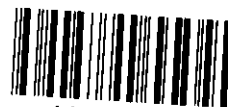


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA



1150054981



IQ
T/UNICAMP P278e 2

**“ESTUDO DA REAÇÃO DE ARILAÇÃO DE HECK
DE ENECARBAMATOS, ENAMIDAS E ENOLÉTERES ENDOCÍCLICOS
UTILIZANDO SAIS DE DIAZÔNIO.”**

DANIELA DA CUNHA SOUZA PATTO

TESE DE DOUTORADO

PROF. Dr. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA

ORIENTADOR

DATA	ICB
CONTINUAÇÃO	1/10/03
EX	
NUMERO	54984
DE	16.124103
C	☐
D	☒
ECO	R\$ 11,00
FA	02/08/03
CPD	

BIB ID 297155

CM001H5019-0

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

P278e

Patto, Daniela da Cunha Souza

Estudo da reação de Heck com sais de diazônio e enecarbamatos, enamidas e enoléteres endocíclicos / Daniela da Cunha Souza Patto. -- Campinas, SP: [s.n], 2003.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Reação de Heck. 2. Enecarbamatos.
3. Sais de arenodiazônio. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.



"Grande espírito
Assegure que eu não critique
meu vizinho
Antes de ter andado uma milha
com seus mocassins."

Autor desconhecido





Dedico este trabalho a todos que fizeram parte da minha vida nestes últimos 4 anos, principalmente a minha família e especialmente:

Aos meus pais, **Ulysses** e **Altina** que me ensinaram a lutar pela vida e viver todos os dias intensamente como se fosse o último, pois pode não existir um amanhã.

Ao Sergio (Belli Occhi) por trazer de volta o meu sorriso e por me fazer acreditar no amor e que somos duas metades da mesma maçã, grazie di esistere.

À Maria Helena S. Patto (Tia Nena) por sempre ter cuidado de mim, me ouvido e apoiado nos piores e no melhores momentos.

Ao Eliseu (papà) e Eloísa (mamma) por estarem sempre presentes me aconselhando desde assuntos do coração até nos grandes dilemas de ordem química.

Ao Geraldo S Patto (Tio Ge) e Gilda Leal Patto (Du) por transformarem todos os dias em que passamos juntos em dias de festa.

À Vovó Yone por ser a grande responsável pela existência desta família.

À minha irmã Alice Patto Gomes Ferreira por me dar a maior de todas as alegrias, o convívio com o Marcinho, num momento muito difícil.

Ao Dr. Carlos Alexandre Cerny que me ensinou que lutar é preciso, mesmo a derrota sendo quase certa.

À minha amiga Vânia, companheira de grandes jornadas e grandes descobertas, que me ensinou que além de inteligente também posso cuidar do meu lado mulher.





AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Carlos Roque pela orientação na realização deste projeto e pelo exemplo de dedicação à Química Orgânica.

Ao Instituto de Química e seus professores, técnicos e funcionários.

Ao Prof. Jairton Dupont (UFRGS) pela doação do catalisador paladaciclo e do líquido iônico.

Ao Aarão e Jayne por terem me apoiado e acreditado na minha capacidade desde os tempos de graduação.

Especialmente ao Sergio “Belli Occhi” por todo apoio, incentivo, amor, paciência, e principalmente ao patrocínio as idas a congressos.

Aos amigos de ontem, hoje e sempre Mary Anne (a enantiomera) e Nunes, pela compreensão e apoio nas horas difíceis, mesmo de longe.

Ao Edson pela verdadeira amizade, demonstrando o seu apoio em todos os momentos, nos acidentes de carro, perda de parentes, nas horas de dúvida, sem falar no apoio químico. –Sem você e o Elias eu teria desistido!

Ao Elias II pela amizade, sempre me incentivando em momentos de desânimo, elogiando o meu trabalho e me fazendo acreditar que eu era capaz. Além da troca de experiências e informações dentro e fora do laboratório. –Sem você e o Edson eu teria desistido!

Ao Davi pela grande demonstração de amizade e confiança durante todo o período de convivência.

Ao meu “amigo da Heck” Angelo por ter tido tanta paciência lendo, corrigindo e depois discutindo comigo cada detalhe da redação deste trabalho.





Ao Ariel por ter sido amigo e ter me dado suporte quando eu já não estava mais em Campinas.

À Kezia pela amizade, hospedagem, companheirismo, apoio e suporte técnico.

À Pat, e Claudia Urbano pela amizade, companheirismo e compreensão.

Aos demais membros do grupo.

A todos dos grupos do Prof. Pilli e Prof. Fernando Coelho que contribuíram com a troca de informações e um reagente e outro.

À Jimena por ter me ensinado uma Arte e à Juliana por ter feito eu me apaixonar por ela.

À Vânia e Sheila principalmente pela amizade nas horas de descontração.

À Marina, Isabel, Nádia, Maria Cláudia, Michele e Milena, pelo companheirismo e descontração nas tardes de sábado e pelos passeios em São Paulo.

Ao CNPq e Fapesp pelo apoio financeiro.

E finalmente, à Isis e Osíris, por todos os objetivos alcançados.

ESTUDO DA REAÇÃO DE HECK COM SAIS DE DIAZÔNIO E ENECARBAMATOS, ENAMIDAS E ENOLÉTERES ENDOCÍCLICOS

A arilação de Heck de enecarbamatos, enamidas e enoléteres com sais de diazônio foi investigada de forma sistemática objetivando futuras aplicações sintéticas. A aplicação de sais de diazônio nesta reação oferece diversas vantagens sobre a Heck tradicional, tais como condições suaves de reação e livres de fosfinas, além do curto tempo de reação. Nosso interesse nesta reação deriva da importância biológica e farmacológica das diversas classes de heterociclos e alcalóides de potencial aplicação terapêutica.

Submetemos enecarbamatos de 5 membros a reação de Heck com diferentes sais de diazônio, contendo grupos doadores de elétrons, grupos retiradores de elétrons ($R=OMe$, H , Cl , F , NO_2 , CO_2Me), ou mesmo sem substituintes. Com $R=OMe$ o rendimento da reação foi de 86%, com $R=H$ o rendimento foi de 80%, porém grupos retiradores de elétrons causam decréscimo acentuado no rendimento da reação, de 80 para até 8%.

Nas arilações de enamidas e os enoléteres endocíclicos observamos a mesma tendência reacional. Os rendimentos da reação das enamidas se mantiveram entre 75 e 90% para $R=OMe$, H ou mesmo Cl , porém caíram para 40% quando $R=F$. Novamente, não observamos reação com sais de diazônio contendo $R=NO_2$ e CO_2Me . Enoléteres endocíclicos reagiram bem com sais de diazônio contendo grupos doadores de elétrons (95-98% para $R=OMe$ e H), porém não observamos reação quando $R=Cl$, NO_2 e CO_2Me .

Enecarbamatos endocíclicos de 6 membros, também foram avaliados quanto a arilação de Heck, porém diferentemente dos enecarbamatos de 5 membros levaram a misturas de três regioisômeros. Diversas condições reacionais foram testadas procurando controlar a isomerização da ligação dupla, com relativo sucesso. Enoléteres de 6 membros tiveram comportamento análogo aos enecarbamatos.

Os enecarbamatos de 7 membros apresentaram um comportamento semelhante aos de 5 membros, fornecendo basicamente um único produto de reação. Os rendimentos variaram entre 72-97% dependendo da natureza do sal de diazônio.

Através deste estudo ficou demonstrado que reação de arilação de Heck de enecarbamatos, enamidas e enoléteres endocíclicos com sais de tetrafluoroborato

diazônio é um processo sintético viável e com grande potencial. Com exceção dos sistemas de 6 membros, a reação de arilação fornece basicamente um único produto em rendimentos de moderados a excelentes, dependendo da natureza do substituinte no sal de diazônio empregado.

Os resultados alcançados neste estudo permitiram também comparar melhor a reação de arilação de Heck empregando sais de diazônio com as arilações tradicionais empregando haletos de arila e triflatos de arila. Observa-se fortes indicações de que a arilação de Heck de olefinas ricas em eletrons envolve um mecanismo iônico, com a participação de um intermediário paládio cationico estabilizado parcialmente pelo solvente da reação e pelo substituinte do anel aromático do sal de diazônio empregado.

ABSTRACT

The Heck arylation of olefins with aryltriflates and arylhalides is a well-established synthetic methodology for C-C bond formation. The Heck arylation employing diazonium salts (Heck-Matsuda reaction) is a much less explored methodology but offers a number of advantages over the traditional Heck protocol. These advantages comprise its mildness, shorter reaction times, and phosphine-free conditions. Despite several applications of the Heck reaction to the synthesis of a number of biologically important heterocycles and alkaloids by our research a systematic investigation of this reaction was still needed.

Therefore, we decided to carry out a study to probe the scope of the Heck arylation with aryldiazonium tetrafluoroborates employing endocyclic enecarbamates, enamides and enol ethers as olefin partners. We also tested several different reaction variables in order to find optimum reaction conditions.

First, a series of endocyclic enecarbamates, enamides and enolethers of varying ring size were synthesized and submitted to the Heck-Matsuda arylation. Also examined were: the stoichiometry of reaction, the electronic characteristic of the substituents on the diazonium salt, the catalyst, the amount of catalyst used, the temperature, the solvent and the use of additives.

For the five-membered enecarbamate, we noticed that yields of the Heck reaction depend on the nature of the aryldiazonium salt. Yields are usually good to high (60-86%) with electron-donating substituents on aryldiazonium salt ($R=OMe, H, Me$), whereas electron-withdrawing groups ($R=Cl, F$) led to a decrease in yields (8-40%).

For enamides yields ranged from good to excellent (75-90%) when $R=OMe, Me, H$ or Cl . Strong electron-withdrawing groups such as fluor led to a sharp decrease in yields (40%). No reaction was observed when $R=NO_2$ or CO_2Me . Endocyclic enolethers reacted smoothly with aryldiazonium salts bearing electron-donating substituents (95-98% for $R=OMe, H$). However no reaction was observed when $R=Cl, NO_2$ or CO_2Me .

Six-membered endocyclic enecarbamates were equally reactive but contrary to five membered enecarbamates they provided mixtures of regioisomer in variable ratios. Several reaction conditions had been tested in an attempt to control the isomerization of the

double bond, with only moderate success. The use of paladacycle, at 110°C, gave the arylated enecarbamate as the major Heck adduct. Six-membered enoethers were as reactive as six-membered enecarbamates toward arylation.

Seven-membered enecarbamates behaved similarly to five-membered enecarbamates. Heck arylation with diazonium salts afforded essentially a single regioisomer in good to excellent yields (72-97%).

Heck arylation of the electron rich enecarbamates, enamides and enoethers with aryl diazonium salts is an effective arylation protocol with great synthetic potential. With exception of six-membered system, Heck arylations produced a single regioisomeric adduct in good to excellent yields.

Enecarbamates are more sensitive to electronic nature of the substituent on the aryl diazonium salts, whereas the less electron-rich enamides and enol ethers seem less sensitive to such effects.

The results obtained in this study had also allowed a better comparison between Heck arylation with diazonium salts and Heck arylation with halides and trifates. We observed strong indications that the Heck arylation with electron-rich olefins involves a ionic mechanism, with the participation of a cationic palladium intermediate, partially stabilized for the solvent.

Curriculum Vitae

Abril/2003

Dados Pessoais

Nome Daniela da Cunha Souza Patto
Nascimento 08/09/1971 - São Paulo/SP - Brasil
CPF 15011414817

Formação Acadêmica/Titulação

- 1998 - Doutorado em Química.
2003 Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil
Título: Estudo da Reação de Arilação de Heck de Enecarbamatos, Enamidas e Enoléteres Endocíclicos Utilizando Sais de Diazônio, Ano de obtenção: 2003
Orientador: Carlos Roque Duarte Correia
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 1995 - Mestrado em Química.
1998 Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil
Título: Síntese de monossacarídeos a partir de alfa-aminoácidos. Síntese da aza-ribose a partir de enecarbamatos endocíclicos enantioméricamente puros.", Ano de obtenção: 1998
Orientador: Carlos Roque Duarte Correia
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 1990 - Graduação em Engenharia Química.
1994 Faculdade de Engenharia Química de Lorena, FAENQUIL, Lorena, Brasil
Título: Síntese da Metacaína
Orientador: Antônio Aarão Serra
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 1987 - Ensino Médio (2o grau).
1989 Escola Henriqueta Vialta Saad, SAAD, Brasil
- 1978 - Ensino Fundamental (1o grau).
1986 Scuola Media Statale Felice Maritano, SMSFM, Itália
-

Outras produções técnicas

1.
PATTO, D. C. S., CORREIA, C. R. D.
Estudo da Reação de Heck envolvendo enecarbamatos endocíclicos, enamidas e enoléteres., 2002. (Congresso, Apresentação de Trabalho)
2.
PATTO, D. C. S., CORREIA, C. R. D.
A Study of the Heck Arylation of Endocyclic Enecarbamates, Enol Ethers and Enamides with Arenediazonium Salts, 2001. (Congresso, Apresentação de Trabalho)

3.
PATTO, D. C. S., CORREIA, C. R. D.
Estudo da reação de Heck de enecarbamatos endocíclicos de 5,6 e 7 membros com sais de diazônio, 2001. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
4.
PATTO, D. C. S., SEVERINO, E. A., CARPES, M. J. S., COSTENARO, E. R., CORREIA, C. R. D.
Heck arylation of endocyclic enecarbamates with diazonium salts. Scope and synthetic applications., 2001. (Simpósio,Apresentação de Trabalho)
5.
PATTO, D. C. S., CORREIA, C. R. D.
Azasugar from alfa-aminoacids. Synthesis of aza-ribose from enantiomerically pure endocyclic enecarbamates., 1998. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
6.
PATTO, D. C. S., POHLIT, A. M., CORREIA, C. R. D.
Enecarbamatos endocíclicos em síntese orgânica: Estudos sobre a síntese de derivados de aza-açúcares de cinco membros, 3-hidroxibulgecinóides e síntese da 2,3-trans-3,4-cis-diidroxiprolina., 1997. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
7.
PATTO, D. C. S., OLIVEIRA, D. F., CORREIA, C. R. D.
Synthesis of enantiomerically pure endocyclic enecarbamates and applications to the synthesis of alkaloids and neuroexcitatory alfa-aminoacids., 1996. (Congresso,Apresentação de Trabalho)
8.
PATTO, D. C. S., BARBOZA, J. C. S., SERRA, A. A., SILVA, O. L., FERREIRA, M. R.
Processo para obtenção de anestésico, 1994. (Congresso,Apresentação de Trabalho)

INDICE

INTRODUÇÃO	01
A reação de Heck	01
Mecanismo geral da reação de Heck	02
Mecanismo da reação de Heck com olefinas cíclicas	06
Introdução de sais de diazônio na reação de Heck	07
O mecanismo da reação de Heck empregando sais de diazônio	10
Reações de Heck com sais de diazônio	12
Síntese da (-)-codonopsina e da (-)-codonopsinina	19
Síntese do baclofeno e do homobaclofeno	21
OBJETIVOS	22
RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
Síntese de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros	24
Estudos preliminares da reação de Heck com anéis de 5 membros	25
Mecanismo proposto	30
Estudo da variação do substituinte do sal de diazônio	31
Estudo da variação do grupo protetor do átomo de nitrogênio	34
Variação da posição do substituinte no anel benzênico do sal de diazônio	45
Estudo da base utilizada no ciclo catalítico	47
Estudo da influência do catalisador na reação de Heck	49
Estudo da influência do solvente na reação de Heck	50
Estudo da reação de Heck com enecarbamatos endocíclicos de 6 membros	55
Estudo da variação do sal de diazônio com anéis de 6 membros	68
Estudo da reação de Heck com um enecarbamato de 6 membros substituído	70
Estudo da reação de Heck utilizando uma enamida de 6 membros	74
Síntese de enecarbamatos endocíclicos de 7 membros	76
Estudos preliminares da reação de Heck com anéis de 7 membros	77
Estudo da variação do sal de diazônio com anéis de 7 membros	80
Conclusões	82
Materiais e métodos	84

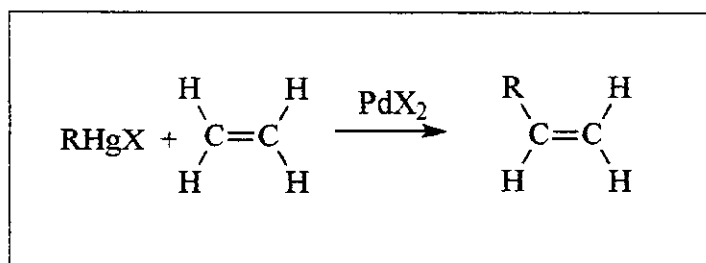
Procedimento geral para síntese de sais de diazônio	87
Procedimento geral para a reação de Heck	88
Procedimento para a reação de Heck tradicional	88
Procedimento utilizado para remoção do grupo Boc	142
Síntese do Composto <u>58</u>	172
Síntese do Composto <u>59</u>	172
Síntese do Composto <u>60</u>	173
Síntese do Composto <u>61</u>	174
Hidrogenação de olefinas	178
Síntese do Composto <u>65</u>	183
Síntese do Composto <u>66</u>	184
Síntese do Composto <u>67</u>	188
Construção da curva de calibração	214
REFERÊNCIAS	216

INTRODUÇÃO

Atualmente a reação de Heck¹, arilação e vinilação de olefinas catalisadas por paládio, tem sido uma poderosa ferramenta em química orgânica. Desde sua descoberta na década de 60^{2,3} a reação tem sofrido várias modificações, principalmente quanto ao solvente, catalisador e aditivos, os quais melhoraram não somente a eficiência e os recursos sintéticos, mas também tem proporcionado estratégias para o controle da régio- e estereosseletividade, onde aplicável. Como resultado, a reação de Heck é um dos métodos de formação de ligação C-C catalisado por metal de transição mais utilizado em síntese orgânica.

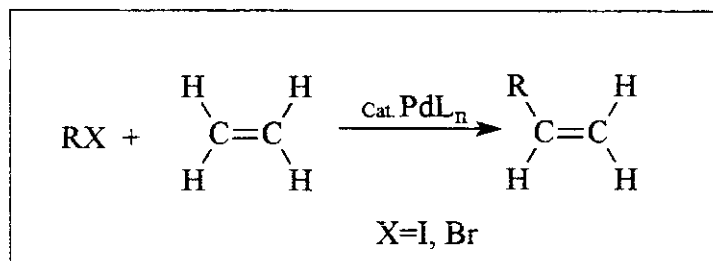
A Reação de Heck

A Reação de Heck foi descoberta no final da década de 60 independentemente por Mizoroki² e Heck³. O primeiro experimento foi realizado utilizando cloreto de fenilmercúrio, cloreto de paládio, em acetonitrila, sob 1 atm de etileno a temperatura ambiente. A reação ocorria em condições suaves, com alcenos, dienos e alcinos mesmo na presença de outros grupos funcionais. Porém, os dois maiores problemas desta reação eram o preço e a toxicidade dos reagentes de mercúrio, além da necessidade de quantidades estequiométricas de paládio, bastante caro⁴ (esquema 1).



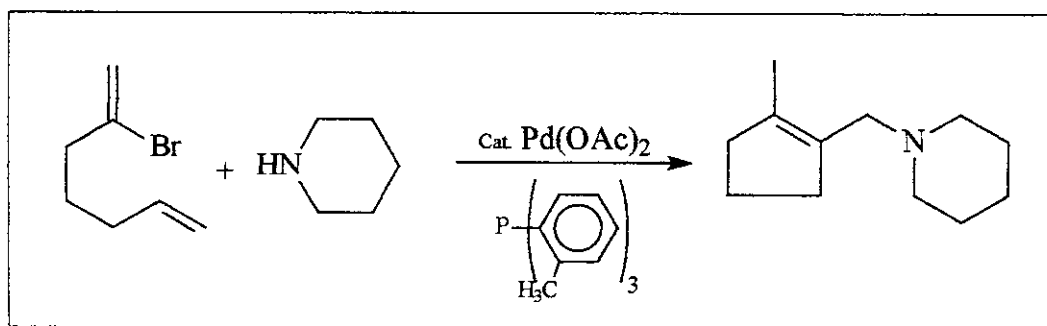
Esquema 1

Na década de 70, surgiram publicações utilizando o paládio em quantidade catalítica e os sais de mercúrio foram substituídos por haletos de arila^{4,5}. Nesta mesma década, iniciaram os estudos utilizando fosfinas como ligante quiral^{6,7} (esquema 2).



Esquema 2

Na década de 80, surgiu a primeira reação de Heck intramolecular⁸ (esquema 3). Somente em 1989 surgiu o primeiro exemplo bem sucedido da reação de Heck assimétrica, permitindo gerar centros terciários ou quaternários com excessos enantioméricos maiores ou igual a 80%. Os exemplos relatados envolvem reações intramoleculares, como o fechamento de anéis^{1b}.



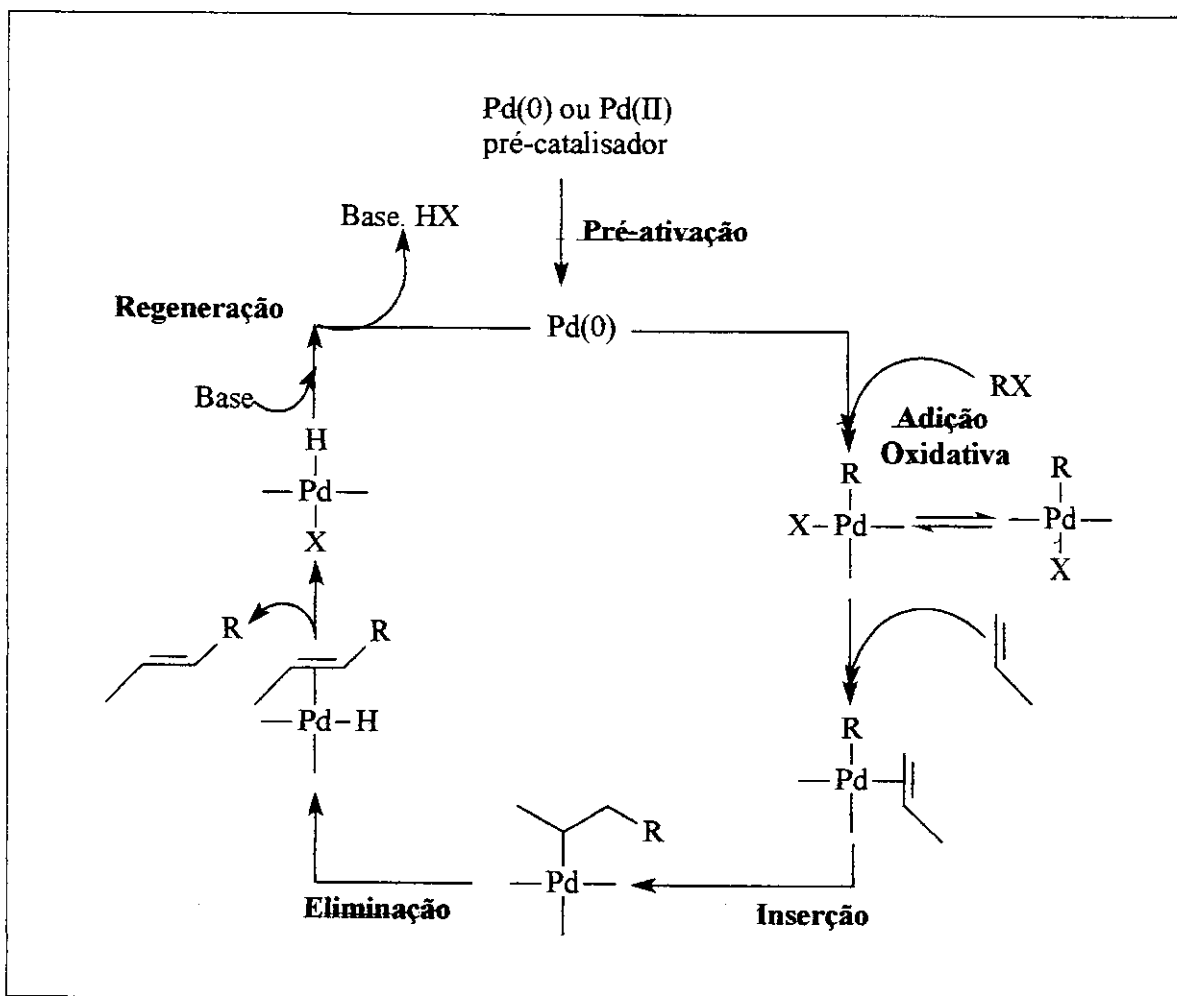
Esquema 3

Somente na década de 90 surgiram discussões mecanísticas mais precisas abordando aspectos relevantes como a régio e enantiosseletividade da reação de Heck.

Mecanismo geral da reação de Heck.

O mecanismo da reação de Heck clássico utilizando fosfinas, pode ser explicado através de um ciclo catalítico (esquema 4). O ciclo catalítico é dirigido pela reatividade do

paládio, e está relacionado a habilidade da espécie Pd(0) em sofrer adição oxidativa com várias ligações C-X.

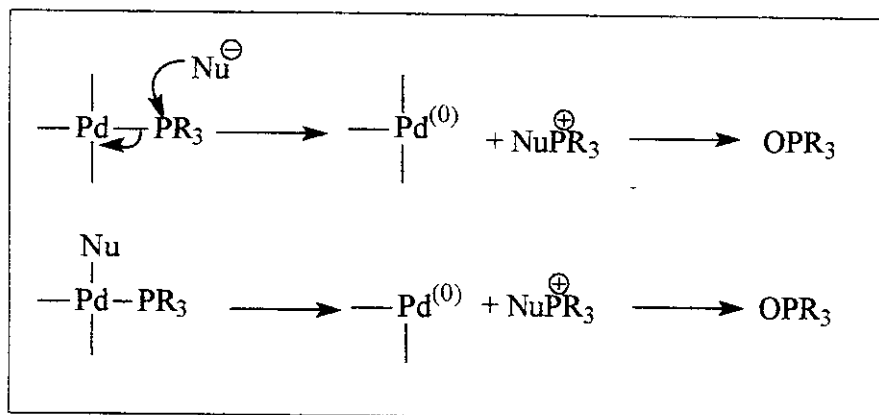


Esquema 4

A etapa de **pré-ativação** é a entrada do ciclo catalítico, incluindo a redução de complexos de Pd(II) a Pd(0), gerando espécies ativas do catalisador através de trocas de equilíbrio com ligantes. A pré-ativação têm sido muito estudada por Amatore e Jutand e colaboradores⁹ em reações assistidas por fosfinas.

A redução primária do Pd(II) à Pd(0) é, provavelmente, realizada pela fosfina, quando esta é utilizada como ligante¹⁰⁻¹². Esta redução é assistida por nucleófilos e os mais utilizados são: hidróxidos¹³, íons alcóxidos¹⁴, água¹⁵ e íons acetatos¹¹. Pode estar ocorrendo

um ataque de um nucleófilo a fosfina coordenada ao paládio, ou uma eliminação redutiva, gerando um fosfônio intermediário e um óxido de fosfina nos dois casos (esquema 5).



Esquema 5

Em sistemas livres de fosfinas, a redução do Pd(II) pode ser efetuado por aminas, se forem utilizadas como base, ou pela própria olefina. É interessante notar que nem Et₃N ou a olefina têm influência detectada na redução do catalisador na presença de fosfinas¹².

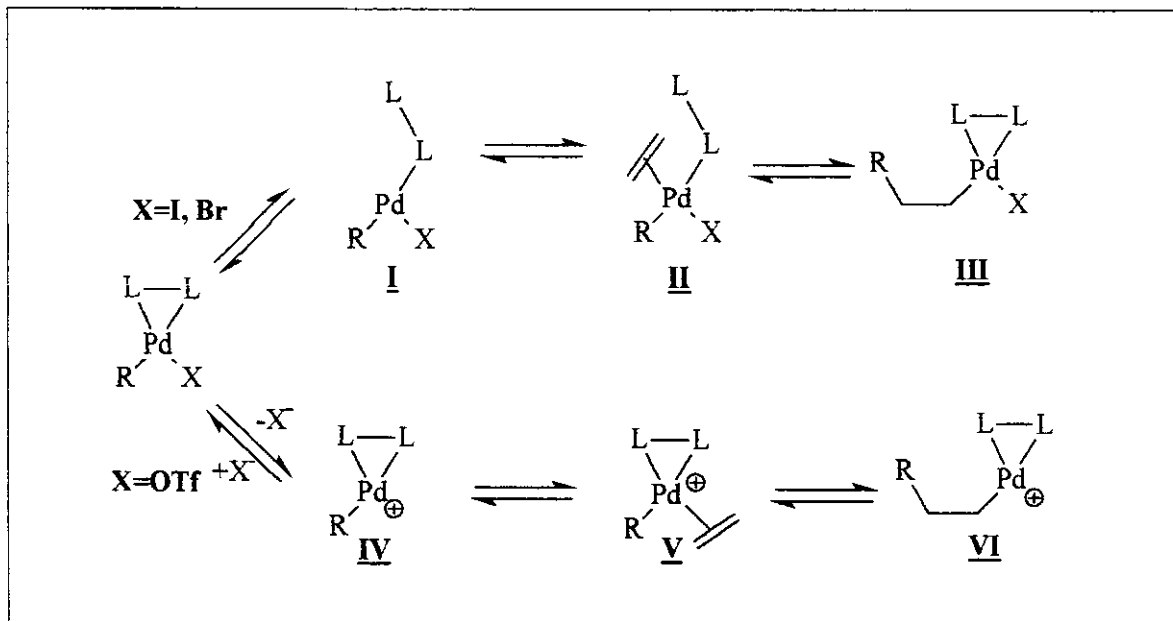
A **adição oxidativa** ocorre como um processo concertado onde a ruptura da ligação C-X é sincronizada com a formação da ligação M-C e M-X. A adição oxidativa é pouco sensível a presença de substituintes no sistema insaturado e muito sensível a natureza do grupo de saída e força da ligação C-X e M-X. A ordem de reatividade para adição oxidativa é: I >> OTf > Br >> Cl¹⁶, não havendo precedentes na substituição nucleofílica no carbono sp², que de maneira geral, apresenta ordem oposta de reatividade como grupos abandonadores.

Em muitos casos, o produto isolado da adição oxidativa possui geometria *trans*. Acredita-se que o complexo *cis* seja formado primeiramente e isomerize para o aduto *trans*, através de uma associação-pseudorotação-dissociação.

A **inserção** é a etapa de formação do produto no ciclo de Heck, onde uma nova ligação C-C é formada¹⁷. Intermediários RPdX e RPd⁺ são adicionados a ligação dupla num processo concertado.

A reação do produto de adição oxidativa com a olefina requer que o paládio se livre de um dos ligantes deixando um sitio de coordenação livre para o alceno. Duas rotas diferentes têm sido propostas e provadas para este processo para reações contendo fosfinas.

Uma rota não polar iniciando pelo desligamento de um ligante neutro e uma rota catiônica, iniciada pelo desligamento de um ligante aniônico¹⁸⁻²⁰. A natureza do ligante é essencial para determinação da rota a ser seguida (esquema 6).



Esquema 6

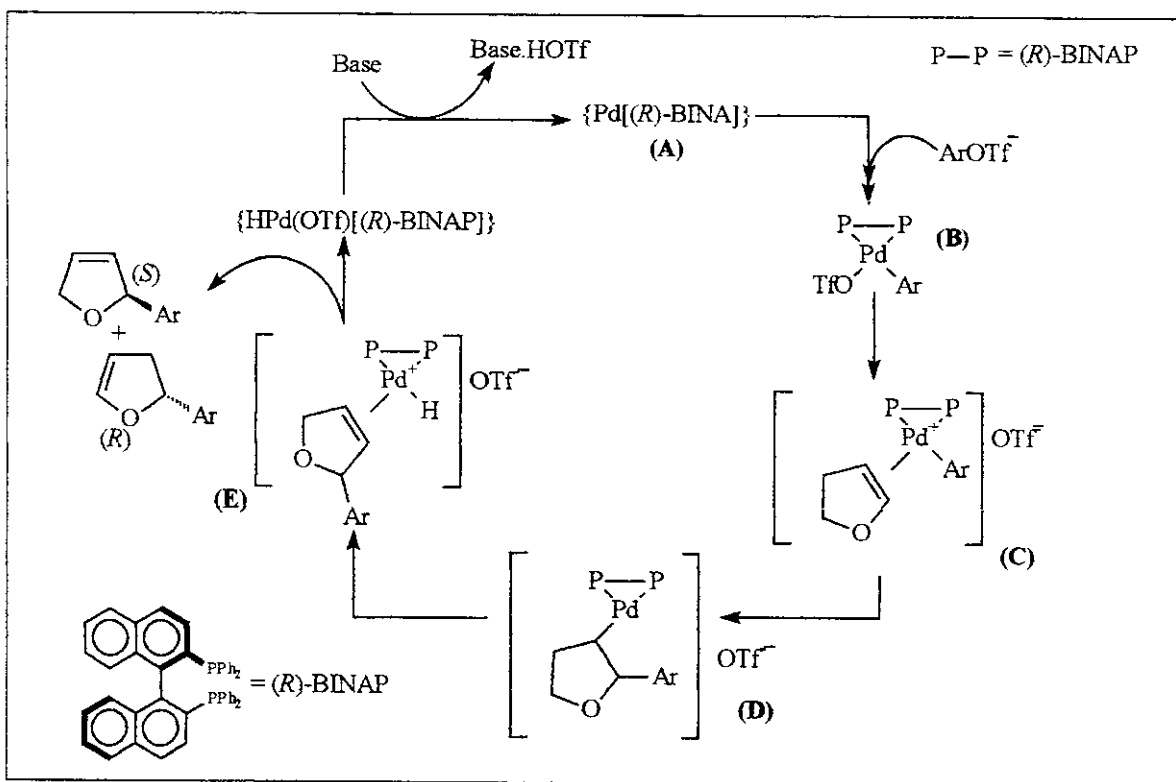
O caminho não polar geralmente ocorre quando $X = I, Br$. Inicialmente ocorre a dissociação de um dos braços da fosfina bidentada, formando a espécie neutra **I**, a associação e complexação da olefina ao sítio livre forma a espécie **II**, também neutra, onde a inserção da olefina na ligação $R-Pd$ e a recomplexação do ligante, forma o intermediário **III**. O caminho catiônico ocorre quando $X = OTf$ ou quando $X = I, Br$ utilizando Ag_2CO_3 ou $TfOAc$ como aditivo, neste caso o ligante pode ser mono ou bidentado. O caminho catiônico inicia-se com a dissociação de X , gerando um complexo catiônico tricoordenado com 14 elétrons **IV**. A complexação da olefina na valência livre forma uma espécie de 16 elétrons **V**, e a inserção da olefina na ligação $R-Pd$ forma o intermediário **VI**.

A **eliminação**, ou β -eliminação é estereosseletiva e ocorre apenas com o hidrogênio *syn* ao paládio. Em sistemas acíclicos, a ligação $C-C$ sofre rotação para permitir a β -eliminação, dissociando a olefina do complexo de $HPd(II)XL_2$. A β -eliminação é um processo reversível, portanto uma dissociação lenta pode determinar a formação de vários produtos devido a isomerização da ligação dupla.

A **regeneração** do catalisador ocorre na presença de uma base, removendo HX, transformando HPd(II)XL_2 em $\text{L}_2\text{Pd(0)}$ novamente e assim fechando o ciclo catalítico. As bases mais utilizadas são Et_3N , $i\text{-Pr}_2\text{Net}$ ou sais inorgânicos como AcONa e K_2CO_3 .

Mecanismo da reação de Heck com olefinas cíclicas.

O mecanismo da reação de Heck com olefinas cíclicas (esquema 7)¹⁸ é muito semelhante ao mecanismo mostrado anteriormente no esquema 4, sofrendo diferenças apenas na etapa de eliminação redutiva.

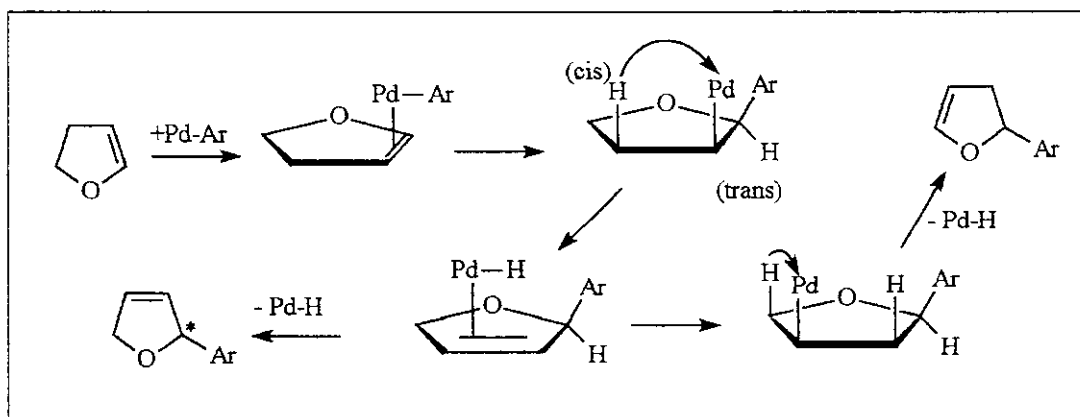


Esquema 7

O processo catalítico envolvendo um complexo catiônico tetracoordenado arilpaládio(II)-olefina (C) como intermediário chave tem sido proposto para obter alta enantiosseletividade com aril trifatos (esquema 7). A adição oxidativa do aril trifato à espécie de Pd(0) gera o complexo (B). A coordenação do 2,3 diidrofurano em (B) forma o complexo (C). A inserção do diidrofurano na ligação $\text{Pd}-\text{Ar}$ em (C) gera o intermediário

alquilpaládio (**D**), que subsequente sofre uma β -eliminação para formar o 2-aryl-2,5-diidrofurano coordenado à espécie hidropaládio (**E**). A dissociação da olefina coordenada de (**E**) forma o (*S*)-2-aryl-2,5-diidrofurano, enquanto a inserção da olefina na ligação Pd-H do complexo (**E**), seguido de β -eliminação resultante da espécie alquilpaládio forma o composto (*R*)-2-aryl-2,3-diidrofurano termodinamicamente mais estável (isomerização da ligação dupla). Quando utilizamos olefinas cíclicas como substrato, não observamos a formação da ligação dupla α a posição de arilação, pois como o anel aromático que está sendo inserido e o complexo de paládio estão do mesmo lado, não existe um hidrogênio *syn* ao paládio neste carbono para que a β -eliminação possa ocorrer (esquema 8).

O triflato do complexo (**B**) é um bom grupo abandonador, que pode ser substituído facilmente pela olefina, formando o intermediário catiônico (**C**), conveniente para inserção enantiosseletiva da olefina.



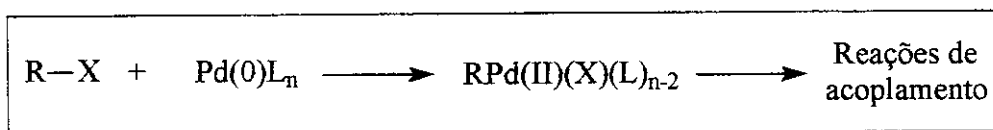
Esquema 8

Introdução de sais de diazônio na reação de Heck.

A maioria das reações de acoplamento C-C, que utilizam paládio como catalisador, têm como etapa comum, a adição oxidativa de uma espécie RX a um complexo de Pd(0), onde R é um esqueleto carbônico e X é um grupo de saída (esquema 9).

A etapa de adição oxidativa é dependente da natureza de RX. Bons grupos de saída X favorecem a ativação de RX para a adição oxidativa¹⁶, bem como grupos R tendo ligado

a si funções orgânicas retiradoras de elétrons. Essa característica limita o número de substâncias que eventualmente possam participar dessas reações de acoplamento.



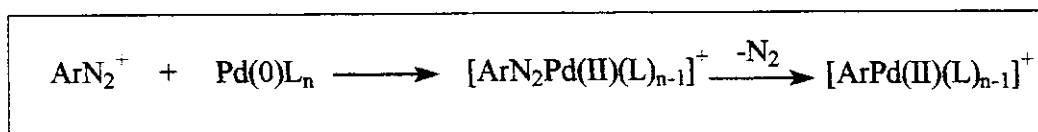
Esquema 9

Entre os grupos de saída, os mais tradicionais são haletos e triflatos. Em meio aos haletos, têm-se observado que à medida que se diminui a eletronegatividade há uma maior facilidade para a realização da adição oxidativa. Essa preferência pelos menos eletronegativos vai de encontro ao custo desses reagentes uma vez que brometos e iodetos, quando disponíveis comercialmente, são de valor superior aos cloretos correspondentes. A instabilidade e o elevado custo do preparo dos triflatos também se colocam como fator limitante na sua utilização.

A fim de contornar essas limitações, alguns pesquisadores têm buscado a utilização de substâncias capazes de se adicionar oxidativamente em espécies de Pd(0)^{1d} . Uma alternativa que vem sendo estudada é a utilização de sais de diazônio como RX.

Complexos do tipo Pd(II) -sal de diazônio, se decompõem facilmente, levando à formação de um complexo do tipo $[\text{ArPd(II)L}_{n-1}]^+$ com perda do nitrogênio molecular. Isto tende a anular a dependência da velocidade desta reação com relação à natureza eletrônica do anel aromático, contornando a limitação na utilização de compostos aromáticos que contêm grupos doadores de elétrons (esquema 10).

Associados à possibilidade de formação de espécies do tipo $[\text{ArPd(II)L}_{n-1}]^+$ potencialmente capazes de catalisar acoplamentos C-C, deve-se ressaltar que o custo das anilinas, precursores diretos dos sais de diazônio, é inferior ao dos haletos e fenóis (precursores dos triflatos).



Esquema 10

Tabela A – Arilação de olefinas com sais de diazônio catalisadas por paládio²¹.

Olefina	Cond.	$p\text{-R}\text{ArN}_2^+$	ArN_2^+/Pd	Produto	Rend (%)
Estireno	A	H	50	<i>trans</i> -etilbeno	8
Estireno	A	CH ₃	10	<i>trans-p</i> -Me-etilbeno	57
Estireno	A	CH ₃	100	<i>trans-p</i> -Me-etilbeno	5
Ciclopenteno	B	H	50	1- e 3-Ph-CP (41:59)	70
Ciclopenteno	C	H	50	1- e 3-Ph-CP (58:42)	60
Ciclopenteno	A	CH ₃	50	1- e 3-Tol-CP (54:46)	30
Ciclopenteno	B	CH ₃	50	1- e 3-Tol-CP (70:30)	41
Ciclopenteno	C	CH₃	50	1- e 3-Tol-CP (50:50)	53
Ciclopenteno	B	NO ₂	50	3-nitrociclopenteno	11
Ciclopenteno	C	Cl	50	1- e 3-Cl-CP (10:90)	10
Álcool alílico	B	H	50	1- e 3-Ph-Pra (10:90)	41
Álcool alílico	A	CH ₃	50	2- e 3-Tol-Pra (20:80)	17
Álcool alílico	B	CH ₃	10	2- e 3-Tol-Pra (20:80)	39
Álcool alílico	B	CH ₃ O	50	2- e 3-Na-Pra (30:70)	20
Álcool alílico	B	NO ₂	50	2- e 3-Na-Pra (30:70)	Traços
2-metilalil álcool	B	H	50	2-benzilpropionaldeído	52
2-metilalil álcool	B	H	10	2-benzilpropionaldeído	64
Etil acrilato	A	CH ₃	50	Etil- <i>p</i> -Me-cinamato	10
<i>n</i> -butil vinil éter	B	H	50	Acetofenona e fenilacetaldeído (85:15)	15

Cond A: a uma mistura da olefina e LiPdCl₃ em acetonitrila adicionou-se uma mistura aquosa do sal de diazônio e formato de sódio.

Cond B: O sal de diazônio dissolvido em água foi adicionado a uma mistura da olefina, LiPdCl₃ e formato de sódio em acetonitrila. Cond

C: idem cond B utilizando Pd₂(bda)₃.dba como catalisador. Abreviações: Me=metil; Ph=fenil; Tol=*p*-toluil; Na=*p*-metoxifenil; CP=ciclopenteno; Pra=propionaldeído.

Baseados na química desses sais frente ao paládio, Matsuda, Kikukawa e colaboradores²¹ apresentaram em 1977 um trabalho onde sais de diazônio são utilizados na reação de Heck. Estireno, ciclopentano álcoois alílico e 2-metil alílico, acrilato de etila e *n*-

butil vinil éter foram submetidos à reação com o cloreto de *p*-R-benzenodiazônio (R=H, CH₃, NO₂, Cl) na presença de acetato de sódio tendo como catalisador LiPdCl₃ ou Pd₂(dba)₃. dba, onde o último apresentou melhores resultados (tabela A).

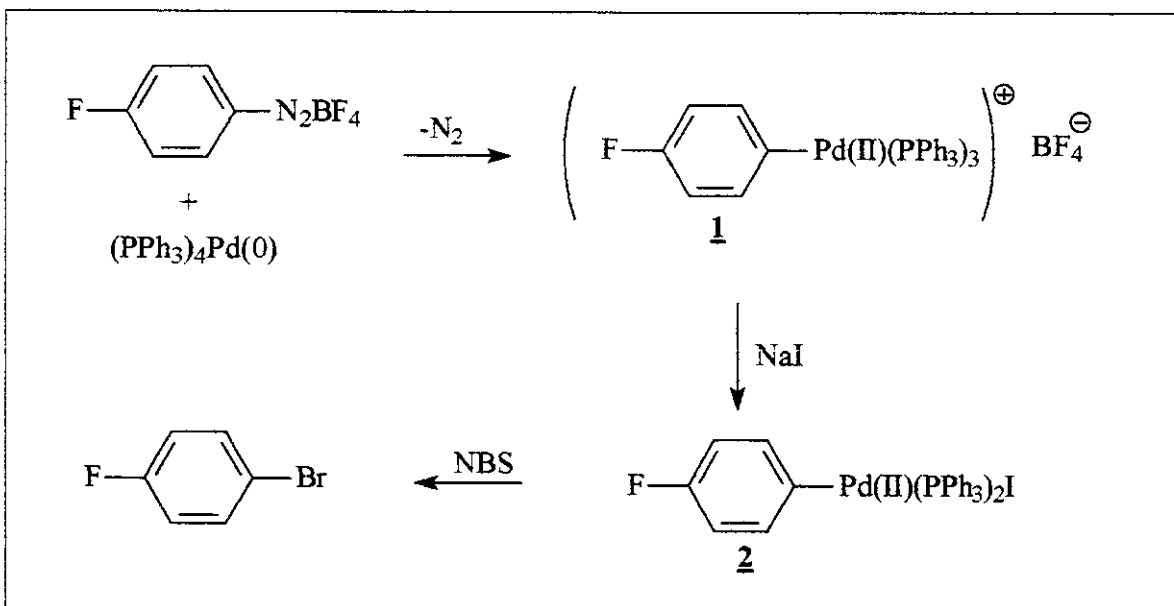
Sais de diazônio contendo grupos doadores de elétrons apresentaram melhores resultados que aqueles que contém grupos retiradores de elétrons (em negrito na tabela A). Este resultado é contrário aos protocolos tradicionais para arilação de Heck utilizando haletos e triflatos de arila. Desta forma, esta nova abordagem na química de acoplamentos C-C mediados por paládio se mostra, no mínimo, complementar aos procedimentos já existentes.

O mecanismo da reação de Heck empregando sais de diazônio.

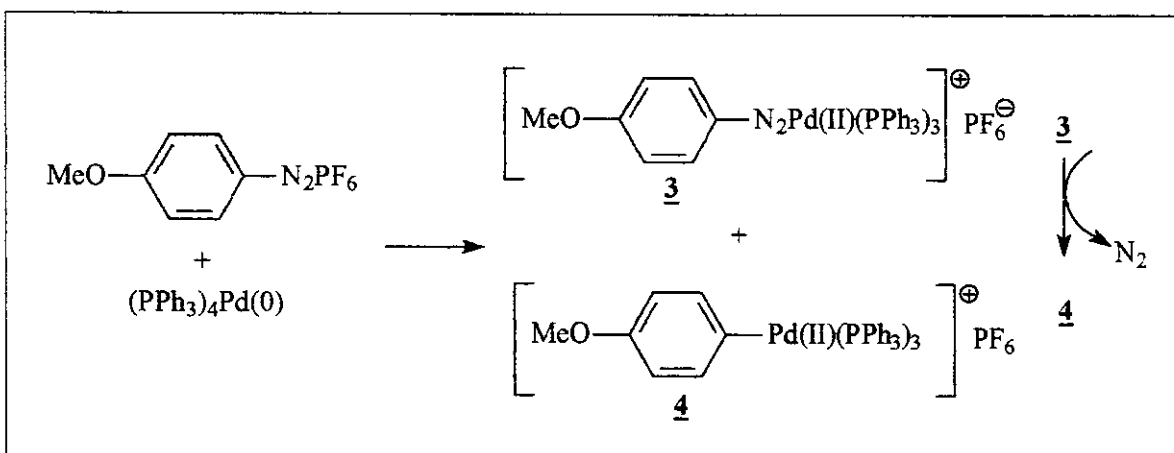
Não existe, até onde este levantamento bibliográfico alcançou, nenhum estudo detalhado sobre o mecanismo desta variante da reação de Heck com sais de diazônio.

Matsuda e colaboradores relataram que a reação de quantidade estequiométrica de tetrafluorborato de benzenodiazônio com Pd₂(dba)₃. dba promove a evolução de N₂ em quantidade equimolar àquela do sal de diazônio. Essa informação, aliada à caracterização do iodeto **2** (esquema 11), bem como sua reação à fonte de bromo, *N*-bromosuccinimida (NBS), levam a crer que um complexo catiônico semelhante ao tetrafluorborato **1** seja o intermediário reativo após a adição oxidativa (esquema 11)²¹.

Em um trabalho posterior²², esses mesmos autores isolaram o complexo arildiazênio de paládio **3** e comprovaram que esta espécie é a precursora do intermediário reativo tipo 1 responsável pelo acoplamento C-C (esquema 12).



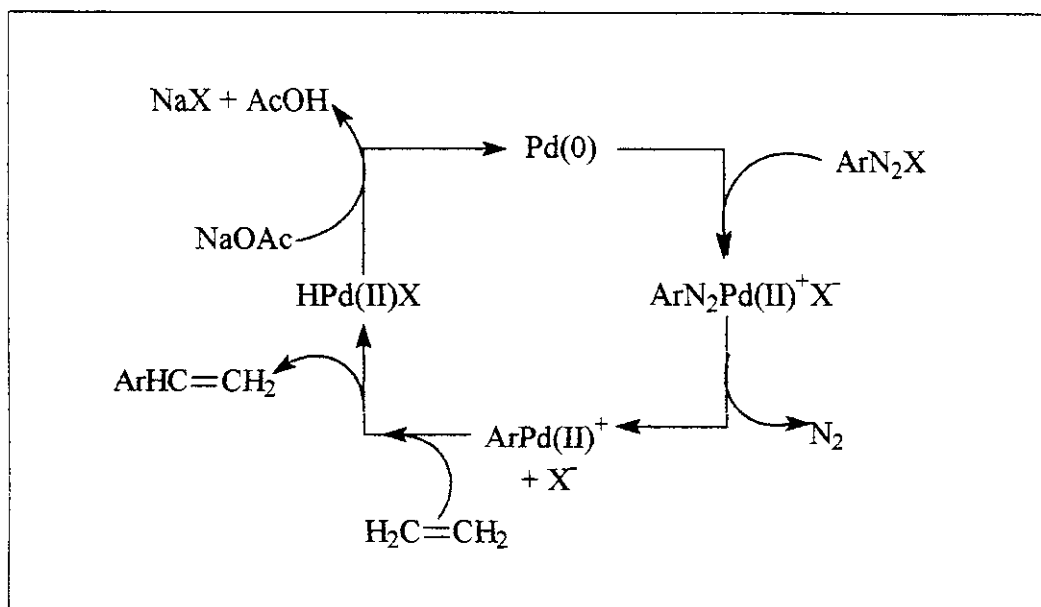
Esquema 11



Esquema 12

Foi observado que a arilação iniciada com uma fonte de $\text{Pd}(0)$ apresenta velocidade maior que aquela iniciada com uma fonte de $\text{Pd}(\text{II})$. Isso colabora para que a espécie catalítica que sofre adição oxidativa seja um complexo de paládio zerovalente^{21,23}.

Baseados nestes resultados e na semelhança dos complexos **1** e **4** com aqueles já propostos por Amatore e colaboradores⁹ como sendo as espécies reativas para o ciclo catalítico dos protocolos tradicionais de Heck, é possível que o esquema 13 represente a sequência de reações que compõe o ciclo catalítico para esta variante da reação de Heck com sais de diazônio.



Esquema 13

A utilização de sais de diazônio tem a vantagem de gerar a espécie de paládio catiônica, com a extrusão de N_2 , no meio reacional sem necessitar da adição de sais de prata, condição necessária quando se deseja acelerar a etapa de adição oxidativa ou eliminação redutiva do ciclo catalítico, quando a espécie de arilação tem como grupo de abandonador um haleto ou triflato.

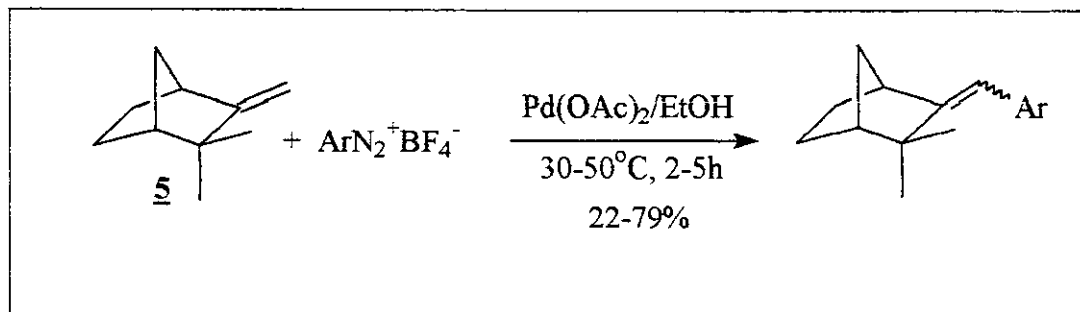
Reações de Heck com sais de diazônio.

Esta variante da reação de Heck se mostra como uma metodologia alternativa àquelas já existentes, porque dispensa a utilização de fosfinas e desgaseificação de solventes. Nos estudos iniciais de Matsuda e Kikukawa^{21,23}, o acetato de sódio foi empregado como base, contudo, Saeki e colaboradores²⁴ demonstraram que a ausência de base não é prejudicial, porém em alguns casos a adição de base se faz necessária a fim de ser evitar processos de decomposição e polimerização de olefinas ricas eletronicamente.

Em catálise homogênea, duas condições reacionais são comumente empregadas quando se parte diretamente dos sais de diazônio. A primeira delas²¹ se dá em acetonitrila à

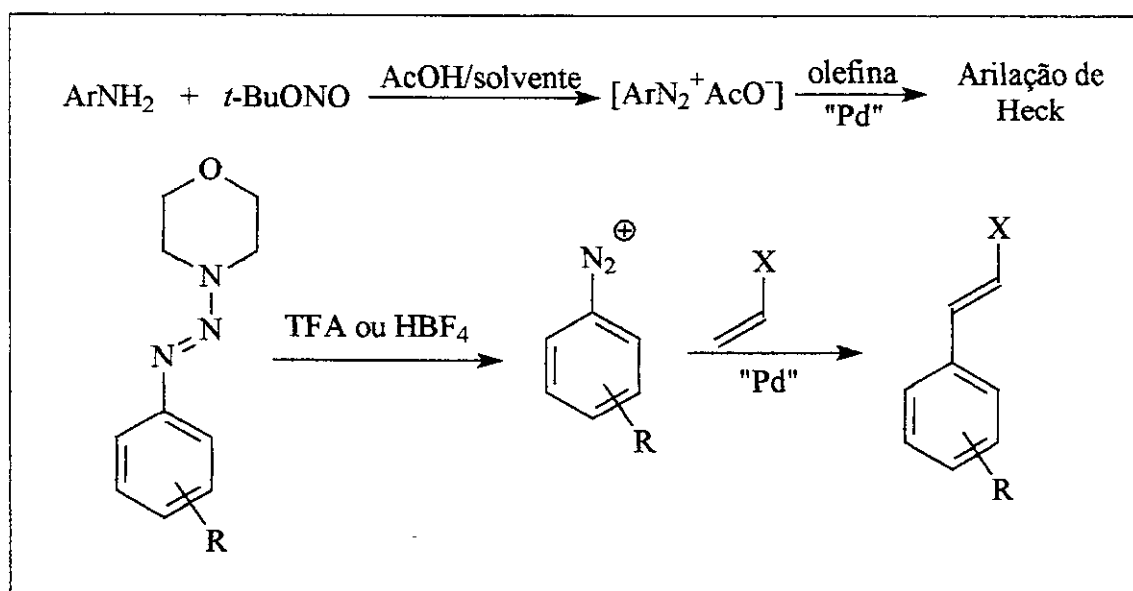
temperatura ambiente e tem por fonte de paládio o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$. Este se mostrou bastante eficaz frente aos mais variados tipos de olefinas e sais de diazônio^{21,23,24,25,26,27}.

Como alternativa a este procedimento, Zhuangyu e colaboradores²⁸ utilizaram etanol como solvente, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como fonte de paládio em temperaturas da ordem de 30-50°C. Neste trabalho os autores buscavam a arilação do canfeno 5, que não havia sido realizada via os protocolos tradicionais de Heck (esquema 14).



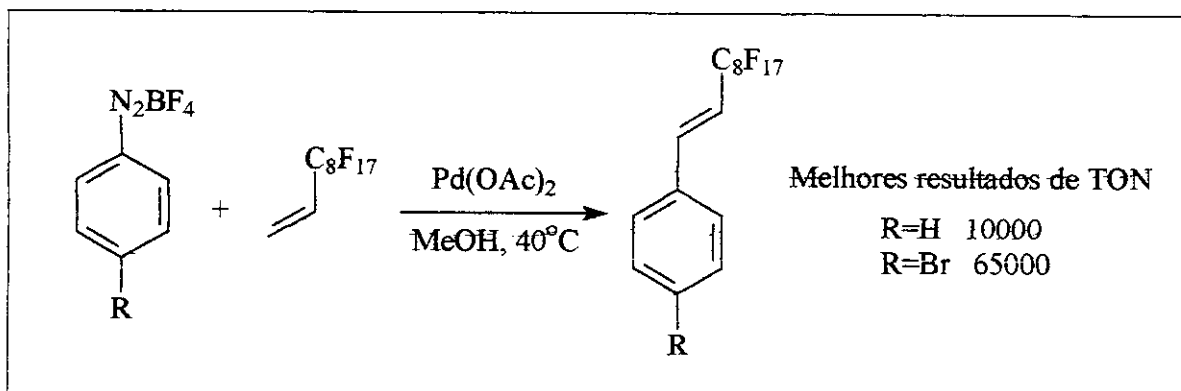
Esquema 14

A qualidade e a estabilidade dos sais de diazônio são limitantes no rendimento da reação. Os tetrafluoroboratos e trifluoroacetatos²⁹ apresentam melhores resultados se comparados a contra-íons cloreto e brometo. Os iodetos e percloratos também se mostram eficientes neste tipo de reação²⁹.



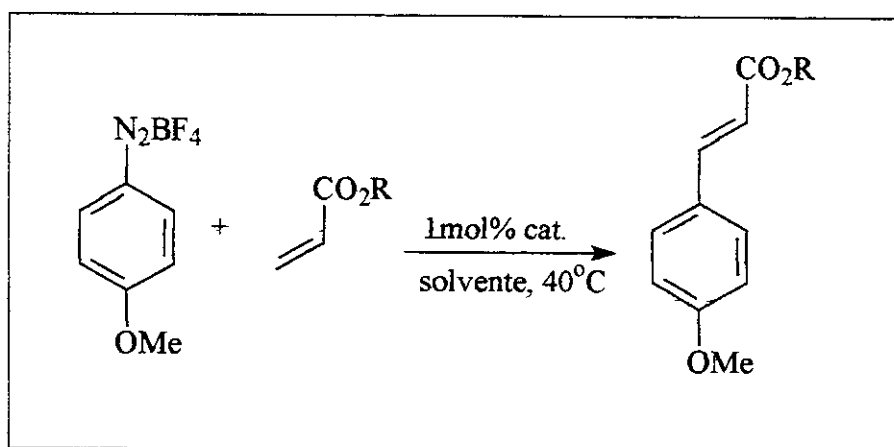
Esquema 15

Uma alternativa para o problema de estabilidade de sais de diazônio está na geração *in situ* do diazônio. Isto tem sido realizado pela reação da anilina com nitrito de *t*-butila frente a ácidos orgânicos³⁰ ou pela decomposição de espécies como ariltriazenos em meio ácido²² (esquema 15).



Esquema 16

As quantidade de catalisador empregadas são, geralmente, da ordem de 1 mol%, o que não garante números de “Número de Rotação”(TON) superiores a 100. Contudo, ao que parece, nenhum dos autores se preocupou em avaliar a eficiência do sistema catalítico, com exceção de Genêt e colaboradores³¹, que relataram ter alcançado TON da ordem de 65000 (esquema 16).



Esquema 17

Beller e colaboradores³² buscaram recuperar o paládio do meio, via catálise heterogênea. Neste trabalho, os autores empregaram 1 mol% de diversas fontes comerciais de Pd(0) suportado (Pd/C, Pd/Al₂O₃, Pd/BaSO₄) e obtiveram bons resultados com relação aos rendimentos (esquema 17, tabela 1), mas a tentativa de reutilização do catalisado não rendeu mais de 31% de rendimento para uma reação de Heck subsequente.

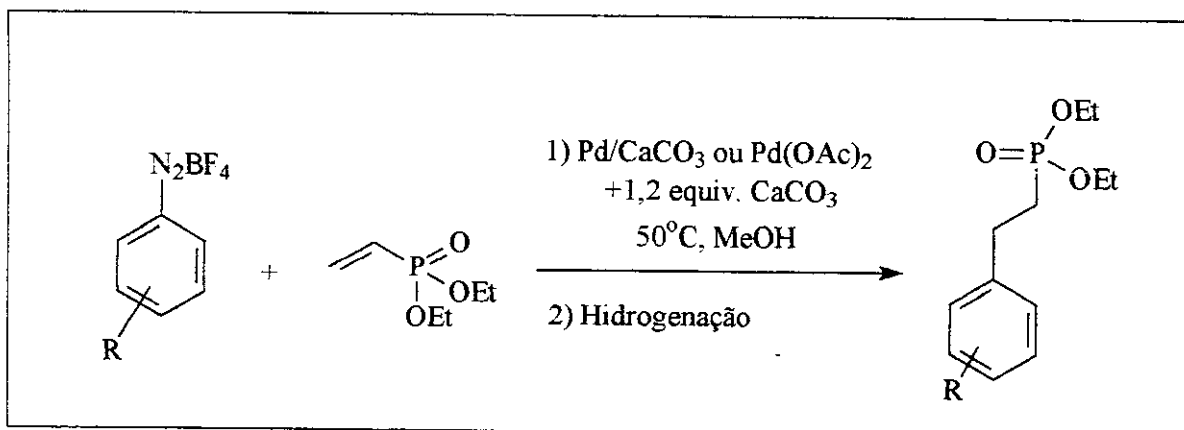
Do ponto de vista sintético esta metodologia se mostra atraente, uma vez que a arilação de Heck utilizando halobenzenodiazônios é quimiosseletiva para porção diazônio, possibilitando uma posterior funcionalização do carbono ligado ao haleto²³.

Tabela 1 – Tentativas de catálise heterogênea.

Solvente	R	Cat. ^a	Rendimento (%)
MeOH	CH ₃	Pd/C	95
EtOH	C ₂ H ₅	Pd/C	98
EtOH	C ₂ H ₅	Pd/Al ₂ O ₃	89
EtOH	C ₂ H ₅	Pd/BaSO ₄	94
DMSO	C ₈ H ₁₇	Pd/C	67
MeCN	C ₈ H ₁₇	Pd/C	<5
Tolueno	C ₈ H ₁₇	Pd/C	<5
2-etilexan-1-ol	C ₈ H ₁₇	Pd/C	<5
EtOH	C ₂ H ₅	Pd/C ^b	31

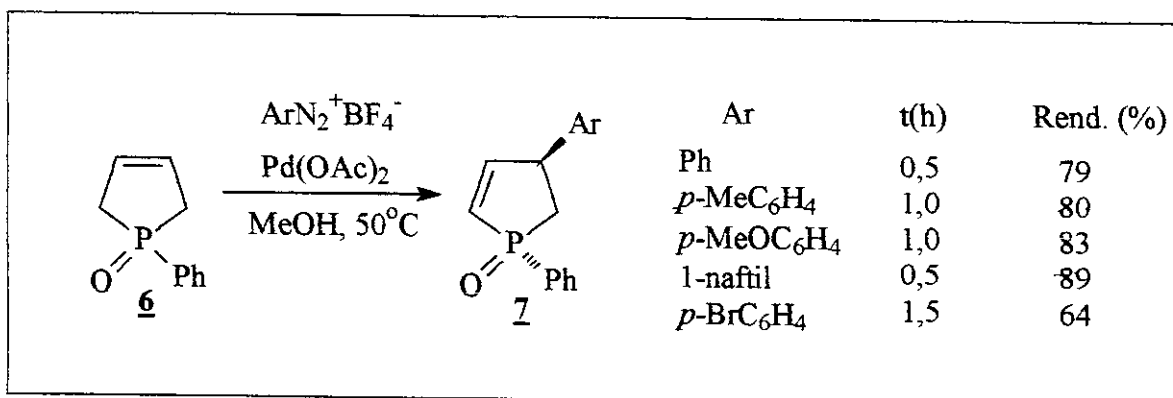
a) O paládio está a 5% sobre C; b) catalisador reutilizado.

Genêt e colaboradores³³ relataram a primeira reação de Heck aeróbica utilizando sais de arenodiazônio para preparar arilvinilfosfatos na presença de Pd/CaCO₃ e Pd/(OAc)₂/CaCO₃ como sistema catalítico (esquema 18). A reação é estereosseletiva e os isômeros *E* são formados exclusivamente. A maior vantagem desta metodologia é a utilização de Pd como catalisador em solventes alcoólicos. Permitindo um procedimento “one-pot” na preparação de novos reagentes Wadsworth-Emmons combinando reação de Heck e hidrogenação.



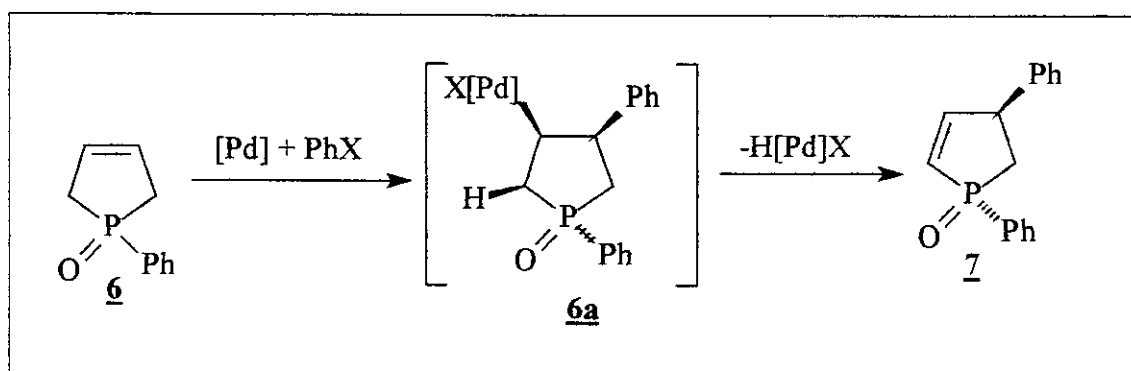
Esquema 18

Desmazeau e colaboradores³⁴ submeteram o 1-fenilfosfol-3-ene-1-óxido **6** à reação de Heck, utilizando 3 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 1,25 equiv. de sal de diazônio em metanol a 50°C , gerando **7** em bons rendimentos (esquema 19). Este substrato é precursor de novos ligantes monofosfinas baseados no esqueleto de fosfolanos.



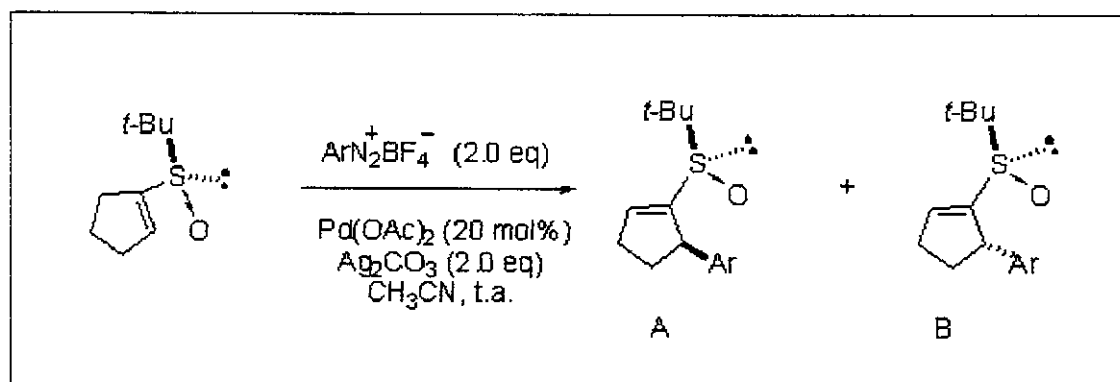
Esquema 19

A estereoquímica do composto **7** mostra que a reação é totalmente estereosseletiva, resultando da aproximação do complexo do paládio pela face menos impedida de **6** (esquema 18).



