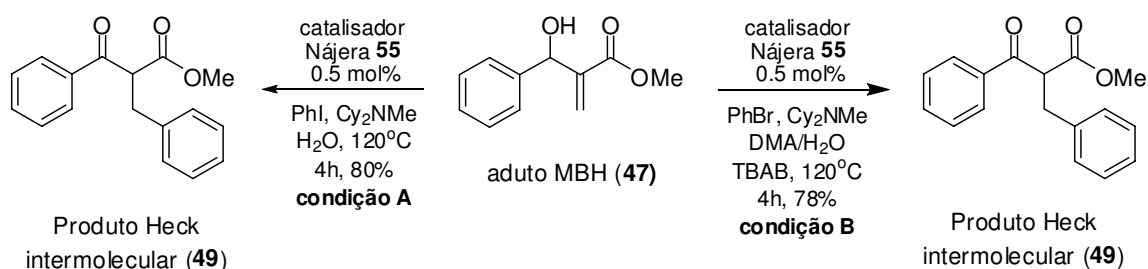


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto ceto-enólico **49**.

Sob esse protocolo relativamente fácil e simples, os produtos de acoplamento Mizoroki-Heck foram obtidos com excelentes rendimentos químicos e alta seletividade após purificação.

Após a realização desse estudo investigamos também a potencialidade dos adutos de MBH em reações de Mizoroki-Heck utilizando o paladaciclo de Nájera **55** (2ª geração) em água.^{99,104} De acordo com a metodologia anterior avaliamos, primeiramente, a melhor concentração do catalisador e, em seguida, executamos uma reação de acoplamento modelo, conforme as condições apresentadas no esquema 41.



Esquema 41. Preparação de α-benzil-β-cetoésteres em H₂O e solvente aquoso.

Utilizando a condição **A**, a reação ocorreu em 4h e com um rendimento de 80%. A condição alternativa (condição **B**) utilizada para a preparação de α-benzil-β-cetoésteres também foi realizada satisfatoriamente. Diante dessa análise, executamos mais alguns exemplos com os adutos de MBH aromáticos substituídos (doador e retirador de elétrons) e alifáticos, a fim de verificar a influência desses grupos frente à reação de arilação em meio aquoso (Tabela 4).

Tabela 4. Reação Mizoroki-Heck entre os adutos de MBH e haletos de arila catalisada pelo paladaciclo de Nájera **55**.

Entrada	Adutos de MBH	ArX	Aduto Heck (%)
1	44	4-iodoanilina	112 (79)
2	82	2,4-OMe-PhI	113 (77)
3	85	4-CN-PhI	114 (52)
4	92	1-iodotolueno	115 (76)

¹⁰⁴ (a) Alacid, E.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2572 ; (b) Alacid, E.; Nájera, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5011.

Em resumo, desenvolvemos uma estratégia, altamente seletiva, para sintetizar β -cetoésteres funcionalizados a partir de adutos de MBH.¹⁰⁵ Atualmente, essa condição reacional em solvente orgânico nos parece ser a mais eficiente dentre as reações de Mizoroki-Heck livres de fosfinas usando adutos de MBH, e pode ser usada para permitir a formação de intermediários sintéticos de grande importância.

Ao mesmo tempo, esse protocolo é mais eficaz do que a condição de Jeffery,^{90a} já que a quantidade de catalisador e os tempos reacionais são bem mais baixos. Além disso, a síntese de β -cetoésteres a partir da reação de Mizoroki-Heck com adutos de MBH e paladaciclos em água e mistura de solventes aquosos é a primeira metodologia descrita na literatura utilizando esses tipos de solventes.¹⁰⁶

4. Síntese de Novas Espirocicloexadienonas

4.1 Anéis Espiros

Segundo a definição da IUPAC, compostos espiros apresentam dois (ou três) anéis que tem um átomo em comum e dois (ou três) anéis que não estão ligados em ponte.¹⁰⁷ Ainda segundo essa definição, os anéis podem fazer parte de outro sistema de anéis (anéis fundidos, anéis fundidos em ponte, etc). O átomo comum entre os anéis é chamado de átomo espiro e a fusão entre esses anéis é chamado fusão espiro. Na figura seguinte apresentamos alguns exemplos desse tipo de arquitetura de anéis (Figura 12).

¹⁰⁵ Ferreira, B. R.V.; Pirovani, R. V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7712.

¹⁰⁶ Ferreira, B. R. V.; Coelho, F. *Trabalho não-publicado*.

¹⁰⁷ <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/spiro/sp0n1.html#p0>, site oficial da International Union of Pure and Applied Chemistry, acessado em setembro de 2010.

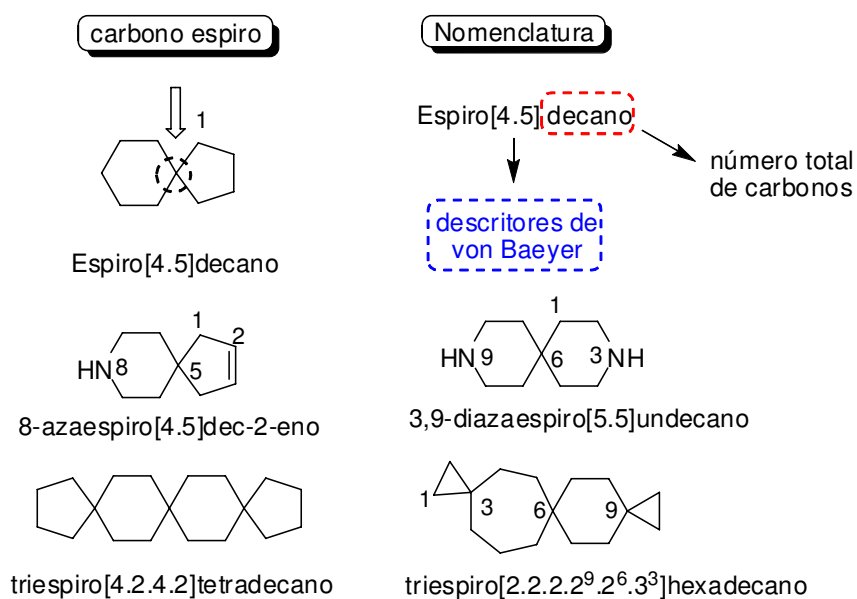


Figura 12. Alguns exemplos de sistemas espiro nomeados de acordo com as regras preconizadas pela IUPAC.

Esse tipo de arquitetura molecular, com diferentes e variados padrões de substituição, pode ser encontrada em inúmeros produtos naturais e normalmente a presença desse arranjo está intimamente associada à atividade biológica exibida por esses produtos. Na figura abaixo apresentamos alguns exemplos que ilustram essa última afirmação (Figura 13).

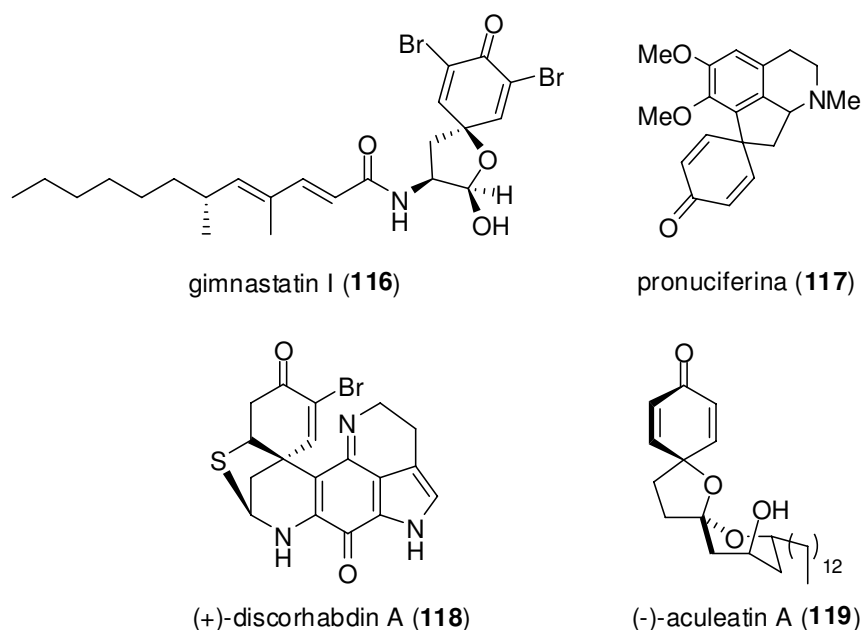


Figura 13. Exemplos de produtos naturais contendo anéis espiro.

A gymnastatin I (**116**) é um alcalóide-policetídeo isolado do fungo *Gymnascella dankalienses* OUPS-N134, que por sua vez foi separado da esponja *Halichondria japonica*. Esse metabólito secundário marinho apresenta uma potente inibição de crescimento de diferentes linhagens de células humanas cancerígenas. Os resultados obtidos sugeriram que a presença da cetona conjugada é responsável pela grande atividade biológica desse produto natural.¹⁰⁸

A pronuciferina (**117**) é um alcalóide do tipo proaporfina, isolado da planta *Stephania glabra*, e apresenta importantes atividades farmacológicas.¹⁰⁹ A (+)-discorhabdin A (**118**) é o único exemplo de alcalóide pirroloiminoquinona conhecido contendo um átomo de enxofre. Esse metabólito, isolado de uma esponja marinha, apresenta uma potente atividade antitumoral.¹¹⁰

¹⁰⁸ Amagata, T.; Takigawa, K.; Minoura, K.; Numata, A. *Heterocycles* **2010**, *81*, 897.

¹⁰⁹ Honda, T.; Shigehisa, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 657.

¹¹⁰ (a) Tohma, H.; Harayama, Y.; Hashizume, M.; Iwata, M.; Egi, M.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 348. (b) Tohma, H.; Harayama, Y.; Hashizume, M.; Iwata, M.; Kiyono, Y.; Egi, M.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11235.

E por fim, a (-)-aculeatin (**119**) é um produto natural poliespirocíclico, isolado do rizoma de *Amomum aculeatum*, que apresenta atividade citotóxica e uma propriedade biológica bastante potente como agente antimalarial. Os testes biológicos desse composto sintético e de alguns análogos evidenciou que a unidade cicloexa-2,5-dienona é uma nova classe de grupo farmacofórico muito potente para o tratamento da malária.¹¹¹

Anéis espiro tais como, espirocicloexadienos também podem ser utilizados no desenho de novos materiais orgânicos que exibem propriedades optoeletrônicas não-convencionais.¹¹² Esse arranjo estrutural também pode ser encontrado em substâncias que apresentam importantes atividades fungicidas.¹¹³

Essa grande variedade de efeitos biológicos de grande interesse acadêmico e comercial estimulou e continua estimulando o desenvolvimento de metodologias sintéticas para a preparação de sistemas espiro.

Sistemas desse tipo, em particular espirocicloexadiênicos, podem ser preparados utilizando química radicalar,¹¹⁴ ciclizações eletrofílicas de derivados bis(4-metoxibenziltio)acetilênicos,¹¹⁵ adição de enolatos de complexos carbenóides sobre grupamentos carbonila,¹¹⁶ reações multicomponentes envolvendo derivados naftalênicos, isobutiraldeído e nitrilas,¹¹⁷ ou por reações mediadas por paládio.¹¹⁸ Entretanto, apesar das inúmeras alternativas disponíveis, as metodologias mais modernas e sustentáveis para a preparação de espirocicloexadienonas se baseiam em reações de oxidação fenólica mediadas por iodo hipervalente.¹¹⁹

¹¹¹ Traoré, M.; Ahmed-Ali, S.; Peuchmaur, M.; Wong, Y. -S. *Tetrahedron*, **2010**,

¹¹² Sandin, P.; Martinez-Grau, A.; Sánchez, L.; Seoane, C.; Pou-Américo, R.; Orti, E.; Martín, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 295.

¹¹³ Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Watanabe, H. Patente Japonesa 61178903 (CA **1987**, *106*, 135175).

¹¹⁴ de Turiso, F. G.-L.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 151.

¹¹⁵ Appel, T. R.; Yehia, N. A. M.; Baumeister, U.; Hartung, H.; Kluge, R.; Ströhl, D.; Fanghänel, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 47.

¹¹⁶ Wulff, W. D.; Gilbertson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 503.

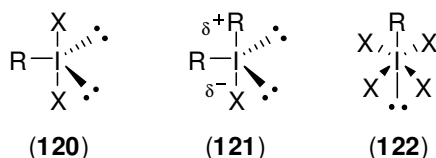
¹¹⁷ Nifontov, Y. V.; Glushkov, G. A.; Shklyayev, Y. V. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2003**, *52*, 437.

¹¹⁸ Catellani, M.; Cugini, F.; Bocelli, G. *J. Organometal. Chem.* **1999**, *584*, 63.

¹¹⁹ (a) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Org. React.* **2001**, *57*, 327.; (b) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299. (c) Zhdankin, V. *Arkivoc* **2009**, *1*. (d) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2235.

4.2 Reagentes de Iodo Hipervalente

Todos os derivados de iodo polivalente orgânicos conhecidos pertencem a dois tipos de estruturas gerais, conforme representado na figura abaixo.



R = carbono ligante; X = halogênio, O⁻ ou N-ligante

Figura 14. Estruturas químicas de iodo hipervalente.

O primeiro tipo de estrutura se refere aos compostos de iodo (III) **120** e **121**, também chamados de iodanos- λ^3 , de acordo com as recomendações da IUPAC. Já o segundo tipo está relacionado aos compostos de iodo (V) **122**, ou iodanos- λ^5 .

Em geral, apenas iodanos - λ^3 e - λ^5 com um grupo aromático R (R= arila ou heteroarila) são estáveis e podem ser isolados. Ao mesmo tempo, os iodanos - λ^3 e - λ^5 aril-substituídos apresentam elevada reatividade química e são amplamente utilizados em síntese orgânica como oxidantes e agentes eletrofílicos, que normalmente são denominados como “reagentes de iodo hipervalente”.

Os reagentes de iodo hipervalente mais frequentemente usados em oxidações fenólicas são o (diacetóxi)iodobenzeno (PIDA **123**) e o bis(trifluoroacetóxi)iodobenzeno (PIFA **124**), apresentados na Figura 15. Esses reagentes apresentam fácil manuseio, condições reacionais brandas e apresentam propriedades semelhantes aos metais Pb (IV), Tl (III), Hg (I) e Bi (V), mas sem problemas relacionados à toxicidade e contaminação ambiental. Ao mesmo tempo esses reagentes apresentam uma natureza fortemente eletrofílica, fazendo-os susceptíveis ao ataque nucleofílico, que em combinação com a habilidade de grupo de saída do feniliodônio (-IPhX), 10^6 vezes maior que o triflato, são responsáveis por sua reatividade química.¹²⁰

¹²⁰ Varvoglis, A. Em: *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis* Academic Press, 1997.

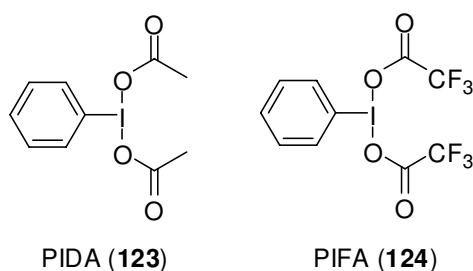
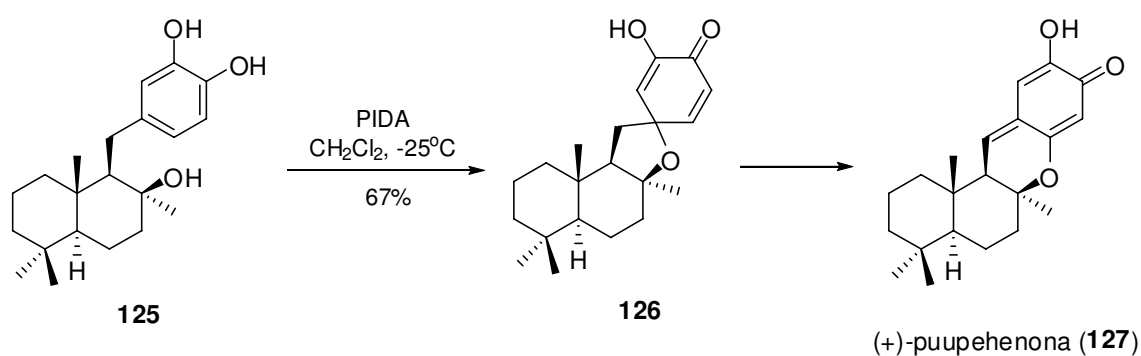


Figura 15. Reagentes de iodo hipervalente usados em oxidação fenólica.

Como exemplos de preparação de anéis espiros em síntese de produtos naturais, podemos citar o trabalho de Quideau e *cols*,¹²¹ que descreve a preparação da (+)-puupehenona (**127**), um sesquiterpeno com promissora atividade anti-tuberculose. A etapa de oxidação fenólica foi realizada com 67% de rendimento, usando PIFA para preparar o intermediário **126** (Esquema 42).

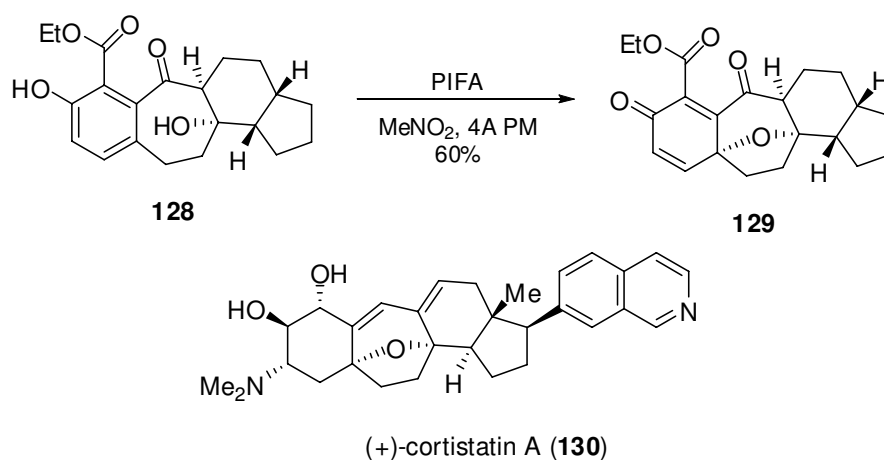


Esquema 42. Síntese do intermediário **126** da (+)-puupehenona.

Yang e colaboradores¹²² descreveram uma etapa de oxidação fenólica para a síntese do alcalóide (+)-cortistatin A (**130**). O tratamento do álcool terciário **128** com PIFA em nitrometano produziu o intermediário **129** em 60% de rendimento.

¹²¹ Quideau, S.; Lebon, L.; Lamidey, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3975.

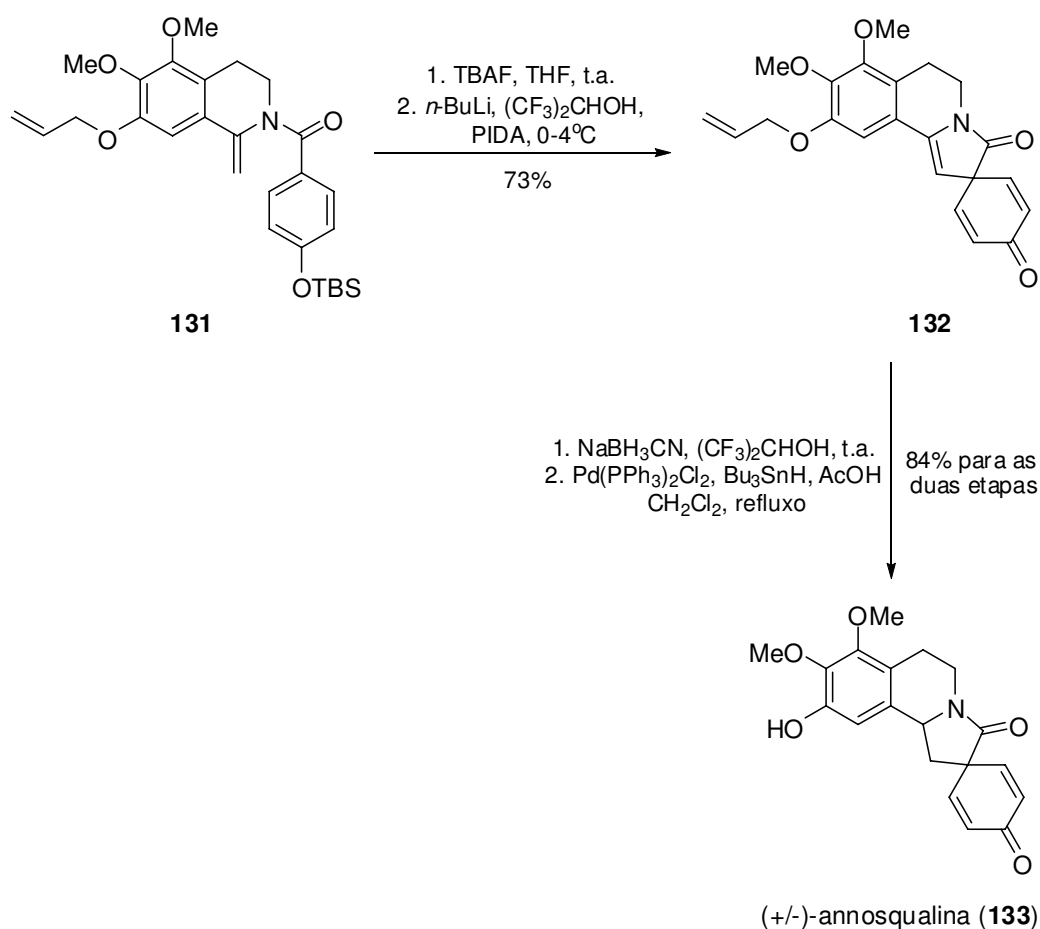
¹²² Liu, L.; Gao, Y.; Che, C.; Wu, N.; Wang, D. Z.; Li, C. -C.; Yang, Z. *Chem. Commun.* **2009**, 662.



Esquema 43. Síntese do intermediário **128** via oxidação fenólica.

Outro exemplo interessante é a síntese da (±)-annosqualina (**133**), descrita por Shigehisa e colaboradores.¹²³ Esse alcalóide da classe das tetraidroisoquinolinas foi isolado da fruta do conde, também conhecida como pinha (*Annona squamosa*) e exibe uma forte atividade purgativa. A formação do intermediário **132** via reação de espirociclicização, na presença do PIFA, foi obtido com 73% de rendimento (Esquema 44).

¹²³ Shigehisa, H.; Takayama, J.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7301.

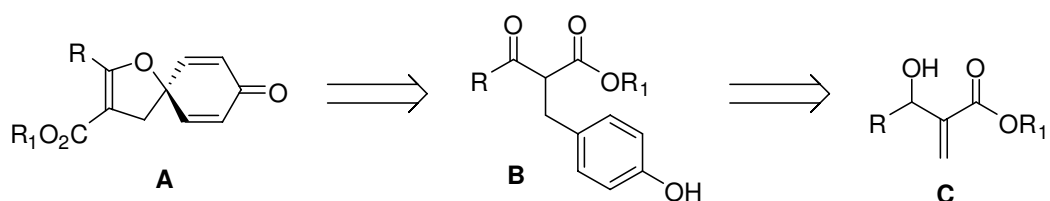


Esquema 44. Síntese do intermediário **132** via reação de espirociclicização.

4.3 Espirociclicização de α -4-hidroxibenzil- β -cetoésteres

Produtos naturais, isolados de fonte marinha ou terrestre, apresentam uma grande diversidade estrutural e servem de inspiração para muitos químicos orgânicos sintéticos, levando ao desenvolvimento de novas drogas. A presença de um sistema altamente conjugado (duas ligações duplas e uma carbonila) faz dessa classe de moléculas um aceptor de Michael, o que pode responder pela atividade biológica desse tipo de sistema, notadamente citotóxica.

Visando a síntese de produtos naturais de uma maneira fácil e eficiente, mostramos a seguir uma sequência, que permite a preparação rápida de espirocicloexadienonas em duas etapas a partir de adutos de MBH.



Esquema 45. Análise retrossintética para a preparação de espirocicloexadienonas.

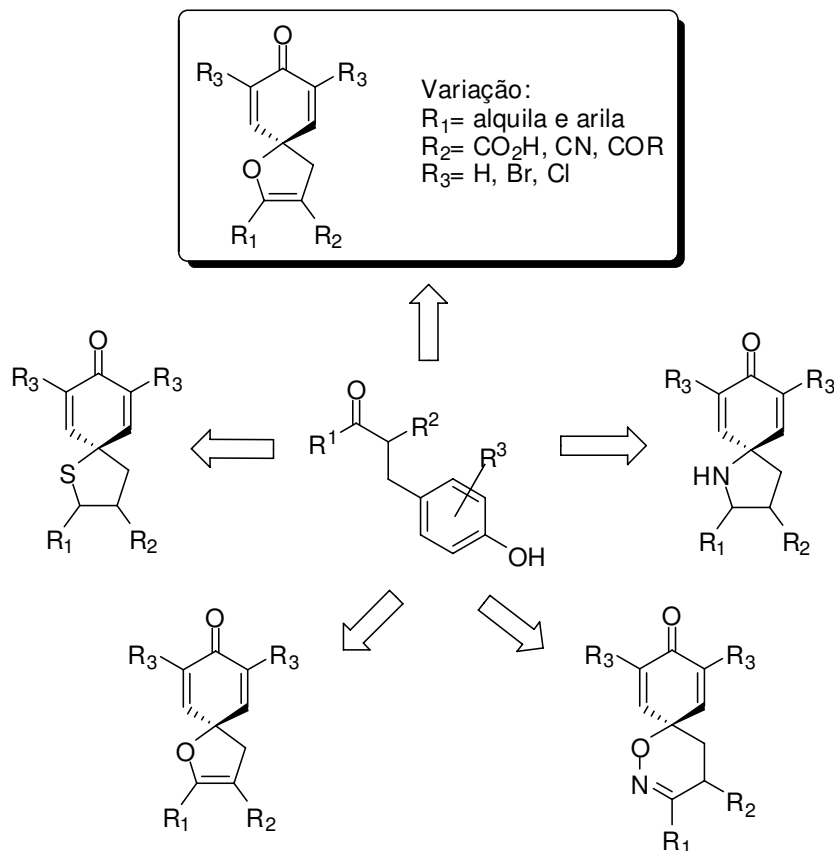
De acordo com a análise retrossintética acima, as espirocicloexadienonas **A**^{*} podem ser preparadas a partir de α-4-hidroxibenzil-β-cetoésteres **B** que, por sua vez, podem ser sintetizados através da reação de Mizoroki-Heck, na presença de 4-iodofenol, com os adutos de MBH **C**, formados a partir de aldeídos comerciais. Vale a pena ressaltar que essas reações já foram realizadas em nosso laboratório e parte desse trabalho foi incluído na dissertação de Mestrado do aluno Rodrigo Vezula Pirovani.¹²⁴

Em nosso caso aumentamos a diversidade estrutural das espirocicloexadienonas oriundas dos β-cetoésteres (Figura 16, parte superior) e avaliamos a atividade biológica de todas essas substâncias sintetizadas.

¹²⁴ (a) Pirovani, R. V.; Ferreira, B. R. V.; Coelho, F. *Synlett*, **2009**, 2333. (b) Pirovani, R. V. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2009.

* Por convenção, todos os intermediários das análises retrossintéticas serão tratados por letras alfabéticas.

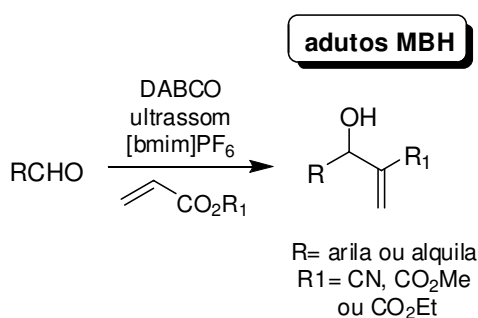
ESCOPO DESSE PROJETO DE DOUTORADO



R_1 = alquil, aril; R_2 = CO_2R^1 , CN , COCH_3 ; R_3 = Me, Cl, Br, H.

Figura 16. Possíveis heterocíclicos que podem ser preparados a partir de α -4-hidróxibenzil- β -cetoésteres.

Nesse contexto, a síntese das novas espirocicloexadienonas se inicia com a preparação de uma série de adutos de MBH, por meio da reação de um aldeído com um excesso de acrilato de metila, etila ou acrilonitrila, catalisada por DABCO, $[\text{bmim}]\text{PF}_6$, ultrassom e os rendimentos obtidos são apresentados a seguir (Esquema 46, Tabela 5).



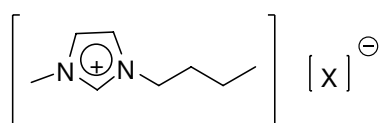
Esquema 46. Preparação dos adutos de MBH.

Tabela 5. Escopo de adutos de MBH selecionados para a reação de oxidação fenólica.

Entrada	Adutos de MBH	Tempo (h)	%
1	44 , R=4-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Me	3	96
2	79 , R= 3-OMe-Ph; R ₁ = CN	35 ^a	81
3	82 , R = 4- ⁱ Propil; R ₁ = OEt	48 ^a	79
4	85 , R= 4-CF ₃ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	3	82
5	92 , R= CH ₃ (CH ₂) ₇ CH ₂ -; R ₁ = CO ₂ Me	48 ^a	79

^a Para a formação dos adutos de MBH **82** e **92** utilizou-se [bmim]PF₆.

A variante dessa reação é quanto ao emprego de líquidos iônicos,¹²⁵ que podem ser definidos como sais orgânicos que são líquidos à temperatura ambiente. Inúmeros líquidos iônicos derivados do cátion 1-metil-3-butilimidazólio ([bmim]) estão sendo empregados com sucesso como aditivo nessa reação (Figura 17).^{24,27d,126}



X = OAc; OTf; N(Tf)₂; BF₄; SbF₆; PF₆

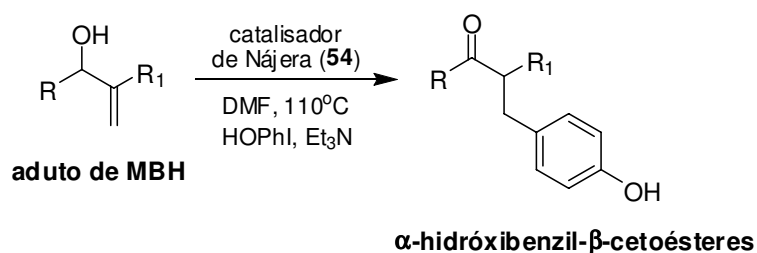
Figura 17. Estrutura química de um líquido iônico.

¹²⁵ Para revisão sobre líquidos iônicos e aplicações em síntese orgânica ver: (a) Wasserschied, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3772. (b) Wilkes, J. S. *Green Chem.* **2002**, 4, 73. (c) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667.

¹²⁶ Para revisão sobre líquidos iônicos e a reação de MBH ver: (a) Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **2002**, 1612. (b) Kim, E. J.; Ko, S. Y. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 894.

Com relação ao uso desses aditivos na reação de MBH, eles atuam na estabilização dos intermediários “*zwitteriônicos*” formados *in situ* e, apresentam uma influência favorável no aumento da velocidade reacional. Em trabalho recente, nosso grupo de pesquisas em associação com outros demonstrou o papel dos líquidos iônicos na organização supramolecular que ocorre durante a reação de MBH.^{27d}

Após a seleção dos adutos de MBH seguimos com as reações de acoplamento de Mizoroki-Heck. Quando utilizamos nessa reação o 4-iodofenol como haleto de arila, obtivemos uma série de α -4-hidroxibenzil- β -cetoésteres em excelentes rendimentos químicos, que podem ser utilizados como substratos para reações de oxidação fenólica, mediada por reagentes de iodo hipervalente, conforme apresentado abaixo (Esquema 47, Tabela 6).



Esquema 47. Preparação dos adutos de Mizoroki-Heck.

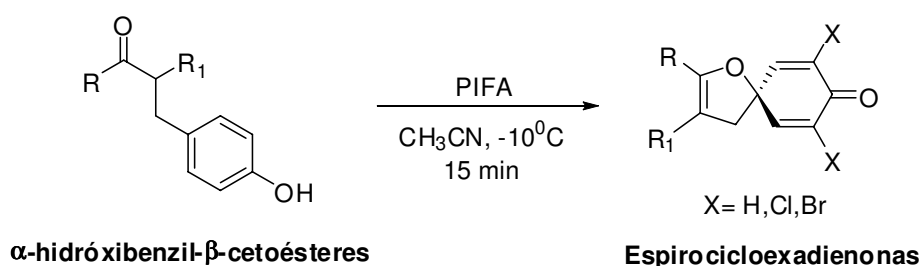
O emprego do paladaciclo de Nájera **54** nos permitiu preparar diferentes α -4-hidroxibenzil- β -cetoésteres em excelentes rendimentos e alta seletividade, conforme descrito anteriormente.

Tabela 6. Preparação de α -4-hidroxibenzil- β -cetoésteres.

Entrada	Adutos de MBH	Adutos de Heck (%)
1	44 , R= 4-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Me	98 , (96)
2	79 , 3-OMe-Ph; R ₁ = CN	95 , (80)
3	82 , R= 4- ⁱ Propil; R ₁ = CO ₂ Et	100 , (77)
4	85 , R= 4-CF ₃ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	103 , (98)
5	92 , R= CH ₃ (CH ₂) ₇ CH ₂ -; R ₁ = CO ₂ Me	111 , (75)

Para realizar a última etapa da estratégia utilizamos o bis(trifluoroacetato)iodobenzeno (PIFA), um reagente de iodo hipervalente que apresenta baixa toxicidade, facilidade no manuseio, boa disponibilidade comercial e um padrão de reatividade muito similar a de alguns metais pesados. A utilização desse reagente em transformações sem-metal se deve a sua habilidade de oxidar, de forma quimiosseletiva, uma ampla variedade de grupos funcionais, tais como fenóis, aminas, sulfetos e substâncias carbonílicas.^{119b,c}

Quando os α -4-hidroxibenzil- β -cetoésteres foram tratados com PIFA, em acetonitrila, a baixa temperatura (-10 °C) fomos capazes de obter, em 15 minutos de reação, diferentes espirocicloexadienonas com rendimentos moderados (Esquema 48, Tabela 7), mas aceitáveis se comparados com os outros exemplos da literatura.^{121,127} Além disso, cabe ressaltar que não existem precedentes na literatura descrevendo o uso de β -cetoésteres como nucleófilos nesse tipo de reação.



Esquema 48. Síntese de espirocicloexadienonas.

Tabela 7. Escopo de α -4-hidróxibenzil- β -cetoésteres para a síntese de anéis espiros.

Entrada	α -4-hidroxibenzil- β -cetoésteres	Anéis espiros (%)
1	95 , R= 3-OMe-Ph; R ₁ = CN	134 , (40)
2	98 , R= 4-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ H	135 , (35)
3	100 , R= 4- ⁱ Propil; R ₁ = OEt	136 , X= Cl, (0) ^a
4	103 , R= 4-CF ₃ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	137 , (65)
5	103 , R= 4-CF ₃ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	138 , X= Br, (0) ^b
6	111 , R= CH ₃ (CH ₂) ₇ CH ₂ -; R ₁ = CO ₂ Me	139 , (7)

^a uso do PIFA; work-up utilizado: sol. aq. NaCl_(sat) e 10% ácido cítrico aq.

^b uso do PIDA; work-up utilizado: 10% NaBr aq.

¹²⁷ Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3927.

Todas as espirocicloexadienonas sintetizadas foram caracterizadas pelas análises de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . De acordo com o espectro de RMN de ^1H do composto **134** (Figura 18), o aparecimento do singlete em 3,86 ppm, referentes aos hidrogênios metílicos e dois dubletos em 6,99 ($J = 10,1$ Hz) e 6,32 ($J = 10,1$ Hz) ppm, referentes aos hidrogênios presentes no anel cicloexadienona. Em relação ao espectro de ^{13}C , se observa a presença de um sinal em 184,3 ppm, relativo ao carbono carbonílico.

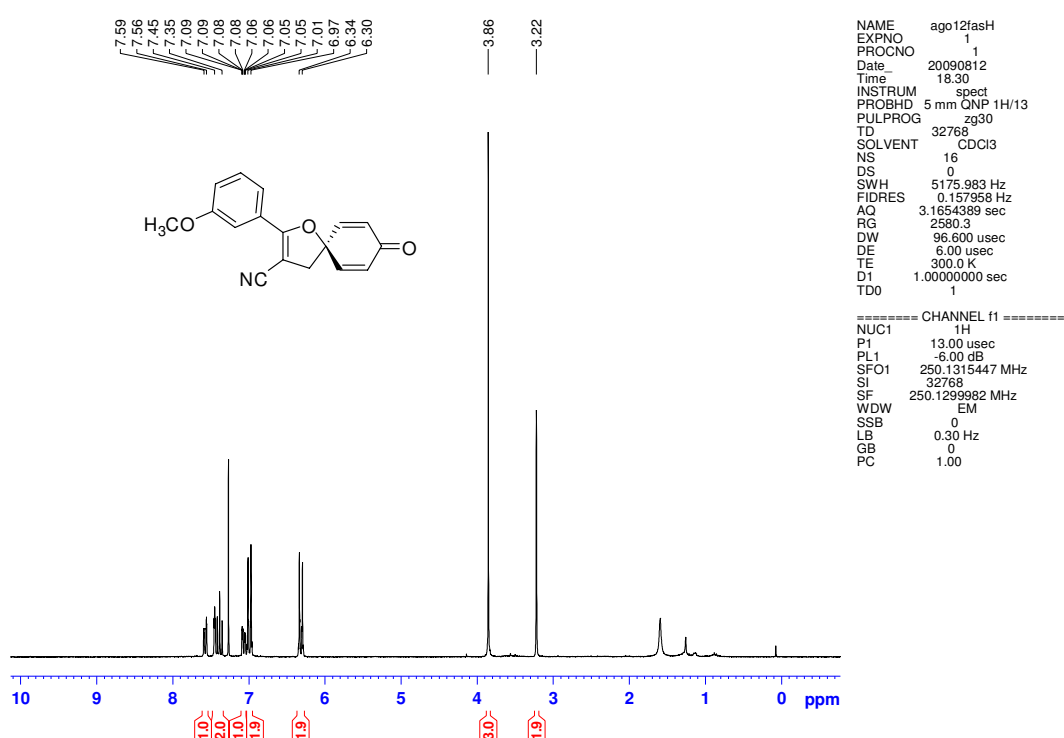
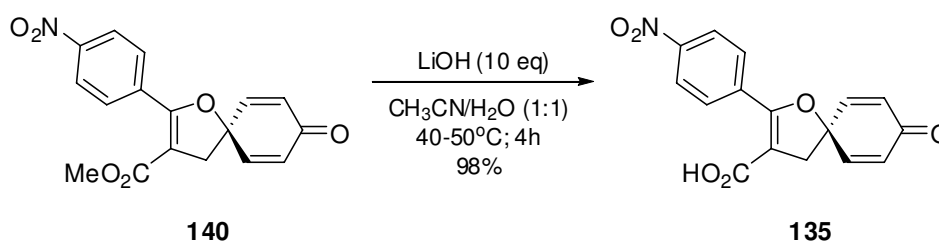


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (250MHz, CDCl_3) do composto **134**.

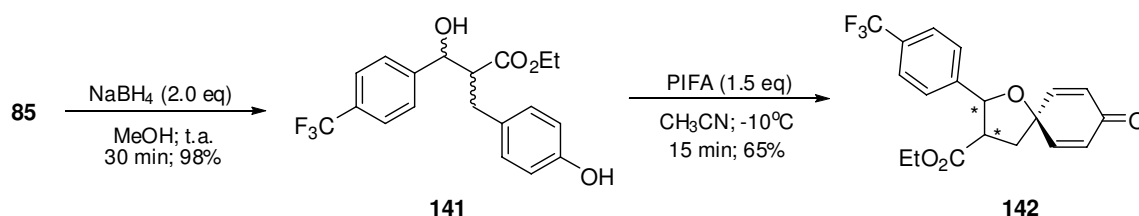
A síntese da espirocicloexadienona **135** foi realizada por hidrólise básica do composto **140**¹²⁴ em excelente rendimento, conforme o esquema 49.¹²⁸

¹²⁸ Mateus, C. R.; Coelho, F. J. *Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 386.



Esquema 49. Síntese do anel espiro derivado de ácido **135**.

Além do composto **135** realizamos a preparação de mais um análogo espiro para os estudos biológicos. De acordo com o esquema seguinte, a síntese do anel espiro **142** foi realizada em duas etapas. Primeiramente, a redução do grupo carbonílico do β -cetoéster **85** com NaBH_4 ocorreu satisfatoriamente com 99% de rendimento. Na próxima etapa realizou-se a reação de oxidação fenólica e o produto **142** foi obtido em 75% de rendimento na forma de uma mistura de diastereoisômeros, de difícil separação por cromatografia preparativa (Esquema 50).

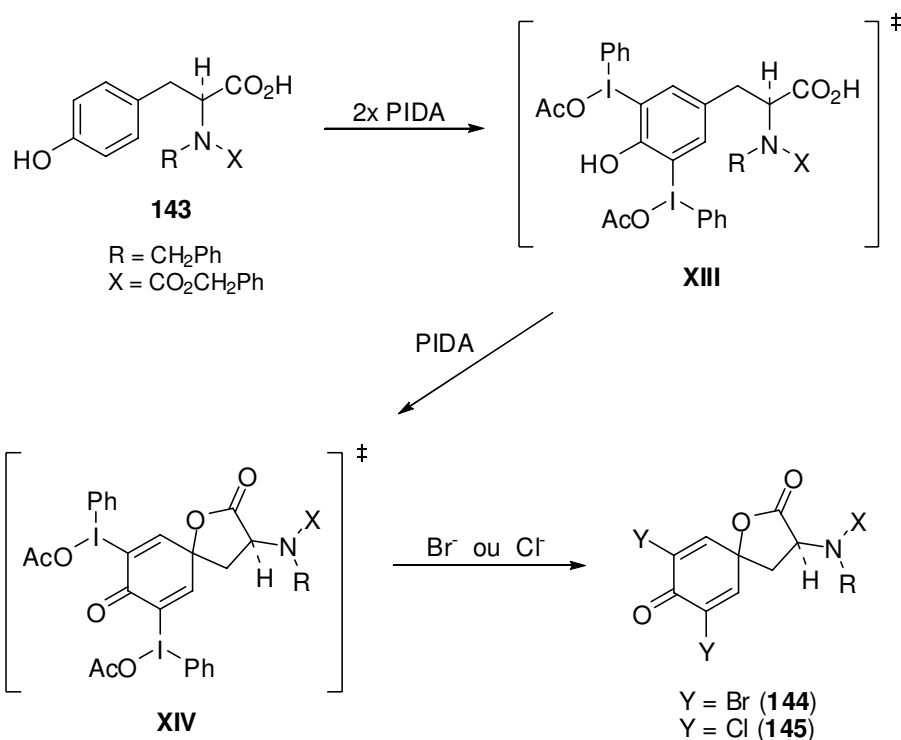


Esquema 50. Etapas sintéticas para a formação do espiro **142**.

Em relação às entradas 3 e 5 da tabela acima, estávamos interessados na formação de espirocicloexadienonas halogenadas, conforme o trabalho de Hoshino e colaboradores.¹²⁹

¹²⁹ Hara, H.; Inoue, T.; Nakamura, H.; Endoh, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6491.

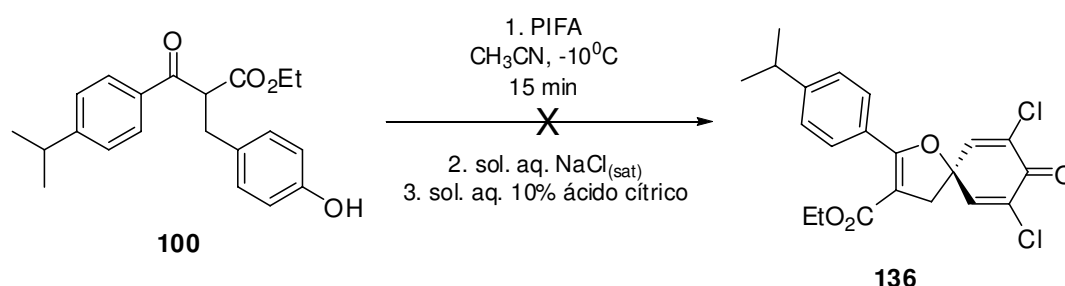
Os autores descrevem que após a reação de oxidação com um excesso de reagente de iodo hipervalente (PIDA), uma mudança no *work-up* originaria os anéis espiros halogenados (Esquema 51). A princípio, de acordo com as suposições de Hoshino, as posições *orto* ao grupo hidroxila do substrato **143** seriam atacadas inicialmente pelo PIDA gerando o intermediário **XIII** e, logo em seguida, ocorreria a lactonização oxidativa formando o segundo intermediário (**XIV**). Finalmente, os substituintes iodônio hipervalente seriam substituídos pelo íon cloreto ou brometo, dependendo do *work-up* empregado, para a formação dos espiros halogenados **144** e **145** (Esquema 51).



Esquema 51. Formação de anéis espiros halogenados.

Com base no trabalho discutido acima, realizamos o primeiro teste para a síntese de anéis espiros halogenados utilizando o α -4-hidróxibenzil- β -cetoéster **100**.

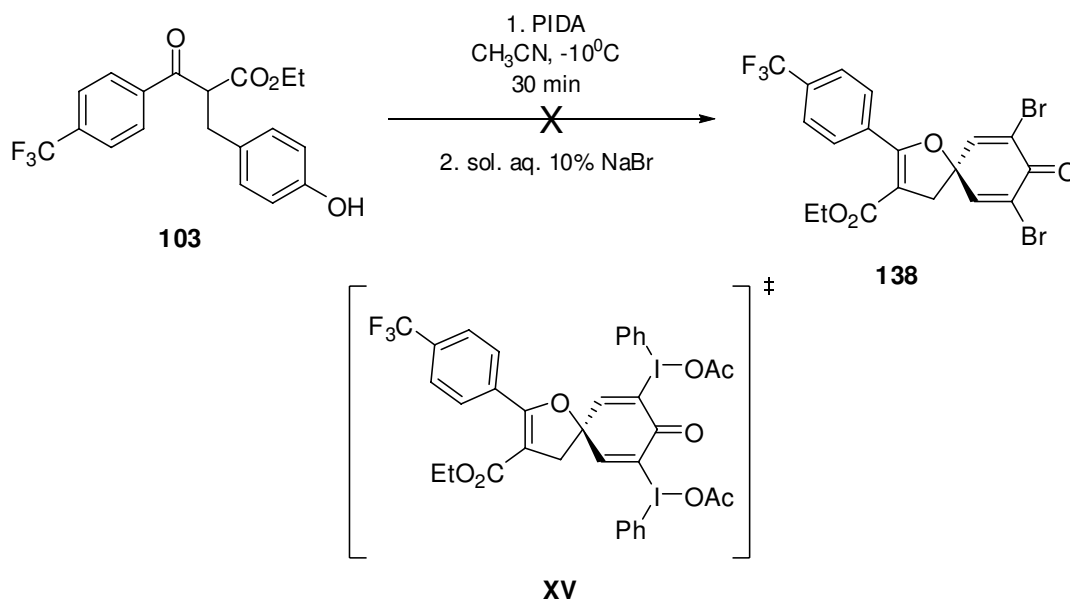
O tratamento desse composto em acetonitrila anidra e na presença do PIFA (**124**) à -10°C durante 15 minutos e posterior *work-up* com solução aquosa de cloreto de sódio saturada e solução aquosa 10% de ácido cítrico não resultou na formação de nenhum produto (Esquema 52).



Esquema 52. Tentativa de formação da espirocicloexadienona halogenada **136**.

A segunda tentativa foi realizada com o composto **103** na presença do agente oxidante PIDA e, na sequência, o *work-up* com solução aquosa de 10% NaBr. Novamente, nenhum resultado satisfatório foi obtido além do desaparecimento do produto oxidado **XV** (Esquema 53).

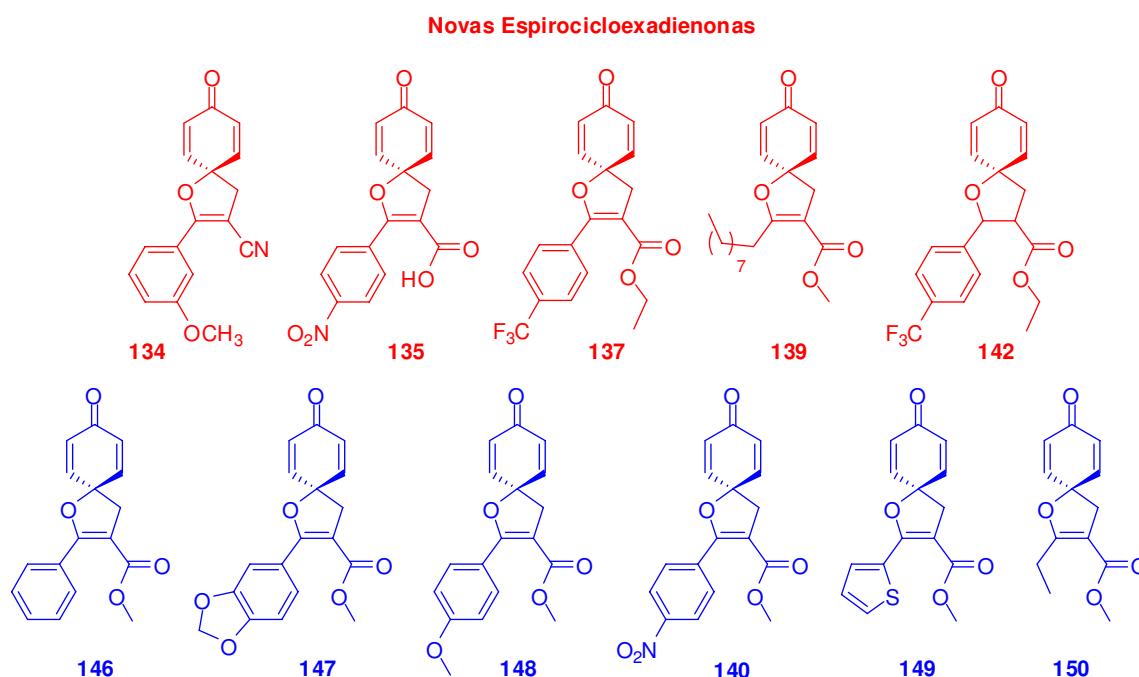
De uma maneira geral, tanto a reação de Mizoroki-Heck, quanto à reação de oxidação fenólica é de fácil execução experimental e não exigem muitos cuidados. Esses resultados abrem excelentes perspectivas para a preparação de espirocicloexadienonas com diferentes heteroátomos presentes no segundo anel (furanonas e pirrolidonas), além de permitir a preparação de anéis de diferentes tamanhos, visto que vários nucleófilos podem ser utilizados tais como, aminas, hidroxilas, iminas, ligações duplas e oximas podem ser usadas nessas reações (Figura 16).



Esquema 53. Nova tentativa para a síntese de um anel espiro halogenado.

4.4 Avaliação Biológica das Espirocicloexadienonas

Em relação à avaliação biológica, as espirocicloexadienonas sintetizadas estão sendo avaliadas pelo Prof. Marcelo Lancellotti, do Departamento de Bioquímica do Instituto de Biologia da UNICAMP. A presença do padrão espirocicloexadienona nesse tipo de substância nos levou a realizar um *screening* biológico visando avaliar a atividade antibacteriana dessas moléculas (Figura 19). Os estudos estão em andamento, entretanto os resultados obtidos são ainda preliminares, mas são bastante promissores. Nos testes realizados até então, esses compostos vêm apresentando atividade contra bactérias Gram-positivas multiresistentes (especificamente *Staphilococcus aureus* resistentes à metilina ou MRSA – Methicillin Resistents *S. aureus*).



Espirocicloexadienonas publicadas no *Synlett* 2009¹²²

Figura 19. Espirocicloexadienonas avaliadas num *screening* de atividade antibacteriana.

Nesses testes foi usada uma concentração de 100µg/L contra três linhagens padrão: duas MRSA (Rib 1 e BEC 9393) e uma *S. aureus* ATCC (American Type Culture Collection). O estudo vem em demonstrando que em concentrações mais baixas (12,5µg/L), a propriedade bactericida ainda se mantém (Figura 20).

Em relação às espirocicloexadienonas **135** e **139**, essas não apresentaram atividade biológica com a presença do grupo -CO₂H e de uma cadeia alquílica longa nas suas estruturas, respectivamente.

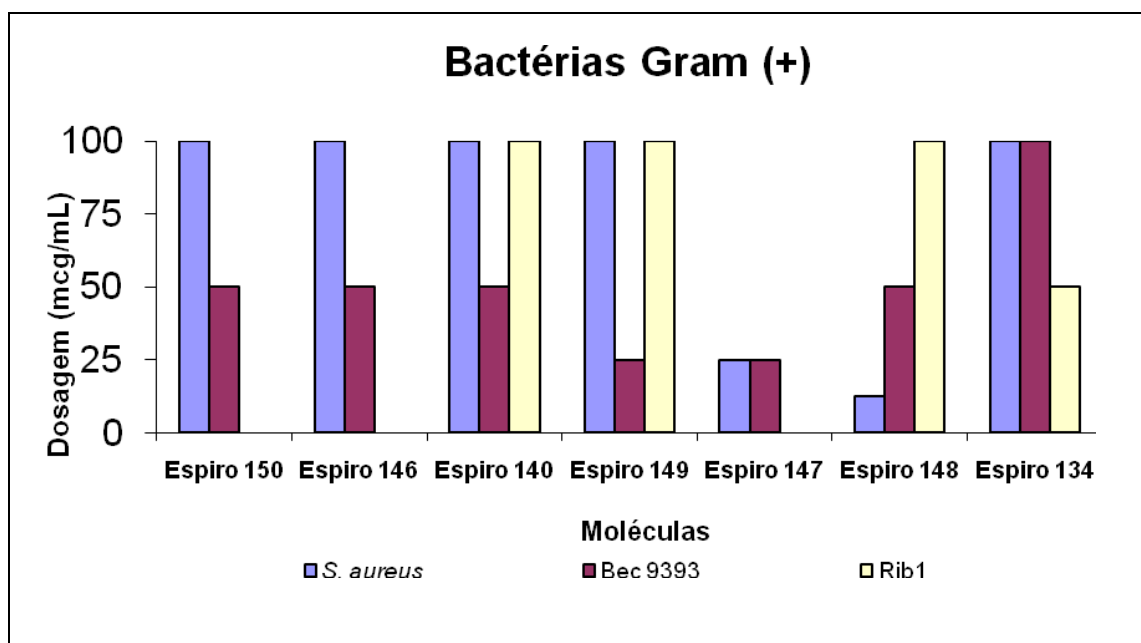


Figura 20. Screening biológico das espirocicloexadienonas sintetizadas.

Por outro lado, os compostos espiros **137** e **142**, contendo o grupo $-CF_3$, apresentaram ação antibiótica frente às linhagens de *Staphilococcus aureus*, inclusive a do tipo V 15 (VISA - Vancomycin Intermediary *S. aureus*).

Devido à natureza mais complexa da parede celular, as bactérias Gram-negativas são mais resistentes à ação de antibióticos, que não são capazes de cruzar efetivamente esta barreira lipídica. Para ter acesso à célula bacteriana, os antibióticos devem cruzar a parede celular através de canais protéicos de porina, embebidos na estrutura lipídica, que apresentam o interior com características hidrofílicas. Assim, antibióticos com maior atividade frente a bactérias Gram-negativa são aqueles que apresentam grupos ionizáveis em suas estruturas químicas. Atualmente, há apenas cerca de três compostos antibióticos com novos mecanismos de ação em estudos pré-clínicos Fase I, sendo que essas substâncias são de amplo espectro para microrganismos Gram-positivos ou para infecções do trato respiratório.¹³⁰

¹³⁰ Guimarães, D. O.; Momesso, L. S.; Pupo, M. T. *Quím. Nova* **2010**, 33, 667.

O cenário para bactérias Gram-negativas é ainda mais alarmante, pois não há nenhum composto com novo mecanismo de ação em ensaios pré-clínicos.¹³⁰

Os estudos para a determinação da concentração inibitória mínima estão em andamento,¹³¹ assim como, sobre o mecanismo de ação dessas substâncias,¹³² que podem vir a serem usadas como protótipos para o desenvolvimento de novos antibióticos, visto que as MRSA são apenas tratadas com antibióticos de última geração, como a vancomicina. Além disso, há poucos relatos de compostos antimicrobianos que desempenham diferentes mecanismos de ação como nova estratégia para o combate a doenças infecciosas. O conhecimento dos mecanismos bioquímicos e genéticos envolvidos na resistência bacteriana é de grande importância para se entender como a bactéria pode desenvolvê-la.

Portanto, todos esses estudos sintéticos aliados aos novos ensaios biológicos adotados nas triagens, podem acelerar o processo de descoberta de novos antibióticos, extremamente importantes num cenário de rápido desenvolvimento de resistência pelas bactérias aos agentes terapêuticos disponíveis.

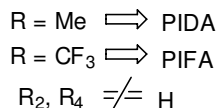
4.5 Mecanismo de Formação das Espirocicloexadienonas

Na literatura atual não se encontra um mecanismo concreto para as reações de oxidação fenólica na presença de reagentes de iodo hipervalente.¹³³ Na verdade, sabe-se que esses tipos de reagentes auxiliam, especificamente, na mudança de reatividade dos fenóis, isto é, passam de espécies nucleofílicas para eletrofílicas (“umpolung fenólico”).

¹³¹ Ferreira, B. R. V.; Martins, L. J.; Pirovani, R. V.; Coelho, F.; Lancellotti, M. *Trabalho não-publicado*.

¹³² Esses resultados serão parte da Tese de Doutorado da aluna Lucimara Julio Martins - IQ/UNICAMP.

¹³³ Sobre o mecanismo de oxidação fenólica e aplicações de iodo hipervalente ver: (a) Kürti, L.; Herczegh, P., Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 379. (b) Pelter, A.; Hussain, A.; Smith, G.; Ward, R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3879. (c) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299. (d) Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3552.

hidroxila do fenol (Esquema 53).^{119d}

Esquema 53. Proposta mecanística para explicar a formação das espirocicloexadienonas.

Uma vez formado esse complexo, o progresso da reação é diretamente influenciado pela nucleofugacidade do grupo λ^3 -iodanil-fenila, que é dirigido pela redução do iodo (III) com eliminação concomitante do iodo monovalente (iodobenzeno). Vale ressaltar que a capacidade de eliminação de um grupo λ^3 -iodanil-fenila é extremamente elevada. Assim, essa “hipernucleofugacidade” é uma hipótese aceitável para a ocorrência de um mecanismo dissociativo *via* um intermediário fenoxenium (PhO^+) em reações de desaromatização do fenol mediada por iodo (III) (Esquema 53)

Por outro lado, o caminho reacional pode seguir um mecanismo bimolecular associativo, onde a saída do grupo λ^3 -iodanil-fenila e a entrada do nucleófilo ocorra de maneira concertada, sem a presença do intermediário PhO^+ (Esquema 53). Outra possibilidade seria as espécies λ^3 -iodano-fenóxi e/ou seus derivados tautoméricos λ^3 -iodano-cicloexadienonila, formadas inicialmente, sofrerem uma segunda troca de ligante, permitindo a coordenação do nucleófilo ao iodo e, logo em seguida, ocorrer a eliminação redutiva do iodobenzeno, com a formação concomitante da ligação entre os dois ligantes (a unidade fenóxi/cicloexadienonila e o ligante nucleofílico permanente), por analogia com os processos de acoplamento mediados por metal de transição (Esquema 53).

Os mecanismos do tipo acoplamento-ligante foram propostos para descrever inúmeras reações promovidas por iodo (III) envolvendo a formação de ligação carbono-halogênio ou carbono-carbono. A capacidade de engajar em caminhos reacionais *via* acoplamento-ligante é, de fato, um dos critérios de reatividade que caracteriza a química das moléculas hipervalentes orgânicas dos elementos do grupo principal da tabela periódica. Ao mesmo tempo, esse tipo de mecanismo deve ser considerado quando se descreve a maneira pela qual os reagentes de iodo hipervalente promovem a desaromatização de fenóis, da mesma forma como as transformações fenólicas relacionadas usando reagentes organoestanho (IV) e organobismuto (V) polivalentes.^{119d}

Todas as descrições mecanísticas anteriores, e até mesmo outras empregando a intervenção de espécies radicais-livres, foram propostas, investigadas e parcialmente confirmadas ou invalidadas sem, no entanto, alcançar uma conclusão concreta em algum caso.

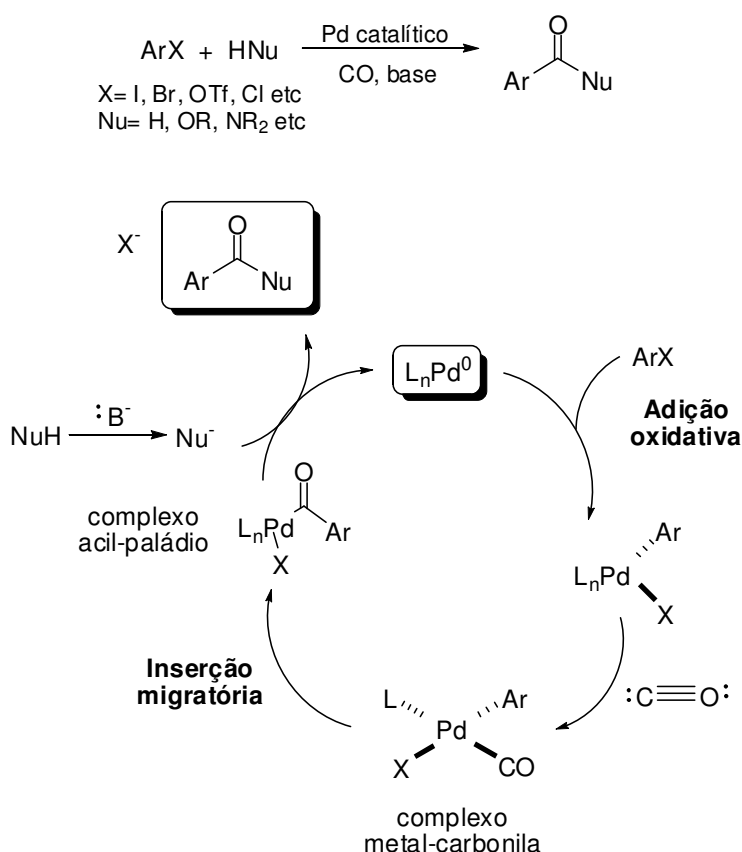
Essas séries de mecanismos para as reações de oxidação fenólica utilizando os reagentes de iodo hipervalente ainda são assunto de muito debate na literatura.¹¹⁹ Como para inúmeras reações orgânicas, o caminho mecanístico pode seguir determinada direção ou outra, dependendo das condições reacionais empregadas.

De uma maneira geral, a literatura afirma que determinados parâmetros físicos e os tipos de solvente são relevantes nessas reações. A natureza dos ligantes também apresenta uma forte influência na reatividade do átomo de iodo (III), assim como, a natureza do fenol de partida. Ao mesmo tempo, a escolha do caminho mecanístico também é dependente da regioquímica e da natureza estereoeletrônica dos substituintes no anel fenólico inicial.¹¹⁹

5. Reações de Ciclocarbonilação com Adutos de MBH para a Síntese de Ftalidos, Indanonas e β -Espirolactona.

5.1 Reações de Carbonilação Catalisadas por Paládio

As reações de carbonilação de haletos ou triflatos de arila ou vinila constituem um poderoso método sintético para a preparação direta de compostos carbonílicos, tais como cetonas, aldeídos, ésteres, lactonas, amidas e lactamas. O escopo geral destas reações, bem como o ciclo catalítico para a sua ocorrência é apresentado no esquema 54.¹³⁴



¹³⁴ (a) Kollár, L. Em: *Modern Carbonylation Methods* 1st Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008, cap. 01. (b) Colquhoun, H. M.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. Em: *Carbonylation*, Plenum Press, New York, 1991. (c) Vasapollo, G.; Mele, G. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1397.

A química de coordenação dos complexos metal-carbonila pode ser, em grande parte, entendida a partir do diagrama de orbitais moleculares do CO, que mostra claramente o orbital 2σ (orbital não-ligante com maior contribuição do oxigênio) em energia muito inferior ao orbital 3σ (HOMO, orbital não-ligante com maior contribuição do carbono), de acordo com a Figura 21. Considerando que a ligação química com metais de transição se dá a partir do HOMO do ligante, podemos entender o fato do CO coordenar-se com metais de transição através do átomo de carbono, e não do oxigênio.

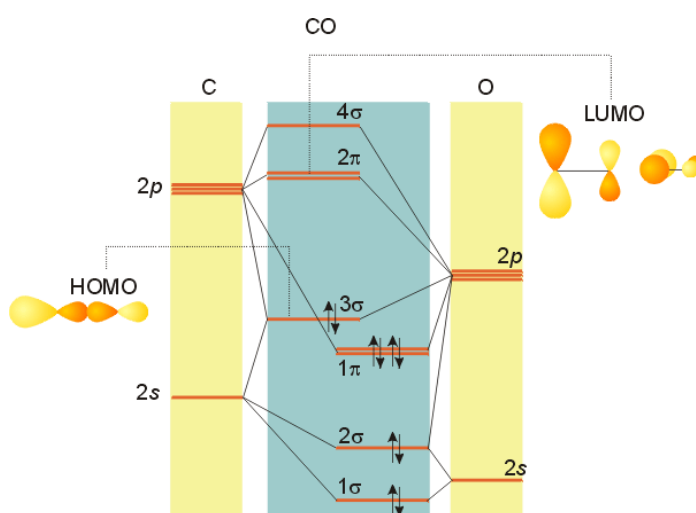


Figura 21. Diagrama qualitativo de orbitais moleculares para o CO. Adaptado da ref. 53.

A alta estabilidade de complexos metálicos coordenados ao CO pode ser explicada de acordo com a teoria da retrodoação nesses complexos: enquanto o ligante (através de seu HOMO, σ_{C-O}) doa densidade eletrônica a um orbital d vazio do metal, tornando-o rico eletronicamente, o metal doa densidade eletrônica simultaneamente ao LUMO do CO ($\pi_{C=O}^*$) através de um orbital d preenchido, em simetria e energia adequadas (Figura 22).⁵³

Essa interação sinérgica metal-ligante torna a ligação entre os mesmos mais forte que a esperada para esses complexos, tornando-os bastante estáveis, a ponto de vários complexos homolépticos desta classe poderem ser isolados e manipulados com facilidade na presença de ar e umidade como, por exemplo, $\text{Fe}(\text{CO})_5$, $\text{Ni}(\text{CO})_4$, $\text{Cr}(\text{CO})_6$ etc.⁵³ Por sua vez, o complexo $\text{Pd}(\text{CO})_4$ é instável em temperaturas superiores a -130°C , perdendo CO gasoso e oxidando-se na forma de Pd *black*.⁵³ Por outro lado, complexos contendo ligações Pd-CO podem ser gerados *in situ* na presença de CO a partir de complexos do tipo $\text{Pd}(\text{PR}_3)_4$.

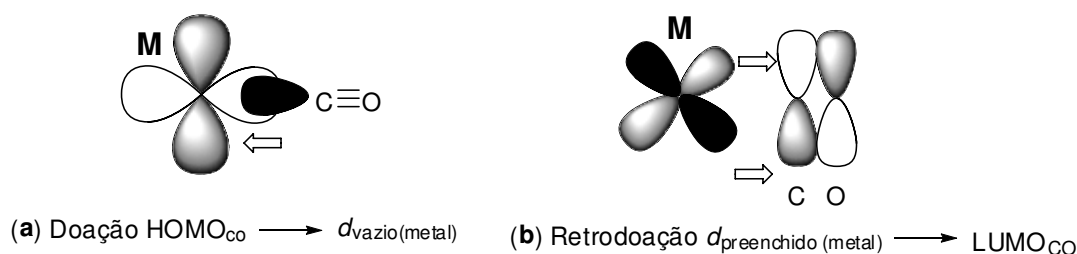
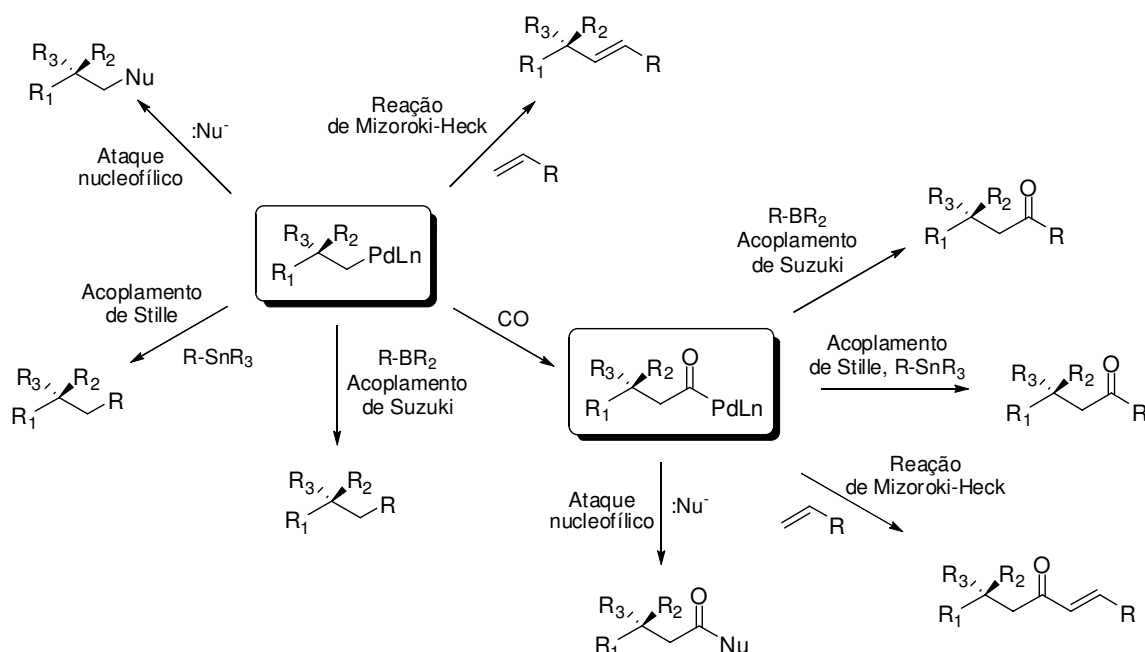


Figura 22. Retrodoação em complexos metal-carbonila.

As reações de ciclização carbonilativas mediadas por paládio permitem o acesso a complexos organopaládio estáveis, constituindo assim uma fantástica plataforma para o desenvolvimento de reações *tandem* e para estratégias sintéticas visando à ampliação de diversidade molecular (Esquema 52).¹³⁵ Ao mesmo tempo, essas reações não fornecem apenas vias de acesso à diversificação, mas também são acompanhadas de um aumento significativo da complexidade molecular inerente à natureza do substrato insaturado empregado como material de partida.

¹³⁵ (a) Negishi, E. -i.; Copéret, C.; Ma, S.; Mita, T.; Sugihara, T.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5904. (b) Negishi, E. -i.; Ma, S.; Amanfu, J.; Copéret, C.; Miller, J. A.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5919.



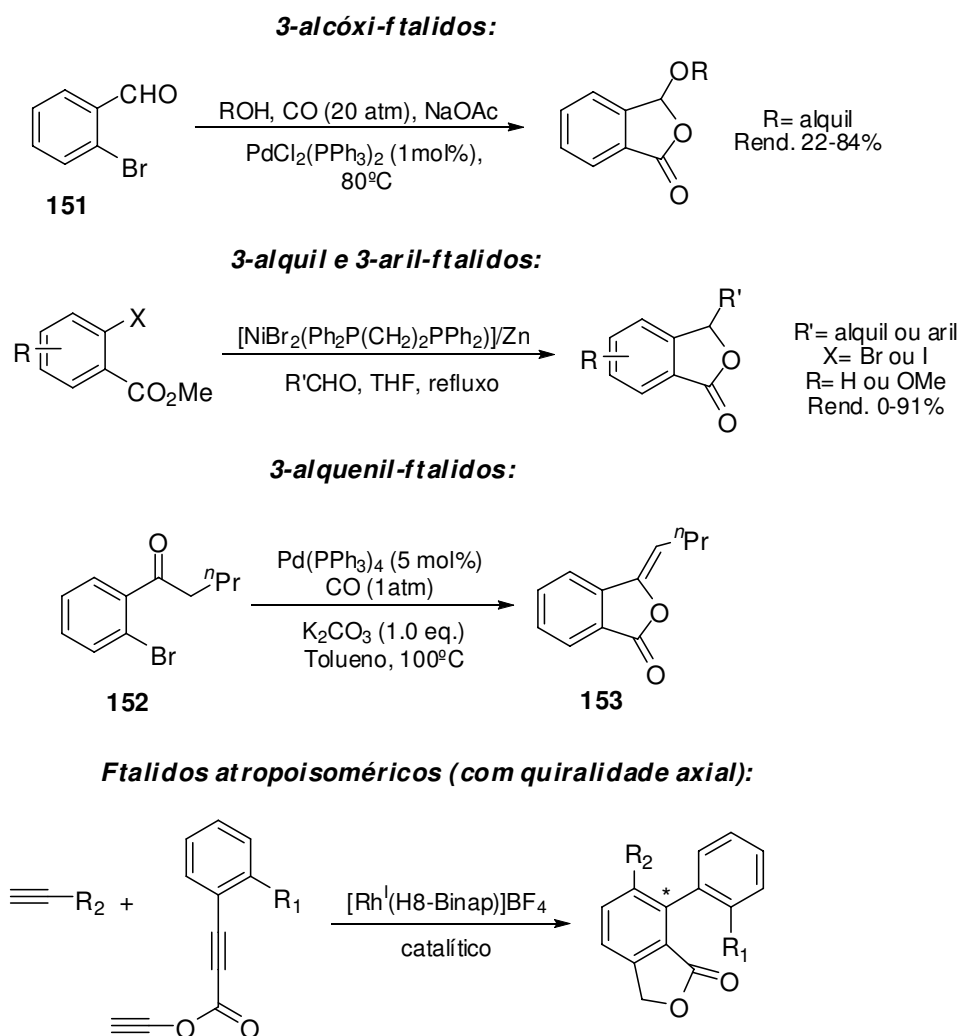
Esquema 55. Intermediários organopaládio estáveis.

