

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA

PATRICIA PREDIGER

REAÇÕES DE ARILAÇÃO DE HECK COM SAIS DE ARENODIAZÔNIO: ESTUDOS METODOLÓGICOS E APLICAÇÕES NAS SÍNTESES DE COMPOSTOS BIOATIVOS

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM CIÊNCIAS.

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA POR PATRICIA PREDIGER E ORIENTADA PELO PROF. DR. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA.

Assinatura do Orientador

CAMPINAS, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR SIMONE LUCAS - CRB8/8144 -BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

٦

P912r	Prediger, Patricia (1984-). Reações de arilação de <i>Heck</i> com sais de arenodiazônio: estudos metodológicos e aplicações nas sínteses de compostos bioativos / Patricia Prediger. – Campinas, SP: [s.n.], 2012.
	Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.
	Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.
	 Reação de Heck. 2. Alilaminas. 3. Sais de arenodiazônio. 4. Paládio. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Heck arylations with arenediazonium salts: methodological studies and application on bioactive compounds synthesis

Palavras-chave em inglês:

Heck reaction Allylamines Arenediazonium salts Palladium

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Carlos Roque Duarte Correia [Orientador] Fernando Antônio Santos Coelho Lúcia Helena Brito Baptistella Adriano Lisboa Monteiro Timothy John Brocksom

Data de defesa: 16/07/2012

Programa de pós-graduação: Química

"A maior recompensa do nosso trabalho não é o que nos pagam por ele, mas aquilo em que ele nos transforma." (John Ruskin)

Aos meus pais, Mirta e Leomar, que foram fonte de amor e dedicação, o meu eterno agradecimento a vocês, que muitas vezes abriram mão dos seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Esta conquista é dedicada a vocês.

> Aos meus irmãos Bernardo, Leonardo e Bianca. Meus pequenos, que encheram os meus dias de alegrias, amor e carinho. Aos meus pais "postiços" Clarice e Pingo. Não são laços de sangue que nos unem, mas sim de amor, carinho e amizade. O meu muito obrigada.

Ao meu noivo Daniel, pelo amor, cuidado e paciência. Por ser esta pessoa fantástica que sempre me incentivou, por compreender as minhas ausências e por estar ao meu lado sempre que precisei. Seu amor e companheirismo foram e são indispensáveis. "Somos todos anjos com uma asa só. E precisamos nos abraçar para alçar vôo."

Agradecimentos

A Deus, por iluminar o meu caminho, me dando força para seguir em frente e por ter me proporcionado esta oportunidade, o meu agradecimento.

À minha grande família, avós, tios e primos, o meu agradecimento pelo apoio e torcida em todos os momentos.

Ao professor Roque que me acolheu e me ajudou a crescer como pessoa e como profissional. O meu agradecimento pela dedicação, incentivo constante e atenção durante a realização deste trabalho. Muito obrigada por esses anos de agradável convivência, pelo aprendizado e pela oportunidade de efetuar o doutorado sanduíche na França.

Ao professor Yves que me recebeu em seu laboratório em Toulouse, o meu agradecimento por toda ajuda recebida durante este um ano de estágio. Muito obrigada pela excelente orientação, incentivo, amizade e pela paciência em me ensinar a lígua francesa. Aos colegas e amigos do laboratório LSPCMIB Stéphanie, Cécile, Mohammed, Dúnia, Emiliano, Viacheslav, Anne, Jean-Cristophe, Alysson, Isabelle, Nathalie, Lise, Aisha, Cristianne e Chantal Zedde, muito obrigada pela amizade e ajuda oferecida.

À Stéphanie, "um grand merci" pela contribuição neste trabalho, pela amizade, incentivo, pela ótima recepção em Toulouse e por toda a ajuda oferecida, o meu agradecimento.

Aos meus amigos e colegas do Laboratório: Karen, Angélica, Marla, Julio, Marcelo, Pablo, Flávio, Angélica, Luís Eduardo, Niltão, Eduardo, Rafael, Laís, Ryan, Paty Rezende, Bianca, Damien, Francisco, Fernanda Bombonato, Jailton, Fernanda Siqueira, Larissa, Fernanda Zagato, André, Rodrigo, Jason, Luiz Henrique, Fernando, Andréa, Almas, Airton, Cristian, Roberta, Daniela, Caio, Cristiane, Fernanda Gadini, Zé, Guilherme, Júlia, Emerson, Paula, Allan, Felipe, Amanda, Ilton, Jesus, o meu muito obrigado pela amizade, parceria, conversa e apoio em todos os momentos desse período.

À Laís pela amizade, colaboração e parceria nesses anos. Trabalhar com você foi um desafio e um prazer.

Ao Caio pela parceria e contribuição neste trabalho.

Ao Allan pela amizade, parceria e pela contribuição neste trabalho.

À Roberta, Cristiane, Caio e Daniela pelas leituras desse trabalho e pelas correções e sugestões realizadas.

À Daniela pela amizade de tantos anos, incentivo, ajuda e suporte dentro e fora do laboratório, o meu agradecimento.

À Roberta pela amizade, apoio, ajuda recebida, pelas inúmeras sugestões e correções realizadas neste trabalho.

Ao Francisco e à Fernanda Gadini pela amizade, correções e sugestões no exame de qualificação de área.

À Angélica pela grande amizade, pelos anos agradáveis de convivência, por sempre estar ao meu lado quando eu precisei, dentro ou fora no laboratório. Pelas sugestões e contribuições neste trabalho. Ao Diogo pela amizade e parceria de todos estes anos.

À Marla, pela contribuição neste trabalho e pela amizade e parceria nesses anos, o meu muito obrigada. Ao professor Marcos Eberlin pela oportunidade de realizar a colaboração neste trabalho.

Aos amigos e colegas do andar, especialmente: Bruno, Giovanni, Rodrigo, Juliana, Marília, Kristerson, Thaís, Manoel, Ilton, Cilene, Rose, Biro-Biro, Sávio, Carla, Leila, pela amizade e companheirismo. Enfim, a todos dos laboratórios do professor Pilli, Dias e Coelho pela parceria, empréstimo de reagentes e equipamentos.

As amigas Dionéia, Renata, Daniela Rocha e Natália, por alegrarem os meus dias com muitos sorrisos nas nossas "indiadas". Obrigada pelo incentivo e amizade.

Ao Manoel e Marize Jacinto, Juliana e Gabriel, pela amizade, carinho, incentivo e por terem me recebido de braços abertos em sua família. Um agradecimento especial por terem cuidado muito bem do Daniel na minha ausência.

À Egleh e o Noe, grandes amigos que foram a minha família em Toulouse, o meu agradecimento pela amizade, apoio, incentivo. Ficar longe do Brasil foi muito mais fácil com a presença de vocês.

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

Aos professores Ronaldo Aloise Pilli, Anita Marsaioli e Luciana Gonzaga pelas contribuições no exame de qualificação.

Aos técnicos e funcionários do IQ: Edson, Dona Gilda, Sônia, Anderson, Paula, Rita, Claudinha, Daniel, Márcia, pela colaboração, atenção e disponibilidade. Ao pessoal da CPG, em especial a Bel e a Isabel, pelo trabalho eficiente e exemplar.

Ao CNPq pela concessão de bolsa nos dois primeiros meses do meu doutorado.

À FAPESP pela bolsa concedida e auxílio financeiro.

Ao programa CAPES/COFECUB pela concessão da bolsa de doutorado-sanduíche na França.

Aos amigos do Rio Grande do Sul, que estão sempre na torcida, o meu agradecimento.

Patricia Prediger

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica/Titulação

2007 - 2012	Doutorado em Química.
	Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP.
	Título: Reações de Arilação de Heck com Sais de Arenodiazônio:
	Estudos Metodológicos e Aplicações nas Sínteses de Compostos Bioativos
	Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia.
	Bolsista: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.
2010-2011	Doutorado Sanduíche.
	Université Paul Sabatier, Toulouse, França.
	Título: Aplicação de Líquidos Iônicos na Reação de Heck Empregando Sais de
	Arenodiazônio Visando a Síntese de Compostos Bioativos.
	Orientador: Prof. Dr. Yves Génisson .
	Bolsista: Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior (CAPES)/Comité
	Français d'Evaluation de la Coopération Universitaire avec le Brésil (COFECUB).
2006 - 2007	Mestrado em Química.
	Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, RS.
	Derivados de Selenofeno Através de Reações de Acoplamento Catalisadas por Sais
	de Paládio.
	Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni.
	Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.
2004 - 2005	Graduação em Química Industrial.
	Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, RS.
	de Acoplamento de Suzuki Catalisadas por Sais de Paládio: Síntese de
	arilselenofenos, 5-diarilselenofenos e 2-arilselenofenil cetonas.
	Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni.

2002 - 2003 Graduação em Química Industrial.
 Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, RS.
 Título: Síntese de Selenetos Vinílicos.
 Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira.
 Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Artigos completos publicados em periódicos

- Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Génisson, Y.; Correia, C. R. D. Substrate-Directable Heck Reactions with Arenediazonium Salts: The Regio- and Stereoselective Arylation of Allylamine Derivatives and Applications in the Synthesis of Naftifine and Abamines. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7737.
- Zeni, G.; Prediger, P.; Barancelli, D. A.; Nogueira, C. W.; Alves, D.; Stangherlin, E. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of 3-lodoselenophenes with Boronic Acids. *Synlett* 2008, *1*, 119.
- Prediger, P.; Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Brandão, R. Palladium-Catalyzed Carbonylation of 2-Haloselenophenes: Synthesis of Selenophene-2-carboxamides, Selenophene-2,5-dicarboxamides and *N*,*N*-Bridged Selenophene-2-carboxamides. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 5422.
- Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. Palladium-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of 2-Haloselenophenes: Synthesis of 2-Arylselenophenes, 5-Diarylselenophenes, and 2-Arylselenophenyl Ketones. *J. Org. Chem.* 2006, *71*, 3786.

Resumos publicados em anais de eventos

- Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Correia, C. R. D. The Palladium-Catalyzed Substrate-Directable Heck-Matsuda Reaction of Allylamine Derivatives with Arenediazonium Salts. 243rd American Chemical Society National Meeting, 2012, San Diego, Califórnia – EUA.
- Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Correia, C. R. D. Heck Reactions with Arenediazonium Salts: The Regio- and Stereoselective Arylation of Allylamine Derivatives and Applications in the Synthesis of Naftifine and Abamines. São Paulo Advanced School on Chemistry, 2011, Campinas – SP.
- Prediger, P.; Miranda, K. C.; Barbosa, L. F.; Correia, C. R. D. Síntese de Aminoácidos Proteinogênicos Contendo Sondas Orgânicas Fluorescentes. Síntese Total Formal do Alcalóide Policitrina B. 32a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza – CE.
- 4. Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Correia, C. R. D. Studies oh the Heck arylation of allylamines with arenediazonium salts: Stereoselective synthesis of *γ*-arylamines. Abstracts of the 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), 2009, Águas de São Pedro SP.

- Prediger, P.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D. Recentes Avanços na Síntese de Anidridos Malêicos Mono e Diarilados através da reação de Heck utilizando Sais de Arenodiazônio. 31a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008, Águas de Lindóia – SP.
- Prediger, P.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D. Synthesis of Amino Acids containing Fluorescent Probe for Peptides using Microwave Reactions. Abstracts of the 4th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry (BrazMedChem), 2008, Porto de Galinhas – PE.
- Prediger, P.; Barancelli, D. A.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. Síntese de 2-amida Selenofenos a partir de Reações de Acoplamento de 2-iodoselenofeno, aminas e CO Catalisadas por Sais de Paládio. Livro de Resumos do I Encontro sobre Selênio e Telúrio - Brasil (ESeTe-Brasil), 2006, Bento Gonçalves – RS.
- Prediger, P.; Moro, A. V.; Zeni, G. Palladium-Catalyzed Suzuki Coupling of 2-lodoselenophene with Boronic Acids. Abstracts of the 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), 2005, Canela – RS.

Apresentação Oral de Trabalho em Congresso

 Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Correia, C. R. D. Studies of the Heck Reaction Between Allylic Amines and Arenediazonium Salts: Synthesis of Naftifine and Abamine. 1st Brazil-Spain Workshop on Organic Chemistry, 2010, Campinas – SP.

Resumo

O presente trabalho foi centrado na arilação de Heck-Matuda de diferentes olefinas com sais de arenodiazônio e a aplicação dos produtos arilados na síntese de compostos bioativos.

O trabalho está dividido em dois capítulos: 1) Reações de acoplamento de Heck-Matsuda entre aminas alílicas e sais de arenodiazônio e suas aplicações nas sínteses de compostos bioativos. 2) Estudos da reação de Heck-Matsuda em líquidos iônicos e suas aplicações na síntese de derivados *C*-azanucleosídeos, potenciais compostos antituberculose.

Com relação à primeira parte do trabalho, foi desenvolvida uma metodologia abrangente para a reação de Heck-Matsuda entre alilaminas e sais de arenodiazônio. Foram empregados diversos derivados de aminas alílicas e diferentes sais de arenodiazônio contendo grupamentos doadores, retiradores de elétrons e grupos volumosos. Para todos os casos foram obtidos rendimentos de bons a excelentes, em alta régio- e estereosseletividades em favor do produto γ -arilado de configuração *trans*. Adicionalmente, a aplicação deste protocolo forneceu os compostos bioativos naftifina, abamina, abamina SG, alverina e cloridrato de cinacalcet, tendo como etapa-chave a reação de Heck altamente seletiva.

A segunda parte do trabalho envolveu as reações de Heck-Matsuda entre a ftalimida alílica e sais de diazônio líquidos iônicos. Nestas reações, foram obtidos rendimentos e seletividades semelhantes aos observados com o solvente convencional benzonitrila. Além disso, foram estudadas reações com geração *in situ* de sal de hexafluorfosfato de arenodiazônio em [bmim] [PF₆], seguida pela reação de Heck-Matsuda em procedimento "*one pot*".

Por fim, foram realizadas as sínteses de dois derivados de *C*-azanucleosídeos, tendo como etapa-chave a reação de Heck-Matsuda entre um enecarbamato endocíclico e sal de arenodiazônio. Estes compostos terão suas atividades antituberculose avaliadas pelo grupo de pesquisa do professor Mourey em Toulouse, na França.

xiii

Abstract

The present work was focused in the Heck-Matsuda arylation of several olefins with arenediazonium salts and in the application of the arylated products as intermediates in the syntheses of bioactive compounds.

The work is divided in two chapters: 1) Heck-Matsuda reactions between allyl amines and arenediazonium salts and their applications in the synthesis of bioactive compounds, 2) Studies of the Heck-Matsuda reaction in ionic liquids and its application to the synthesis of *C*-azanucleosides, which are potential antituberculosis compounds.

Regarding the first part of this work, a comprehensive methodology for the Heck-Matsuda reaction between allylamines and arenediazonium salts was developed. Several allyl amines derivatives and differents arenediazonium salts were sucessfully employed. Both electron donating and withdrawing groups, as well as bulky substituents, were well tolerated in the diazonium salt. In all cases good to excellent yields and high regio- and stereoselectivities in favor of the γ -trans arylated products were obtained. Additionally, some of the adducts prepared by this highly selective Heck reaction were employed as intermediates in the total synthesis of the bioactive compounds naftifine, abamine, abamine SG, alverine and cinacalcet hydrochloride.

The second part of this work adressed the Heck-Matsuda reaction between allylic phthalimide and arenediazonium salts in ionic liquids. Under the investigated conditions, the yields and selectivities were similar to those previous achieved with the conventional solvent benzonitrile. In addition, we evaluated the *in situ* generation of the 4-fluorbenzenediazonium hexafluorophosphate salt in [bmim][PF₆], followed by the Heck-Matsuda reaction in a one pot procedure.

Finally, we carried out the synthesis of two *C*-azanucleosides using the Heck-Matsuda reaction with an endocyclic enecarbamate as the key step. As a further development of this work, these compounds will be evaluated regarding their potential antituberculosis activity by Professor Mourey's research group in Toulouse, France.

хv

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolosxix
Lista de esquemasxxv
Lista de figurasxxxiii
Lista de tabelasxxxv
Introdução Geral1
Capítulo 1: Reações de Heck entre Aminas Alílicas e Sais de Arenodiazônio:Aplicação na Síntese de Compostos Bioativos
2. Objetivos
3. Apresentação dos Resultados e Discussão29
3.1. Estudos da Reação de Monoarilação de Heck-Matsuda com aminas alílicas
3.2. Utilização de Espectrometria de Massas na Elucidação do Mecanismo da Reação de Heck-Matsuda com Aminas Alílicas47
3.3. Estudos da Reação de Diarilação de Heck-Matsuda com aminas alílicas55
4. Aplicações sintéticas
4.1. Síntese da naftifina (10)69
4.1.1. Introdução69
4.1.1. Apresentação e Discussão dos Resultados75
4.2. Síntese das abaminas (11) e (54)83
4.2.1. Introdução83
4.2.2. Apresentação e Discussão dos Resultados
4.3. Síntese da alverina (56)101
4.3.1. Introdução101

	4.3.2.	Apresentação e Discussão dos Resultados	102
4	.4. 5	Síntese do cloridrato de cinacalcet (55)	111
	4.4.1.	Introdução	111
	4.4.2.	Apresentação e Discussão dos Resultados	117
5.	Consic	derações Finais e Conclusões	125
C Are 1.	apítulo enodiazó Introdu	2: Uso de Líquidos Iônicos na Reação de Heck-Matsuda ônio Visando à Síntese de Compostos Bioativos ução	com Sais de 129 131
1.	Objetiv	/0S	143
2.	Aprese	entação e Discussão dos Resultados	147
2	.1. F	Reações de Heck-Matsuda com Aminas Alílicas em Líquidos lôr	nicos 147
2	.2. 8	Síntese do <i>C-</i> azanucleosídeo <i>s</i>	153
3.	Consic	derações Finais e Conclusões	178
Р а 1.	a rte Ex Reage	perimental entes e solventes	181 181
2.	Reaçõ	es em micro-ondas	181
3.	Métod	os cromatográficos	184
4.	Métod	os espectrométricos	184
5.	Compo	ostos Sintetizados	185
Apl Are	Capítul icação Capítul enodiazó	 o 1: Reações de Heck entre Aminas Alílicas e Sais de A na Síntese de Compostos Bioativos o 2: Uso de Líquidos lônicos na Reação de Heck co ônio Visando à Síntese de Compostos Bioativos 	renodiazônio: 189 om Sais de 244
Es	pectro	s Selecionados	257

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Å	Angstrom		
ABA	ácido abscísico		
ACS	ácido canforssulfônico	O SO3H	
AdoHCy	cofator demetilado da enzima Hma	HO_{HO} HO S $COOI$ H_2N H_2N H_2N	Н
AdoMet	cofator metilado da enzima Hma	HO N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	
AdoMet-MTs	S-adenosilmetionina- dependentes metiltransferases		
AM-MTs	ácidos micólicos metiltransferases		
APTS	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico	—————————————————————————————————————	
aq	solução aquosa		
ATFA	anidrido trifluoracético	F ₃ C O CF ₃	
Ar	anel aromático		
bpy	bipiridina	NNN	

bmim	1-butil-3-metilimidazólio		
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonila		
BTBA	brometo de tetrabutilamônio		
С	concentração		
Cbz	carboxibenzil		
CCD	cromatografia em camada delgada		
CG	cromatografia gasosa		
COD	1,5-ciclooctadieno		
dba	dibenzilideno acetona		
DCM	diclorometano		
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio		
DBU	1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7- eno		
diglima	1-metoxi-2-(2- metoxietoxi)etano		
DIPE	diisopropileter		
DIPEA	diisopropiletilamina		







I-dimetil-4-aminopiridina

- DMF dimetilformamida
- DMP 2,2-dimetoxipropano
- DMSO dimetilsulfóxido
- DNA ácido desoxirribonucleico
- DPEPhos bis(difenilfosfinafenil)éter
 - DPPF 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

EDC	1-etil-3-(3-
	dimetilaminopropil)carbodiimida
EM	espectrometria de massas
EMAR	espectrometria de massas de
	alta resolução
ESI	ionização por <i>electrospray</i>
FDA	Food and Drug Administration
Hma	Enzima Hma metiltransferase
HPLC	cromatografia líquida de alta
	eficiência







HQ	hidroquinona	НО
Hz	Hertz	
IV	infravermelho	
J	constante de acoplamento	
ki	constante de inibição	
L	ligante	
LI	líquido iônico	
L-selectride [®]	tri- <i>sec</i> -butilidroborato de lítio	B H Li
min	minutos	
Ms	mesila	О H ₃ C-S U О
mtb	Mycobacterium tuberculosis	
MW	microondas	
NCED	9- <i>cis</i> -epoxicarotenóide dioxigenase	
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina	
MTHF	2-metiltetraidrofurano	
NMP	N-metilpirrolidina	
nOe	efeito nuclear Overhauser	
NOESY	espectroscopia de efeito nuclear Overhauser	

		1
<i>o</i> Tol	orto-toluil	
PDC	piridínio dicromato	
PHT	paratormônio	
phth	ftalil	
P.F.	ponto de fusão	
ppm	partes por milhão	
ру	piridina	
rd	razão diastereoisomérica	
rend.	rendimento reacional	
R _f	fator de retenção	
RMN	ressonância magnética nuclear	
RNA	ácido ribonucleico	
S	solvente	
SADAE	S-adenosil-N-decil-aminoetil	
t.a.	temperatura ambiente	
TBDMS	tert-butildimetilsilil	si
TBAF	fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio	<i>n</i> -Bu₄N ⁺ F ⁻
TEA	trietilamina	N
THF	tetraidrofurano	$\langle \circ \rangle$

TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1- il)oxila
Tf	trifluorometilsulfonil
TON UV	<i>turn over number</i> ultravioleta
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'- triisopropilbifenil
W	Watt
δ	deslocamento químico
[α] _D	rotação óptica





Lista de esquemas

Esquema 1 – Esquema geral da reação de Heck	4
Esquema 2 – Ciclo catalítico para o mecanismo neutro da reação de Heck	5
Esquema 3 – Ciclo catalítico para o mecanismo iônico da reação de Heck	5
Esquema 4 – Reatividade dos haletos de arila na etapa de adição oxidativa	6
Esquema 5 – Reação de Heck entre brometo 1 e olefinas 2	6
Esquema 6 – Síntese de sais de arenodiazônio	8
Esquema 7 – Síntese do prosulfuron [®]	.10
Esquema 8 – Ciclo catalítico proposto por Correia e colaboradores para a reação Heck-Matsuda entre o 2,3-diidrofurano G com sais de diazônio	de . 12
Esquema 9 – Reação de Heck com aminas alílicas	.18
Esquema 10 – Arilação da <i>N</i> , <i>N</i> -dimetilamina (18) com triflatos arílicos	.18
Esquema 11 – Reação de Heck entre 22 e triflatos arílicos 21.	.19
Esquema 12 – Reação entre a ftalimida alílica (25) e triflatos arílicos 21	.19
Esquema 13 – Formação de indol via reações sequenciais Heck/ciclização/isomerização	de . 20
Esquema 14 – Reação de Heck entre 32 e haletos arílicos.	.21
Esquema 15 – Síntese do composto anticâncer CP-724,714 (39).	.22
Esquema 16 – Reação de Heck entre 40 e 41.	.23
Esquema 17 - Reação entre amina alílica 33 e sais de arenodiazônio 44	.24
Esquema 18 – Reação de Heck entre 22 e sal de arenodiazônio 46a	.24
Esquema 19 – Reação de Heck com ésteres e aminas alílicas	.25
Esquema 20 – Reação de Heck entre aminas alílicas e sais de arenodiazônio	.27
Esquema 21 – Reação de Heck entre a ftalimida alílica (25) e 46a.	.29
Esquema 22 – Síntese da ftalimida alílica (25)	.29

Esquema 23 – Possível isomerização do aduto trans 57a com hidreto de paládio3	2
Esquema 24 – Reação de Heck-Matsuda em escala 5 mmols	8
Esquema 25 – Síntese de <i>N</i> -Boc alilaminas3	8
Esquema 26 – Síntese de aminas alílicas dicarboniladas	9
Esquema 27 – Sintese da oxazolidina alílica (67)	9
Esquema 28 – Síntese de benzamidas alílicas4	1
Esquema 29 – Síntese de amidas alílicas	2
Esquema 30 – Síntese de acetilamidas4	2
Esquema 31 – Síntese da trifluorometilamida (79)4	2
Esquema 32 – Ciclo catalítico proposto	4
Esquema 33 - Síntese da amida homoalílica 834	5
Esquema 34 – Reação de Heck-Matsuda com amida homoalílica 83 e 46a4	6
Esquema 35 – Reação de Heck-Matsuda entre 73 e 46a estudada por ESI-MS4	8
Esquema 36 – Mecanismo proposto para a reação de Heck-Matsuda entre 73 e 46a pel monitoramento por ESI-MS	0 4
Esquema 37 – Esquema reacional para a síntese dos compostos bioativos derivados d aminas alílicas diariladas	e 6
Esquema 38 – Reação de Heck-Matsuda entre 25 e 46a5	7
Esquema 39 – Reação de Heck-Matsuda entre 25 e 46a.	4
Esquema 40 – Reação de diarilação de Heck-Matsuda entre 57a e 46a6	5
Esquema 41 – Formação do aduto diarilado 62a partir de 57a.	5
Esquema 42 – Formação do aduto 93 a partir do aduto trans 57a6	6
Esquema 43 – Nova rota proposta para a síntese de 87 e 886	7
Esquema 44 – Inibição da biossíntese do ergosterol (101)	0
Esquema 45 – Primeira síntese da naftifina (10)7	1

Esquema 4	16 - Metodologia A para síntese da naftifina (10) e análogos7	72
Esquema 4	17 – Metodologia B para síntese da naftifina (10) e análogos7	72
Esquema 4	18 – Metodologia C para a síntese da naftifina (10) e análogos7	72
Esquema 4	19 – Metodologia D para síntese da naftifina (10) e análogos	73
Esquema	50 – Relação estrutura/atividade da naftifina (10) e análogos	73
Esquema s	51 – Síntese da naftifina (10) por Petasis e Akritopoulou	74
Esquema	52 – Síntese da naftifina (10) em procedimento " <i>one pot</i> " por Kanno e Taylo 7	or. 75
Esquema s	53 – Síntese da naftifina (10) por Mashima e colaboradores	75
Esquema s	54 – Análise retrossintética para a naftifina (10)7	76
Esquema s	55 – Reação de alquilação da alilamina (61)7	76
Esquema s	56 – Reação de metilação da amina 145	77
Esquema s	57 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 147 e 46i	77
Esquema	58 – Reação de proteção da amina 145 com <i>n</i> -BuLi e cloroformato de metil	a. 78
Esquema s Esquema s de metila	 58 – Reação de proteção da amina 145 com n-BuLi e cloroformato de metil 7 59 – Reação de proteção da amina 145 com hidróxido de sódio e cloroforma 	a. 78 to 78
Esquema de metila	 58 – Reação de proteção da amina 145 com <i>n</i>-BuLi e cloroformato de metil 7 59 – Reação de proteção da amina 145 com hidróxido de sódio e cloroforma 7 60 – Reação de Heck-Matsuda entre o carbamato alílico 148 e 46i. 	a. 78 to 78 79
Esquema s Esquema s de metila Esquema (Esquema (58 – Reação de proteção da amina 145 com <i>n</i> -BuLi e cloroformato de metil 7 59 – Reação de proteção da amina 145 com hidróxido de sódio e cloroforma 7 60 – Reação de Heck-Matsuda entre o carbamato alílico 148 e 46i	a. 78 to 78 79
Esquema de metila Esquema de Esquema de E	 58 – Reação de proteção da amina 145 com <i>n</i>-BuLi e cloroformato de metil 59 – Reação de proteção da amina 145 com hidróxido de sódio e cloroforma 60 – Reação de Heck-Matsuda entre o carbamato alílico 148 e 46i. 61 – Redução do grupo carboximetil do substrato 149. 62 – Provável mecanismo para redução do carbamato 149. 	a. 78 to 78 79 79
Esquema s de metila Esquema s Esquema s Esquema s Esquema s	 58 - Reação de proteção da amina 145 com <i>n</i>-BuLi e cloroformato de metil 59 - Reação de proteção da amina 145 com hidróxido de sódio e cloroforma 60 - Reação de Heck-Matsuda entre o carbamato alílico 148 e 46i. 61 - Redução do grupo carboximetil do substrato 149. 762 - Provável mecanismo para redução do carbamato 149. 863 - Síntese da naftifina (10). 	a. 78 to 78 79 79 30
Esquema (de metila Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (58 – Reação de proteção da amina 145 com <i>n</i>-BuLi e cloroformato de metil 59 – Reação de proteção da amina 145 com hidróxido de sódio e cloroforma 50 – Reação de Heck-Matsuda entre o carbamato alílico 148 e 46i. 51 – Redução do grupo carboximetil do substrato 149. 52 – Provável mecanismo para redução do carbamato 149. 53 – Síntese da naftifina (10). 54 – Biossíntese do ácido abscísico (150). 	a. 78 to 78 79 79 30 30 30
Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (58 – Reação de proteção da amina 145 com <i>n</i>-BuLi e cloroformato de metil 59 – Reação de proteção da amina 145 com hidróxido de sódio e cloroforma 50 – Reação de Heck-Matsuda entre o carbamato alílico 148 e 46i. 50 – Reação do grupo carboximetil do substrato 149. 51 – Redução do grupo carboximetil do substrato 149. 52 – Provável mecanismo para redução do carbamato 149. 53 – Síntese da naftifina (10). 54 – Biossíntese do ácido abscísico (150). 55 – Síntese da abamina (11) por Asami e colaboradores. 	a. 78 to 78 79 79 30 30 30 34 36
Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (58 - Reação de proteção da amina 145 com <i>n</i>-BuLi e cloroformato de metil 59 - Reação de proteção da amina 145 com hidróxido de sódio e cloroforma 50 - Reação de Heck-Matsuda entre o carbamato alílico 148 e 46i. 51 - Redução do grupo carboximetil do substrato 149. 52 - Provável mecanismo para redução do carbamato 149. 53 - Síntese da naftifina (10). 54 - Biossíntese do ácido abscísico (150). 55 - Síntese da abamina (11) por Asami e colaboradores. 56 - Síntese da abamina SG (54) por Asami e colaboradores. 	a. 78 78 79 79 30 30 34 36 36
Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (Esquema (58 – Reação de proteção da amina 145 com n-BuLi e cloroformato de metil 7 59 – Reação de proteção da amina 145 com hidróxido de sódio e cloroforma 7 60 – Reação de Heck-Matsuda entre o carbamato alílico 148 e 46i. 7 61 – Redução do grupo carboximetil do substrato 149. 7 62 – Provável mecanismo para redução do carbamato 149. 63 – Síntese da naftifina (10). 64 – Biossíntese do ácido abscísico (150). 65 – Síntese da abamina (11) por Asami e colaboradores. 66 – Síntese da abamina SG (54) por Asami e colaboradores. 67 – Análise retrossintética para as abaminas.	a. 78 to 78 79 79 30 30 34 36 36 37

Esquema 69 – Redução da amida 162 com LiAlH ₄	
Esquema 70 – Geração de alana	
Esquema 71 – Redução da amida 162 com alana gerada <i>in situ</i> a partir de A	\ICl ₃ e LiAIH ₄ . 89
Esquema 72 – Mecanismo proposto para redução de amida 162 com alana.	90
Esquema 73 – Sintese do mesilato 164	90
Esquema 74 – Reação de S_N 2 entre 159 e 164	91
Esquema 75 – Reação de alquilação de 159 com 160	91
Esquema 76 – Síntese total da abamina (11)	92
Esquema 77 – Diferença estrutural entre as abaminas.	95
Esquema 78 – Reação de alquilação de 159 com o cloreto 161	
Esquema 79 – Reação de aminação redutiva entre 159 e 165 em dicloroetar	າວ96
Esquema 80 – Reação de aminação redutiva entre 159 e 165 em THF	
Esquema 81 – Síntese total da abamina SG (54)	
Esquema 82 – Síntese de 2,3 gramas da abamina SG (54)	
Esquema 83 – Síntese do citrato de alverina (169) por Qinggang e colaborad	dores102
Esquema 84 – Reação entre o brometo 167 e a amina 168	
Esquema 85 – Análise retrossintética para a alverina (56)	
Esquema 86 – Reação de acoplamento entre a amina 173 e o sal de diazôni	o 46i 103
Esquema 87 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 173 e o sal de diazô	nio 46a 104
Esquema 88 – Reação entre 177 e cloroformato de etila	
Esquema 89 – Reação de Heck-Matsuda entre 178 e 46a.	
Esquema 90 – Proteção da dialilamina (177) com grupo acetila	
Esquema 91 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 179 e o sal de diazô	nio 46a 105
Esquema 92 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 179 e o sal de diazô	nio 46i 106

Esquema 93 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 179 e o sal de diazônio 46i seguida de redução
Esquema 94 – Reação de redução de 183 com LiAlH ₄ 107
Esquema 95 – Redução da acetamida 183 com alana107
Esquema 96 – Síntese total da alverina (56)
Esquema 97 – Síntese do cloridrato de cinacalcet (55) desenvolvida por Thiel e colaboradores
Esquema 98 – Síntese do cloridrato de cinacalcet (55) através de redução de alquino.
Esquema 99 – Síntese do cloridrato de cinacalcet (55) por acoplamento cruzado 114
Esquema 100 – Síntese do cloridrato de cinacalcet (55) por Mathad e colaboradores. 115
Esquema 101 – Síntese do cloridrato de cinacalcet (55) por Evans
Esquema 102 – Análise retrossintética para o cloridrato de cinacalcet (55)117
Esquema 103 – Reação de alilição da amina (74)118
Esquema 104 – Reação de proteção de 205 com dicarbonato de di- <i>tert</i> -butila118
Esquema 105 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 206 e o sal de diazônio 46p.
Esquema 106 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 206 e o sal de diazônio 46p.
Esquema 107 – Prováveis intermediários C e D na síntese do aduto de Heck β-arilado 209120
Esquema 108 – Reação de proteção da amina 205 com grupo formila
Esquema 109 – Reação de Heck-Matsuda entre 210 e o sal de diazônio 46p seguida de hidrogenação121
Esquema 110 – Reação de deformilação de 212121
Esquema 111 – Síntese total do cloridrato de cinacalcet (55)122
Esquema 112 – Metodologia desenvolvida para reação de Heck-matsuda entre aminas alílicas e sais de arenodiazônio125

Esquema 113 – Sínteses realizadas através da reação-chave de Heck-Matsuda entre aminas alílicas e sais de arenodiazônio
Esquema 114 – Reação de Heck entre 213 e 214 em líquidos iônicos
Esquema 115 – Reação de Heck entre 224 e 220 em [Bu ₄ N]Br136
Esquema 116 – Reutilização do líquido iônico contendo paládio em reação de Heck 136
Esquema 117 – Reação de Heck-Matsuda em líquido iônico137
Esquema 118 – Reação de Heck entre 228 e 46e em líquidos iônicos
Esquema 119 – Reação de Heck-Matsuda entre 228 e 46e em LI quirais139
Esquema 120 – Reação de Heck-Matsuda entre 232 e 46 em [bmim][PF ₆]139
Esquema 121 – Geração de sal de diazônio <i>in situ</i> com NOBF ₄ seguida por reação de Heck-Matsuda
Esquema 122 – Reação de Heck-Matsuda entre 236 e sais de diazônio 46 em [bmim][BF ₄] como solvente141
E squema 123 – Estudo da reação de Heck-Matsuda entre 25 e o sal de diazônio 46e em íquidos iônicos
Esquema 123 – Estudo da reação de Heck-Matsuda entre 25 e o sal de diazônio 46e em íquidos iônicos
Esquema 123 – Estudo da reação de Heck-Matsuda entre 25 e o sal de diazônio 46e em íquidos iônicos.143Esquema 124 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do líquido iônico e do catalisador.144Esquema 125 – Reação de Heck-Matsuda entre 240 e 46 em líquidos iônicos.144
Esquema 123 – Estudo da reação de Heck-Matsuda entre 25 e o sal de diazônio 46e em íquidos iônicos.143Esquema 124 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do líquido iônico e do catalisador.144Esquema 125 – Reação de Heck-Matsuda entre 240 e 46 em líquidos iônicos.144Esquema 126 – Síntese do C-azanucleosídeo 243 e análogo 244.145
Esquema 123 – Estudo da reação de Heck-Matsuda entre 25 e o sal de diazônio 46e em íquidos iônicos. 143 Esquema 124 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do líquido iônico e do 144 Esquema 125 – Reação de Heck-Matsuda entre 240 e 46 em líquidos iônicos. 144 Esquema 126 – Síntese do C-azanucleosídeo 243 e análogo 244. 145 Esquema 127 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do LI e do paládio. 150
Esquema 123 – Estudo da reação de Heck-Matsuda entre 25 e o sal de diazônio 46e em íquidos iônicos. 143 Esquema 124 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do líquido iônico e do 144 Esquema 125 – Reação de Heck-Matsuda entre 240 e 46 em líquidos iônicos. 144 Esquema 126 – Síntese do C-azanucleosídeo 243 e análogo 244. 145 Esquema 127 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do LI e do paládio. 150 Esquema 128 – Reação de Heck-Matsuda com geração <i>in situ</i> do sal de diazônio 245. 151
Esquema 123 – Estudo da reação de Heck-Matsuda entre 25 e o sal de diazônio 46e em íquidos iônicos. 143 Esquema 124 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do líquido iônico e do 144 Esquema 125 – Reação de Heck-Matsuda entre 240 e 46 em líquidos iônicos. 144 Esquema 126 – Síntese do C-azanucleosídeo 243 e análogo 244. 145 Esquema 127 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do LI e do paládio. 150 Esquema 128 – Reação de Heck-Matsuda com geração <i>in situ</i> do sal de diazônio 245. 151 Esquema 129 – Mecanismo de ação do cofator AdoMet (246). 155
Esquema 123 – Estudo da reação de Heck-Matsuda entre 25 e o sal de diazônio 46e em íquidos iônicos. 143 Esquema 124 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do líquido iônico e do 144 Esquema 125 – Reação de Heck-Matsuda entre 240 e 46 em líquidos iônicos. 144 Esquema 126 – Síntese do C-azanucleosídeo 243 e análogo 244. 145 Esquema 127 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do LI e do paládio. 150 Esquema 128 – Reação de Heck-Matsuda com geração <i>in situ</i> do sal de diazônio 245. 151 Esquema 129 – Mecanismo de ação do cofator AdoMet (246). 155 Esquema 130 – C-azanucleosídeo 243 e análogo 244. 157
Esquema 123 – Estudo da reação de Heck-Matsuda entre 25 e o sal de diazônio 46e em íquidos iônicos. 143 Esquema 124 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do líquido iônico e do catalisador. 144 Esquema 125 – Reação de Heck-Matsuda entre 240 e 46 em líquidos iônicos. 144 Esquema 126 – Síntese do C-azanucleosídeo 243 e análogo 244. 145 Esquema 127 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do LI e do paládio. 150 Esquema 128 – Reação de Heck-Matsuda com geração <i>in situ</i> do sal de diazônio 245. 151 Esquema 129 – Mecanismo de ação do cofator AdoMet (246). 155 Esquema 130 – C-azanucleosídeo 243 e análogo 244. 157 Esquema 131 – Síntese do C-azanucleosídeo de Schramm 249a. 160

Esquema 133 – Síntese do C-azanucleosídeo de Schramm 249a por Correia e colaboradores
Esquema 134 – Reação de Heck-Matsuda entre 264 e 46q em líquidos iônicos162
Esquema 135 – Prováveis interações entre 264 e o sal de diazônio 46q em líquidos iônicos
Esquema 136 – Rota sintética a ser desenvolvida para obtenção de 243 e 244163
Esquema 137 – Esterificação do ácido <i>L</i> -piroglutâmico (266)164
Esquema 138 – Proteção de 267 com dicarbonato de di- <i>tert</i> -butila
Esquema 139 – Formação do hemiaminal 269 e variações no pH165
Esquema 140 – Mecanismo proposto para a redução da lactama 268
Esquema 141 – Reação de eliminação e formação da olefina 270166
Esquema 142 – Reação de redução do éster 270 para o álcool 264
Esquema 143 – Reação de Heck-Matsuda 264 e 46q em líquidos iônicos167
Esquema 144 – Reação de Heck-Matsuda entre 264 e o sal de diazônio 46r 168
Esquema 145 – Ciclo catalítico proposto para a reação de Heck-Matsuda entre 264 e 46.
Esquema 146 – Prosposta da formação preferencial do aduto de Heck cis 271b 172
Esquema 147 – Reação de diidroxilação do aduto 271b e racionalização sobre o mecanismo
Esquema 148 – Reação de proteção do diol 272173
Esquema 149 – Reação de alquilação do álcool 273174
Esquema 150 – Reação de alquilação do aduto de Heck 271b
Esquema 151 – Reação de diidroxilação do éter 277175
Esquema 152 – Desproteção de carboxibenzil do diol 279.
Esquema 153 – Remoção do grupo Boc do diol 281176
Esquema 154 – Síntese do <i>C</i> -azanucleosídeo 281

Lista de figuras

Figura 1 – Sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (25 gramas)8
Figura 2 – Aplicações sintéticas da arilação de Heck com sais de diazônio11
Figura 3 – Aminas alílica ariladas17
Figura 4 – Alvos sintéticos deste trabalho
Figura 5 – Produto γ, γ -diarilado 62
Figura 6 – Espectro de RMN ¹ H do composto 57e em CDCI ₃ a 250 MHz
Figura 7 – Espectro de RMN ¹ H do composto 58e em CDCI ₃ a 500 MHz35
Figura 8 – Espectro de RMN ¹ H do composto 59e em CDCI ₃ a 500 MHz
Figura 9 – Espectro de RMN ¹ H do composto 57a em CDCI ₃ a 250 MHz37
Figura 10 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Heck entre a amida 73 e o sal de diazônio 46a no tempo <i>t</i> = 0 min
Figura 11 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Heck entre a amida 73 e o sal de diazônio 46a no tempo $t = 10$ min
Figura 12 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Heck entre a amida 73 e o sal de diazônio 46a no tempo $t = 20$ min
Figura 13 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Heck entre a amida 73 e o sal de diazônio 46a no tempo $t = 30$ min
Figura 14 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Heck entre a amida 73 e o sal de diazônio 46a no tempo $t = 40$ min
Figura 15 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Heck entre a amida 73 e o sal de diazônio 46a no tempo $t = 50$ min
Figura 16 – Medicamentos derivados de 9155
Figura 17 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 62 em CDCl ₃ a 500 MHz60
Figura 18 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 93 em CDCl ₃ a 500 MHz61
Figura 19 – Espectro de RMN de ¹ H do composto 94 em CDCl ₃ a 500 MHz62
Figura 20 – Determinação dos produtos 93 e 9462

Figura 21 – Naftifina (10)69
Figura 22 – Espectro de RMN de H^1 da naftifina (10) em CDCl ₃ a 300 MHz81
Figura 23 – Abamina (11) e abamina SG (54)83
Figura 24 – Espectro de RMN de ¹ H da abamina (11)93
Figura 25 – Espectro de RMN de ¹ H da abamina SG (54) em CDCl ₃ 98
Figura 26 – Alverina (56)
Figura 27 - Espectro de RMN de ¹ H da alverina (56), a 250 MHz, em CD ₃ OD109
Figura 28 – Cloridrato de cinacalcet (55)111
Figura 29 – Espectro de RMN de ¹ H do cloridrato de cinacalcet (55), a 500 MHz, em CD ₃ OD
Figura 30 – NaCl (esquerda) e [bmim][PF6] (direita) à temperatura ambiente132
Figura 31 – Ácidos micólicos
Figura 32 – Relação estrutural AdoHcy (247) e SADAE (248)
Figura 33 – Estudo de modelagem molecular
Figura 34 – N- e C-azanucleosídeos
Figura 35 – <i>C</i> -azanucleosídeos de Schramm160
Figura 36 – Atribuição da razão <i>cis/trans</i> de por RMN de ¹ H (bruto reacional) em C ₆ D ₆ , 250 MHz.
Figura 37 – Espectro de RMN de ¹ H do isômero 271b <i>cis</i> , em CD_3OD , a 25 °C, a 250 MHz.
Figura 38 - Espectro de RMN de ¹ H do isômero 271b <i>cis</i> , em CD ₃ OD, a 57 °C, a 250 MHz.
Figura 39 – Experimentos de NOESY 1D dos compostos 271a e 271b191
Figura 40 – Cromatograma da separação dos isômeros 57e, 58e, 59e
Figura 41 – Cromatograma separação dos isômeros 62, 93, 94185

Lista de tabelas

Tabela 1 – Otimização das condições reacionais.	30
Tabela 2 - Reação de Heck entre a ftalimida alílica (25) e sais de arenodiazôr	1io 46a-n . 33
Tabela 3 – Reação de arilação de Heck-Matsuda das alilaminas	40
Tabela 4 – Reação de arilação de Heck-Matsuda de amidas alílicas monos	substituídas. 43
Tabela 5 – Reação de diarilação de Heck-Matsuda com a ftalimida alílica diazônio 46a.	a (25) e sal 58
Tabela 6 – Comparação dos dados de RMN ¹ H da naftifina (10)	81
Tabela 7 – Comparação dos dados de RMN ¹³ C da naftifina (10).	82
Tabela 8 – Comparação dos dados de RMN ¹ H da abamina (11).	92
Tabela 9 – Comparação dos dados de RMN ¹³ C da abamina (11)	94
Tabela 10 – Comparação dos dados de RMN ¹ H da abamina SG (54)	97
Tabela 11 - Dados de RMN ¹ H obtidos para a alverina (56).	108
Tabela 12 – Dados de RMN ¹ H obtidos para o cloridrato de cinacalcet (55)	122
Tabela 13 – Comparação da reação de Heck entre 220 e 221 em DMF/[Bu4N]Br 135
Tabela 14 – Reação de Heck-Matsuda entre 25 e 46e em líquidos iônicos	148
Tabela 15 – Condições reacionais empregadas para remoção do grupo carbo	xibenzil.174
Tabela 16 – Separação por HPLC dos isômeros 57e, 58e, 59e.	191
Tabela 17 – Separação por HPLC dos isômeros 62, 93, 94.	

Introdução Geral
Reação de Heck

As reações orgânicas catalisadas por metais de transição, em especial por paládio, tem despertado o interesse dos químicos orgânicos. A grande relevância do paládio está atrelada à sua versatilidade, a qual tem sido evidenciada pelas milhares de publicações na área nos últimos cem anos.¹ Como prova do grande impacto da química de paládio na síntese orgânica, em outubro de 2010, Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki foram agraciados pelas suas contribuições nesta área, com o prêmio Nobel de química.

Dentre as reações catalisadas por paládio pode-se destacar a reação de Heck, que é uma das mais importantes ferramentas sintéticas usadas pelos químicos orgânicos para a formação de ligação carbono-carbono.² Tradicionalmente, a reação de Heck é definida como a arilação ou vinilação de uma ligação dupla pelo uso de haletos de arila ou vinila, na presença de base e um catalisador de paládio (Esquema 1). Essa reação foi descoberta no início da década de 1970 por Heck e Mizoroki e estudada mais intensamente por Heck, que fez valiosas contribuições mecanísticas, bem como estudos mais detalhados das condições reacionais. Por essas razões, essa reação é amplamente conhecida como reação de Heck.³

¹ (a) Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis; Negishi, E.-I. Ed.; Wiley-Interscience: New York, 2002. (b) Tsuji, J. Palladium Reagents and Catalysts; Wiley: Chichester, U.K., 2004. (c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. Chem. Rev. **2000**, 100, 3009. (d) Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, 51, 5062. (e) McGlacken, G. P.; Fairlamb, I. J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4011.

² (a) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427. (b) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K. M.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449. (c) H assan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. (d) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. (e) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771. (f) Phan, N. T. S.; Van der Sluys, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609. (g) Kchler, K.; Pröckl, S. S.; Kleist, W. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1585. (h) Schmidt, A. F.; Al Halaiqa, A.; Smirnov,V. V. *Synlett* **2006**, 2861. (i) Heravi, M. M.; Fazeli, A. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1979. (j) Zhao, L.; Li, Z.; Chang, L.; Xu, J.; Yao, H.; Wu, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2066. (k) Trost, B. M.; O'Boyle, B. M.; Hund, D. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9772.

³ (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707. (b) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6896. (c) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320. (d) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133. (e) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083. (f) Heck, R. F. *Pure & App. Chem.* **1979**, *50*, 691. (g) Heck, R. F. *Acc. Chem Res.* **1979**, *12*, 146.



Esquema 1 – Esquema geral da reação de Heck.