Esquema 20

Carretero e Priego³⁵ estudaram a reação de Heck assimétrica com o substrato (*R*)-1-*t*-butilsulfinil-1-ciclopenteno, primeiramente buscando as melhores condições de reação (tabela 2A em negrito) e em seguida, realizaram uma série de reações entre o (*R*)-1-*t*-butilsulfinil-1-ciclopenteno uma variedade de sais de diazônio (esquema 21, tabela 2B). A reação ocorre em bons rendimentos (72-79%) com alta diastereosseletividade (de=82-92%).



Esquema 21

Foi muito gratificante para os autores encontrarem as melhores condições de reação para este sistema, utilizando Ag₂CO₃ como base, pois a utilização do mesmo em reações de Heck com sais de diazônio ainda não tinha sido previamente descrita³⁵.

Tabela 2A – Reações de Heck com (*R*)-1-*t*-butilsulfinil-1-ciclopenteno.

Entrada	Base (2 equiv)	Solvente	Conversão (%) ^a	A:B razão ^a
1	-	MeOH	-	-
2	-	CH ₃ CN	11	-
3	NaOAc	CH ₃ CN	27	-
4	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	-	-
5	AgBF ₄	CH ₃ CN	23	20:80
6	Tl(OAc) ₃	CH ₃ CN	23	22:78
7	Ag₂CO₃	CH₃CN	>98	9:91
8	Ag ₂ CO ₃	DMF	>98	37:63
9	Ag ₂ CO ₃	DMSO	27	48:52

a) Determinado por RMN ¹H do bruto da reação.

Como descrito na tabela 2B a reação ocorre com tetrafluoroborato fenildiazônio ou sais *p*-substituídos com grupos eletrodoadores ou eletroretiradores. O resultado indica o sucesso do grupo *t*-butilsulfinila como um novo auxiliar quirral em reações de Heck assimétrica quando diferentes sais de arenodiazônio são usados como reagentes de arilação.

Tabela 2B – Reações de Heck com (*R*)-1-*t*-butilsulfinil-1-ciclopenteno.

Ar	Tempo (h)	Conversão (%)	A:B	Rend.* (%)
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	10	>98	9:91	78
C ₆ H ₅	8	>98	5:95	72
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	8	>98	8:92	72
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	8	>98	4:96	79
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	24	18	-	-
<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	24	64	7:93	54
<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	24	16	-	-
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	24	<2	-	-

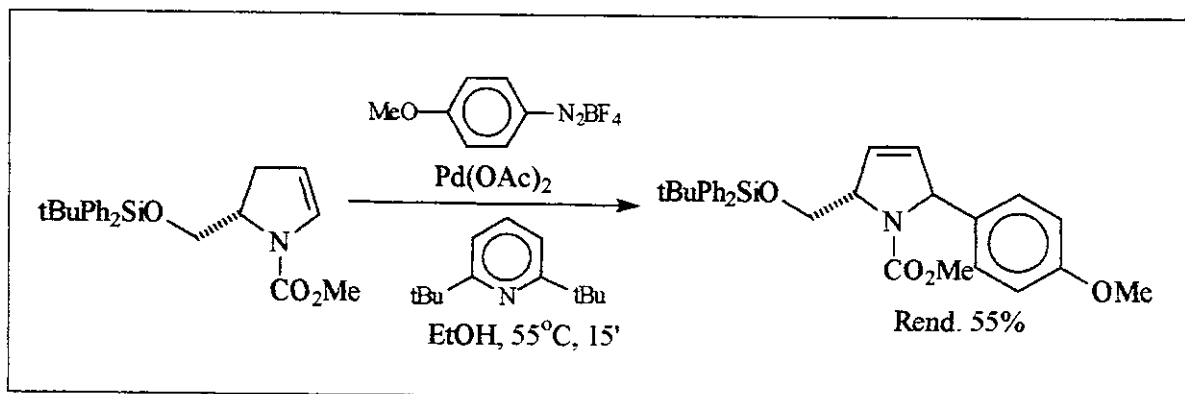
*rendimentos estimados por CG.

Síntese da (-)-codonopsina e da (-)-codonopsina.

Nos últimos anos, o nosso grupo de pesquisa tem se interessado pela síntese de alcalóides pirrolidínicos³⁶. Recentemente foi realizada a síntese total da (-) codonopsina^{26,27}, onde empregou-se um enecarbamato endocíclico como material de partida. A etapa chave da rota sintética consistiu na reação de arilação de Heck. Inicialmente, optou-se pela reação de Heck tradicional³⁷. Foram feitas algumas tentativas utilizando iodeto e brometo de fenila, Pd(OAc)₂ e ligantes de fosfina bidentado (Ph₂P(CH₂)₃PPH₂, PPH₃) na presença de base (*i*-Pr₂Net, Ag₂CO₃, Bu₄NCl) em DMF a 100°C, mas o produto de Heck, quando detectado, era formado em rendimento muito baixos (10-20%) e não se mostrou um processo facilmente reprodutível. Questionou-se a estabilidade do catalisador gerado *in situ*, mas apesar dos cuidados experimentais tomados os resultados iniciais pouco se alteraram. Acredita-se que a utilização de aparelhagem inadequada (foram utilizadas vidrarias usuais de síntese orgânica) permitiu a entrada de oxigênio no meio reacional desativando o catalisador³⁷.

Em decorrência dos resultados negativos, buscou-se uma alternativa que nos pareceu muito interessante e viável, a utilização de sais de diazônio em substituição aos tradicionais haletos e triflatos de arila.

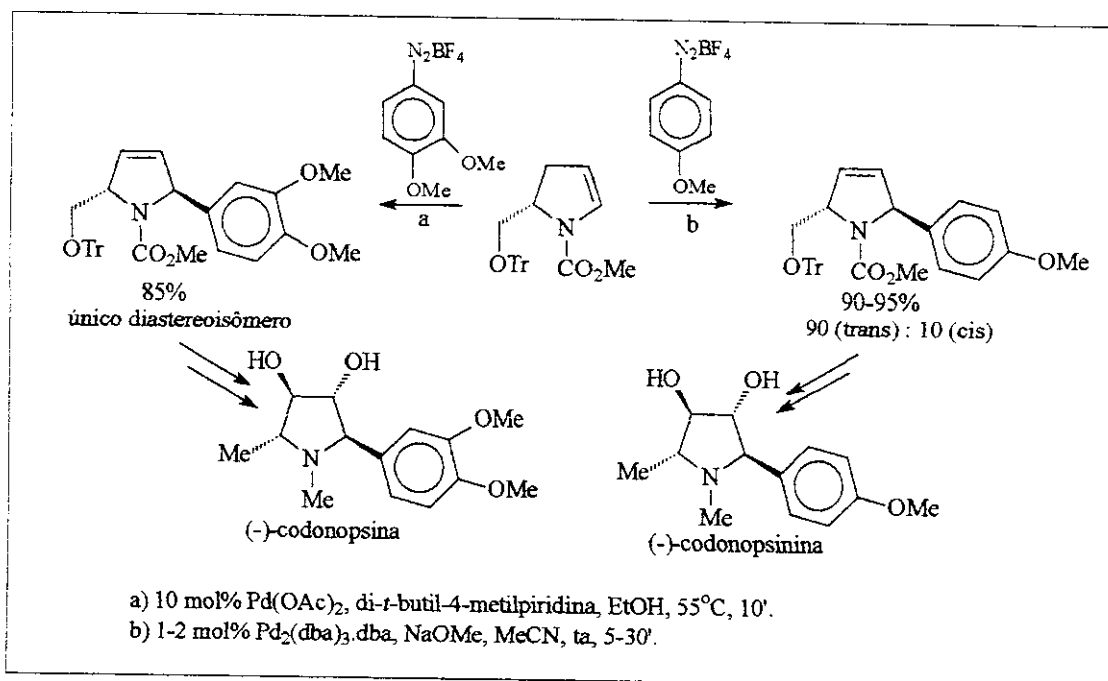
Após algumas tentativas, foram encontradas condições de reação que formaram o produto de Heck em rendimentos reprodutíveis de 55%²⁶ (esquema 22).



Esquema 22

Inicialmente utilizou-se 1 equivalente do enecarbamato, 1 equivalente do sal de diazônio, 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e 8 equivalentes de 2,6-di-*terc*-butilpiridina em etanol a 55°C por 15 minutos, obtendo-se um rendimento de 55%. Buscando otimizar o rendimento do processo, variou-se a quantidade de enecarbamato até 2 equivalentes, o que permitiu elevar o rendimento para 85%, recuperando-se, após coluna cromatográfica, parte do material de partida utilizado em excesso (60-80%)²⁶.

Buscando ainda a otimização do processo, descobriu-se que a reação de Heck pode ser realizada em bons rendimentos e com alta estereosseletividade utilizando apenas 1-2 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ em acetonitrila a temperatura ambiente, na presença de acetato de sódio como base²⁷. Este procedimento é mais simples, brando e mais econômico que o utilizado no esquema 22, pois não utiliza excessos do enecarbamato nem do sal de diazônio, formando o aduto de Heck em bons rendimentos (90-95%)²⁷.



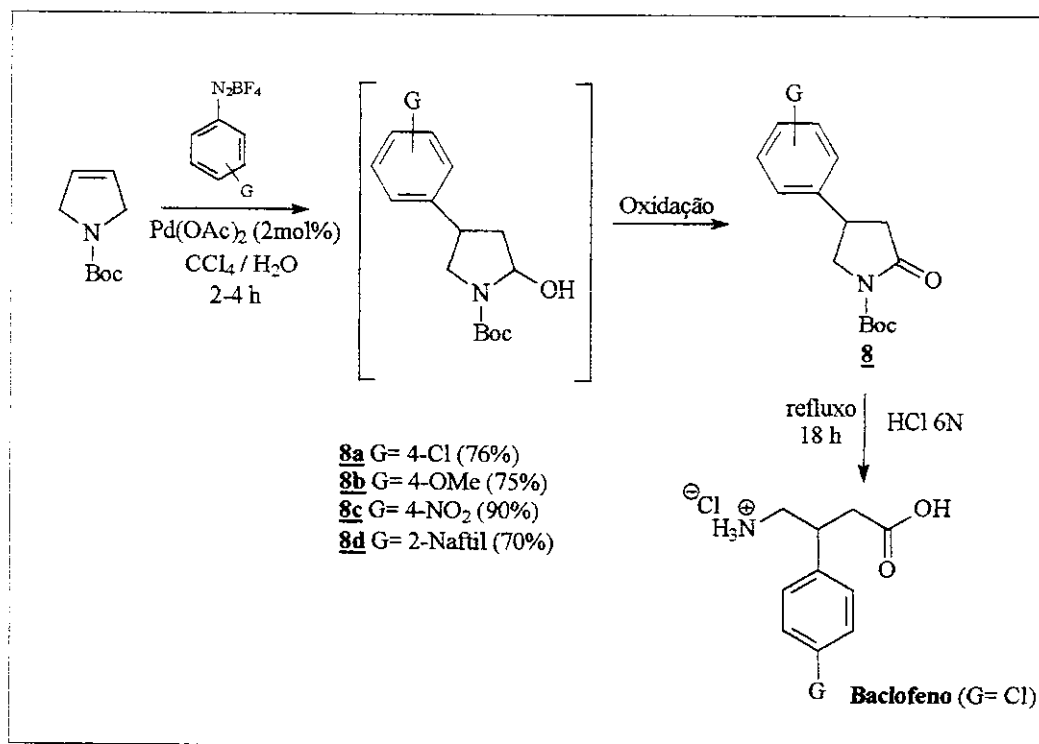
Esquema 23

O aduto de Heck possui um novo centro estereogênico gerado estereosseletivamente. A ligação dupla, posteriormente funcionalizada permitiu alcançar os alcalóides (-)-codonopsina e da (-)-codonopsinina (esquema 23)^{26,27}.

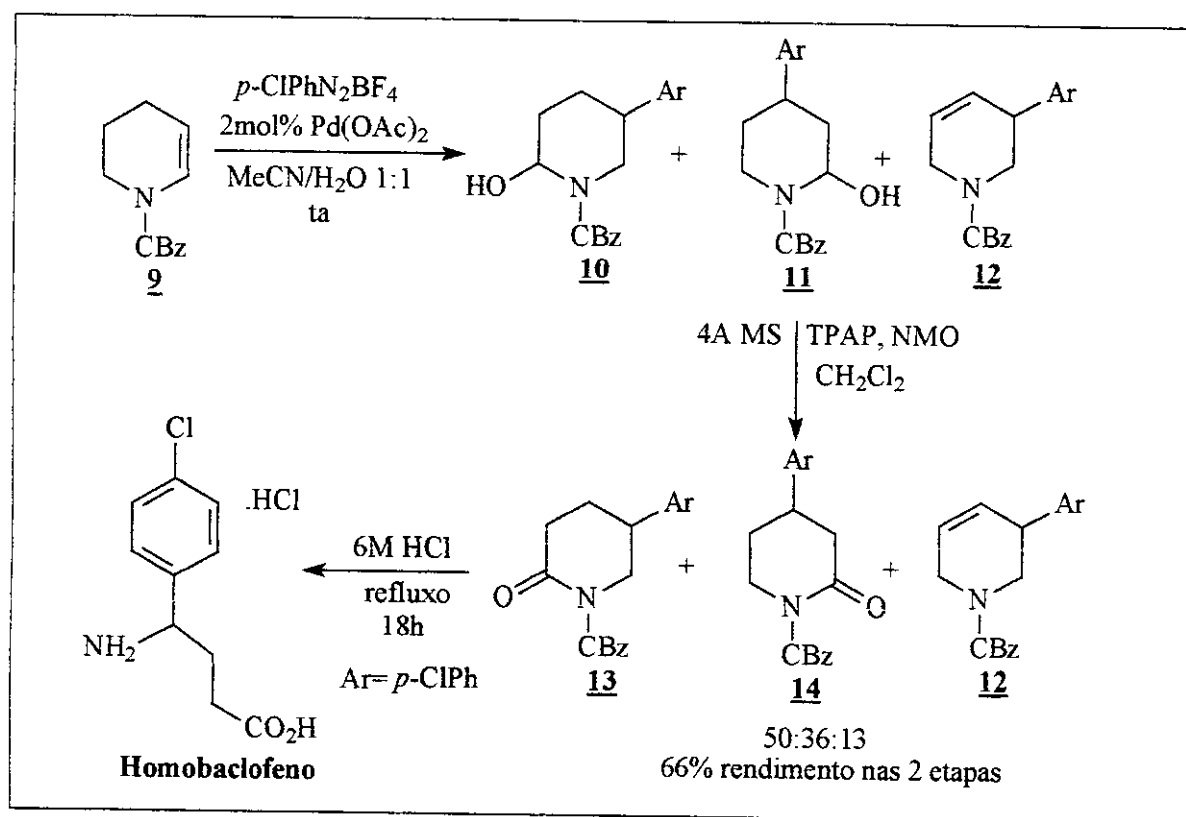
Síntese do Baclofeno e do Homobaclofeno.

Com o objetivo de estender a aplicação da reação de Heck com sais de diazônio para síntese de outros produtos com atividade farmacológica, o nosso grupo de pesquisa sintetizou o baclofeno (esquema 24)³⁸ e o homobaclofeno (esquema 25)³⁸, utilizando novamente a reação de Heck como etapa chave da síntese.

A arilação de Heck do *N*-CBz tetraidropiperidina **2** com o tetrafluoroborato de *p*-clorobenzenodiazônio ocorre em condições semelhantes aquelas utilizadas na esquema 24. Observou-se a formação de 3 adutos de Heck. Após a oxidação da mistura, as lactamas **13** e **14** foram utilizadas na síntese de homobaclofenos isoméricos (esquema 25).



Esquema 24



Esquema 25

OBJETIVOS

A reação de Heck vem sendo muito utilizada sinteticamente na arilação de olefinas das mais variadas naturezas eletrônicas. Recentemente, nosso grupo de pesquisa mostrou seu potencial na síntese da codonopsina, codonopsinina^{26,27}, onde a etapa chave da sequência sintética foi a arilação de enecarbamatos endocíclicos quirais com sais de diazônio.

Apesar da arilação de Heck com sais de diazônio apresentar vantagens, tais como as condições suaves de reação, emprego de apenas 1 equivalente da olefina cíclica, condições livres de fosfinas, fácil operacionalidade do sistema e curto tempo de reação, esta metodologia não tem sido explorada sinteticamente com a mesma frequência que os protocolos de Heck que empregam haletos e triflatos de arila.

Devido aos excelentes resultados obtidos pelo nosso grupo de pesquisa na utilização desta metodologia^{26,27,38}, resolvemos realizar um estudo sistemático da arilação de Heck com sais de diazônio, uma vez que não existem relatos deste tipo na literatura.

Temos por objetivo estudar a reação de Heck com sais de diazônio de enecarbamatos endocíclicos, investigando a influência do tamanho do anel (5, 6 e 7 membros) e verificando o número de produtos formados, visto que em olefinas cíclicas a ligação dupla pode isomerizar.

Em seguida, pretendemos variar o substituinte dos sais de diazônio, avaliando a influência de grupos doadores e retiradores de elétrons no processo de arilação. Neste ponto, pretendemos avaliar igualmente outras olefinas, tais como as enamidas e os enoléteres cíclicos. Desta forma poderemos avaliar algumas limitações do método de arilação.

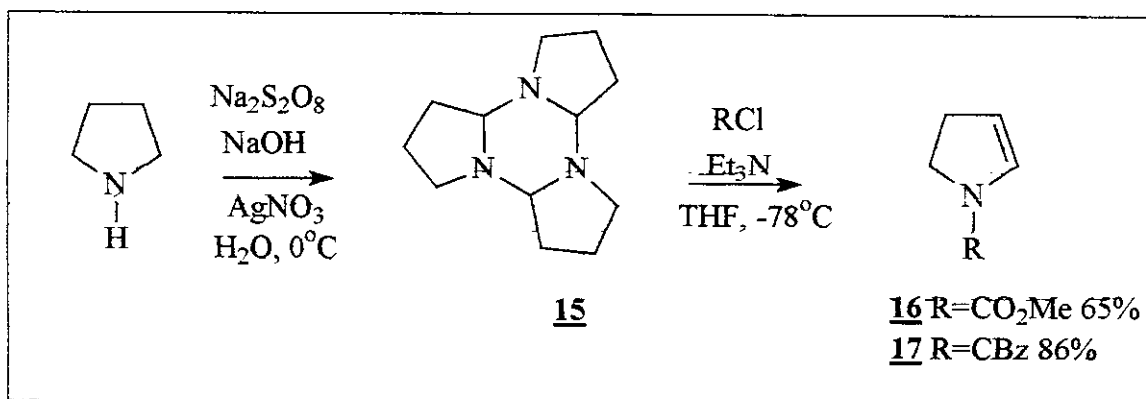
Para melhor entendermos esta variante da reação de Heck, resolvemos estudar alguns aspectos do ciclo catalítico, investigando a influência da base, do catalisador e do solvente.

Devido a formação de mais de um produto quando da arilação de enecarbamatos endocíclicos de 6 membros, resolvemos estudar alternativas sintéticas que permitissem direcionar a isomerização da ligação dupla para um produto majoritário. Entre os parâmetros estudados nesses casos estão: a temperatura de reação, a variação de solvente, a utilização de aditivos, a utilização de outros catalisadores e a presença de substituintes estrategicamente posicionados na olefina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

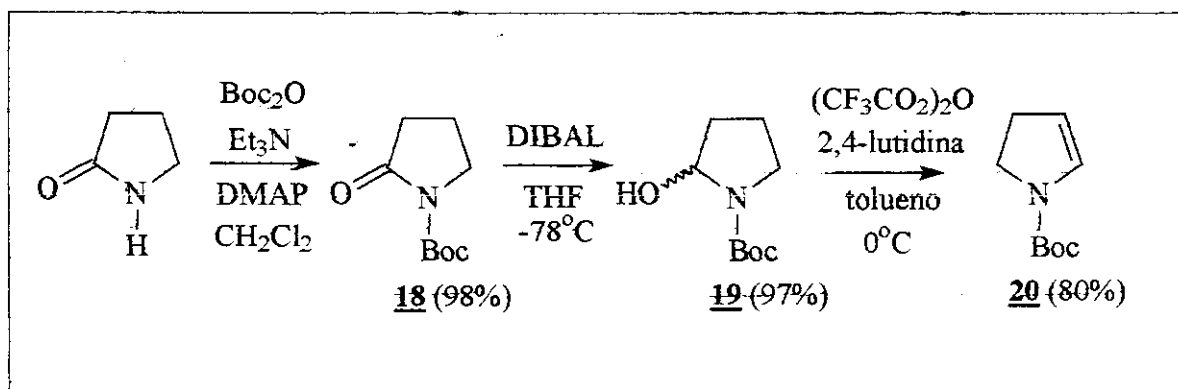
Síntese de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros.

Iniciamos este estudo com a síntese de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros (esquemas 26 e 27). Os enecarbamatos **16** e **17** foram obtidos em bons rendimentos pelo método de Kraus^{39,40} (Esquema 26).



Esquema 26

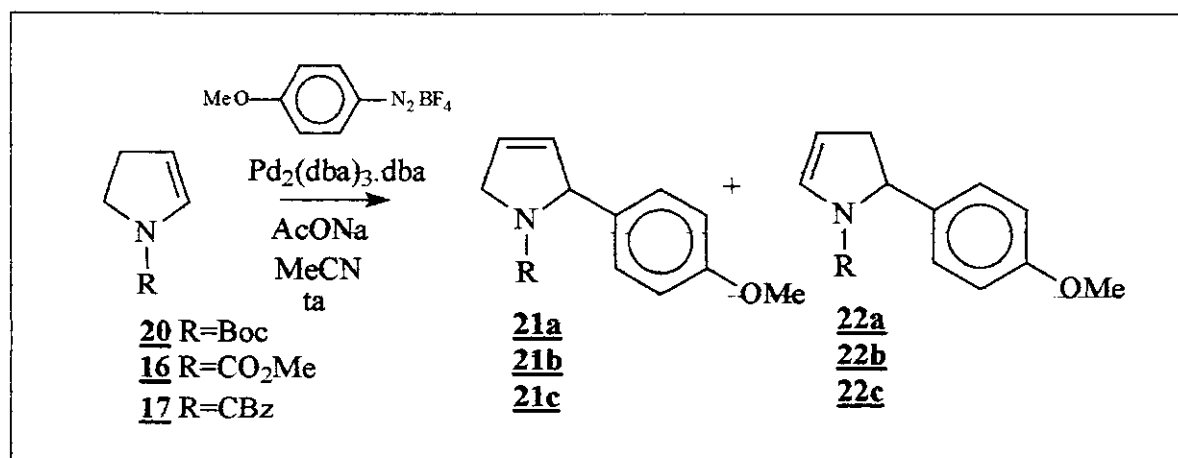
O enecarbamato protegido com dicarbonato de di-*terc*-butila (Boc), foi sintetizado a partir da 2-pirrolidinona (esquema 27), utilizando a mesma metodologia desenvolvida pelo grupo de pesquisa para a síntese de enecarbamatos enantiomericamente puros⁴¹. A lactama protegida com Boc **18** foi obtida com 98% de rendimento⁴². Em seguida, esta foi reduzida com DIBAL⁴³, obtendo-se o lactamol **19** em 97% de rendimento. O composto **19** foi, então, submetido às condições de eliminação⁴¹ em presença de anidrido trifluoracético, 2,4-lutidina e tolueno a 0°C por uma noite e, em seguida, aquecido a refluxo por 20 minutos, gerando o enecarbamato **20** com 80% de rendimento.



Esquema 27

Estudos preliminares da reação de Heck com anéis de 5 membros.

Com os enecarbamatos 16, 17 e 20 em mãos, efetuamos três séries de reações de Heck^{23,27}, utilizando tetrafluoroborato de *p*-metoxibenzenodiazônio⁴⁴, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ ⁴⁵ e acetato de sódio em acetonitrila anidra (esquema 28). Essas reações foram efetuadas em meio anidro e sob atmosfera inerte, pois o enecarbamato é sensível a umidade, podendo ser hidratado. Inicialmente variamos a quantidade de catalisador e em alguns casos a quantidade de olefina, visando maximizar a conversão e identificar os produtos formados.



Esquema 28

Tabela 3 - Reação de Heck utilizando os enecarbamatos **20**, **16** e **17**.

R	Olefina (equiv.)	Sal Diaz. (equiv.)	Pd₂(dba)₃ (mol%)	Conv. (%)	21* (%)	Tempo (min)
Boc	1	1	0,5	69	52	40
Boc	1	1	1	86	63	40
Boc	1	1	1,5	97	85	40
Boc	1	1	2	100	86	40
CO ₂ Me	1	1	0,5	92	61	30
CO ₂ Me	1	1	1	99	75	30
CO ₂ Me	1	1	1,5	100	76	30
CO ₂ Me	1	1	2	100	86	30
CO ₂ Me	2	1	2,5	-	95 ^a	30
CBz	1	1	0,5	95	60	60
CBz	1	1	1	95	76	60
CBz	1	1	1,5	95	79	60
CBz	1	1	2	98	80	60
CBz	2	1	1	-	91 ^a	60

* rendimentos isolados. a) rendimento baseado no sal de diazônio. Conversão baseada na recuperação do material de partida.

Os enecarbamatos **16**, **17** e **20** se comportaram de maneira análoga frente a reação de Heck, formando um produto majoritário, **21a**, **21b** e **21c** e traços (detectável apenas por CG) do outro isômero **22a**, **22b** e **22c**, respectivamente. A medida em que fomos aumentando a quantidade do catalisador, notamos o aumento da conversão do material de partida em produto e conseqüentemente, observamos o aumento dos rendimentos. Os melhores resultados foram obtidos quando utilizamos 2 mol% de catalisador, como observamos nas tabela 3 (destacado em negrito).

A identificação do isômero minoritário **22** não ocorreu de maneira direta. Quando realizamos os estudos preliminares, notamos a presença apenas do isômero majoritário **21**, mas para termos certeza de que somente **21** estaria sendo formado, foi necessário sintetizarmos o isômero minoritário para constataremos ou não a sua presença.

De acordo com a literatura¹⁸, reações de Heck utilizando o procedimento tradicional, com iodetos ou triflatos a temperaturas elevadas, geram o composto **22** como produto majoritário.

Os compostos **21a**, **21b** e **21c** foram caracterizados por infravermelho, RMN ¹H e ¹³C e massa de alta resolução. Os espectros dos compostos **21a**, **21b** e **21c** são muito semelhantes, variando apenas pelo grupo de proteção do átomo de nitrogênio. Comparando os espectros de RMN ¹H do enecarbamato **16** com os espectros do aduto de Heck **21b**, observamos o aparecimento de um duplodublete em 7,09 ppm e um duplete em 6,70 ppm indicando a presença dos hidrogênios do anel aromático. Os hidrogênios da ligação dupla do enecarbamato que apareciam na forma de 2 singletos largos em 5,54 e 6,40 ppm e um duplete em 4,95 ppm, no aduto de Heck os hidrogênios da ligação dupla aparecem como um duplodublete em 5,82 ppm e 2 dubletos em 5,72 e 5,65 ppm no aduto de Heck. Observamos também o aparecimento de 1 singlete em 3,73 ppm indicando a presença da metoxila.

Na sequência, resolvemos submeter os enecarbamatos **16**, **17** e **20** a reação de Heck, utilizando as mesmas condições anteriores, mas aquecendo o meio reacional a refluxo (tabela 3a).

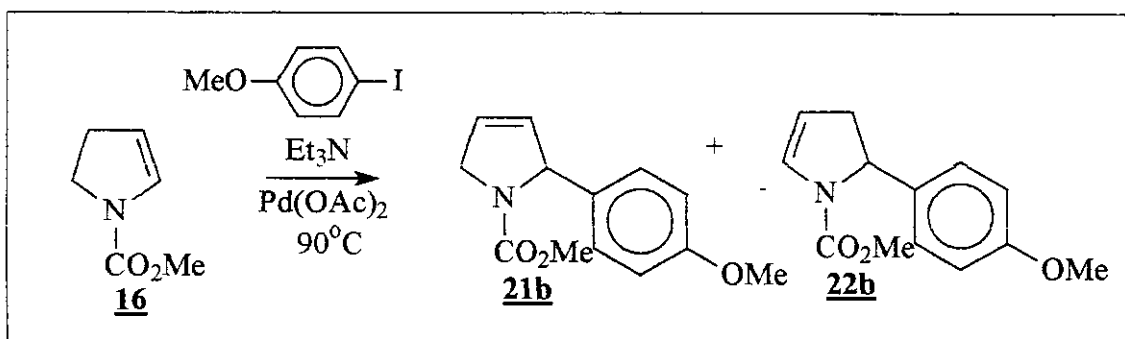
Tabela 3a – Influência da temperatura na reação de Heck.

Enec	Sal Diaz. (equiv.)	Pd₂(dba)₃ (mol%)	21a (%)	22a (%)	Rend.* (%)	Tempo (h)
16	1	2	60	40	11	3,5
17	1	2	40	60	30	3,5
20	1	2	50	50	5	3,5

a) Proporções determinadas por CG. *rendimentos isolados.

Pudemos observar, que o produto principal da reação de Heck com enecarbamatos de 5 membros a altas temperaturas, é um polímero de cor escura que não nos preocupamos em identificar. Também não conseguimos separar os dois adutos de Heck por cromatografia flash. Conseguimos obter apenas um espectro de CG/EM das misturas, onde

notamos a presença de duas substâncias com o mesmo íon molecular, com a mesma fragmentação, mas com diferentes intensidades nos sinais, mostrando serem isômeros.



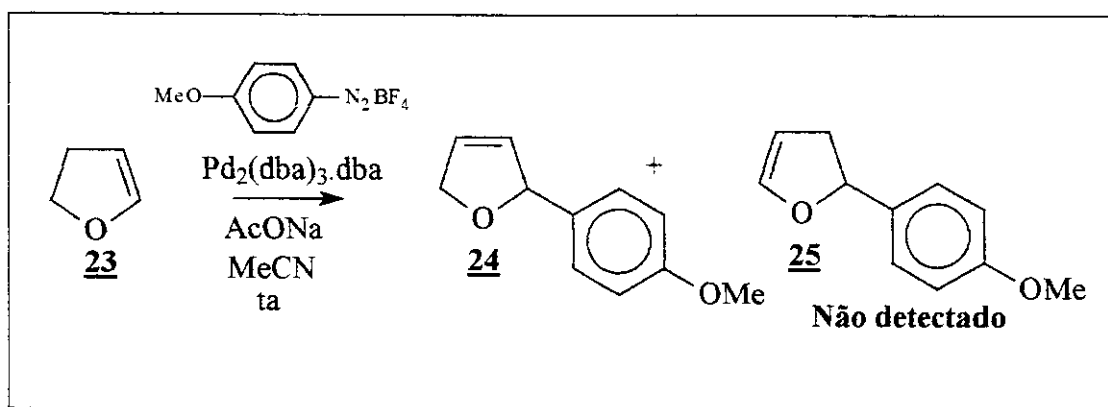
Esquema 29

Ainda não satisfeitos com a identificação do isômero minoritário 22, resolvemos sintetizá-lo utilizando o *p*-iodoanisol (esquema 29), através de um procedimento descrito por Hallberg⁴⁶.

Utilizamos 4 equiv. da olefina, 3mol% de acetato de paládio, 1,2 equiv. de trietilamina e aquecemos a mistura a 90°C por 24 horas, obtendo um óleo viscoso escuro como produto. O espectro de CG mostrou a presença dos dois isômeros 21b e 22b na proporção 1 : 5. Esta mistura foi submetida à cromatografia *flash*, permitindo a separação de 4 mg do isômero 22b permitindo a sua caracterização. Somente desta maneira nos demos por satisfeitos e pudemos afirmar com certeza que notamos a formação de traços do isômero 22, que são detectados apenas nos espectros de CG do bruto da reação.

Comparando os espectros de RMN H^1 dos compostos 21b e 22b, notamos diferenças nas posições da dupla ligação. Para o composto 21b os hidrogênios da ligação dupla aparecem como um duplodubleto em 5,82 ppm e 2 dubletos em 5,72 e 5,65 ppm. Os hidrogênios da ligação dupla do aduto de Heck 22b aparecem na forma de dois multipletos em 6,80-6,60 ppm e 5,05 ppm, esta dupla é bem característica de enecarbamatos (lembrando que para o enecarbamato 16 os hidrogênios da dupla ligação aparecem como 2 singletos largos em 5,54 e 6,40 ppm e um dubleto em 4,95 ppm).

Com a intenção de complementar o estudo dos anéis de 5 membros, submetemos o 2,3-diidrofurano 23 as mesmas condições de reação utilizadas anteriormente (esquema 30).



Esquema 30

Tabela 5 - Reação de Heck utilizando o 2,3-diidrofurano **23**.

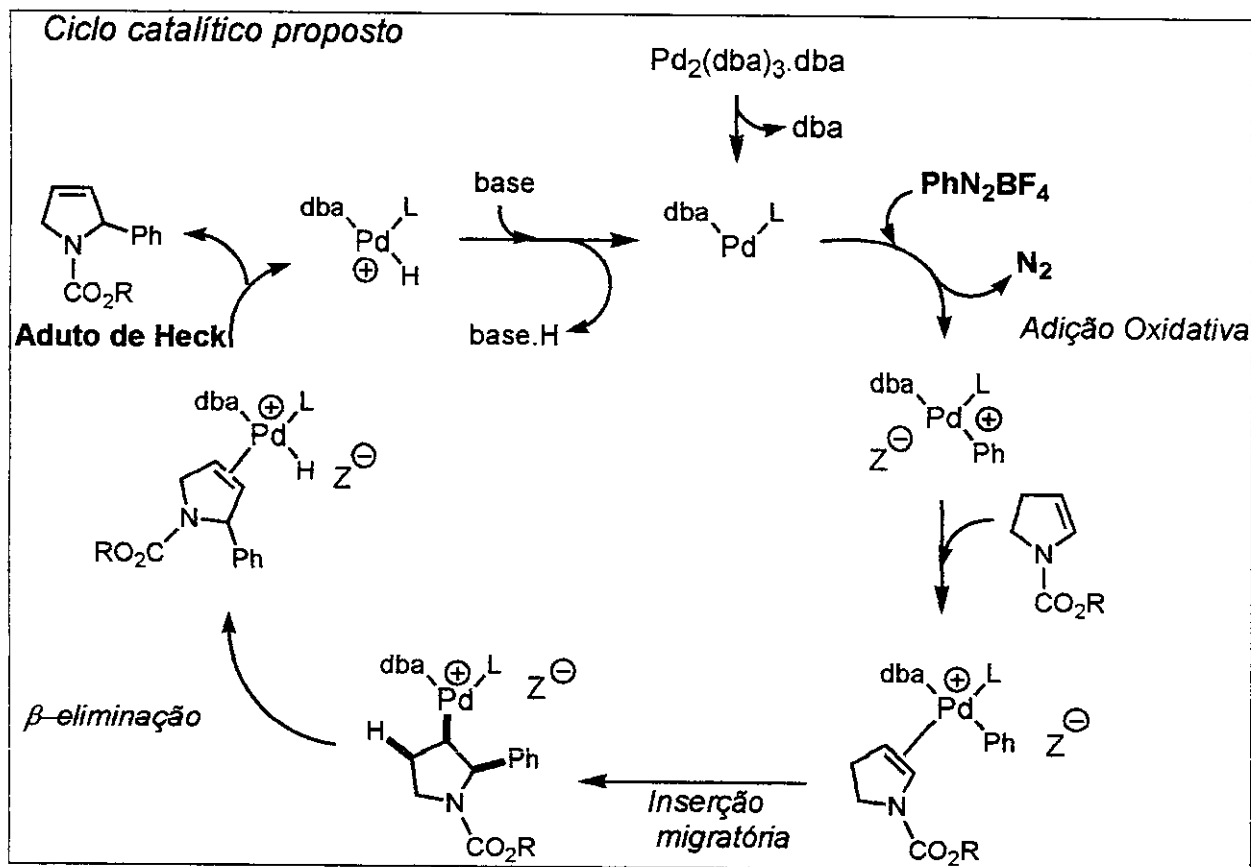
23 (equiv.)	Sal Diaz. (equiv.)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (mol%)	24* (%)	Tempo (min)
1	1	0,5	60	30
2	1	0,5	74 ^a	30
3	1	0,5	74 ^a	30
2	1	1	95 ^a	30

*rendimentos isolados. a) rendimento baseado no sal de diazônio.

Para o 2,3-diidrofurano, foi necessário uma quantidade menor do catalisador, 1 mol%. Como o 2,3-diidrofurano é muito volátil, utilizamos 2 equiv de **23**, para garantir a presença do substrato no meio reacional. Neste caso, observamos a formação apenas do composto **24**, com 95% de rendimento quando utilizamos 2 equiv da olefina e 1 mol% do catalisador. A caracterização do composto **24** confere com os dados relatados na literatura por Ozawa e Hayashi^{18a}. Observamos a presença dos hidrogênios do anel aromático na forma de dois dubletos em 7,20 e 6,67 ppm, os dois multipletos em 5,87 e 5,73 ppm indicam a presença dos hidrogênios da ligação dupla. Um multipletto em 5,55 ppm indica a presença de um hidrogênio alílico. Um multipletto em 4,60 ppm indica a presença de dois hidrogênios α ao átomo de oxigênio e um singletto em 3,66 ppm indica a presença da metoxila.

Mecanismo proposto.

Sabemos que a reação de Heck empregando sais de diazônio segue o mecanismo catiônico^{23, 19b} (esquema 31). Acreditamos que após a adição oxidativa do sal de diazônio ao catalisador, um complexo catiônico de paládio (II) seja formado.



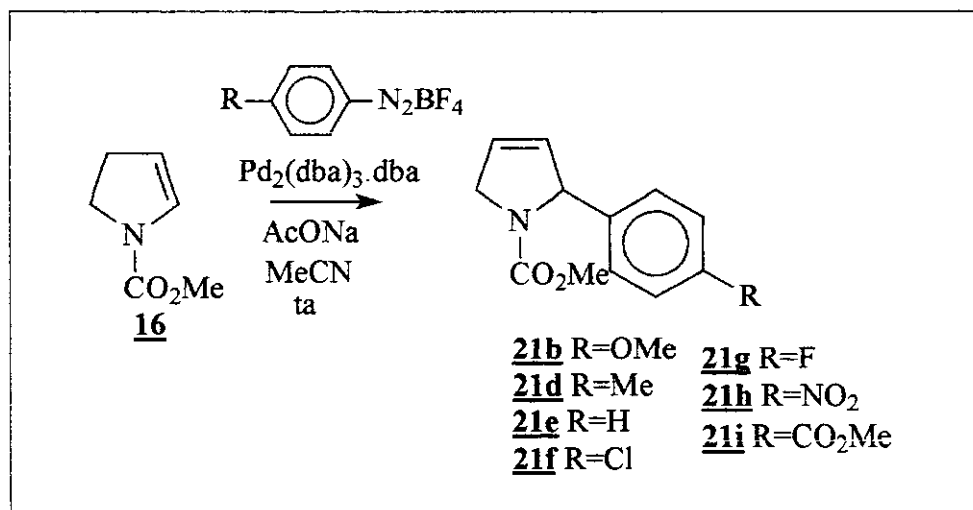
Este complexo, deficiente eletronicamente, associaria-se rapidamente ao enecarbamato, que é uma olefina rica em elétrons. Ocorreria então, a inserção da olefina na ligação Pd-Ar seguida de uma β -eliminação, gerando o aduto de Heck e o hidropaládio, que ao reagir com a base (acetato de sódio) regenera a espécie de Pd(0) que volta ao ciclo catalítico.

A partir dos resultados promissores dos estudos preliminares da reação de Heck, verificamos que geralmente, as olefinas de 5 membros (2-pirrolina e 2,3-diidrofurano) se

comportaram de maneira semelhante. Optamos pela utilização do enecarbamato **16** ($R = \text{CO}_2\text{Me}$), devido a sua facilidade de síntese^{39,40} para prosseguirmos os nossos estudos, variando agora o sal de diazônio.

Estudo da variação do substituinte do sal de diazônio.

O enecarbamato **16** foi testado frente a 7 diferentes sais de diazônio. Utilizamos as condições que forneceram os melhores resultados nos estudos preliminares, isto é, 1 equivalente da olefina, 1 equivalente do sal de diazônio, 2 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$, como catalisador, 3 equivalentes de acetato de sódio, em acetonitrila a temperatura ambiente por 30 minutos (esquema 32, tabela 5).



Esquema 32

Quando trocamos o substituinte metóxi do sal de diazônio por outros grupos, diminuimos a densidade eletrônica do anel benzênico. A metoxila funciona como um grupo doador de elétrons, formando o produto com 86% de rendimento. Quando trocamos a metoxila por uma metila obtivemos 60% de rendimento. Com o tetrafluoroborato de benzenodiazônio, notamos um aumento no rendimento da reação para 80%. Quando utilizamos o *p*-clorobenzenodiazônio, observamos que o rendimento foi reduzido para 42% e ao aumentarmos a eletronegatividade do substituinte utilizando para o *p*-fluor derivado, notamos que o rendimento cai bruscamente para 8%. Quando utilizamos grupos fortemente

retiradores de elétrons como *p*-nitro e *p*-metoxycarbonil ao contrário da reação de Heck tradicional, a reação não ocorre. Assim, acreditamos que a etapa determinante da velocidade não é a etapa de adição oxidativa, mas sim a inserção da olefina na ligação Pd-Ph. Nestes casos, as reações foram muito sujas, impossibilitando o isolamento e caracterização dos produtos.

Tabela 5 – Influência da variação do sal de diazônio na reação de Heck com **16**.

R	16 (equiv.)	Sal Diaz. (equiv.)	Pd ₂ (dba) ₃ (mol%)	21 * (%)	Tempo (min)
OMe	1	1	2	86	30
Me	1	1	2	60	30
H	1	1	2	80	30
Cl	1	1	2	42	30
F	1	1	2	8	30
NO ₂	1	1	2	-	30
CO ₂ Me	1	1	2	-	30

*rendimentos isolados. Conversão de 100% em todos os casos.

Estes resultados nos fazem acreditar que sais de diazônio com grupos doadores de elétrons estabilizam o complexo de paládio catiônico, favorecendo a reação de Heck, enquanto sais de diazônio com grupos fortemente retiradores de elétrons deixam o complexo catiônico instável, favorecendo reações paralelas (figura 1). Porém quando utilizamos o tetrafluorobotato de *p*-metilbenzenodiazônio, obtivemos um resultado inesperado, pois o composto **21d** foi obtido com rendimento de apenas 60%, um resultado bastante inferior, quando comparado com os rendimentos obtidos para os compostos **21b** e **21e** (tabela 5). Inicialmente imaginamos que o sal de diazônio tetrafluorobotato de *p*-metilbenzenodiazônio poderia não estar puro, comprometendo o rendimento da reação. Este foi então, recristalizado e a reação foi repetida algumas vezes, mantendo-se o rendimento apresentado na tabela 5. Não está claro o porquê deste decréscimo no rendimento.

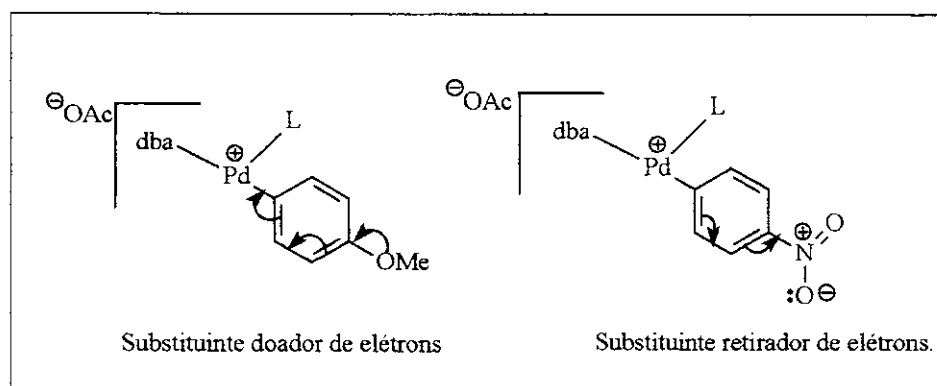
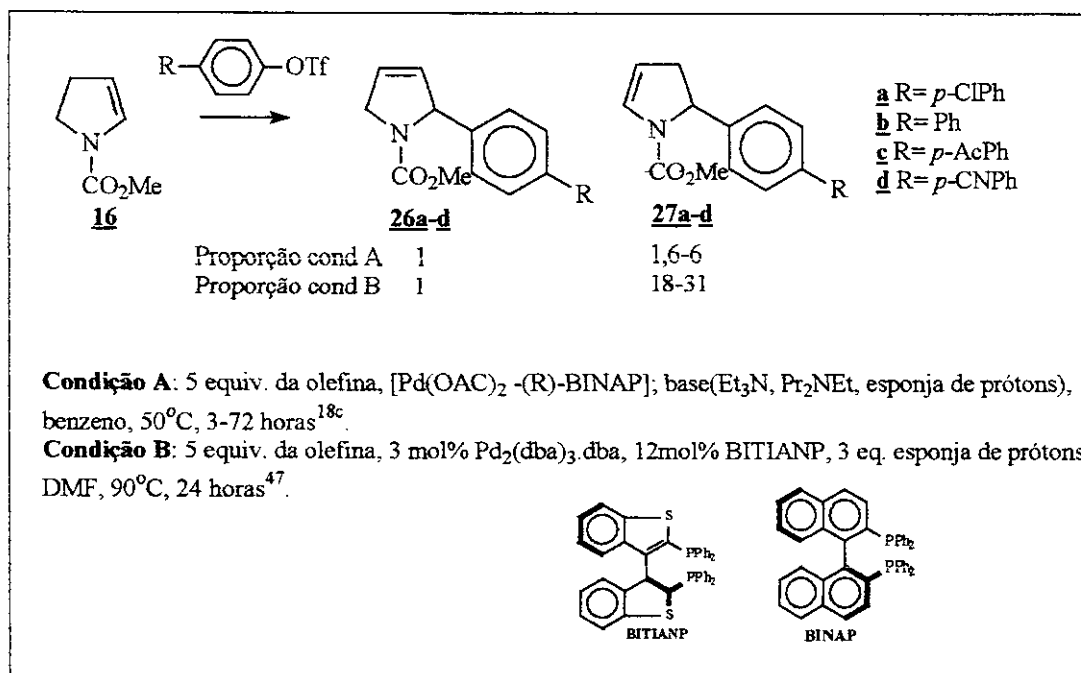


Figura 1

Todos os compostos **21** foram caracterizados por infravermelho, RMN H^1 , C^{13} e massa de alta resolução. Os espectros de maneira geral são bastante semelhantes. Os dados obtidos para compostos **21e** e **21f** conferem com os dados relatados na literatura por Ozawa e Hayashi^{18c}.

A reação de Heck tradicional foi muito pouco explorada utilizando o enecarbamato **16** como a olefina. No entanto podemos citar alguns exemplos que foram relatados por Ozawa e Hayashi^{18c} e mais recentemente por Tietze e Thede⁴⁷. Nos dois casos, os autores obtiveram uma mistura de produtos, sendo o composto **27** majoritário, com rendimentos variando entre 77-92%. (Esquema 33).



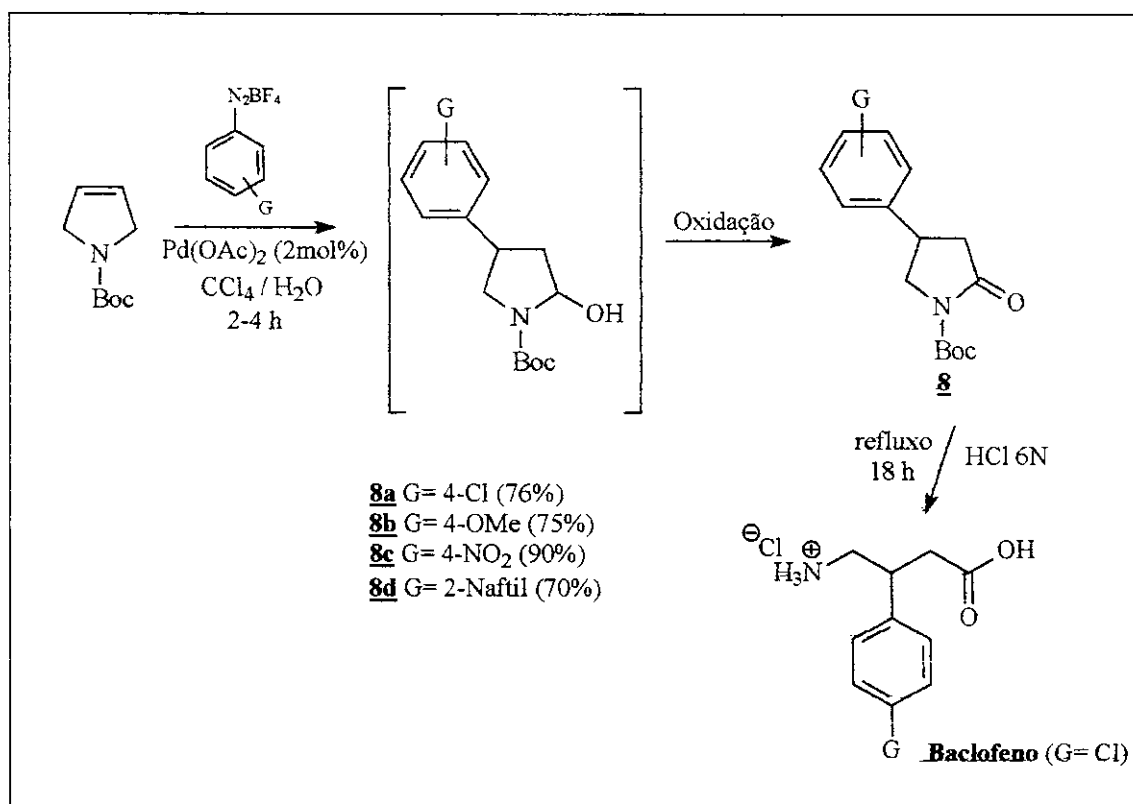
Esquema 33

Quando comparamos os nossos resultados com os relatados por Ozawa e Hayashi^{18c} e por Tietze e Thede⁴⁷, podemos observar que obtivemos basicamente um produto, o composto **26**, enquanto os autores acima obtiveram **27** como produto majoritário. Utilizamos apenas 1 equivalente da olefina, enquanto estes autores utilizaram 5 equivalentes da olefina (enecarbamato). As nossas reações ocorrem à temperatura ambiente, enquanto as reações relatadas na literatura^{18c,47} ocorrem a temperaturas mais elevadas (50-90°C). Além disso, ainda podemos mencionar que quando utilizamos sais de diazônio o tempo de reação foi de 30 minutos, enquanto a reação de Heck tradicional, utilizando triflatos ou iodetos de arila, necessita de várias horas de reação (24-71 horas).

Estudo da variação do grupo protetor do átomo de nitrogênio.

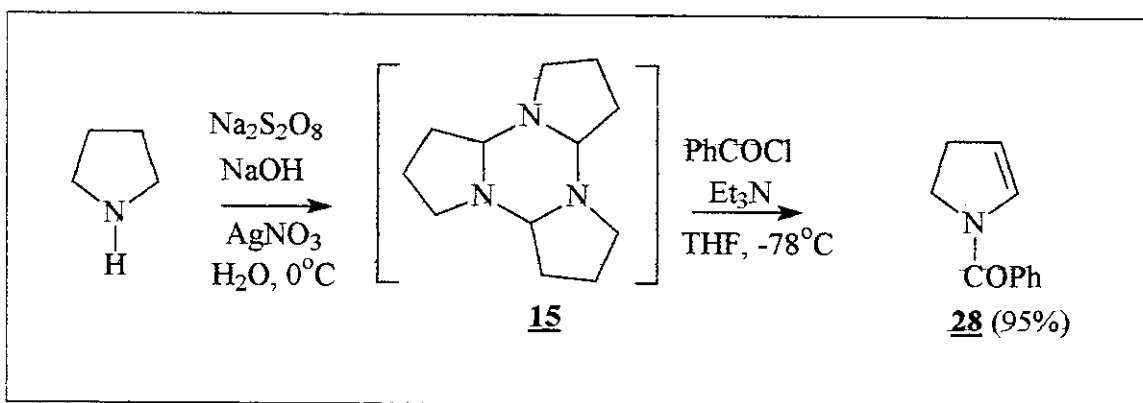
Baseados em resultados já obtidos no grupo de pesquisa⁴⁸ e na literatura^{49,50}, sabemos que a reação de Heck ocorre, em bons rendimentos, utilizando-se sais de diazônio com grupos retiradores de elétrons quando a ligação dupla da olefina não é rica em elétrons. Podemos encontrar um exemplo deste tipo de reação na síntese do baclofeno, desenvolvida em nosso grupo³⁸, utilizando como material de partida a *N*-acil-3-pirrolina. (esquema 34).

Isso nos sugeriu que para melhorarmos os rendimentos da reação, quando utilizamos sais de diazônio contendo grupos retiradores de elétrons, deveríamos modular a densidade eletrônica da ligação dupla da olefina, alterando o grupo protetor do átomo de nitrogênio.



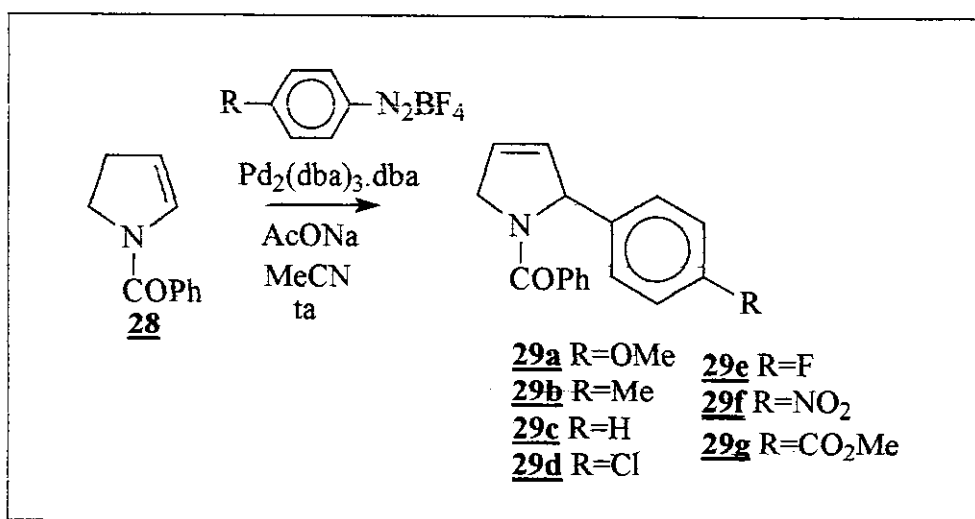
Esquema 34

Com a finalidade de obter-se *N*-acilenamidas menos ricas em elétrons preparamos a enamida **28**¹⁵, pelo método de Kraus^{39,40} em 95% de rendimento (esquema 35). A enamida **28** foi caracterizada por infravermelho, RMN H¹ e massa de alta resolução. Os dados obtidos conferem com os dados relatados por Holzapfel e Marais⁵¹, onde um multipeto em 7,40 ppm indica a presença dos hidrogênios do anel aromático do grupo protetor, os hidrogênios da ligação dupla aparecem na forma de dois multipetos em 6,40 e 5,13 ppm, os dois hidrogênios α ao átomo de nitrogênio aparecem como um tripleto em 3,98 ppm e um multipeto em 2,65 ppm indica a presença dos dois hidrogênios α à ligação dupla.



Esquema 35

Submetemos a enamida 28, às mesmas condições de reação utilizadas anteriormente (1 equivalente da olefina, 1 equivalente do sal de diazônio, 2 mol% de catalisador, 3 equivalentes da base em acetonitrila a temperatura ambiente por 30 minutos), utilizando 7 sais de diazônio diferentes (esquema 36).



Esquema 36

Podemos observar na tabela 6, que de maneira geral a enamida 28 se comportou de maneira muito semelhante ao enecarbamato 16. Neste caso detectamos a formação de apenas um isômero em rendimentos ligeiramente superiores àqueles observados para os enecarbamatos.

Tabela 6 – Influência da variação do sal de diazônio na reação de Heck com a enamida **28**.

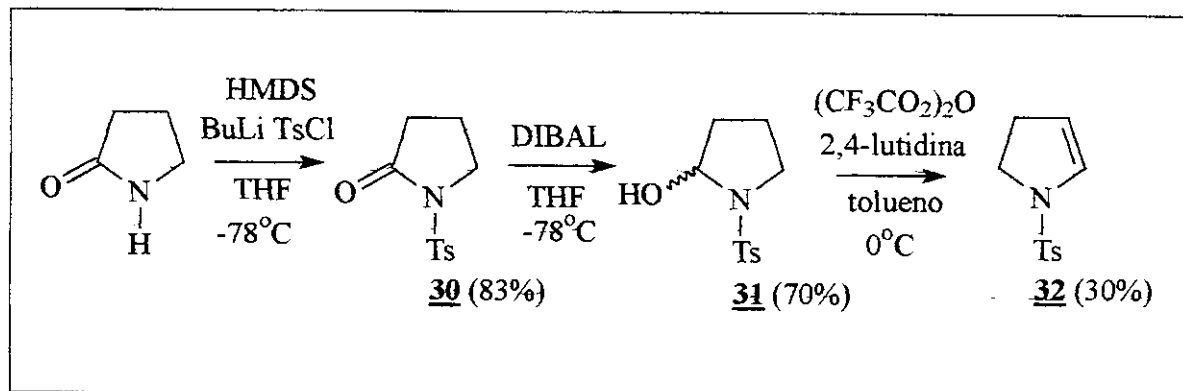
R	28 (equiv)	Sal Diaz. (equiv)	Pd₂(dba)₃ (mol%)	29* (%)	Tempo (min)
OMe	1	1	2	85	30
Me	1	1	2	72	30
H	1	1	2	91	30
Cl	1	1	2	80	30
F	1	1	2	38	30
NO ₂	1	1	2	-	30
CO ₂ Me	1	1	2	-	30

*rendimentos isolados.

A enamida **28** reagiu com o *p*-metoxibenzenodiazônio formando o produto **29a** com 85% de rendimento. Quando utilizamos *p*-metilbenzenodiazônio o rendimento obtido foi de 72% , um rendimento um pouco maior do que foi obtido para o enecarbamato **16** (60%), mas ainda assim abaixo do esperado. Ocorreu um aumento no rendimento para 91% quando não utilizamos substituinte no anel benzênico do sal de diazônio. O produto **29d** foi obtido com 80% de rendimento, quando utilizamos um sal de diazônio com grupo retirador de elétrons (R=Cl), um rendimento bem maior do que o obtido na reação entre o enecarbamato **16** e o mesmo sal de diazônio (produto **21f** com 42% de rendimento) o que indica que nossa hipótese sobre a natureza eletrônica da olefina e sua reatividade com diferentes sais de diazônio encontra fundamentos. Aumentando a eletronegatividade do substituinte (R=F), o produto **29e** foi obtido com apenas 38% de rendimento (em realidade quadruplicando o rendimento em relação à mesma reação utilizando o enecarbamato **16**). Supomos que com o *p*-fluorobenzenodiazônio, o complexo catiônico de paládio está sendo pouco estabilizado, favorecendo reações paralelas. Quando utilizamos R= *p*-nitro e *p*-metoxicarbonil, mais uma vez não observamos a formação do produto desejado.

Todos os compostos **29** foram caracterizados por infravermelho, RMN ¹H, ¹³C, CG/EM e massa de alta resolução. De maneira geral os espectros são muito semelhantes entre si e quando comparados com os espectros compostos **21**.

Notamos uma melhora significativa nos rendimentos quando diminuimos a densidade eletrônica da ligação dupla da olefina, mas esta diminuição de densidade eletrônica ainda não parece suficiente para favorecer o acoplamento entre a enamida e os sais de diazônio contendo grupos fortemente retiradores de elétrons, tais como o NO₂ e CO₂Me. Assim, partimos para síntese de uma olefina ainda menos rica em elétrons que a enamida **28**, a *N*-tosilenamina **32**^{52,53} (Esquema 37).

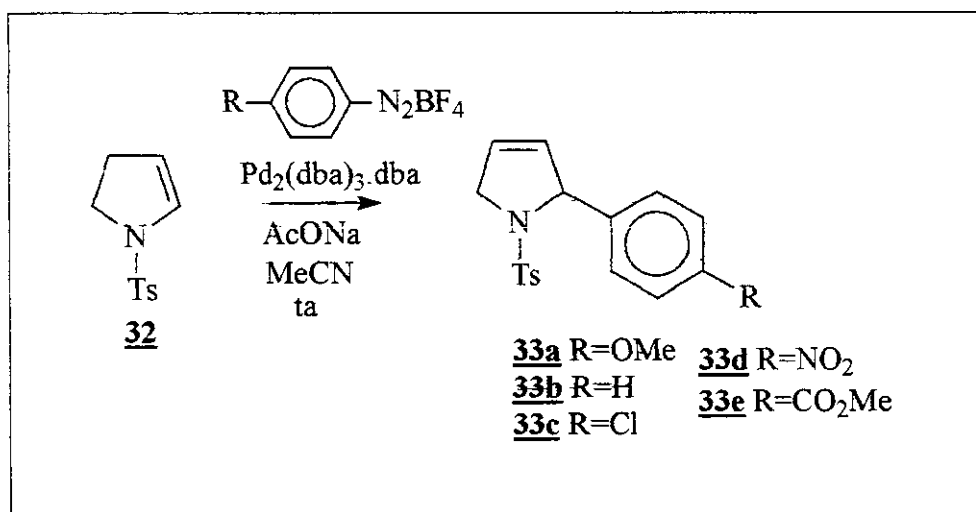


Esquema 37

Partindo da 2-pirrolidinona, a *N*-tosilenamina **32** foi sintetizada através da proteção do átomo de nitrogênio utilizando hexametildisilazida de lítio e cloreto de tosil⁵². A lactama protegida **30**, foi obtida com 83% de rendimento. O composto **30** foi reduzido com DIBAL em THF^{43,53}, gerando o lactamol **31** com 70% de rendimento. Finalmente a olefina **32** foi obtida através da eliminação com anidrido trifluoracético⁴¹ com apenas 30% de rendimento.

A olefina **32** foi caracterizada por infravermelho, RMN H¹, C¹³ e CG/EM. Os dados obtidos conferem com os dados relatados por Somfai e Ahman⁵³.

Testamos a *N*-tosilenamina **32** frente a alguns sais de diazônio (esquema 38), utilizando as mesmas condições anteriores, (1 equivalente da olefina, 1-2 equivalentes do sal de diazônio, 2 mol% de catalisador, 3 equivalentes da base em acetonitrila a temperatura ambiente por 30 minutos).



Esquema 38

Tabela 7 – Influencia da variação do sal de diazônio na reação de Heck com **33**.

R	Sal Diaz. (equiv)	Pd ₂ (dba) ₃ (mol%)	Conv. (%)	33 * (%)	Tempo (min)
OMe	2	2	100	82	120
H	2	2	100	83	120
Cl	2	2	86	80	120
NO ₂	2	2	15	-	120
CO ₂ Me	2	2	10	-	120

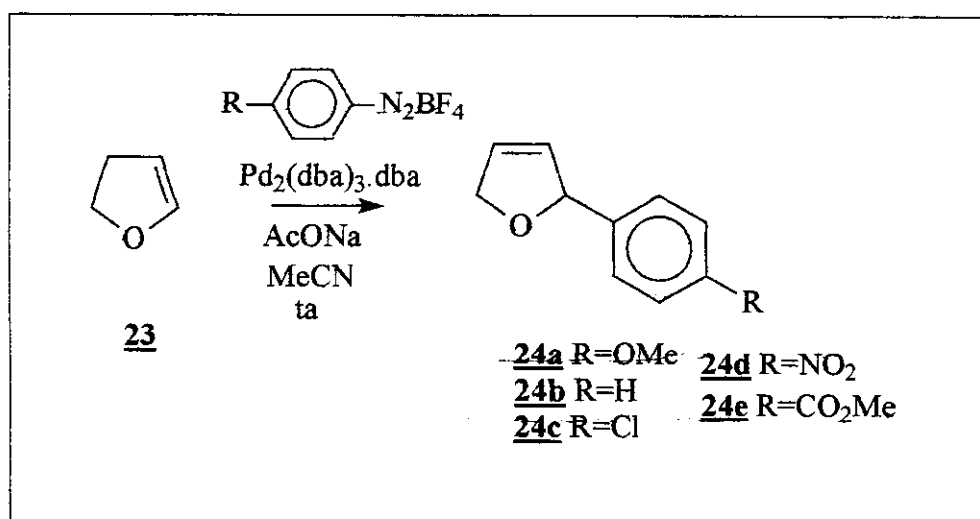
*rendimentos isolados. Conversão baseada na recuperação do material de partida.

A *N*-tosilenamina **32** mostrou-se muito menos reativa do que as olefinas utilizadas anteriormente, precisando de 2 equivalentes do sal de diazônio para produzir resultados equivalentes aos obtidos com as olefinas **16** e **28**. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD). No início da reação, foi adicionado 1 equivalente do sal de diazônio. Após 1 hora, ainda observávamos a presença de grande quantidade do material de partida, então mais um equivalente de sal de diazônio foi adicionado ao meio, levando mais 1 hora para o completo consumo do material de partida. Quando utilizamos R= OMe e H, o produto foi formado com 82 e 83% de rendimento, respectivamente para os compostos **33a** e **33b**. Quando utilizamos o *p*-clorobenzenodiazônio nas mesmas condições de reação, recuperamos 14% do material de partida e o produto foi obtido com 80% de

rendimento sobre o material convertido. Mais uma vez, não foi possível o acoplamento entre a olefina **32** e os sais de diazônio com substituintes fortemente retiradores de elétrons ($R = p\text{-NO}_2$ e $p\text{-CO}_2\text{Me}$).

Os adutos de Heck obtidos utilizando a olefina **32** como material de partida, foram caracterizados por infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C e massa de alta resolução. Os espectros são bastante semelhantes entre si variando apenas pelo substituinte do anel aromático. No espectro de RMN ^1H do composto **32a**, por exemplo, notamos dois dubletos: um em 7,50 ppm e outro em 6,81 ppm que indicam a presença dos hidrogênios do anel aromático proveniente da arilação, enquanto o duplodublete em 7,18 ppm indica a presença dos hidrogênios do anel aromático da tosila. Os hidrogênios da ligação dupla aparecem como dois multipletos em 5,79 e 5,63 ppm. O hidrogênio alílico α ao átomo de nitrogênio aparece em 5,50 ppm na forma de um multipletos. Um multipletos em 4,40-4,20 ppm indica a presença dos dois hidrogênios α ao átomo de nitrogênio. Os hidrogênios da metoxila aparece como um singletos em 3,80 ppm e os hidrogênios da metila do grupo tosila aparecem em 2,39 ppm também na forma de um singletos.

Completando o estudo relacionado a influência da densidade eletrônica da ligação dupla da olefina com diferentes sais de diazônio, efetuamos a mesma série de reações para o 2,3 diidrofurano **23** (Esquema 39).



Esquema 39

Observando os dados da tabela 8, verificamos que olefinas ricas em elétrons como o 2,3-diidrofurano **23** e o enecarbamatos **16**, não reagem com sais de diazônio deficientes eletronicamente nas condições testadas. Diferentemente do enecarbamato **16**, o diidrofurano **23** não forma o produto de Heck quando reage com o *p*-clorobenzenodiazônio, um resultado também inesperado.

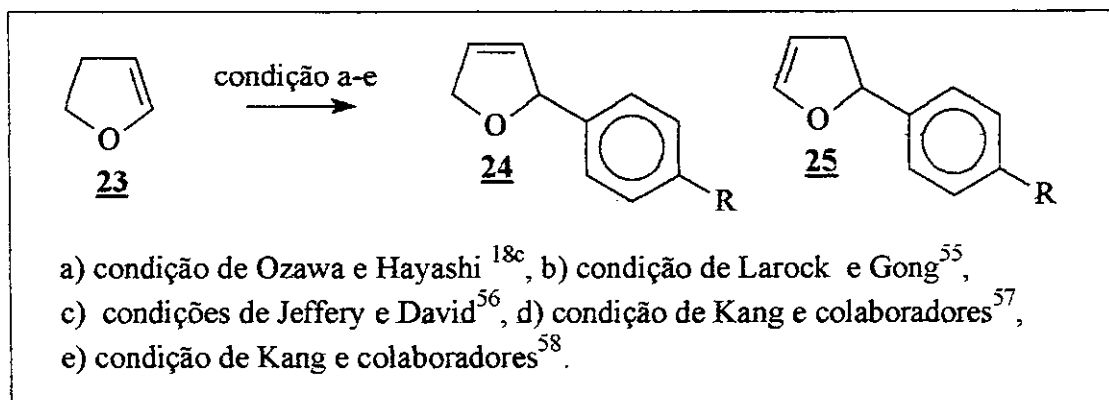
Tabela 8 - Variação do sal de diazônio na reação de Heck com o 2,3-diidrofurano **23**.

R	23 (equiv)	Sal Diaz. (equiv)	Pd ₂ (dba) ₃ (mol%)	24 * (%)	Tempo (min)
OMe	2	1	1	95	30
H	2	1	1	93	30
Cl	2	1	1	-	30
NO ₂	2	1	1	-	30
CO ₂ Me	2	1	1	-	30

*rendimentos isolados.

O composto **24b** foi caracterizado por CG/EM: 146 (M⁺); 115 (80%); 105 (100%); 77 (70%). Estes dados estão de acordo com os dados relatados por Pfaltz e colaboradores⁵⁴.

O 2,3-diidrofurano foi muito utilizado como olefina em estudos da reação de Heck, principalmente utilizando triflatos e iodetos de arila (esquema 40).



Esquema 40

Tabela 9 – Reações de Heck relatadas na literatura, utilizando o diidrofurano **23**.