5.2 Síntese de Ftalídeos

Os ftalídeos (benzolactonas de cinco membros) são produtos naturais encontrados em plantas, alguns dos mesmos exibindo atividades fungicida, bactericida, herbicida e analgésica. Alguns desses compostos têm sido também empregados no tratamento de doenças cardíacas e circulatórias.¹³⁶

¹³⁶ (a) Clarke, S. I.; Kasun, B.; Prager, R. H.; Ward, D. *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 2483. (b) Mullady, E. L.; Millett, W. P.; Yoo, H.; Weiskopf, A. S.; Chen, J.; DiTullio, D.; Knight-Connoni, V.; Hughes, D. E.; Pierceall, W. E. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 2086. (c) Buck, J.; Clemon, N. G.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1985**, 2399. (d) Chan, D. M. T.; Marder, T. B.; Milstein, D.; Taylor, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6385. (e) Krafft, G. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5459.

Se por um lado a síntese de 3-alcóxi-,¹³⁷ 3-alkil- e 3-aryl-ftalídeos^{138a,b} encontra-se razoavelmente bem documentada na literatura, o mesmo não ocorre com os 3-alquenil-ftalídeos, salvo exemplo prévio fornecido por Shibasaki e colaboradores,¹³⁹ no qual um complexo acil-paládio gerado a partir de um brometo arílico foi interceptado internamente por um enolato de cetona (Esquema 56).



Esquema 56. Exemplos de síntese de ftalídeos empregando catálise homogênea.

¹³⁷ Shim, S. C.; Lee, D. Y.; Jiang, L. H.; Kim, T. J.; Cho, S. –D. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 363.

¹³⁸ Para alguns exemplos recentes, vide: (a) Rayabarapu, D. K.; Chang, H. –T.; Cheng, C. –H. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2991. (b) Tanaka, K.; Nishida, G.; Wada, A.; Noguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6510. (c) Kapoor, M.; Dhawan, S. N.; Mor, S.; Bhatia, S. C.; Gupta, S. C.; Hundal, M. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5027. (d) Witulski, B.; Zimmermann, A. *Synlett* **2002**, 1855.

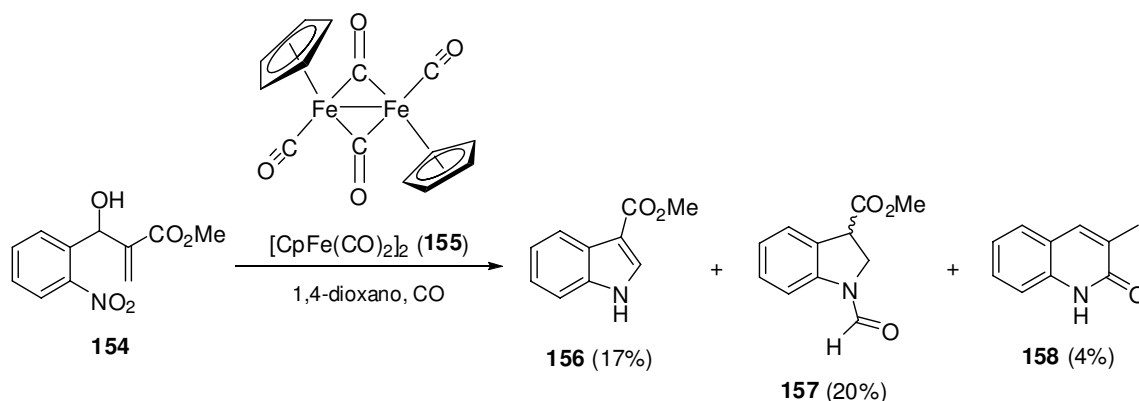
¹³⁹ (a) Uozumi, Y.; Mori, E.; Mori, M.; Shibasaki, M. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 399, 93. (b) Negishi, E. –i.; Copéret, C.; Sugihara, T.; Shimoyama, I.; Zhang, Y.; Wu, G.; Tour, J. M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 425.

Em relação à síntese assimétrica de ftalídeos, Tanaka e *cols.* relataram a preparação desses compostos, axialmente quirais (atropoisoméricos), por meio de ciclotrimerização cruzada de alcinos catalisada pelo complexo catiônico $[Rh^I(H_8-Binap)]$ (Esquema 56).¹³⁹

5.3 Síntese Estereosseletiva de α -Alquenil-Ftalídeos

Neste capítulo descrevemos a preparação de α -alquenil-ftalídeos a partir de adutos de MBH empregando uma alternativa simples, rápida, barata e eficiente que os métodos convencionais já descritos. A maioria dos métodos importantes para a síntese desses compostos é a reação de Wittig entre um ílideo estabilizado e um anidrido cíclico. Em muitos casos, a reação origina uma mistura de isômeros (*E/Z*) e é limitada pela estrutura dos ílideos disponíveis.¹⁴⁰

Na verdade, um dos relatos constantes na literatura acerca da utilização de adutos MBH em reações de carbonilação descreve heterocíclicos nitrogenados em baixos rendimentos, empregando o complexo dimérico de ferro $[CpFe(CO)_2]_2$ (**155**) como catalisador (Esquema 57).¹⁴¹

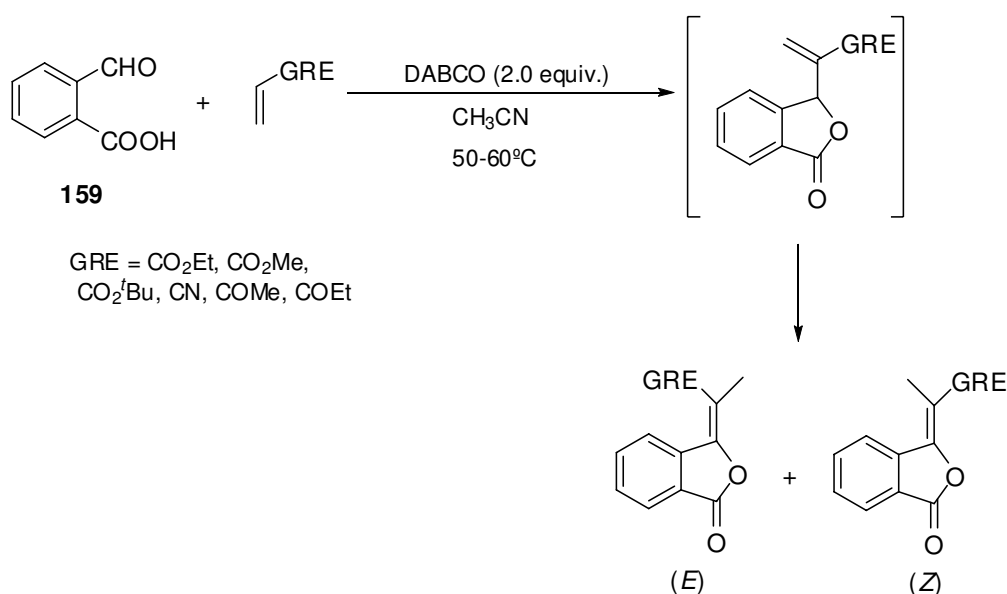


Esquema 57. Utilização de adutos de MBH em reações de carbonilação.

¹⁴⁰ (a) Abell, A. D.; Clark, B. M.; Robinson, W. T. *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 1243. (b) Zhu, J.; Kayser, M. M. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1179. (c) Babin, P.; Dunogues, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3071. (d) Kayser, M. M.; Hatt, K. L.; Hooper, D. L. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 1985.

¹⁴¹ O'Dell, D. K.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 747.

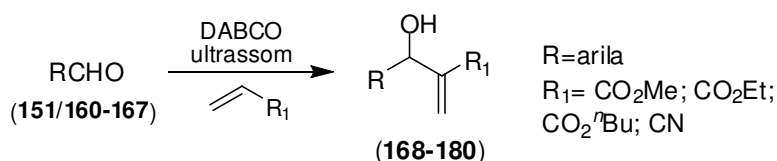
Outro precedente encontrado na literatura descreve a preparação de ftalídeos empregando os adutos MBH obtidos a partir de 2-carbóxi-benzaldeídos (Esquema 58).¹⁴² Apesar de essa metodologia ser interessante é, no nosso entender, restritiva. Vale salientar que a obtenção desses produtos naturais com diferentes padrões de substituição no anel aromático não é trivial.



Esquema 58. Síntese de ftalídeos a partir de 2-carbóxi-aldeídos.

Para avaliar a generalidade da metodologia de preparação de ftalídeos por meio da reação de ciclocarbonilação de adutos MBH, catalisadas por paládio, utilizamos aldeídos aromáticos *orto*-halogenados com diferentes tipos de substituintes (retiradores e doadores de elétrons). Esses aldeídos foram utilizados na preparação dos adutos de MBH, que posteriormente foram empregados na síntese dos ftalidos. Na tabela abaixo se encontram os resultados obtidos nessa etapa.

¹⁴² Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Synlett* **2003**, 3, 357.



Esquema 59. Preparação dos adutos de MBH.

Tabela 8. Escopo de aldeídos para a preparação dos adutos de MBH.

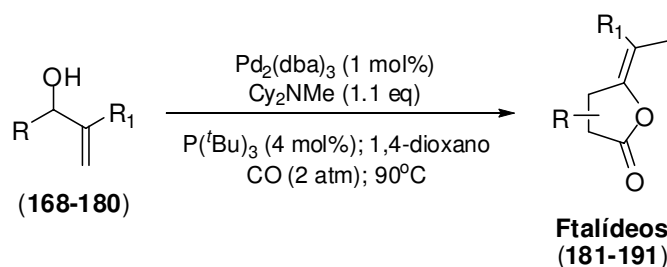
Entrada	Adutos de MBH	Tempo (h)	%
1	168 , R= 2-Br-Ph; R ₁ = CO ₂ Me	18	92
2	169 , R= 2-Br-Ph; R ₁ = CO ₂ ⁿ Bu	96	85
3	170 , R= 2-Br-Ph; R ₁ = CN	7	93
4	171 , R= 2-Br-Ph; R ₁ = CO ₂ Et	2	60
5	172 , R= 4-Br-3-Me-pirazoloil; R ₁ = CO ₂ Me	8	60
6	173 , R= 6-Br-piperonil; R ₁ = CO ₂ Me	96	72
7	174 , R= 4-Cl-3-quinoloil; R ₁ = CO ₂ Me	1	94
8	175 , R= 4-Cl-3-quinoloil; R ₁ = CO ₂ Et	15	98
9	176 , R= 2-Br-Tioenil; R ₁ = CO ₂ Me	20	98
10	177 , R= 2-Br-5-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Me	2	81
11	178 , R= 2-Br-5-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	3	87
12	179 , R= 2-Br-3-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Me	7	80
13	180 , R= 2-Br-3-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	2	98

Considerando então os precedentes apresentados, submetemos todos os adutos de MBH à reação de carbonilação utilizando o sistema Pd₂(dba)₃/P(^tBu)₃/Cy₂NMe em 1,4-dioxano, na presença de monóxido de carbono (2 atm), conforme metodologia semelhante descrita por Fu e colaboradores.¹⁴³

De uma maneira geral, a utilização de adutos de MBH com a hidroxila livre permitiu a obtenção de uma variedade de benzolactonas de cinco membros (Esquema 59). Cabe salientar que os primeiros exemplos empregando essa metodologia foram realizados pelo aluno César Henrique Pavam, juntamente com a colaboração da Profa. Dra. Regina Buffon (IQ - UNICAMP).¹⁴⁴ Na realidade, o nosso objetivo é aumentar o escopo da reação e tentar preparar 3-alkyl-ftalídeos quirais.

¹⁴³ (a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10. (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. **2001**, *123*, 6989.

¹⁴⁴ (a) Pavam, C. H. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2005. (b) Coelho, F.; Veronese, D.; Pavam, C. H. P. de Paula, V. I.; Buffon, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4563.



Esquema 60. Preparação de ftalidos a partir de adutos de MBH.

Tabela 9. Formação de 3-alquenil-ftalídeos.

Entrada	Adutos de MBH	Tempo (h)	Ftalidos (%)
1	168 , R= 2-Br-Ph; R ₁ = CO ₂ Me	15	181 , (75)
2	169 , R= 2-Br-Ph; R ₁ = CO ₂ ⁿ Bu	78	182 , (68)
3	170 , R= 2-Br-Ph; R ₁ = CN	15	183 , (63)
4	171 , R= 2-Br-Ph; R ₁ = CO ₂ Et	24	184 , (69)
5	172 , R= 4-Br-3-Me-pirazoloil; R ₁ = CO ₂ Me	48	185 , (15)
6	173 , R= 6-Br-piperonil; R ₁ = CO ₂ Me	15	186 , (96)
7	174 , R= 4-Cl-3-quinoloil; R ₁ = CO ₂ Me	15	187 , (73)
8	175 , R= 4-Cl-3-quinoloil; R ₁ = CO ₂ Et	18	188 , (60)
9	176 , R= 2-Br-Tioenil; R ₁ = CO ₂ Me	72	189 , (77)
10	177 , R= 2-Br-5-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Me	16	190 , (76)
11	178 , R= 2-Br-5-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	25	191 , (71)
12	179 , R= 2-Br-3-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Me	20	192 , (0)
13	180 , R= 2-Br-3-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	20	192 , (0)

A confirmação estrutural de todos os 3-alquenil-ftalidos sintetizados foi efetuada por meio da espectroscopia de absorção na região do IV, das espectroscopias de RMN de ¹H, ¹³C (DEPT-135), RMN 2D (¹H, ¹H COSY e ¹H, ¹³C HETCOR) e da espectrometria de massas de alta resolução por impacto de elétrons.

De acordo com a análise do espectro na região do IV do 3-alquenil-ftalídeo **181** evidenciou-se uma banda de absorção intensa em 1708 cm⁻¹, referente ao estiramento C=O de éster conjugado e uma banda de absorção em 1781 cm⁻¹, referente ao estiramento C=O de lactona.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C indicavam a presença de um único diastereoisômero e, para confirmar esse fato conduzimos experimentos de incremento de nOe na amostra, irradiando os hidrogênios da metoxila (δ 3,91 ppm) e da metila vinílica (δ 2,28 ppm), em CDCl_3 a temperatura ambiente. Dependendo dos incrementos observados nos hidrogênios do anel aromático, esperávamos obter evidências concretas da estereoquímica *E* ou *Z* da dupla ligação tetra-substituída. Contudo, o incremento observado foi modesto, apesar de ser muito evidente, indicando a estereoquímica *E* para o 3-alquenil-ftalídeo **181**, conforme representado na Figura 23.

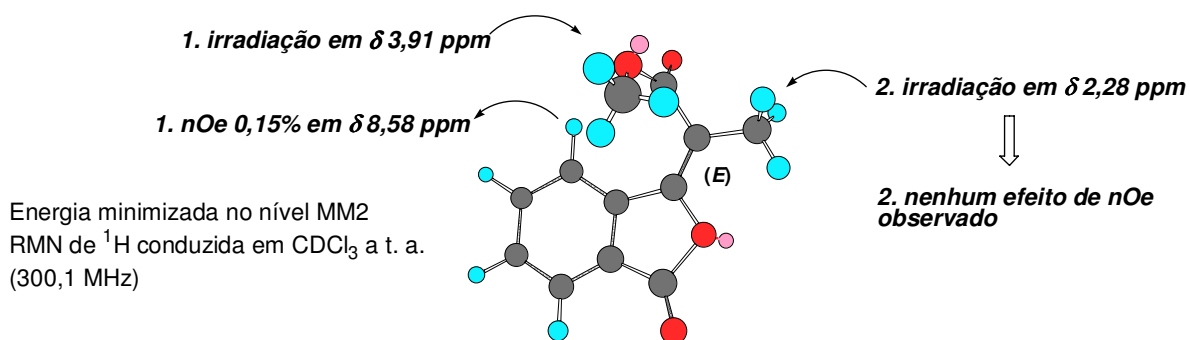
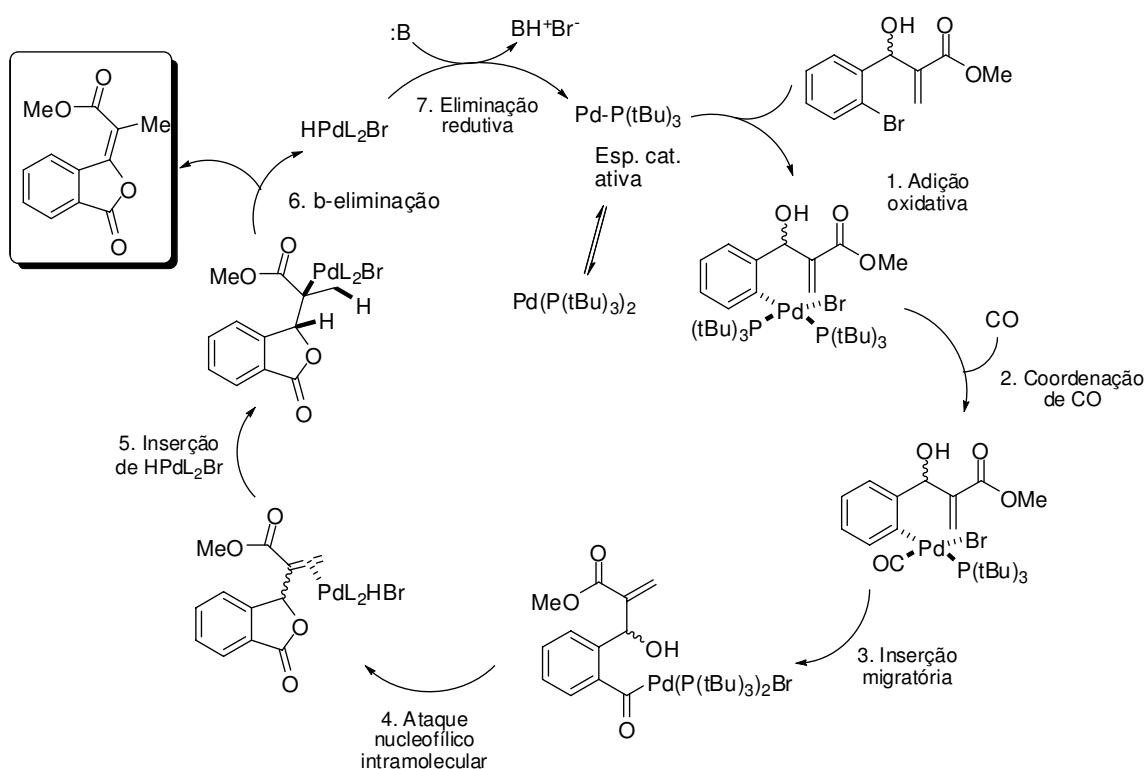


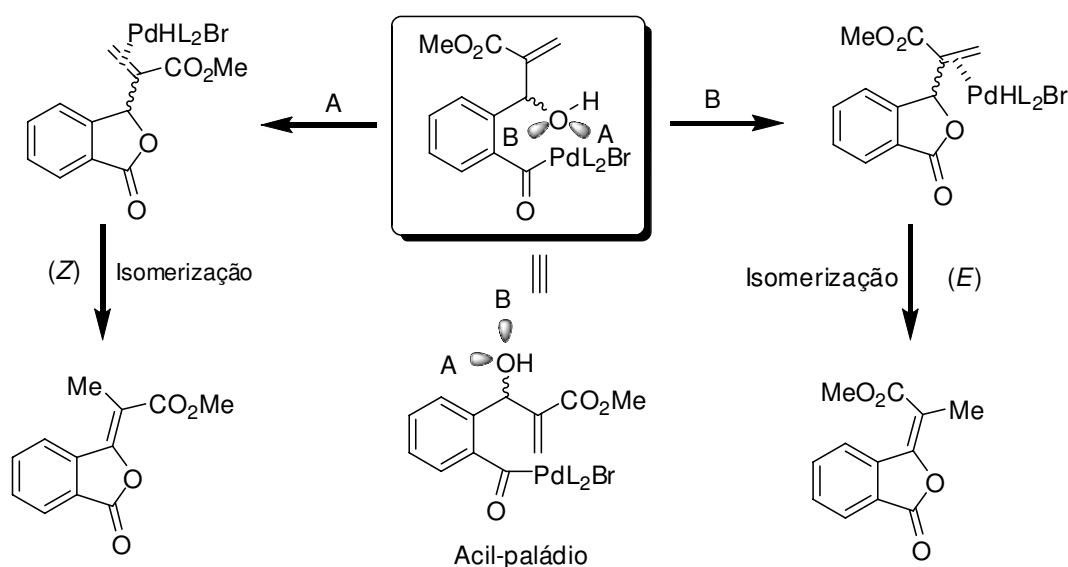
Figura 23. Principais incrementos de nOe observados no ftalídeo **181**.

Após a caracterização do ftalídeo **181**, propusemos um mecanismo provável para a sua formação *via* reação *tandem* ciclocarbonilação/isomerização, ambas catalisada por paládio (Esquema 60).



Esquema 61. Mecanismo proposto para a formação do 3-alquenil-ftalídeo **181**.

Aparentemente, a etapa determinante da estereoquímica da ligação dupla é o ataque nucleofílico intramolecular (etapa 4, ciclização 5-*O*-*exo*-trig), muito embora desconheçamos as razões que governam a preferência pelo diastereoisômero *E*. Um possível argumento seria a minimização da repulsão eletrônica entre os pares eletrônicos não compartilhados dos oxigênios *sp*³ do éster metílico e da lactona de cinco membros. No esquema seguinte encontram-se representados os dois possíveis caminhos que levam ao diastereoisômero *E* e *Z*.¹⁴⁴



Esquema 62. Possíveis caminhos para a seletividade E/Z observada no ftalídeo **181**.

Uma observação bastante interessante que cabe ressaltar é demonstrada na tabela 9, entradas 7 e 8. A reação de ciclocarbonilação empregando o aduto de MBH **174** como substrato ocorreu satisfatoriamente para a formação do ftalídeo **184**, com uma razão diastereoisomérica de 95:5 (*E/Z*). Por outro lado, quando essa mesma reação foi executada na presença do aduto de MBH **175** notamos a perda da estereosseletividade do processo, após a formação de **184**, em comparação ao análogo metoxilado. Nesse caso, obtivemos uma diastereosseletividade *E/Z* = 4:1, de acordo com a integração observada no espectro de RMN de ^1H da mistura diastereoisomérica. Com base nos experimentos de NOESY unidimensional nos deparamos mais uma vez com incrementos modestos, muito embora conclusivos.

Em geral, os ftalídeos foram obtidos em rendimentos considerados de moderados a bons, com exceção de um único ponto. De acordo com a Tabela 9 se observa o baixo rendimento na preparação do ftalídeo **185**, derivado do pirazol, podendo ser justificado pelas inúmeras purificações que foram realizadas.

Portanto, a estereoquímica relativa dos ftalidos foi determinada por experimentos de nOe diferencial e apresentou, na maioria dos casos, uma razão diastereoisomérica de 95:5 (*E/Z*), muito embora os incrementos observados tenham sido muito modestos, apesar de claros. Os resultados demonstram a exequibilidade da estratégia e a versatilidade dos adutos de MBH como substratos para essas reações de ciclização carbonilativa (5-*exo-trig*).

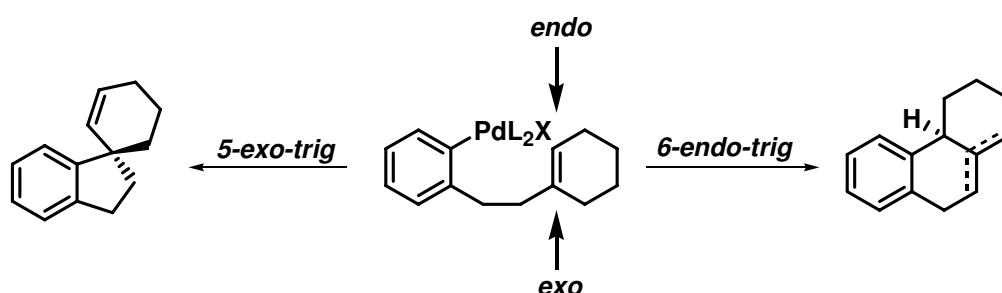
5.4 Síntese de Indanonas

No final da década de 1970 o interesse de alguns pesquisadores direcionou-se para a possibilidade de desenvolvimento de uma versão intramolecular para a reação de Heck. Contudo, os resultados foram desanimadores, e a metodologia permaneceu praticamente abandonada até o final da década de 1980, quando estudos intensivos foram retomados, contribuindo para o estabelecimento de conclusões importantes, a saber:¹⁴⁵

- a reação é altamente eficiente para a síntese de anéis de 5 a 7 membros, não havendo indicações claras acerca de reversibilidade do processo;
- alguns exemplos da literatura indicam que a reação pode ser adaptada para a construção de sistemas fundidos, como bicíclos com pontes e anéis policíclicos;
- a facilidade na formação estereocontrolada de centros quaternários por meio desta metodologia é particularmente interessante.

¹⁴⁵ (a) Negishi, E. -i.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365. (b) Link, J. T.; Overman, L. E. In *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich e P. J. Stang, Wiley-VCH, Chichester, 1998, pp. 231. (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (d) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.

De acordo com as regras de Baldwin,¹⁴⁶ existem dois caminhos para a ocorrência de reações de ciclização na versão intramolecular da reação de Heck. O esquema seguinte exemplifica a formação de anéis de cinco e de seis membros (os mais comuns na maioria das aplicações deste tipo de reação).



Esquema 63. Regras de Baldwin aplicadas à reação de Heck intramolecular.

A unidade indânica consiste de um benzeno fundido a um anel ciclopentânico, podendo conter substituintes, tanto no anel aromático quanto no alifático. A rigidez e a planaridade são características importantes deste esqueleto, que está presente em diversas moléculas com atividade biológica de interesse, incluindo fármacos em comercialização, como o Indanavir[®] um inibidor da HIV-protease e o Aricept[®] utilizado no tratamento do mal de Alzheimer.¹⁴⁷

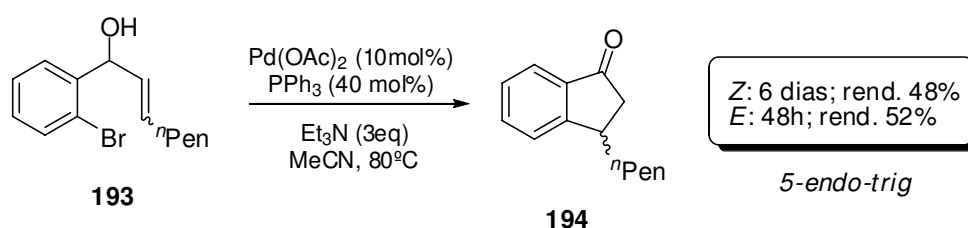
Diante da importância dos compostos que possuem o esqueleto indânico, um grande número de métodos sintéticos tem sido desenvolvido nos últimos anos.¹⁴⁸ Dentre as metodologias para a síntese de indanos e derivados, as reações de cicloadição, juntamente com a acilação de Friedel-Crafts, estão as mais utilizadas.

¹⁴⁶ (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) Baldwin, J. E. *et al.*; *Chem. Commun.* **1976**, 736.

¹⁴⁷ Ferraz, H. M. C.; Aguilár, A. M.; Jr. L. F. S.; Craveiro, M. V. *Quím. Nova* **2005**, 68, 703.

¹⁴⁸ (a) Kesavan, S.; Panek, J. S.; Jr, J. A. P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5203.; (b) Gagnier, S. V.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4804.

Até o final de 2004, nenhum trabalho tratando da utilização de adutos de MBH em reações de Heck intramoleculares havia sido descrito na literatura. Com isso, buscamos empregar em nossos experimentos novas condições para a reação de Heck intramolecular com substratos estruturalmente análogos como, por exemplo, álcoois alílicos aromáticos bromados, conforme descrito por Gaudin em 1991 (Esquema 64).¹⁴⁹

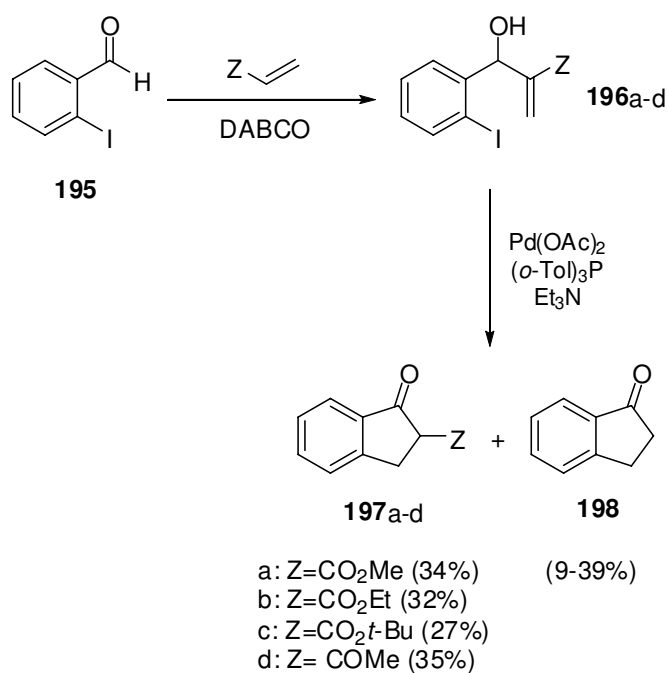


Esquema 64. Síntese de indanonas a partir de adutos de MBH.

Em 2004, um grupo de pesquisas coreano descreveu a utilização de adutos de MBH aromáticos *orto*-iodados em reações de Heck intramoleculares, conforme designado a seguir (Esquema 65).¹⁵⁰ Esses pesquisadores empregaram o paladaciclo de Hermann como catalisador, gerado *in situ*, observando o modelo de ciclização 5-endo-trig, conforme esperado. Contudo, os rendimentos descritos são modestos tornando a metodologia pouco atraente do ponto de vista sintético.

¹⁴⁹ Gaudin, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6113.

¹⁵⁰ Park, J. B.; Ko, S. H.; Hong, W. P.; Lee, K. J. *Bull. Koren Chem. Soc.* **2004**, 25, 927.

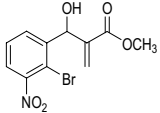
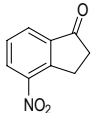
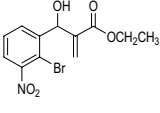
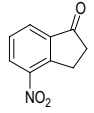


Esquema 65. Formação de indanonas a partir de adutos de MBH.

Dentro desse contexto, quando passamos a trabalhar com os adutos de MBH que apresentam substituintes NO₂ em posição *meta* (entradas 12 e 13 - Tabela 9). Esses foram diretamente empregados às condições reacionais de Fu¹⁴³ e, surpreendentemente, constatamos a formação de indanonas, conforme a Tabela 10.

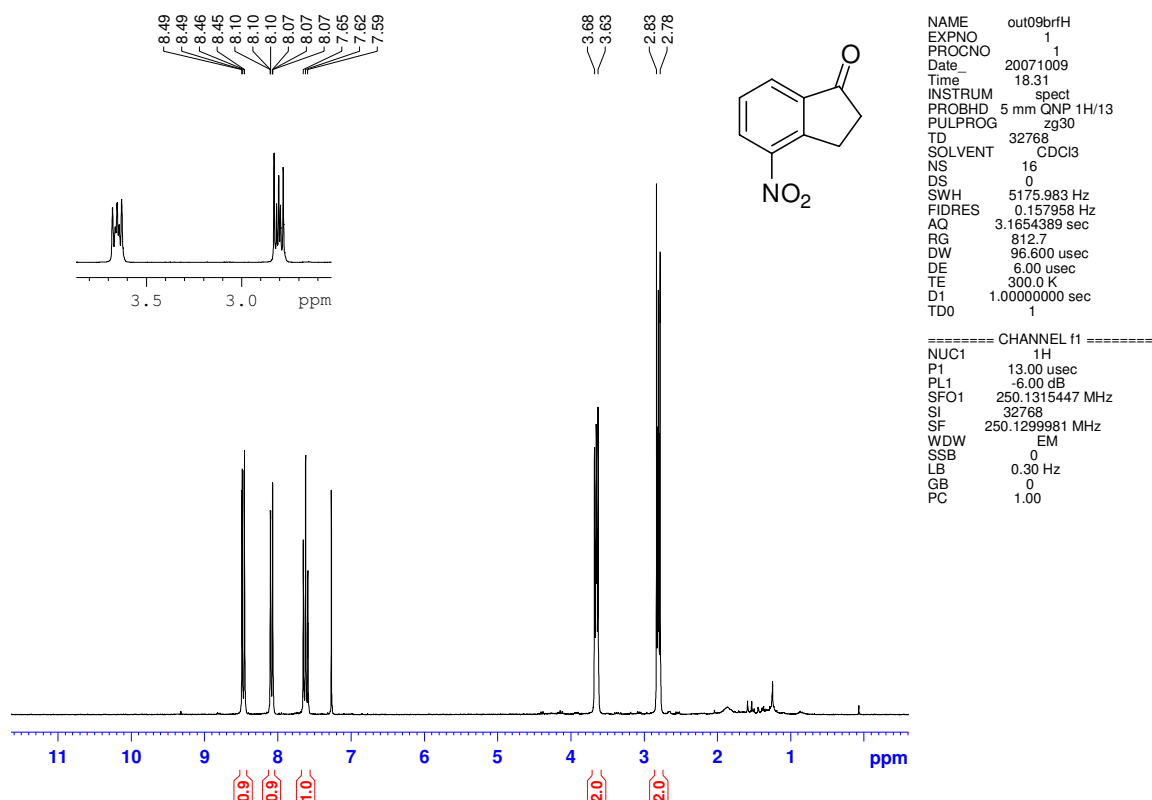
Vale ressaltar que a presença do grupo NO₂ em posição 5 no aduto de MBH que após submetido à reação de ciclocarbonilação, deu origem a formação dos ftalídeos **190** e **191** (entrada 10 e 11 - Tabela 9).

Tabela 10. Formação das indanonas **192** a partir de adutos de MBH.

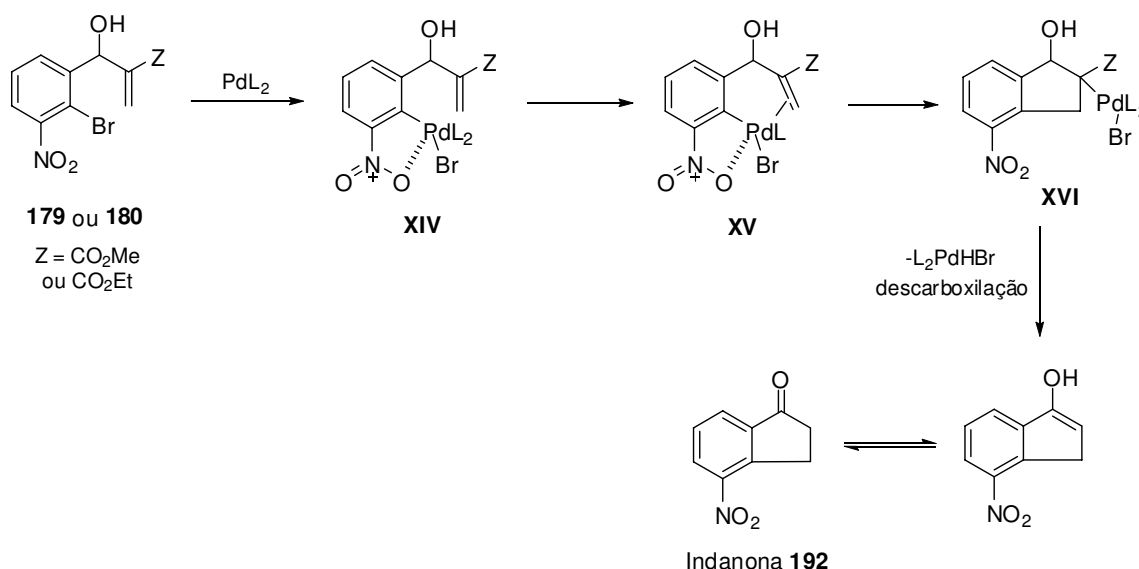
Aduto de MBH	Tempo de reação (h) ^a	Indanonas	(%)
	20		47
	20		50

^a Condição reacional: Pd₂(dba)₃ (1 mol%); P(^{*t*}Bu)₃ (4 mol%); Cy₂NMe (1.1 eq); 1,4-dioxano; CO (2 atm); 70-90^oC.

As indanonas sintetizadas foram caracterizadas pela análise de espectroscopia de RMN de ¹H. De acordo com o espectro de RMN de ¹H do composto **192** (Figura 24), observa-se o aparecimento de dois multipletos em 3,68- 2,78 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos do anel de cinco membros.

**Figura 24.** Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **192**.

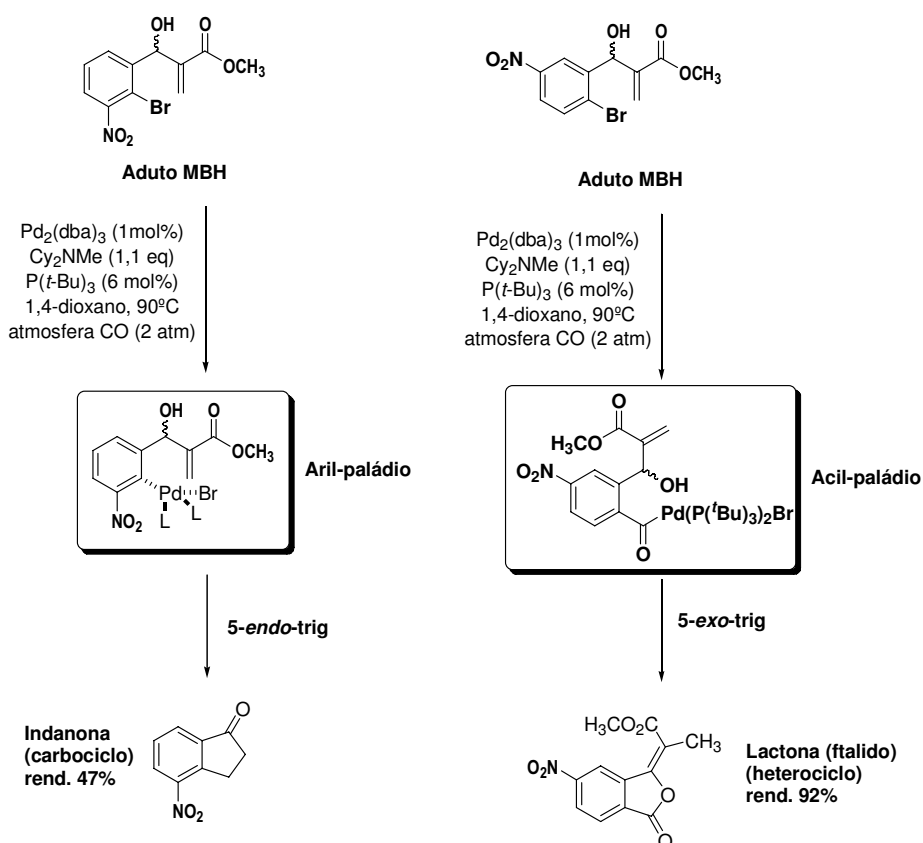
Além disso, apresentamos no esquema abaixo uma proposta mecanística que evidencie a ocorrência de uma reação de Heck intramolecular para a formação dessas indanonas (Esquema 66).



Esquema 66. Proposta mecanística para a obtenção de indanonas via adutos MBH.

O mecanismo acima se inicia com a adição do bromo no centro de coordenação do metal (adição oxidativa) resultando no complexo de paládio II **XIV**. Acreditamos que antes mesmo da inserção do CO no centro metálico ocorrer, o Pd se coordena ao grupo metilênico do aduto MBH formando o intermediário **XV**, que por sua vez é seguido pela inserção migratória na ligação σ C-Pd **XVI**. Na última etapa o paládio é liberado por meio de uma reação de β -eliminação e no próprio sistema *in situ* ocorre a descarboxilação gerando o enol, que é tautomerizado à cetona (indanona) de interesse.

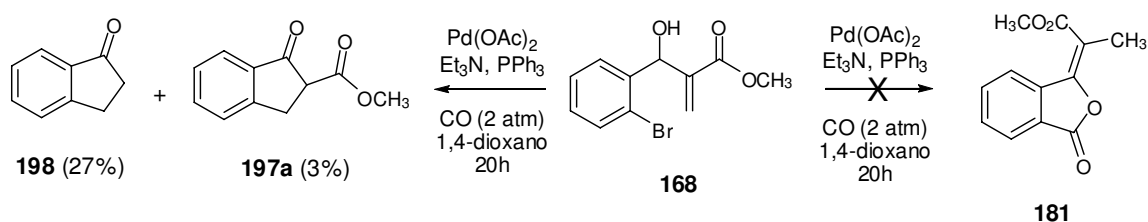
Neste ponto do trabalho, podemos observar uma interessante e clara diferença de reatividade entre complexos aril-paládio e acil-paládio derivados de adutos de MBH, uma vez que esses sofrem pronta ciclização para fornecer os carbocíclicos e heterociclos esperados, dependendo da localização dos substituintes no anel aromático (Esquema 67).



Esquema 67. Reatividades de complexos aril e acil-paládio derivados de adutos MBH.

Com as indanonas obtidas acreditamos que a presença do grupo NO_2 na posição *meta* nos adutos MBH exerce um efeito eletrônico relevante no mecanismo reacional. Esses resultados inéditos e interessantes fizeram com que extendessemos o estudo metodológico para diferentes adutos de MBH contendo, principalmente, o grupo NO_2 em posição *meta* com o intuito de formar indanonas *via* metodologia de Fu e Littke.¹⁴³

Após a síntese desses novos adutos de MBH, o nosso próximo passo seria executar a reação de ciclização, mas infelizmente nenhum produto de interesse foi observado. Uma análise criteriosa dos reagentes foi realizada e constatamos imediatamente a oxidação da fosfina alquílica $P(tBu)_3$. Como a importação desse tipo de fosfina é um processo muito lento, realizamos uma busca na literatura com a finalidade de encontrarmos metodologias mais simples que pudessem ser executadas para a síntese de ftalideos e, ao mesmo tempo, não empregassem reagentes muito instáveis. Sendo assim, testamos o aduto de MBH, preparado a partir do 2-bromobenzaldeído, na presença de uma metodologia clássica de ciclocarbonilação catalisada por paládio: $Pd(OAc)_2$ (3 mol%), Et_3N (2 eq), PPh_3 (7.5 mol%), CO e 1,4-dioxano (Esquema 68).

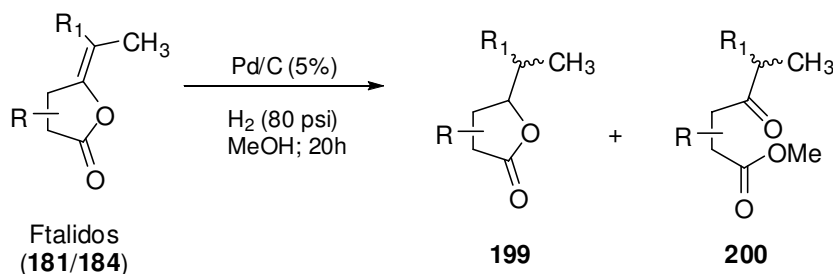


Esquema 68. Síntese de indanona e β -cetoéster.

A obtenção de indanona e β -cetoéster por meio de adutos de MBH nos indica um resultado bastante interessante e promissor. Um ponto relevante é que este tipo de descarboxilação de β -cetoéster, sob condições reacionais de Heck, é bem documentado na literatura por Sundar e colaboradores.^{90b}

5.5 Síntese de 3-Alquil-Ftalídeos Quirais

A fim de demonstrar a potencialidade sintética dos ftalídeos obtidos anteriormente, alguns deles foram tratados com H_2 na presença de Pd/C como catalisador suportado em carvão para produzir os 3-alkil-ftalídeos correspondentes. Nesta redução dois centros assimétricos foram criados. Os resultados obtidos são mostrados no Esquema 69 e na Tabela 11.



Esquema 69. Síntese de 3-alkil-ftalidos.

Tabela 11. Rendimentos obtidos dos 3-alkil-ftalidos.

Entrada	Ftalídeos	(%)
1	181 , R = Ph; R ₁ = CO ₂ Me	199 , 60
2	184 , R = Ph; R ₁ = CO ₂ Et	199 , 65

O 3-alkil-ftalídeo **199** sintetizado foi caracterizado pela análise de espectroscopia de RMN de 1H . De acordo com a análise do espectro de RMN de 1H observa-se o aparecimento de um duplete em 5,86 ppm ($J = 4,8$ Hz) referente ao hidrogênio presente no anel de cinco membros e o aparecimento de um multiplete entre 3,26-3,17, referente ao hidrogênio na posição α -carbonílica.

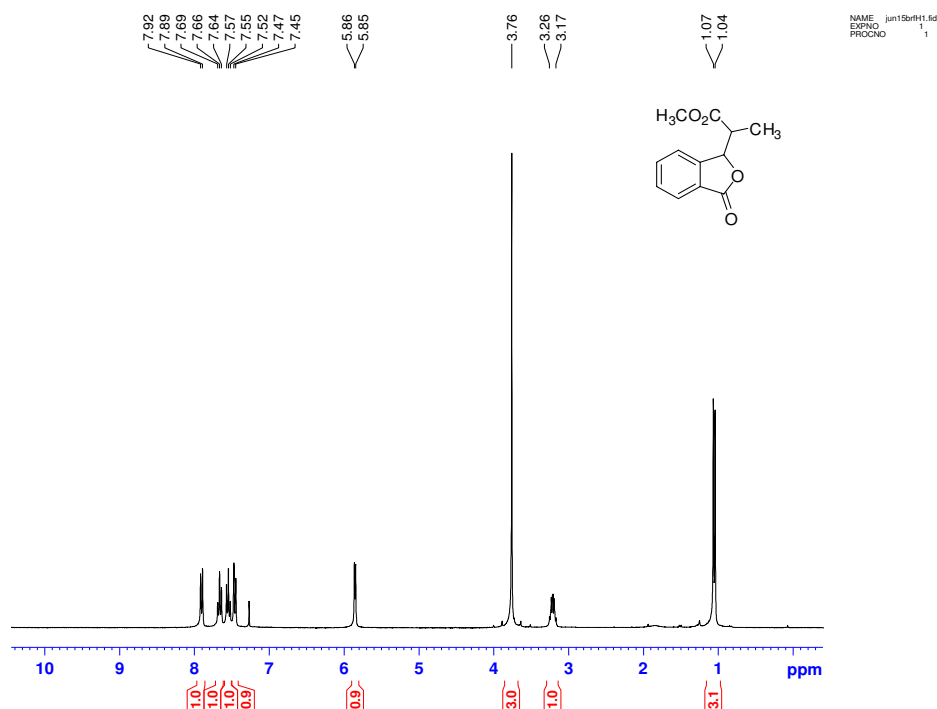
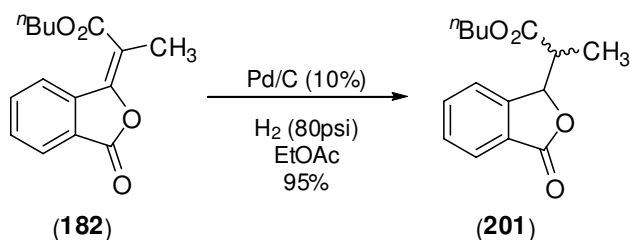


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **199**.

De acordo com o Esquema 69 se observou a formação de um sub-produto devido ao emprego de um solvente nucleofílico, que permitiu a abertura do anel de cinco membros (solvólise). Nessa mesma etapa executamos a reação de hidrogenação na presença de acetato de etila com o intuito de melhorar o rendimento do produto principal e o resultado pode ser conferido no esquema abaixo.



Esquema 70. Preparação de 3-alkil-ftalídeo.

Até o início da década de 1960, a imensa maioria dos processos de redução de olefinas com hidrogênio molecular empregava catalisadores metálicos suportados em superfícies sólidas, com destaque para os sistemas Pd/C, PtO₂, Rh/C, Ru/C, Rh/Ru/C etc, amplamente utilizados até os dias atuais.¹⁵¹ Entretanto, crescia a demanda por metodologias de hidrogenação em fase homogênea, empregando catalisadores metálicos solúveis em meio orgânico, uma vez que versões assimétricas poderiam ser facilmente desenvolvidas a partir deste ponto.¹⁵²

Neste aspecto, o desenvolvimento do catalisador de Wilkinson, RhCl(PPh₃)₃, representou o evento inicial de uma frente de pesquisa, cuja evolução racional levou à concepção das mais espetaculares e excitantes idéias em Química Orgânica e Organometálica.¹⁵²

O desenvolvimento das reações de hidrogenação catalíticas de olefinas e cetonas em fase homogênea nos permite vislumbrar o avanço da Química ao longo do século XX. Estas reações se tornaram poderosas ferramentas sintéticas nos laboratórios acadêmicos e também nos processos industriais, principalmente na indústria farmacêutica.

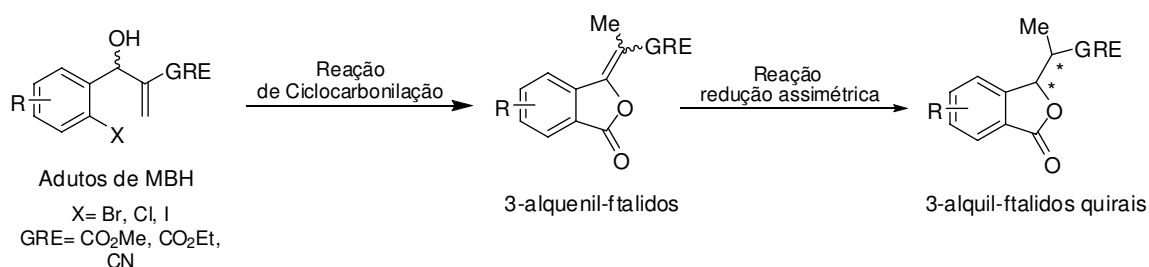
Em seguida, para prepararmos 3-alkil-ftalídeos assimétricos, os produtos obtidos na etapa de carbonilação serão usados como substratos em reações de hidrogenação catalítica assimétrica.¹⁵³ (Esquema 71). Dentre eles, destacamos o (*R*)- e (*S*)-BINAP, ligantes com ampla aplicação em reações de redução. O emprego dos catalisadores de Pfaltz¹⁵⁴ (família PHOS) poderia ser uma alternativa.

¹⁵¹ Mateus, C. R.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 40, 2533.

¹⁵² Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Yong, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711.

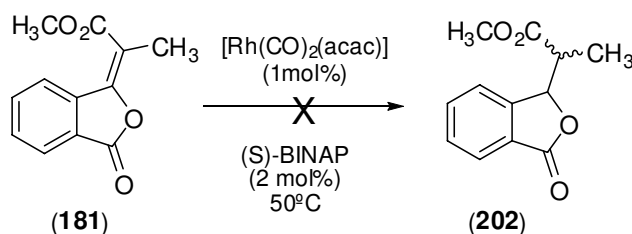
¹⁵³ Zhou, Y. -G.; Yang, P. -Y.; Han, X. -W. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1679.

¹⁵⁴ (a) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2897. (b) Blankenstein, J.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4445.



Esquema 71. Preparação de ftálicos quirais.

A partir dos resultados anteriores passamos a trabalhar na síntese de 3-álquil-ftálicos quirais, em colaboração com o grupo de pesquisa da Profa. Dra Regina Buffon (IQ-UNICAMP). De início utilizamos o sistema catalisador-ligante {[Rh(CO)₂(acac) – (S)-BINAP} em THF à 5 atm de pressão e nenhum produto de interesse foi observado. Na sequência, passamos a realizar essa reação numa pressão maior (15 e 30 atm) e, novamente, recuperamos apenas o material de partida.

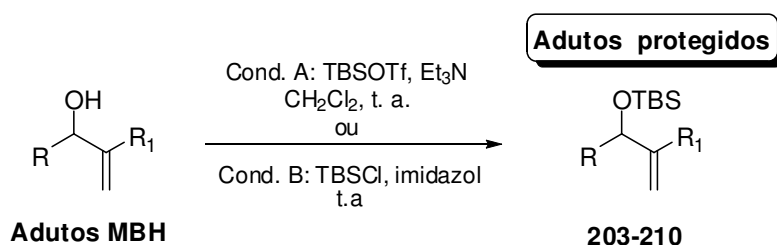


Esquema 72. Tentativa de formação de 3-álquil-ftálico quiral.

De uma maneira geral, a hidrogenação homogênea de alcenos tetrassubstituídos funcionalizados vem ser um método bastante difícil.¹⁵⁶ Infelizmente, o emprego do sistema catalítico especificado acima não nos permitiu obter um resultado positivo.

¹⁵⁶ de Vries, J. G.; Elsevier, C. J.; *Em: Handbook Homogeneous Hydrogenation*, Vol. 1, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, 2007.

Havendo estabelecido uma rota geral para a síntese de lactonas de cinco membros a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman, passamos a explorar também a generalidade dessa metodologia, a partir de álcoois alílicos derivados desses adutos, na tentativa de se formar lactonas de sete membros. No Esquema e Tabela seguintes são apresentados os inúmeros intermediários protegidos obtidos que, posteriormente, serão empregados para a formação do derivado diol bis-alílico *O*-sililado, por redução da carbonila do éster.

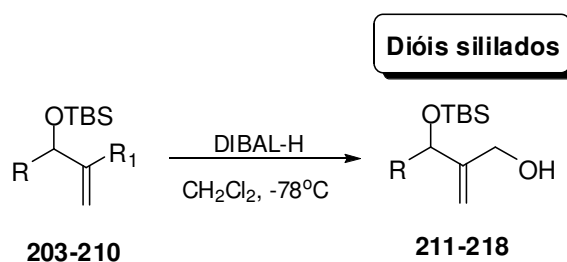


Esquema 73. Preparação dos adutos de MBH protegidos.

Tabela 12. Escopo dos adutos de MBH para a preparação de produtos protegidos.

Entrada	Adutos de MBH	Adutos Protegidos	Tempo (h)	(%)
1	168 , R= 2-Br-Ph; R ₁ = CO ₂ Me	203	3	90
2	172 , R= 4-Br-3-Me-pirazoloil; R ₁ = CO ₂ Me	204	2	93
3	173 , R= 6-Br-piperonil; R ₁ = CO ₂ Me	205	3	84
4	174 , R= 4-Cl-3-quinoloil; R ₁ = CO ₂ Me	206	3	83
5	177 , R= 2-Br-5-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Me	207	1	90
6	178 , R= 2-Br-5-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	208	1	88
7	179 , R= 2-Br-3-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Me	209	1	93
8	196a , R= 2-I-Ph; R ₁ = CO ₂ Me	210	2	87

Na sequência são apresentados os derivados dióis bis-alílico *O*-sililados sintetizados, bem como seus respectivos rendimentos obtidos.

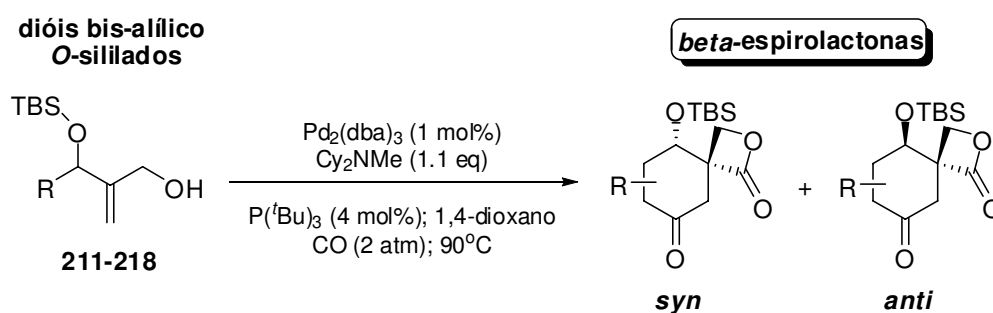


Esquema 74. Preparação de derivados dióis bis-álíco *O*-sililados.

Tabela 13. Escopo de adutos protegidos para a formação de dióis bis-álíco *O*-sililados.

Entrada	Adutos protegidos	Dióis sililados	Tempo (h)	(%)
1	203 , R= 2-Br-Ph; R ₁ = CO ₂ Me	211	2	80
2	204 , R= 4-Br-3-Me-pirazoloil; R ₁ = CO ₂ Me	212	2	72
3	205 , R= 6-Br-piperonil; R ₁ = CO ₂ Me	213	2	76
4	206 , R= 4-Cl-3-quinoloil; R ₁ = CO ₂ Me	214	2	78
5	207 , R= 2-Br-5-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Me	215	1	59
6	208 , R= 2-Br-5-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Et	216	3	61
7	209 , R= 2-Br-3-NO ₂ -Ph; R ₁ = CO ₂ Me	217	1	77
8	210 , R= 2-I-Ph; R ₁ = CO ₂ Me	218	2	78

E por fim, são apresentadas abaixo as tentativas para se obter β-espirolactonas a partir dos derivados dióis bis-álíco *O*-sililados.



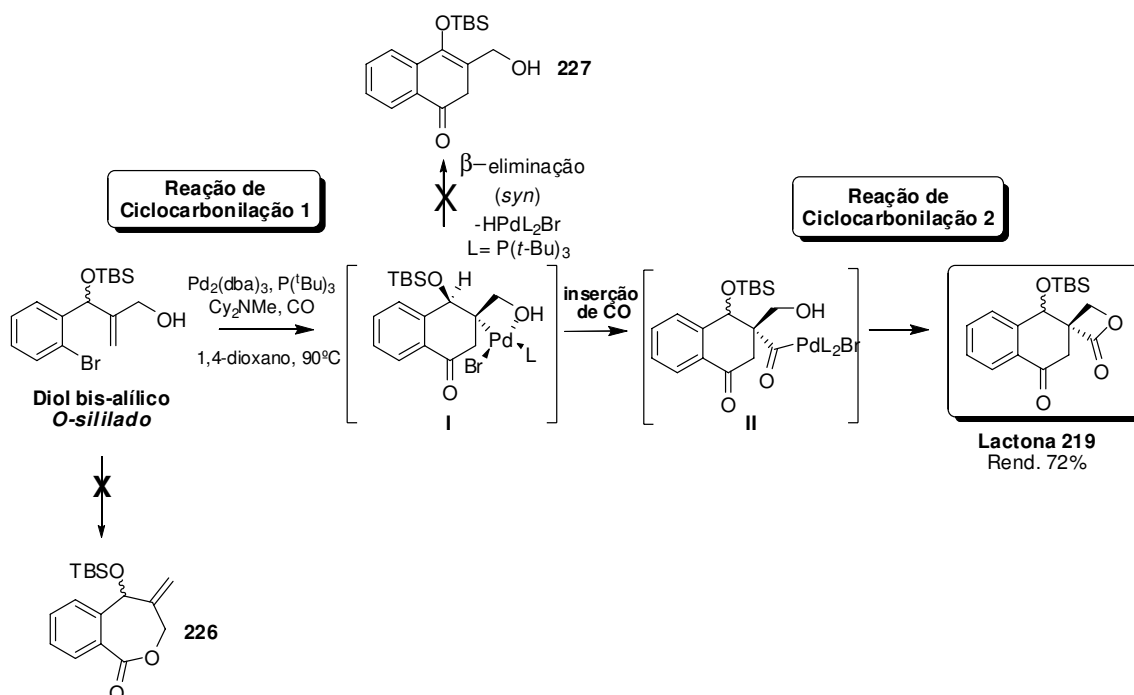
Esquema 75. Tentativas de formação de β-espirolactonas a partir de dióis *O*-sililados.

Tabela 14. Escopo de dióis *O*-sililados para a formação de β -espirolactonas.

Entrada	Dióis <i>O</i> -sililados	β -espirolactonas	Tempo (h)	(%)
1	211 , R= 2-Br-Ph	219	24	72
2	212 , R= 4-Br-3-Me-pirazoloil	220	72	0 ^a
3	213 , R= 6-Br-piperonil	221	72	0
4	214 , R= 4-Cl-3-quinoloil	222	72	0
5	215 , R= 2-Br-5-NO ₂ -Ph	223	48	0
6	216 , R= 2-Br-3-NO ₂ -Ph	224	48	0
7	218 , R=2-I-Ph	225	48	0 ^a

^a Pressão aumentada para 6 atm após 24h.

Neste propósito, apenas um único derivado permitiu a formação de um composto de natureza diastereoisomérica, considerando-se os sinais duplicados nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C. Assim, após análise espectroscópica, podemos concluir ter obtido a β -espiro-lactona, conforme o esquema seguinte.

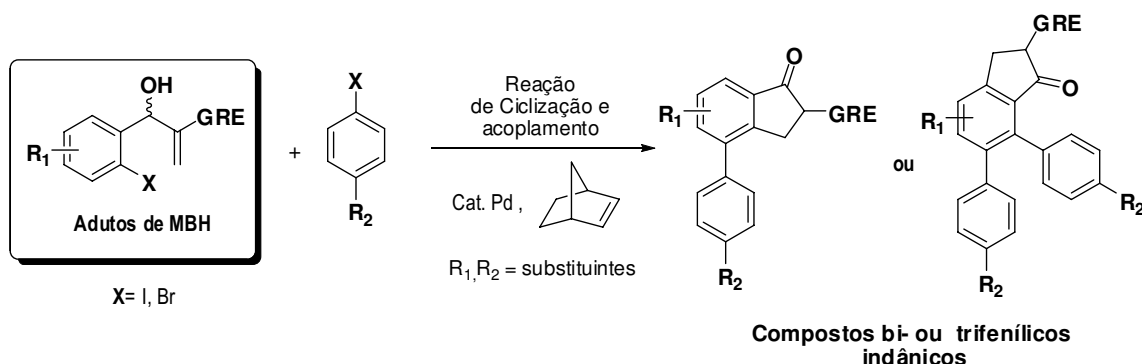
**Esquema 76.** Reações de ciclocarbonilação em cascata observadas com o substrato diol bis-álíco *O*-sililado.

Acreditamos que a ocorrência deste processo *tandem*¹⁵⁷ encontra-se amparada na maior velocidade da etapa de inserção migratória de CO na ligação σ C-Pd em relação à etapa de β -eliminação *sin* (deidropaladação), de acordo com relatos previamente descritos na literatura, bem como ao efeito de quelação intramolecular entre a hidroxila primária e o centro metálico (complexo I), retardando a β -eliminação de HPdL₂Br, de modo que a cicloexenona não é observada. Uma vez formado o complexo I, ocorre imediata inserção de CO, gerando o complexo II. Posterior ataque nucleofílico intramolecular (ciclização 4-*exo-trig*) conduz à β -espiro-lactona em bom rendimento.

¹⁵⁷ Para revisões sobre reações *tandem* em síntese orgânica, vide: (a) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. *J. Chem. Rev.* **1996**, 96, 195. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A. *Chem. Commun.* **2003**, 551.

6. Reações Sequenciais com o Sistema Catalítico Paládio-Norborneno

Essa parte do doutoramento foi desenvolvida no ano de 2009 no *Dipartimento di Chimica Organica e Industriale dell'Università degli Studi di Parma – Italia*, sob a supervisão da Profa. Marta Catellani. O nosso objetivo está baseado no emprego de reações catalíticas sequenciais de acoplamento (arila-arila),¹⁵⁸ na presença de espécies de Pd(IV), visando à preparação de indanonas altamente funcionalizadas, utilizando os adutos de MBH aromáticos *orto*-halogenados e derivados como materiais de partida. A combinação desses adutos com o paládio, utilizado como um catalisador inorgânico, e mais o norborneno (olefina tensionada), como um catalisador orgânico, poderia conduzir aos derivados bi- ou trifenílicos, destacados abaixo (Esquema 77).



Esquema 77. Proposta sintética para a formação de indanonas bifenílicas.

¹⁵⁸ Para uma avaliação do estado da arte, no que diz respeito às pesquisas do grupo de Marta Catellani, consulte: (a) Faccini, F.; Motti, E.; Catellani, M. *J. Am Chem. Soc.* **2004**, *126*, 78. (b) Catellani, M.; Motti, E.; Faccini, F.; Ferraccioli, R. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1243. (c) Motti, E.; Faccini, F.; Ferrari, I.; Catellani, M.; Ferraccioli, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3967. (d) Amatore, C.; Catellani, M.; Deledda, S.; Jutand, A.; Motti, E. *Organometallics* **2008**, *27*, 4549. (e) Catellani, M.; Motti, M.; Della Ca', N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1512. (f) Maestri, G.; Della Ca', N.; Catellani, M. *Chem. Commun.* **2009**, 4892. (g) Della Ca', N.; Maestri, G.; Catellani, M. *Chem. A European J.* **2009**, *15*, 7850. (h) Chiusoli, G. P.; Catellani, M.; Costa, M.; Motti, E.; Della Ca', N.; Maestri, G. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 456.

De início estávamos interessados em determinar uma condição reacional viável para a formação dos compostos propostos. Conforme a tabela abaixo, avaliamos uma série de reações utilizando o aduto de MBH na presença (e ausência) de um haleto de arila, base e o sistema catalítico $[\text{Pd}(\text{OAc})_2 - \text{norborneno}]$.

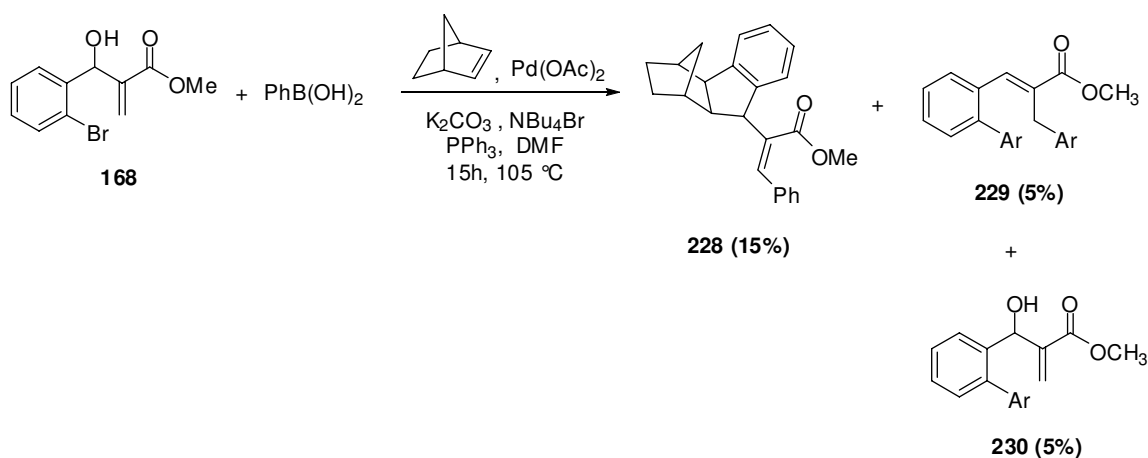
Tabela 15. Aduto de MBH na presença de Pd-norborneno.^a

Entrada	Aduto de MBH	ArX	Tempo (h)	Resultado
1	82	Br-2-CF ₃ -Ph	24	MCP ^l
2	82	I-naftaleno	24	MCP
3	82	-	24 ^b	MCP
4	82	-	4 ^c	MCP
5	82	-	24 ^d	MCP
6	82	-	24	MCP
7	82	-	15	MCP
8	82	-	15 ^f	MCP
9	82	-	15 ^g	MCP
10	82	-	24 ^h	MCP
11	82	-	24 ⁱ	MP recup.
12	82	-	15 ^j	MCP

^a A maioria das reações utilizaram K₂CO₃ (base), 1.25eq norborneno e DMF como solvente à 105°C. ^b Realizada com 3eq de base. ^c Realizada com 1.5eq de base. ^d Na presença de PPh₃ e 3eq de base. ^e Realizada à 80°C. ^f Na presença de 1eq de TBAB. ^g Na presença de TBAB e PPh₃. ^h Na presença de TBAB, KOAc (base) em CH₃CN à 80°C. ⁱ Na presença de K₂CO₃, TBAB em CH₃CN à 80°C. ^j Realizada à 80°C. ^l MCP: mistura complexa de produtos.

Após esses testes iniciais concluímos que a não obtenção desses compostos indânicos polifuncionalizados pode ser racionalizado pelo possível impedimento estérico entre o halogênio (posição *orto* nos adutos de MBH) e o paladaciclo que se forma no meio reacional.

Por outro lado, com base na grande experiência do grupo de Catellani em reações seqüenciais, na presença de norborneno e ácido fenil borônico (reação de Suzuki), obtemos um resultado inédito, porém com baixo rendimento (Esquema 78).



Esquema 78. Reação na presença de norborneno e PhB(OH)_2 .

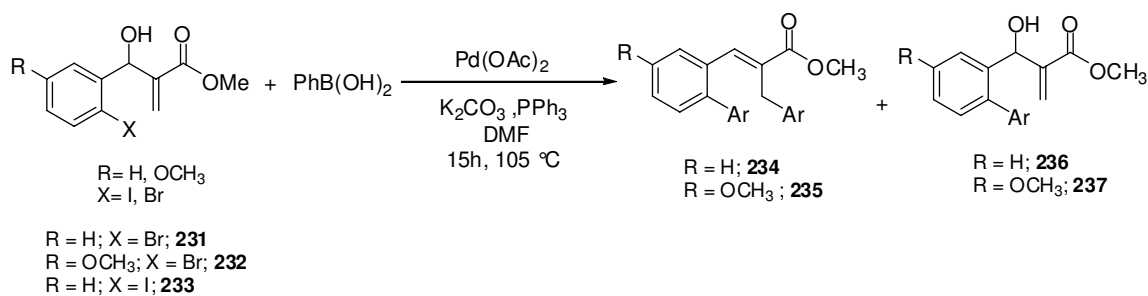
Após análises criteriosas dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C notamos a formação de 3 produtos interessantes. O primeiro vem a ser o composto tetracíclico **228**, seguido do produto de acoplamento Suzuki-adição-1,4 *tandem* **229** (via eliminação β -hidróxi)¹⁵⁹ e o produto de acoplamento de Suzuki direto **230**. Além desses produtos conseguimos isolar mais um composto (12%) e não pudemos identificá-lo. Por esse motivo, não propusemos um caminho reacional para a formação do produto majoritário **228**.

O baixo rendimento dos compostos obtidos pode ser explicado pela pouca eficiência do sistema catalítico Pd-norborneno frente ao aduto de MBH. Além desse fato, notamos ainda uma decomposição do substrato devido ao longo tempo de reação.

Inúmeras modificações nos parâmetros reacionais foram avaliadas com o intuito de se aperfeiçoar este processo catalítico como, por exemplo, temperatura (80°C), tempo das reações e quantidade de norborneno (2.5 eq). Vale ressaltar que a troca do Pd(OAc)_2 por Pd/C (10%) também foi efetuada, mas sem resultados satisfatórios.

¹⁵⁹ (a) Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J. P. *Chem. Commun.* **2004**, 1108. (b) Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 317. (c) Kabalka, G. W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3803.

Na sequência, as reações foram realizadas na ausência do norborneno para identificarmos os produtos de acoplamento. A melhor condição para a obtenção de tais compostos é retratada na Tabela e Esquema abaixo.



Esquema 79. Reação na presença de $PhB(OH)_2$.

Tabela 16. Reação de adutos de MBH com $PhB(OH)_2$ e Pd.

Entrada	X	R	Rendimento (%)	
			(Produto)	(Produto)
1	Br	H	41 (234)	03 (236)
2	Br	OCH_3	24 (235)	18 (237)
3 ^a	Br	H	14 (234)	05 (236)
4	I	H	40 (234)	09 (237)

^a Reação realizada com quantidade 4x menor de $PhB(OH)_2$.

Outro teste realizado foi a proteção da hidroxila do aduto de MBH com o di-hidropirano (DHP) na tentativa de se observar algum produto interessante, mas não tivemos sucesso.

7. Síntese de Fragrâncias

7.1 Considerações Gerais

A fabricação de perfumes, água-de-colônia e água de toalete, conhecida coletivamente como indústria de perfumaria, sofreu modificações drásticas nos últimos anos. Anteriormente, os perfumistas eram treinados, através de aprendizado em laboratórios, até alcançarem a habilidade de misturação e composição, adquirida pelo trabalho com substâncias tradicionais, em processamento bem definido. Não são muitas as pessoas que percebem como se tornou complicada a criação de um novo perfume; para ela, é indispensável um conhecimento profissional, habilidade e experiência, associados com a especialização em problemas técnicos da síntese química, a que se sucedem os ensaios com grupos de consumidores. Esta modificação foi provocada por diversos fatores, entre os quais: (1) aumento do número de matérias-primas disponíveis, naturais e sintéticas; (2) diversificação de novos tipos de produtos exigindo perfumes; (3) inovações na embalagem, especialmente a aspersão em aerossóis; (4) ampliação dos canais e métodos de distribuição; e (5) o crescimento assombroso de artigos de toalete masculina. Esses diversos desenvolvimentos modernos estão em contraste com as duas principais modificações que ocorreram antes da guerra, a introdução de sintéticos e a melhoria de métodos para obter óleos puros.¹⁶⁰

Um perfume é, por definição, um material, porção de matéria com mais de uma substância. A análise química dos perfumes mostra que eles são uma complexa mistura de compostos orgânicos denominada fragrância (odores básicos). Inicialmente, as fragrâncias eram classificadas de acordo com sua origem, como por exemplo, a fragrância floral consistia no óleo obtido de flores tais como a rosa, jasmim, lilás etc.¹⁶¹

¹⁶⁰ Shreve, R. N.; Jr. Brink, J. A. Em: "Indústrias de Processos Químicos" 4^a ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1997.

¹⁶¹ Dias, S. M.; da Silva, R. R. *Quím. Nova na Escola* **1996**, 4, 3.

O sistema moderno de classificação das fragrâncias engloba um total de 14 grupos, organizados segundo a volatilidade de seus componentes: cítrica (limão), lavanda, ervas (hortelã), aldeídica, verde (jacinto), frutas (pêssego), florais (jasmim), especiarias (cravo), madeira (sândalo), couro (resina de vidoeiro), animal (algália), almíscar, âmbar (incenso) e baunilha.