Uma das primeiras dificuldades enfrentadas por Heck ao desenvolver a nova metodologia para a formação de ligações carbono-carbono foi a quantidade de catalisador empregada. Heck utilizava quantidade estequiométricas de paládio, o que dificultava a viabilidade da reação. Nesta mesma época, Mizoroki relatou a versão da reação de Heck empregando 50 mol% de cloreto de paládio (II).⁴

Desde sua descoberta, a reação de Heck tem sido ampliada para a utilização de vários substratos, com diferentes grupamentos X (Esquema 1). A natureza desse grupamento, bem como as condições de reação, definem se a espécie de paládio envolvida no mecanismo da reação é neutra ou catiônica.

De maneira simplificada, o ciclo catalítico para a reação de arilação de Heck apresenta quatro etapas principais: adição oxidativa, inserção migratória ou carbopaladação, β-eliminação syn e eliminação redutiva (Esquema 2). A adição oxidativa é a etapa em que o paládio se insere na ligação Ar-X e o número de oxidação do paládio passa de zero a +2. A inserção migratória é a etapa em que ocorre transferência do grupamento arila a olefina, formando uma nova ligação C-C, de maneira concertada. Após a formação da ligação C-C, em sistemas acíclicos ocorre giro da ligação C-C, posicionando um hidrogênio *syn* ao paládio. Dessa forma, acontece a eliminação *syn* de hidropaládio e a formação do aduto de Heck. Por fim, ocorre a eliminação redutiva, que é a etapa em que uma base ou o próprio solvente promove a abstração de um próton da espécie HPdXL₂, levando à redução da espécie de Pd(+2) a Pd(0), regenerando a espécie ativa de paládio ao ciclo catalítico. No mecanismo neutro há normalmente o envolvimento de cloretos, iodetos e brometos de arila ou vinila.

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



Esquema 2 – Ciclo catalítico para o mecanismo neutro da reação de Heck.

Já quando triflatos, sais de diazônio e de iodônio são empregados como substratos nessa reação, a reação procede via mecanismo catiônico, sem necessidade de se utilizar aditivos (Esquema 3). Isso ocorre porque a ligação Pd-X é muito lábil e se ioniza facilmente após a adição oxidativa, dando origem à espécie catiônica de paládio. O mecanismo neutro pode ser convertido no mecanismo catiônico pela adição de cátions fortemente complexantes com haletos, tais como sais de Ag⁺ e Tl²⁺.



Esquema 3 – Ciclo catalítico para o mecanismo iônico da reação de Heck.

Desde a sua descoberta, muitos parâmetros da reação de Heck foram estudados, e alguns ainda continuam passíveis de evolução, dentre os quais os eletrófilos utilizados. Para tal, a melhor e mais direta alternativa aos iodetos de arila empregados por Mizoroki eram os mais baratos e disponíveis brometos e cloretos de arila ou vinila. Esta mudança aparentemente simples foi suficiente para que a etapa de adição oxidativa fosse dificultada devido a maior força da ligação C-X (Esquema 4).



Esquema 4 – Reatividade dos haletos de arila na etapa de adição oxidativa.

Em 1983, Spencer relatou um dos primeiros estudos da reação de Heck empregando fosfinas como ligantes para estabilizar as espécies de paládio (Esquema 5).⁵ O autor empregou diversos brometos de arila **1**, olefinas **2**, acetato de paládio (II) como catalisador,⁶ tri-(*orto*-toluil)fosfina como ligante e acetato de sódio como base, em dimetilformamida, como solvente. As quantidades de paládio utilizadas foram baixas, chegando a 0,0005 mol%, com TON (*turn over number*) de até 134000. Os adutos de Heck **3** foram obtidos em rendimentos de 11 a 99%, sendo que os melhores resultados foram alcançados quando os brometos de arila continham grupos retiradores de elétrons.



Esquema 5 – Reação de Heck entre brometo **1** e olefinas **2**.

Embora tenha trazido avanços à reação de Heck, o uso de bons ligantes, como as fosfinas, para estabilização do paládio tem influência adversa para outras etapas do ciclo catalítico como, por exemplo, a etapa de inserção migratória. Isso se deve ao fato de algumas fosfinas serem estericamente impedidas, o que pode dificultar a inserção do paládio, por questões estéricas. Estas também, normalmente apresentam alto custo, são sensíveis ao ar e a umidade, logo raramente são recuperadas. Isto significa que seu

⁵ Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 101.

⁶ O sais de paládio empregados geram *in situ* espécies de paládio (0), as quais são as espécies ativas no ciclo catalítico da reação de Heck. Por convenção, neste trabalho, os sais de paládio utilizados serão chamados de catalisadores.

custo nem sempre é compensado pelo uso de eletrófilos mais baratos. Nestes termos, a praticidade e versatilidade angariadas pela reação de Heck devido ao uso de fosfinas podem ficar comprometidas.

Reação de Heck-Matsuda

Uma interessante alternativa aos protocolos tradicionais de Heck, a qual tem atraído grande atenção nos últimos anos, é o uso de sais de arenodiazônio como eletrófilos, a chamada reação de Heck-Matsuda.⁷ Curiosamente, dentre os diversos agentes arilantes disponíveis para a reação de Heck, os sais de arenodiazônio estão entre os menos explorados, muito em função da sua reputação de serem instáveis, explosivos e de difícil manuseio.

Os sais de arenodiazônio foram descobertos em 1858 por Griess⁸ e apresentam a estrutura básica R-N₂⁺ X⁻, sendo R um grupo alquila ou arila e X um ânion inorgânico ou orgânico fraco. Embora uma larga variedade de combinações de R e X possa ser efetuada, a natureza de ambos R e X influencia na estabilidade do sal de diazônio, o que muitas vezes limita suas aplicações sintéticas. Os sais de alquildiazônio não são isoláveis e por esta razão são raramente explorados em síntese orgânica. Por outro lado, os sais de arenodiazônio são muito mais estáveis devido à deslocalização de cargas entre o anel aromático e os átomos de nitrogênio. A reputação de compostos instáveis atrelada aos sais de arenodiazônio se deve ao fato de que os primeiros sais sintetizados continham o ânion cloreto como contra-íon. Os sais cloreto de arenodiazônio são instáveis em temperaturas acima de 0 °C e podem ser explosivos.^{7d}

Posteriormente, verificou-se que a estabilidade de sais de arenodiazônio pode ser modulada pela escolha do contra-íon empregado. Sendo assim, os sais tetrafluoroboratos se tornaram os mais utilizados em síntese orgânica.⁹ Estes sais são

⁸ Griess, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *106*, 123.

⁷ (a) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159. (b) Roglans, A.; Pla-Quitana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622. (c) Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403. (d) Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815.

⁹ Flood, D. T. Org. Synth. **1943**, *2*, 295.

muito estáveis, podendo ser preparados em grande quantidade (Figura 1), estocados por meses e manuseados normalmente como outros reagentes.



Figura 1 – Sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (25 gramas).

Os sais de tetrafluoroborato de arenodiazônio **5** podem ser sintetizados facilmente por duas vias, a partir da reação de diazotação de anilinas **4** com nitrito de sódio na presença de ácido tetrafluorbórico (Esquema 6 – caminho reacional 1) ou ácido clorídrico e tetrafluoroborato de sódio (Esquema 6 – caminho reacional 2). Os rendimentos para sua obtenção são normalmente altos. Nos últimos anos, têm sido relatados trabalhos que empregaram sais de diazônio bastante estáveis, como, por exemplo, contendo contraíons carboxilatos,¹⁰ dissulfonimidas,¹¹ hexafluorofosfatos,¹² entre outros.



 $R = H, NO_2, CI, Br, I, OH, Ph, F, CF_3, CN$

Esquema 6 – Síntese de sais de arenodiazônio.

¹⁰ Barbero, M.; Crisma, M.; Degani, I.; Fochi, R.; Perracino, P. *Synthesis* **1998**, 1171.

¹¹ Colas, C.; Goeldner, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1357.

¹² Simunek, P.; Peskova, M.; Bertolasi, V.; Machacek, V.; Lycka, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 8130.

Filimonov e colaboradores realizaram análises de calorimetria diferencial de varredura (*Differential Scanning Calorimetry* – DSC) de sais tosilatos de arenodiazônio e os mesmos demostraram não serem explosivos na faixa de temperatura de 0 a 600 °C.¹³ A estabilização destes sais é atribuída à alta afinidade entre o cátion e o ânion. Quanto menor a distância entre o cátion e o ânion, mais estável será o sal. Estruturas cristalográficas dos sais de diazônio contendo o contra-íon tosilato revelaram que um cátion estava rodeado por 3 ânions tosilatos, com uma distância inter-iônica de 2,7 Å. Por outro lado, o sal instável contendo o contra-íon cloreto, apresentou uma distância inter-iônica maior, ficando na faixa de 3,22 a 3,56 Å.¹⁴

Em função destas características peculiares dos sais de arenodiazônio, eles trouxeram para a reação de Heck, inúmeras facilidades. As reações de Heck empregando sais de diazônio não requerem o uso de fosfinas como ligantes para estabilizar o paládio, consequentemente as reações podem ser realizadas em condições aeróbicas, tornando o processo experimental mais simples. A utilização de sais de diazônio torna as metodologias mais eficientes, fornecendo os produtos arilados mais rapidamente. Além de serem, em geral, mais baratos, os sais de diazônio podem ser obtidos diretamente pela diazotação de anilinas.

A eficiência e a velocidade da reação de Heck-Matsuda estão relacionadas com a facilidade com a qual o paládio realiza a adição oxidativa na ligação C-N₂ gerando espécies de paládio catiônicas altamente reativas durante o ciclo catalítico. Consequentemente, as reações podem ser efetuadas em temperaturas mais brandas.

¹³ Filimonov, V. D.; Trusova, M.; Postnikov, P.; Krasnokutskaya, E. A.; Lee, Y. M.; Hwang, H. Y.; Kim, H.; Chi, K.-W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3961.

¹⁴ Romming, C. Acta Chem. Scand. **1963**, *17*, 1444.

Os primeiros relatos da utilização de sais de diazônio em reação de Heck foram realizados por Matsuda em 1977.^{7a} Por muito tempo essa reação foi pouco explorada, muito em função do advento da reação de Heck tradicional, mas nos últimos anos tem despertado bastante interesse, principalmente pela praticidade experimental.¹⁵ Em termos industriais, a reação de Heck-Matsuda é utilizada pela Syngenta na produção do herbicida prosulfuron[®] (**9**) (Esquema 7).¹⁶



Esquema 7 – Síntese do prosulfuron[®].

No que diz respeito ao desenvolvimento de metodologias para a reação de Heck-Matsuda e sua aplicação na síntese de substâncias de interesse biológico, Correia e colaboradores vem contribuindo significativamente nessa área, tendo aplicado a reação de Heck com sais de diazônio na síntese total de vários compostos biologicamente ativos, naturais ou não-naturais.¹⁷ Dentre eles destacam-se a síntese dos alcalóides

¹⁵ (a) Peñafiel, I.; Pastor, I. M.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3151. (b) Nakano, T.; Miyahara, M.; Itoh, T.; Kamimura, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2161. (c) Rossy, C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. Synthesis, **2012**, *44*, 37.

¹⁶ De Vries, J. G. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086.

¹⁷ (a) Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083. (b) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. Org. Lett. 2000, 2, 3039. (c) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. Synlett 2000, 1037. (d) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 741. (e) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. Org. Lett. 2003, 5, 305. (f) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1553. (g) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D.; Montes de Oca, A. C. B.; Santos, M. A. G.; Santana, C. C. J. Org. Chem. 2005, 70, 1050. (h) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. Org. Lett. 2006, 8, 1657. (i) Burtoloso, A. C. B.; Garcia, A. L. L.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D. Synlett 2006, 3145. (j) da Silva, K. P.; Godoi, M. N.; Correia, C. R. D. Org. Lett. 2007, 9, 2815. (k) Barreto, R. L.; Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D.; Santana, C. C. Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 435. (I) Barreto, R. L.; Nascimbern, L. B. L. R.; Correia, C. R. D. Synth. Commun. 2007, 37, 2011. (m) Machado, A. H. L.; Souza, M. A.; Patto, D. S. C.; Azevedo, L. F. S.; Bombonato, F. I.; Correia, C. R. D. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 1222. (n) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. Adv. Synth. Catal. 2009, 351, 1217. (o) Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. Org. Lett. 2009, 11, 3642. (p) Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 5668. (g) Taylor, J. G.; Correia, C. R. D. Quím. Nova 2010, 33, 2070. (r) Siqueira, F. A.; Taylor, J. G.; Correia, C. R. D. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 2102. (s) Correia, C. R. D.; Taylor, J. G. J. Org. Chem. 2011, 76, 857. (t) da Penha, E. T.; Forni, J. A.; Biajoli, A. F. P.; Correia, C. R. D. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 6342. (u) Taylor, J. G.; Ribeiro, R. S.; Correia, C. R. D. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 3861. (v) Azambuja, F.; Correia, C. R. D. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 42. (x) Correia, C. R. D.; Oliveira, C. C.; Salles, A. G.; Santos,

naturais (-)-codonopsina e (-)-codonopsinina, baclofeno, dos análogos do ácido acromélico, do rolipram, da paroxetina e da policitrina A (Figura 2).



análogo do ácido acromélico

Figura 2 – Aplicações sintéticas da arilação de Heck com sais de diazônio.

Uma proposta de ciclo catalítico envolvendo as reações de Heck-Matsuda foi feita por Correia e colaboradores, através de estudos de espectrometria de massas com ionização por *electrospray*. Esses resultados mostraram as complexas interações que ocorrem na esfera de coordenação do paládio durante a reação de Heck com sais de diazônio (Esquema 8). Os estudos foram conduzidos na reação de arilação do 2,3-diidrofurano **G** com um sal de diazônio genérico, usando Pd₂(dba)₃ como catalisador e acetonitrila como solvente, a temperatura ambiente.¹⁸ Os autores observaram que ocorrem mudanças de ligantes através de uma série de reações em equilíbrio. Inicialmente, as moléculas do solvente substituem o dba (dibenzilidenoacetona) da esfera de coordenação do paládio para formar o complexo Pd(MeCN)₄ **A**. Em seguida ocorre a etapa de adição oxidativa do Pd(0) ao sal de diazônio, dando origem a um intermediário

E. A. F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3325.

¹⁸ Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514.

catiônico de paládio **B** após a eliminação de nitrogênio. O dba volta à esfera de coordenação do paládio, gerando a espécie **C**. Provavelmente, o intermediário **C** esteja envolvido na etapa de inserção migratória, levando à formação da nova ligação C-C. O intermediário **D** sofre β -eliminação *syn*, formando o aduto de Heck **H** e o hidropaládio **E**. Neste caso, ocorre a migração da dupla ligação, porque no carbono α ao oxigênio não há hidrogênio *syn* ao paládio que possa ser eliminado e nem possibilidade de rotação da ligação. A presença da base permite a redução do Pd(II) a Pd(0) pela abstração de um próton do complexo de paládio. Por fim, pode ocorrer a troca de ligantes no paládio, restituindo a espécie de paládio **A**.



Esquema 8 – Ciclo catalítico proposto por Correia e colaboradores para a reação de Heck-Matsuda entre o 2,3-diidrofurano **G** com sais de diazônio.

Tendo em vista as diversas metodologias descritas na literatura para a reação de Heck, envolvendo diferentes catalisadores de paládio, solventes, bases e ligantes podese inferir que não existe um protocolo geral para a reação de Heck e que nenhuma das estratégias pode ser dispensada, já que cada uma possui suas próprias potencialidades e particularidades, complementando uma a outra. Desta forma, o trabalho de pesquisa em uma das mais versáteis e eficientes metodologias para a formação de ligações carbono-carbono ainda está longe de terminar, pois inúmeras são as limitações e novas atuações, de diversas naturezas, que ainda são encontradas, inclusive na reação de Heck-Matsuda. Pode-se destacar as limitações da reação de Heck-Matsuda: a diminuição da quantidade de catalisador de paládio, o uso de sais de diazônio heteroaromáticos e a versão assimétrica da reação que vem sendo desenvolvida em nosso laboratório.

Capítulo 1: Reações de Heck entre Aminas Alílicas e Sais de Arenodiazônio: Aplicação na Síntese de Compostos Bioativos

1. Introdução

A unidade alilamina γ -arilada está presente na estrutura de diversos compostos que apresentam atividade biológica interessante, como a naftifina (**10**, um potente antifúngico),¹⁹ a abamina (**11**, inibidora da biossíntese do ácido abscísico em plantas)²⁰ e a flunazirina (**12**, antagonista seletivo de íons cálcio, utilizada contra enxaquecas, Figura 3).²¹ Em função disso, as aminas alílicas ariladas são frequentemente alvos sintéticos na fabricação de compostos com atividades biológicas interessantes. Assim, diversas metodologias para sua obtenção têm sido estudadas.²²



Figura 3 – Aminas alílica ariladas.

Quando derivados de alilaminas são empregados em reações de Heck tradicionais (utilizando de haletos e triflatos arílicos como agentes arilantes) pode-se observar a formação de uma mistura de produtos $\beta \in \gamma$ arilados (Esquema 9).²³ De maneira geral, há uma preferência para a formação dos produtos β -arilados.

¹⁹ Stutz, A.; Georgopoulos, A.; Granitzer, W.; Petranyi, G.; Berney, D. J. Med. Chem. **1986**, 29, 112.

²⁰ Asami, T.; Han, S.-Y.; Kitahata, N.; Saito, T.; Kobayashi, M.; Shinozaki, K.; Yoshida, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3033.

²¹ Holmes, B.; Brogden, R. N.; Heel, R.C.; Speight, T. M.; Avery, G.S. *Drugs* **1984**, *27*, 6.

 ²² (a) Annoura, H.; Nakanishi, k.; Uesugi, M.; Fukunaga, A.; Imajo, S.; Miyajima, A.; Tamura-Horikawa, Y.; Tamura, S. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, *10*, 371. (b) Saleh, M. A.; Compernolle, F.; Toppet, S.; Hoornaert, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* 1995, 369.
²³ (a) Olafasan Kathada Mathatika and A. (chem. 2007).

²³ (a) Olofsson, K.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7235. (b) Olofsson, K.; Sahlin, H.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 544. (c) Alvisi, D.; Blart, E.; Bonini, B. F.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Zani, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7139. (d) Reddington, M. V.; Bryant, D. C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 181.



Esquema 9 – Reação de Heck com aminas alílicas.

Um dos trabalhos que representa a preferência na formação do produto β -arilado foi desenvolvido por Hallberg e colaboradores no ano 2000 (Esquema 10).^{23a} Neste trabalho a arilação da *N*,*N*-dimetilalilamina (**18**) com triflatos arílicos **17** catalisada por acetato de paládio (3 mol%), utilizando 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) como ligante foi estudada. Para as reações que foram realizadas sob as condições reacionais do método A, empregou-se o aquecimento convencional. Nestes casos, os autores obtiveram rendimentos para o produto β -arilado **19** de 35 a 81%, com uma razão β/γ = 92/08 a 99,5/0,5. Por outro lado, empregando-se o método B, que utilizou irradiação de micro-ondas, os rendimentos foram menores, entre 21 e 48%, com uma razão β/γ = 84/16 a 99,5/0,5. A metodologia desenvolvida se mostrou eficiente tanto para triflatos contendo grupos retiradores, quanto doadores de elétrons.



Método A: CH₃CN, 80-90 °C, 20h. Rend: 35-81% Razão β/γ : 92/8 - 99,5/0,5 Método B: DMF, micro-ondas, 3-6 min. Rend: 21-48% Razão β/γ : 84/16-99,5/0,5

Esquema 10 – Arilação da *N*,*N*-dimetilalilamina (**18**) com triflatos arílicos.

No ano de 2001, o mesmo grupo de pesquisa publicou outro interessante trabalho nessa área (Esquema 11).^{23b} Os autores realizaram diversas reações de acoplamento de Heck entre a *N*-Boc alilamina (**22**) e triflatos arílicos **21**, empregando condições reacionais semelhantes àquelas utilizadas no trabalho anterior. Quando foi utilizado o aquecimento convencional, o tempo reacional foi de 20 horas, ao passo que, quando foi usada a irradiação por micro-ondas, o tempo ficou entre 3 e 6 minutos, porém, a regiosseletividade foi diminuída.



Esquema 11 – Reação de Heck entre 22 e triflatos arílicos 21.

Nesse mesmo trabalho, a ftalimida alílica (25) foi empregada em reações de acoplamento de Heck com triflatos arílicos 21, sob condições semelhantes as do esquema anterior. Para este caso, pôde-se observar que os rendimentos e regiosseletividades na formação dos adutos de Heck 26 e 27 foram moderados e inferiores aos obtidos com a alilamina 22. Outro fator relevante foi o alto tempo reacional, que variou de 2 a 4 dias (Esquema 12).



R = OMe, H, Me, Cl, MeCO Condição A: 80-90 °C, 2-4 dias. Rend. 9-65% - Razão β/γ: 50/50 - 99,5/0,5 Condição B: micro-ondas, 5-6 min. Rend. 6-24% - Razão β/γ: 50/50 - 99,5/0,5

Esquema 12 - Reação entre a ftalimida alílica (25) e triflatos arílicos 21.

Mais recentemente, Baxter e colaboradores desenvolveram um protocolo para a formação de anéis indólicos através de reacões sequenciais de Heck/ciclização/isomerização.²⁴ Neste trabalho, os autores empregaram diversos triflatos arílicos contendo o grupo cloro na posição orto 28 e submeteram à reação de Heck frente à N-Boc alilamina (22) (Esquema 13). Para isto, foram utilizados acetato de paládio (3) mol%) como catalisador, dppf (10 mol%) como ligante e acetato de sódio como base, em acetonitrila, sob aquecimento. Nesta etapa foi verificada apenas formação do isômero β arilado 29. Em seguida, em procedimento "one pot" foi realizada a ciclização intramolecular entre o cloreto de arila e o carbamato, catalisado por acetato de paládio na presença do ligante XPhos (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil), fornecendo o produto ciclizado **30**. Por fim, foi carreada a reação de isomerização para formação do anel indólico, pelo tratamento do composto **30** com ácido canforsulfônico (ACS). Ao final das três etapas o indol 31 foi isolado em rendimentos que variaram entre 54 e 80%.



Esquema 13 – Formação de indol via reações sequenciais de Heck/ciclização/isomerização.

Os trabalhos que relatam a γ -arilação de aminas alílicas empregaram a *N*,*N*-diBoc alilamina (**33**) como substrato, a qual possui 2 grupamentos volumosos ligados ao átomo de nitrogênio. Acredita-se que impedimento estérico provocado pelos dois grupamentos Boc dificulte a inserção do anel benzênico na posição β , facilitando a transferência para o carbono γ .

²⁴ Baxter, C. A.; Cleator, E.; Alam, M.; Davies, A. J.; Goodyear, A.; O'Hagan, M. Org. Lett. **2010**, *12*, 668.

Um interessante trabalho que relata a γ -arilaçãode alilaminas foi desenvolvido por Dong e Busacca em 1997 (Esquema 14).²⁵ Os autores sintetizaram as triptaminas **35**, sendo que a primeira etapa da síntese envolveu a reação de Heck entre bromo e iodoanilinas **32** e a alilamina **33**. Esta reação foi realizada utilizando-se acetato de paládio (5 mol%) como catalisador, tri-(*orto*-toluil)fosfina (10 mol%) como ligante e trietilamina como base, em acetonitrila, sob refluxo durante 4 horas. Os respectivos adutos de Heck **34** com diferentes substituintes (Cl, Br, CF₃, Me, OMe) foram obtidos com rendimentos que variaram entre 50 e 78%. Posteriormente, eles foram submetidos à reação de hidroformilação catalisada por ródio, seguida por desidratação para formação do anel indolínico. As triptaminas **35** puderam ser obtidas, após 70 horas, em rendimentos que variaram entre 32 e 69% para esta etapa.



Esquema 14 – Reação de Heck entre 32 e haletos arílicos 32.

Outro trabalho que relatou a obtenção preferencial de γ -arilalilaminas foi desenvolvido por Ripin e colaboradores (Esquema 15).²⁶ Neste caso, os autores objetivaram a obtenção do composto CP-724-714 (**39**), o qual é utilizado no tratamento contra câncer ovariano, entre outros. Para tanto, a síntese de **39** teve como etapa-chave a reação de Heck entre aminas alílicas e o iodeto de arila **36**, visando obter o sistema γ -

²⁵ Dong, Yong.; Busacca, C. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6464.

²⁶ Ripin, D. H.; Bourassa, D. E.; Brandt, T.; Heather, N. F.; Castaldi, M. J.; Hawkins, J.; Johnson, P. J.; Massett, S. S.; Neumsnn, K.; Phillips, J.; Raggon, J. W.; Rose, P. R.; Rutherford, J. L.; Sitter, B.; Stewart, A. M.; Vetelino, M. G.; Wei, L. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 440.

arilalilamina **38** com configuração *E*. Assim, foram testadas diversas condições reacionais para promover a reação de Heck entre o iodeto **36** e aminas alílicas com diferentes grupos de proteção (Me, ftalimida, Ac, Boc, CN, MeOCH₂CO). Ao final destes experimentos, o produto *γ*-arilado foi obtido em alta regiosseletividade e rendimento, apenas quando a *N*,*N*-diBoc alilamina (**33**) foi utilizada. As etapas seguintes envolveram a remoção dos grupamentos Boc e a acilação do átomo de nitrogênio, formando o produto final CP-724,714 (**39**). Cabe ressaltar que esta síntese foi realizada em larga escala, sendo o composto **39** obtido em 91,6 Kg.



Esquema 15 – Síntese do composto anticâncer CP-724,714 (39).

Em 2012, Xiao e colaboradores relataram estudos da reação de Heck entre diversos brometos de arila **40** e aminas alílicas diprotegidas **41** (Esquema 16).²⁷ Este protocolo utilizou acetato de paládio (1 mol%), (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxila (TEMPO) ou hidroquinona (HQ) e acetato de sódio como base, em dimetilformamida a 100 °C. Os adutos de Heck γ -arilados foram obtidos preferencialmente (razão γ/β -arilado: 98/2 – 99/1), em rendimentos que variaram entre 75 e 91%. Segundo os autores, a utilização de TEMPO ou de hidroquinona evitou a polimerização da olefina e estes podem ter atuado como ligantes para estabilização de intermediários de paládio. É proposto no artigo um provável intermediário da reação, um ciclo de 6 membros onde a

²⁷ Jiang, Z.; Zhang, L.; Dong, C.; Ma, B.; Tang, W.; Xu, L.; Fan, Q.; Xiao, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4919.

amina alílica atua como ligante bidentado para o paládio, coordenando-se a ele através da ligação dupla e do átomo de oxigênio da carbonila (Esquema 16).²⁸ Segundo os autores, a formação deste intermediário cíclico de 7 membros acabaria por facilitar a γ -arilação em detrimento a β .



Esquema 16 - Reação de Heck entre 40 e 41.

No ano de 2011, enquanto este trabalho de tese de doutorado sobre a reação de arilação de Heck-Matsuda com aminas alílicas estava sendo finalizado, Cacchi e colaboradores publicaram estudos semelhantes aos que vinham sendo desenvolvidos (Esquema 17).²⁹ A metodologia de Cacchi relatou reações de arilação de Heck-Matsuda com aminas alílicas, empregando a N,N-(Boc)₂-alilamina (**33**) e diversos sais de arenodiazônio **44**, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons. Para os sais de arenodiazônio contendo grupos retiradores de elétrons, a base usada foi carbonato de cálcio e o solvente foi metanol. Já para os demais sais de arenodiazônio, a base empregada foi acetato de sódio e acetonitrila como solvente. Os rendimentos obtidos para os aduto de Heck **45** foram de moderados a excelentes. Os autores não comentaram sobre a presença dos isômeros γ -arilados de configuração *cis* e β -arilados.

²⁸ Pan, D.; Chen, A.; Su.; Zhou, W.; Li, S.; Jia, W.; Xiao, J.; Liu, Q.; Zhang, L.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4729.

²⁹ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Sferrazza, A. Org. Biomol. Chem. **2011**, *9*, 1727.



Esquema 17 - Reação entre amina alílica 33 e sais de arenodiazônio 44.

Cacchi e colaboradores comentaram ainda que quando foi utilizada a *N*-Bocalilamina (**22**), os adutos de Heck **47** e **48** foram obtidos em apenas 57% de rendimento, com uma razão γ/β : 3/1 (Esquema 18). De maneira geral, esta metodologia para a γ arilação de aminas alílicas somente foi eficiente quando se utilizou a amina alílica volumosa contendo dois grupamentos Boc ligados ao átomo de nitrogênio, semelhantemente aos demais trabalhos que empregaram haletos e triflatos de arila.



Esquema 18 – Reação de Heck entre 22 e sal de arenodiazônio 46a.

Em todos os trabalhos que envolveram a reação de Heck tradicional entre haletos ou triflatos arílicos e alilaminas foram utilizados solventes pré-tratados, atmosferas inertes e altos tempos reacionais. Nestas metodologias foi necessário o uso de fosfinas, as quais são requeridas com a finalidade de se estabilizar a espécie ativa de paládio zero. Contudo, existem situações em que o emprego de fosfinas é indesejado e faz-se necessário lançar mão de novas metodologias livres de fosfinas.

Além das inúmeras vantagens de sais de diazônio, outro fator que contribuiu para empregar as aminas alílicas na reação de Heck com sais de diazônio foi o estudo realizado em nosso grupo, que relatou a reação de Heck entre acetatos alílicos **49** e diferentes sais de diazônio **50**, levando exclusivamente ao produto γ -arilado com configuração *E* **51** (Esquema 19).¹⁷⁰ Os produtos arilados **51** foram obtidos em excelentes rendimentos, empregando-se condições brandas de temperatura e baixos tempos reacionais. Devido à grande similaridade estrutural entre as aminas alílicas **52** e acetatos alílicos **49**, acredita-se que altos níveis de seletividade seriam alcançados em favor da formação das γ -arilalilaminas com configuração *E* **53**. E em função de, até o início deste trabalho, não haver nenhum relato na literatura da reação de Heck entre aminas alílicas e sais de diazônio, objetivou-se a estudar esta reação, para verificar quais os rendimentos e seletividades seriam alcançados.



Esquema 19 – Reação de Heck com ésteres e aminas alílicas.

2. Objetivos

Em vista dos resultados relatados por outros grupos de pesquisa quando haletos e triflatos arílicos foram empregados como agentes arilantes, juntamente com o grande interesse de nosso grupo em reações de Heck-Matsuda envolvendo sais de arenodiazônio, os objetivos desse trabalho foram (Esquema 20):

- estudar sistematicamente a reação de arilação de Heck-Matsuda envolvendo sais de arenodiazônio com aminas alílicas. Nesse estudo, planejou-se avaliar alguns parâmetros reacionais para a obtenção da melhor condição reacional, tais como: tipo e quantidade de catalisador de paládio, solvente, aditivos, temperatura e tempo reacional.

- empregar diferentes sais de arenodiazônio contendo grupos eletrodoadores, eletroretiradores e neutros na reação de Heck-Matsuda com derivados de aminas alílicas.

- realizar variações nas estruturas das aminas alílicas, no intuito de investigar seu comportamento frente às reações de Heck-Matsuda com sais de arenodiazônio.



 R^3 = 4-OMe, 2-OMe, 4-Cl, 3,4-(Cl)₂, 4-I, 4-Br, 4-F, 3-F, H, 4-Me, 4-NO₂



- estudar através de espectrometria de massas por ionização de *electrospray* o mecanismo da reação de Heck-Matsuda com aminas alílicas.

- aplicar o protocolo desenvolvido na obtenção de compostos bioativos. Neste sentido, planejou-se realizar sínteses eficientes e curtas para a naftifina (10), abamina (11), abamina SG (54), alverina (56) e cloridrato de cinacalcet (55) tendo como etapachave a reação de Heck-Matsuda com derivados de aminas alílicas.



Figura 4 – Alvos sintéticos deste trabalho.

3. Apresentação dos Resultados e Discussão

3.1. Estudos da Reação de Monoarilação de Heck-Matsuda com aminas alílicas

Neste contexto, objetivou-se estudar a reação de arilação de Heck-Matsuda entre derivados de alilaminas e sais de arenodiazônio para verificar a seletividade que seria favorecida neste sistema. Para tanto, optou-se por utilizar a ftalimida alílica (**25**) e o sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**) utilizando-se Pd₂(dba)₃ como catalisador sob diversas condições reacionais (Esquema 21).



Esquema 21 – Reação de Heck entre a ftalimida alílica (25) e 46a.

Inicialmente, realizou-se a síntese da ftalimida alílica (**25**) a partir da reação entre o anidrido ftálico (6**0**) e a alilamina (**61**) em ácido acético, sob irradiação de micro-ondas (Esquema 22). Após duas horas de reação, o produto desejado **25** foi isolado em 91% de rendimento.



Esquema 22 – Síntese da ftalimida alílica (25).

Tendo em mãos o composto **25**, foram iniciados os estudos de otimização das condições reacionais para a reação de Heck entre a ftalimida alílica (**25**) e o sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**) visando a formação exclusiva do aduto de Heck γ -arilado de configuração *trans* (Tabela 1).



#	Razão	Solvente	Base	T (°C)	t (h)	Rend. ^a	Razão
	olefina/sal					(%)	57a/58a/59a
1 [°]	1/1,2	PhCN	NaOAc	25	1	90	89/4/7
2 ^b	1/1	PhCN	NaOAc	25	1	94	89/4/7
3	1,2/1	PhCN	NaOAc	25	1	99	89/4/7
4 ^c	1,2/1	PhCN	NaOAc	25	1	65	90/6/4
5	1,2/1	CH₃CN	NaOAc	25	1	53	88/7/5
6	1,2/1	PhCN	Ag ₂ CO ₃	100	4	58	89/5/6
7	1,2/1	PhCN	X N	80	24	83	92/1/7

^a A reação foi realizada em sistema aberto, utilizando a ftalimida alílica (25), o sal de arenodiazônio 46a, Pd₂(dba)₃, base (3 equiv, 0,75 mmol) e solvente (1 mL). Os rendimentos se referem à mistura de isômeros (uma mancha na análise por CCD).
^b Formação do produto ½, diarilado 62. ^c 2 mol% Pd₂(dba)₃.

Primeiramente, foram empregadas as condições reacionais otimizadas em nosso grupo de pesquisa para a arilação de ésteres alílicos (Tabela 1 – entrada 1). Assim, utilizou-se a ftalimida alílica (**25**), sal de diazônio **46a**, $Pd_2(dba)_3$ e acetato de sódio (3 equivalentes), em benzonitrila como solvente, à temperatura ambiente (Tabela 1 – entrada 1). Ao final da reação, o produto arilado foi obtido em 90% de rendimento, em uma razão γ -trans/ γ -cis/ β -arilado= 89/4/7. Foi observada a formação do produto γ , γ -

diarilado **62** em aproximadamente 10% de rendimento (Figura 5). Provavelmente, isso se deve ao excesso de sal de diazônio presente no meio reacional (1,2 equivalentes).



Figura 5 – Produto γ , γ -diarilado **62**.

Para evitarmos a formação do produto γ, γ -diarilado **62** diminuiu-se a quantidade de sal de diazônio. Desta forma, a reação foi realizada empregando-se apenas 1 equivalente do sal de diazônio 46a e da ftalimida alílica (25) (Tabela 1 – entrada 2). Neste caso, o produto desejado 57a foi observado em 94% de rendimento, sendo que ainda foi verificada a formação do aduto γ , γ -diarilado 62. Empregando-se excesso da ftalimida alílica (25) (1,2 equivalentes), o aduto 57a foi obtido em 99% de rendimento, na mesma razão isomérica obtida anteriormente e não houve a formação do produto diarilado 62. (Tabela 1 – entrada 3). Adicionalmente, foi realizada a reação diminuindo-se a guantidade do catalisador $Pd_2(dba)_3$ de 4 mol% para 2 mol% (Tabela 1 – entrada 4). Ao final da reação, o produto foi isolado em menor rendimento, neste caso, 65%, em uma razão 57a/58a/59a = 90/6/4. Outro experimento realizado foi a substituição do solvente reacional benzonitrila por acetonitrila (Tabela 1 – entrada 5). O uso de acetonitrila facilitaria a purificação dos adutos de Heck, uma vez que utilizando-se a benzonitrila, é necessário uma purificação por coluna cromatográfica, em virtude do seu alto ponto de ebulição (188-191 °C). Infelizmente, o rendimento para esta reação foi de 58% e a razão **57a/58a/59a** = 89/5/6.

Por fim, foram avaliadas duas bases mais fortes, carbonato de prata (Tabela 1 – entrada 6) e a 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (Tabela 1 – entrada 7). O objetivo foi verificar se uma base mais forte que acetato de sódio poderia facilitar a etapa de eliminação redutiva, diminuindo a concentração de hidreto de paládio na reação, o qual poderia estar

realizando a isomerização do produto *trans*, gerando o isômero *cis* (Esquema 23). Nestes casos, os rendimentos para o produto desejado **57a** foram inferiores aos obtidos com acetato de sódio (Tabela 1 – entradas 6 e 7). Ao final destes experimentos, as melhores condições reacionais para formação de **57a** foram aquelas que empregaram ftalimida alílica (**25**) (1,2 equivalentes) com relação ao tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**), Pd₂(dba)₃ (4 mol%) e acetato de sódio (3 equivalentes) em benzonitrila (Tabela 1 – entrada 3).



Esquema 23 – Possível isomerização do aduto trans 57a com hidreto de paládio.

Cabe salientar, que Hallberg e colaboradores utilizaram a ftalimida alílica (**25**) em reações de Heck, empregando triflatos de arila como agentes arilantes e foram obtidos os adutos β -arilados em rendimentos moderados a baixos.^{23b}

Em função do sucesso obtido na reação de arilação entre a ftalimida alílica (**25**) e o sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**), decidiu-se ampliar o escopo da reação e avaliar seu desempenho frente a diversos sais de diazônio (Tabela 2).

Analisando-se a Tabela 2 pode-se verificar que foram utilizados sais de diazônio volumosos, impedidos estericamente e contendo grupos fortemente retiradores e doadores de elétrons. Em todos os casos os adutos de Heck foram obtidos em excelentes rendimentos, com alta régio- e estereosseletividades em favor do isômero γ -arilado de configuração *trans*. Cabe salientar que substituintes halogenados no sal de diazônio foram bem tolerados nessas condições de reação, sem competição da adição oxidativa na ligação C-X, especialmente quando R¹ = I (Tabela 2 - entrada 8). Quando foi usado o sal de diazônio substituído com o grupo naftila **46j**, o produto de configuração *trans* foi observado quase que exclusivamente (**57j/58j/59j =** 98/0/2), não sendo verificada a formação do isômero *cis* (Entrada 10).

cis

 β -arilado

$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & &$	$\frac{4 \text{ mol } \%)}{\text{CN, t.a.}} \xrightarrow[]{0} \\ \xrightarrow[]{1} $		
	57a-n	58a-n	59a-n

trans

Tabela 2 - Reação de Heck entre a ftalimida alílica (25) e sais de arenodiazônio 46a-n.

#	R'	Tempo (h)	Rend. (%) ^a	Razão 57/58/59
1	4-OMe, 46a	1	99	57a/58a/59a = 89/4/7
2	2-OMe, 46b	2	93	57b/58b/59b = 92/3/5
3	4-Cl, 46c	1	95	57c/58c/59c = 89/7/4
4	3,4-(Cl) ₂ , 46d	2	82	57d/58d/59d = 93/5/2
5 ^b	4-F, 46e	4	91	57e/58e/59e = 95/2/3
6	3-F, 46f	1	99	57f/58f/59f = 92/5/3
7	4-Br, 46g	1	98	57g/58g/59g = 91/6/3
8	4-l, 46h	2	96	57h/58h/59h = 86/9/5
9	H, 46i	1	99	57i/58i/59i = 93/4/3
10	2-naftil, 46j	3	98	57j/58j/59j = 98/0/2
11	4-Ph, 46k	5	97	57k/58k/59k = 92/4/4
12 ^c	4-NO ₂ , 46	2	86	571/581/591 = 92/6/2
13	3,4-(-OCH ₂ O-), 46m	2	84	57m/58m/59m = 86/7/7
14	4-Me, 46n	1	95	57n/58n/59n = 91/4/5

^a A reação foi realizada em sistema aberto, utilizando a ftalimida alílica (25) (0,062 g, 0,3 mmol), o sal de arenodiazônio apropriado (0,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (4 mol%, 10 mg), acetato de sódio (3 equiv, 0,75 mmol, 0.061 g) e benzonitrila (1 mL). A reação foi realizada à temperatura ambiente e o progresso da reação foi acompanhado pela extrusão de N₂. Os rendimentos se referem à mistura de isômeros (uma mancha na análise por CCD). ^b Os compostos 57e, 58e e 59e foram separados por HPLC preparativo e caracterizados. A razão entre os regioisômeros foi baseada na integração dos sinais de ¹H RMN apropriada para cada regioisômero. ^c A reação foi realizada à temperatura de 80 °C.

Em função de não termos conseguido separar os isômeros γ -arilados e o β -arilado (apenas uma mancha na análise CCD), a mistura de compostos foi separada por HPLC preparativo e os 3 isômeros foram caracterizados. Neste caso, os produtos escolhidos para esta separação foram aqueles que continham o substituinte 4-flúor no anel aromático.

O espectro de RMN de ¹H para o isômero majoritário γ -arilado de configuração *trans* **57e** é apresentado na Figura 6. Cabe destacar os sinais referentes ao sistema vinílico *trans*: em 6,62 ppm pode-se verificar o dubleto (constante de acoplamento *trans* com J = 15,8 Hz característico para este tipo de sistema). Em 6,17 ppm pode-se verificar o dubleto de tripletos (constante de acoplamento *trans* com J = 15,8 Hz característico para este tipo de sistema). Em 6,17 ppm pode-se verificar o dubleto de tripletos (constante de acoplamento *trans* com J = 15,8 Hz e acoplamento com CH₂ vizinho com J = 6,49 Hz).



Figura 6 – Espectro de RMN ¹H do composto 57e em CDCI₃ a 250 MHz.

O espectro de RMN de ¹H do isômero γ -arilado de configuração *cis* **58e** é apresentado na Figura 7. Cabe destacar os sinais referentes ao sistema vinílico *cis*: em 6,60 ppm pode-se verificar o dubleto (constante de acoplamento *cis* com *J* = 11,4 Hz). Em 5,67 ppm pode-se verificar o dubleto de tripletos (constante de acoplamento *cis* com *J* = 11,5 Hz e acoplamento com CH₂ vizinho com *J* = 6,49 Hz).



Figura 7 – Espectro de RMN ¹H do composto **58e** em CDCl₃ a 500 MHz.

O espectro de RMN de ¹H para o isômero β -arilado **59e** é apresentado na Figura 8. Cabe destacar os sinais referentes ao sistema vinílico: em 5,41 ppm pode-se verificar a presença de um singleto e em 5,20 ppm a presença de um aparente tripleto.



Figura 8 – Espectro de RMN ¹H do composto **59e** em CDCl₃ a 500 MHz.

Este padrão de multiplicidade e deslocamento referentes aos espectros de RMN ¹H dos produtos **57e**, **58e**, **59e** se repetem para todos as demais aminas alílicas ariladas. Desta forma, a atribuição das proporções entre os isômeros de todas as aminas alílicas ariladas foram feitas por RMN ¹H, baseados nos espectros das Figura 6 - Figura 8. Como exemplo, a atribuição das proporções de produtos **57a**, **58a**, **59a** contendo o grupo 4-metóxi é apresentada na Figura 9. Através da integração dos sinais referentes aos isômeros γ -trans, γ -cis e β -arilado, chegou-se a razão **57a**/**58a**/**59a** = 89:4:7 (Figura 9).



Figura 9 – Espectro de RMN ¹H do composto 57a em CDCl₃ a 250 MHz.

Para avaliarmos a aplicabilidade desta metodologia em escala de 1 grama, a reação foi realizada em escala de 5 mmols. Para tanto, empregou-se a ftalimida alílica (25) e o sal tetrafluoroborato de 4-fluorbenzenodiazônio (46e) (Esquema 24). Ao final da reação o produto foi purificado por cromatografia por coluna com sílica "*flash*" e forneceu 1,405 g (91% de rendimento) do produto arilado, em uma razão 57e/58e/59e = 96/2/2 (somente uma mancha na análise por CCD). A mistura de isômeros foi dissolvida em clorofórmio e o produto majoritário γ -arilado de configuração *trans* 57e foi recristalizado na sua forma pura, em 83% de rendimento.


O isômero **57e** foi recristalizado em CHCl₃ (83% de rendimento)

Esquema 24 – Reação de Heck-Matsuda em escala 5 mmols.

Em vista desses bons resultados, foi avaliada a generalidade do método, empregando-se aminas alílicas com diferentes padrões de substituição. Para isso, foram sintetizados derivados de alilaminas mono e dicarbonilados que foram empregados na reação de Heck frente a diferentes sais de arenodiazônio. As alilaminas escolhidas foram àquelas utilizadas anteriormente em trabalhos envolvendo as reações de Heck tradicionais. Primeiramente, a amina alílica (61) foi tratada com dicarbonato de di-*tert*-butila, na presença de imidazol, levando ao produto monoprotegido 22 em 85% de rendimento (Esquema 25 – equação 1). Posteriormente, a amina alílica 22 foi empregada na obtenção da *N*,*N*-di-Boc-alilamina 33. Para tanto, 22 foi tratado com *n*-BuLi e o ânion gerado foi capturado com dicarbonato de di-*tert*-butila (Esquema 25 – equação 2). Ao final de duas horas de reação, o produto diprotegido 33 foi isolado em 62% de rendimento.





Posteriormente, a amina alílica **22** foi tratada com *n*-BuLi e o ânion gerado capturado com cloroformato de metila (Esquema 26 – equação 1). O produto protegido **63** foi obtido em 71% de rendimento. Adicionalmente, a amina alílica *N*-Boc protegida **22** foi tratada com *n*-BuLi e o ânion gerado capturado com anidrido acético (Esquema 26 - equação 2). O produto *N*-acetilado **64** foi isolado em 80% de rendimento.



Esquema 26 – Síntese de aminas alílicas dicarboniladas.

Foi realizada ainda a alilação da oxazolidinona (65) a partir do tratamento com hidreto de sódio e posterior captura do ânion formado com brometo de alila (66) (Esquema 27). O produto alilado 67 foi isolado em 65% de rendimento.



Esquema 27 – Sintese da oxazolidina alílica (67).

De posse das aminas alílicas sintetizadas, foram iniciados os estudos da reação de Heck-Matsuda frente a diferentes sais de arenodiazônios **46** (Tabela 3). Analisando-se a Tabela 3, pode-se verificar que todos os adutos de Heck foram obtidos em excelentes rendimentos e alta régio- e estereosseletividades, tanto para o sal doador de elétrons tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio, quanto retiradores como tetrafluoroborato de 3-bromobenzenodiazônio e 4-clorobenzenodiazônio. Outro fator relevante foi o caso

da *N*-Boc-alilamina (**22**) que contém a unidade NH livre (Tabela 3 - entrada 7). Nesta reação, o aduto de Heck foi obtido em rendimento de 77%, com alta régio- e estereosseletividade. Vale a pena ressaltar, que pela metodologia de Cacchi,²⁹ este aduto foi obtido em 57%, com uma razão γ -arilado/ β -arilado 3/1.

Cabe salientar que quando foi empregada a *N*,*N*-dimetil alilamina (**18**) não foi observada a formação do aduto de Heck (Tabela 3 – entrada 9). Acredita-se que neste caso, ocorreu a inativação do catalisador de paládio devido a uma possível coordenação com o átomo de nitrogênio da amina secundária.

Tabela 3 – Reação de arilação de Heck-Matsuda das alilaminas.



#	R^1, R^2	R^3	Rend. (%) ^a	Razão 68/69/70
1	$R^{1}=CO_{2}Me, R^{2}=Boc, 63$	4-OMe	93	68a/69a/70a = 91/5/4
2	R ¹ =CO ₂ Me, R ² = Boc, 63	4-Cl	92	68b/69b/70b = 93/4/3
3	R ¹ =CO ₂ Me, R ² = Boc, 63	3-Br	91	68c/69c/70c = 93/4/3
4	R^1 , $R^2 = Boc$, 33	4-OMe	83	68d/69d/70d = 93/2/5
5	R ¹ =COMe, R ² = Boc, 64	4-OMe	98	68e/69e/70e = 92/3/5
6	R ¹ =COMe, R ² = Boc, 64	4-Cl	93	68f/69f/70f = 92/2/6
7 ^b	R ¹ =H, R ² = Boc, 22	4-OMe	77	68g/69g/70g = 89/2/9
8	(-CO ₂ CH ₂ CH ₂ -), 67	4-OMe	88	68h/69h/70h = 91/5/4
9	R ¹ = R ² =Me, 18	4-OMe	-	-

^a A reação foi realizada em sistema aberto, utilizando a amina alílica apropriada (0,3 mmol), o sal tetrafluoroborato de arenodiazônio apropriado (0,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (4 mol%, 10 mg), acetato de sódio (3 equiv, 0,75 mmol, 0.061 g) e benzonitrila (1 mL). A reação foi realizada à temperatura ambiente e o progresso da reação foi acompanhado pela extrusão de N₂. Os rendimentos se referem à mistura de isômeros (uma mancha na análise por CCD). ^b Foram utilizados 1,2 equivalentes do sal de diazônio e 8 mol% de Pd₂(dba)₃.