Autor	Larock⁵⁵	Larock⁵⁵	Larock⁵⁵	Jeffery⁵⁶	Jeffery⁵⁶	Kang⁵⁷	Kang⁵⁸
23 (equiv.)	5	1	1	10	10	5	1,2
ArX (1equiv.)	ArOTf	ArI	ArI	ArI	ArI	S.I.	S.C.
Base (equiv)	DIPEA (3)	KOAc (3)	- (3)	- (3)	KOAc (2)	E.P (3)	NaOMe (4)
Catalisador (mol%)	Pd(OAc)₂ (3)	Pd(OAc)₂ (2,5)	Pd(OAc)₂ (3-4)	Pd(OAc)₂ (5)	Pd(OAc)₂ (5)	Pd(OAc)₂ (5)	Pd₂(dba)₃ (5)
Ligante (mol%)	BINAP (6)	- (9)	PPh₃ (9)	- (2,5)	- (5)	- (5)	CHCl₃(0,5) (5)
Aditivo (equiv)	-	Bu₄NCl (1)	Ag₂CO₃ (2)	Bu₄NCl (1)	Bu₄NCl (2)	-	-
Solvente	Benzeno	DMF	MeCN	DMF	DMF	AN/A(4:1)	M/A(4:1)
24 (%)	11-29	66	100	100	-	100	100
25 (%)	71-89	34	-	100	100	-	-
Rend. (%)	42-86	80	98	75-95	75-92	82	65-80
Tempo (h)	11-76	24	30	5-6	5-6	10min	2-10

DIPEA = *i*-Pr₂NEt; S.I. = Ph₂IBF₄; S.C. = RPhPb(OAc)₃; E.P. = esponja de prótons; AN/A = acetonitrila/água; M/A = metanol/água.

As condições utilizadas por Ozawa e Hayashi^{18a} seguem o mecanismo iônico, com a presença de uma fosfina como ligante, formando como produto majoritário **25** com rendimentos de moderados a excelentes.

Nas três condições utilizadas por Larock e Grong⁵⁵, apenas a segunda, onde os autores utilizam carbonato de prata, segue o mecanismo iônico, também na presença de fosfina, formando seletivamente o isômero **24**. As demais condições utilizadas por estes autores seguem o mecanismo não iônico.

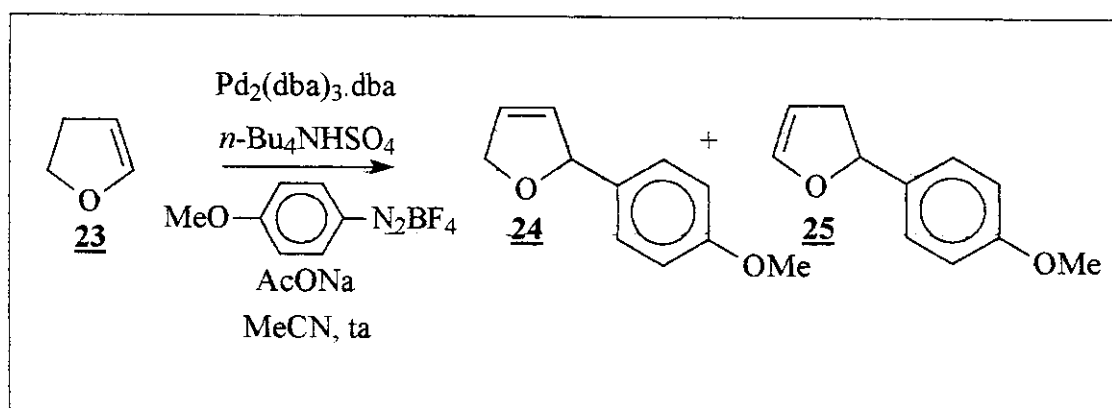
Jeffery e David⁵⁶, também utilizaram condições que seguem o mecanismo não iônico, direcionando a reação para a formação do isômero **24** ou **25**. O sal de amônio quaternário é utilizado para estabilizar o complexo de paládio na ausência da fosfina como ligante.

As condições utilizadas por Kang e colaboradores^{57,58}, tanto empregando sais de iodônio, como compostos organochumbo, seguem o mecanismo iônico, formando como produto apenas o composto **24** em bons rendimentos.

Ao compararmos os nossos resultados com os relatados acima que seguem o mecanismo iônico, podemos dizer que as reações de Heck com sais de diazônio apresentam vantagens sobre as reações de Heck com iodetos e triflatos de arila, pois além de utilizarem apenas 1 equivalente da olefina, ainda estão livres de fosfinas, facilitando a operacionalidade do sistema, evitando condições anidras e desgaseificação dos solventes.

Quando comparamos os resultados obtidos por Kang e colaboradores^{57,58} com o nossos resultados, observamos resultados equivalentes, em relação a quantidade de olefina e a operacionalidade do sistema. A quantidade do catalisador utilizada pelo autor é de 0,5 mol%, bem menor do que a que utilizamos, porém nossos rendimentos são melhores.

Em vista dos resultados obtidos por Larock⁵⁵ e Jeffery⁵⁶ no controle da isomerização da dupla ligação do produto, efetuamos algumas tentativas para gerar o isômero **25**, utilizando *n*-Bu₄NHSO₄ como aditivo, baseados principalmente nos resultados de Jeffery e colaboradores⁵⁶, na expectativa de que o sal de amônio estabilize o complexo de paládio catiônico, dificultando a descomplexação do hidropaládio da ligação dupla, favorecendo assim a isomerização da mesma (esquema 41 e tabela 10).



Esquema 41

Tabela 10 – Influência do $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$ como aditivo na reação de Heck.

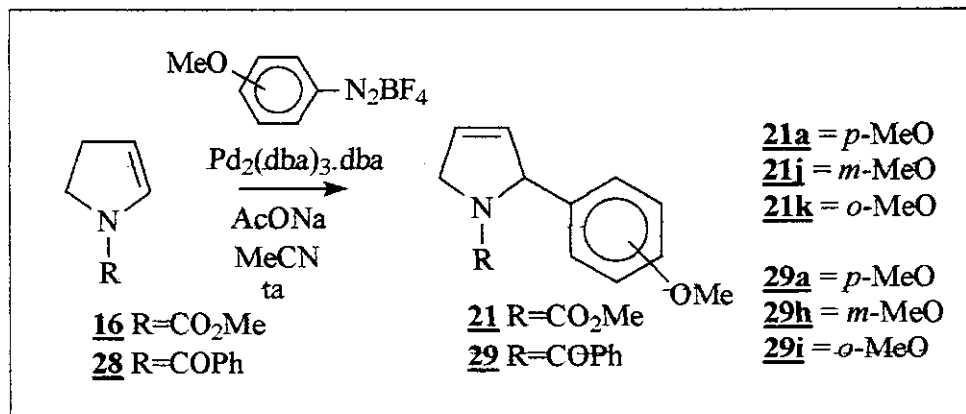
23 (equiv)	Bu₄NHSO₄ (equiv.)	24 (%)	25 (%)	Rend*. (%)	Tempo (h)	T (°C)
10	2,5	42	58	94	5,5	25
5	2,5	49	51	95	5,5	25
2	2,5	70	30	70	5,5	25
1,5	2,5	83	17	43	5,5	25
5	2,0	64	36	37	13	25
5	0,5	92	8	98	5	25
5	0,5	62	38	22	5	100
5 ^a	2,0	38	62	76	5	25

*rendimentos isolados. a) 5mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em DMF

Utilizando (0,5-2,5 equiv.) de $n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4$, observamos apenas a formação da mistura de produtos **24** e **25**. Conseguimos promover a isomerização da ligação dupla, mas não foi possível a isomerização total, levando apenas ao isômero **25**. O maior grau de isomerização obtido foi quando utilizamos $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em DMF, gerando uma mistura 1:1,6 dos compostos **24**:**25**.

Variação da posição do substituinte no anel benzênico do sal de diazônio.

Investigando ainda a influência do substituinte do sal de diazônio na reação de Heck, estudamos a posição do substituinte no anel benzênico. Tratamos o enecarbamato **16** e a enamida **28** com tetrafluorborato de *orto*, *meta* e *p*-metoxibenzenodiazônio (esquema 42, tabela 11).



Esquema 42

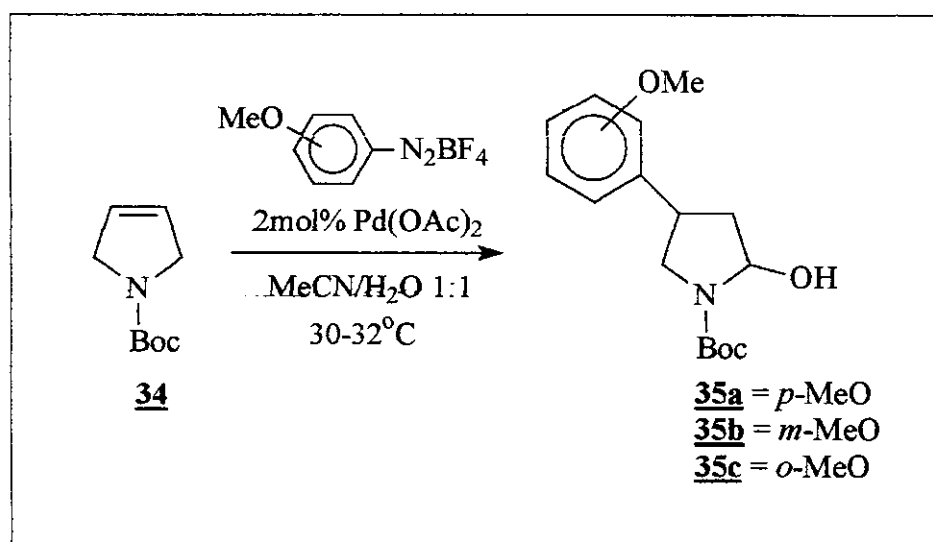
Tabela 11 – Influência da posição do substituinte do sal de diazônio na reação de Heck.

R	R ₁	Sal Diaz (equiv.)	Rend* (%)	Tempo (min)	T (°C)
16	<i>o</i> -MeO	1	36	30	25
16	<i>o</i> -MeO	1	25	30	40
16	<i>o</i> -MeO	1,5	86	30	30
16	<i>m</i> -MeO	1	18	30	25
16	<i>m</i> -MeO	1	18	30	40
16	<i>m</i> -MeO	1,5	19	30	30
16	<i>p</i> -MeO	1	86	30	25
28	<i>o</i> -MeO	1	72	30	25
28	<i>m</i> -MeO	1	25	30	25
28	<i>p</i> -MeO	1	75	30	25

*rendimentos isolados.

Realizamos uma série de experimentos, variando alguns parâmetros como temperatura de reação e quantidade de sal de diazônio, buscando melhorar o rendimento da reação (tabela 11).

Observando a tabela 11, notamos a importância da posição do substituinte no anel benzênico para estabilização do complexo catiônico durante a reação de Heck. Quando utilizamos o *o*-MeO, necessitamos de 1,5 equivalentes de sal de diazônio para obtermos um rendimento comparável ao *p*-MeO. Acreditamos que a metoxila na posição *orto* e *para* ative o anel benzênico eletronicamente, estabilizando o complexo catiônico de paládio, favorecendo a reação de Heck. Quando a metoxila se encontra na posição *meta*, esta ativação eletrônica deve ser de menor intensidade, favorecendo em menor extensão o acoplamento e produzindo reações paralelas, reduzindo o rendimento. Apesar dessas considerações, esses são resultados que nos surpreenderam visto que mesmo com o grupo doador em *meta*, deveríamos observar uma certa estabilização do intermediário paládio catiônico, o que deveria favorecer a arilação quando comparado ao benzenodiazônio, cujo rendimento da arilação é de 80 e 91% respectivamente para o enecarbamato **16** (tabela 5) e enamida **28** (tabela 6).



Esquema 43

Um estudo semelhante de variação do substituinte no anel benzênico do mesmo sal de diazônio utilizando como olefina a 3-pirrolina **34**, realizado pelo grupo de pesquisa

(esquema 43, tabela 12)⁵⁹, mostra que o menor rendimento (57%) foi obtido quando foi utilizado o tetrafluoroborato de *o*-metoxibenzenodiazônio, obtendo o composto **35c**. Isto pode ser explicado por efeito estereo da metoxila na formação do complexo de paládio catiônico, enquanto os outros dois isômeros **35a** e **35b** são formados com 73 e 78% de rendimento respectivamente.

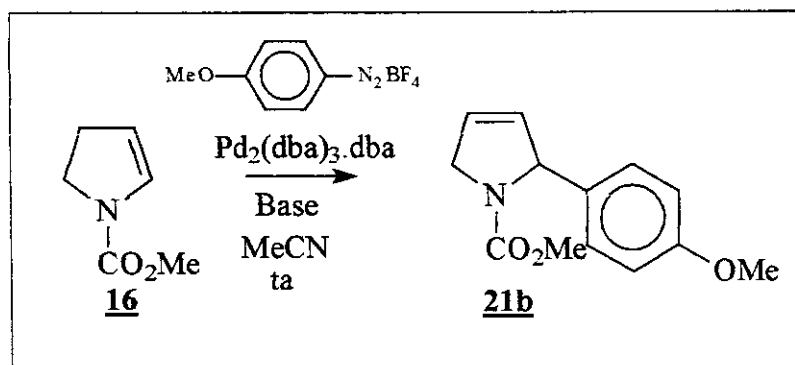
Tabela 12 – Influência da posição do substituinte do sal de diazônio na reação de Heck.

34 (equiv.)	R	Sal Diaz (equiv.)	Rend* (%)	Tempo (min)	T (°C)
1	<i>p</i> -MeO	2	73	180	30-32
1	<i>m</i> -MeO	2	78	150	30-32
1	<i>o</i> -MeO	2	57	240	30-32

* rendimentos isolados.

Estudo da base utilizada no ciclo catalítico.

Com a intenção de conhecer, com maior profundidade, o ciclo catalítico da reação de Heck, avaliamos os efeitos da base. Na literatura encontramos vários estudos sobre a importância da base na reação de Heck tradicional^{18b, 60, 61} e efetuamos um estudo semelhante para as nossas condições. (esquema 44).



Esquema 44

Submetemos o enecarbamato **16** a algumas reações utilizando as bases mais empregadas em reações de Heck e disponíveis em nosso laboratório (tabela 13).

Tabela 13 – Influência da base na reação de Heck.

Base	pKa	Rend* (%)	Tempo (min)	T (°C)
AcONa	3,5	86	30	25
NaHCO ₃	~7,0	-	30	25
Et ₃ N	~10,0	-	30	25
Cs ₂ CO ₃		-	30	25

*rendimentos isolados.

Confirmamos que para as condições utilizadas por nós, a base mais indicada é o acetato de sódio, mesmo esta sendo pouco solúvel em acetonitrila. As demais bases testadas não fornecem produtos de acoplamento de Heck nas condições utilizadas.

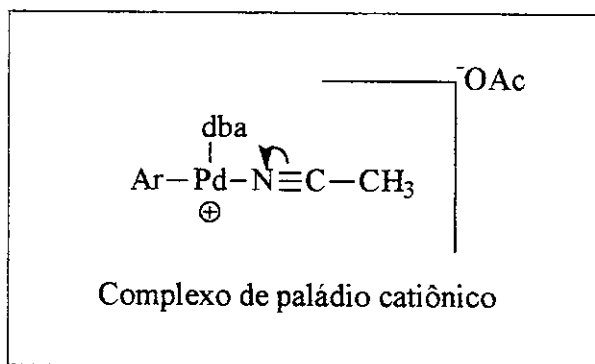
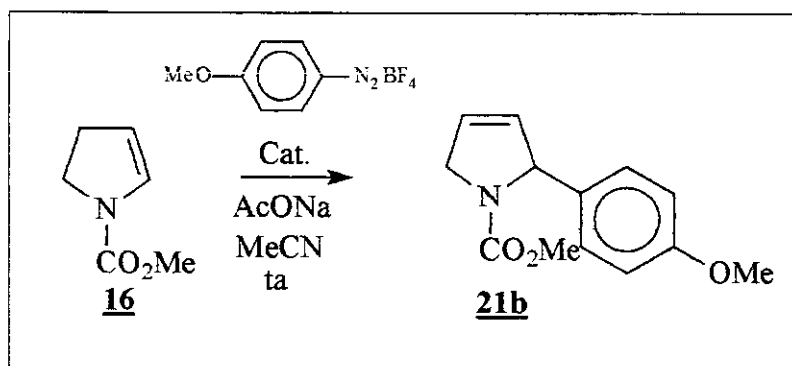


Figura 2

Sabemos que a base possui um papel importante no ciclo catalítico da reação de Heck na etapa de regeneração do catalisador. Provavelmente a base não participe da reação como ligante do paládio, pois a reação ocorre em acetonitrila (MeCN), que pode atuar como um ligante melhor do que o acetato (OAc). Este íon acetato, também pode atuar como contra-íon ao complexo de paládio catiônico (figura 2).

Estudo da influência do catalisador na reação de Heck.

Investigamos também a influência do acetato de paládio, o catalisador mais utilizado na reação de Heck tradicional, nas nossas condições de reação (esquema 45).



Esquema 45

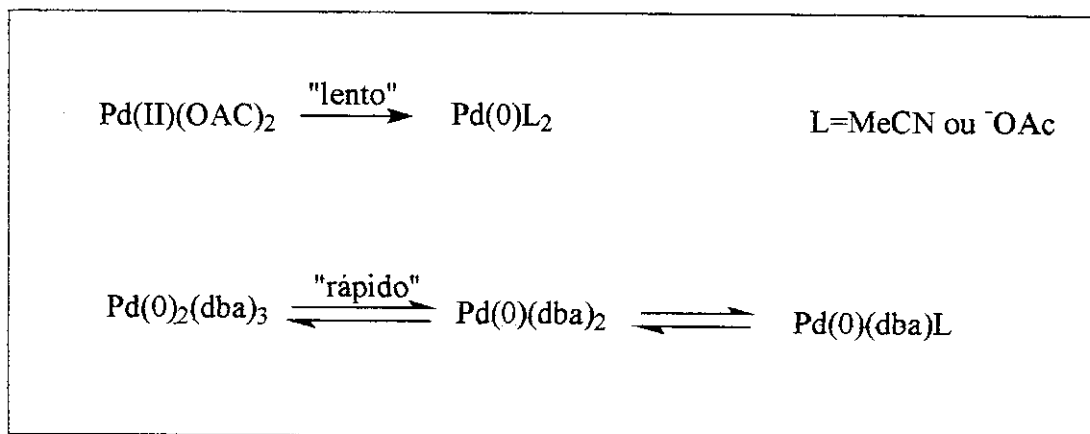
Tabela 14 – Estudo da influência do catalisador na reação de Heck.

Catalisador	Catalisador (mol%)	Rend* (%)	Tempo (min)	T (°C)
Pd ₂ (dba) ₃ .dba	2	86	30	25
Pd(OAc) ₂	5	88	120	25
Pd(OAc) ₂	5	60	120	40

*rendimentos isolados.

A troca do catalisador não parece provocar mudanças significativas nos rendimentos da reação, mas sim no tempo total de reação. Devemos considerar que utilizando Pd₂(dba)₃.dba, a reação ocorre mais rapidamente. Isto pode estar ocorrendo, pois o Pd₂(dba)₃.dba é Pd(0) e pode ser utilizado prontamente no ciclo catalítico, enquanto o Pd(OAc)₂ é Pd(II) e precisa ser reduzido. A redução do Pd(II) pode ocorrer gradativamente, não liberando todas as partículas de paládio(0) simultaneamente, retardando a reação.

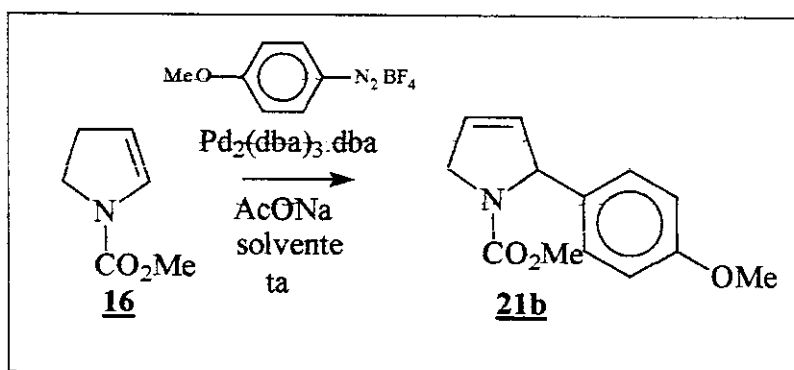
A única diferença entre as duas espécies catalíticas ativas é a aparente presença de uma molécula de dba (dibenzilidenoacetona) na esfera de coordenação do Pd(0)^{1d} (esquema 46).



Esquema 46

Esses resultados indicam que se o Pd(0) tiver apenas acetonitrila na sua esfera de coordenação, a reação é mais lenta (ciclo catalítico com menor número de “turnover”) do que aquela onde o Pd(0) tem uma molécula de dba na sua esfera de coordenação. Isto é importante, desde que todo o Pd(OAc)₂ seja convertido em Pd(0), pois a maior lentidão na reação com Pd(OAc)₂ pode gerar uma menor disponibilidade de Pd(0), do que quando se utiliza Pd₂(dba)₃.dba, que já é fonte de Pd(0).

Estudo da influência do solvente na reação de Heck.



Esquema 47

Com a intenção de continuar investigando com maior profundidade o ciclo catalítico da reação, resolvemos realizar um estudo de solventes, pois como se trata de um ciclo

catalítico com paládio “nucleofílico” a utilização de solventes coordenantes pode influenciar na velocidade de reação.

Como observamos no esquema 46, acreditamos que o segundo ligante do complexo de paládio seja uma molécula de solvente. Assim, esta molécula de solvente poderia auxiliar na estabilização do complexo de paládio catiônico. Para confirmar esta hipótese, realizamos um estudo de efeito de solvente. Devido as nossas condições de reação optamos pela utilização de solventes polares (DMA, DMF, MeCN, NMP, H₂O) (esquema 47).

Tabela 15 – Estudo da influência do solvente na reação de Heck.

Solvente	Proporção	Rend* (%)	Tempo (min)	T (°C)
THF	100	10	30	25
AN	100	86	30	25
NMP	100	16	180	25
DMF	100	-	30	25
DCM	100	3	30	25
BN	100	84	30	25
BMI.BF ₆	100	3	30	25
AN/DMA	75/25	10	90	25
AN/DMA	95/5	60	90	25
AN/NMP	75/25	9	180	25
AN/NMP	90/10	65	180	25
AN/H ₂ O	50/50	7	40	25
AN/H ₂ O	90/10	45	30	25
AN/Tol	80/20	32	30	25

*rendimentos estimados por CG através de padrão interno (benzofenona).

AN= acetonitrila; DMA= dimetilacetamida; NMP= N-metilpirrolidinona, Tol= tolueno;

DMF= dimetilformamida; DCM= diclorometano; BN= benzonitrila;

BMI.BF₆= Hexafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio.

Iniciamos este estudo utilizando amidas como solvente (DMA, NMP e DMF) com a intenção de estabilizar o complexo de paládio visando provocar a isomerização da ligação dupla, visto que estes solventes são muito utilizados na reação de Heck tradicional. No entanto, o uso destes solventes levou a baixos rendimentos do produto primário. Investigando os motivos destes baixos rendimentos na literatura, encontramos alguns estudos sobre a desdiazotização de sais de diazônio^{62,63,64}, que ocorre em bons rendimentos quando o sal de diazônio é adicionado a estes solventes. Geralmente a desdiazotização ocorre por um processo radicalar^{62,63,64}, formando o radical $Ar^{\cdot}$, que pode ser capturado pelo ácido iodoacético, formando o iodeto de arila⁶². Além deste processo, devem ocorrer outras reações paralelas, fazendo com que a reação produza diversos produtos, o que atrapalha enormemente a caracterização dos demais produtos.

Os resultados apresentados na tabela 15 nos mostram que os melhores solventes para o nosso sistema são a acetonitrila e a benzonitrila, que devem estabilizar o complexo catiônico de paládio, levando ao produto de Heck em ótimos rendimentos em curtos períodos de tempo (figura 3).

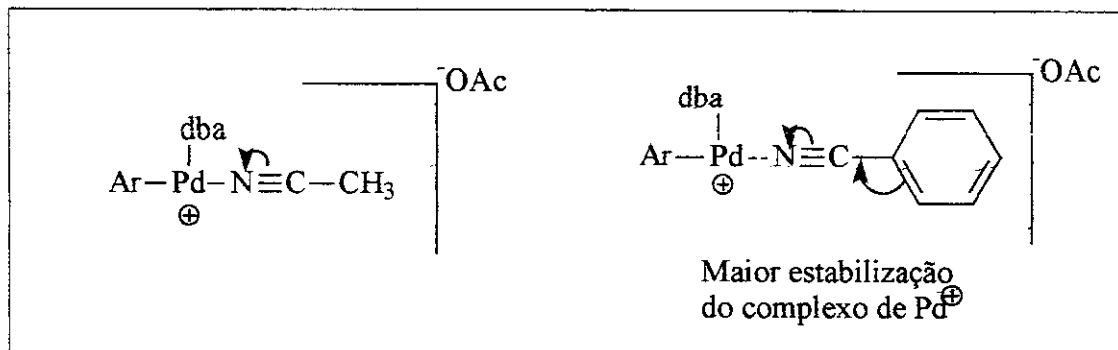
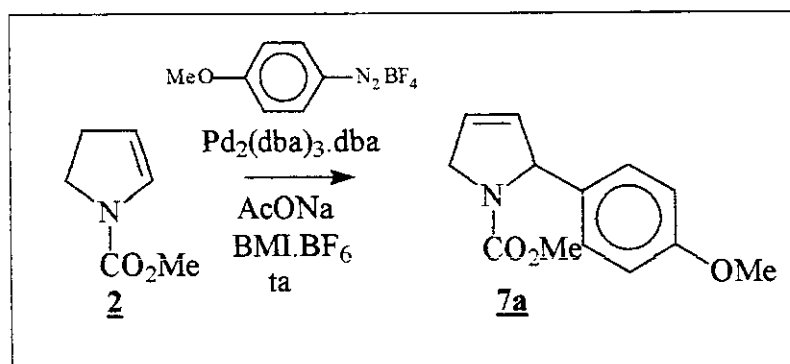


Figura 3

Gagne e colaboradores⁶⁵, utilizaram benzonitrilas para estabilizar catalisadores de platina e paládio em reações de Diels-Alder, pois estes catalisadores sem benzonitrilas e nitrilas complexadas são muito higroscópicos. Entretanto, os autores observaram que a benzonitrila estava inibindo a reação de Diels-Alder em muitos casos. O problema foi resolvido, quando benzonitrilas foram previamente incorporadas ao catalisador. Não observamos este tipo de problema quando utilizamos a benzonitrila, pois a conversão do material de partida em produto foi completa e os rendimentos equivalentes.

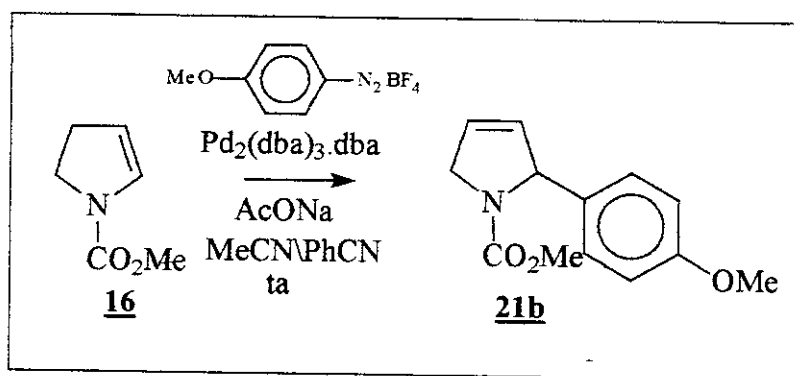
De acordo com a literatura^{66,67} arilações de Heck de olefinas ricas em elétrons catalisadas por paládio ocorrem em rendimentos moderados, utilizando o líquido iônico como solventes. Mas não obtivemos sucesso na reação de Heck com sais de diazônio em líquido iônico (BMI.BF₆), obtendo-se o produto desejado em apenas 3% de rendimento (esquema 48).



Esquema 48

Quando utilizamos a mistura de solventes AN /NMP (90/10), o rendimento obtido foi apenas razoável 65%, e o tempo de reação aumentou para 180 minutos, 6 vezes maior que o necessário para reação utilizando 100% de acetonitrila. Quando utilizamos 95/5 acetonitrila/ dimetilacetamida obtivemos um rendimento um pouco menor de 60%, mas o tempo de reação foi reduzido para 90 minutos.

Observamos que em todas as reações de Heck efetuadas em acetonitrila ou em outro solvente, a precipitação do paládio coloidal ocorria a medida em que a reação se processava, deixando o meio reacional escuro. Quando utilizamos a benzonitrila, não observamos o escurecimento imediato do meio e verificamos, que mesmo 24 horas após o término da reação, o paládio ainda estava ativo, mostrando que a benzonitrila realmente estabiliza o complexo de paládio catiônico, fazendo com que ele permanecesse ativo por muito mais tempo, sem influenciar muito no tempo da reação. Porém, a utilização da benzonitrila como solvente pode ser problemática na purificação do produto, já que a benzonitrila é um líquido viscoso de alto ponto de ebulição e de odor irritante.



Esquema 49

Tabela 16 – Estudo da influência da benzonitrila na reação de Heck.

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{dba}$ (mol%)	MeCN/PhCN	Rend* (%)	Tempo (min)	T (°C)
2	0/100	84	30	25
2	50/50	61	30	25
2	93/7	67	30	25
2	96/4	88	30	25
1	96/4	64	30	25
1	96/4	80	60	25
0,5	96/4	73	60	25

*rendimentos calculados por CG através do uso de padrão interno (benzofenona).

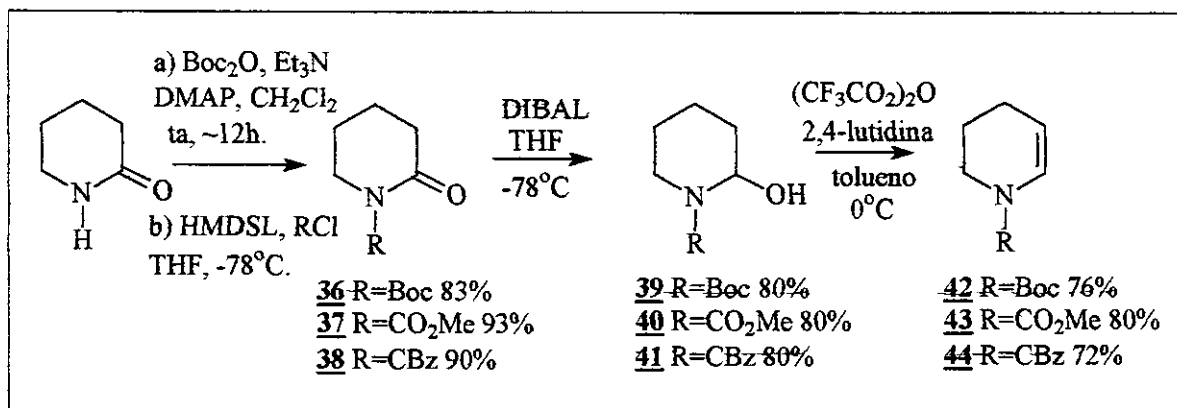
Assim, realizamos alguns experimentos buscando otimizar as condições de reação (esquema 47, tabela 15). Primeiramente testando misturas de acetonitrila e benzonitrila e em seguida, diminuindo a quantidade do catalisador (esquema 49, tabela 16).

Observando a tabela 16 verificamos que é possível utilizar a benzonitrila como um aditivo na reação de Heck, diminuindo a quantidade de catalisador utilizada de 2 para 0,5 mol%, aumentando o tempo de reação de 30 para 60 minutos. Durante estes experimentos observamos um ligeiro escurecimento do meio reacional ao longo do tempo de reação, enquanto nos experimentos onde utilizamos apenas a acetonitrila como solvente, notamos um escurecimento imediato do meio. Este resultado parece confirmar a nossa hipótese de que uma molécula de solvente participe do complexo de paládio catiônico como ligante.

Estudo da reação de Heck com enecarbamatos endocíclicos de 6 membros.

Visto que, diferentemente da literatura, os anéis de 5 membros formam quase que exclusivamente um regioisômero, resolvemos verificar se a reação de Heck envolvendo enecarbamatos de 6 membros e sais de diazônio, também conduziriam a formação de um único regioisômero.

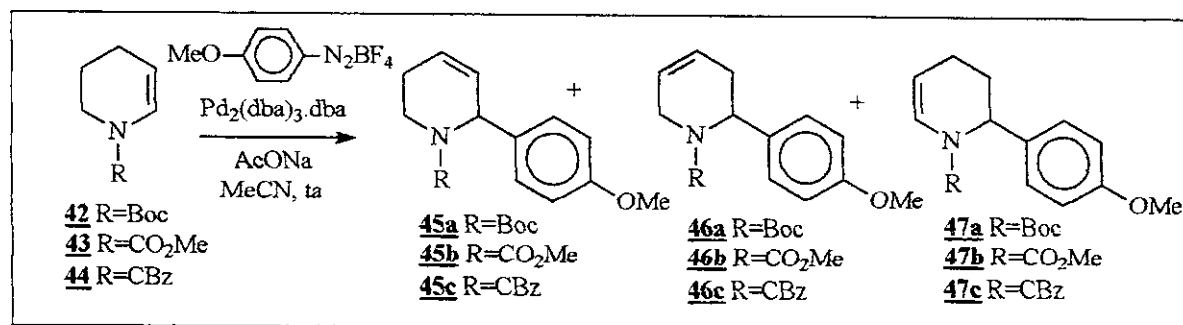
De maneira análoga aos anéis de 5 membros, sintetizamos 3 enecarbamatos de 6 membros. Partimos da δ -valerolactama, que foi protegida com Boc^{42b}, CO₂Me⁴¹ e CBz⁴¹. Quando a lactama foi protegida com Boc, utilizamos o dicarbonato de di-*tert*-butila, DMAP em acetonitrila a temperatura ambiente por uma noite^{42b}, obtendo a lactama protegida **36** em 83% de rendimento. A proteção da lactama com carbometóxi e carbobenzilóxi foi efetuada utilizando hexametildisilazida de lítio e o cloroformiato correspondente em THF a -78°C durante 3 horas⁴¹. O rendimento obtido para as lactamas **37** e **38** foram de 93 e 90% respectivamente. Em seguida as lactamas protegidas foram tratadas com DIBAL em THF a -78°C durante 2 horas, obtendo-se os lactamóis correspondentes em bons rendimentos (80%)⁴³. Os lactamóis foram submetidos a condições de eliminação com 2,4-lutidina, anidrido trifluoroacético em tolueno a 0°C por uma noite e posteriormente aquecido a refluxo por 20 minutos, gerando os enecarmatos **42**, **43** e **44** em bons rendimentos (esquema 50)⁴¹.



Esquema 50

De maneira análoga aos enecarbamatos de 5 membros, submetemos os enecarbamatos **42**, **43** e **44** as condições de Heck utilizando 1 equivalente da olefina, 1

equivalente do tetrafluorborato *p*-metoxibenzenodiazônio, Pd₂(dba)₃.dba e 3 equivalentes de acetato de sódio em acetonitrila a temperatura ambiente (esquema 51). Buscando otimizar as condições de reação, variou-se a quantidade de catalisador e a quantidade da olefina, como podemos observar na tabela 17, 18 e 19.



Esquema 51

A análise da reação por cromatografia gasosa (CG), indicou a formação de 3 compostos, decorrentes da isomerização da ligação dupla, embora estes apareçam em CCD como uma única mancha. Esses compostos foram analisados por CG/EM, onde os 3 sinais apresentaram o mesmo íon molecular, mas a fragmentação apresentava intensidades diferentes, mostrando que poderiam ser isômeros.

Tabela 17 – Reação de Heck utilizando o enecarbamato **42**.

42 (equiv)	S.D. (equiv)	Pd ₂ (dba) ₃ (mol%)	45a	46a	47a	Rend.* (%)	Conv. (%)	Tempo (min)
1	1	0,5	55	27	18	70	52	60
1	1	1,0	36	22	42	94	88	60
1	1	1,5	30	20	50	95	94	60
1	1	2,0	27	19	54	95	100	60
1	1	1,0	44	39	17	90	87	240

*rendimentos isolados e proporções relativas avaliadas por CG. A conversão baseada no material de partida recuperado.

Tabela 18 – Reação de Heck utilizando o enecarbamato **43**.

43 (equiv.)	S.D. (equiv.)	Pd₂(dba)₃ (mol%)	45b	46b	47b	Rend.* (%)	Conv. (%)	Tempo (min)
1	1	0,5	24	61	15	15	41	30
1	1	1,0	64	26	13	25	50	30
1	1	1,5	59	30	11	60	56	30
1	1	2,0	71	20	9	60	68	30
1	1	2,5	64	30	6	75	87	30
1	1	3,5	63	30	6	73	71	30
2	1	1,5	47	40	13	40	-	30
1	1	1,5	68	22	10	40	66	60
1	1	1,5	77	16	8	32	70	240

*rendimentos isolados e proporções relativas avaliadas por CG. A conversão baseada no material de partida recuperado.

A mistura de compostos **45a**, **46a** e **47a** foi submetida à cromatografia *flash*, empregando 5% de AgNO₃, onde conseguimos separar o composto **47a** que foi devidamente caracterizado. No espectro de RMN H¹ de **47a**, podemos observar os prótons da ligação dupla em 6,95 ppm na forma de um singlete largo e 5,35 ppm na forma de dois singletos largos e no espectro de infravermelho observamos um sinal em 1651 cm⁻¹, sinal característico da dupla ligação de enecarbamatos.

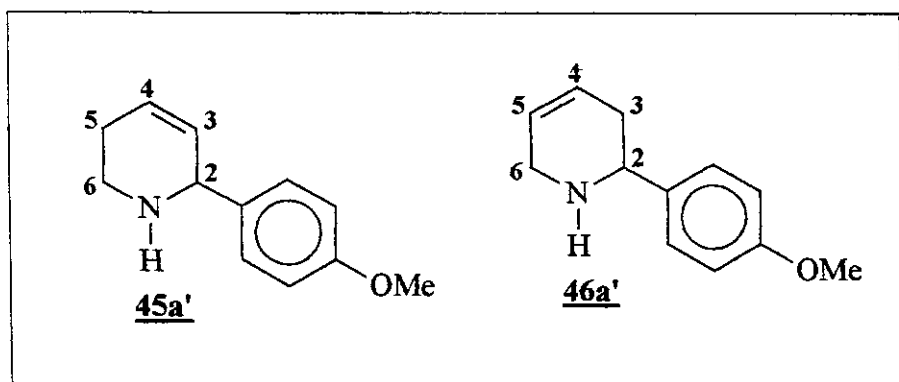


Figura 4

A mistura de compostos **45a** e **46a** foi então submetida a reação de desproteção do átomo de nitrogênio com ácido trifluoracético em diclorometano por 3 horas, formando uma mistura de aminas insaturadas. Através de uma nova cromatografia *flash* utilizando 5% de AgNO₃, conseguimos separar o composto **45a'** e caracteriza-lo, enquanto o composto **46a'** continuou contaminado pelo composto **45a'**. Este último foi caracterizado através de um espectro de RMN ¹H da mistura **45a'/46a'**, subtraindo-se os sinais referentes ao composto **46a'**. Diferenciamos os dois compostos através do espectro de RMN COSY, onde para o composto **45a'**, observamos a interação do multipeto em 6,12 ppm relativo a (H-4), interagindo com o duplo dubleto em 5,74 ppm relativo a (H-3) e interagindo ainda com multipeto em 2,48-2,35 ppm relativo aos dois hidrogênios (H-5). O (H-3), por sua vez, interage com o singlete em 4,88 ppm relativo a (H-2). Para o composto **46a'**, observamos que o multipeto em 6,05 ppm é relativo ao hidrogênio (H-4), que interage com o multipeto em 5,70 ppm relativo ao (H-5), e ainda interage com o multipeto em 2,40 ppm relativo ao (H-3). O (H-5) interage com o multipeto em 3,45 ppm relativo ao (H-6) e o (H-3) interagem com o multipeto em 4,20 ppm relativo ao (H-2).

Tabela 19 – Reação de Heck utilizando o enecarbamato **44**.

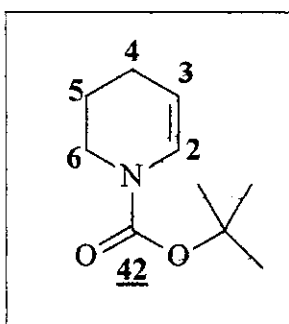
44 (equiv)	S.D. (equiv)	Pd ₂ (dba) ₃ (mol%)	45c	46c	47c	Rend.* (%)	Conv. (%)	Tempo (min)
1	1	0,5	68	21	11	44	12	45
1	1	1,0	69	24	8	5	30	45
1	1	1,5	63	27	10	47	49	45
1	1	2	67	25	8	53	57	45
1	1	2,5	66	24	10	63	58	45
1	1	1	70	22	8	73	46	210

*rendimentos isolados e proporções relativas avaliadas por CG. A conversão baseada no material de partida recuperado.

Os compostos **45b** e **47b** foram isolados e caracterizados, já o composto **46b** foi obtido como uma mistura **45b/46b** e foi identificado por diferença de espectros. Também utilizamos espectros de RMN gCOSY para diferenciarmos os compostos **45b** e **46b**. Os

espectros se mostraram semelhantes aos obtidos para os compostos **45a**, **46a** e **47a**. Já os compostos **45c**, **46c** e **47c** foram caracterizados como mistura, fazendo analogia aos espectros dos compostos semelhantes já caracterizados.

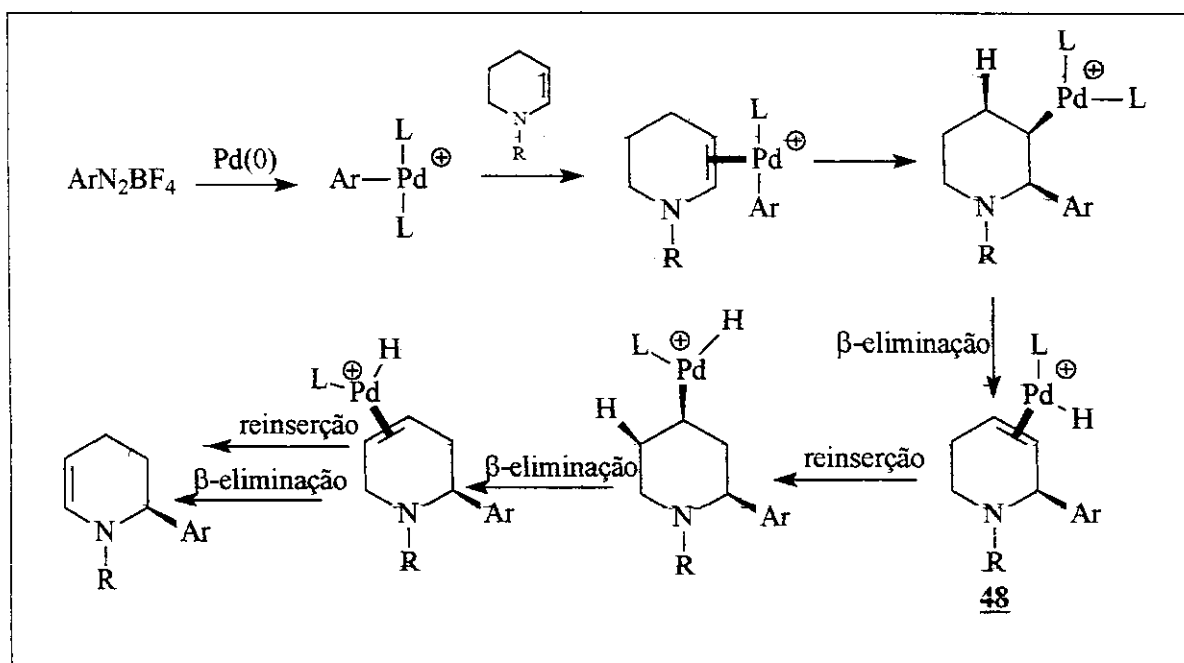
Pudemos observar que para os 3 casos obtivemos a formação dos 3 possíveis regioisômeros, sendo para a reação de Heck com o enecarbamato **42** o produto majoritário foi **47a** (enecarbamato), enquanto para os enecarbamatos **43** e **44**, os produtos majoritários foram **45b** e **45c** (produtos primários da arilação de Heck), respectivamente. Os melhores resultados nas tabelas 17, 18 e 19 estão destacados em negrito.



O fato do enecarbamato **42** propiciar um grau de isomerização maior da ligação dupla pode estar relacionado ao grupo de proteção do átomo de nitrogênio. Como a *t*-butila do Boc é mais volumosa que a metila ou a benzila, este grupo pode possuir interações estéreas com os carbonos (C-2) e (C-6) do enecarbamato. Essa interação dificulta o posicionamento da carbonila no plano formado por (C-6)-N-(C-2), condição necessária para a conjugação do par de elétrons do nitrogênio com o carbono carbonílico. Isto faz com que o caráter sp^3 da ligação N-C_{carbonílico} aumente, o que pode ser evidenciado por sua menor barreira rotacional, (barreira rotacional para R=Boc é de 4,7-5,4 kcal.mol⁻¹, para R=CO₂Me é de 8,6-8,7 kcal.mol⁻¹ e para R=CBz é de 10,3-10,5 kcal.mol⁻¹)⁶⁸.

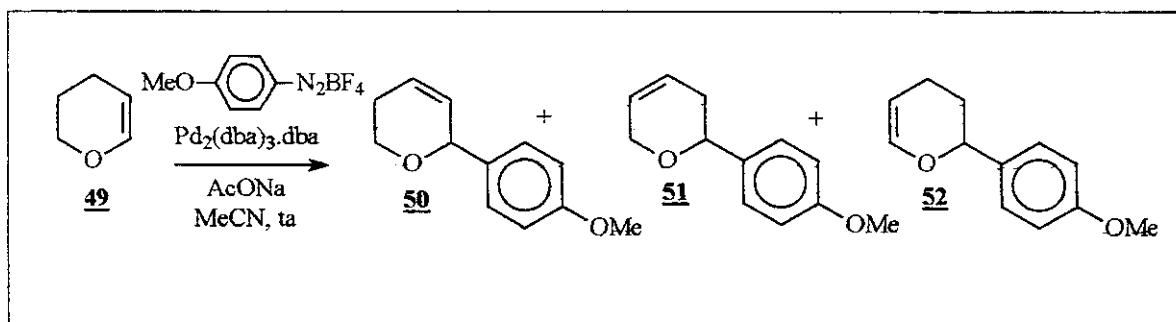
Quando R=CBz, observamos uma baixa conversão do enecarbamato nos produtos de Heck, mas não temos uma boa justificativa porque isto está ocorrendo.

Fazendo uma analogia com a literatura⁴⁶, imaginamos que a arilação/isomerização ocorre como mostrado no esquema 52. A adição do organopaládio à ligação dupla fornece um intermediário instável **48**. A posterior readição e reeliminação do paládio faz com que a dupla ligação migre para outras posições no anel.



Esquema 52

Com a intenção de completar o estudo da reação de Heck para anéis de 6 membros, submetemos o 3,4 diidropirano **49** às condições de reação desenvolvidas pelo grupo de pesquisa (esquema 53). Realizamos mais uma vez, uma série de experimentos variando parâmetros como quantidade de catalisador e quantidade de olefina.



Esquema 53

Nestes experimentos observamos também a formação de 3 produtos regioisoméricos, sendo **50** o majoritário. Os rendimentos obtidos com o 2,3-diidrofurano foram bem melhores que os obtidos com os enecarbamatos, com apenas 1 mol% do

catalisador. Também não encontramos grandes dificuldades em separar os 3 isômeros por cromatografia “flash”.

Tabela 20 – Reação de Heck utilizando o 3,4-diidropirano **49**.

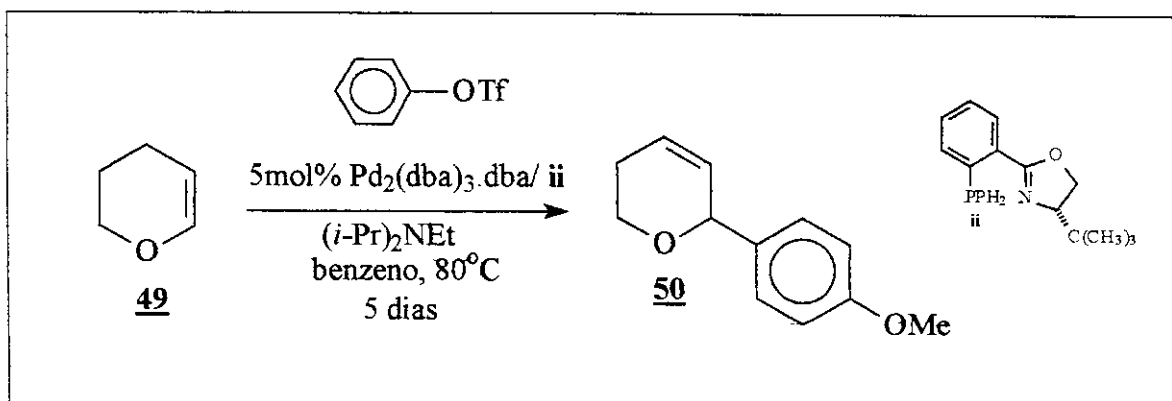
49 (equiv)	S.D. (equiv)	Pd₂(dba)₃ (mol%)	50	51	52	Rend.* (%)	Tempo (min)
1	1	0,5	44	50	6	24	60
1	1	0,5	65	31	4	28	120
1,5	1	0,5	46	44	10	25	60
1,5	1	1,0	49	40	11	47	60
1,5	1	1,5	57	30	13	59	60
1,5	1	2,0	55	34	11	85	60
3	1	0,5	29	67	4	27	60
3	1	1,0	52	32	16	80	60

*rendimentos isolados e proporções relativas estimadas por CG.

Como já observamos anteriormente, a medida em que aumentamos a quantidade do catalisador, notamos um aumento no rendimento da reação. Sendo o 3,4-diidropirano muito volátil, utilizamos 3 equivalentes para garantirmos uma boa quantidade da olefina no meio reacional. A melhor condição neste estudo está destacada em negrito na tabela 20.

Os compostos **50**, **51** e **52** forma caracterizados por infravermelho, RMN ¹H e ¹³C, CG/EM e massa de alta resolução. O composto **52** é identificado facilmente identificado por infravermelho devido à presença de um sinal significativo em 1651 cm⁻¹ relativo da ligação dupla α ao átomo de oxigênio. Para identificarmos os compostos **50** e **51** utilizamos espectros de RMN COSY, em analogia à identificação dos compostos **45a**, **46a**.

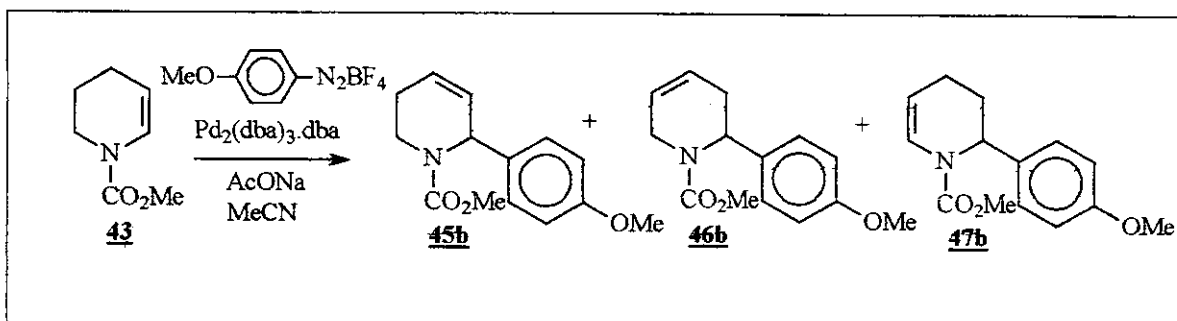
Pfaltz e colaboradores⁵⁴ estudaram a reação de Heck com o 3,4-diidropirano (esquema 54), utilizando triflato de arila, 5 mol% de Pd₂(dba)₃.dba, fosfinooxazolinás, (*i*-Pr)₂Net em benzeno a 80°C durante 5 dias, com rendimento de 78% para o composto **50**.



Esquema 54

Para a arilação do 3,4-diidropirano utilizando o sal de diazônio tetrafluoroborato de *p*-metoxibenzenodiazônio, obtivemos um rendimento de 80% para o composto **50** além de empregarmos apenas 1 equivalente do catalisador de paládio, num período de 60 minutos. Outra vantagem importante é que utilizamos condições livres de fosfinas.

A principal desvantagem da reação de Heck utilizando olefinas de 6 membros é a formação de uma mistura de regioisômeros. Na tentativa de minimizar este problema, realizamos vários experimentos, com a intenção de controlar a isomerização da ligação dupla, modificando alguns parâmetros de reação, como a temperatura e o catalisador (esquema 55).



Esquema 55

Submetemos o enecarbamato **43** as condições de arilação de Heck, utilizando 1 equivalente da olefina, 1 equivalente do sal de diazônio, 2-5 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{dba}$ e 3 equivalentes de NaOAc em acetonitrila, variando a temperatura (tabela 21).

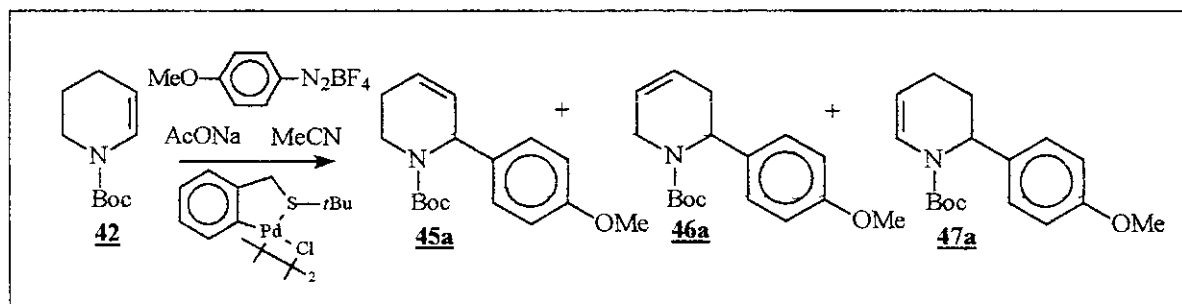
Tabela 21 – Influência da temperatura na reação de Heck.

Pd₂(dba)₃ (mol%)	<u>45b</u>	<u>46b</u>	<u>47b</u>	Rend.* (%)	Conv. (%)	Tempo (min)	T (°C)
2	42	16	42	57	66	8	80
2	67	4	29	85	90	120	80
2	30	8	62	85	89	120	Refluxo
5	14	16	70	92	96	120	Refluxo
2	21	13	66	75	97	210	Refluxo

*rendimentos isolados e proporções relativas estimadas por CG. Conversão baseada na recuperação do material de partida.

Verificamos que com o aumento da temperatura, a isomerização da ligação dupla é mais acentuada. A isomerização ocorre em maior extensão quando aumentamos a quantidade do catalisador de 2 para 5 mol%(resultado em negrito), pois com mais paládio no meio, a reinserção pode ocorrer em maior extensão. Mantendo-se 2% de Pd₂(dba)₃.dba e aumentando-se o tempo de reação, obtivemos o mesmo efeito na isomerização, com uma diminuição no rendimento, de 88% para 73%. O processo de isomerização da ligação dupla também pode estar ocorrendo por uma reação paralela, onde o Pd(0) presente no meio pode promover a isomerização do produto **45b** para **46b** e consequentemente de **46b** para **47b**, visto que este tipo de isomerização já foi descrita por Wanner e Kärtner⁶⁹.

Buscando obter apenas um regioisômero, não ficamos satisfeitos com os resultados obtidos com a elevação da temperatura, pois ainda observamos a formação dos outros dois isômeros, resolvemos trocar o catalisador por um paladaciclo, sintetizado por Dupont e colaboradores⁷⁰ (esquema 56). Realizamos um estudo variando a quantidade do catalisador, tempo de reação e temperatura, mantendo a quantidades estequiométricas da olefina e do sal de diazônio (tabela 22).



Esquema 56

Tabela 20 – Influência do catalisador paladaciclo na reação de Heck.

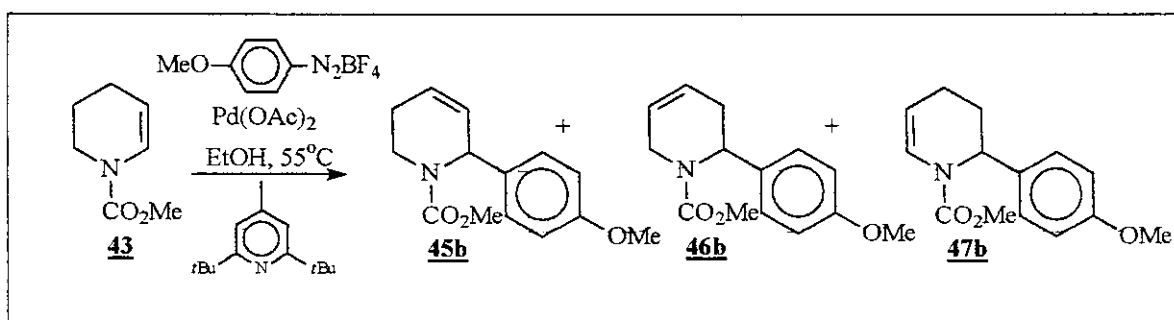
Paladaciclo (mol%)	<u>45a</u>	<u>46a</u>	<u>47a</u>	Rend.* (%)	Conv. (%)	Tempo (min)	T (°C)
1,0	52	22	26	13	27	30	25
2,4	8	5	87	86	100	180	Refluxo
0,5	43	23	34	32	65	120	Refluxo

*rendimentos isolados e proporções relativas estimadas por CG. Conversão baseada na recuperação do material de partida.

Empregando o paladaciclo, conseguimos direcionar a isomerização da ligação dupla para o composto 47a embora ainda ocorra a formação dos outros dois regioisômeros.

Não sabemos ao certo, como esta reação com paladaciclo ocorre. Supomos que o mecanismo mais provável pode estar envolvendo um ciclo catalítico envolvendo Pd(II)/Pd(IV), em analogia com a literatura⁷⁰, apesar de haver divergências sobre a espécie de Pd(IV).

Testamos ainda outro sistema catalítico, utilizando Pd(OAc)₂, em analogia as condições utilizadas pelo grupo durante a síntese da (-)-codonopsinina^{26,27} (esquema 57). Realizamos variações na quantidade da olefina, do catalisador e no tempo de reação. A quantidade de sal de diazônio foi mantida em 1 equivalente e utilizamos 2 equivalentes da base (tabela 23).



Esquema 57

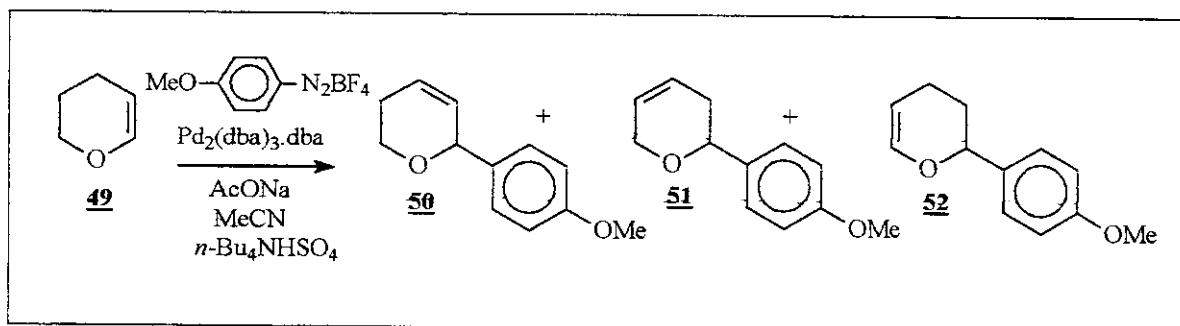
Tabela 23 – Influência do catalisador acetato de paládio na reação de Heck.

43 (equiv)	Pd(OAc)₂ (mol%)	45b	46b	47b	Rend*. (%)	Tempo (min)
2,0	10	3	3	94	46	30
1,5	5	3	1	96	40	30
1,5	5	3	1	96	30	120

*rendimentos isolados e proporções relativas estimadas por CG.

Os dados apresentados na tabela 23 são os melhores resultados para a obtenção do produto de isomerização total, mas os rendimentos obtidos foram baixos.

Resolvemos ainda testar as condições de Jeffery e David⁵⁶ para os anéis de 6 membros, utilizando *n*-Bu₄NHSO₄ como aditivo, na tentativa de controlarmos a isomerização. Para este estudo, utilizamos o 3,4-diidropirano **49**. Inicialmente utilizamos as condições padrões para este substrato, isto é: 3 equivalentes da olefina, 1 mol% do catalisador, 1 equivalente do sal de diazônio, 3 equivalentes de acetato de sódio em acetonitrila. Variamos a temperatura da reação, o tempo e acrescentamos o sal de amônio (esquema 58).



Esquema 58

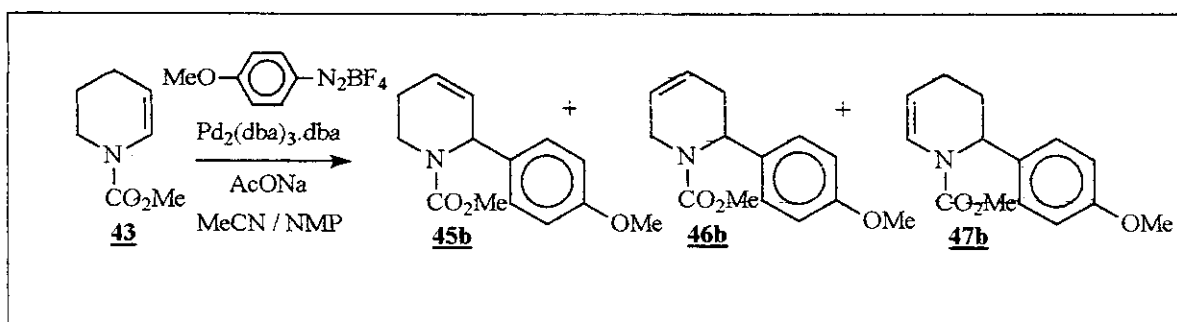
Tabela 24 – Influência do *n*-Bu₄NHSO₄ na reação de Heck.

<u>49</u> (equiv)	Pd ₂ (dba) ₃ (mol%)	<i>n</i> Bu ₄ NHSO ₄ (equiv)	<u>50</u>	<u>51</u>	<u>52</u>	Rend*. (%)	Tempo (min)	T (°C)
3	1,0	-	52	32	16	80	60	25
3	1,0	-	20	17	63	88	180	Refluxo
3	1,0	0,23	23	11	66	41	40	25
3	1,0	2,0	100	-	-	15	40	25

*rendimentos isolados e proporções relativas estimadas por CG.

De maneira geral, o sal de amônio, *n*-Bu₄NHSO₄ provoca uma diminuição considerável no rendimento da reação, não oferecendo vantagem sobre o método utilizado inicialmente. Podemos observar na tabela 24, que quando não utilizamos o sal de amônio os rendimentos estão na ordem de 80-88%, porém quando utilizamos o *n*-Bu₄NHSO₄ como aditivo, os rendimentos caíram para 15-41% dependendo da quantidade empregada.

Também realizamos alguns experimentos modificando o solvente da reação de acetonitrila para *N*-metilpirrolidinona, ou uma mistura dos dois solventes, na tentativa de estabilizar o catalisador, deixando-o mais tempo em contato com a olefina, favorecendo assim a isomerização da dupla ligação. Submetemos então, 1 equivalente do enecarbamato 43 as condições de Heck, (1 equivalente do sal de diazônio, 2 mol% de Pd₂(bda)₃.dba e 3 equivalentes de acetato de sódio) (esquema 59).



Esquema 59

Tabela 25 – Influência do solvente na isomerização da ligação dupla do produto de Heck.

Solvente	<u>45b</u>	<u>46b</u>	<u>47b</u>	Rend*. (%)	Conv. (%)	Tempo (min)	T (°C)
a	20	19	61	5	75	60	25
a	17	18	65	6	82	120	25
a	11	-	89	13	92	120	Refluxo
b	53	33	14	75	43	120	25
b	100	-	-	4	77	360	25

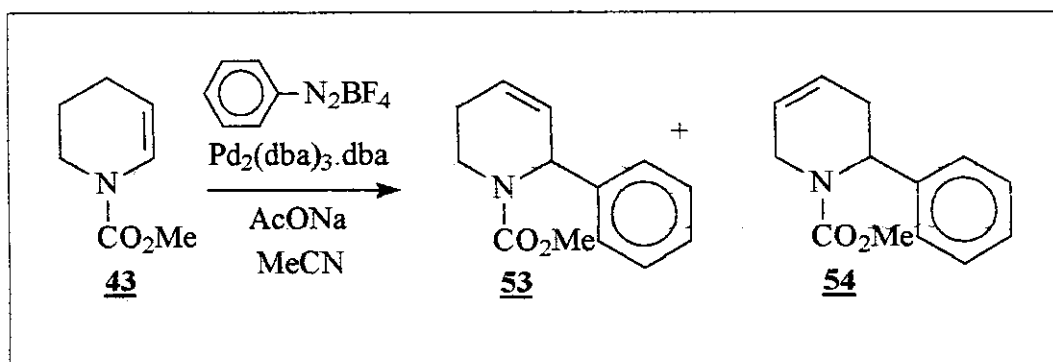
*rendimentos isolados e proporções relativas estimadas por CG. Conversão baseada na recuperação do material de partida. a) MeCN. b) MeCN/NMP (3:1).

O rendimento obtido foi muito baixo quando utilizamos a *N*-metilpirrolidinona como solvente, ao diminuirmos a NMP para 25% em acetonitrila, ocorreu um aumento considerável no rendimento, de 6 para 75%. No entanto, a reação se processou de forma mais lenta, mostrando que a utilização da NMP pode realmente estar estabilizando o complexo de paládio catiônico. Outra evidência de que essa estabilização pode estar ocorrendo está no aumento do grau de isomerização da dupla quando utilizamos 100% de NMP como solvente. Pudemos observar que com a redução da NMP no meio reacional provocou também uma diminuição na conversão do enecarbamato em produto. Isso nos faz pensar que a *N*-metilpirrolidinona, favorece um grande número de reações paralelas, além de provocar a desdiazotização do sal de diazônio^{62,63,64}, pois quando esta amida é utilizada como solvente, observamos baixos rendimentos e alta conversão. Utilizando-se uma

mistura de solventes observamos uma melhora no rendimento e uma diminuição na conversão.

Estudo da variação do sal de diazônio com anéis de 6 membros.

Em analogia com os anéis de 5 membros, estudamos o efeito das variações no sal de diazônio, para os anéis de 6 membros. Realizamos alguns experimentos somente com o tetrafluorborato benzenodiazônio⁴⁴, variando apenas a temperatura e mantendo as demais condições reacionais (esquema 60).



Esquema 60

Tabela 26 – Influência do substituinte do sal de diazônio na seletividade da reação.

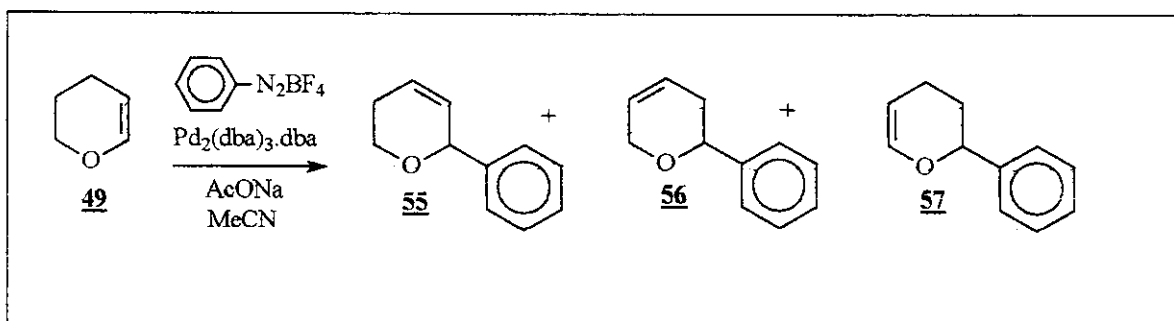
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (mol%)	<u>53</u>	<u>54</u>	Rend* (%)	Conv. (%)	Ph_2^{**} (%)	Tempo (min)	T (°C)
2	76	24	25	66	36	120	25
2	74	26	18	85	41	90	32
2	73	27	21	79	39	45	32
2	70	30	22	82	38	45	40

*rendimentos isolados e proporções relativas estimadas por CG.**Rendimento isolado. Conversão baseada na recuperação do material de partida.

Podemos observar na tabela 26 que o produto majoritário isolado foi o bifênil (o rendimento do bifênil foi calculado em relação estequiométrica ao próprio bifênil se este

fosse o produto principal da reação). Devido à formação do bifenil, os rendimentos da reação foram baixos. Detectamos apenas dois produtos de Heck, **53** e **54**, que foram obtidos na forma de uma mistura inseparável. Estes compostos foram caracterizados por analogia aos com posto **45b** e **46b** obtidos através da reação de Heck entre o enecarbamato **43** e o tetrafluorborato *p*-metoxibenzenodiazônio.

Também efetuamos o mesmo estudo utilizando o 3,4-diidropirano **49** (esquema 61). O enoléter **49** foi submetido às condições de Heck, com o tetrafluorborato benzenodiazônio. Buscando as melhores condições, variamos temperatura e tempo de reação (tabela 27).



Esquema 61

Tabela 27 – Influência do substituinte do sal de diazônio na reação de Heck.

49 (equiv)	Pd₂(dba)₃ (mol%)	55	57	Rend* (%)	Ph₂** (%)	Tempo (min)	T (°C)
5	1	61	39	71	14	80	25
5	1	70	30	41	29	80	32
5	1	62	38	12	44	40	32
5	1	61	39	40	30	40	40

*rendimentos isolados e proporções relativas estimadas por CG.**Rendimento isolado.

Os rendimentos obtidos utilizando o 3,4-diidropirano como substrato foram baixos, com exceção do experimento realizado a 25°C, como podemos observar na tabela 27, devido à formação do bifenil como produto lateral. O rendimento do bifenil foi calculado

em relação estequiométrica de formação da bifenila, caso esta fosse o produto principal da reação.