Atualmente, a síntese de fragrâncias e a avaliação de suas propriedades olfativas são de grande interesse na indústria de perfumes e cosméticos (Figura 27) Métodos alternativos, que permitam a preparação de fragrâncias a baixo custo e em processos ambientalmente sustentados são o foco dessa área, principalmente devido ao uso dissimulado dessas fragrâncias em muitas formulações para produtos domésticos (sabões, detergentes, amaciantes de roupas), produtos de higiene pessoal (talco, desodorantes) e para criar sensações, como deixar o plástico dos assentos de automóveis com cheiro de couro.¹⁶²

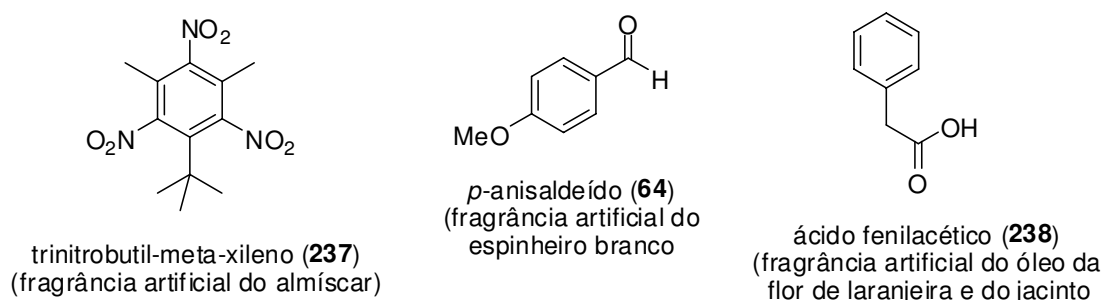


Figura 26. Alguns compostos sintéticos utilizados como fragrâncias artificiais.

No entanto, sabemos que uma grande contribuição da química sintética tem sido sem sombra de dúvida, a possibilidade de preservação de certas espécies animais e vegetais que correm o risco de extinção devido à procura desenfreada de óleos essenciais.

¹⁶² (a) Scrivanti, A.; Bovo, S.; Ciappa, A.; Matteoli, U. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9261. (b) Matteoli, U.; Ciappa, A.; Bovo, S.; Bertoldini, M.; Scrivanti, A. *Tetrahedron: Asymm.* **2007**, 18, 797.

7.2 Fragrâncias Florais na Biologia Reprodutiva

No ano de 2003, pesquisadores da Universidade do Ruhr, localizada na cidade de Bochum - Alemanha realizaram um estudo indicando que o espermatozóide possui um receptor (hOR17-4), um sensor químico, que o encaminha até o óvulo feminino, podendo levar a novas maneiras para se tratar casos de infertilidade ou produzir anticoncepcionais que não utilizam hormônios. Nesse estudo, Spehr e colaboradores¹⁶³ explicam que o espermatozóide humano possui um receptor que faz com que nade vigorosamente em direção das concentrações de um produto químico que o atrai.

Há 17 anos já se sabia que as células sexuais masculinas possuíam “nariz”. Para se saber realmente se o “nariz” do espermatozóide cheira, Spehr utilizou bourgeonal, uma substância artificial, produzida em laboratório, com odor similar ao do lírio do vale e usada na fabricação de perfumes (Figura 28). Segundo os cientistas, o cromossomo 17 apresenta no tecido escrotal dois receptores olfativos. Com o implante de receptores clonados no tecido renal, Spehr pôde verificar que eles reagiam fortemente ao bourgeonal, isto é, provaram que os espermatozóides são atraídos por sinais químicos. Nesse experimento, as células masculinas movimentaram-se “direta e objetivamente” em direção à essência.¹⁶³

Os cientistas acreditam que os espermatozóides utilizam seus receptores olfativos para localizar e dirigir-se rumo ao óvulo. Ao mesmo tempo, ressaltam que, porém, ainda não se sabe se a célula feminina exala algum tipo de cheiro.

O estudo da Universidade do Ruhr pode ter desdobramentos concretos na medicina. Se os espermatozóides de fato são atraídos pelo bourgeonal ou qualquer outra essência, então se poderia interferir nos rumos de sua breve corrida.

¹⁶³ (a) Spehr, M.; Gisselmann, G.; Poplawski, A.; Riffell, J. A.; Wetzel, C. H.; Zimmer, R. K.; Hatt, H. *Science* **2003**, 299, 2054. (b) Spehr, M.; Schwane, K.; Heilmann, S.; Gisselmann, G.; Hummel, T.; Hatt, H. *Curr. Biol.* **14**, R32. (c) Brodin, M.; Laska, M.; Olsson, M. J. *Chem. Senses* **2009**, 34, 625. (d) <http://www.dwelle.de/dw/article/0.,823156.00.html>, acessado em setembro de 2010.

Por exemplo, no caso da fertilização artificial. Assim, com o uso de uma molécula da substância cheirosa, seria possível identificar as células masculinas mais ativas e assim aumentar as chances de uma fertilização *in vitro*. Por outro lado, a equipe de Spehr descobriu que a molécula undecanal (Figura 28) tem a capacidade de suspender o efeito do bourgeonal, isto é, bloqueia o sensor químico do espermatozoide e o mantém longe da mistura que o atrai. Todo esse conhecimento poderia ser aplicado na produção de anticoncepcionais sem hormônio.¹⁶³

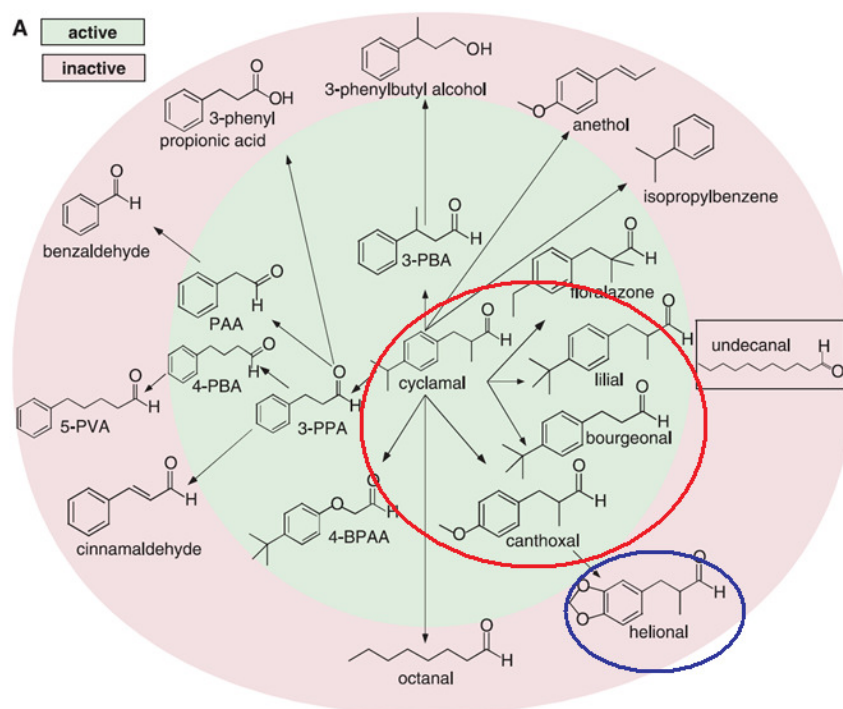
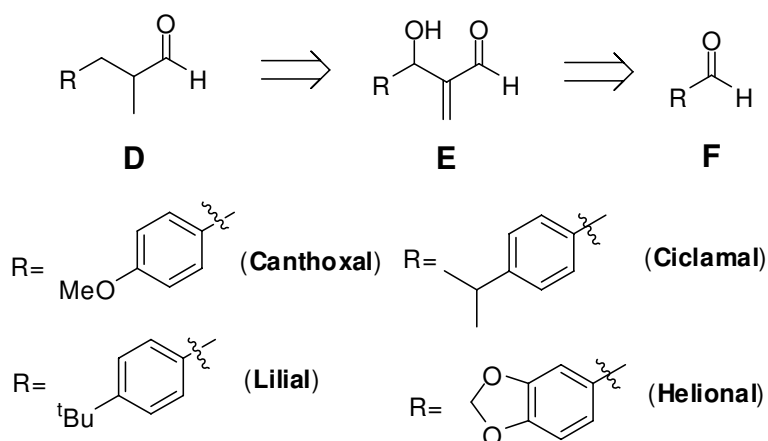


Figura 27. Receptores olfativos dos espermatozoides. Adaptado da ref. 163a.

Por enquanto, as perspectivas dos cientistas não passam de suposições teóricas porque ainda não se sabe se elas, além de viáveis, seriam seguras e quais seriam os efeitos colaterais.

7.3 Estratégia Sintética

A fim de avaliarmos a potencialidade sintética dos adutos de MBH em catálise heterogênea, propomos, em rápido acesso, a síntese total de 4 fragrâncias florais (artificiais), Canthoxal[®] (IFF),¹⁶⁴ Ciclamal[®] (Givaudan), Helional[®] (IFF) e Lilial[®] (Givaudan) inicialmente, nas suas formas racêmicas. Contudo, as fragrâncias descritas podem ser preparadas conforme o esquema retrosintético a seguir:

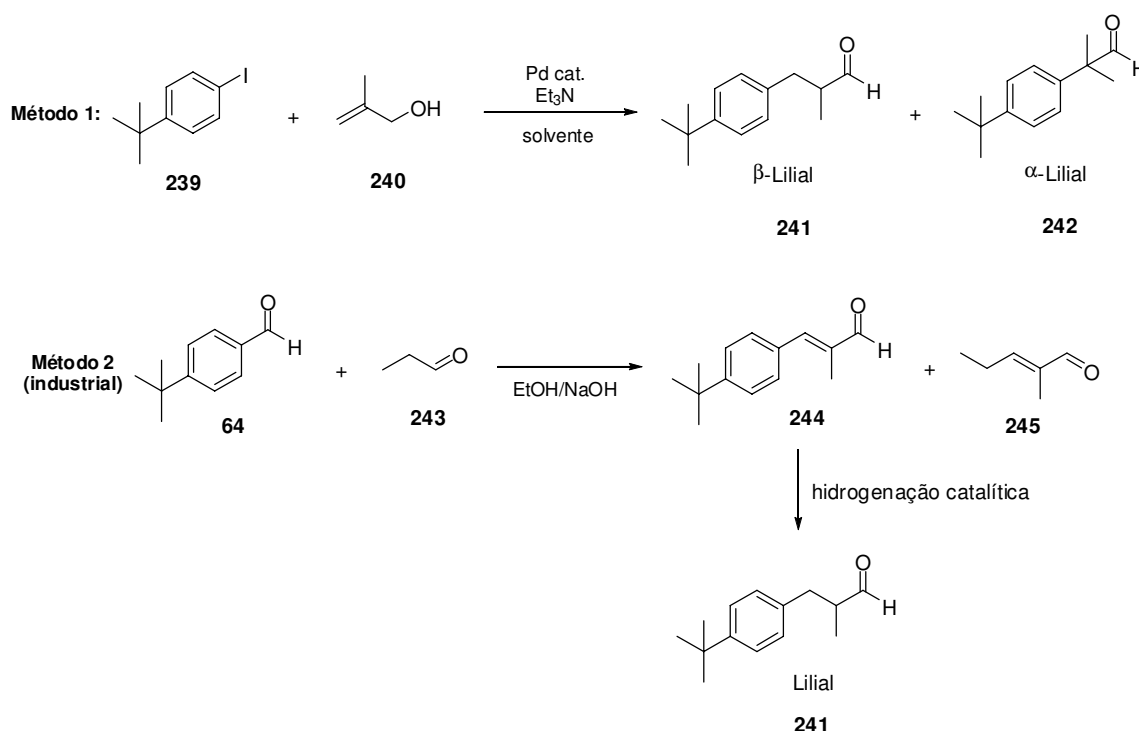


Esquema 80. Análise retrosintética visando à obtenção de fragrâncias florais.

Em relação aos precedentes de síntese dessas fragrâncias, encontra-se na literatura a metodologia *via* acoplamento de Mizoroki-Heck, patenteada há 32 anos (Esquema 75 - método 1).¹⁶⁵ O processo comercial do lilial, por exemplo, envolve uma condensação aldólica seguida de uma hidrogenação catalítica. A conversão dessa metodologia é restrita a <60% devido à formação do produto da auto-condensação. Do ponto de vista atômico, trata-se de um processo com uma eficiência baixa (Esquema 81 - método 2).

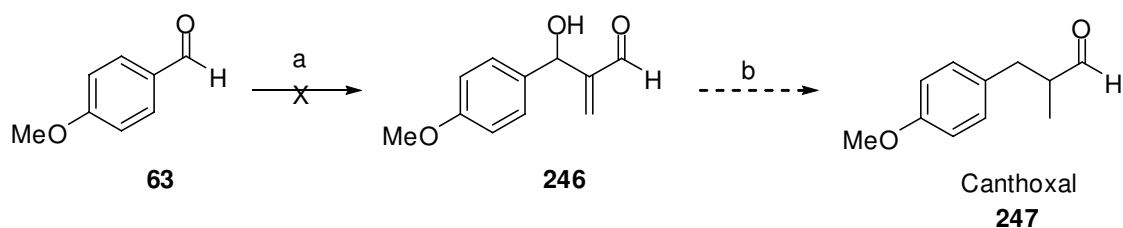
¹⁶⁴ IFF - International Flavors & Fragrances.

¹⁶⁵ Chalk, A. J.; Magennis, S. A. (to Givaudan) *US Pat* 4,070,374 (1978).



Esquema 81. Metodologias descritas para a síntese do lilial[®].

Segundo a análise retrossintética, as fragrâncias **D** podem ser preparadas a partir do adutos de MBH **E** que, por sua vez, devem ser obtidos a partir dos aldeídos **F**, disponíveis comercialmente. O Esquema 74 retrata de maneira resumida as duas etapas possíveis para a preparação do Canthoxal[®], na sua forma racêmica, partindo do *para*-anisalaldeído (**63**).

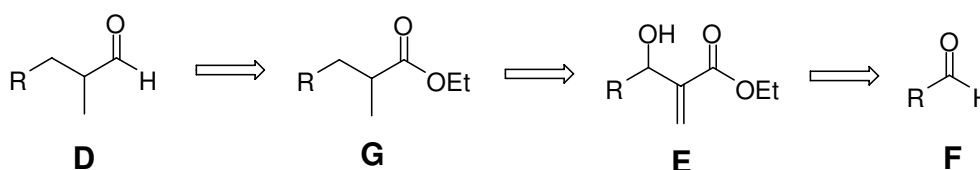


Reagentes e condições: (a) $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{CHO}$, DABCO, $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$, t.a., 120h; (b) H_2 , Pd/C 5%, EtOAc, t.a., 1 atm.

Esquema 82. Tentativa de preparação do Canthoxal[®].

De início, nosso interesse seria preparar o aduto MBH utilizando a acroleína como olefina ativada, mas, infelizmente, após 120h de agitação não obtivemos o produto desejado devido uma possível reação de MBH cruzada (polimerização) e abandonamos essa estratégia sintética. Sendo assim, estabelecemos uma nova análise retrossintética para a síntese racêmica dessas substâncias artificiais, que apresenta como intermediário-chave o aduto MBH com o grupo carboxila terminal, segundo a experiência já adquirida em nosso laboratório (Esquema 83).¹⁰²

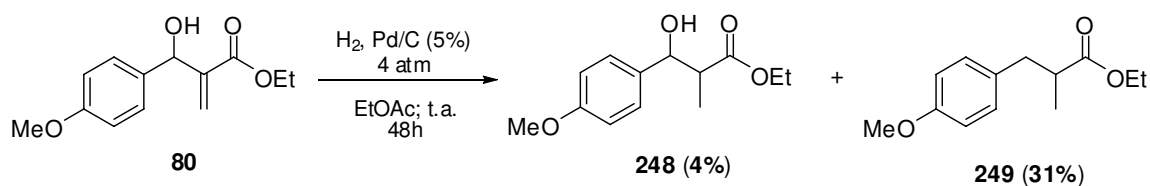
As fragrâncias **D** podem ser preparadas a partir de uma reação de redução dos ésteres **G** que, por sua vez, devem ser obtidos por meio de uma reação de hidrogenólise dos adutos MBH **E**. Por fim, esses últimos podem ser formados a partir dos aldeídos **F**, disponíveis comercialmente.



Esquema 83. Nova análise retrossintética para a obtenção de **D**.

Com base na rota sintética proposta, os adutos de MBH, especificados anteriormente, foram preparados de acordo com a Tabela 1. Em seguida passamos a trabalhar diretamente na obtenção da fragrância Canthoxal® e para isso prosseguimos com a reação de hidrogenólise do aduto MBH, já bem estabelecida em nosso grupo de pesquisa.¹⁶⁶ O tratamento do aduto com Pd/C (5%) em acetato de etila e sob atmosfera de H₂, permitiu a formação de dois produtos após 24h (Esquema 84).

¹⁶⁶ Mateus, C. R.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2533.

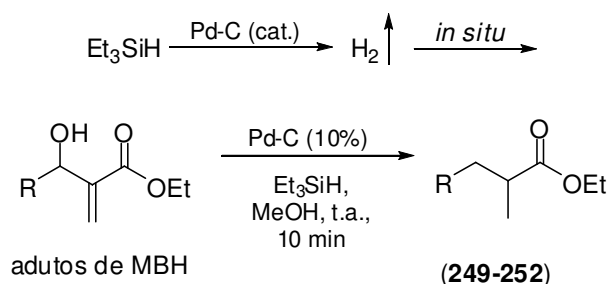


Esquema 84. Reação de hidrogenólise.

Como a conversão dessa reação não foi total, deixamos esta em agitação por mais 24h e aumentamos a pressão de H₂ para 4 atm. Após esse tempo observou-se uma evolução significativa da reação, porém, a conversão da mesma não ocorreu por completo. Assim, os produtos obtidos foram purificados e posteriormente submetidos à análise por espectroscopia de RMN de ¹H, a qual nos forneceu os resultados já esperados, conforme comentado. Concluímos que os baixos rendimentos dos compostos obtidos, provavelmente poderiam ser justificados pela qualidade do catalisador, que apresentou pouca eficiência nessa reação.

No intuito de se tentar reproduzir a reação de hidrogenólise em melhores rendimentos, utilizamos uma metodologia descrita por Mandal e colaboradores.¹⁶⁷ De acordo com o Esquema 85, a formação *in situ* de hidrogênio molecular a partir da adição de trietilsilano (TES) em Pd/C resultou numa redução, altamente eficiente e rápida, do aduto MBH. Os resultados obtidos nessa etapa são apresentados na tabela abaixo (Tabela 17).

¹⁶⁷ Mandal, P. K.; McMurray, J. S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6599.



Esquema 85. Reação de hidrogenólise de adutos de MBH.

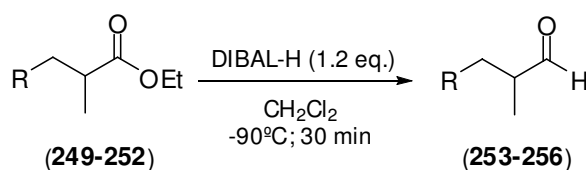
Tabela 17. Produtos de hidrogenólises.

Entrada	Adutos de MBH	Produtos de hidrogenólises (%)
1	80 , R= 4-OMe-Ph	249 , (64)
2	81 , R= 4- ^t Butil-Ph	250 , (63)
3	87 , R= Piperonil	251 , (65)
4	82 , R= 4- ⁱ Prop-Ph	252 , (65)

De posse do produto de hidrogenólise, partimos então para a última etapa da rota sintética, ou seja, a transformação dos ésteres em aldeídos. A metodologia clássica descrita por Delair e *cols.*¹⁶⁸ é representada no esquema seguinte.

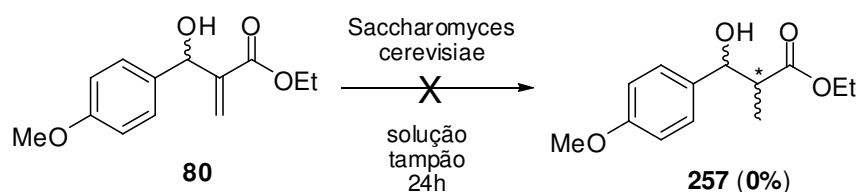
O tratamento do éster com 1.2 eq. de DIBAL-H, forneceu, após 30 min de reação, todas as fragrâncias desejadas (Esquema 86). Na tabela seguinte são descritos os rendimentos obtidos na última etapa das sínteses propostas.

¹⁶⁸ Delair, P.; Kanazawa, A. M.; de Azevedo, M. B.M.; Greene, A. E. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, 7, 2707.

**Esquema 86.** Sínteses de fragrâncias.**Tabela 18.** Etapas de redução para as sínteses das fragrâncias.

Entrada	Produtos de hidrogenólise	Fragrâncias (%)
1	249	253 , (79) (Canthoxal)
2	250	254 , (82) (Lilial)
3	251	255 , (80) (Helional)
4	252	256 , (80) (Ciclamal)

Após as sínteses das fragrâncias na forma racêmica, o nosso interesse se direciona para a síntese assimétrica dessas fragrâncias e, para isso, juntamente com a colaboração do grupo de pesquisa da Profa. Dra Anita Marsaioli (Laboratório de Biocatálise IQ-UNICAMP), utilizamos metodologias biocatalíticas, a fim de prepararmos tais compostos. Na primeira tentativa tratamos o aduto de MBH **80** com uma solução-tampão (Na_2HPO_4 /ácido cítrico) e *Saccharomyces cerevisiae* e deixamos em agitação (Shake) por 24h (esquema 36). Ao final desse período nenhum produto foi obtido nessa etapa.

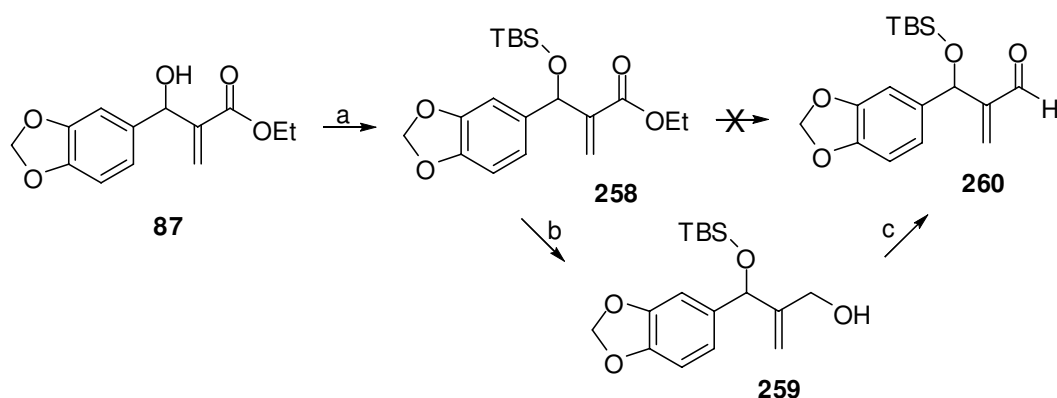
**Esquema 87.** Tentativa de obtenção do β-hidróxi-éster quiral via biocatálise.

Ainda com o intuito de se obter as fragrâncias numa versão assimétrica continuamos a trabalhar com as reduções microbiológicas. Dessa vez passamos a utilizar os adutos de MBH **80**, **81** e **87** ao mesmo tempo e realizamos uma triagem enzimática com outros **26 microrganismos** e, infelizmente, observamos na grande maioria dos casos a destruição do aduto e, em outros, algumas fragmentações sem importância (Tabela 19).

Tabela 19. *Screening* microbiológico para a síntese assimétrica de fragrâncias.

Entrada	Microrganismos	Coleção N°
1	<i>Escherichia coli</i>	CCT 5050
2	<i>Bacillus cereus</i>	CCT 4060
3	<i>Bacillus Itamar</i>	
4	<i>Bacillus megaterium</i>	
5	<i>Bacillus pumillus</i>	CBMA18
6	<i>Nocardia nocardioqus</i>	
7	<i>Pseudomonas oleovorans</i>	CCT 1969
8	<i>Salmonella thyphimurium</i>	CCT 0528
9	<i>Serratia liquefaciens</i>	CCT 7262
10	<i>Serratia rubidae</i>	CCT 5732
11	<i>Aspergillus niger</i>	CCT 1435
12	<i>Aspergillus ochracius</i>	CCT 1005
13	<i>Aspergillus terreus</i>	CCT 1212
14	<i>Beauveria bassiana</i>	
15	<i>Geotrichum candidum</i>	CCT 1205
16	<i>Candida parapsilosis</i>	CCT 3438
17	<i>Candida albicans</i>	CCT 0776
18	<i>Sacharomyces boulardii</i>	CBS 3007
19	<i>Sacharomyces sp.</i>	CBS 3008
20	<i>Sacharomyces cerevisae</i>	CCT 0949
21	<i>Trichosporon cutaneum</i>	CCT 1903
22	<i>Trichosporon capitatum</i>	
23	<i>Pachysolen tannophilus</i>	CCT 1891
24	<i>Pichia canadensis</i>	CCT 2636
25	<i>Pichia kluyveri</i>	CCT 3365
26	<i>Pichia stipitis</i>	CCT 2617
27	<i>Rhodotorula glutinis</i>	CCT 2182

Como alternativa para a versão enantiosseletiva tentamos realizar essas reduções aplicando a metodologia organocatalítica conforme o trabalho de MacMillan.¹⁶⁹ Nesse caso o autor descreve a combinação do organocatalisador imidazolidinona e o éster de Hantzsch (Mac-H) para reduções enantiosseletivas de aldeídos α,β -insaturados. Sendo assim, de posse do aduto de MBH **87**, executamos a reação de proteção da hidroxila secundária, a redução da carbonila e posterior oxidação ao grupo formila (Esquema 88).

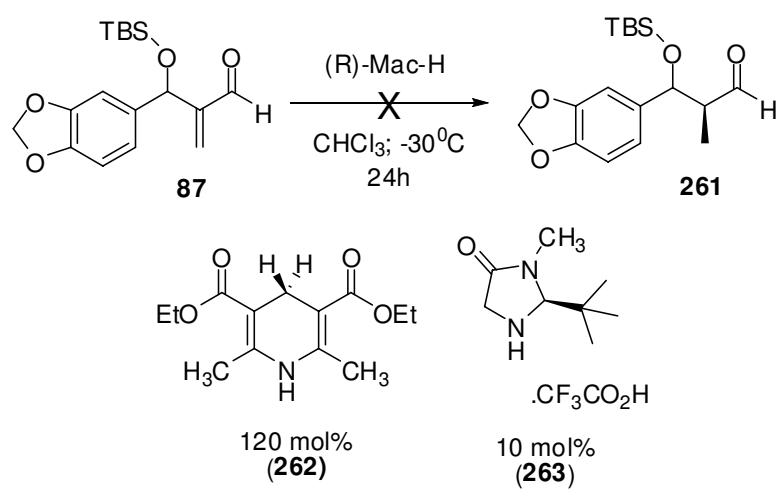


Reagentes e condições: (a) TBSCl, imidazol, t.a., 2h, 85%; (b) DIBAL-H, -90°C , 2h, 78%; (c) MnO_2 , CH_2Cl_2 , t.a., 24h, 80%.

Esquema 88. Formação do aldeído α,β -insaturado.

Em seguida submetemos o aldeído à reação de redução por transferência de hidrogênio, conforme o esquema abaixo. Após 24h não observamos a conversão do material de partida no produto desejado, devido à possível presença do grupo protetor muito volumoso que impede a aproximação do organocatalisador.

¹⁶⁹ Ouellet, S. G.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 32.



Esquema 38. Tentativa de catálise assimétrica por transferência de hidrogênio.

8. Conclusões

* Desenvolvemos uma estratégia muito eficiente para sintetizar β -cetoésteres altamente funcionalizados a partir de adutos de MBH. Esse novo método emprega a reação de Mizoroki-Heck, utilizando os paladaciclos de Nájera como catalisadores. Os rendimentos desses compostos são excelentes e a seletividade é elevada;

* Ao mesmo tempo, aumentamos o escopo da metodologia para a formação das espirocicloexadienonas. A rota sintética, de duas etapas, emprega a reação de Mizoroki-Heck seguida de uma oxidação fenólica. Os rendimentos globais variam entre 21-60%. Estudos preliminares de avaliação biológica evidenciaram que as espirocicloexadienonas apresentam elevada atividade bactericida em cepas gram-positivas de *S. aureus* resistentes à meticilina;

* Consideramos interessante a generalidade e a eficiência das reações de ciclocarbonilação de adutos de MBH exibindo a hidroxila benzílica livre, permitindo a síntese estereosseletiva de 3-alquenil-ftalídeos. Nas reações de hidrogenação catalítica assimétrica não tivemos o sucesso desejado;

* A partir de adutos MBH sintetizamos algumas indanonas substituídas *via* reação de Heck intramolecular;

* Obtivemos resultados inéditos empregando os adutos de MBH na presença de Pd/Norborneno (anel tricíclico) e ácido borônico (aduto de arilação *tandem*) porém, em baixos rendimentos.

* Apresentamos uma estratégia simples e direta para a preparação de 4 fragrâncias, nas suas formas racêmicas, em 3 etapas e com rendimentos globais de 34-41%.

9. PARTE EXPERIMENTAL E SEÇÃO DE ESPECTROSCOPIA

9.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os solventes e reagentes utilizados foram obtidos de fornecedores especializados e possuíam pureza analítica. Assim, foram empregados sem purificação prévia, salvo menção em contrário.

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio em balão previamente flambado.

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. O tetraidrofurano foi previamente destilado sob hidreto de cálcio e re-destilado sob sódio metálico/benzofenona imediatamente antes do uso. O diclorometano (CH_2Cl_2), a trietilamina (Et_3N), a acetonitrila (CH_3CN) e 1,4-dioxano foram secos mantendo-se sob refluxo na presença de hidreto de cálcio sob atmosfera de argônio, sendo destilado imediatamente antes do uso. A degaseificação desse último foi realizada, quando necessário, por meio de sonicação em banho de água (40 kHz), sob pressão positiva de argônio. O metanol refluxado e destilado com magnésio metálico/iodo. Em casos específicos, a *N,N*-dimetilformamida (DMF) foi tratada sob peneira molecular 4Å ativada e armazenada sob atmosfera de nitrogênio. Todos os tratamentos seguiram procedimentos descritos na literatura.¹⁷⁰

As reações em ultrassom foram efetuadas nos aparelhos de 81 W/40 kHz e 180W/25kHz.

O acompanhamento reacional foi realizado por meio de cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando-se cromatofolhas de alumínio recobertas com sílica-gel HG254 da Merck, com revelação no UV em 254 nm seguido de oxidação com solução etanólica de ácido fosfomolibdínico 5% ou solução sulfúrica de vanilina, seguida de carbonização com soprador térmico.

As análises por cromatografia gasosa foram conduzidas num cromatógrafo HP 6890 com coluna HP5 (aquiral) e arraste de nitrogênio, nas seguintes condições: temperatura inicial do forno de 100 °C, tempo inicial nessa temperatura de 1 min, seguido de taxa de elevação de temperatura de 5 °C/min, com temperatura final de 250 °C e tempo final nessa temperatura de 10 min, com detector por ionização em chama (FID).

¹⁷⁰ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F.; Perrin, D. R. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª ed., Pergamon Press, 1987.

As purificações e separações cromatográficas dos produtos obtidos foram efetuadas com sílica-gel normal (70-230 mesh) ou sílica-gel *flash* (230-400 mesh) da Merck.

Os espectros de RMN de ^1H e RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ foram obtidos pelos espectrômetros de RMN Varian Gemini 300BB operando a 300,1 MHz para ^1H e 75,4 MHz para ^{13}C ; Inova 500 operando a 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C ; Bruker 250 operando a 250 MHz para ^1H e 62,5 MHz para ^{13}C . As análises foram realizadas em solução de CDCl_3 , utilizando o tetrametilsilano ou o próprio solvente como referência interna, à temperatura ambiente. Os deslocamentos químicos (δ) dos sinais espectroscópicos são expressos em partes por milhão (ppm) e os valores das constantes de acoplamento (J) expressos em Hertz (Hz).

Os espectros de hidrogênio são apresentados na seguinte ordem: multiplicidade (s, singleto; sl, singleto largo; d, dubleto; dd, duplo dubleto; ddd, duplo duplo dubleto; t, tripleto; dt, duplo tripleto; tt, triplo tripleto; q, quarteto; qu, quinteto; sext, sexteto; m, multipeto); constante de acoplamento e número de hidrogênios.

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em aparelho Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção expressas em cm^{-1} , utilizando-se cela de NaCl para filme ou pastilha de KBr.

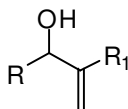
Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos num aparelho Micromassas (Manchester-UK) instrumento Q-ToF (modo positivo) de configuração ESI-QqToF com resolução de 5.000 e 50 ppm de precisão no analisador de massas TOF.

Os pontos de fusão foram obtidos por meio do aparelho Electrothermal 9100, com um termômetro não aferido.

A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelos programas ACDLABS 12.0 e ChemDraw 10.0 e não corresponde obrigatoriamente a nomenclatura oficial da IUPAC. A seguir, serão detalhados somente os procedimentos experimentais que efetivamente conduziram a intermediários sintéticos utilizados em etapas posteriores.

9.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

CAPÍTULO 3: Reação de Mizoroki-Heck Intermolecular Empregando Adutos de MBH e Paladaciclos de Nájera

9.2.1 PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH **44/47/78-92**:

- 47**, R = Ph; R₁ = CO₂Me
78, R = Ph; R₁ = CO₂Et
79, R = 3-OMe-Ph; R₁ = CN
80, R = 4-OMe-Ph; R₁ = CO₂Et
81, R = 4-butyl-Ph; R₁ = CO₂Et
82, R = 4-propyl-Ph; R₁ = CO₂Et
44, R = 4-NO₂-Ph; R₁ = CO₂Me
83, R = 4-NO₂-Ph; R₁ = CO₂Et
84, R = 4-Cl-Ph; R₁ = CO₂Et
85, R = 4-CF₃-Ph; R₁ = CO₂Et
86, R = piperonil; R₁ = CO₂Me
87, R = piperonil; R₁ = CO₂Et
88, R = 3,5-difluoro-Ph; R₁ = CO₂Me
89, R = 3,5-difluoro-Ph; R₁ = CO₂Et
90, R = 3-piridinil; R₁ = CO₂Me
91, R = Etil; R₁ = CO₂Et
92, R = CH₃(CH₂)₇CH₂; R₁ = CO₂Me

Em um balão de 100 mL foi adicionado o aldeído de partida 1,0-3,0 mmol (**61-77**), um excesso de acrilato (metila, etila ou acrilonitrila – 20 equivalentes, usado como reagente e solvente) e DABCO (0,65 equivalentes). A mistura reacional foi colocada num banho de ultrassom (180W, 25kHz), mantido entre 30-40 °C e, devidamente acompanhada por CCD. Após o término da reação, o excesso de acrilato foi evaporado sob pressão reduzida, o produto bruto foi redissolvido em acetato de etila ou diclorometano (30,0 mL) e transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com água destilada (20,0 mL), solução 10% HCl (2 x 10,0 mL) e

solução aquosa saturada de NaCl (20,0 mL). Em seguida, a fase orgânica foi separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica “*flash*” com gradiente de eluição hexano/EtOAc (75:25). Os adutos de MBH foram obtidos em rendimentos de bons a excelentes.

* Para a preparação dos adutos de MBH **91** e **92** a reação foi conduzida na presença de duas gotas do líquido iônico hexa-flúor-fosfato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio ([bmim][PF₆]).

Composto 47: 2-[hidróxi(fenil)metil]-2-propenoato de metila. 75% de rendimento, óleo incolor. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3448, 2949, 1711, 1446, 1270, 1155, 1041 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,30 (m, 5H), 6,31 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,45 (s, 1H, OH). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 166,7, 142,1, 141,4, 128,4, 127,8, 126,7, 125,8, 72,8, 51,9. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 215,0684; encontrado: 215,0811 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 78: 2-[hidróxi(fenil)metil]-2-propenoato de etila. 71% de rendimento, óleo amarelo claro. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3451, 1715, 1628, 1493, 1453, 1370, 1271, 1175, 1149, 1079, 765 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,40-7,24 (m, 5H); 6,34 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H); 5,81 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H); 5,56 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,08 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 167,7; 140,8; 140,4; 128,9; 128,2; 128,0; 127,0; 75,3; 60,5; 14,0. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 206,2378; encontrado: 229,0891 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 79: 2-[hidróxi(3-metóxfenil)metil]-2-propenonitrila. 77% de rendimento, sólido amarelo, P.F. 77-78°C. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3432, 2955, 2923, 2852, 2205, 1677, 1636, 1624, 1597, 1578, 1496, 1226, 1136, 693 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,30-7,24 (m, 1H); 6,92-6,83 (m, 3H); 6,03 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H); 5,94 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H); 5,15 (sl, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,58 (sl, 1H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 159,5; 140,6; 130,0; 129,6; 125,8; 118,5; 116,8; 113,9; 111,7; 73,5; 55,0.

Composto 80: 2-[hidróxi(4-metóxfenil)metil]-2-propenoato de etila. 81% de rendimento, óleo amarelo viscoso. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3465, 1714, 1611, 1512, 1465, 1396, 1370, 1251, 1034 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,30 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H); 5,84 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H); 5,50 (sl, 1H); 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,12 (sl, 1H); 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 166,3; 159,0; 142,3; 133,5; 127,8; 125,2; 113,6; 72,6; 60,8; 55,1; 13,9. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ 236,1049; encontrado: 259,0948 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 81: 2-[hidróxi(4-*terc*-butilfenil)metil]-2-propenoato de etila. 76% de rendimento, óleo amarelo viscoso. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3449, 2964, 1717, 1629, 1510, 1456, 1407, 1270, 1149, 1041 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,32 (dd, $J = 8,5$ Hz e $J = 18,6$ Hz, 4H); 6,32 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 5,53 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H); 4,14 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H); 3,37 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H); 1,32 (s, 9H); 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 166,3; 150,5; 142,5; 138,5; 126,4; 125,3; 125,2; 72,7; 60,8; 34,5; 31,4; 14,0. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 262,1569; encontrado: 285,1483 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 82: 2-[hidróxi(4-*iso*-propilfenil)metil]-2-propenoato de etila. 79% de rendimento, óleo incolor. **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 6,34 (s, 1H); 5,84 (s, 1H); 5,55 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H); 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,99-2,83 (m, 2H); 1,26-1,22 (m, 9H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 166,4; 148,4; 142,3; 138,7; 126,5; 126,4; 125,6; 73,2; 60,9; 33,8; 23,9; 14,0.

Composto 44: 2-[hidróxi(4-nitrofenil)metil]-2-propenoato de metila. 96% de rendimento, sólido amarelo, P.F.: 42-43°C; **IV** (KBr, ν_{max}): 3512, 2992, 1724, 1634 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 8,21 (d, $J = 10$ Hz, 2H); 7,58 (d, $J = 10$ Hz, 2H); 6,40 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 5,63 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,29 (d, 1H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 166,4; 148,6; 147,4; 140,9; 127,3; 123,6; 72,8; 52,2. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ 237,06372; encontrado 237,06317 (M^+).

Composto 83: 2-[hidróxi(4-nitrofenil)metil]-2-propenoato de etila. 96% de rendimento, óleo laranja. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3483, 1711, 1629, 1607, 1522, 1401, 1349, 1269, 1176, 1109 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 8,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,39 (s, 1H); 5,86 (s, 1H); 5,62 (s, 1H); 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,43 (s, 1H); 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 165,9; 148,7; 147,3; 141,1; 127,3; 127,0; 123,5; 72,7; 61,3; 14,0. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ 251,0794; encontrado: 274,0739 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 84: 2-[hidróxi(4-clorofenil)metil]-2-propenoato de etila. 90% de rendimento, óleo incolor. *IV* (*filme*, ν_{max}): 3452, 1711, 1433, 1282, 1151, 1041 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 8,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,39 (s, 1H); 5,86 (s, 1H); 5,62 (s, 1H); 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,43 (sl, 1H); 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 166,6, 143,4, 141,4, 134,3, 129,7, 127,9, 126,7, 124,8, 72,6, 52,1. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$ 249,0294; encontrado: 249,0321.

Composto 85: 2-{hidróxi[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-propenoato de etila. 82% de rendimento, óleo incolor. **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz; 2H); 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz; 2H); 6,38 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 5,60 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz); 3,31 (sl, 1H); 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz; 3H). δ **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 166,1; 145,3; 141,5; 126,7 (d, $J = 9,8$ Hz); 125,3; (q, $J = 3,9$ Hz); 73,0; 61,2; 14,0.

Composto 86: 2-hidróxi[1,3-benzodioxol-5-il(metil)]-2-propenoato de metila. 70% de rendimento, sólido amarelo, P.F.: 101-102°C. *IV* (*KBr*, ν_{max}): 3483, 2954, 2920, 1720, 1631, 1477, 1234, 1149, 1111, 1038, 933 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,02 e 7,00 (s, 2H); 6,35 (s, 1H); 5,99 (s, 2H); 5,86 (s, 1H); 5,62 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,95 (sl, 1H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 167,0; 147,9; 147,6; 140,6; 133,1; 126,9; 113,6; 112,6; 108,2; 101,7; 71,4; 52,1. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{Br}$ 313,9790; encontrado: 313,9738 (M^+).

Composto 87: 2-hidróxi[1,3-benzodioxol-5-il(metil)]-2-propenoato de etila. 65% de rendimento, óleo amarelo. *IV* (*filme*, ν_{max}): 3449, 2983, 1714, 1629, 1503, 1488, 1443, 1249, 1039 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 6,81-6,70 (m, 3H); 6,29 (s, 1H); 5,89 (s, 2H); 5,84 (s, 1H); 5,42 (s, 1H); 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,36 (s, 1H); 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 166,2; 147,6; 147,1; 142,3; 135,5; 125,2; 120,3; 108,0; 107,2; 101,0; 72,6; 60,9; 14,0. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$ 250,0841; encontrado: 273,0776 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

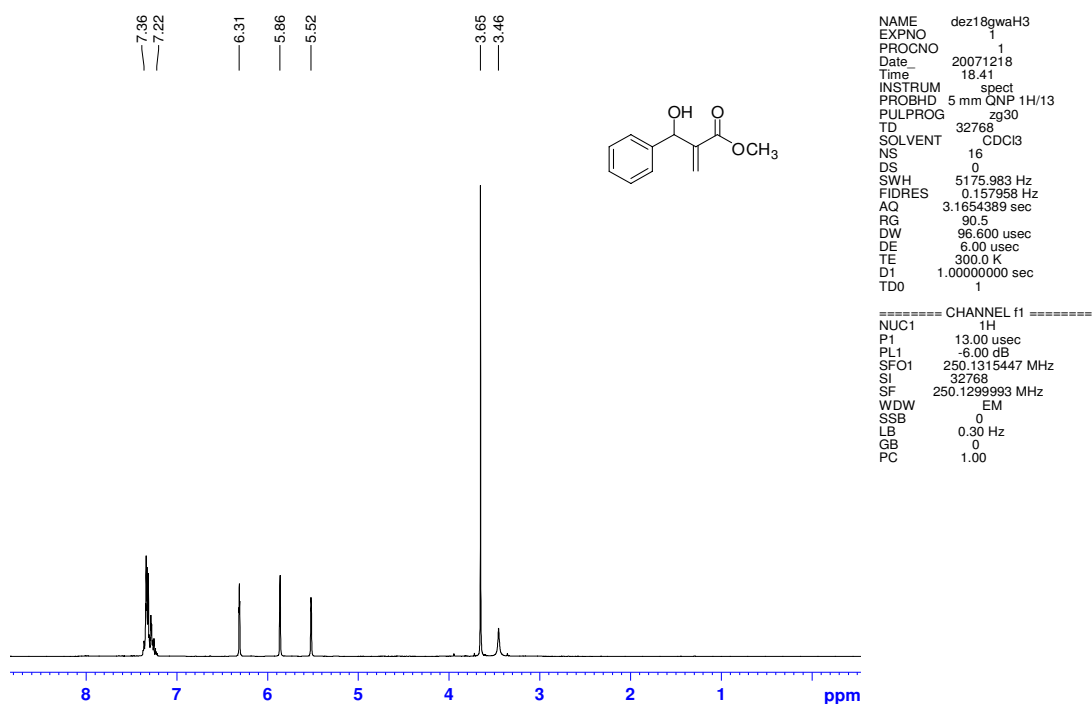
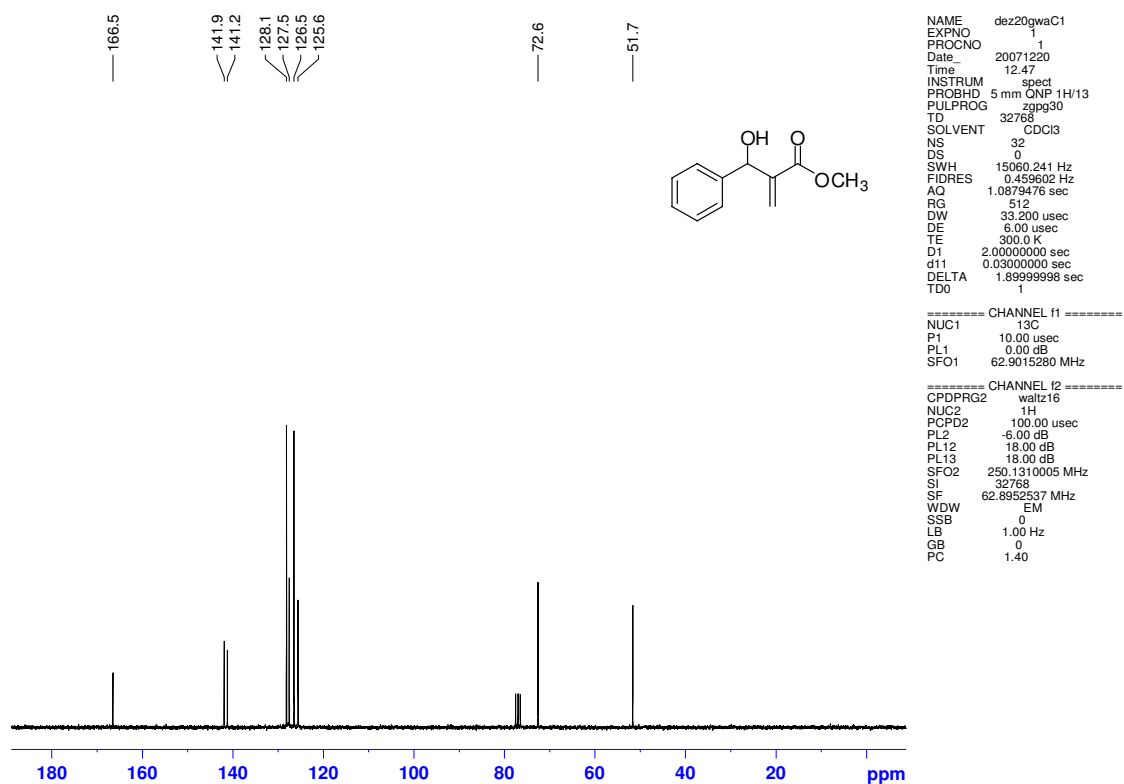
Composto 88: 2-hidróxi[(3,5-difluorofenil)metil]-2-propenoato de metila. 91% de rendimento, óleo viscoso incolor. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3396, 1719, 1625, 1598, 1459, 1441, 1313, 1270, 1196, 1154, 1057, 991 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 6,96-6,87 (m, 2H); 6,72 (tt, $J = 2,4$ Hz e $J = 8,9$ Hz, 1H); 6,38 (s, 1H); 5,86 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,70 (sl, 1H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 166,2; 164,9 (d, $J = 12,6$ Hz, C-F aromático); 161,0 (d, $J = 12,6$ Hz, C-F aromático); 145,5 (t, $J = 8,5$ Hz); 140,9; 109,4 (d, $J = 25,5$ Hz); 109,3 (d, $J = 7,8$ Hz); 103,2 (t, $J = 25,4$ Hz); 72,5 (t, $J = 2,1$ Hz); 52,1; 46,3. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_3$ 228,0598; encontrado: 251,0408 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

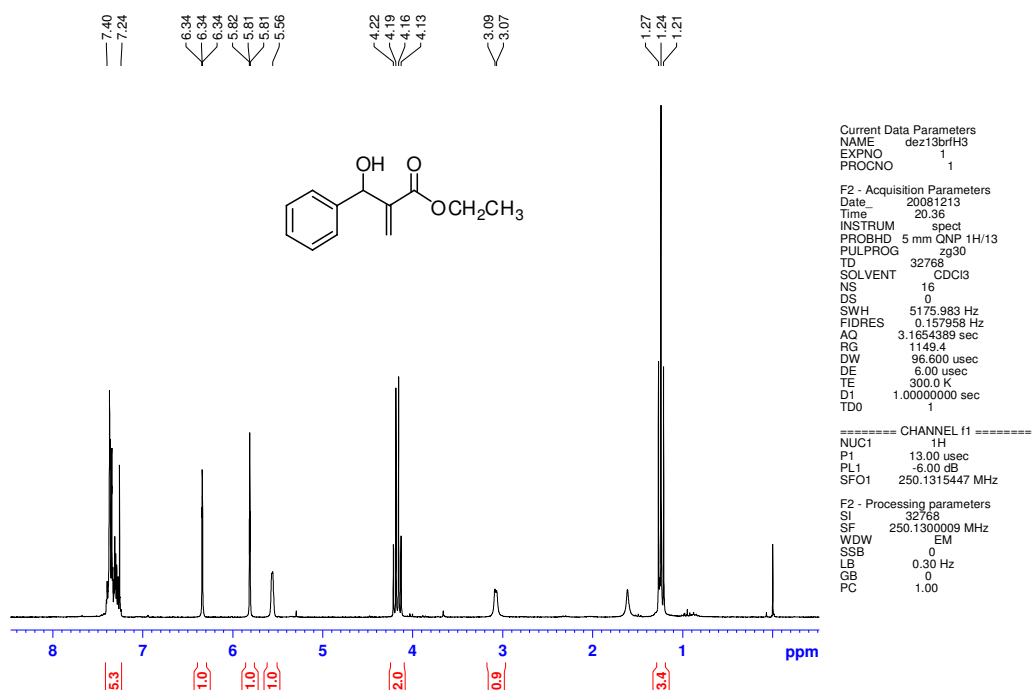
Composto 89: 2-hidróxi[(3,5-difluorofenil)metil]-2-propenoato de etila. 94% de rendimento, óleo viscoso incolor. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3453, 1710, 1625, 1598, 1462, 1372, 1312, 1119, 855 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 6,91 (dd, $J = 1,8$ Hz e $J = 8,3$ Hz, 2H); 6,69 (tt, $J = 2,3$ Hz e 8,9 Hz, 1H); 6,35 (s, 1H); 5,87 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H); 5,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H); 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,97 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 2,47 (sl, 1H); 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 166,3; 164,9 (d, $J = 12,7$ Hz, C-F aromático); 160,9 (12,5 Hz, C-F aromático); 146,2 (t, $J = 8,6$ Hz); 141,7; 126,3; 109,4 (d, $J = 25,3$ Hz); 109,3 (d, 8,1 Hz); 102,9 (t, $J = 25,3$ Hz); 71,7 (t, $J = 2,3$ Hz); 52,0; 46,5. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_3$ 242,0755; encontrado 265,2178 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 90: 2-[hidróxi(piridin-3-il)metil]-2-propenoato de metila. 80% de rendimento, sólido branco, P.F.: 99-101°C. **IV** (*KBr*, ν_{max}): 3422, 3125, 2954, 2850, 1716, 1629, 1593, 1439, 1330, 1297, 1150, 1061, 977, 820, 747 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CD_3OD), δ 8,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 8,39 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,78 (dt, $J = 8$ Hz e $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,35 (dd, $J = 7,3$ Hz e $J = 5,1$ Hz, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,11 (s, 1H); 5,59 (s, 1H); 4,86 (s, 1H); 3,63 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CD_3OD), δ 167,1; 149,0; 148,9; 143,8; 140,1; 136,7; 125,5; 124,9; 70,7; 52,2.

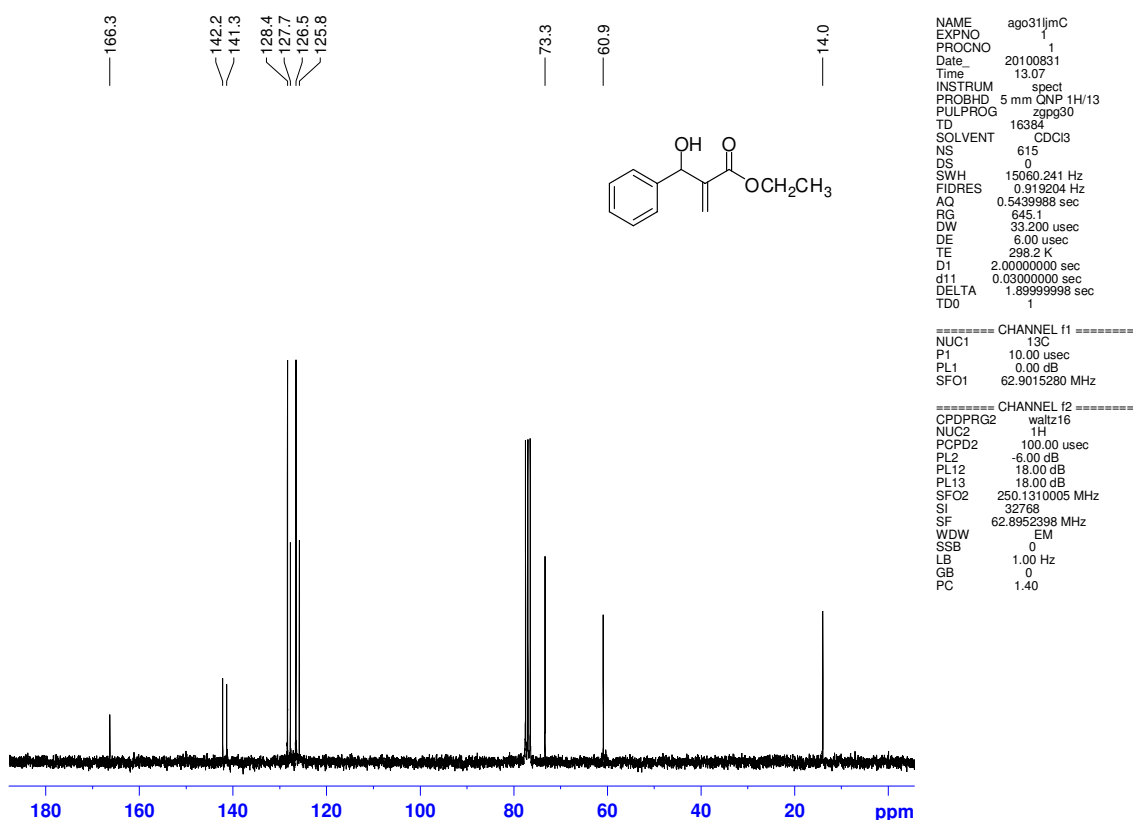
Composto 91: 3-hidróxi-2-metilidenopentanoato de etila. 85% de rendimento, óleo viscoso incolor. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3447, 2976, 1714, 1629, 1464, 1373, 1274, 1176, 1159 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 6,23 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); 5,77 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H); 4,32 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H); 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 2,65 (sl, 1H); 1,76-1,62 (m, 2H); 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 166,6; 142,2; 124,9; 73,2; 60,8; 29,0; 14,1; 10,1. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ 158,0943; encontrado: 181,0912 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 92: 3-hidróxi-2-metilidenododecanoato de metila. 85% de rendimento óleo incolor. **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 6,22 (s, 1H); 5,80 (s, 1H); 4,38 (sl, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,59 (sl, 1H); 1,65-1,61 (m, 2H); 1,26 (sl, 14H); 0,90-0,85 (m, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 167,0; 142,4; 124,9; 71,8; 51,8; 36,2; 31,9; 29,5; 29,4; 29,3; 25,8; 22,7; 14,1.

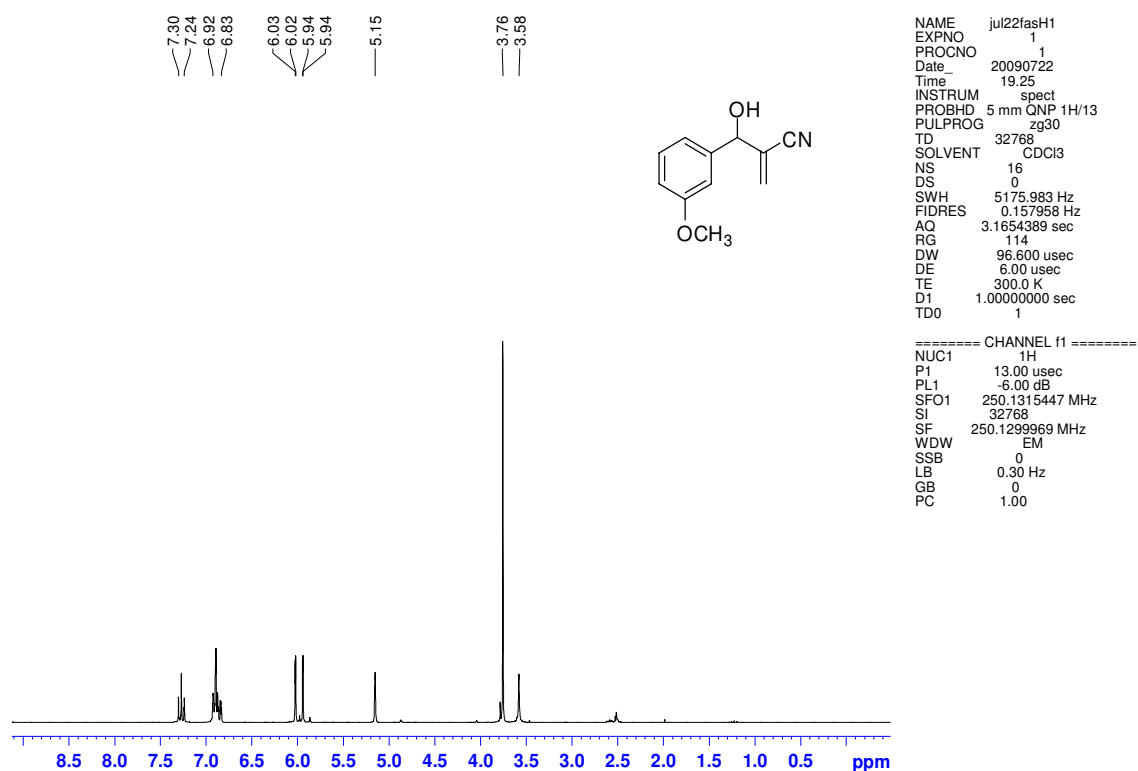
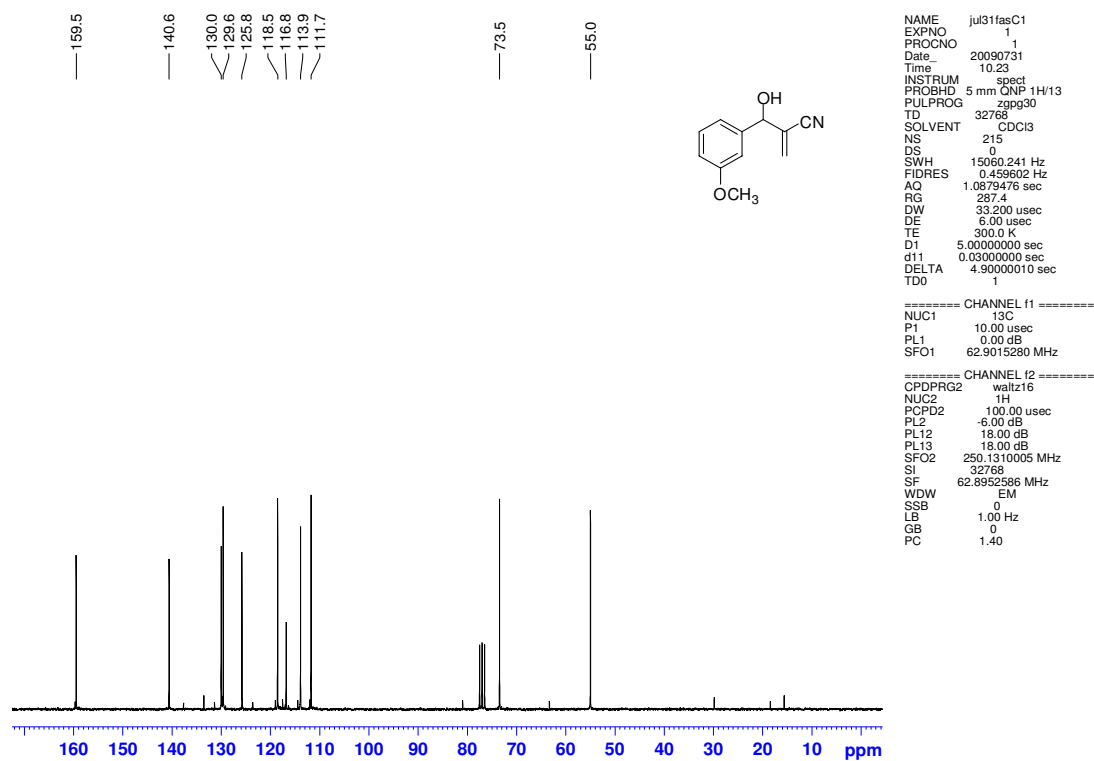
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250MHz) do aduto de MBH 47.Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do aduto de MBH 47.

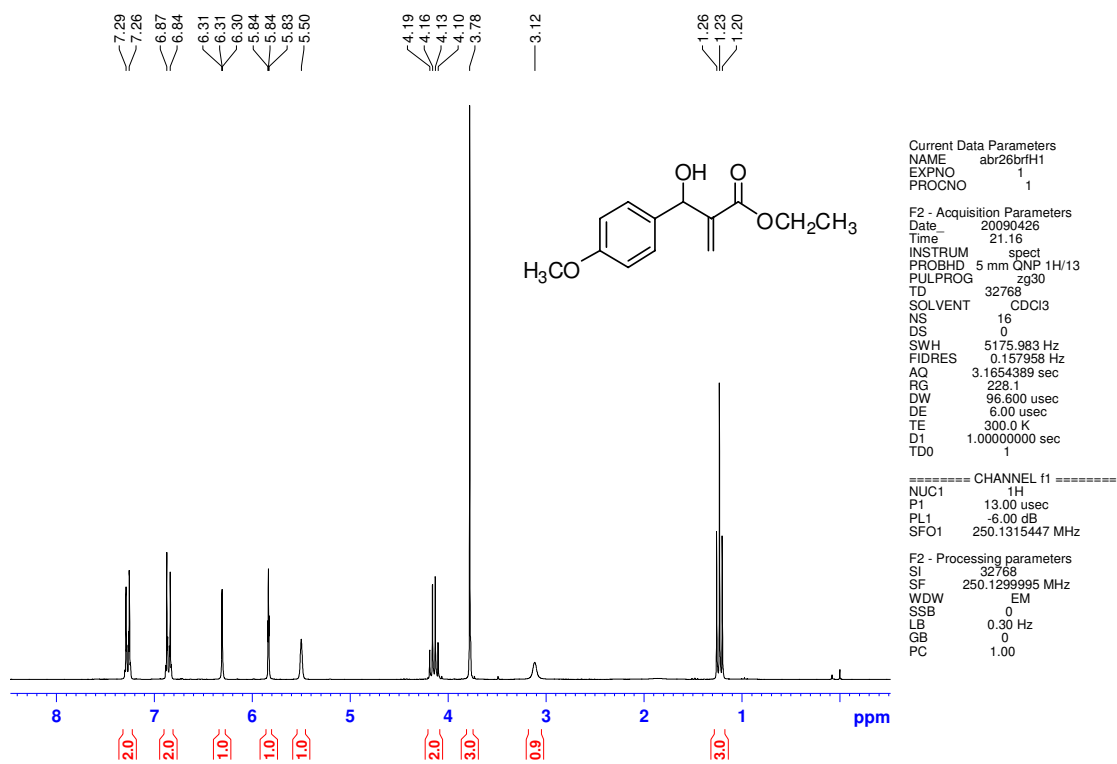
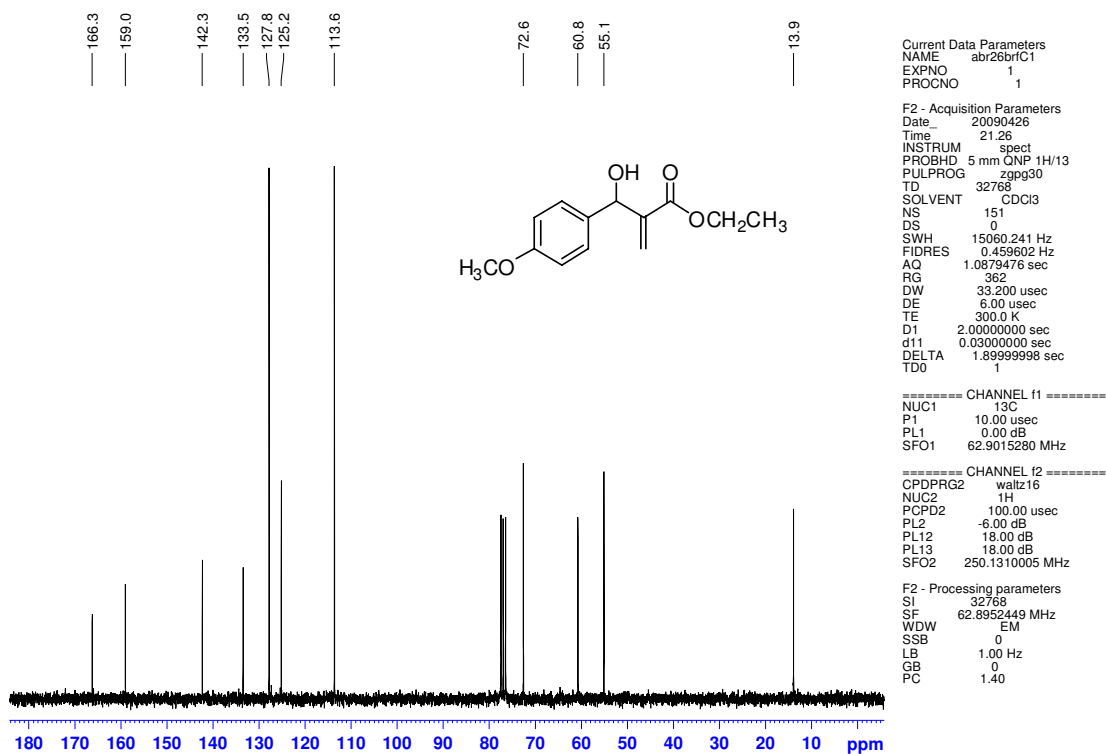


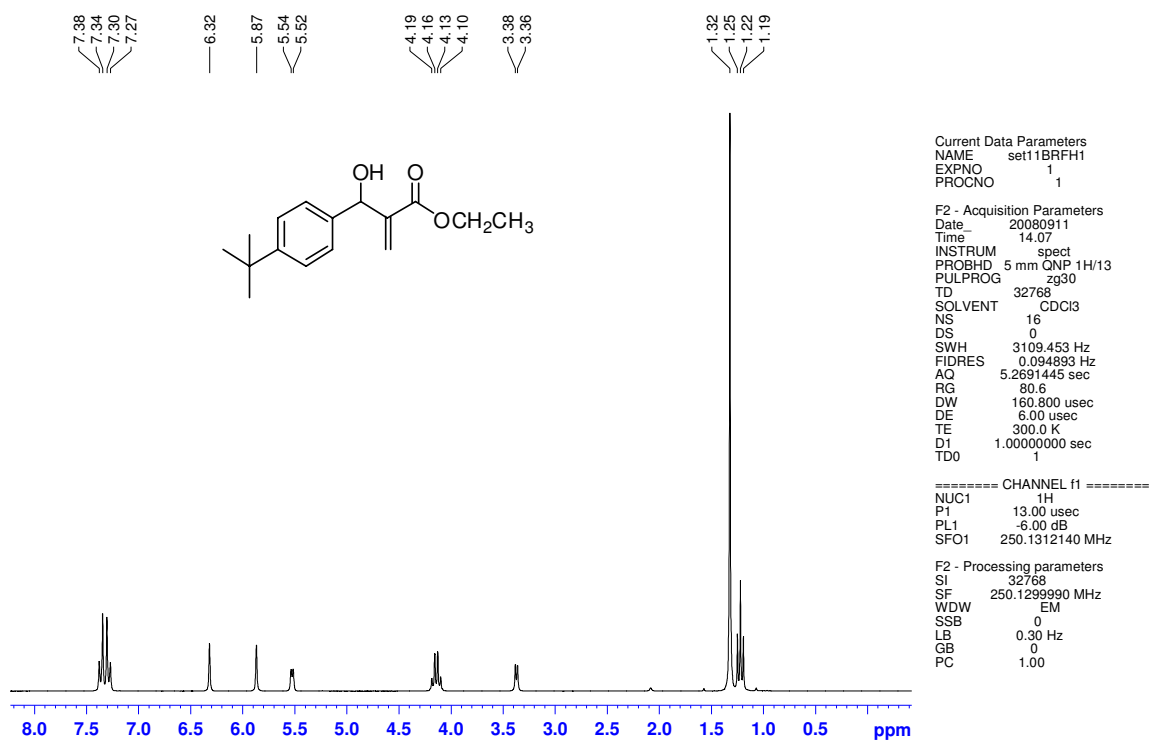
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do aduto de MBH 78.



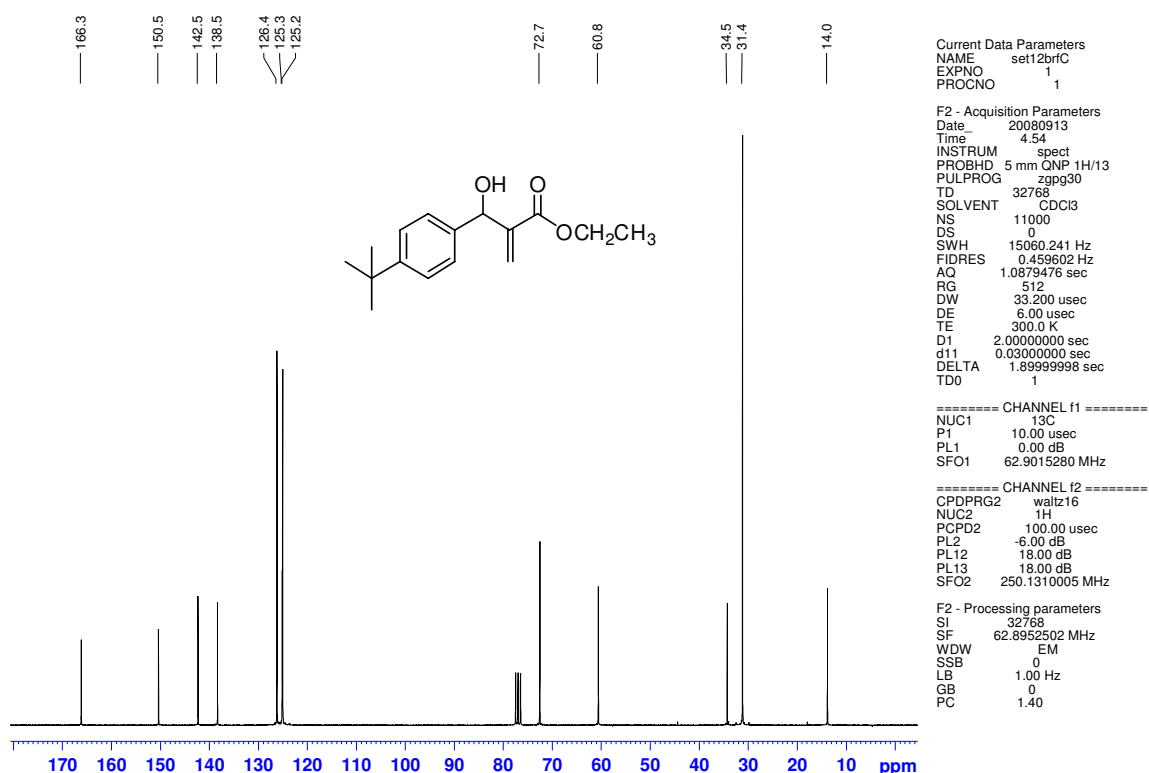
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do aduto de MBH 78.

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do aduto de MBH 79.Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62.5 MHz) do aduto de MBH 79.

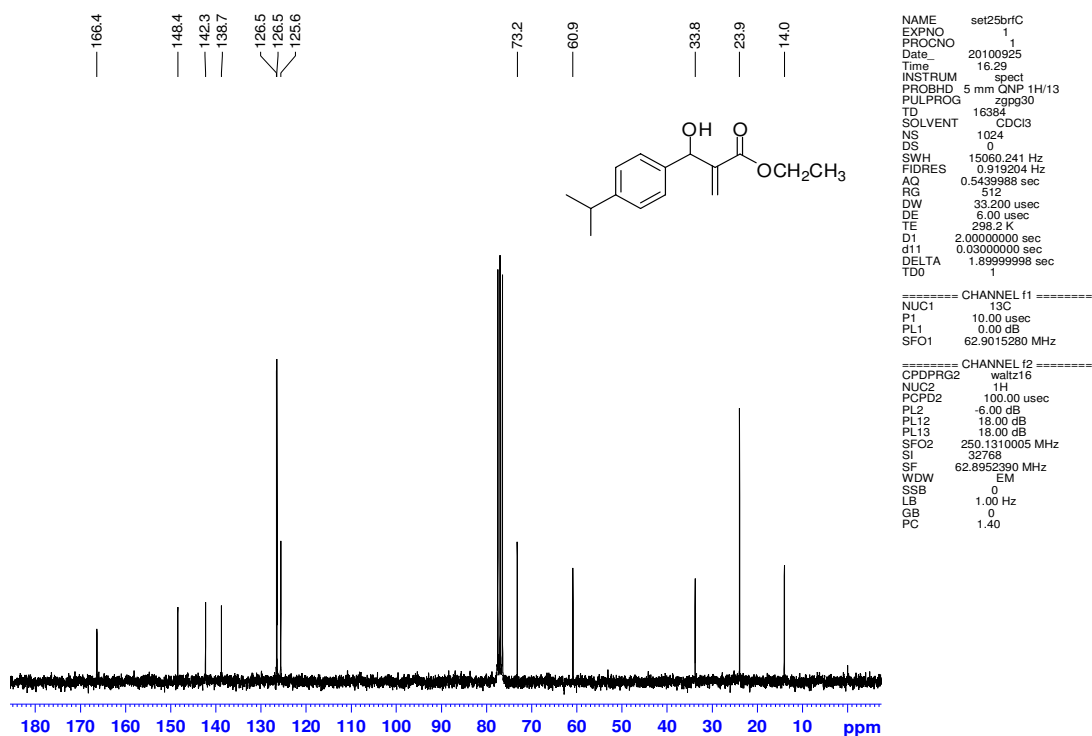
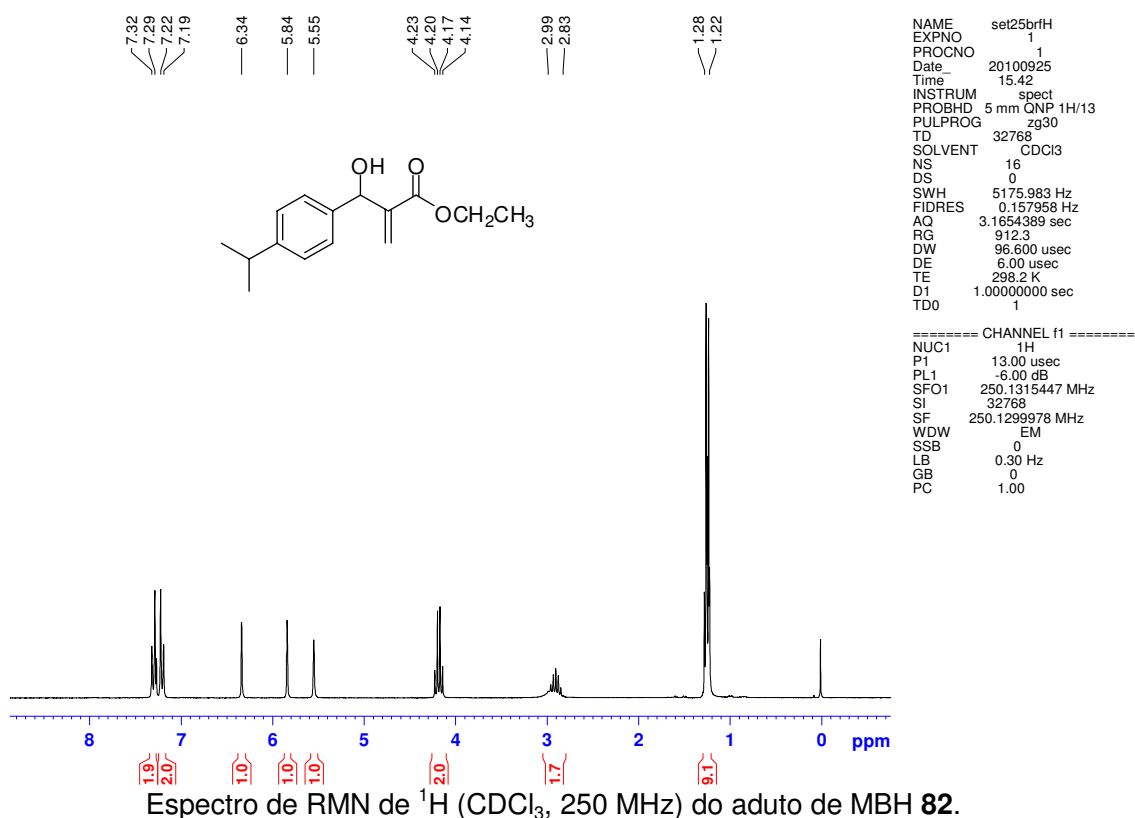
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do aduto de MBH 80.Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do aduto de MBH 80.