Frente aos excelentes resultados na reação de Heck-Matsuda entre a amina alílica monocarbonilada contendo a unidade NH livre, decidiu-se preparar diferentes amidas

alílicas e a tosilamida alílica e investigar a reação de Heck com diversos sais de arenodiazônio. Inicialmente, preparou-se a 4-fluorbenzamida alílica (**73**) a partir do ácido 4-fluorbenzóico (**71**) (Esquema 28 – equação 1). O ácido **71** foi tratado com cloreto de tionila para a geração do cloreto de acila correspondente **72**. Em seguida, o cloreto **72** foi capturado com a amina alílica (**61**) em meio básico. Após 24 horas de reação, a amida **73** foi obtida em 85% de rendimento para as duas etapas. Já a amida derivada do ácido benzóico foi obtida pela reação do cloreto de benzoíla (**74**) com a amina alílica (**61**) na presença de trietilamina (Esquema 28– equação 2). A benzamida alílica (**75**) foi isolada em 91% de rendimento.



Esquema 28 – Síntese de benzamidas alílicas.

Adicionalmente, foi preparada a tosilamida alílica (**76**) através do tratamento da amina alílica (**61**) com o cloreto de tosila na presença de trietilamina (Esquema 29 – equação 1). Após 24 horas de reação, a tosilamida **76** foi isolada em 91% de rendimento. Para realizarmos a síntese da formamida alílica (**77**) foi efetuado o tratamento da amina alílica (**61**) com formato de etila (Esquema 9 – equação 2). Ao final da reação, a formamida **77** foi isolada em 80% de rendimento.



Esquema 29 – Síntese de amidas alílicas.

A síntese da acetilamida **78** foi realizada a partir da reação entre a amina alílica (**61**, foi o solvente da reação) e o anidrido acético (Esquema 30). Ao final da reação, a amida acetilada **78** foi isolada em 73% de rendimento.



Esquema 30 – Síntese de acetilamidas.

A trifluorometilacetilamida **79** foi preparada pelo tratamento da alilamina (**61**) com piridina, seguida pela adição de anidrido trifluoroacético (ATFA, Esquema 31). Ao final da reação a amida **79** foi isolada em 80% de rendimento.



Esquema 31 – Síntese da trifluorometilamida (79).

De posse das aminas alílicas monocarboniladas, foram iniciados os estudos das reações de Heck-Matsuda com diferentes sais de arenodiazônio (Tabela 4).

	$H_{N_{2}}$ Ar-N ₂ BE $\frac{Pd_{2}(dba)}{Pd_{2}(dba)}$	B_3 (4 mol %)	1~
	R ¹ NaO/	Ac, PhCN, N	Ar
	46 t.a	., 1-3 n 80a-n	1
#	R'	Ar	Rend. (%) ^a
1	R ¹ = 4-FC ₆ H ₄ CO, 73	4-OMePh	80a , 95
2	R ¹ = 4-FC ₆ H ₄ CO, 73	2-naftila	80b , 84
3	$R^{1} = 4 - FC_{6}H_{4}CO, 73$	4-FPh	80c , 79
4 ^b	$R^{1} = 4 - FC_{6}H_{4}CO, 73$	3-BrPh	80d , 74
5	$R^{1} = 4 - FC_{6}H_{4}CO, 73$	Ph	80e , 72
6	$R^1 = C_6 H_5 CO, 75$	4-OMePh	80f , 60
7	R ¹ = <i>p</i> -Ts, 76	4-OMePh	80g , 98
8	R ¹ = <i>p</i> -Ts, 76	2-naftila	80h , 63
9	R ¹ = <i>p</i> -Ts, 76	4-FPh	80i , 69
10	R ¹ = <i>p</i> -Ts, 76	Ph	80j , 72
11	R ¹ = CHO, 77	4-OMePh	80k , 72
12	R ¹ = CHO, 77	Ph	80I , 52
13 [°]	R ¹ = Ac, 78	4-OMePh	80m , 99
14 ^d	R ¹ = CF ₃ CO, 79	4-OMePh	80n , 91

Tabela 4 – Reação de arilação de Heck-Matsuda de amidas alílicas monossubstituídas.

^a A reação foi realizada em sistema aberto, utilizando a amida alílica apropriada (0,3 mmol), o sal tetrafluoroborato de arenodiazônio apropriado (0,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (4 mol%, 10 mg), acetato de sódio (3 equiv, 0,75 mmol, 0.061 g) e benzonitrila (1 mL). A reação foi realizada à temperatura ambiente e o progresso da reação foi acompanhado pela extrusão de N₂. ^b A reação foi realizada à temperatura de 60 °C e 8 mol % de Pd₂(dba)₃ foi usado. ^c Razão: *γ*-*trans:γ*- *cis:β*-substituído (uma única mancha na análise por CCD): 91:8:1, ^d 87:4:9.

Foi avaliado o desempenho da 4-fluorbenzamida alílica (**73**) frente a sais contendo substituintes doadores, retiradores de elétrons e neutros (Tabela 4 – entrada 1-5). Para todos os casos, os rendimentos foram excelentes e somente foi obtido o produto de configuração *trans*. Quando foram empregadas a tosilamida alílica (**76**) e a formamida alílica (**77**) os rendimentos foram bons e somente o produto de configuração *trans* foi verificado (Tabela 4 - entradas 7-12).

Por outro lado, nas reações que foram utilizadas a acetilamida **78** e a trifluorometil acetilamida **79** houve a formação uma mistura de isômeros *trans*, *cis* e β -arilado (Tabela 4 – entradas 13-14).

De maneira geral, foi observada a formação exclusiva do produto γ -arilado de configuração *trans* em altos rendimentos. Aparentemente, a arilação é indiferente à natureza do sal de diazônio, uma vez que diferentes sais de diazônio funcionalizados com grupos volumosos, doadores ou retiradores de elétrons, foram tolerados e forneceram os adutos de Heck em excelentes rendimentos e seletividade.

Uma proposta para o ciclo catalítico que explica a formação preferencial do produto γ -arilado de configuração *trans* é apresentada no Esquema 32, empregando um derivado de alilamina genérico.



Esquema 32 – Ciclo catalítico proposto.

Primeiramente, ocorre a adição oxidativa da espécie de paládio ativa no ciclo catalítico à ligação C-N₂. Nesta etapa ocorre o desprendimento de N₂, dando origem ao intermediário de arilpaládio catiônico **A**. Em seguida, a espécie de paládio presente no meio reacional coordena-se à olefina (intermediário **B**). Após, o sistema tende a rearranjar-se, por questões estereoeletrônicas, dando origem ao anel quelado de 7 membros **C**, onde o paládio se coordena aos carbonos da ligação dupla e ao átomo de oxigênio da carbonila. Após, ocorre a inserção *syn* do paládio e do grupo arila na olefina, formando o ciclo de 6 membros (intermediário **D**). A inserção do grupo arila na posição γ pode ser governanda por questões estereoeletrônicas. Subsequentemente, ocorre uma rotação da ligação C-C para minimizar as interações estéricas **E**, seguida pela β -eliminação *syn* de hidreto, que fornece o aduto de Heck desejado e o hidropaládio

catiônico **F**. A "neutralização" do hidropaládio é realizada pelo NaOAc, que é a base de Lewis presente em maior abundância no meio (eliminação redutiva). Nesta etapa, a espécie de Pd(0) é regenerada, dando continuidade ao ciclo catalítico reacional.

Adicionalmente, realizou-se a reação de Heck-Matsuda entre a amida homoalílica **83** e o sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**, Esquema 34). O objetivo foi verificar se a homologação de um carbono entre a carbonila da amida e a ligação dupla poderia dificultar ou comprometer a formação do intermediário-chave cíclico **D** (ver Esquema 32). Na reação com a amida homoalílica, **D** seria um ciclo de 7 membros, o qual provavelmente seria menos favorecido.³⁰

Para tanto, a amida homoalílica **83** foi preparada a partir do ácido 4-fluorbenzóico (**71**). A primeira etapa da reação se deu pela geração do cloreto de benzoíla correspondente, através do tratamento do ácido **71** com cloreto de tionila (Esquema 33). O cloreto de benzoíla gerado foi capturado pela solução aquosa de amônia, fornecendo a amida primária **81**. A segunda etapa envolveu a alquilação da amida **81** com brometo de homoalila (**82**) em meio básico, que deu origem a amida homoalílica **83**, em 31% de rendimento para as duas etapas.



Esquema 33 - Síntese da amida homoalílica 83.

O passo seguinte foi a reação de Heck-Matsuda entre a amida homoalílica **83** e o sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**) sob as condições ótimas anteriormente estabelecidas (Esquema 34). O rendimento observado para o aduto **84** foi de 82%, em uma razão **84/85/86**: 83/6/11. O resultado obtido vem ao encontro da

³⁰ Chickos, J. S.; Hesse, D. G.; Panshin, S. Y.; Rogers, D. W.; Saunders, M.; Uffer, P. M.; Liebman, J. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1897.

racionalização apresentada anteriormente, uma vez que com o aumento da cadeia podese verificar a formação dos isômeros γ -cis e β -substituído, que antes não eram formados com a benzamida alílica **73** (ver Tabela 4, Entrada 1). No caso da amida homoalílica **83**, a formação do produto β -arilado **86** se deve a arilação do intermediário acíclico da reação de Heck.



razão 84/85/86: 83/6/11

Esquema 34 – Reação de Heck-Matsuda com amida homoalílica 83 e 46a.

3.2. Utilização de Espectrometria de Massas na Elucidação do Mecanismo da Reação de Heck-Matsuda com Aminas Alílicas

A reação de Heck-Matsuda entre derivados de aminas alílicas e sais de arenodiazônio teve seu mecanismo estudado por espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (E*lectrospray lonization-Mass Spectrometry,* ESI-Ms). O objetivo desta parte do trabalho foi interceptar em fase gasosa e caracterizar intermediários fundamentais desta reação, que pudessem auxiliar na elucidação do mecanismo. É importante ressaltar que esta parte do trabalho foi realizada em colaboração com o Prof. Dr. Marcos Nogueira Eberlin e com a Dra. Marla Narciso Godoi, do laboratório ThoMSon de espectrometria de massas do IQ-UNICAMP.

Graças ao advento de técnicas de ionização a pressão atmosférica no final da década de 80 e começo dos anos 90, a espectrometria de massas sofreu uma grande revolução, ampliando seu espectro de aplicações.³¹ Moléculas com alta massa molecular, espécies instáveis termicamente e iônicas antes não analisadas por equipamentos com ionização química ou por *electrospray*, passaram a ser analisadas.³² Com a ionização por *electrospray* foi possível analisar moléculas polares e de alta massa molecular, tais como fármacos, proteínas e compostos de coordenação.³³

O monitoramento por ESI-MS/MS permite "pescar" de uma forma rápida e eficiente, reagentes, intermediários e/ou produtos de reação em suas formas iônicas ou não-protonadas diretamente do meio reacional em solução para fase gasosa do espectrômetro de massas.³⁴ A caracterização *on-line* via experimentos de ESI-MS/MS permite elucidar a estrutura de cada um deles.³⁵ O monitoramento por ESI-MS/MS fornece, então, dados instantâneos sobre a composição iônica presente no meio reacional em solução.

³¹ Crotti, A. E. M.; Vessecchi, R.; Lopes, J. L. C.; Lopes, N. P. Quim. Nova **2006**, *29*, 287.

³² (a) Whitehouse, C. M.; Dreyer, R. N.; Yamashita, M.; Fenn, J. B. *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 675. (b) Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M. *Science* **1989**, *246*, 64. (c) Cole, R. B. *Electrospray Ionization Mass Spectroscopy*, Wiley, New York, **1997**.

³³ (a) Koch, K. J.; Gozzo, F. C.; Nanita, S. C.; Takats, Z.; Eberlin, M. N.; Cooks, R. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1721. (b) Cooks, R. G.; Zhang, D. X.; Koch, K. J.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 3646.

³⁴ Coelho, F.; Eberlin, M. N. Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, 50, 5261.

³⁵ Eberlin, M. N. *Eur. J. Mass. Spectrom.* **2007**, *13*, 18.

A investigação começou com o monitoramento por ESI-MS da reação de Heck-Matsuda entre a amida alílica **73** (0,3 mmol) e sal tetrafluoroborato de 4metoxibenzenodiazônio (**46a**, 0,25 mmol), empregando-se $Pd_2(dba)_3$ (4 mol%) como catalisador e acetato de sódio como base, em benzonitrila como solvente (Esquema 35). A reação foi iniciada e alíquotas do meio reacional foram coletadas (tempo = 0 até tempo = 50 minutos). Após serem diluídas em uma mistura de acetonitrila/ácido fórmico (0,1%), estas alíquotas foram injetadas diretamente na fonte ESI. O espectro de massas da alíquota no tempo zero (t = 0) é apresentado na (Figura 10).



Esquema 35 – Reação de Heck-Matsuda entre 73 e 46a estudada por ESI-MS.



Figura 10 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Heck entre a amida 73 e o sal de diazônio 46a no tempo t = 0 min.

No tempo zero, foi possível interceptar 4 íons principais: $[I]^+$ de m/z 135, $[II]^+$ de m/z 180, $[III]^+$ de m/z 357 e $[IV]^+$ de m/z 392 (Figura 10). A espécie $[I]^+$ refere-se ao sal de diazônio, na ausência do contra-íon tetrafluoroborato. O segundo íon $[II]^+$ corresponde a

amida alílica **73** na sua forma protonada. Já o intermediário [**III**]⁺ refere-se ao dímero do sal de diazônio, coordenado a uma molécula de tetrafluoroborato. A única espécie interceptada neste tempo reacional contendo paládio foi a [**IV**]⁺ de m/z 392. Este íon corresponde ao intermediário **C** proposto no ciclo catalítico do Esquema 32, onde a espécie de arilpaládio catiônica se coordena a olefina **73** para realizar a etapa de inserção migratória (Figura 10). O padrão isotópico para este íon está de acordo com o calculado, com um erro experimental de 8 ppm.

Após 10 minutos de reação, foram interceptadas 4 espécies principais: $[V]^+ m/z$ 213 que correponde à espécie de arilpaládio catiônica, na sua forma livre, na ausência de ligantes (Figura 11). O íon $[V]^+$ é um intermediário muito reativo e de difícil intercepção. Ele é o produto da adição oxidativa do paládio ao sal de tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**).



Figura 11 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Heck entre a amida 73 e o sal de diazônio 46a no tempo t = 10 min.

Em 10 minutos de reação foi possível interceptar ainda as espécies $[VI]^+ m/z 286$ e $[VII]^+ m/z 308$, as quais se referem aos adutos de Heck **80a** na sua forma protonada e sodiada, respectivamente (Figura 11). Além disso, foi verificada a presença do íon $[VIII]^+ m/z 677$, o qual corresponde ao produto da etapa de inserção migratória (intermediário **D**

do ciclo catalítico proposto). Nesta espécie o átomo de paládio está ligado ao carbono da olefina **73** e coordenado à carbonila e a uma molécula do aduto de Heck **80a** (Figura 11). Neste caso, o aduto de Heck, que é uma olefina rica em elétrons, atua como um ligante eficiente para a estabilização do intermediário de paládio.

Após 20 minutos de reação, retirou-se outra alíquota da reação de Heck e o seu ESI-MS foi adquirido (Figura 12). Neste espectro foi interceptado o intermediário $[IX]^+ m/z$ 202 que trata-se da olefina **73** protonada. Foi possível verificar a presença do íon $[X]^+ m/z$ 262, que corresponde à olefina **73** protonada coordenada a uma molécula de acetato de sódio. Adicionalmente, a análise de ESI-MS(/MS) do íon $[XI]^+ m/z$ 498 revelou que o mesmo trata-se do intermediário de arilpaládio catiônico coordenado a uma molécula do aduto de Heck **73** (Figura 12).



Figura 12 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Heck entre a amida 73 e o sal de diazônio 46a no tempo t = 20 min.

O espectro de ESI-MS da alíquota retirada aos 30 minutos de reação (Figura 13) revelou a presença do íon $[XII]^+ m/z$ 327, que corresponde ao intermediário de hidropaládio **F** no ciclo catalítico proposto. Neste caso, o hidropaládio encontra-se coordenado a uma molécula da olefina **73** e uma de acetonitrila. Foi interceptada ainda a espécie $[XIII]^+ m/z$ 783, que refere-se ao intermediário de arilpaládio catiônico coordenado a duas moléculas do aduto de Heck **80a**.



Figura 13 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Heck entre a amida 73 e o sal de diazônio 46a no tempo t = 30 min.

Na alíquota coletada da reação no tempo de 40 minutos foi verificada a ausência da espécie $[IV]^+$ *m/z* 392, que corresponde ao intermediário cíclico **C** do ciclo catalítico proposto (Figura 14). Isso pode ser um indício do final da reação de Heck.



Figura 14 – Espectro de ESI(+)-MS da reação de Heck entre a amida 73 e o sal de diazônio 46a no tempo t = 40 min.

No tempo de 40 minutos foi possível interceptar o íon [**XIV**]⁺ m/z 368, o qual se refere ao aduto de Heck protonado coordenado a uma molécula de acetato de sódio (Figura 14). Adicionalmente, pôde ser identificado o íon [**XV**]⁺ m/z 593, que corresponde a duas moléculas do aduto de Heck coordenadas a um íon sódio.



diazônio **46a** no tempo t = 50 min.

Ao analisar o espectro de ESI-MS da alíquota retirada aos 50 minutos de reação pode-se verificar que não houve variação relevante abundâncias relativas das espécies interceptadas (Figura 15). A este tempo reacional pode-se verificar a presença de espécies contendo a olefina sodiada ($[X]^+$ m/z 212) e protonada coordenada a uma molécula de acetato de sódio ($[XI]^+$ m/z 232). A presença destas espécies era esperada, uma vez que a olefina foi utilizada em excesso. Além disso, íons referentes ao aduto de Heck coordenado a uma molécula de acetato de sódio ($[XV]^+$ m/z 368) e à outra molécula de aduto de Heck e um íon sódio ($[XV]^+$ m/z 593) foram identificados (Figura 15). Aparentemente, a única espécie de paládio interceptada neste tempo reacional foi o íon ($[XI]^+$ m/z 498), correpondente ao intermediário de arilpaládio catiônico coordenado a uma molécula do aduto de Heck (Figura 15).

Em nenhuma das espécies reacionais interceptadas que continham paládio foi verificada a presença do ligante dibenzilidenoacetona (dba). Isto sugere uma tendência dos intermediários de paládio catiônico trocar as moléculas de dba por outros ligantes mais eficientes, como a olefina **73** ou o aduto de Heck **80a**. Foram interceptadas espécies de paládio catiônicas coordenadas ao aduto de Heck, como, por exemplo, os

íons [**XI**]⁺ (Figura 12) e [**XIII**]⁺(Figura 13). Acredita-se que nestes casos, o aduto de Heck, que é uma olefina rica em elétrons, possa se coordenar fortemente ao intermediário de arilpaládio catiônico, acarretando na sua inativação. A espécie de arilpaládio catiônica fica estabilizada de tal forma, que não dá continuidade ao ciclo catalítico da reação de Heck-Matsuda. Isso pode explicar a necessidade de uma maior quantidade de catalisador de paládio nas reações de Heck-Matsuda, quando comparados aos protocolos tradicionais de Heck, os quais passam pelo mecanismo neutro.

Através destes estudos de ESI-MS foi possível interceptar e caracterizar diversas espécies reacionais interessantes, que corroboram com o ciclo catalítico proposto no Esquema 32. Pode-se destacar a espécie $[V]^+$, que corresponde ao intermediário de arilpaládio catiônico na sua forma livre de ligantes. Esta espécie é muito reativa e de difícil intercepção.

Além disso, foi possível verificar a formação da espécie [**IV**]⁺, correspondente ao intermediário-chave **C** no ciclo catalítico, que é proveniente da coordenação do arilpaládio catiônico à olefina. Cabe ressaltar a presença do íon [**VIII**]⁺, o qual refere-se ao intermediário cíclico **D**, o produto da etapa de inserção migratória. Adicionalmente, foi possível identificar a espécie [**XII**]⁺, o intermediário de hidropaládio catiônico **F** no ciclo catalítico.

Os estudos de ESI-MS trouxeram uma grande contribuição para a racionalização do mecanismo da reação de Heck-Matsuda com aminas alílicas, permitindo um mapeamento detalhado do mecanismo da reação.

O perfil do ciclo catalítico da reação de Heck-Matsuda entre a amida alílica **73** e o sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio **46a** obtido pelo monitoramento por ESI-MS é apresentado no Esquema 36.

53



Esquema 36 – Mecanismo proposto para a reação de Heck-Matsuda entre 73 e 46a pelo monitoramento por ESI-MS.

A reação inicia-se com a adição oxidativa da espécie de paládio zero ativa no ciclo à ligação C-N₂ do sal de diazônio **46a**, gerando primeiramente, a espécie de arilpaládio catiônica livre de ligantes (m/z 213) (intermediário **A**). Após a formação das primeiras moléculas do aduto de Heck 80a, estas podem servir de ligantes para a estabilização do arilpaládio catiônico (L_n = 1, m/z 489; L_n = 2, m/z 783). Em seguida, ocorre a coordenação do arilpaládio catiônico à olefina 73, dando origem ao intermediário B (m/z 392). Após, o sistema tende a rearraniar-se, por questões estereoeletrônicas, formando o intermediário cíclico de 7 membros **C** (m/z 392). A etapa seguinte envolve a inserção migratória syn do paládio e do grupo arila à ligação dupla, fornecendo o ciclo de 6 membros, estando o paládio coordenado a uma molécula do aduto de Heck 80a (intermediário D, m/z 677). Subsequentemente, ocorre uma rotação da ligação C-C para minimizar interações estéricas **E** (m/z 677), seguida pela β -eliminação syn de hidropaládio, originando o aduto de Heck 80a (na sua forma protonada m/z 286) e o hidropaládio catiônico F (m/z 327). No intermediário F o átomo de paládio encontra-se coordenado a uma molécula da olefina 73 (que foi utilizada em excesso) e ao solvente de diluição da alíquota, a acetonitrila. A "neutralização" do hidropaládio é realizada pelo acetato de sódio que é a base de Lewis presente em maior abundânciano meio (etapa de eliminação redutiva), a qual regenera a espécie de paládio zero, que dá continuidade ao ciclo reacional.

3.3. Estudos da Reação de Diarilação de Heck-Matsuda com aminas alílicas

A unidade arilamina dirilada **91** pode dar acesso ao arcabouço básico de diversos medicamentos,³⁶ como, por exemplo a prenilamina (**87**, que é usada no tratamento da angina de peito, sendo comercializado como Segontin[®], Figura 16)³⁷ e a tolpropamina (**88**, que é um composto que apresenta atividade antiestamínica e anticoliginérgica).³⁸ Além dessas, a tolterodina (**89**, que é utilizada para tratar os sintomas de bexiga hiperativa, sendo comercializada pela Pfizer como Detrusitol[®])³⁹ e a terodilina (**90**, que é um medicamento utilizado na urologia que atua como antiespasmódico).⁴⁰



Figura 16 – Medicamentos derivados de 91.

³⁶ Lipshutz, B. H.; Gallagher, B. D.; Taft, B. R *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5374.

³⁷ Bagchi, S. P. *Life Sciences* **1990**, *46*, 857.

³⁸ Ahmed, M.; Buch, C.; Routaboul, L.; Jackstell, R.; Klein, H.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1594.

³⁹ Conde-Santos, G.; Rebassa-Llull, M.; Soriano-Burrull, L. *European Urology Suppl.***2009**, *8*, 237.

⁴⁰ Modiri, A.R.; Alberts, P.; Gillberg, P. G. *Urology* **2002**, *59*, 963.

Em virtude da grande relevância desses compostos que são utilizados no tratamento de doenças, objetivou-se desenvolver uma metodologia para suas sínteses através da reação de Heck-Matsuda com sais de arenodiazônio e aminas alílicas. A proposta sintética para obtenção dessa classe de compostos é apresentada no Esquema 37. A primeira etapa envolveria a reação de diarilação de Heck-Matsuda entre a ftalimida alílica (**25**) e o sal de arenodiazônio apropriado. Após, efetuaria-se a desproteção do grupo ftalil e as proteções adequadas do átomo de nitrogênio, levando às moléculas-alvo.



Esquema 37 – Esquema reacional para a síntese dos compostos bioativos derivados de aminas alílicas diariladas.

Os primeiros estudos realizados nesta parte do trabalho empregaram a ftalimida alílica (**25**) como substrato para a reação de diarilação. Essa escolha se deve à grande reatividade desse composto frente às reações de arilação de Heck-Matsuda. Quando foi realizada a reação de Heck-Matsuda entre a ftalimida (**25**) e o sal 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**) verificou-se a formação do produto diarilado **62** (Esquema 38). Na época, para evitar a formação de **62** foi usado um excesso da ftalimida e o reagente limitante foi o sal de diazônio. Outro fator que corroborou com a escolha da ftalimida como substrato para as reações de diarilação é a possibilidade de desproteção do grupamento ftalimido e obtenção da amina primária diarilada **91** (Esquema 37).⁴¹

⁴¹ Brégier, F.; Aly, S. M.; Gros, C. P.; Barbe, J.-M.; Rousselin, Y.; Harvey, P. D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14643.



Esquema 38 – Reação de Heck-Matsuda entre 25 e 46a.

Nesta etapa do projeto, o objetivo foi obter exclusivamente o produto γ , γ -diarilado **62**. Para isso, foram realizadas inúmeras reações, variando aspectos como: quantidade de catalisador, base, sal de diazônio, modos de adição (de uma única vez ou em etapas), temperatura reacional (aquecimento convencional ou micro-ondas) e tempo de reação. Os dados obtidos se encontram na Tabela 5.

Na entrada 1 da Tabela 5, 4 equivalentes do sal de diazônio **46a** foram adicionados (uma única adição) e a quantidade de $Pd_2(dba)_3$ adicionada foi 4 mol%. O rendimento reacional para o produto diarilado **62** foi baixo, apenas 39%, com a razão **62/93/94** = 84/10/6. Também foi verificada a presença do produto monoarilado **57a**, em uma razão monoarilado/diarilado de 1,5/1,0. Quando o sistema foi aquecido a 60 °C e a 80 °C, as proporções do produtos diarilado aumentaram, contudo, houve decomposição do sal de diazônio (Tabela 5, entradas 2 e 3).

Em seguida realizou-se as reações de arilação em duas etapas: inicialmente a reação de monoarilação à temperatura ambiente e após, aqueceu-se o sistema, adicionou-se o sal de diazônio e $Pd_2(dba)_3$. Nas entrada 4 e 5, os sistemas foram aquecidos a 45 °C e a 60 °C, respectivamente. Os rendimentos para **62** foram de 49% e 61%, respectivamente. Nos dois casos foi verificada a presença do aduto monoarilado **57a** (Tabela 5 – entradas 4 e 5).

Tendo em vista os baixos rendimentos e a recuperação do aduto de Heck monoarilado, planejou-se realizar a reação de Heck-Matsuda em três etapas.



Tabela 5 – Reação de diarilação de Heck-Matsuda com a ftalimida alílica (25) e sal diazônio 46a.

	Equiv.	Equiv.	Pd ₂ (dba) ₃	Temp./ tempo	Rend. ^a	Razão	Razão
	sal	base	(mol%)		diarilado	62/93/94	57a/62
	diazônio						
1	4	3	4	t.a., 12 h	39%	84/10/6	1,5/1,0
2	4	3	4	60 °C, 2h	42%	83/11/6	1,2/1,0
3	4	3	8	80 °C, 2h	64%	85/10/5	0,5/1,0
4	1,2 + 1,2	3	4 + 4	1) t.a., 1h 2) 45 [°] C, 3h	49%	80/12/8	0,9/1,0
5	1,2 + 1,2	3	4 + 4	1) t.a., 1h 2) 60 °C, 3h	61%	83/11/6	0,4/1,0
6	1,2 + 1,2 + 1,2	3	4 + 4 + 4	1) t.a., 1h 2) 60 °C, 1,5h 3) 60 °C, 1,5h	80%	80/15/5	0/1,0
7	1,2 + 1,2 + 1,2	3 + 3 + 3	4 + 4	1) t.a., 1h 2) 60 °C, 1,5h 3) 60 °C, 1,5h	75%	86/9/5	0,1/1,0
8	1,2 + 1,2 + 1,2	3	4 + 4 + 4	1) t.a., 1h 2) μw, 60 °C, 1h 3) μw, 60 °C, 1h	71%	83/11/6	0/1,0

^a A reação foi realizada utilizando a ftalimida alílica apropriada (0,25 mmol), o sal tetrafluoroborato de 4metoxibenzenodiazônio, Pd₂(dba)₃, acetato de sódio e benzonitrila. A mistura dos três produtos diarilados **62/93/94** e o aduto monoarilado não puderam ser separados por cromatografia "flash" convencional (uma única mancha na análise por CCD). Os compostos **62**, **93 e 94** foram separados por HPLC preparativo e totalmente caracterizados. A razão entre os regioisômeros foi baseada na integração dos sinais de ¹H RMN apropriada para cada regioisômero.

Primeiramente, à temperatura ambiente foi realizada a monoarilação (Tabela 5 – entrada 6). Em seguida, adicionou-se sal de diazônio **46a** e $Pd_2(dba)_3$ para a realização da segunda arilação e o sistema foi aquecido à 60 °C. Após 1,5 horas não havia mais sal de diazônio no meio reacional, porém, o aduto de Heck monoarilado não tinha sido totalmente consumido. Acredita-se que tenha ocorrido a decomposição do sal de diazônio e da espécie catalítica de paládio ativa (formação do paládio "black" que é inativa). Assim, fez-se necessária adição de sal de diazônio **46a** e $Pd_2(dba)_3$. Após 1,5 horas o aduto monoarilado **57a** foi totalmente consumido e o rendimento para o produto diarilado **62** foi de 80%, com a razão **62/93/94** = 85/10/5.

A reação também foi realizada utilizando-se irradiação de micro-ondas (Tabela 5 – entrada 8). As condições reacionais empregadas foram as mesmas da entrada 7, com a modificação do emprego de irradiação por micro-ondas ao invés do aquecimento convencional. O rendimento reacional foi de 71% para o aduto diarilado **62**.

Assim, pode-se verificar que as melhores condições para a reação de diarilação foram as descritas na entrada 6 da Tabela 5, onde foram feitas três adições de sal de diazônio e do catalisador de paládio. O rendimento para o produto diarilado **62** foi 80% com o consumo total do aduto monoarilado **57a**.

Cabe ressaltar que em todas as reações não houve variação relevante nas proporções entre os isômeros diarilados **62/93/94**. Os valores ficaram na faixa entre 80/12/8 e 86/9/5.

Em função de não termos conseguido separar os isômeros diarilados (apenas uma mancha por análise CCD), a mistura de compostos foi separada por HPLC preparativo e os 3 isômeros foram caracterizados. Foram obtidos cerca de 2 miligramas dos isômeros minoritários, os quais foram caracterizados por RMN de ¹H, ¹³C e massas de alta resolução. Pode-se verificar a presença de solventes residuais como diclorometano e acetato de etila nos espectros de RMN de ¹H.

O espectro de RMN de ¹H para o isômero majoritário γ,γ -diarilado **62** é apresentado na Figura 17. Cabe destacar o sinal referente ao hidrogênio vinílico H_a em 5,93 ppm, (um tripleto com constante de acoplamento com os hidrogênios H_b e H_b, J =

6,66 Hz). Já em 4,39 ppm pode-se verificar o dubleto referente aos hidrogênios H_b e H_b, (constante de acoplamento com o hidrogênio vinílico H_a, J = 6,67 Hz).



Figura 17 – Espectro de RMN de ¹H do composto 62 em CDCI₃ a 500 MHz.

O espectro de RMN de ¹H para o isômero diarilado **93** é apresentado na Figura 18. Cabe destacar o sinal referente ao hidrogênio vinílico H_a em 6,80 ppm, um singleto, juntamente como dubleto referente aos hidrogênios aromáticos. Em 4,93 ppm pode-se verificar o aparente dubleto referente aos hidrogênios H_b e $H_{b'}$.





O espectro de RMN de ¹H para o isômero diarilado **94** é apresentado na Figura 19. Cabe destacar o sinal referente ao hidrogênio vinílico H_a em 6,49 ppm, um singleto largo. Em 4,63 ppm pode-se verificar o dubleto referente aos hidrogênios H_b e H_b, com J = 1,35Hz, referente ao acoplamento com o hidrogênio vinílico H_a.



Figura 19 – Espectro de RMN de ¹H do composto 94 em CDCI₃ a 500 MHz.

A determinação estrutural dos compostos **93** e **94** foi realizada por experimentos de RMN de NOESY. Através destes experimentos, foi possível verificar a interação espacial entre o CH₂ alílico com dois anéis aromáticos e a ausência de interação com o hidrogênio vinílico no composto **93** (Figura 20). Já para o isômero **94**, foi verificada a interação entre o CH₂ alílico com o hidrogênio vinílico e com apenas um anel aromático.



Figura 20 - Determinação dos produtos 93 e 94.

Em função do objetivo para esta parte do trabalho ser a obtenção exclusiva do aduto γ,γ -diarilado **62**, planejou-se iniciar a reação de Heck-Matsuda a partir do aduto monoarilado de configuração *trans* **57a**. Ao iniciar a reação com a ftalimida alílica (**25**), partia-se para a segunda arilação com uma mistura de isômeros γ -arilados *cis* **58a** e *trans* **57a** e o aduto β -arilado **59a**, o que não permitia uma boa avaliação da reatividade do substrato **57a**. Desta forma, foi realizada a reação de monoarilação sob as condições otimizadas e ao final, o produto majoritário *trans* foi recristalizado em clorofórmio, fornecendo 83% de rendimento deste isômero (Esquema 39). Posteriormente, iniciaram-se os estudos da segunda arilação de Heck deste substrato. Assim, partindo-se de apenas um isômero, pôde-se verificar mais precisamente o comportamento deste substrato que pode apresentar dois padrões distintos de reatividade: pode sofrer a γ -arilação como esperado para alilaminas ou sofrer a β -arilação como esperado para estirenos (Esquema 39).⁴²

⁴² Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5668.



Esquema 39 – Reação de Heck-Matsuda entre 25 e 46a.

Tendo em mãos o aduto monoarilado de configuração *trans* **57a** partiu-se para o estudo da segunda arilação de Heck-Matsuda. Assim, foram empregadas as condições ótimas anteriormente estabelecidas: adição de $Pd_2(dba)_3$ (4 mol%), tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**) (1,2 equivalentes), mantendo-se sob agitação durante 1,5 horas, à temperatura de 60 °C (Esquema 40). Após o consumo total do sal de diazônio, foram adicionados novamente $Pd_2(dba)_3$ (4 mol%) e sal de diazônio **46a** (1,2 equivalentes). Ao término da reação, o produto diarilado **46** foi obtido em 80% de rendimento, em uma razão isomérica **62/93**: 85/15. O produto **94** não foi observado.



Esquema 40 – Reação de diarilação de Heck-Matsuda entre 57a e 46a.

Uma proposta para o mecanismo envolvido na formação do produto γ,γ-diarilado 62 é apresentada no Esquema 41 e está baseada nos resultados e estudos realizados para a reação de monoarilação de Heck-Matsuda com aminas alílicas.



Esquema 41 – Formação do aduto diarilado 62 a partir de 57a.

Primeiramente, ocorre a coordenação da espécie de arilpaládio catiônica ao aduto de Heck monoarilado **57a** (intermediário **A**). Por questões estereoeletrônicas, o sistema tende a rearranjar-se dando origem ao intermediário quelado de 7 membros (intermediário **B**). Em seguida, o paládio se insere no carbono β transferindo o grupamento arila para o carbono γ (etapa de inserção migratória), fornecendo o intermediário cíclico de 6 membros **C**. Após, ocorre um giro na ligação C-C para o paládio

ficar na posição *syn* ao átomo de hidrogênio e realizar a β -eliminação de hidropaládio (intermediário **D**). Por fim, a β -eliminação de hidropaládio ocorre, originando o aduto γ, γ -diarilado **62** e o hidropaládio catiônico, o qual irá sofrer a etapa de eliminação redutiva pela ação da base, restituindo a espécie de paládio zero ao ciclo catalítico.

Uma proposta para o mecanismo de formação do subproduto o aduto β , γ -diarilado 93 a partir de 57a é apresentada no Esquema 42.



Esquema 42 – Formação do aduto 93 a partir do aduto *trans* 57a.

Inicialmente, ocorre a inserção migratória *syn* da espécie de arilpaládio catiônica à ligação dupla do substrato **57a**, originando o intermediário **A**. Acredita-se, que neste caso, onde a inserção do grupamento arila se deu no carbono β , não há a formação do intermediário cíclico, o qual foi proposto no Esquema anterior para o aduto diarilado **62**. Em seguida ocorre um giro na ligação C-C para o paládio ficar na posição *syn* ao átomo de hidrogênio e realizar a β -eliminação de hidreto de paládio (intermediário **B**). A próxima etapa é a β -eliminação *syn*, a qual fornece o aduto de Heck **93** e o hidropaládio.

Em função de não ter-se obtido exclusivamente o aduto γ,γ -diarilado **62** e de a mistura de isômeros diarilados **62/93** não ser facilmente separável, decidiu-se traçar outra rota sintética para obtenção dos alvos desejados. Este trabalho está em desenvolvimento em nosso laboratório pelo aluno de mestrado Allan Ribeiro da Silva (Esquema 43).



Esquema 43 – Nova rota proposta para a síntese de 87 e 88.

4. Aplicações sintéticas

4.1. Síntese da naftifina (10)

4.1.1. Introdução

A naftifina (**10**) é uma alilamina sintética utilizada como fungicida em tratamentos de dermatomicoses e infecções causadas por leveduras (Figura 21). Este composto é um potente inibidor da síntese do ergosterol, comprometendo a produção da esqualeno epoxidase, importante enzima presente na sua biossíntese.⁴³



Figura 21 – Naftifina (10).

O ergosterol (**101**) é um componente essencial das membranas celulares dos fungos, interferindo na integridade e crescimento da parede celular. Quando a naftifina (**10**) atua inibindo a enzima esqualeno epoxidase, ocorre um decréscimo no conteúdo total de esgosterol da membrana celular do fungo, alterando as propriedades físicoquímicas da membrana e sua função no transporte de nutrientes e balanço do pH (Esquema 44).⁴⁴ A inibição da síntese do ergostrol (**101**) gera um aumento na concentração do hidrocarboneto esqualeno (**99**), que tóxico em grandes quantidades, ocasionando o enfraquecimento da membrana e morte da célula.⁴⁵

⁴³ Paltauf, F.; Daum, G.; Zuder, G.; Högenauer, G.; Schulz, G.; Seidl, G. *Biochim. Biophis. Acta* **1982**, *712*, 268.

⁴⁴Shalini, K.; Kumar, N.; Drabu, S.; Sharma, P. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 668.

⁴⁵ Grupta, A. K.; Sauder, D. N.; Shear, N. H. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1994**, *30*, 911.



Esquema 44 – Inibição da biossíntese do ergosterol (101).

A primeira síntese da naftifina (10) foi realizada por Berney e Schuh em 1978.⁴⁶ Neste trabalho, os autores sintetizaram o anel espiro 109 a partir da reação de condensação de Mannich intramolecular entre o amino-naftol 108 e o formaldeído como etapa-chave (Esquema 45). Na época desta publicação, ainda não se tinha conhecimento das propriedades biológicas deste composto. Esta rota sintética teve início pela reação de condensação entre o 2-naftol (102) e o ácido cinâmico (103), formando a lactona 104 em 20% de rendimento (Esquema 45). Após, foi realizada a abertura da lactona 104 pelo tratamento com hidróxido de sódio, seguida pela metilação do álcool formado e neutralização do carboxilato com ácido clorídrico (68% de rendimento para as 3 etapas). Posteriormente, o ácido **105** foi tratado com cloreto de tionila para geração do cloreto de acila correspondente, o qual foi capturado com N-metilamina, dando origem a amida 106 em 87% de rendimento. A amida 106 foi reduzida com hidreto de alumínio e lítio, fornecendo a amina 107 (70% de rendimento). A etapa seguinte envolveu a Odesmetilação do substrato 107 com tribrometo de boro (Esquema 45). O produto desmetilado 108 foi obtido em 61% de rendimento. A reação-chave desta síntese foi a condensação de Mannich intramolecular, a partir do ataque do enol à imina formada entre a unidade amina do intermediário **108** e o formaldeído. Esta etapa deu origem ao anel espiro 109. Por fim, foram realizadas a redução da cetona 109, abertura do anel espiro e desidratação, fornecendo a naftifina (10).

⁴⁶ Berney, D.; Schuh, K. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1262.



Esquema 45 – Primeira síntese da naftifina (10).

Em 1986, Stutz e colaboradores descreveram a síntese e a avaliação da atividade antifúngica da naftifina (**10**) assim como de um vasto número de análogos.⁴⁷ A naftifina (**10**) e seus análogos foram obtidos através de 4 diferentes metodologias.

A primeira abordagem envolveu a reação entre diversas aminas primárias **112** e aldeídos **113**, que originaram as iminas **114**, as quais foram reduzidas com boroidreto de sódio, fornecendo as aminas alquiladas **115** (Esquema 46). Por último, foi realizada a metilação redutiva pela reação entre as aminas **115** e o formaldeído.

⁴⁷ Stutz, A.; Georgopoulos, A.; Granitzer, W.; Petranyi, G.; Berney, D. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 112.



Esquema 46 - Metodologia A para síntese da naftifina (10) e análogos.

Já a segunda metodologia empregou a reação de condensação de Mannich entre as acetofenonas (**118**), aminas **117** e o formaldeído, seguida pela redução da β aminocetona **119** formada (Esquema 47). O álcool gerado **120** sofre desidratação, fornecendo as aminas **121**.



Esquema 47 – Metodologia B para síntese da naftifina (10) e análogos.

Outra abordagem iniciou-se com a reação de condensação de Mannich entre os alquinos terminais **123**, formaldeído e aminas secundárias **122**, sob catálise de cobre ou zinco (Esquema 48). Posteriormente, foi realizada a redução da ligação tripla em **124**, formando as (*E*)-2-alquenilaminas **125**.



Esquema 48 – Metodologia C para a síntese da naftifina (**10**) e análogos.

Por fim, a última metodologia envolveu a *N*-alquilação das aminas secundárias **126** com iodetos de alila **127** em meio básico (Esquema 49).



Esquema 49 – Metodologia D para síntese da naftifina (10) e análogos.

Algumas modificações estruturais no esqueleto básico da naftifina (10) foram realizadas e os compostos foram avaliados quanto a sua atividade antifúngica (Esquema 50). A influência de substituintes como cloro, flúor, metoxila, hidroxila e metila no anel naftalênico foram avaliadas. Foi observado que quando os substituintes 4-metoxila e 4cloro estavam presentes na estutura (129 e 130, Esquema 50), a atividade antimicótica foi semelhante a da naftifina (10). Ao passo que com outros substituintes como metil (131, Esquema 50), entre outros, houve acentuada diminuição da atividade. Quando a variação estrutural foi realizada no anel benzênico, os compostos fluorados (133 e 134, Esquema 50) apresentaram atividade antifúngica semelhante a da naftifina (10).



Esquema 50 – Relação estrutura/atividade da naftifina (**10**) e análogos.
No ano de 1993, Petasis e Akritopoulou relataram a obtenção da naftifina (**10**) através da reação de Mannich entre o íon imínio **137** e o ácido vinilborônico **139** (Esquema 51).⁴⁸ A geração do íon imínio **137** foi realizada a partir da reação entre a amina **135** e o paraformaldeído, em tolueno, a 90 °C, durante 10 minutos. Posteriormente, o íon foi capturado com o ácido borônico **139** e a naftifina (**10**) foi obtida em duas etapas, com rendimento de 82%.



Esquema 51 – Síntese da naftifina (**10**) por Petasis e Akritopoulou.

Kanno e Taylor descreveram a síntese da naftifina (**10**) a partir de um procedimento "*one pot*" envolvendo reações de oxidação-formação de imina-redução (Esquema 52).⁴⁹ O protocolo envolveu a oxidação de álcool cinâmico (**141**) ao aldeído correspondente utilizando óxido de manganês, seguida pela reação de aminação redutiva com amina **140**, dando origem a amina **142** com 86% de rendimento. A última etapa da síntese envolveu a reação de metilação redutiva da amina **142** com formaldeído. Ao final da reação, a naftifina (**10**) foi obtida em 91% de rendimento. O rendimento global para as três etapas foi de 78%.

⁴⁸ Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583.

⁴⁹ Kanno, H.; Taylor, J. K. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 7337.



Esquema 52 – Síntese da naftifina (10) em procedimento "one pot" por Kanno e Taylor.

Mais recentemente, Mashima e colaboradores desenvolveram um protocolo para a aminação de álcoois primários, o qual possibilitou a síntese da naftifina (**10**) em uma única etapa (Esquema 53).⁵⁰ A reação empregou a amina **135** e o álcool cinâmico (**141**) sob catálise de Pt(cod)Cl₂ (1 mol%) e *bis*(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEphos) como ligante (2 mol%), em tolueno, sob irradiação de micro-ondas à 60 °C. A naftifina (**10**) foi obtida em 95% de rendimento.



Esquema 53 – Síntese da naftifina (10) por Mashima e colaboradores.

4.1.1. Apresentação e Discussão dos Resultados

Após ter sido explorada a metodologia para a reação de Heck-Matsuda entre aminas alílicas e sais de arenodiazônio, os esforços se voltaram para a aplicação sintética do protocolo desenvolvido. Neste sentido, planejou-se realizar a síntese da naftifina (**10**), tendo como etapa-chave a reação de Heck-Matsuda com derivado de amina alílica.

⁵⁰ Ohshima, T.; Miyamoto,Y.; Ipposhi, J.; Nakahara, Y.; Utsunomiya, M.; Mashima, Kazushi *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317.

A análise retrossintética para a naftifina (10) é apresentada no Esquema 54. A naftifina (10) poderia ser obtida a partir do aduto de Heck 143, o qual poderia ser sintetizado a partir da reação de Heck-Matsuda entre a amina alílica 144 e o tetrafluoroborato de benzenodiazônio (46i). A olefina 144 poderia ser proveniente da amina secundária 145, que por sua vez poderia ser obtida pela reação de alquilação da alilamina (61) com o cloreto de metilnaftila (146).



Esquema 54 – Análise retrossintética para a naftifina (10).

A primeira reação realizada visando à síntese da naftifina (**10**) foi a alquilação da alilamina (**61**) com o cloreto de metilnaftila (**146**) (Esquema 55). A reação foi carreada à temperatura ambiente, utilizando carbonato de potássio como base e excesso da alilamina (**61**), que atuou como solvente da reação. Após 24 horas de reação, a amina secundária **145** foi obtida em 96% de rendimento.



Esquema 55 – Reação de alquilação da alilamina (61).

Na etapa seguinte foi efetuada a metilação do átomo de nitrogênio com iodeto de metila. Assim, a amina **145** foi tratada com hidreto de sódio em tetraidrofurano, a 0 °C (Esquema 56). Em seguida, o ânion gerado foi capturado pelo iodeto de metila e a reação foi agitada à temperatura ambiente por mais 18 horas. A formação da amina terciária **147** foi verificada em 77% de rendimento.



Esquema 56 – Reação de metilação da amina 145.

A próxima reação estudada foi a reação de Heck-Matsuda entre a amina **147** e o sal tetrafluoroborato de benzenodiazônio (**46i**) (Esquema 57). As condições reacionais empregadas foram aquelas anteriormente desenvolvidas para a reação de Heck-Matsuda entre aminas alílicas e sais de arenodiazônio. O protocolo utilizou Pd₂(dba)₃ (4 mol%) e acetato de sódio como base, benzonitrila como solvente e a reação foi agitada por uma hora à temperatura ambiente. Infelizmente, ao final da reação, o produto **10** não foi observado. Acredita-se que a coordenação da amina terciária, que é básica, ao catalisador de paládio, pode ter acarretado na inativação do mesmo.



Esquema 57 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 147 e 46i.