Esta reação paralela também foi observada por Hallberg e Nilsson⁴⁶. Acreditamos que a formação do bifenil como produto principal da reação de Heck seja devido a falta de reatividade entre benzeno e olefinas de 6 membros complexados ao átomo de paládio, visto que a formação deste ocorre independente da utilização de sais de diazônio, iodetos ou triflatos.

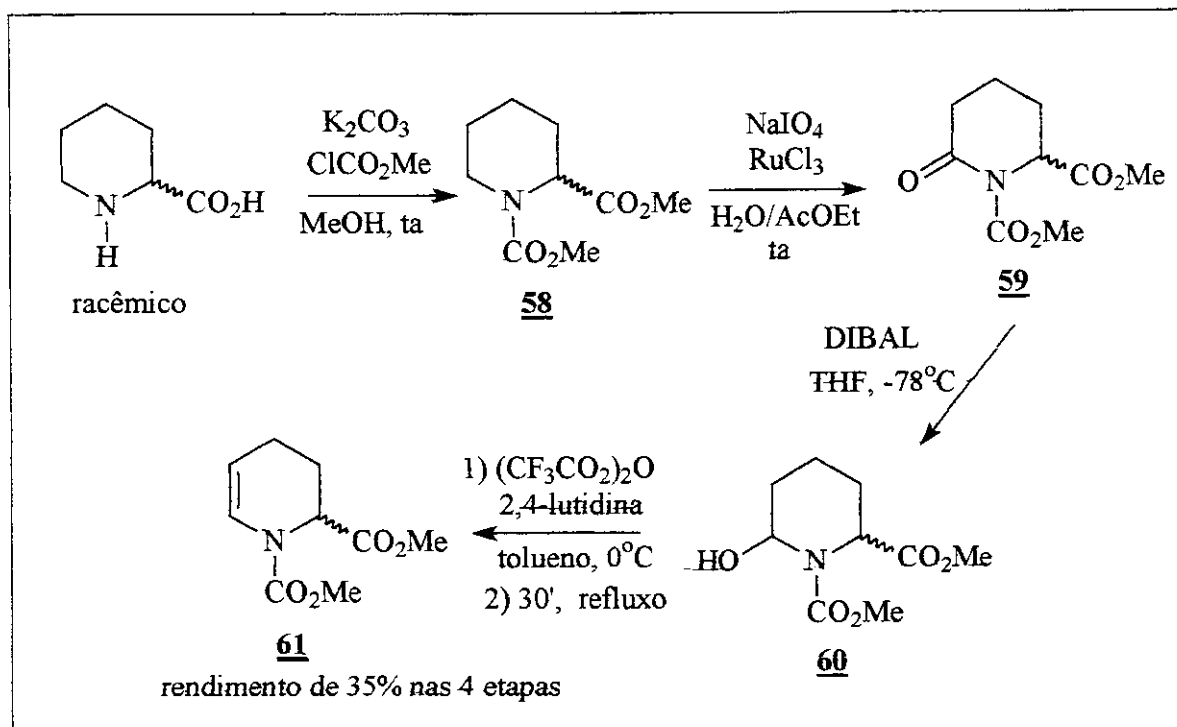
Mais uma vez obtivemos uma mistura de compostos **55** e **57** inseparáveis, que foram caracterizados na forma de mistura por CG/EM, reproduzindo dados já existentes na literatura⁵⁴.

Pfaltz e colaboradores⁵⁴, como vimos anteriormente no esquema 54 (página 62), utilizando a reação de Heck tradicional (5mol% Pd₂(dba)₃.dba/ligante quiral, (*i*-Pr)₂Net, benzeno, 80°C, 5 dias), 3,4 diidropirano e triflato de fenila, obtiveram o produto **50** com 78%. Neste caso nada foi mencionado sobre a presença de bifenil.

Estudo da reação de Heck com um enecarbamato de 6 membros substituído.

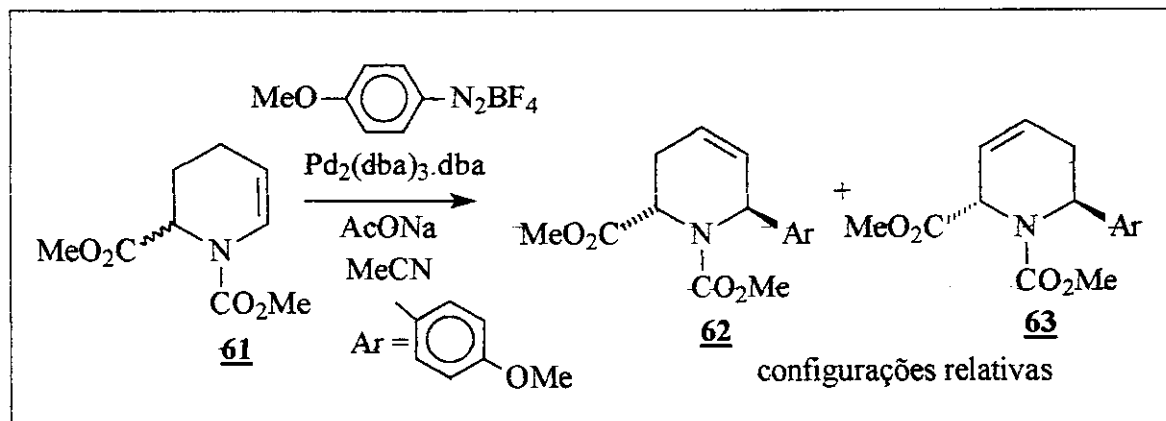
Resolvemos estudar também a reação de Heck com sais de diazônio sobre enecarbamatos de 6 membros substituídos, para verificar se o substituinte do anel do enecarbamato interfere na isomerização da dupla ligação.

Iniciamos este estudo pela síntese do enecarbamato **51** a partir do ácido pipecólico racêmico. O ácido foi submetido à proteção do átomo de nitrogênio e do grupo ácido carboxílico utilizando carbonato de potássio e cloroformiato de metila em metanol durante 48 horas⁷¹, fornecendo **58**. O composto **58** foi oxidado com cloreto de rutênio e periodato de sódio em uma mistura de água e acetonitrila durante 72 horas, para formar a lactama **59**⁷². Em seguida, a lactama gerada foi submetida a condições de redução com DIBAL em THF a -78°C, formando o lactamol **60**⁴³. Finalmente, a lactama foi tratada com anidrido trifluoracético, 2,4-lutidina em tolueno a 0°C por uma noite e aquecida a refluxo por 30 minutos⁴¹. O enecarbamato **51** foi obtido na forma de um óleo amarelo com 35% de rendimento global a partir do ácido pipecólico (esquema 62).



Esquema 62

Submetemos o enecarmabamato **61** as condições de Heck, (esquema 63) utilizando 1 equivalente de tetrafluoroborato de *p*-metoxibenzenodiazônio, 2 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$, 3 equivalentes de acetato de sódio em acetonitrila a temperatura ambiente durante uma hora.



Esquema 63

Observamos que apenas 30% do enecarbamato havia sido convertido em produto. O produto foi obtido com 10% de rendimento e após análise de CG/EM, notamos a presença de 3 isômeros na proporção (12:12:1), (os 3 sinais do cromatograma apresentaram o mesmo íon molecular, mas com diferentes intensidades de fragmentação). Imaginamos, inicialmente, a formação de dois isômeros *trans* **62** e **63** e traços de um terceiro isômero, inseparáveis por cromatografia *flash*. Identificamos a formação da mistura de compostos **62** e **63** pela semelhança entre o seu espectro de RMN ^1H e o da mistura de compostos **45b** e **46b**. Devido a pouca disponibilidade, o terceiro isômero não pode ser identificado.

Buscando melhorar a conversão e o rendimento desta reação, resolvemos realizar um estudo da reação de Heck variando quase todos os parâmetros: quantidade de catalisador, quantidade de sal de diazônio, tempo e temperatura de reação. Desta vez, não adicionamos todo catalisador e sal de diazônio ao início da reação. Adicionamos 0,5 equivalente de sal de diazônio e 2 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.dba a cada 90 minutos, até somarmos a quantidade total adicionada, em seguida, o meio reacional foi deixado sobre agitação por uma noite em alguns casos.

Tabela 28 – Estudo da reação de Heck com o enecarbamato **61**.

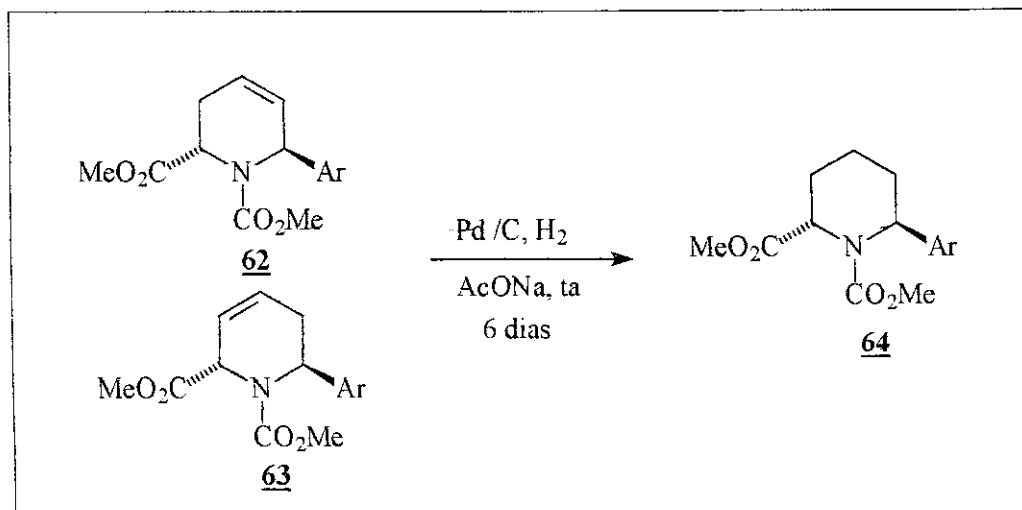
Entrada	61 (equiv)	S.Diaz (equiv)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (mol%)	62/63	Rend*. (%)	Conv. (%)	Tempo (h)	T (°C)
1	1	1	2	1/1	10	30	1	25
2	1	2	2	2/1	22	40	2	25
3	1	2	2	2/1	34	67	5	25
4	1	2	2	1/ 1,5	43	87	5	refluxo
5	1	5	4,5	1/1	70	70	24	25
6	1	3,5	7	1/2	94	96	41	25
7	1	4	7	1/2	81	96	23	25
8	1	4	7	2,5/ 1	46	67	7	25
9	1	4	7	1/ 2,5	67	96	7	refluxo

*rendimentos isolados. Conversão baseada na recuperação do material de partida.

Como podemos observar na tabela 28, a reação de Heck com este enecarbamato é bem mais lenta que com as demais olefinas testadas anteriormente. Para se obter conversão de 96% foram necessários 4 equivalentes de sal de diazônio e 7 mol% de catalisador. Imaginamos que o grupo carbometoxi, α ao átomo de nitrogênio, esteja dificultando a aproximação do complexo de paládio, diminuindo a velocidade da reação. Acreditamos que a inserção do anel aromático ocorra pelo lado oposto ao substituinte α -carbometoxi, gerando principalmente 2 isômeros *trans*.

Analisando a tabela 28, observamos que quando a reação foi interrompida com 7 horas de agitação (entrada 8), obtivemos o isômero **62** como majoritário. Quando reproduzimos a mesma reação, sobre agitação por 23 horas (entrada 7, tabela 28), obtivemos como composto majoritário o isômero **63**. O mesmo foi observado quando aquecemos o meio reacional a refluxo (entrada 9). Quanto maior o tempo de reação, maior o rendimento da reação. Estes resultados mostram que ao contrário do que imaginávamos até o momento, o catalisador permanece ativo por tempo suficiente para completar a reação, desde que o sal de diazônio seja adicionado ao longo da reação.

Para eliminarmos o problema dos isômeros resultantes da isomerização da ligação dupla e confirmarmos assim a configuração relativa dos isômeros formados submetemos a mistura de isômeros **62** e **63** a uma hidrogenação catalisada por Pd/C em acetato de etila, durante 6 dias, quando detectamos a presença de apenas um produto isolado em 75% de rendimento (esquema 64).



Esquema 64

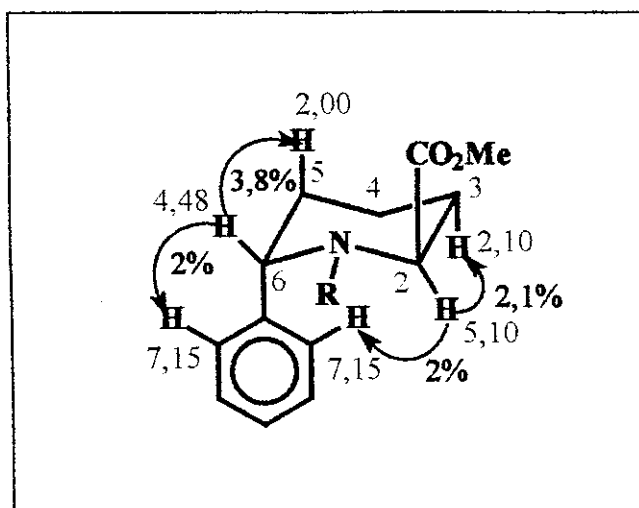
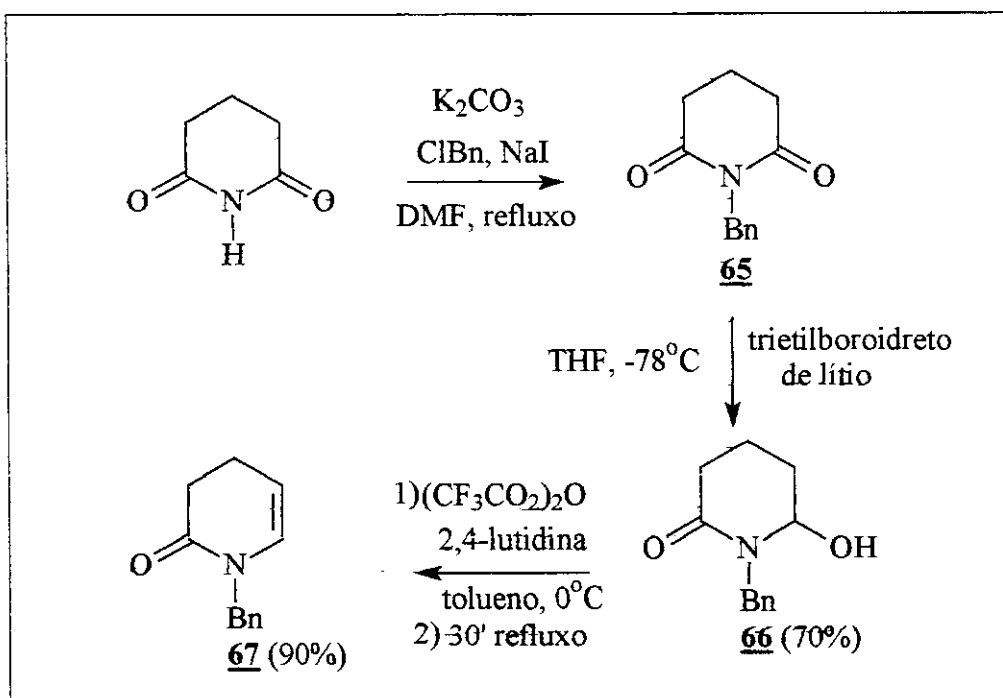


Figura 7

A configuração relativa do produto de redução **64** foi determinada por NOESY 1D. Quando (H-6) foi irradiado, observamos nOe na fenila de 2,0% e em (H-5) de 3,83%. Quando irradiamos (H-2), observamos nOe em (H-3) de 2,13% e na fenila de 2,0% (figura 5). A ausência de efeito nOe entre (H-2) e (H-6) serviu como diagnóstico para estabelecimento da estereoquímica entre o grupo α -CO₂Me e o grupo fenila. Devido à presença de rotâmeros, as constantes de acoplamento não puderam ser utilizadas na determinação da estereoquímica relativa.

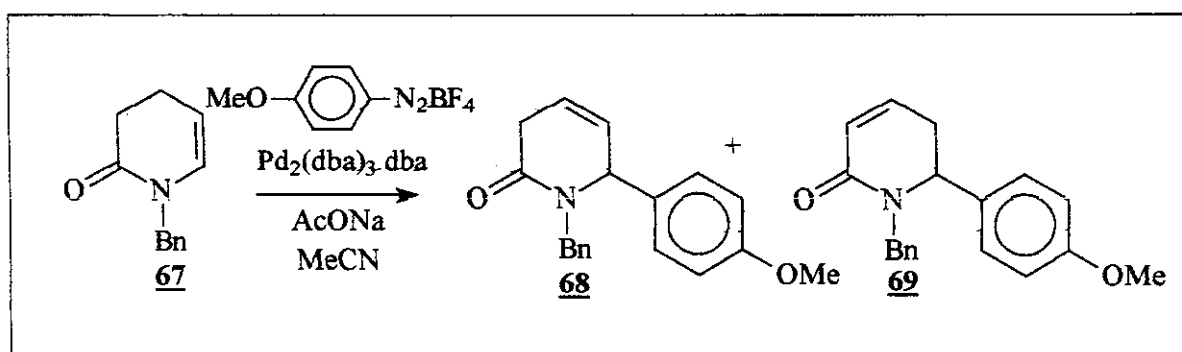
Estudo da reação de Heck utilizando uma enamida de 6 membros.

Iniciamos este estudo com a síntese da enamida a partir da glutarimida. (esquema 65). A glutarimida foi protegida com cloreto de benzila, gerando a lactama protegida **65**, que foi reduzida com superidreto (tri-*n*-butilborohidreto de lítio) em THF a -78°C por 90 minutos, gerando o lactamol **66**, com 70% de rendimento para as duas etapas. Este foi submetido a condições de eliminação com 2,4-lutidina, anidrido trifluoracético em tolueno a 0°C por uma noite⁵ e aquecida a refluxo por 30 minutos⁴¹. O enecarbamato **67** foi obtido na forma de um óleo transparente com o rendimento de 90%.



Esquema 65

Realizamos o mesmo estudo de arilação feito anteriormente com a lactama de 6 membros **67**, para verificarmos se a carbonila da lactama interfere na isomerização da ligação dupla. Tratamos o enecarbamato com 1 equivalente do sal de diazônio tetrafluorborato p-metoxibenzenodiazônio, 2 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$, 3 equivalentes de acetato de sódio em acetonitrila a 25°C por 1 hora. Neste estudo, variamos apenas a quantidade do sal de diazônio (esquema 66).



Esquema 66

Tabela 29 – Estudo da reação de Heck com a lactama **67**.

67 (equiv)	S.D. (equiv)	Pd₂(dba)₃ (mol%)	68	69	Rend*. (%)	Conv. (%)	Tempo (min)	T (°C)
1	1,0	2	37	63	70	85	60	25
1	1,3	2	28	72	81	96	60	25
1	1,5	2	28	72	92	100	60	25
1	2,0	2	28	72	89	100	60	25

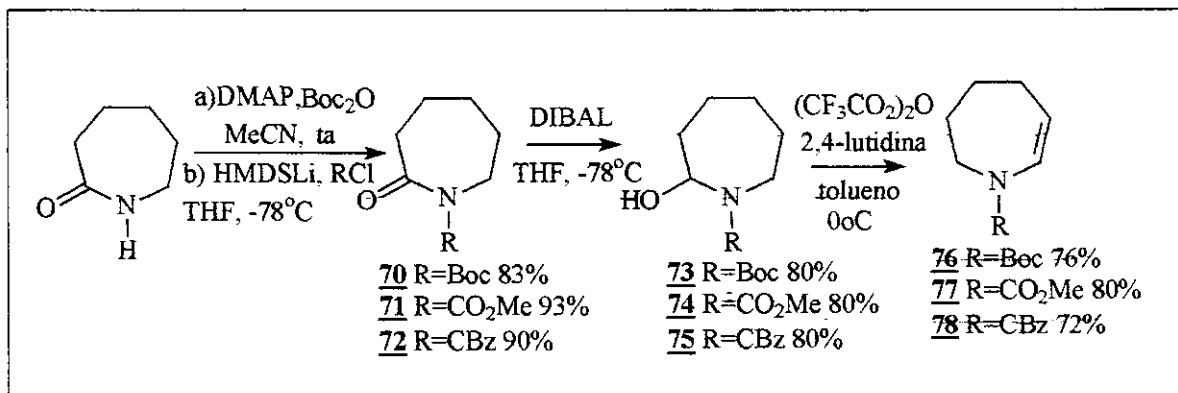
*rendimentos isolados. Conversão baseada na recuperação do material de partida.

Obtivemos como produto da reação de Heck os compostos **68** e **69**, sendo o composto **69** o majoritário. A medida em que aumentamos a quantidade do sal de diazônio, observamos também um aumento na conversão e no rendimento da reação.

Observamos que a reação de Heck com sais de diazônio e enecarbamatos de 6 membros geram regioisômeros em proporções variadas. Verificamos que podemos aumentar o grau de isomerização da dupla ligação, aumentando o tempo de reação, a quantidade de catalisador ou utilizando outros catalisadores de paládio. Quando submetemos enecarbamatos substituídos as condições de arilação de Heck verificamos a formação de 2 regioisômeros majoritários, mas devido a formação de traços de um terceiro isômero não identificado, não podemos afirmar com certeza se o substituinte no enecarbamato limita a isomerização da ligação dupla. Os resultados obtidos na reação de Heck utilizando a enamida de 6 membros **67** (esquema 66), nos faz acreditar que o substituinte no anel do enecarbamato, limita a isomerização da ligação dupla, gerando apenas 2 adutos de Heck **68** e **69**.

Síntese de enecarbamatos endocíclicos de 7 membros.

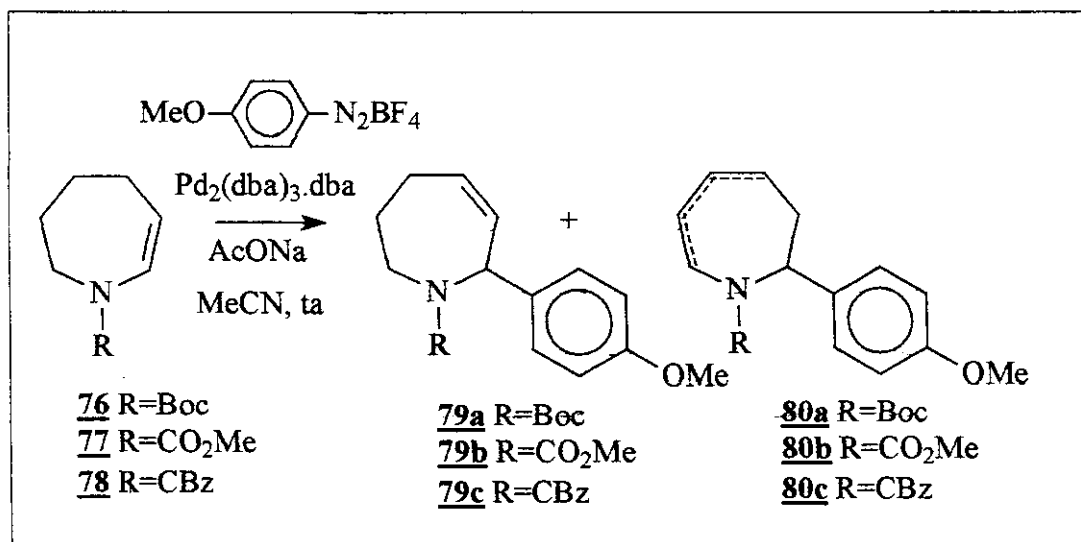
Os enecarbamatos de 7 membros foram sintetizados de maneira análoga aos enecarbamatos de 5 e 6 membros. Partimos da ϵ -caprolactama, que foi protegida com Boc^{42b}, CO₂Me e CBz⁴¹. Em seguida, estas lactamas foram reduzidas aos respectivos lactamóis⁵, que sofreram desidratação para fornecer os enecarbamatos desejados⁴¹ (esquema 67).



Esquema 67

Estudos preliminares da reação de Heck com anéis de 7 membros.

Com os enecarbamatos 76, 77 e 78 em mãos, realizamos reações de Heck com cada um deles empregando tetrafluoroborato p-metoxibenzenodiazônio, Pd₂(dba)₃.dba e acetato de sódio em acetonitrila variando-se apenas a quantidade de catalisador buscando maximizar a conversão e os rendimentos além de identificar os produtos formados (esquema 68, tabelas 30, 31 e 32).



Esquema 68

Na arilação do enecarbamato **76** (tabela 30), observamos a formação apenas do regioisômero **79a**. Na arilação dos enecarbamatos **77** e **78** (tabela 31 e 31) notamos a formação de um produto majoritário, as arilazepinas **79b** e **79c**, respectivamente, e somente traços do que parecem ser outros isômeros, representados pela estrutura **80b** e **80c** no esquema 32.

Tabela 30 - Reação de Heck utilizando o enecarbamato **76**.

76 (equiv)	S.D. (equiv)	Pd₂(dba)₃ (mol%)	79a	80a	Rend*. (%)	Conv. (%)	Tempo (min)
1	1	0,5	100	-	78	72	60
1	1	1,0	100	-	71	93	60
1	1	1,5	100	-	72	100	60
1	1	2,0	100	-	73	100	60
1	1	1,0	100	-	84	100	180

*rendimentos isolados. Os experimentos foram realizados a 25°C. Conversão baseada na recuperação do material de partida.

Tabela 31 - Reação de Heck utilizando o enecarbamato **77**.

77 (equiv)	S.D. (equiv)	Pd₂(dba)₃ (mol%)	79b	80b	Rend*. (%)	Conv. (%)	Tempo (min)
1	1	0,5	80	20	43	46	60
1	1	1,0	93	7	90	82	60
1	1	1,5	94	6	90	90	60
1	1	2,0	93	7	95	90	60
2	1	1,0	94	6	80	-	60

*rendimentos isolados. Os experimentos foram realizados a 25°C. Conversão baseada na recuperação do material de partida.

Tabela 32 - Reação de Heck utilizando o enecarbamato **78**.

78 (equiv)	S.D. (equiv)	Pd₂(dba)₃ (mol%)	79c	80c	Rend*. (%)	Conv. (%)	Tempo (min)
1	1	0,5	100	-	50	6	60
1	1	1,0	92	8	60	11	60
1	1	1,5	85	15	78	64	60
1	1	2,0	85	17	89	70	60
1	1	2,5	100	-	88	69	60
2	1	1,0	87	13	28	-	60
1	1	1,0	100	-	27	27	120
1	1	1,5	100	-	52	52	120
1	1	2,0	100	-	96	68	180

*rendimentos isolados. Os experimentos foram realizados a 25°C. Conversão baseada na recuperação do material de partida.

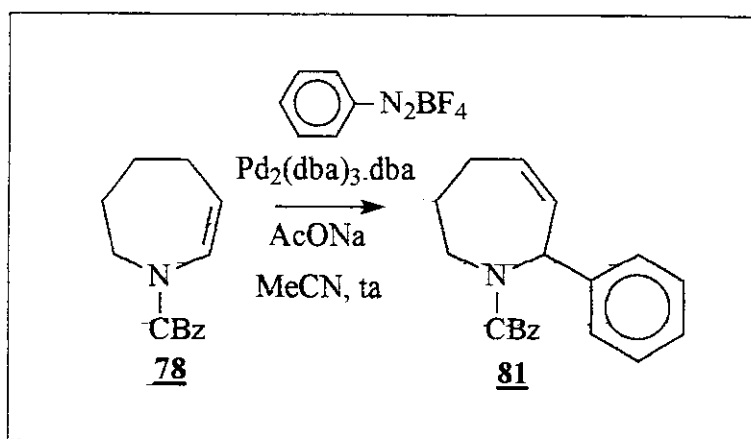
O aduto de Heck **79a** foi caracterizado por infravermelho, RMN H^1 , C^{13} e massa de alta resolução. Comparando o seu espectro de RMN H^1 com o do enecarbamato **76**, notamos o aparecimento de dois dupletos em 7,20 e 6,75 ppm indicando a presença dos hidrogênios da fenila, os hidrogênios da ligação dupla aparecem na forma de um singlete largo em 6,06 ppm e um múltiplo em 5,85 ppm, enquanto os hidrogênios da ligação dupla do enecarbamato que aparecem como dois singletos em 6,40 e 4,82 ppm e os hidrogênios da metoxila aparecem na forma de um singlete em 3,36 ppm.

A análise do bruto das reações de Heck utilizando o enecarbamato **77** como substrato, apresentou 3 sinais no espectro de CG/EM, que correspondendo a 3 isômeros, pois apresentaram o mesmo íon molecular, porém com sinais de fragmentação com intensidades diferentes. Conseguimos isolar e caracterizar apenas o composto majoritário **79b**, devido à pequena escala em que estes experimentos foram realizados. Os espectros obtidos para o composto **79b** são semelhantes aos do composto **79a**, diferenciando-se apenas pelo grupo protetor do átomo de nitrogênio. Quando comparamos os espectros de infravermelho do composto **77** e do enecarbamato **79b**, observamos um deslocamento no

sinal referente a ligação dupla de 1651 para 1610 cm^{-1} , indicando que esta mudou de posição no anel.

O composto **79c**, também foi caracterizado por infravermelho, RMN H^1 , C^{13} , GC/EM e massa de alta resolução, como esperado, apresentou espectros semelhantes aos adutos de Heck **79a** e **79b**, diferenciando-se apenas pelo grupo de proteção do átomo de nitrogênio.

Estudo da variação do sal de diazônio com anéis de 7 membros.



Esquema 69

Em analogia com os anéis de 5 e 6 membros, estudamos o efeito de substituinte no sal de diazônio. Realizamos experimentos apenas com o tetrafluoroborato de benzenodiazônio, variando a temperatura de reação (esquema 69). No acoplamento com este sal de diazônio, utilizamos o enecarbamato **78**, mesmo sendo este o menos reativo da série, pois era o único disponível naquele momento.

Tabela 33 – Estudo da influência do substituinte do sal de diazônio na reação de Heck.

78 (equiv)	S.D. (equiv)	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (mol%)	81* (%)	Conv. (%)	Tempo (min)	T (°C)
1	1	1,5	80	58	90	32
1	1	1,5	70	37	90	25

* rendimentos isolados. Conversão baseada na recuperação do material de partida.

Os resultados obtidos (tabela 33), mostram que o enecarbamato **78** reage com o tetrafluoroborato benzenodiazônio em bons rendimentos, embora com uma conversão moderada. Detectamos apenas o regioisômero **81** como produto desta reação. Não está claro para nós o porque desta baixa conversão.

Analogamente aos anéis de 5 membros, observamos apenas traços da formação do subproduto bifenil (Ph_2).

Podemos concluir que os enecarbamatos de 7 membros frente a reação de Heck se comportam de maneira semelhante aos enecarbamatos de 5 membros, formando um regioisômero como produto majoritário. O fato de obtermos majoritariamente um isômero foi surpreendente, pois Hallberg e Nilsson afirmam em um de seus artigos¹⁹ que olefinas cíclicas de 7 membros formam misturas de regioisômeros em longos períodos de reação, utilizando as condições da reação de Heck tradicional.

Acreditamos que quando o produto primário de Heck dos anéis de 5 e 7 membros são formados, o anel benzênico assuma uma posição tal, que dificulte a permanência do hidropaládio no sistema, por razões estéreas, expulsando a olefina da esfera de coordenação do paládio, desfavorecendo a isomerização da ligação dupla. Isso já não ocorre com os anéis de 6 membros, pois o anel benzênico do produto primário encontra-se mais afastado do hidropaládio. Ao permanecer complexada ao hidropaládio a ligação dupla, apresenta maiores chances de isomerização através do processo de reinserção-eliminação. (figura 6).

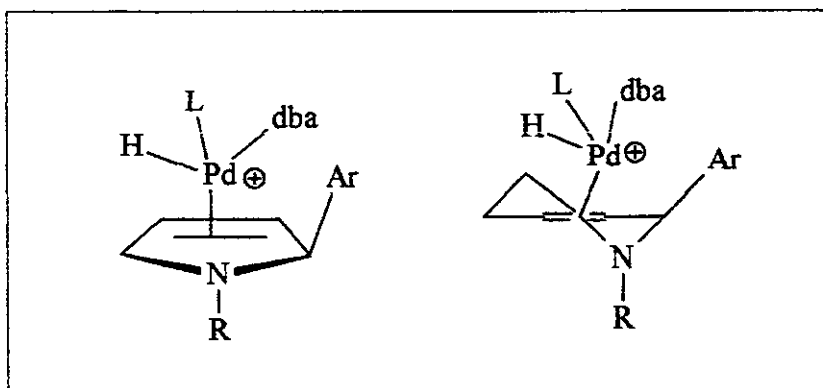


Figura 9

Conclusões.

Neste trabalho, verificamos que a reação de Heck entre enecarbamatos, enamidas e enoléteres endocíclicos com sais de diazônio ocorre em rendimentos de bons a moderados em quase todos os casos estudados, com exceção dos sais de diazônio contendo *p*-NO₂ e *p*-CO₂Me).

Para os enecarbamatos e enamidas endocíclicas de 5 membros obtivemos a formação de um regioisômero como produto majoritário da reação de arilação. Foram avaliadas algumas variáveis de reação tais como: quantidade do catalisador de paládio, temperatura, bases e solventes. Verificamos que a reação de Heck com enecarbamatos de cinco membros ocorre mais efetivamente quando o sal de diazônio possui um grupo doador de elétrons. Para R=OMe foi obtido um rendimento de 86%, enquanto R= H acarretou em um rendimento de 80%. À medida que reduzimos a densidade eletrônica do anel aromático, utilizando grupos retiradores de elétrons (R= Cl e F), verificamos um decréscimo acentuado no rendimento da reação, de 80 para até 8%. À medida que diminuimos a densidade eletrônica da ligação dupla da olefina, empregando-se enamidas ao invés dos enecarbamatos, observamos um comportamento análogo ao do enecarbamato quando o no entanto, quando utilizamos sais de diazônio com R= Cl e F os rendimentos foram de 80 e 38% respectivamente, rendimentos estes, maiores do que os observados anteriormente, mostrando o acoplamento com sais de diazônio portando substituintes deficientes eletronicamente foi favorecido. Quando o sal de diazônio possuía substituintes fortemente retiradores de elétrons (testados NO₂ e CO₂Me), a arilação de Heck não ocorreu nas condições testadas.

Estudo do efeito do solvente, levou a observação de que a utilização de benzonitrila como aditivo aumenta consideravelmente o tempo de vida do catalisador. Isto permitiu reduzir as quantidades do catalisador em estudos subsequentes. Este resultado permitiu reavaliar algumas limitações da reação de Heck, tais com a conversão total de enecarbamatos substituídos de 6 membros, através da adição gradativa do sal de diazônio.

Para sistemas de 6 membros foi observada a formação de adutos olefinícos regioisoméricos em proporções variadas. Neste estudo foi verificado ser possível aumentar o grau de isomerização da dupla ligação, aumentando-se o tempo de reação, a quantidade

de catalisador ou utilizando outros catalisadores de paládio, tais como o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou paladaciclo (esquema 56 página 64), formando-se como produto majoritário o isômero **47** (enecarbamato). Ao submeter-se os enecarbamato substituído **61** as condições de arilação de Heck verificamos a formação de 2 regioisômeros, e traços de um terceiro isômero não identificado.

Submissão da enamida endocíclica de 6 membros as condições de arilação de Heck com sais de diazônio, resultou em 2 regioisômeros como produtos de reação. Estes resultados indicam que substituintes no anel da enamida (ou enecarbamato) limitam a isomerização da ligação dupla.

Para os sistemas de 7 membros foi observado a formação de um produto majoritário e somente traços dos demais isômeros. Uma hipótese que explique o baixo grau de isomerização da ligação dupla em sistemas de 7 membros parece estar relacionada ao fato de que quando o produto de Heck primário é formando, a interação estérea entre o anel benzênico, introduzido α ao átomo de nitrogênio, e o hidropaládio catiônico gerado após a β -eliminação, force a eliminação do hidropaládio da esfera de coordenação da olefina, impedindo a re-inserção deste, desfavorecendo assim isomerização da ligação dupla.

Podemos afirmar que a reação de Heck utilizando sais de diazônio apresenta vantagens em relação à reação de Heck tradicional, tais como: empregam apenas 1 equivalente de olefina, reações curtas (30-60 min), utilização de 1-2 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$, condições livres de fosfinas, facilidades de operacionalidade do sistema, evitando desgaseificação de solventes, atmosfera inerte e meio anidro. Enquanto a Heck tradicional precisa de 2-5 equivalentes da olefina, 2-10 mol% de catalisador, fosfinas como ligantes, e longos tempos de reação (2-72 horas) a temperaturas elevadas.

Materiais e métodos.

Salvo quando mencionado de outra forma no texto, todas as reações foram feitas sob as seguintes condições: anidras, utilizando atmosfera de argônio 99,999%. Agitadas por placas agitadoras magnéticas, com aquecimento, da Corning ou Fisaton.

Em reações sensíveis a umidade, a vidraria foi seca em estufa a 140-160°C por um período mínimo de 4 horas. Esta foi resfriada em dessecadores com pentóxido de fósforo ou Drierite.

Na cromatografia de adsorção em coluna foi realizado o procedimento sugerido por Still ⁷³, utilizando-se sílica gel (230-400mesh, 60A). A cromatografia analítica em camada fina (CCF) foi realizada em cromatofolhas com sílica gel suportada em placa de alumínio Merck (com ou sem revelador para UV), Riehdel ou J.T. Baker. A visualização dependeu do analito e da fase estacionária mas, de um modo geral, utilizou-se vapor de iodo, iodo adsorvido em sílica, ácido fosfomolibdico 5% em etanol (seguido de aquecimento), lâmpada UV e/ou *p*-anisaldeído/AcOH/EtOH/ ácido sulfúrico (2,4/1/90/3,3), seguido de aquecimento.

As análises por cromatografia em fase gasosa foram realizadas em um aparelho HP-5890 ou HP-6890, com colunas capilares HP-5 registradas por um integrador HP- 3395.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos seguintes aparelhos: Bruker AC 300/P ou Varian Gemini 2000 (300 MHz para o H^1 e 75 MHz para C^{13}); e Varian Inova 500 (500 MHz para o H^1 e 125 MHz para C^{13}). Os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados pelo sinal do clorofórmio ($\delta=7,27$) para o RMN- H^1 e ($\delta=77,0$) para RMN- C^{13} quando o solvente foi $CDCl_3$. Quando o solvente foi CCl_4 , o TMS foi utilizado como referência. Já as análises de C^{13} foi utilizado um capilar contendo DHO.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um Perkin-Elmer 1600 FTIR ou em um Nicolet 410 com uma resolução de 4 cm^{-1} . A não ser quando mencionado explicitamente, as amostras foram aplicadas como filme em uma janela de NaCl.

Os espectros de massa de baixa resolução, acoplados ou não à cromatografia gasosa, foram obtidos em um GC/MS HP-5988-A.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelhos Autoespec VG-autospec através de injeção direta.

Os pontos de fusão foram lidos em um aparelho Unimelt-Capilar da Thomas Hoover e não foram corrigidos.

Os solventes e reagentes, quando tratados, foram da seguinte forma:

2-Pirrolidinona	–	Destilada a vácuo e guardada sob peneira molecular 4 Å.
2,4 –Lutidina	-	Destilada de hidreto de cálcio sob atmosfera de nitrogênio seco e guardada sobre peneira molecular 4 Å.
Água	-	Destilada.
Anidrido acético	-	Tratado com pentóxido de fósforo e filtrado. Tratado com carbonato de potássio e novamente filtrado. Tratado com pentóxido de fósforo e destilado sob atmosfera de nitrogênio seco.
Butilítio	-	Titulado com <i>N</i> -(<i>o</i> -toluil)-pivalamida segundo a literatura ⁷⁴ .
(CF₃CO₂)₂O	-	Destilado de pentóxido de fósforo, sob atmosfera de nitrogênio seco.
Peneira Molecular	-	Foram secas em mufla a 300°C por 6 horas.
Piridina	-	Destilada de hidreto de cálcio sob atmosfera de nitrogênio seco e guardada sobre peneira molecular 4 Å.
Pirrolidina	-	Destilada de KOH, sob atmosfera de nitrogênio seco.
Tetraidrofurano	-	Destilado de sódio e benzofenona.
Tolueno	-	Destilado de sódio.
Trietilamina	-	Destilado de hidreto de cálcio.

Os substratos citados a seguir já foram relatados na literatura.

N-(*terc*-butoxicarbonil)-2-pirrolina 20 Sintetizado de acordo com a metodologia desenvolvida no grupo de pesquisa por Denilson Oliveira^{41,42,43} em sua tese de doutorado defendida em 1998.

N-(metoxycarbonil)-2-pirrolina 16 Sintetizado de acordo com a literatura^{39,40}.

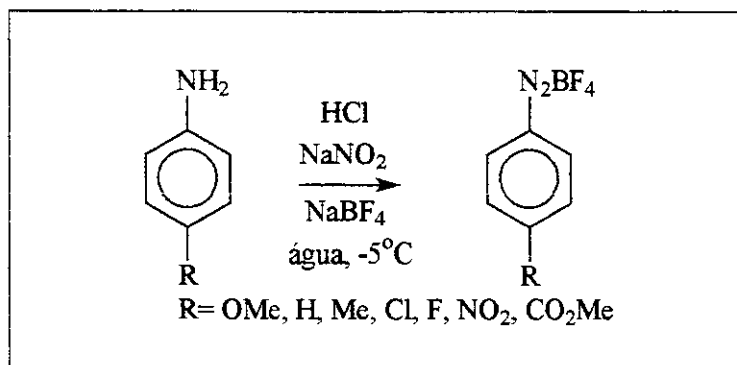
N-(benziloxicarbonil)-2-pirrolina 17 Sintetizado de acordo com a literatura^{39,40}.

N-(benzoil)-2-pirrolina 28 Sintetizado de acordo com a literatura^{39,40,51}.

N-(*p*-toluenosulfonil)-2-pirrolidinona 30 Sintetizado de acordo com a literatura⁵².

N-(*p*-toluenosulfonil)-2-pirrolina 32 Sintetizado de acordo com a metodologia desenvolvida no grupo de pesquisa por Denílson Oliveira^{41,53,43,52} em sua tese de doutorado defendida em 1998.

Procedimento geral para síntese de sal de diazônio⁴⁴.

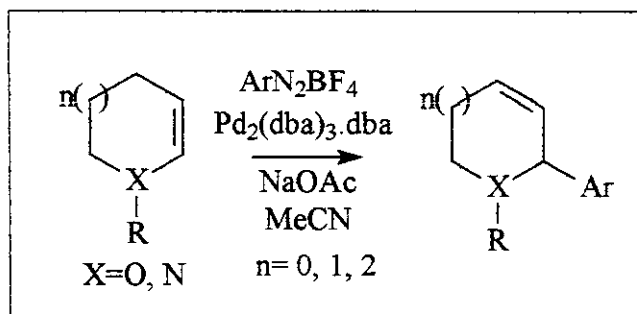


Em um erlenmeyer de 250mL, foram adicionados (50mmol) da anilina, 12,6mL de água e 12,6mL de ácido clorídrico concentrado. Após 20 minutos de forte agitação o erlenmeyer foi mergulhado num banho de salmora e gelo seco. Uma solução de 4,5g (65 mmol) de nitrito de sódio em 9 mL de água foi adicionada, mantendo a temperatura do meio reacional abaixo de -5°C . Após 15 minutos do término da adição, outra solução, contendo 7,6g (69 mmol) de tetrafluorborato de sódio em 15mL de água, foi adicionada de uma só vez, causando a precipitação do produto. A suspensão foi então filtrada e lavada com éter etílico. O precipitado foi dissolvido em 150mL de acetona e novamente filtrado. Ao filtrado foram adicionados 100mL de éter etílico que causou a precipitação do produto. O sal de diazônio foi obtido na forma de um sólido, após filtração. Os rendimentos variaram de 21-72% dependendo da anilina utilizada.

Tabela 34 –Ponto de Fusão dos Sais de Diazônio.

R	Rend (%)	PF ($^\circ\text{C}$)
OMe	66	137,0-137,5
H	70	128,8-129,0
Me	72	103,2-103,5
Cl	44	132,8-133,5
F	48	146,6-146,9
NO ₂	65	153,0-153,2
CO ₂ Me	21	100,2-100,4

Procedimento padrão para reação de Heck^{23,27}.



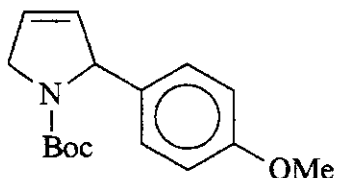
Em uma solução contendo 0,3 mmol da olefina em 2 mL (0,15M) de acetonitrila, foi adicionada uma mistura, formada por 2 mol% de $Pd_2(dba)_3.dba$, 0,3 mmol do sal de diazônio e 0,9 mmol de acetato de sódio anidro. Observa-se desprendimento de nitrogênio durante a reação. Ao término do borbulhamento (5-20 minutos), o meio reacional foi filtrado em sílica gel e lavado com 50mL de acetato de etila. O óleo obtido foi submetido à cromatografia *flash* com acetato de etila 20% em hexano, (revelado em ácido *p*-anisaldeído), para purificação.

Este procedimento, também foi utilizado como procedimento geral, quando das alterações da quantidade do catalisador, temperatura do sistema e solvente.

Procedimento para reação de Heck tradicional⁴⁶.

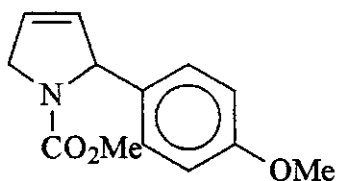
Em um balão de 5mL, foram adicionados 0,56g (4 mmol) do enecarbamato **2**, 0,2g (1mmol) de iodeto de *p*-anisol, 0,2mL (1 mmol) de trietilamina e 7,4 mg (3 mol%) de $Pd(OAc)_2$. O meio reacional foi aquecido a 90°C por 24 horas. O produto foi extraído com (10mL) de acetato de etila, lavado com 10mL de água e em seguida lavado com (2X 10 mL) de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica recolhida foi tratada com sulfato de sódio anidro. O óleo obtido foi submetido a cromatografia flash com acetato de etila 10% em hexano, (revelado em *p*-anisaldeído). Após a remoção dos eluentes, foram obtidos 6,8mg (3% de rendimento) de um óleo transparente que foi caracterizado como **22b**.

N-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-(4-metoxifenil)-2,5-diidropirrolina 21a.



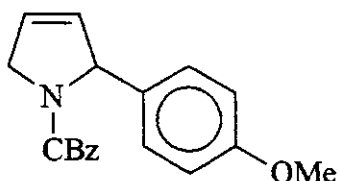
I.V. (filme cm^{-1}) 2974, 2862, 2837, 1693, 1610, 1587, 1512, 1392, 1248, 1173, 1111, 829. **RMN ^1H (CCl_4 , δ , ppm, 500 MHz, ta)** 7,05 (2H, dd, $J=6$ e 19); 6,70 (2H, d, $J=6$); 5,80 (1H, sl); 5,60 (1H, 2sl); 5,20 (1H, 2sl); 4,23 (2H, s); 3,73 (3H, s); 1,20 (9H, s). **RMN ^{13}C (CCl_4 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 28,1 (CH_3); 54,5 (CH_3); 53,4 (CH_2); 66,8 (CH); 78,3 (C); 113,1 (2CH); 124,2 (CH); 127,5 (2CH); 131,2 (CH); 134,4 (C); 152,6 (C); 158,6 (C). **E.M. principais sinais** 275 (M^+), 218 (52%), 174 (100%), 57 (50%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 275,15214; Obtido: 275,15211.

N-(metoxycarbonil)-2-(4-metoxifenil)-2,5-diidropirrolina 21b.

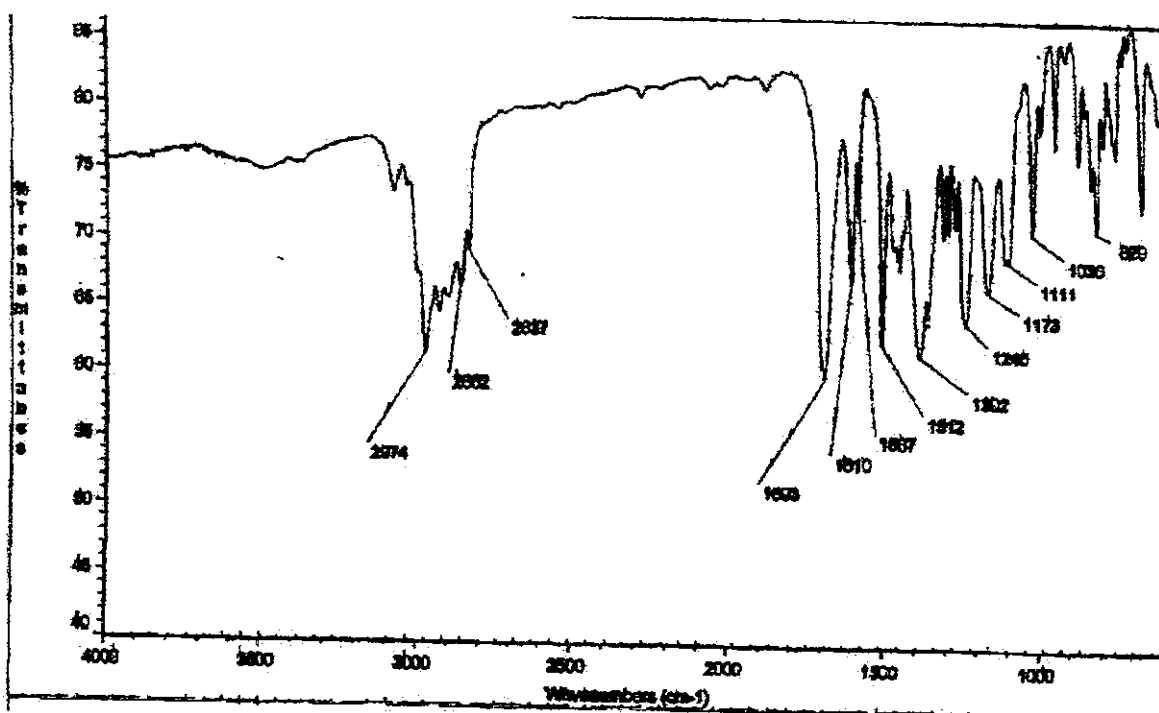


I.V. (filme cm^{-1}) 2952, 1705, 1610, 1512, 1448, 1244, 1174, 1120, 1034, 829. **RMN ^1H (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,09 (2H, dd, $J=8$ e 26); 6,70 (2H, d, $J=8$); 5,82 (1H, dd, $J=2$ e 6); 5,72+5,65 (1H, 2d, $J=4$ e 6); 5,39+5,32 (1H, 2sl); 4,23 (2H, dd, $J=2$ e 12); 3,73 (3H, s); 3,57+3,49 (3H, 2s). **RMN ^{13}C (CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 51,7 (CH_3); 53,0 (CH_2); 54,5 (CH_3); 67,2 (CH); 113,3 (2CH); 124,2 (CH); 127,3 (2CH); 131,3 (C); 133,6 (CH); 153,6 (C); 158,7 (C). **E.M. principais sinais** 233 (M^+), 218 (40%), 174 (100%), 158 (10%); 134 (5%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 233,10519; Obtido: 233,10531.

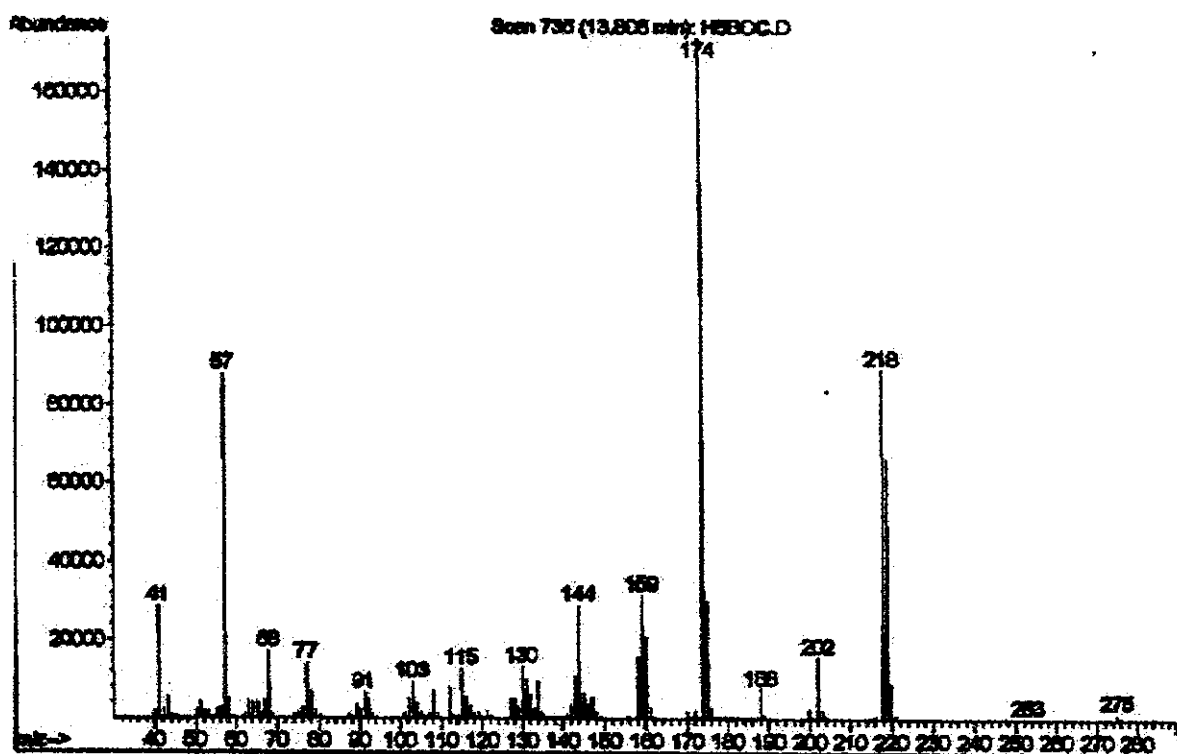
N-(Benzolicarbonil)-2-(4-metoxifenil)-2,5-diidropirrolina 21c.



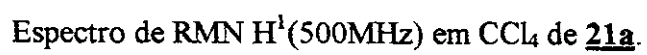
I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais 3032, 2860, 1705, 1608, 1510, 1410, 1356, 1242, 1173, 1105. **RMN ^1H (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,15-6,60 (9H, m); 5,80 (1H, t, $J=6$); 5,70 (1H, 2dd, $J=2$ e 6); 5,40 (1H, dd, $J=2$ e 20); 4,98 (2H, m); 4,30 (2H, m); 3,70 (3H, s). **RMN ^{13}C (CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 53,9 (CH_2); 54,5 (CH_3); 66,0 (CH_2); 67,0 (CH); 113,4 (2CH); 124,1 (CH); 127,1 (2CH); 131,3 (CH); 133,7 (C); 153,2 (C); 158,7 (C). **E.M. principais sinais** 309 (M^+), 218 (85%), 174 (40%), 91 (100%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 309,13649; Obtido: 309,13649.



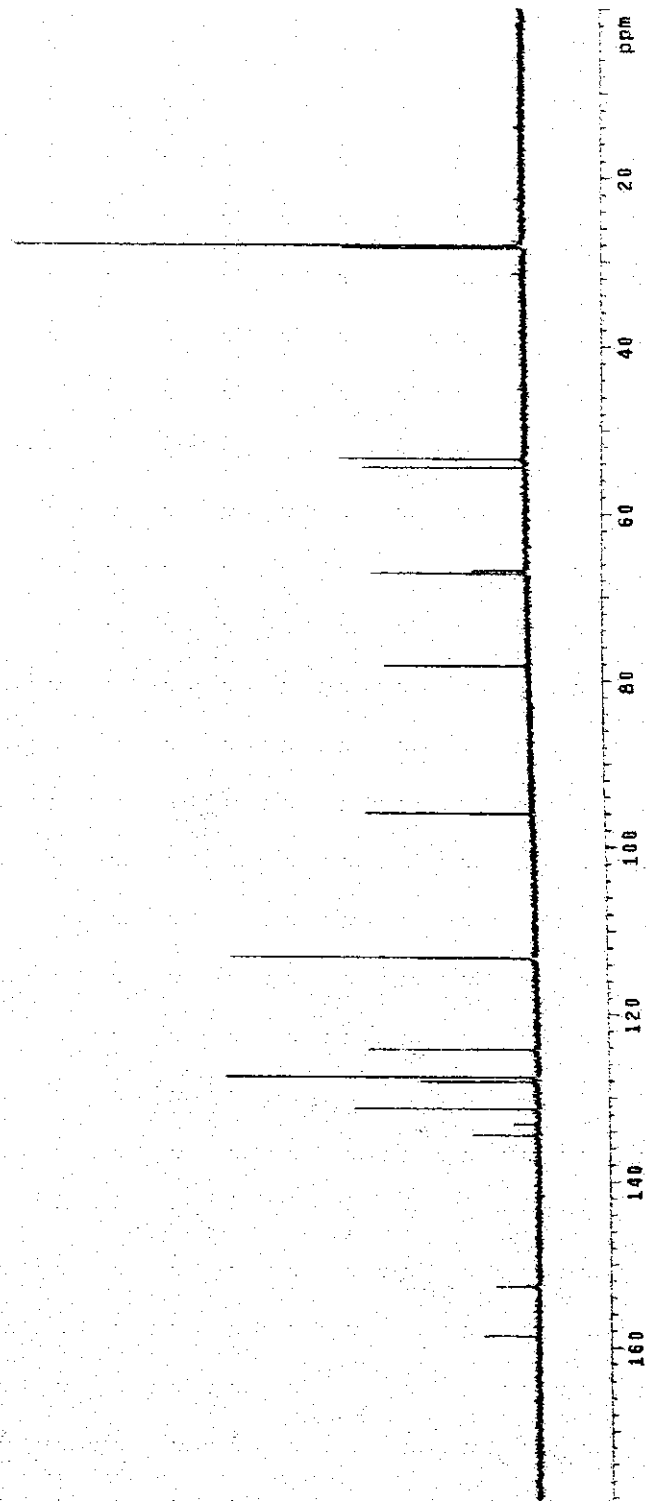
Espectro de infravermelho de 21a.



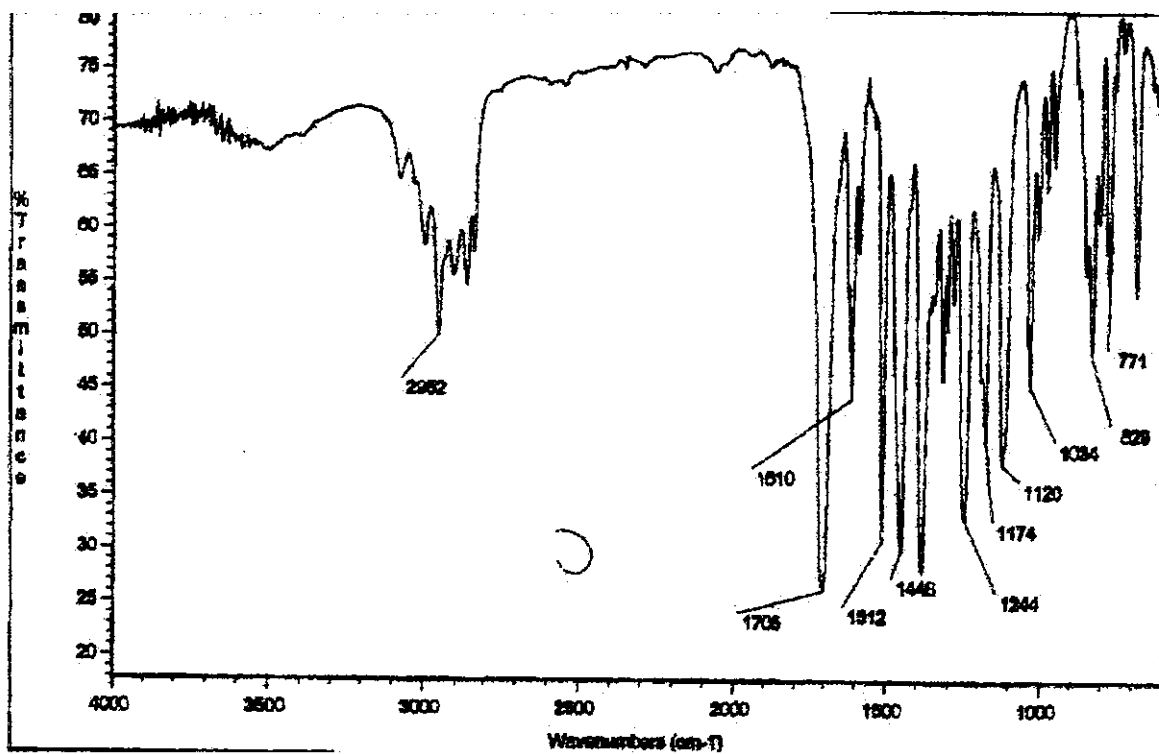
Espectro de massa de 21a.



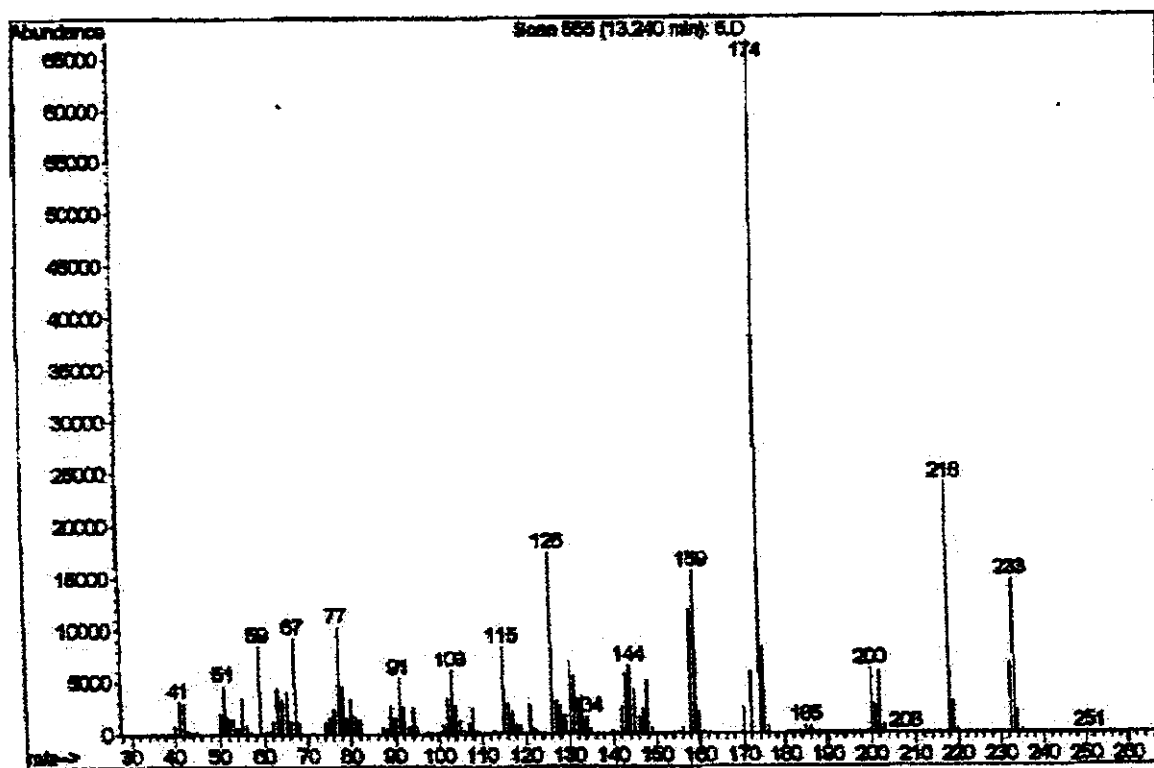
Daniels heck S d2o .ml12dspC
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: d2o
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: ml12dspC
 INOVA-800 "mrsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 05.0 degrees
 Acq. time 1.321 sec
 No. of scans 128
 No. of excitations
 OBSERVE C13 125.4858651 MHz
 DECOUPLE H1 439.6886104 MHz
 power 30 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 File 21a31.f
 Total time 3 hr. 31 min. 6 sec



Espectro de RMN C^{13} (125MHz) em CCl_4 de 21a.

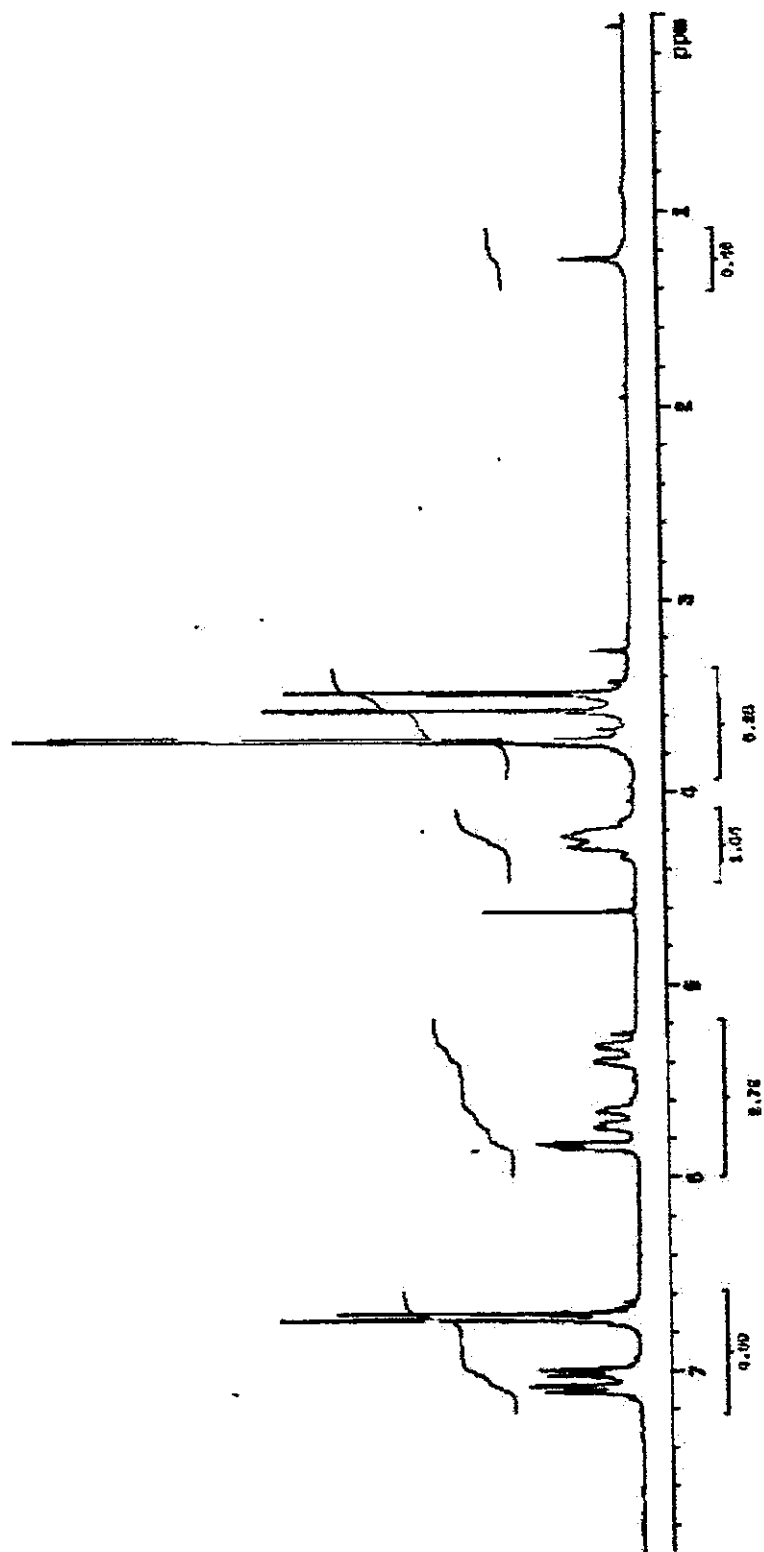


Espectro de infravermelho de 21b.

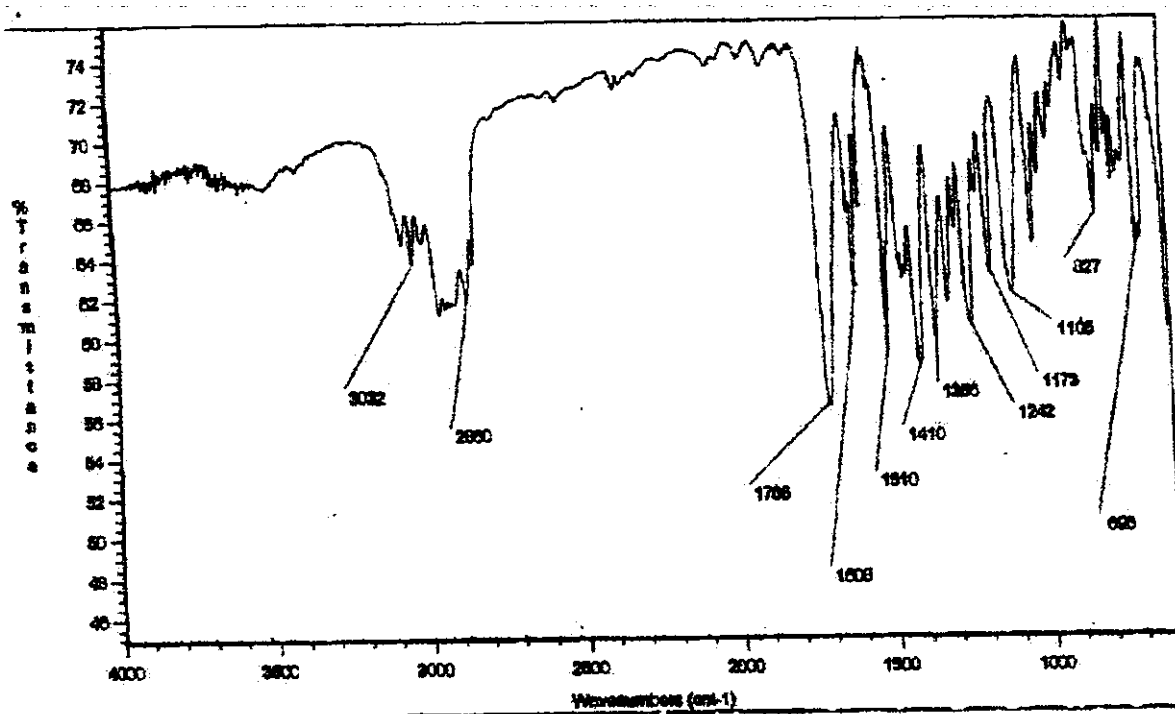


Espectro de massa de 21b.