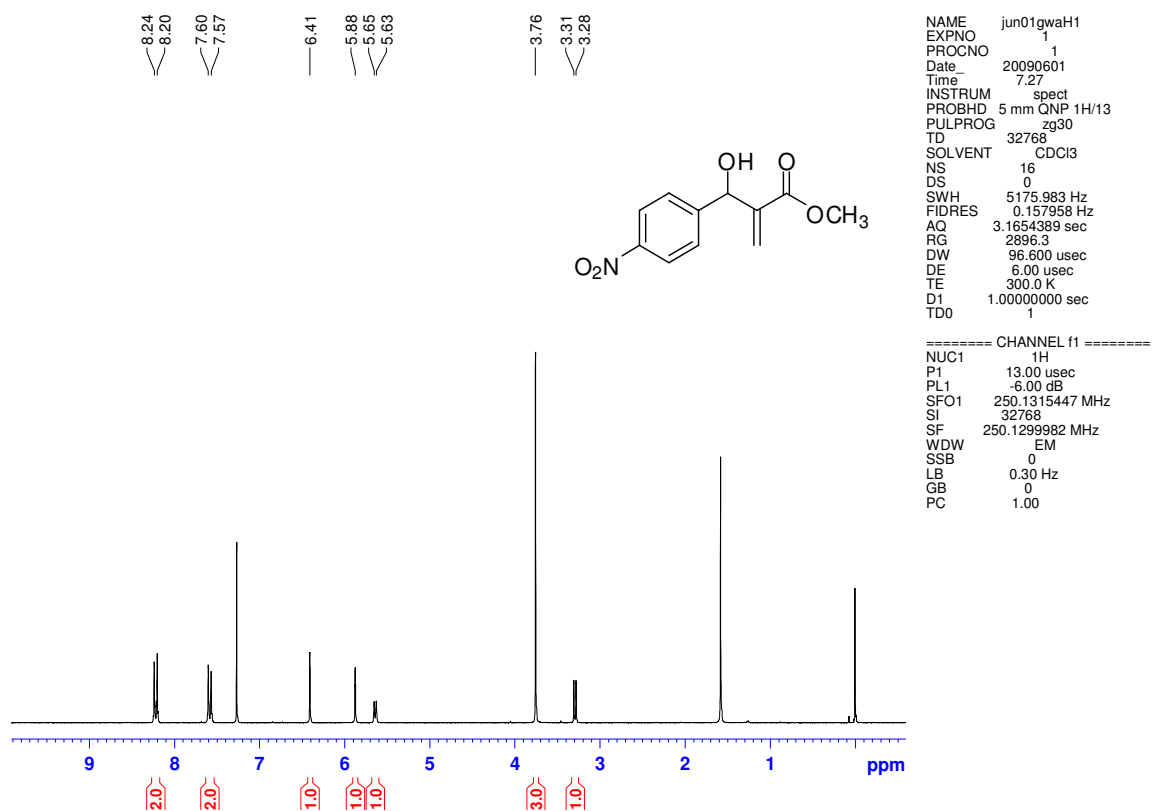


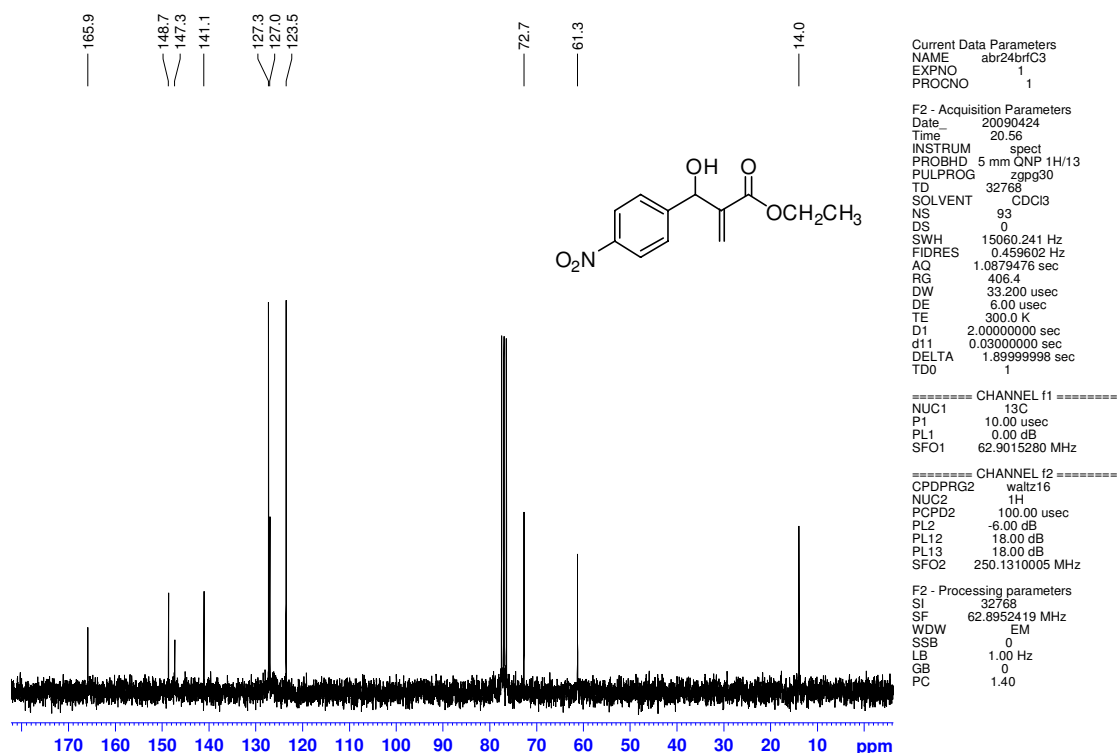
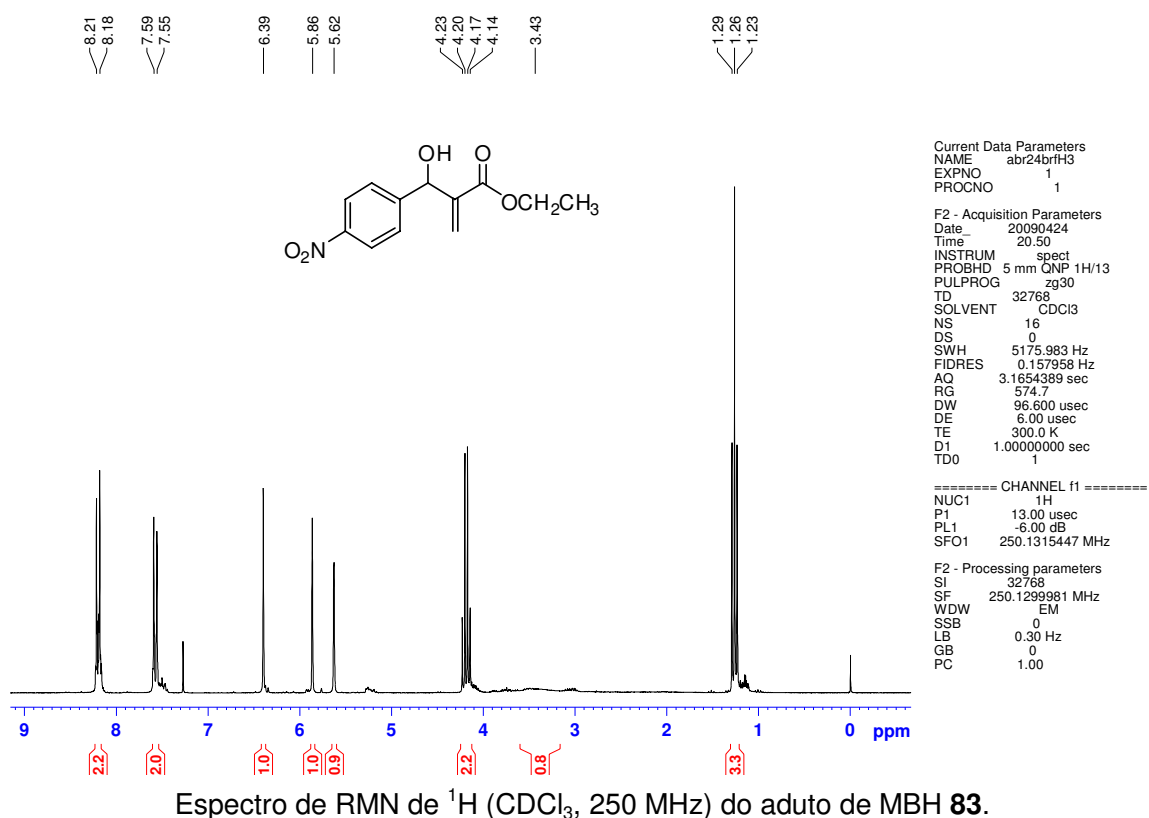
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do aduto de MBH 81.

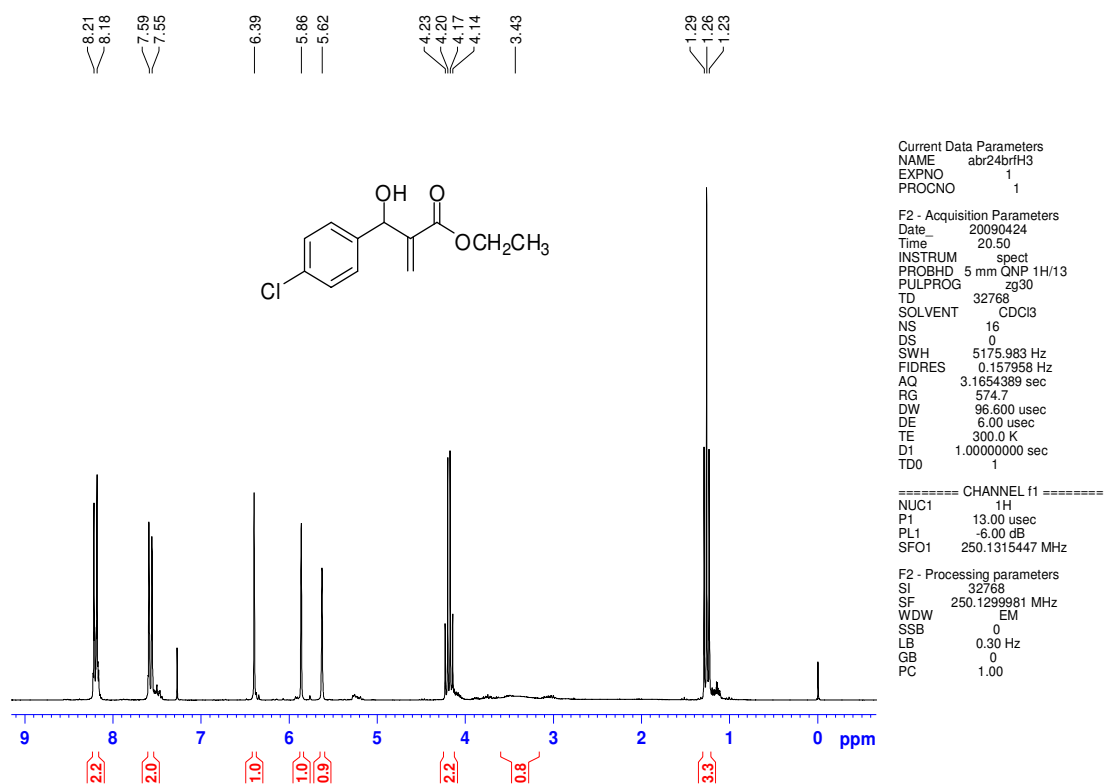


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do aduto de MBH 81.

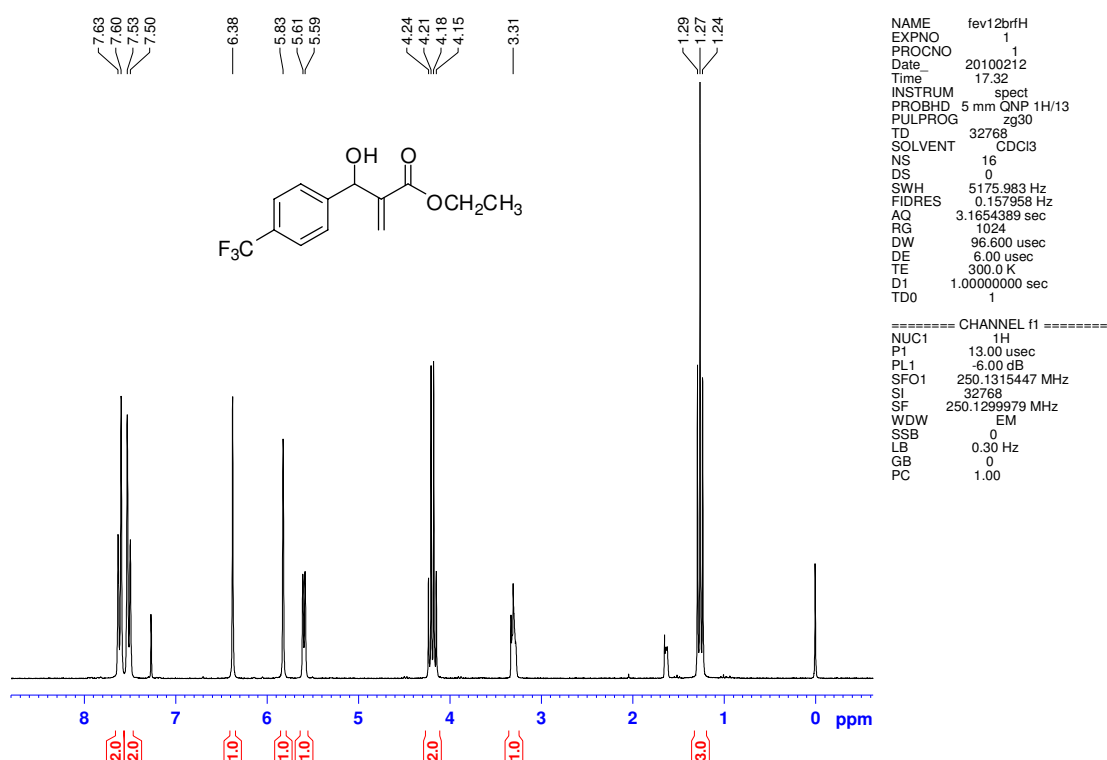
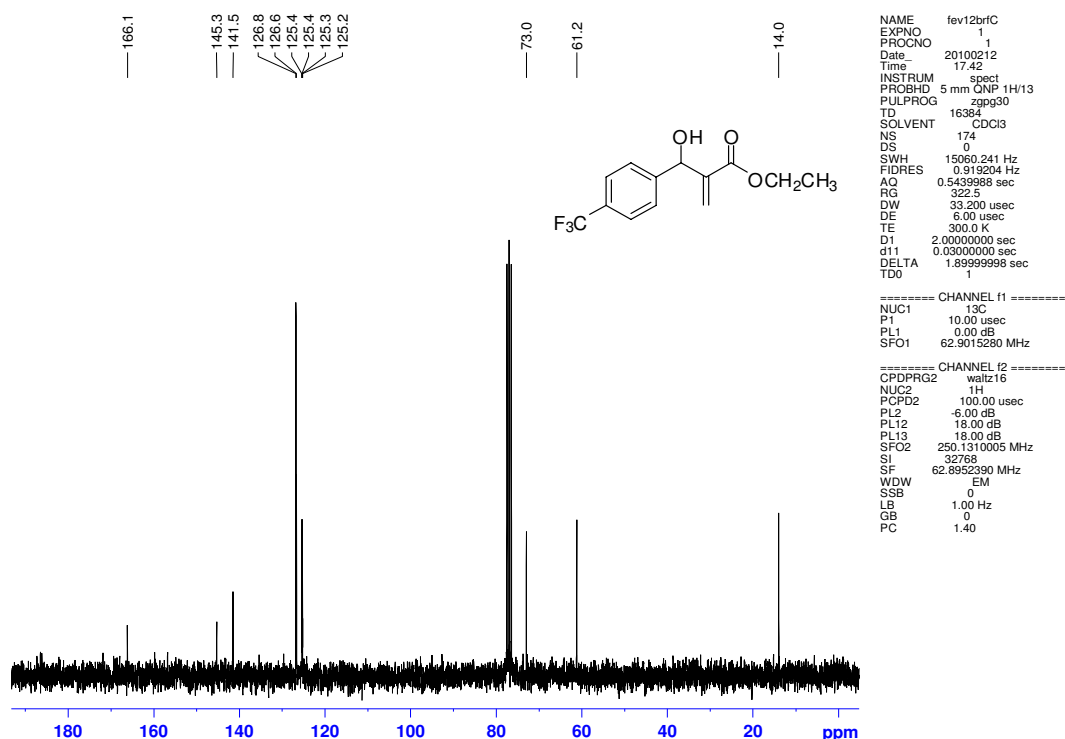


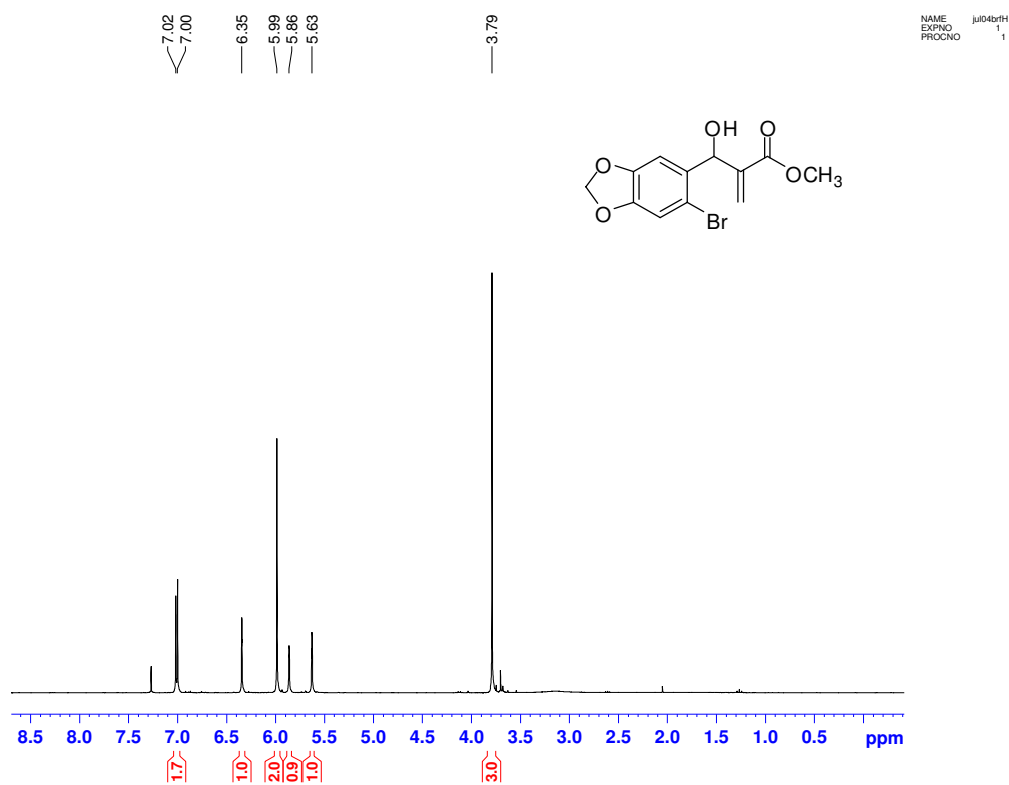
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do aduto de MBH 44.



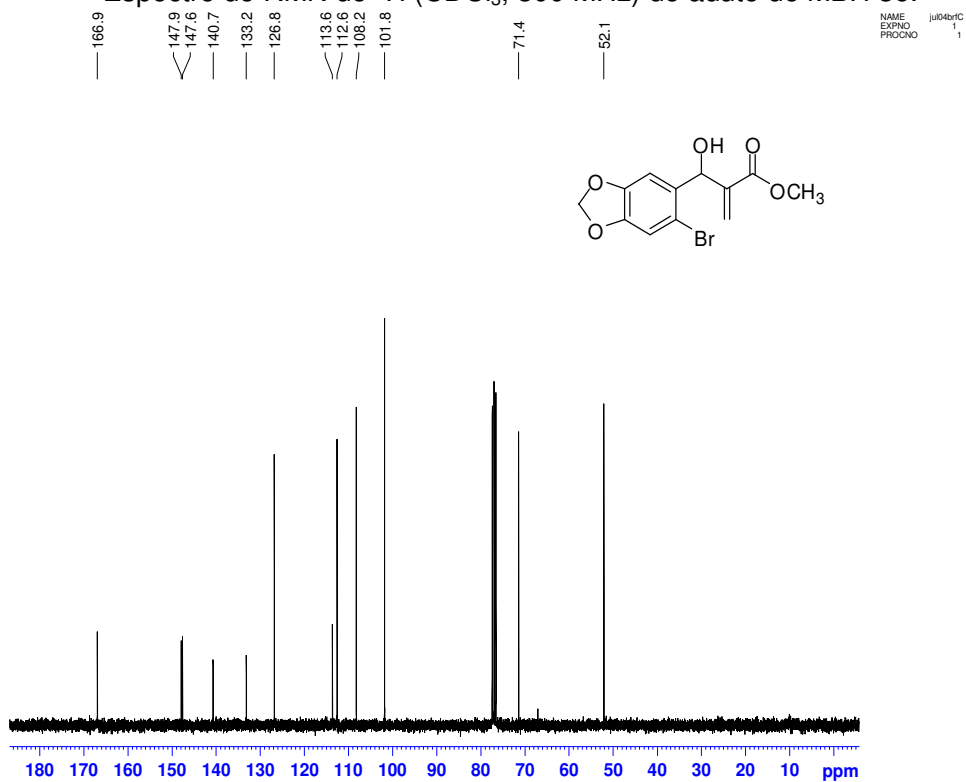


Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do aduto de MBH **84**.

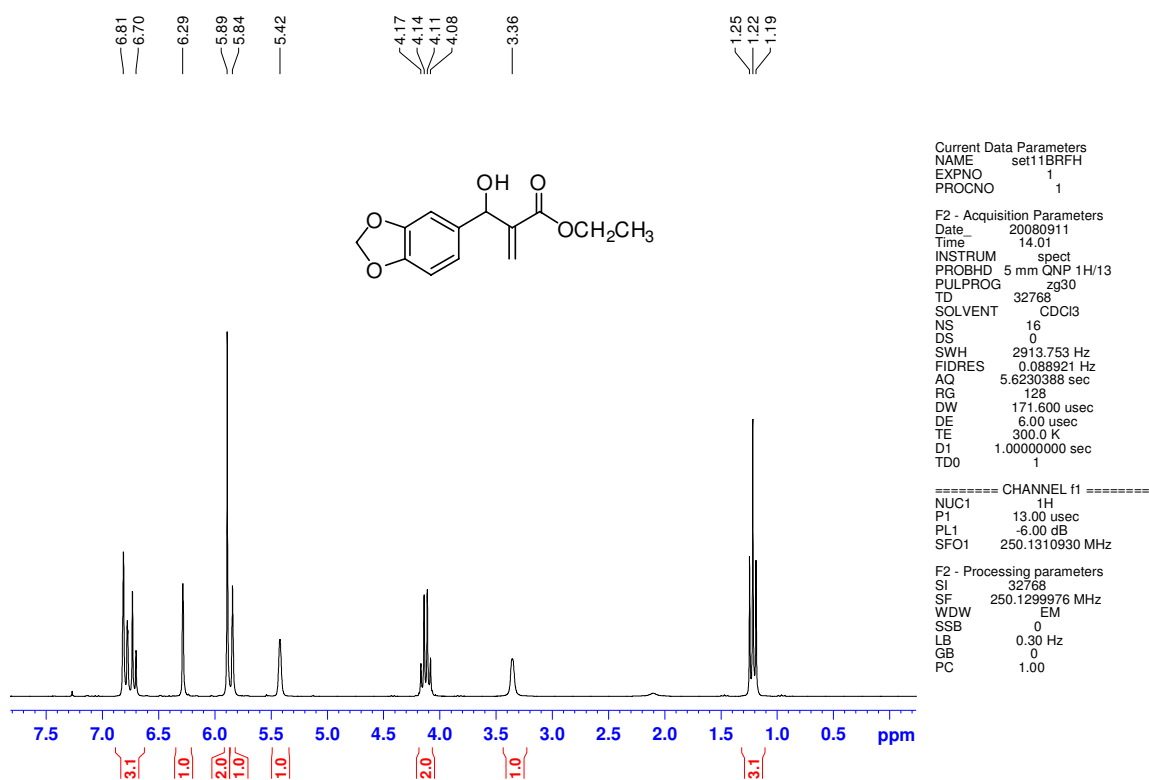
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do aduto de MBH 85.Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do aduto de MBH 85.



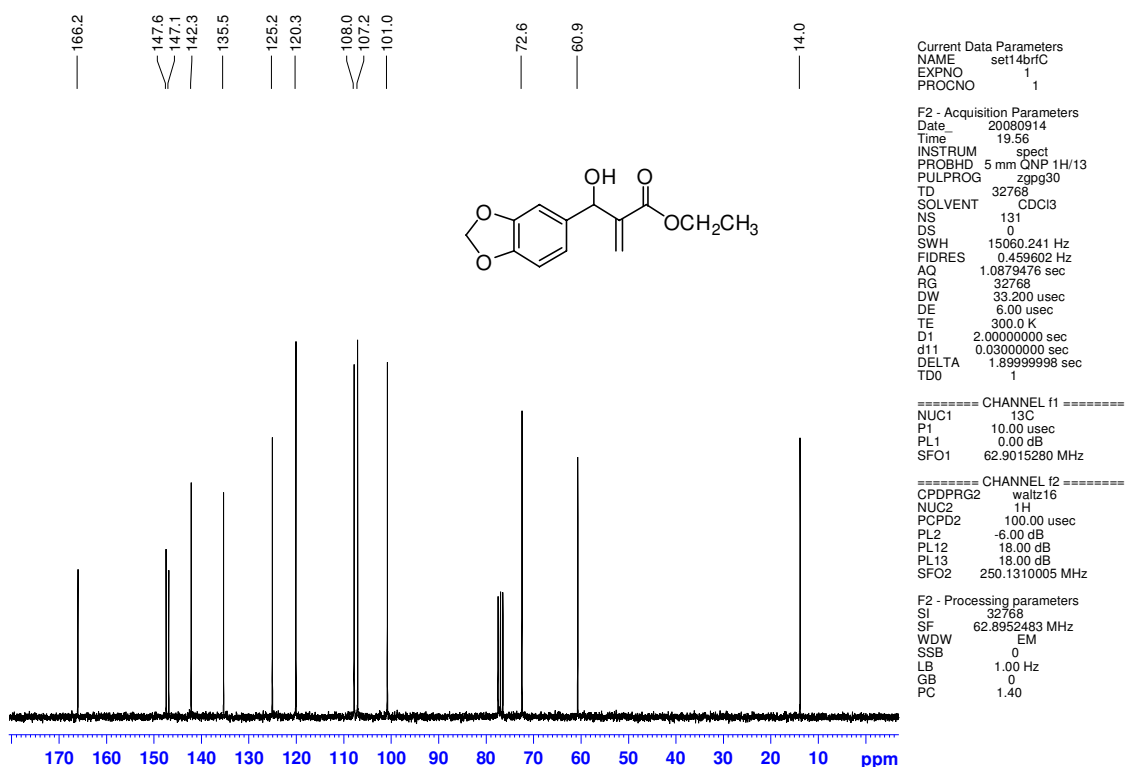
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do aduto de MBH **86**.



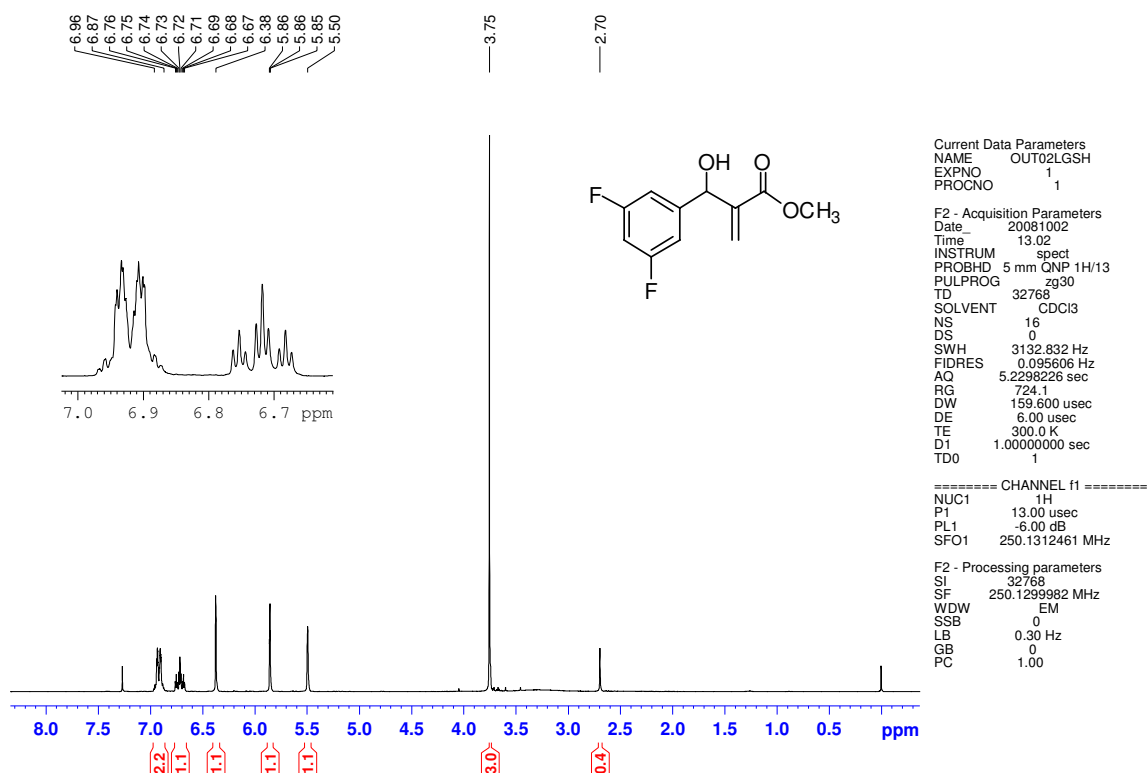
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,4 MHz) do aduto de MBH **86**.



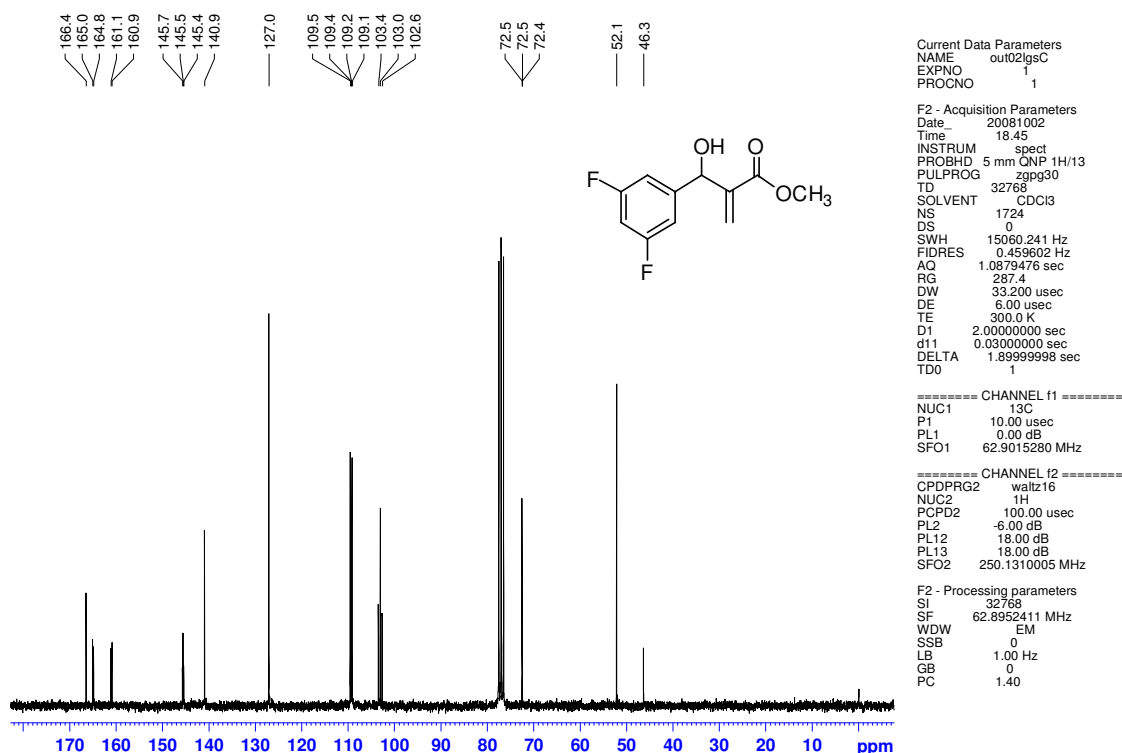
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do aduto de MBH 87.



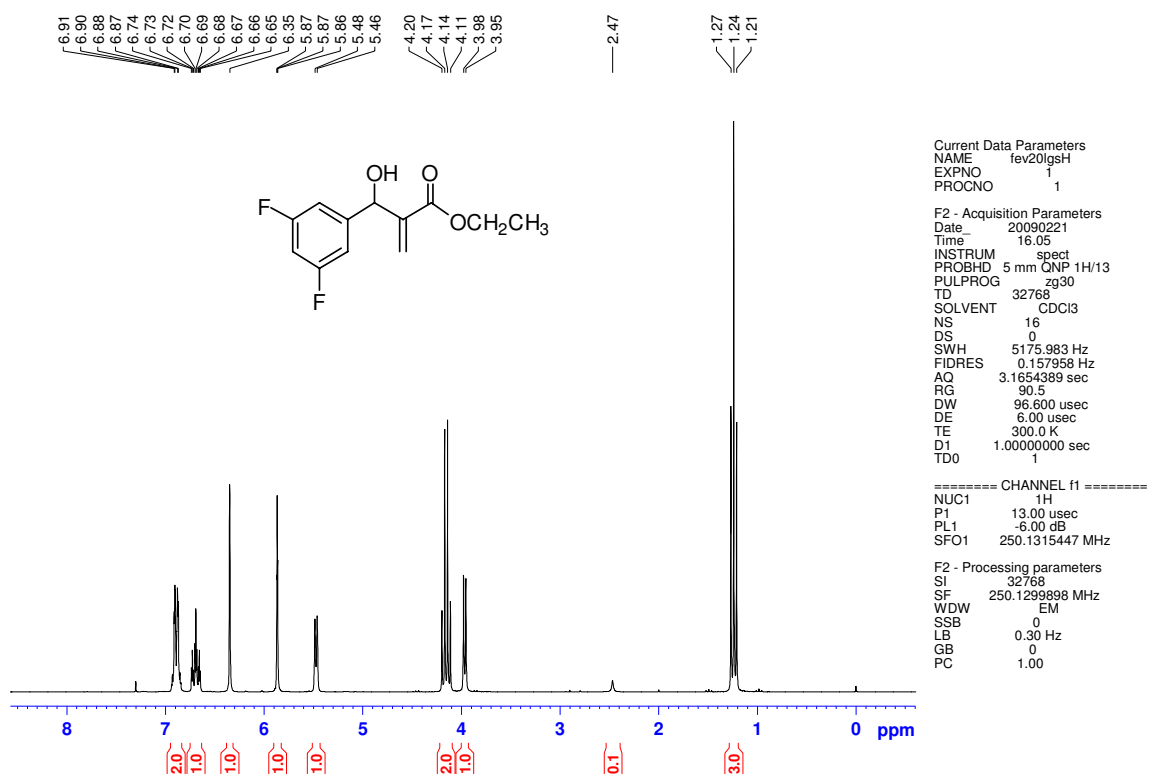
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do aduto de MBH 87.



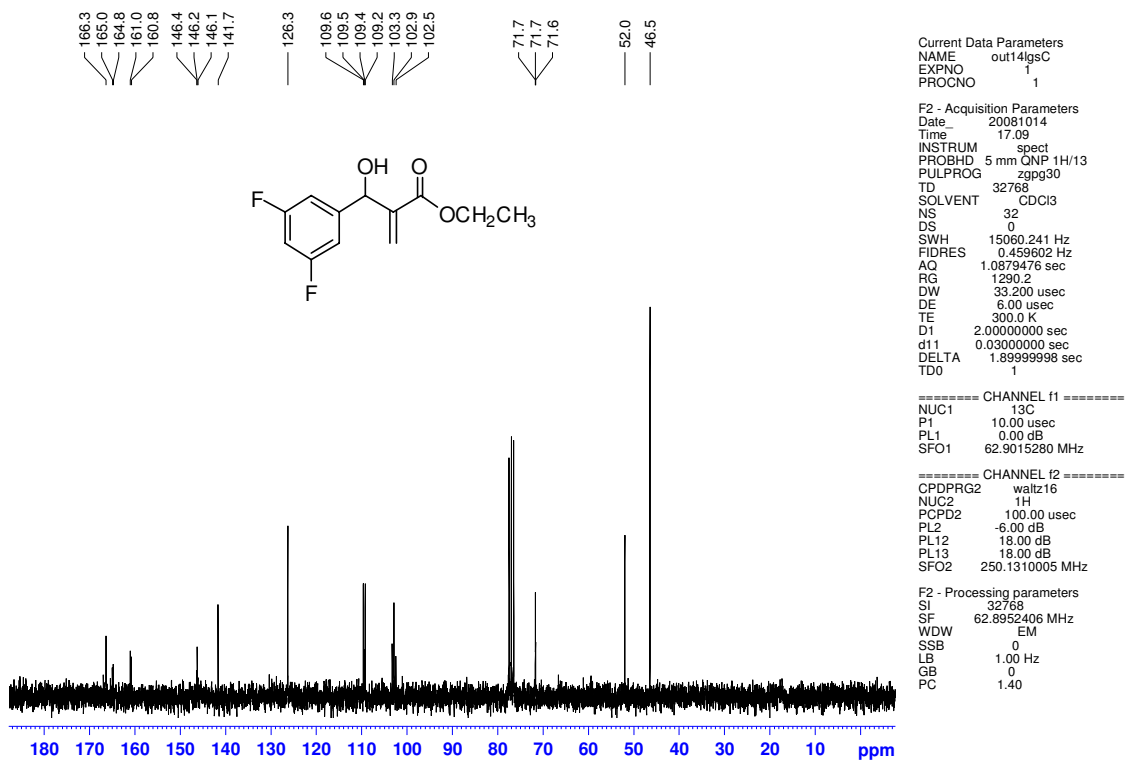
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do aduto de MBH **88**.



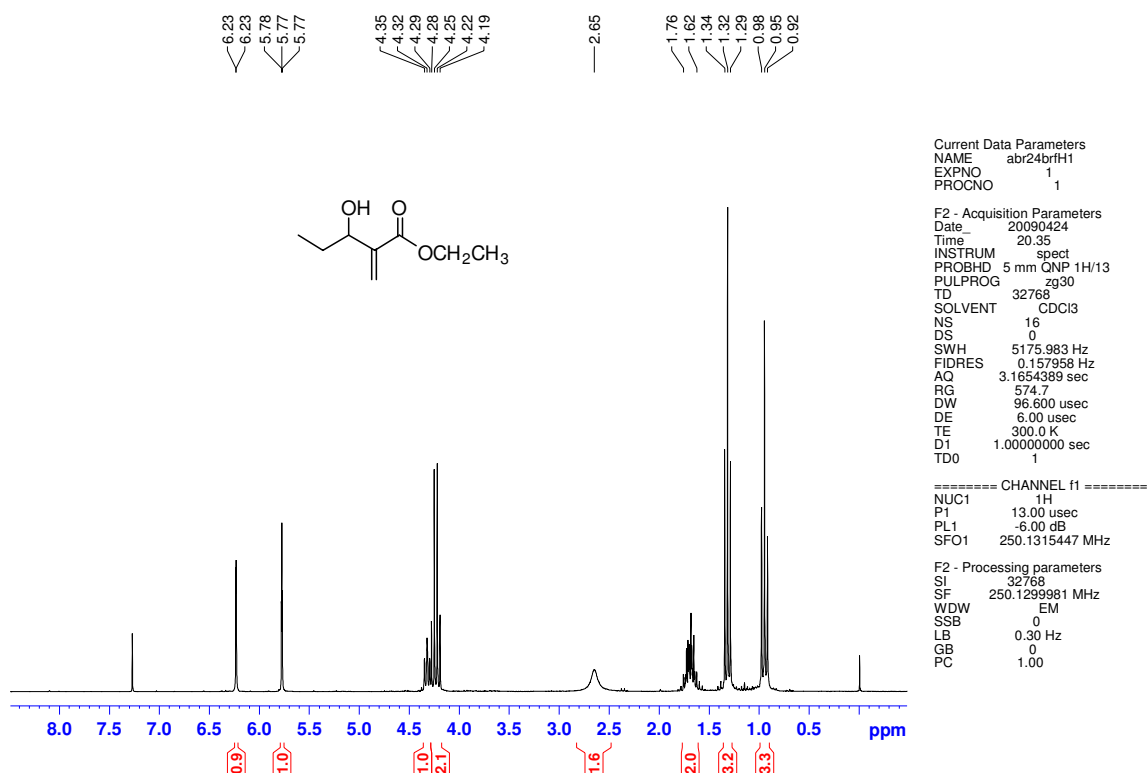
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do aduto de MBH **88**.



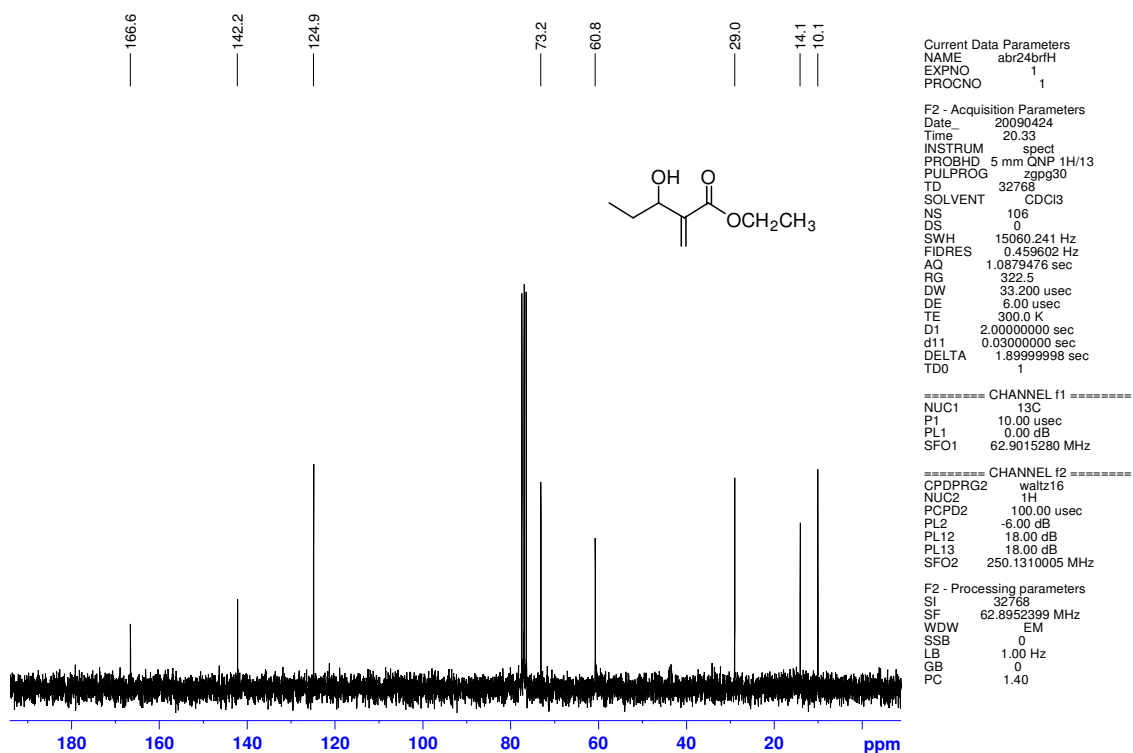
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do aduto de MBH 89.



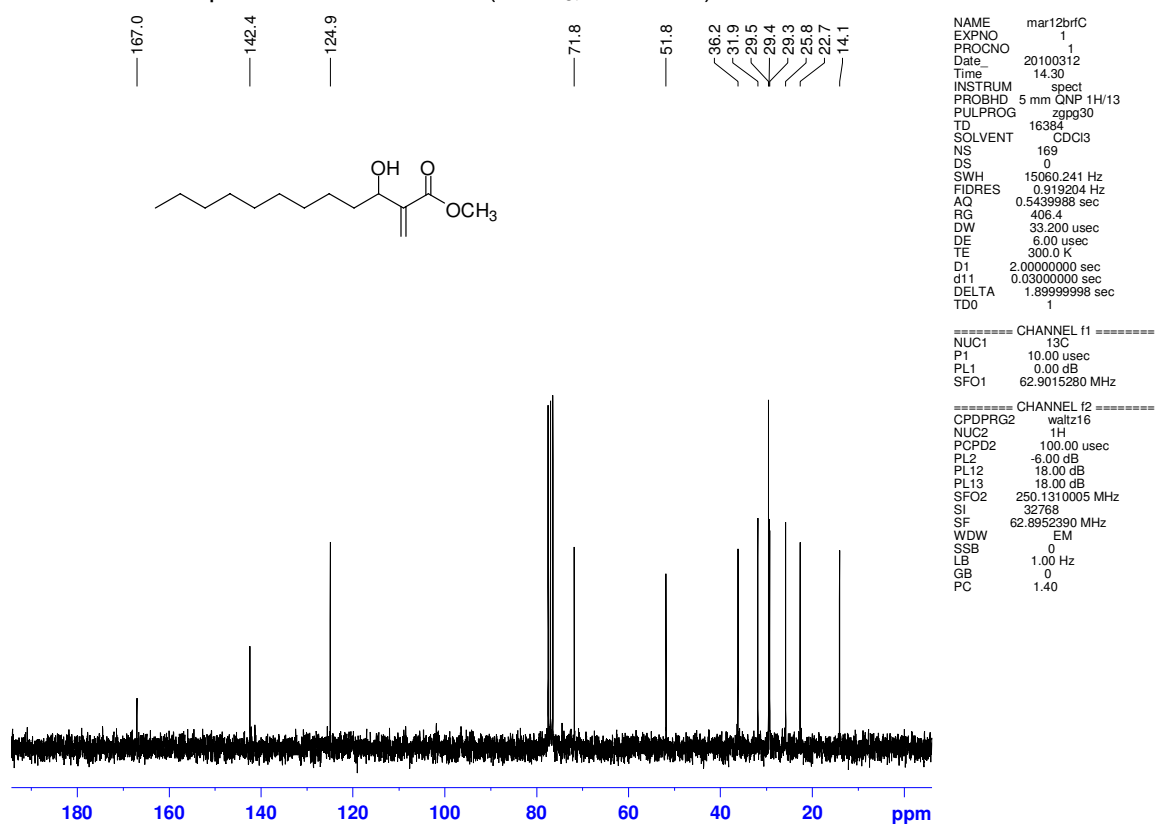
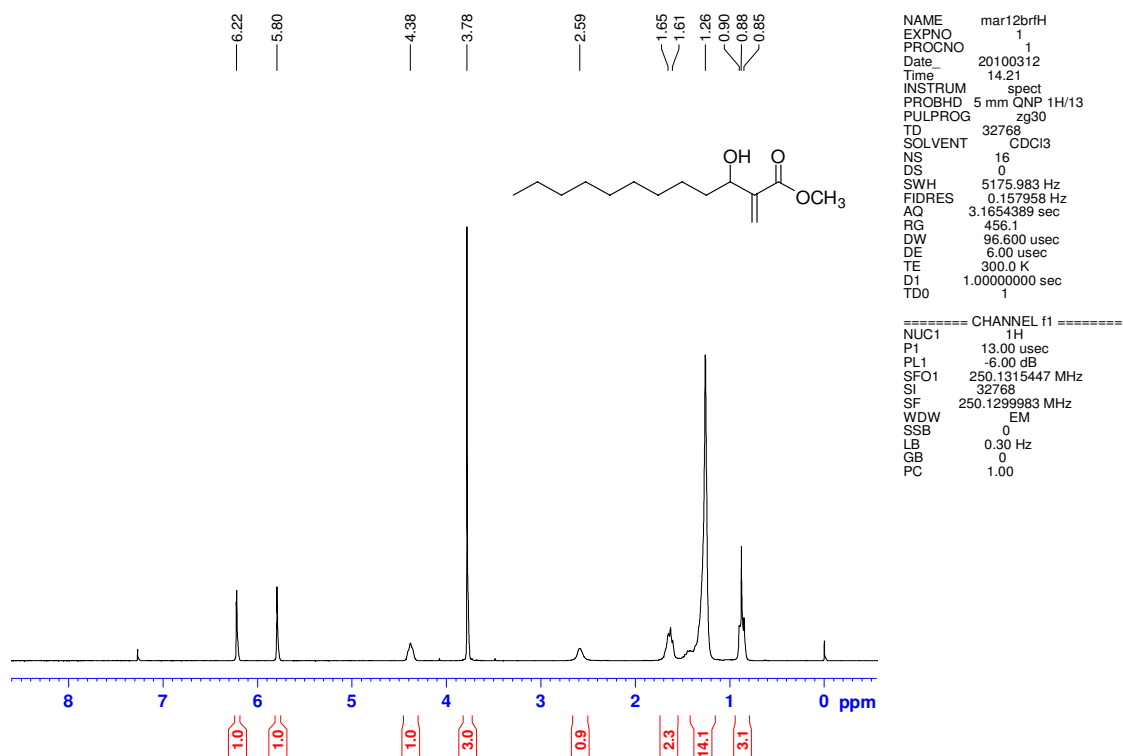
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do aduto de MBH 89.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do aduto de MBH 91.

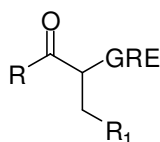


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do aduto de MBH 91.



9.2.2 PREPARAÇÃO DOS α -BENZIL- β -CETOÉSTERES **49/93-115**:

9.2.2.1 Protocolo Geral para o Acoplamento de Mizoroki-Heck com Iodobenzeno e Paladaciclo **54**.



- 49**, R = Ph; R₁ = Ph
93, R = Ph; R₁ = 4-NO₂-Ph
94, R = Ph; R₁ = Ph
95, R = 3-OMe-Ph; R₁ = 4-OH-Ph
96, R = 4-OMe-Ph; R₁ = Ph
97, R = 4-butil-Ph; R₁ = Ph
98, R = 4-NO₂-Ph; R₁ = 4-OH-Ph
99, R = 4-ⁱpropil-Ph; R₁ = Ph
100, R = 4-ⁱpropil-Ph; R₁ = 4-OH-Ph
101, R = 4-NO₂-Ph; R₁ = Ph
102, R = 4-Cl-Ph; R₁ = Ph
103, R = 4-CF₃-Ph; R₁ = 4-OH-Ph
104, R = piperonil; R₁ = 4-OMe-Ph
105, R = piperonil; R₁ = 4-OH-Ph
106, R = piperonil; R₁ = Ph
107, R = 3,5-difluoro-Ph; R₁ = Ph
108, R = 3,5-difluoro-Ph; R₁ = Ph
109, R = 3-piridinil; R₁ = Ph
110, R = Etil; R₁ = Ph
111, R = CH₃(CH₂)₈CH₂-; R₁ = 4-OH-Ph
112, R = 4-NO₂-Ph; R₁ = anilina
113, R = 4-ⁱpropil-Ph; R₁ = 2,4-OMe-Ph
114, R = 4-OMe-Ph; R₁ = 4-CN-Ph
115, R = CH₃(CH₂)₈CH₂-; R₁ = 4-Me-Ph

Em um balão de 10 mL de fundo redondo, contendo um agitador magnético, foram adicionados 0.5 mmol do aduto de MBH, 0.5 mol% do paladaciclo **54**, 1.2 eq do iodeto de arila, 1.4 eq de Et₃N e DMF (3-4,0 mL). A mistura reacional foi agitada à 110°C, na presença de ar e, devidamente acompanhada por CCD. Após o término da reação, essa foi diluída com 20,0 mL de EtOAc e transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com água destilada (4 x 10,0 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (10,0 mL). Em seguida, a fase orgânica foi separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica “flash”

com gradiente de eluição hexano/EtOAc (80:20). Os adutos de Mizoroki-Heck correspondentes foram obtidos em rendimentos de moderado a excelentes.

9.2.2.2 *Protocolo Geral para o Acoplamento de Mizoroki-Heck com Brometo de Arila e Paladaciclo 54.*

Em um balão de 10 mL de fundo redondo, contendo um agitador magnético, foram adicionados 0.5 mmol do aduto de MBH, 1.2 eq do brometo de arila, 1.4 eq de carbonato de potássio, 20 mol% de brometo de tetrabutilamônio (TBAB), 0.5 mol% do paladaciclo **54** e DMF (3-4,0 mL). A mistura reacional foi agitada à 130°C, na presença de ar e, devidamente acompanhada por CCD. Após o término da reação, essa foi diluída com 20,0 mL de EtOAc e transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com água destilada (4 x 10,0 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (10,0 mL). Em seguida, a fase orgânica foi separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica “flash” com gradiente de eluição hexano/EtOAc (80:20). Os adutos de Mizoroki-Heck correspondentes foram obtidos com rendimentos excelentes.

9.2.2.3 *Protocolo Geral para o Acoplamento de Mizoroki-Heck com Paladaciclo 55.*

Em um tubo de ensaio Pyrex de 10 mL, contendo um agitador magnético, foram adicionados 0.5 mmol do aduto de MBH, 1.2 eq do iodeto de arila, 1.4 eq de Et₃N, 0.5 mol% do paladaciclo **55** e água destilada (3-4,0 mL). Em seguida, o tubo foi selado com septo/parafina e a mistura reacional foi agitada em refluxo por 4 horas. Após esse período, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se uma solução aquosa de HCl 2M (5,0 mL), deixando em agitação por 10 minutos. O bruto de reação foi transferido para um funil de separação e adicionou-se EtOAc (40,0 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 20,0 mL), separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica “flash” com gradiente de eluição hexano/EtOAc (80:20). Os adutos de Mizoroki-Heck correspondentes foram obtidos com rendimentos de moderado a excelentes.

Composto 49: 2-benzil-3-oxo-3-fenilpropanoato de metila. 81% de rendimento, óleo viscoso amarelo. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3463, 1741, 1686, 1596, 1581, 1448, 1435 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,99-7,93 (m, 2H); 7,59-7,40 (m, 3H); 7,25-7,17 (m, 5H); 4,66 (t, $J = 7,4$ Hz); 3,68 (s, 3H); 3,33 (dd, $J = 2,4$ Hz e 7,5 Hz). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 194,4; 169,6; 138,2; 136,0; 135,5; 128,8; 128,7; 128,6; 128,5; 126,6; 55,8; 52,5; 34,8. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 268,1099; encontrado: 291,0997 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 93: 2-(4-nitrobenzil)-3-oxo-3-fenilpropanoato de metila. 30% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3444, 1736, 1678, 1605, 1528, 1496, 1455, 1347, 1269 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 8,37 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 8,01-7,96 (m, 2H); 7,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 7,60 (tt, $J = 1,3$ Hz e $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,52-7,45 (m, 2H); 7,26 (s, 1H); 4,42 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 1,51 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 195,8; 171,3; 135,7; 133,5; 128,8; 128,6; 128,3; 124,4; 53,4; 52,5; 48,0; 29,7; 13,8. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ 313,0950; encontrado: 314,0983 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Composto 94: 2-benzil-3-oxo-3-fenilpropanoato de etila. 83% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3369, 2959, 1734, 1687, 1598, 1582, 1496, 1449, 1368, 1270, 1231, 1152, 749 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 8,00-7,94 (m, 2H); 7,60-7,42 (m, 3H); 7,24-7,21 (m, 5H); 4,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 4,19-4,04 (m, 2H); 3,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), 194,9; 169,6; 154,6; 136,1; 133,6; 130,0; 128,7; 128,6; 115,4; 61,6; 56,5; 34,0; 13,9. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 282,1256; encontrado: 305,1079 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 95: 2-(4-hidróxibenzil)-3-(3-metóxifenil)-3-oxopropanonitrila. 80% de rendimento, óleo amarelo. **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,55-7,17 (m, 10H); 4,52 (dd, $J = 5,9$ Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,32 (ddd, $J = 5,9$ e 14 Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 189,9; 160,1; 135,9; 135,3; 130,1; 129,0; 128,9; 127,7; 121,2; 116,9; 113,0; 55,5; 41,9; 35,6.

Composto 96: 2-benzil-3-(4-metóxfenil)-3-oxopropanoato de etila. 95% de rendimento, óleo viscoso amarelo. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3341, 1736, 1677, 1601, 1575, 1511, 1496, 1450, 1308, 1173 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,93-7,94 (m, 2H); 7,26-7,17 (m, 4H); 6,96-6,88 (m, 2H); 4,61-4,29 (m, 1H); 4,19-4,03 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,31 (dd, $J = 3,5$ Hz e 7,6 Hz); 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 192,7; 169,4; 163,8; 138,5; 131,0; 128,9; 128,4; 126,5; 113,8; 61,3; 61,2; 55,8; 55,4; 34,7; 13,8. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 312,1362; encontrado: 335,1226 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 97: 2-benzil-3-(4-*terc*-butilfenil)-3-oxopropanoato de etila. 78% de rendimento, óleo viscoso amarelo. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3358, 2965, 1737, 1684, 1605, 1565, 1496, 1450, 1270, 1194 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,29-7,20 (m, 5H); 4,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 4,20-4,01 (m, 2H); 3,31 (dd, $J = 2,3$ Hz e 7,6 Hz); 1,36 (s, 9H); 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 193,9; 169,4; 157,4; 138,6; 133,5; 128,9; 128,6; 128,5; 126,5; 125,7; 61,4; 56,1; 34,7; 31,0; 13,9. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 338,1882; encontrado: 339,1851 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Composto 101: 2-benzil-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etila. 85% de rendimento, óleo viscoso laranja. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3445, 1737, 1650, 1605, 1528, 1496, 1455, 1347, 1269 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 8,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,29-7,18 (m, 5H); 4,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 4,12 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H); 3,35 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 193,4; 168,5; 150,4; 140,7; 137,7; 129,5; 128,8; 128,6; 126,8; 123,8; 61,9; 56,6; 34,6; 13,9. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ 327,1107; encontrado: 350,1030 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 98: 2-(4-hidróxibenzil)-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de metila. 96% de rendimento, óleo viscoso laranja. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3443, 1737, 1693, 1605, 1527, 1517, 1438, 1347, 1320, 1231, 736. **RMN de 1H** (250 MHz, $CDCl_3$), δ 8,23 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 8,02 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 4,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,25 (dd, $J = 7,4$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, $CDCl_3$), δ 193,8; 169,4; 154,8; 150,4; 140,6; 130,0; 129,6; 129,3; 123,9; 115,6; 56,6; 52,9; 34,0. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $C_{17}H_{15}NO_6$ 329,0899; encontrado: 352,0651 ($M^{+} + Na^{+}$).

Composto 102: 2-benzil-3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etila. 81% de rendimento, óleo viscoso incolor. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3402, 1737, 1687, 1589, 1571, 1455, 1401, 1368, 1231, 1093 cm^{-1} . **RMN de 1H** (250 MHz, $CDCl_3$), δ 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,23 (s, 5H); 4,56 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, $CDCl_3$), δ 193,3; 169,0; 140,0; 138,1; 134,5; 130,0; 129,0; 128,8; 128,5; 61,6; 56,1; 48,3; 34,6; 13,9. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $C_{18}H_{17}O_3Cl$ 316,0866; encontrado: 339,0726 ($M^{+} + Na^{+}$).

Composto 103: 2-(4-hidróxibenzil)-3-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato de etila. 98% de rendimento, óleo incolor. **RMN de 1H** (250 MHz, $CDCl_3$), δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 5,62 (sl, 1H); 4,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 4,11 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H); 3,27 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, $CDCl_3$), δ 192,3; 169,3; 152,1; 148,3; 138,4; 130,9; 128,8; 128,4; 126,5; 125,1; 108,3; 107,8; 101,9; 61,4; 55,8; 48,0; 34,8; 13,9.

Composto 106: 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-benzil-3-oxopropanoato de etila. 85% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3439, 1735, 1677, 1604, 1505, 1489, 1442, 1354, 1261, 1038 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,57 (dq, $J = 1,8 \text{ Hz}$ e $4,5 \text{ Hz}$, 1H); 7,45 (dd, $J = 1,8 \text{ Hz}$ e $5,0 \text{ Hz}$, 1H); 6,84 (dd, $J = 8,2 \text{ Hz}$ e $10,1 \text{ Hz}$); 6,04 (d, $J = 4,2 \text{ Hz}$, 2H); 4,53 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$); 4,19-4,04 (m, 2H); 3,30 (dd, $1,7 \text{ Hz}$ e $7,5 \text{ Hz}$, 1H); 1,47 (d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 1H); 1,16 (dt, $J = 7,1 \text{ Hz}$ e $14,3 \text{ Hz}$, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 192,3; 169,3; 152,1; 148,3; 138,4; 130,9; 128,8; 128,4; 126,5; 125,1; 108,3; 107,8; 101,9; 61,4; 55,8; 48,0; 34,8; 13,9. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ 326,1154; encontrado: 349,1059 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 104: 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(4-metóxibenzil)-3-oxopropanoato de metila. 84% de rendimento, óleo amarelo claro. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3518, 2954, 1740, 1677, 1611, 1513, 1489, 1443, 1250, 1159, 1037 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,55 (dd, $J = 1,8 \text{ Hz}$ e $6,5 \text{ Hz}$, 1H); 7,43 (d, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 1H); 7,12 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H); 6,84-6,77 (m, 3H); 6,03 (s, 2H); 4,51 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,25 (dd, $J = 1,9 \text{ Hz}$ e Hz , 2H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 192,4; 169,8; 158,3; 152,2; 148,3; 131,0; 130,3; 129,8; 125,2; 113,9; 108,3; 107,9; 101,9; 55,9; 55,1; 52,5; 34,1. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$ 342,1103; encontrado: 365,0737 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

Composto 105: 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(4-hidróxibenzil)-3-oxopropanoato de metila. 87% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3417, 1736, 1673, 1613, 1604, 1516, 1505, 1489, 1444, 1357, 1255, 1038 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,55 (dd, $J = 1,7 \text{ Hz}$ e $8,3 \text{ Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 1H), 7,06 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 6,82 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 1H), 6,70 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H), 6,04 (s, 2H), 4,51 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,23 (dd, $J = 7,4 \text{ Hz}$ e $2,1 \text{ Hz}$, 2H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 193,1; 170,3; 154,7; 152,5; 148,4; 130,8; 130,0; 129,8; 125,4; 115,5; 108,3; 108,0; 102,1; 56,0; 52,7; 34,3. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$ 328,0947; encontrado: 351,0697 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

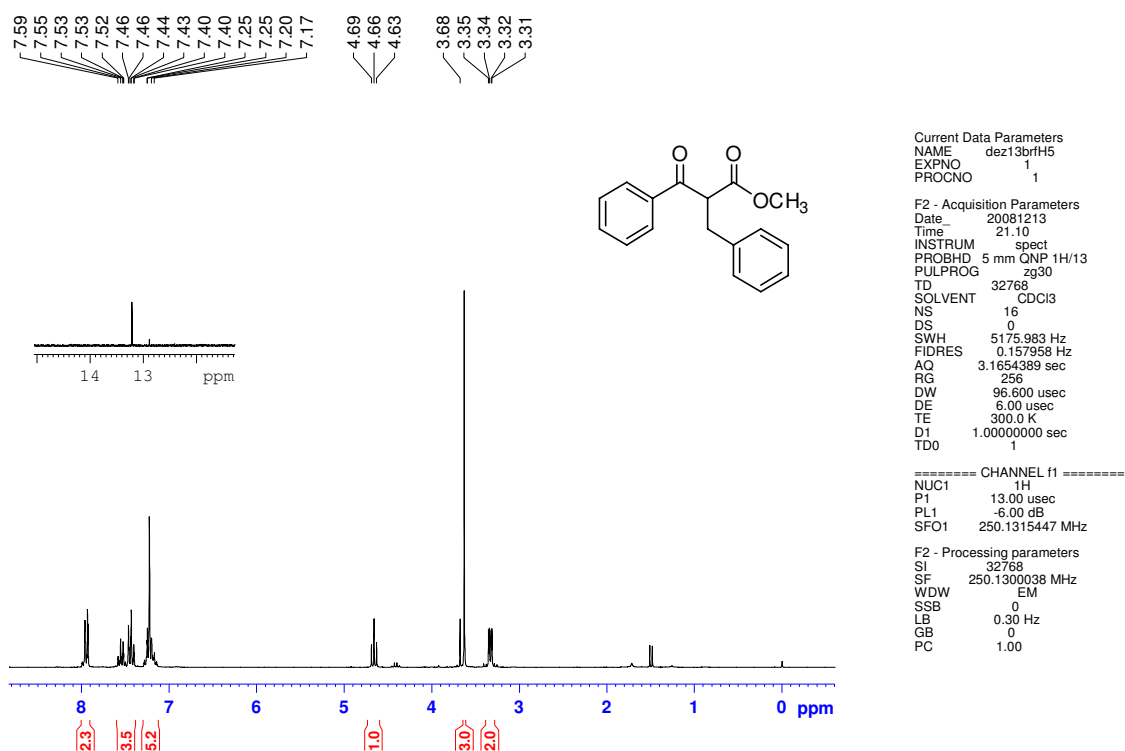
Composto 107: 2-benzil-3-(3,5-difluorofenil)-3-oxopropanoato de metila. 89% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3366, 1744, 1697, 1618, 1596, 1497, 1455, 1440, 1320, 1124, 988 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,47-7,38 (m, 2H); 7,26-7,18 (m, 5H); 7,04-6,96 (m, 1H); 4,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,33 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 192,2; 169,0; 165,0 (d, $J = 11,8$ Hz, C-F aromático); 161,0; (d, $J = 11,8$ Hz, C-F aromático); 139,0 (t, $J = 7,6$ Hz); 137,7; 128,7 (d, $J = 11,0$ Hz); 126,9; 111,6 (d, $J = 26,1$ Hz); 111,6 (d, $J = 7,5$ Hz); 111,5 (d, $J = 26,1$ Hz); 108,9 (t, $J = 25,4$ Hz); 56,1; 52,8; 34,7. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{F}_2$ 304,0911; encontrado: 305,0836 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Composto 108: 2-benzil-3-(3,5-difluorofenil)-3-oxopropanoato de etila. 82% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3378, 1739, 1698, 1619, 1596, 1497, 1455, 1440, 1322, 1264, 1210, 1145, 1124, 988 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,48-7,42 (m, 2H); 7,26-7,19 (m, 5H); 7,05-6,96 (m, 1H); 4,49 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 4,13 (dq, 2H); 3,32 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 192,2; 168,6; 164,9 (d, $J = 11,7$ Hz, C-F aromático); 160,9 (d, $J = 11,8$ Hz, C-F aromático); 139,1 (t, $J = 7,6$ Hz); 137,8; 128,9; 128,6; 126,8; 111,5 (d, $J = 26,0$ Hz); 111,4 (d, $J = 7,3$ Hz); 108,8 (t, $J = 25,4$ Hz); 61,8; 56,4; 34,6; 13,9. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3$ 318,1068; encontrado: 341,0830 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

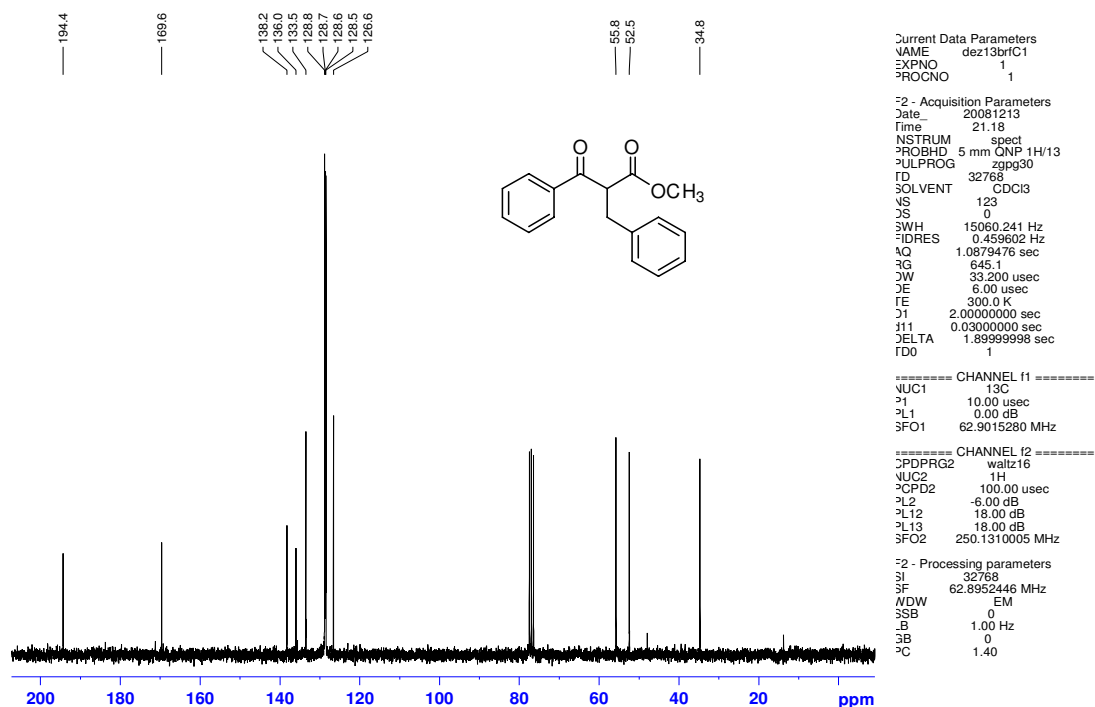
Composto 109: 2-benzil-3-oxo-3-(piridin-3-il)propanoato de metila. 70% de rendimento, óleo viscoso amarelo. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3463, 1739, 1686, 1594, 1580, 1446, 1433 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 9,19-9,12 (m, 1H); 8,81-8,74 (m, 1H); 8,28-8,16 (m, 1H); 7,47-7,17 (m, 6H); 4,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 193,6; 169,1; 153,7; 149,9; 137,7; 135,9; 128,8; 128,6; 126,8; 123,6; 56,0; 52,7; 34,5. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 269,1052; encontrado: 270,0978 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Composto 110: 2-benzil-3-oxopentanoato de etila. 87% de rendimento, óleo viscoso amarelo. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3425, 3027, 1742, 1716, 1497, 1455, 1368, 1268, 1204, 750 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,30-7,15 (m, 5H); 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,79 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 3,16 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 2,45 (dq, $J = 7,2$ Hz e 35,6 Hz); 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 192,3; 169,3; 152,1; 152,0; 148,3; 148,2; 138,4; 130,9; 128,8; 128,4; 126,5; 125,1; 108,3; 107,8; 101,9; 61,4; 55,8; 48,0; 34,8; 13,9. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 234,1256; encontrado: 257,1057 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

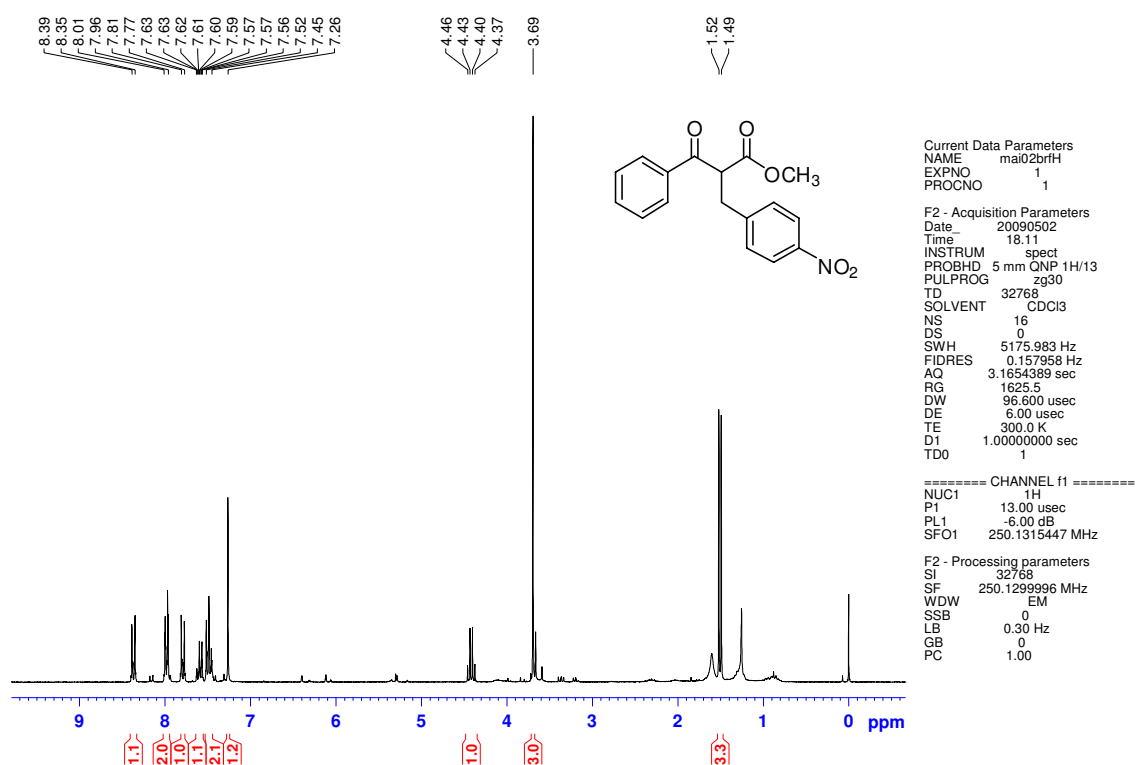
Composto 111: 2-(4-hidroxibenzil)-3-oxododecanoato de metila. 75% de rendimento, sólido branco, P.F.: 92-93°C. **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 5,88 (sl, 1H); 3,78 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 3,68 (s, 3H); 2,58-2,27 (m, 2H); 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 1,23 (sl, 12H), 0,87 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 205,5; 169,9; 154,6; 129,9; 129,7; 115,4; 60,6; 52,5; 42,9; 33,3; 31,8; 29,3; 29,2; 29,1; 28,9; 23,2; 22,6; 14,1.