Em função do insucesso obtido para a reação de arilação direta do substrato **147**, planejou-se a obtenção da olefina análoga, contendo o grupamento carboximetil como grupo protetor do átomo de nitrogênio (Esquema 58). A reação foi realizada a partir do

tratamento da amina **145** com *n*-BuLi, a -78 °C, seguida pela captura do ânion formado com cloroformato de metila. O carbamato alílico **148** foi formado em 61% de rendimento



Esquema 58 – Reação de proteção da amina **145** com *n*-BuLi e cloroformato de metila.

Com o intuito de aumentar o rendimento da etapa de proteção do nitrogênio, realizou-se a reação entre a amina alílica **145** e cloroformato de metila, empregando-se uma solução de hidróxido de sódio como base em éter etílico (Esquema 59). Ao final de trinta minutos de reação, o produto protegido **148** foi isolado em 96% de rendimento.



Esquema 59 – Reação de proteção da amina 145 com hidróxido de sódio e cloroformato de metila.

A etapa seguinte envolveu a reação de Heck-Matsuda entre a olefina **148** e o sal de arenodiazônio **46i** (Esquema 60). A reação foi carreada empregando-se a metodologia anteriormente desenvolvida. Quando a reação foi realizada à temperatura ambiente, o aduto de Heck **149** foi obtido em 55% de rendimento. Ao passo que, quando esta reação foi aquecida a 80 °C, o rendimento aumentou para 85%. A reação de Heck-Matsuda se mostrou muito eficiente, fornecendo o produto desejado com total régio- e estereosseletividade em favor do isômero γ -arilado *trans*. Acredita-se que além da formação do intermediário cíclico de 6 membros, o volume do grupamento naftila também tenha auxiliado na formação preferencial do isômero de configuração *trans*, suprimindo a formação dos aduto *cis* e β -arilado.



Esquema 60 - Reação de Heck-Matsuda entre o carbamato alílico 148 e 46i.

A última etapa da síntese da naftifina (**10**) envolveu a redução do grupo carboximetil ao grupamento metila (Esquema 61). A redução foi efetuada usando-se hidreto de alumínio e lítio, em THF, durante 2,5 horas. Ao final, a naftifina (**10**) pôde ser obtida em 87% de rendimento.



Esquema 61 – Redução do grupo carboximetil do substrato 149.

Uma proposta para o mecanismo de redução do grupamento carboximetil a metil é apresentada no Esquema 62.⁵¹ Inicialmente, o hidreto de alumínio e lítio coordena-se à carbonila do carbamato alílico **149** e transfere um íon hidreto (**A**), fornecendo a formamida (**C**) após a eliminação de metilóxido de alumínio e lítio (Esquema 62). Posteriormente, outra molécula de hidreto de alumínio e lítio coordena-se à carbonila da formamida (**C**), transferindo um íon hidreto e gerando o intermediário (**D**). Em seguida, ocorre a formação do íon imínio, ficando o óxido de alumínio e lítio como contra-íon (**E**). Após, uma molécula de hidreto de alumínio e lítio transfere um íon hidreto, reduzindo o íon imínio e fornecendo a *N*-metilamina **10**.

⁵¹ Hsu, H.-C.; Hou, D.-R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7169.



Esquema 62 - Provável mecanismo para redução do carbamato 149.

A síntese total da naftifina (**10**) foi concluída em 4 etapas, tendo como etapa-chave a reação de Heck-Matsuda altamente régio- e estereosseletiva. O rendimento global para a naftifina (**10**) foi de 68% (Esquema 63).



Esquema 63 – Síntese da naftifina (10).

Os dados espectroscópicos de RMN de H¹ obtidos para a naftifina (**10**) estão de acordo com os descritos na literatura e estão apresentados de forma comparativa na Tabela 6. O espectro de RMN de ¹H da naftifina (**10**) está apresentado na Figura 22.

Dados Observados (300 MHz, CDCI ₃)	Dados da Literatura (300 MHz, CDCl ₃) ⁵⁰
8,29 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H)	8,30 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H)
7,80 (dd, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2,0 Hz,) e	7,83 (dd, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2,1 Hz,) e
7,73 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H)	7,76 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H)
7,52-7,17 (m, 9H)	7,53-7,18 (m, 9H)
6,56 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H)	6,57 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H)
6.35 (dt, <i>J</i> = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H)	6,36 (dt, <i>J</i> = 15,9 Hz, 6,3 Hz, 1H)
3,94 (s, 2H)	3,94 (s, 2H)
3,25 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H)	3,27 (dd, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1,2 Hz, 2H)
2,27 (s, 3H)	2,27 (s, 3H)

Tabela 6 – Comparação dos dados de RMN ¹H da naftifina (**10**).



Figura 22 – Espectro de RMN de H¹ da naftifina (10) em CDCI₃ a 300 MHz.

Os dados espectroscópicos de RMN de ¹³C obtidos para a naftifina (**10**) estão de acordo com os descritos na literatura e estão apresentados de forma comparativa na Tabela 7.

Dados Observados (300 MHz, 25 °C, CDCl ₃)	Dados da Literatura (300 MHz, 35 °C, CDCl ₃) ⁵⁰
137,0	137,2
134,7	134,9
133,8	133,9
132,6	132,6
132,4	132,5
128,5	128,5
128,4	128,4
127,9	127,9
127,5	127,6
127,4	127,4
127,3	127,3
126,2	126,3
125,8	125,8
125,5	125,6
125,0	125,1
124,5	124,7
60,3	60,3
60,0	60,0
42,4	42,4

Tabela 7 – Comparação dos dados de RMN ¹³C da naftifina (10).

4.2. Síntese das abaminas (11) e (54)

4.2.1. Introdução

O ácido abscísico (ABA, **150**, Figura 23) é um hormônio vegetal que tem como função a regulação de vários aspectos ligados à fisiologia das plantas, tais como respostas ao estresse hídrico, estímulo da abscisão, inibição da germinação de sementes e o desenvolvimento dos gomos.⁵² Este composto ajuda as plantas no crescimento e desenvolvimento do caule. Quando as plantas se encontram num período de estresse, por questões de falta ou excesso de água e nutrientes, a concentração do ácido abscísico é aumentada. A enzima-chave responsável pela biossíntese do ABA (**150**) é a 9-*cis*-epoxicarotenóide dioxigenase (NCED).²⁰ A biossíntese do ABA (**150**) inicia-se a partir da zeaxantina (**151**), a qual sofre uma série de reações para dar origem ao intermediário 9'-*cis*-neoxantina (**152**). Este por sua vez sofre uma clivagem oxidativa mediada pela enzima NCED fornecendo a xantonina (**153**). Após, ocorre a abertura do epóxido, oxidação do aldeído e do álcool, origindo o hormônio vegetal ABA (**150**, Esquema 64).⁵³

A abamina (**11**) e a abamina SG (**54**) (Figura 23) são dois compostos sintéticos atuam como inibidores seletivos da enzima NCED, comprometendo a síntese do ABA (**150**).⁵⁴



Figura 23 – Abamina (11) e abamina SG (54).

⁵² Han, S.-H.; Kitahata, N.; Sekimata, K.; Saito, T.; Kobayashi, M.; Nakashima, K.; Yamaguchi-Shinozaki, K.; Yoshida, S.; Asami, T. *Plant Physiol.* **2004**, *135*, 1574.

⁵³ Nambara, E.; Marion-Poll, A. *Annu. Rev. Plant Biol.* **2005**, *56*, 165.

⁵⁴ Asami, T.; Han, S.-Y.; Kitahata, N.; Saito, T.; Kobayashi, M.; Shinozaki, K.; Yoshida, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3033.



Esquema 64 – Biossíntese do ácido abscísico (150).

A biossíntese do ABA (**150**) é apresentada no Esquema 64. A etapa de clivagem oxidativa de 9'-*cis*-neoxantina (**152**) é inibida pelas abaminas, que impede a formação da xantonina (**153**) (Esquema 64). As abaminas atuam como importantes ferramentas para elucidar aspectos da biossíntese do ABA (**150**) e avaliar os efeitos da sua presença em plantas grandes. Além das abaminas, existem outros inibidores da biossíntese do ABA (**150**), como a fluoridona e o norflurazon.⁵⁵ Um inconveniente atrelado à utilização destes compostos é que os mesmos não são inibidores seletivos de NCED e acabam por interferir em outros aspectos do metabolismo das plantas, podendo causar a morte das mesmas. Em virtude disso, o desenvolvimento de novos inibidores seletivos da síntese

⁵⁵ Kusumoto, D.; Chae, S. H.; Mukaida, K.; Yoneyama, K.; Yoneyama, K.; Joel, D. M.; Takeuchi, Y. *Plant Growth Regul.* **2006**, *48*, 73.

do ABA (**150**) é um desafio muito grande para esta área, uma vez que eles são de suma importância para o estudo do metabolismo das plantas.

Recentemente, Asami e colaboradores publicaram um trabalho que indica que as abaminas diminuem o nível de estrigolactonas em várias plantas.⁵⁶ Estrigolactonas são estimulantes da germinação de sementes de pequenas plantas parasitas e também induzem a ramificação das hifas de fungos micorrízicos que formam associações simbióticas com raízes de plantas superiores.⁵⁷ Estas informações sugerem que as abaminas podem ser usadas como estrutura básica para o desenvolvimento de reguladores específicos de estrigolactonas, que podem ter importantes aplicações na área de pesticidas.

A única síntese descrita na literatura para a abamina (**11**) foi realizada em 2004 por Asami e colaboradores.⁵² Neste artigo os autores descreveram de maneira geral os procedimentos experimentais empregados na síntese e em nenhum momento foi feita alguma referência aos rendimentos reacionais obtidos. A rota reacional desenvolvida para a síntese da abamina (**11**) é apresentada no

Esquema 65. Esta rota envolveu 6 etapas, tendo como etapa-chave a junção dos intermediários sintéticos 156 e 157 na reação de aminação redutiva.

A rota reacional começou pela reação de redução do ácido carboxílico **154** ao álcool **155**. Em seguida, o álcool foi oxidado ao aldeído **156** correspondente através do emprego das condições reacionais de Swern. Após, foi realizada a aminação redutiva entre a amina **157** e o aldeído **156**, fornecendo a amina alquilada **159**. A última etapa envolveu a reação de alquilação do nitrogênio com o cloreto **160**, que forneceu a abamina (**11**). Segundo os autores, a obtenção do composto foi confirmada através de análises de RMN de ¹H e ¹³C e análise elementar.

⁵⁶ Kitahata, N.; Ito, S.; Kato, A.; Ueno, K.; Nakano, T.; Yoneyama, K.; Yoneyama, T.; Asami, T. *J. Pestic. Sci.* **2011**, *36*, 53.

⁵⁷ Cook, C. E.; Whichard, L. P.; Turner, B.; Wall, M. E.; Egley, G. H. *Science* **1966**, *154*, 1189.



Esquema 65 – Síntese da abamina (11) por Asami e colaboradores.

Em trabalho posterior, Asami e colaboradores aplicaram a mesma rota sintética para a obtenção da abamina SG (**54**),⁵⁸ variando apenas o agente alquilante para o cloreto **161** (Esquema 66). Neste artigo, os autores relataram que a abamina SG (**54**) foi obtida em 6 etapas, com rendimento global de 69%. Mais uma vez, não foram informados os rendimentos reacionais para cada etapa da síntese, tão pouco os detalhes experimentais empregados.



Esquema 66 – Síntese da abamina SG (54) por Asami e colaboradores.

⁵⁸ Asami, T.; Han, S.-Y.; Kitahata, N.; Saito, T.; Kobayashi, M.; Shinozaki, K.; Yoshida, S.; Noji, N.; Nakano, T.; Kuchitsu, K.; Shogo, M.; Tsujimoto, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5555.

4.2.2. Apresentação e Discussão dos Resultados

Dando continuidade às aplicações sintéticas da metodologia desenvolvida, planejou-se sintetizar a abamina (11) e a abamina SG (54). A retrossíntese para as abaminas é apresentada no Esquema 67. Estes compostos poderiam ser obtidas a partir do intermediário 159, pela reação de alquilação com o reagente apropriado. A amina 159 poderia ser proveniente da reação de redução do composto 162, o qual poderia ser obtido pela reação de Heck-Matsuda entre a amida alílica 73 e o sal tetrafluoroborato de 3,4-dimetoxibenzenodiazônio (460). A olefina 73 poderia ser sintetizada através da reação entre o ácido 4-fluorbenzóico (71) e a alilamina (61).



Esquema 67 – Análise retrossintética para as abaminas.

Visando a síntese da abamina (**11**), foi realizada a etapa-chave da síntese, a reação de Heck-Matsuda entre a amida alílica **73** (anteriormente sintetizada, Esquema 28) e o sal de arenodiazônio **460**. A reação foi realizada na presença de $Pd_2(dba)_3$ e acetato de sódio em benzonitrila, à temperatura ambiente, durante 1 hora (Esquema 68). Neste caso, foi necessário o aumento da quantidade de catalisador de paládio, de 4 mol% para 10 mol%. O aduto de Heck **162** foi obtido em 84% de rendimento. A reação de

Heck-Matsuda forneceu exclusivamente o produto desejado com configuração *trans*. Este resultado demonstra a eficiência da reação de Heck-Matsuda na construção deste tipo de sistema insaturado.



Esquema 68 – Reação de Heck-Matsuda entre 73 e 46o.

A etapa seguinte, a redução do grupamento amida, apresentou algumas dificuldades. A primeira metodologia empregada foi aquela usada na síntese da naftifina (**10**), utilizando hidreto de alumínio e lítio como agente redutor, em tetraidrofurano. Ao final da reação, o produto reduzido **159** não pôde ser observado e o material de partida foi recuperado (Esquema 69 – caminho reacional 1).



Esquema 69 – Redução da amida 162 com LiAIH₄.

O segundo experimento utilizou hidreto de alumínio e lítio como redutor, mas desta vez, na presença de ácido sulfúrico (Esquema 69 – caminho reacional 2). A reação entre o ácido sulfúrico e hidreto de alumínio e lítio é responsável pela geração de alana (AIH₃) no meio reacional, um reagente clássico para redução de amidas e lactamas (Esquema 70).⁵⁹ Contudo, através deste protocolo o produto **159** não foi observado e o material de

⁵⁹ Cheng, H.-Y.; Hou, D.-R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3000.

partida foi recuperado. Acredita-se que através deste protocolo não tenha sido possível a geração do agente redutor alana (Esquema 69 – equação 2).

 $2 \text{ LiAIH}_4 + \text{H}_2\text{SO}_4 \xrightarrow{\text{THF, t.a.}} \text{Li}_2\text{SO}_4 + 2 \text{ AIH}_3 + 2\text{H}_2^{\uparrow}$ **Esquema 70 –** Geração de alana.

Em virtude do fato de não ter sido realizada a redução da amida **162**, buscou-se alternativas para a geração da alana. Uma forma encontrada foi a geração da mesma a partir da reação entre tricloreto de alumínio e hidreto de alumínio e lítio.⁶⁰ Assim, foi adicionada uma solução de hidreto de alumínio e lítio sobre o tricloreto de alumínio em tetraidrofurano (Esquema 71). Em seguida, adicionou-se a amida **162** e a reação foi agitada por 1 hora. Através desta metodologia a amina **159** foi obtida em 88% de rendimento.



 $AICI_3$ + 3 LiAIH₄ \longrightarrow 4 AIH₃ + 3 LiCI

Esquema 71 – Redução da amida 162 com alana gerada in situ a partir de AICI₃ e LiAIH₄.

O provável mecanismo envolvido na redução da amida **162** com alana é apresentado no Esquema 72. Esta proposta está baseada em cálculos teóricos de "*density functional theory*" (DFT) realizados por Wanno e colaboradores, onde foi estudada a redução da *N*,*N*-dimetil acetamida com alana.⁶¹ Na redução da amida **162**, acredita-se o átomo de alumínio e um hidrogênio da alana possam coordenar-se à amida, gerando o intermediário cíclico de 4 membros (**A**). Após, pode ocorrer a sua decomposição, fornecendo o alcóxido de alumínio (**B**). Posteriormente, pode ocorrer a

⁶⁰ Meyers, A. I.; Kopach, E. M.; Fray, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9876.

⁶¹ Chasviseda, S.; Rakraia, W.; Morakota, N.; Wanno, B. Int. Trans. J. Eng. Manag. Appl. Sci. Technol. **2010**, *2*, 73.

coordenação do alumínio e de um hidrogênio de uma nova molécula de alana com intermediário **B**, originando o ciclo de 4 membros **C**. Este por sua vez, pode sofrer decomposição, resultando na formação da amina reduzida **159** e do alcóxido de alumínio correspondente.



Esquema 72 – Mecanismo proposto para redução de amida **162** com alana.

A etapa final da síntese foi a alquilação da amina secundária **159**. Para tanto, objetivou-se sintetizar o mesilato **164**, que é um substrato bastante reativo frente às reações de S_N2 . Assim, sobre uma solução do metilglicolato (**163**) foram adicionados trietilamina, *N*,*N*-dimetilaminopiridina (DMAP) e por último o cloreto de mesila (Esquema 73). O produto desejado **164** foi obtido em 81% de rendimento após 24 horas de reação à temperatura ambiente.



Esquema 73 – Sintese do mesilato 164.

Em seguida, submeteu-se a amina secundária **159** e o mesilato **164** às condições de reação de S_N2 , empregando-se hidreto de sódio como base e dimetilformamida como

solvente (Esquema 74).⁶² Após um período de 30 horas não foi possível observar a formação do produto desejado **11**.



Esquema 74 – Reação de S_N2 entre 159 e 164.

No intuito de encontrar outro reagente para promover a alquilação da amina **159**, planejou-se utilizar o cloroacetato de metila (**160**). Assim, foi efetuada a reação de alquilação da amina **159** com o cloreto **160**. A base usada foi carbonato de potássio, em acetonitrila, na presença de iodeto de potássio (Esquema 75). Ao final de 24 horas de reação, a abamina (**11**) foi obtido em 85% de rendimento.



Esquema 75 – Reação de alquilação de 159 com 160.

Ao final dos experimentos, a abamina (**11**) foi obtida em 5 etapas, tendo como etapa-chave a reação de Heck-Matsuda altamente régio- e estereosseletiva. O rendimento global para a síntese da abamina (**11**) foi de 53% (Esquema 76).

⁶² Chavan, S. P.; Pathak, A. B.; Dhawane, A. N.; Kalkote, U. R. *Synthetic Comm.* **2007**, *37*, 1503.



Esquema 76 – Síntese total da abamina (11).

Os dados espectroscópicos de RMN de H¹ obtidos para a abamina (**11**) estão de acordo com os descritos na literatura e são apresentados de forma comparativa na Tabela 8. O espectro da abamina (**11**) é apresentado na Figura 24.

Tabela 8 – Comparação dos dados de RMN ¹H da abamina (11).

Dados Observados (500 MHz, CDCl ₃)	Dados da Literatura (300 MHz, CDCI ₃) ⁵²
7,36-7,30 (m, 2H)	7,34 (m, 2H)
7,03 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H)	7,03-6,87(m, 4H)
6,95-6,88 (m, 2H)	
6,78 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H)	6,79 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H)
6,47 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H)	6,47 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H)
6,11 (dt, <i>J</i> = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H)	6,11 (dt, <i>J</i> = 15,8 Hz, 6,8 Hz, 1H)
3,89 (s, 3H)	3,89 (s, 3H)
3,86 (s, 3H)	3,86 (s, 3H),
3,76 (s, 2H)	3,77 (s, 2H)
3,66 (s, 3H)	3,66 (s, 3H)
3,39 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H)	3,38 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H)
3,34 (s, 2H)	3,34 (s, 2H)



Figura 24 – Espectro de RMN de ¹H da abamina (11).

Os dados espectroscópicos de RMN de ¹³C obtidos para a abamina estão de acordo com os descritos na literatura e são apresentados de forma comparativa na Tabela 9.

Dados Observados (125 MHz, 25 °C, CDCI ₃)	Dados da Literatura (75 MHz, 35 °C, CDCl ₃) ⁵²
171,7	171,7
162,0 (d, <i>J</i> = 245,0 Hz, 1C)	162,0 (d, <i>J</i> = 245,7 Hz, 1C),
148,9	149,0
148,7	148,8
134,2 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1C)	134,2
132,9	132,9
130,5 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1C)	130,5 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1C),
129,8	129,9
124,8	124,8
119,5	119,5
115,1 (d, <i>J</i> = 21,0 Hz, 1C)	115,1 (d, <i>J</i> = 21,0 Hz, 1C)
110,9	111,0
108,5	108,6
57,4	57,4
56,4	56,4
55,9	55,9
55,7	55,9
53,6	53,6
51,4	51,4

Tabela 9 – Comparação dos dados de RMN ¹³C da abamina (11).

A síntese da abamina SG (54) pode ser realizada a partir do intermediário 159 utilizado na preparação da abamina (11), já que a diferença estrutural entre os dois alvos sintéticos é a cadeia alquílica entre o átomo de nitrogênio e o grupamento éster metílico (Esquema 77).



Esquema 77 – Diferença estrutural entre as abaminas.

Com o objetivo sintetizar da abamina SG (54), foram avaliadas as condições reacionais da reação de alquilação da amina secundária 159 que foram utilizadas na síntese da abamina (11) (Esquema 78). Para tanto, foram empregados amina 159, o cloreto de alquila 161, carbonato de potássio como base e iodeto de potássio em acetonitrila (Esquema 75). Contudo, ao final de 24 horas de reação, o produto desejado 54 não foi observado.



Esquema 78 – Reação de alquilação de 159 com o cloreto 161.

Em virtude do insucesso na reação de alquilação da amina **159**, partiu-se para os estudos da reação de aminação redutiva. As condições reacionais envolveram o uso do

aldeído **165**, a amina **159**, ácido acético, triacetoxiboroidreto de sódio como agente redutor em 1,2-dicloroetano como solvente, à temperatura ambiente (Esquema 79). O meio ácido facilitaria a formação do íon imínio, o qual seria reduzido pelo triacetoxiboroidreto de sódio e dando origem à amina terciária **54**. Ao final da reação, o produto desejado abamina SG (**54**) foi obtido em 60% de rendimento.



Esquema 79 – Reação de aminação redutiva entre 159 e 165 em dicloroetano.

Com o intuito de melhorar o rendimento da reação de aminação redutiva, outra condição reacional foi avaliada (Esquema 80). Assim, utilizou-se a amina **159**, o aldeído **165** e triacetoxiboroidreto de sódio, em THF como solvente. Após 3 dias de agitação à temperatura ambiente, o produto desejado **54** foi obtido em excelente rendimento de 88%.



Esquema 80 - Reação de aminação redutiva entre 159 e 165 em THF.

A síntese da abamina SG (54) foi concluída em 5 etapas, com rendimento global de 55%, tendo como etapa-chave a reação de Heck-Matsuda altamente régio e estereosseletiva (Esquema 81).



Esquema 81 – Síntese total da abamina SG (54).

Os dados espectroscópicos de RMN de H¹ obtidos para a abamina SG (**54**) estão de acordo com os descritos na literatura e são apresentados de forma comparativa na Tabela 8. O espectro de RMN de ¹H da abamina SG (**54**) é apresentado na Figura 25.

Tabela 10 – Comparação dos dados de RMN ¹H da abamina SG (**54**).

Dados Observados (300 MHz, CDCl ₃)	Dados da Literatura (CDCI ₃) ⁵⁸
7,31-7,27 (m, 2H)	7,31 (m, 2H)
6,99 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H)	7,04–6,90 (4H, m)
6,91-6,87 (m, 2H),	
6,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H)	6,83 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H)
6,43 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz, 1H)	6,45 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H)
6,08 (dt, <i>J</i> = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H)	6,10 (dt, <i>J</i> = 15,8, 6,5 Hz, 1H)
3,90 (s, 3H)	3,93 (3H, s)
3,87 (s, 3H)	3,89 (s, 3H)
3,61 (s, 3H)	3,64 (s, 3H)
3,57 (s, 2H)	3,59 (s, 3H)
3,19 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H)	3,20 (2H, d, <i>J</i> = 6,5 Hz)
2,49 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H)	2,51 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H)
2,35 (t, <i>J</i> = 7,30 Hz, 2H)	2,37 (t, <i>J</i> = 1,0 Hz, 2H)
1,82 (qui, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H)	1,85 (qui, <i>J</i> = 1,0 Hz, 2H),

Os dados espectroscópicos de RMN de ¹³C não puderam ser comparados em função de que eles não foram anteriormente descritos na literatura.



Figura 25 – Espectro de RMN de ¹H da abamina SG (54) em CDCI₃.

Recentemente, iniciou-se uma colaboração com professor Dr. Roberto Baigorri, da Universidade de Navarra, na Espanha. Este professor atua na área de agricultura/biologia e possui interesse em testar em seus experimentos a abamina SG (54), como inibidor da biossíntese do ácido abscísico (ABA, 150). Desta forma, objetivou-se a realizar a síntese do composto 54 em escala de gramas. Para tanto, foi inicialmente realizada a síntese da olefina 73, a qual foi obtida em uma quantidade de 12,1 gramas (82% de rendimento, escala de 82 mmol). Em seguida, foi realizada a reação de Heck-Matsuda entre a amida alílica 73 e o sal de tetralfuoroborato de 3,4-dimetoxibenzenodiazônio (460). A reação foi realizada na escala de 24,1 mmol (5,17 gramas de 73) e o aduto de Heck 162 foi isolado em 75% de rendimento (5,7 gramas). A

etapa seguinte envolveu a redução da amida 159 com a geração da alana in situ. Foram realizadas 3 reações simultâneas de redução, todas em escala de 4,8 mmol (1,5 gramas de 61). A amina reduzida 159 foi obtida em 75% de rendimento (0,94 gramas). As reações de redução foram realizadas em escala menor, uma vez que a geração da alana é muito sensível a fatores como agitação e temperatura. Ao se aumentar significativamente escala, poderia comprometer alana а а geração da е consequentemente, a eficiência da reação.

A última etapa da síntese foi a reação de aminação redutiva entre a amina **159** e o aldeído **165**. As reações foram realizadas em escala de 4 mmols (1,2 gramas de **159**) e o rendimento ficou em torno de 70% de rendimento. Ao final da síntese, foram obtidos 2,3 gramas da abamina SG (**54**), os quais foram enviados para o professor Roberto Baigorri na Espanha.



Esquema 82 – Síntese de 2,3 gramas da abamina SG (54).

Cabe salientar, que ao aumentar-se a escala das reações na síntese da abamina SG (**54**), os rendimentos foram semelhantes àqueles obtidos em escala de 0,25 mmol. Destacando-se a reação de Heck entre a amida **73** e o sal de diazônio **460**, que forneceu exclusivamente o aduto de Heck γ-arilado de configuração *trans* em bom rendimento. A

abamina SG (54) foi obtida em 2,3 gramas, o que demonstra a boa aplicabilidade da rota sintética desenvolvida, em especial a reação de Heck-Matsuda altamente régio- e estereosseletiva.

4.3. Síntese da alverina (56)

4.3.1. Introdução

A alverina (**56**, Figura 26) é um relaxante do músculo liso, um tipo de músculo que não está sob controle voluntário e está presente em órgãos como o intestino e o útero.⁶³ Este composto é um antiespasmódico, comercializado como Alverin[®], que atua diretamente no músculo do intestino, fazendo com que ele relaxe. Isso impede os espasmos musculares que ocorrem no intestino em condições como síndrome do cólon irritado e doença diverticular. Normalmente, a alverina (**56**) é comercializada na forma do seu sal de citrato, sendo utilizada desde a década de 1950 até os dias de hoje.⁶⁴



Figura 26 – Alverina (56).

Há poucos relatos na literatura que descrevem a preparação da alverina (**56**). Um desses trabalhos foi publicado por Qinggang e colaboradores em 2010.⁶⁵ Os autores prepararam o citrato de alverina (**169**) pela geração (3-bromopropil)benzeno (**167**) a partir do benzeno propanol **166**, seguida pela reação de substituição nucleofílica entre o brometo formado e a amina **168** (Esquema 83). A primeira etapa da reação foi o tratamento do álcool **166** com ácido sulfúrico e brometo de sódio. Após a formação do brometo **167** "*in situ*", foi realizada a reação de S_N2, adicionando-se a amina **168**, hidróxido de sódio e iodeto de tetrabutilamônio. O composto alverina (**56**) foi obtido em 75% de rendimento. Em seguida foi realizada a reação para formação do sal do ácido

⁶³ (a) Salim, E. F.;Ebert, W. R. *J. Pharm. Sci.* **1967**, *56*, 1162. (b) Ireson, J. D.; Leslie, J. B.; Hanahoe, T. H. P.; Osborne, H. Pharmacol. Res. Comm. **1972**, *4*, 191.

⁶⁴ (a) Desechalliers, J. *Prensa Med. Argent.* **1953**, *40*, 3142. (b) Meunier, M. H. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* **1952**, *4*, 566. (c) Beyazit, Y.; Koklu, S.; Ozturk, Z. A.; Yuksel, O.; Ibis, M.; Arhan, M.; Gultuna, S.; Sezer, S.; Yuksel, I.; Babali, A. *Gastroenterol Nurs.* **2011**, *34*, 352.

⁶⁵ Qinggang, J. I.; Lanzhou, W.; Yubin, J. New method for preparing alverine citrate. International Application CN 101838205 (A), 2010.

cítrico da alverina (56), como ele é normalmente comercializado. Para tanto, 56 foi refluxado na presença de ácido cítrico em etanol. O citrato de alverina (169) foi isolado em 95% de rendimento.



Esquema 83 – Síntese do citrato de alverina (169) por Qinggang e colaboradores.

Ainda neste trabalho, outras rotas sintéticas foram investigadas. Ao invés de partir do álcool **166**, foi utilizado diretamente o benzeno bromopropano (**167**) e este foi submetido à reação de S_N2 com a amina **168** em meio básico (Esquema 84). A alverina (**56**) foi obtida em 75% de rendimento.



Esquema 84 – Reação entre o brometo 167 e a amina 168.

4.3.2. Apresentação e Discussão dos Resultados

Nesta parte do trabalho objetivou-se realizar a síntese da alverina (56). A análise retrossintética para este composto é apresentada no Esquema 85. A alverina (56) poderia ser obtida a partir do intermediário 170, pela redução do grupamento R ou de uma desproteção seguida por alquilação do nitrogênio. A amina 170 poderia ser

proveniente do composto insaturado **171**, que por sua vez poderia ser sintetizado através da reação de Heck-Matsuda entre a dialilamina protegida **172** e o sal tetrafluoroborato de benzeno diazônio (**46i**).



Esquema 85 – Análise retrossintética para a alverina (56).

Os estudos visando à síntese da alverina (**56**) foram iniciados com a reação de Heck-Matsuda entre a dialilamina *N*-boc protegida (**173**) e o sal tetrafluoroborato de benzenodiazônio (**46i**, Esquema 86). Para tanto, foram utilizados $Pd_2(dba)_3$ (8 mol%) e acetato de sódio, em benzonitrila, durante 1 hora à temperatura ambiente. Ao final da reação, foi obtida uma mistura complexa de produtos, onde não foi verificada a presença do aduto diarilado **174**.





Em função deste resultado insatisfatório, a reação foi realizada sob as mesmas condições reacionais do Esquema 86, porém, empregando-se o sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**) (Esquema 87). Este sal foi utilizado porque ele apresenta maior estabilidade quando comparado ao sal benzenodiazônio. Ao final da reação, o

produto **175** foi obtido juntamente com o produto **176** monoarilado, em uma razão de duplas com configuração *trans/cis* = 84/16.



Esquema 87 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 173 e o sal de diazônio 46a.

Posteriormente, decidiu-se investigar a reação de Heck-Matsuda com a dialilamina substituída com outros grupos de proteção. Desta forma, foi realizada a proteção do átomo de nitrogênio da dialilamina (**177**) com cloroformato de etila em diclorometano (Esquema 88). Após 12 horas de reação, o produto protegido **178** foi observado em 87% de rendimento.



Esquema 88 – Reação entre 177 e cloroformato de etila.

Em seguida, foi realizada a reação de Heck-Matsuda entre a dialilamina protegida **178** e o sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**), sob as condições anteriormente empregadas (Esquema 89). Após o consumo do sal de diazônio, foi verificada uma mistura complexa de produtos. Através da análise por RMN de ¹H foi possível verificar sinais referentes a produtos monoarilados, diarilados e triarilados.



Esquema 89 – Reação de Heck-Matsuda entre 178 e 46a.

Outra dialilamina que foi testada frente à reação de Heck-Matsuda foi a *N*-acetil dialilamina **179** (Esquema 90). A formação da amina protegida **179** se deu pelo tratamento da dialilamina (**177**) com anidrido acético na presença de trietilamina, sob refluxo durante 24 horas. Após este período, a amina desejada **179** foi obtida em 96% de rendimento.



Esquema 90 – Proteção da dialilamina (177) com grupo acetila.

De posse da *N*-acetil dialilamina **179** partiu-se para o estudo das reações de Heck-Matsuda com o sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**46a**, Esquema 91). As condições reacionais empregadas anteriormente. No final da reação, pôde-se observar a formação do produto desejado **180** (razão *trans/cis* = 85/15, rendimento de 68%), e o produto triarilado **181** (25% de rendimento).



Esquema 91 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 179 e o sal de diazônio 46a.

Em seguida decidiu-se investigar a reação entre a acetamida **179** e o sal tetrafluoroborato de benzenodiazônio (**46i**) sob as condições reacionais anteriormente empregadas (Esquema 92). Após 3 horas de reação o produto **182** foi obtido em 85% de rendimento, em uma razão *trans/cis*: 87/13. O produto triarilado não foi verificado.



Esquema 92 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 179 e o sal de diazônio 46i.

A etapa seguinte da síntese foi a hidrogenação das duas duplas ligações. Normalmente estas reações utilizam paládio como catalisador para as reduções. Sendo assim, decidiu-se realizar a reação de Heck-Matsuda e ao final, purgar-se o sistema com hidrogênio, utilizando o paládio remanescente para catalisar a redução das olefinas (Esquema 93). Após as 3 horas de reação de Heck entre **179** e **46e**, o sistema foi purgado com hidrogênio e mantido sob esta atmosfera por mais 12 horas. O produto desejado **183** foi isolado em 72% de rendimento.



Esquema 93 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina **179** e o sal de diazônio **46i** seguida de redução.

Por fim, a última etapa da síntese envolveu a redução da acetamida **183**, que foi realizada utilizando-se hidreto de alumínio e lítio em tetraidrofurano à temperatura de 0

°C. Após 3 horas de reação à temperatura ambiente, a alverina (**56**) foi obtida em 72% de rendimento (Esquema 94).



Esquema 94 – Reação de redução de 183 com LiAlH₄.

Realizou-se ainda outra reação de redução da acetamida **183**, desta vez, empregando-se alana como reagente redutor. Para tanto, a alana foi gerada *in situ* a partir de tricloreto de alumínio e hidreto de alumínio e lítio (Esquema 95). Após 1 hora de reação, a alverina (**56**) pôde ser isolada em 96% de rendimento.



Esquema 95 – Redução da acetamida 183 com alana.

A rota sintética desenvolvida para a alverina (**56**) envolveu 3 etapas, tendo como etapa-chave a reação de diarilação de Heck-Matsuda seguida por hidrogenação (Esquema 96). O alvo sintético **56** foi obtido com rendimento global de 69%.



Esquema 96 – Síntese total da alverina (56).

Os dados espectroscópicos de RMN de H¹ obtidos para a alverina (**56**) são apresentados na Tabela 11. O espectro de RMN de ¹H da alverina (**56**) é apresentado na Figura 27.

Tabela 11 - Dados de RMN ¹H obtidos para a alverina (**56**).

Dados Observados (250 MHz, CD ₃ OD)
7.26-7.09 (m, 10H)
2,57-2,38 (m, 10H)
1,76-1,64 (m, 4H)
0,95 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H)



Figura 27 - Espectro de RMN de ¹H da alverina (56), a 250 MHz, em CD₃OD.
4.4. Síntese do cloridrato de cinacalcet (55)

4.4.1. Introdução

O cloridrato de cinacalcet (**55**) (Figura 28) é a primeira droga de uma nova classe de calcimiméticos aprovada para comercialização pelo órgão americano FDA *(Food and Drug Administration)* como Sensipar® e Mimpara®. Os calcimiméticos pertencem a uma classe de moléculas pequenas, administrados oralmente, que diminuem a secreção do hormônio da paratireoide, o paratormônio (PTH), pela ativação dos receptores de cálcio.⁶⁶ Estes compostos são usados no tratamento do hiperparatireoidismo. Esta doença é caracterizada pela super secreção de PTH, resultado de uma falha dos receptores de cálcio na glândula da paratireoide que é responsável pela regulação de cálcio na corrente sanguínea.⁶⁷ Elevados níveis de PTH, estão associados com metabolismos de cálcio e fósforo alterados, causando dores nos ossos, fraturas e aumentos de riscos de morte por doenças cardiovasculares.⁶⁸



Figura 28 – Cloridrato de cinacalcet (55).

Um trabalho interessante desenvolvido por Thiel e colaboradores relatou a síntese do cloridrato de cinacalcet (**55**) no ano de 2008 (Esquema 97).⁶⁹ A rota sintética estudada por eles tem como etapa-chave a condensação entre a amina **187** e o ácido **185**.⁷⁰ A

⁶⁶ Herbert, S. C. Annu. Rev. Med. **2006**, *57*, 349.

⁶⁷ Sorbera, L. A.; Castaner, R. M.; Bayers, M. *Drugs Future* **2002**, *27*, 831.

⁶⁸ Franceschini, N.; Joy, M. S.; Kshirsagar, A. *Expert. Opin. Invest. Drugs* **2003**, *12*, 1413.

⁶⁹ Thiel, O. R.; Bernanrd, C.; Tormos, W.; Brewin, A.; Hirotami, S.; Murakami, K.; Saito, K.; Larsen, R. D.; Martinelli, M. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 13.

⁷⁰ Beckwith, A. L. J. In *The Chemistry of Amides;* Zabicky, J., Ed.; Synthesis of Amides; Interscience: London, 1970; pp 105.

síntese iniciou-se com a redução da ligação dupla do ácido cinâmico **184** com Pd(OH)₂/C em etanol, com rendimento quantitativo. Paralelamente, o cloridrato **186** foi tratado com solução básica em tolueno, formando a amina livre **187** com rendimento quantitativo. Em seguida foi efetuada a condensação entre a amina livre **187** e o ácido carboxílico **185** previamente obtido. A reação foi realizada sem solvente e a água formada foi evaporada em função das altas temperaturas empregadas. Após, foi efetuada a redução da amida **188** com boroidreto de sodio e BF₃.THF. O produto reduzido **55** foi isolado em 95% de rendimento, porém havia algumas impurezas. O produto foi recristalizado em metanol e água, com rendimento de 95% para esta etapa. O rendimento global para a obtenção do cloridrato de cinacalcet (**55**) para as 6 etapas foi de 85%.



Esquema 97 – Síntese do cloridrato de cinacalcet (55) desenvolvida por Thiel e colaboradores.

Posteriormente, Thiel e colaboradores publicaram outras rotas para a síntese do cloridrato de cinacalcet (55), utilizando diferentes reações: redução de alquinos, hidroformilação, metátese de olefinas, aminação alílica, reações de acoplamento

cruzado, entre outras.⁷¹ Dentre elas, pode-se destacar a reação de litiação do alcino **189**, seguido pelo tratamento com o isocianato **190** (Esquema 98). A amida **191** foi obtida em 89% de rendimento. Após, o intermediário **191** foi tratado com borana dimetilsulfeto em tolueno para a redução da tripla ligação e da carbonila. Ao final, adicionou-se ácido clorídrico e o alvo desejado **55** foi isolado em 22% de rendimento.



Esquema 98 – Síntese do cloridrato de cinacalcet (55) através de redução de alquino.

Outra metodologia desenvolvida pelo mesmo grupo de pesquisas que merece destaque empregou as reações de acoplamento cruzado para a síntese do cloridrato de cinacalcet (**55**) (Esquema 99).⁷¹ Para a obtenção do composto γ , β -insaturado **193** foi realizada a reação de formação de amida entre a metil naftilamina (**187**) e o cloreto de ácido **192** na presença de trietilamina, fornecendo a amida **193** em 79% de rendimento. Posteriormente, foram realizadas 2 reações de Heck, utilizando-se **193** como olefina. Na reação de acoplamento entre **193** e o ácido borônico **194** (reação de Heck oxidativa),⁷² foi empregado acetato de paládio como catalisador e bipiridina como ligante, em ácido

⁷¹ Thiel, O.; Bernard, C.; Larsen, R.; Martinelli, M. J.; Raza, M. T.; Peet, R. C. Methods of synthesizing cinacalcet and salts thereof. International Application WO2009002427, 2009.

⁷² A reação de Heck oxidativa envolve o acoplamento catalisado por espécies de paládio (II) entre olefinas e derivados de organoboro. (a) Uemura, S.; Cho, C. S. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *465*, 85. (b) Xiao, J.; Ruan, J.; Li, X.; Saidi, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2424. (c) Jung, K. W.; Yoo, K. S.; Yoon, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16384.

acético, à temperatura de 40 °C, durante 3 dias. Ao final, não houve sucesso na reação e o aduto **195** foi obtido em apenas 9% de rendimento. Já quando foi empregado o brometo de arila **196**, acetato de paládio foi usado como catalisador, tri-(*orto*-toluil)fosfina como ligante e trietilamina como base, em acetonitrila. O produto desejado **195** foi isolado em 79% de rendimento (Esquema 99). Em seguida foi efetuada a redução da carbonila e da ligação dupla com borana dimetilsulfeto. O alvo sintético cloridrato de cinacalcet (**55**) foi obtido em 93% de rendimento. O rendimento global para a reação que empregou o brometo de arila **196** foi de 58% para as 4 etapas.



Esquema 99 – Síntese do cloridrato de cinacalcet (55) por acoplamento cruzado.

Em 2011, um interessante trabalho foi publicado por Mathad e colaboradores⁷³ descreveu a síntese do cloridrato de cinacalcet (**55**) em procedimento "*one pot*" através da reação de Forster-Decker⁷⁴ (Esquema 100). Esta reação visa à formação de aminas secundárias, através da reação de condensação entre uma amina primária e um aldeído,

⁷³ Shinde, G. B.; Niphade, N. C.; Deshmukh, S. P.; Toche, R. B.; Mathad, V. T. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 455.

⁷⁴ (a) Forster, M. O. J. *J. Chem. Soc.* **1899**, 75, 934. (b) Decker, H.; Becker, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *395*, 362.

seguida da alquilação da imina formada com um haleto de alquila. Por fim, ocorre a hidrólise do imínio formado, fornencendo a amina secudária e o aldeído.⁷⁵

A rota sintética desenvolvida por Mathad e colaboradores é composta por 4 etapas. Inicialmente a formação da imina **198** a partir da reação entre o aldeído **197** e a amina **187** em etanol. Seguida pelo tratamento da imina formada com o brometo de alquila **199** em *N*-metil-2-pirrolidinona. Após 10-12 horas de aquecimento a 125-130 °C a formação do imínio **200** foi observada. Na terceira etapa foi adicionada uma solução de hidróxido de amônio, éter diisopropílico (DIPE) e tolueno para realizar a hidrólise do imínio **200**. Por último, foi feita a adição de ácido clorídrico e a recristalização do sal pela utilização de éter diisopropílico/acetato de etila/acetonitrila. Ao final da rota, o produto desejado **55** foi obtido em 1,334 quilogramas (44% de rendimento) em um procedimento "*one pot*".



Esquema 100 – Síntese do cloridrato de cinacalcet (55) por Mathad e colaboradores.

⁷⁵ Liu, C.; Hu, F.; Qiu, J.; Lei, G.; Bao, R. J. Wuhan Univ. Tech. Mater. Sci. Ed. **2006**, 21, 56.

Recentemente, Evans e colaboradores reportaram a síntese do cloridrato de cinacalcet (55) tendo como etapa-chave a reação de Heck seguida de hidrogenação da ligação dupla (Esquema 101).⁷⁶ Os autores realizaram inicialmente a reação de Heck entre o acrilato de metila (201) e o brometo de arila 196 empregando acetato de paládio como catalisador e trifenilfosfina como ligante em dimetilformamida à 110 °C. Após 10 horas de aquecimento, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e o sistema foi purgado com hidrogênio e mantido sob esta atmosfera. Ao final de 12 horas de agitação, o produto reduzido 203 foi obtido em 95% de rendimento. A etapa seguinte envolveu a reação de aminólise entre o éster 202 e a amina 187, utilizando 1,2,4-triazol e 1,8diazabicicloundec-7-eno (DBU), à temperatura de 70 °C.⁷⁷ O rendimento para esta etapa foi de 64%. Uma alternativa para esta etapa, foi a realização de hidrólise do éster 202 com solução de hidróxido de lítio seguida pela formação da amida, utilizando cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCI) e a amina **187** em meio básico. Através deste procedimento, o produto 188 pôde ser obtido em 83% de rendimento. Por fim, os autores realizaram a redução da amida com hidreto de alumínio e lítio (80% de rendimento). O cloridrato de cinacalcet (55) foi obtido em um rendimento global de 63% para as 5 etapas.



Esquema 101 – Síntese do cloridrato de cinacalcet (55) por Evans.

⁷⁶ Geoghegan, K.; Kelleher, S.; Evans, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2187.

⁷⁷ Yang, X.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1499.

4.4.2. Apresentação e Discussão dos Resultados

Dando continuidade à aplicação sintética da metodologia desenvolvida, planejouse a síntese do cloridrato de cinacalcet (55). A análise retrossintética para 55 é apresentada no Esquema 102. O composto 55 poderia ser obtido a partir do intermediário 203, através de uma reação de desproteção do grupamento R. Este composto poderia ser proveniente de uma reação de Heck-Matsuda entre amina 204 e o sal tetrafluoroborato de 3-trifluorometilbenzenodiazônio (46p) seguida pela redução da ligação dupla. A olefina 204 poderia ser sintetizada a partir da amina secundária 205, que por sua vez, poderia ser obtida pelo tratamento da amina 187 com o brometo de alila (66).



Esquema 102 – Análise retrossintética para o cloridrato de cinacalcet (55).

A rota sintética planejada para a obtenção do cloridrato de cinacalcet (**55**) teve como etapa inicial a reação entre a (*R*)-metil naftilamina (**187**) e o brometo de alila (**66**) (Esquema 103). Para isso, o substrato **187** foi tratado com trietilamina em tetraidrofurano à temperatura ambiente.⁷⁸ Em seguida, adicionou-se o brometo de alila (**66**). Após 12 horas de reação, a amina alquilada **205** foi isolada em 85% de rendimento.

⁷⁸ Vasse, J.-L.; Joosten, A.; Denhez, C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4887.



Esquema 103 – Reação de alilição da amina (74).

A segunda etapa da rota envolveu a proteção da amina **205** com o grupamento Boc (Esquema 104). Esta proteção se fez necessária uma vez que os resultados obtidos anteriormente mostraram que as aminas que não continham o grupamento carbonila na sua estrutura não forneceram os adutos de Heck-Matsuda, pela provável coordenação/inativação da amina básica ao catalisador de paládio. Assim, a amina secundária **205** foi tratada com 4-*N*,*N*-dimetilaminopiridina e dicarbonato de di-*tert*-butila, em acetonitrila como solvente. Ao final de 3 horas de reação, o produto desejado **206** foi isolado em 73% de rendimento.



Esquema 104 – Reação de proteção de 205 com dicarbonato de di-tert-butila.

Posteriormente, foi realizada a reação de Heck-Matsuda entre a amina alílica **206** e o sal tetrafluoroborato de 3-trifluorometilbenzenodiazônio (**46p**, Esquema 105). Para tanto, foram utilizadas as condições ótimas para a arilação de alilaminas, com uma modificação, que neste caso, foi o uso de excesso do sal de diazônio **46p**. Ao final da reação, não foi verificada a formação do produto desejado **207**.



Esquema 105 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 206 e o sal de diazônio 46p.

Após, foi realizada a reação de Heck-Matsuda entre a amina alílica 206 e o sal tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio 46a (Esquema 106). Este sal foi utilizado em função da sua maior reatividade quando comparado ao sal 3trifluorometilbenzenodiazônio 46p. A reação foi realizada sob as condições reacionais empregados no esquema anterior. Ao final da reação, foi verificada a formação do produto desejado **208** em 80% de rendimento, em uma razão *trans/\beta*-arilado: 88/12.



Esquema 106 – Reação de Heck-Matsuda entre a amina 206 e o sal de diazônio 46p.