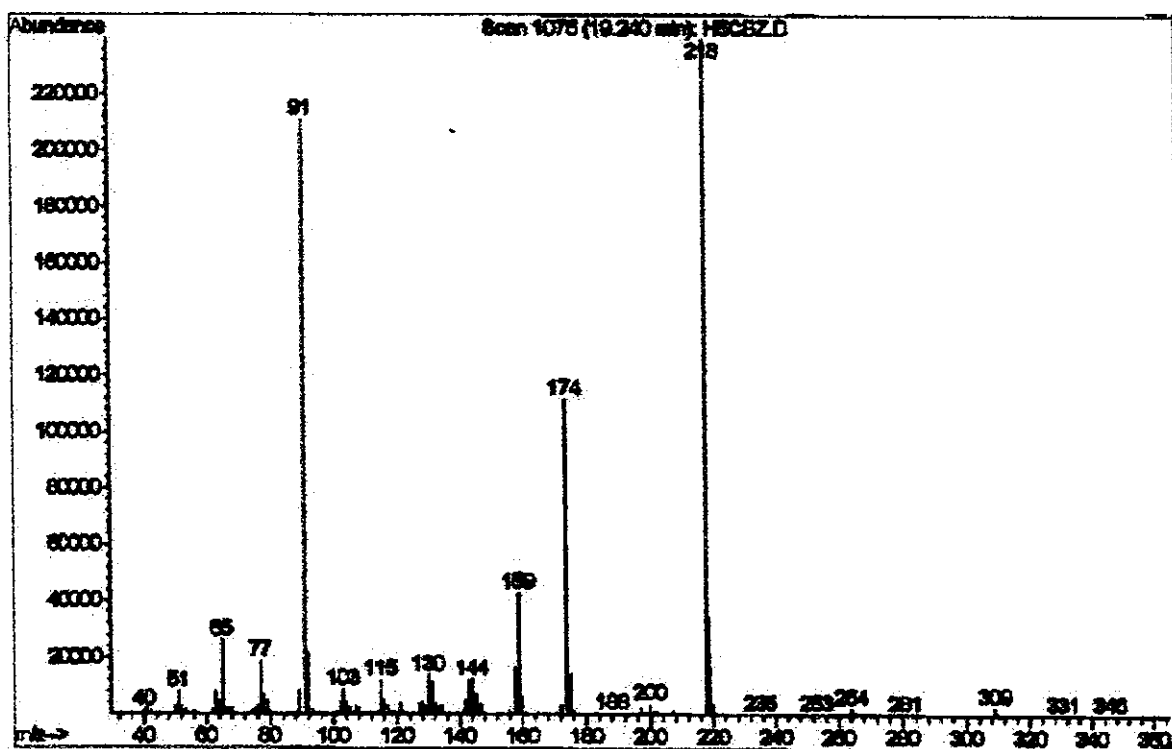
Datas: Nord_jmd04p02
 Pulse sequence: zgpg30
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 F1: 300 MHz
 F2: 300 MHz
 F3: 300 MHz
 Pulse program
 F1: 300 MHz
 F2: 300 MHz
 F3: 300 MHz
 F4: 300 MHz
 F5: 300 MHz
 F6: 300 MHz
 F7: 300 MHz
 F8: 300 MHz
 F9: 300 MHz
 F10: 300 MHz
 F11: 300 MHz
 F12: 300 MHz
 F13: 300 MHz
 F14: 300 MHz
 F15: 300 MHz
 F16: 300 MHz
 F17: 300 MHz
 F18: 300 MHz
 F19: 300 MHz
 F20: 300 MHz
 F21: 300 MHz
 F22: 300 MHz
 F23: 300 MHz
 F24: 300 MHz
 F25: 300 MHz
 F26: 300 MHz
 F27: 300 MHz
 F28: 300 MHz
 F29: 300 MHz
 F30: 300 MHz
 F31: 300 MHz
 F32: 300 MHz
 F33: 300 MHz
 F34: 300 MHz
 F35: 300 MHz
 F36: 300 MHz
 F37: 300 MHz
 F38: 300 MHz
 F39: 300 MHz
 F40: 300 MHz
 F41: 300 MHz
 F42: 300 MHz
 F43: 300 MHz
 F44: 300 MHz
 F45: 300 MHz
 F46: 300 MHz
 F47: 300 MHz
 F48: 300 MHz
 F49: 300 MHz
 F50: 300 MHz
 F51: 300 MHz
 F52: 300 MHz
 F53: 300 MHz
 F54: 300 MHz
 F55: 300 MHz
 F56: 300 MHz
 F57: 300 MHz
 F58: 300 MHz
 F59: 300 MHz
 F60: 300 MHz
 F61: 300 MHz
 F62: 300 MHz
 F63: 300 MHz
 F64: 300 MHz
 F65: 300 MHz
 F66: 300 MHz
 F67: 300 MHz
 F68: 300 MHz
 F69: 300 MHz
 F70: 300 MHz
 F71: 300 MHz
 F72: 300 MHz
 F73: 300 MHz
 F74: 300 MHz
 F75: 300 MHz
 F76: 300 MHz
 F77: 300 MHz
 F78: 300 MHz
 F79: 300 MHz
 F80: 300 MHz
 F81: 300 MHz
 F82: 300 MHz
 F83: 300 MHz
 F84: 300 MHz
 F85: 300 MHz
 F86: 300 MHz
 F87: 300 MHz
 F88: 300 MHz
 F89: 300 MHz
 F90: 300 MHz
 F91: 300 MHz
 F92: 300 MHz
 F93: 300 MHz
 F94: 300 MHz
 F95: 300 MHz
 F96: 300 MHz
 F97: 300 MHz
 F98: 300 MHz
 F99: 300 MHz
 F100: 300 MHz



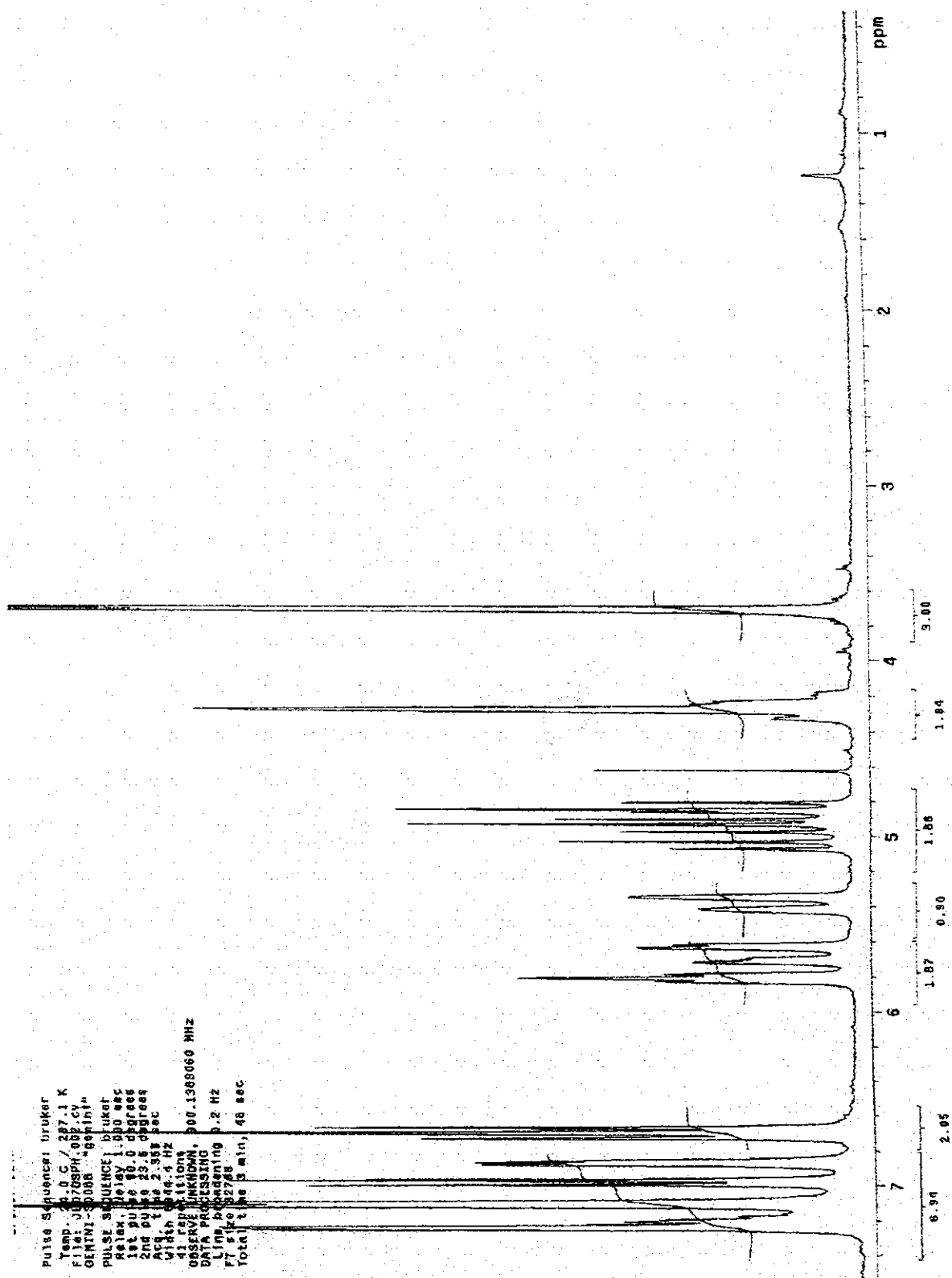
Espectro de RMN H¹(300MHz) em CCl₄ de **21b**.



Espectro de infravermelho de 21c.

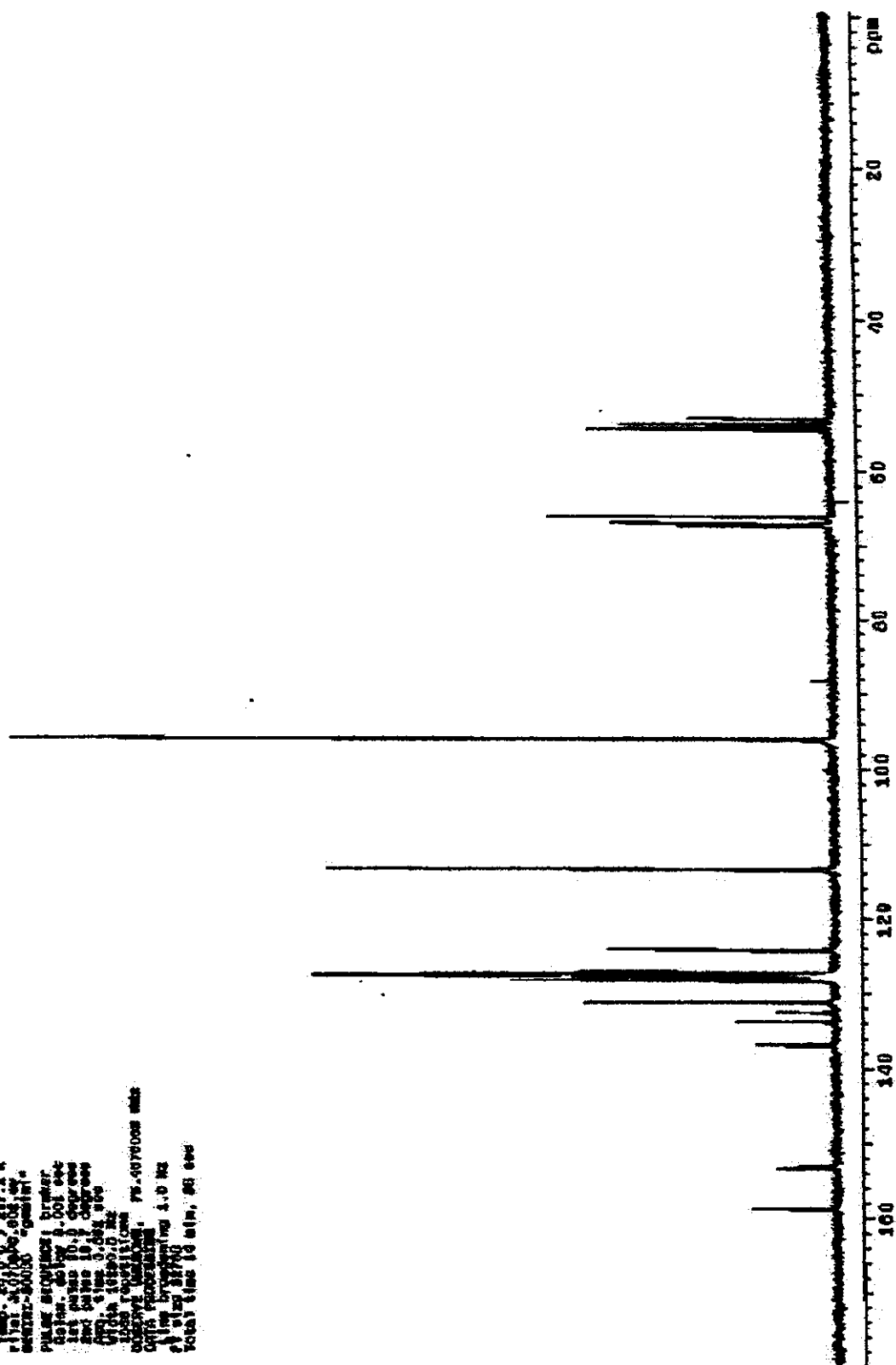


Espectro de massa de 21c.



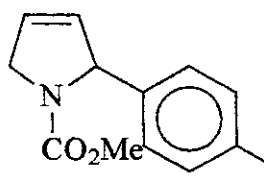
Espectro de RMN H^1 (300MHz) em CCl_4 de 21c.

Pulse sequence: brkxbr
 Temp: 300.2 / 317.2 K
 Alt: 300.2 / 317.2 K
 Acq: 300.2 / 317.2 K
 Pulse sequence: brkxbr
 Delay: 2.000 sec
 1st pulse 10.0 degrees
 2nd pulse 10.0 degrees
 3rd pulse 10.0 degrees
 4th pulse 10.0 degrees
 5th pulse 10.0 degrees
 6th pulse 10.0 degrees
 7th pulse 10.0 degrees
 8th pulse 10.0 degrees
 9th pulse 10.0 degrees
 10th pulse 10.0 degrees
 11th pulse 10.0 degrees
 12th pulse 10.0 degrees
 13th pulse 10.0 degrees
 14th pulse 10.0 degrees
 15th pulse 10.0 degrees
 16th pulse 10.0 degrees
 17th pulse 10.0 degrees
 18th pulse 10.0 degrees
 19th pulse 10.0 degrees
 20th pulse 10.0 degrees
 21st pulse 10.0 degrees
 22nd pulse 10.0 degrees
 23rd pulse 10.0 degrees
 24th pulse 10.0 degrees
 25th pulse 10.0 degrees
 26th pulse 10.0 degrees
 27th pulse 10.0 degrees
 28th pulse 10.0 degrees
 29th pulse 10.0 degrees
 30th pulse 10.0 degrees
 31st pulse 10.0 degrees
 32nd pulse 10.0 degrees
 33rd pulse 10.0 degrees
 34th pulse 10.0 degrees
 35th pulse 10.0 degrees
 36th pulse 10.0 degrees
 37th pulse 10.0 degrees
 38th pulse 10.0 degrees
 39th pulse 10.0 degrees
 40th pulse 10.0 degrees
 41st pulse 10.0 degrees
 42nd pulse 10.0 degrees
 43rd pulse 10.0 degrees
 44th pulse 10.0 degrees
 45th pulse 10.0 degrees
 46th pulse 10.0 degrees
 47th pulse 10.0 degrees
 48th pulse 10.0 degrees
 49th pulse 10.0 degrees
 50th pulse 10.0 degrees
 51st pulse 10.0 degrees
 52nd pulse 10.0 degrees
 53rd pulse 10.0 degrees
 54th pulse 10.0 degrees
 55th pulse 10.0 degrees
 56th pulse 10.0 degrees
 57th pulse 10.0 degrees
 58th pulse 10.0 degrees
 59th pulse 10.0 degrees
 60th pulse 10.0 degrees
 61st pulse 10.0 degrees
 62nd pulse 10.0 degrees
 63rd pulse 10.0 degrees
 64th pulse 10.0 degrees
 65th pulse 10.0 degrees
 66th pulse 10.0 degrees
 67th pulse 10.0 degrees
 68th pulse 10.0 degrees
 69th pulse 10.0 degrees
 70th pulse 10.0 degrees
 71st pulse 10.0 degrees
 72nd pulse 10.0 degrees
 73rd pulse 10.0 degrees
 74th pulse 10.0 degrees
 75th pulse 10.0 degrees
 76th pulse 10.0 degrees
 77th pulse 10.0 degrees
 78th pulse 10.0 degrees
 79th pulse 10.0 degrees
 80th pulse 10.0 degrees
 81st pulse 10.0 degrees
 82nd pulse 10.0 degrees
 83rd pulse 10.0 degrees
 84th pulse 10.0 degrees
 85th pulse 10.0 degrees
 86th pulse 10.0 degrees
 87th pulse 10.0 degrees
 88th pulse 10.0 degrees
 89th pulse 10.0 degrees
 90th pulse 10.0 degrees
 91st pulse 10.0 degrees
 92nd pulse 10.0 degrees
 93rd pulse 10.0 degrees
 94th pulse 10.0 degrees
 95th pulse 10.0 degrees
 96th pulse 10.0 degrees
 97th pulse 10.0 degrees
 98th pulse 10.0 degrees
 99th pulse 10.0 degrees
 100th pulse 10.0 degrees
 Total time 10 min, 30 sec



Espectro de RMN C^{13} (75MHz) em CCl_4 de 21c.

N-(metoxycarbonil)-2-(4-metilfenil)-2,5-diidropirrolina 21d.



I.V. (pastilha cm^{-1}) 2954, 2920, 2866, 1701, 1608, 1516, 1450,

1385, 1334, 1184, 1122, 984. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 300**

MHz, ta) 7,18 (4H, dd, $J=10$ e 12); 5,90 (1H, dd, $J=2$ e 4); 5,77

(1H, m); 5,54 + 5,45 (1H, 2d, $J=2$); 4,42 (2H, m); 3,68 + 3,58

(3H, 2s); 2,35 + 2,33 (3H, 2s). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 21,1 (CH_3); 52,3

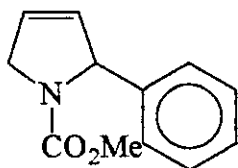
(CH_3); 54,2 (CH_2); 67,5 (CH); 124,3 (CH); 126, 2 (CH); 126,7 (CH); 128,9 (2CH); 130,9

(CH); 136,8 (C); 138,5 (C); 154,8 (C). **E.M. principais sinais** 217 (M^+), 202 (100%); 158

(98%); 143 (80%); 126 (96%); 115 (50%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução**

Calculado: 217,11028; Obtido: 217,11030.

N-(metoxycarbonil)-2-fenil-2,5-diidropirrolina 21e^{18c}.



I.V. (filme cm^{-1}) 3032, 2954, 2866, 1709, 1624, 1450, 1385, 1319,

1254, 1122, 837. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,40-7,10

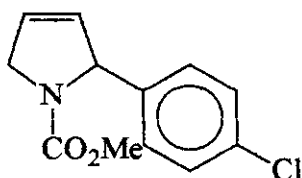
(5H, m); 5,90 (1H, m); 5,75 (1H, m); 5,50 (1H, 2sl); 4,40 (2H, m);

3,66+3,56 (3H, 2s). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 52,3

(CH_3); 54,0 (CH_2); 68,0 (CH); 124,6 (CH); 126,4-129,0 (5CH); 130,9 (CH); 141,6 (C);

158,0 (C).

N-(metoxycarbonil)-2-(4-clorofenil)-2,5-diidropirrolina 21f^{18c}.



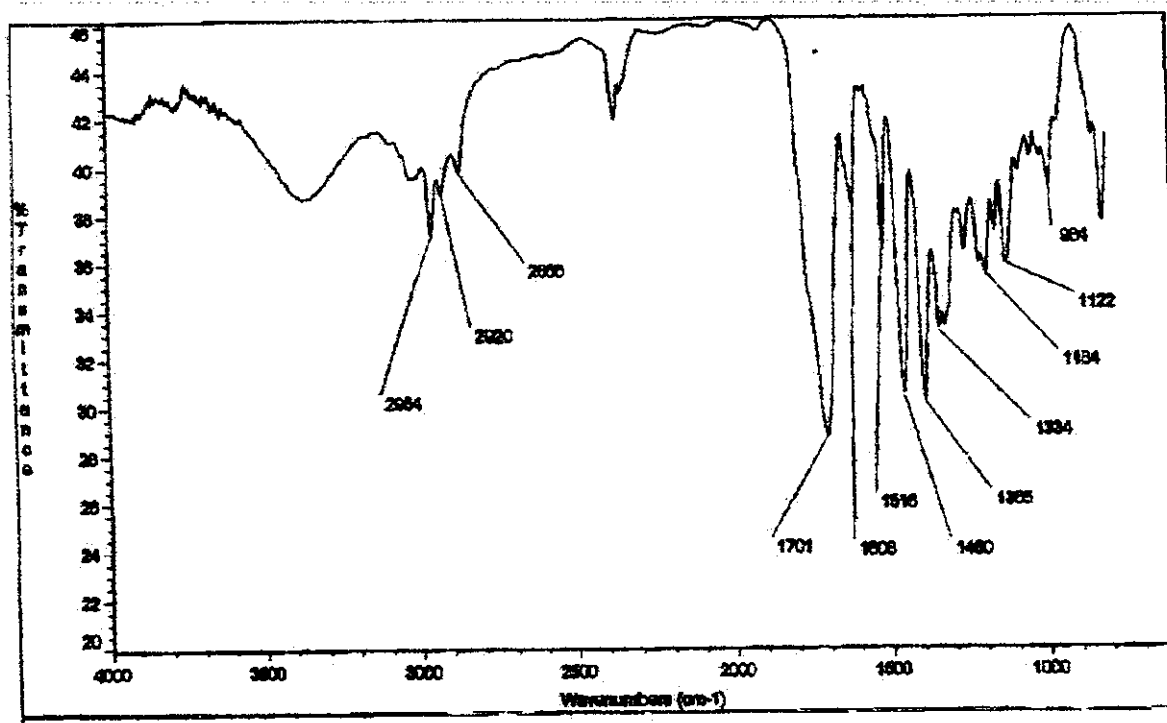
RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz, ta) 7,30-7,13 (4H, m); 5,90

(1H, m); 5,72 (1H, m); 5,50 (1H, 2sl); 4,35 (2H, m); 3,68+3,57

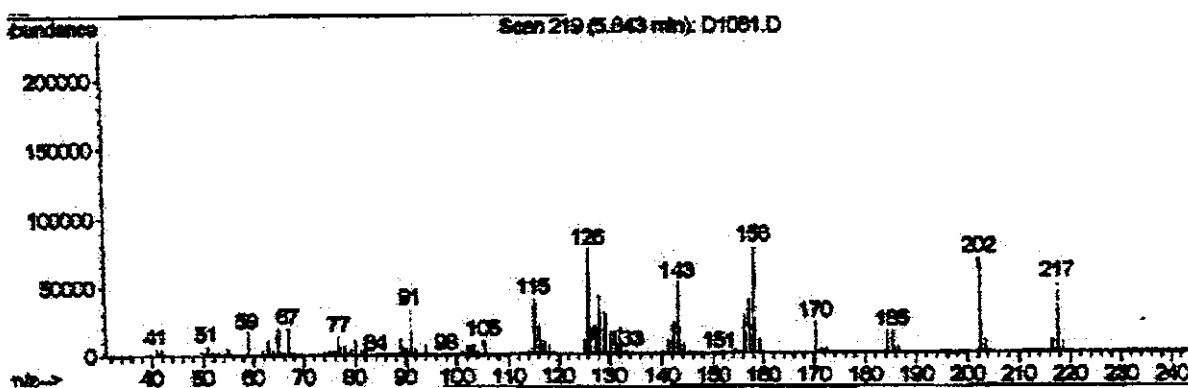
(3H, 2s). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 52,4 (CH_3);

54,0 (CH_2); 67,5 (CH); 125,0 (CH); 125,1-128,5 (4CH); 130,4

(CH); 133,0 (C); 140,1 (C); 155,1 (C).

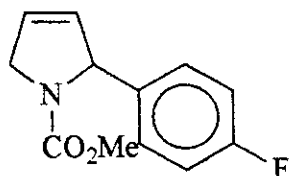


Espectro de infravermelho de 21d.



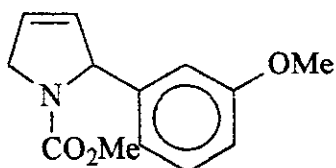
Espectro de massa de 21d.

N-(metoxycarbonil)-2-(4-fluorfenil)-2,5-diidropirrolina 21g.



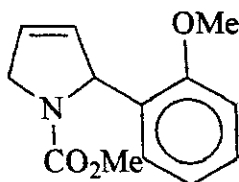
I.V. (filme cm^{-1}) 3074, 2956, 2866, 1699, 1604, 1508, 1450, 1385, 1319, 1223, 1122, 1012, 833. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,05-6,85 (4H, m); 5,66 (1H, m); 5,50 (1H, m); 5,28 + 5,18 (1H, 2sl); 4,10 (2H, m); 3,41 + 3,31 (3H, 2s). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 125 MHz, ta).** 52,3 (CH_3); 53,4 (CH_2); 67,0 (CH); 115,2 (2CH); 124,8 (CH); 128,2 (CH); 128,6 (CH); 130,6 (CH); 132,6 (C); 136,6 (C); 155,3 (C). **E.M. principais sinais** 221 (M^+); 206 (65%); 162 (80%); 146 (30%); 126 (100%); 109 (30%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 221,08521; Obtido: 221,08655.

N-(metoxycarbonil)-2-(3-metoxifenil)-2,5-diidropirrolina 21j.

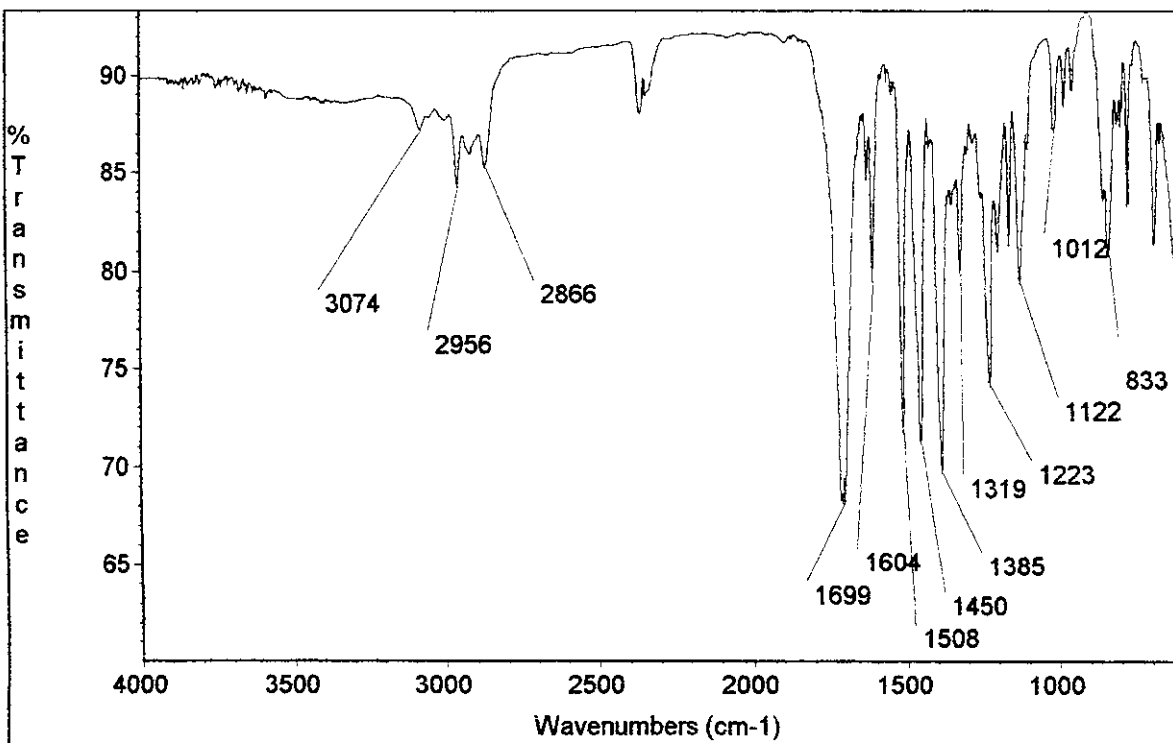


I.V. (filme cm^{-1}) 3078, 3001, 2954, 2862, 1709, 1624, 1601, 1489, 1450, 1385, 1242, 1122, 1026. (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta) 7,22 (1H, dd, $J=8$ e 11); 7,10 (1H, d, $J=8$); 6,90 (2H, q; $J=8$ e 16); 5,97 (1H, sl); 5,85 (1H, m); 5,78 (1H, m); 4,30 (2H, m); 3,81 (3H, s); 3,72+3,58 (3H, 2s). (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta). 52,7 (CH_3); 54,5 (CH_2); 55,8 (CH_3); 63,1 (CH); 110,6 (CH); 121,0 (CH); 123,9 (CH); 125,9 (CH); 128,2 (CH); 129,3 (C); 130,6 (CH); 154,7 (C); 155,7 (C). **E.M. principais sinais** 233 (M^+); 174 (100%); 159 (15%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 233,10519; Obtido: 233,10785.

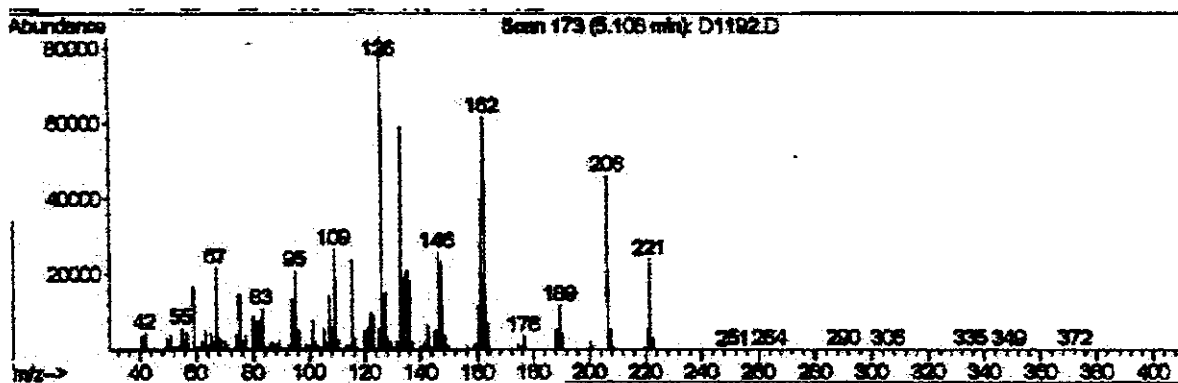
N-(metoxycarbonil)-2-(2-metoxifenil)-2,5-diidropirrolina 21k.



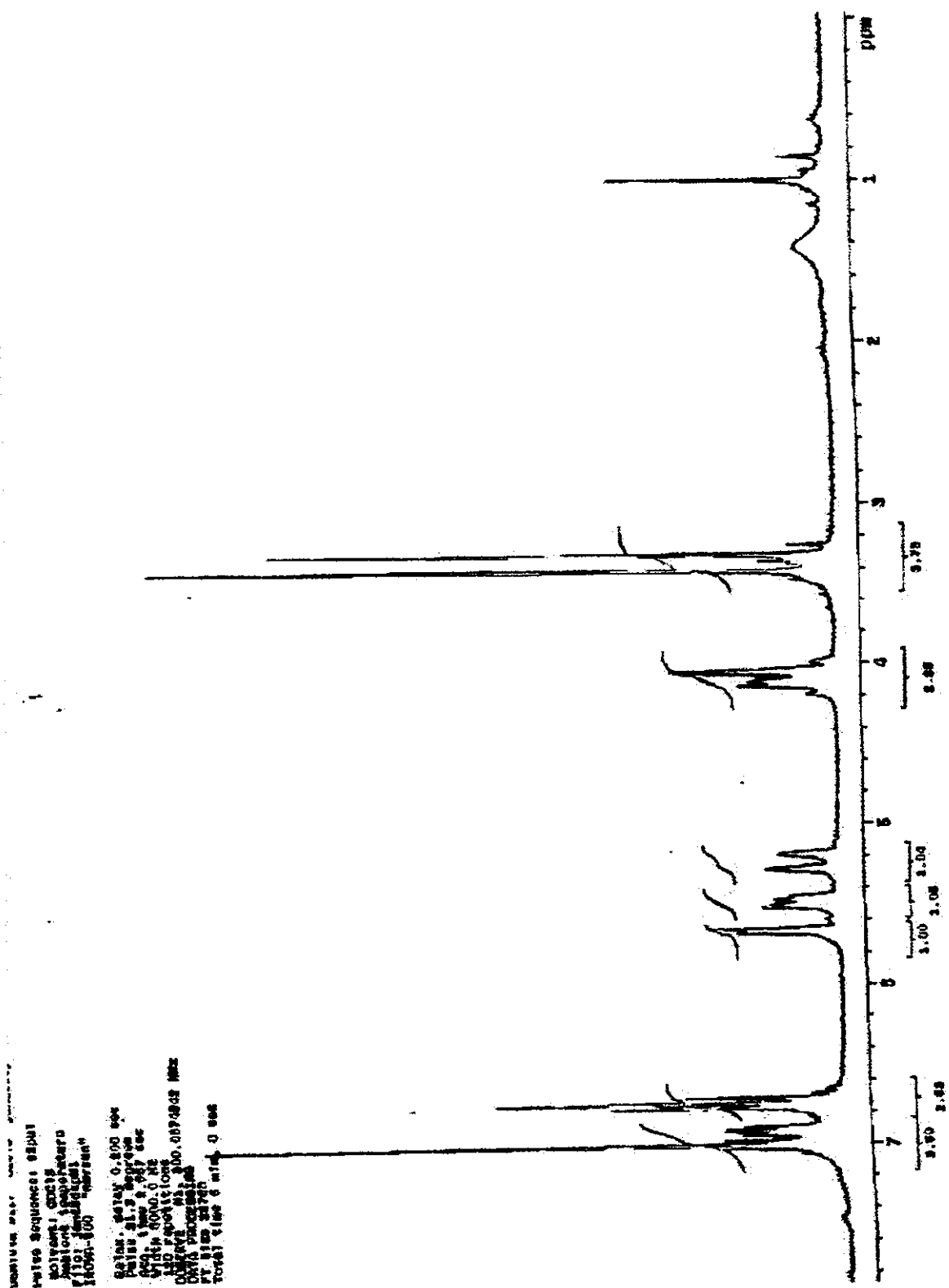
I.V. (pastilha cm^{-1}) 2954, 2924, 2866, 1705, 1601, 1489, 1450, 1385, 1281. (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz, ta) 7,10 (2H, m); 6,87 (2H, m); 5,94 (1H, sl); 5,82 (1H, dd, $J=16$ e 8); 5,74 (1H, d, $J=8$); 4,43 + 4,33 (2H, 2d, $J=16$ e 8); 3,79 + 3,66 (3H, 2s); 3,59 + 3,51 (3H, 2s). (CDCl_3 , δ , ppm, 125 MHz, ta) 51,7 (CH_3); 53,6 (CH_2); 54,7 (CH_3); 62,2 (CH); 110,0 (CH); 120,2 (CH); 123,1 (CH); 125,3 (CH); 127,4 (CH); 129,7 (C); 130,1 (CH); 154,5 (C); 155,5 (C). **E.M. principais sinais** 233 (M^+); 174 (25%); 158 (100%); 143 (20%); 131 (20%); 115 (20%); 91 (20%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 233,10519; Obtido: 233,10053.



Espectro de infravermelho de **21g**.



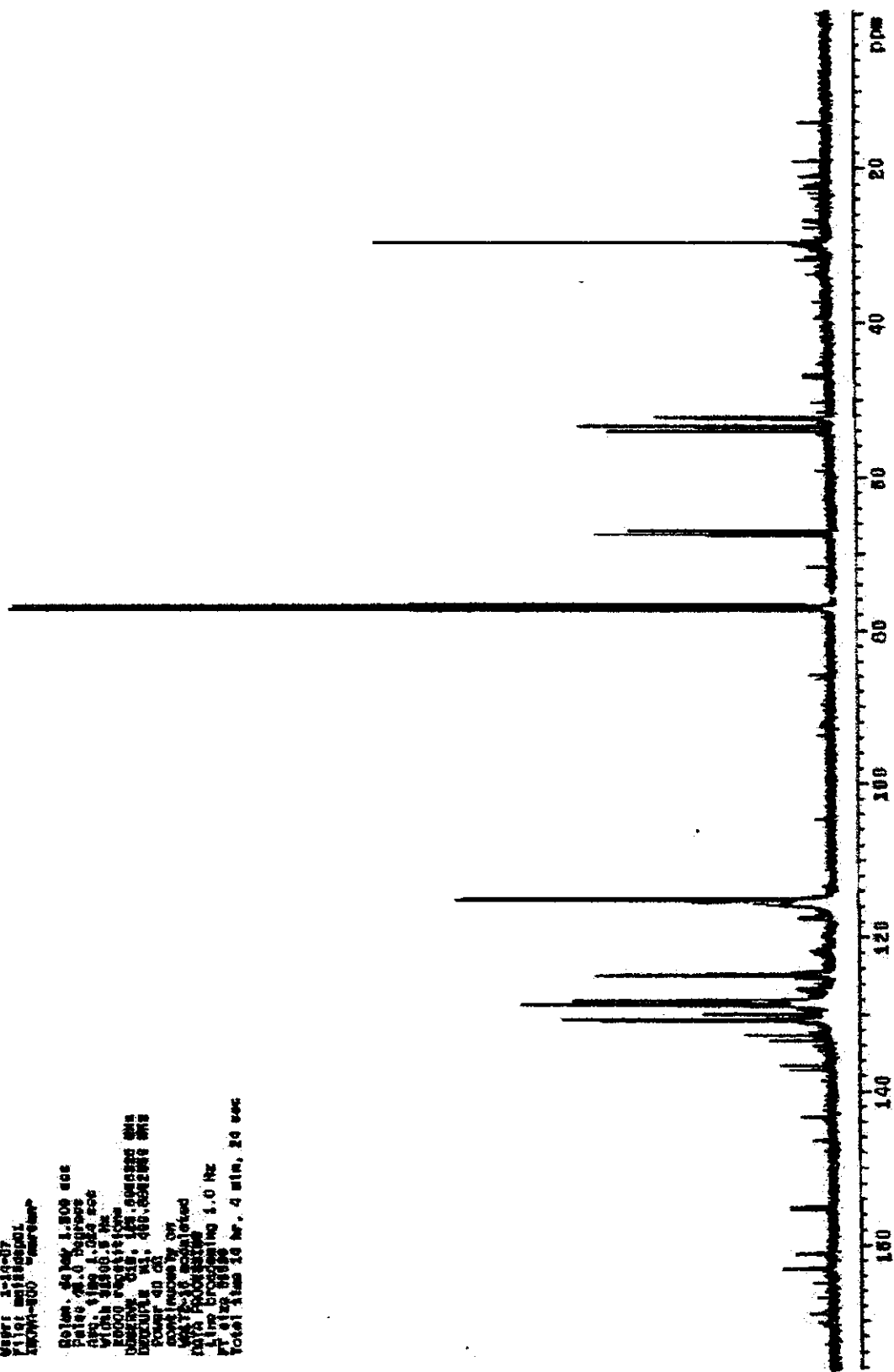
Espectro de massa de **21g**.



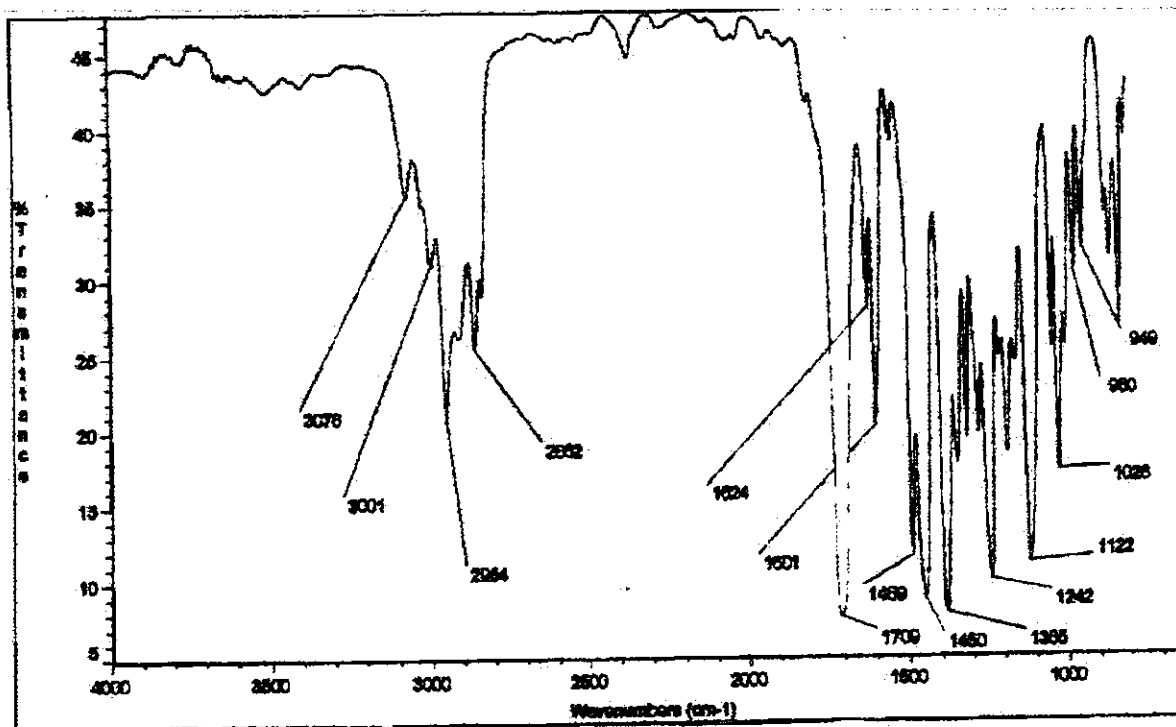
Espectro de RMN H^1 (300MHz) em $CDCl_3$ de **21g**.

Exatela D117 c4e15/rovo m1580p01

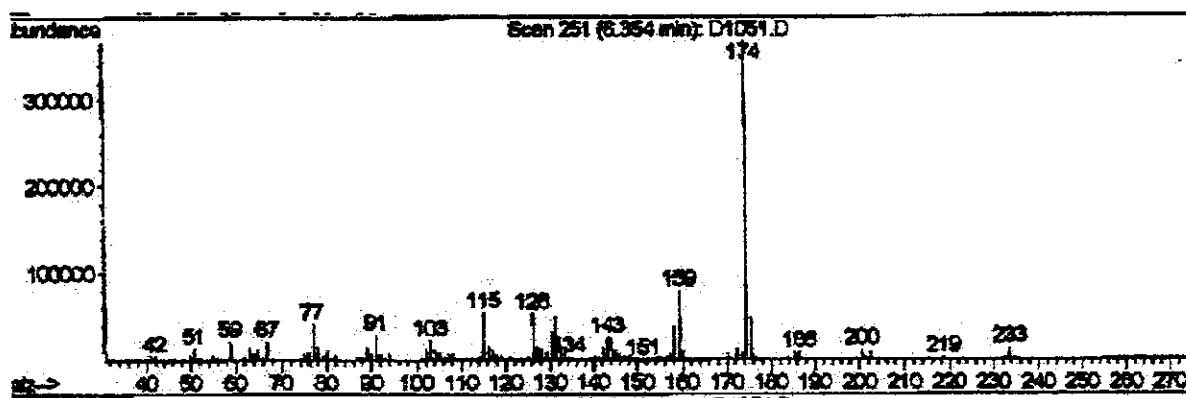
Pulse sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Acquire temperature: 300.2 K
 Date_1: 1-16-07
 File: m1580p01
 400-200 MHz
 Delay: 1.500 sec
 Pulse: 9.0 degrees
 Aq. time: 1.000 sec
 Width: 2200.0 Hz
 F2: 100.626130 MHz
 F1: 100.626130 MHz
 F2 offset: 0.000000 MHz
 F1 offset: 0.000000 MHz
 Power: 0.00 dB
 Acquisition by: JY
 Date_2: 1-16-07
 Data Processing:
 Time: 0.000000 sec
 F2: 100.626130 MHz
 F1: 100.626130 MHz
 Total time: 10 hr, 4 min, 30 sec



Espectro de RMN C¹³ (75MHz) em CDCl₃ de **21g**.



Espectro de infravermelho de **21j**.



Espectro de massa de **21j**.

Datafile D105 nov1984cm
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: DMSO
 Acquisition Temperature
 File: nov1984cm
 200MHz-500 MHz
 Relax. delay 0.500 sec
 Pulse pr 3.000 sec
 Rec. time 2.000 sec
 Width 6000.0 Hz
 SA Repetition
 Count 11, 200.0022954 MHz
 Data Acquisition
 Line Broadening 0.2 Hz
 FT 4122.22700
 Total time 2 min, 4 sec

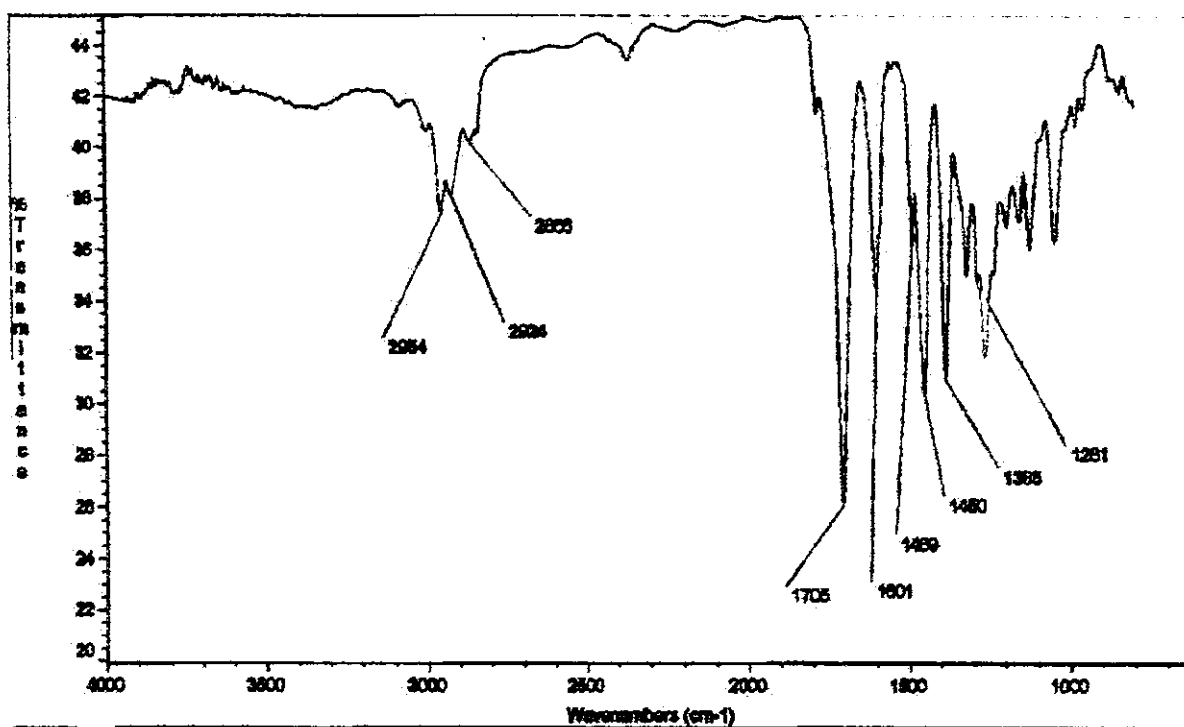
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ppm

0.66 2.00 2.00 7.09 2.00

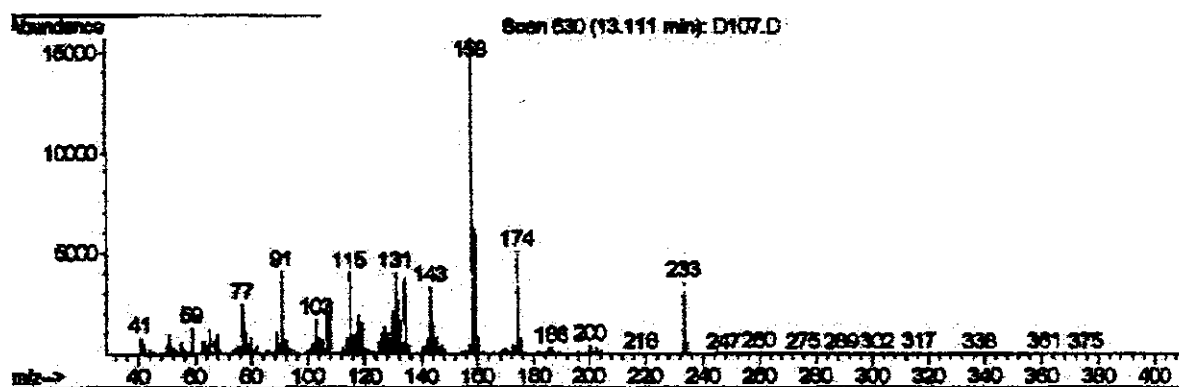
Espectro de RMN H^1 (300MHz) em $CDCl_3$ de **21j**.



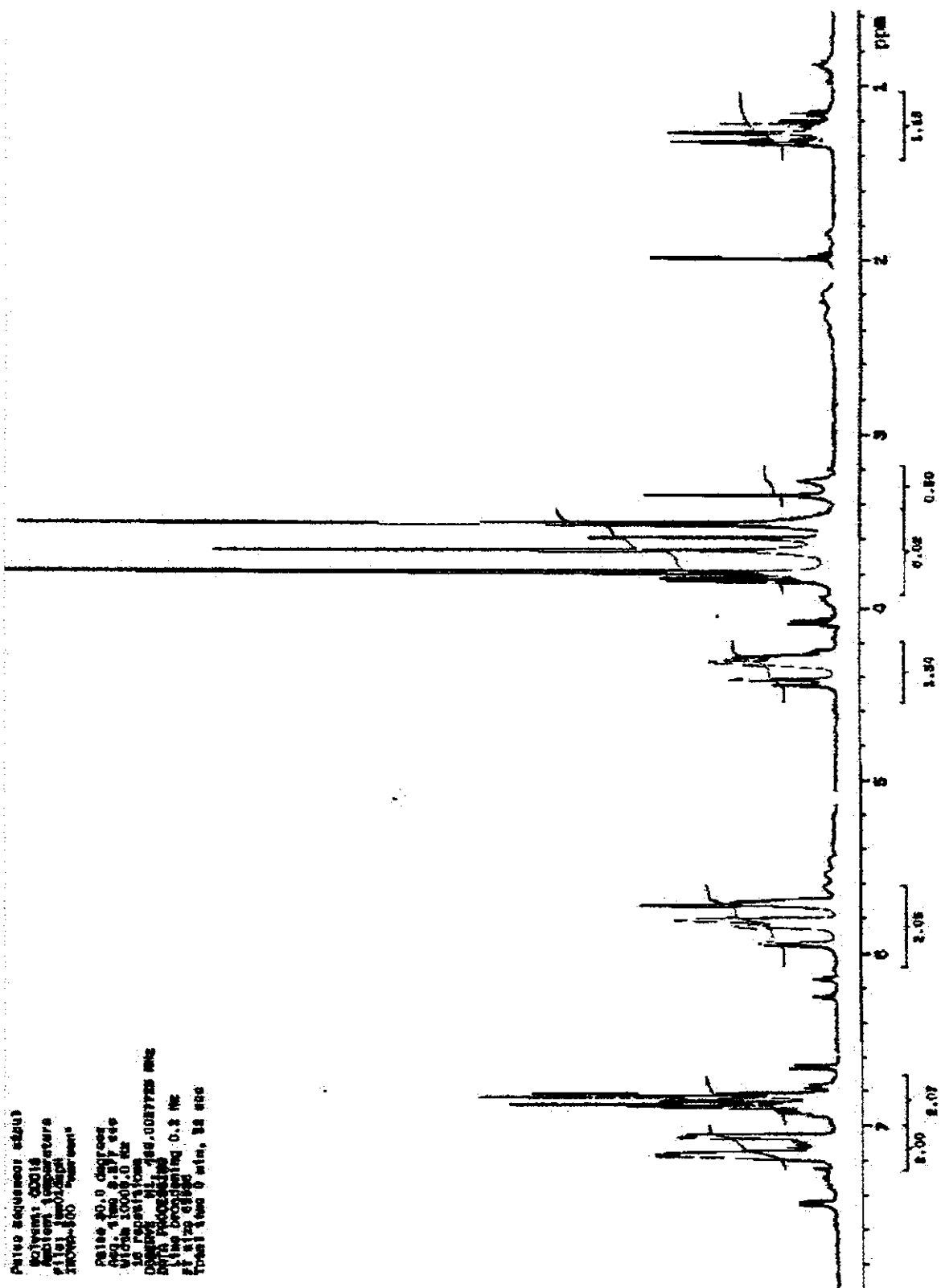
109



Espectro de infravermelho de 21k.

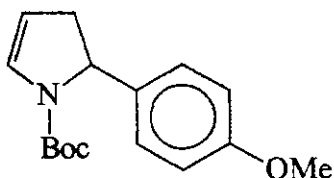


Espectro de massa de 21k.



Espectro de RMN H^1 (500MHz) em $CDCl_3$ de 21k

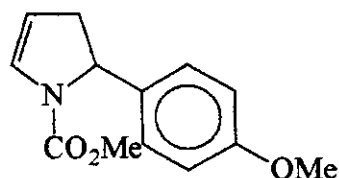
N-(*tert*-Butoxycarbonil)-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidropirrolina 22a.



E.M. principais sinais.

275(M⁺), 219 (70%); 175 (75%); 57 (100%).

N-(metoxycarbonil)-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidropirrolina 22b.



L.V. (filme cm⁻¹) 2954, 2924, 2854, 1709, 1621, 1512, 1450,

1388, 1246, 1176, 1034. **RMN H¹(CDCl₃, δ, ppm, 300 MHz,**

ta) 7,40 (2H, m); 6,80 (2H, d, *J*=8); 6,80-6,60 (1H, m); 5,05

(1H, m); 4,12 (1H, q, *J*= 7); 3,78 (3H, s); 3,68 +3,56 (3H, 2s);

3,25 (1H, m); 2,50 (1H, d, *J*=16). **RMN C¹³(CDCl₃, δ, ppm, 75 MHz, ta)** 30,4 (CH₂); 53,2

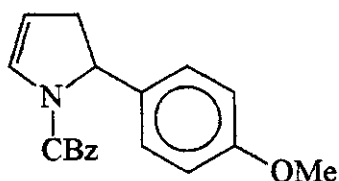
(CH₃); 56,0 (CH₃); 61,0 (CH); 108,5 (CH); 114,8 (CH); 126,3 (CH); 127,5 (CH); 128,9

(C); 156,3 (C); 159,6 (C). **E.M. principais sinais** 233(M⁺), 174 (90%); 158 (100%); 134

(70%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado : 233,10519; Obtido:

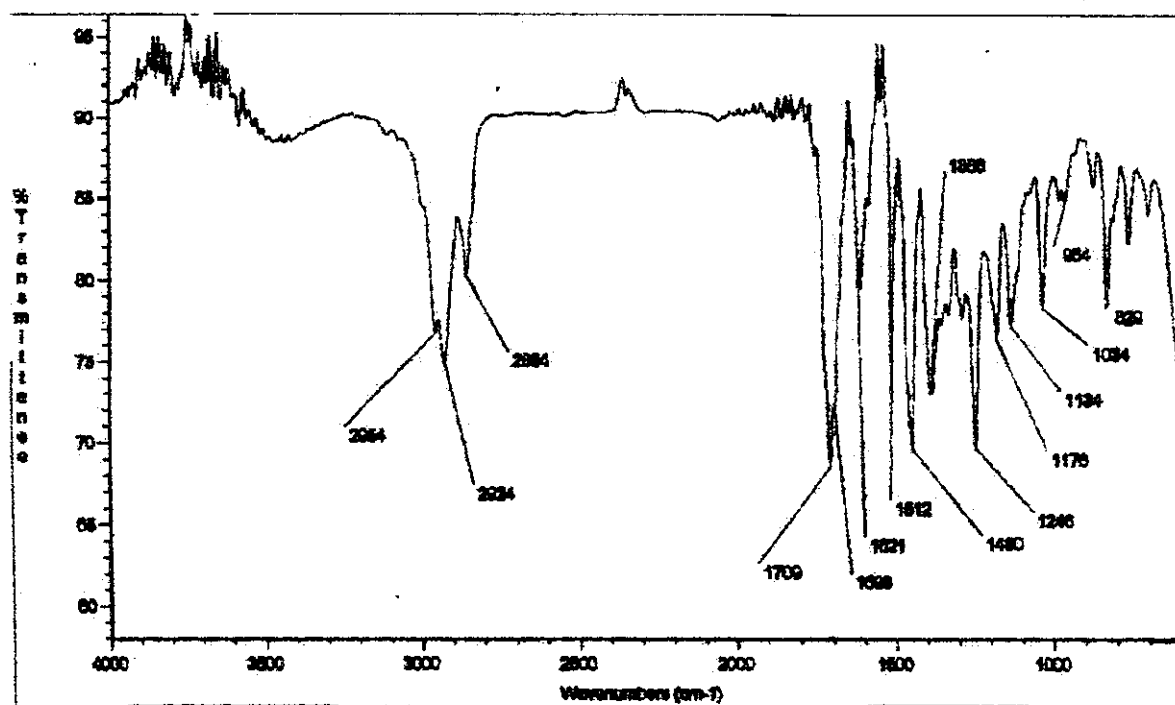
233,10344.

N-(benziloxycarbonil)-2-(4-metoxifenil)-2,3-diidropirrolina 22c.

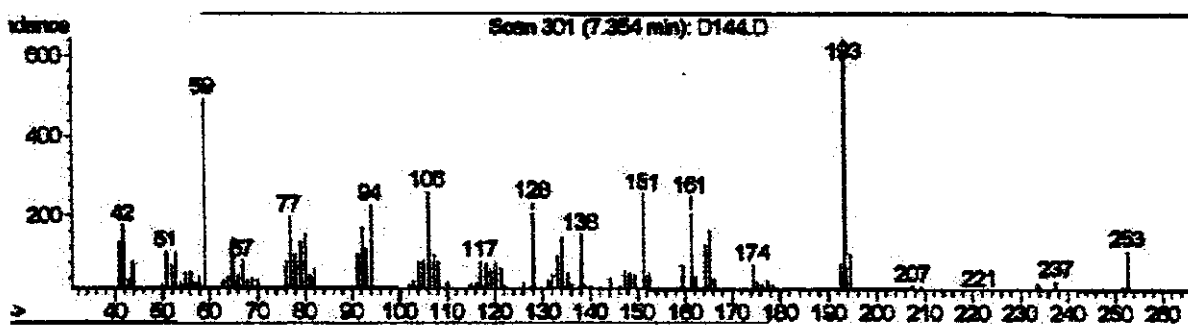


E.M. principais sinais.

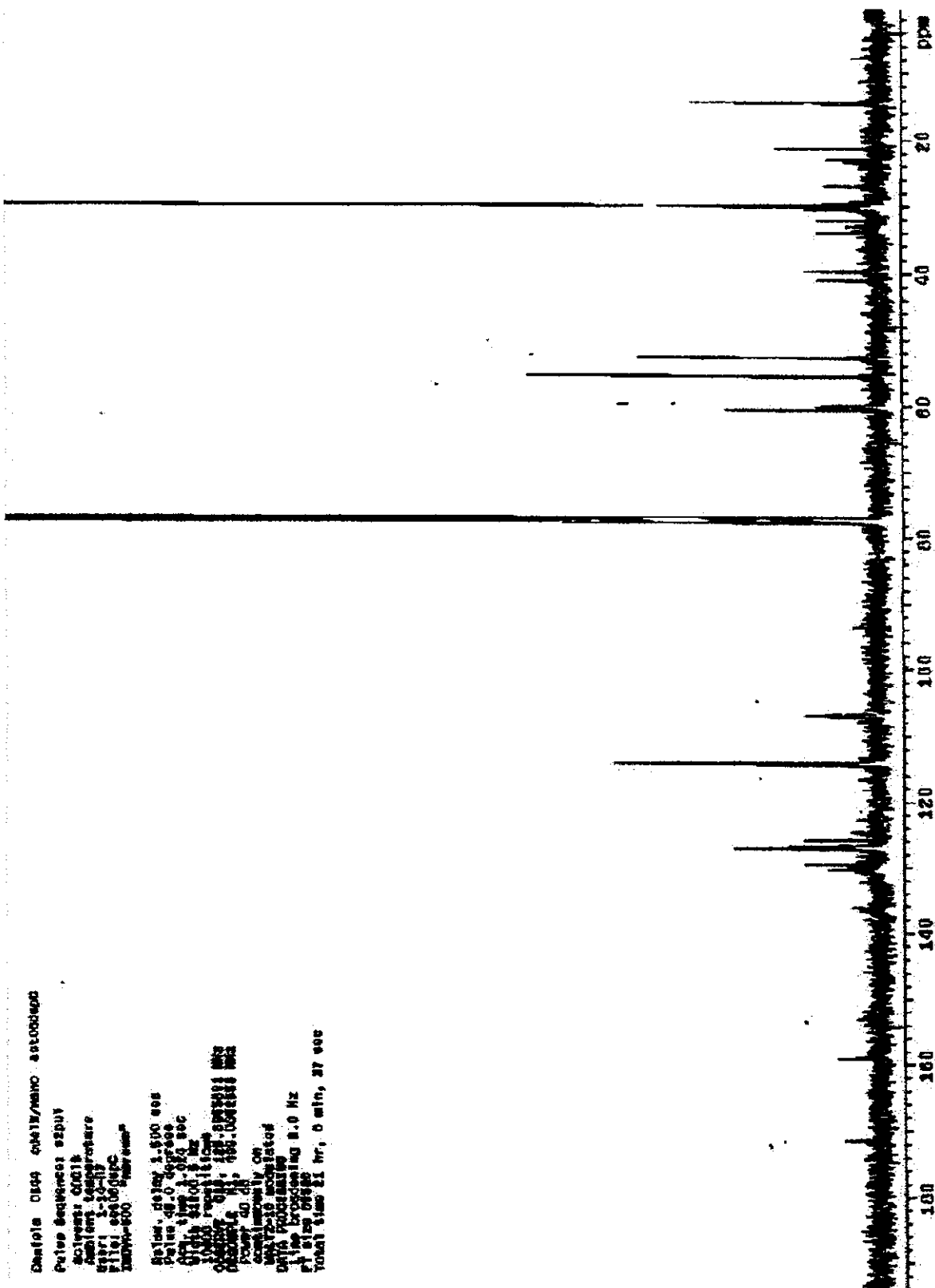
309(M⁺), 207 (20%); 174 (25%); 91 (100%).



Espectro de infravermelho de 22b.

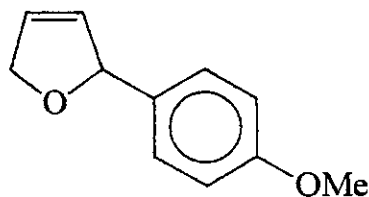


Espectro de massa de 22b.



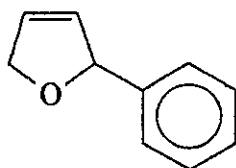
Espectro de RMN C¹³ (75MHz) em CDCl₃ de 22b.

2-(4-Metoxifenil)-2,5-diidrofurano 24a^{18a}.



I.V. (filme cm^{-1}) 2837, 1612, 1512, 1464, 1304, 1246. **RMN H^1 (CCl_4 , δ , ppm, 500 MHz, ta)** 7,20+6,67 (4H, 2d, $J=9$); 5,87 (1H, m); 5,73 (1H, m); 5,55 (1H, m); 4,60 (2H, m); 3,66 (3H, s). **RMN C^{13} (CCl_4 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 54,5 (CH_3); 86,9 (CH); 113,3 (2CH); 126,1 (CH); 127,4 (2CH); 128,5 (C); 130,3 (CH); 158,9 (C); 174,8 (C). **E.M. principais sinais** 175 (M^+), 145 (70%), 135 (100%), 47 (40%). **Massa de Alta Resolução** Calculado: 176,08373; Obtido: 176,08329.

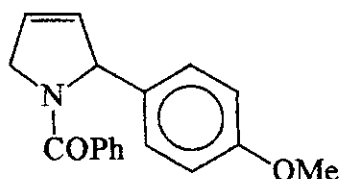
2-fenil-2,5-diidrofurano 25⁵⁴.



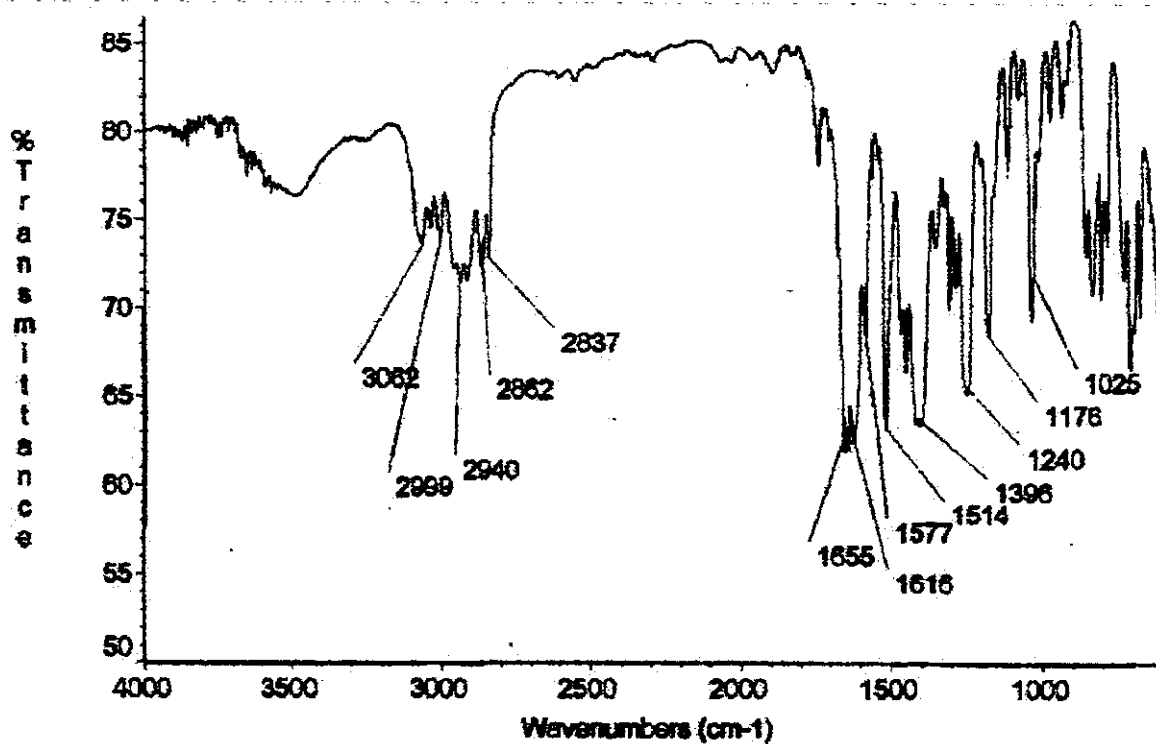
E.M. principais sinais.

Produto A: 146 (M^+); 115(80%); 105 (100%); 77 (70%).

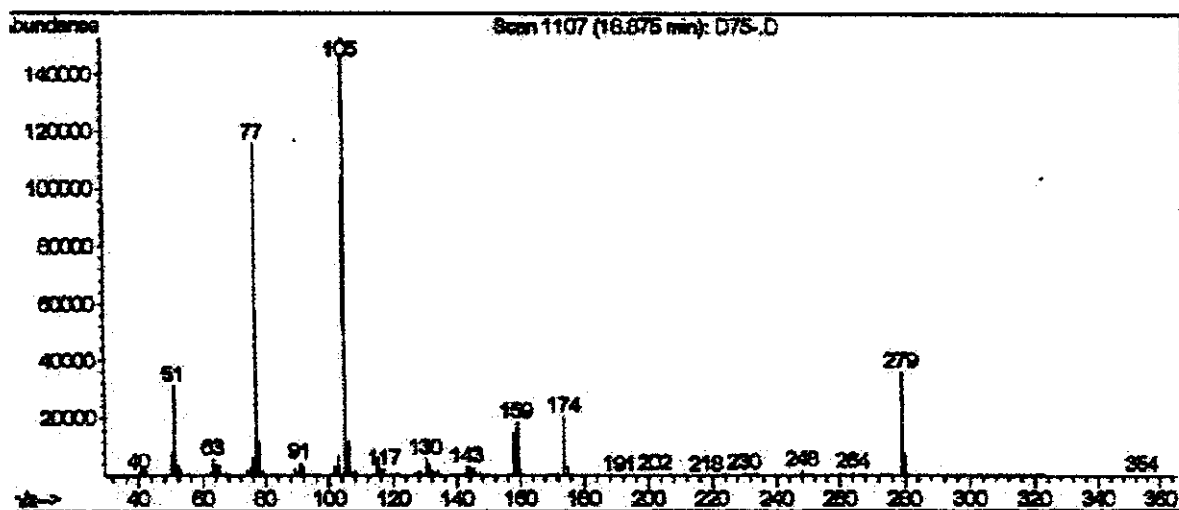
N-(benzoil)-2-(4-metoxifenil)-2,5-diidropirrolina 29a.