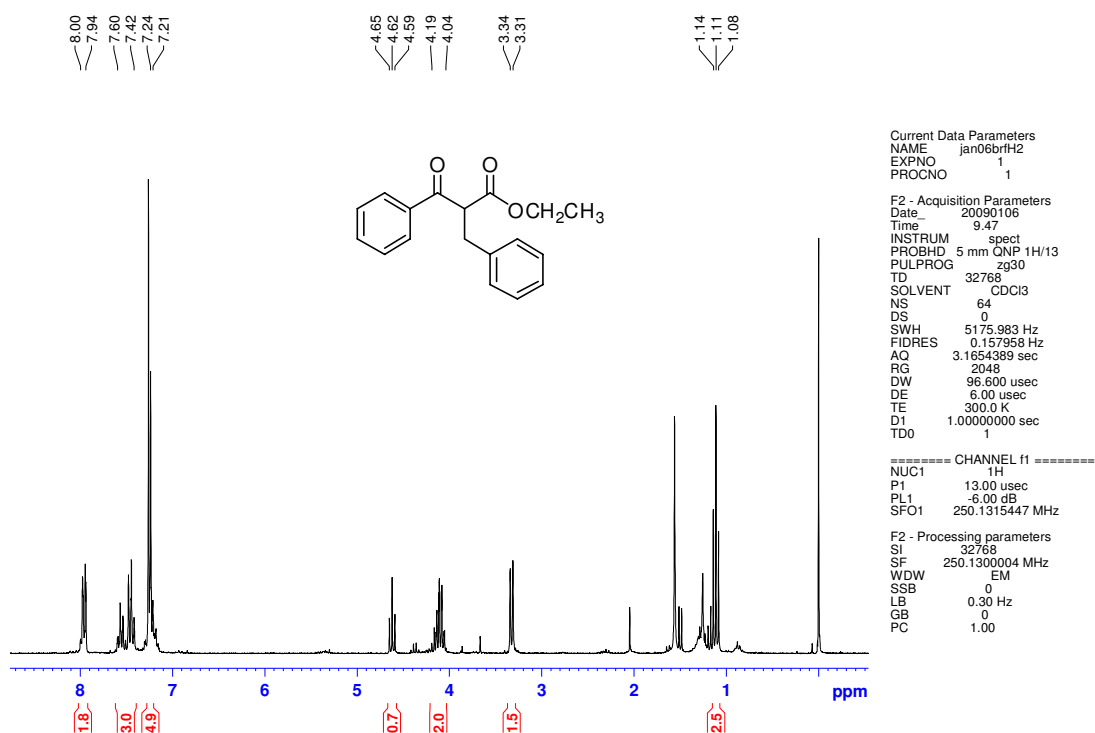


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do β -cetoéster **49**.

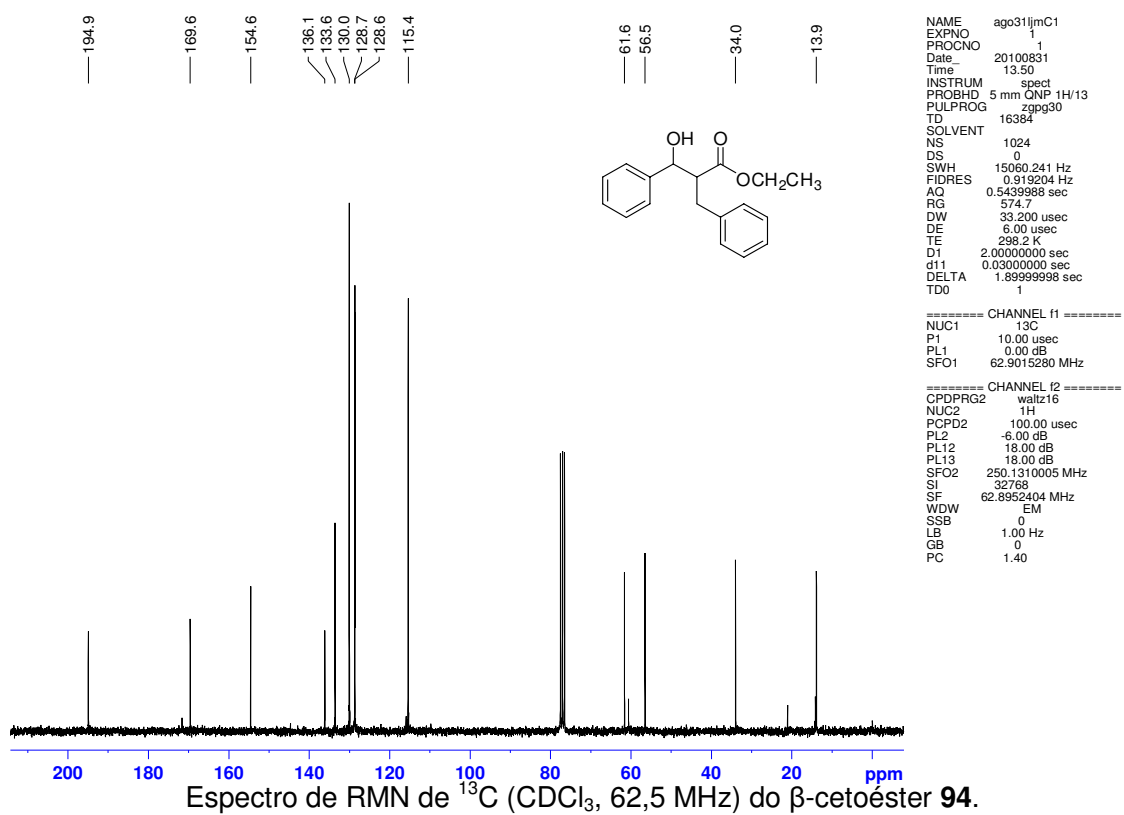


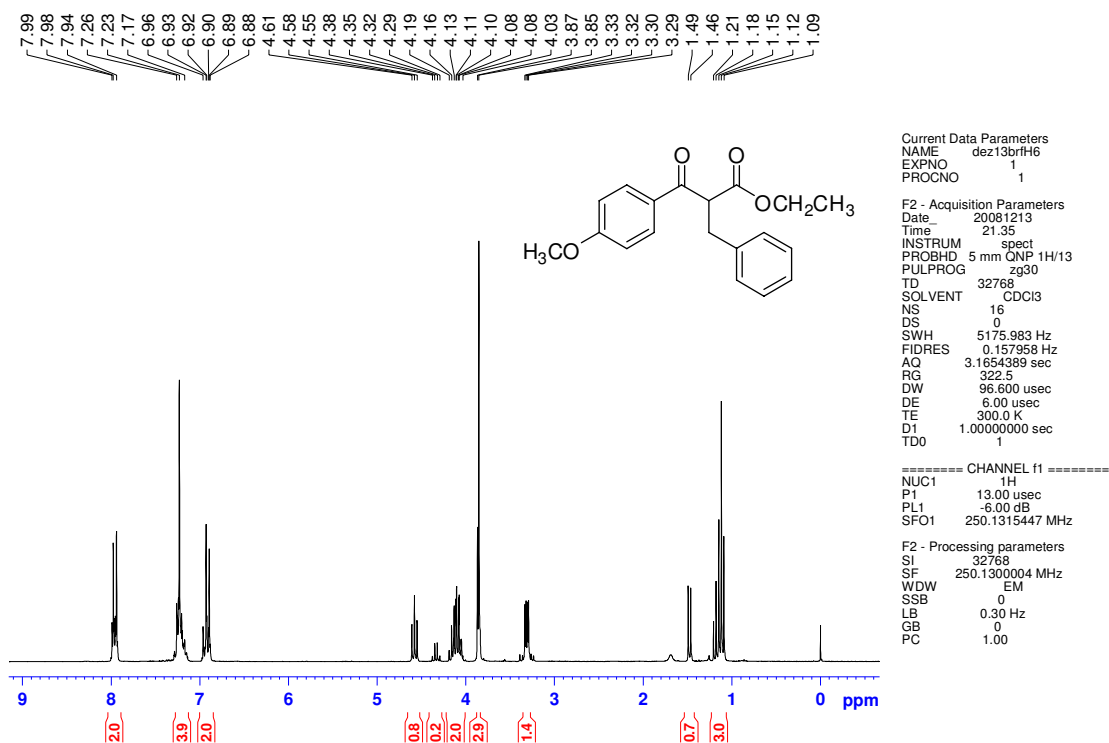
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 Hz) do β -cetoéster **49**.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) do β -cetoéster **93**.

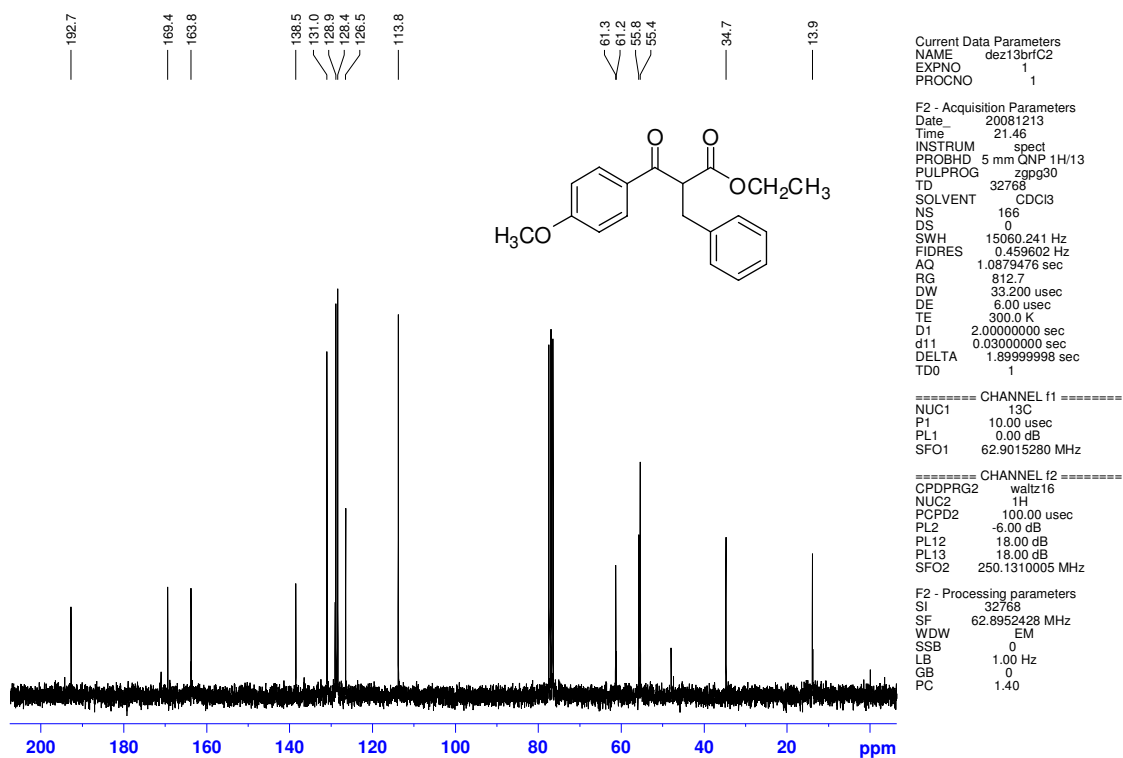


Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do β-cetoéster **94**.

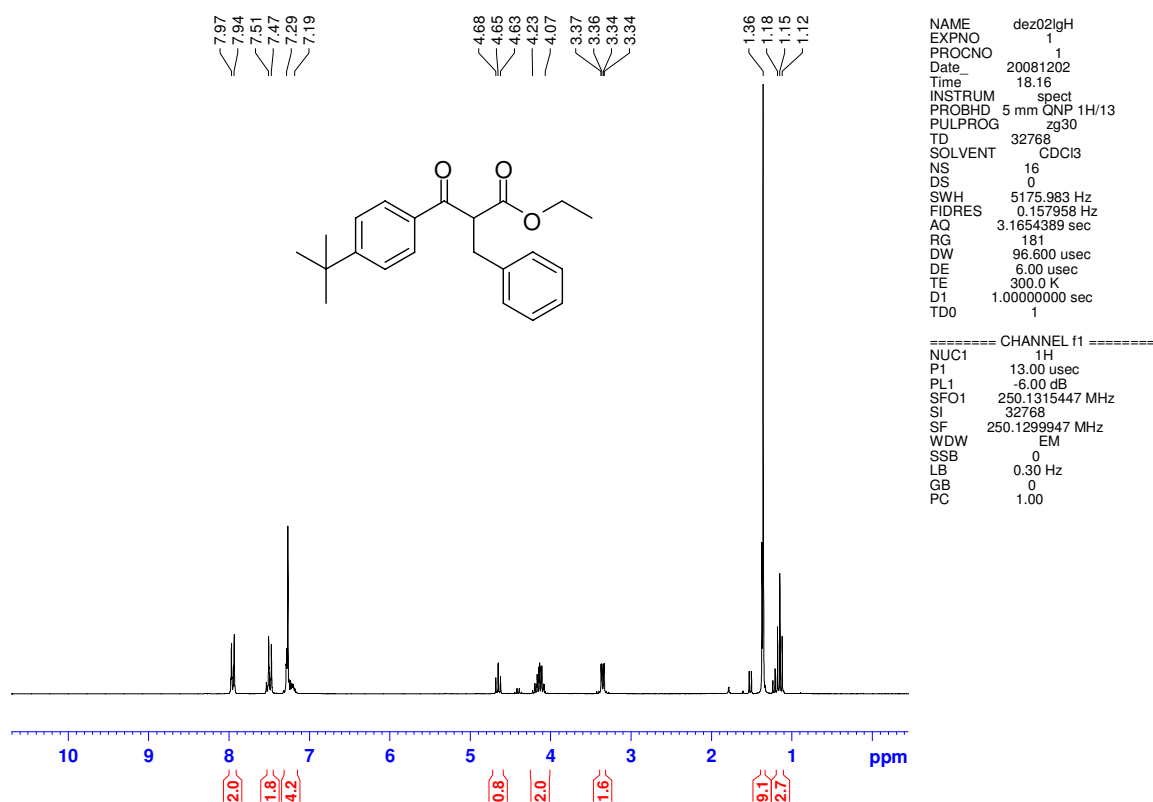


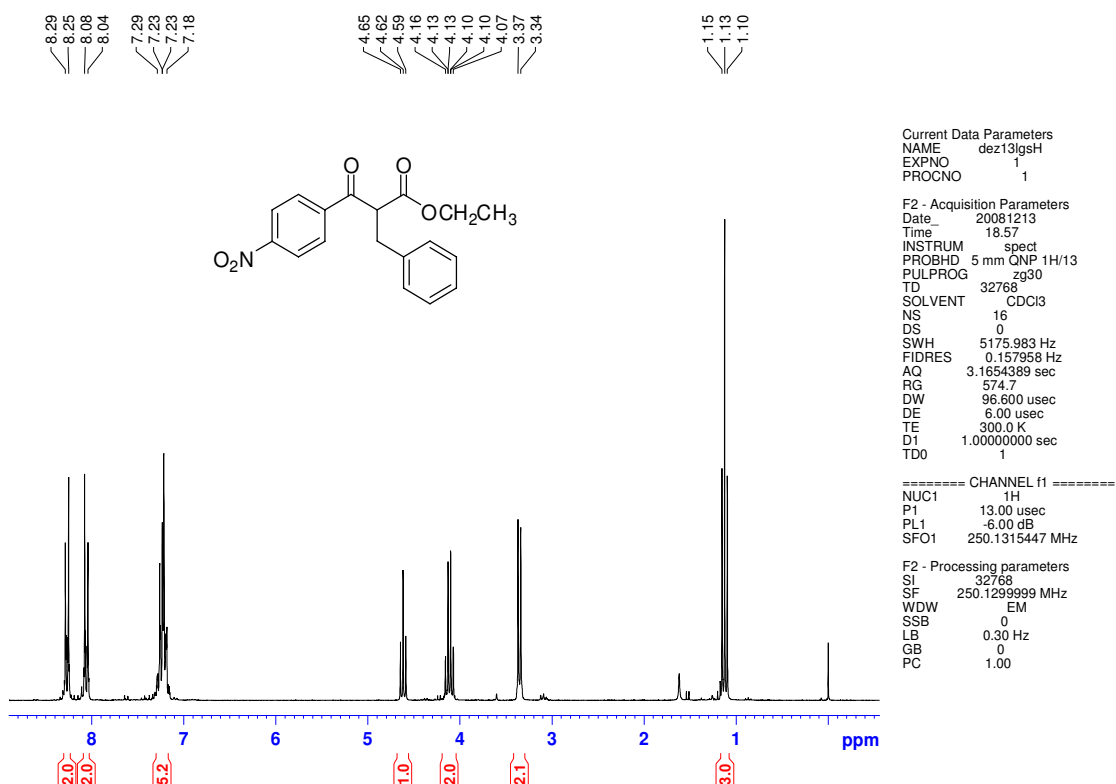


Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do β-cetoéster **96**.

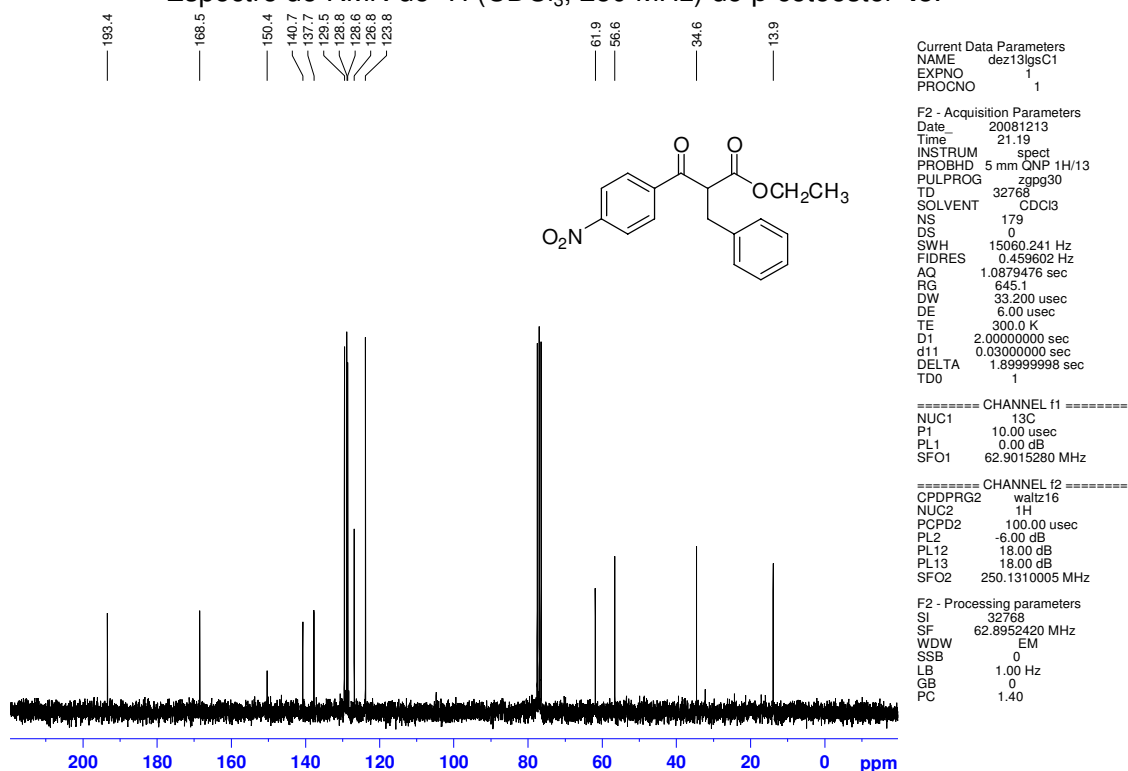


Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do β-cetoéster **96**.

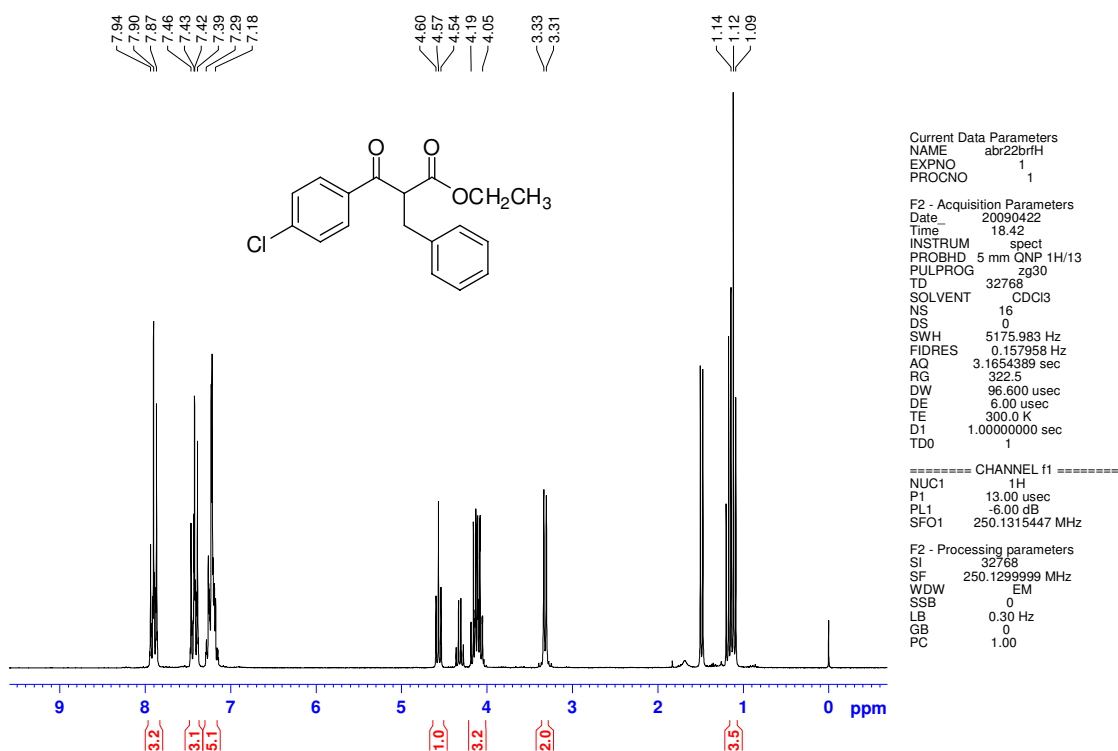
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do β -cetoéster **97**.



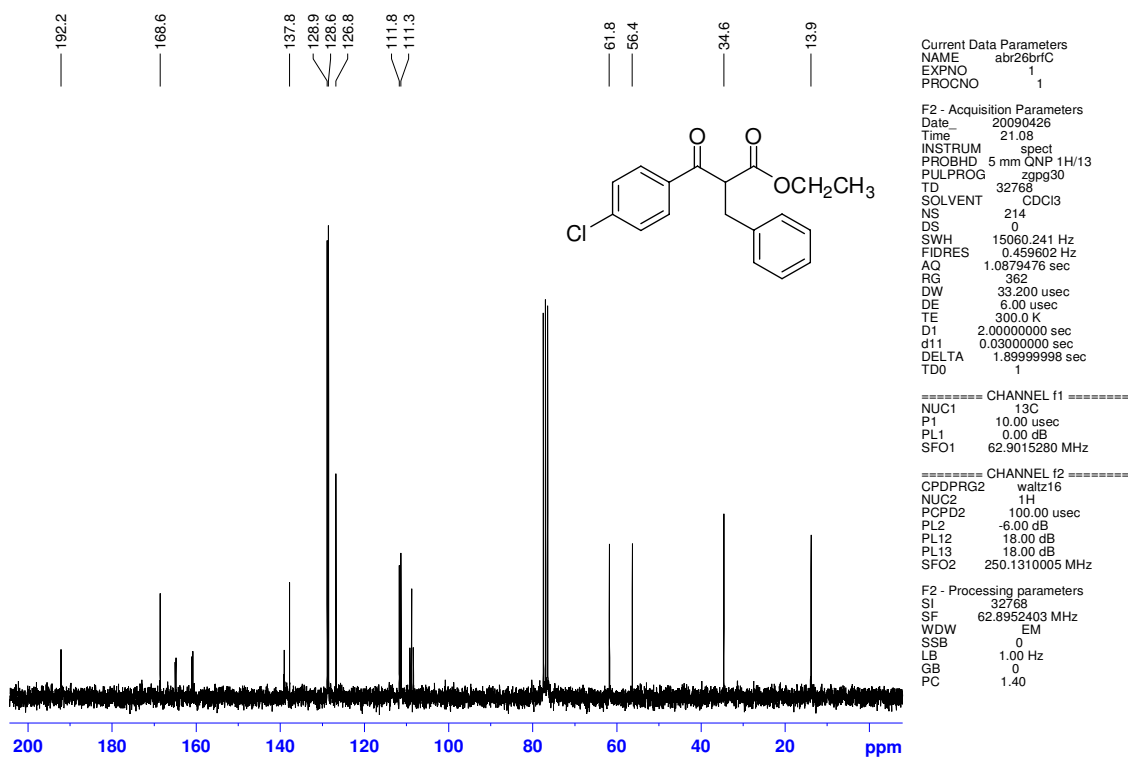
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do β -cetoéster 45.



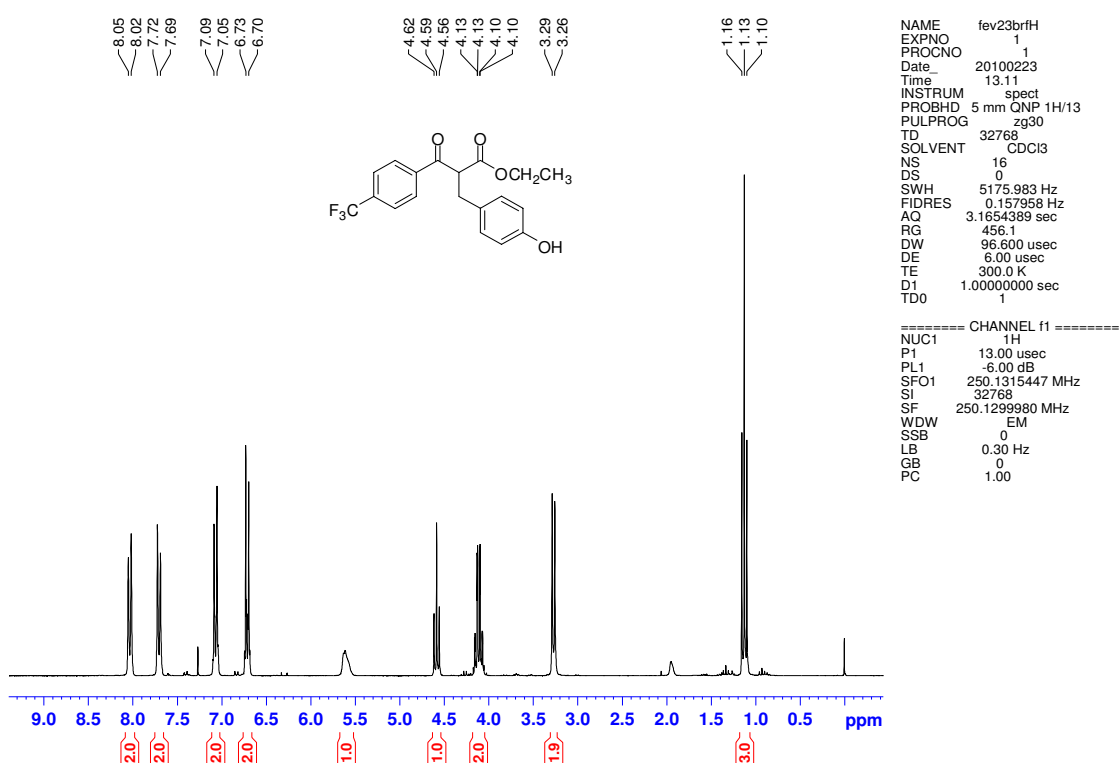
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do β -cetoéster 45.



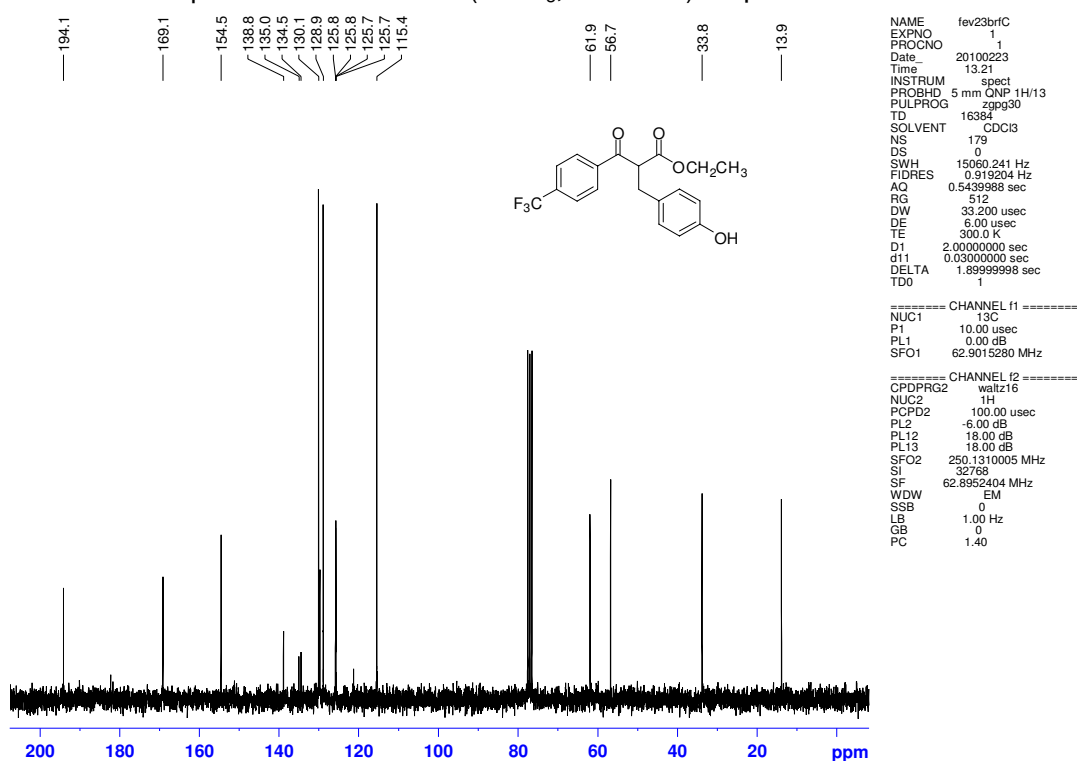
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do β-cetoéster **102**.



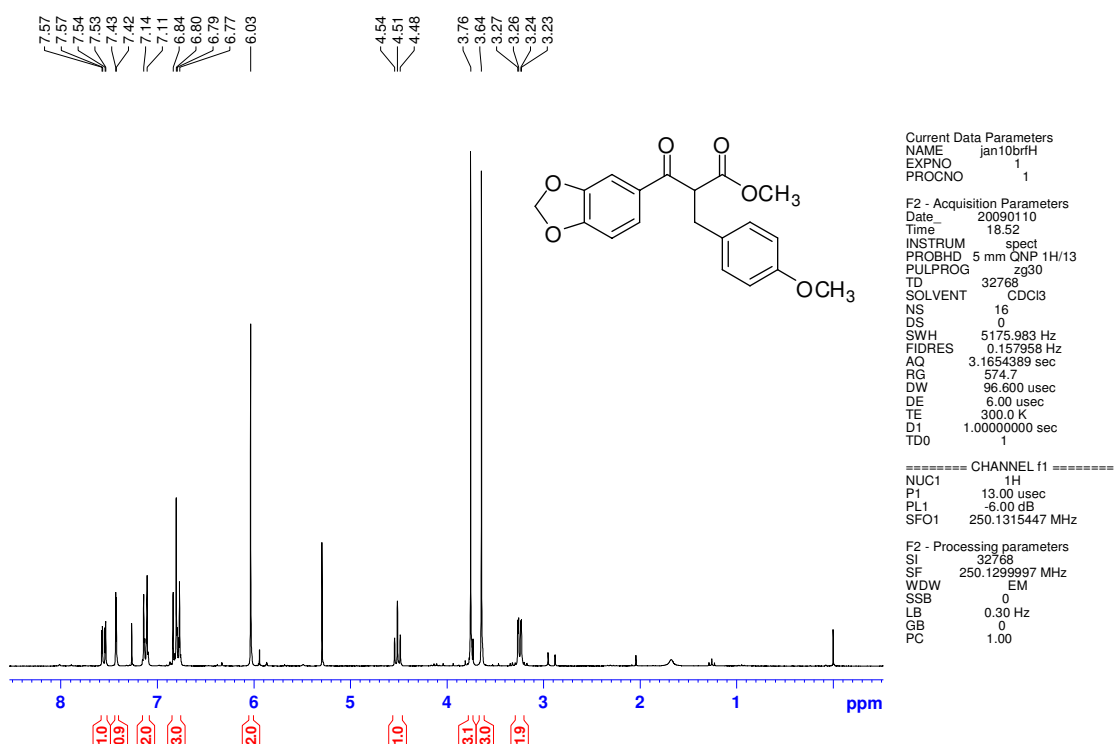
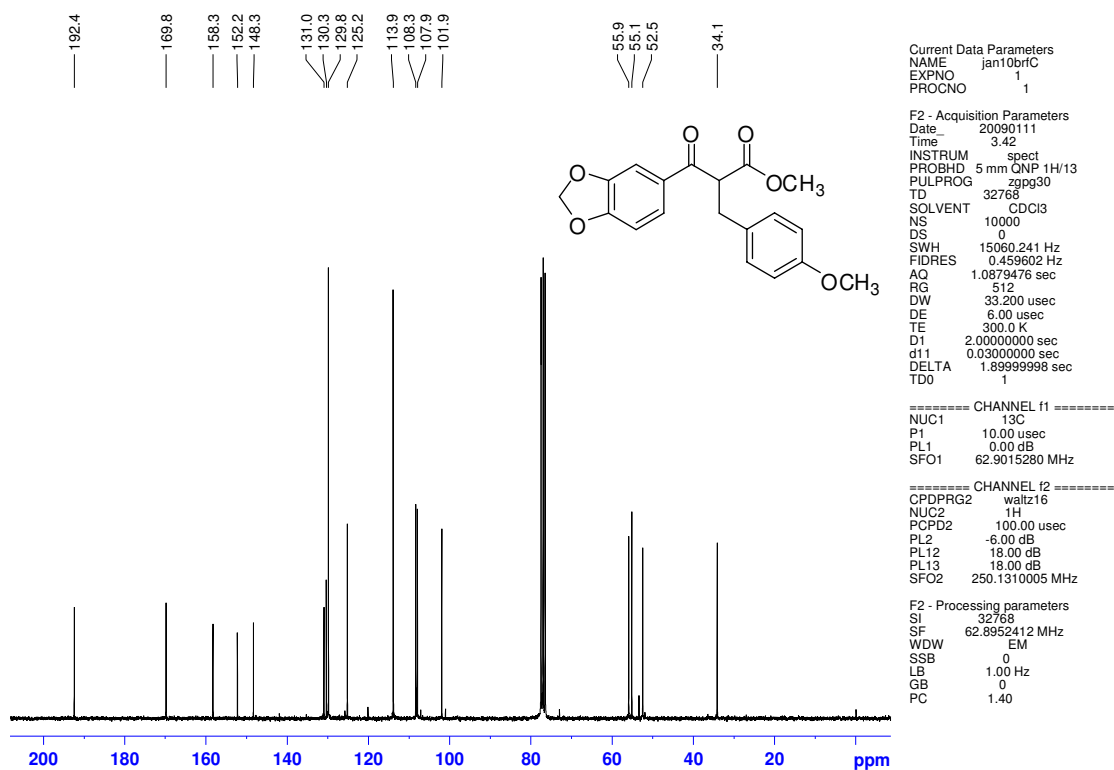
Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do β-cetoéster **102**.

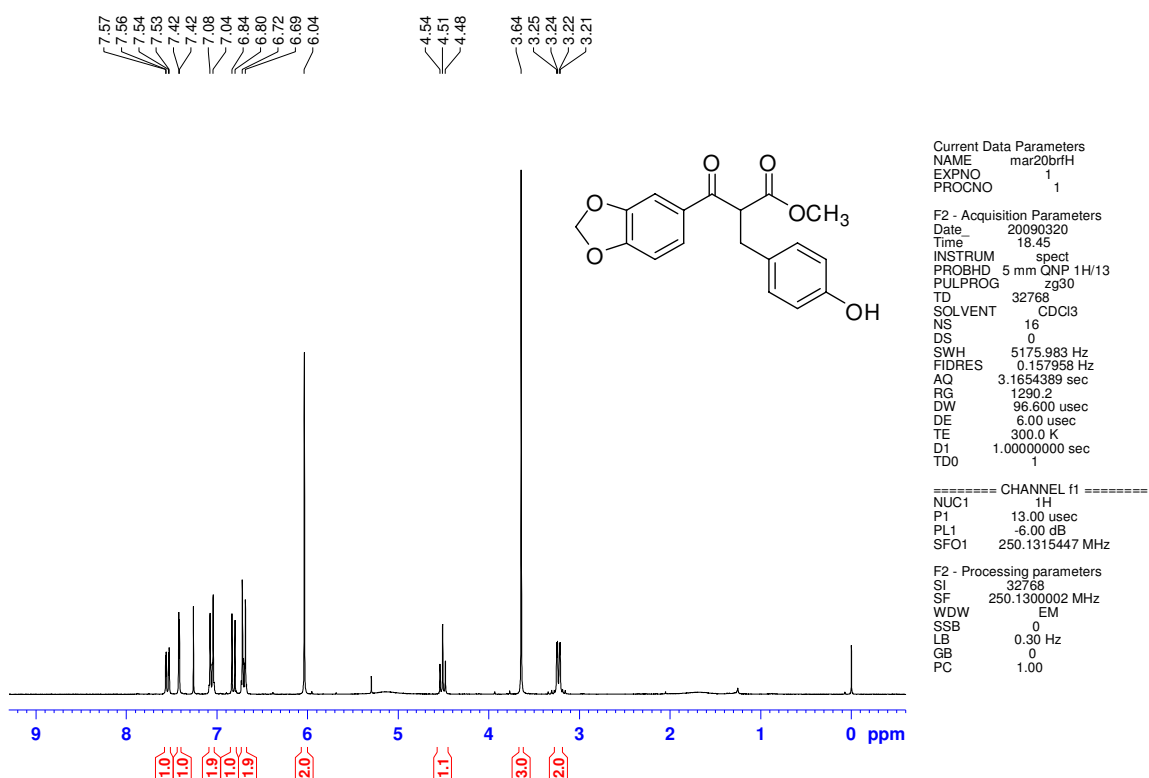


Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do β-cetoéster **103**.

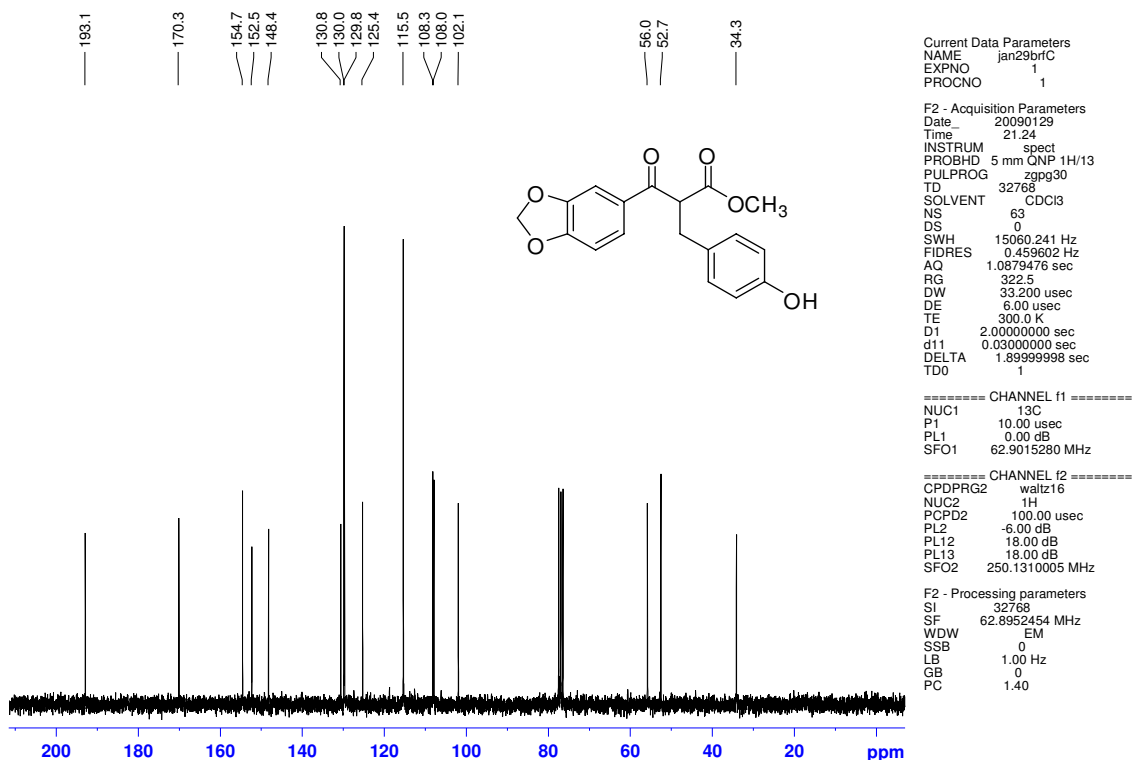


Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do β-cetoéster **103**.

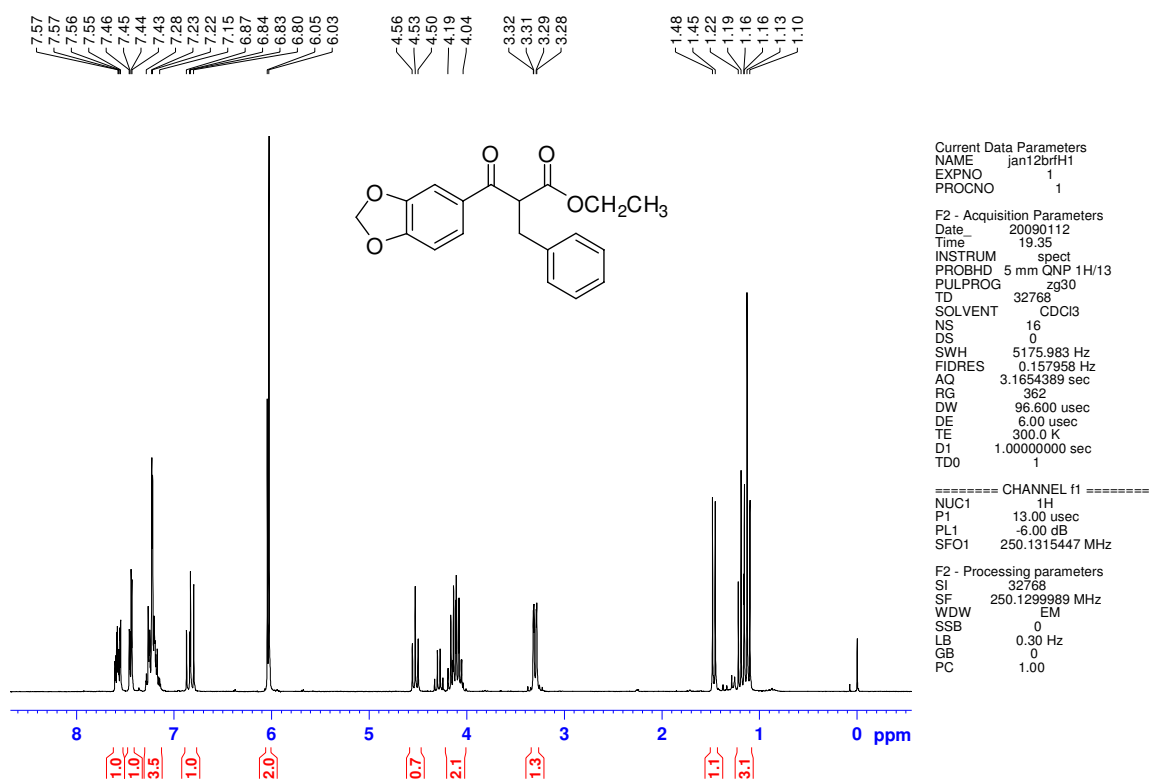

 Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do β-cetoéster **104**.

 Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do β-cetoéster **104**.



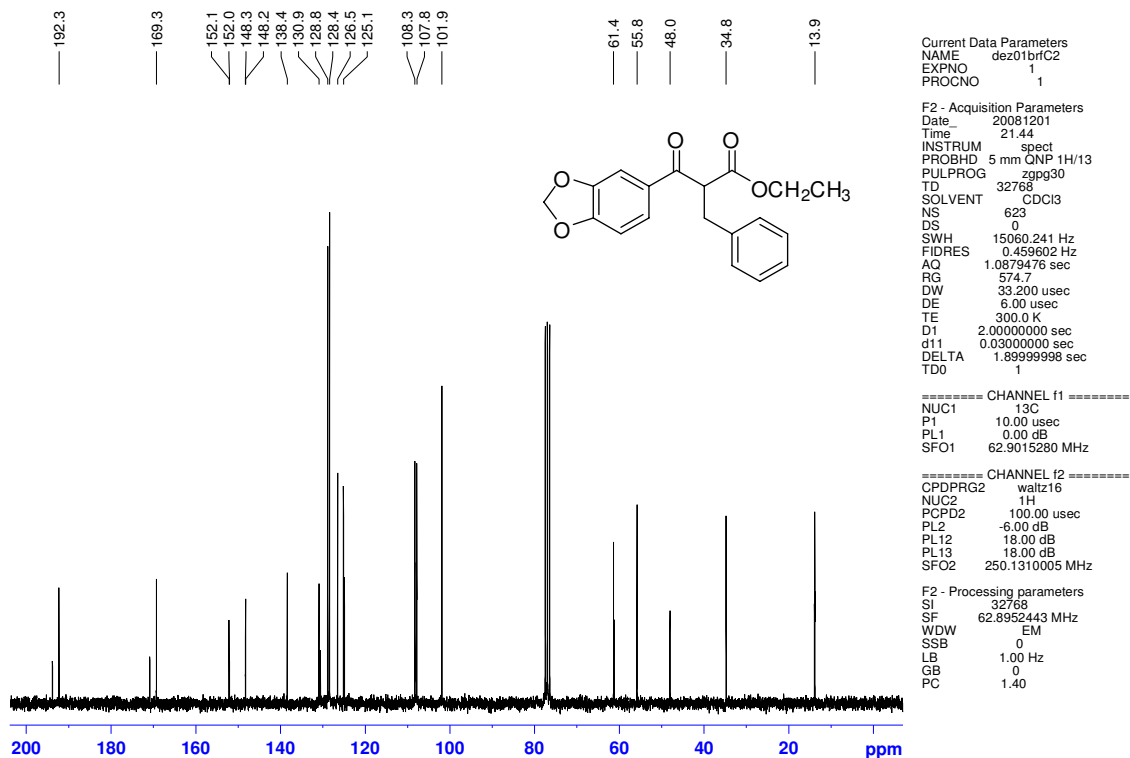
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do β -cetoéster **105**.



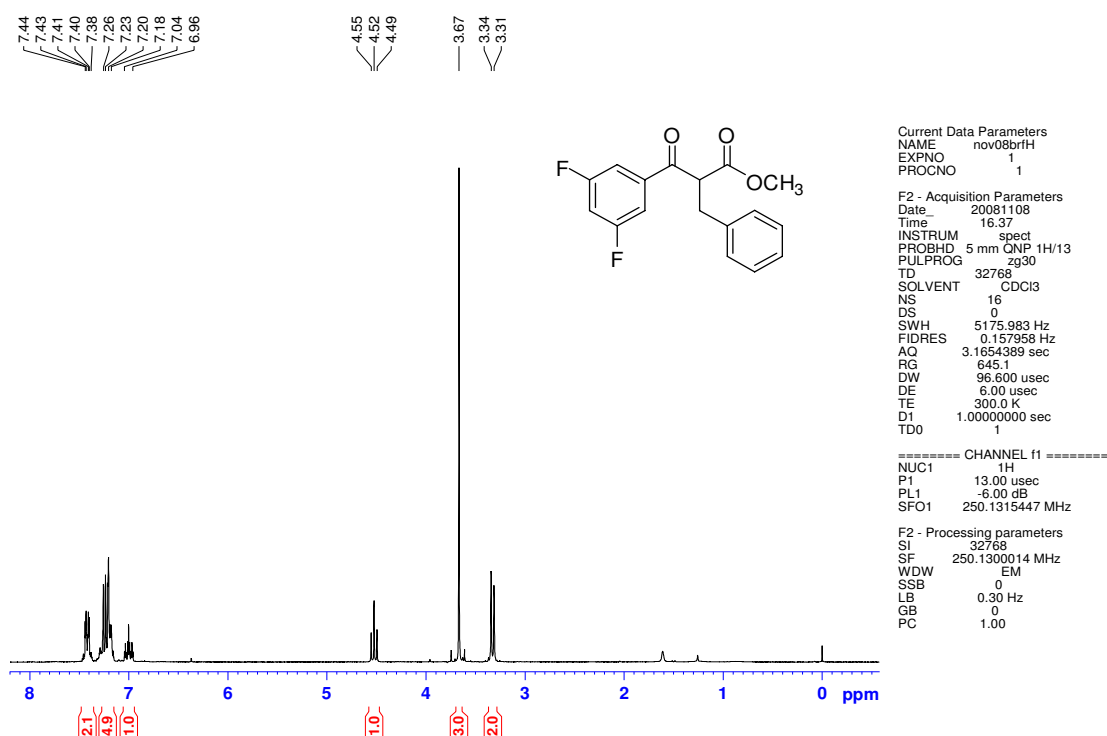
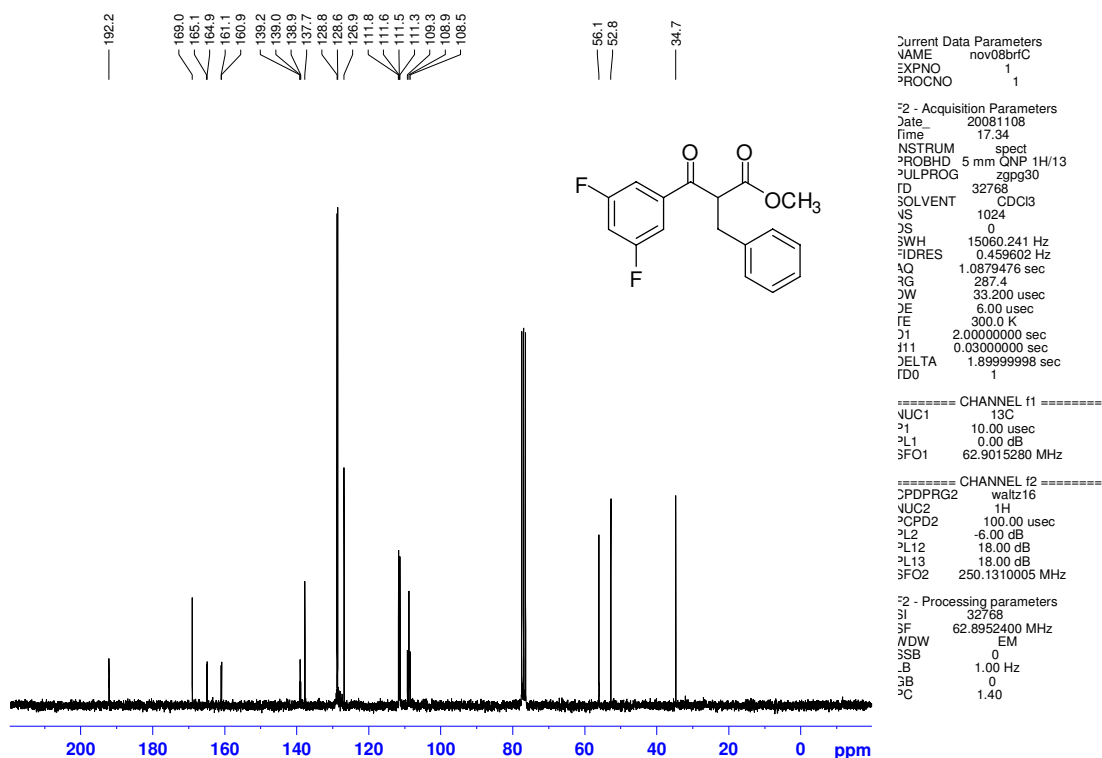
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do β -cetoéster **105**.

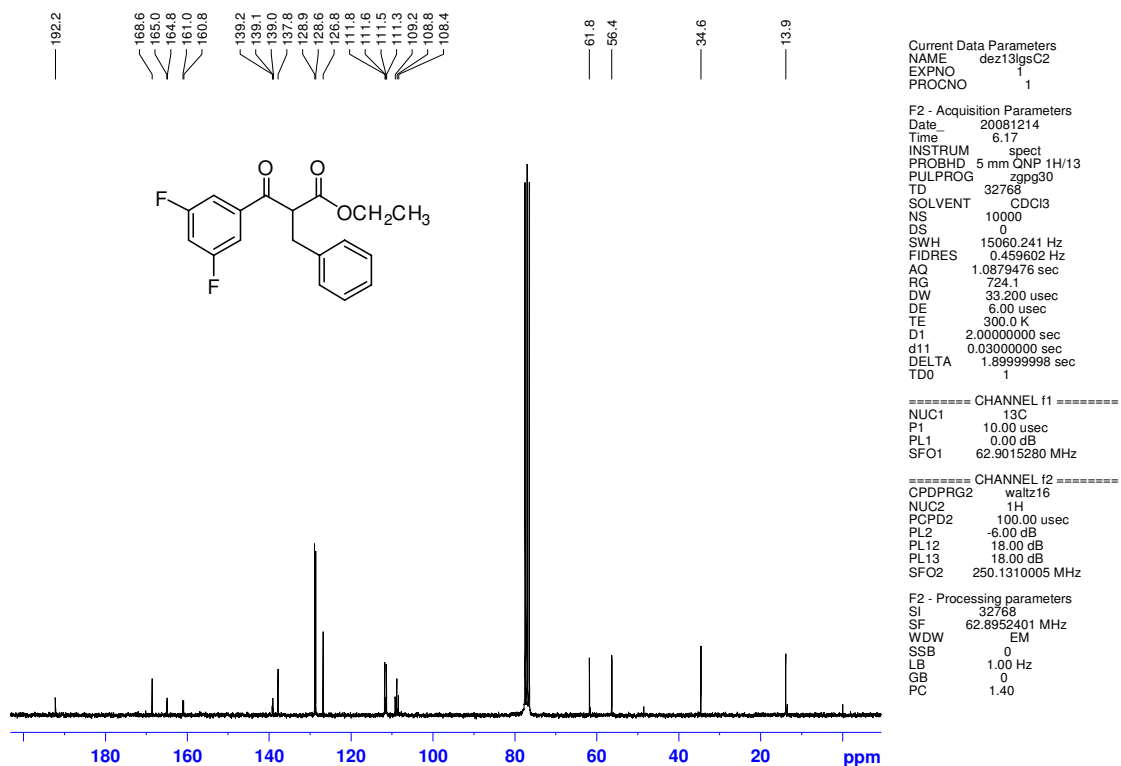
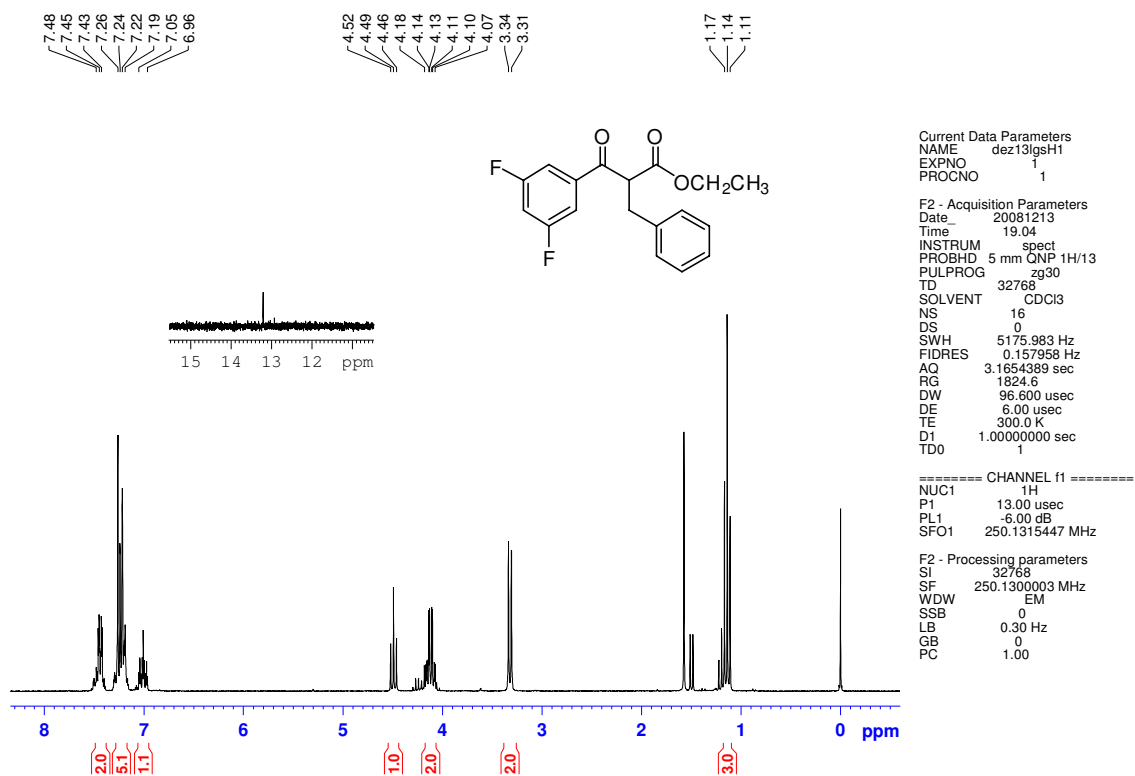


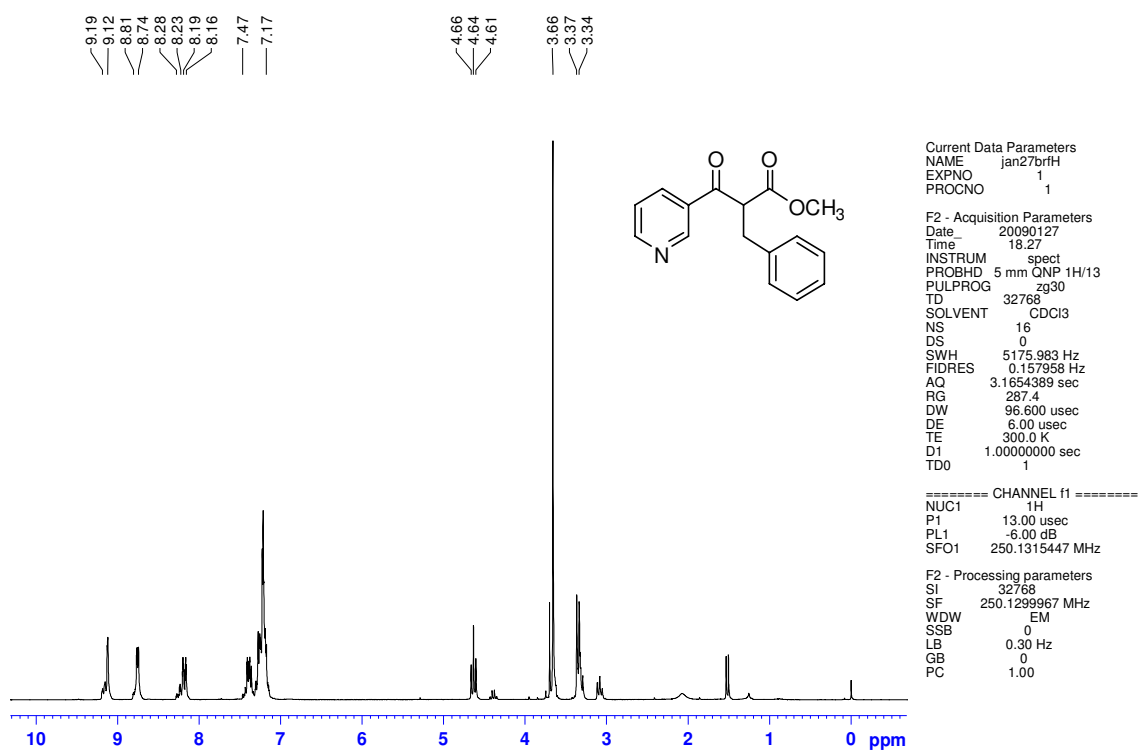
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do β-cetoéster **106**.



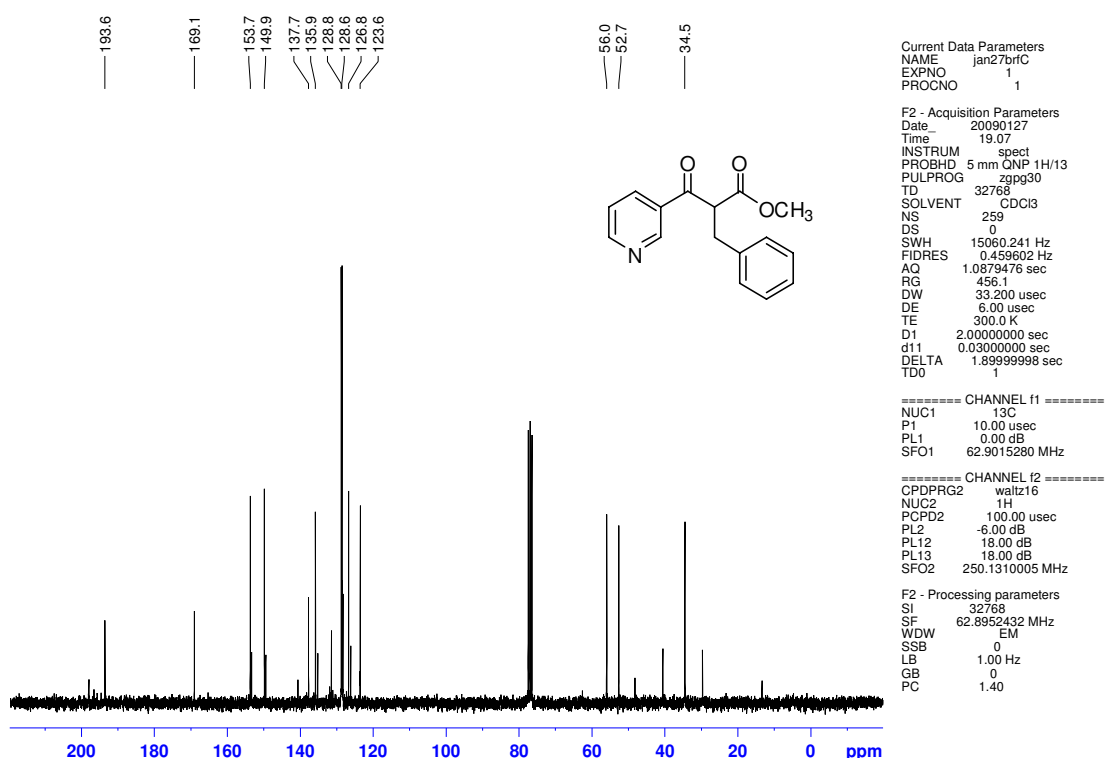
Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do β-cetoéster **106**.

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do β-cetoéster **107**.Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do β-cetoéster **107**.

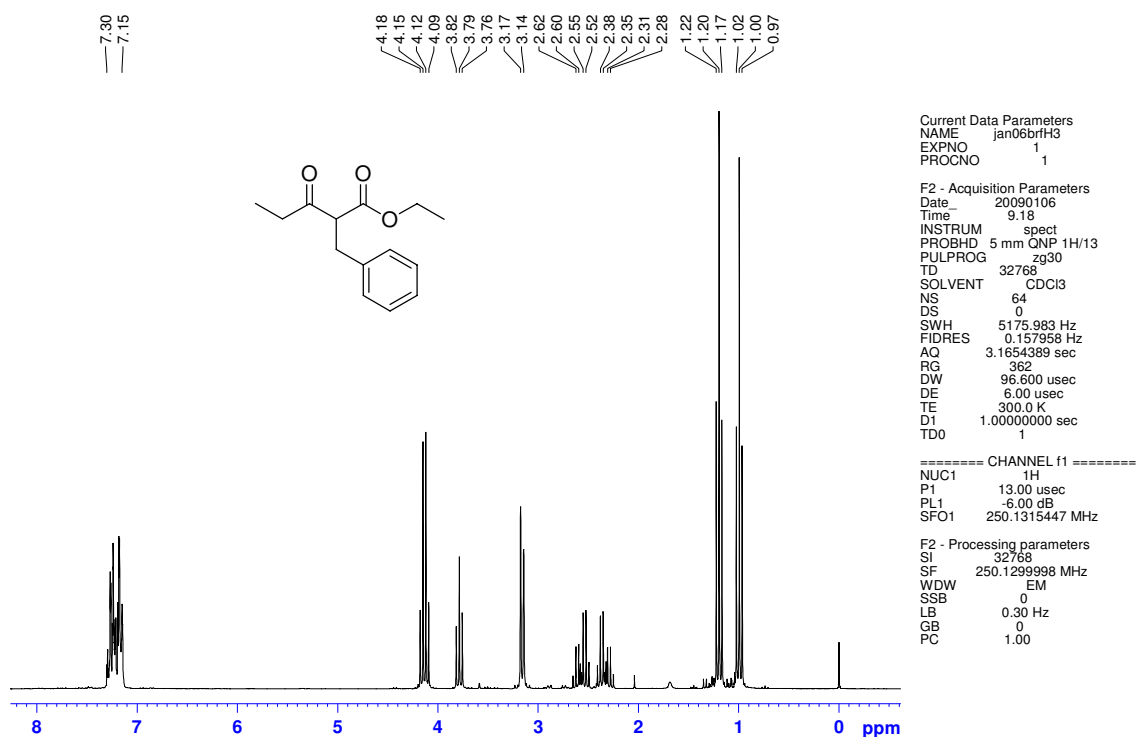




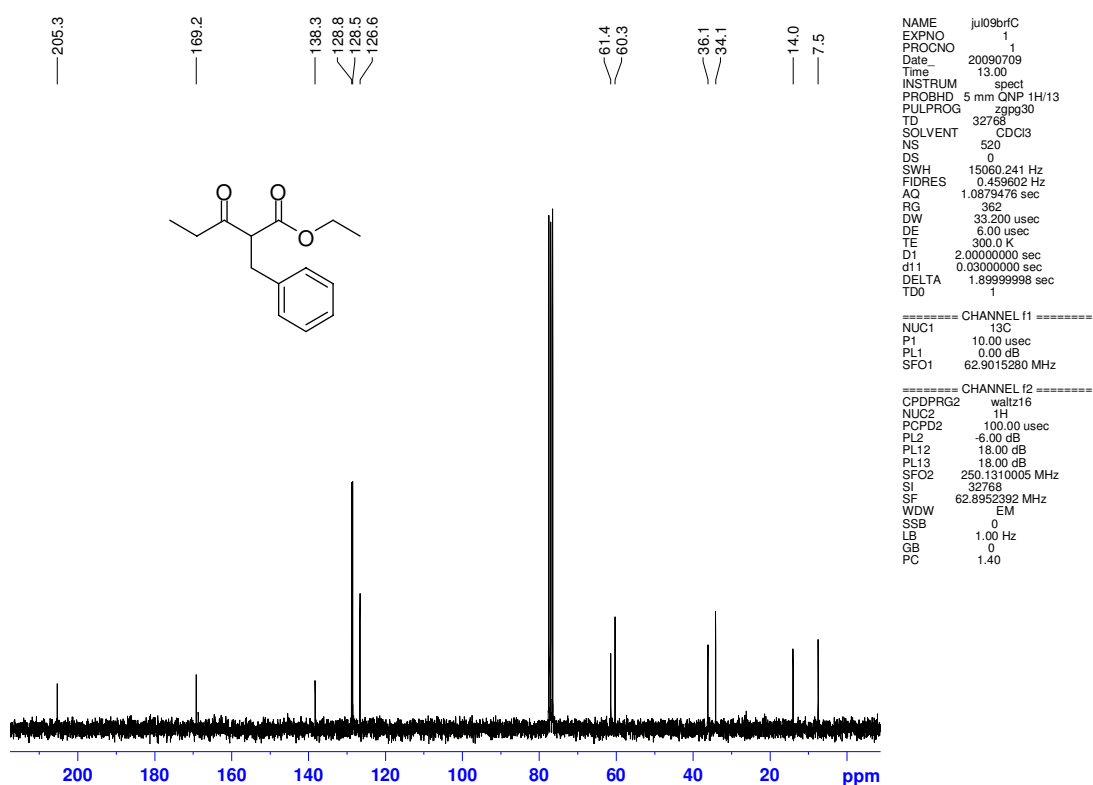
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do β -cetoéster **109**.



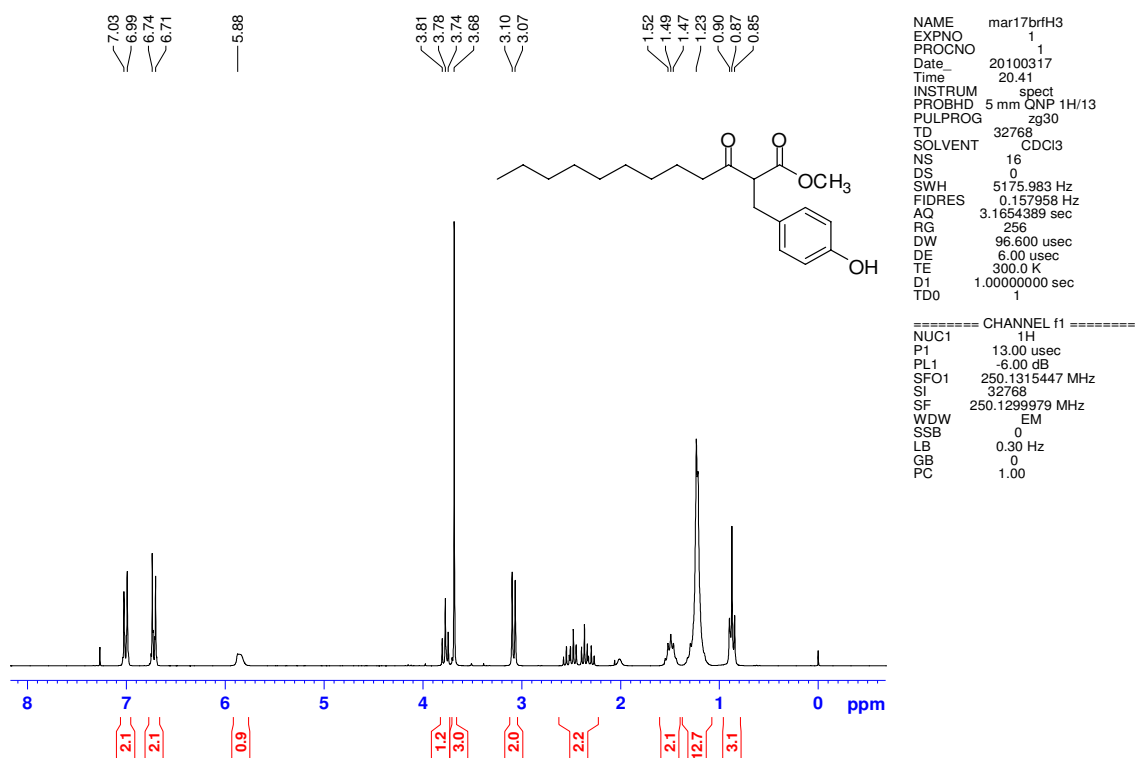
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do β -cetoéster **109**.