Uma provável explicação para a formação do produto β -arilado **209** é apresentada no Esquema 107. Analisando-se os prováveis intermediários **C** e **D** do ciclo catalítico (ver Esquema 32) para a reação de Heck-Matsuda entre a amina alílica **206** e o sal de diazônio **46a**, pode-se verificar que estas estruturas são desestabilizadas por questões estéricas (Esquema 107). O grupamento *O-tert*-butila ligado à carbonila e o metilnaftil ligado ao átomo de nitrogênio, são substituintes volumosos e estão próximos no espacialmente, o que contribui para a desestabilização destes intermediários. Em função disso, a formação dos intermediários cíclicos fica comprometida, ocorrendo a formação do aduto β -arilado **209**, proveniente da arilação do intermediário acíclico. A formação do produto γ -arilado de configuração *cis* não foi verificada. Acredita-se que o produto *cis* não seja formado em função dos impedimentos estéricos provocados pelos grupamentos volumosos presentes na molécula.



Esquema 107 – Prováveis intermediários C e D na síntese do aduto de Heck β-arilado 209.

Em virtude disso, planejou-se sintetizar uma olefina substituída com grupamento menor que o Boc, para diminuir os impedimentos estéricos e favorecer a formação do intermediário cíclico. Assim, escolheu-se a amida contendo grupamento formila. Foi verificado anteriormente, que a formamida alílica teve um bom desempenho frente às arilações de Heck-Matsuda, fornecendo os adutos em bons rendimentos e total controle na régio- e estereosseletividade (ver Tabela 4, entradas 11 e 12).

A síntese da olefina **210** foi iniciada pela reação entre o ácido fórmico e anidrido acético, para formação do anidrido misto (Esquema 108). Após, adicionou-se a amina **205** e ao final da reação, o produto formilado **210** foi isolado em 90% de rendimento.



Esquema 108 – Reação de proteção da amina 205 com grupo formila.

Em seguida foi realizada a reação de Heck-Matsuda entre a amina alílica formilada **210** e o sal tetrafluoroborato de 3-trifluorometilbenzenodiazônio (**46p**), empregando-se as condições ótimas de reação previamente desenvolvidas (Esquema 109). Ao final de uma hora de reação, o aduto de Heck γ -arilado de configuração *trans* **211** foi obtido exclusivamente, em rendimento de 98%. A reação foi realizada novamente e ao final da reação de Heck-Matsuda, o sistema reacional foi purgado com hidrogênio e mantido sobre esta atmosfera para efetuar a redução da ligação dupla em procedimento "*one pot*" (Esquema 109). Após 12 horas de reação, o aduto de Heck reduzido **212** foi isolado em 98% de rendimento.



Esquema 109 – Reação de Heck-Matsuda entre 210 e o sal de diazônio 46p seguida de hidrogenação.

Por fim, efetuou-se a desproteção do grupo formila a partir da reação do composto **212** com ácido clorídrico concentrado (Esquema 110). Ao final de 12 horas de refluxo, o cloridrato de cinacalcet (**55**) foi isolado em rendimento quantitativo.



Esquema 110 – Reação de deformilação de 212.

A síntese do cloridrato de cinacalcet (55) foi concluída em 5 etapas, tendo como etapa-chave a reação de Heck-Matsuda altamente régio- e estereosseletiva. O rendimento global para 55 foi de 75%.



Esquema 111 – Síntese total do cloridrato de cinacalcet (55).

Os dados espectroscópicos de RMN de H¹ obtidos para o cloridrato de cinacalcet (**55**) são apresentados na Tabela 12. O espectro de RMN de ¹H do cloridrato de cinacalcet (**55**) é apresentado na Figura 29.

	•••••••••••••••••••••••••••••••••••••••
	8,18 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H)
7,95	5 (dd, <i>J</i> = 3,7 Hz, 7,9 Hz, 2H)
	7,77 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz,1H)
	7,65-7,56 (m, 3H)
	7,45-7,36 (m, 4H)
	5,38 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz,1H)
	3,11-3,06 (m, 1H)
	2,90-2,85 (m, 1H)
	2,70 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H)
	2,04-2,02 (m, 2H)
	1,80 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H)

			s para o		de cinacalcel	(33).	
Dados Observados (500 MHz, CD ₂ OD)							



Figura 29 – Espectro de RMN de ¹H do cloridrato de cinacalcet (**55**), a 500 MHz, em CD₃OD.

5. Considerações Finais e Conclusões

Considerando os objetivos propostos e os resultados obtidos, algumas considerações podem ser feitas:

Foi desenvolvida uma metodologia abrangente para a reação de Heck-Matsuda entre alilaminas e sais de arenodiazônio. Foram empregados diversos derivados de aminas alílicas e diferentes sais de arenodiazônio contendo grupamentos doadores, retiradores de elétrons e grupos volumosos. A natureza do grupo substituinte no sal de diazônio não influenciou a reatividade e mesmo substituintes halogenados foram bem tolerados nessas condições, sem competição da adição oxidativa na ligação C-X, especialmente quando X = I. Para todos os casos foram obtidos rendimentos de bons a excelentes, em alta régio- e estereosseletividades em favor do produto *y*-arilado de configuração *trans*. No caso das amidas alílicas, as régio- e estereosseletividades foram superiores as obtidas com os substratos, na maioria dos casos somente o produto *trans* foi isolado.



Esquema 112 – Metodologia desenvolvida para reação de Heck-matsuda entre aminas alílicas e sais de arenodiazônio.

A alta regiosseletividade da reação foi racionalizada devido à possível coordenação simultânea do paládio à dupla ligação e ao oxigênio carbonílico. Essa coordenação estabilizaria o paládio, dando uma sobrevida a ele para que a etapa de inserção migratória ocorra. Além disso, após a inserção, essa coordenação fixaria uma

das ligações C-C, impedindo sua rotação. Consequentemente, há formação preferencial do aduto *γ*-arilado de configuração *trans*. A formação das espécies propostos no ciclo catalítico foram confirmadas através dos estudos de espectrometria de massas IES-MS.

Com relação às reações de diarilação da ftalimida alílica (**25**), o aduto de Heck **62** foi obtido em bom rendimento, entretanto, houve a formação de uma mistura de produtos γ,γ - e γ,β -diarilado. Em função disso, esta metodologia não foi aplicada na síntese de compostos como a prenilamina (**87**) e a tolpropamina (**88**). Um rota sintética alternativa está sendo desenvolvida em nosso laboratório.

Por fim, foi possível a síntese de 5 compostos biologicamente ativos, empregandose a reação de Heck-Matsuda entre aminas alílicas e sais de arenodiazônio como etapachave da síntese. A naftifina (**10**) foi obtida com rendimento global para as 4 etapas de 68%. As abaminas (**11**) e (**54**) foram sintetizadas em 5 etapas, com rendimento global de 53% e 55%, respectivamente. Já para a alverina (**56**), a dupla arilação de Heck-Matsuda, seguida pela redução da olefina, foi a etapa-chave da síntese. O produto foi obtido em 69% de rendimento, para as 3 etapas. O cloridrato de cinacalcet (**55**) foi sintetizado em 5 etapas, sendo isolado ao final da rota com rendimento global de 75%.



Esquema 113 – Sínteses realizadas através da reação-chave de Heck-Matsuda entre aminas alílicas e sais de arenodiazônio.

A metodologia desenvolvida possibilitou a utilização de sais de diazônio de maneira eficiente para a formação de adutos de Heck-Matsuda com aminas alílicas com alta régio- e estereosseletivade. Parte dos resultados deste trabalho foi publicada na revista *Journal of Organic Chemistry*, **2011**, *76*, 7737. Este artigo foi destacado pela revista Synfacts, **2012**, *8*, 5.⁷⁹

⁷⁹ Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Génisson, Y.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7737; Synfacts, **2012**, *8*, 5.

Capítulo 2: Uso de Líquidos Iônicos na Reação de Heck-Matsuda com Sais de Arenodiazônio Visando à Síntese de Compostos Bioativos

1. Introdução

Esta parte do trabalho de doutoramento foi desenvolvida durante um estágio de um ano realizado na Universidade Paul Sabatier em Toulouse, na França, sob orientação do professor Dr. Yves Génisson.

Os líquidos iônicos são sais que possuem uma estrutura cristalina iônica-covalente e por definição, apresentam o ponto de fusão abaixo de 100 °C.⁸⁰ Estruturalmente, pelo menos um dos componentes iônicos é um composto orgânico, os cátions em sua grande maioria.⁸¹ Os íons que compõe os líquidos iônicos são normalmente grandes e volumosos, sendo que o componente catiônico, normalmente apresenta um grau muito baixo de simetria.

Nos últimos anos, tem se verificado um crescente interesse por parte da comunidade científica no desenvolvimento e aplicação de líquidos iônicos em síntese orgânica. Isso se deve, principalmente, às características diferenciadas desta classe de compostos. Os líquidos iônicos são capazes de dissolver uma grande variedade de materiais orgânicos e inorgânicos, possibilitando que diversos reagentes possam ser combinados em uma mesma fase.⁸² Em virtude dos líquidos iônicos apresentarem baixa capacidade de coordenação, os mesmos podem ser empregados como solventes altamente polares e fracamente coordenantes. Eles também são imiscíveis com um grande número de solventes orgânicos, podendo assim, proporcionar uma alternativa não aquosa e polar para sistemas bifásicos.⁸³ Os líquidos iônicos são compostos não-voláteis (pressão de vapor quase nula), possuem boa condutividade elétrica e alta mobilidade iônica. Estes também apresentam excelentes estabilidades térmica e química. Outro aspecto interessante é a característica modular destes compostos, cujas propriedades podem ser ajustadas através das infinitas combinações de cátions e ânions.

Em função destas propriedades específicas, os líquidos iônicos constituem uma classe de compostos inteiramente à parte, diferente dos sais clássicos fundidos que são

⁸⁰ (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, *8*, 2071. (b) Ohno, H; "Electrochemical Aspects of Ionic Liquids"; 2005, Wiley-Interscience.

⁸¹ Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3773.

⁸² a) Consorti, C. S.; Souza, R. F.; Dupont, J. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 830. (b) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3667.

⁸³ Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015.

viscosos e corrosivos, cujos pontos de fusão são elevados. Na Figura 30 pode-se verificar um tubo contendo cloreto de sódio (ponto de fusão 800 °C) e ao lado hexafluorfosfato de 1-butil-3-metilimidazólio ([bmim][PF₆]) (ponto de fusão -20 °C).



Figura 30 – NaCl (esquerda) e [bmim][PF₆] (direita) à temperatura ambiente.

Dentre as várias aplicações científicas e tecnológicas, a utilização de líquidos iônicos como solventes em reações orgânicas cresceu bastante nos últimos anos. As características citadas anteriormente permitem que os líquidos iônicos substituam com vantagens diversos solventes orgânicos voláteis. O conceito de solvente verde surgiu tendo em vista os efeitos adversos para o meio ambiente relacionados ao uso de solventes orgânicos voláteis e uma expectativa foi construída em torno dos líquidos iônicos, tendo sido considerados os solventes do futuro. Devido a sua ampla compatibilidade com catalisadores oriundos de metais de transição, os líquidos iônicos representam um avanço como novos meios reacionais para processos catalíticos, aumentando em alguns casos, a velocidade e a seletividade da reação.⁸⁴ A sua limitada miscibilidade com solventes orgânicos é outra grande vantagem dos líquidos iônicos, pois os produtos podem ser facilmente extraídos usando-se, por exemplo, hexano ou éter dietílico, o que facilita o seu isolamento. Líquidos iônicos contendo o catalisador metálico

⁸⁴ (a) Mo, J.; Xu, L.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 751. (b) Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B. *Org. Lett.* 2003, *5*, 893. (c) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 3791. (d) Migowski, P.; Dupont, J. *Chem. Eur. J.* 2007, *13*, 32.

em alguns casos podem ser reciclados sem perda significativa da atividade catalítica, o que os torna atraentes do ponto de vista da "química verde".⁸⁵

Em função disso, os líquidos iônicos vêm sendo largamente empregados como solventes em reações de acoplamentos catalisadas por metais de transição, especialmente na reação de Heck.⁸⁶ Esta reação representa o processo catalisado por paládio mais estudado em líquidos iônicos. A intensa atividade neste campo deve-se, principalmente, ao fato da reação de Heck ser extremamente popular, versátil e despertar o interesse das indústrias.

O primeiro trabalho publicado nesta área foi desenvolvido por Kaufmann e colaboradores em 1996.⁸⁷ Os autores relataram o acoplamento entre acrilato de *n*-butila (214) e haletos de arila 213, na presença de catalisadores de paládio, sem adição de ligantes, empregando líquidos iônicos como solventes nas reações (Esquema 114). Para tanto, foram empregados brometos de hexadeciltributilfosfônio (217), tetraoctilamônio (219) e tetrabutilamônio (218). Foi observada a formação do produto trans arilado 215, em bons rendimentos, que variaram entre 51 e 99%. Quando foi utilizado acetato de paládio como catalisador, foi efetuada a adição de acetato de sódio ao meio reacional e a formação de uma pequena quantidade do produto cis 216 foi verificada. Ao final das reações, o produto foi destilado e o catalisador de paládio ficou imobilizado nos líguidos iônicos, o qual pôde ser reutilizado em mais 2 reações, sem perda da eficiência.

⁸⁵ Wasserscheid, P.; Welton, T. "*Ionic Liquids in Synthesis*" **2008**, Second Edition, Wiley-Interscience.

 ⁸⁶ Bellina, F.; Chiappe, C. *Molecules* **2010**, *15*, 2211.
⁸⁷ Kaufmann, D. E.; Nouroozian, M.; Henze, H Synlett **1996**, 1091.



Esquema 114 – Reação de Heck entre 213 e 214 em líquidos iônicos.

Este trabalho inicial atraiu a atenção de diversos grupos de pesquisa no mundo todo, motivados pelo desafio de desenvolver novos protocolos para reações de acoplamento de Heck na ausência de ligantes. De fato, as reações livres de ligantes são desejadas, especialmente em larga escala, não somente por questões econômicas, mas também porque a etapa de purificação é facilitada.⁸⁸

Em trabalho publicado no ano de 2000, Böhm e Hermann relataram estudos da reação de acoplamento de Heck entre brometos e cloretos de arila **220**, os quais são menos ativados que os respectivos iodetos de arila para as reações de acoplamento, e o estireno (**221**), empregando brometo de tetrabutilamônio (BTBA) como solvente.⁸⁹

Na Tabela 13, foram feitas comparações entre os rendimentos utilizando-se dimetilformamida (DMF), solvente clássico para reações de Heck, e brometo de tetrabutilamônio como solventes. Inicialmente, foram realizadas as reações de Heck entre o estireno (221) e clorobenzeno (220), empregando cloreto de paládio como catalisador (Tabela 13 – entrada 1). Os rendimentos para o estilbeno (222) foram superiores em BTBA do que em DMF, sendo que o rendimento chegou a 50% com 18 horas de reação. Já com o bromobenzeno (220), o rendimento para 222 chegou a 94% com BTBA, e com

⁸⁸ Slagt, V. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Kellogg, R. M. Org. Proc. Res. Dev. 2010, 14, 30.

⁸⁹ Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1017.

Tabela 13 – Comparação da reação de Heck entre 220 e 2221 em DMF/[Bu₄N]Br.



DMF ficou em apenas 16%. Os autores verificaram um grande aumento na reatividade do cloreto de paládio em BTBA.

Para os casos que empregaram o paladaciclo **223**, foi necessária a adição de um ligante, o cloreto de tetrafenilarsorana (20 mol%). Os rendimentos para o estilbeno **222** em BTBA também foram superiores às reações em DMF, chegando a 84% e 100% de rendimento, quando cloretos e brometos foram utilizados, respectivamente. Aparentemente, os catalisadores de paládio parecem estar mais ativados e apresentam uma maior estabilidade térmica em BTBA do que em DMF.

Posteriormente, foram avaliados os desempenhos destes sistemas reacionais empregando-se outras olefinas **224** e haletos de arila **220**. Assim, foram realizadas diversas reações, utilizando-se cloreto de paládio e o palaciclo **223** como catalisadores. Os rendimentos para os acoplamentos envolvendo brometo de arila foram bons, tanto para brometos ativados e desativados para a adição oxidativa. Os rendimentos para **225** ficaram entre 52 e 100%, com TON (*turnover number*) que chegou a 1000000, quando o

paladaciclo **223** foi utilizado. Para os cloretos de arila, os rendimentos para os estilbenos foram menores, de 45 a 99%, sendo que os rendimentos menores foram observados para os cloretos de arila desativados, como o 4-cloroanisol.



Esquema 115 – Reação de Heck entre 224 e 220 em [Bu₄N]Br.

Adicionalmente, foi possível a reutilização do BTBA contendo o catalisador de paládio, tanto empregando-se o cloreto de paládio, quanto o paladaciclo **223** (Esquema 116). Para as reações envolvendo o paladaciclo **223**, após 13 reações utilizando-se o mesmo sistema catalítico, o estilbeno desejado **222** foi obtido em rendimento de 92%. Já para o cloreto de paládio, a reutilização foi menos efetiva, após a oitava reação, o rendimento para o estilbeno **222** que inicialmente era de 95%, caiu para 37%.



paladaciclo **223**/ $[Bu_4N]$ OAc = 13 reações, rend. 92%



Segundo os autores, a eficiência da reação de Heck empregando BTBA como solvente, se deve ao meio reacional ser altamente polar, o que pode estabilizar estados de transição polares e iônicos da reação. No caso da reação com catalisador de cloreto de paládio, o sucesso da reação está relacionado à redução *in situ* de paládio (II) a uma espécie coloidal de paládio (0), extremamente ativa.

O primeiro grupo de pesquisas que desenvolveu uma metodologia para a reação de Heck empregando sais de arenodiazônio em líquidos iônicos foi o de Kabalka no ano de 2004.⁹⁰ Nesta metodologia, foram empregados o acrilato de metila e a acrilonitrila **226** como olefinas e diversos sais de arenodiazônio **46**, utilizando acetato de paládio (II) como catalisador, em hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio [bmim][PF₆] como solvente (Esquema 117). Através deste protocolo, foi possível a obtenção dos adutos de Heck desejados **227** em altos rendimentos e seletividade em favor de isômero *trans.* Os rendimentos ficaram em torno de 75%, tanto para os sais de diazônio contendo grupos doadores quanto retiradores de elétrons. A reação não ocorreu quando foram empregadas olefinas ricas em elétrons, como, por exemplo, o acetato de vinila e o viniloximetilbenzeno.

Um fator interessante atrelado a este trabalho é que foi possível a reutilização do líquido iônico contendo a catalisador de paládio por 4 vezes, sem perda na eficiência do sistema catalítico.



Esquema 117 – Reação de Heck-Matsuda em líquido iônico.

No ano de 2010, o grupo de pesquisa de Correia e colaboradores desenvolveu uma metodologia para reação de Heck-Matsuda entre o acrilato aza-endocíclico **228** e o sal tetrafluoroborato de 4-fluorbenzenodiazônio (**46e**) em líquidos iônicos.⁹¹ Estes

⁹⁰ Kabalka, G. W.; Dong, G.; Venkataiah, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2775.

⁹¹ Pastre, J. C.; Génisson, Y.; Saffon, N.; Dandurand, J.; Correia, C. R. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 821.

reagentes empregados dariam acesso ao composto (±)-paroxetina (231), uma droga comercializada como antidepressivo.

Neste trabalho foram empregados diferentes líquidos iônicos e catalisadores de paládio. Boas conversões e rendimentos foram observados para as duas espécies de paládio testadas, e os líquidos iônicos [bmim][PF₆] e [bmim][NTf₂], tiveram o melhor desempenho na reação de Heck-Matsuda.



Esquema 118 – Reação de Heck entre 228 e 46e em líquidos iônicos.

Em função da (±)-paroxetina (231) ter dois centros estereogênicos em sua estrutura, os autores se voltaram para a realização da reação de Heck assimétrica, a partir da indução de um centro estereogênico pelo uso de líquidos iônicos quirais (Esquema 119). Assim, foram sintetizados diversos líquidos iônicos quirais derivados de imidazóis, os quais foram empregados como solventes na reação de Heck-Matsuda entre o acrilato aza-endocíclico 228 e o sal de tetrafluorborato de 4-fluorbenzenodiazônio (46e). As conversões e os rendimentos obtidos para os aduto de Heck 229 e 230 foram moderados a bons, porém, não foi verificada a indução assimétrica por parte dos líquidos iônicos.



Esquema 119 – Reação de Heck-Matsuda entre 228 e 46e em LI quirais.

Mais recentemente, Laalli e Kalkhambkar empregaram o líquido iônico [bmim][PF₆] na reação de arilação de Heck-Matsuda entre estirenos **232** e sais de arenodiazônio **46**.⁹² Neste caso, o catalisador utilizado foi o acetato de paládio (II), à temperatura de 70-80 °C. Para todos os sais de arenodiazônio testados, os rendimentos obtidos para os estilbenos correspondentes **233** foram bons, de 76% a 88%. A reação se mostrou altamente régio- e estereosseletiva em favor do produto β -arilado de configuração *trans*.



Esquema 120 – Reação de Heck-Matsuda entre 232 e 46 em [bmim][PF6].

⁹² Kalkhambkar, R. G.; Laali, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1733.

Ainda neste trabalho, os autores relataram a geração *in situ* do sal de diazônio a partir da reação entre anilina (**234**) e o agente nitrosante tetrafluoroborato de nitrosônio (NOBF₄), em [bmim][PF₆] (Esquema 121). Em seguida, ao mesmo frasco reacional, foi adicionado o estireno (**221**) e acetato de paládio (II). Os estilbenos correspondentes **235** foram obtidos em altos rendimentos, 78% e 71% quando foram utilizadas a anilina e a 4-toluidina, respectivamente.



Esquema 121 – Geração de sal de diazônio *in situ* com NOBF₄ seguida por reação de Heck-Matsuda.

Através desta metodologia foi possível realizar a reação de Heck-Matsuda entre o cinamato de etila (**236**) e sais de arenodiazônio **46**, utilizando acetato de paládio (II) como catalisador, em tetralfuoroborato de 1-butil-3-metilimidazólio [bmim][PF₆] (Esquema 122). Para os sais de arenodiazônio contendo R = H, 4-Me, 4-Cl, 4-Br e 4-F, foi verificada a formação preferencial do isômero *E* (razão *E*/*Z* = 98/02), com rendimentos que variaram de 75 a 89%, ao passo que, quando se utilizou o sal de diazônio contendo o substituinte 4-OMe **46a**, a razão *E*/*Z* ficou em 60/40, em 82% de rendimento. Estes resultados são semelhantes aos obtidos pelo grupo de pesquisa de Correia e colaboradores em 2009, empregando-se metanol como solvente ao invés do líquido iônico.⁹³

⁹³ Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. Adv. Synth. Catal. **2009**, 351, 1217.



Esquema 122 – Reação de Heck-Matsuda entre 236 e sais de diazônio 46 em [bmim][BF₄] como solvente.

1. Objetivos

Em vista dos resultados positivos relatados por outros grupos de pesquisa quando agentes arilantes são empregados nas reações de Heck em líquidos iônicos, e devido ao grande interesse de nosso grupo em reações de Heck envolvendo sais de arenodiazônio, os objetivos desse trabalho foram (Esquema 123):

- estudar a reação de arilação de Heck envolvendo sais de arenodiazônio com a ftalimida alílica (**25**) em diferentes líquidos iônicos. Nesse estudo, planejou-se avaliar diversos parâmetros reacionais para a obtenção da melhor condição reacional para formação exclusiva do isômero *trans*.



Esquema 123 – Estudo da reação de Heck-Matsuda entre 25 e o sal de diazônio 46e em líquidos iônicos.

- avaliar se a reciclagem do líquido iônico contendo o catalisador de paládio imobilizado permite realizar diversas reações de Heck-Matsuda com o mesmo sistema catalítico, sem perder a eficiência do sistema catalítico.

- efetuar a geração "*in situ*" do sal de arenodiazônio a partir da reação com um agente nitrosante e a anilina, em líquidos iônicos (Esquema 124). Posteriormente, realizar a reação de Heck-Matsuda em procedimento "*one pot*".



Esquema 124 – Reação de Heck-Matsuda com reutilização do líquido iônico e do catalisador.

- estudar a reação de Heck-Matsuda entre o enecarbamato **240** e sais de arenodiazônio **46** em líquidos iônicos, objetivando a formação do aduto arilado *cis* **241** em detrimento ao aduto *trans* (Esquema 125).



Esquema 125 - Reação de Heck-Matsuda entre 240 e 46 em líquidos iônicos.

- a partir do aduto de Heck-Matsuda de configuração *cis* 241 planejou-se sintetizar
o *C*-azanucleosídeos 243 e análogo 244, os quais são candidatos a apresentarem atividade antituberculose (Esquema 126).



Esquema 126 – Síntese do *C*-azanucleosídeo 243 e análogo 244.
2. Apresentação e Discussão dos Resultados

2.1. Reações de Heck-Matsuda com Aminas Alílicas em Líquidos lônicos

Nesta parte do trabalho avaliou-se a reação de Heck-Matsuda entre a ftalimida alílica (**25**) e o sal tetrafluoroborato de 4-fluorbenzenodiazônio (**46e**) em diferentes líquidos iônicos, a fim de verificar a influência dos líquidos iônicos nos rendimentos e seletividades das reações (Tabela 14).

Na Tabela 14, entradas 1 e 2, foram empregados os líquidos iônicos [bmim][PF₆] e [bmim][NTf₂] como solventes, e ao final das reações, os produtos **57e/58e/59e** foram obtidos em excelentes rendimentos e seletividades, semelhantes aos obtidos com o solvente convencional, benzonitrila. Na entrada 3 da Tabela 14, foi utilizado [bmim][HCO₃] como solvente e base. Neste caso, o líquido iônico poderia atuar como base, formando ácido carbônico, o qual se decompõe em água e dióxido de carbono, deixando o meio reacional "mais limpo". Este é um fator importante quando tem-se o objetivo de reutilizar o líquido iônico contendo o catalisador de paládio. Entretanto, empregando-se este líquido iônico, não foi verificada a formação do aduto de Heck desejado **57e**.

Em seguida, realizou-se a reação de Heck utilizando 1,2 e 5 equivalentes do $[\text{bmim}][\text{HCO}_3]$ como base em $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ como solvente (Tabela 14 – entradas 4-5). Em nenhum destes casos foi verificada a formação do aduto de Heck. Posteriormente, realizou-se a reação de Heck empregando-se uma solução aquosa de bicarbonato de sódio como base, nas quantidades de 1,2; 3,0; 5,0 e 10,0 equivalentes em $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ (Tabela 14 – entradas 6-9). O melhor resultado obtido foi quando foram usados 5 equivalentes da base, sendo o aduto observado em 68% de rendimento, com uma razão **57e/58e/59e** de 96/3/1 (Tabela 14 - entrada 8). Nas entradas 10 e 11 da Tabela 14, [bmim][OAc] e $[\text{emim}][(\text{EtO})(\text{H})\text{PO}_2]$ foram empregados como base (5 equivalentes), em $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ como solvente. O produto desejado **57e** não foi observado.

Após, [bmim][BF₄], [2-Me-bmim][PF₆], [pirrolidínio][NTf₂] e [(Bu)₄N][NTf₂] foram testados como solvente nas reações de Heck com acetato de sódio como base (Tabela 14 – entradas 12-15). Os melhores resultados foram obtidos com [2-Me-[bmim][PF₆]

β-arilação



γ-arilação

Tabela 14 – Reação de Heck-Matsuda entre 25 e 46e em líquidos iônicos.

#	Líquido lônico	Pd ₂ (dba) ₃ (mol%)	Base (equiv.)	Rend. (%)	57e/58e/59e
1	[bmim][PF ₆]	Pd ₂ (dba) ₃	NaOAc (3)	99	95/3/2
2	[bmim][NTf ₂]	Pd ₂ (dba) ₃	NaOAc (3)	95	94/3/3
3	[bmim][HCO ₃] (5)	Pd ₂ (dba) ₃	_	_	_
4	[bmim][HCO ₃] (1,2) [bmim][PF ₆]	Pd ₂ (dba) ₃	_	_	_
5	[bmim][PF ₆] [bmim][HCO ₃] (5)	Pd ₂ (dba) ₃	-	-	-
6 ^b	[bmim][PF ₆]	Pd ₂ (dba) ₃	NaHCO ₃ (1,2)	_	_
7 ^b	[bmim][PF ₆]	Pd ₂ (dba) ₃	$NaHCO_3(3)$	25	93/4/3
8 ^b	[bmim][PF ₆]	Pd ₂ (dba) ₃	NaHCO ₃ (5)	68	96/3/1
9 ^b	[bmim][PF ₆]	Pd ₂ (dba) ₃	NaHCO ₃ (10)	56	94/3/3
10	[bmim][PF ₆] [bmim][OAc] (5)	Pd ₂ (dba) ₃	_	—	_
11	[bmim][PF ₆] +[emim][(EtO)(H)PO ₂] (5)	Pd ₂ (dba) ₃	-	-	-
12	[bmim][BF ₄]	Pd ₂ (dba) ₃	NaOAc (3)	69	74/20/6
13	[2-Mebmim][PF ₆]	Pd ₂ (dba) ₃	NaOAc (3)	98	96/2/2
14	[pirrolidínio][NTf ₂]	Pd ₂ (dba) ₃	NaOAc (3)	95	96/2/2
15	[(Bu) ₄ N][NTf ₂]	Pd ₂ (dba) ₃	NaOAc (3)	55	95/3/2
16	[bmim][N(CN) ₂]	Pd ₂ (dba) ₃	NaOAc (3)	_	_
17	[bmim][PF ₆]	Pd(OAc) ₂	NaOAc (3)	_	_
18 [°]	[bmim][PF ₆]	Pd(OAc) ₂	NaOAc (3)	37	94/4/2

^a A reação foi realizada em sistema aberto, utilizando a ftalimida alílica (**25**) (0,046 g, 0,25 mmol), o sal de arenodiazônio **46e** (0,25 mmol, 0,061 g), catalisador de paládio (4 mol%), base (3 equiv,) e líquido iônico apropriado (1 mL). A reação foi realizada à temperatura ambiente e o progresso da reação foi acompanhado pela extrusão de N₂. Os rendimentos se referem à mistura de isômeros (uma mancha na análise por CCD). Os compostos **57e**, **58 e 59e** foram separados por HPLC preparativo e caracterizados. A razão entre os regioisômeros foi baseada na integração dos sinais de ¹H RMN apropriada para cada regioisômero. ^b Solução aquosa de base foi utilizada. ^d Três gotas de metanol foram adicionadas.

e [pirrolidínio][NTf₂], levando ao produto **57e** em 98% e 95% de rendimento, respectivamente, com uma razão **57e/58e/59e** de 96/2/2.

Por fim, acetato de paládio (II) foi utilizado como catalisador da reação de Heck em [bmim][PF₆]. Neste caso, a formação do aduto desejado **57e** não foi observada (Tabela 14 – entrada 17). Na entrada 18, foram adicionadas 3 gotas de metanol, para efetuar a

redução do paládio (II) a paládio (0), que é a espécie ativa no ciclo catalítico. Neste caso, o produto **57e** foi verificado em 37% de rendimento.

Cabe ressaltar que utilizando-se os líquidos iônicos como solvente, a purificação dos produtos foi facilitada, sendo feita apenas pela lavagem do meio reacional com éter etílico. Em contrapartida, utilizando-se benzonitrila era necessária a filtração em sílica e posterior coluna cromatográfica.

Nesse contexto, após realizarmos a reação de Heck-Matsuda em líquidos iônicos, objetivou-se a reutilização do catalisador de paládio e do líquido iônico [bmim][PF₆], em função do alto custo deste compostos $[Pd_2(dba)_3 5g = R\$ 852,00]$ e [bmim][PF₆] 50 g = R\\$ 5,635,00.⁹⁴ Desta forma, planejou-se realizar a reação de Heck entre a ftalimida alílica (**25**) e o sal de 4-fluorbenzenodiazônio **46e** em líquido iônico [bmim][PF₆], o qual apresentou bom rendimento nos experimentos da Tabela 14. Ao final da reação, o produto seria extraído com éter e o catalisador de paládio permaneceria no líquido iônico, o qual seria reutilizado na reação de Heck seguinte.

Assim, a reação de Heck empregando-se a olefina **25** e o sal tetrafluoroborato de 4-fluorbenzenodiazônio **46e** foi realizada e após os 3 dias de reação à 25 °C, o sistema reacional foi lavado com éter etílico para extração do produto **57e** (99% de rendimento) (Esquema 127). Após, o meio reacional foi lavado com água para retirar o ácido acético. Em seguida, para o sistema reacional ser reutilizado, foi necessário secá-lo em alto vácuo por 24 horas, a temperatura de 40 °C. Posteriormente à secagem, foi efetuada a adição de olefina **25**, acetato de sódio e tetrafluoroborato de 4-fluorobenzenodiazônio (**46e**). Ao final de 3 dias de reação, foi feita a remoção do produto com éter etílico. Nas melhores condições reacionais testadas, o produto **57e** foi obtido em 50% de rendimento, com consumo total da olefina **25**.

⁹⁴ Fonte: http://www.sigmaaldrich.com., acessado em junho de 2012.



razão **57e/58e/59e** = 95/3/2



Um segundo estudo desta reação foi realizado, desta vez utilizando como catalisador nanopartículas de paládio geradas a partir de Pd₂(dba)₃ em [bmim] [PF₆] (trabalho em parceria com a professora Mont-Serrat Gómez).⁹⁵ Inicialmente, a quantidade de paládio utilizada na geração das nanopartículas foi de 10 mg de Pd₂(dba)₃ por mL de [bmim] [PF₆]. Esta quantidade era a anteriormente empregada na metodologia desenvolvida utilizando-se benzonitrila como solvente. Um experimento foi realizado empregando-se estas nanopartículas geradas e ao final da reação o produto de acoplamento não foi verificado. Foi realizada então uma segunda tentativa, desta vez utilizando uma quantidade menor de Pd₂(dba)₃ para geração das nanopartículas, apenas 2,5 mg/mL de [bmim] [PF₆]. Segundo Gomez, a quantidade utilizada anteriormente era

⁹⁵ Mont-Serrat Gómez possui experiência na área geração de nanopartículas de paládio em líquidos iônicos e sua aplicação nas reações de Heck e reciclagem do meio reacional, ver (a) Montserrat D.; Pàmies, O.; Mata, Y.; Teuma, E.; Gómez, M.; Ribaudo, F.; van Leeuwenc, P. W. N. M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2583. (b) Favier, I.; Madec, D.; Teuma, E.; Gómez, M. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3127.

razoavelmente grande e poderia estar comprometendo a formação homogênea das nanopartículas no líquido iônico. A reação de Heck foi realizada da mesma maneira que anteriormente e novamente ao final da reação o produto desejado não pôde ser obtido e a olefina foi recuperada.

Por fim, o melhor resultado obtido para as reações de Heck-Matsuda com recuperação do catalisador foi aquela em que utilizou-se Pd₂(dba)₃ como catalisador. Neste caso, o catalisador forneceu o produto desejado **57e** em 99% de rendimento na primeira reação e 50% após a primeira reutilização.

Em função do líquido iônico [bmim][PF₆] ter fornecido os melhores resultados para a reação de Heck (Tabela 14), decidiu-se empregá-lo na geração "*in situ*" do sal hexafluorofosfato de 4-fluorobenzenodiazônio (**245**). Estes experimentos de geração de sais de diazônio "*in situ*" são interessantes uma vez que evitam realizar os isolamentos dos mesmos, permitindo que as reações sejam realizadas na sequência e nos mesmos frascos reacionais.^{96,92} A geração do sal de diazônio ocorreu a partir da reação da 4fluroanilina (**238**) com o hexafluorofosfato de nitrosônio em líquido iônico [bmim] [PF₆] (Esquema 128). Após o consumo da anilina **238**, ao mesmo frasco reacional adicionaram-se a olefina **25**, Pd₂(dba)₃ e acetato de sódio, obtendo-se ao final, os adutos correspondentes **57** (Esquema 128).



Esquema 128 – Reação de Heck-Matsuda com geração in situ do sal de diazônio 245.

⁹⁶ Le Callonnec, F.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2646.

Foram testadas algumas condições reacionais, variando-se as proporções entre os reagentes, o tempo e a temperatura, buscando a formação do aduto de Heck **57e**. A melhor condição reacional envolveu a geração do sal hexafluorofosfato de 4-fluorbenzenodiazônio **245** a partir da reação entre a anilina **238**, hexafluorofosfato de nitrosônio em [bmim] [PF₆], a 35 °C . Após 1 hora de reação, a anilina **238** foi totalmente consumida e foram adicionados a olefina **25** e acetato de sódio. Após 3 dias de agitação a esta temperatura, o meio reacional foi lavado com éter etílico para extração do produto. Os adutos de Heck foram obtidos em 70% de rendimento, em uma razão: **57e/58e/59e**: 96/0,2/3,8. A temperatura empregada diminuiu a viscosidade do [bmim] [PF₆] e a agitação foi mais eficiente.

2.2. Síntese do C-azanucleosídeos

A tuberculose é uma das doenças infecciosas mais antigas. Ela foi identificada em esqueletos de mais de 6000 anos e apesar dos grandes avanços da medicina nas últimas décadas, a tuberculose ainda é a doença infecciosa mais prevalente no mundo. Estima-se que o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) ou bacilo de Koch, o microorganismo causador da tuberculose, tenha infectado 1,6 bilhões de pessoas em todo o mundo (aproximadamente 1/3 da população mundial) e cerca de 15 milhões (10% dos infectados) terão a doença clínica em algum momento da vida.⁹⁷ Aproximadamente, uma pessoa morre a cada 20 segundos, vítima da tuberculose.

A tuberculose pulmonar é a forma mais frequente e generalizada da doença. Porém, o bacilo da tuberculose pode afetar também outras áreas do organismo, como, por exemplo, laringe, os ossos e as articulações. Esta doença se dissemina através de aerossóis que são expelidos no ar quando pessoas com a tuberculose infecciosa tossem ou espirram.

Ao contrário do que muitos pensam, a tuberculose tem cura. Desde 1944 se conhece os medicamentos capazes de curar esta doença, sendo o tratamento é prolongado, durando no mínimo seis meses. O uso de medicamentos inadequados, ou administrados irregularmente, ou ainda em doses incorretas é causa importante da não cura desta doença. Além disso, com o tratamento inadequado, o micro-organismo pode se tornar resistente e eventualmente ser transmitido para outros indivíduos, sendo seu tratamento mais complexo e de custo elevado. Os principais medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose são a izoniazida, rifampicina, pirazinamida entre outros.⁹⁸

Em um levantamento mundial realizado en 1994 a 1999 sobre resistência do *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), foi verificado que dos 72 países que participaram da pesquisa, 63 concentravam cepas multi-resistentes a fármacos.⁹⁹ No levantamento feito no Brasil de 1996 a 1997, 31% das cepas do Mtb eram resistentes aos principais medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose.

⁹⁷ <u>http://www.who.int/tb/en/</u>, acessado em junho de 2012.

⁹⁸ Arbex, M. A.; Varella, M. C. L.; Siqueira, H. R.; Mello, F. A. Z. *J. Bras. Pneumol.* **2010**, *36*, 626.

⁹⁹ Carvalho, W. S.; Miranda, S. S.; Pesquero, J. L.; Gomes, M. A. Braz. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *43*, 31.

Tendo em vista a gravidade desta doença, é do contínuo interesse da comunidade científica o desenvolvimento de compostos mais eficientes, seletivos e acessíveis que possam ser empregados contra a tuberculose, principalmente contra as cepas multi-resistentes.

Os ácidos micólicos (Figura 31) são ácidos graxos de cadeia longa encontrados nas paredes celulares do *Mycobacterium tuberculosis* que desempenham papel importante na constituição da parede celular destes organismos. A pressão osmótica do interior das bactérias (15 a 20 atmosferas) é muitas vezes superior à do meio externo, de maneira que a tendência da célula a inchar é grande e se não fosse a presença desta parede celular, as bactérias estourariam. Vários medicamentos usados no tratamento da tuberculose, como por exemplo, a isoniazida e a pirazinamida, possuem um mecanismo de ação que inibe enzimas envolvidas na produção de ácidos micólicos.¹⁰⁰

Os diversos tipos de ácidos micólicos (Figura 31) são definidos pelas inserções de substituintes, que são realizadas por enzimas *S*-adenosilmetionina-dependentes metiltransferases (AdoMet-MTs), ou ácidos micólicos metiltransferase (AM-MTs). As modificações químicas realizadas por estas enzimas são importantes para a patogenicidade, virulência e persistência da bactéria no organismo hospedeiro.



Figura 31 – Ácidos micólicos.

Dentre as enzimas responsáveis pelas modificações estruturais nos ácidos micólicos, pode-se destacar a Hma metiltransferase. Uma proposta para o mecanismo de ação desta enzima, com o AdoMet (**246**, o cofator metilado da enzima) é apresentada no (Esquema 129). Inicialmente, a ligação dupla do ácido micólico realiza o ataque à metila do AdoMet, clivando a ligação enxofre-metil (**A**), originando o carbocátion (**B**) e o cofator

¹⁰⁰ Barry, C. E.; Lee, R. E.; Mdluli, K.; Sampson, A. E.; Schroeder, B. G.; Slayden, R. A.; Yuan, Y. *Prog. Lipid. Res.* **1998**, 37, 143.

desmetilado da enzima Hma, o AdoHCy (**247**). Em seguida, uma molécula de água ataca o carbocátion, gerando o álcool (**D**). Este por sua vez, poderá sofrer reações de metilação, oxidação, entre outras, produzindo diversos tipos de ácidos micólicos.¹⁰¹



Esquema 129 – Mecanismo de ação do cofator AdoMet (246).

Em 2009, Mourey e seu grupo de pesquisas em Toulouse, na França, desenvolveram um trabalho que estudou a inibição da enzima Hma metiltransferase pelo composto sintético *S*-adenosil-*N*-decil-aminoetila (SADAE, **248**, Figura 32).¹⁰² A capacidade inibitória do SADAE (**248**) foi avaliada frente à enzima Hma metiltransferase, no intuito de se desenvolver uma nova classe de medicamentos que pudessem ser usados contra a tuberculose.

¹⁰¹ Bardou, F.; Boissier, F.; Daffé, M.; Quémard, A.; Guillet, V.; Uttenweiller-Joseph, S.; Mourey, L. *J. Biol.Chem.* **2006**, *281*, 4434.

¹⁰² Vaubourgeix, J.; Bardou, F.; Boissier, F.; Julien, S.; Constant, P.; Ploux, O.; Daffé, M.; Quémard, A.; Mourey, L. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 19321.



Figura 32 – Relação estrutural AdoHcy (247) e SADAE (248).

O SADAE (248) é um análogo do AdoHcy (247), o co-fator desmetilado da enzima Hma metiltransferase, contendo ao invés da unidade ácido carboxílico, uma cadeia alquílica de nove carbonos (Figura 32). Adicionalmente, o SADAE (248) possui uma parte de sua estrutura semelhante aos ácidos micólicos, uma vez que eles também possuem uma cadeia longa alquílica em suas estruturas. Portanto, o SADAE (248) "mimetiza" o cofator da enzima e o substrato ácido micólico (inibidor do tipo bissubstrato). A inibição da biossíntese dos ácidos micólicos oxigenados provocada pelo SADAE (248) acaba por comprometer a multiplicação das bactérias causadoras da tuberculose.

Com base no conceito de bioisosterismo clássico,¹⁰³ este trabalho esteve voltado para a síntese de análogos nitrogenados do AdoHcy (**247**), como os compostos *C*azanucleosídeos **243** e **244**. A idéia é que estes análogos apresentem atividades antituberculose iguais ou superiores ao SADAE (**248**, Esquema 130). Em particular, uma melhor biodisponibilidade pode ser alcançada ao utilizarmos a unidade *C*-nucleosídeo, uma vez que esta unidade é mais resistente à hidrólise quando comparada ao *N*nucleosídeo. Para tanto, planejou-se realizar a substituição da unidade heteroaromática purínica do AdoHcy (**248**) pela unidade anilina e a troca do átomo de oxigênio do anel tetraidrofurano por nitrogênio, originando **243**. Objetivou-se ainda a substituição da cadeia lateral que contém um tioéter por um éter de cadeia longa estrutura **244**, semelhante à cadeia na estrutura do SADAE (**248**).

¹⁰³ Bioisosterismo é uma estratégia de modificação estrutural que busca um melhoramento das propriedades de compostos bioativos.



Esquema 130 – C-azanucleosídeo 243 e análogo 244.

Adicionalmente, foi realizado um estudo de modelagem molecular para avaliação das possíveis interações entre o sítio-ativo da enzima Hma e o análogo *C-aza*AdoHcy **243**.¹⁰⁴ Na Figura 33, pode-se verificar as interações favoráveis entre o sítio-ativo da enzima com o análogo *C-aza*AdoHcy (**243**, amarelo) semelhantemente às interações do sítio-ativo com o AdoHcy (**247**, azul).

¹⁰⁴ O estudo de modelagem molecular foi realizado pelo grupo de pesquisa do professor Dr. Lionel Mourey no IBPS em Toulouse, França.



Figura 33 – Estudo de modelagem molecular.

A química de nucleosídeos é uma área muito fértil. No entanto, dentre os inúmeros trabalhos relatados, somente alguns investigam azanucleosídeos, o que a torna muito promissora. É notório que pequenas mudanças estruturais podem alterar significativamente as propriedades de uma molécula, inclusive maximizar efeitos de importância biológica. Esta é sem dúvida a principal motivação dos estudos relacionados à química dos azanucleosídeos.

Os azanucleosídeos podem ser classificados em *N*-azanucleosídeos e *C*azanucleosídeos (Figura 34). No primeiro caso, o C1' do azaçúcar está ligado diretamente ao nitrogênio da base nitrogenada. No segundo caso, a ligação é do tipo C-C. Um ponto de fundamental importância em relação a *N*-azanucleosídeos diz respeito à sua estabilidade química. Sabe-se que *N*-azanucleosídeos rapidamente se decompõe quando se remove o grupo protetor do nitrogênio pirrolidínico, pela fácil eliminação da base nitrogenada. Por outro lado, os *C*-azanucleosídeos apresentam maior estabilidade na ligação glicosídica (C-C) em relação a *N*-azanucleosídeos (C-N). Em virtude disso, muitos esforços têm sido feitos na síntese de *C*-azanucleosídeos. Os estudos nesta área são bem promissores em virtude desta estabilidade adicional da ligação glicosídica (C-C).



Figura 34 – N- e C-azanucleosídeos.

Sabe-se que oligonucleotídeos que incorporam *C*-azanucleosídeos são reconhecidos por certas classes de enzimas, inibindo-as. Uma classe destas enzimas, as *N*-glicoidrolases, possui a função de catalisar a hidrólise de uma ligação glicosídica do tipo C-N. Esta classe inclui as nucleosídeo-hidrolases, DNA glicosilases e RNA glicosilases, entre outras. Estas enzimas estão envolvidas na remoção de bases purínicas e pirimidínicas,¹⁰⁵ na reparação do DNA e na ação de toxinas de plantas como a ricina.¹⁰⁶ Elas se diferenciam na escolha específica de determinados substratos.

Infecções causadas por protozoários causam mais de 2 milhões de mortes por ano devido à malária, tripanossomiases e outras infecções. Para a síntese de seu RNA e DNA, o parasita precisa remover do hospedeiro as bases purínicas e pirimidínicas, o que causa a inativação de ribossomas e interrompe a síntese de proteínas.¹⁰⁷ Para retirar as bases, o parasita usa uma família de enzimas nucleosídeo-hidrolases, que não existem em células de mamíferos. Desta forma, tais enzimas são alvos potenciais para o desenvolvimento de antibióticos. Nesta linha, Schramm e colaboradores, prepararam uma série de azanucleosídeos **249** onde a ligação ribosídica C-N foi substituída por uma ligação C-C, mais estável, tornando-a inerte à ação hidrolítica destas enzimas.¹⁰⁸ Da série de inibidores preparados, o mais potente foi quando R=NH₂, que inibiu as enzimas

¹⁰⁵ (a) Kassou, M.; Castillón, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3696. (b) Kim, C. U.; Luh, B. Y.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2642.

¹⁰⁶ Horeinstein, B. A.; Zabinski, R. F.; Schramm, V. L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7213.

¹⁰⁷ Chen, X.-Y.; Link, T. M.; Schramm, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3067.

¹⁰⁸ Furneaux, R. H.; Limberg, G.; Tyler, P. C.; Schramm, V. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2915.

tripanossoma nucleosídeo hidrolases com Ki (constante de inibição) da ordem de 30 ηM (Figura 35).^{109}



Figura 35 – C-azanucleosídeos de Schramm.