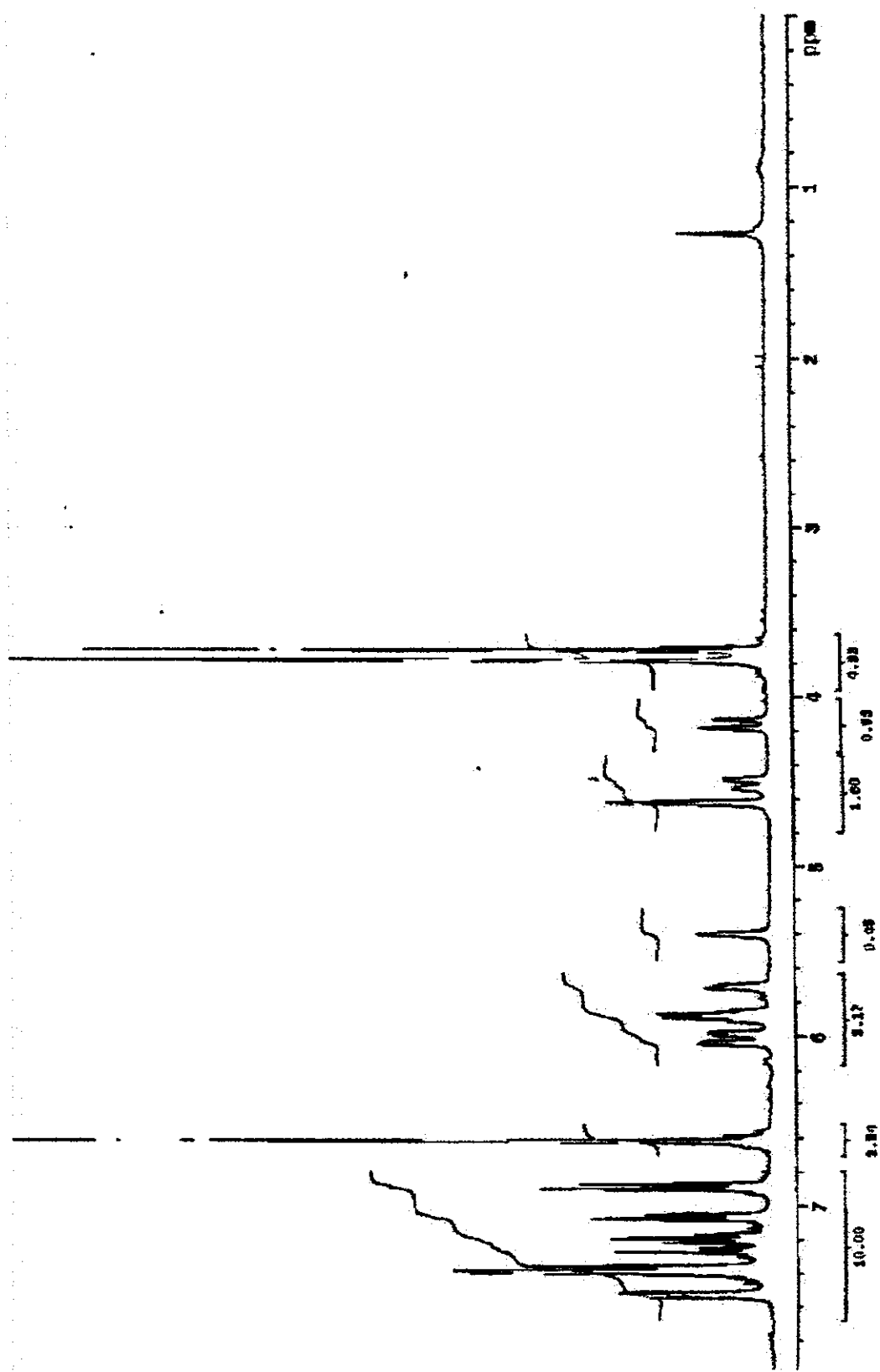
I.V. (filme cm^{-1}) 3062, 2999, 2940, 2862, 1655, 1616, 1577, 1514, 1396, 1240, 1176, 1025. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta).** 7,60-6,60 (9H, m); 6,00-5,40 (3H, m); 4,62-4,15 (2H, m); 3,78+3,72 (3H, s). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 53,8+56,3 (CH_2); 55,1 (CH_3); 66,8+67,8 (CH); 113,6 (2CH); 123,8+124,4 (CH); 26,0-129,2 (7CH); 129,9+130,8 (CH); 132,7+133,4 (C); 136,6+137,2 (C); 158,9 (C); 169,7+170,8 (C). **E.M. principais sinais** 279 (M^+), 105 (100%), 77 (80%), 51 (30%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado : 279,12593; Obtido: 279,12572.



Espectro de infravermelho de 29a.



Espectro de massa de 29a.

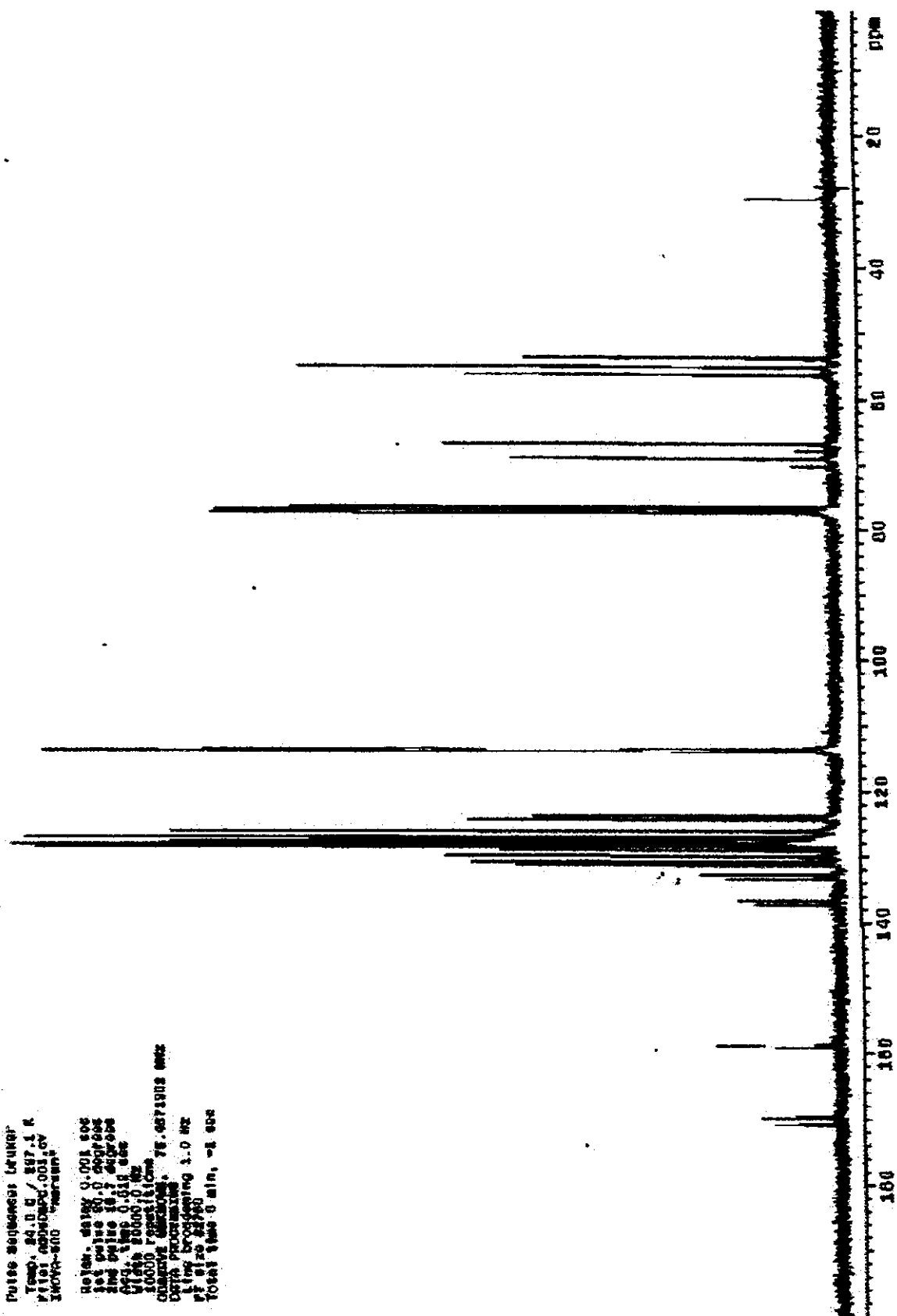


Espectro de RMN H^1 (300MHz) em CDCl_3 de **29a**.

```

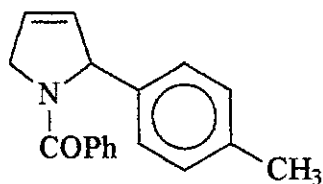
Nevex. delay 0.001 sec
set value 0.0 degrees
set value 10.7 degrees
freq. step 0.010 sec
width 20000.0 Hz
10000 repetitions
charging duration. 75.0071002 sec
Data processing
line broadening 1.0 Hz
fit size 2500
Total time 0 min. - 1 sec

```



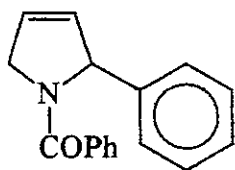
120

N-(benzoil)-2-(4-metilfenil)-2,5-diidropirrolina 29b.



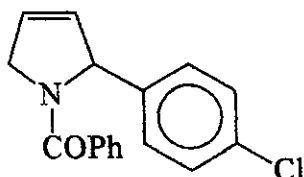
I.V. (filme cm^{-1}) 3055, 3024, 2920, 2862, 1732, 1639, 1577, 1512, 1446, 1404, 1319, 1180, 1111, 1076, 972. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,60-7,10 (5H, m); 7,07 (2H, d, $J=7$); 6,92 (2H, d, $J=7$); 6,15-5,60 (3H, m); 4,80-4,10 (2H, m); 2,34 + 2,26 (3H, 2s). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 21,2 (CH_3); 56,5 (CH_2); 67,2 (CH); 123,8 (CH); 124,2 (CH); 126,0 (CH); 126,9 (CH); 127,8 (CH); 128,1 (CH); 128,9 (CH); 129,0 (CH); 129,9 (CH); 130,8 (CH); 131,2 (CH); 136,5 (C); 137,0 (C); 169,6 (C). **E.M. principais sinais** 264 (M+1); 158 (15%); 105 (100%); 77 (25%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 263,13101; Obtido: 263,13138.

N-(benzoil)-2-fenil-2,5-diidropirrolina 29c.

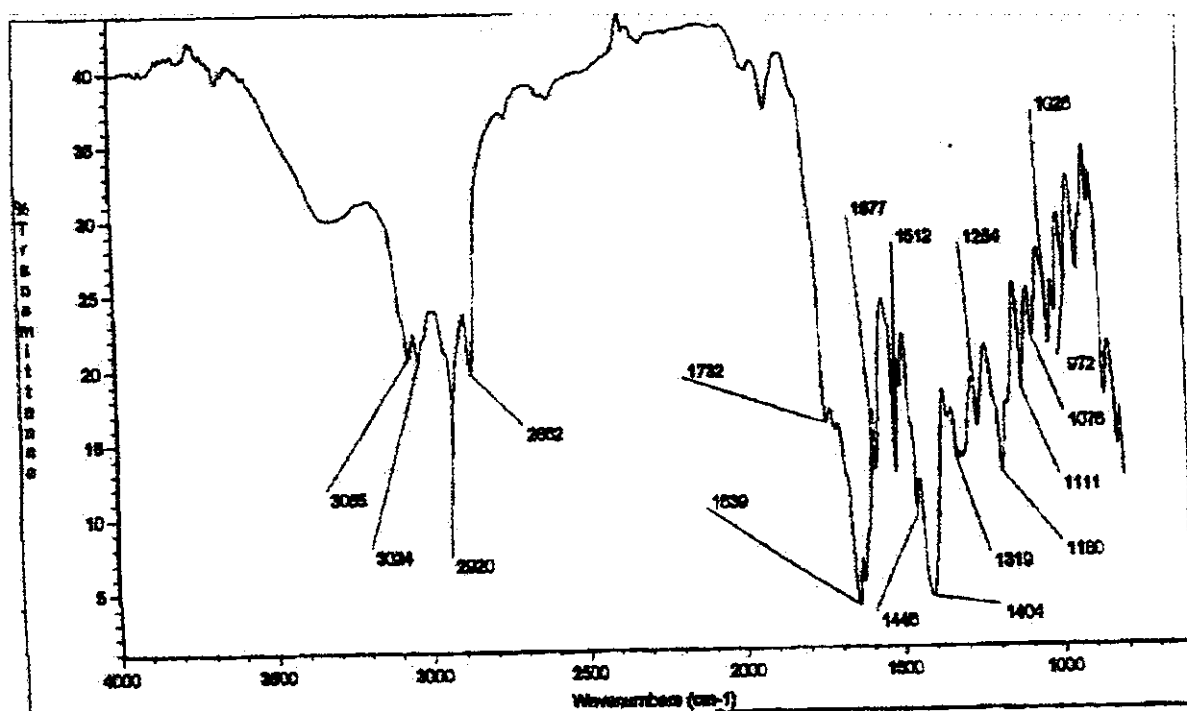


I.V. (filme cm^{-1}) 3072, 3028, 2862, 1645, 1616, 1572, 1396, 1396, 1255, 1030, 844, 698. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,65-6,74 (10H, m); 6,20-5,75 (3H, m); 4,66-4,20 (2H, m). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 54,0+56,5 (CH_2); 67,5+69,7 (CH); 124,0+124,4 (CH); 125,9-128,9 (10CH); 129,9+130,7 (CH); 136,4+136,9 (C); 140,5+141,2 (C); 169,6+170,6 (C). **E.M. principais sinais** 249 (M+), 105 (100%), 77 (80%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado : 249,11536; Obtido: 249,11533.

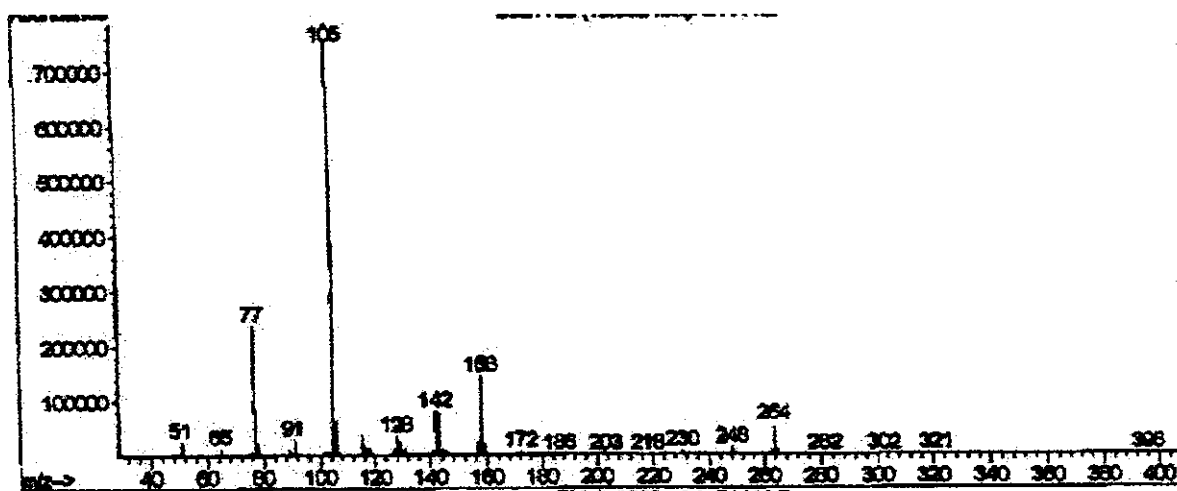
N-(benzoil)-2-(4-Clorofenil)-2,5-diidropirrolina 29d.



I.V. (filme cm^{-1}) 3062, 2922, 2864, 1645, 1622, 1577, 1398, 1321, 1092, 1014. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,60-6,63 (9H, m); 6,05-5,40 (3H, m); 4,61-4,16 (2H, m). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 53,9+56,4 (CH_2); 66,8+68,9 (CH); 124,4+124,8 (CH); 126,8-129,9 (9CH); 130,4+130,5 (CH); 132,9 (C), 136,0+136,7 (C); 138,9+139,6 (C); 169,6+170,4 (C). **E.M. principais sinais** 283(M+), 105 (100%), 77 (70%), 51 (20%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado : 283,07639; Obtido: 283,07633.

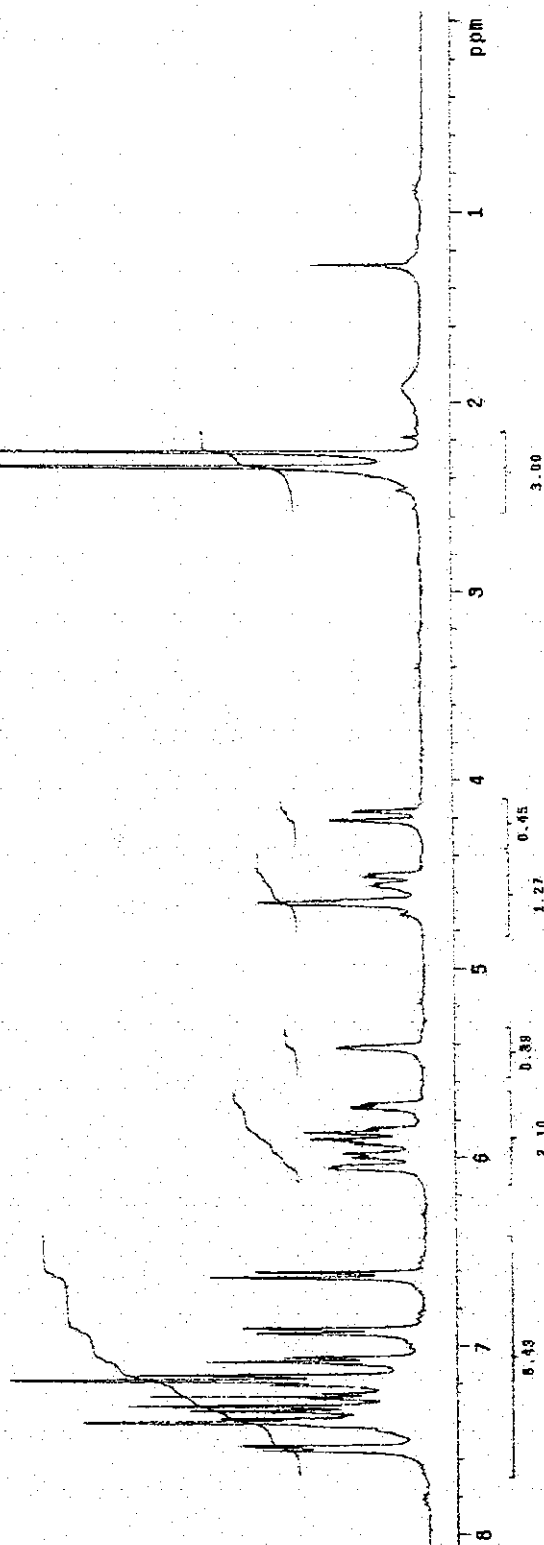


Espectro de infravermelho de 29b.

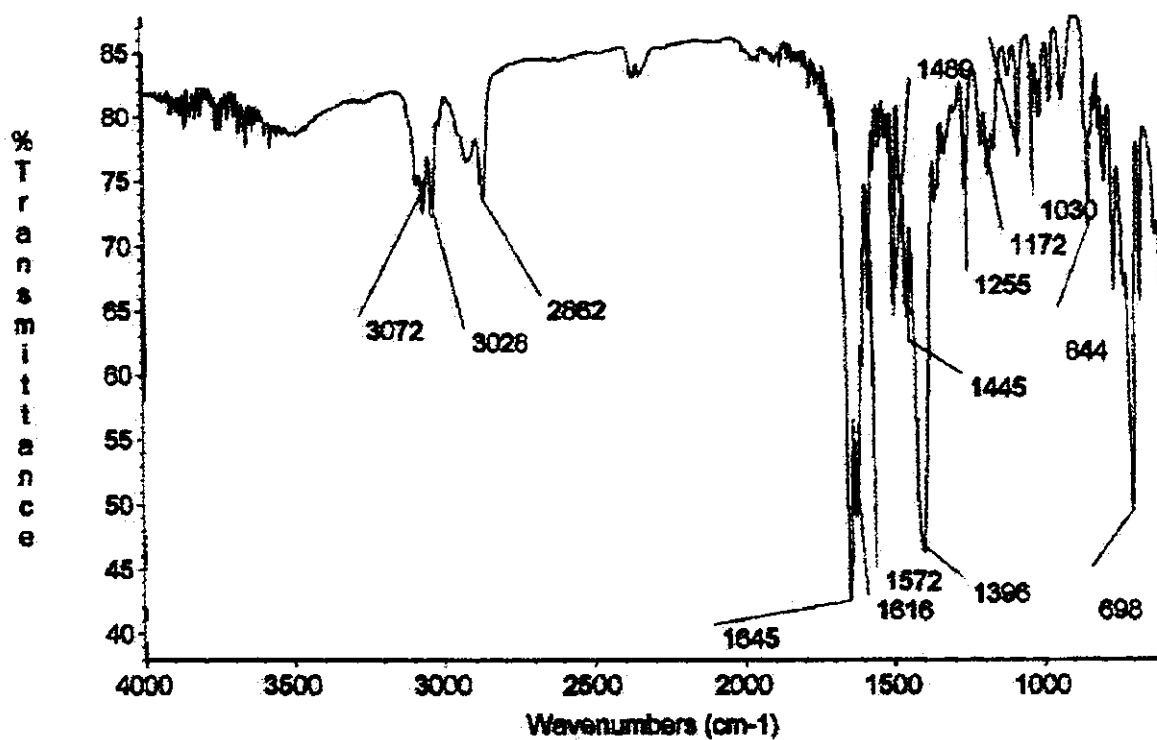


Espectro de massa de 29b.

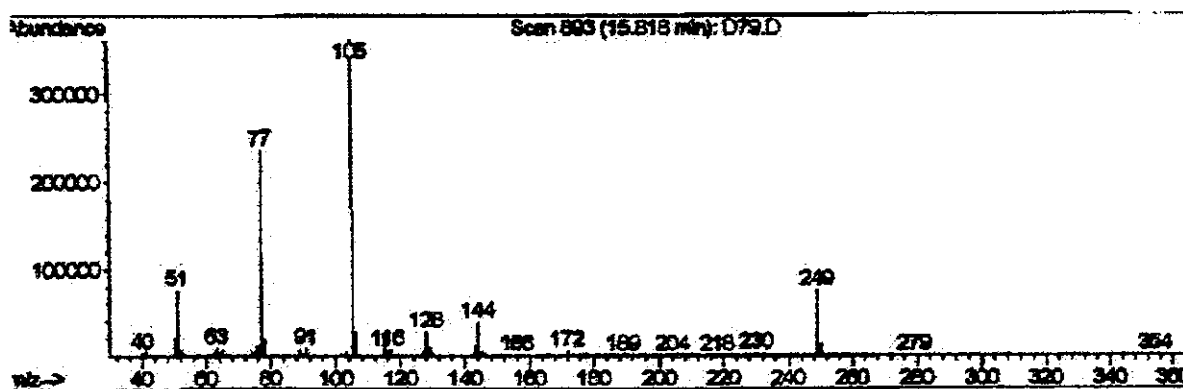
Daniela D111 nov12dsp1
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: nov12dsp1
 INOVA-500 "Hertum"
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degrees
 Acq. time 2.457 sec
 Width 6000.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE F1: 300.0673535 MHz
 ORTH PROCESSING 0.2 Hz
 F1 size 32768
 Total time 0 min, 48 sec



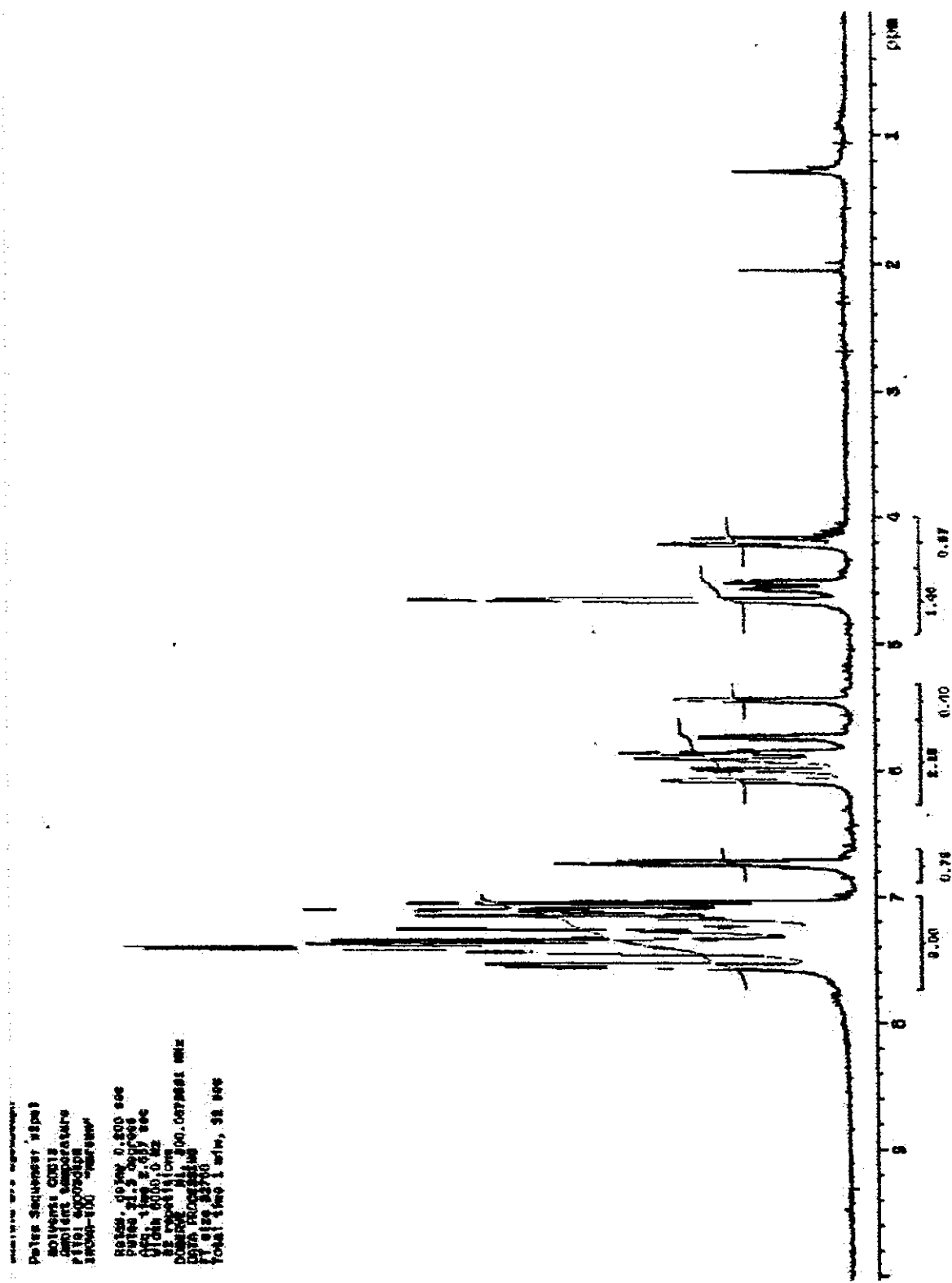
Espectro de RMN H^1 (300MHz) em $CDCl_3$ de **29b**.



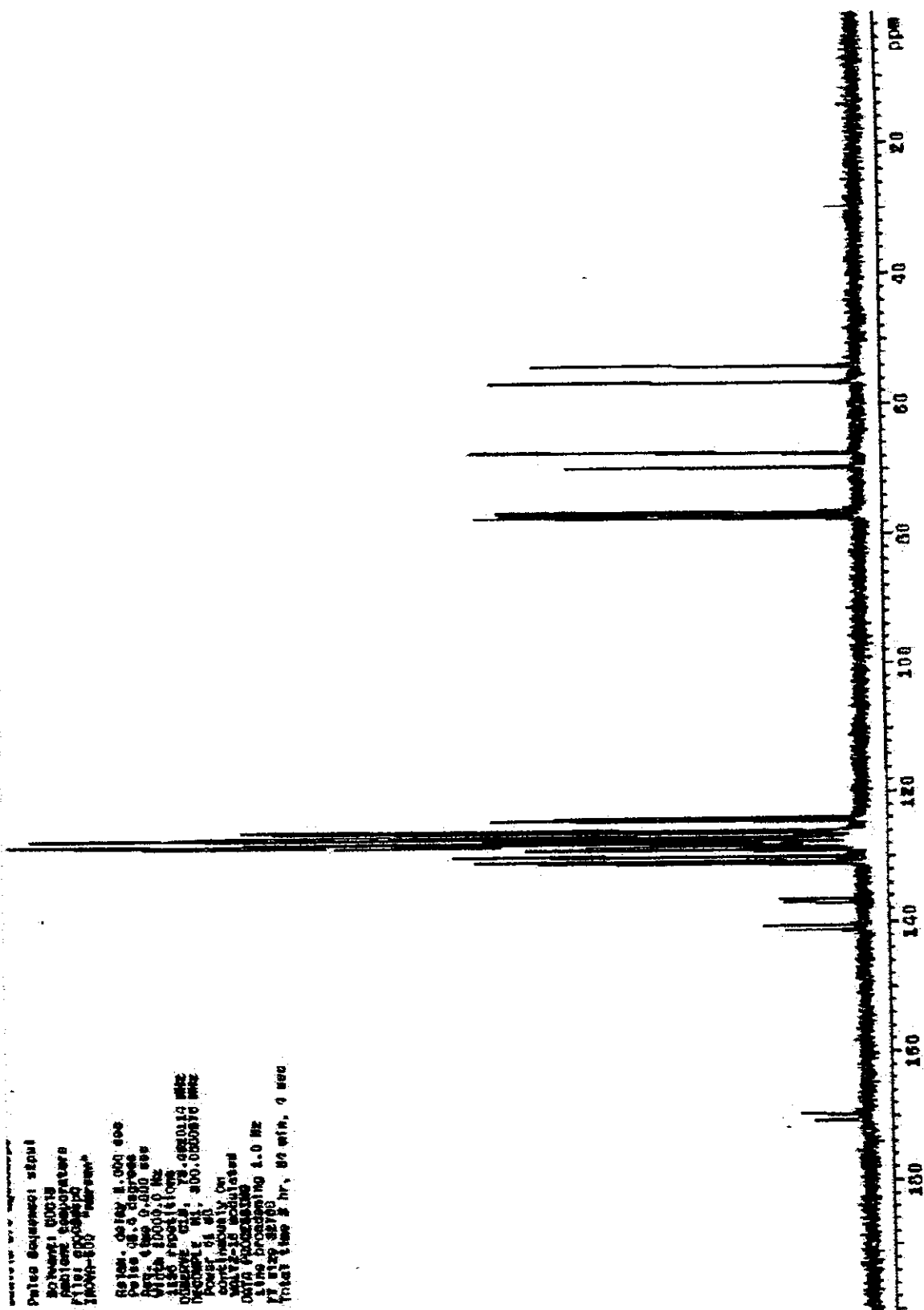
Espectro de infravermelho de 29c.



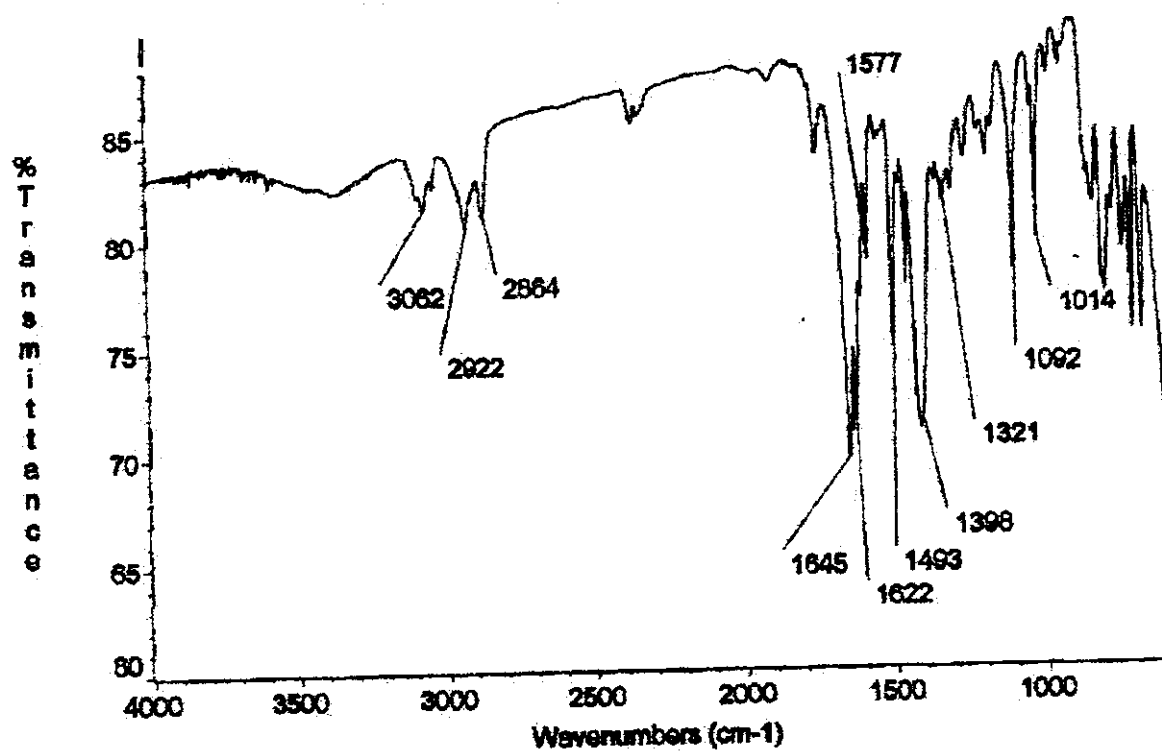
Espectro de massa de 29c.



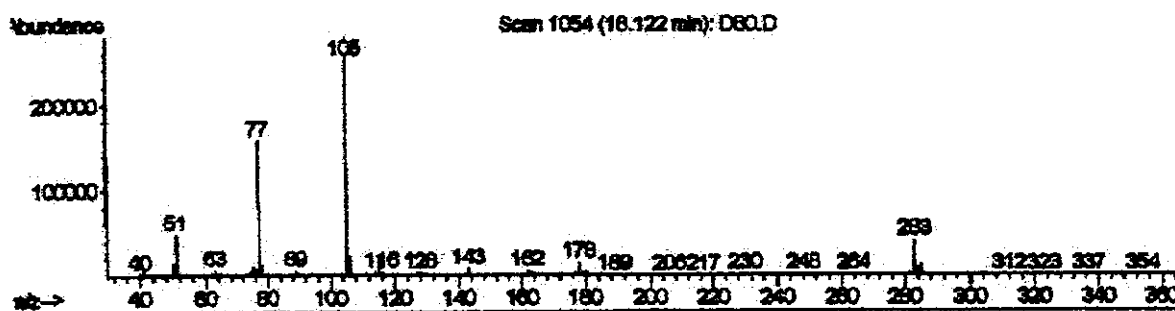
Espectro de RMN H^1 (300MHz) em $CDCl_3$ de 29c.



Espectro de RMN C^{13} (75MHz) em $CDCl_3$ de 29c.



Espectro de infravermelho de 29d.



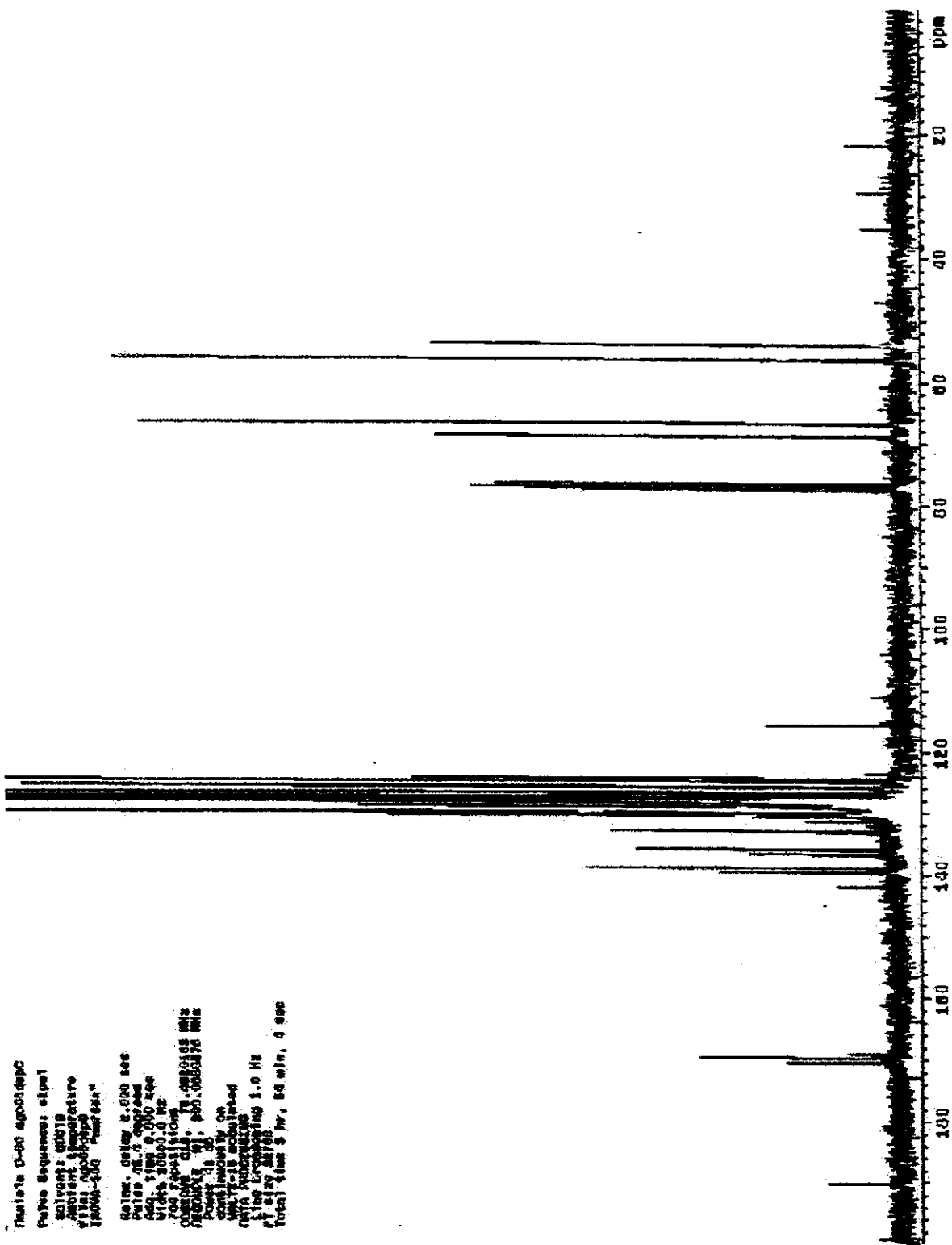
Espectro de massa de 29d.



Espectro de RMN H^1 (300MHz) em $CDCl_3$ de **29d**.

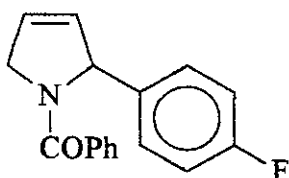
Pulse Sequence: efgel
Solvent: dms-d
Ambient Temperature
P1: 1.000000
P2: 0.000000
P3: 0.000000
P4: 0.000000
P5: 0.000000
P6: 0.000000
P7: 0.000000
P8: 0.000000
P9: 0.000000
P10: 0.000000
P11: 0.000000
P12: 0.000000
P13: 0.000000
P14: 0.000000
P15: 0.000000
P16: 0.000000
P17: 0.000000
P18: 0.000000
P19: 0.000000
P20: 0.000000
P21: 0.000000
P22: 0.000000
P23: 0.000000
P24: 0.000000
P25: 0.000000
P26: 0.000000
P27: 0.000000
P28: 0.000000
P29: 0.000000
P30: 0.000000
P31: 0.000000
P32: 0.000000
P33: 0.000000
P34: 0.000000
P35: 0.000000
P36: 0.000000
P37: 0.000000
P38: 0.000000
P39: 0.000000
P40: 0.000000
P41: 0.000000
P42: 0.000000
P43: 0.000000
P44: 0.000000
P45: 0.000000
P46: 0.000000
P47: 0.000000
P48: 0.000000
P49: 0.000000
P50: 0.000000
P51: 0.000000
P52: 0.000000
P53: 0.000000
P54: 0.000000
P55: 0.000000
P56: 0.000000
P57: 0.000000
P58: 0.000000
P59: 0.000000
P60: 0.000000
P61: 0.000000
P62: 0.000000
P63: 0.000000
P64: 0.000000
P65: 0.000000
P66: 0.000000
P67: 0.000000
P68: 0.000000
P69: 0.000000
P70: 0.000000
P71: 0.000000
P72: 0.000000
P73: 0.000000
P74: 0.000000
P75: 0.000000
P76: 0.000000
P77: 0.000000
P78: 0.000000
P79: 0.000000
P80: 0.000000
P81: 0.000000
P82: 0.000000
P83: 0.000000
P84: 0.000000
P85: 0.000000
P86: 0.000000
P87: 0.000000
P88: 0.000000
P89: 0.000000
P90: 0.000000
P91: 0.000000
P92: 0.000000
P93: 0.000000
P94: 0.000000
P95: 0.000000
P96: 0.000000
P97: 0.000000
P98: 0.000000
P99: 0.000000
P100: 0.000000
P101: 0.000000
P102: 0.000000
P103: 0.000000
P104: 0.000000
P105: 0.000000
P106: 0.000000
P107: 0.000000
P108: 0.000000
P109: 0.000000
P110: 0.000000
P111: 0.000000
P112: 0.000000
P113: 0.000000
P114: 0.000000
P115: 0.000000
P116: 0.000000
P117: 0.000000
P118: 0.000000
P119: 0.000000
P120: 0.000000
P121: 0.000000
P122: 0.000000
P123: 0.000000
P124: 0.000000
P125: 0.000000
P126: 0.000000
P127: 0.000000
P128: 0.000000
P129: 0.000000
P130: 0.000000
P131: 0.000000
P132: 0.000000
P133: 0.000000
P134: 0.000000
P135: 0.000000
P136: 0.000000
P137: 0.000000
P138: 0.000000
P139: 0.000000
P140: 0.000000
P141: 0.000000
P142: 0.000000
P143: 0.000000
P144: 0.000000
P145: 0.000000
P146: 0.000000
P147: 0.000000
P148: 0.000000
P149: 0.000000
P150: 0.000000
P151: 0.000000
P152: 0.000000
P153: 0.000000
P154: 0.000000
P155: 0.000000
P156: 0.000000
P157: 0.000000
P158: 0.000000
P159: 0.000000
P160: 0.000000
P161: 0.000000
P162: 0.000000
P163: 0.000000
P164: 0.000000
P165: 0.000000
P166: 0.000000
P167: 0.000000
P168: 0.000000
P169: 0.000000
P170: 0.000000
P171: 0.000000
P172: 0.000000
P173: 0.000000
P174: 0.000000
P175: 0.000000
P176: 0.000000
P177: 0.000000
P178: 0.000000
P179: 0.000000
P180: 0.000000
P181: 0.000000
P182: 0.000000
P183: 0.000000
P184: 0.000000
P185: 0.000000
P186: 0.000000
P187: 0.000000
P188: 0.000000
P189: 0.000000
P190: 0.000000
P191: 0.000000
P192: 0.000000
P193: 0.000000
P194: 0.000000
P195: 0.000000
P196: 0.000000
P197: 0.000000
P198: 0.000000
P199: 0.000000
P200: 0.000000
P201: 0.000000
P202: 0.000000
P203: 0.000000
P204: 0.000000
P205: 0.000000
P206: 0.000000
P207: 0.000000
P208: 0.000000
P209: 0.000000
P210: 0.000000
P211: 0.000000
P212: 0.000000
P213: 0.000000
P214: 0.000000
P215: 0.000000
P216: 0.000000
P217: 0.000000
P218: 0.000000
P219: 0.000000
P220: 0.000000
P221: 0.000000
P222: 0.000000
P223: 0.000000
P224: 0.000000
P225: 0.000000
P226: 0.000000
P227: 0.000000
P228: 0.000000
P229: 0.000000
P230: 0.000000
P231: 0.000000
P232: 0.000000
P233: 0.000000
P234: 0.000000
P235: 0.000000
P236: 0.000000
P237: 0.000000
P238: 0.000000
P239: 0.000000
P240: 0.000000
P241: 0.000000
P242: 0.000000
P243: 0.000000
P244: 0.000000
P245: 0.000000
P246: 0.000000
P247: 0.000000
P248: 0.000000
P249: 0.000000
P250: 0.000000
P251: 0.000000
P252: 0.000000
P253: 0.000000
P254: 0.000000
P255: 0.000000
P256: 0.000000
P257: 0.000000
P258: 0.000000
P259: 0.000000
P260: 0.000000
P261: 0.000000
P262:

Return delay 2.000 sec
Pulse 10.0 degrees
Adq. time 0.000 sec
Width 2000.0 Hz
700 Pops/1.000
maxima 1.000

[illegible]

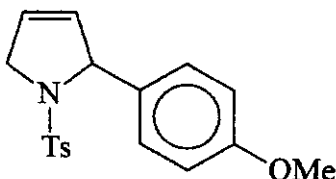
130

N-(benzoi)-2-(4-fluorfenil)-2,5-diidropirrolina 29e.



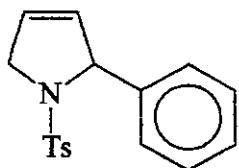
I.V. (filme cm^{-1}) 3064, 2920, 2864, 1645, 1603, 1577, 1506, 1404, 1223, 1155, 1095, 1014, 835. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,60–6,60 (9H, m); 6,02 (1H, m); 5,90 (1H, m); 5,70 + 5,40 (1H, m); 4,62 + 4,54 + 4,49 (1H, sl + d + d, $J=5$); 4,20 + 4,00 (1H, m + t, $J=8$). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 56,4 (CH_2); 66,8 (CH); 115,0 (CH); 124,8 (CH); 127,0 (CH); 127,8 (CH); 128,0 (CH); 128,2 (CH); 128,7 (CH); 128,9 (CH); 129,2 (CH); 130,1 (CH); 130,9 (CH); 136,3 (C); 160,4 (C); 170,7 (C). **E.M. principais sinais** 267 (M^+); 162 (10%); 105 (100%); 77 (45%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 267,10594; Obtido: 267,10468.

N-(p-toluenosulfonil)-2-(4-Metoxifenil)- 2,5-diidropirrolina 33a.

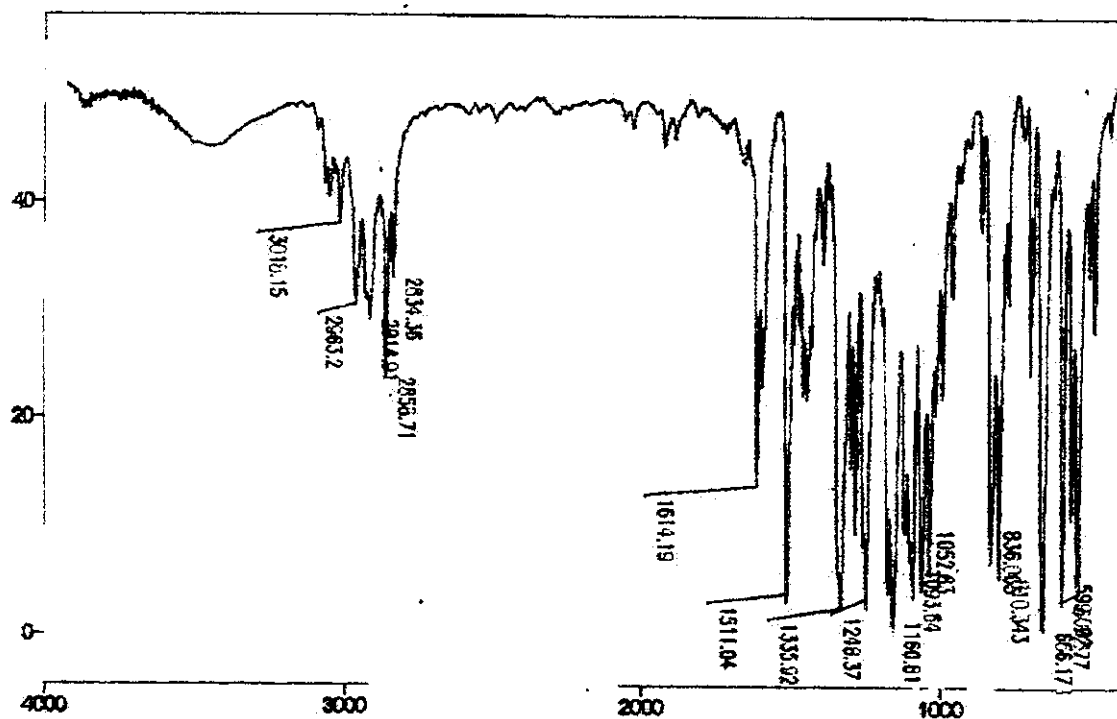


I.V. (pastilha cm^{-1}) 3018, 2963, 2858, 2834, 1614, 1511, 1335, 1248, 1160, 1093, 1052, 836, 810. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz, ta)** 7,50 (2H, d, $J=8$); 7,18 (4H, dd, $J=8$ e 11); 6,81 (2H, d, $J=8$); 5,79 (1H, m); 5,63 (1H, m); 5,50 (1H, m); 4,33 (1H, 2q, $J=2$ e 5); 4,24 (1H, 2dt, $J=2$); 3,80 (3H, s); 2,39 (3H, s). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 21,4 (CH_3); 55,1 (CH_2); 55,2 (CH_3); 69,6 (CH); 113,7 (2CH); 124,3 (CH); 127,2 (2CH); 128,5 (2CH); 129,3 (2CH); 130,6 (CH); 132,5 (C); 135,7 (C); 142,9 (C); 159,3 (C). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 329,10857; Obtido: 329,10881.

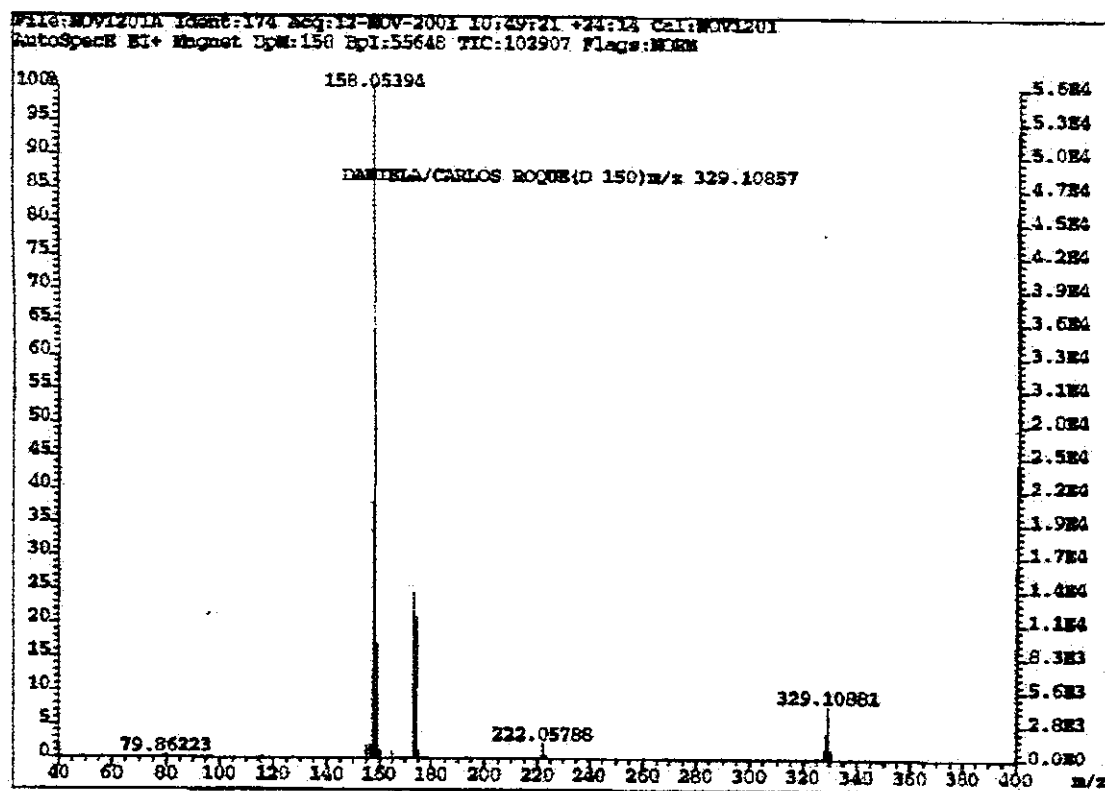
N-(p-toluenosulfonil)- 2-fenil-2,5-diidropirrolina 33b.



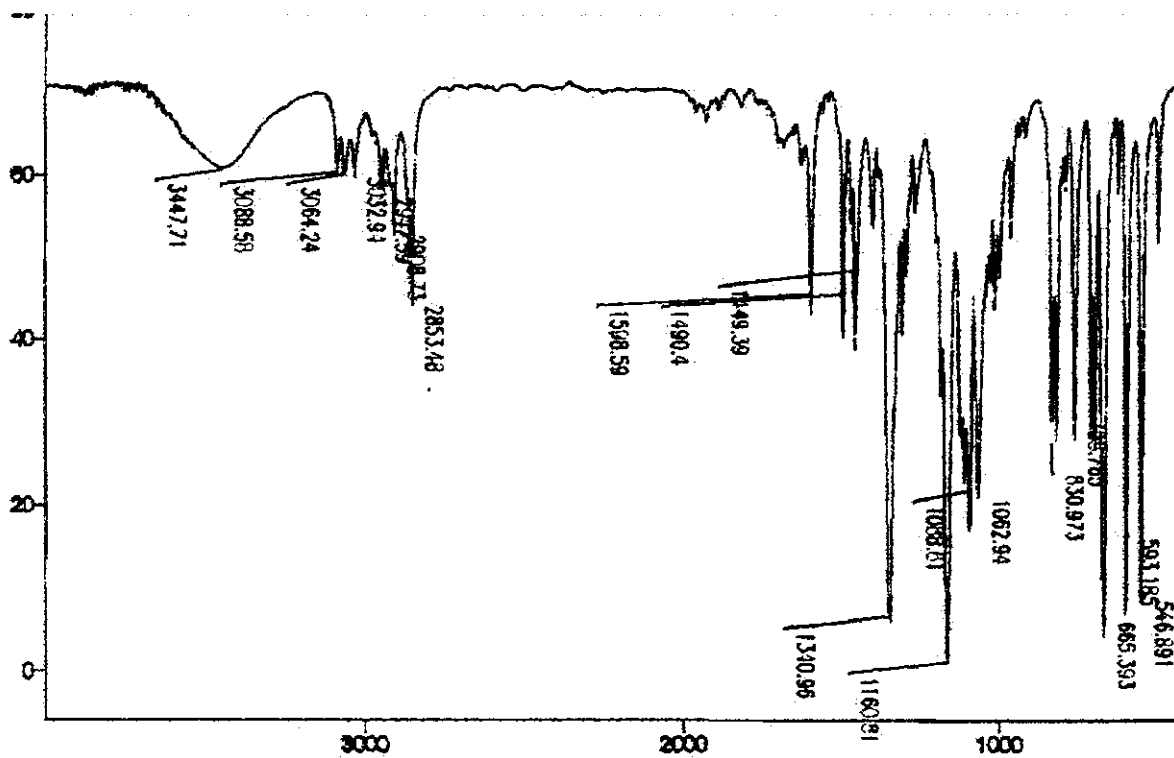
I.V. (pastilha cm^{-1}) 3447, 3088, 3064, 2908, 2853, 1598, 1490, 1446, 1340, 1160, 1088, 1062, 830. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz, ta)** 7,50 (2H, d, $J=8$); 7,25 (5H, d, $J=2$); 7,17 (2H, d, $J=8$); 5,77 (1H, dq, $J=2$ e 4); 5,63 (1H, dq, $J=2$ e 4); 5,53 (1H, m); 4,36 (1H, 2q, $J=2$ e 5); 4,24 (1H, 2dt, $J=2$); 2,37 (3H, s). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 21,3 (CH_3); 55,2 (CH_2); 69,9 (CH); 124,3 (CH); 127,0 (2CH); 127,1 (2CH); 127,6 (CH); 128,3 (2CH); 129,3 (2CH); 130,4 (CH); 135,3 (C); 140,3 (C); 142,8 (C). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 299,09800; Obtido: 299,09615.



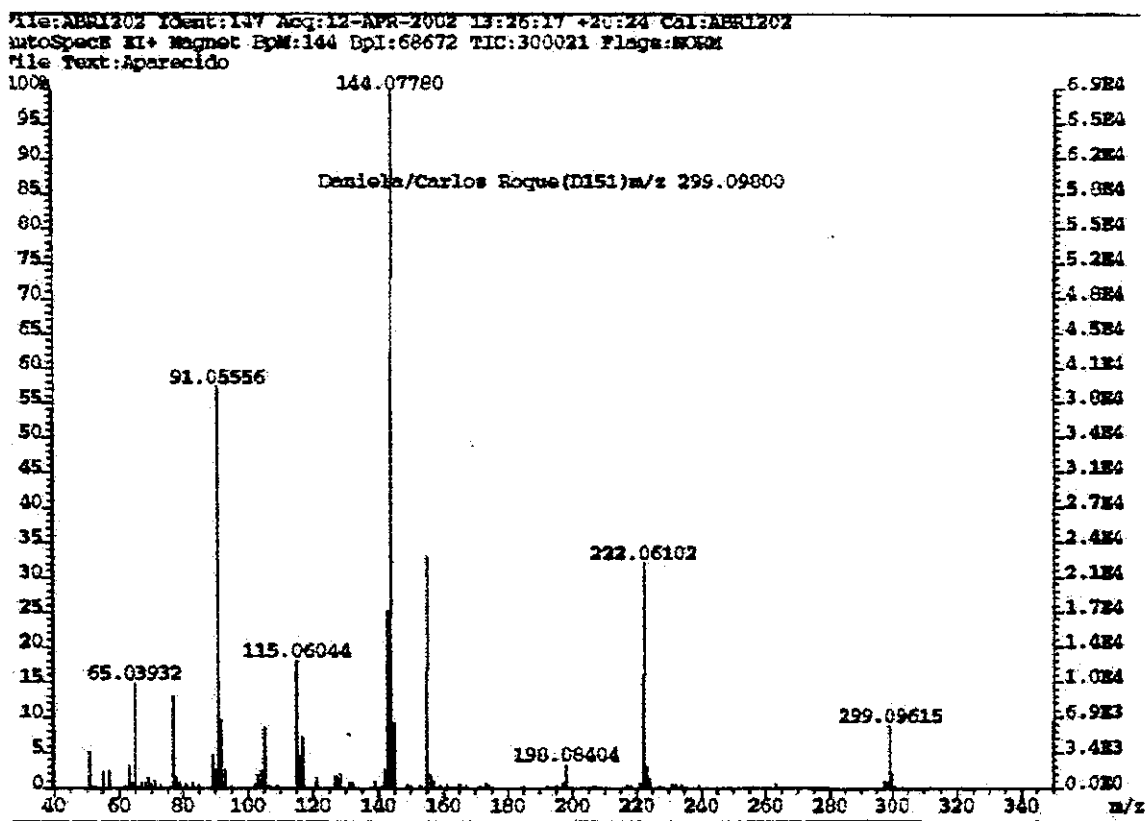
Espectro de infravermelho de 33a.



Espectro de massa de 33a.

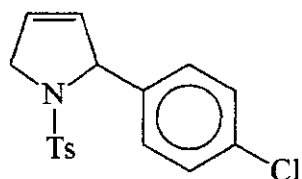


Espectro de infravermelho de **33b**.



Espectro de massa de **33b**.

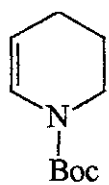
N-(*p*-toluenosulfonil)-2-(4-Clorofenil)-2,5-diidropirrolina 33c.



L.V. (pastilha cm^{-1}) 3447, 2957, 2921, 2849, 1630, 1597, 1490, 1344, 1161, 1086, 1058, 1010, 828. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz, ta)** 7,45 (2H, d, $J=8$); 7,15 (6H, m); 5,73 (1H, dq, $J=2$ e 4); 5,54 (1H, dq, $J=2$ e 4); 5,40 (1H, m); 4,24 (1H, 2q, $J=2$ e 5); 4,21 (1H, 2dt, $J=2$); 2,32 (3H, s). **Espectrometria de Massa de Alta**

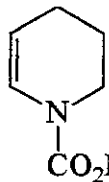
Resolução Calculado: 333,05903; Obtido: 333,059093.

N-(*tert*-Butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetraidropiridina 42 Sintetizado de acordo com a metodologia desenvolvida no grupo de pesquisa por Denilson Oliveira^{41,42,43} em sua tese de doutorado defendida em 1998.

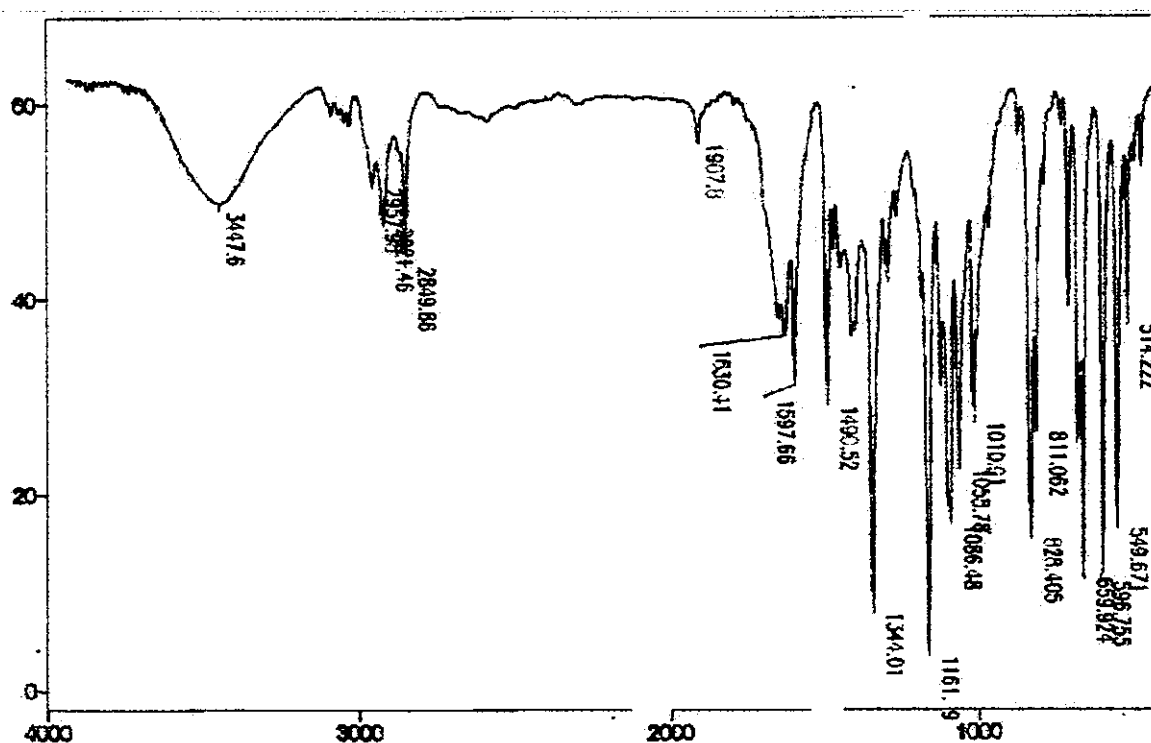


L.V. (filme cm^{-1}):2976, 2931, 2862, 1703, 1653, 1454, 1365, 1252, 1163, 1117, 1012, 858. **RMN H^1 (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 6,60 (1H, 2d, $J=9$); 4,60 (1H, 2m); 3,50 (2H, m); 2,00 (2H, m); 1,90 (2H, m). 1,46 (9H, s). **RMN C^{13} (CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 21,6 (CH_2), 28,2 (CH_3), 41,1 (CH_2), 42,1 (CH), 79,3 (C), 103,5 (CH), 125,9 (CH), 151,1 (C). **E.M. principais sinais** 183 (M^+), 127 (100%), 110 (40%), 82 (75%), 68 (50%), 57 (74%), 41 (40%).

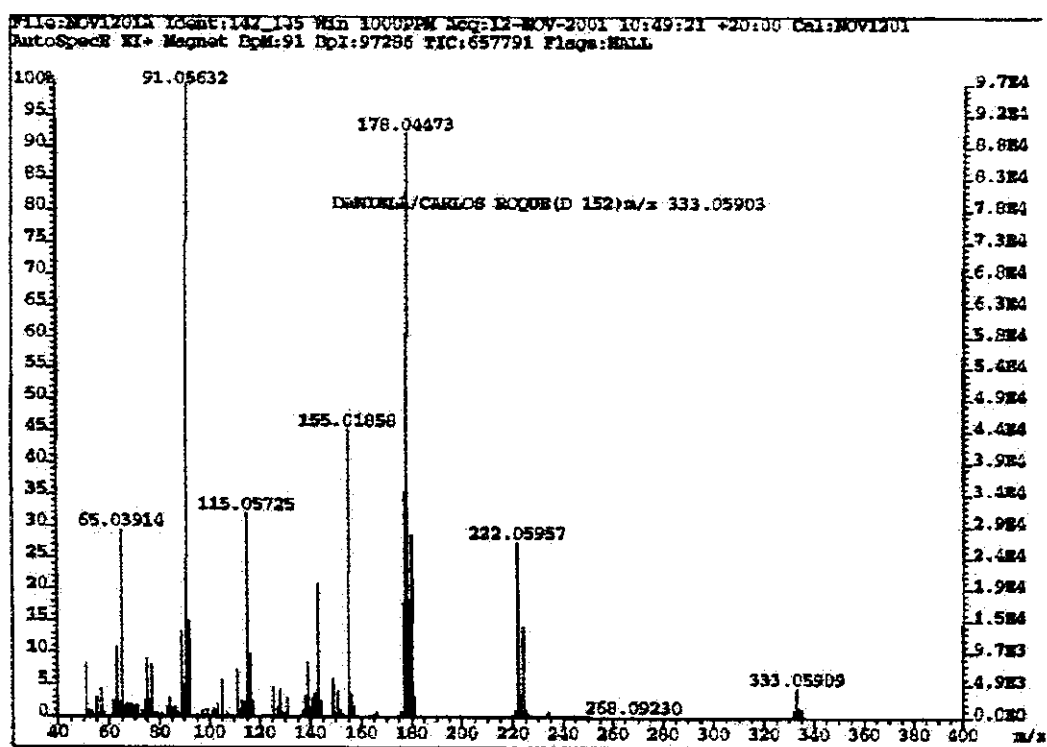
N-(Metoxicarbonil)-1,2,3,4-tetraidropiridina 43 Sintetizado de acordo com a metodologia desenvolvida no grupo de pesquisa por Denilson Oliveira^{41,42,43} em sua tese de doutorado defendida em 1998.