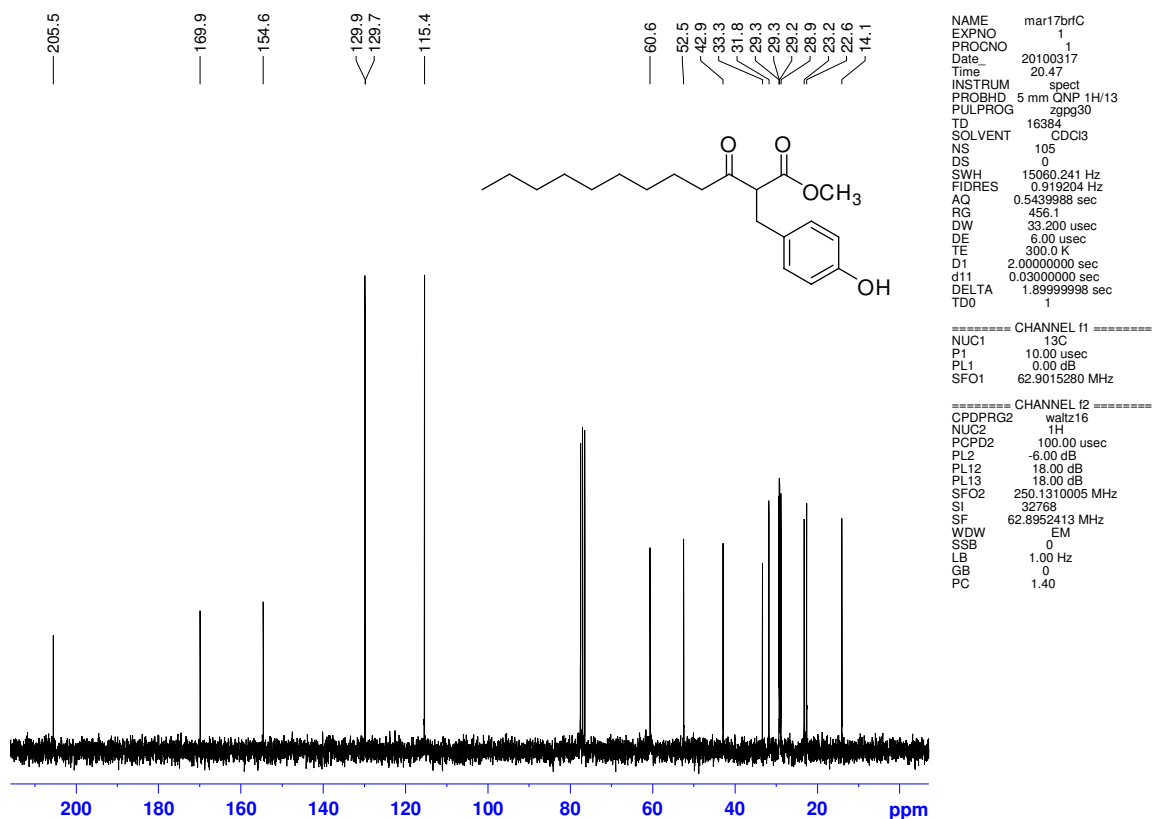
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do β -cetoéster **110**.



Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do β -cetoéster **110**.



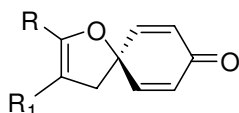
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do β-cetoéster **111**.



Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do β-cetoéster **111**.

9.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

CAPÍTULO 4. Síntese de Novas Espirocicloexadienonas

9.3.1 PREPARAÇÃO DAS ESPIROCICLOEXADIENONAS **134/135/137/139**:**134**, R = 3-OMe-Ph; R₁ = CN**135**, R = 4-NO₂-Ph; R₁ = CO₂H**137**, R = 4-CF₃-Ph; R₁ = CO₂Et**139**, R = CH₃(CH₂)₈CH₂-; R₁ = CO₂Me

Em um balão de 25 mL de fundo redondo, contendo um agitador magnético, foi adicionado 0,5 mmol do α -4-hidróxibenzil- β -cetoéster dissolvido em 10 mL de acetonitrila anidra. Em seguida abaixou-se a temperatura para -10°C (metanol/gelo) e adicionou-se 1,5 eq. de

bis(trifluoracetóxi)iodobenzeno (PIFA), sob atmosfera inerte. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 15 minutos e o término devidamente acompanhada por CCD. Após esse tempo adicionou-se uma pequena quantidade de NaHCO₃ e deixou-se a mistura agitando por mais 10 minutos. A mistura foi filtrada em funil de placa sinterizada (LABOR QUIMI[®]/4) e lavada com diclorometano (30,0 mL). O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel "flash" utilizando com gradiente de eluição EtOAc/hexano (5-20%).

* Para a síntese da espirocicloexadienona **135** realizamos uma hidrólise ácida, após a oxidação fenólica do α -4-hidroxibenzil- β -cetoéster **98**, conforme o procedimento abaixo:

Em um balão de 25 mL de fundo redondo, contendo um agitador magnético, foram adicionados o α -4-hidroxibenzil- β -cetoéster **98**, uma mistura de água destilada e acetonitrila (proporção de 1:1) e LiOH.H₂O (10 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida entre 50-60°C por 4 horas. Após esse período observou-se por CCD o término da reação. Em seguida, a acetonitrila foi removida sob pressão reduzida e o produto bruto foi redissolvido em acetato de etila (30,0 mL) e transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com água destilada (20,0 mL) e separada. A fase aquosa foi neutralizada com uma solução aquosa de HCl 1M e realizou-se a extração com acetato de etila (30,0 mL).

A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (20,0 mL), seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O composto foi obtido em 97% de rendimento após a realização de uma filtração com um *plug* de sílica, usando como eluente hexano/EtOAc (70:30).

Composto 134: 2-(3-metóxfenil)-8-oxo-1-oxaspiro[4.5]deca-2,6,9-trieno-3-carbonitrila. 40% de rendimento, sólido escuro, P.f. 80-83 °C ; **IV** (KBr, ν_{max}): 3431, 2955, 2923, 2852, 2205, 1677, 1636, 1260, 1226 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (250 MHz, CDCl₃), δ 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 7,45-7,35 (m, 2H); 7,08 (ddd, J = 2,5 Hz e 8,3 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 10,1 Hz, 2H); 6,32 (d, J = 10,1 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,22 (s, 2H). **RMN de ¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃), δ 184,3; 165,5; 159,7; 144,2; 130,0; 128,9; 119,7; 118,5; 111,8; 55,5; 41,3. **EMAR** (IES, m/z) calculado para C₁₇H₁₆O₃ 279,0895; encontrado: 302,0788 (M⁺ + Na⁺).

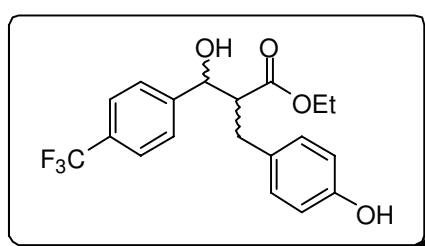
Composto 135: 2-(3-nitrofenil)-8-oxo-1-oxaspiro[4.5]deca-2,6,9-trieno-3-ácido carboxílico. 35% de rendimento, óleo laranja. **RMN de ¹H** (250 MHz, CDCl₃), δ 8,22 (d, 2H); 7,59 (d, 2H); 7,27 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 5,93 (s, 1H); 5,63 (s, 1H), 2,04 (s, 1H).

Composto 137: 8-oxo-2-(3-trifluorometil)fenil)-1-oxaspiro[4.5]deca-2,6,9-trieno-3-carboxilato de etila. 65% de rendimento **RMN de ¹H** (250 MHz, CDCl₃), δ 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,04 (d, J = 10,1 Hz, 2H); 6,28 (d, J = 10,1 Hz, 2H); 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,30 (s, 2H); 1,24 (t, J = 7,1 Hz). **RMN de ¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃), δ 184,7; 163,9; 161,6; 145,3; 129,8; 128,4; 124,8; 124,7 (q, J = 7,7 Hz, C-F) ; 104,2; 80,0; 60,5; 41,5; 14,1.

Composto 139: 2-nonil-8-oxo-1-oxaspiro[4.5]deca-2,6,9-trieno-3-carboxilato de metila. 7% de rendimento, sólido escuro. **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 6,88 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H); 6,22 (d, $J = 10,1$ Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,01 (s, 2H); 2,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,60-1,52 (m, 2H); 1,26 (sl, 13H); 0,88 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H).

9.3.2 PREPARAÇÃO DA ESPIROCICLOEXADIENONA 142:

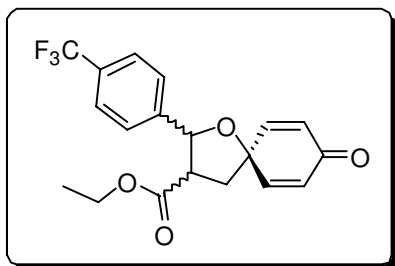
9.3.2.1 Preparação do diol 141:



A uma solução do α -4-hidróxibenzil- β -cetoéster **85** (0.2 mmol) em 5 mL de metanol, à 25°C, foram adicionados 1.5 eq. de NaBH_4 . A mistura reacional foi agitada por 30 minutos e o término devidamente acompanhado por CCD. Após esse período adicionou-se lentamente algumas gotas de solução aquosa saturada de NH_4Cl , sob banho de gelo. Após o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o produto bruto foi redissolvido em acetato de etila (20,0 mL) e transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com água destilada (10,0 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (10,0 mL). Em seguida, a fase orgânica foi separada, seca sobre excesso de Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi submetido à próxima etapa sem purificação prévia.

Composto 141: 3-hidróxi-2-(4-hidroxibenzil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de etila. 98% de rendimento, óleo viscoso amarelo. **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 5,86 (sl, 1H); 4,83 (sl, 1H); 3,98 (q, $J = 14,3$ Hz); 3,70 (sl, 1H); 3,05-2,72 (m, 3H); 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 174,7; 154,6; 146,0; 130,0; 129,5; 126,3; 125,4; 115,4; 73,4; 61,0; 54,5; 34,8; 13,8.

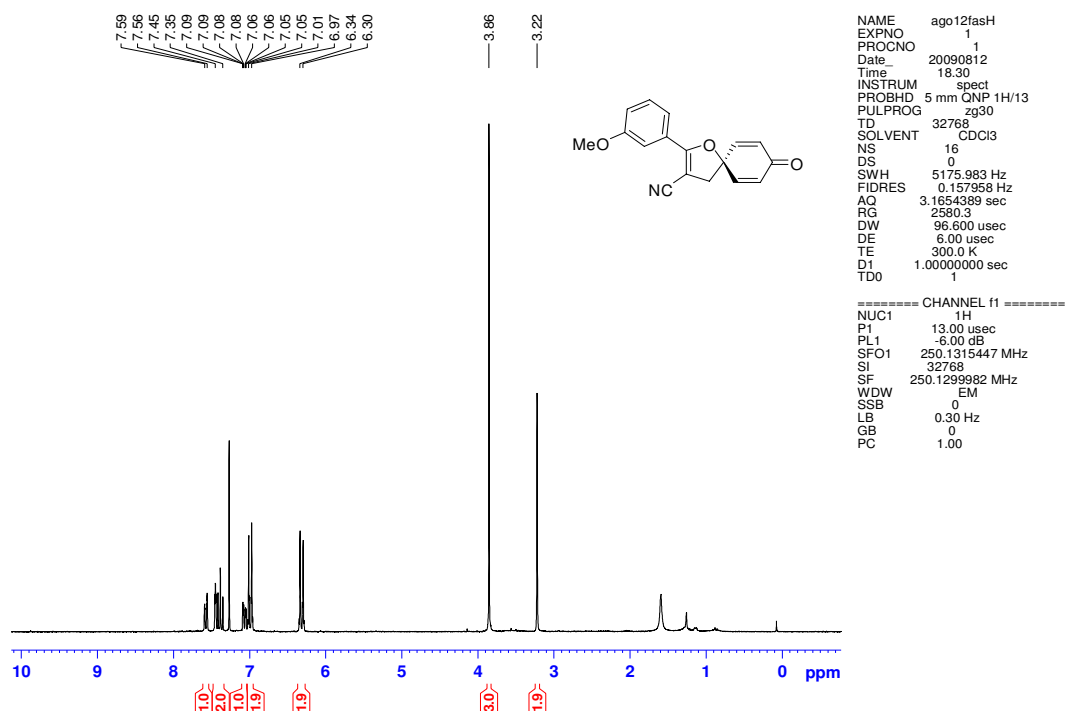
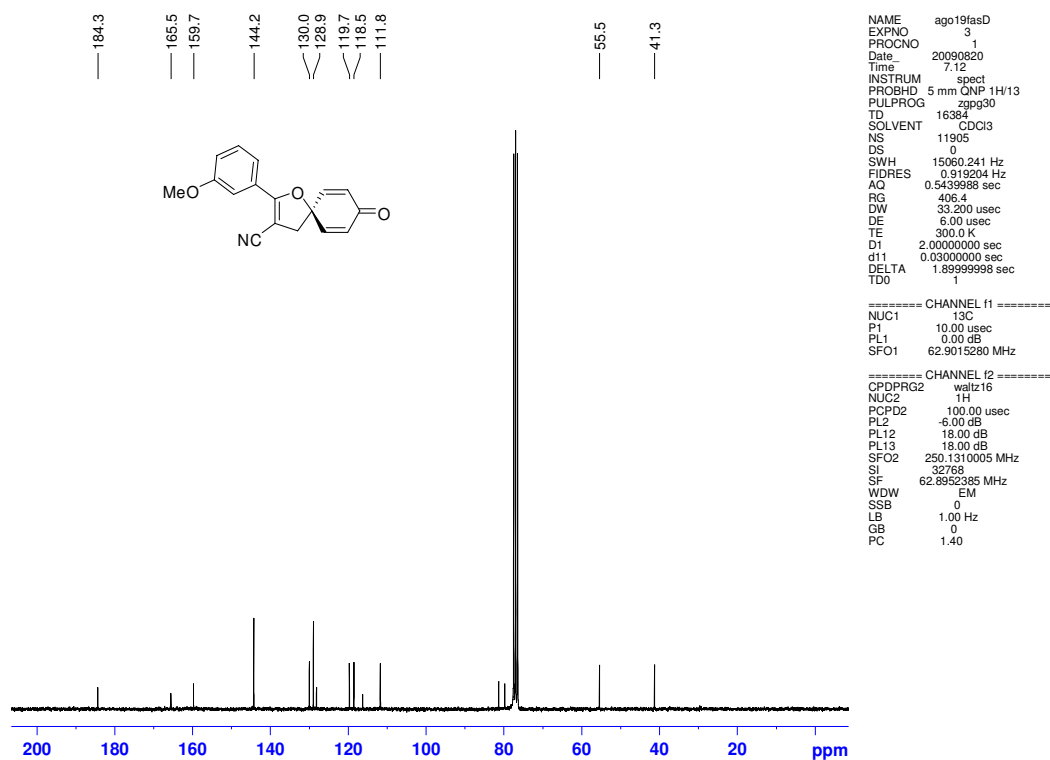
9.3.2.2 Oxidação Fenólica para a Síntese da Espirocicloexadienona **142**:

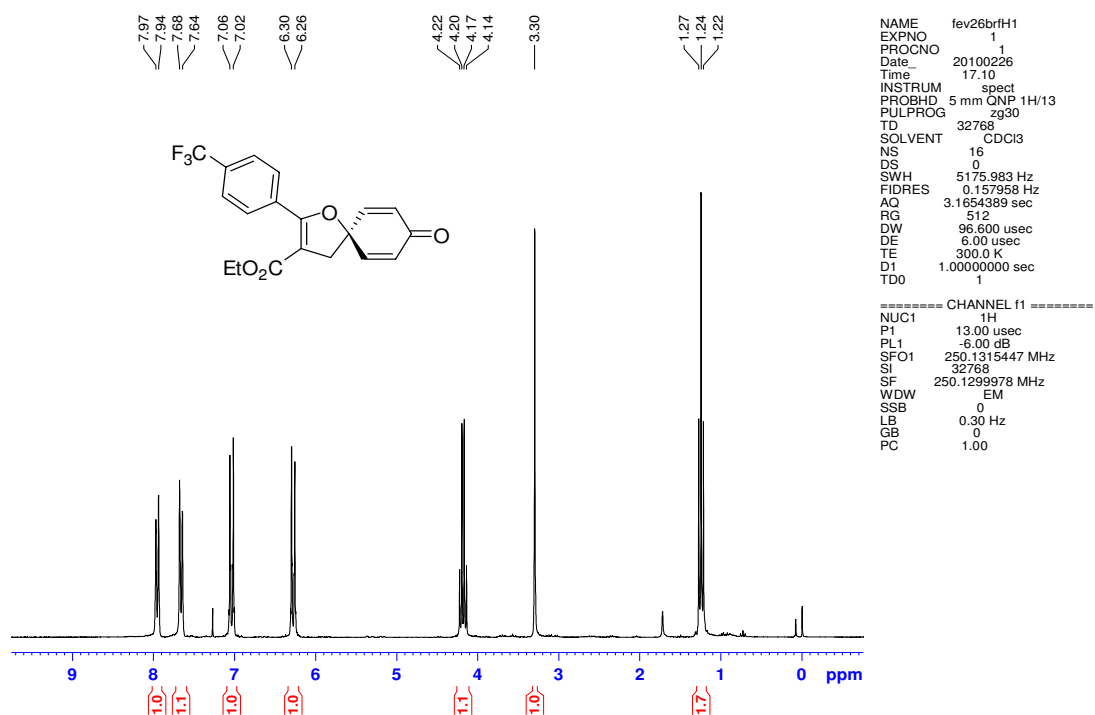
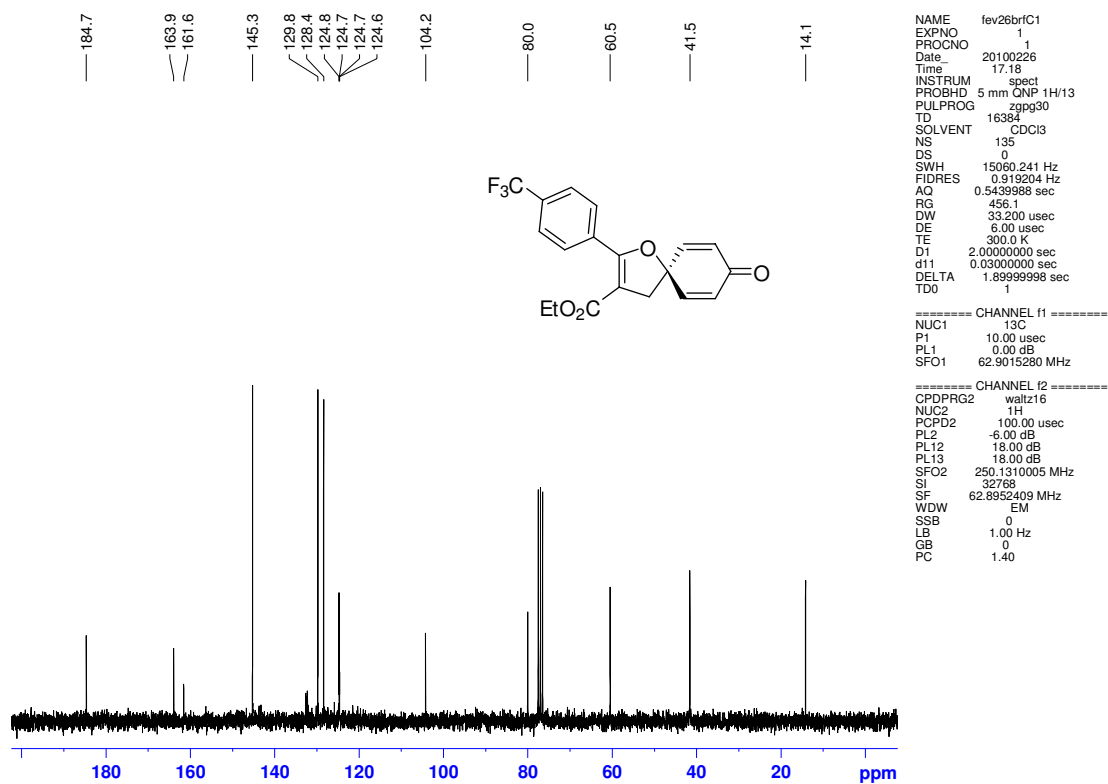


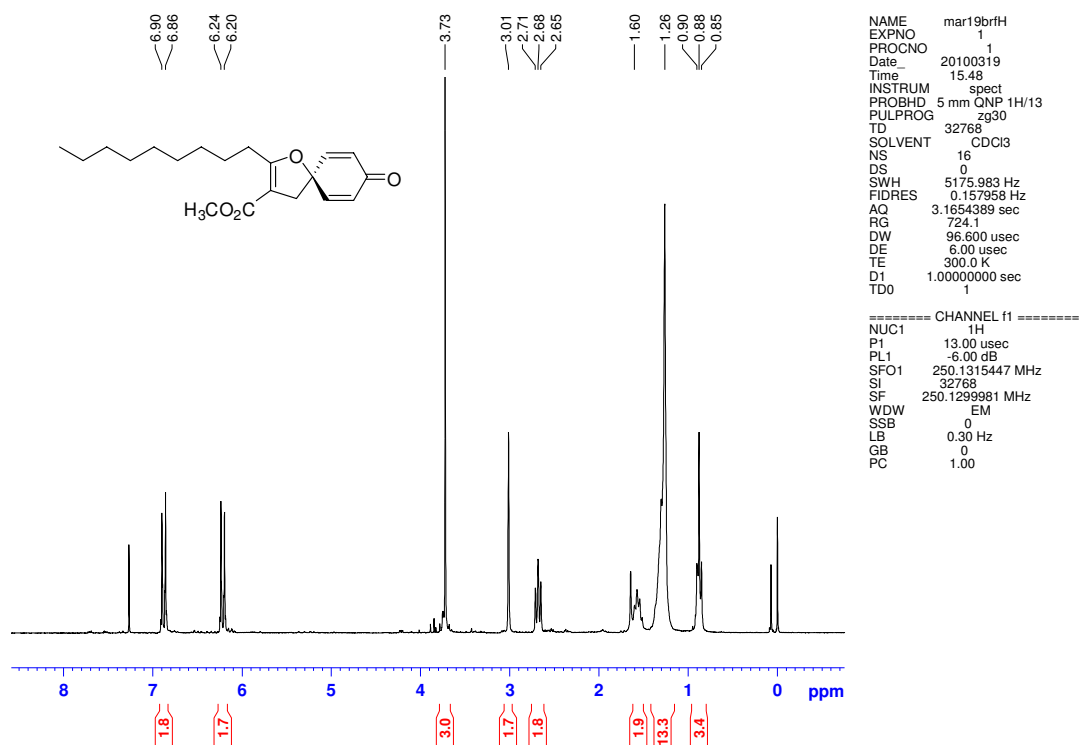
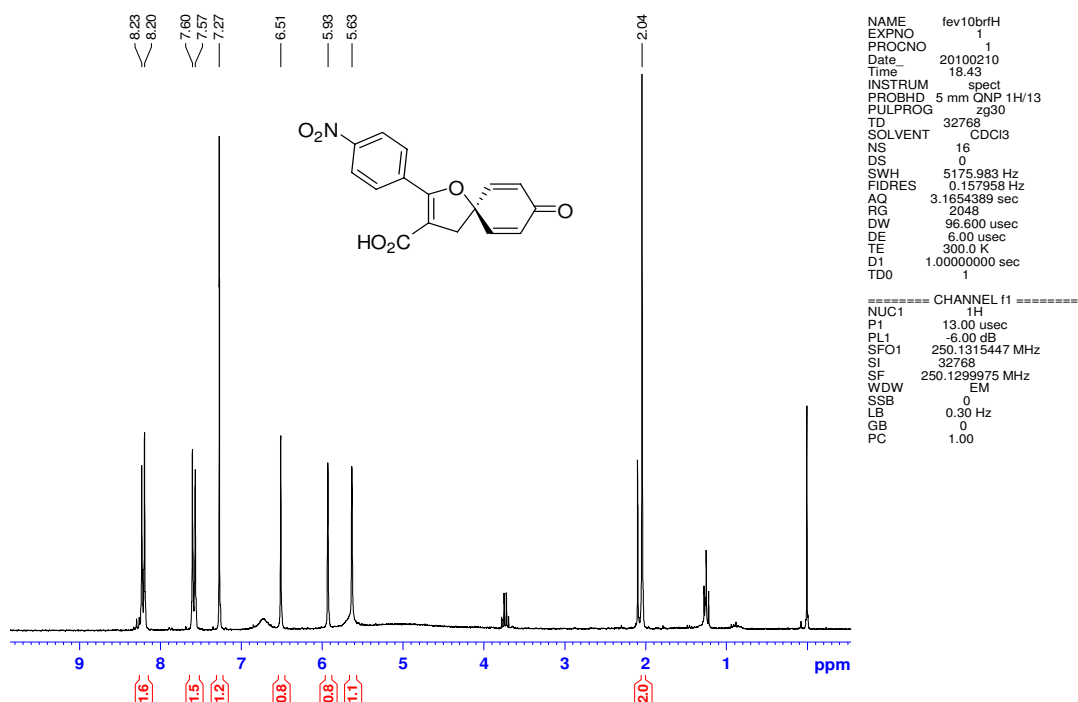
Ver procedimento na pág. 49. Cabe ressaltar que o produto obtido após a reação de ciclização foi purificado, para a separação dos diastereoisômeros, por cromatografia em camada delgada preparativa utilizando como eluente hexano, clorofórmio e acetato de etila na proporção

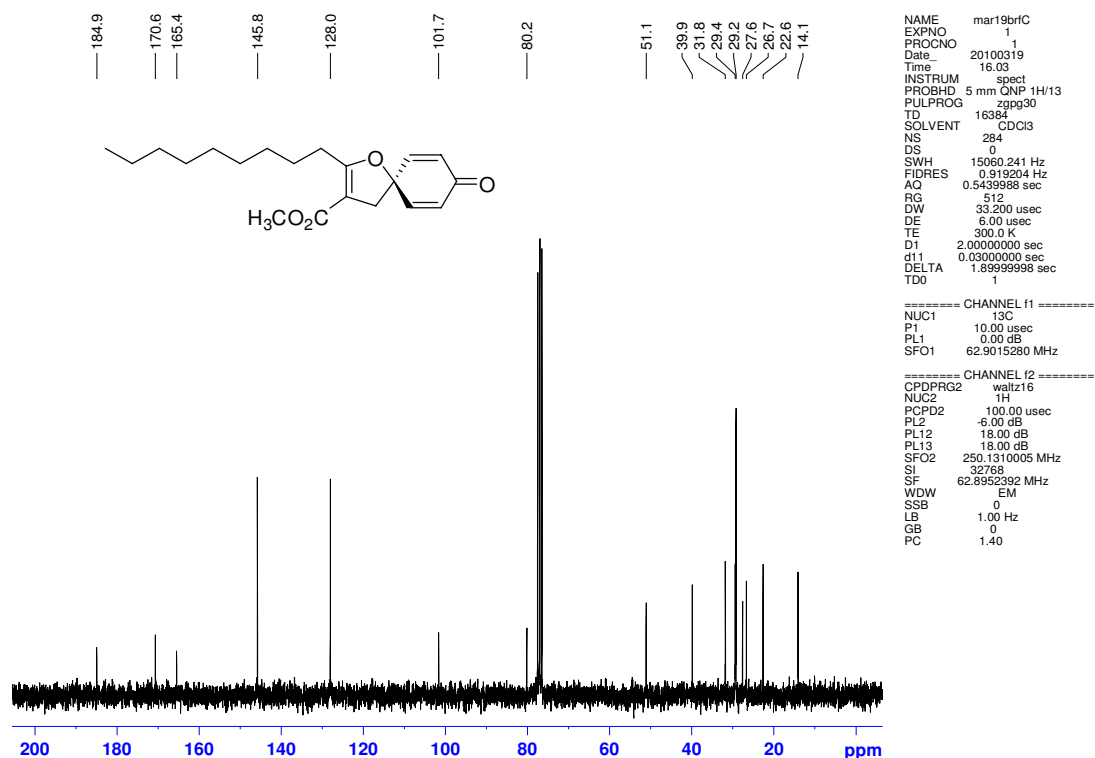
de 6:3:1, respectivamente.

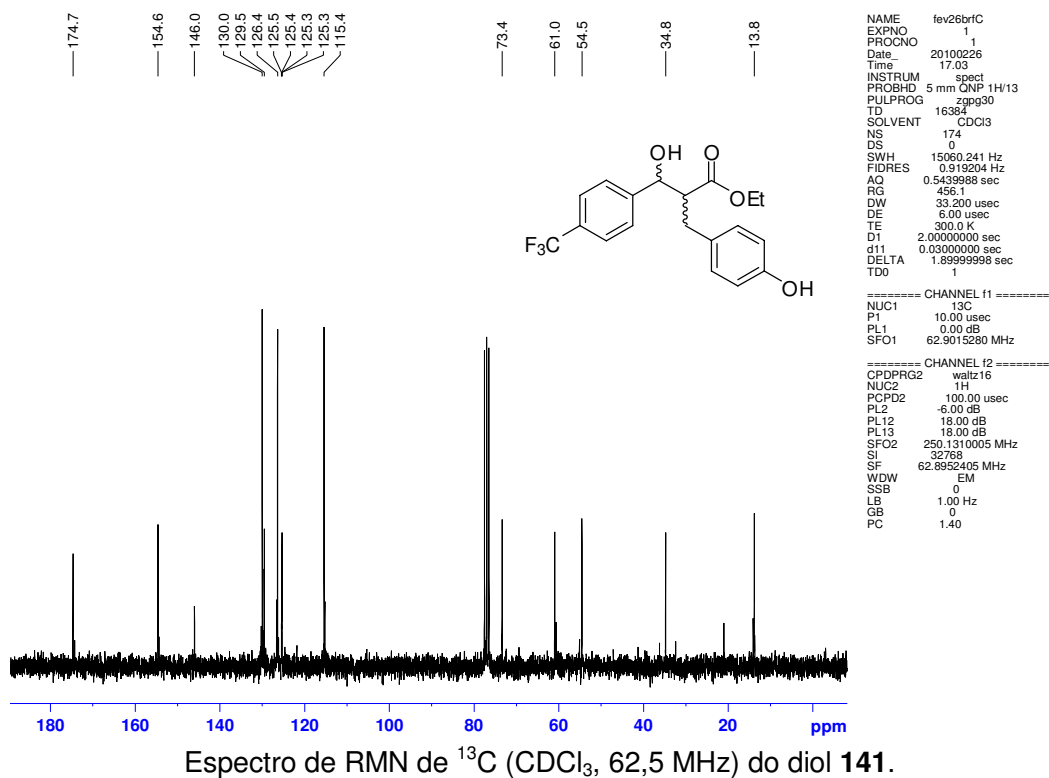
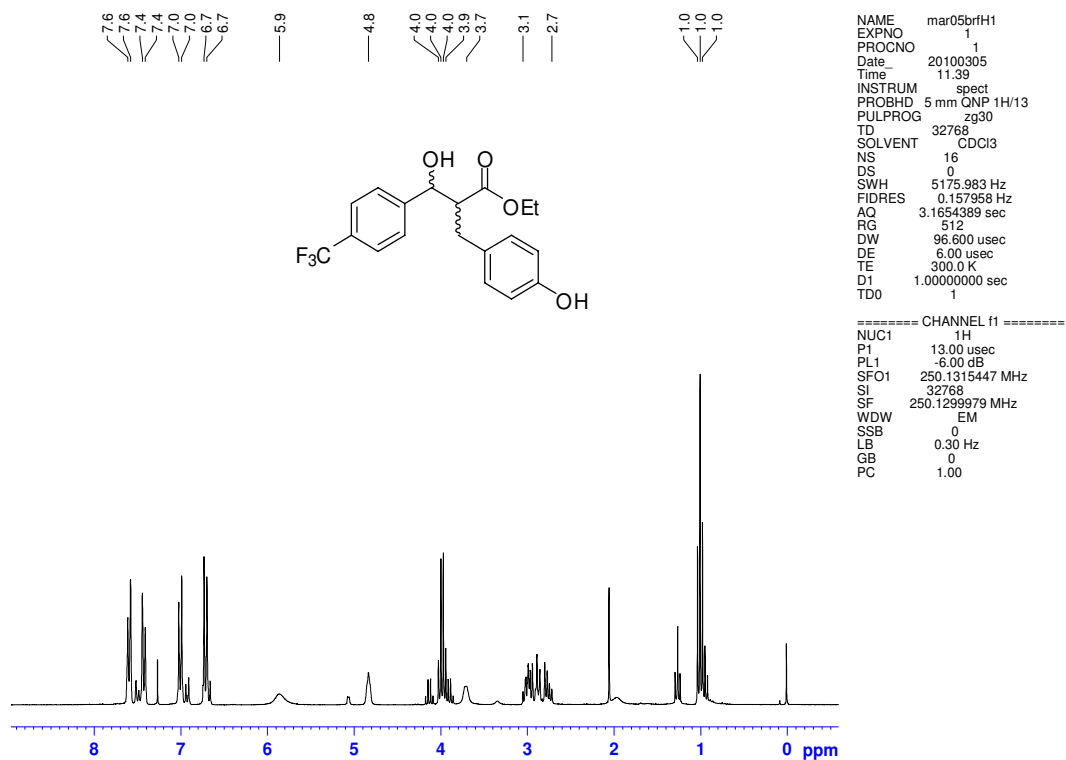
Composto 142: 8-oxo-2-(4-trifluorometil)fenil-1-oxaspiro[4.5]deca-6,9-dieno-3-carboxilato de etila. 65% de rendimento **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,60 (dd, $J = 8,2$ Hz e 32,7 Hz, 4H); 6,82 (dd, $J = 3,2$ Hz e 10,2 Hz, 1H); 6,67 (dd, $J = 3,2$ Hz e 10,2 Hz, 1H); 6,27 (qu, 2H); 5,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 4,17 (sl, 1H); 3,29-3,18 (m, 1H); 2,23-2,02 (m, 2H).

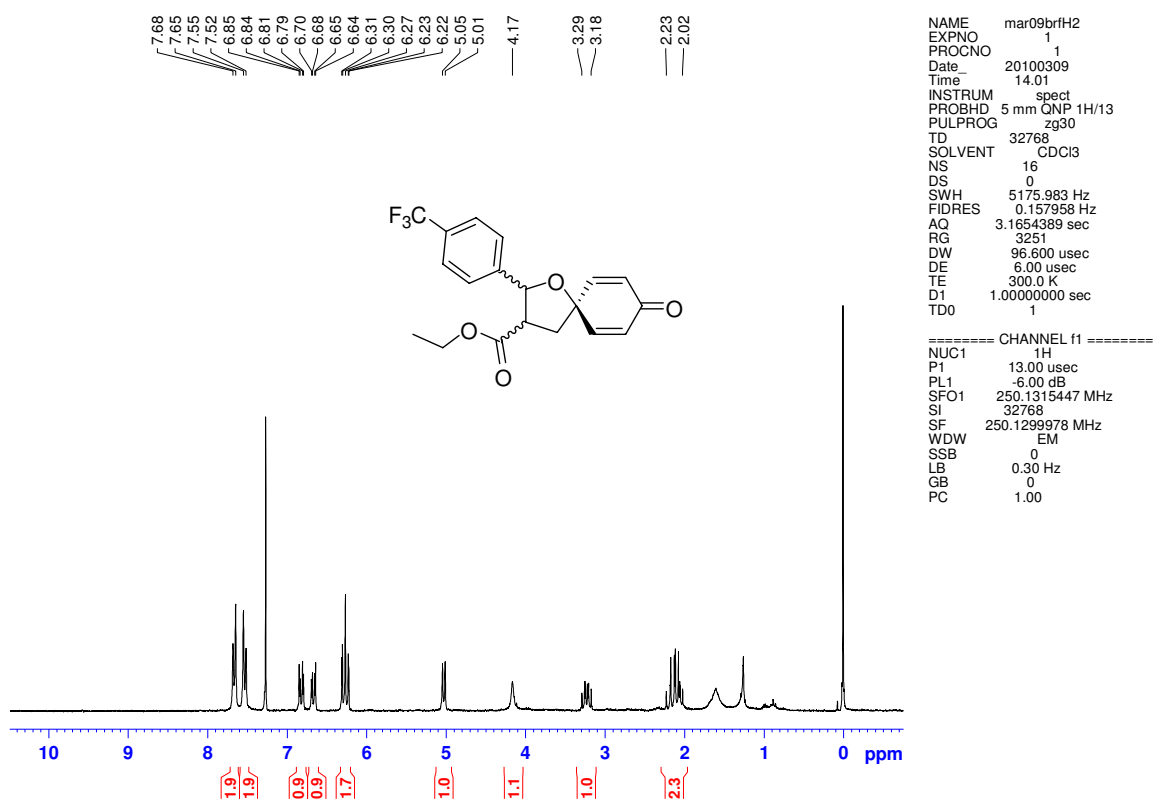
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do espiro **134**.Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do espiro **134**.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) espiro **137**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz) do espiro **137**.



Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz) do espiro 139.

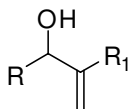


Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do espiro **142**.

9.4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

CAPÍTULO 5: Reações de Ciclocarbonilação para a Síntese de Ftalidos, Indanonas e β -Espiro-Lactona

9.4.1 PREPARAÇÃO DOS ALDEÍDOS **166/167** E DOS ADUTOS DE MBH **168-180/196a**



- 168**, R = 2-Br-Ph; R₁ = CO₂Me
169, R = 2-Br-Ph; R₁ = CO₂ⁿBu
170, R = 2-Br-Ph; R₁ = CN
171, R = 2-Br-3-piridinil; R₁ = CO₂Me
172, R = 4-Br-3-Me-pirazoloil; R₁ = CO₂Me
173, R = 6-Br-piperonil; R₁ = CO₂Me
174, R = 4-Cl-3-quinoloil; R₁ = CO₂Me
175, R = 4-Cl-3-quinoloil; R₁ = CO₂Et
176, R = 2-Br-Tioenil; R₁ = CO₂Me
177, R = 2-Br-5-NO₂-Ph; R₁ = CO₂Me
178, R = 2-Br-5-NO₂-Ph; R₁ = CO₂Et
179, R = 2-Br-3-NO₂-Ph; R₁ = CO₂Me
180, R = 2-Br-3-NO₂-Ph; R₁ = CO₂Et
196a, R = 2-I-Ph; R₁ = CO₂Me

Ver procedimento na pág. 06. A preparação dos aldeídos **166** e **167** (não-comerciais) foi realizada conforme o seguinte procedimento. *Primeira etapa*: Em um balão de 25 mL, contendo um agitador magnético, foram adicionados 2,0 mmols dos respectivos ácidos e 3,0 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada e logo em seguida adicionou-se, gota-a-gota, 0,2 mL de borana dimetil sulfeto (10M). Após o desprendimento de gás H₂ a mistura foi mantida sob refluxo brando até o

término do desprendimento gasoso. Depois de uma hora e meia de refluxo, o solvente e o dimetil sulfeto foram removidos sob pressão reduzida e o produto bruto foi redissolvido com 20, 0 mL de diclorometano. *Segunda etapa*: Em um balão de 100 mL, contendo um agitador magnético, foi preparada uma suspensão de PCC (1.1 eq.) em diclorometano (4,0 mL). A mistura reacional foi agitada durante cinco minutos e, na sequência, adicionou-se a solução preparada anteriormente. A solução resultante foi agitada e aquecida sob refluxo por mais uma hora e meia. Após esse período, o líquido sobrenadante é filtrado através de um funil de placa sinterizada contendo Florisil[®] e evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. Os aldeídos desejados (**166** e **167**) foram obtidos em bons rendimentos após a realização de uma filtração com sílica-gel “flash”. E por fim, esses aldeídos foram utilizados para a preparação dos adutos de MBH **177-180**.

Composto 168: 2-[(2-bromofenil)(hidróxi)metil]-2-propenoato de metila. 92% de rendimento, óleo viscoso incolor. **IV** (filme, ν_{max}): 3437, 2951, 1717, 1590, 1568, 1468, 1438, 1269, 1147, 1052, 758. **RMN de 1H** (300 MHz, $CDCl_3$), δ 7,55 (dd, $J = 1,4$ Hz e 8,0 Hz, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,17 (m, 1H); 6,35 (d, $J = 0,74$ Hz, 1H); 5,94 (sl, 1H); 5,57 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,95 (sl, 1H, troca com D_2O). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, $CDCl_3$), δ 166,7; 140,4; 139,6; 132,6; 129,1; 128,2; 127,5; 126,9; 122,9; 71,4; 52,1.

Composto 169: 2-[(2-bromofenil)(hidróxi)metil]-2-propenoato de *n*-butila. 85% de rendimento, óleo viscoso amarelo. **IV** (filme, ν_{max}): 3444, 2958, 1719, 1634 cm^{-1} . **RMN de 1H** (300 MHz, $CDCl_3$), δ 7,50 (m, 2H); 7,32 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 6,35 (sl, 1H); 5,93 (sl, 1H); 5,61 (s, 1H); 4,14 (m, 2H); 3,37 (sl, 1H, troca com D_2O); 1,61 (qu, $J = 7,59$ Hz, 2H); 1,31 (sext, $J = 7,59$ Hz, 2H); 0,90 (t, $J = 7,59$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, $CDCl_3$), δ 166,2; 140,8; 139,8; 132,5; 129,0; 128,1; 127,4; 126,4; 123,0; 71,2; 64,8; 30,4; 19,0; 13,6. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $C_{14}H_{17}BrO_3$ 312,0361; encontrado: 335,0325 ($M^+ + Na^+$).

Composto 170: 2-[(2-bromofenil)(hidróxi)metil]-2-propenonitrila. 93% de rendimento, sólido branco, P.F. 48-50°C. **IV** (KBr, ν_{max}): 3444, 3064, 2950, 2234, 1466, 1437 cm^{-1} . **RMN de 1H** (300 MHz, $CDCl_3$), δ 7,64-7,57 (m, 2H); 7,45-7,39 (m, 1H); 7,27-7,21 (m, 1H); 6,09 (sl, 2H); 5,74 (m, 1H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, $CDCl_3$), δ 138,0; 133,1; 131,5; 130,4; 128,3; 128,2; 124,6; 122,7; 116,6; 72,8. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $C_{10}H_8NBrO$ 236,97892; encontrado: 236,97314 (M^+).

Composto 172: 2-[(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(hidróxi)metil]-2-propenoato de metila. 90% de rendimento, sólido branco. **RMN de 1H** (250 MHz, $CDCl_3$), δ 7,36 (s, 1H); 6,39 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 5,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, $CDCl_3$), δ 166,3; 149,5; 139,8; 131,1; 126,2; 92,3; 66,5; 52,0; 39,6.

Composto 173: 2-[(6-bromo-1,3-benzodioxol-5-il)(hidróxi)metil]-2-propenoato de metila. 72% de rendimento, sólido amarelo claro, P.F. 101-102°C. **IV** (*KBr*, ν_{max}): 3483, 2954, 2920, 1720, 1631, 1477, 1234, 1149, 1111, 1038, 933 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,02 (m, 2H); 7,00 (m, 2H); 6,35 (s, 1H); 5,99 (s, 2H); 5,86 (s, 1H); 5,62 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,95 (sl, 1H). **RMN de ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3), δ 167,0; 147,9; 147,6; 140,6; 133,1; 126,9; 113,6; 112,6; 108,2; 101,7; 71,4; 52,1. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_5$ 313,9790; encontrado: 313,9738 (M^{+}).

Composto 174: 2-[(2-cloroquinolin-3-il)(hidróxi)metil]-2-propenoato de metila. 94% de rendimento, sólido branco, P.F. 69-71°C. **IV** (*KBr*, ν_{max}): 3209, 1715, 1491, 1331, 1298, 1147, 1060, 764 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 8,58 (s, 1H); 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,94 (ddd, $J = 1,5$ Hz e 8,4 Hz, 1H); 7,76 (ddd, $J = 1,5$ Hz e 8,4 Hz, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 5,84 (s, 1H); 4,0 (s, 3H); 1,89 (sl, troca com D_2O). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 166,8; 149,2; 147,1; 140,1; 137,0; 132,6; 130,6; 128,1; 127,8; 127,7; 127,2; 127,1; 69,2; 52,2. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ 277,0506; encontrado: 277,0497 (M^{+}).

Composto 175: 2-[(2-cloroquinolin-3-il)(hidróxi)metil]-2-propenoato de etila. 98% de rendimento, sólido amarelo, P.F. 75-77°C. **IV** (*KBr*, ν_{max}): 3378, 3064, 2978, 1711, 1621, 1589, 1143 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3), δ 8,39 (s, 1H); 8,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 7,73 (m, 1H); 7,57 (m, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 5,63 (s, 1H); 4,24 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3), δ 166,4; 149,2; 147,0; 140,3; 137,0; 132,6; 130,5; 128,1; 127,8; 127,4; 127,2; 127,1; 69,3; 61,3; 14,0. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ 291,06622; encontrado: 291,04665 (M^{+}).

Composto 176: 2-[(3-bromotiofen-2-il)(hidróxi)metil]-2-propenoato de metila. 98% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3436, 3113, 2949, 1711, 1629, 1442, 1266, 1147, 1029, 874, 714 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 7,25 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 6,36 (s, 1H); 5,85 (s, 1H); 5,82 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,24 (sl, troca com D_2O , 1H). **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3), δ 166,3; 139,7; 139,2; 129,9; 126,8; 125,4; 109,0; 68,4; 52,1. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3\text{S}$ 275,9456; encontrado: 298,9445 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$).

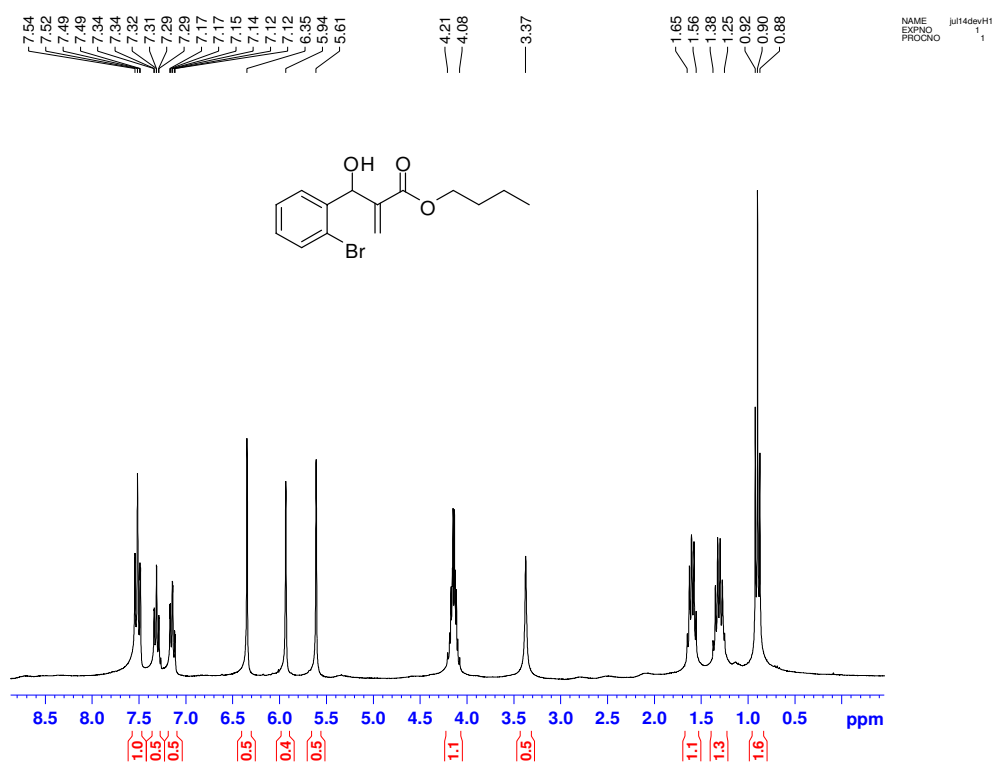
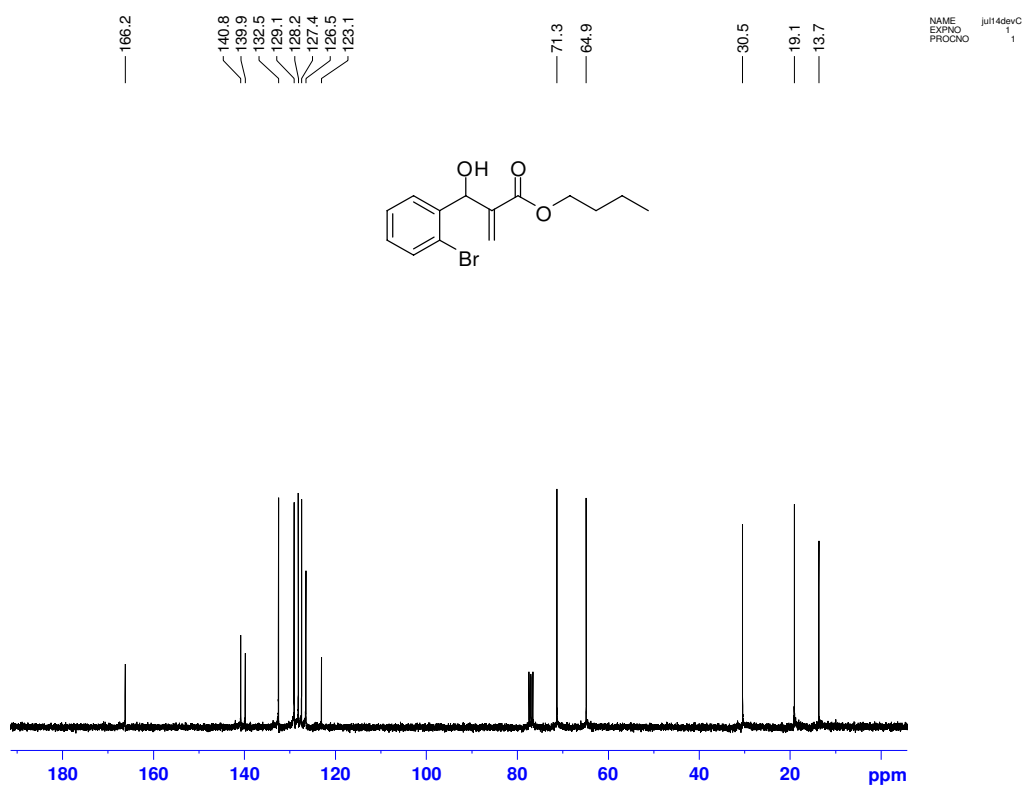
Composto 177. 2-[(2-bromo-5-nitrofenil)(hidróxi)metil]-2-propenoato de metila. 81% de rendimento, sólido amarelo, P.F. 81-84°C. **IV** (*KBr*, ν_{max}): 3452, 3105, 1723, 1629, 1523, 1343 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 8,45 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H); 8,03 (dd, $J = 2,9$ Hz e 8,8 Hz, 2H); 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,39 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,56 (s, 1H); 3,81 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3), δ 166,4; 147,3; 142,0; 139,5; 133,6; 129,8; 127,7; 123,7; 123,5; 71,1; 52,4. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_5\text{Br}$ 314,97423; encontrado: 314,97939 (M^+)

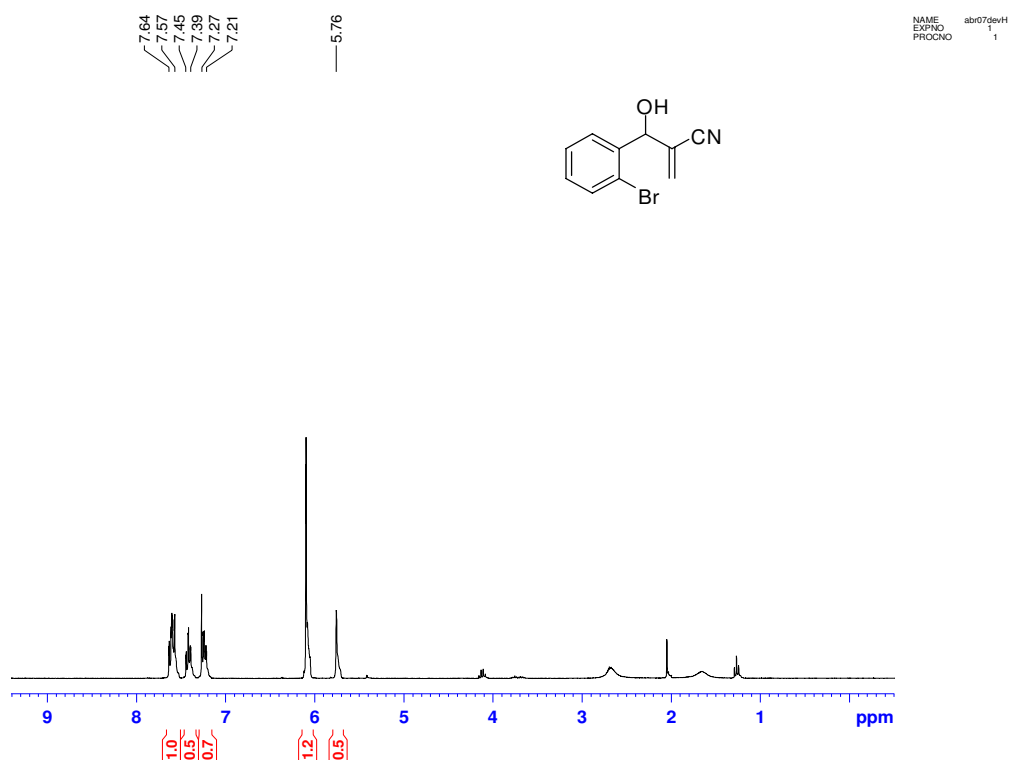
Composto 178. 2-[(2-bromo-5-nitrofenil)(hidróxi)metil]-2-propenoato de etila. 87% de rendimento, óleo viscoso amarelo. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3444, 3109, 1711, 1634, 1527, 1339 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3), δ 8,42 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H); 8,03 (dd, $J = 2,8$ Hz e 8,9 Hz, 1H); 7,72 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 6,39 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,57 (s, 1H); 4,25 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3), δ 166,4; 147,6; 142,3; 139,8; 133,7; 130,0; 127,5; 123,7; 123,6; 71,1; 61,4; 14,0. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{Br}$ 328,9899; encontrado: 328,9880 (M^+)

Composto 179. 2-[(2-bromo-3-nitrofenil)(hidróxi)metil]-2-propenoato de metila. 80% de rendimento, sólido amarelo. **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 9,65 (s, 1H); **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3), δ 166,2; 151,3; 143,2; 140,2; 131,6; 128,2; 127,4; 124,2; 114,2; 71,5; 14,1.

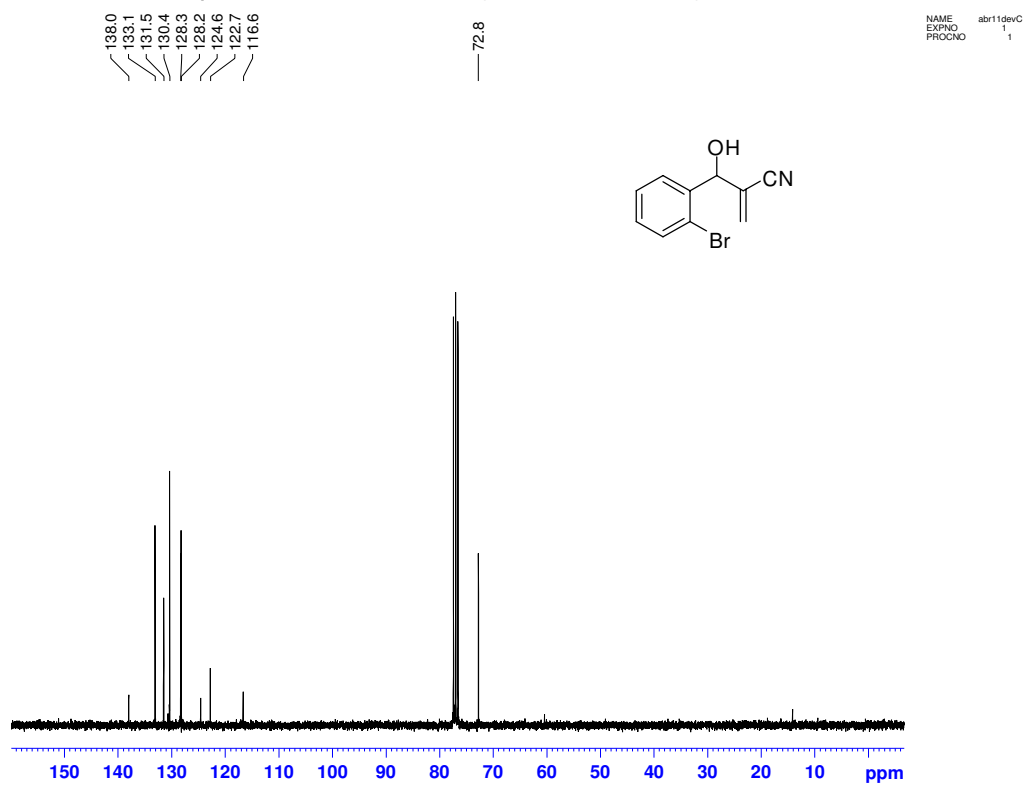
Composto 180. 2-[(2-bromo-3-nitrofenil)(hidróxi)metil]-2-propenoato de etila. 98% de rendimento, sólido amarelo. **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3), δ 166,3; 151,2; 143,2; 140,2; 131,5; 128,2; 127,4; 124,2; 114,2; 71,5; 61,4; 14,1.

Composto 196a: 2-[(2-iodofenil)(hidróxi)metil]-2-propenoato de metila. 87% de rendimento, óleo viscoso incolor. **RMN de ^1H** (250 MHz, CDCl_3), δ 7,84 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,01 (dt, $J = 1,2$ e $7,5$ Hz, 1H); 6,37 (s, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,56 9s, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,20 (sl, 1H). **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3), δ 166,6; 140,2; 139,7; 132,6; 129,3; 128,2; 127,3; 126,9; 123,0; 71,4; 52,1.

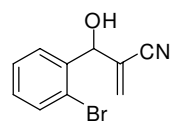
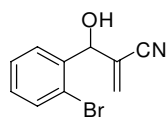
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do aduto **169**.Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75,4 MHz) do aduto **169**.

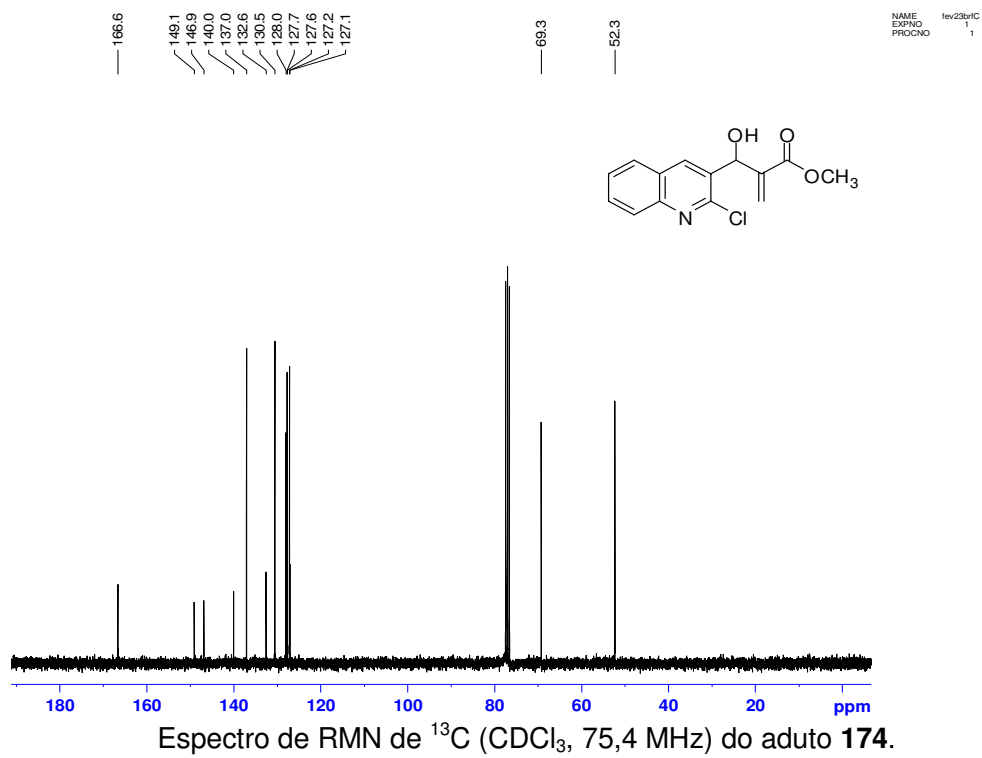
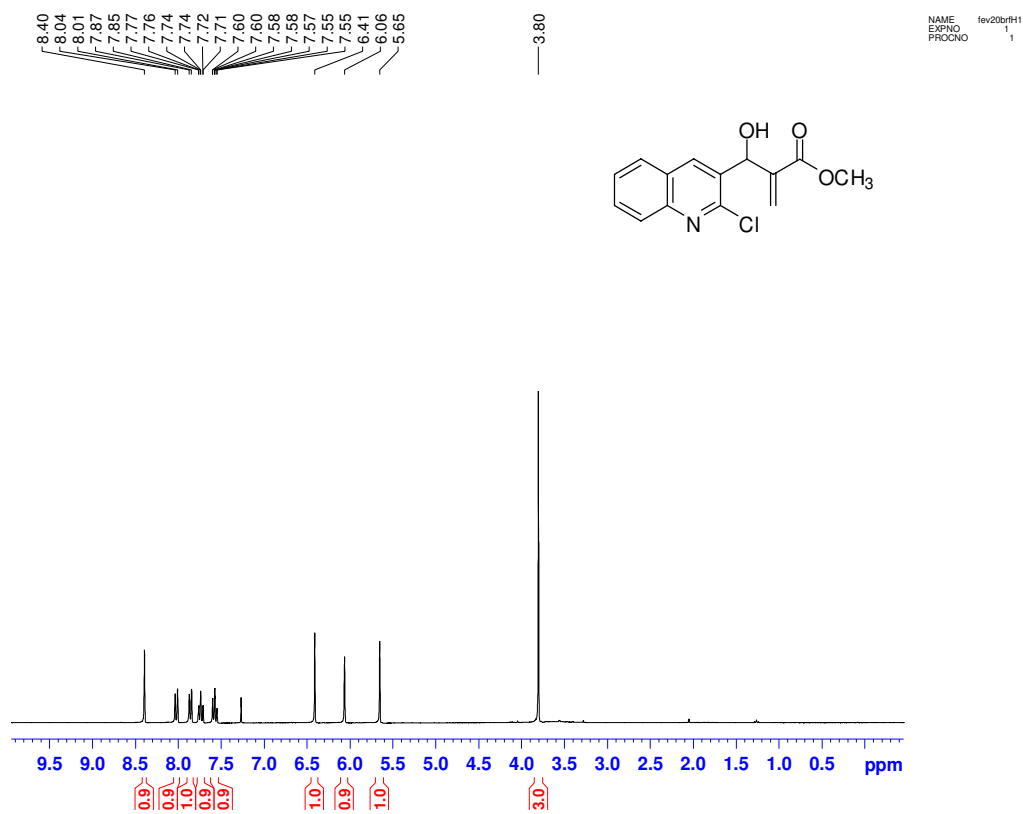


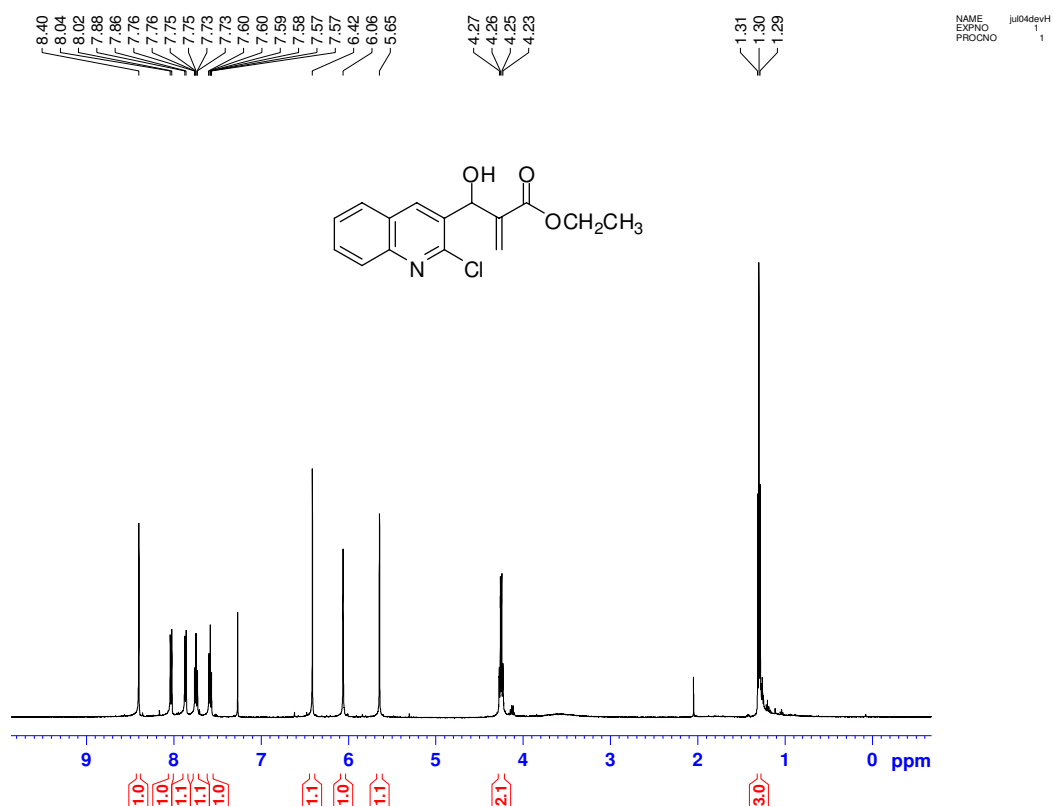
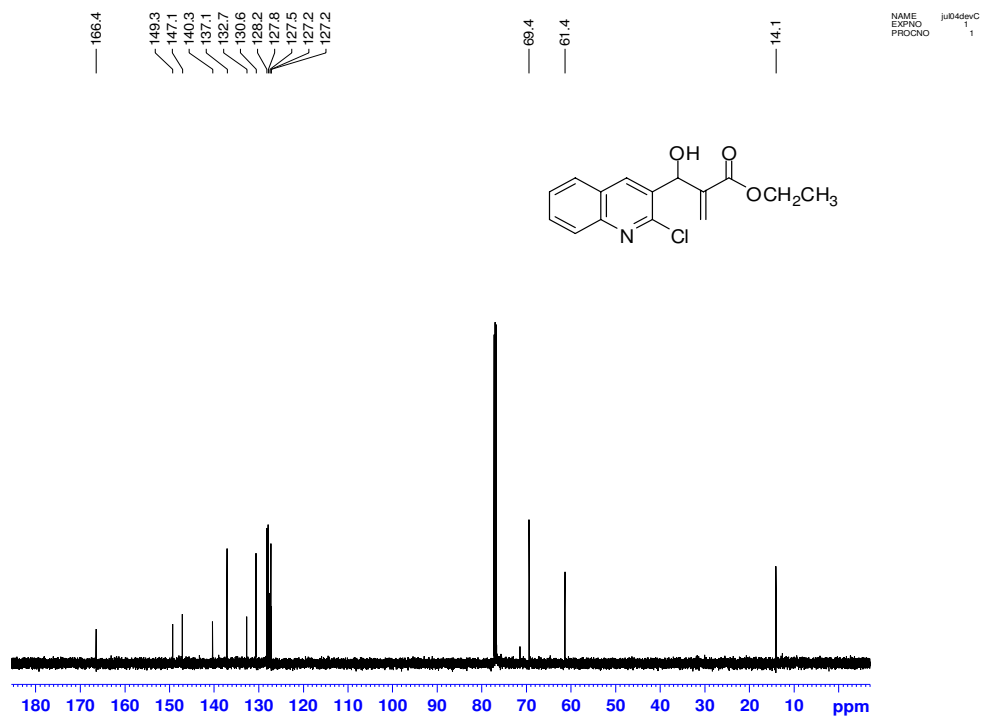
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do aduto **170**.

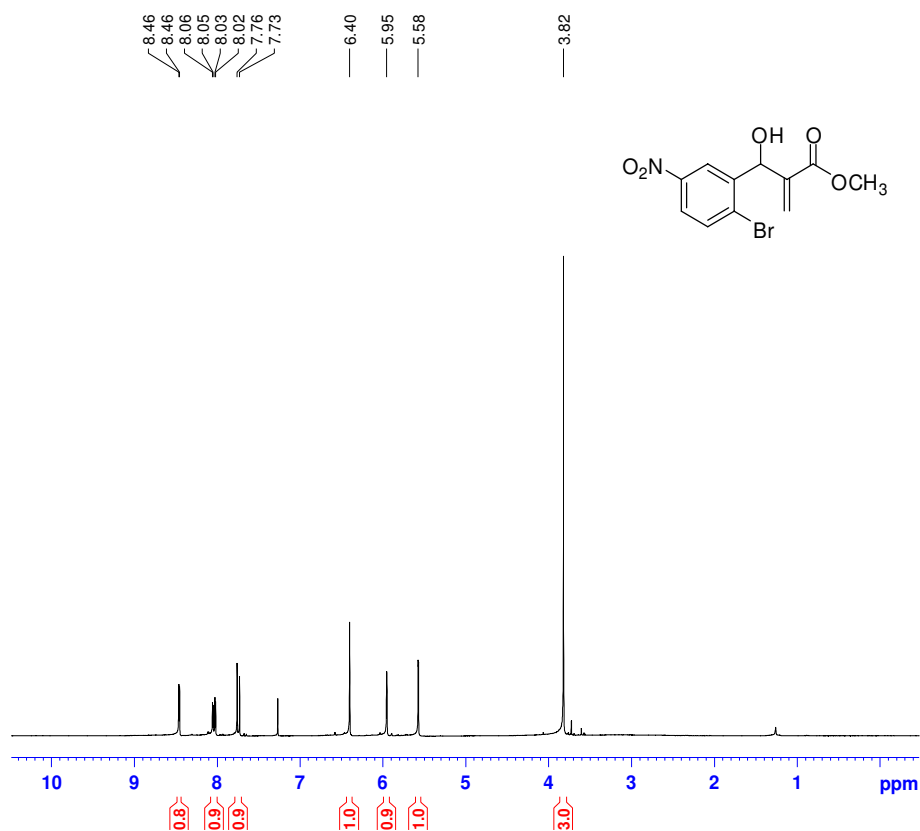
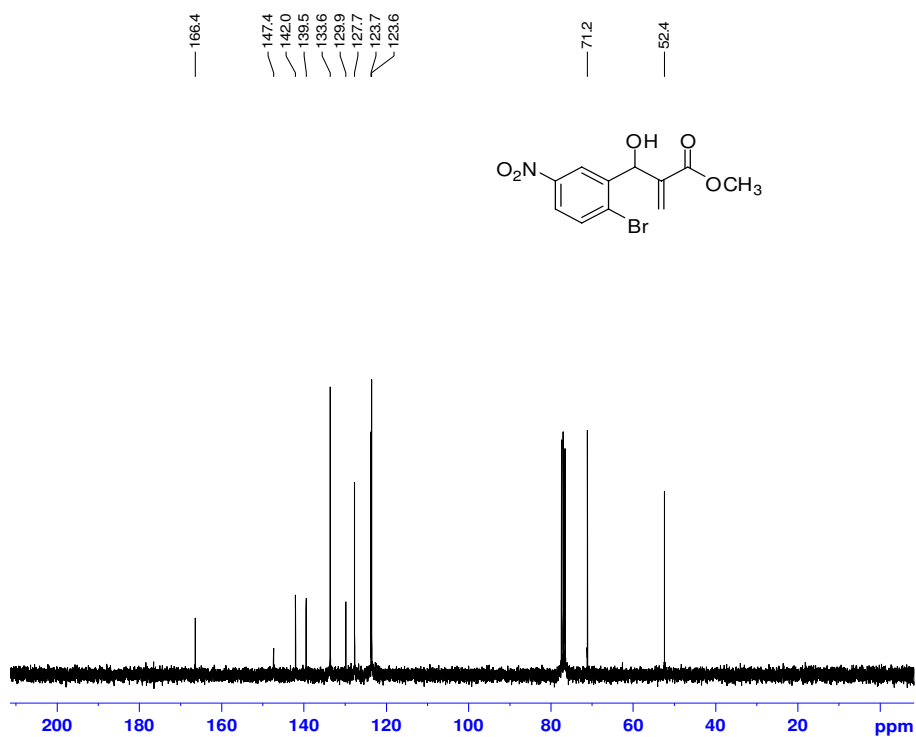


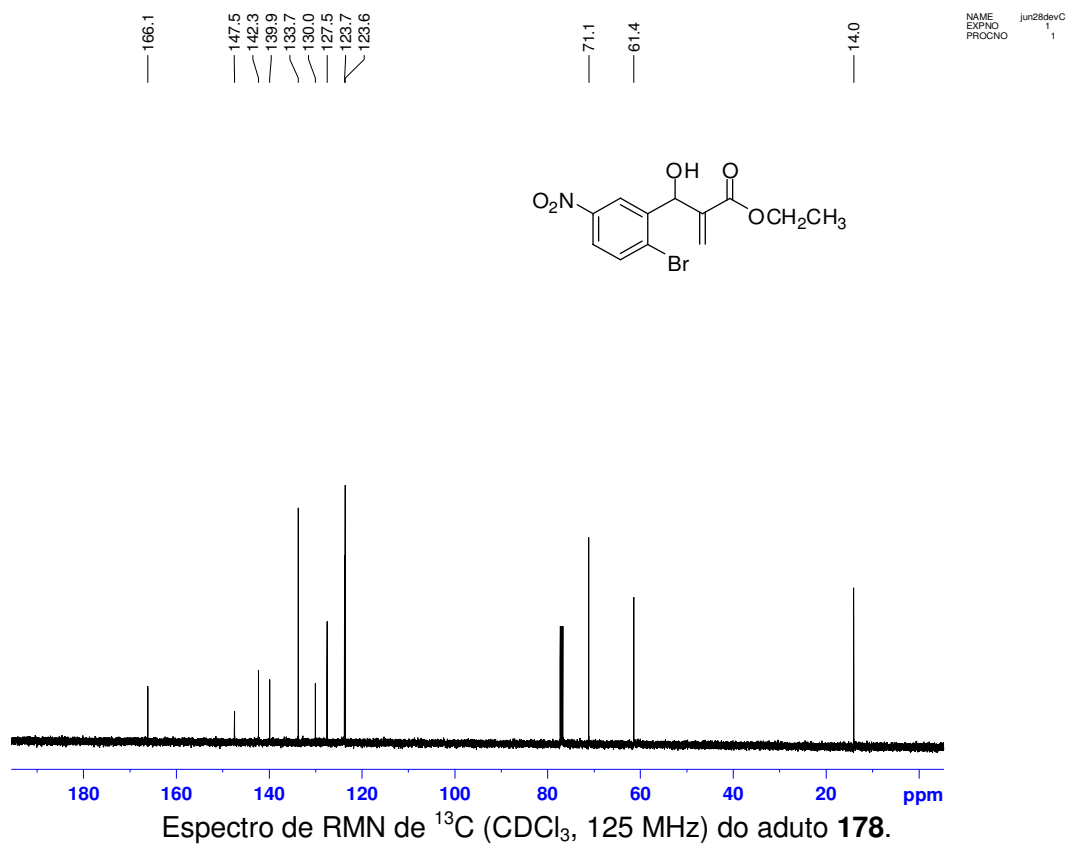
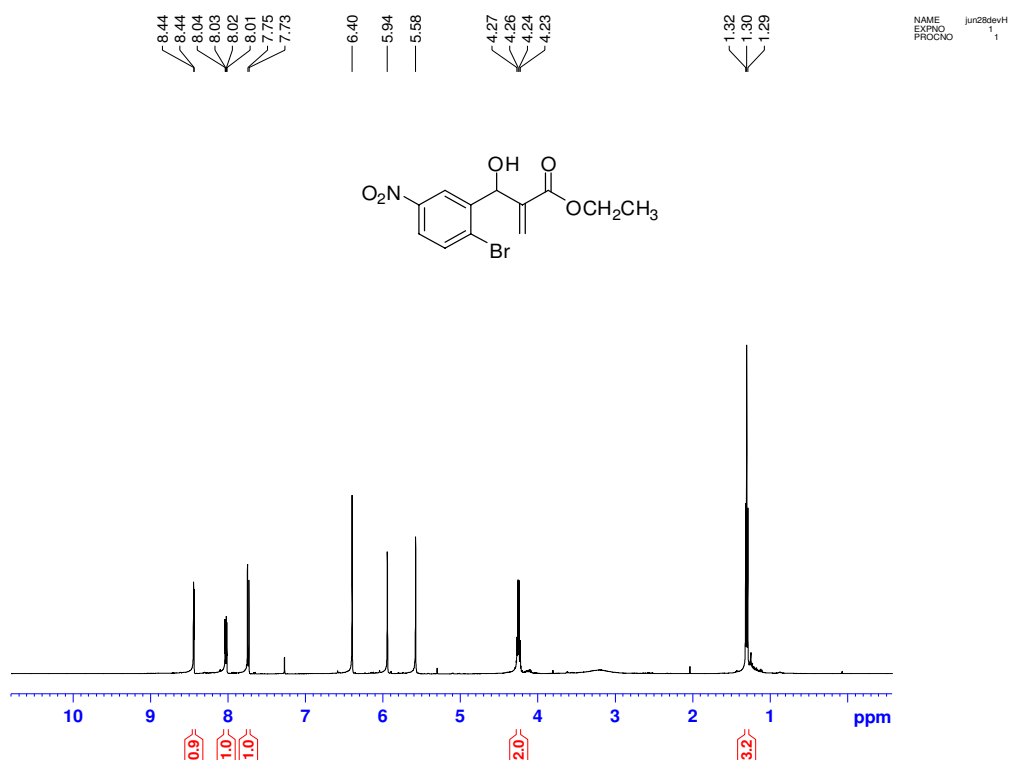
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,4 MHz) do aduto **170**.