A síntese do *C*-azanucleosídeo de Schramm **249a** foi iniciada a partir do açúcar comercial *D*-gulonolactona (**250**). Após 11 etapas foi possível a obtenção da imina **251**,¹¹⁰ a qual foi tratada com 4-*N*,*N*-dialilaminofenillítio para efetuar a inserção do grupamento arila na estrutura. Em seguida foi realizada a remoção dos grupos alila ligados ao nitrogênio, do acetonídeo e do protetor de silício, fornecendo o *C*-azanucleosídeo **249a**.



Esquema 131 – Síntese do *C*-azanucleosídeo de Schramm **249a**.

¹⁰⁹ Parkin, D. W.; Furneaux, R. H.; Limberg, G.; Tyler, P. C.; Chen, X.-Y.; Schramm, V. L. *Biochemistry* **1997**, *36*, 3528.

¹¹⁰ Fleet, G. W. J.; Son, J. C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2637.

Mais recentemente, Goti e colaboradores realizaram a síntese de diversos *C*azanucleosídeos tendo como etapa-chave a reação de adição nucleofílica de reagentes de Grignard à nitronas cíclicas.¹¹¹ Pode-se destacar a síntese dos *C*-azanucleosídeos **260** e **262** a partir do açúcar comercial *D*-arabinose (**254**, Esquema 132). A etapa-chave da síntese foi a adição de brometo de fenilmagnésio à nitrosona **255**, que forneceu o produto **256** exclusivamente, em rendimento quantitativo. Em seguida, **256** foi tratado com agentes oxidantes, como (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxila, TEMPO), dicromato de piridínio (PDC) ou óxido de manganês, originando os produtos **257** e **258**. Estes produtos foram reduzidos e desprotegidos, fornecendo os *C*-azanucleosídeos **260** e **262** em bons rendimentos e seletividade.



Esquema 132 – Síntese de C-azanucleosídeos 260 e 262 por Goti e colaboradores.

¹¹¹ Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Cardona, F.; Marradi, M.; Faggi, E.; Parmeggiani, C.; Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2929.

A utilização da reação de Heck-Matsuda como etapa-chave na síntese do *C*azanucleosídeo de Schramm **249a** foi descrita pelo grupo de pesquisa de Correia e colaboradores em 2003.¹¹² Neste trabalho, os autores empregaram o enecarbamato **264** e o sal de arenodiazônio **46q**, acetonitrila como solvente, Pd₂(dba)₃ como catalisador e acetato de sódio como base. Ao final da reação, foram obtidos os adutos de Heck **265a** e **265b**, com uma razão *trans/cis* de 40/60 (Esquema 133). Os produtos puderam ser separados por coluna cromatográfica e o aduto *cis* foi empregado na rota sintética visando **249a**. Após reações de diidroxilação e desproteções, o *C*-azanucleosídeo **249a** foi obtido.



Esquema 133 – Síntese do *C*-azanucleosídeo de Schramm 249a por Correia e colaboradores.

Baseados neste trabalho desenvolvido em por Correia e colaboradores, planejouse a obtenção das potenciais drogas anti-tuberculose **243** e **244** tendo como etapa-chave a reação de arilação de Heck entre o enecarbamato **264** e o sal de arenodiazônio **46q** em líquidos iônicos (Esquema 134).



Esquema 134 – Reação de Heck-Matsuda entre 264 e 46q em líquidos iônicos.

¹¹² Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305.

Em virtude da maioria dos líquidos iônicos serem solventes não-coordenantes, as espécies de paládio catiônicas presentes no meio não seriam efetivamente estabilizadas por estes solventes.¹¹³ Acredita-se que os intermediários de paládio poderiam utilizar a própria olefina **264** como ligante para sua estabilização. Desta forma, o grupo hidroxila presente na estrutura da olefina **264** poderia atuar como ligante, estabilizando as espécies de paládio presentes no meio e simultaneamente direcionando a arilação pela mesma face da hidroxila, dando origem ao aduto *cis* preferencialmente (Esquema 135).







Esquema 136 – Rota sintética a ser desenvolvida para obtenção de 243 e 244.

¹¹³ Bellina, F.; Chiappe, C. *Molecules* **2010**, *15*, 2211.

A primeira etapa da síntese do *C*-azanucleosídeo **244** foi a esterificação do ácido *L*-piroglutâmico (**266**) com cloreto de tionila em metanol, durante 12 horas (Esquema 137).¹¹⁴ Através desta metodologia, o correspondente éster **267** foi obtido em 95% de rendimento.



Esquema 137 – Esterificação do ácido L-piroglutâmico (266).

A etapa seguinte envolveu a proteção do nitrogênio com dicarbonato de di-*tert*butila, *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) em acetonitrila. O rendimento para **268** foi de 80%.



Esquema 138 – Proteção de 267 com dicarbonato de di-tert-butila.

A lactama **268** foi reduzida com boroidreto de sódio em etanol, com adição periódica de ácido clorídrico ao meio reacional para evitar a formação de subprodutos e fornecer o hemiaminal **269** (Esquema 69). A adição de ácido clorídrico foi necessária para que o íon imínio fosse formado e pudesse ser reduzido por boroidreto de sódio. Apesar de ser uma maneira muito elegante para a redução da lactama na presença do grupo éster, o protocolo é muito sensível ao pH da reação. Já se o pH reacional fosse muito alto, poderia ocorrer restituição da carbonila e concomitante abertura do sistema. Se o pH fosse muito baixo poderia ocorrer protonação do lactamol e formação do *N*-acil imínio, além de queda do grupamento Boc. Ambos os intermediários poderiam gerar produtos laterais que levariam a queda no rendimento reacional.

¹¹⁴ Moro, A. V.; dos Santos, M. R.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *10*, 7259.



Esquema 139 – Formação do hemiaminal 269 e variações no pH.

O mecanismo proposto para a redução da lactama **268** é apresentado no Esquema 140. Inicialmente, o ácido clorídrico adicionado protona a carbonila da lactama, gerando o intermediário oxônio **A**. Posteriormente, ocorre a deslocalização do par de elétrons do nitrogênio, formando o íon imínio **B**, o qual sofre redução pelo boroidreto de sódio, dando origem ao hemiaminal **269**.



Esquema 140 - Mecanismo proposto para a redução da lactama 268.

Em seguida, o hemiaminal **269** bruto foi submetido à reação de eliminação usando ATFA e 2,4-lutidina em tolueno, sem purificação prévia (Esquema 141). Nessa reação, foi necessária a adição cautelosa e lenta do ATFA à baixa temperatura, a fim de minimizar a reação de acilação da olefina, que geraria a olefina contendo o trifluoracetato. A

eficiência do processo também está diretamente relacionada à quantidade de ATFA adicionado, dessa maneira uma quantidade equimolar deve ser usada.¹¹⁵



Esquema 141 – Reação de eliminação e formação da olefina 270.

Posteriormente, o intermediário **270** foi tratado com boroidreto de sódio e cloreto de cálcio para redução do éster metílico (Esquema 142 – equação 1). Esta é uma maneira elegante de reduzir éster a álcool usando-se boroidreto de sódio. A presença do cloreto de cálcio promove a geração de boroidreto de cálcio *in situ*, um agente redutor mais eficiente para reduzir ésteres (Esquema 142 – equação 2). O átomo de cálcio, por ser mais polarizável que o de sódio, é capaz de deformar sua nuvem eletrônica e polarizar de forma mais efetiva a carga negativa do átomo de boro.¹¹⁶ Um ânion boroidreto mais polarizado é um redutor mais eficaz que um ânion menos polarizado.¹¹⁷ Além disso, o átomo de cálcio apresenta um maior potencial iônico, sendo capaz de coordenar-se de maneira mais eficiente à carbonila do éster, facilitando a transferência do hidreto à ligação C=O, resultando no álcool **264** desejado em condições mais brandas e melhores rendimentos.

¹¹⁵ Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646.

¹¹⁶ Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702.

¹¹⁷ Brown, H. C.; Ichikawa, K. J. Am. Chem. Soc. **1961**, 83, 4372.



Esquema 142 – Reação de redução do éster 270 para o álcool 264.

Em seguida, partiu-se para o estudo da reação de Heck entre a olefina **264** e o sal de diazônio **46q** em líquidos iônicos, para verificarmos a possível influência dos mesmos na seletividade *cis/trans* nesta reação de Heck (Esquema 143). Desta forma, foram utilizadas as condições reacionais otimizadas anteriormente por Correia e colaboradores, empregando Pd₂(dba)₃ como catalisador e acetato de sódio como base, à temperatura ambiente.¹¹² Entretanto, ao invés da acetonitrila, foram usados diferentes líquidos iônicos, como [bmim] [PF₆], [bmim] [NTf₂], 2-Me-[bmim] [PF₆], [(Bu)₄N] [NTf₂] e [(Bu)₄N] [Br]. As reações foram acompanhadas por CCD. Infelizmente, ao final das reações, não foi possível verificar a formação dos adutos **265a** e **265b** desejados. A olefina de partida também não foi recuperada em nenhum caso.



Esquema 143 – Re ação de Heck-Matsuda 264 e 46q em líquidos iônicos.

Sabe-se que alguns líquidos iônicos podem conter traços de ácido, remanescentes do seu processo sintético. Além disso, é conhecido que alguns líquidos iônicos se decompõem parcialmente, liberando ácido ao meio reacional. No caso do [bmim][PF₆], a liberação de pequenas quantidades de ácido fluorídrico é descrita.⁸⁵ Uma provável explicação para a decomposição do enecarbamato **264** é a presença de ácido, que poderia levar à desproteção do Boc ligado ao nitrogênio.

Em função do inssucesso na reação de Heck-Matsuda entre **264** e **46q** em líquidos iônicos, realizou-se esta reação em acetonitrila e seguiu-se a rota sintética visando à síntese do *C*-azanucleosídeo. Contudo, ao final da síntese, não foi possível a desproteção do grupamento carboximetil, proveniente do sal de diazônio **46q**. Desta forma, foi traçada outra via sintética para obtenção dos *C*-azanucleosídeos, agora empregando-se o grupo carboxibenzil como grupo de proteção do nitrogênio no sal de diazônio (Esquema 144).



Esquema 144 – Reação de Heck-Matsuda entre 264 e o sal de diazônio 46r.

A reação de Heck-Matsuda entre **264** e o sal de diazônio **46r** ocorreu rapidamente, fornecendo os produtos de arilação **271a** e **271b** em um rendimento de 81%, com uma mistura diastereoisomérica *cis/trans* de 55:45, verificada por RMN de¹H (Figura 36). A mistura diastereoisomérica foi analisada por RMN de ¹H, fornecendo um espectro bastante complexo, devido à presença dos dois diastereoisômeros e seus respectivos rotâmeros. A mistura de adutos **271a** e **271b** pôde ser separada por coluna cromatográfica, e foi possível a obtenção dos isômeros nas suas formas puras.





A visualização de rotâmeros em espectros de ressonância magnética nuclear é um fenômeno comumente observado em compostos que contém o sistema N-C(O). Isso ocorre devido à alta barreira rotacional desses sistemas, que faz com que o espectro de ressonância registre a presença de duas conformações. Correia e colaboradores, utilizando RMN ¹H e cálculos *ab initio*, verificaram que a barrreira da ligação N-C(O) em *N*-carbometoxiprolinatos é da ordem de 17 Kcal.mol⁻¹, podendo ser maior ou menor, dependendo dos substituintes no anel pirrolidínico.¹¹⁸ Embora os espectros possuam um grau elevado de complexidade, é possível verificar a presença do sistema aromático introduzido pela reação de Heck. E ainda, verificar os sinais na região de 5,6-6,0 ppm referentes aos hidrogênios vinílicos da nova olefina formada.

A utilização de temperaturas altas durante as análises de RMN de ¹H e também foi uma forma de verificar sinais referentes aos rotâmeros. Isso porque em uma temperatura mais elevada há um aumento da energia do sistema, eliminando restrições rotacionais entre os grupos. Dessa forma, o aduto **271b** foi analisado por RMN de ¹H, em CD₃OD como solvente, à temperatura ambiente e a 57 °C (Figura 37 e Figura 38). Comparandose os espectros nas diferentes temperaturas verifica-se que os sinais coalescem no espectro realizado a 57 °C. Essas observações podem ser visualizadas de forma bem clara em algumas regiões do espectro de ¹H, como por exemplo, os hidrogênios diastereotópicos do CH₂ vizinho ao centro estereogênico **A** (4,0-3,6 ppm) e os hidrogênios referentes ao grupamento Boc **B**, que coaleceram (1,34 ppm).

¹¹⁸ Fontoura, L. A. M.; Rigotti, I. J. C.; Correia, C. R. D. *J. Mol. Struct.* **2002**, *609*, 73.



Figura 37 – Espectro de RMN de ¹H do isômero **271b** *cis*, em CD₃OD, a 25 °C, a 250 MHz.



Figura 38 - Espectro de RMN de¹H do isômero 271b cis, em CD₃OD, a 57 °C, a 250 MHz.

Para a determinação estrutural de cada composto foram utilizados experimentos de RMN de NOESY 1D. No caso do isômero trans, a irradiação do hidrogênio do CH2 provocou um incremento de 1,53% no sinal correspondente ao hidrogênio H4. No isômero cis, a irradiação dos hidrogênios referentes ao CH₂, causou um incremento de 1,31 % nos hidrogênios aromáticos.



Figura 39 – Experimentos de NOESY 1D dos compostos 271a e 271b.

O mecanismo catiônico para a arilação do enecarbamato 264 empregando-se sais de diazônio 46 é apresentado no Esquema 145. A adição oxidativa da espécie de paládio zero **A** ao sal de diazônio ocorre e um complexo catiônico de paládio **B** é formado após a perda de nitrogênio. Em seguida, esse complexo catiônico coordena-se à olefina (**C**), onde posteriormente ocorre a etapa de inserção migratória na ligação Pd-C, com o paládio se ligando à posição mais rica em elétrons (intermediário **D**). Após, a eliminação *syn* de hidreto de paládio, resultando na formação do adutos de Heck **271** e do hidropaládio **E**, que por reação com o acetato de sódio, regenera a espécie de paládio zero ao meio reacional.



Esquema 145 – Ciclo catalítico proposto para a reação de Heck-Matsuda entre 264 e 46.

A formação majoritária do isômero *cis* **271b** pode ser atribuída à possível coordenação do arilpaládio à hidroxila, induzindo a transferência do grupo arila pelo mesma face da hidroxila, originando o aduto de Heck *cis* em maior proporção (Esquema 146).



Esquema 146 – Prosposta da formação preferencial do aduto de Heck cis 271b.

Tendo em mãos o aduto de Heck *cis* **271b** na sua forma pura, partiu-se para a síntese do *C*-azanucleosídeo. Desta forma, foi realizada a reação de diidroxilação da

ligação dupla em **271b**, pelo tratamento com tetróxido de ósmio, *N*-óxido de *N*metilmorfolina (NMO, co-oxidante) em uma mistura de solventes *tert*-butanol, acetona e água. Foi verificada a formação exclusiva do produto **272**, proveniente da aproximação do tetróxido de ósmio pela face oposta aos grupos fenil-NHCbz e hidroxila.¹¹⁴ Fica descartada, para este caso, a participação do álcool livre como grupo direcionador, já que o impedimento do grupo fenil-NHCbz é bem pronunciado para o substrato *cis*.





A etapa seguinte envolveu a proteção do diol *cis* **272** a partir da reação com 2,2dimetoxipropano (DMP), na presença de ácido *p*-toluenosulfônico (PTSA), em acetona. Após 3 horas de reação, o acetonídeo **273** foi isolado em 90% de rendimento.



Esquema 148 – Reação de proteção do diol 272.

De posse do acetonídeo 273, partiu-se para a reação de alquilação do álcool primário com iodoundecano (274). Foi empregado hidreto de sódio como base e iodeto

de tetrabutilamônio, em dimetilformamida como solvente. A alquilação de **273** foi efetuada em rendimento de 91%.



Esquema 149 – Reação de alquilação do álcool 273.

Por fim, faltavam as desproteções dos grupos acetonídeo, Boc e carbobenzilóxi do composto **275** (Tabela 15). Desta forma, foram realizadas inúmeras tentativas para a desproteção do grupo carbobenzilóxi. Foram empregados catalisadores de paládio sob carvão, hidróxido de paládio (II), empregando-se diferentes solventes como metanol, tetraidrofurano, ácido acético, água e acetato de etila. Foi avaliada a reação de hidrogenólise com geração *in situ* de hidrogênio, a partir de hidreto de trietilsilano (Tabela 15, entrada 6). Entretanto, ao final destes experimentos, produto desejado **276** não foi observado e na maior parte dos casos o acetonídeo **275** foi recuperado.

Tabela 15 – Condições reacionais empregadas para remoção do grupo carboxibenzil.



#	Condições de hidrogenólise		
1	Pd/C (10 mol%), AcOH/H ₂ O = 9/1, H ₂ , 24h		
2	Pd/C (10 mol%), THF, H ₂ , 24h		
3	Pd(OH) ₂ (5 mol%), Pd/C (5 mol%), MeOH, H ₂ , 24h		
4	Pd(OH) ₂ (5 mol%), Pd/C (5 mol%), MeOH, AcOH, H ₂ . 48h		
5	Pd(OH) ₂ (5 mol%), Pd/C (5 mol%), EtOAc, AcOH, H ₂ , 48h		
6	Pd/C (10 mol%), (Et) ₃ SiH, MeOH, t.a., 48h		
7	NaOH (2,5 M), 1,4-dioxano/H ₂ O (1:0,3), refluxo, 48h		
8	HBr, AcOH, t.a.,72h		

Foram avaliadas ainda, condições reacionais para desproteção de carboxibenzil em meio básico (Tabela 15 – entrada 7) e em meio ácido (Tabela 15 – entrada 8), com os ácidos bromídrico e acético. Infelizmente, estas condições empregadas não foram eficientes na remoção do grupo carboxibenzil.

Adicionalmente, outra rota sintética foi traçada para a síntese dos *C*azanucleosídeos, a partir da alquilação direta do aduto de Heck *cis*. Esta etapa evitaria as etapas de proteção e desproteção do diol *cis*. Assim, foi empregado o aduto **271b**, iodoundecano (**274**), hidreto de sódio, em dimetilformamida. A reação foi agitada durante 12 horas e somente traços do produto desejado O-alquilado desejado foram observados. O produto majoritário **277** foi obtido em 49% de rendimento, proveniente da *O*- e *N*alquilação.



Esquema 150 – Reação de alquilação do aduto de Heck 271b.

Em função de termos obtido o produto dialquilado **277**, procedeu-se com rota sintética para a obtenção do *C*-azanucleosídeo análogo *N*-alquilado. Assim, foi realizada a reação de diidroxilação da ligação dupla, a partir do tratamento de **277** com tetróxido de ósmio, *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) como co-oxidante, em uma mistura de solventes *tert*-butanol, acetona e água (Esquema 151). O produto desejado **279** foi isolado em 76% de rendimento.



Esquema 151 – Reação de diidroxilação do éter 277.

A remoção do grupamento carboxibenzil foi eficientemente realizada pelo tratamento de **279** com uma mistura de paládio sob carvão e hidróxido de paládio (II), em acetato de etila, na presença de ácido acético, sob atmosfera de hidrogênio (Esquema 152). Ao final de 12 horas, o produto desprotegido **280** foi observado em 72% de rendimento.



Esquema 152 – Desproteção de carboxibenzil do diol 279.

Por fim, foi efetuada a remoção do grupo Boc, a partir de reação de **280** com ácido clorídrico (1M), em tetraidrofurano, sob refluxo. Ao final da reação, o *C*-azanucleosídeo **281** foi obtido em 91% de rendimento.



Esquema 153 – Remoção do grupo Boc do diol 281.

A rota sintética visando à síntese do *C*-azanucleosídeo **281** envolveu 10 etapas, sendo que a etapa-chave foi a reação de Heck-Matsuda entre o enecarbamato **264** e o sal de arenodiazônio **46r** (Esquema 154).



Esquema 154 – Síntese do C-azanucleosídeo 281.

Os *C*-azanucleosídeos *O*- e *N*alquilado (**281**) e o Cbz-protegido **275** serão enviados para o grupo de pesquisa do professor Mourey, para terem suas atividades antituberculose avaliadas.

3. Considerações Finais e Conclusões

Considerando os objetivos propostos e os resultados obtidos, algumas considerações podem ser feitas:

As reações de Heck-Matsuda entre a ftalimida alílica (25) e sais de arenodiazônio foram realizadas em diferentes líquidos iônicos. Foram obtidos rendimentos e seletividades semelhantes aos observados com o solvente convencional benzonitrila. As vantagens alcançadas através desta metodologia são a extração dos produtos que pôde ser feita pela simples lavagem com éter etílico e a possibilidade de reciclagem do catalisador de paládio e líquido iônico.

Além disso, foram estudadas reações de geração *in situ* de sal de hexafluorofosfato de benzenodiazônio (**245**) em [bmim] [PF₆]. Neste caso, o aduto de Heck pôde ser obtido em procedimento "*one pot*" a partir da anilina, sendo isolado em 70% de rendimento.

Com relação à utilização de líquidos iônicos como solvente na reação de Heck-Matsuda entre o enecarbamato **264** e o sal de arenodiazônio **46q**, não foi observada a formação dos adutos desejados. Acredita-se que presença de traços de ácido ou mesmo a geração de ácido no meio reacional, possam ter facilitado a decomposição do enecarbamato, prejudicando a reação de Heck em líquidos iônicos.

Desta forma, os adutos de Heck foram obtidos via reação de Heck-Matsuda empregando-se o solvente convencional, a acetonitrila. Os adutos de Heck **271** foram obtidos em bom rendimento, com a razão *cis/trans* de 55/45. O isômero *cis* **271b** foi empregado na síntese do *C*-azanucleosídeo. A rota foi desenvolvida envolveu etapas eficientes e seletivas. A presença do grupamento arila, inserido pela reação de Heck-Matsuda diastereosseletiva, direcionou a formação dos dois centros estereogênicos remanescentes, através de uma reação de diidroxilação.

Por outro lado, a desproteção do grupamento carbobenzilóxi não pôde ser realizada. Foram testadas inúmeras condições reacionais para a hidrogenólise, mas infelizmente, não foi possível a obtenção do produto *C*-azanucleosídeo desprotegido **276**.

Adicionalmente, foi possível a obtenção do *C*-azanucleosídeo *N*- *O*-alquilado **281**. A reação de alquilação do aduto de Heck *cis* forneceu o produto *N*-alquilado **277**, possibilitando que a rota sintética para obtenção do *C*-azanucleosídeo *N*-alquilado fosse desenvolvida. As desproteções foram eficientemente realizadas, fornecendo o *C*-azanucleosídeo **281** *N*-alquilado.

Parte Experimental
1. Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente através de diversas empresas fornecedoras, tais como a Merck, Acros, Aldrich, Fluka, Synth e Vetec, e não foram purificados, exceto quando mencionado. Os catalisadores Pd(OAc)₂, Pd/C, Pd(OH)₂ foram obtidos comercialmente. As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio, em balão previamente seco (estufa anidra a 160 °C por no mínimo 4 horas) e flambado. Piridina, 2,4-lutidina, trietilamina, acetonitrila e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetraidrofurano foi tratado com hidreto de cálcio e após sódio metálico e benzofenona, sendo destilado imediatamente antes do uso. Metanol e etanol foram tratados com magnésio e iodo (l₂) e destilados antes do uso. Cloreto de oxalila, 2,2-dimetoxipropano, anidrido trifluoracético (ATFA), foram destilados sob atmosfera inerte imediatamente antes do uso. O ácido p-toluenosulfônico e tricloreto de alumínio foram secos em bomba de alto vácuo a 100 °C por 1 hora antes do uso. O cloreto de cálcio foi seco em estufa anidra por 24 horas. Peneira molecular foi ativada a 160 ºC, sob vácuo (0,8 mmHg) por 6 horas. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. Todas as reações, extrações e colunas cromatográficas foram conduzidas em capelas bem ventiladas.

2. Reações em micro-ondas

As reações conduzidas sob irradiação de microondas foram efetuadas em um aparelho CEM Discover®, em tubo selado e com "cooling" ligado para a obtenção da potência máxima.

3. Métodos cromatográficos

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia "flash") utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 - 400 mesh).¹¹⁹ Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. O acompanhamento reacional foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), em cromatofolhas com sílica gel 60 F254 suportadas em placas de alumínio Merck (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos foi feita em lâmpada de UV, com reveladores de ácido fosfomolíbdico 5 % em etanol, iodo, ninidrina em etanol, permanganato de potássio em etanol.

As análises por cromatografia em fase líquida de alta pressão foram realizadas em aparelho Acquity UPLC, contendo um amostrador automático, bomba controladora para mistura de solventes binária, detector PDA UV e coluna Acquity UPLC BECH C18 (1.7µm 2.1x50 mm). As condições empregadas foram mistura de solvents água/acetonitrila = 55/45, aplicando um fluxo constante de 0.5 mL/min, a 25 °C, a 240 nm. Já as análises por cromatografia líquida de média pressão foram realizadas em aparelho Waters 2767, contendo um detector PDA Waters 2998, uma bomba Waters 2545, uma bomba secundária Waters 515, um amostrador automático e uma coluna Bridge C18 (19x150mm). As condições empregadas foram: mistura de solventes água/acetonitrila: 55:45, aplicando um fluxo constante de 20 mL/min. a 25 °C, a 240 nm.

4. Métodos espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram obtidos nos aparelhos Bruker 250, Bruker 300, Bruker 400, Bruker 500 e Bruker 600. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciado pelo sinal do solvente deuterado empregado. A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN de 1H foi indicada segundo a convenção: s (singleto), sl (sinal largo), d (dubleto), t (tripleto), td (triplo

¹¹⁹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. **1978**, 43, 2923.

dubleto), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo tripleto), ddt (duplo duplo tripleto) e m (multipleto).

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Thermo Nicolet (aplicação da amostra como filme sobre o cristal de Ge) ou em um aparelho Perkin-Elmer (pastilhas de KBr). As freqüências de absorção foram expressas em cm⁻¹. Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho Microquímica MQAPF–301. Os nomes das estruturas foram atribuídos utilizando o programa ChemBioDraw Ultra 11.0. Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada [α] foram observados nos aparelhos LEP A2, equipado com lâmpada de sódio (589 nm), sendo reportados como segue: [α]D (c (g/100 mL), solvente).

5. Compostos Sintetizados

dibenzilidenoacetona – dba



Em um erlenmeyer, preparou-se uma solução de hidróxido de sódio (25 g, 625 mmol) em etanol (200 mL) e água (250 mL). A temperatura de 25 °C, adicionou-se metade de uma mistura de

benzaldeído (26,5 g, 250 mmol) e acetona (7,30 g, 125 mmol), sob forte agitação. Após 15 minutos o restante da mistura foi adicionado e a agitação foi mantida por mais 30 minutos. O precipitado amarelo formado foi filtrado sob vácuo em funil de vidro sinterizado e lavado várias vezes com água (3x100 mL). O sólido foi seco em dessecador contendo pastilhas de hidróxido de sódio sob pressão reduzida, até peso constante e recristalizado em acetato de etila. Obteve-se 2,57 g (88 %) do produto como um sólido amarelo. P.F.: 111-112 °C, lit.: 112 °C.¹²⁰

¹²⁰ Ukai, T.; Kawazura, H.; Ishii, Y. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *65*, 253.

tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) - Pd₂(dba)₃

Em um erlenmeyer, preparou-se uma solução de dba (1,95 g, 8,30 mmol, 3,3 equivalentes), acetato de sódio (1,65 g, 20,1 mmol, 8 equivalentes) e metanol (65 mL). A temperatura de 50 °C adicionou-se o acetato de paládio (0,561 g, 2,5 mmol). A mistura foi agitada por 4 horas a 40 °C, e o precipitado formado foi filtrado e lavado com água, acetona e seco sob vácuo. Obteve-se 1,29 g (90 %) do produto desejado como um sólido escuro. P.F.: 155-156 °C; lit.: 152-155 °C.¹²¹

Procedimentos para a preparação de sais de diazônio



Condição A: Em um erlenmeyer, foram adicionadas a anilina desejada (20 mmol), água (5 mL) e ácido clorídrico (5 mL). Após 20 minutos sob forte agitação o sistema foi resfriado a -10 °C e uma solução de nitrito de sódio (1,8 g, 26 mmol) em água (3,6 mL) foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura abaixo de -5 °C. Após 10 minutos uma solução de tetrafluorborato de sódio (3,0 g, 27,5 mmol) em água (6 mL) foi adicionada formando um precipitado. Após 15 minutos, éter etilico foi adicionado e o precipitado foi filtrado em funil de Büchner. O sólido foi dissolvido em acetona e filtrado novamente. Ao filtrado adicionou-se éter etílico, e após resfriamento em um banho de gelo, o precipitado formado foi filtrado e seco em bomba de alto vácuo. Os sais de diazônio foram armazenados sob refrigeração e protegidos da luz. Antes do uso, os compostos foram recristalizados novamente.

Condição B: Em um erlenmeyer, foram adicionadas a anilina (10 mmol), água (5 mL) e o HBF4 (4,4 mL, 20 mmol). Após 15 minutos, sob forte agitação, o sistema foi

¹²¹ Takahashi, Y.; Ito, T.; Sakai, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1065.

resfriado a 0 °C e uma solução de nitrito de sódio (1,37 g, 20 mmol) em água (2 mL) foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura abaixo de 0 °C. Após a adição de toda a solução de

nitrito de sódio, a reação foi agitada vigorosamente por 15 minutos e ácido sulfâmico (1,45 g, 15 mmol) foi adicionado em pequenas porções. Após o término da adição, a reação foi mantida sob forte agitação por mais 15 minutos e o sólido formado foi filtrado em funil de Büchner e lavado com éter etílico. O sólido foi dissolvido em acetona e filtrado novamente. Ao filtrado adicionou-se éter etílico gelado que levou a precipitação do sal de diazônio. O sal de diazônio foi filtrado e seco em bomba de alto vácuo.

Capítulo 1: Reações de Heck entre Aminas Alílicas e Sais de Arenodiazônio: Aplicação na Síntese de Compostos Bioativos

2-alilisoindolina-1,3-diona – (25)¹²²



Em um tubo reacional para reações em micro-ondas foram adicionados o anidrido ftálico (**60**) (0,74 g, 5 mmol), alilamina (**61**) (0,31 g, 5,5 mmol) e ácido acético (2 mL). A reação foi agitada em um reator de micro-ondas, à temperatura de 150 °C (300 W de potência) durante 2 horas. Após este período, o solvente foi rotaevaporado. O bruto reacional foi diluído em EtOAc (50 mL) e lavado com solução saturada de NaHCO₃ (3x 15 mL) e H₂O (2x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO₄ e o solvente foi rotaevaporado. O produto **25** foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando uma mistura de hexanos/acetato de etila na razão 7:1 como eluentes. O produto foi obtido na forma de sólido branco, com um rendimento de 91% (0,85 g).

Rf = 0,35; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,79-7,76 (m, 2H); 7,65-7,62 (m, 2H); 5,89 (ddt, *J* = 17,2 Hz, 10,4 Hz, 5,6 Hz, 1H); 5,20-5,09 (m, 2H); 4,22 (dt, *J* = 5,6 Hz, 1,5 Hz, 2H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,8; 133,9; 132,0; 131,4; 123,2; 117,6; 39,9.

¹²² Mosley, C. A.; Myers, S. J.; Murray, E. E.; Santangelo, R.; Tahirovic, Y. A.; Kurtkaya, N.; Mullasseril, P.; Yuan, H.; Lyuboslavsky, P.; Le, P.; Wilson, L. J.; Yepes, M.; Dingledine, R.; Traynelis, S. F.; Liotta, D. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6463.

Procedimento para arilação de Heck catalisada por Pd₂(dba)₃

Em um balão reacional, adicionou-se Pd₂(dba)₃ (4 mol %, 0,010 g), PhCN (1 mL), NaOAc (1,5 mmol, 0, 062 g), alilamina (0,30 mmol). Por último, adicionou-se o sal de diazônio (0,25 mmol). Deixou-se o sistema reagir durante 1-6 horas, dependendo do sal de diazônio e da amina empregada. A temperatura variou entre 25-80 °C. Após, filtrou-se com sílica o meio reacional e diluiu-se com AcOEt (30 mL) e o solvente foi rotaevaporado.

Reação de Heck entre 25 e sais de diazônio 46a-n



Separação por HPLC dos compostos 57e, 58e, 59e



As condições empregadas na separação por HPLC analítico dos isômeros **57e**, **58e**, **59e** foi realizada foram: mistura de solvents água/acetonitrila = 55/45, aplicando um

fluxo constante de 0,5 mL/min, a 25 °C, a 240 nm. Tempo de retenção **59e** = 2,27 min, **57e** = 2,41 min, **58e** = 2,62 min. Razão **59e/57e/58e** = 3,32/92,49/3,81.



Figura 40 – Cromatograma da separação dos isômeros 57e, 58e, 59e.

	Name	RT	Area	% Area	Purity 1 Angle	Purity 1 Threshold
1	59e	2.274	39135	3.32	1.455	2.673
2	57e	2.415	1090458	92.49	0.158	0.323
3	58e	2.628	44867	3.81	2.605	3.805

Tabela 16.Separação por HPLC dos isômeros 57e, 58e, 59e.

As condições empregadas na separação destes isômeros por cromatografia líquida de média pressão foram: uma mistura de solventes água/acetonitrila: 55:45, aplicando um fluxo constante de 20 mL/min. a 25 °C, a 240 nm. Tempo de retenção: **59e** = 15,79 min, **57e** = 16,80 min, **58** = 18,40 min.



Separação por HPLC dos compostos 62, 93, 94.

A separação por HPLC analítico dos isômeros **62**, **93**, **94** foi realizada no mesmo aparelho anteriormente utilizado. As condições empregadas foram: uma mistura de solventes água/acetonitrila: 55:45, aplicando um fluxo constante de 0,5 mL/min, a 25 °C, a 240 nm. Tempo de retenção **94** = 4,77 min, **93** = 5,65 min, **62** = 6,53 min. Razão **94/93/62** = 4,9/15,3/79,8.



Name	RT	Area	% Area	Purity 1 Angle	Purity 1 Threshold
94	4.772	147169	4.9	0.309	0.253
93	5.659	521899	7.82	0.259	0.229
62	6.539	2909567	43.61	0.238	0.256

Tabela 17 – Separação por HPLC dos isômeros 62, 93, 94.

As condições empregadas na separação destes isômeros por cromatografia líquida de média pressão foram: uma mistura de solventes água/acetonitrila = 55:45, aplicando um fluxo constante de 20 mL/min. a 25 °C, a 240 nm.

(E)-2-(3-(4-metoxifenil)alil)isoindolina-1,3-diona – (57a)¹²³



Rendimento: 0,072 g (99%). Razão **57a**:**58a**:**59a** = 89:4:7 (única mancha em CCD). O produto **57a** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,45). P.F.: 137-140 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,87-7,84 (m, 2H); 7,72-7,69 (m, 2H); 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,64 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,17 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,43 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 168,0; 159,4; 133,9; 133,3; 132,1; 129,0; 127,7; 123,2; 120,4; 113,9; 55,2; 39,7.

MS (EI): 294 (M+1), 293 (M), 146.

EMAR calculado para C₁₈H₁₅NO₃: 293,1047; encontrado: 293,1052.

(*E*)-2-(3-(2-metoxifenil)alil)isoindolina-1,3-diona – (57b)



Rendimento: 0,068 g (93%). Razão **57b**:**58b**:**59b** = 92:3:5 (única mancha em CCD). O produto **57b** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,46). P.F.: 98-101 °C.

¹²³ Meyers, A. I.; Lawson, J. P.; Carver, D. V. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3119.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,87-7,84 (m, 2H); 7,72-7,69 (m; 2H), 7,37 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,21 (td, *J* = 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H); 6,99 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,90-6,82 (m, 2H); 6,28 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,45 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 3,82 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 156,8; 133,8; 132,2; 128,9; 128,9; 127,1; 125,2; 132,3; 132,2; 120,5; 110,8; 55,4; 40,2.

MS (EI): 294 (M+1), 293 (M), 146.

EMAR calculado para $C_{18}H_{15}NO_3$: 293,1052; encontrado: 293,1057.

IV (filme, cm^{-1}) = 2936, 1713, 1579, 1243.

(E)-2-(3-(4-clorofenil)alil)isoindolina-1,3-diona – (57c)¹²⁴



Rendimento: 0,070 g (95%). Razão **57c**:**58c**:**59c** = 89:7:4 (única mancha em CCD). O produto **57c** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,43). P.F.: 171,5-172,5 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,88-7,85 (m, 2H); 7,74-7,71 (m, 2H); 7,26 (s, 4H); 6,63 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,28 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,45 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 134,7; 134,0; 133,5; 132,4; 132,1; 128,6; 127,7; 123,4; 123,3; 39,5.

MS (EI): 298 (M+1), 297 (M), 262, 148.

EMAR calculado para $C_{17}H_{12}CINO_2$: 297,0557; encontrado: 297,0560.

¹²⁴ Hansen, D. W. Jr.; Pitzele, B. S.; Clare, M.; Hamilton, R. W. Preparation of substituted dipeptide amides as analgesics and antihypertensives. Eur. Pat. Appl. 215297, 1987.

(E)-2-(3-(3,4-diclorofenil)alil)isoindolina-1,3-diona – (57d)¹²³



Rendimento: 0,068 g (82%). Razão **57d**:**58d**:**59d** = 93:5:2 (única mancha em CCD). O produto **57d** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,36), P.F.: 145-146 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,88-7,85 (m, 2H); 7,74-7,71 (m, 2H); 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,18 (dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz, 1H); 6,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,30 (dt, J = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,45 (dd, J = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,8; 136,3; 133,0; 132,6; 132,0; 131,5; 131,2; 130,4; 128,2; 125,6; 124,9; 123,3; 39,3.

MS (EI): 333 (M+2), 331 (M), 296, 183, 148.

EMAR calculado para C₁₇H₁₁Cl₂NO₂: 331,0167; encontrado: 331,0189.

(E)-2-(3-(4-fluorofenil)alil)isoindolina-1,3-diona – (57e)¹²⁴



Rendimento: 0,063 g (91%). Razão **57e:58e:59e** = 95:2:3 (única mancha em CCD). O produto **57e** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,51), P.F.: 167-168 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,88-7,85 (m, 2H); 7,74-7,71 (m, 2H); 7,34-7,29 (m, 2H); 7,00-6,94 (m, 2H); 6,62 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,17 (dt, *J* = 15,8 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,44 (dd, J^{1} = 6,5 Hz e J^{2} = 1,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 162,4 (d, *J* = 247,0 Hz, 1C); 134,0; 132,6; 132,4 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 132,1; 128,1 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 123,3; 122,4; 122,3; 115,6 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 39,5.

MS (EI): 282 (M+1), 281 (M), 263, 148.

EMAR calculado para C₁₇H₁₂FNO₂: 281,0852; encontrado: 281,0850.



A reação foi realizada em escala de 5 mmols. Para tanto foram utilizados 5 mmols (1,05 g do sal tetrafluoroborato de 4-fluorbenzenodiazônio), 6 mmol (1,121 g da ftalimida alílica), 0,2 mmol [0,2 g de Pd₂(dba)₃], 15 mmol (18,45 g de NaOAc), em 20 mL de PhCN. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Neste caso, o rendimento foi de 91% (1,405 g) para a mistura de isômeros (razão **57e/58e/59e**). a mistura foi dissolvida em CHCl₃ e somente o isômero *trans* foi recristalizado em 83% de rendimento.

(Z)-2-(3-(4-fluorofenil)alil)-1H-indene-1,3(2H)-diona – (58e)



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,88-7,86 (m, 2H); 7,75-7,74 (m, 2H); 7,40-7,38 (m, 2H); 7,14 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,60 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H); 5,67 (dt, *J* = 11,0 Hz, 6,49 Hz, 1H); 4,57 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,5 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 168,0; 161,9 (d, *J* = 247,0 Hz, 1C); 149,0; 147,0; 134,0; 132,2 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 132,0; 130,9; 130,4 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 125,7; 123,9; 115,3 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 36,3.

MS (EI): 282 (M+1), 281 (M), 148, 134.

EMAR calculado para C₁₇H₁₂FNO₂: 281,0852; encontrado: 281,0844.

2-(2-(4-fluorofenil)alil)-1H-indeno-1,3(2H)-diona – (59e)



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,87 (m, 2H); 7,75-7,73 (m, 2H); 7,50-7,47 (m, 2H); 7,04 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 5,41 (s, 1H); 5,20 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H); 4,70 (t, *J* = 1,5 Hz, 2H). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 162,5 (d, *J* = 247,0 Hz, 1C); 141,5; 134,5 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 134,0; 131,9; 128,1 (d, *J* =

8,0 Hz, 1C); 123,4; 115,3 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 114,25; 114,24; 41,5.

MS (EI): 282 (M+1), 281 (M), 263, 160.

EMAR calculado para C₁₇H₁₂FNO₂: 281,0852; encontrado: 281,0856.

(E)-2-(3-(3-fluorofenil)alil)isoindolina-1,3-diona – (57f)



Rendimento: 0,069 g (99%). Razão **57f**:**58f**:**59f** = 92:5:3 (única mancha em CCD). O produto **57f** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,49), P.F.:

151-152 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,88-7,85 (m, 2H); 7,74-7,70 (m, 2H); 7,28-7,19 (m, 1H); 7,12-7,01 (m, 2H); 6,94 (td, *J* = 8,5 Hz, 2,5 Hz, 1H); 6,34 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,31 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,46 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 164,9 (d, *J* = 247,0 Hz, 1C); 138,6 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 134,0; 132,5 (d, *J* = 2,5 Hz, 1C); 132,0; 130,0 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 124,2; 123,3; 122,4 (d, *J* = 2,5 Hz, 1C); 114,8 (d, *J* = 22,0 Hz, 1C); 113,1 (d, *J* = 22,0 Hz, 1C); 39,4.

MS (EI): 282 (M+1), 281 (M), 263, 148.

EMAR calculado para C₁₇H₁₂FNO₂: 281,0852; encontrado: 281,0848.

IV (filme, cm⁻¹) = 2921, 1708, 1578, 1428, 1394, 1105.

(E)-2-(3-(4-bromofenil)alil)isoindolina-1,3-diona – (57g)¹²⁵



Rendimento: 0,083 g (98%). Razão **57g:58g:59g** = 91:6:3 (única mancha em CCD). O produto **57g** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,55).

^{Br} RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,88-7,85 (m, 2H); 7,74-7,71 (m, 2H); 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,61 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H);

6,30 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,44 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 135,1; 134,0; 132,5; 132,0; 131,6; 128,0; 123,5; 123,3; 121,7; 39,5.

MS (EI): 342 (M+1), 341 (M), 193, 148, 115.

EMAR calculado para $C_{17}H_{12}BrNO_2$: 341,0071; encontrado: 341,0051.

(E)-2-(3-(4-iodofenil)alil)isoindolina-1,3-diona – (57h)



Rendimento: 0,093 g (96%). Razão **57h**:**58h**:**59h** = 86:9:5 (única mancha em CCD). O produto **57h** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,50), P.F.: 186-188 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,87-7,83 (m, 2H); 7,75-7,70 (m, 2H); 7,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,59 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,30 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,44 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 137,5; 135,7; 134,0; 132,6; 132,1; 128,2; 123,7; 123,3; 93,2; 39,5.

MS (EI):): 390 (M+2), 388 (M), 241, 148, 115.

EMAR calculado para C₁₇H₁₂INO₂: 388,9913; encontrado: 388,9891.

IV (filme, cm^{-1}) = 2916, 1702, 1468, 1397.

¹²⁵ Malek N. J.; Moormann, A. E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5395.

2-cinamilisoindolina-1,3-diona – (57i)¹²⁶



Rendimento: 0,063 g (97%). Razão **57i:58i:59i** = 93:4:3 (única mancha em CCD). O produto **57i** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,50). P.F.: 153-

155 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,88-7,85 (m, 2H); 7,73-7,70 (m, 2H); 7,34-7,21 (m, 5H); 6,69 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,31 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,46 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 136,2; 133,9; 133,7; 132,1; 128,5; 127,8; 126,5; 123,3; 122,6; 39,6.

MS (EI): 264 (M+1), 263 (M), 245, 148, 115.

MS (EI):): EMAR calculado para C₁₇H₁₃NO₂: 263,0946; encontrado: 263,0963.

(E)-2-(3-(naftalen-2-il)alil)isoindolina-1,3-diona – (57j)¹²⁷



Rendimento: 0,076 g (98%). Razão **57j:58j:59j** = 98:0:2 (única mancha em CCD). O produto **57j** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,54), P.F.: 170-171 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,98-7,85 (m, 2H); 7,79-7,71 (m, 6H); 7,57 (dd, *J* = 8,50 Hz, 2,0 Hz, 1H); 7,45-7,41 (m, 2H); 6,85 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,44 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,52 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 168,2; 134,2; 134,1; 133,9; 133,7; 133,3; 132,4; 128,4; 128,2; 127,8; 126,9; 126,4; 126,2; 123,7; 123,5; 123,3; 39,9. MS (EI): 314 (M+1), 313 (M), 218, 166.

¹²⁶ Gerpe, A.; Bollinib, M.; Gonzáleza, M.; Cerecetto, H. Synth. Comm. 2009, 39, 29.

¹²⁷ Hiroshi, H. Preparation of amides, their use for controlling of plant diseases, and method for the control. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 2006008521, 2006.

EMAR calculado para C₂₁H₁₅NO₂: 313,1103; encontrado: 313,1131.

(E)-2-(3-(bifenil-4-il)alil)isoindolina-1,3-diona – (57k)



Rendimento: 0,082 g (97%). Razão **57k**:**58k**:**59k** = 92:4:4 (única mancha em CCD). O produto **57k** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,48), P.F.: 195-196 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,89-7,85 (m, 2H); 7,74-7,70 (m, 2H); 7,59-7,51 (m, 4H); 7,45-7,32 (m, 5H); 6,73 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,36 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,48 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 140,5; 140,6; 135,2; 133,9; 133,3; 132,1; 128,7; 127,3; 127,1; 126,9; 126,8; 123,3; 122,7; 29,6. MS (El): 340 (M+1), 339 (M), 192, 165, 148. EMAR calculado para C₂₃H₁₇NO₂: 339,1259; encontrado: 339,1266. IV (filme, cm⁻¹) = 2917, 1702, 1425, 1395, 955.

(E)-2-(3-(4-nitrofenil)alil)isoindolina-1,3-diona-(57l)¹²⁷



Rendimento: 0,066 g (86%). Razão **57I:58I:59I** = 92:6:2 (única mancha em CCD). O produto **57I** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,41).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 8,15 (d, J = 8,5 Hz,

2H); 7,89-7,85 (m, 2H); 7,75-7,72 (m, 2H); 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,71 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,48 (dt, J = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,50 (dd, J = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H). RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) $\delta = 167,8$; 147,1; 142,6; 134,1; 131,9; 131,3;

127,7; 127,0; 123,9; 123,4; 39,3.

MS (EI): 308 (M), 292, 291, 261, 161, 115.

EMAR calculado para C₁₇H₁₂N₂O₄: 308,0797; encontrado: 308,0792.

(*E*)-2-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)alil)isoindolina-1,3-diona – (57m)¹²⁶



Rendimento: 0,064 g (84%). Razão 57m:58m:59m = 86:7:7 (única mancha em CCD). O produto 57m foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,49).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 147,9; 147,4; 133,9; 133,4; 132,1; 130,6; 123,2; 121,3; 120,9; 108,2; 105,7; 101,7; 39,6.

MS (EI): 308 (M+1), 307 (M), 289, 160, 130.

EMAR calculado para C₁₈H₁₃NO₄: 307,0845; encontrado: 307,0897.

(E)-2-(3-p-tolylalil)isoindolina-1,3-diona – (57n)¹²⁸



Rendimento: 0,065 g (95%). Razão **57n**:**58n**:**59n** = 91:4:5 (única mancha em CCD). O produto **57n** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,53), P.F.: 165-166 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,88-7,84 (m, 2H); 7,73-7,69 (m, 2H); 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,66 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,26 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,44 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H); 2,31 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 137,7; 133,9; 133,7; 133,4; 132,1; 129,2; 126,4; 123,2; 121,6; 39,7; 21,1.

¹²⁸ Dhami, A.; Mahon, M. F.; Lloyd, M. D.; Threadgill, M. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4751.

MS (EI): 277 (M), 259, 148, 130, 115.