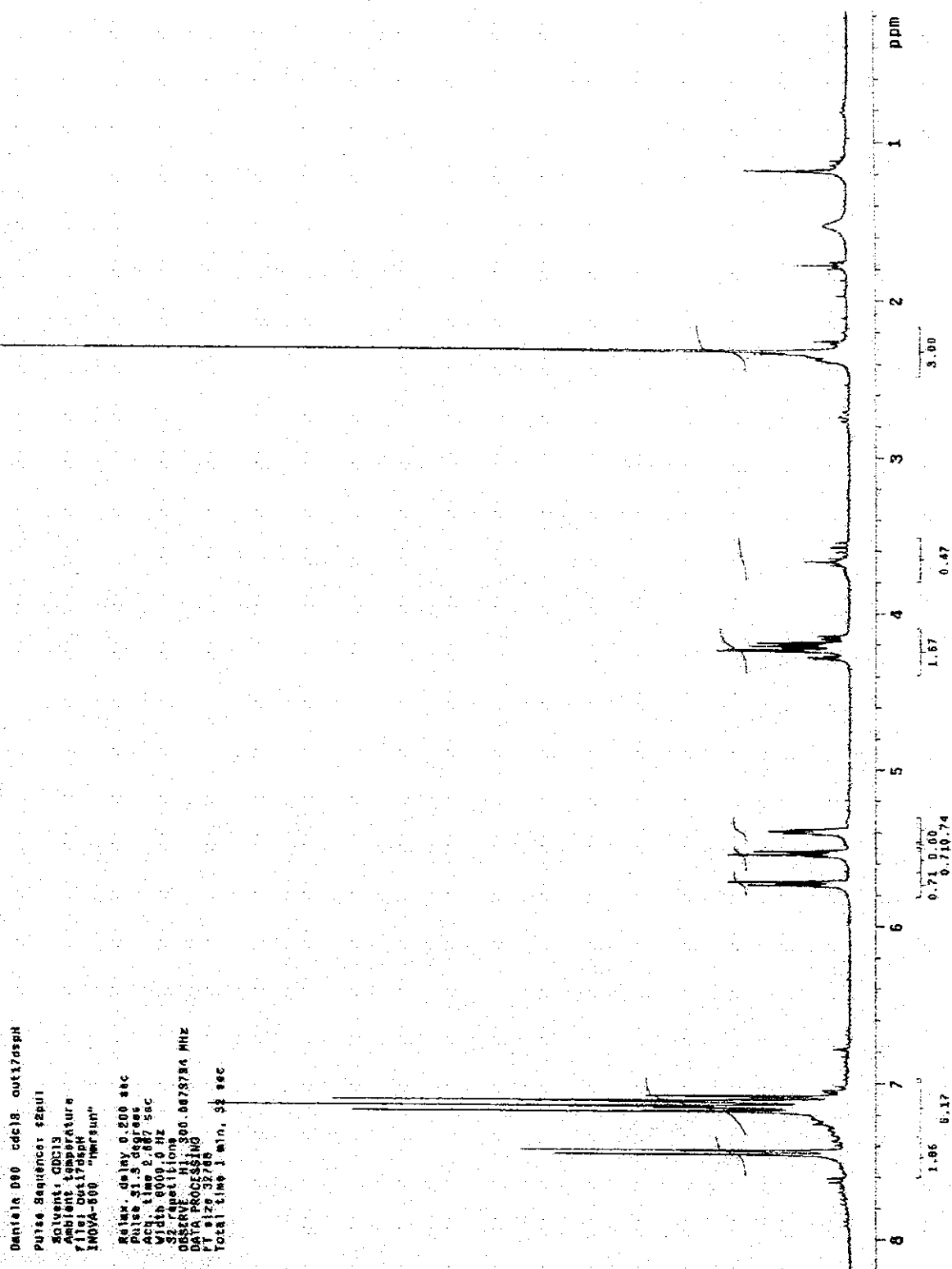
L.V. (filme cm^{-1}) 2952, 2844, 1709, 1651, 1444, 1406, 1360, 1257, 1119, 1057, 962, 768. **RMN H^1 (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 6,75+6,65 (1H, 2d, $J=8$); 4,84+4,75 (1H, 2m); 3,68 (3H, s); 3,55 (2H, m); 2,05 (2H, m); 1,80 (2H, m). **RMN C^{13} (CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 21,3 (CH_2), 21,5 (CH_2), 41,8 (CH), 52,2 (CH_3), 104,7 (CH), 125,9 (CH), 151,5 (C). **E.M. principais sinais** 141 (M^+), 126 (100%), 82 (40%).



Espectro de infravermelho de **33c**.



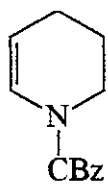
Espectro de massa de alta resolução de **33c**.



Espectro de RMN H^1 (500 MHz) em $CDCl_3$ de **33c**.

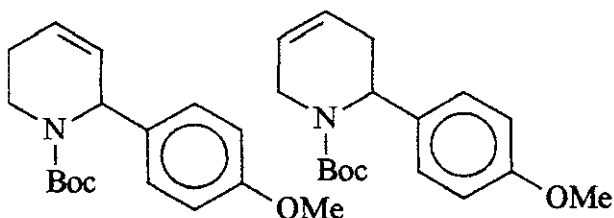
N-(Benziloxycarbonil)-1,2,3,4-tetraidropiridina 44 Sintetizado de acordo com a metodologia desenvolvida no grupo de pesquisa por Denílson Oliveira^{41,42,43} em sua tese de doutorado defendida em 1998.

I.V. (filme cm⁻¹) 3066, 2949, 2883, 1705, 1654, 1498, 1410, 1348, 1255, 1232, 1107, 1053, 764. **RMN H¹(CCl₄, δ, ppm, 300 MHz, ta)** 7,25 (5H, m); 6,80 (1H, 2d, J=8); 5,05 (2H, s); 4,80 (1H, m); 3,55 (2H, m); 1,95 (2H, m); 1,80 (2H, dd, J=6 e 11). **RMN C¹³(CCl₄, δ, ppm, 75 MHz, ta)** 21,4 (CH₂); 21,5 (CH₂); 41,8 (CH); 66,9 (CH₂); 104,8 (CH); 125,3 (CH); 127,7 (CH); 127,8 (CH); 128,1 (CH); 136,4 (C); 151,9 (C). **E.M. principais sinais** 217 (M+), 173 (20%), 91 (100%), 65 (20%).



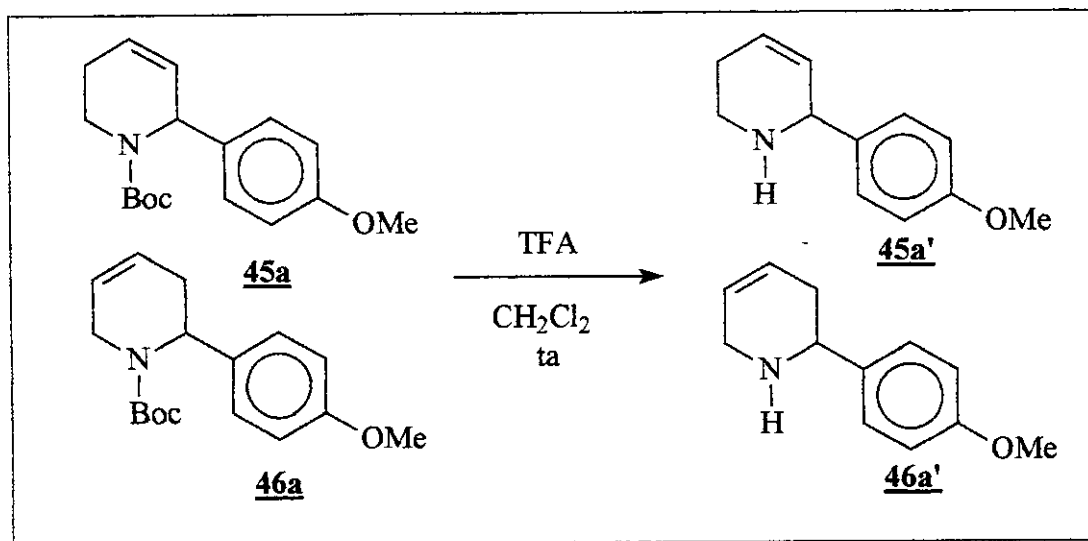
N-(*tert*-Butoxycarbonil)-6-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 6 tetraidropiridina 45a.

N-(*tert*-Butoxycarbonil)-2-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 6 tetraidropiridina 46a.



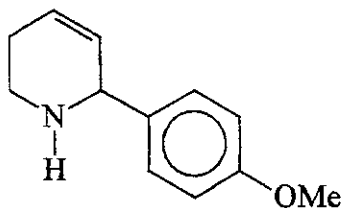
I.V. (filme cm⁻¹) 3033, 2974, 2931, 2837, 1699, 1651, 1610, 1512, 1456, 1365, 1250, 1171, 1113, 1038, 835. **RMN H¹(CDCl₃, δ, ppm, 500 MHz, ta)** 7,40-6,80 (4H, m); 6,05 - 5,64 (3H, m); 4,20 + 3,30 + 2,94 (1H, d+2dt + m, J=20, 2 e 5); 3,80 + 3,79 (3H, 2s); 2,80-2,60 (1H, m); 2,40-2,00 (1H, m); 1,50 + 1,48 (9H, 2s). **.M. principais sinais** Composto A: 289 (M+); 233 (100%); 188 (90%); 172 (80%); 159 (95%), 57 (98%). Composto B: 289 (M+); 233 (80%); 179 (100%); 135 (70%); 57 (95%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 289,16779; Obtido: 289,16732.

Procedimento utilizado para remoção do grupo Boc⁷⁵.



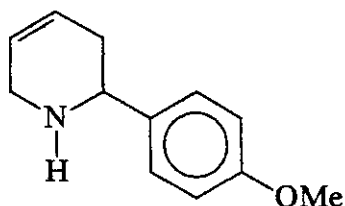
Em um balão de 50 ml, 0,21g (0,7 mmol) da mistura de compostos **45a** e **46a** foi dissolvida em 7mL de uma solução (0,1M) contendo 50% de ácido trifluoracético em diclorometano. O meio reacional tornou-se verde. Após 3 horas, o meio reacional foi neutralizado com 7mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, até a solução tornar-se amarela. Os produtos foram extraídos com diclorometano, a fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro. Após a remoção do solvente, foi obtido um óleo amarelo. O óleo resultante foi fracionado por cromatografia flash em sílica gel, com metanol 5% em clorofórmio (revelado em ácido fosfomolibdico). Após remoção dos eluentes, foi obtido 0,12g (90% de rendimento) de um óleo incolor, que foi caracterizado como produto.

6-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 6-tetraidropiridina 45a'.

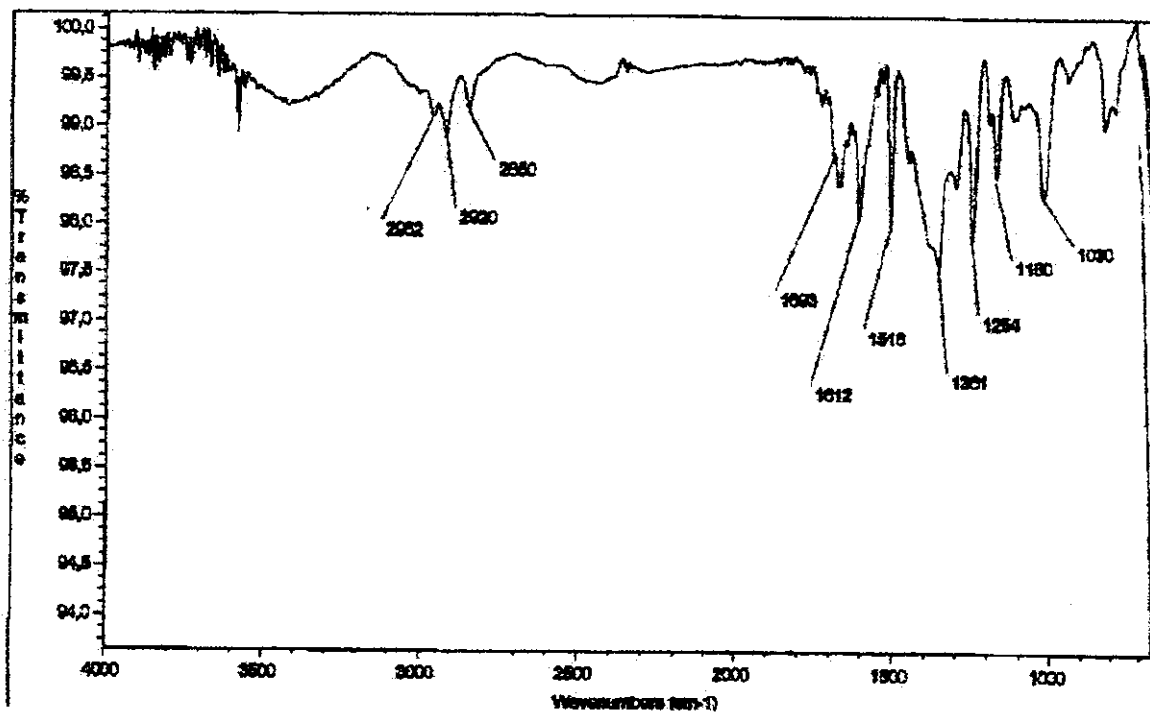


I.V. (filme cm^{-1}) 2962, 2920, 2850, 1693, 1612, 1516, 1361, 1254, 1180, 1030. **(CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,33 (2H, d, $J=9$); 6,86 (2H, d, $J=9$); 6,12 (1H, m); 5,74 (1H, dd, $J=2$ e 10); 4,88 (1H, sl); 3,77 (3H, s); 3,15 (2H, m); 2,48 (1H, m); 2,35 (1H, m). **(CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 21,9 (CH_2); 39,8 (CH_2); 55,3 (CH_3); 56,2 (CH); 114,4 (2CH); 124,1 (CH); 126,9 (CH); 129,2 (C); 130,3 (2CH); 160,5 (C). **E.M. principais sinais** 189 (M^+), 188 (100%); 174 (45%); 134 (40%); 115 (50%); 82 (75%).

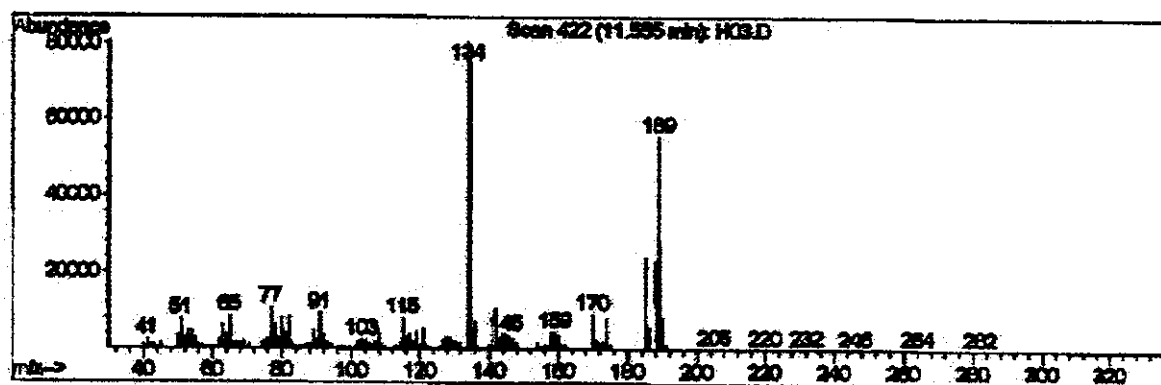
2-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 6-tetraidropiridina 46a'.



I.V. (filme cm^{-1}) 1670, 1612, 1516, 1369, 1257, 1200, 1134, 1034, 833. **(CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,36 (2H, d, $J=9$); 6,89 (2H, d, $J=9$); 6,05 (1H, m); 5,70 (1H, m); 4,20 (1H, m); 3,78 (3H, s); 3,45 (2H, m); 2,40 (2H, m). **(CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 29,0 (CH_2); 42,7 (CH_2); 55,3 (CH_3); 56,1 (CH); 114,4 (2CH); 119,9 (CH); 125,8 (CH); 127,0 (C); 129,0 (2CH); 160,4 (C). **E.M. principais sinais** 189 (M^+), 134 (100%).



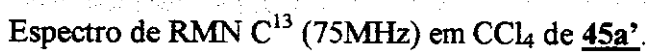
Espectro de infravermelho de **45a'**.

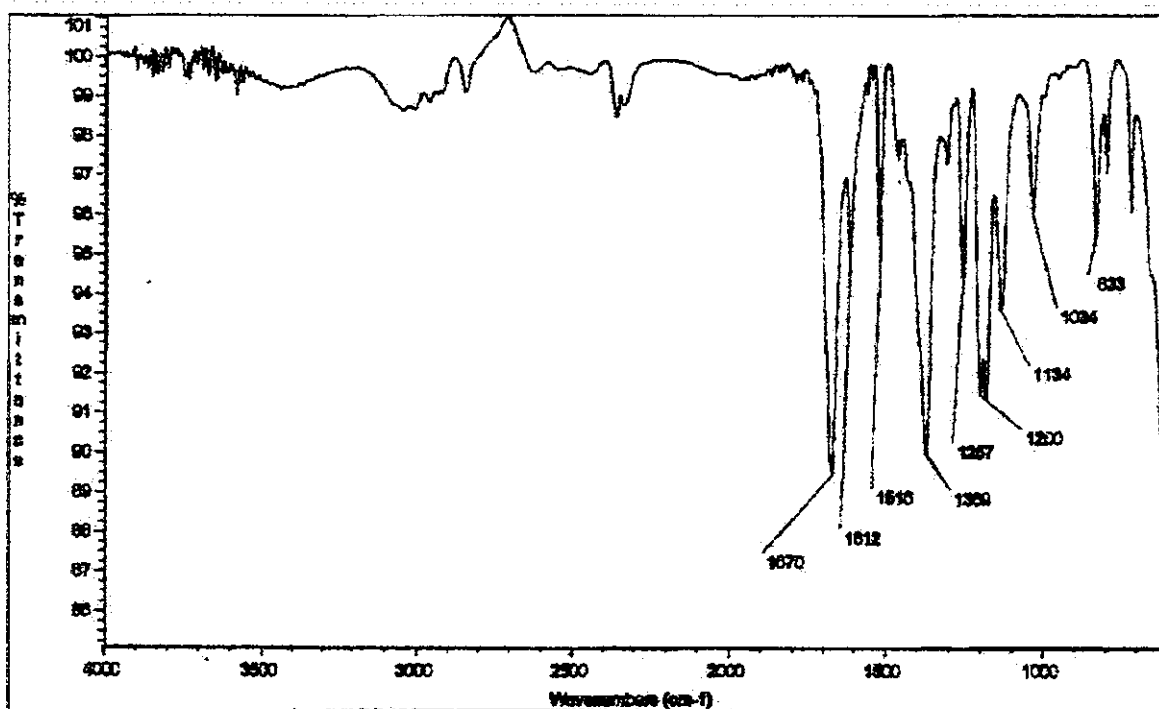


Espectro de massa de **45a'**.

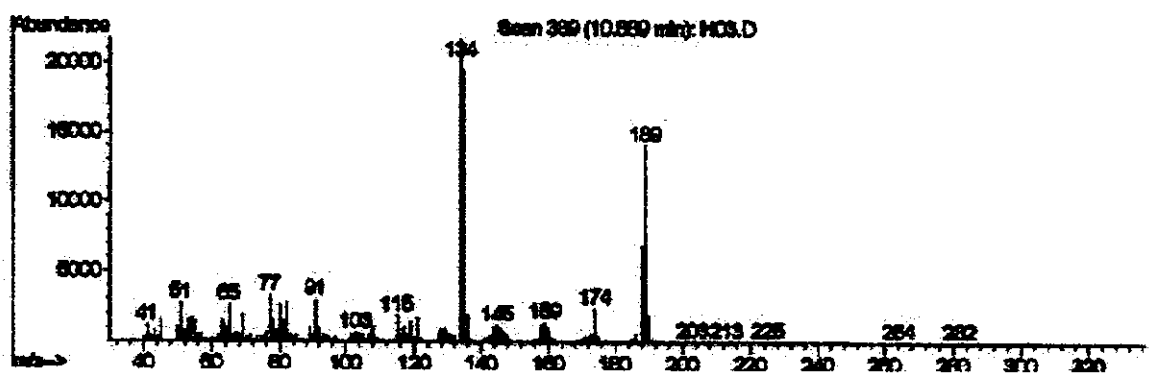


145

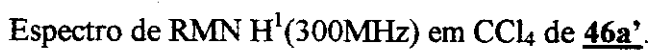


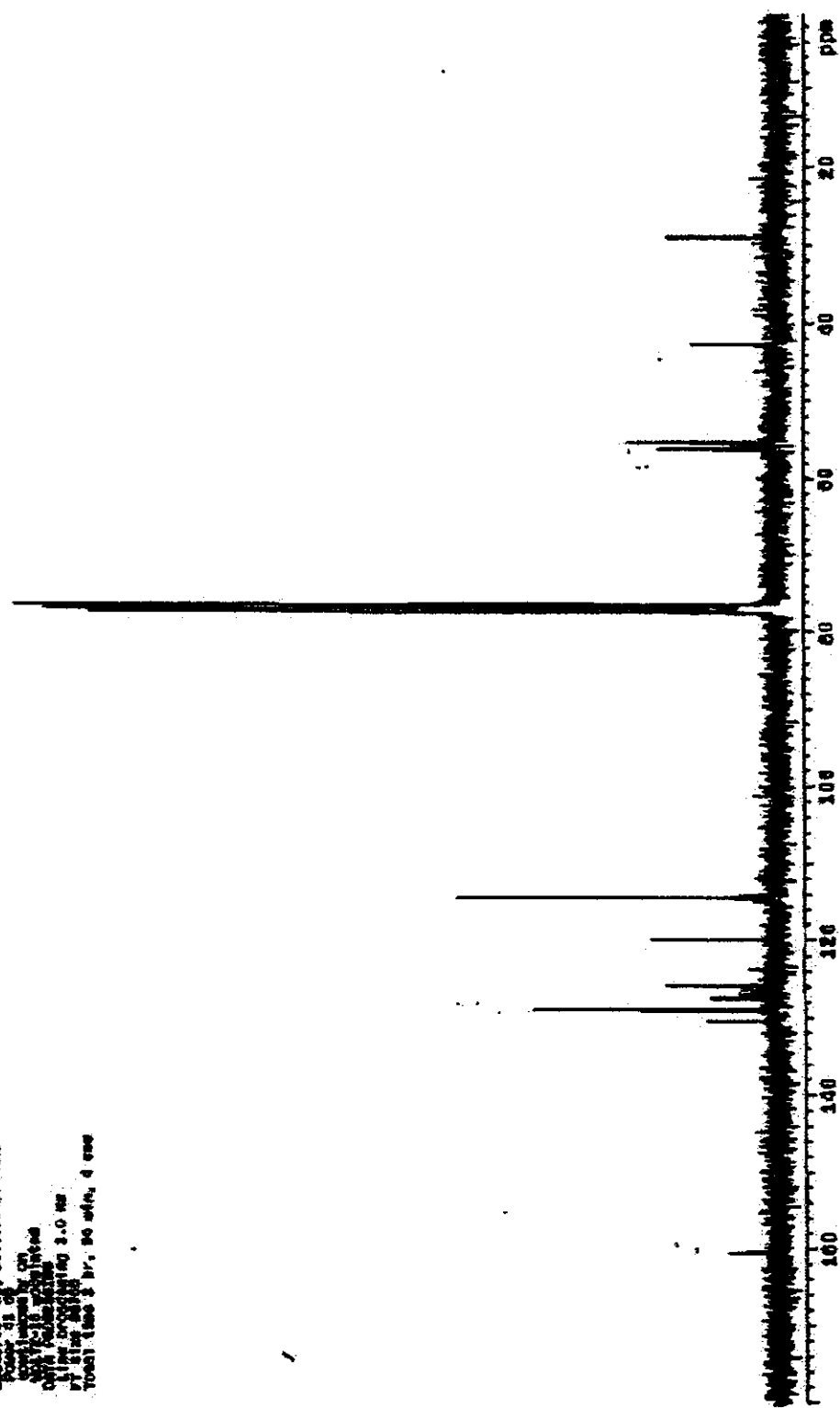


Espectro de infravermelho de **46a'**.



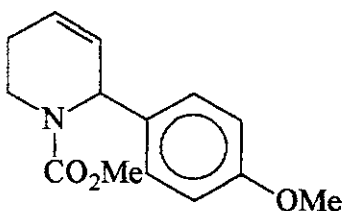
Espectro de massa de **46a'**.



[illegible]

Espectro de RMN C^{13} (75MHz) em CCl_4 de **46a'**.

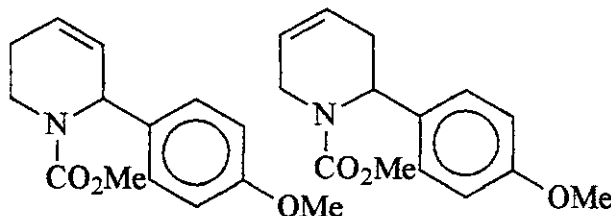
N-(metoxycarbonil)-6-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 6-tetraidropiridina 45b.



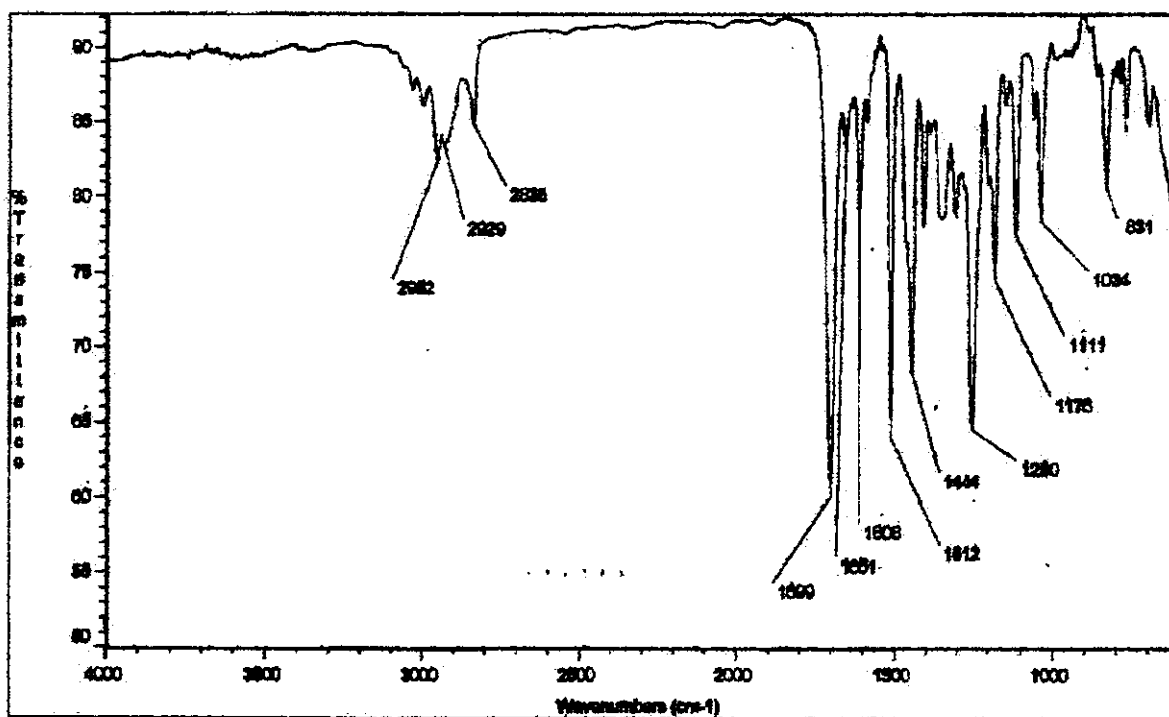
I.V. (filme cm^{-1}) 2952, 2929, 2835, 1699, 1651, 1608, 1512, 1444, 1250, 1176, 1111, 1034, 831. **RMN H^1 (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,32 (2H, d, $J=8$); 6,86 (2H, dd, $J=2$ e 8); 6,10 (1H, m); 5,82 (1H, m); 5,49 (1H, m); 4,10 (1H, m); 3,80 (3H, s); 3,74 (3H, s); 2,96 (1H, ddd, $J=4$ e 13); 2,32 (1H, m); 2,02 (1H, m). **RMN C^{13} (CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 24,9 (CH_2), 36,7 (CH_2); 52,5 (CH_3); 54,2 (CH_3); 55,2 (CH), 106,6 (CH); 113,6 (2CH); 126,2 (2CH); 127,1 (CH); 132,8 (C); 155,8 (C); 159,0 (C). **E.M. principais sinais** 247 (M^+), 232 (80%), 188 (79%), 172 (80%), 159 (90%), 140 (50%), 115 (50%).

N-(metoxycarbonil)-6-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 6-tetraidropiridina 45b.

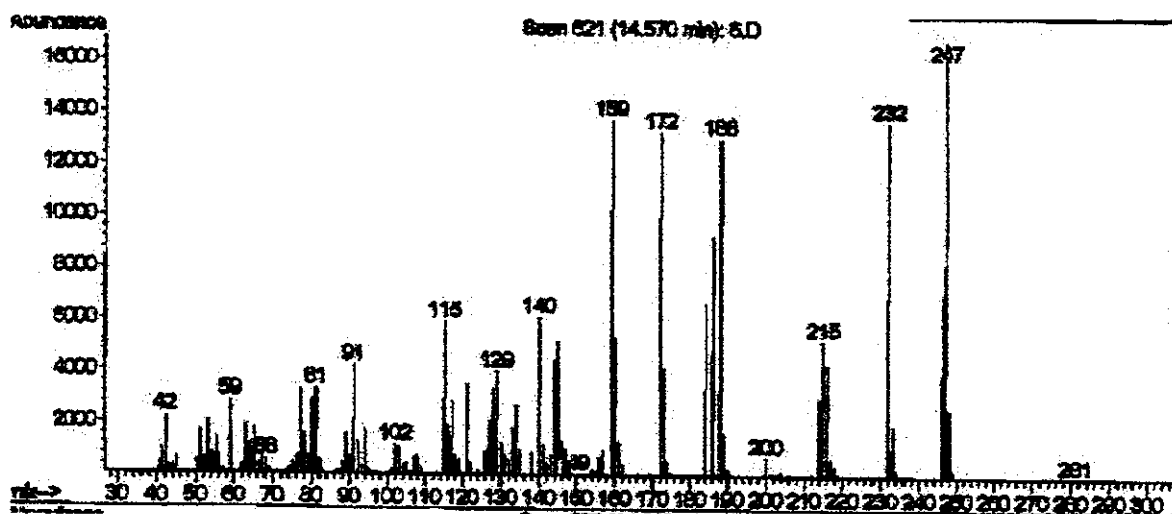
N-(metoxycarbonil)-2-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 6-tetraidropiridina 46b.



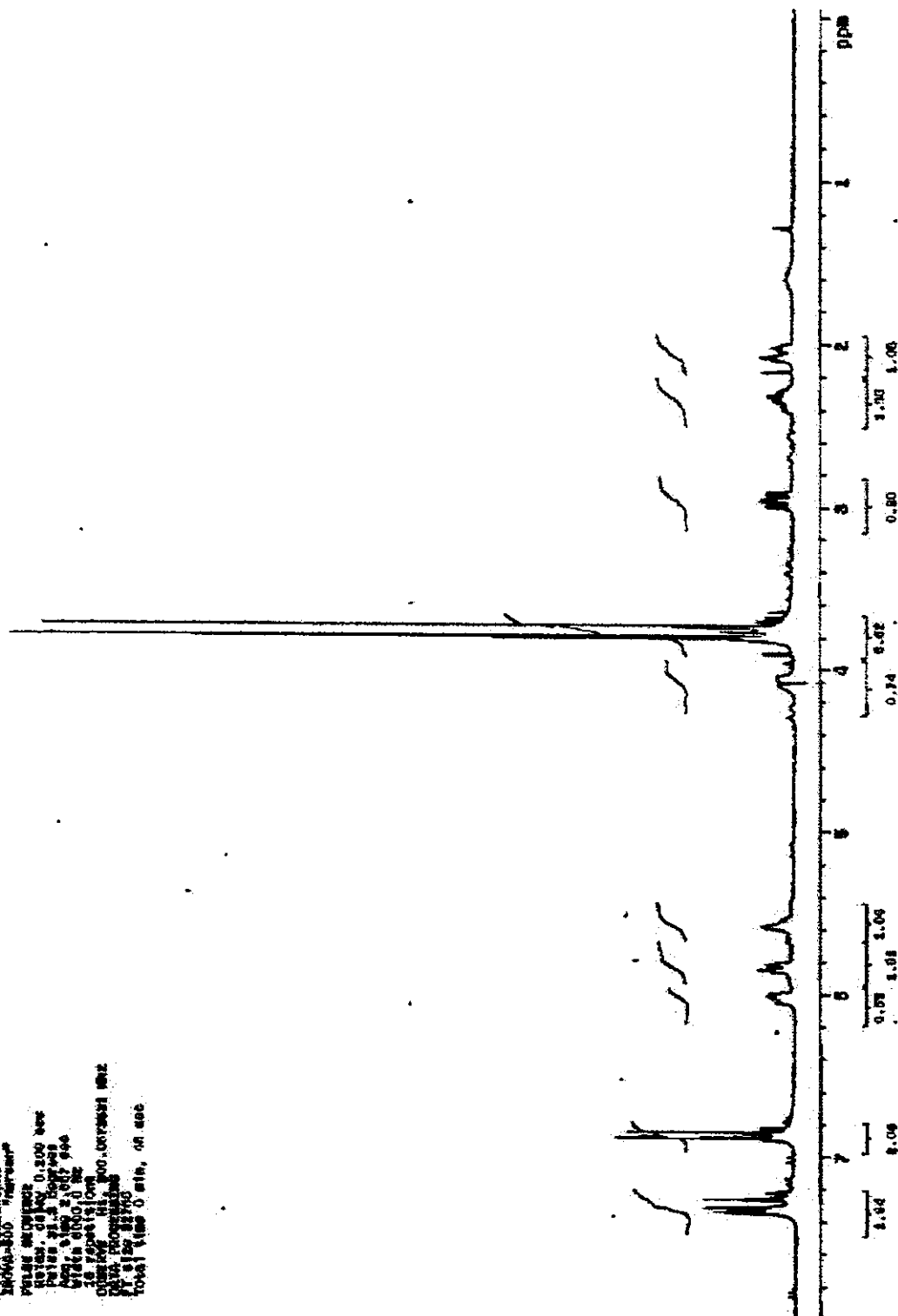
I.V. (filme cm^{-1}) 3035, 2952, 2835, 1699, 1610, 1512, 1444, 1406, 1254, 1176, 1111, 1036, 831. **RMN H^1 (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,40-6,60 (4H, m); 6,05-5,30 (3H, m); 4,15 + 3,25 + 2,85 (1H, d+d+t, $J=20$ e 11); 3,72 + 3,70 (3H, 2s); 3,66 + 3,63 (3H, 2s); 2,78-2,40 (1H, m); 2,40-1,90 (1H, m). **E.M. principais sinais** Composto A: 247 (M^+), 232 (80%), 188 (79%), 172 (80%), 159 (90%), 140 (50%), 115 (50%). Composto B: 247 (M^+); 193 (60%); 162 (50%); 135 (75%); 134 (100%).



Espectro de infravermelho de 45b.



Espectro de massa de 45b.

[illegible]

152

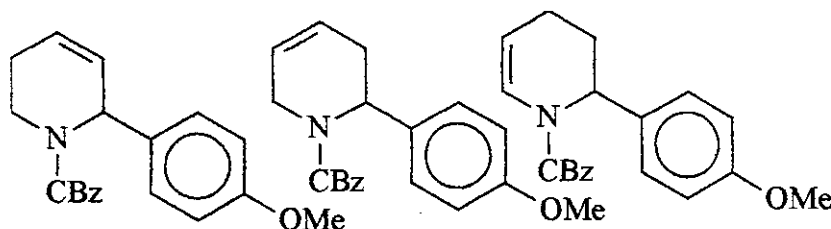


153

N-(benziloxicarbonil)-6-(4-Metoxifenil)-1,2,3,6-tetraidropiridina 45c.

N-(benziloxicarbonil)-2-(4-Metoxifenil)-1,2,3,6-tetraidropiridina 46c.

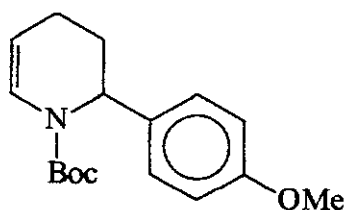
N-(benziloxicarbonil)-2-(4-Metoxifenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina 47c.



I.V. (filme cm⁻¹) 3033,
2935, 2837, 1699, 1653,
1608, 2585, 1510, 1423,
1254, 1174, 1111, 1030,
831. **RMN H¹(CCl₄, δ,**
ppm, 500 MHz, ta)

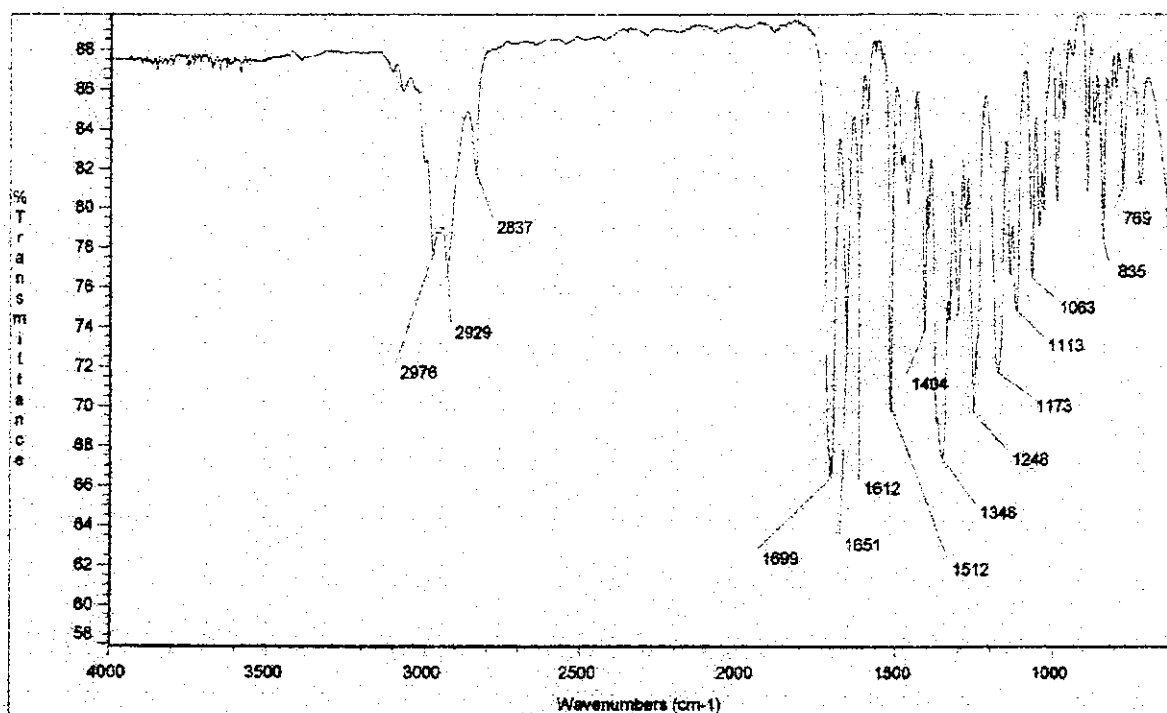
7,25+6,90 (9H, 2m); 6,00 (1H, m); 5,80 (1H, m); 5,52 (1H, m); 5,10 (1H, m); 5,04 (2H, 2s); 4,20 (1H, 2sl); 3,73 (3H, s); 3,25 (1H, 2sl); 2,85 (2H, t, J=10); 2,55 (1H, m); 2,45 (1H, m); 2,30 (1H, m); 2,00 (1H, m). **RMN C¹³(CCl₄, δ, ppm, 125 MHz, ta)** 25,0 (CH₂); 36,3 (CH₂); 54,4 (CH₃); 66,5 (CH₂); 113,3 (2CH); 125,7 (CH); 127,5 (2CH); 127,8 (2CH); 128,0-128,5 (7CH); 132,5 (C); 136,8 (C); 153,8 (C); 158,8 (C). **E.M. principais sinais** Produto A: 323 (M⁺); 207 (30%); 188 (30%); 134 (30%); 91 (100%). Produto B: 323 (M⁺); 232 (65%); 188 (45%); 91 (100%). Produto C: 323 (M⁺); 232 (95%); 188 (70%); 91 (100%).

N-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 4 tetraidropiridina 47a.

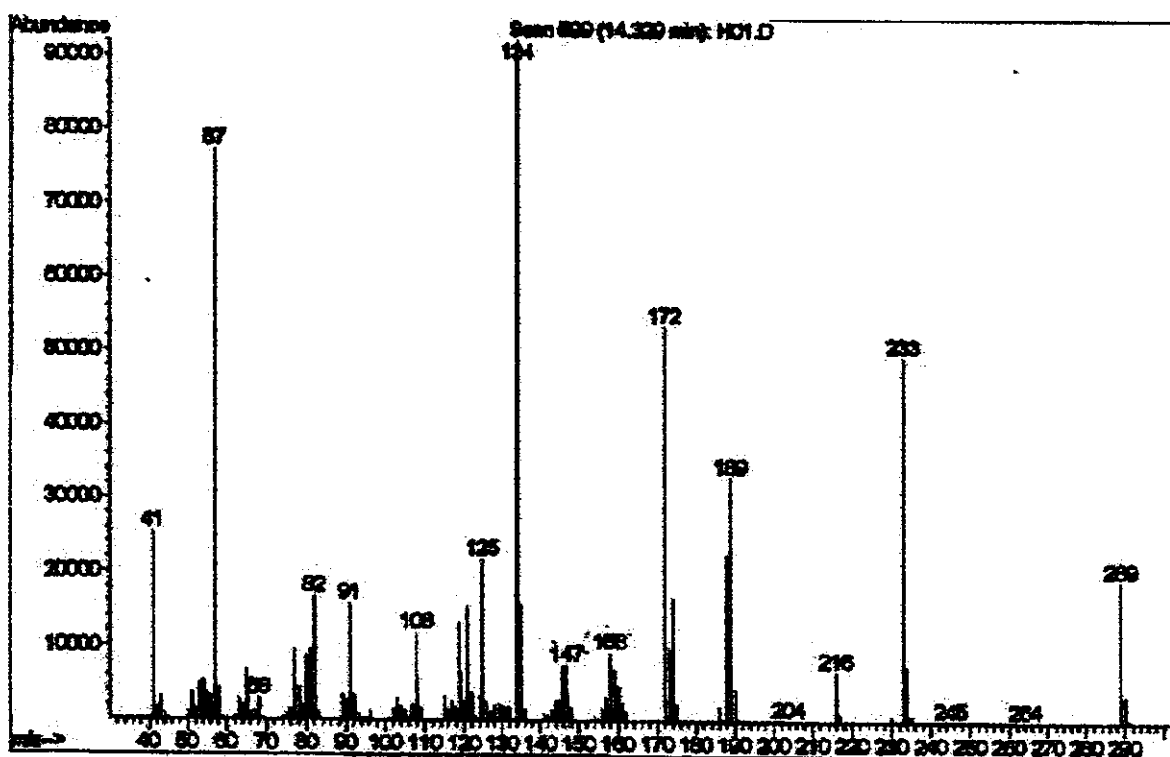


I.V. (filme cm⁻¹) 2976, 2929, 2837, 1699, 1651, 1612, 1512,
1404, 1348, 1248, 1173, 1113, 1063, 835. **RMN H¹(CCl₄, δ,**
ppm, 300 MHz, ta) 7,09-6,82 (5H, m); 5,38+5,20 (1H, 2sl);
4,96+4,85 (1H, 2sl); 3,77 (3H, s); 1,90 (4H, m); 1,48+1,30 (9H,

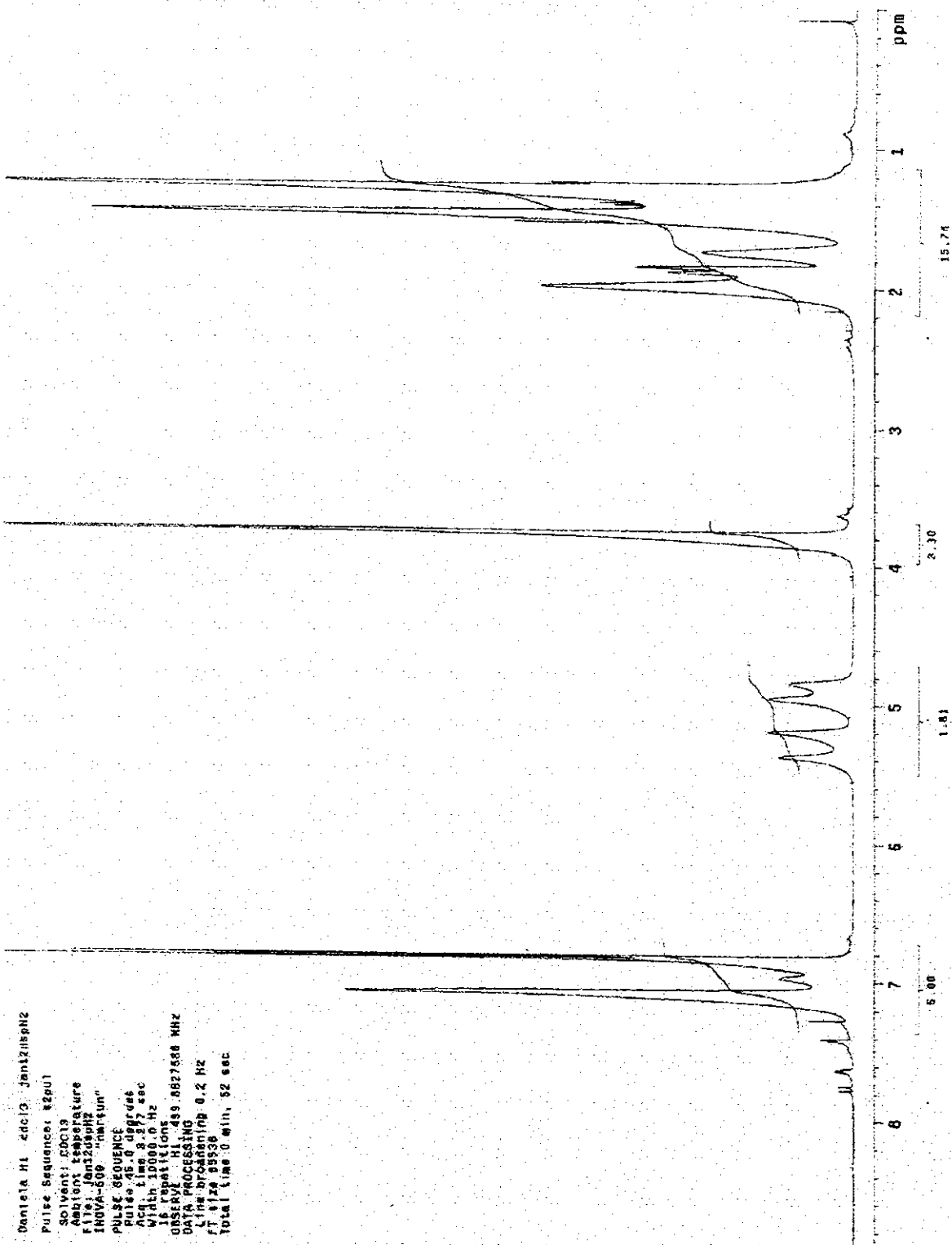
s). **RMN C¹³(CCl₄, δ, ppm, 75 MHz, ta)** 17,1 (CH₂); 27,6 (CH₂); 28,1 (CH₃); 55,2 (CH₃); 54,5 (CH); 80,6 (C); 105,3 (CH); 113,6 (2CH); 125,3 (CH); 126,5 (2CH); 135,2 (C); 153,4 (C); 160,4 (C). **E.M. principais sinais** 289 (M⁺), 233 (54%), 172 (58%), 134 (100%), 57 (84%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 289,16779; Obtido: 289,16763.



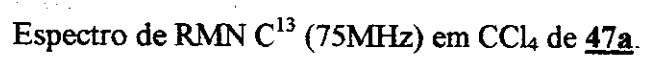
Espectro de infravermelho de 47a.



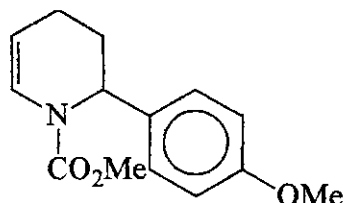
Espectro de massa de 47a.



Espectro de RMN H^1 (300MHz) em CCl_4 de 47a.

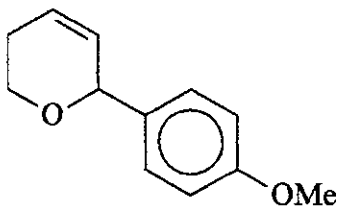


N-(metoxycarbonil)-2-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 4-tetraidropiridina 47b.



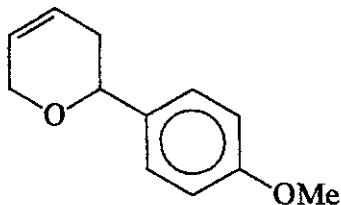
I.V. (filme cm^{-1}) 2999, 2952, 2925, 2837, 1709, 1655, 1612, 1512, 1442, 1348, 1248, 1117, 1066, 768. **RMN H^1 (CCl_4 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,30-7,05 (5H, m); 5,20+5,13 (1H, 2sl); 5,59+5,49 (1H, 2sl); 3,98 (3H, s); 3,85 (3H,s); 2,20 (4H, m); 1,91 (2H, m). **RMN C^{13} (CCl_4 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 17,0 (CH_2), 27,4 (CH_2); 52,9 (CH_3); 53,8 (CH); 55,2 (CH_3), 106,6 (CH); 113,8 (4CH); 125,1 (CH); 133,7 (C); 150,4 (C); 158,5 (C). **E.M. principais sinais** 247 (M^+), 172 (75%), 134 (100%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 247,12084. Obtido: 247,12059.

6-(4-metoxifenil)-3,6 diidropirano 50.

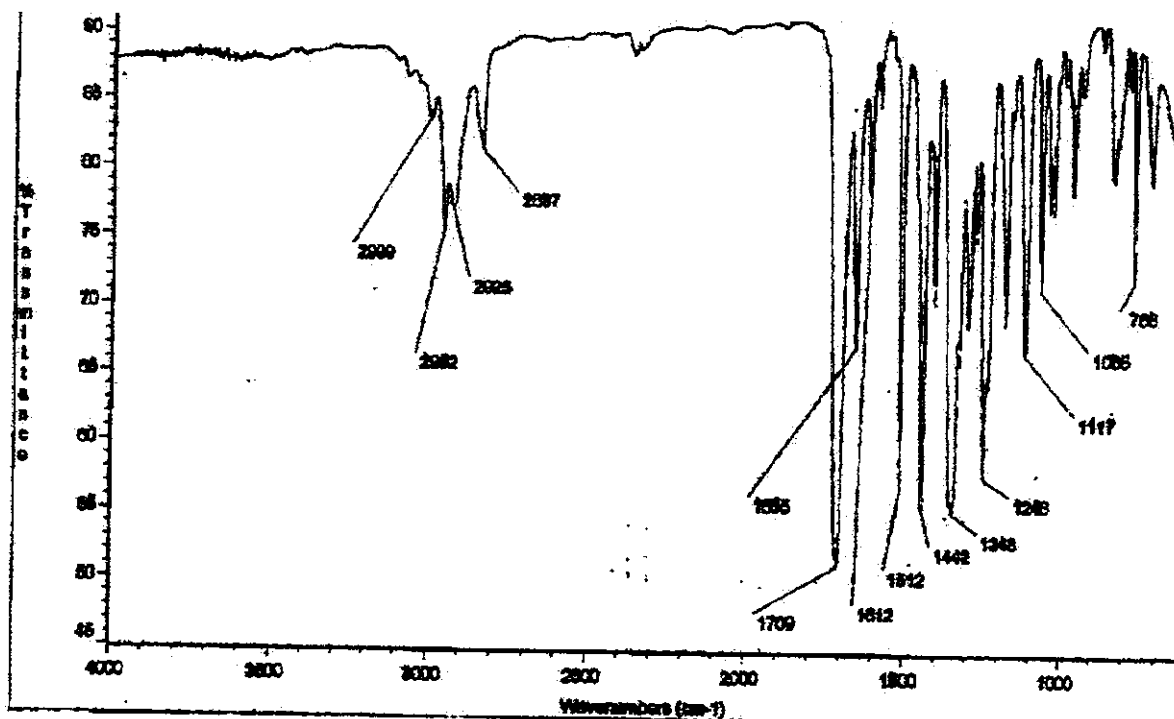


I.V. (filme cm^{-1}) 3033, 2927, 2835, 1614, 1516, 1464, 1387, 1248, 1174, 1090, 1036, 827. **RMN H^1 (CCl_4 , δ , ppm, 500 MHz, ta)** 7,15+6,75 (4H, 2d, $J=9$); 5,90 (1H,m); 5,74 (1H, dq, $J=2$ e 4); 4,93 (1H, t, $J=2$); 3,84+3,65 (2H, 2m), 3,74 (3H, s); 2,20+2,00 (2H, 2m). **RMN C^{13} (CCl_4 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 25,1 (CH_2); 54,5 (CH_3); 61,8 (CH_2); 74,8 (CH); 113,2 (2CH); 127,9 (CH), 128,4 (2CH); 128,5 (CH); 134,9 (C); 158,8 (C). **E.M. principais sinais** 190 (M^+), 135 (100%); 115 (20%); 77 (20%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 190,09938; Obtido: 190,09945.

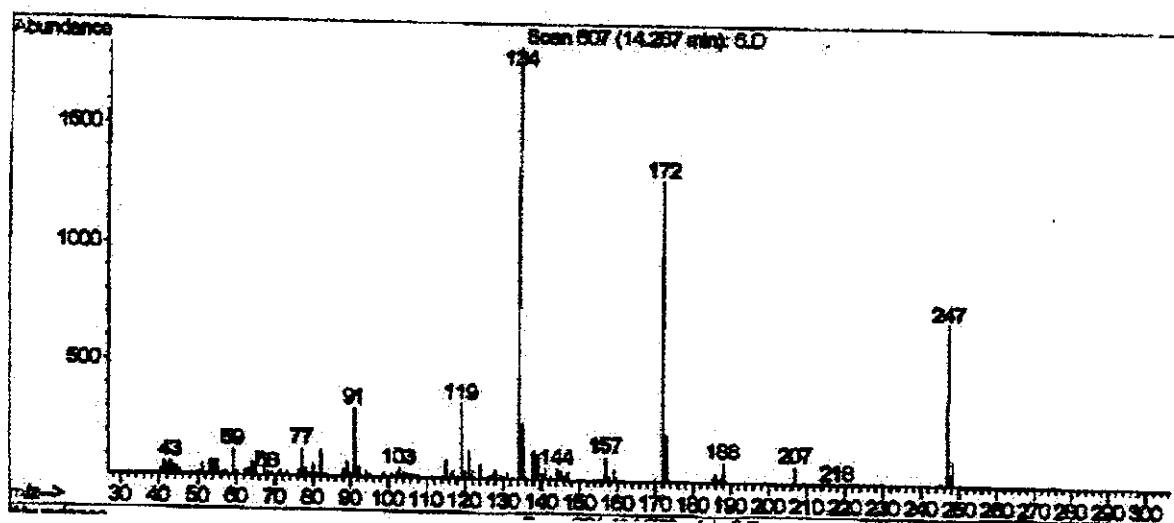
2-(4-metoxifenil)-3,6 diidropirano 51.



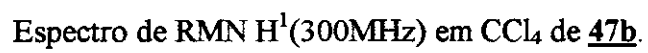
I.V. (filme cm^{-1}) 3030, 2931, 1614, 1516, 1248, 1174, 1090, 1036, 827. **RMN H^1 (CCl_4 , δ , ppm, 500 MHz, ta)** 7,12+6,70 (4H, 2dd, $J=2$ e 7); 5,80 (1H,m); 5,70 (1H, d, $J=10$); 4,36+4,34 (1H, d, $J=4$); 4,21 (2H, m), 3,7 (3H, s); 2,20 (2H, m). **RMN C^{13} (CCl_4 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 33,1 (CH_2); 54,4 (CH_3); 65,8 (CH_2); 74,6(CH); 113,2 (2CH); 124,3 (CH), 126,4 (CH); 126,5 (2CH); 134,7 (C); 158,5 (C). **E.M. principais sinais** 190 (M^+), 136 (95%); 135 (100%); 77(20%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 190,09938; Obtido: 190,09905.

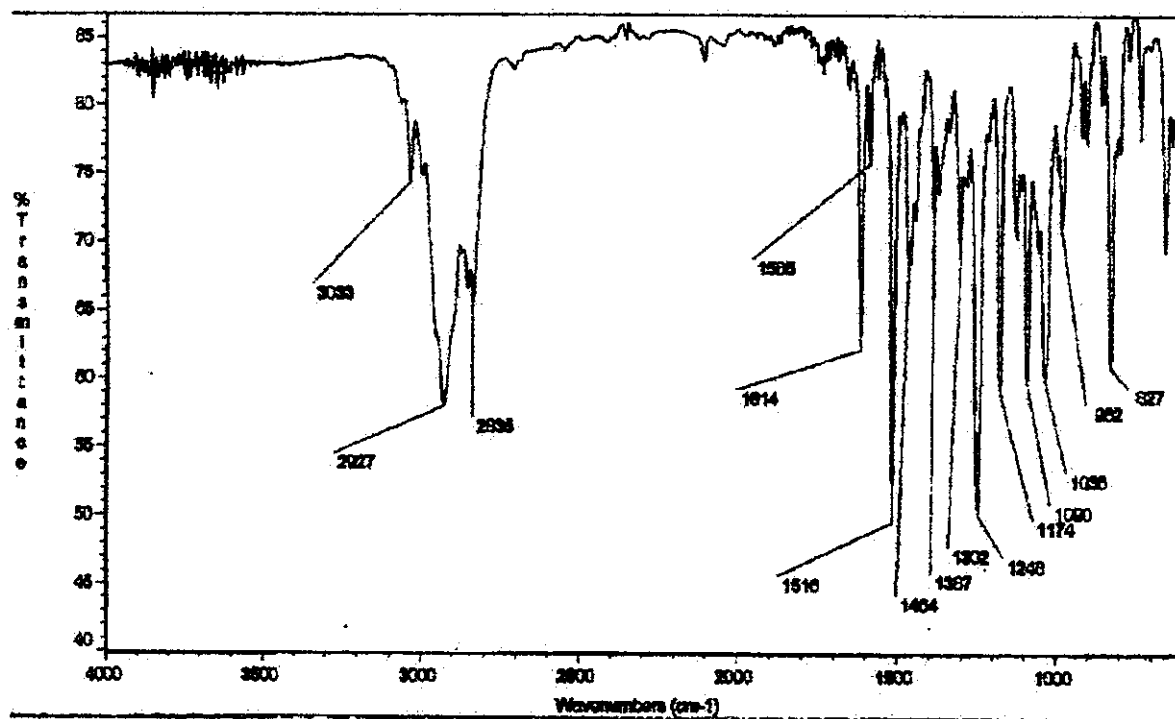


Espectro de infravermelho de 47b.

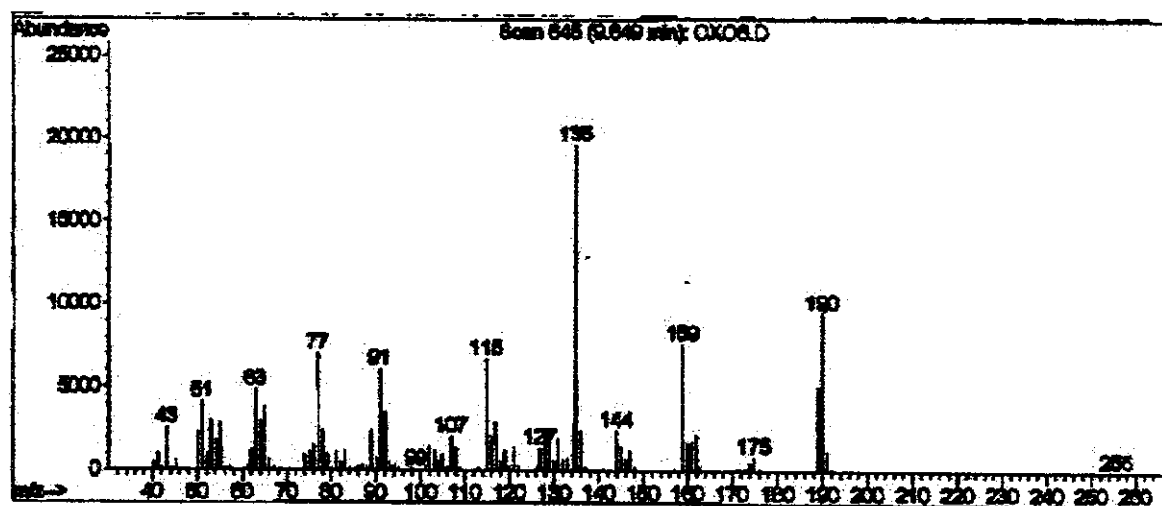


Espectro de massa de 47b.





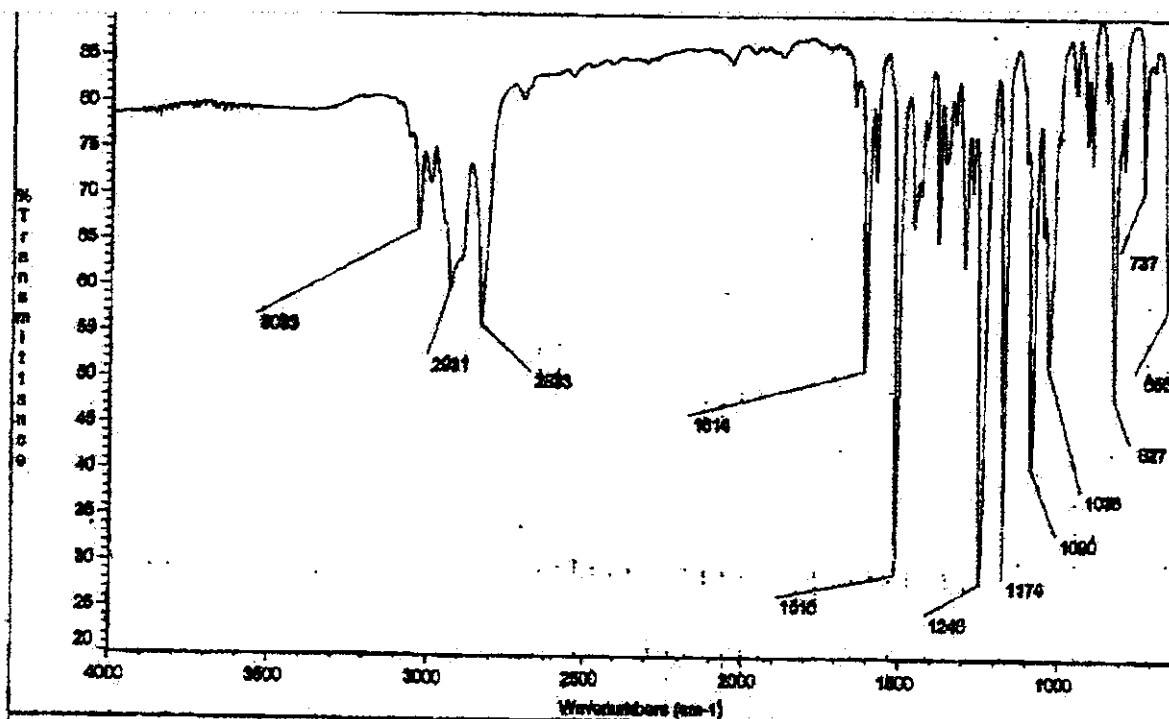
Espectro de infravermelho de 50.



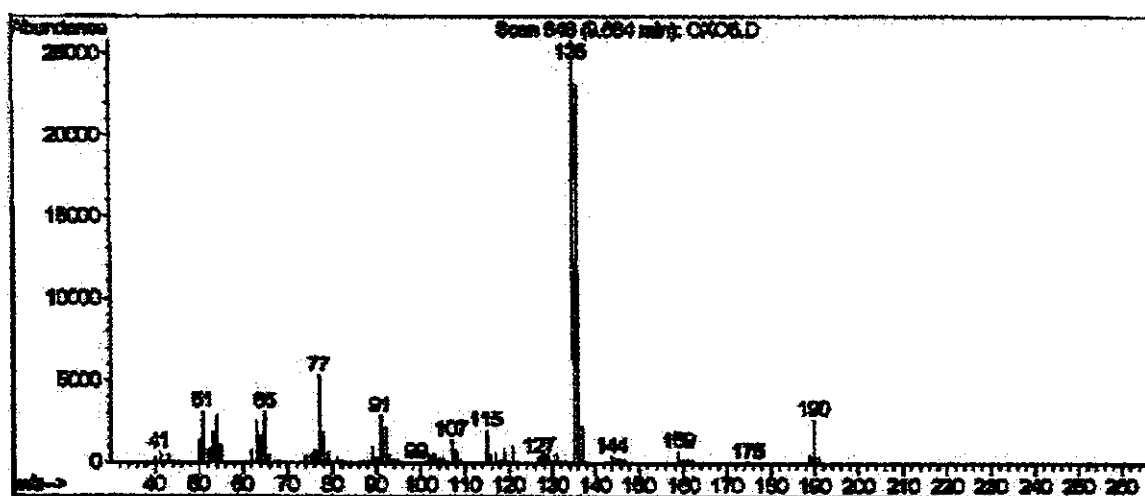
Espectro de massa de 50.

Daniels, A. 0210/280, 1a, 1a2101a01c
 Pulse sequence: zgpg30
 Solvent: DMSO
 Solvent temperature: 300.2 K
 F1 (1) 400 MHz
 F2 (2) 400 MHz
 F3 (3) 400 MHz
 P1 12.00
 P2 12.00
 P3 12.00
 P4 12.00
 P5 12.00
 P6 12.00
 P7 12.00
 P8 12.00
 P9 12.00
 P10 12.00
 P11 12.00
 P12 12.00
 P13 12.00
 P14 12.00
 P15 12.00
 P16 12.00
 P17 12.00
 P18 12.00
 P19 12.00
 P20 12.00
 P21 12.00
 P22 12.00
 P23 12.00
 P24 12.00
 P25 12.00
 P26 12.00
 P27 12.00
 P28 12.00
 P29 12.00
 P30 12.00
 P31 12.00
 P32 12.00
 P33 12.00
 P34 12.00
 P35 12.00
 P36 12.00
 P37 12.00
 P38 12.00
 P39 12.00
 P40 12.00
 P41 12.00
 P42 12.00
 P43 12.00
 P44 12.00
 P45 12.00
 P46 12.00
 P47 12.00
 P48 12.00
 P49 12.00
 P50 12.00
 P51 12.00
 P52 12.00
 P53 12.00
 P54 12.00
 P55 12.00
 P56 12.00
 P57 12.00
 P58 12.00
 P59 12.00
 P60 12.00
 P61 12.00
 P62 12.00
 P63 12.00
 P64 12.00
 P65 12.00
 P66 12.00
 P67 12.00
 P68 12.00
 P69 12.00
 P70 12.00
 P71 12.00
 P72 12.00
 P73 12.00
 P74 12.00
 P75 12.00
 P76 12.00
 P77 12.00
 P78 12.00
 P79 12.00
 P80 12.00
 P81 12.00
 P82 12.00
 P83 12.00
 P84 12.00
 P85 12.00
 P86 12.00
 P87 12.00
 P88 12.00
 P89 12.00
 P90 12.00
 P91 12.00
 P92 12.00
 P93 12.00
 P94 12.00
 P95 12.00
 P96 12.00
 P97 12.00
 P98 12.00
 P99 12.00
 P100 12.00
 P101 12.00
 P102 12.00
 P103 12.00
 P104 12.00
 P105 12.00
 P106 12.00
 P107 12.00
 P108 12.00
 P109 12.00
 P110 12.00
 P111 12.00
 P112 12.00
 P113 12.00
 P114 12.00
 P115 12.00
 P116 12.00
 P117 12.00
 P118 12.00
 P119 12.00
 P120 12.00
 P121 12.00
 P122 12.00
 P123 12.00
 P124 12.00
 P125 12.00
 P126 12.00
 P127 12.00
 P128 12.00
 P129 12.00
 P130 12.00
 P131 12.00
 P132 12.00
 P133 12.00
 P134 12.00
 P135 12.00
 P136 12.00
 P137 12.00
 P138 12.00
 P139 12.00
 P140 12.00
 P141 12.00
 P142 12.00
 P143 12.00
 P144 12.00
 P145 12.00
 P146 12.00
 P147 12.00
 P148 12.00
 P149 12.00
 P150 12.00
 P151 12.00
 P152 12.00
 P153 12.00
 P154 12.00
 P155 12.00
 P156 12.00
 P157 12.00
 P158 12.00
 P159 12.00
 P160 12.00
 P161 12.00
 P162 12.00
 P163 12.00
 P164 12.00
 P165 12.00
 P166 12.00
 P167 12.00
 P168 12.00
 P169 12.00
 P170 12.00
 P171 12.00
 P172 12.00
 P173 12.00
 P174 12.00
 P175 12.00
 P176 12.00
 P177 12.00
 P178 12.00
 P179 12.00
 P180 12.00
 P181 12.00
 P182 12.00
 P183 12.00
 P184 12.00
 P185 12.00
 P186 12.00
 P187 12.00
 P188 12.00
 P189 12.00
 P190 12.00
 P191 12.00
 P192 12.00
 P193 12.00
 P194 12.00
 P195 12.00
 P196 12.00
 P197 12.00
 P198 12.00
 P199 12.00
 P200 12.00
 P201 12.00
 P202 12.00
 P203 12.00
 P204 12.00
 P205 12.00
 P206 12.00
 P207 12.00
 P208 12.00
 P209 12.00
 P210 12.00
 P211 12.00
 P212 12.00
 P213 12.00
 P214 12.00
 P215 12.00
 P216 12.00
 P217 12.00
 P218 12.00
 P219 12.00
 P220 12.00
 P221 12.00
 P222 12.00
 P223 12.00
 P224 12.00
 P225 12.00
 P226 12.00
 P227 12.00
 P228 12.00
 P229 12.00
 P230 12.00
 P231 12.00
 P232 12.00
 P233 12.00
 P234 12.00
 P235 12.00
 P236 12.00
 P237 12.00
 P238 12.00
 P239 12.00
 P240 12.00
 P241 12.00
 P242 12.00
 P243 12.00
 P244 12.00
 P245 12.00
 P246 12.00
 P247 12.00
 P248 12.00
 P249 12.00
 P250 12.00
 P251 12.00
 P252 12.00
 P253 12.00
 P254 12.00
 P255 12.00
 P256 12.00
 P257 12.00
 P258 12.00
 P259 12.00
 P260 12.00
 P261 12.00
 P262 12.00
 P263 12.00
 P264 12.00
 P265 12.00
 P266 12.00
 P267 12.00
 P268 12.00
 P269 12.00
 P270 12.00
 P271 12.00
 P272 12.00
 P273 12.00
 P274 12.00
 P275 12.00
 P276 12.00
 P277 12.00
 P278 12.00
 P279 12.00
 P280 12.00
 P281 12.00
 P282 12.00
 P283 12.00
 P284 12.00
 P285 12.00
 P286 12.00
 P287 12.00
 P288 12.00
 P289 12.00
 P290 12.00
 P291 12.00
 P292 12.00
 P

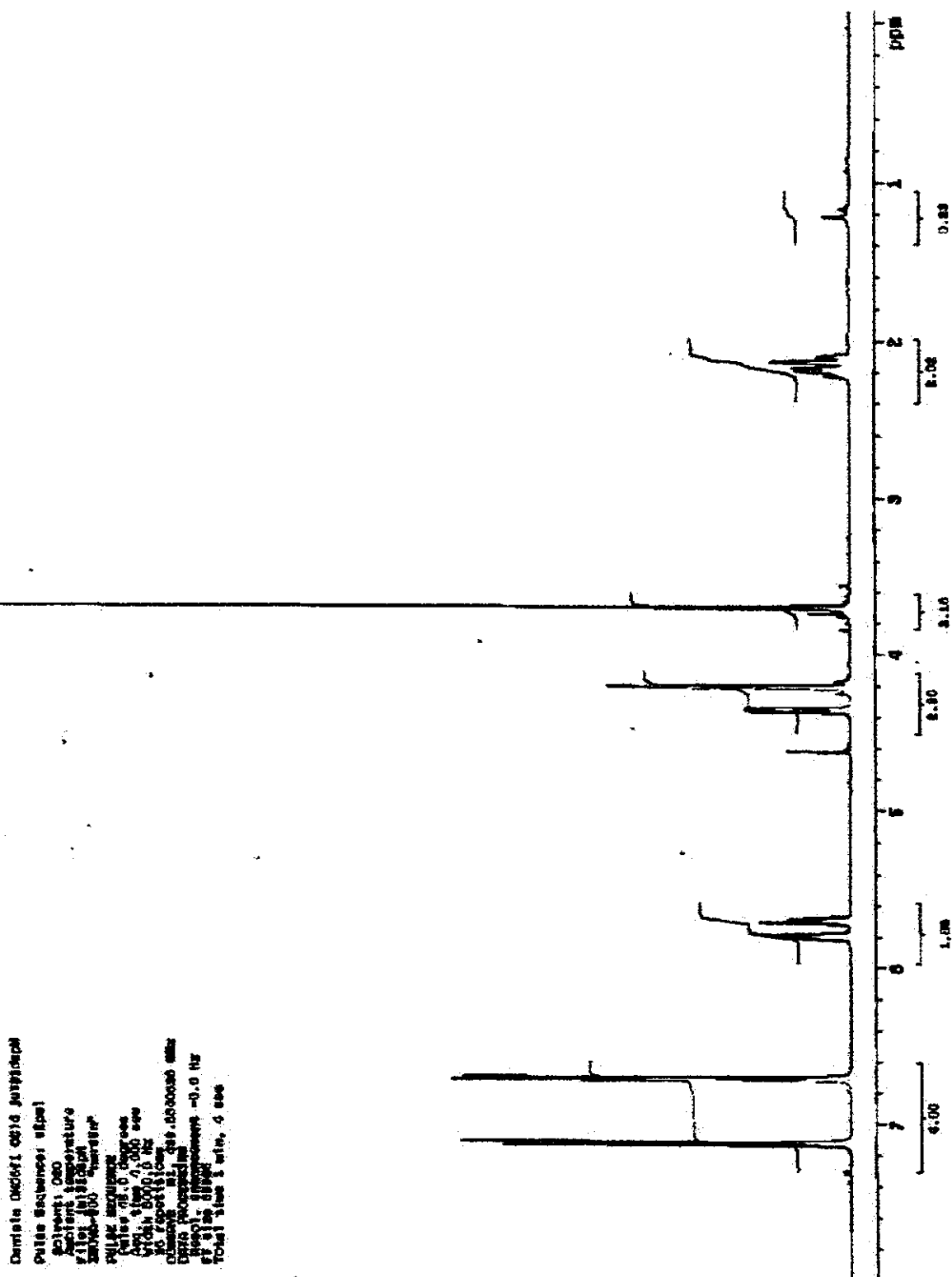
Espectro de RMN C^{13} (125MHz) em $CDCl_3$ de 50.