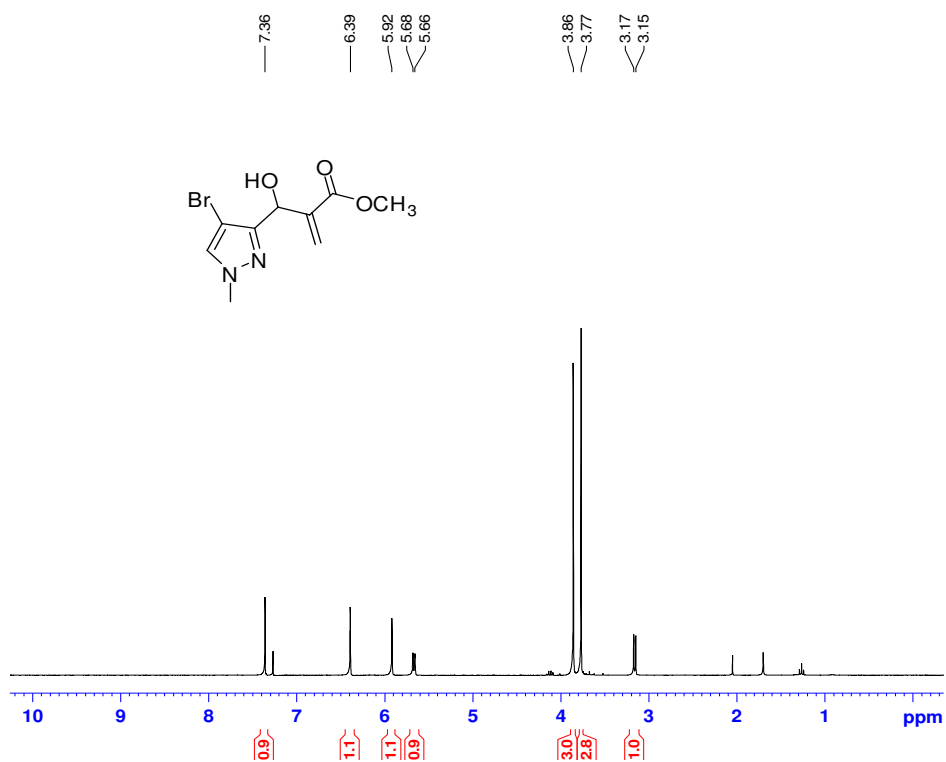
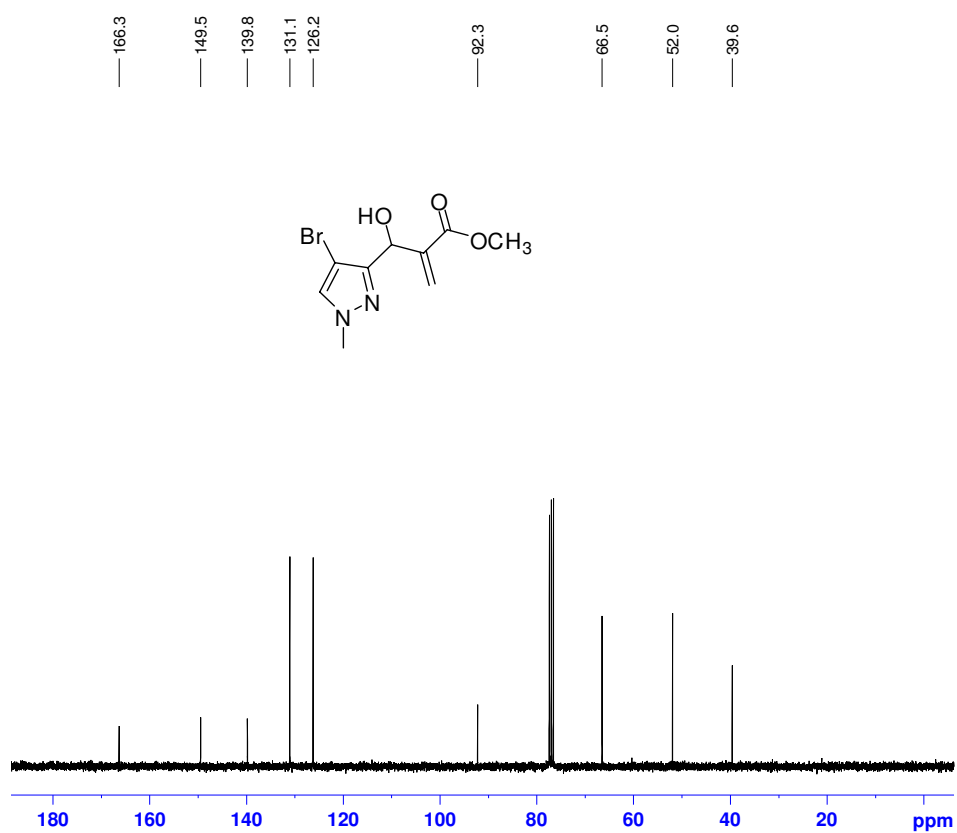


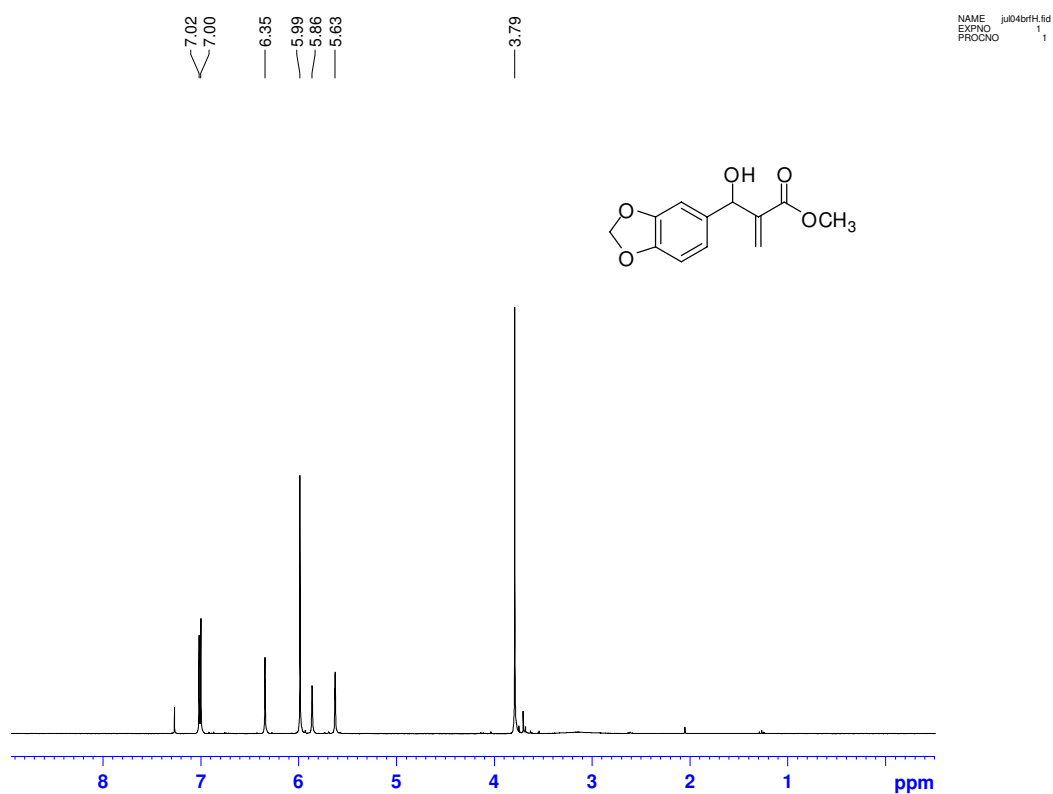


Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do aduto 175Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do aduto 175.

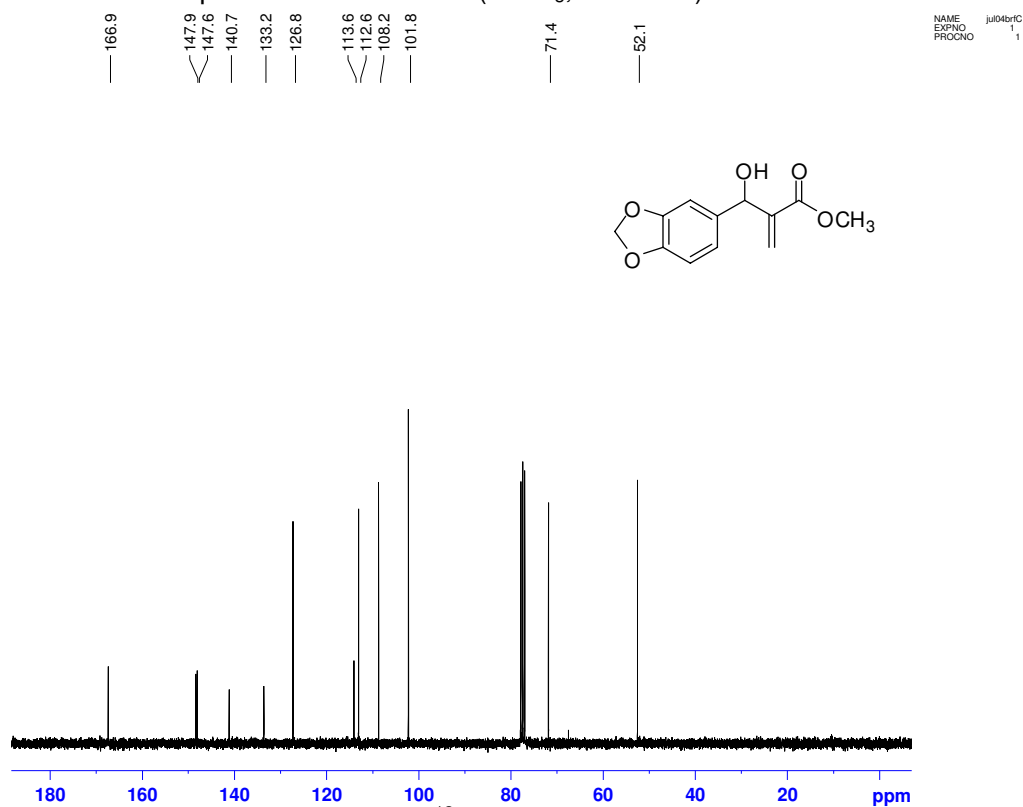
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do aduto 177.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,4 MHz) do aduto 177.



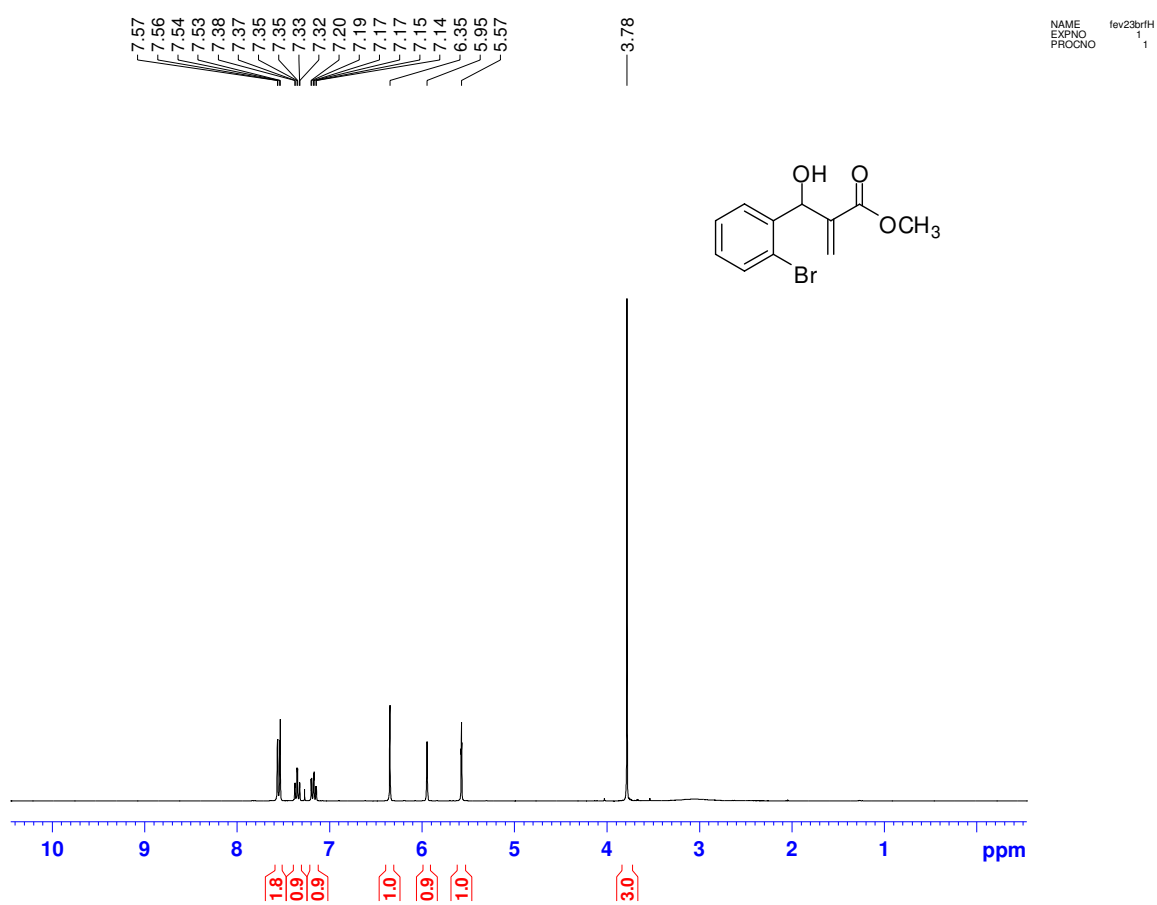
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do aduto **172**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do aduto **172**.



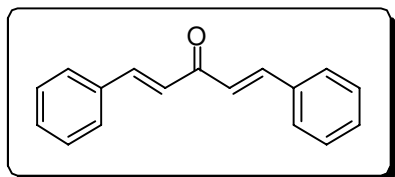
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do aduto **173**.



Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do aduto **173**.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do aduto **168**.

9.4.3 PREPARAÇÃO DO DIBENZILIDENOACETONA – dba:



Em um erlenmeyer preparou-se uma solução de hidróxido de sódio (25,0 g – 625,0 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 – 250,0 mmol) e acetona (7,3 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 placa sinterizada e lavado várias vezes com água (3 x 100,0 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. Por fim, obteve-se 2,57 g (88% de rendimento) do dibenzilidenoacetona (sólido amarelo).

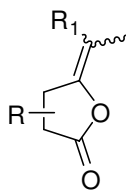
P.F. 111-112°C, lit. 112°C.¹⁷¹

9.4.3.1 PREPARAÇÃO DO TRIS(DIBENZILIDENOACETONA)DIPALÁDIO – $Pd_2(dba)_3$:

Em um erlenmeyer preparou-se uma solução de dba (2,0 g – 8,30 mmol, 3.3 eq.), acetato de sódio (1,7 g – 20,1 mmol, 8 eq.) e metanol (65 mL). À temperatura de 50°C adicionou-se o acetato de paládio (0,6 g – 2,5 mmol). A mistura foi agitada por 4 horas à 40°C e após esse período, o precipitado formado foi filtrado e lavado com água, acetona e seco sob vácuo. Por fim, obteve-se 1,3 g (90% de rendimento) do $Pd_2(dba)_3$ (sólido escuro).

P.F. 155-156°C; lit.: 152-155°C.

¹⁷¹ Ukai, T.; Kawazura, H.; Ishii, Y. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 65, 253.

9.4.3.2 PREPARAÇÃO DOS 3-ALQUENIL-FTALÍDEOS **181-191**:

- 181**, R = Ph; R₁ = CO₂Me
182, R = Ph; R₁ = CO₂ⁿBu
183, R = Ph; R₁ = CN
184, R = 3-Ph; R₁ = CO₂Et
185, R = 3-Me-pirazololil; R₁ = CO₂Me
186, R = piperonil; R₁ = CO₂Me
187, R = 3-quinololil; R₁ = CO₂Me
188, R = 3-quinololil; R₁ = CO₂Et
189, R = Tioenil; R₁ = CO₂Me
190, R = 5-NO₂-Ph; R₁ = CO₂Me
191, R = 5-NO₂-Ph; R₁ = CO₂Et

Em um reator de vidro de 100 mL (frasco de Fisher-Porter), contendo um agitador magnético, foi adicionado 1,0 mol% de Pd₂(dba)₃ sendo então o reator conectado a um manômetro, evacuado e preenchido com argônio, sendo esse procedimento repetido mais três vezes. Então, foi injetado, sequencialmente, no reator 1,0 ml de 1,4-dioxano anidro e degaseificado, 1.1 eq. de Cy₂NMe e 4,0 mol% de uma solução 0,1 M de P(^tBu)₃ em 1,4-dioxano seco. Essa mistura permaneceu sob agitação magnética

durante aproximadamente 5 minutos à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio até que ocorra uma mudança de coloração, de roxo para castanho. Em um balão de fundo redondo separado foi preparada uma solução do aduto de MBH (1,12 mmol) em 2,0 ml de 1,4-dioxano seco e degaseificado, sob atmosfera de argônio. Essa solução foi logo em seguida injetada no reator e a mistura reacional permaneceu em agitação magnética, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, por mais aproximadamente 15 minutos. Finalmente, o reator foi novamente evacuado e preenchido como monóxido de carbono (2 atm). A temperatura da mistura foi elevada entre 70-90°C (banho de silicone), assumindo a solução uma coloração amarela clara e, após alguns minutos, uma coloração laranja. Nas horas finais da reação, um precipitado cinza se forma (Pd “black” juntamente com o sal Cy₂NMeH⁺Br). Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e a pressão de CO do sistema aliviada cuidadosamente, sob capela com forte exaustão.

A mistura reacional foi filtrada, transferida para um funil de separação e lavada com acetato de etila (3 x 20,0 ml). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 10,0 ml), solução aquosa saturada de NaCl (2 x 10,0 mL), separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel “flash” usando como eluente hexano/EtOAc (90:10), fornecendo o ftalídeo correspondente.

Composto 181: (2*E*)-2-(3-oxo-2-benzofuran-1(3*H*)-ilideno) propanoato de metila. 90% de rendimento, sólido branco, P.F. 133-135°C (Lit. 133-136°C). **IV** (KBr, ν_{max}): 2958, 2917, 2851, 1781, 1708, 1634, 1246, 1062, 764 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,62 (m, 1H); 3,91 (s, 3H); 2,28 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (75,4 MHz, CDCl₃), δ 167,6; 151,9; 136,8; 134,9; 131,0; 126,5; 125,4; 112,6; 70,1; 52,3; 14,8. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para C₁₂H₁₀O₄ 218,05791; encontrado: 218,05437 (M⁺)

Composto 182: (2*E*)-2-(3-oxo-2-benzofuran-1(3*H*)-ilideno) propanoato de *n*-butila. 68% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. **IV** (filme, ν_{max}): 2949, 2933, 2868, 1789, 1719, 1634, 1466, 1237, 1045 cm⁻¹. **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ 8,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,69 (ddd, J = 1,1 Hz e 7,5 Hz, 1H); 7,59 (m, 1H); 4,29 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,26 (s, 3H); 1,71 (qu, J = 7,0 Hz, 2H); 1,45 (sext, J = 7,0 Hz, 2H); 0,97 (t, J = 7,0 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (75,4 MHz, CDCl₃), δ 167,2; 165,8; 151,6; 136,8; 134,8; 130,9; 126,4; 126,1; 125,2; 112,9; 65,2; 30,5; 19,1; 14,8; 13,6. **EMAR** (IES, m/z) calculado para C₁₅H₁₆O₄ 260,1049; encontrado: 283,1146 (M⁺ + Na⁺)

Composto 183: (2*E*)-2-(3-oxo-2-benzofuran-1(3*H*)-ilideno) propanonitrila. 63% de rendimento, sólido branco, P.F. 142-144°C (Lit. 143-144°C). **IV** (*KBr*, ν_{max}): 2953, 2917, 2847, 2214, 1805, 1646, 1466, 1207, 1127, 1041, 980, 767, 690 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 8.42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7.99 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7.84 (m, 1H); 7.7 (m, 1H); 2.32 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3), δ 164.0; 155.3; 136.0; 135.4; 131.9; 125.9; 125.0; 123.6; 118.0; 88.7; 14.8. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2$ 185.0477; encontrado: 185.0440 (M^{+})

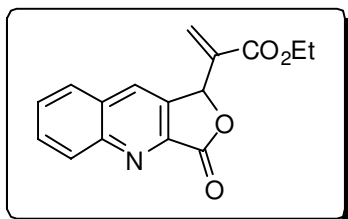
Composto 184: (2*E*)-2-(3-oxo-2-benzofuran-1(3*H*)-ilideno) propanoato de etila. Mistura de diastereoisômeros (*E*) + (*Z*). 88% de rendimento, sólido amarelo claro, P.F. 70-72°C (Lit. 69-70°C). **IV** (*KBr*, ν_{max}): 2958, 2925, 2847, 1793, 1711, 1621, 1470, 1237, 1045 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 8.56 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 8.02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, diastereoisômero minoritário); 7.95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, diastereoisômero majoritário); 7.91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, diastereoisômero minoritário), 7.78-7.72 (m, 1H); 7.67-7.59 (m, 1H); 7.44-7.42 (m, 1H); 4.37 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2.39 (s, 3H, diastereoisômero minoritário); 2.28 (s, 3H, diastereoisômero majoritário), 1.44 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, diastereoisômero minoritário), 1.39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, diastereoisômero majoritário). **RMN de ^{13}C** (75.4 MHz, CDCl_3), δ 143.8; 137.3; 135.3; 131.4; 130.9; 129.4; 128.8; 126.9; 126.6; 126.5; 125.9; 125.7; 125.1; 113.4; 62.0; 61.8; 30.1; 15.3; 14.6. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ 232.07356; encontrado: 232.07346 (M^{+})

Composto 185: (2*E*)-2-(2-metil-4-oxo-2,4-di-hidro-6*H*-furo[3,4-*c*]pirazol-6-ilideno) propanoato de metila. 15% de rendimento, sólido branco. **IV** (*KBr*, ν_{max}): 3130, 2926, 2853, 1741, 1688, 1457, 1206, 1168. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 7.07 (s, 1H); 3.76 (s, 3H); 2.50 (s, 3H); 1.27 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Composto 186: (2*E*)-2-(7-oxofuro[3,4-*f*][1,3]benzodioxol-5(7*H*)-ilideno) propanoato de metila. 96% de rendimento, sólido branco, P.F. 109-110°C. **IV** (*KBr*, ν_{max}): 2987, 2920, 1769, 1712, 1479, 1307, 1283, 1277, 1091, 1033 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 8,12 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 6,18 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 2,12 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 167,4; 164,9; 153,8; 150,4; 133,1; 127,3; 121,3; 111,3; 106,4; 104,2; 103,7; 102,9; 52,3; 14,8. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_6$ 262,04774; encontrado: 262,04352 (M^{+})

Composto 187: (2*Z*)-2-(3-oxofuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ilideno) propanoato de metila. 93% de rendimento, sólido amarelo. **IV** (*KBr*, ν_{max}): 2933, 2855, 1785, 1719, 1617, 1454, 1372, 1241, 1196, 1119, 1057 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 9,59 (s, 1H); 8,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,88 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 3,93 (s, 3H); 2,29 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 166,8; 162,7; 150,4; 149,2; 143,8; 142,7; 136,3; 132,8; 131,8; 129,3; 129,0; 113,1; 52,0; 14,0. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ 269,06881; encontrado: 269,06656 (M^{+})

Composto 188a: (2*Z*)-2-(3-oxofuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ilideno) propanoato de etila. 22% de rendimento, sólido amarelo, P.F. 196-198°C. **IV** (*KBr*, ν_{max}): 2962, 2917, 1805, 1711, 1634, 1609, 1372, 1294, 1233 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 9,66 (s, 1H); 8,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,74 (m, 1H); 4,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 166,8; 163,2; 150,6; 149,7; 144,2; 136,7; 132,1; 130,7; 129,6; 129,5; 129,4; 126,2; 114,0; 61,5; 14,4; 14,3. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 283,0845; encontrado: 306,0828 ($\text{M}^{+} + \text{Na}^{+}$)

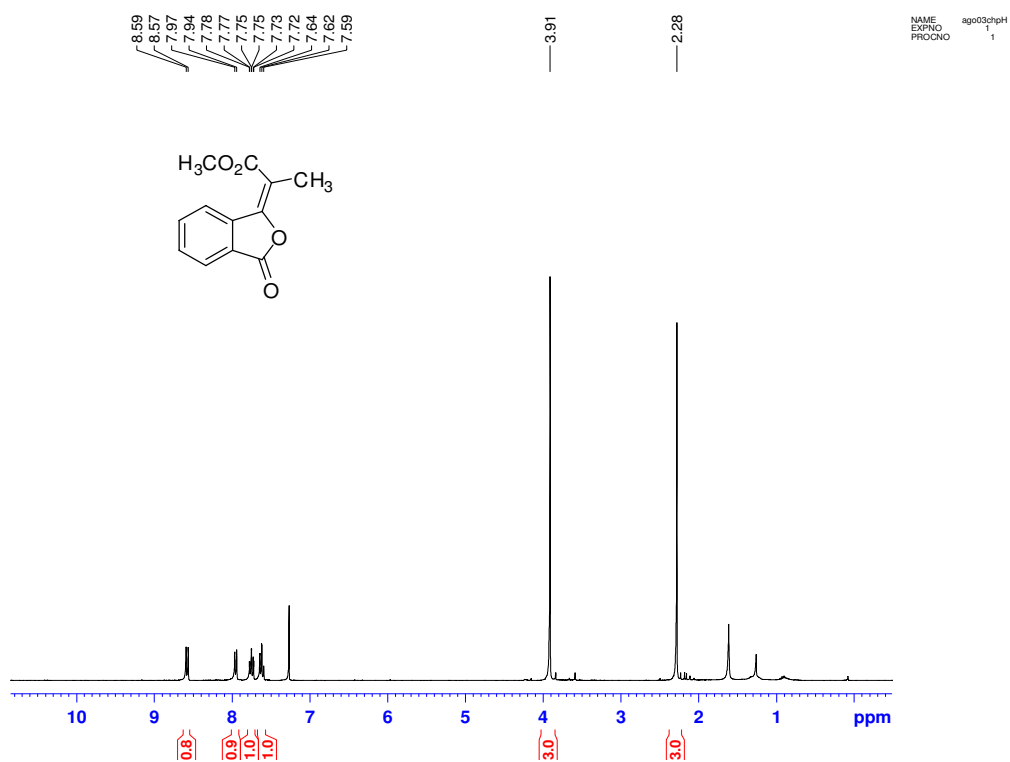


Composto 188b: 2-(3-oxo-1,3-di-hidrofuro[3,4-b]quinolin-1-il)-2-propenoato de etila. 60% de rendimento, sólido branco, P.F. 162-164°C. **IV** (KBr, ν_{max}): 2982, 2921, 2847, 1772, 1711, 1629, 1376, 1335, 1286, 1123 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 8,38 (s, 1H); 8,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,83 (m, 1H); 7,69 (m, 1H); 6,47 (sl, 2H); 6,08 (sl, 1H); 4,21 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 167,4; 164,3; 149,7; 144,2; 136,7; 136,1; 136,0; 131,3; 130,9; 130,8; 129,2; 129,0; 128,1; 128,0; 76,5; 61,5; 14,0. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 283,0845; encontrado: 306,1041 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$)

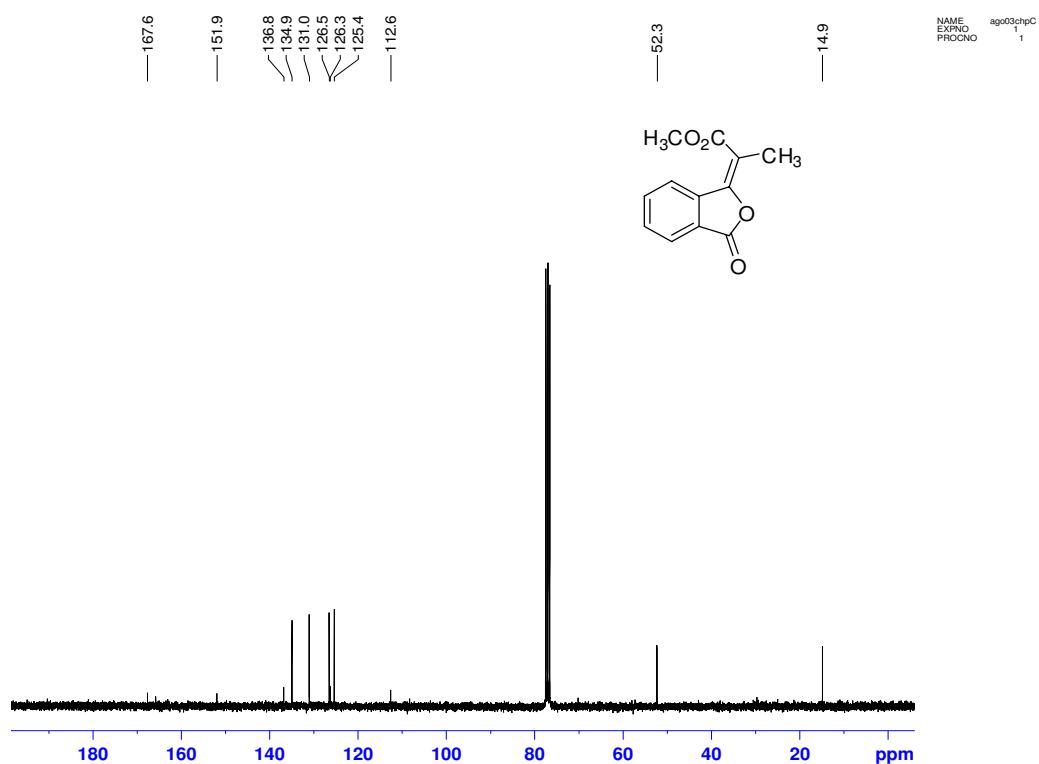
Composto 189: (2E)-2-(4-oxotieno[2,3-c]furan-6(4H)-ilideno) propanoato de etila. 29% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. **IV** (filme, ν_{max}): 3105, 2953, 2917, 2855, 1777, 1695, 1638, 1433, 1323, 1266, 1053 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (500 MHz, CDCl_3), δ 7,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 2,19 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3), δ 167,6; 160,6; 150,6; 149,0; 137,0; 120,8; 108,3; 52,3; 12,6. **EMAR** (IES, m/z) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$ 224,0143; encontrado: 247,0294 ($\text{M}^+ + \text{Na}^+$)

Composto 190: (2E)-2-(6-nitro-3-oxo-2-benzofuran-1(3H)-ilideno) propanoato de metila. 76% de rendimento, sólido amarelo, P.F. 155-157°C. **IV** (KBr, ν_{max}): 3133, 3096, 2966, 1809, 1707, 1644, 1618, 1544, 1441 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 9,51 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 8,44 (dd, $J = 1,8$ e 8,4 Hz, 1H); 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 3,95 (s, 3H); 2,30 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 166,8; 163,6; 152,3; 150,3; 137,7; 130,4; 126,3; 125,9; 122,6; 115,7; 52,7; 15,0. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_6$ 263,04298; encontrado: 263,04145 (M^+)

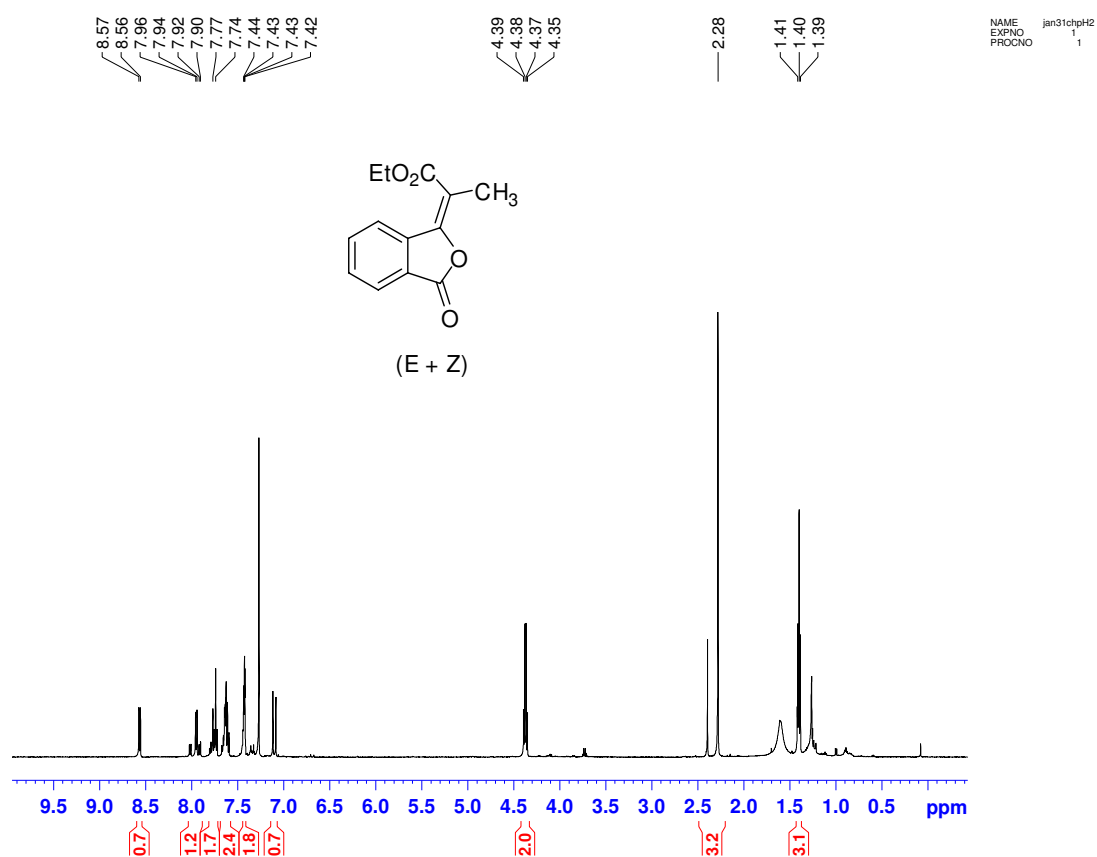
Composto 191: (2*E*)-2-(6-nitro-3-oxo-2-benzofuran-1(3*H*)-ilideno) propanoato de etila. 71% de rendimento, sólido amarelo claro, P.F. 141-144°C. **IV** (*KBr*, ν_{max}): 3133, 3101, 2962, 2921, 2843, 1809, 1711, 1642, 1540, 1343 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 9,50 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 8,45 (dd, $J = 1,8$ e 8,4 Hz, 1H); 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 4,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 166,4; 163,6; 152,2; 149,9; 137,7; 130,4; 126,3; 125,8; 122,4; 116,1; 62,0; 15,1; 14,1. **EMAR** (70 eV, m/z) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_6$ 277,05864; encontrado: 277,04955 (M^+)



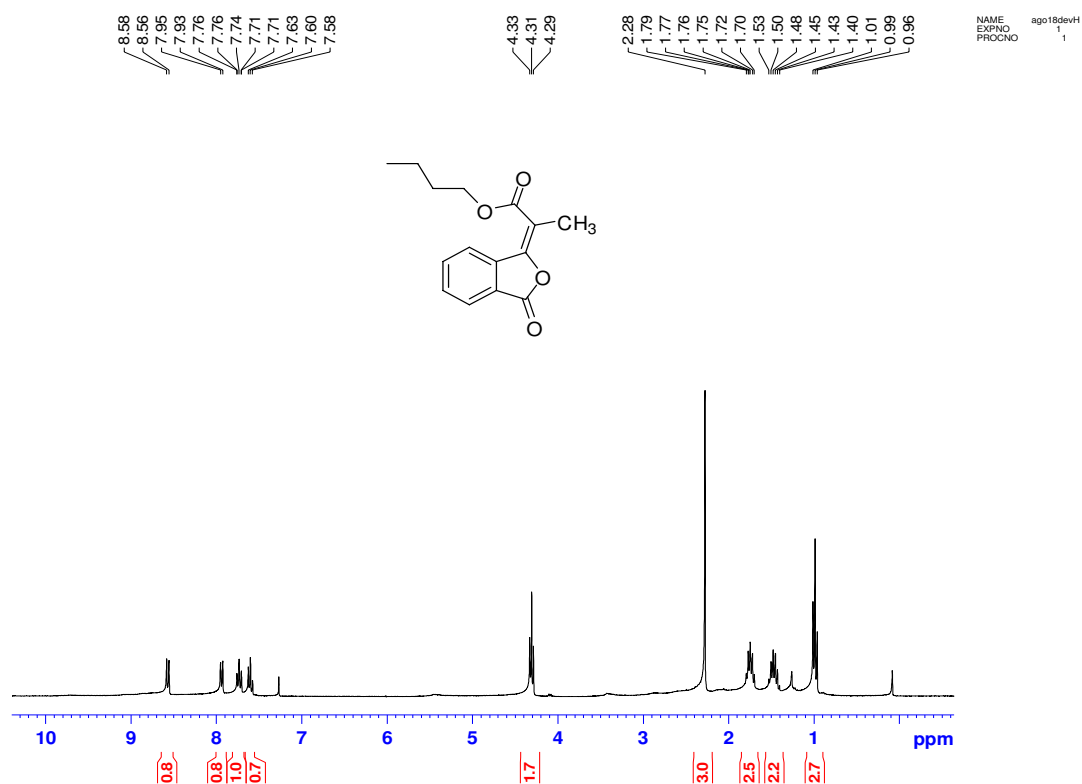
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do ftalídeo **181**.



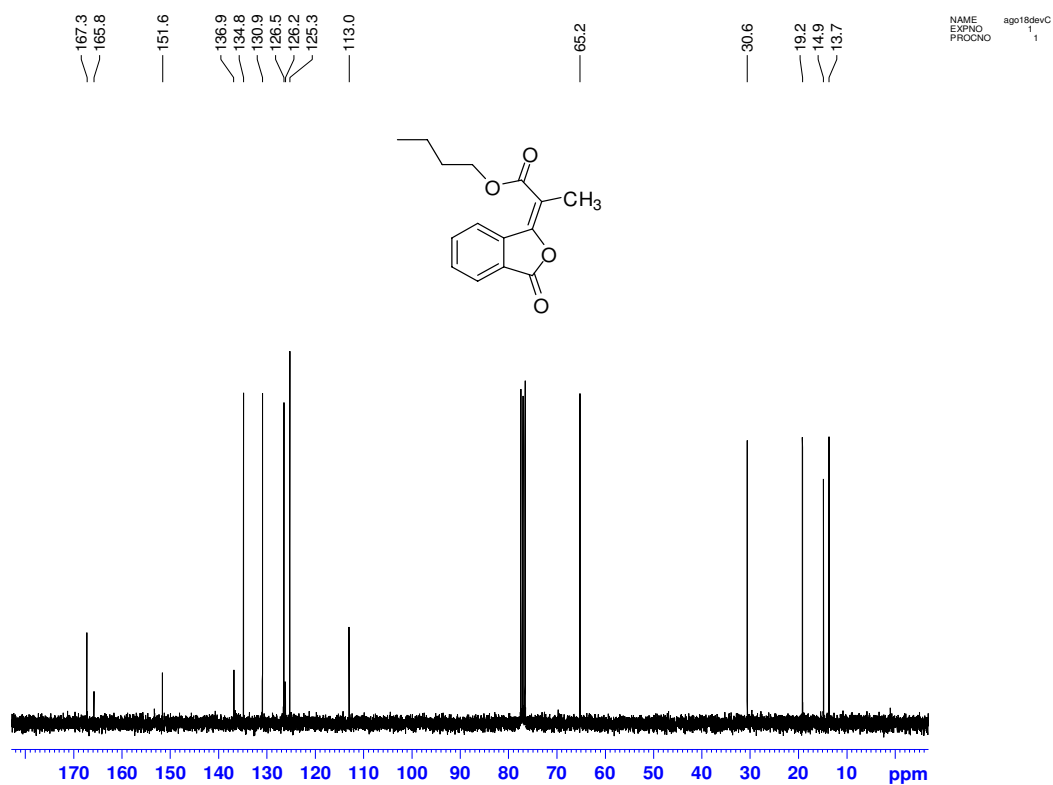
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,4 MHz) do ftalídeo **181**.



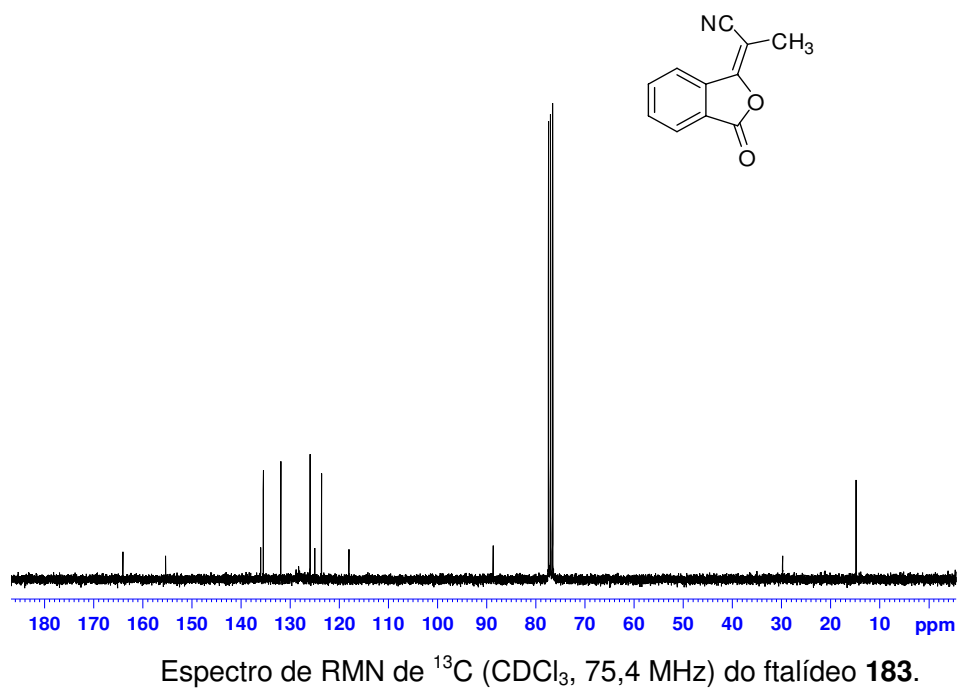
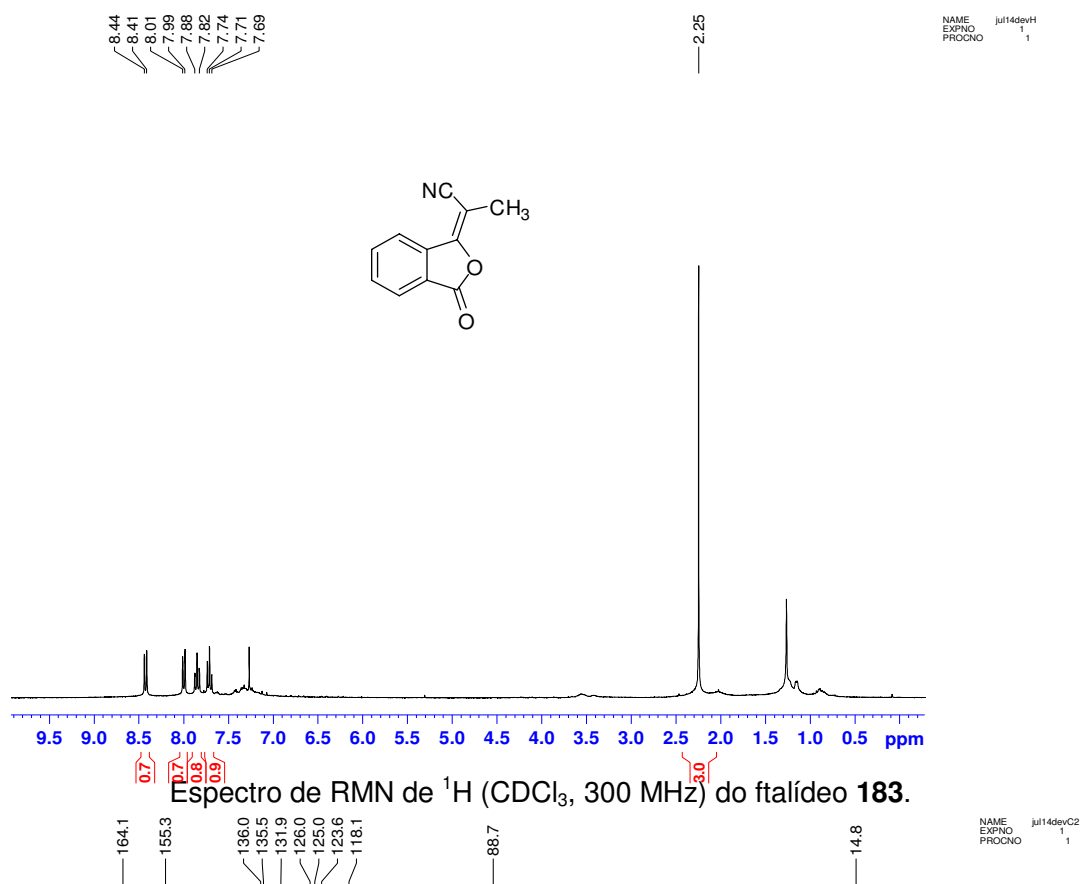
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do ftalídeo **184**.

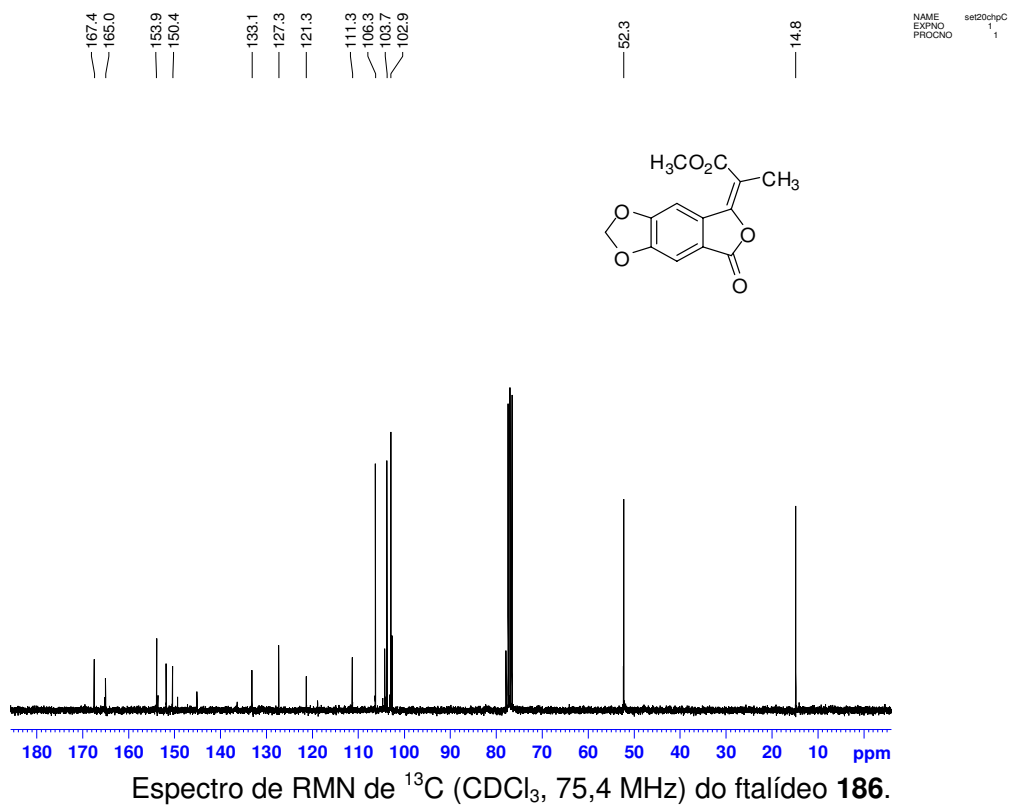
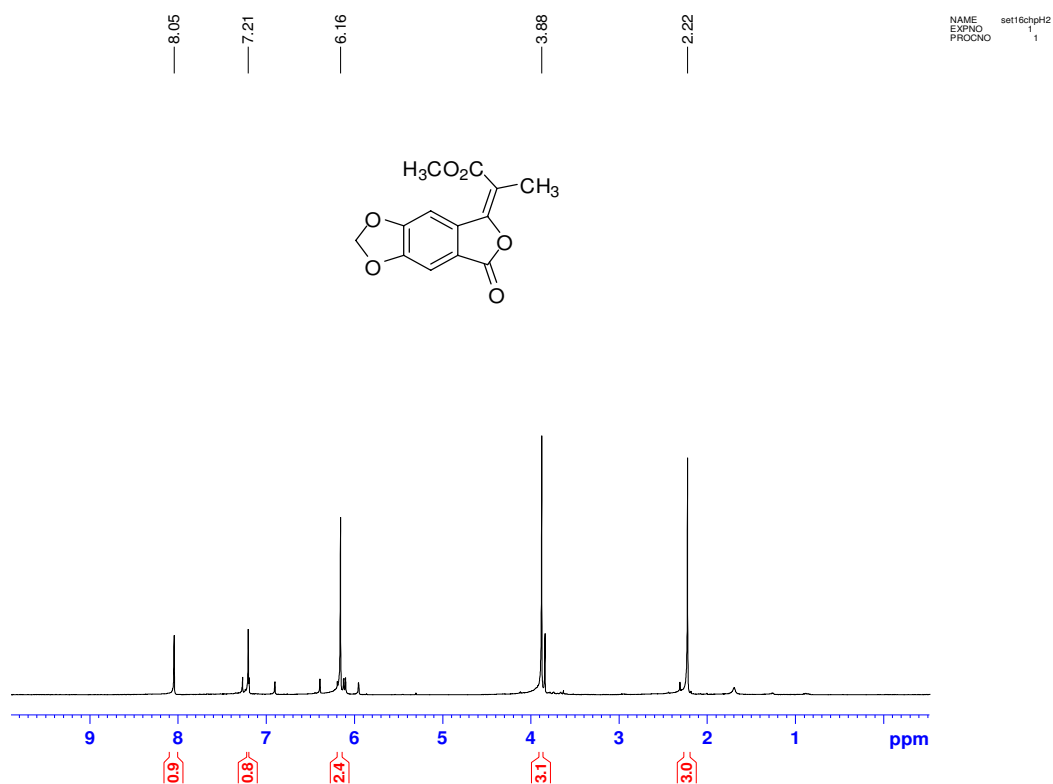


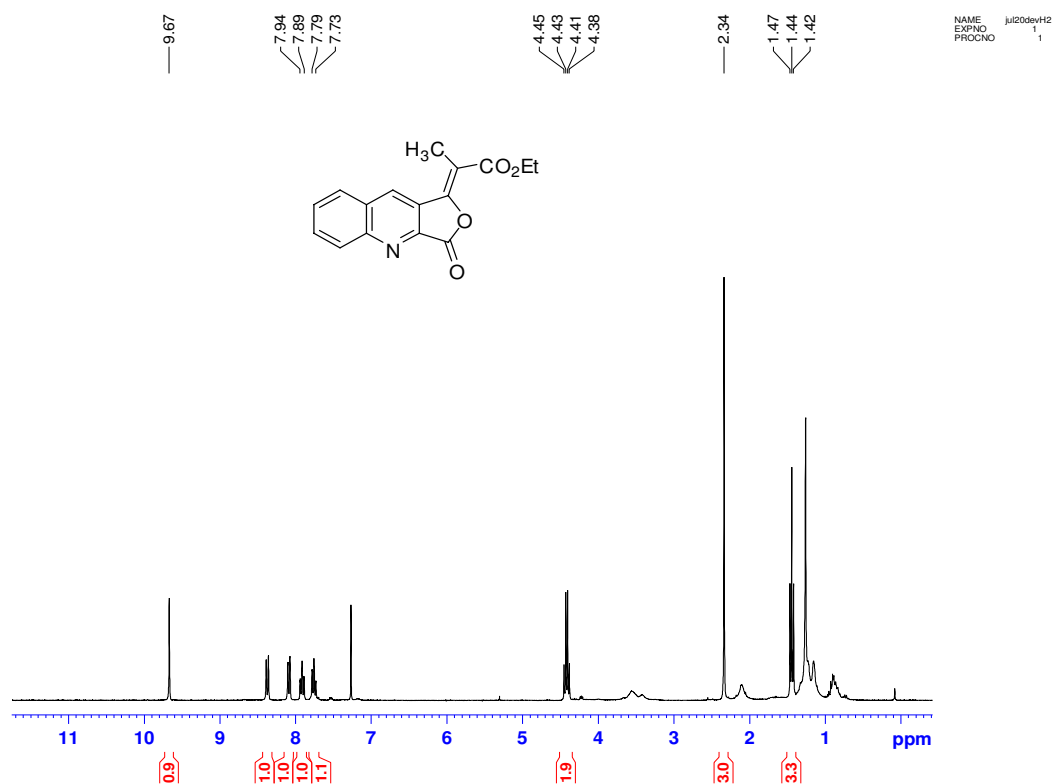
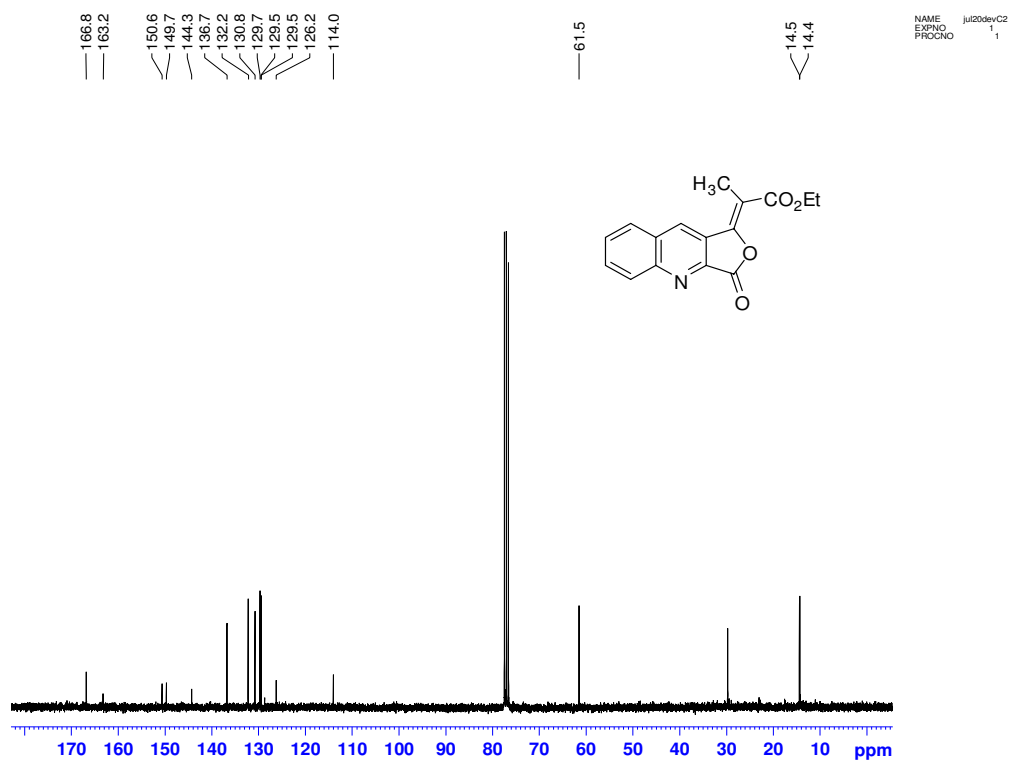
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do ftalídeo **182**.

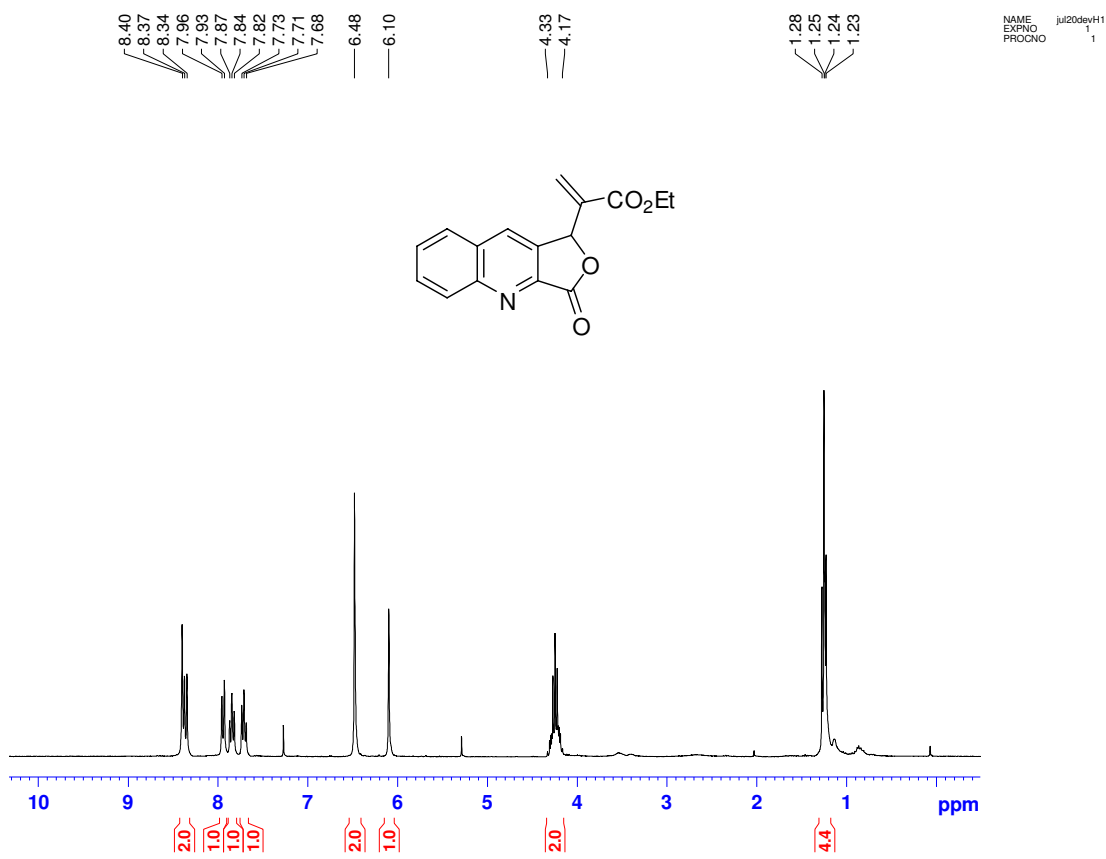


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,4 MHz) do ftalídeo **182**.

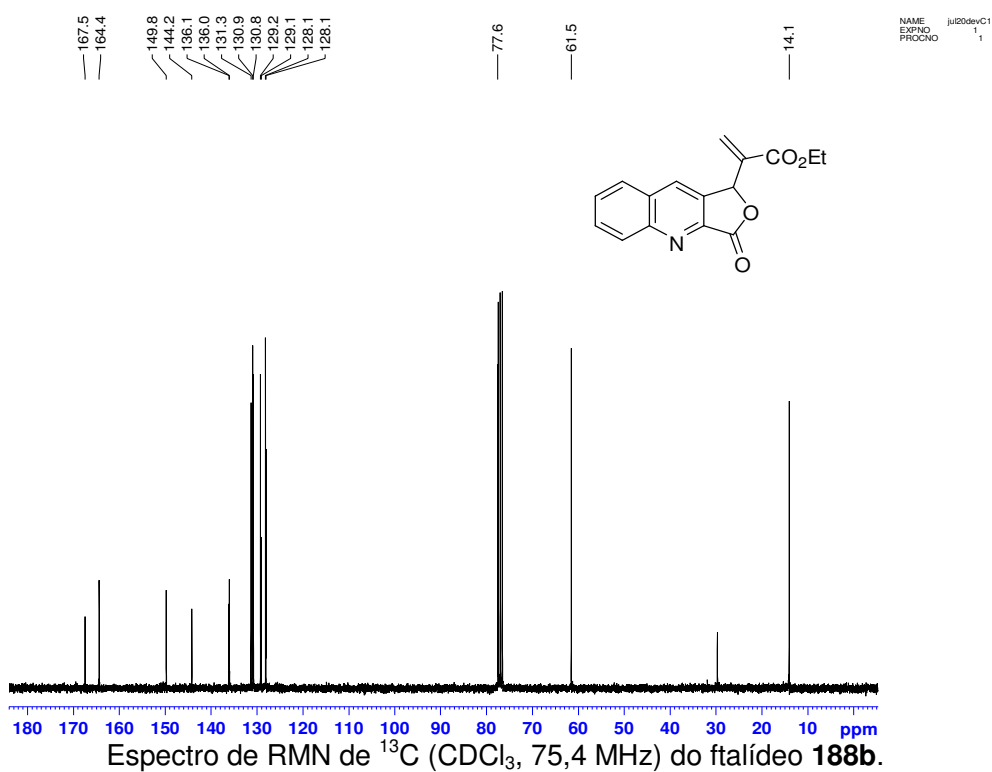


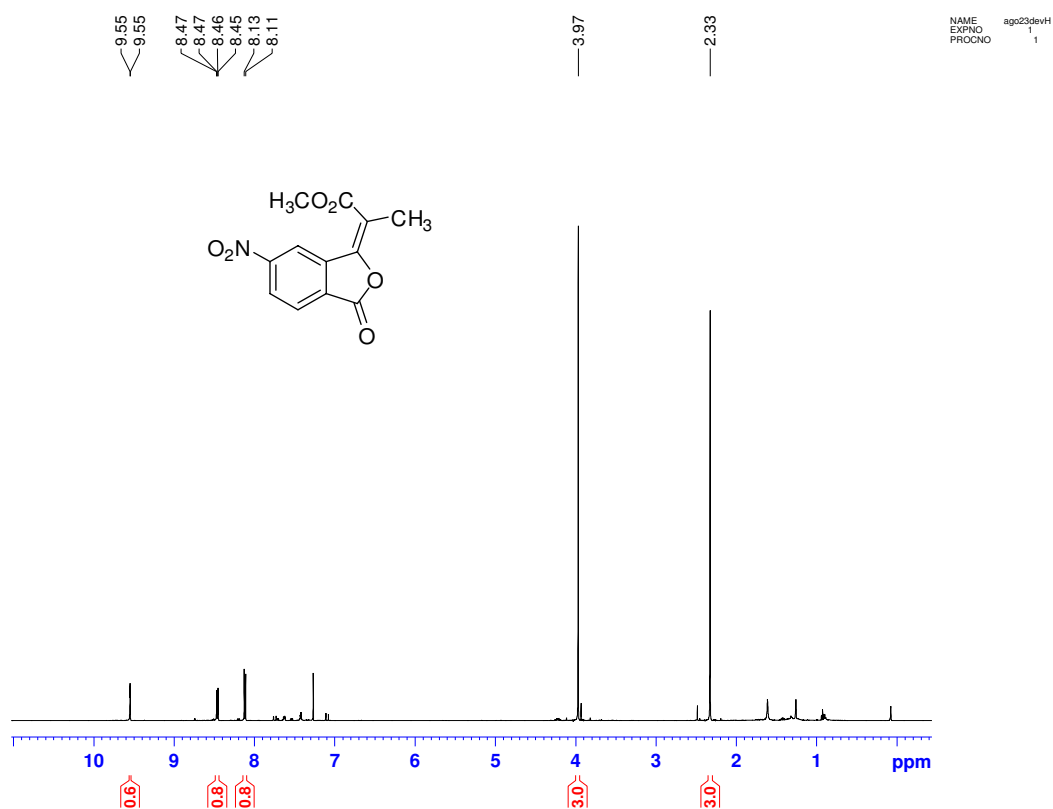


Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do ftalídeo **188a**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75,4 MHz) do ftalídeo **188a**.

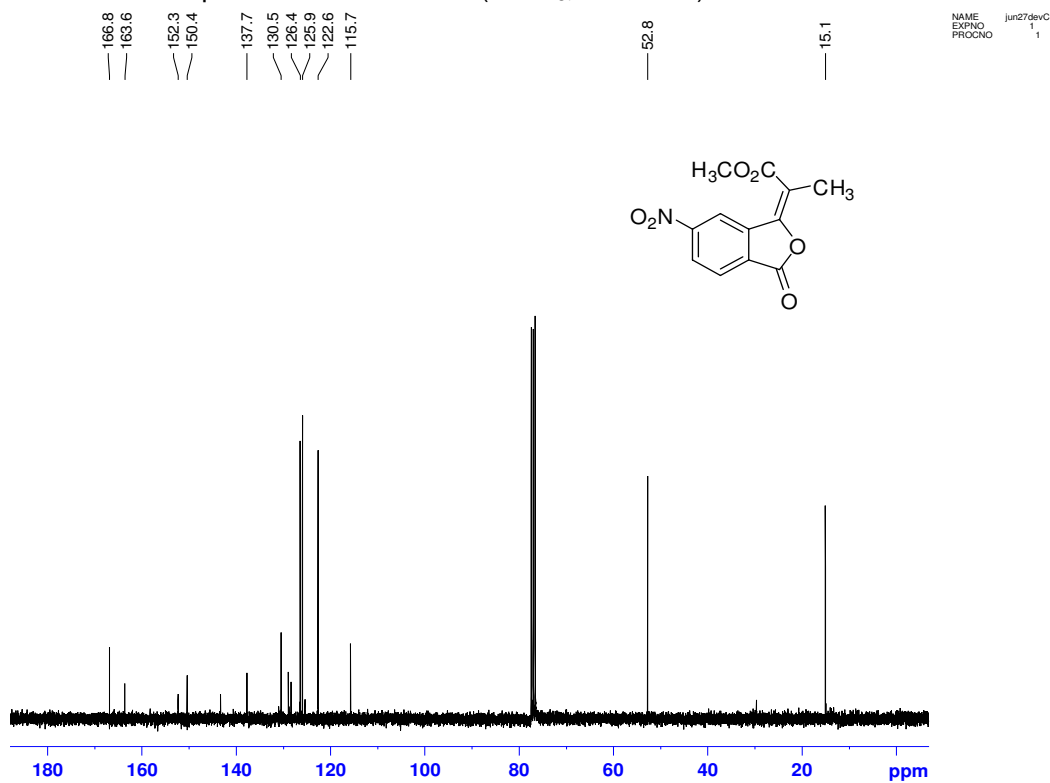


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do ftalídeo **188b**.

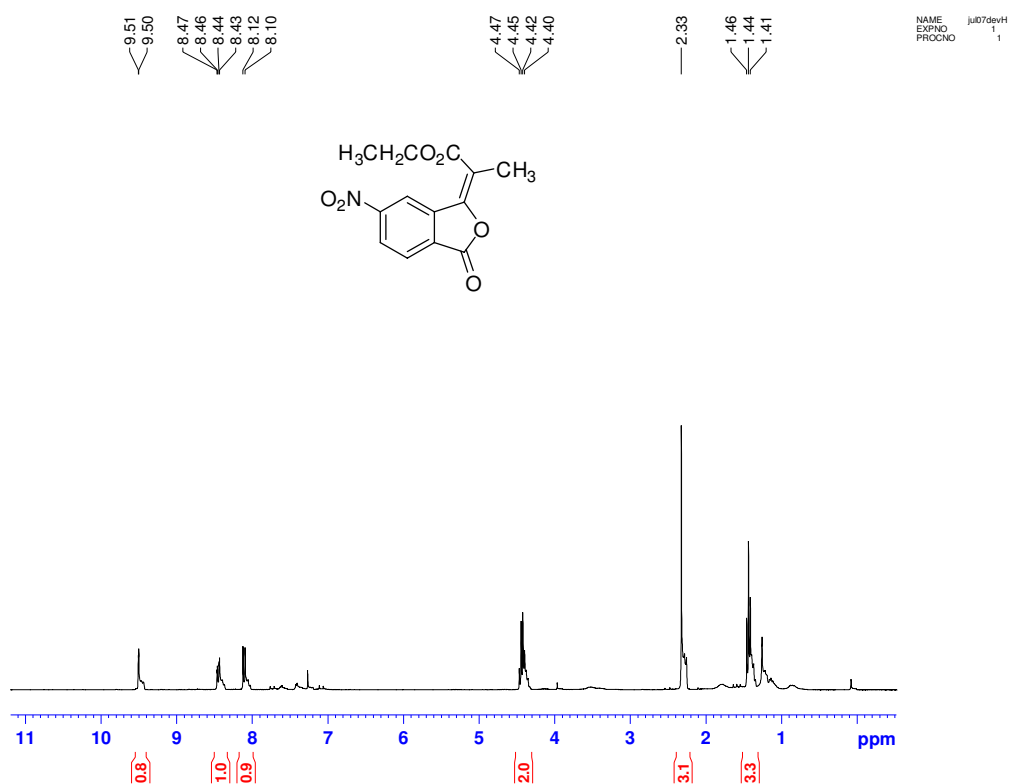




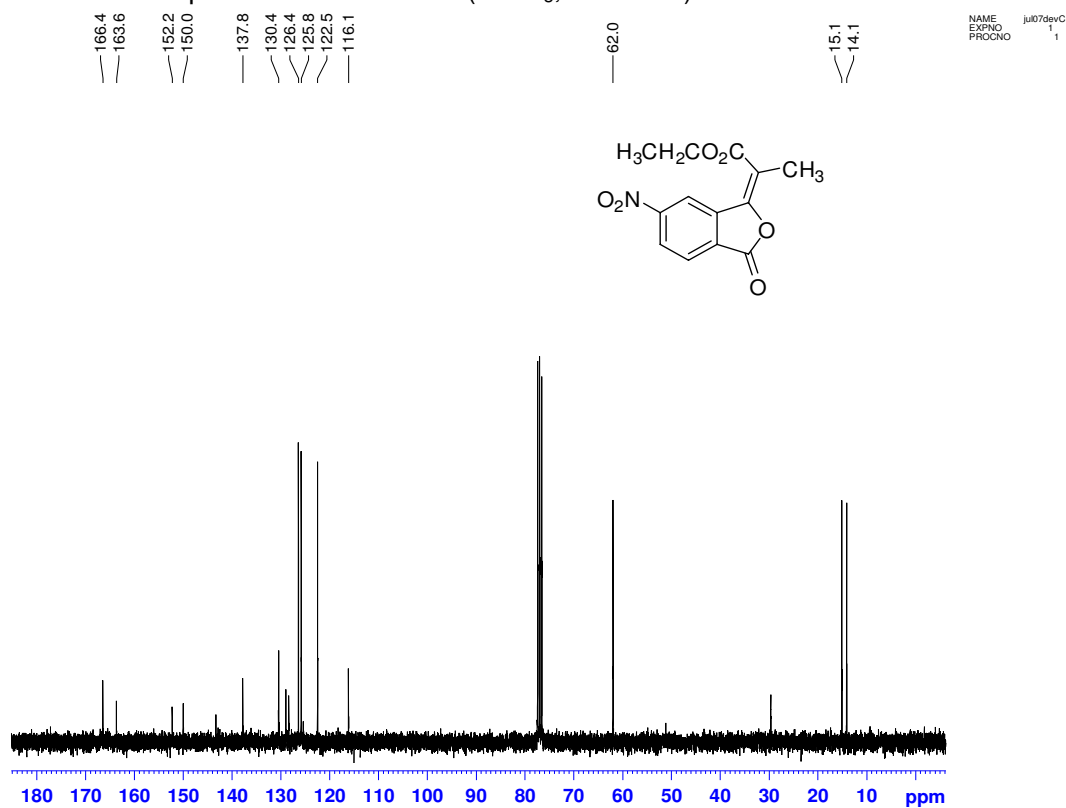
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do ftalídeo **190**.