EMAR calculado para C₁₈H₁₅NO₂: 277,1103; encontrado: 277,1103.

tert-butil alilcarbamato - (22)129



Em um balão reacional foi adicionado a alilamina (**61**) (10 mmol, 0,75 mL), EtOH (20 mL) e o (Boc)₂O (11 mmol, 2,39 g). Após cessar o desprendimento de CO₂, adicionou-se o imidazol (12 mmol, 0,81g). Em seguida, diluiu-se o sistema com AcOEt (20 mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (3x 20 mL). Após, secou-se a fase orgânica com MgSO₄ e o solvente foi rotavaporado. O produto **22** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (7:1). O produto foi obtido na forma de um sólido branco. O rendimento para **22** foi de 85% (1,33 g).

Rf = 0,35; Revelador: ninidrina.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 5,90 (ddt, *J* = 17,2 Hz, 10,0 Hz, 6,5 Hz, 1H) 5,20-5,08 (m, 2H); 4,60 (s, 1H); 3,74 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 1,44 (s, 9H). RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 155,7; 134,8; 115,5; 79,2; 42,9; 28,2.

¹²⁹ Tsui, G. C.; Menard, F.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2456.

di-tert-butil aliliminodicarbonato - (33)¹³⁰



Em um balão reacional adicionou-se a amina **22** (6 mmol, 0,84 g) e THF (5,3 mL). A temperatura do meio reacional foi diminuída a -78 °C e adicionou-se lentamente, *n*-BuLi (6,6 mmol, 4,15 mL, 1,56M). Em seguida, permitiu-se a temperatura chegar a 0 °C e deixou-se reagir a esta temperatura por mais 15 minutos. Posteriormente, a temperatura foi diminuída novamente a -78 °C e adicionou-se (Boc)₂O (6,6 mmol, 1,44 g) em THF (8 mL). Após, deixou-se a temperatura chegar a temperatura ambiente. Em seguida, diluiu-se o sistema com AcOEt (20 mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (3x 10 mL). Secou-se o fase orgânica com MgSO₄ e o solvente foi rotaevaporado. O produto **33** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (8:1). O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. O rendimento para **33** foi de 62% (1,05 g).

Rf = 0,30; Revelador: iodo.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 5,89 (ddt, *J* = 17,0 Hz, 10,2 Hz, 5,5 Hz, 1H); 5,20-5,11 (m, 2H); 4,18 (dt, *J* = 1,0 Hz, 5,5 Hz, 2H); 1,49 (s, 18H). RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 152,2; 133,7; 116,1; 82,2; 48,1; 28,0.

tert-butil metil aliliminodicarbonato - (63)¹³¹



¹³⁰ Zhang, X.; Cao, B.; Yu,S.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4047.

¹³¹ Clarke, C. T.; Elliott, J. D.; Jones, J. H. *J. Perkin Trans.* **1978**, *9*, 1088.

Em um balão reacional adicionou-se a amina **22** (6 mmol, 0,84 g) e THF (5,3 mL). A temperatura do meio foi diminuída a -78 °C e adicionou-se lentamente *n*-BuLi (6,6 mmol, 4,15 mL, 1,56M). Em seguida, deixou-se a temperatura chegar a 0 °C e deixou-se reagir por mais 15' a esta temperatura. Posteriormente, a temperatura foi diminuída novamente a -78 °C e adicionou-se CICOOMe (6,6 mmol, 0,62 mL) em THF (8 mL). Após, deixou-se a temperatura chegar à temperatura ambiente. Em seguida, diluiu-se o sistema com AcOEt (20 mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (3x 10 mL). Secou-se o fase orgânica com MgSO₄ e o solvente foi rotaevaporado. O produto **63** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (7:1). O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. O rendimento para **63** foi de 71% (0,91 g).

Rf = 0,30; Revelador: permanganato de potássio.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 5,90 (ddt, *J* = 17,2 Hz, 10,2 Hz, 5,5 Hz, 1H); 5,21-5,11 (m, 2H); 4,25 (dt, *J* = 5,5 Hz, 1,5 Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 1,50 (s, 9H). RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 154,4; 151,5; 133,2; 116,4; 82,6; 53,5; 48,4; 27,8.

tert-butil acetyl(alil)carbamato - (64)



Em um balão reacional adicionou-se a amina **22** (10 mmol, 1,47 g) e THF (10 mL). A temperatura do meio foi diminuída a -78 °C e adicionou-se lentamente *n*-BuLi (11 mmol, 6,9 mL, 1,56M). Em seguida, deixou-se a temperatura chegar a 0 °C e deixou-se reagir por mais 15' a esta temperatura. Posteriormente, a temperatura foi diminuída novamente a -78 °C e adicionou-se Ac₂O (11 mmol, 1,03 mL) em THF (8 mL). Após, deixou-se a temperatura chegar à temperatura ambiente. Em seguida, diluiu-se o sistema

com AcOEt (20 mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (3x 10 mL). Secou-se o fase orgânica com MgSO₄ e o solvente foi rotaevaporado. O produto **64** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (8:1). O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. O rendimento para **64** foi de 80% (1,75 g).

Rf = 0,35; Revelador: permanganato de potássio.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 5,87 (ddt, *J* = 17,0 Hz, 8,0 Hz, 5,5 Hz, 1H); 5,14 (dq, *J* = 8,0 Hz, 1,5 Hz, 1H); 5,06 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H); 4,27 (dt, *J* = 5,5 Hz, 1,5 Hz, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,48 (s, 9H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 172,6; 152,9; 133,3; 116,3; 82,9; 46,1; 27,8; 26,6.

3-aliloxazolidin-2-ona – (87)¹³²



Em um balão reacional adicionou-se NaH (60% em óleo mineral, 5,2 mmol, 0,192 g) e THF (15 mL). Após, adicionou-se a oxazolidinona (**65**) (5 mmol, 0,435 g) a temperatura de 0 °C. O meio reacional foi agitado por 1 hora e posteriormente adicionou-se o brometo de alila (**66**) (7 mmol, 0,84 g). Em seguida, a reação foi refluxada pelo período de 12 horas. Após, diluiu-se o meio reacional com AcOEt (20 mL), lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (2x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi rotaevaporada. O produto **67** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (8:1). O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. O rendimento para **67** foi de 65% (0,412 g).

¹³² Mukherjee, P.; Widenhoefer, R. A. Org. Lett. **2010**, *12*, 1184.

Rf = 0,45; Revelador: permanganato de potássio.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 5,83 (ddt, *J* = 17,4 Hz, 10,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 5,28-5,21 (m, 2H); 4,36 (dd, *J* = 8,0 Hz, 9,0 Hz, 2H); 3,88 (dt, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H); 3,55 (dd, *J* = 9,0 Hz, 8,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 157,8; 131,4; 117,8; 61,3; 46,2; 43,6.

Reação de Heck entre aminas alílicas e sais de diazônio 68a



(E)-tert-butil metil [3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-il]imidodicarbonato – (68a)



Rendimento: 0,074 g (93%). Razão **68a:69a:60a** = 91:5:4 (única mancha em CCD). O produto **68a** foi obtido na forma de um óleo amarelo após purificação por coluna

cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,46).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,51 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,12 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,31 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 159,2; 154,5; 151,7; 132,1; 129,3; 127,5; 122,2; 113,9; 82,8; 55,2; 53,6; 48,3; 27,9.

MS (EI): 322 (M+H), 222, 147.

EMAR calculado para $C_{17}H_{24}NO_5 = 322,1649$; encontrado: 322,1647.

IV (filme, cm⁻¹) = 2978, 1791, 1750, 1689, 1512, 1368, 1249, 1154, 1035.

(E)-tert-butil metil[3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-il]imidodicarbonato (68b)



Rendimento: 0,074 g (92%). Razão **68b:69b:70b** = 93:4:3 (única mancha em CCD). O produto **68b** foi obtido na forma de um óleo amarelo após purificação por coluna

cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,48). RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,26 (s, 4H); 6,51 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,23 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,39 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 154,5; 151,6; 135,0; 133,3; 131,3; 128,7; 127,5; 125,2; 83,0; 53,8; 48,1; 28,0.

MS (EI): 326 (M+H), 272, 270, 226, 153.

EMAR calculado para for $C_{16}H_{21}CINO_4 = 326,1154$; encontrado: 326,1172.

IV (filme, cm⁻¹) = 2914, 1789, 1721, 1367, 1219, 1152, 843.

(E)-tert-butil metil[3-(3-bromofenil)prop-2-en-1-il]imidodicarbonato – (68c)



Rendimento: 0,084 g (91%). Razão **68c**:**69c**:**70c** = 93:4:3 (única mancha em CCD). O produto **68c** foi obtido na forma de um óleo amarelo após purificação por coluna cromatográfica

(hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,52).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,42 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,29-7,26 (m, 1H); 7,20-7,17 (m, 1H); 7,11-7,06 (m, 1H); 6,38 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,13 (d, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,31 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H); 3,76 (s, 3H); 1,44 (s, 9H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 154,4; 151,5; 138,6; 130,9; 130,4; 130,0; 129,1; 126,1; 124,9; 122,6; 83,0; 53,7; 48,0; 27,9.

MS (EI): 316 $[(M+H - C_4H_8) + 2]$, 314 $(M+H - C_4H_8)$, 194, 120.

EMAR calculado para for $C_{16}H_{20}BrNO_4$ (M+H – C_4H_8) = 314,0022; encontrado: 314,0021. IV (filme, cm⁻¹) = 2979, 1750, 1722, 1698, 1444, 1368.

(E)-di-tert-butil 3-(4-metoxifenil)aliliminodicarbonato – (68d)²⁹



Rendimento: 0,075 g (83%). Razão **68d**:**69d**:**60d** = 93:2:5 (única mancha em CCD). O produto **68d** foi obtido na forma de um óleo amarelo após purificação por coluna cromatográfica

(hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0.55).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,51 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,13 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,30 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 1,50 (s, 18H).

RMN de ¹³C – DEPT 135 ° (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 159,0; 152,2; 131,8; 129,4; 127,4; 122,6; 113,6; 82,1; 55,1; 49,1; 27,9.

MS (EI): 364 (M+H), 263 (M), 208, 147.

EMAR calculado para $C_{20}H_{30}NO_5 = 364,2118$; encontrado: 364,2120

IV (filme, cm⁻¹) = 2979, 1750, 1722, 1698, 1444, 1368.

(E)-tert-butil acetil(3-(4-metoxifenil)alil)carbamato – (68e)



Rendimento: 0,074 g (98%). Razão **68e:69e:60e** = 92:3:5 (única mancha em CCD). O produto **68e** foi obtido na forma de um óleo amarelo após purificação por coluna

cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,44).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,50 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,09 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,41 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 2,49 (s, 3H); 1,52 (s, 9H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 172,8; 159,2; 153,0; 132,3; 129,4; 127,5; 122,4; 113,9; 83,0; 55,2; 46,0; 28,0; 26,8.

MS (EI): 306 (M+H), 207, 206, 147.

EMAR calculado para $C_{17}H_{24}NO_4$ (M+H) = 306,1705; encontrado: 306,1707.

IV (filme, cm⁻¹) = 2978, 2837, 1734, 1695, 1608, 1512, 1368, 1249.

(E)-tert-butil acetil(3-(4-clorofenil)alil)carbamato - (68f)



Rendimento: 0,087 g (99%). Razão **68f:69f:60f** = 92:2:6 (única mancha em CCD). O produto **68f** foi obtido na forma de um óleo amarelo após purificação por coluna cromatográfica

(hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0.55).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,19 (s, 4H); 6,39 (dt, *J* = 1,0 Hz, 16,0 Hz, 1H); 6,12 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,35 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H); 2,43 (s, 3H); 1,45 (s, 9H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 172,8; 152,9; 135,1; 133,2; 131,4; 128,6; 127,5; 125,4; 83,2; 45,8; 28,0; 26,8.

MS (EI):): 310 (M+H), 254, 210, 115.

EMAR calculado para for $C_{16}H_{21}CINO_3 = 310,1210$; encontrado: 310,1200.

IV (filme, cm⁻¹) = 2977, 1735, 1696, 1491, 1368, 1222, 1148, 976.

(E)-tert-butil 3-(4-metoxifenil)alilcarbamato – (68g)



Rendimento: 0,05 g (77%). Razão **68g:69g:60g** = 89:2:9 (única mancha em CCD). O produto **68g** foi obtido na forma de um óleo amarelo após purificação por coluna cromatográfica

(hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,50), P.F.: 69-71 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,47 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,10 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,62 (sl, NH); 3,90 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 1,46 (s, 9H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 159,1; 155,7; 131,0; 129,4; 127,4; 124,0; 113,9; 55,2; 29,6; 28,3.

MS (EI): 264 (M+H), 208, 148, 147.

EMAR calculado para for $C_{15}H_{22}NO_3 = 264,1594$; encontrado: 264,1592.

(E)-3-(3-(4-metoxifenil)alil)oxazolidin-2-ona – (68h)



Rendimento: 0,05 g (88%). Razão **68h:69h:60h** = 91:5:4 (única mancha em CCD). O produto **68h** foi obtido na forma de um óleo amarelo após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,60).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,53 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,04 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,34 (dd, *J* = 8,0 Hz, 9,0 Hz, 2H); 4,00 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,56 (dd, *J* = 9,0 Hz, 8,0 Hz, 2H). RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 159,4; 158,2; 133,5; 128,7; 127,6; 120,7; 133,9; 61,7; 55,2; 46,5; 44,0.

MS (EI): 234 (M+H), 148, 247.

EMAR calculado para for $C_{13}H_{16}NO_3 = 234,1125$; encontrado: 234,1130. IV (filme, cm⁻¹) = 3473, 2895, 1739, 1513, 1242, 1026, 838, 759.

N-alil-4-fluorobenzamida – (73)¹³³



Em um balão reacional foi adicionado o ácido carboxílico **71** (10 mmol, 1,4 g) em diclorometano (10 mL). Em seguida, foi adicionado SOCl₂ (15 mmol, 1,78 g) gota-a-gota e o DMF (2 gotas). Após, a reação foi aquecida a 80 °C e foi agitada sob esta temperatura por 24 horas. Após, o sistema foi resfriado, o diclorometano e o excesso de SOCl₂ foram rotaevaporados. Após, adicionou-se mais diclorometano (20 mL) e o solvente foi evaporado para auxiliar na evaporação do excesso de SOCl₂. Este processo

¹³³ Agwada, V. C. *J. Chem. Eng. Data* **1984**, *29*, 231.

foi repetido 3 vezes. Em seguida, adicionou-se a amina alílica (**61**) (80 mmol, 6,4 mL) e K_2CO_3 (11 mmol, 1,65 g). Após, o sistema reacional foi agitado por 24 horas. Ao final da reação, foi adicionada solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) e a fase orgânica foi extraída com EtOAc. Após, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado e seco sob alto vácuo. O produto **73** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (3:1). O produto foi obtido na forma de um sólido branco. O rendimento para **73** foi de 85% (1,52 g). P.F.: 65-67 °C.

Rf = 0,30; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,82-7,76 (m, 2H); 7,15 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,10 (sl, 1H); 5,99 (ddt, *J* = 17,0 Hz, 11,0 Hz, 5,8 Hz, 1H); 5,31 (dq, *J* = 17,0 Hz, 3,0 Hz, 1,5 Hz, 1H); 5,23 (dq, *J* = 11,0 Hz, 3,0 Hz, 1,5 Hz, 1H); 4,08 (tt, *J* = 5,8 Hz, 1,5 Hz, 2H). RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 166,4; 164,5 (d, *J* = 250,0 Hz, 1C); 133,9; 130,5 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 129,3 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 116,4, 115,3 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 42,5.

EM (m/z, ESI) 179 (M), 164, 83, 48.

EMAR calculado para $C_{10}H_{10}FNO = 179,0746$; encontrado: 179,0756.

N-alil-benzamida (75)¹²⁹



Em um balão reacional, sob argônio, sob agitação magnética, adicionou-se o cloreto de benzoíla (**74**) (2,40 mL, 20,7 mmol) em CH_2Cl_2 (80 mL). Após, foi o sistema foi resfriado a 0 °C e foi adicionado gota-a-gota uma solução de alilamina (**61**) (1,52 mL, 20,0 mmol), Et₃N (2,90 mL, 20,7 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL). Após, a reação foi aquecida à temperatura ambiente e deixou-se reagir por uma noite. Ao final deste período, foi adicionado H_2O (50 mL) e a fase orgânica foi extraída com diclorometano (50 mL). As

fases orgânicas foram combinadas e evaporadas. O produto **75** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (2:1). O produto foi obtido como um sólido branco. O rendimento para **75** foi de 91% (2,93 g).

Rf = 0,40; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,48-7,32 (m, 3H); 7,08 (s, 1H); 5,90 (ddt, *J* = 17,2 Hz, 10,4 Hz, 5,5 Hz, 1H); 5,25-5,08 (m, 2H); 4,01 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,4; 134,2; 134,0; 131,1; 128,2; 126,9; 116,0; 42,2.

N-alil-4-metilbenzenesulfonamida - (96)¹²⁹



Em um balão reacional foi adicionada a amina **61** (5 mmol, 0,285 g), a Et₃N (7,8 mmol, 1,1 mL) e diclorometano (55 mL). Em seguida adicionou-se o cloreto de tosila (7,8 mmol, 1,48 g) e a reação foi agitada por mais 24 horas à temperatura ambiente. Após este período, fez-se a adição de solução saturada de NH₄Cl (20 mL) e extraiu-se a fase orgânica com CH₂Cl₂ (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado. O produto **76** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (7:3). O produto foi obtido como um sólido branco. O rendimento para **76** foi de 91% (0,96 g).

Rf = 0,50; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 5,76-5,64 (m, 1H); 5,16-5,01 (m, 3H); 3,57 (tt, *J* = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 143,2; 136,7; 132,8; 129,5; 126,9; 117,3; 45,5; 21,3.

N-alilformamida – (77)¹³⁴



Em um balão reacional foi adicionado formato de etila (14,16 g, 200 mmol) e o sistema foi resfriado a 10 °C. Em seguida foi adicionado lentamente a alilamina (61) (5,71 g, 100 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por uma noite. Em seguida os voláteis foram evaporados e o produto 77 foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (3:2). O produto foi obtido como um óleo incolor. O rendimento para 77 foi de 80% (6,80 g).

Rf = 0,45; Revelador: iodo.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C - rotâmeros) δ = 8,15 (s, 1H); 7,78 (sl, 1H); 5,89-5,74 (m, 1H); 5,22-5,09 (m, 2H); 3,84 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C - rotâmeros) δ = 161,1; 132,9; 115,2; 39,5.

N-alilacetamida – (78)¹³²



¹³⁴ McManuas, S. M.; Carroll, J. T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3768.

Em um balão reacional adicionou-se o anidrido acético (20 mmol, 1,8 mL) e a temperatura foi diminuída a 0 °C. Após, foi adicionada a amina **61** (10 mL) e a reação foi agitada por mais 1,5 horas sob refluxo. Em seguida os voláteis foram evaporados e o produto **78** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (6:1). O produto foi obtido como um óleo incolor. O rendimento para **78** foi de 73% (1,44 g).

Rf = 0,50; Revelador: iodo.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 5,90-5,75 (m, 2H); 5,21-5,06 (m, 2H); 3,86-3,80 (m, 2H); 1,97 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 169,9; 134,1; 116,2; 41,9; 23,0.

N-alil-2,2,2-trifluoroacetamida - (79)¹³⁵



Em um balão reacional, sob argônio, agitação magnética, foi adicionada a alilamina (61) (0,94 g, 16,5 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL). Em seguida, o sistema foi resfriado a 0 °C e piridina (3,32 mL, 41.26 mmol) foi adicionado. Após, foi adicionado o anidrido trifluoracético recém destilado (2,91 mL, 20,64 mmol) durante 30 min. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura reacional foi colocada em um béquer contendo 30 mL de uma solução 0,5 N HCl e foi agitada vigorosamente durante 5 min. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com HCl 0,5 N (20 mL), H₂O (20 mL), solução saturada de NaHCO₃ (2x 20 mL) e secas com MgSO₄. Os solventes foram rotaevaporados. O produto **79** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma

¹³⁵ Reddington, M. V.; Cunninghan-Bryant, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 181.

mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (6:1). O produto foi obtido como um óleo incolor. O rendimento para **79** foi de 80% (3,41 g).

Rf = 0,50; Revelador: iodo. RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 6,38 (sl, 1H); 5,85 (ddt, *J* = 17,0 Hz, 10,2 Hz, 5,8 Hz, 1H); 5,30-5,23 (m, 2H); 3,99 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H). RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 157,3 (q, *J* = 37,0 Hz, 1C); 131,7; 117,7; 115,8 (q, *J* = 287,0 Hz, 1C); 42,0.

Reação de Heck entre as aminas alílicas e sais de diazônio 46



(E)-4-fluoro-N-(3-(4-metoxifenil)alil)benzamida – (80a)



Rendimento: 0,067 g (95%). O isômero *trans* foi obtido exclusivamente. O produto **80a** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 3:2 como eluentes, Rf = 0,50), P.F.: 137-141 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,87-7,82 (m, 2H); 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,09 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,61 (sl, NH); 6,53 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,13 (d, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,2 (td, *J* = 1,0 Hz, 6,5 Hz, 2H); 3,82 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 164,6 (d, 251,0 Hz, 1C); 159,2, 132,0; 130,5 (d, J = 3,0 Hz, 1C); 129,2 (d, J = 8,0 Hz, 1C); 129,1; 125,5; 122,8; 115,5 (d, J = 21,0 Hz, 1C); 113,9; 55,1; 42,4.

MS (EI): 285 (M), 164, 146, 123.

EMAR calculado para for $C_{17}H_{16}FNO_2 = 285,1165$; encontrado: 285,1180.

IV (filme, cm⁻¹) = 3315, 2912, 1673, 1502, 1256, 851.

Estudos do mecanismo reacional por espectrometria de massas com ionização por *electrospray*

Ms/Ms íon *m/z* 392







Ms/Ms ion *m/z* 327



(E)-4-fluoro-N-(3-(naftalen-2-il)alil)benzamida – (80b)



Rendimento: 0,064 g (84%). O isômero *trans* foi obtido exclusivamente. O produto **80b** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 3:2 como eluentes, Rf = 0,55), P.F.: 154-155 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,96-7,88 (m, 6H); 7,68-7,55 (m, 3H); 7,05 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,72 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,41-6,27 (m, 2H); 4,20 (dd, *J* = 1,0 Hz, 6,5 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 166,2; 164,7 (d, *J* = 251,0 Hz, 1C); 133,8; 133,5; 133,0; 132,7; 130,5 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 129,3 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 128,2; 127,9; 127,6; 126,4; 126,3; 125,5; 123,4; 115,6 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 42,2.

MS (EI): 305 (M), 166, 123, 95.

EMAR calculado para for C₂₀H₁₆FNO 305,1289; encontrado: 305,1294.

IV (filme, cm⁻¹) = 3447, 2923, 1626, 1503, 1241, 1161.
(E)-4-fluoro-N-(3-(4-fluorofenil)alil)benzamida (80c)



Rendimento: 0,053 g (79%). O isômero *trans* foi obtido exclusivamente. O produto **80c** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 3:2 como eluentes, Rf = 0,50), P.F.: 133-134 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,84-7,78 (m, 2H); 7,33-7,26 (m, 2H); 7,09 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,98 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,53 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,40 (sl, 1H); 6,17 (dt, *J* = 6,5 Hz, 16,0 Hz, 1H); 4,20 (td, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 166,2; 164,7 (d, *J* = 251,0 Hz, 1C); 162,4 (d, *J* = 251,0 Hz, 1C); 132,5 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 131,4, 130,5 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 129,2 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 125,0; 124,9; 115,6 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 115,5 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 42,1.

MS (EI): 273 (M), 164, 123, 95.

EMAR calculado para for $C_{16}H_{13}F_2NO = 273,0965$; encontrado: 273,0916.

IV (filme, cm^{-1}) = 3438, 3071, 2897, 1634, 1551, 1234, 1104.

(E)-N-(3-(3-bromofenil)alil)-4-fluorobenzamida – (80d)



Rendimento: 0,061 g (74%). O isômero *trans* foi obtido exclusivamente. O produto **80d** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 3:2 como eluentes, Rf = 0,40).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,83-7,79 (m, 2H); 7,50 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H); 7,38-7,34 (m, 1H); 7,28-7.26 (m, 1H); 7,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,11 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,50 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,33-6,23 (m, 2H); 4,23 (td, *J* = 1,3 Hz, 6,5 Hz, 2H). RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 166,2; 164,7 (d, *J* = 251,0 Hz, 1C); 138,5; 130,9; 130,6; 130,4 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 130,1; 129,2 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 129,2, 126,9; 125,0; 122,7; 115,6 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 41,9. MS (EI): 336 (M+H + 2), 334 (M+H), 224, 256, 194, 152. EMAR calculado para for $C_{16}H_{14}BrFNO = 334,0243$; encontrado: 334,0256. IV (filme, cm⁻¹) = 3278, 2981, 1632, 1603, 1505, 1325, 1232, 966.

N-cinamil-4-fluorobenzamida – (80e)¹³⁶



Rendimento: 0,045 g (72%). O isômero *trans* foi obtido exclusivamente. O produto **80e** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 3:2 como eluentes, Rf = 0,55), P.F.: 116-118 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,84-7,78 (m, 2H); 7,37-7,23 (m, 5H); 7,08 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,56 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,43 (sl, 1H); 6,25 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,21 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 166,2; 164,6 (d, *J* = 251,0 Hz, 1C); 136,3; 132,5; 130,3 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 129,2 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 128,5; 127,7; 126,3; 125,2; 115,5 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 42,1.

MS (EI): 255 (M), 218, 164, 123, 115.

EMAR calculado para for $C_{16}H_{14}FNO = 255,1059$; encontrado: 255,1054.

(E)-N-(3-(4-metoxfenil)alil)benzamida - (80f)¹³⁷



Rendimento: 0,040 g (60%). O isômero *trans* foi obtido exclusivamente. O produto **80f** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 3:2 como eluentes, Rf = 0,65), P.F.:

121-122 °C.

¹³⁶ Bourzat, J. D.; Cotrel, C.; Guyon, C.; Pitchen, P. Preparation of 5,6-dihydro-4H-1,3-oxazines and analogs as cholecystokinin antagonists. Eur. Pat. Appl. 367678, 1990.

¹³⁷ Schmidt, R. R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 3242.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,81-7,77 (m, 2H); 7,49-7,38 (m, 3H); 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,53 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,39 (sl, 1H); 6,13 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,20 (td, *J* = 1,0 Hz, 6,5 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,2; 159,3; 134,4; 132,0; 131,4; 129,2; 128,5; 127,5; 126,9; 123,0; 113,9; 55,2; 42,1.

MS (EI): 161, 121, 105, 77.

EMAR calculado para $C_{10}H_{11}NO (M - C_7H_8O) = 161,0841$; encontrado: 161,0854.

(E)-N-(3-(4-metoxifenil)alil)-4-metilbenzenosulfonamida – (80g)¹³⁸



Rendimento: 0,077 g (98%). O isômero *trans* foi obtido exclusivamente. O produto **80g** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 7:3 como eluentes, Rf = 0,39),

P.F.: 107-108 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,38 (d, *J* = 16 Hz, 1H); 5,87 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,42 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,73 (td, *J* = 1,0 Hz, 6,5 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 159,2; 143,3; 137,0; 132,4; 129,6; 128,8; 127,5; 127,1; 121,7; 113,8; 55,1; 45,4; 21,3.

MS (EI): 317 (M), 160, 146, 91.

EMAR calculado para $C_{17}H_{19}NO_3S = 317,1086$; encontrado: 317,1079.

¹³⁸ Ghorai, M. k.; Kumar, A.; Das, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5441.

(E)-4-metil-N-(3-(naftalen-2-il)alil)benzenosulfonamida - (80h)



Rendimento: 0,053 g (63%). O isômero *trans* foi obtido exclusivamente. O produto **80h** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 7:3 como eluentes, Rf = 0,45), P.F.:

123-124 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,80-7,68 (m, 5H); 7,55 (s, 1H); 7,44-7,36 (m, 3H); 7,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,53 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,08 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,93 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 3,77 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 2,34 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 143,4; 137,0; 133,5; 133,3; 132,9; 129,6; 128,1; 127,9; 127,5; 127,1; 126,4; 126,2; 125,9; 124,4; 123,3; 45,4; 21,3.

MS (EI): 339 (M+2), 338 (M+1), 337 (M).

EMAR calculado para $C_{20}H_{19}NO_2S = 337,1136$; encontrado: 337,1159.

IV (filme, cm^{-1}) = 3228, 3055, 1438, 1322, 1158, 654.

(E)-N-(3-(4-fluorofenil)alil)-4-metilbenzenesulfonamida –(80i)¹³⁹



Rendimento: 0,052 g (69%). O isômero *trans* foi obtido exclusivamente. O produto **80i** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 7:3 como eluentes, Rf = 0,48).

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,29 (d, 8,5 Hz, 2H); 7,23-7,17 (m, 2H); 6,96 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,4 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 5,92 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 3,73 (td, *J* = 6,5 Hz, 1,0 Hz, 2H); 2,41 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 164,2 (d, *J* = 252,0 Hz, 1C); 143,5; 137,0; 132,2 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 131,8; 129,7; 127,9 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 127,1, 123,9; 123,0; 111,5 (d, *J* = 21 Hz, 1C); 43,4; 21,4.

MS (EI): 306 (M+1), 305 (M), 212, 171.

¹³⁹ Busacca, C. A.; Yong, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3947.

EMAR calculado para $C_{16}H_{16}FNO_2S = 305,0886$; encontrado: 305,0898.

N-cinamil-4-metilbenzenosulfonamida - (80j)¹³⁹



Rendimento: 0,051 g (72%). O isômero *trans* foi obtido exclusivamente. O produto **80j** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica

(hexanos:acetato de etila 7:3 como eluentes, Rf = 0,52). P.F.: 107-108 °C.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,30-7,24 (m, 7H); 6,42 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,0 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,69 (sl, 1H); 3,74 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 2,40 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 143,5; 137,0; 136,0; 133,0; 129,7; 128,5; 127,9; 127,1; 126,3; 124,0; 45,4; 21,4.

MS (EI): 289 (M+H +1), 288 (M+H).

EMAR calculado para $C_{16}H_{18}NO_2S$ (M+H) = 288,1053; encontrado: 288,1027.

(E)-N-(3-(4-metoxifenil)alil)formamida – (80k)¹⁴⁰



Rendimento: 0,034 g (72%). O isômero *trans* foi obtido exclusivamente. O produto **80k** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica

(hexanos:acetato de etila 3:2 como eluentes, Rf = 0,35), P.F.: 73-74 $^{\circ}$ C. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C mostram a presença de 2 rotâmeros na proporção 4,7:1.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 8,19 (s, 1H); 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,45 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,14-5,95 (m, 2H); 4,02 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 160,9; 159,3; 132,0; 129,0; 127,5; 122,4; 113,9; 55,2; 40,1.

MS (EI): 192 (M+1), 191 (M), 146, 131, 103.

¹⁴⁰ Schmitz, F. J.; Yalamanchili, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2301.

EMAR calculado para $C_{11}H_{13}NO_2 = 191,0946$; encontrado: 191,0946.

N-cinnamylformamide - (801)¹⁴¹



Rendimento: 0,020 g (52%). O isômero trans foi obtido exclusivamente. O produto 801 foi obtido na forma de um sólido purificação branco após por coluna cromatográfica (hexanos:acetato de etila 3:2 como eluentes, Rf = 0,35). Os espectros de RMN ¹H e 13 C mostram a presença de 2 rotâmeros na proporção 4,96:1.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 8,23 (s, 1H); 7,36-7,23 (m, 5H); 6,53 (d, J = 16.0 Hz, 1H); 6,18 (dt, J = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 5,81 (sl, 1H); 4,08 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

RMN de ${}^{13}C$ (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 160,9; 136,2; 132,5; 128,5; 127,8; 126,3; 124,7; 40,0.

MS (EI): 162 (M+1), 161 (M), 116, 115.

EMAR calculado para $C_{10}H_{11}NO = 161,0841$; encontrado: 161,0843.

(E)-N-(3-(4-metoxifenil)alil)acetamida - (80m)¹⁴²



Rendimento: 0,050 g (99%). Razão *trans:cis:β*-substituído= 91:8:1 (única mancha em CCD). O produto 80m foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna

cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0.49).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,45 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,04 (dt, J = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 5,73 (sl, 1H); 3,99 (t, J = 6,5Hz, 2H); 3,80 (s, 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 169,8; 159,3; 131,8; 129,2; 127,5; 123,1; 113,9; 55.2; 41.7; 23.3.

MS (EI): 206 (M+1), 205 (M), 148, 147.

¹⁴¹ Wolber, E. K. A.; Schmittel, M.; Christoph, R. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 525.

¹⁴² Tung, T.-S.; Tai, C.-S. *Huaxue Xuebao* **1965**, *31*, 253.

EMAR calculado para $C_{12}H_{15}NO_2 = 205,1103$; encontrado: 205,1122.

(E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(4-metoxifenil)alil)acetamida – (80n)



Rendimento: 0,058 g (91%). Razão *trans:cis:* β -substituído = 87:4:9 (única mancha em CCD). O produto **80n** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna

cromatográfica (hexanos:acetato de etila 4:1 como eluentes, Rf = 0,45). P.F.: 91-92 °C. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,40 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,00 (dt, *J* = 6,5 Hz, 16,0 Hz, 1H); 5,62 (sl, 1H); 4,22 (dd, *J* = 6,5 Hz, 1.3 Hz); 3,71 (s, 3H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 159,4; 157,3 (q, *J* = 37,0 Hz, 1C); 133,4; 128,6; 127,6; 120,3; 117,0 (q, *J* = 287,0 Hz, 1C); 113,9; 55,1; 41,9.

MS (EI): 260 (M+1), 259 (M), 148, 147.

EMAR calculado para $C_{12}H_{13}F_{3}NO_{2} = 260,0898$; encontrado: 260,0891.

IV (filme, cm⁻¹) = 3282, 2956, 1702, 1513, 1183, 1162, 1034, 829.

N-(but-3-enil)-4-fluorobenzamida – (83)



Em um balão reacional, sob argônio e agitação magnética, foi adicionado o ácido 4-fluorbenzóico (**71**) (1,4 g, 10 mmol) e CH_2Cl_2 (30 mL). Em seguida, foi adicionado gotaa-gota SOCl₂ (1,08 mL, 15 mmol) recém destilado e DMF (2 gotas). Após o sistema foi aquecido à 80 °C por 24 horas. Ao final deste período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura foi diluída em CH_2Cl_2 e evaporada (3x 20 mL). A evaporação do CH_2Cl_2 auxilia na remoção do excesso de SOCl₂. Em seguida, THF (100 mL) foi adicionado e a mistura reacional foi resfriada à 0 °C. Após, NH₄OH (300 mL, solução 30%) foi adicionada e o meio reacional foi agitado por 1 h. Posteriormente, a mistura foi extraída com EtOAc (3x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄ e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido um sólido branco, a 4fluorbenzamida (81), o qual foi utilizado na próxima etapa sem purificação. A etapa seguinte iniciou-se com a adição de NaH (60% em óleo mineral, 10 mmol, 0.432 g) e DMF (10 mL) a um balão sob argônio e agitação magnética. Em seguida o sistema foi resfriado a 0 °C e uma solução da 4-fluorbenzamida (81) (10 mmol, 1.39 g) preparada anteriormente (em DMF 3 mL), foi adicionada gota-a-gota. A reação foi agitada durante 30 min e 4-bromobut-1-eno (3 mmol, 0.3 mL) dissolvido em DMF (3 mL) foi adicionado gota-a-gota. A reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 30 h. Em seguida uma solução de saturada NH₄CI (20 mL) foi adicionada e a fase orgânica foi extraída com Et₂O (3x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄ e os solventes foram rotaevaporados. O produto 83 foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (3:2). O produto foi obtido como um sólido branco. O rendimento para 83 foi de 31% (0,17 a). P.F.: 44-45 °C.

Rf = 0,53; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,77-7,72 (m, 2H); 7,08 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,19 (sl, 1H); 5,87 (ddt, *J* = 17,0 Hz, 10,4 Hz, 6,5 Hz, 1H); 5,18-5,09 (m, 2H); 3,51 (dt, *J* = 6,5 Hz, 5,7 Hz, 2H); 2,37 (qt, *J* = 6,5 Hz, 1,2 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 166,3; 164,5 (d, *J* = 251,0 Hz, 1C); 135,2, 130,8 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 129,1 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 117,4, 115,5 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 38,8, 33,7.

EM (m/z, ES) 194 (M+H), 174, 152, 123.

EMAR calculado para $C_{11}H_{13}FNO = 194,0976$; encontrado: 194,0974.

IV (filme, cm⁻¹) = 3279, 1634, 1558, 1507, 1330, 1238.

(*E*)-4-fluoro-*N*-(4-(4-metoxifenil)but-3-enil)benzamida (84)



Rendimento: 0,061 g (82%). Razão *trans:cis:* β substituído = 83:6:11 (única mancha em CCD). O produto **84** foi obtido na forma de um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica (hexanos:acetato

de etila 3:2 como eluentes, Rf = 0,48). P.F.: 139-140 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,69-7,64 (m, 2H); 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,00 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,39 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,12 (sl, 1H); 5,98 (dt, *J*¹ = 16,0 Hz e *J*² = 6,5 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,50 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H); 2,43 (qd, *J* = 6,5 Hz, 1,1 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 166,4 (d, *J* = 251,0 Hz, 1C); 159,0; 132,0; 130,8 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 129,8; 129,1 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 127,2; 124,4; 115,5 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 113,9; 55,2; 39,4; 33,0.

MS (EI): 301 (M+H +1), 300 (M+H), 192, 160.

EMAR calculado para $C_{18}H_{19F}NO_2 = 300,1394$; encontrado: 300,1407.

IV (filme, cm⁻¹) = 3292, 2918, 1634, 1550, 1511, 1249.

Reação de diarilação de Heck entre 25 e 46a.



A melhor condição testada para a reação de diarilação está descrita. Em um balão reacional, adicionou-se Pd₂(dba)₃ (4 mol %, 0,010 g), PhCN (1 mL), NaOAc (1,5 mmol, 0,

062 g), alilamina (0,25 mmol, 0,046 g). Por último, adicionou-se o sal de diazônio (0,30 mmol, 0,066 g). Deixou-se o sistema reagir durante 1 hora. Após o consumo total do sal de diazônio, adicionou-se $Pd_2(dba)_3$ (4 mol %, 0,010 g), o sal de diazônio (0,30 mmol, 0,066 g) e aqueceu-se o sistema a 80 °C durante 1,5 horas. Em seguida, adicionou-se ainda o sal de diazônio (0,30 mmol, 0,066 g) e $Pd_2(dba)_3$ (4 mol %, 0,010 g). Após 1,5 horas filtrou-se com sílica o meio reacional e diluiu-se com AcOEt (30 mL) e o solvente foi rotaevaporado. O produto **62** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de hexanos/acetato de etila como eluentes (7:1). O produto foi obtido como um sólido branco. O produto **62** foi obtido em 80% (0,079 g). Os produtos foram separados por HPLC preparativo e foi confirmada a razão **62/93/94** = 85/10/5 tanto por RMN de ¹H quanto pelo cromatograma.

2-(3,3-bis(4-metoxifenil)alil)isoindolina-1,3-diona (62)



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,76-7,75 (m, 2H); 7,64-7,62 (m, 2H); 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 5,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 4,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,70 (s, 3H).

RMN de ¹³C – DEPT 135° (125 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 168,0; 159,2; 158,9; 143,8; 134,5; 133,9; 132,4; 131,2; 131,0; 128,6; 123,1; 120,2; 113,7; 113,4; 55,2; 55,2; 37,7.

MS (EI): 400 (M+1), 399 (M), 252, 237.

EMAR calculado para $C_{25}H_{21}NO_4 = 399,1471$; encontrado: 399,1455.

(Z)-2-(2,3-bis(4-metoxifenil)alil)isoindolina-1,3-diona (93)



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,64-7,62 (m, 2H); 7,55-7,53 (m, 2H); 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,73-6,71 (m, 3H); 4,93 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,66 (s, 3H). RMN de ¹³C – DEPT 135° (125 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 168,1; 158,9; 158,4; 135,3; 133,7; 132,3; 131,8; 130,3; 129,8; 128,0;

123,0; 113,7; 113,6; 55,2; 55,1; 37,8.

EMAR calculado para $C_{25}H_{21}NO_4 = 399,1471$; encontrado: 399,1475.

(E)-2-(2,3-bis(4-metoxifenil)alil)isoindolina-1,3-diona – (94)



RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,74-7,72 (m, 2H); 7,63-7,61 (m, 2H); 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,49 (s, 1H); 4,56 (d, *J* = 1,35 Hz, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,64 (s, 3H). RMN de ¹³C – DEPT 135° (125 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 167,9; 158,8; 158,2; 134,0; 133,8; 131,9; 130,4; 130,3; 130,1; 129;0; 127,3; 123,2; 114,0; 113,2; 55,0; 55,0; 45,2.

EMAR calculado para $C_{25}H_{21}NO_4 = 399,1471$; encontrado: 399,1439.

N-(naftalen-1-ilmetil)prop-2-en-1-amina – (169)¹⁴³



Em um balão reacional, sob agitação magnética, foram adicionados a alilamina (61) (80 mmol, 6,4 mL), K₂CO₃ (12 mmol, 1,65g) e cloreto de metilnaftila 146 (10 mmol,

¹⁴³ Forjan, D. M.; Kontrec, D.; Vinkovic, V. *Chirality* **2006**, *18*, 857.

1,76g). Após, deixou-se o meio reacional reagir por 24 horas. Ao final da reação, o meio reacional foi diluído com EtOAc (100 mL), lavou-se com água e solução saturada de NaCl (20 mL 2x). A fase orgânica foi extraída e foi seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado e seco sob alto vácuo. O produto **145** foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se uma mistura de hexanos/acetato de etila na razão 80:20 como eluentes. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. O rendimento para **145** foi de 96% (1,91 g).

Rf = 0,60; Revelador: ultravioleta e ninidrina.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 8,15-8,12 (m, 1H); 7,90-7,77 (m, 2H); 7,59-7,41 (m, 4H); 6,07 (ddt, *J* = 17,2 Hz, 10,2 Hz, 6,0 Hz, 1H); 5,30-5,19 (m, 2H); 4,25 (s, 2H); 3,41 (dt, *J* = 6,0 Hz, 1,0 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 136,9; 135,9; 133,9; 131,8; 128,7; 127,7; 126,1; 126,1; 125,6; 125,4; 123,7; 116,2; 52,3; 50,84.

EM (m/z, ESI) 198 (M+1), 197 (M), 169, 142, 141.

EMAR calculado para C₁₄H₁₅N: 197,1204; encontrado: 197,1205.

metil alil(naftalen-1-ilmetil)carbamato - (148)



Cloroformato de metila foi adicionado gota-a-gota sobre uma solução da amina **145** (1,97 g, 10 mmol) em Et₂O (50 mL) resfriada a 0 °C. Em seguida, uma solução de NaOH) (0,44 g, 11 mmol, em 5 mL H₂O). A mistura foi agitada a esta temperatura durante 30 mintuos. Após, a fase orgânica foi separada, lavada com uma solução de HCI (4N, 3x 30 mL), H₂O (30 mL) e seca com MgSO₄. Em seguida, o solvente foi rotaevapaorado e seco em alto vácuo. A purificação do composto **148** foi feita por coluna cromatográfica, utilizando-se uma mistura de solventes hexanos/acetato de etila (80:20). Após purificação, o produto foi obtido na forma de um óleo. O produto **148** foi obtido em 96% de rendimento (2,44 g). Rf = 0,55; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C) δ = : 8,09-8,05 (m, 1H); 7,93-7,81 (m, 2H); 7,55-7,34 (m, 4H); 5,81-5,66 (m, 1H); 5,09-5,00 (m, 2H); 4,92 (s, 2H); 3,82 (dt, J = 6,5 Hz, 1 Hz, 2H); 3,69 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C) δ = 155,6; 133,0; 132,9; 132,3; 130,6; 127,7; 127,0; 125,4; 124,9; 124,7; 123,4; 122,3; 115,7; 51,6; 47,8; 46,7.

EM (m/z, ESI) 257 (M+2), 256 (M+1), 255 (M).

EMAR calculado para C₁₆H₁₇NO₂: 255,1259; encontrado: 255,1262.

IV (filme, cm⁻¹) = 2955, 1703, 1472, 1246, 1144, 771.

metil cinamil(naftalen-1-ilmetil)carbamato - (149)



Em um balão reacional, adicionou-se $Pd_2(dba)_3$ (4 mol %, 0,010 g), PhCN (1 mL), NaOAc (0,75 mmol, 0, 062 g), alilamina **148** (0,25 mmol, 0,063 g). Por último, adicionouse o sal de diazônio **46i** (0,30 mmol, 0,057 g). Deixou-se o sistema reagir durante 1 hora sob a temperatura de 80 °C. Após, permitiu-se a temperatura de voltar à ambiente e filtrou-se o meio reacional com sílica e diluiu-se com AcOEt (30 mL) e o solvente foi rotaevaporado. A purificação do composto **149** foi realizada através de coluna cromatográfica, empregando uma mistura de hexanos/acetato de etila (80:20) como eluentes. O produto foi obtido na forma de um óleo, em 85% de rendimento (0,07 g). Rf = 0,50; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (250 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C) δ = 8,13-8,09 (m, 1H); 7,92-7,80 (m, 2H); 7,54-7,40 (m, 4H); 7,26-7,20 (m, 5H); 6,38 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,09 (dt, J = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,99 (s, 2H); 3,99 (dd, J = 6,5 Hz, 1,5 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C) δ = 155,6; 136,0; 132,9; 132,4; 131,0; 130,6; 127,7; 127,5; 127,0; 126,5; 125,4; 124,9; 124,8; 124,7; 124,4; 122,3; 51,6; 47,3; 46,9. EM (m/z, ESI) 333 (M+2), 332 (M+1), 331 (M). EMAR calculado para C₂₂H₂₁NO₂: 331,1572; encontrado: 331,1568. IV (filme, cm⁻¹) = 2924, 2853, 1700, 1469, 1245.

(E)-N-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)-3-fenilprop-2-en-1-amina – (10)¹⁴⁴



Em um balão reacional foi adicionada o carbamato **149** (0,1 mmol, 0,036 g) em THF seco (2 mL). Após o sistema foi resfriado a -78 °C. Em seguida, LiAlH₄ (0,2 mmol, 0,2 mL solução 1M em THF) foi adicionado gota-a-gota. Depois de terminada a adição, o meio reacional foi aquecido a 60 °C e deixou-se reagir por 2,5 horas. Ao final deste período, foi adicionada solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e a fase orgânica foi extraída com EtOAc (3x 20 mL). Após, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado e seco sob alto vácuo. A purificação do composto **10** foi realizada através de coluna cromatográfica, empregando uma mistura de hexanos/acetato de etila (80:20) como eluentes. O produto **10** foi obtido na forma de um óleo, em 87% de rendimento (0,025 g).

Rf = 0,70; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 8,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,80 (dd, *J* = 7,5 Hz, 2,0 Hz); 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,52-7,17 (m, 9H); 6,56 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,35 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,25 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H).

¹⁴⁴ Nishikata, T.; Lipshutz, B. H. Org. Lett. **2009**, *11*, 2377.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 137,0; 134,7, 133,8; 132,6; 132,4; 128,5; 128,4; 127,9; 127,5; 127,4; 127,3; 126,2; 125,8; 125,5; 125,0; 124,5; 60,3; 60,0; 42,4. EM (m/z, ESI) 288 (M+1), 287 (M), 286, 196, 141, 115. EMAR calculado para C₂₁H₂₂N: 288,1752; encontrado: 288,1749.

(E)-N-(3-(3,4-dimetoxifenil)alil)-4-fluorobenzamida – (162)



A purificação do composto **162** foi realizada através de coluna cromatográfica, empregando uma mistura de hexanos/acetato de etila (60:40) como eluentes. O produto foi obtido como um sólido branco, o isômero *trans* foi obtido exclusivamente em 84% de rendimento (0,066 g).

Rf = 0,45; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,84-7,87 (m, 2H); 7,11 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,89-6,77 (m, 3H); 6,50 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,18 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 4,20 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 3,85 (s, 6H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 166,2; 164,5 (d, *J* = 251,0 Hz, 1C); 148,9; 148,9; 132,3; 130,3 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 129,4; 129,2 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 123,1; 119,6; 115,5 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 111,0; 108,6; 55,8; 55,7; 42,2.

EM (m/z, ESI) 316 (M+1), 315 (M), 178,177.

EMAR calculado para C₁₈H₁₈FNO₃: 315,1271; encontrado: 315,1280.

IV (filme, cm⁻¹) = 3297, 2999, 1635, 1571, 1271, 1162, 960, 792.

P.F.: 130-132 °C.