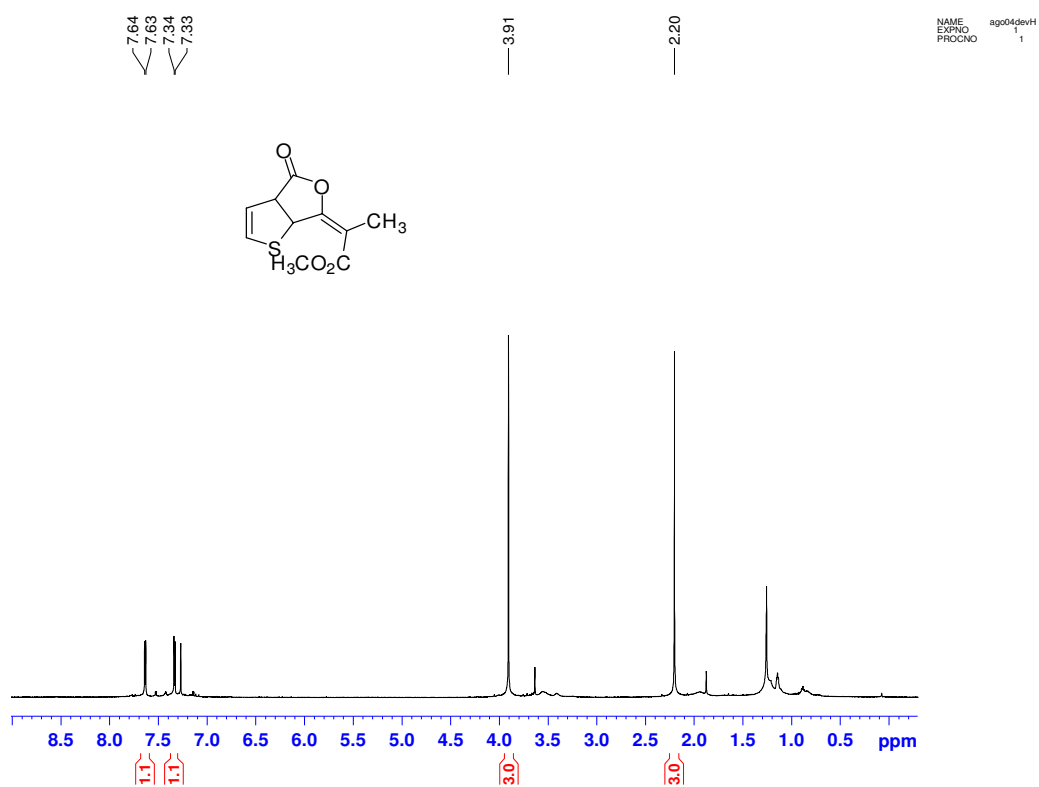
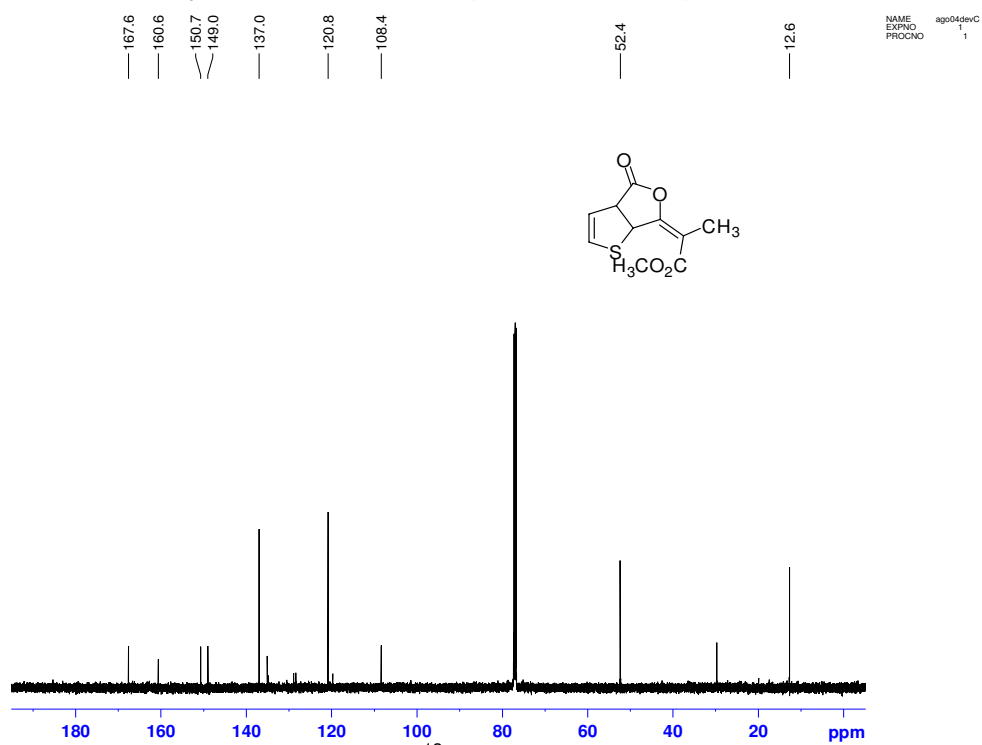
Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75,4 MHz) do ftalídeo **190**.

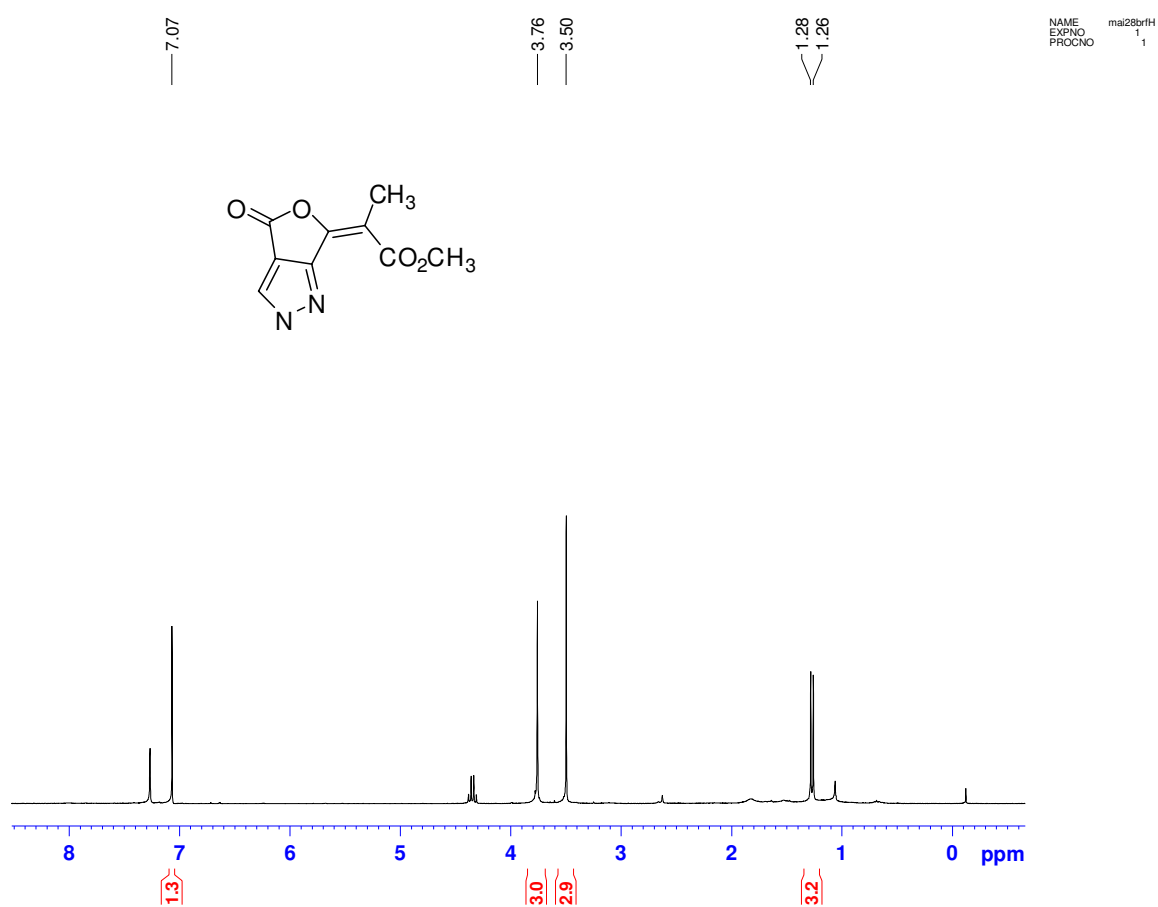


Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do ftalídeo **191**.

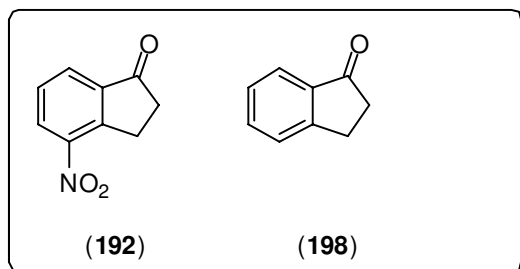


Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75,4 MHz) do ftalídeo **191**.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do ftalídeo **189**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) do ftalídeo **189**.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do fálídeo **185**.

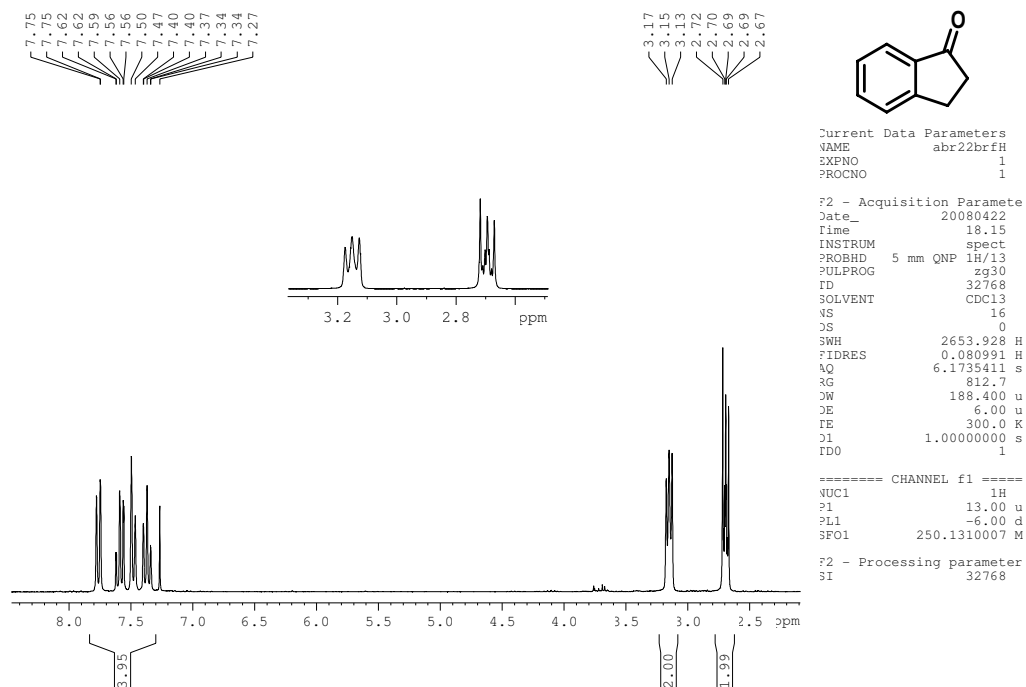
9.4.3.3 PREPARAÇÃO DAS INDANONAS **192** e **198**:

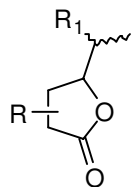
Procedimento A: ver pág. 217.

Procedimento B: Em um reator de vidro de 100 mL (Parr), contendo um agitador magnético mecânico, foram adicionados 3,0 mol% de Pd(OAc), 2.0 eq. de Et₃N,

7,5 mol% de PPh₃ e, por fim, injetou-se 1,0 ml de 1,4-dioxano anidro e degaseificado. O reator foi conectado a um manômetro, evacuado e preenchido com argônio, sendo esse procedimento repetido mais três vezes. Essa mistura permaneceu sob agitação magnética durante aproximadamente 5 minutos à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio. Em um balão de fundo redondo separado foi preparada uma solução do aduto de MBH (0,7 mmol) em 2,0 ml de 1,4-dioxano seco e degaseificado, sob atmosfera de argônio. Essa solução foi logo em seguida injetada no reator e a mistura reacional permaneceu em agitação magnética, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, por mais aproximadamente 15 minutos. Finalmente, o reator foi novamente evacuado e preenchido como monóxido de carbono (2 atm). A temperatura da mistura foi elevada entre 70-90°C (banho de silicone), assumindo a solução uma coloração amarela e, após alguns minutos, uma coloração mais clara. Nas horas finais da reação, um precipitado cinza se forma (Pd “black” juntamente com o sal da amina). Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e a pressão de CO do sistema aliviada cuidadosamente, sob capela com forte exaustão. A mistura reacional foi filtrada, transferida para um funil de separação e lavada com acetato de etila (3 x 20,0 ml). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 10,0 ml), solução aquosa saturada de NaCl (2 x 10,0 mL), separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel “flash” usando como eluente hexano/EtOAc (90:10), fornecendo as indanonas **192** e **198**.

BRFd46B CDC13 abr22brfH

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) da indanona **198**.

9.4.3.4 PREPARAÇÃO DOS 3-ALQUIL-FTALÍDEOS **36-38**:

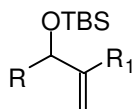
- 36**, R = Ph; R₁ = CO₂CH₃
37, R = 3-piridinil; R₁ = CO₂CH₃
38, R = Ph; R₁ = CO₂ⁿBu

Procedimento A: Em um frasco de vidro (Parr) de 100 mL foram adicionados 0,03 g do ftalídeo **23** ou **27**, 5,0 mL de metanol e 0,002 g de Pd/C (10%). Logo em seguida, o reator foi conectado a um manômetro, evacuado e preenchido com hidrogênio, sendo esse procedimento repetido mais três vezes. A reação foi realizada sob agitação à 80 psi e temperatura ambiente por 20

horas. Após esse período filtrou-se a solução em papel de filtro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi submetido à purificação por cromatografia em camada delgada preparativa com gradiente de eluição hexano/EtOAc (80:20), fornecendo o 3-alkil-ftalídeo correspondente.

Procedimento B: Em um frasco de vidro (Parr) de 100 mL foram adicionados 0,05 g do ftalídeo **25**, 5,0 mL de EtOAc, uma gota de ácido acético e 0,01 g de Pd/C (10%). Logo em seguida, o reator foi conectado a um manômetro, evacuado e preenchido com hidrogênio, sendo esse procedimento repetido mais três vezes. A reação foi realizada sob agitação à temperatura ambiente, 80 psi por 20 horas. Após esse período filtrou-se a solução em papel de filtro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi submetido à purificação por cromatografia em camada delgada preparativa usando hexano/EtOAc (70:30) como eluente e fornecendo o 3-alkil-ftalídeo correspondente.

9.4.3.5 PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH SILILADOS 41-48:



- 41, R = 2-Br-Ph; R_1 = CO_2Me
42, R = 2-I-Ph; R_1 = CO_2Me
43, R = 4-Br-3-Me-pirazololil; R_1 = CO_2Me
44, R = 6-Br-piperonil; R_1 = CO_2Me
45, R = 4-Cl-3-quinololil; R_1 = CO_2Me
46, R = 2-Br-5- NO_2 -Ph; R_1 = CO_2Me
47, R = 2-Br-5- NO_2 -Ph; R_1 = CO_2Et
48, R = 2-Br-3- NO_2 -Ph; R_1 = CO_2Me

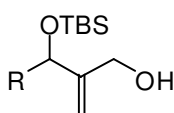
Procedimento A: Em um balão de 50 mL, contendo um agitador magnético, foram adicionados o aduto de MBH, 2.5 eq. de imidazol e 1.5 eq de cloreto de *tert*-butilsilano (TBSCl). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente e foi devidamente acompanhada por CCD. Após o período de 2 horas foram adicionados ao balão

reacional 20,0 mL de acetato de etila e 5,0 mL de água destilada, permanecendo a mistura bifásica sob agitação por mais 15 minutos. A mistura foi transferida para um funil de separação e realizada a extração. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 20,0 mL), separada, seca sobre excesso de Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado através de uma filtração com um *plug* de sílica usando como eluente hexano/EtOAc (85:15), fornecendo o composto sililado correspondente em excelente rendimento.

Procedimento B: Em um balão de 50 mL, contendo um agitador magnético, foram adicionados o aduto de MBH e 5,0 mL de diclorometano anidro, sob atmosfera de argônio. Em seguida adicionou-se 2.0 eq. de Et_3N seca, permanecendo a mistura sob agitação por mais 10 minutos à temperatura ambiente. Então, a temperatura reacional foi reduzida para 0°C (banho de gelo) e foi adicionado 1.3 eq de triflato de *tert*-butilsilano (TBSOTf). Após o término da adição, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O término da reação foi acompanhado por CCD e, após esse período, a mistura reacional foi diluída com 30,0 mL de diclorometano e transferida para um funil de separação.

A fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 20,0 ml), solução aquosa saturada de NaCl (2 x 20,0 mL), separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado através de uma filtração com um *plug* de sílica usando como eluente hexano/EtOAc (85:15), fornecendo o composto siliado correspondente em excelente rendimento.

9.4.3.6 PREPARAÇÃO DOS DIÓIS SILILADOS **211-218**:

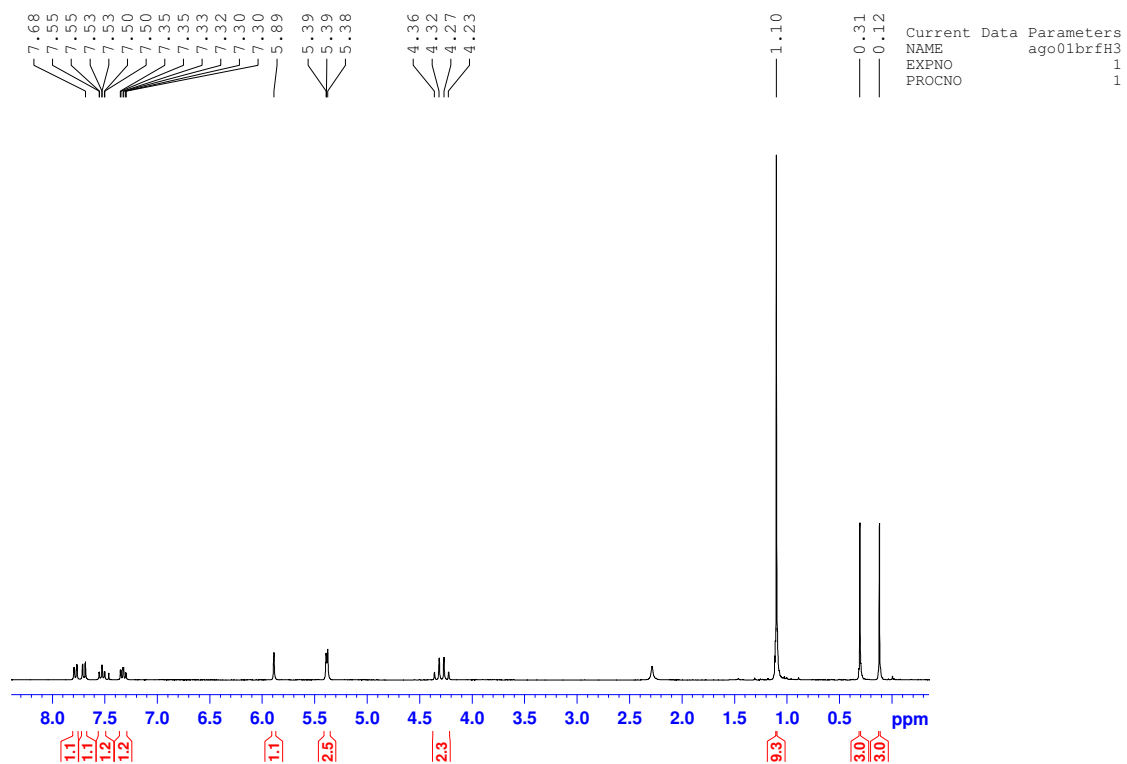
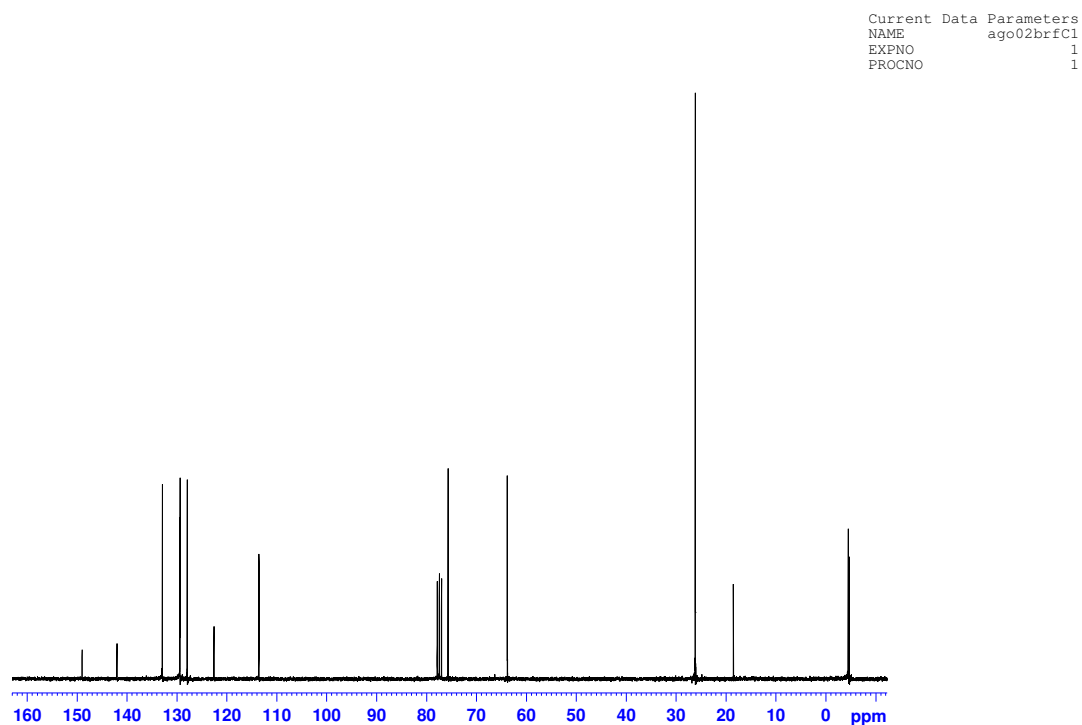


- 211**, R = 2-Br-Ph
212, R = 2-I-Ph
213, R = 4-Br-3-Me-pirazoloil
214, R = 6-Br-piperonil
215, R = 4-Cl-3-quinoloil
216, R = 2-Br-5-NO₂-Ph
217, R = 2-Br-5-NO₂-Ph
218, R = 2-Br-3-NO₂-Ph

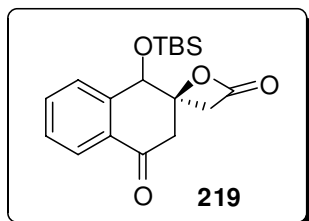
Em um balão de 100ml contendo 2,0g (0,83mmol) do aduto de MBH siliado **22**, em diclorometano anidro, mantido sob atmosfera de argônio e resfriado à -78oC, adicionou-se lentamente 18mL de solução de hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H, 1,0mol/L em tolueno, 4 equivalentes). A reação foi mantida sob agitação magnética por 2 horas, sendo

monitorada por CCD. Após seu término, o bruto reacional foi vertido sobre uma mistura de éter e solução saturada de cloreto de amônio. A mistura resultante foi mantida sob agitação por 1h até a formação de um gel. Após filtração em celite, o filtrado foi diluído com acetato de etila (50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila até 70:30) para fornecer 1,47g do álcool alílico **23**, na forma de um óleo incolor, em 86% de rendimento.

Composto 211: 2-((2-bromofenil)(*terc*-butildimetilsililoóxi)metil)prop-2-en-1-ol. 76% de rendimento, sólido amarelo, P.F. 155-157°C. **IV** (KBr, ν_{max}): 3353, 2955, 2929, 2857, 1469, 1254, 1120, 837, 753 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 7,52 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,07 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 5,63 (s, 1H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 148,4; 141,4; 132,3; 128,8; 128,7; 127,3; 122,0; 112,8; 75,1; 63,2; 25,8; 18,2; -4,8; -5,0.

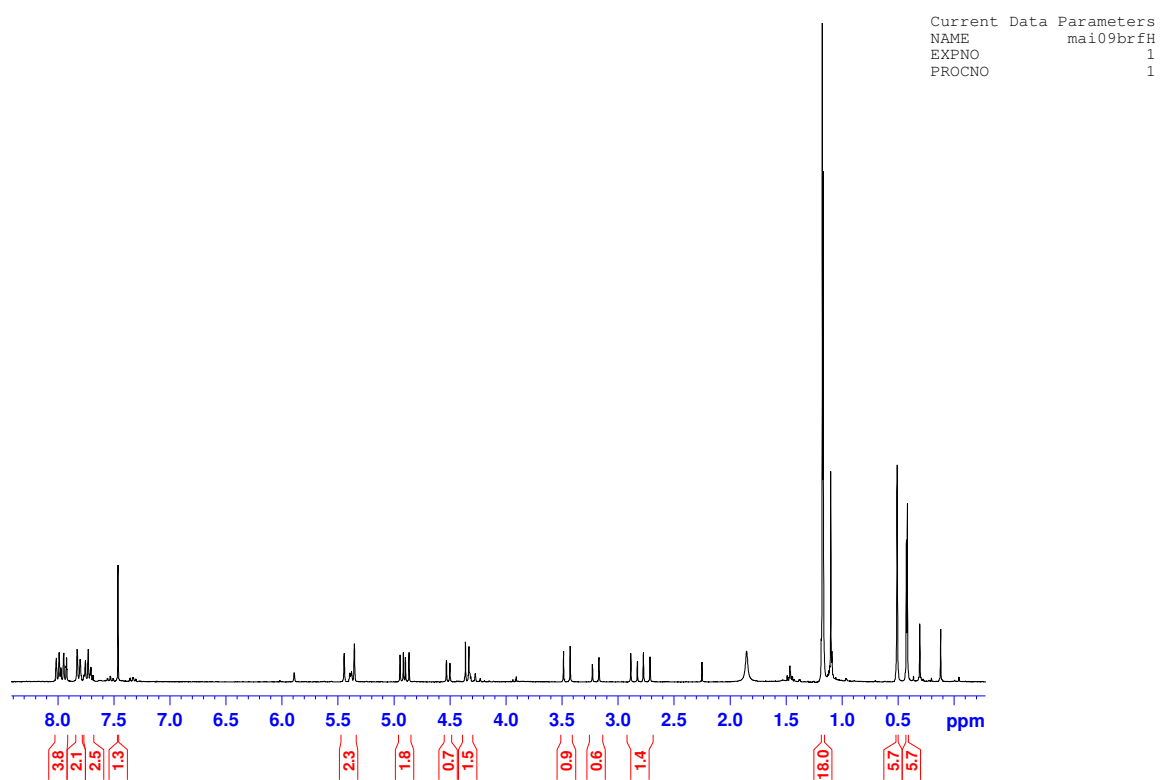
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do diol sililado **211**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,4 MHz) do diol sililado **211**.

9.4.3.7 PREPARAÇÃO DA β -ESPIROLACTONA **219**:



Em um reator de vidro de 100 mL (frasco de Fisher-Porter), contendo um agitador magnético, foi adicionado 1,0 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ sendo então o reator conectado a um manômetro, evacuado e preenchido com argônio, sendo esse procedimento repetido mais três vezes. Então, foi injetado, sequencialmente, no reator 1,0 mL de 1,4-dioxano anidro e degaseificado, 1.1 eq. de Cy_2NMe e 4,0 mol% de uma solução 0,1 M de $\text{P}(\text{tBu})_3$ em 1,4-dioxano seco. Essa mistura permaneceu sob agitação magnética durante aproximadamente 5 minutos à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio até que ocorra uma mudança de coloração, de roxo para castanho. Em um balão de fundo redondo separado foi preparada uma solução do aduto de MBH (1.12 mmol) em 2,0 mL de 1,4-dioxano seco e degaseificado, sob atmosfera de argônio. Essa solução foi logo em seguida injetada no reator e a mistura reacional permaneceu em agitação magnética, à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, por mais aproximadamente 15 minutos. Finalmente, o reator foi novamente evacuado e preenchido como monóxido de carbono (2 atm). A temperatura da mistura foi elevada entre 70-90°C (banho de silicone), assumindo a solução uma coloração amarela clara e, após alguns minutos, uma coloração laranja. Nas horas finais da reação, um precipitado cinza se forma (Pd “black” juntamente com o sal $\text{Cy}_2\text{NMeH}^+\text{Br}$). Em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e a pressão de CO do sistema aliviada cuidadosamente, sob capela com forte exaustão.

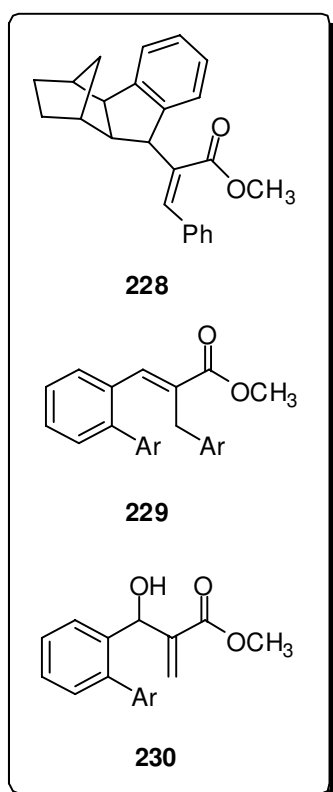
Composto 211: (2R)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1H-spiro[naftaleno-2,2'-oxetano]-4,4'-(3H)-diona. 76% de rendimento, sólido amarelo, P.F. 155-157°C. **IV** (KBr, ν_{max}): 3439, 2953, 2927, 2890, 2856, 1784, 1720, 1623, 1608, 1470, 1362, 1302, 1253, 1141, 1178, 1026865, 839, 783 cm^{-1} . **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 7,76 (dd, $J = 17,0$ e $7,5$ Hz, 2H); 7,61 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 5,25 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 4,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 4,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H); 4,32 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 4,14 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H); 3,25 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H); 2,99 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H); 2,64 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H); 2,55 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H); 0,97 (s, 9H); 0,31 (s, 3H); 0,22 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 201,2; 201,0; 175,3; 174,9; 153,6; 153,5; 136,5; 136,4; 134,6; 134,5; 130,0; 126,0; 124,3; 76,9; 73,9; 70,7; 59,6; 59,5; 37,2; 34,5; 26,2; 18,5; 18,4; -3,6; -3,7; -4,0; -4,2.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) da β - Espirolactona **219**.

9.5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

CAPÍTULO 6: Reações Sequenciais com o Sistema Catalítico Paládio-Norborneno

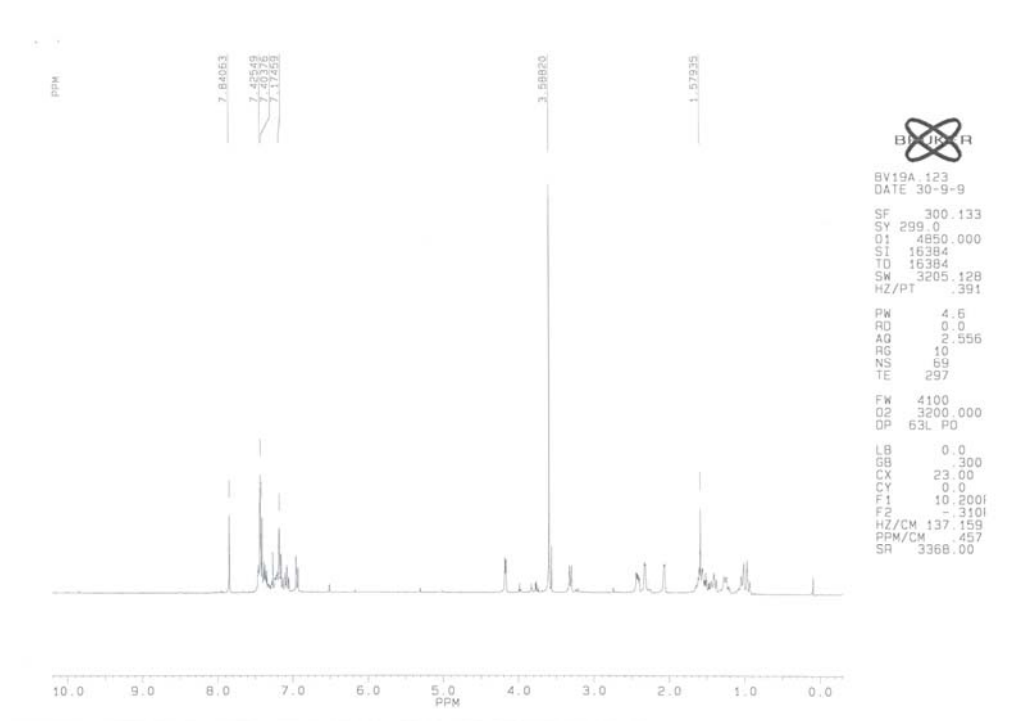
9.6.1 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS **228-230**:

Em um Schlenk, contendo um agitador magnético, foi adicionada uma mistura de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,0 mg, 0.009 mmol), K_2CO_3 (37,2 mg, 0,27 mmol), TBAB (57.6 mg, 0.18 mmol), PPh_3 (4,7 mg, 0.018 mmol), aduto de MBH **168** (96.8 mg, 0.36 mmol), $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (21.8 mg, 0.18 mmol) e 2-norborneno (21,0 mg, 0.22 mmol) em DMF (4,0 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Essa solução foi aquecida a 105 °C por 15 h. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, diluída em acetato de etila (20, 0 mL) e transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 20,0 ml), solução aquosa saturada de NaCl (2 x 10,0 mL), separada, seca sobre excesso de Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto

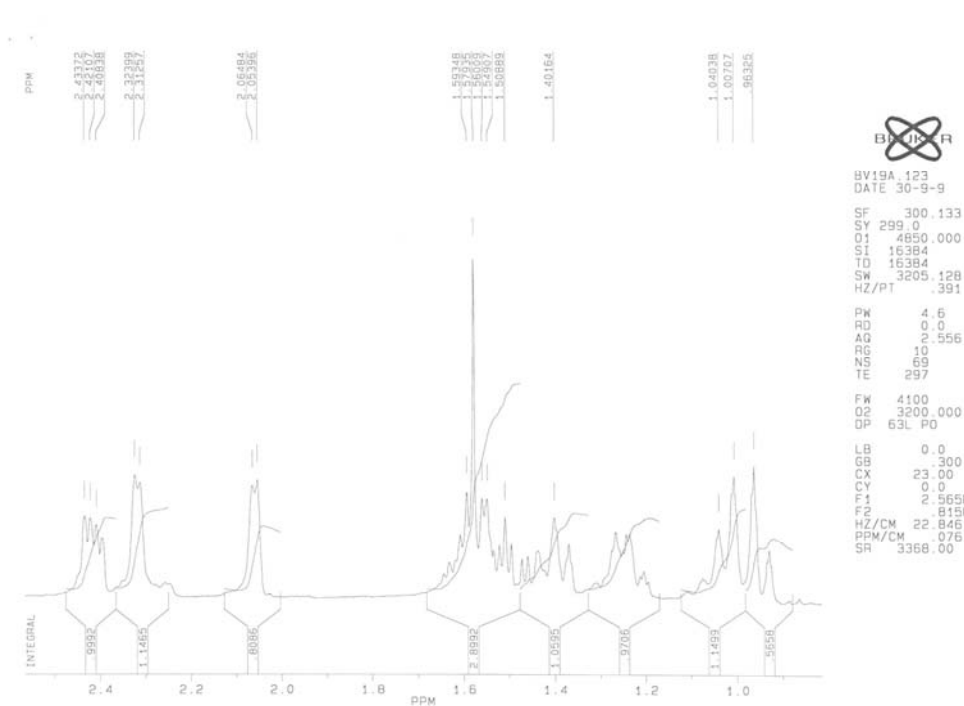
bruto foi analisado por CG, CG-EM, CCD e purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel “flash” com gradiente de eluição hexano/EtOAc (98:2), fornecendo os produtos **228**, **229** e **230** correspondentes.

Composto 228: 15% de rendimento, sólido amarelo. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 7,84 (s, 1H); 7,46-6,93 (m, 9H); 4,17 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H); 3,59 (sl, 3H); 3,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 2,43-2,39 (m, 1H); 2,32 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H); 2,06 (d, $J = 3,3$ Hz; 1,65-1,18 (m, 5H); 1,12-0,3 (m, 2H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 167,6; 147,1; 146,4; 139,4; 136,4; 135,7; 132,3; 128,7; 128,5; 128,4; 128,2; 128,1; 128,0; 127,7; 127,3; 126,7; 126,5; 126,2; 125,0; 124,5; 124,2; 122,8; 55,8; 54,8; 54,0; 53,3; 51,5; 50,2; 43,3; 43,2; 42,9; 42,6; 33,1; 32,7; 28,9; 28,8; 28,7.

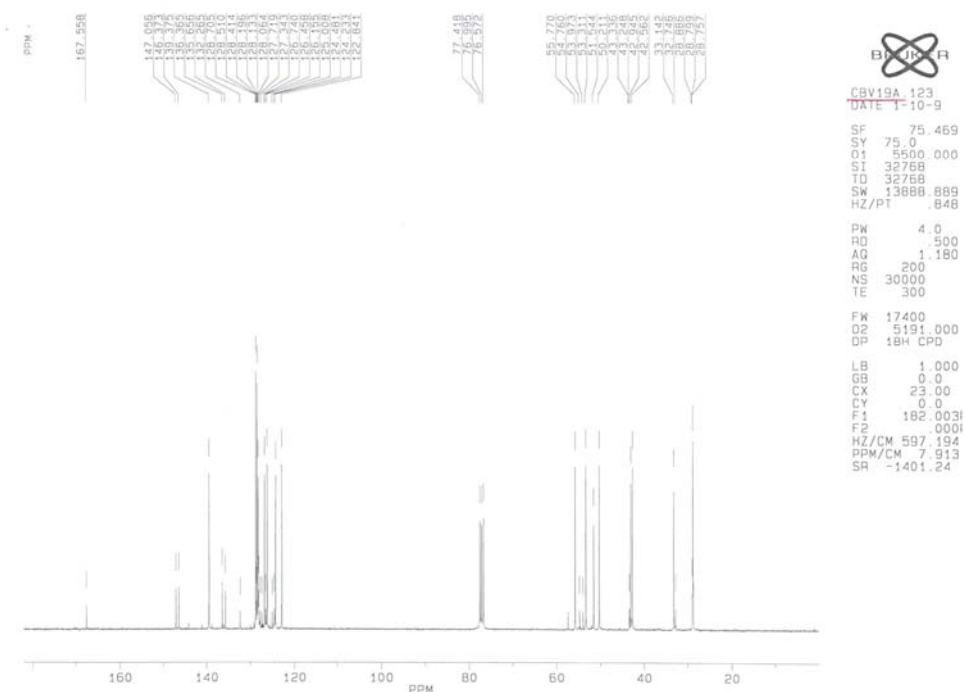
Composto 229: (*E*)-2-benzil-3-(bifenil-2-il)acrilato de metila. 5% de rendimento, sólido branco. **IV** (KBr , ν_{max}): 3062, 3023, 2954, 2360, 1707, 1475, 1493, 1451, 1433, 1292, 1245, 1218, 1107, 781, 767, 744, 725. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 7,79 (s, 1H); 7,43-7,12 (m, 14H); 3,96 (s, 2H); 3,71 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 168,4; 158,4; 141,4; 140,0; 139,8; 134,5; 134,4; 131,1; 130,7; 129,6; 128,4; 128,1; 127,9; 127,0; 126,0; 115,2; 113,4; 54,9; 52,0; 33,2.



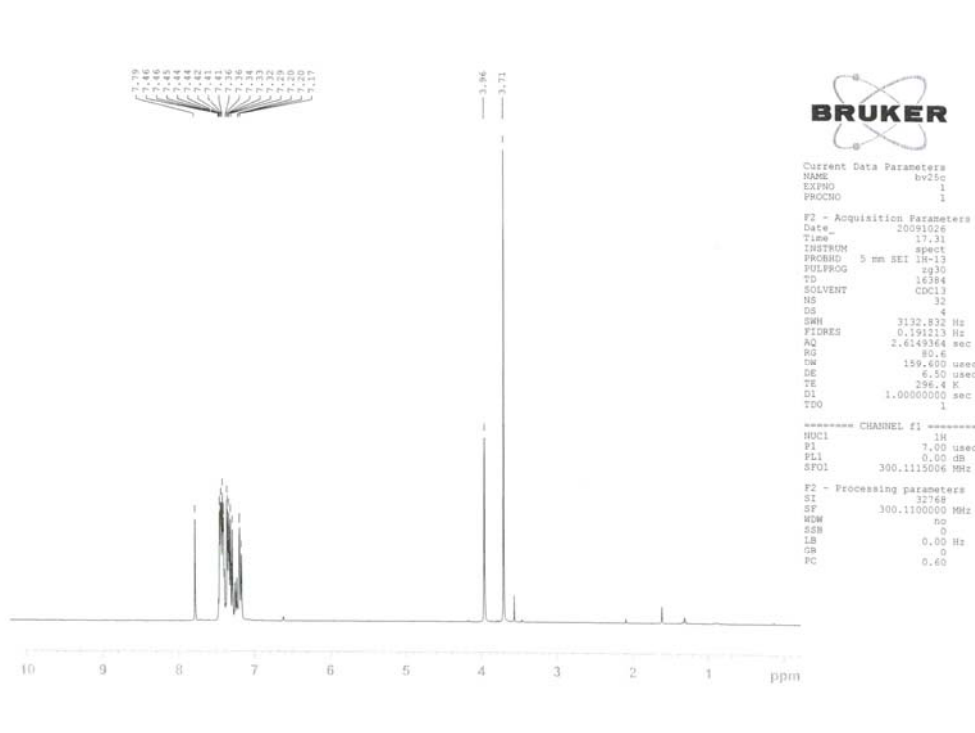
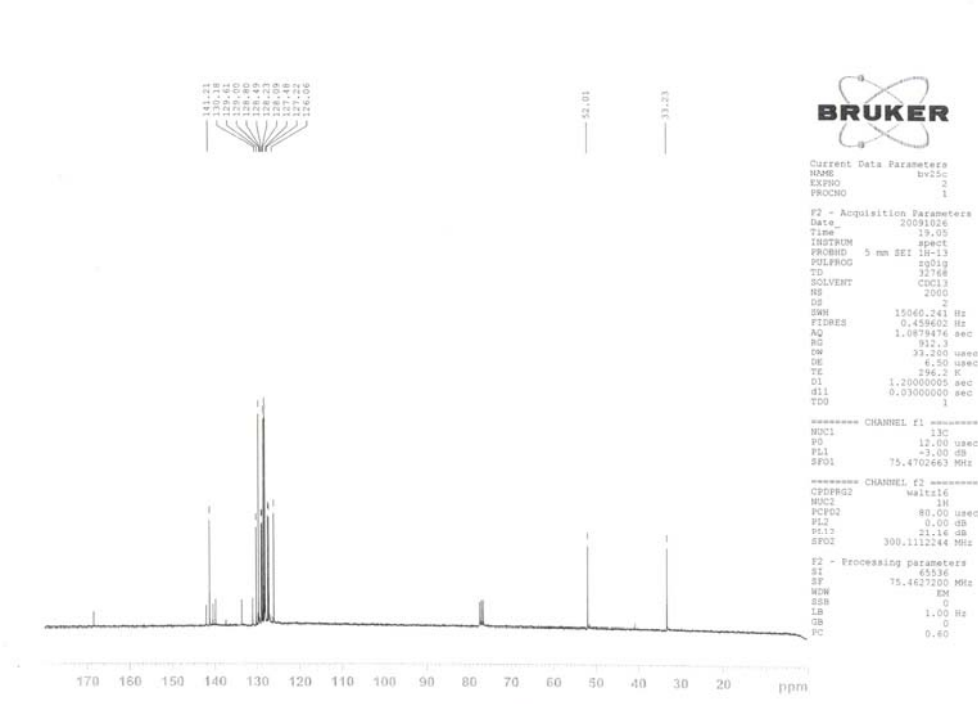
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto policíclico **238**.

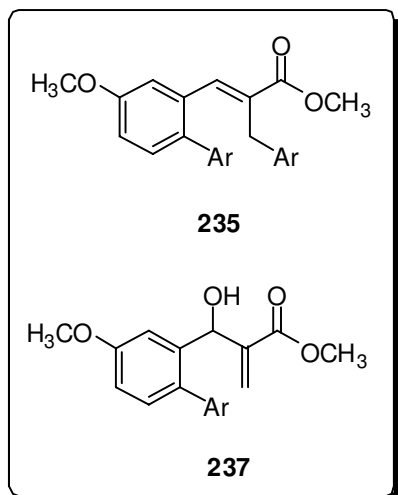


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) expandido do produto policíclico **238**.



Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,4 MHz) do produto policíclico **238**.

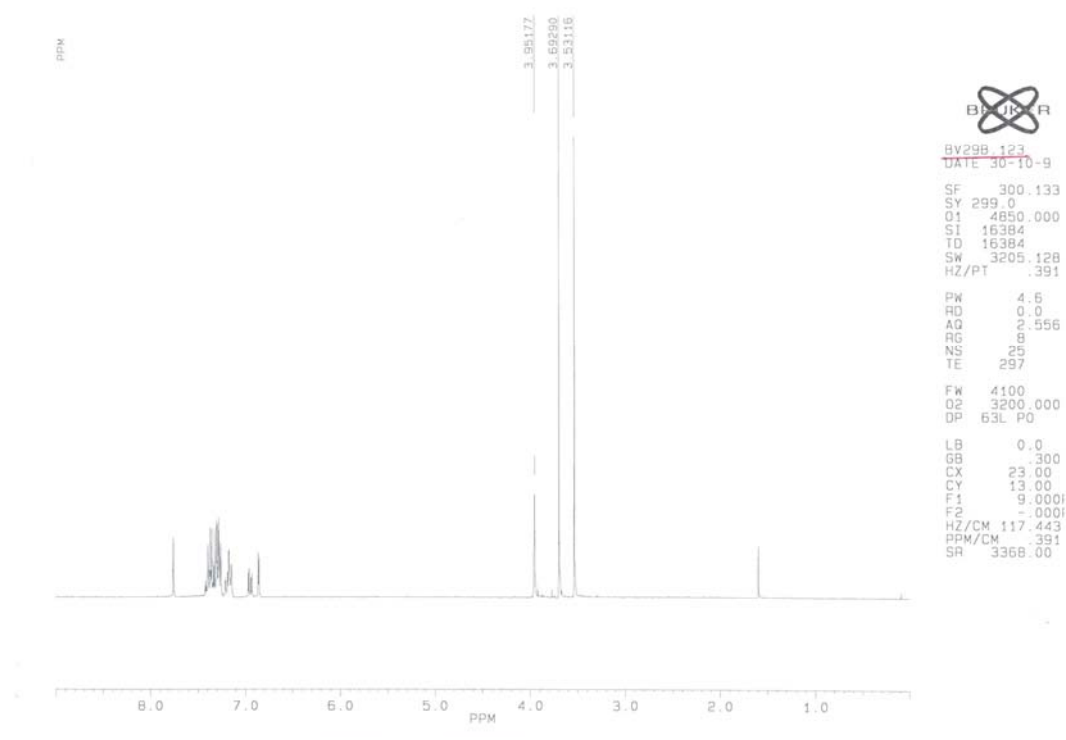
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **239**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75,4 MHz) do produto **239**.

9.6.2 PREPARAÇÃO DO COMPOSTO **235**:

Em um Schlenk, contendo um agitador magnético, foi adicionada uma mistura de Pd(OAc)₂ (2,0 mg, 0.009 mmol), K₂CO₃ (37,2 mg, 0.27 mmol), TBAB (57.6 mg, 0,18 mmol), PPh₃ (4,7 mg, 0.018 mmol), aduto de MBH **232** (53.8 mg, 0.18 mmol) e PhB(OH)₂ (43.6 mg, 0.36 mmol) em DMF (4,0 mL), sob atmosfera de nitrogênio. Essa solução foi aquecida a 105 °C por 15 h. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, diluída em acetato de etila (20, 0 mL) e transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 20,0 ml), solução aquosa saturada de NaCl (2 x 10,0 mL), separada, seca sobre excesso de Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi analisado por CG, CG-EM, CCD e purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel “flash” com gradiente de eluição hexano/EtOAc (95:5), fornecendo os produtos **235** e **237** correspondentes.

Composto 235: 2- benzil-3-hidróxi-3-(4-metoxibifenil-2-il)propanoato de metila. 24% de rendimento, sólido amarelo. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 7,76 (sl, 1H); 7,42-7,26 (m, 9H); 7,22-7,14 (m, 3H); 6,96 (dd, $J = 3,0$ Hz e 9,0 Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H); 3,95 (sl, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,53 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, CDCl_3), δ 168,4; 158,4; 141,4; 140,0; 139,8; 134,5; 134,4; 131,1; 130,7; 129,6; 128,4; 128,1; 127,9; 127,0; 126,0; 115,3; 113,4; 55,0; 52,0; 33,3.

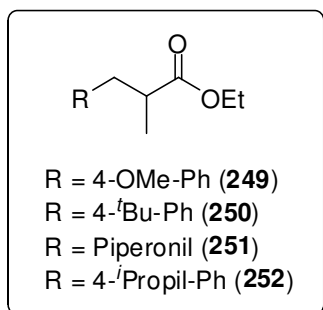
Composto 237: 2-{hidróxi(4-metoxibifenil-2-il)metil}acrilato de metila. 9% de rendimento, sólido branco. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ 7,42-7,18 (m, 7H); 7,16 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,90 (dd, $J = 3,0$ Hz e 9,0 Hz, 1H) 6,33 (s, 1H); 5,70 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 2,76 (d, 1H).



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **235**.

9.6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

CAPÍTULO 7: Síntese de Fragrâncias

9.5.1 PREPARAÇÃO DOS PRODUTOS DE HIDROGENÓLISE **249-252**:

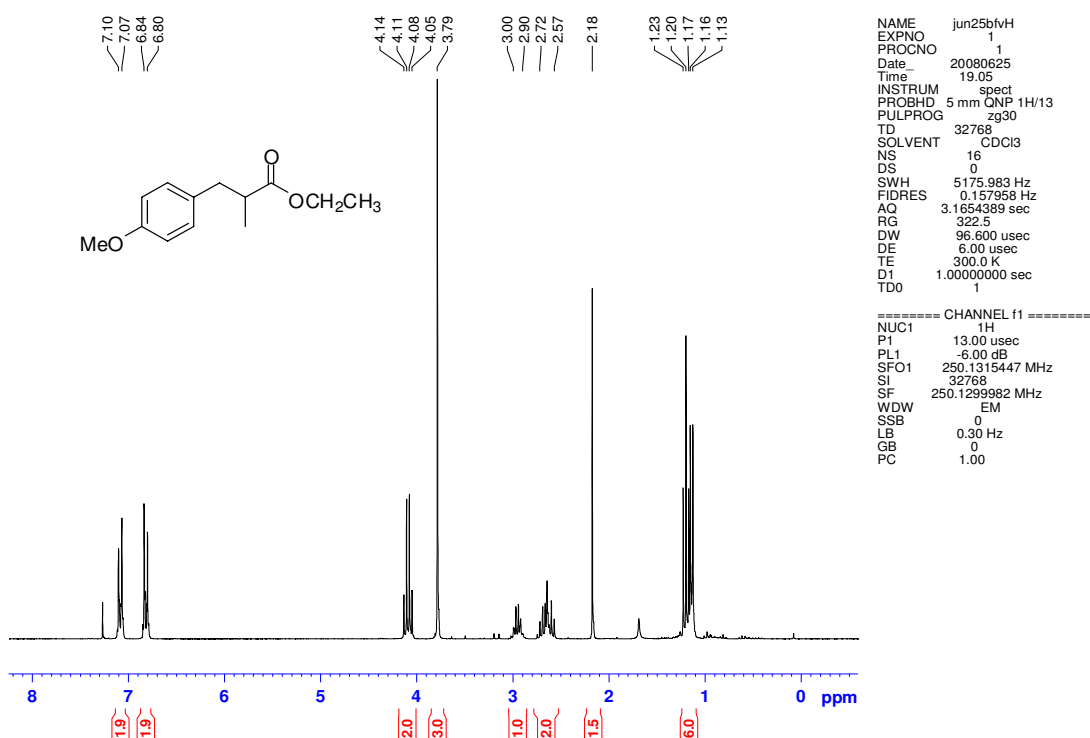
Em um balão de 25 mL de fundo redondo, contendo um agitador magnético, foram adicionados 1.0 mmol do aduto de MBH (**80**, **81**, **82** ou **87**), Pd/C (10-20% do peso) e 3-4,0 mL de MeOH. A mistura reacional foi agitada à atmosfera inerte e, logo em seguida, adicionou-se, gota-a-gota, 10 mmol de TES (triethylsilano). A reação foi acompanhada por CCD e após o seu término, essa foi filtrada em placa sinterizada, contendo celite, e o solvente foi removido no rotaevaporador. O produto bruto foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica “flash” com gradiente de eluição hexano/EtOAc (90:10). Os produtos de hidrogenólise correspondentes foram obtidos com rendimentos considerados moderados.

Composto 249: 3-(4-metoxifenil)-2-metilpropanoato de etila. 64% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. *IV* (filme, ν_{max}): 3455, 2983, 2934, 1715, 1611, 1586, 1512, 1464, 1250, 1034. **RMN de 1H** (250 MHz, $CDCl_3$), δ 7,00 (dd, $J = 8,6$ Hz, 4H); 4,09 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,00-2,90 (m, 1H); 2,72-2,57 (m, 2H); 2,18 (s, 2H); 1,23-1,13 (m, 6H).

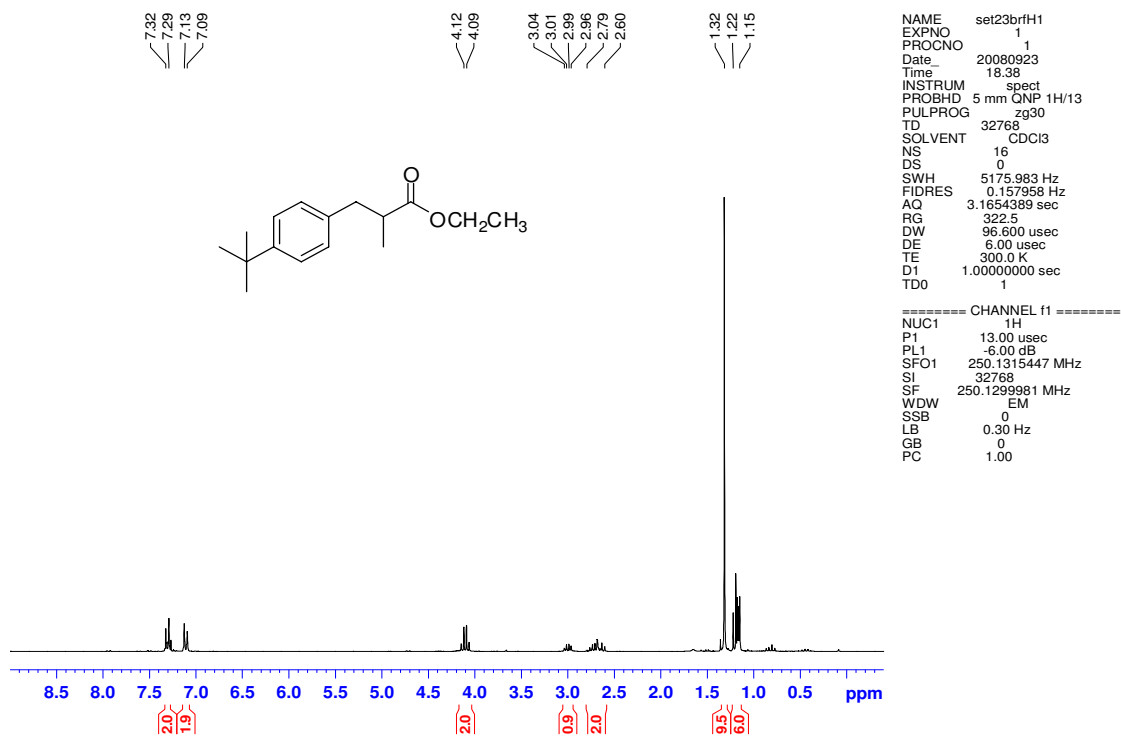
Composto 250: 3-(4-*tert*-butilfenil)-2-metilpropanoato de etila. 63% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. *IV* (filme, ν_{max}): 3416, 2964, 2871, 1735, 1512, 1162. **RMN de 1H** (250 MHz, $CDCl_3$), δ 7.31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7.11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 4.11 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3.00 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H); 2,79-2,60 (m, 2H); 1,32 (s, 9H); 1,22-1,15 (m, 6H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, $CDCl_3$), δ 176,3; 149,0; 136,3; 128,6; 125,2; 60,2; 41,4; 39,2; 34,3; 31,4; 16,8; 14,1.

Composto 251: 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-metilpropanoato de etila. 65 % de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. . **IV** (*filme*, ν_{max}): 3425, 2977, 2929, 1731, 1503, 1490, 1443, 1248, 1162, 1040. **RMN de 1H** (250 MHz, $CDCl_3$), δ 6,74-6,60 (m, 3H); 5,92 (s, 2H); 4,10 (q, $J = 7, 1$ Hz, 2H); 2,93 (q, $J = 6,3$ Hz; 1H); 2,73-2,54 (m, 2H); 1,24-1,13 (m, 6H).

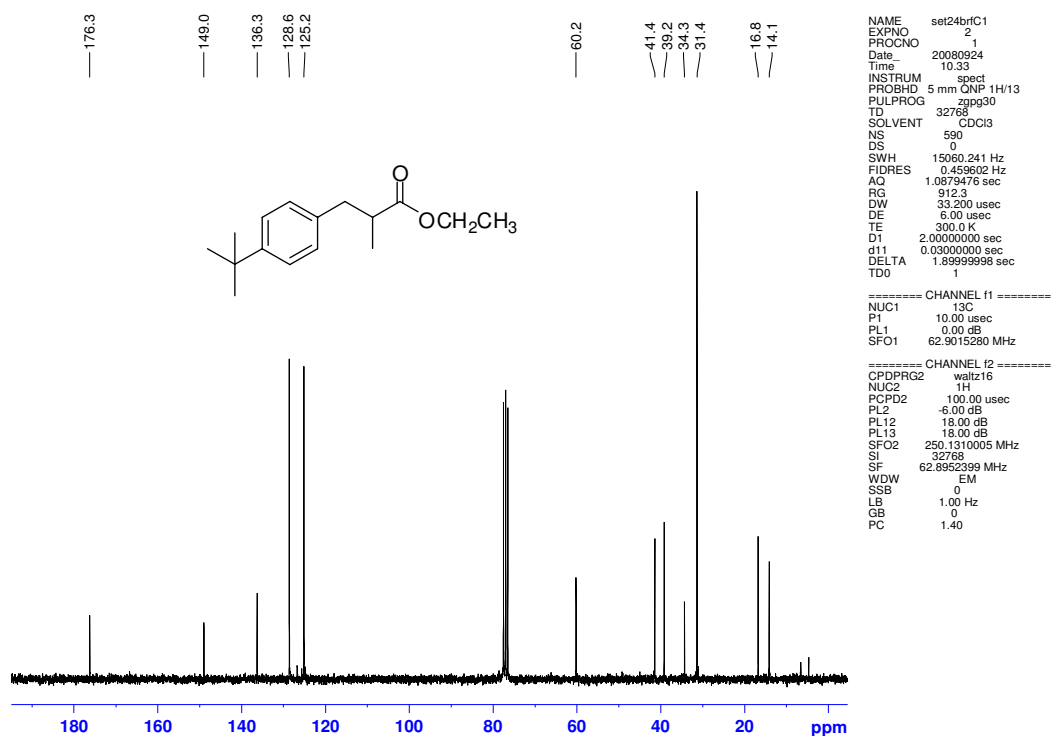
Composto 252: 3-(4-isopropilfenil)-2-metilpropanoato de etila. 65 % de rendimento, óleo viscoso incolor. **RMN de 1H** (250 MHz, $CDCl_3$), δ 7,13 (dd, $J = 8,1$ Hz e 13,9 Hz, 4H); 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,04-2,83 (m, 2H); 2,80-2,60 (m, 2H); 1,26-1,15 (m, 12H). **RMN de ^{13}C** (75,4 MHz, $CDCl_3$), δ 176,2; 146,7; 136,7; 128,9; 126,3; 60,2; 41,5; 39,3; 33,7; 24,0; 16,8; 14,1.



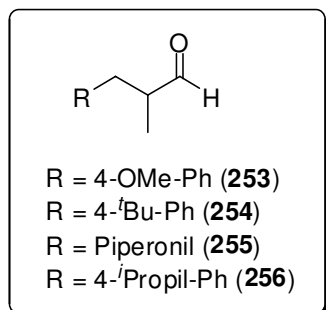
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do produto **249**.



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

Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) do produto 250.

9.5.2 PREPARAÇÃO DAS FRAGRÂNCIAS 253-256:



Em um balão de 50,0 ml contendo 1,0 mmol) do produto de hidrogenólise, em diclorometano anidro, mantido sob atmosfera de argônio e resfriado à -90°C, adicionou-se lentamente 18mL de solução de hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H, 1,0mol/L em tolueno, 1.2 equivalentes). A reação foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos, sendo monitorada por CCD.

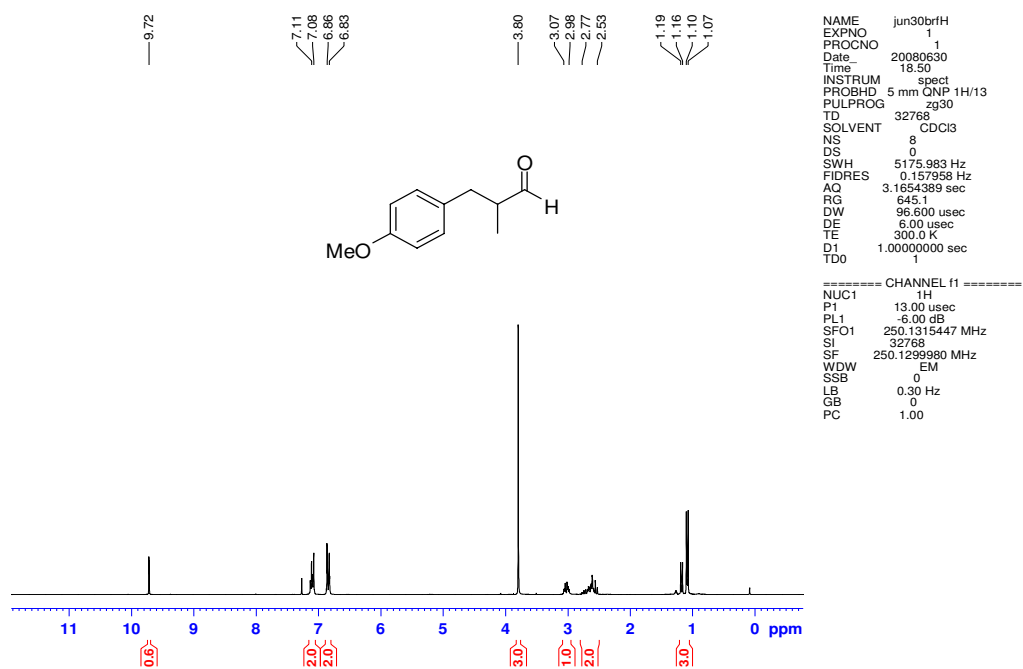
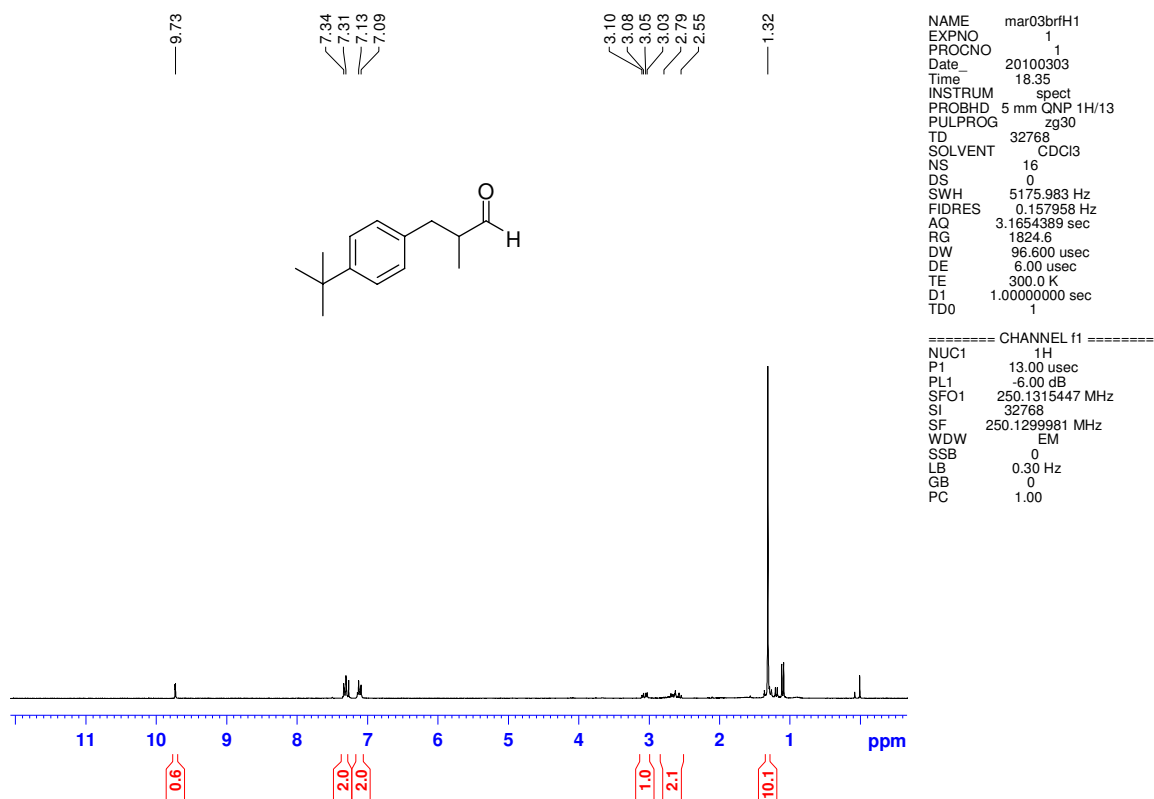
Após seu término, o bruto reacional foi vertido sobre uma mistura de éter e solução saturada de cloreto de amônio. A mistura resultante foi mantida sob agitação por 1h até a formação de um gel. Após filtração em celite, o filtrado foi diluído com acetato de etila (50,0 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (50,0 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila até 70:30) para fornecer o aldeído desejado.

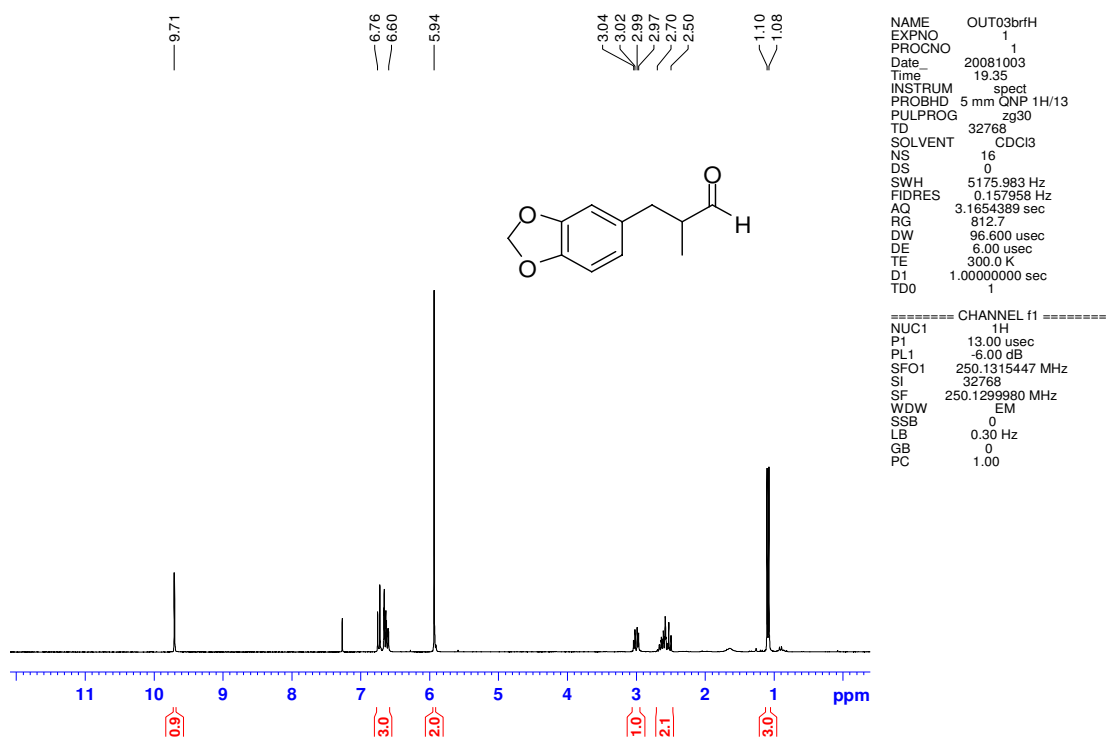
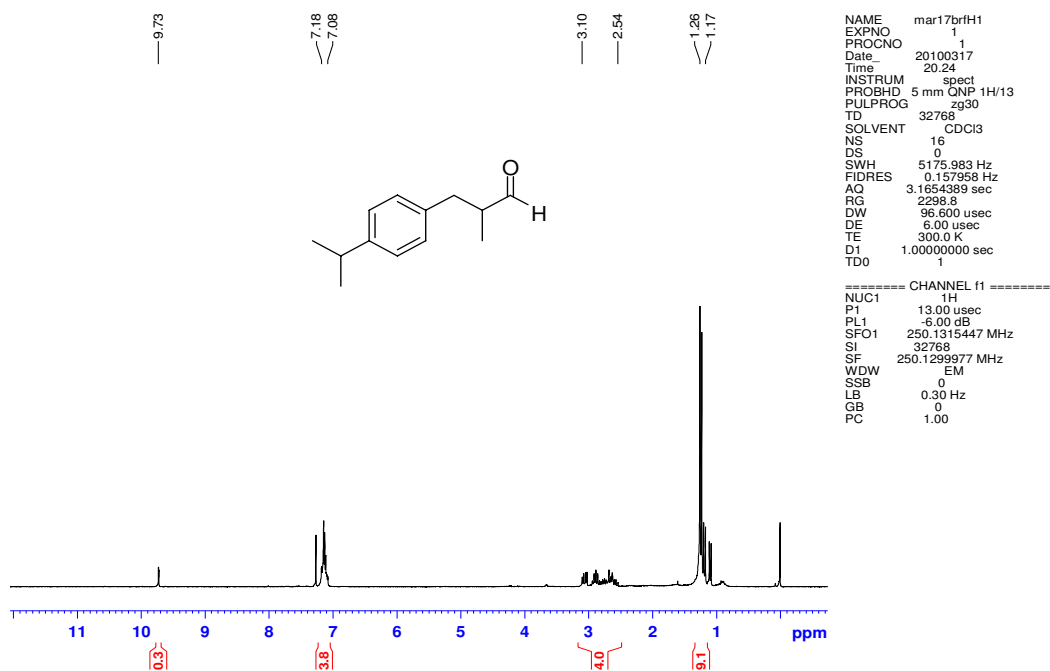
Composto 253: 3-(4-metoxifenil)-2-metilpropanal. 79% de rendimento, óleo viscoso incolor. *IV* (filme, ν_{max}): 3427, 2980, 2934, 2836, 1706, 1612, 1510, 1460, 1248. *RMN de ¹H* (250 MHz, $CDCl_3$), δ 9,72 (s, 1H); 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,07-2,98 (m, 1H); 2,77-2,53 (m, 2H); 1,19-1,07 (m, 1H).

Composto 254: 3-(4-*terc*-butilfenil)-2-metilpropanal. 82% de rendimento, óleo viscoso incolor. *IV* (filme, ν_{max}): 3425, 2978, 2934, 2836, 1707, 1612, 1513, 1463. *RMN de ¹H* (250 MHz, $CDCl_3$), δ 9,73 (s, 1H); 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 3,07 (dd, J = 5,3 e 13,0 Hz, 1H); 2,79 – 2,55 (m, 2H); 1,32 (s, 10H).

Composto 255: 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metilpropanal. 80% de rendimento, óleo viscoso incolor. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3420, 2967, 2929, 2720, 1725, 1503, 1490, 1247. **RMN de 1H** (250 MHz, $CDCl_3$), δ 9,71 (s, 1H); 6,76-6,60 (m, 3H); 5,94 (s, 1H); 3,00 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H); 2,70-2,50 (m, 2H); 1,09 (d, $J = 6,9$ Hz; 3H).

Composto 256: 3-(4-isopropilfenil)-2-metilpropanal. 80% de rendimento, óleo viscoso amarelo claro. **IV** (*filme*, ν_{max}): 3423, 2967, 2929, 2718, 1715, 1503, 1488, 1247. **RMN de 1H** (250 MHz, $CDCl_3$), δ 9,73 (s, 1H); 7,18-7,08 (m, 4H); 3,10-2,54 (m, 4H); 1,26-1,17 (m, 9H).

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do produto **253**.Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do produto **254**.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do produto **255**.Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do produto **256**.