(E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-fluorobenzil)prop-2-en-1-amina - (159)

Em um balão reacional adicionou-se AlCl₃ (0,06 mmol, 0,008 g) em THF (1 mL). Após, resfriou-se o sistema a 0 °C, deixou-se reagir por 5 minutos e adicionou-se gota-agota LiAlH₄ (0,2 mmol, 0,2 mL, solução 2 M em THF). Em seguida, a reação foi agitada por mais 10 minutos. Após, a solução da amida **162** (0,1 mmol, 0,031 g em 1 mL de THF) foi adicionada. A temperatura reacional foi aumentada para a temperatura ambiente e deixou-se reagir por 1,5 horas. Depois deste período, foi adicionada solução de NaHCO₃ e a fase orgânica foi extraída com EtOAc (3x 20 mL). Após, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado e seco sob alto vácuo. A purificação do composto **159** foi realizada através de coluna cromatográfica, empregando uma mistura de hexanos/acetato de etila (60:40) como eluentes. O produto **159** foi obtido na forma de um óleo, em 88% de rendimento (0,026 g).

Rf = 0,30; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,33-7,26 (m, 2H); 7,04-6,79 (m, 5H); 6,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 6,23 (dt, J = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,80 (s, 2H); 3,42 (dd, J = 6,5 Hz, 1,5 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 161,7 (d, *J* = 247,0 Hz, 1C); 148,8; 148,4; 135,8 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 131,0; 129,9; 129,5 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 126,1; 119,2; 114,9 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 110,9; 108,4; 55,6; 55,5; 52,3; 51,0.

EM (m/z, ESI) 302 (M+H), 282, 178, 177.

EMAR calculado para C₁₈H₂₁FNO₂: 302,1551; encontrado: 30,1545.

IV (filme, cm⁻¹) = 2961, 2834, 1513, 1265, 1027, 824.



(E)-metil 2-((3-(3,4-dimetoxifenil)alil)(4-fluorobenzil)amino)acetato - (11)⁵²

Em um balão reacional foi adicionada a amina **159** (0,36 mmol, 0,113 g) e K₂CO₃ (0,79 mmol, 0,11 g) e estes foram agitados até dissolução. Após, adicionou-se o KI (0,126 mmol, 0,021 g) e o cloreto **160** (0,36 mmol, 0,040 g). A reação foi agitada por mais 24 horas à temperatura ambiente. Após este período, foi adicionada solução de NaHCO₃ saturada (2x 20 mL) e extraiu-se a fase orgânica com EtOAc (3x 30 mL). Após, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado e seco sob alto vácuo. A purificação do composto **11** foi realizada através de coluna cromatográfica, empregando uma mistura de hexanos/acetato de etila (70:30) como eluentes. O produto **11** foi obtido na forma de um óleo, em 85% de rendimento (0,114 g).

Rf = 0,55; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,36-7,30 (m, 2H); 7,03 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,95-6,88 (m, 2H); 6,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,47 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,11 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,76 (s, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,39 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 3,34 (s, 2H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 171,7; 162,0 (d, 245,0 Hz, 1C); 148,9; 148,7; 134,2 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 132,9; 130,5 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 129,8; 124,8; 119,5; 115,1 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 110,9; 108,5; 57,4; 56,4; 55,9; 55,7; 53,6; 51,4.

EM (m/z, ESI) 374 (M+1), 373 (M), 354, 264, 178, 177.

EMAR calculado para C₂₁H₂₄FNO₄: 373,1689; encontrado: 373,1679.



(E)-metil-4-((3-(3,4-dimetoxifenil)alil)(4-fluorobenzil)amino)butanoato - (54)⁵⁸

Em um balão reacional, sob argônio e agitação magnética, foi adicionada a amina **159** (0,06 g, 0,2 mmol) e o oxobutanoato (**165**) (0,025 g, 0,25 mmol) em THF (2 mL). Após, adicionou-se NaHB(OAc)₃ (0,042 g, 0,2 mmol) e o meio reacional foi agitado durante 72 horas à temperatura ambiente. Após este período, foi adicionado Et₂O (20 mL) e o meio foi lavado com uma solução de NaHCO₃ saturada (2x 20 mL) e extraiu-se a fase orgânica com Et₂O (3x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com MgSO₄ e o solvente foi evaporado e seco sob alto vácuo. A purificação do composto **54** foi realizada através de coluna cromatográfica, empregando uma mistura de hexanos/acetato de etila (70:30) como eluentes. O produto **54** foi obtido na forma de um óleo, em 88% de rendimento (0,070 g).

Rf = 0,67; Revelador: ultravioleta e permanganato de potássio.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7.31-7.27 (m, 2H); 6.99 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,91-6,87 (m, 2H); 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,43 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,08 (dt, *J* = 16,0 Hz, 6,5 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,57 (s, 2H); 3,19 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 2,49 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,82 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 174,0; 163,4 (d, *J* = 245,0 Hz, 1C); 149,0; 148,8; 135,2 (d, *J* = 3,0 Hz, 1C); 132,2; 130,3 (d, *J* = 8,0 Hz, 1C); 130,1; 125,3; 119,3; 115,0 (d, *J* = 21,0 Hz, 1C); 111,0; 108,6; 57,4; 55,9; 55,9; 55,8; 52,3; 51,4; 31,7; 29,6. EM (m/z, ESI): 401 (M), 292, 250, 178, 177, 109.

EMAR calculado para C₂₃H₂₈FNO₄: 401,2002; encontrado: 401,1982.

N,N-dialilacetamida – (179)¹⁴⁵



Em um balão reacional, sob argônio e agitação magnética, foram adicionados a alilamina **177** (50 mmol, 6,16 mL), Et₃N (55 mmol, 7,65 mL) e Ac₂O (20 mL). Em seguida, o sistema foi refluxado durante 24 horas. Ao final, o solvente foi rotaevaporado, o bruto reacional foi diluído em EtOAc (50 mL), lavado com solução saturada de NaHCO₃ (3x 20 mL) e seco com MgSO₄. Após, o solvente foi rotaevaporado, seco em alto vácuo e purificado por coluna cromatográfica utilizando-se acetato de etila/hexanos como eluente (20/80). O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. O rendimento para o produto **179** foi de 96% (6,67 g).

Rf = 0,65; Revelador: iodo.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 5,84-5,68 (m, 2H); 5,22-5,08 (m, 4H); 4,00-3,85 (m, 4H); 2,1 (s, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 170,2; 132,4; 131,9; 116,5; 115,8; 49,3; 47,1; 20,4.

N,N-bis(3-fenilpropil)acetamida – (183)



¹⁴⁵ Ohmura, N.; Nakamura, A.; Hamasaki, A.; Tokunaga, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5042.

Em um balão reacional, adicionou-se $Pd_2(dba)_3$ (8 mol %, 0,020 g), PhCN (1,0 mL), NaOAc (0,75 mmol, 0,62 g), acetamida **179** (0,25 mmol, 0,06 g). Por último, adicionou-se o sal de diazônio **46i** (0,60 mmol, 0,114 g). Deixou-se o sistema reagir durante 1 hora à temperatura ambiente. Após, o sistema foi purgado com H₂ e foi agitado sob esta atmosfera por 12 horas. Ao término da reação, filtrou-se o meio reacional com sílica e diluiu-se com AcOEt (30 mL) e o solvente foi rotaevaporado. O produto **183** foi obtido como um óleo marrom após purificação por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de solventes hexanos:acetato de etila = 80:20. O rendimento para **183** foi de 0,053 g (72%).

Rf = 0,53; Revelador: ultravioleta e ácido fosfomolíbdico.

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 7,31-7,12 (m, 10 H); 3,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 3,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,58 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H); 1,96 (s, 3H); 1,90-1,77 (m, 4H). RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 170,0; 141,4; 140,5; 128,3; 128,18; 128,11; 128,0; 126,0; 125,6; 47,9; 45,2; 33,1; 32,7; 30,0; 29,0; 21,3. EM (m/z, ESI) 296 (M+1), 254, 136, 119, 91. EMAR calculado para C₂₀H₂₆NO: 296,2014; encontrado: 296,2019.

N-etil-3-fenil-N-(3-fenilpropil)propan-1-amina - (56)⁶⁵



Em um balão reacional adicionou-se $AICI_3$ (0,06 mmol, 0,008g) em THF (1 mL). Após, resfriou-se o sistema a -0 °C, deixou-se reagir por 5 minutos e adicionou-se gota-agota LiAIH₄ (0,2 mmol, 0,2 mL, solução 2 M em THF). Em seguida, a reação foi agitada por mais 10 minutos. Após, a solução de amida **183** (0,1 mmol, 0,029 g) em THF (1 mL) foi adicionada. Permitiu-se a temperatura chegar a ambiente e deixou-se reagir por 1,5 horas. Depois deste período, foi adicionada solução de NaHCO₃ (20 mL) e a fase orgânica foi extraída com EtOAc (3x 20 mL). Após, a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado e o resíduo seco sob alto vácuo. A purificação do produto **56** foi feita através de coluna cromatográfica, utilizando-se acetato de etila/hexanos como eluentes (50:50). O produto **56** foi obtido na forma de um óleo marrom, com rendimento de 96% (0,026 g).

Rf = 0,35; Revelador: ultravioleta e ácido fosfomolíbdico.

RMN de ¹H (250 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ = 7,26-7,09 (m, 10H); 2,57-2,38 (m, 10H); 1,76-1,64 (m, 4H); 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ = 143,2; 129,4; 129,3; 126,8; 53,6; 48,3; 34,7; 28,9; 11,5.

EM (m/z, ESI): 282 (M+1), 164, 119, 91.

EMAR calculado para C₂₀H₂₈N: 282,2222; encontrado: 282,2232.

(R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)prop-2-en-1-amina - (205)¹⁴⁶



Em um balão reacional, sob argônio e agitação magnética foram adicionados a amina **187** (0,48 mL,3,0 mmol), Et₃N (0,44 mL, 3,2 mmol) e THF (6 mL). Em seguida foi adicionado o brometo de alila **66** (0,26 mL, 0,3 mmol). O sistema reacional foi agitado por 12 horas. Após, foi adicionado EtOAc (20 mL) e a reação foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (3x 10 mL) e seca com MgSO₄. O solvente foi rotaevaporado e seco sob alto vácuo. A purificação do composto **205** foi por coluna cormatrogáfica

¹⁴⁶ Kwon, S.-H.; Lee, H.-J.; Cho, C.-W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 315.

utilizando-se acetato de etila/hexanos (40:60). O produto **205** foi obtido na forma de oléo amarelo, em 85% de rendimento (0,53 g).

Rf = 0,55; Revelador: ultravioleta e ninidrina.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +11,2^{\circ} (c2,03, \text{MeOH}).$

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 8,12 (d, *J* =7,6 Hz, 1H); 7,80-7,76 (m, 1H); 7,67-7,61 (m, 2H); 7,43-7,37 (m, 3H); 5,90 (ddt, *J* = 17,0 Hz, 10,4 Hz, 6,5 Hz, 1H); 5,13-5,00 (m, 2H); 4,60 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H); 3,15-3,12 (m, 2H); 1,43 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ = 140,8; 136,8; 133,7; 131,1; 128,7; 126,9; 125,4; 125,0; 122,7; 122,4; 115,4; 52,5; 50,1; 23,3.

(R)-N-allil-N-(1-(naftalen-1-il)etil)formamida – (210)



A um balão reacional foram adicionados Ac₂O (141 mmol, 14 mL) e HCOOH (142 mmol, 5,35 mL). Em seguida o sistema foi aquecido a 60 °C e foi agitado a esta temperatura por 1 hora. Após, o sistema reacional foi resfriado a 0 °C e foi adicionada a amina **205** (5,45 mmol, 1,15 g). Posteriormente, a reação foi aquecida a 50 °C e foi agitada por 1 hora. Ao final deste período, os solventes foram rotaevaporados e a reação foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (3x 30 mL) e seca com MgSO₄. O solvente foi rotaevaporado e o bruto reacional foi seco em alto vácuo. A purificação do composto **210** foi feita através de coluna cromatográfica utilizando-se acetato de etila/hexanos (40:60). O produto **210** foi obtido como um óleo incolor, em 90% de rendimento (1,17 g).

Rf = 0,70; Revelador: ultravioleta e iodo. $[\alpha]_D^{20} = +122,8^{\circ} (c 0,57, MeOH).$ RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C - rotâmeros). O espectro de RMN ¹H mostra a presença de 2 rotâmeros na proporção 0,34:0,66. δ = 8,55 (s, 0,34H); 8,20 (s, 0,66H); 8,01-7,82 (m, 3H); 7,57-7,42 (m, 4H); 6,42 (q, *J* = 7,0 Hz, 0,66H); 5,73-5,21 (m, 1,34H); 5,01-4,81 (m, 2H); 4,01-3,93 (m, 0,34H); 3,66-3,29 (m, 1,66H); 1,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 1,69 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ = 8,36 (s, 1H); 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,94-7,86 (m, 2H); 7,64-7,48 (m, 4H); 5,95 (sl, 1H); 5,55-5,44 (m, 1H); 4,94-4,84 (m, 2H); 3,68 (s, 2H); 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C - rotâmeros) δ = 162,4; 162,4; 135,5; 135,2;134,7, 133,6; 133,3; 133,1; 131,2; 130,7; 128,7; 128,5; 128,4; 126,3; 125,6; 125,6; 125,0; 124,9; 124,3; 122,8; 122,6; 116,3; 116,1; 51,7; 45,4; 42,8; 19,7; 17,0.

EM (m/z, ESI): 240 (M+1), 155.

EMAR calculado para C₁₆H₁₈NO: 240,1383; encontrado: 240,1378.

IV (filme, cm⁻¹) = 1666, 1512, 1395, 1222, 1182.

Reação de Heck entre 210 e 46p



Em um balão reacional, adicionou-se Pd₂(dba)₃ (4 mol %, 0,010g), PhCN (1,0 mL), NaOAc (0,75 mmol, 0,62 g), a formamida **210** (0,25 mmol, 0,06 g). Por último, adicionouse o sal de diazônio **46p** (0,30 mmol, 0,078 g). Deixou-se o sistema reagir durante 1 hora à temperatura ambiente. Ao término da reação, filtrou-se o meio reacional com sílica e diluiu-se com AcOEt (30 mL) e o solvente foi rotaevaporado. O produto **211** foi obtido como um óleo marrom após purificação por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de solventes hexanos:acetato de etila = 60:40. O rendimento foi de 0,091 g (98%).

(*R*,*E*)-*N*-(1-(naftalen-1-il)etil)-*N*-(3-(3-(trifluorometil)fenil)alil)formamida – (211)



Rf = 0,65; Revelador: ultravioleta e ácido fosfomolíbdico. $[\alpha]_{D}^{20} = +4,5^{\circ} (c \ 0,42, MeOH).$

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 ^oC - rotâmeros). O espectro de RMN ¹H mostra a presenca de 2 rotâmeros na proporção

0,40:0,60. δ = 8,62 (s, 0,4 H); 8,26 (s, 0,6H); 8,0 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,6H); 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,4H); 7,81-7,74 (m, 2H); 7,59-7,38 (m, 5H); 7,30-7,25 (m, 1,2 H); 7,15-7,12 (m, 0,8H); 7,01 (s, 1H); 6,47 (q, *J* = 6,9 Hz, 0,6H); 6,01-5,87(m, 1H); 5,74 (dt, *J* = 6,4 Hz, 16,0 Hz, 0,4H); 5,56 (q, *J* = 7,0 Hz, 0,4H); 5,40 (dt, *J* = 6,4 Hz, 16,0 Hz, 0,6H); 4,17 (dd, *J* = 5,7 Hz, 16,0 Hz, 0,4H); 3,71-3,61 (m, 1,6H); 1,82 (d, *J* = 7,0 Hz, 1,2H); 1,71 (d, *J* = 7,0 Hz, 1,8H). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C). δ = 8,43 (sl, 1H); 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,83 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,56-7,38 (m, 5H); 7,27-7,21 (m, 2H); 6,18 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,00 (sl, 1H); 5,78-5,72 (m, 1H); 3,91-3,78 (m, 2H); 1,75 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C - rotâmeros) δ = 162,7; 162,6; 137,2; 137,0; 135,0; 134,8; 133,3; 133,1; 131,4; 130,9; 129,6; 129,4; 129,3; 129,0 (q, *J* = 31,0 Hz, 1C); 128,9; 128,7; 128,5; 128,4; 127,5; 126,4; 125,6; 125,1; 125,1; 124,7 (q, *J* = 272,0 Hz, 1C); 124,5; 123,6 (q, *J* = 3,5 Hz, 1C); 122,9; 122,8; 121,9 (q, *J* = 3,5 Hz, 1C); 51,6; 45,3; 44,6; 41,5; 19,5; 16,8.

EM (m/z, ESI): 384 (M+1), 309, 230, 155.

EMAR calculado para C₂₃H₂₁F₃NO: 384,1573; encontrado: 384,1575.

IV (filme, cm⁻¹) = 1666, 1512, 1395, 1331, 1164, 1124.

241



(R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-N-(3-(3-(trifluorometil)fenil)propil)formamida – (212)

Em um balão reacional, adicionou-se $Pd_2(dba)_3$ (4 mol %, 0,010g), PhCN (1,0 mL), NaOAc (0,75 mmol, 0,62 g), formamida **210** (0,25 mmol, 0,06 g). Por último, adicionou-se o sal de diazônio **46p** (0,30 mmol, 0,078 g). Deixou-se o sistema reagir durante 1 hora à temperatura ambiente. Após, o sistema foi purgado com H₂ e foi agitado sob esta atmosfera por 12 horas. Ao término da reação, filtrou-se o meio reacional com sílica e diluiu-se com AcOEt (30 mL) e o solvente foi rotaevaporado. O produto **212** foi obtido como um óleo marrom após purificação por coluna cromatográfica utilizando-se uma mistura de solventes hexanos:acetato de etila = 60:40. O rendimento foi de 0,092 g (98%).



Rf = 0,65; Revelador: ultravioleta e ácido fosfomolíbdico. $[\alpha]_D^{20} = +41,7$ ° (*c* 0,55, MeOH).

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD, 25 °C - rotâmeros). O espectro de RMN ¹H mostra a presença de 2 rotâmeros na proporção

0,40:0,60. δ = 8,64 (s, 0,40 H); 8,19 (s, 0,6H); 8,06-8,02 (m, 1H); 7,92-7,85 (m, 2H); 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 0,6H); 7,59-7,55 (m, 1H); 7,54-7,49 (m, 1,4H); 7,48-7,43 (m, 1H); 7,40-7,37 (m, 1H); 7,33-7,26 (m, 1H); 6,97-6,95 (m, 0,8H); 6,80-6,79 (m, 1,2H); 6,39 (q, *J* = 7,0 Hz, 0,6H); 5,75 (q, *J* = 7,0 Hz, 0,4H); 3,41-3,35 (m, 0,4H); 3,14 (dt, *J* = 6,7 Hz, 14,7 Hz, 0,6H); 3,03 (dd, *J* = 7,8 Hz, 14,7 Hz, 0,6H); 2,94-2,89 (m, 0,4H); 2,26-2,09 (m, 2H); 1,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 1,2H); 1,66 (d, *J* = 7,0 Hz, 1,8H); 1,26-1,18 (m, 0,4H); 0,92-0,84 (m, 1,6H).

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C - rotâmeros). O espectro de RMN ¹H mostra a presença de 2 rotâmeros na proporção 0,46:0,54. δ = 8,61 (s, 0,46 H); 8,21 (s, 0,54H); 8,09-8,05 (m, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,63-7,37 (m, 6H); 7,18 (s, 1H);

7,04 (s, 1H); 6,29 (s, 0,54H); 5,68 (s, 0,46H); 3,29 (s, 0,46H); 3,06 (s, 0,54H); 2,31-2,26 (m, 2H); 1,72 (s, 1,38H); 1,63 (s, 1,62H); 1,26-1,12 (m, 2H).

RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO- d_6 , 25 °C - rotâmeros) δ = 165,5, 165,2; 144,0; 143,5; 135,9; 135,8; 135,4; 135,2; 133,4; 132,9; 132,8; 131,5 (q, *J* = 31,0 Hz, 1C); 130,3; 130,2; 130,1; 129,9; 127,9; 127,8; 127,2; 127,1; 126,3; 126,1; 125,7; 125,7 (q, *J* = 271,0 Hz, 1C); 125,6 (q, *J* = 3,5 Hz,1C); 124,2; 123,7; 123,6 (q, *J* = 3,5 Hz, 1C); 54,4; 47,5; 44,6; 41,7; 33,8; 33,4; 33,1; 30,7; 20,0; 17,1.

EM (m/z, ESI): 386 (M+1), 258, 232, 212, 155.

EMAR calculado para C₂₃H₂₃F₃NO: 386,1732; encontrado: 386,1729.

IV (filme, cm^{-1}) = 1665, 1329, 1163, 1122, 1073.

(R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina cloridrato - (56)⁷⁶



Em um tubo reacional, sob agitação magnética, foi adicionado o aduto reduzido **212** (0,077 g, 0,2 mmol) e HCl concentrado (1 mL). Após, o sistema foi aquecido à temperatura de refluxo durante 12 horas. Ao final, o solvente foi rotaevaporado com auxílio de tolueno eo resíduo foi seco em alto vácuo. A purificação do produto foi efetuada através de cromatografia em sílica gel, utilizando-se uma mistura de solventes de acetato de etila/metanol (90/10). O rendimento para esta etapa foi quantitativa (0,078 g). O produto **56** foi obtido na forma de um sólido branco.

Rf = 0,30; Revelador: ultravioleta e ninidrina.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -27,4^{\circ} (c \, 0,51 \text{ MeOH}).$

RMN de ¹H (600 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ = 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,95 (dd, *J* = 3,7 Hz, 7,9 Hz, 2H); 7,77 (d, *J* = 7,1 Hz,1H); 7,65-7,56 (m, 3H); 7,45-7,36 (m, 4H); 5,38 (d, *J* = 6,5 C) = 6,5 C) = 6,5 C)

Hz,1H); 3,11-3,06 (m, 1H); 2,90-2,85 (m, 1H); 2,70 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,04-2,02 (m, 2H); 1,80 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (150 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ = 142,9; 135,5; 134,2; 133,2; 132,1; 131,8 (q, J =

32,0 Hz, 1C); 131,0; 130,4; 128,5; 127,5; 126,6; 126,0 (q, *J* = 272,0 Hz, 1C); 125,6 (q, *J* = 3,5 Hz, 1C); 125,0 (q, *J* = 3,5Hz, 1C); 123,1; 54,2; 46,8; 33,2; 28,9; 20,2.

EM (m/z, ESI): 358 (M+1), 239, 204, 155, 122.

EMAR calculado para $CH_{23}F_3N$: 358,1783; encontrado: 358,1819.

Capítulo 2: Uso de Líquidos Iônicos na Reação de Heck com Sais de Arenodiazônio Visando à Síntese de Compostos Bioativos

2-carboxilato (S)-metil 5-oxopirrolidina (267)¹⁴⁷

O ácido *L*-piroglutâmico (**266**) (3,9 g, 30 mmol) e metanol (30 mL) foram adicionados a um balão flambado, sob argônio e agitação magnética. O sistema reacional foi resfriado à -20 °C (banho com gelo seco e CCl₄). Em seguida foi adicionado gota-a-gota o recém destilado SOCl₂ (2.5 mL, 33 mmol) e a reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 3h sob esta temperatura. Após, o solvente foi removido no rotaevaporador e o bruto reacional foi diluído em CHCl₃ (30 mL). Em seguida, o bruto reacional foi lavado com uma solução saturada de NaHCO₃ (3 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com

¹⁴⁷ Moro, A. V. *Tese de Doutorado*, IQ/Unicamp, abril de 2010.

MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo, o qual foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação (4,07 g, 95% de rendimento).

[α]_D²⁰ = +0,7 (*c* 2,4, H₂O). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,36 (sl, 1H); 4,26-4,31 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,15-2,49 (m, 4H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 179,9; 172,8; 55,3; 52,3; 29,0; 24,4.

1,2-dicarboxilato-(S)-1-tert-butil 2-metil 5-oxopirrolidina – (268)¹⁴⁶



A lactama **267** (9.4 g, 66 mmol) e CH₃CN seca (180 mL) foram adicionados a um balão flambado, sob agitação magnética e argônio. Em seguida, DMAP (0,4 g, 3,28 mmol) e di-*tert*-butil dicarbonato (16,3 g, 75 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 3h. Após, o solvente foi removido sob pressão reduzida e diluído com Et₂O (100 mL). Em seguida, a fase orgânica foi lavada com ácido cítrico (3x 80 mL) e solução saturada de NaCl (80 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e o solvente foi rotaevaporado, fornecendo um resíduo sólido, o qual foi purificado por coluna cromatográfica (hexanes:acetato de etila 50:50). O produto **268** foi obtido na forma de um sólido branco (12,83 g, 80% de rendimento).

Rf 0,50. Revelador = iodo. $[\alpha]_D^{20} = -32,7 \ (c \ 1,14, CHCl_3).$ RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 4,59 \ (dd, J = 3,0 \ Hz, 9,3 \ Hz, 1H); 3,76 \ (s, 3H); 2,68-2,21 \ (m, 3H); 2,06-1,95 \ (m, 1H); 1,46 \ (s,9H).$ RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 172,8; 171,3; 148,5; 82,7; 58,2; 51,9; 30,5; 27,2; 20,8.$



(S)-1-tert-butil 2-metil 2,3-diidro-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato – (270)¹⁴⁶

Em um balão reacional sob atmosfera de argônio, foi preparada uma solução do éster **268** (1,8 g, 7,4 mmol) em etanol (45 mL). O sistema reacional foi resfriado a -23 °C e boroidreto de sódio (2,3 g, 60 mmol) foi adicionado lentamente. Após 10 minutos, iniciou-se a adição controlada de uma solução de HCl 4 M. Cabe salientar que essa adição deve ser realizada durante 1,5 horas, com adições a cada 5 minutos. Após esse período, verteu-se essa solução ácida sobre gelo e extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio (3 x30 mL). O lactamol obtido **269** foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

Em um balão sob atmosfera de argônio, adicionou-se o lactamol bruto **269**, tolueno (42 mL) e 2,4-lutidina (4,2 mL, 36 mmol). Essa solução foi resfriada à -23 °C e uma solução de TFAA 1 M em tolueno (7 mL, 7 mmol) foi adicionada. O banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida à temperatura ambiente por uma hora. Para finalizar a reação, esta foi aquecida a 140 °C durante 20 minutos. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto foi diretamente purificado por cromatografia "flash" utilizando-se como eluente hexano:acetato de etila (80:20). Após as duas etapas reacionais o produto **270** foi obtido na forma de um óleo incolor, com 74 % de rendimento (1,24 g).

Rf 0,38. Revelador = iodo ou ultravioleta.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -74,4^{\circ} (c 2,45, CHCl_3).$

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ = 6,51-6,39 (m, 1H); 4,83 (s, 1H); 4,54-4,45 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,02-2,86 (m, 1H); 2,59-2,48 (m, 1H); 1,40 (s, 4H); 1,36 (s, 5H). RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃, rotâmeros) δ = 172,0; 171,8; 151,0; 129,6; 104,7; 80,5; 80,4; 58,0; 57,5; 51,9; 51,8; 35,1; 33,9; 27,9; 27,8.

EM (m/z, ESI) 228 (M+1), 128, 100, 68.

EMAR calculado para C₁₁H₁₈NO₄: 228,1230; encontrado: 228,1214.

(S)-tert-butil 2-(hidroximetil)-2,3-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato - (264)¹⁴⁸



O éster **270** (0,394 g, 1,74 mmol), THF seco (5 mL) e EtOH seco (10 mL) foram adicionados a um balão reacional, flambado, sob argônio e agitação magnética. Após, CaCl₂ (0,56 g, 5,1 mmol) foi adicionado e após sua dissolução, NaBH₄ (0,46 g, 12 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e após este período, uma solução de K₂CO₃ 2M (12 mL) foi adicionada. Em seguida, a reação foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (12 mL) e a fase orgânica foi extraída com EtOAc (3x 20 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO₄ e o solvente foi rotaevaporado, fornecendo um resíduo sólido, o qual foi purificado por coluna cromatográfica (eluentes hexanos:acetato de etila 50:50). Rendimento para **264** foi de 74%, 0,25 g.

Rf = 0,57. Revelador: iodo.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -137.8 \circ (c \, 0.95, \text{MeOH}).$

RMN de ¹H (250 MHz, C₆D₆, 25 °C - rotâmeros) δ = 6,31 (sl, 1H); 4,50 (sl, 1H); 4,40-4,13 (m, 2H); 3,75-3,68 (m, 1H); 3,54-3,45 (m, 1H); 2,30-2,19 (m, 1H); 1,80-1,71 (m, 1H); 1,32 (s, 9H).

RMN de ¹H (250 MHz, C₆D₆, 57 °C - rotâmeros) δ = 6,64 (s, 1H); 4,62 (s, 1H); 4,15-4,08 (m,1H); 3,69-3,60 (m, 1H); 3,53-3,51 (m, 2H); 2,46-2,39 (m, 1H); 2,13-2,07 (m, 1H); 1,32 (s, 9H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, C₆D₆, 57 °C - rotâmeros) δ = 153,2; 130,1; 106,6; 80,6; 65,5; 59,9; 33,3; 28,2.

EM (m/z, ESI): 222 (M+23), 166, 122.

¹⁴⁸ Costenaro, E. R. *Tese de Doutorado*, IQ/Unicamp, outubro de 2005.

EMAR calculado para C₁₀H₁₇NNaO₃: 222,1101; encontrado: 222,1110.



Reação de Heck entre o enecarbamato 264 e 46r.

A uma solução do hidróxi enecarbamato **264** (0,507 g; 2,86 mmol) em 30 mL acetonitrila seca foi adicionada uma mistura de *p*-(BzOCONH)-C₆H₄N₂BF₄ **46r** (0,975 g, 2,86 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,033 g, 0,0286 mmol) e NaOAc anidro (0,704 g, 8,58 mmol). A mistura começou a ficar preta e pôde-se visualizar as bolhas de nitrogênio que vão sendo liberadas. A reação foi agitada durante 1 hora, quando a placa CCD indicou o consumo total da olefina **264**. O solvente foi rotaevaporado e o resíduo dissolvido em EtOAc (50 mL). Esta solução foi então filtrada com sílica e o resíduo foi concentrado no rotaevaporador. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica (EtOAc/hexanos = 1/2). Os produtos **217a** e **271b** foram obtidos na fórmula de sólidos amarelo-claros, com rendimento de 81% para os dois isômeros (razão *cis:trans* = 55:45).

(2*S*,5*S*)-*tert*-butil 2-(4-(((benziloxi)carbonil)amino)fenil)-5-(hidroximetil)-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato – (271a)



Rf 0,53. Revelador = ácido fosfomolíbdico, ultravioleta. $[\alpha]_D^{20} = -371,7^{\circ} (c 1,62, MeOH).$

 $\begin{bmatrix} & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & &$

3H); 4,95-4,91 (m, 2H); 3,87-3,83 (m, 1H); 3,77 (dd, *J* = 6,4 Hz, 11,5 Hz, 1H); 1,12 (s, 9H).

RMN de ¹H (500 MHz, C₆D₆, 57 °C - rotâmeros) δ = 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,22 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,14-7,08 (m, 3H); 6,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 6,28 (s, 1H); 5,25 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 5,09-5,05 (m, 3H); 4,90 (s, 1H); 4,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 3,87-3,83 (m, 1H); 3,77-3,74 (m, 1H); 1,14 (s, 9H).

RMN de ¹³C (125 MHz, C₆D₆, 57 °C - rotâmeros) δ = 155,9; 153,3; 137,9; 137,5; 136,9; 131,9; 128,7; 128,5; 128,34; 128,31; 128,1; 127,9; 127,4; 118,8; 80,2; 69,4; 69,3; 67,1; 67,0; 28,9.

EM (m/z, El) 447 (M+23), 391, 347.

EMAR: calculado para C₂₄H₂₈NaN₂O₅: 447,1890; encontrado: 447,1854.

IV (filme, cm⁻¹) 3443, 2960, 16702, 1673, 1439.

(2*R*,5*S*)-*tert*-butil 2-(4-(((benziloxi)carbonil)amino)fenil)-5-(hidroximetil)-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato – (271b)



Rf 0,61. Revelador = ácido fosfomolíbdico, ultravioleta. [α]_D²⁰ = +11,2 ° (*c* 1,40, MeOH).

RMN de ¹H (250 MHz, CD₃OD, 25 °C - rotâmeros) δ = 7,41-7,25 (m, 9H); 5,94-5,91 (m, 1H); 5,80-5,77 (m, 1H); 5,45-5,41 (m, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,61-4,57 (m, 1H); 3,95-3,59 (m, 2H); 1,45-1,29 (m, 9H).

RMN de ¹H (250 MHz, CD₃OD, 57 °C - rotâmeros) δ = 7,38-7,24 (m, 9H); 5,93-5,90 (m, 1H); 5,78-5,75 (m, 1H); 5,44 (s, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,62 (s, 1H); 3,90 (dd, *J* = 4,7 Hz, 11,0 Hz, 1H); 3,69 (dd, *J* = 5,8 Hz, 11,0 Hz, 1H); 1,34 (s, 9H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CD₃OD, 57 °C - rotâmeros) δ = 157,0; 156,0; 139,3; 138,2; 137,9; 132,1; 129,5; 129,0; 128,9; 128,7; 128,0; 120,2; 81,7; 70,1; 68,6; 67,7; 66,2; 28,7.

EM (m/z, EI) 447 (M+23), 392, 347.

EMAR: calculado para C₂₄H₂₈NaN₂O₅: 447,1890; encontrado: 447,1918.

IV (filme, cm⁻¹) 3320, 1698,1672, 1538, 1399, 1221, 1052, 831.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-*tert*-butil 2-(4-(((benziloxi)carbonil)amino)fenil)-3,4-diidroxi-5-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato – (272)



Em um balão reacional, sob atmosfera de argônio e agitação magnética foi adicionado o aduto de Heck **271b** (1,73 g, 5 mmol) em H₂O/acetona/*t*-BuOH (10,5 mL/5,55 mL/1,75 mL). Após, óxido de *N*-metil-morfolina (1,75 g, 15 mmol) e uma solução de OsO₄ em *t*-BuOH (2,5% wt, 2,56 g, 0,25 mmol) foram adicionados. Posteriormente, a reação foi agitada por 48 h e após, uma solução saturada de bissulfito de sódio (30 mL) foi adicionada e o sistema foi agitado por 30 minutos. Em seguida, a fase orgânica foi extraída com EtOAc (3x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sob MgSO₄ e o solvente foi rotaevaporado, fornecendo um óleo, o qual foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se uma mistura de acetato de etila/metanol (97:3). O rendimento para **272** foi de 77%, 1,76 g.

Rf = 0,60; Revelador: ultravioleta e ácido fosfomolíbdico.

 $[\alpha]_D^{20} = -20.8^{\circ} (c2.11, \text{MeOH}).$

RMN de ¹H (250 MHz, CD₃OD, 25 °C - rotâmeros) δ = 7,40-7,25 (m, 9H); 5,16 (s, 2H); 4,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,11-4,01 (m, 2H); 3,88-3,82 (m, 3H); 1,23 (s, 9H).

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD, 57 °C - rotâmeros) δ = 7,40-7,26 (m, 9H); 5,16 (s, 2H); 4,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 4,01 (sl, 1H); 4,03 (dd, *J* = 4,2 Hz, 6,3 Hz, 1H); 3,85-3,81 (m, 3H); 1,23 (s, 9H).

RMN de ¹³C (62,5 MHz, CD₃OD, 57 °C - rotâmeros) δ = 157,5; 155,9; 138,8; 138,2; 138,0; 129,4; 129,0; 128,8; 127,7; 120,2; 81,4; 79,5; 73,3; 67,9; 67,6; 67,3; 63,3; 28,5. EM (m/z, ESI) 481 (M+23), 425, 381.

EMAR calculado para C₂₄H₃₀N₂NaO₇: 481,1951; encontrado: 481,1976.

IV (filme, cm⁻¹) = 3331, 2975, 1696, 1668, 1535, 1407, 1227, 1055.

(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-*tert*-butil 4-(4-(((benziloxi)carbonil)amino)fenil)-6-(hidroximetil)-2,2dimetildiidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrol-5(4H)-carboxilato – (273)



Em um balão reacional sob atmosfera de argônio e agitação magnética foram adicionados o triol **272** (0,458 g, 1 mmol), ácido *p*-toluenosulfônico (0,1 mmol, 0,172 g) e 2,2-dimetoxipropano (4,29 mL, 35 mmol) em acetona seca (5 mL). Após, a reação foi agitada por 12h à temperatura ambiente. Em seguida, uma solução saturada de NaHCO₃ (25 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com EtOAc (3x 25 mL). A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO₄ e o solvente foi rotaevaporado, fornecendo um óleo, o qual foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se acetato de etila como eluente. O rendimento para **273** foi de 90%, 0,448 g.

Rf 0,43. Revelador = ultravioleta e ácido fosfomolíbdico.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -20.8^{\circ} (c 2.11, \text{MeOH}).$

RMN de ¹H (250 MHz, CD₃OD, 25 °C - rotâmeros) δ = 7,43-7,29 (m, 7H); 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 5,16 (s, 2H); 4,83 (s, 1H); 4,73-4,71 (m, 2H); 4,14 (dd, *J* = 4,4 Hz, 7,4 Hz, 1H); 3,75 (dd, *J* = 4,4 Hz, 10,8 Hz, 1H); 3,51 (sl, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,33 (s, 12H).

RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD, 57 °C - rotâmeros) δ = 7,44-7,30 (m, 7H); 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 5,19 (s, 2H); 4,93 (s, 1H); 4,75-4,72 (m, 2H); 4,18 (dd, *J* = 4,7 Hz, 7,2 Hz, 1H); 3,78 (dd, *J* = 4,7 Hz, 10,8 Hz, 1H); 3,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 1,55 (s, 3H); 1,38-1,36 (m, 12H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CD₃OD, 57 °C - rotâmeros) δ = 156,7; 155,9; 139,2; 138,1; 129,5; 129,1; 128,9; 127,6; 120,1; 113,1; 88,1; 81,7; 67,6; 63,0; 28,6; 27,9; 25,7. EM (m/z, ESI) 521 (M+23), 465, 421.

EMAR calculado para $C_{27}H_{34}N_2NaO_7$: 521,2264; encontrado: 521, 2282.

IV (filme, cm⁻¹) = 2971, 1733, 1701, 1539, 1397, 1223, 1066.

(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-*tert*-butil-4 (4-(((benziloxi)carbonil)amino)fenil)-2,2-dimetil-6-((undeciloxi)metil)diidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-*c*]pirrol-5(4H)-carboxilato – (275)



O acetonídeo **273** (0,074 g, 0,15 mmol) e DMF (1 mL) foram adicionados a um balão reacional equipado com barra magnética e sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente. Após, NaH (60% em oleo mineral, 0,20 mmol, 0,08 g) e iodeto de tetrabutilamônio (10 mol%, 0,015 mmol, 0,004g) foram adicionados. Após, o sistema foi agitado por 15 minutos e, depois deste tempo, o iodononano (0,2 mmol, 0,039 mL) foi adicionado. A reação foi agitada durante 12h à temperatura ambiente. Ao final da reação, uma solução saturada NH₄Cl (10 mL) foi adicionada e a fase orgânica foi extraída com EtOAc (3x 15 mL) e seca com MgSO₄. O solvente foi rotaevaporado e o produto foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se como eluentes hexanos:acetato de etila = 60:40. O rendimento para **275** foi de 91% (0,088 g).

Rf 0,55. Revelador = ultravioleta e ácido fosfomolíbdico.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -6.7 \circ (c \, 0.82, \text{MeOH}).$

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C - rotâmeros) δ = 7,34-7,28 (m, 7H); 7,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 5,16 (s, 2H); 5,03 (sl, 1H); 4,64-4,52 (m, 2H); 4,32 (s, 1H); 3,93 (s, 1H); 3,81-3,77 (m, 1H); 3,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,61 (s, 3H); 1,55-1,52 (m, 2H); 1,36-1,25 (m, 28H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, 57 °C - rotâmeros) δ = 7,30-7,24 (m, 7H); 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,12 (s, 2H); 5,01 (s, 1H); 4,61 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 4,50 (d, *J* = 4,1Hz, 1H); 4,30-4,27 (m, 1H); 3,87-3,86 (m, 1H); 3,76-3,72 (m, 1H); 3,65 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,57 (s, 3H); 1,53-1,50 (m, 2H); 1,33-1,23 (m, 28H), 0,87 (t, *J* = 8,5 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 57 °C - rotâmeros) δ = 155,9; 155,4; 141,1; 139,3; 136,8; 128,3; 127,8; 127,6; 127,3; 126,2; 112,3; 86,4; 81,5; 80,9; 68,5; 67,1; 66,5; 64,7; 50,5; 31,8; 29,5; 29,2; 28,3; 28,1; 27,5; 26,6; 25,5; 22,6; 13,9. EM (m/z, ESI) 675 (M+23), 619, 575, 338. EMAR calculado para C₃₈H₅₆N₂NaO₇: 675,3985; encontrado: 675,4017. IV (filme, cm⁻¹) = 1720, 1701, 1515, 399, 1289, 1066, 765.

(2*R*,5*S*)-*tert*-butil 2-(4-(((benziloxi)carbonil)(undecil)amino)fenil)-5-((undeciloxi)metil)-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato – (277)



O aduto **271b** (0,212 g, 0,5 mmol) e DMF (5 mL) foram adicionados a um balão reacional equipado com barra magnética e sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente. Após, NaH (60% em oleo mineral, 0,6 mmol, 0,2 g) foi adicionado. Após, o sistema foi agitado por 15 minutos e, depois deste tempo, o iodononano (0,55 mmol, 0,10 mL) foi adicionado. A reação foi agitada durante 12h à temperatura ambiente e uma solução saturada NH₄Cl (10 mL) foi adicionada e a fase orgânica foi extraída com EtOAc (3x 15 mL) e seca com MgSO₄. Em seguida o solvente foi rotaevaporado e purificado por coluna cromatográfica, utilizando-se como eluentes hexanos:acetato de etila = 80:20. O produto **277** foi obtido na forma de um óleo marron, em 49% de rendimento (0,179 g).



Rf 0,6. Revelador = ultravioleta e ácido fosfomolíbdico. $[\alpha]_D^{20} = +36,8^{\circ} (c 1,6, MeOH).$

RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25 °C - rotâmeros) δ = 7,35

(d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,27-7,25 (m, 5H); 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 5,97 (dt, *J* = 1,6 Hz, 6,2 Hz, 1H); 5,77-5,70 (m, 1H); 5,56 (s, 0,35 H); 5,38 (s, 0,65 H); 5,12 (s, 2H); 4,72-4,66 (m,
1H); 3,91-3,80 (m, 1H); 3,68-3,62 (m, 2,65 H); 3,50-3,45 (m, 2,35 H); 1,61-1,46 (m, 4H); 1,25-1,24 (m, 41 H); 0,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 6H).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃, 57 °C - rotâmeros) δ = 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,29-7,23 (m, 5H); 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 5,96 (dt, *J* = 2,0 Hz, 6,2 Hz, 1H); 5,71 (sl, 1H); 5,55 (sl, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,70 (sl, 1H); 3,89-3,80 (m, 1H); 3,64-3,62 (m, 3H); 3,50-3,45 (m, 2H); 1,58 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H); 1,54-1,52 (m, 2H); 1,29-1,22 (m, 41 H); 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H). RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃, 57 °C - rotâmeros) δ = 155,4; 154,5; 141,0; 136,9; 130,1; 128,4; 128,3; 127,8; 127,7; 127,5; 126,8; 79,8; 72,4; 71,7; 68,7; 67,0; 65,0; 50,5; 31,8; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 28,3; 26,7; 26,1; 22,6; 13,9. EM (m/z, ESI) 733 (M+1), 633.

EMAR calculado para C₄₆H₇₃N₂O₅: 733,5514; encontrado: 733, 5671.

IV (filme, cm⁻¹) = 1703, 1690,1609, 1513, 1384, 1289, 1174.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-*tert*-butil 2-(4-(((benziloxi)carbonil)(undecil)amino)fenil)-3,4-diidroxi-5-((undeciloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato – (279)



Em um balão reacional flambado, sob atmosfera de argônio e agitação magnética foi adicionado o éter **278** (0,073 g, 0,1 mmol) em H₂O/acetona/*t*-BuOH (0,21 mL/0,11 mL/0,035 mL). Após, óxido de *N*-metil-morfolina (0,035 g, 0,3 mmol) e uma solução de OsO₄ em *t*-BuOH (2,5% wt, 0,051 g, 0,005 mmol) foram adicionados. Posteriormente, a reação foi agitada por 48 h e então uma solução saturada de bissulfito de sódio (2 mL) foi adicionada. O sistema foi agitado por 30 minutos. Em seguida a fase orgânica foi extraída com EtOAc (3x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sob MgSO₄ e o solvente foi rotaevaporado, fornecendo um óleo, o qual foi purificado por coluna

cromatográfica, utilizando-se uma mistura de acetato de etila/hexanos (7/3). O rendimento para **279** foi de 76%, 0,076 g.

Rf 0,35. Revelador = ultravioleta e ácido fosfomolíbdico.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -28,0^{\circ} (c \, 0,2 \text{ MeOH}).$

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃, 25 °C - rotâmeros) δ = 7,33-7,26 (m, 7H); 7,12 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,75 (s, 0,21H); 4,48 (s, 0,79 H); 4,18 (s, 2H); 3,99 (s,1H); 3,78 (sl, 2H); 3,64 (sl, 2H); 3,50-3,48 (m, 2H); 2,95-2,70 (m, 2H); 1,57 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,50 (sl, 2H); 1,31-1,22 (m, 35H); 1,08 (s, 6H); 0,87 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃, 25 °C - rotâmeros) δ = 155,5; 155,0; 140,8; 136,7; 128,3; 127,8; 127,6; 127,1; 126,8; 79,9; 78,4; 73,5; 71,7; 70,7; 67,0; 66,6; 63,7; 50,6; 31,9; 29,8; 29,7; 29,67; 29,63; 29,60; 29,5; 29,33; 29,30; 28,3; 27,9; 26,6; 26,2; 22,6; 14,1.

EM (m/z, ESI): 767 (M+1), 711, 667.

EMAR calculado para $C_{46}H_{75}N_2O_7$: 767,5569; encontrado: 767, 5538.

IV (filme, cm⁻¹) = 2926, 2855, 1703, 1692, 1515, 1403, 1366, 1291, 1148.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-(4-(undecilamino)fenil)-5-((undeciloxi)metil)pirrolidina-3,4-diol diidrocloridrato – (281)



A um balão reacional, sob argônio e agitação magnética foi adicionada um solução do diol **279** (0,114 g, 0,15 mmol) em EtOH (3 mL). Em seguida foram adicionados Pd/C (30% wt, 0,0056 g, 5 mol%), Pd(OH)₂ (20% wt, 0,0096 g, 5 mol%) e AcOH (3 gotas). Após, o sistema foi purgado com hidrogênio e a reação foi agitada por 12 horas à temperatura ambiente. Ao final, a reação foi diluída com EtOAc (15 mL) e filtrada sob celite[®]. O solvente foi rotaevaporado e o resíduo seco em alto vácuo. Posteriormente, o

produto foi diluído em THF e foi adicionado HCI (1N, 1 mL). Em seguida, o sistema foi aquecido à temperatura de refluxo e após 12 horas de reação, o solvente foi rotaevaporado. Após, foi efetuada a purificação do *C*-azanucleosídeo por coluna cromatográfica, empregando EtOAC e metanol como solvente (95:5). O produto **281** foi obtido na forma de um sólido marron (0,059 g, 66% de rendimento).

Rf 0,15. Revelador = ultravioleta e ninidrina.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -19,5^{\circ} (c \, 0,23 \text{ MeOH}).$

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ = 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 4,56 (s, 2H); 4,24 (s, 1H); 3,83-3,73 (m, 4H); 3,59-3,48 (m, 3H); 3,39-3,31 (m, 2H); 1,72-1,62 (m,4H); 1,39-1,28 (m, 32H); 0,88 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ = 131,5; 122,0; 76,0; 73,5; 72,9; 68,7; 66,3; 65,2; 33,1; 33,0; 30,8; 30,7; 30,7; 30,7; 30,5; 30,5; 30,4; 30,3; 27,9; 27,4; 27,1; 23,7; 14,4.

EMAR calculado para $C_{33}H_{61}N_2O_3$: 533,4677; encontrado: 533,4644.

IV (filme, cm⁻¹) = 3338, 2924, 2854, 1583, 1520, 1463, 1126.

Espectros Selecionados























































































































































