Espectro de infravermelho de 51.

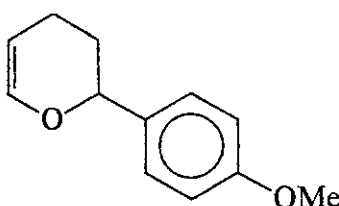


Espectro de massa de 51.



Espectro de RMN H^1 (500MHz) em CCl_4 de 51.

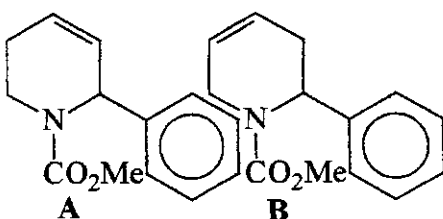
2-(4-metoxifenil)-3,4 diidropirano 52.



I.V. (filme cm^{-1}) 3059, 2924, 2846, 1651, 1614, 1516, 1464, 1304, 1240, 1176, 1057, 1036, 827. **RMN H^1 (CCl_4 , δ , ppm, 500 MHz, ta)** 7,20 (1H, d, $J=8$); 6,80 (1H, d, $J=8$); 6,40 (1H, d, $J=5$); 4,70 (1H, m); 3,85 (1H, m); 3,80 (3H, s); 2,10 (2H, m); 1,95 (2H, m). **RMN C^{13} (CCl_4 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 20,5 (CH_2), 30,5 (CH_2); 54,5 (CH_3); 76,2 (CH); 99,5 (CH), 113,3 (2CH); 126,6 (2CH), 133,8 (C); 144,3 (CH); 158,6 (C). **E.M. principais sinais** 190 (M^+), 134 (100%), 119 (90%), 91 (85%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado : 189,09155; Obtido: 189,09291.

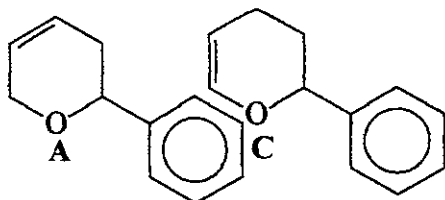
N-(metoxicarbonil)-6-fenil-1, 2, 3, 6-tetraidropiridina 53⁴⁶.

N-(metoxicarbonil)-2-fenil-1, 2, 3, 6-tetraidropiridina 54⁴⁶.

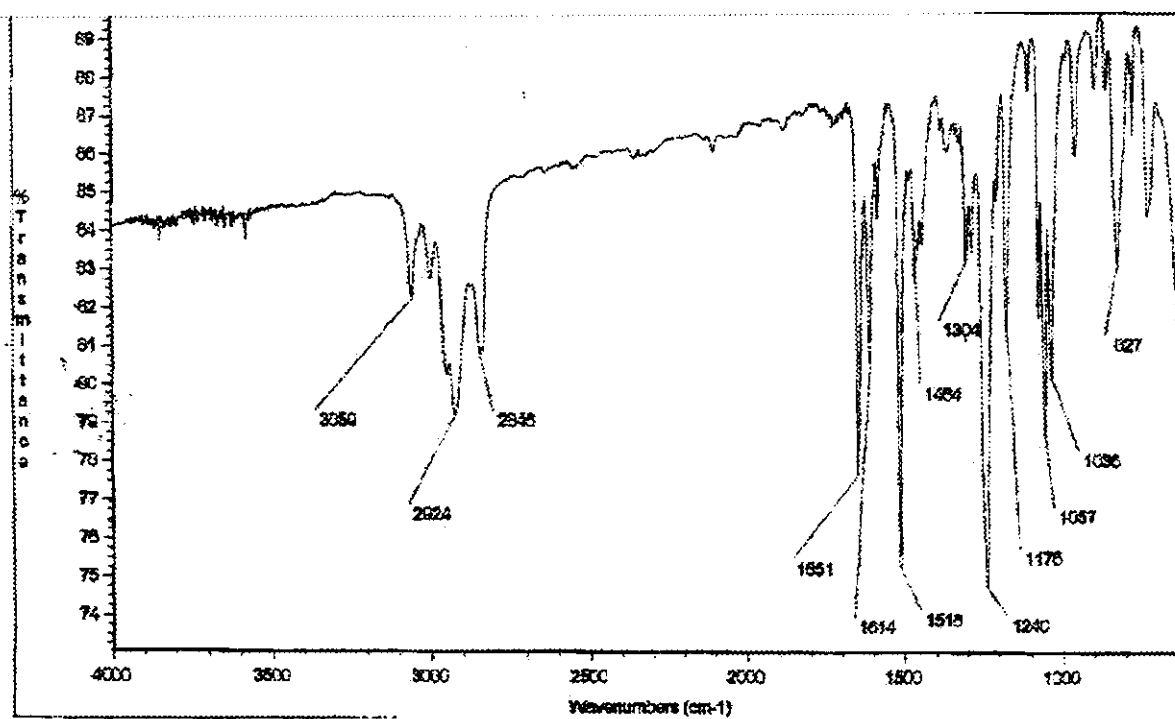


I.V. (filme cm^{-1}) 3059, 3032, 2954, 1360, 2341, 1701, 1651, 1620, 1446, 1408, 1338, 1311, 1257, 1111, 1057. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,45-7,15 (5H,m); 6,10 (1H,m); 5,90 (1H,M); 5,40-5,70 (1H,m); 4,40-3,95 (1H,m); 3,80-3,60 (3H, 2s); 2,95 (1H, td, $J=4$); 2,80-1,95 (2H,m). **E.M. principais sinais** Produto A: 217 (M^+); 202 (50%); 185 (55%); 158 (60%); 140 (70%); 118 (60%); 104 (65%); 91 (65%); 77 (50%). Produto B: 217 (M^+); 202 (90%); 185 (50%); 158 (60%); 140 (100%); 128 (70%); 115 (50%); 91 (40%); 77 (30%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado : 217,11028; Obtido: 217,11036.

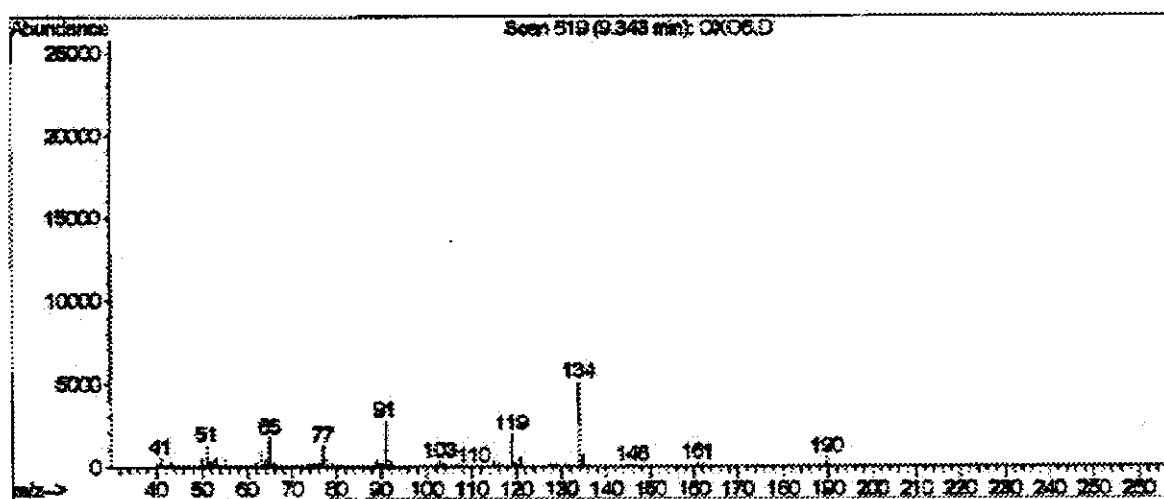
2-Fenil-3,6-diidropirano 55⁵⁴ e 2-Fenil-3,4-diidropirano 57⁵⁴.



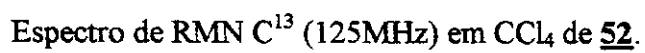
I.V. (filme cm^{-1}) 3032, 2921, 2854, 1649, 1620, 1494, 1450, 1367, 1259, 1181, 1080, 1059, 908. **E.M. principais sinais** Produto A: 160 (M^+); 129 (22%); 114 (20%); 115 (20%). 105 (100%); 91 (16%); 77 (50%); 51 (40%). Produto C: 160 (M^+); 131 (15%); 104 (100%); 91 (15%); 78 (16%). **Massa de Alta Resolução** Calculado : 160,08882; Obtido: 160,08845.



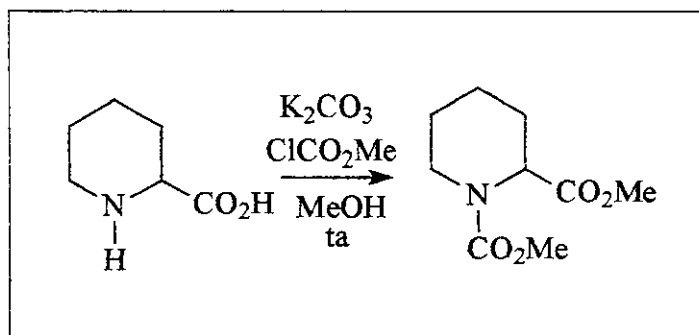
Espectro de infravermelho de 52.



Espectro de massa de 52.

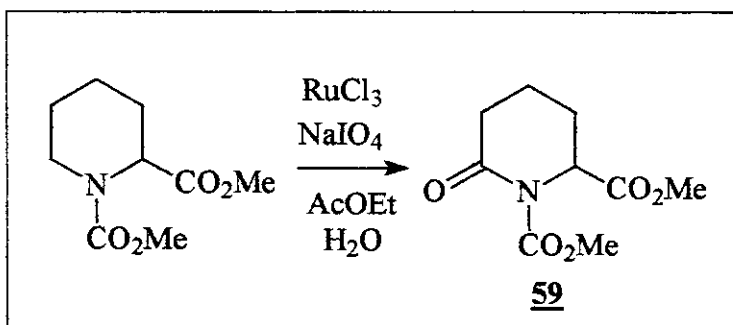


Síntese do N-(dimetioxicarbonil)-1,2-piperidina 58⁷¹.



Em um balão de 250ml, 4,5g (34 mmol) de ácido pípecólico e 6,3g (38 mmol) de carbonato de potássio, foram dissolvidos em 60 mL de metanol. A mistura reacional foi resfriada a 0°C e 8mL (0,1 mol) de cloroformiato de metila foram adicionados. Após alguns minutos, o banho de gelo foi retirado. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 72 horas. O solvente foi retirado a vácuo. O sólido resultante foi lavado exaustivamente com acetato de etila. O óleo incolor obtido foi utilizado sem purificação na reação seguinte.

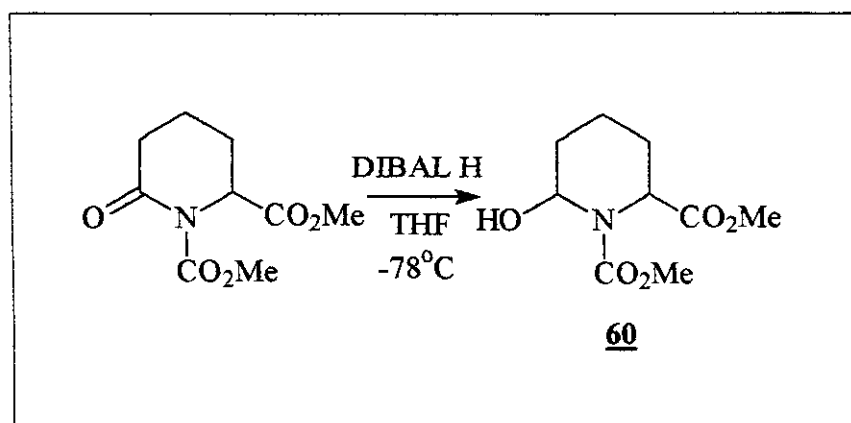
Síntese do N-(dimetoxycarbonil) 1,2-piperidinona 59⁷².



Em um balão de 500mL, 3,2g (16 mmol) de **58**, foram dissolvidos em 54mL de acetato de etila. Em seguida 160ml de solução 20% aquosa de periodato de sódio foram

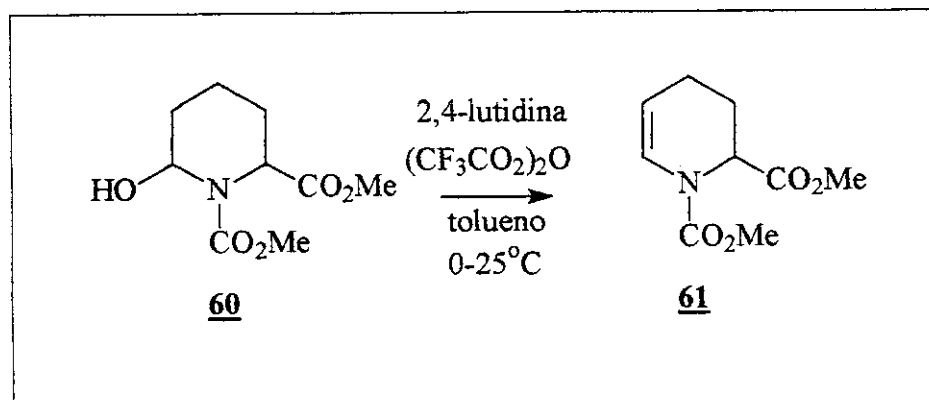
adicionados. Por último, 0,16g (50 mol%) de cloreto de rutênio foi adicionado, deixando o meio reacional escuro. A solução foi agitada por 72 horas. A fase orgânica foi extraída com (3X 50ml) de acetato de etila. Em seguida, a fase orgânica, ainda escura, foi filtrada em celite, tornando-se incolor. O óleo obtido após a remoção do solvente, foi diretamente submetido a reação seguinte.

Síntese do N-(dimetoxicarbonil)-1,2-piperidinol 60⁴³.



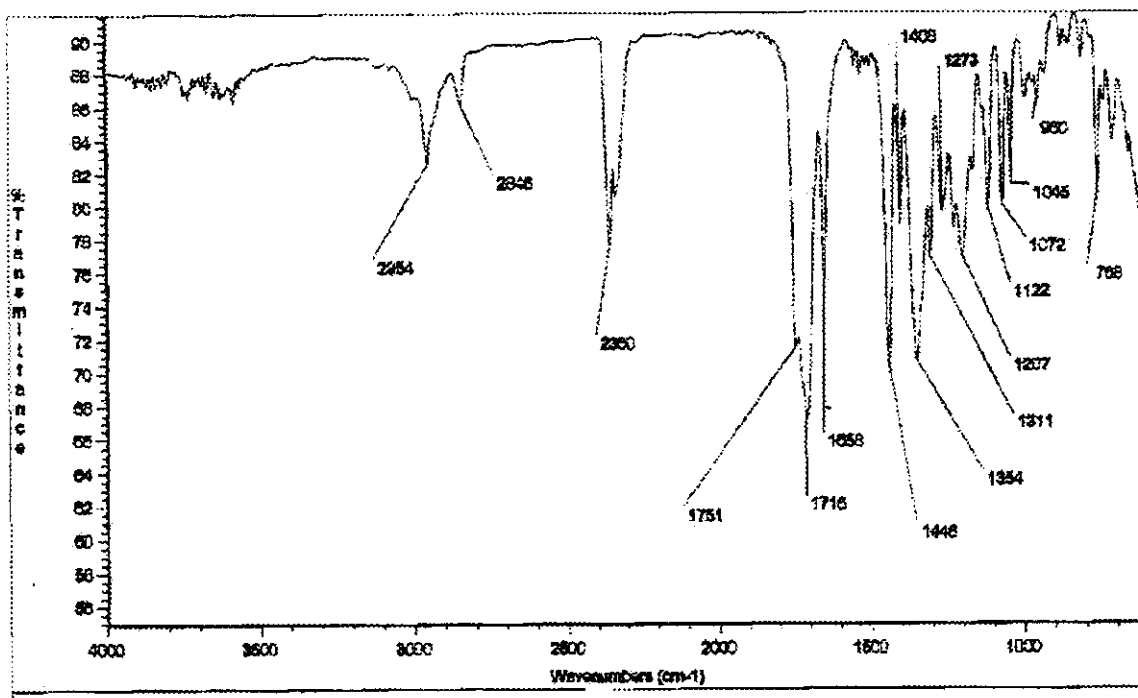
Em um balão de 100mL, 3,7g (17 mmol) da lactama 59 foram diluídas em 60mL (0,3M) de tetraidrofurano. O meio reacional foi resfriado a -78°C , e em seguida 22mL (23 mmol) de DIBAL-H 1,2M em tolueno, foram adicionados. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada fina (CCF), e após aproximadamente 2 hora foram adicionados 30 mL de solução saturada de cloreto de amônio. Quando o meio reacional atingiu a temperatura ambiente, foram adicionados 30mL de diclorometano. Ocorreu a formação de um gel, que foi filtrado em celite e lavado com diclorometano. O solvente foi retirado a vácuo e o produto foi diretamente submetido à próxima reação.

Síntese do N,2-(dimetoxicarbonil)-1,2,3,4-tetraidropiridina 61⁴¹.

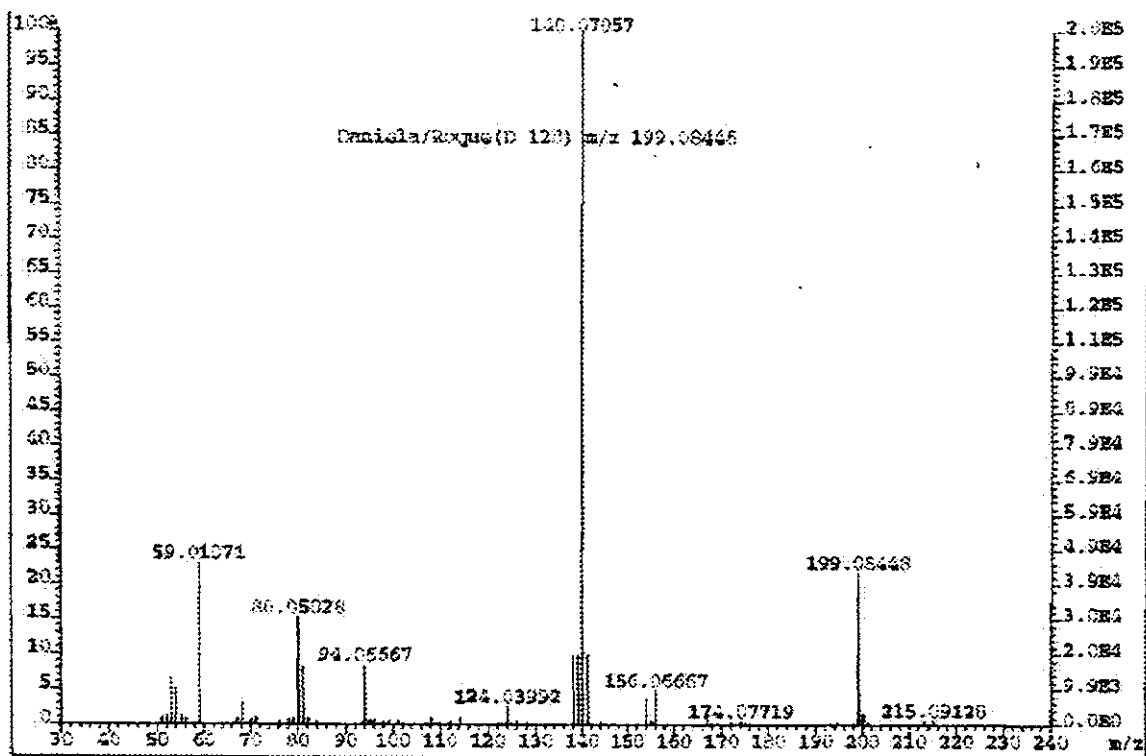


Em um balão de 100mL, 1,1g (5 mmol) do lactamol **60**, foi dissolvido em 10 mL (0,5M) de tolueno. Esta solução foi resfriada a 0°C e, em seguida, 3mL (26mmol) de 2,4 – lutidina foram adicionados. Alguns segundos depois, 1mL (6 mmol) de anidrido trifluoracético foi adicionado. Deixou-se o meio reacional atingir a temperatura ambiente, e foi mantido sob agitação por uma noite. Em seguida o meio foi aquecido a refluxo. Após 30 minutos, o meio foi resfriado a temperatura ambiente e foram adicionados 10mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. O meio reacional foi particionado em funil de separação e a fase orgânica foi então destilada à vácuo. O óleo obtido, foi submetido à cromatografia *flash* com acetato de etila 15% em hexano, (revelado em ácido fosfomolibdico). Após remoção dos eluentes, foi obtido 0,8g (35% de rendimento global) de um óleo incolor, que foi caracterizado como produto **61**.

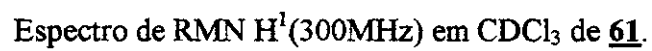
Dados espectrais: **L.V. (filme cm^{-1})** 2954, 2846, 1751, 1716, 1658, 1446, 1354, 1311, 1207, 1122, 1072, 1045, 960. **RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 6,90 (1H, 2dd, $J=9$ e 4); 4,90 (2H, m); 3,7 (6H, m); 2,40 (1H, m); 2,00 (3H, m). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 18,3 (CH_2); 23,3 (CH_2); 52,3 (CH_3); 53,1 (CH_3); 53,5 (CH); 53,9 (CH); 105,1 (CH); 124,0 (CH); 153,8 (C); 171,2 (C). **E.M. principais sinais** 199 (M^+); 140 (100%); 94 (10%); 80 (15%); 59 (25%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 199,08446; Obtido: 199,08448.



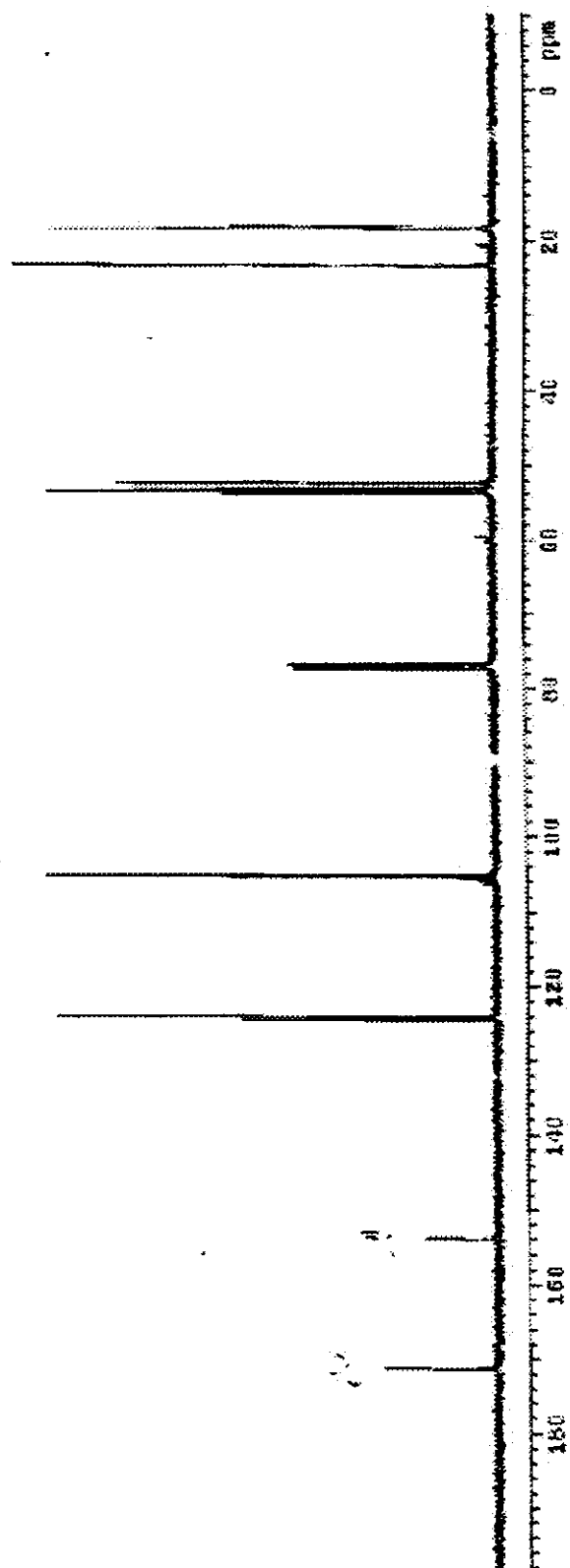
Espectro de infravermelho de 61.



Espectro de massa de 61.



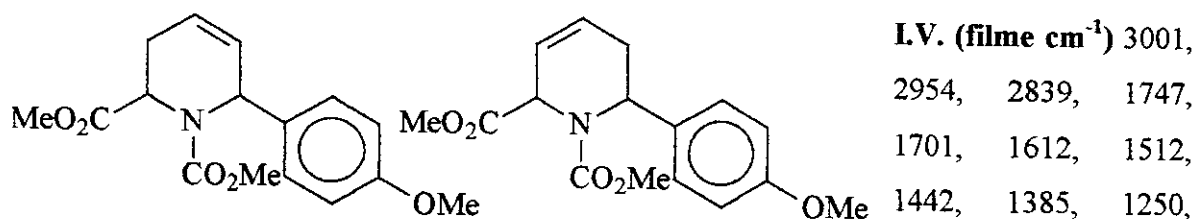
Condo 0-120 solidus02
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature:
 1-13-07
 File: solidus02
 120V0-000 1000000
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse delay 0.000 sec
 Acq. time 1.000 sec
 Width 3130.0 Hz
 011 repetitions
 Observed 018. 121.000000 MHz
 Reference 011. 000.000000 MHz
 Power 00.00
 Continuously On
 Multiz. in acquisition
 Data Processing
 Line Processing 0.0 Hz
 011 x 00000
 Total time 3 hr, 31 min, 0 sec



Espectro de RMN C¹³ (125MHz) em CDCl₃ de 61.

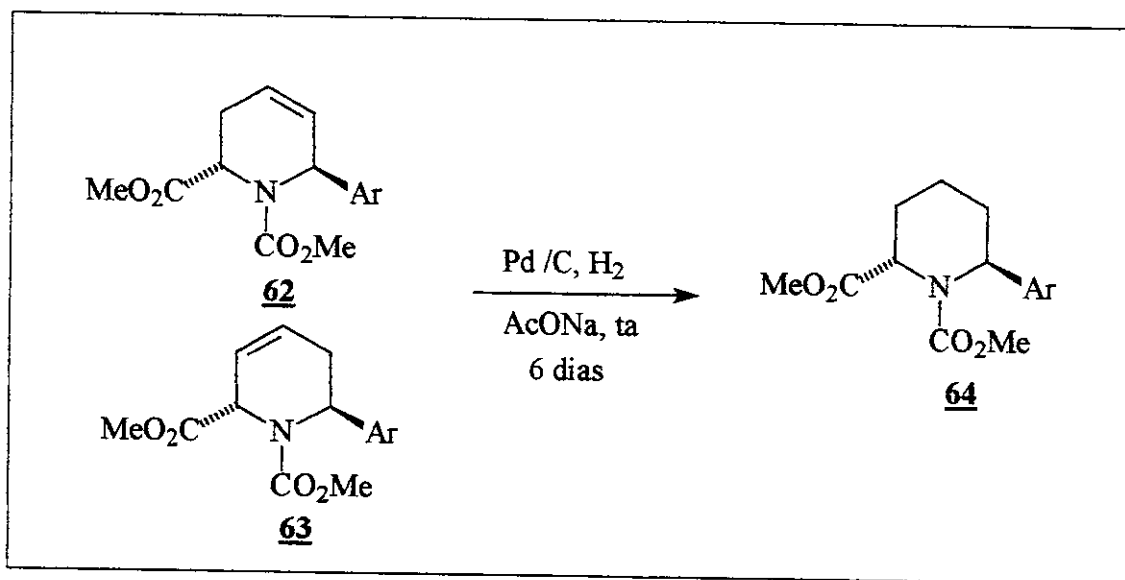
N-2-(dimetoxicarbonil)-6-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 6-tetraidropiridino 62.

N-6-(dimetoxicarbonil)-2-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 6-tetraidropiridino 63.

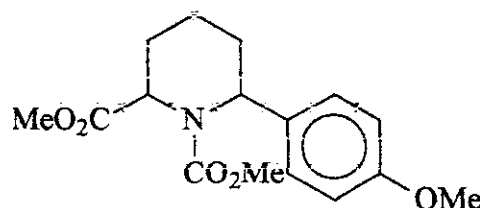


1180, 1119, 1034, 829. **RMN H^1** (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta) 7,40-6,75 (4H, m); 5,90 (1H, sl); 5,77 + 5,24 (1H, m+sl); 4,90 (1H, m); 3,78 + 3,76 (3H, 2s); 3,73 (3H, s); 3,66 (3H, s); 2,90 + 2,80 (1H, dd +sl, $J=2$ e 8); 2,45 (1H, d, $J=8$). **E.M. principais sinais** Composto A : 306 (M+1); 246 (100%); 186 (80%); 171 (50%); 159 (155%); 145 (75%), 121 (60%). Composto B: 306 (M+1); 246 (95%); 186 (50%); 171 (100%); 145 (45%). Composto C: 306 (M+1); 246 (80%); 171 (100%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 305,12632; Obtido: 305,12796.

N-2-(dimetoxicarbonil)-6-(4-metoxifenil)-1,2-piperidina 64.

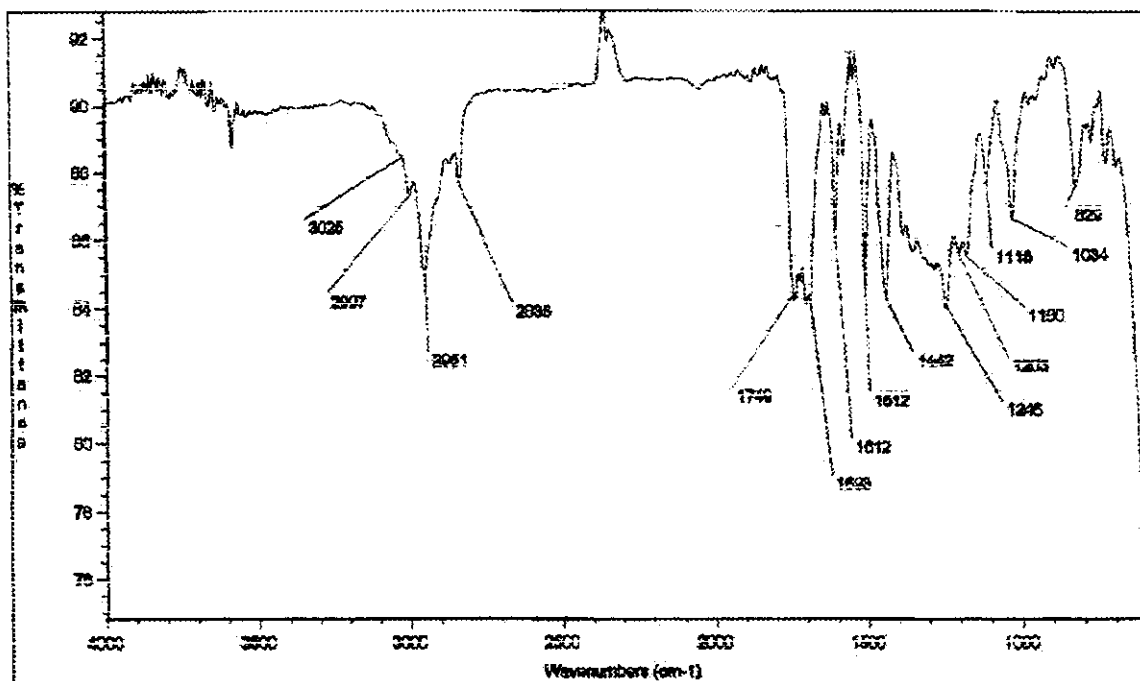


Em um balão de 25mL, 70 mg (0,22 mmol) da olefina foram dissolvidas em 3mL (0,1M) de acetato de etila. Em seguida 30 mol% de Pd/C foram adicionados a solução. A atmosfera do balão foi trocada por hidrogênio e a reação foi agitada com uma bexiga de hidrogênio até o total consumo da olefina. O acompanhamento da reação foi efetuado por cromatografia gasosa. Ao término da reação, a suspensão foi filtrada em sílica gel (~2 cm de altura), e lavada com 25mL de acetato de etila. O óleo obtido após a remoção do solvente, foi submetido à cromatografia flash em sílica gel com acetato de etila 25% em hexano (revelado em *p*-anisaldeído). Após a remoção do eluente, foram obtidos 63mg (90% de rendimento) de um óleo incolor.

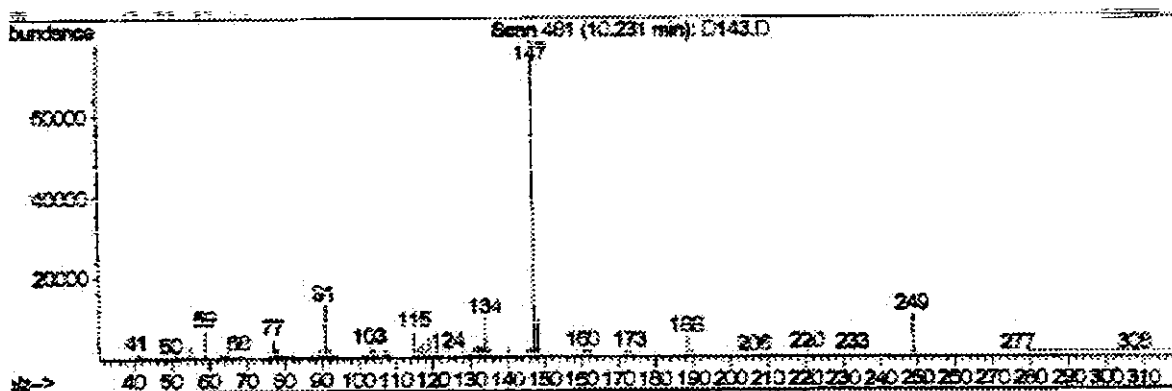


I.V. (filme cm^{-1}) 3025, 2997, 2951, 2835, 1749, 1673, 1612, 1512, 1442, 1246, 1203, 1180, 1115, 1034, 829. **RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)**

7,30-6,60 (4H, m); 5,20 (1H, t, $J=4$); 4,88-4,80 + 4,55 (1H, m + t, $J=5$); 3,81 + 3,80 (3H, 2s); 3,79 + 3,77 (3H, 2s); 3,65 + 3,50 (3H, 2s); 2,40-1,40 (6H, m). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 15,3 (CH_2); 24,5 (CH_2); 28,0 (CH_2); 52,1 (CH_3); 54,9 (CH_3); 55,0 (CH_3); 56,8 (CH); 62,7 (CH); 113,4 (CH); 113,7 (CH); 126,5 (CH); 126,8 (CH); 135,6 (C); 137,0 (C); 158,0 (C); 173,5 (C). **E.M. principais sinais** 308 (M^+); 249 (10%); 147 (100%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 307, 14197; Obtido: 307,14102.



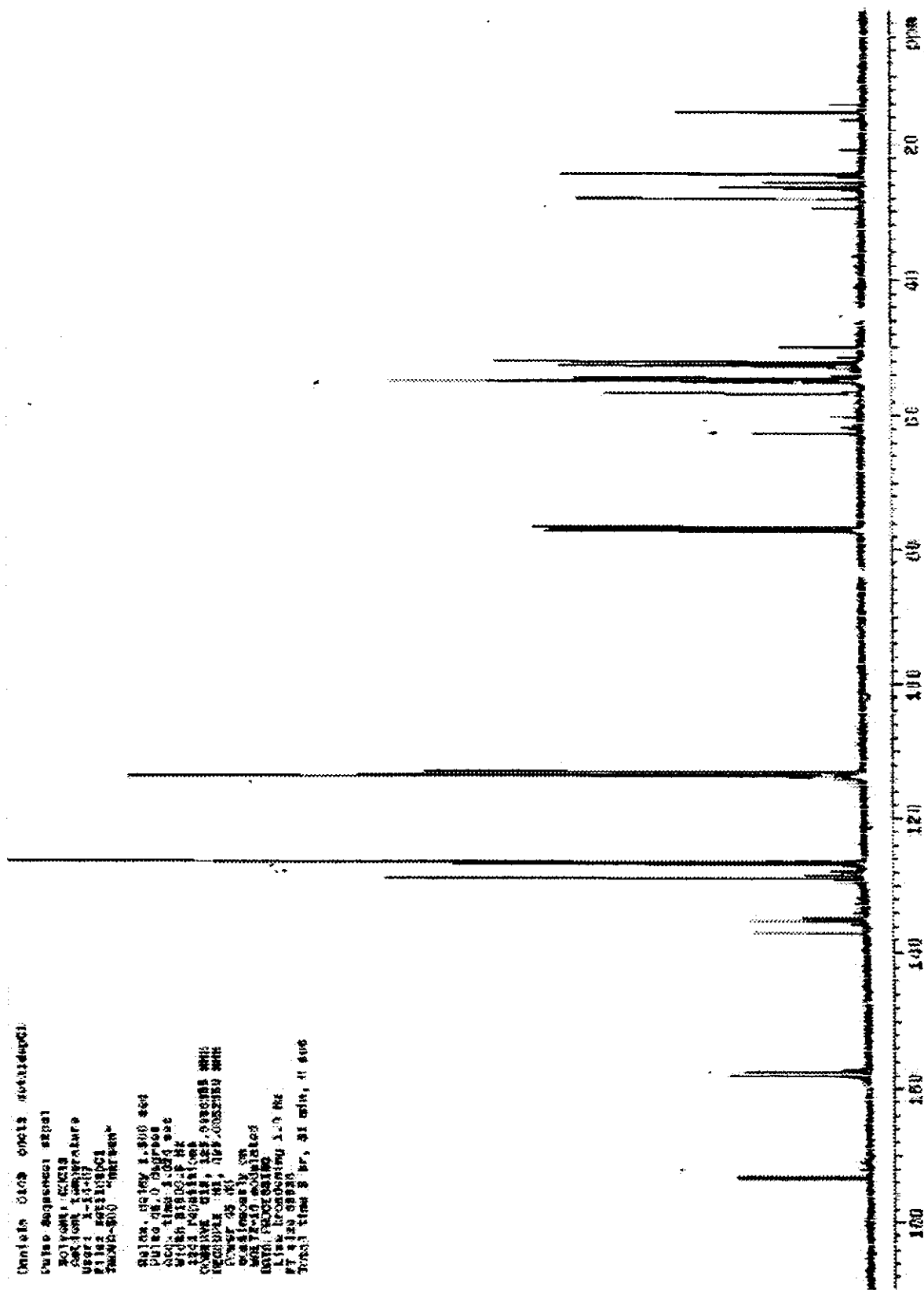
Espectro de infravermelho de 64.



Espectro de massa de 64.

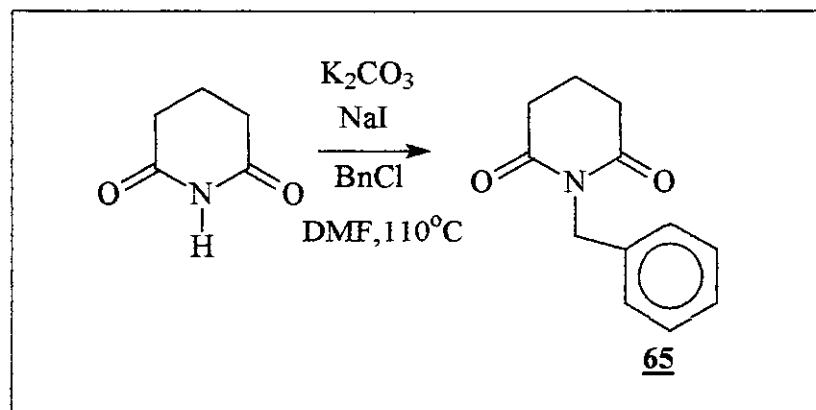


Unidade 0103 00013 000100001
 Pulse sequence: zgpg30
 SOLVENT: CDCl3
 Lock: 13C frequency
 User: J. J. J.
 Date: 01/10/01
 Time: 10:00
 Sample: 0103 00013 000100001
 Delay: 1.500 sec
 Pulse: 08.0 degrees
 Acq. time: 1.000 sec
 Width: 8192.0 Hz
 F2: 125.000 MHz
 F1: 125.000 MHz
 Convolve: 2, 125.000000 MHz
 Recycle: 1, 125.000000 MHz
 Power: 0.00
 Continuously on
 125.000 MHz
 Lock: 13C frequency
 Lock: 125.000 MHz
 FT size: 8192
 Trans: 1 time 8 hr, 31 min, 41 sec



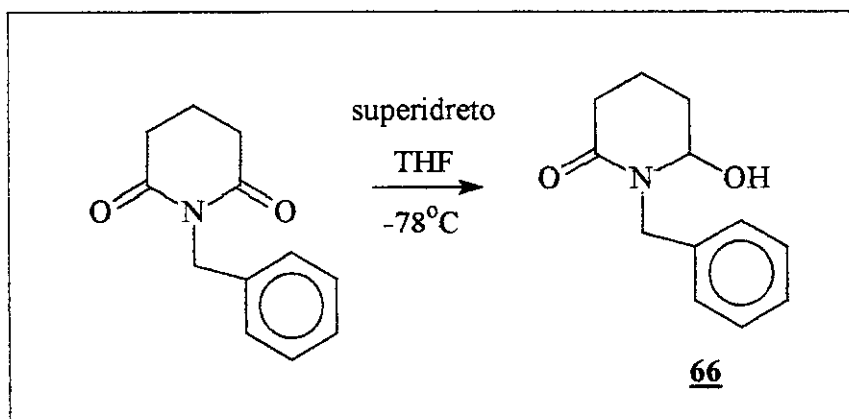
Espectro de RMN C^{13} (125MHz) em $CDCl_3$ de 64.

Síntese do N-Benzil-2,6-piperidinodiona 65.



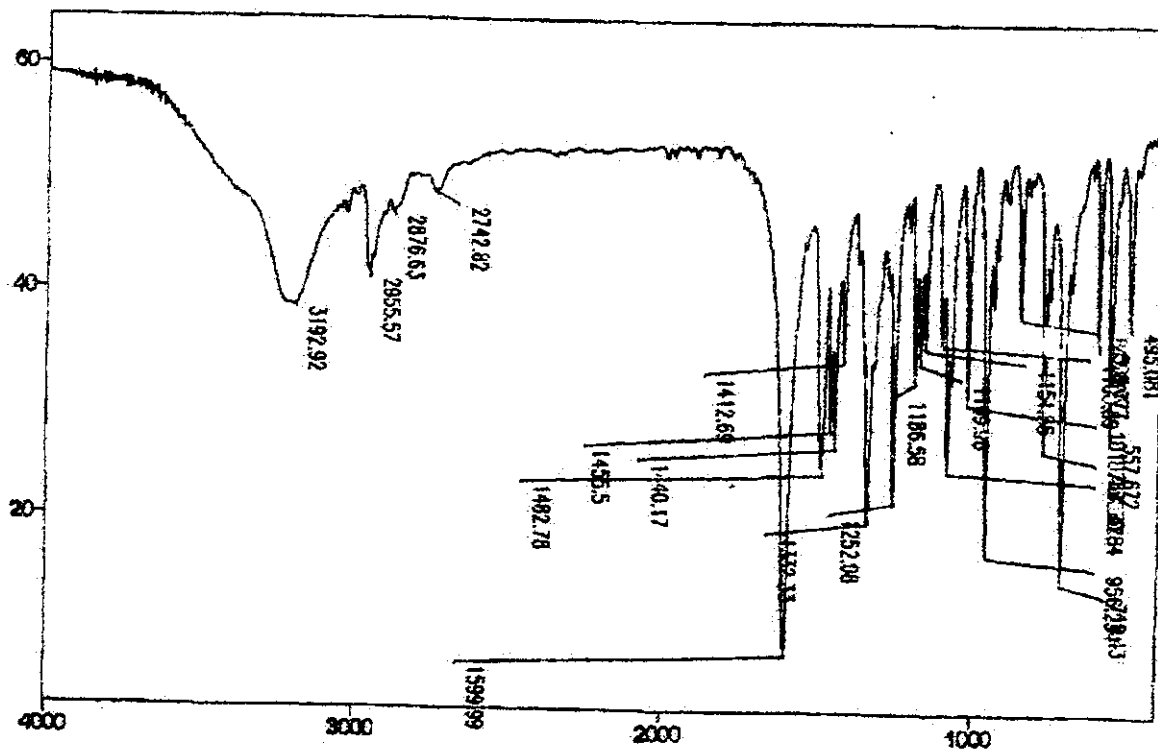
Em um balão de 250 mL, 2g (18 mmol) da glutarimida foram dissolvidas em 88mL (0,2M) de dimetilformamida. Em seguida, foram adicionados 4,8g (35 mmol) de carbonato de potássio, 0,26g (10 mol%) de iodeto de sódio e por último, 3,3mL (28 mmol) de cloreto de benzila. O meio reacional foi aquecido a $110^\circ C$. A solução tornou-se rosa. Após aproximadamente 20 horas de agitação a $110^\circ C$, a reação foi interrompida e o solvente foi removido a vácuo. O produto foi obtido na forma de um sólido amorfo que foi dissolvido em 30 mL de água e em seguida, extraído com (3 X 30 mL) de acetato de etila. O produto foi submetido, sem purificação, à reação seguinte.

Síntese do N-Benzil-hidróxi-2-piperidinona 66⁴³.

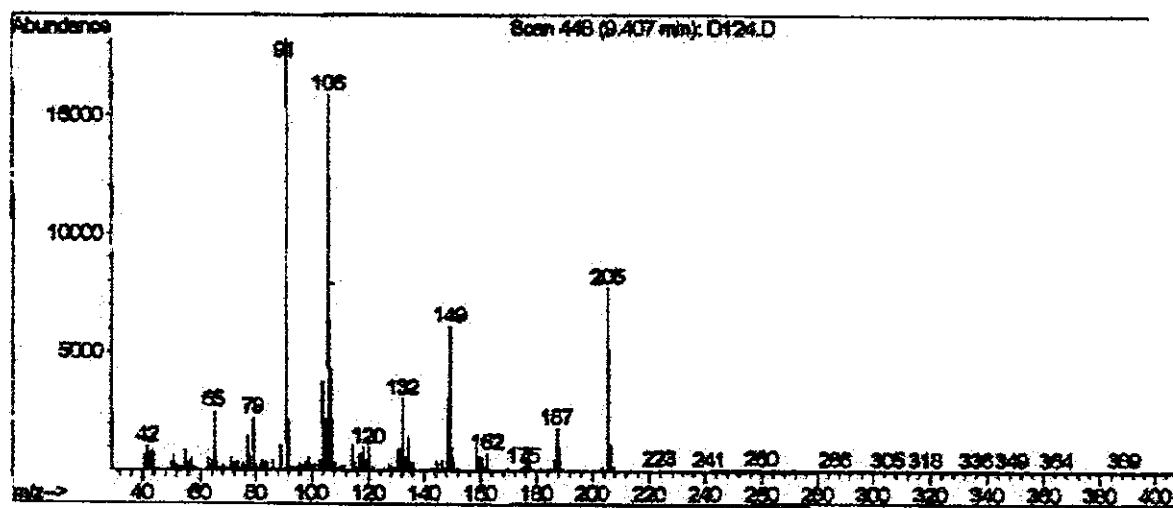


Em um balão de 100 mL, 2,6g (13 mmol) da glutarimida protegida foram dissolvidas em 52mL (0,25M) de tetraidrofurano. A solução foi resfriada a -78°C . Em seguida, 16mL (15 mmol) de superidreto (trietil boroidreto de lítio) 1M em hexano, foram adicionados. Após aproximadamente 1,5 horas, 40 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio foram adicionados. Deixou-se o meio atingir a temperatura ambiente. O produto foi extraído com (3 X 40mL) de diclorometano. A fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido a vácuo. O óleo obtido, foi submetido à cromatografia *flash* com acetato de etila 60% em hexano, (revelado em ácido fosfomolibdico). Após remoção dos eluentes, foram obtidos 2,5g (70% de rendimento nas duas etapas) de um óleo transparente, que foi caracterizado como produto **66**.

Dados espectrais: **L.V. (pastilha cm^{-1})** 3192; 2955; 2876; 1599; 1482; 1455; 1440; 1412; 1332; 1252; 1186; 1169; 1018. **RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,25 (5H, m); 5,13 (1H, d, $J=15$); 4,88 (1H, q, $J=4$ e 7); 4,23 + 4,05 (1H, 2d, $J=15$ e 7); 2,40 (2H, m); 2,10 (1H, m); 1,80 (3H, m). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 15,8 (CH_2); 30,9 (CH_2); 32,4 (CH_2); 46,8 (CH_2); 78,6 (CH); 127,2 (CH); 127,9 (CH); 128,5 (CH); 137,4 (C); 170, 5 (C). **E.M. principais sinais** 205 (M⁺); 177 (20%); 149 (40%); 106 (100%); 91 (90%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 205,11028; Obtido: 205,11283.

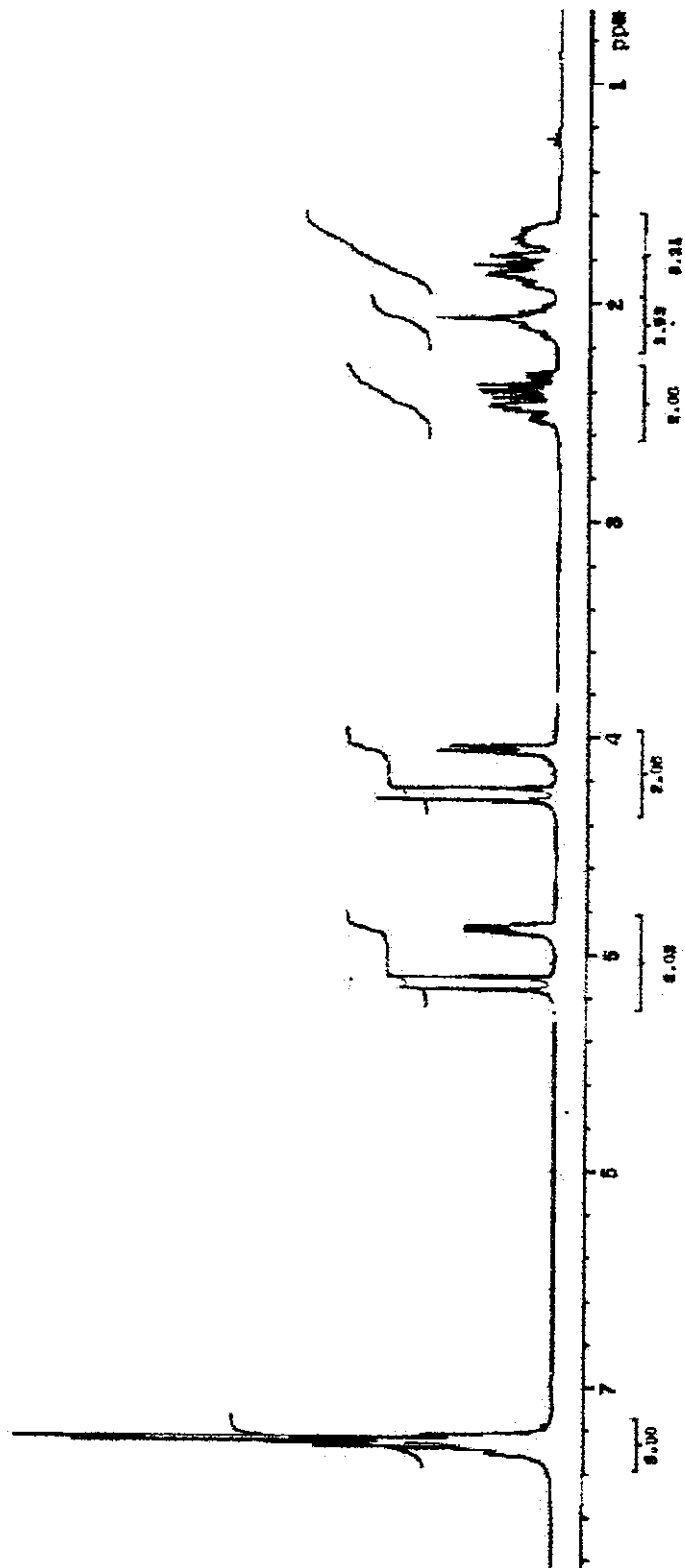


Espectro de infravermelho de 66.



Espectro de massa de 66.

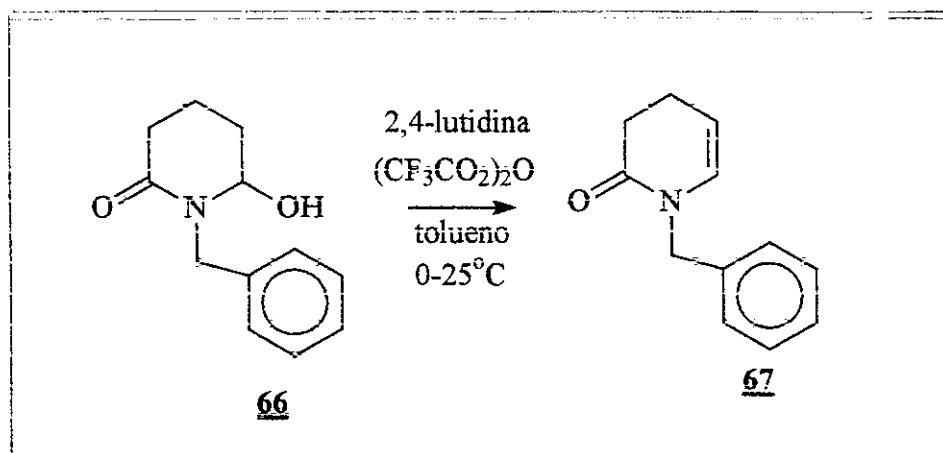
THE



Espectro de RMN H^1 (300MHz) em $CDCl_3$ de **66**.

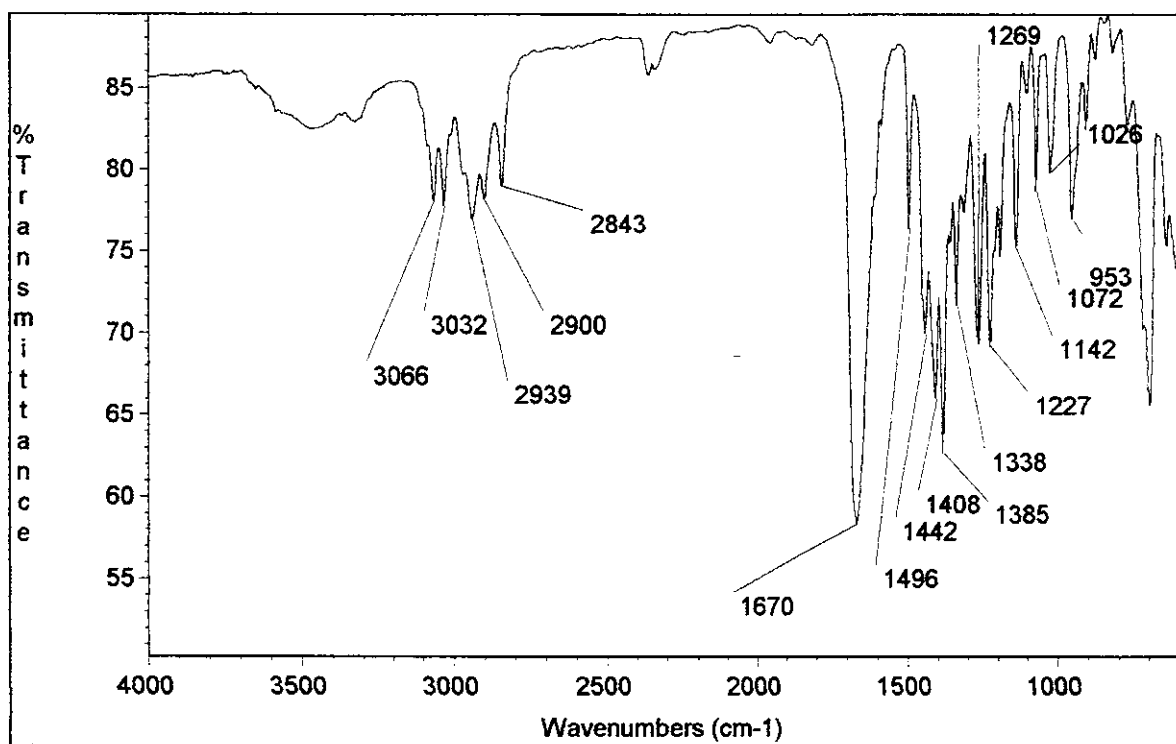
[illegible]

Síntese do N-Benzil-1, 2, 3, 4-tetraidro-2-piridinona 67⁴¹.

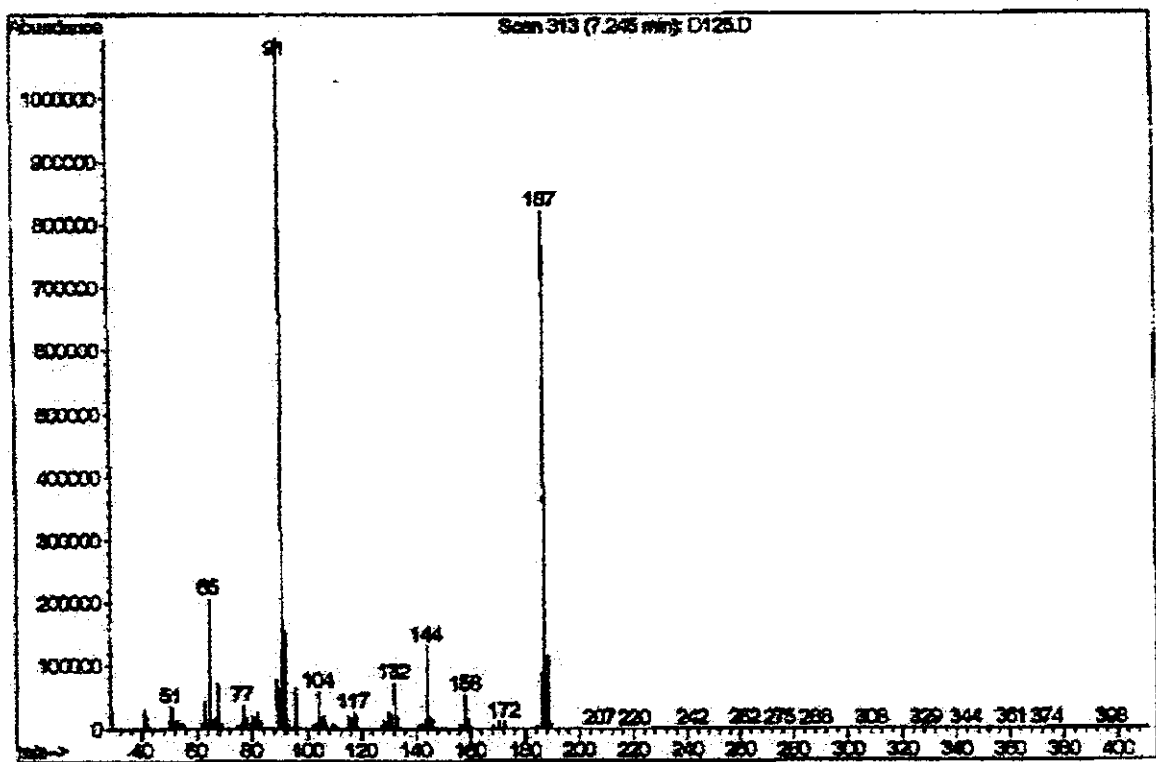


Em um balão de 50mL, 1,8g (8 mmol) do lactamol **66**, foi dissolvido em 17 mL (0,5M) de tolueno. Esta solução foi resfriada a 0°C e, em seguida, 4,8mL (42mmol) de 2,4-lutidina foram adicionados. Alguns segundos depois, 1,6mL (11 mmol) de anidrido trifluoracético foi adicionado. Deixou-se o meio reacional atingir a temperatura ambiente e foi mantido sob agitação por uma noite. Em seguida o meio foi aquecido a refluxo. Após 30 minutos, o meio foi resfriado a temperatura ambiente e foram adicionados 20mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. O meio reacional foi particionado em funil de separação e a fase orgânica foi então destilada a vácuo. O óleo obtido, foi submetido a cromatografia *flash* com acetato de etila 20% em hexano, (revelado em ácido fosfomolibdico). Após remoção dos eluentes, foi obtido 1,4g (90% de rendimento) de um óleo incolor, que foi caracterizado como produto **67**.

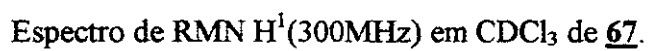
Dados espectrais: I.V. (pastilha cm^{-1}) 3066, 3032, 2939, 2900 2843, 1670, 1496, 1442, 1408, 1385, 1338, 1142, 1072. RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta) 7,30 (5H, m); 6,00 (1H, dt $J=2$); 5,12 (1H, m); 4,67 (2H, s); 2,58 (2H, t, $J=8$); 2,35 (2H, m). RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta) 20,3 (CH_2); 31,3 (CH_2); 48,7 (CH_2); 106,4 (CH); 127,3 (CH); 127,5 (CH); 128,5 (CH); 129,4 (CH); 137,1 (C); 169,3 (C). E.M. principais sinais 187 (M^+); 144 (10%); 91 (100%); 65 (20%). Espectrometria de Massa de Alta Resolução Calculado: 187,09971; Obtido: 187,09971.



Espectro de infravermelho de 67.



Espectro de massa de 67.

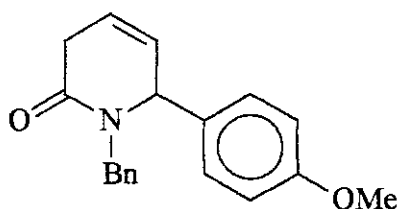


Temp. 25.0 C / 77.0 F
Wt. 1.10 g
Pilot: 100-1000
100-1000

Relax. delay 1.00 sec
Pulse 48.0 degrees
Avg. time 1.00 sec
Width 3100.0 Hz
100 repetitions
Operating 100.000000 MHz
Frequency 100.000000 MHz
Power 20 dB
Continuously on
Wave 100000000
Data processing
Time broadening 1.0 Hz
PT also 100000000
Total time 2 hr, 51 min, 0 sec

191

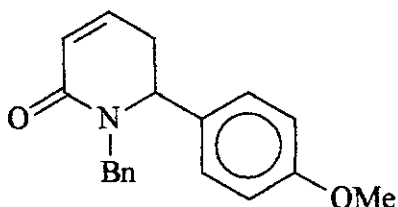
N-(benzil)-6-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 6-tetraidro-2-piridinona 68.



I.V. (filme cm^{-1}), principais sinais 3030, 2933, 2837, 1645, 1633, 1608, 1512, 1452, 1248, 1176, 1032, 831.

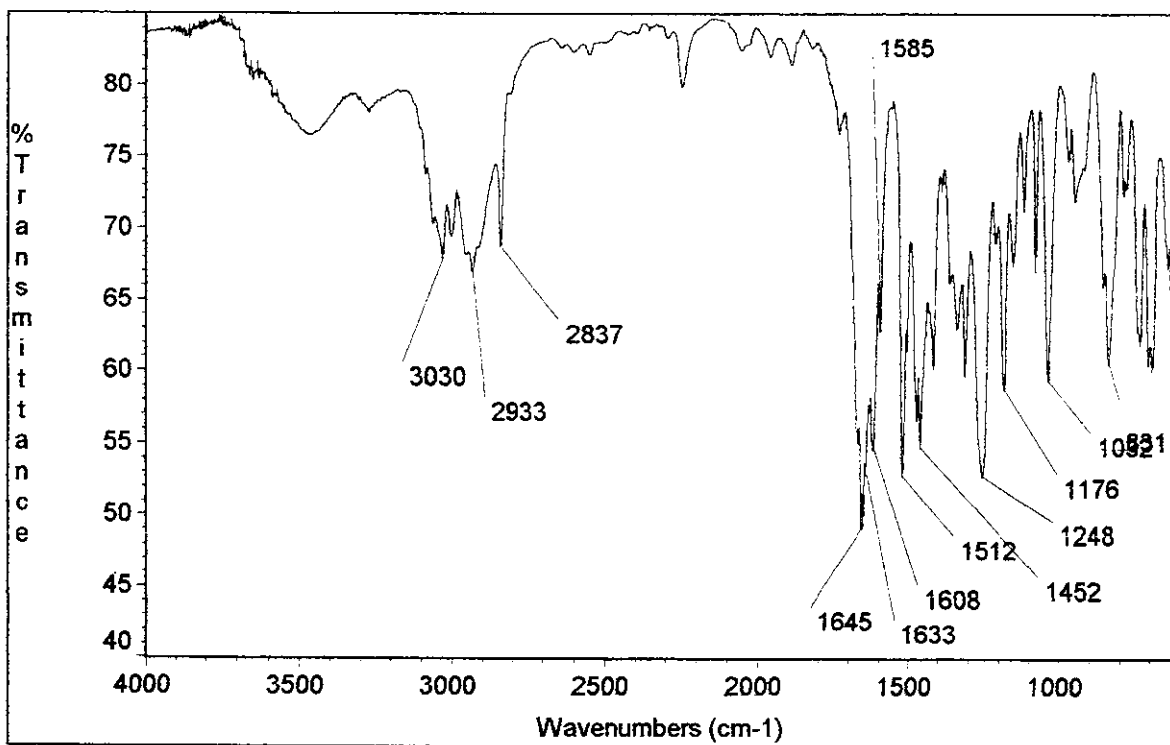
RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz, ta) 7,40-7,22 (5H, m); 7,18-1,10 (2H, m); 6,98- 6,89 (2H, m); 5,80 (1H, m); 5,70 (1H, m); 5,65 (1H, d, $J=15$); 4,80 (1H, m), 3,86 (3H, s); 3,50 (1H, d, $J=15$); 3,35-3,20 (2H, m). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 32,0 (CH_2); 45,9 (CH_2); 55,2 (CH_3); 60,8 (CH); 114,2 (2CH); 119,9 (CH); 126,3 (CH); 127,1 (CH); 127,9 (2CH); 128,1 (2CH); 128,4 (2CH); 131,8 (C); 136,5 (C); 159,2 (C); 167,2 (C). **E.M. principais sinais** 294 (M^+); 188(5%); 160 (90%); 159 (45%); 91 (100%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 293,14158; Obtido: 293,14156.

N-(benzil)-2-(4-metoxifenil)-1, 2, 3, 6-tetraidro-6-piridinona 69.

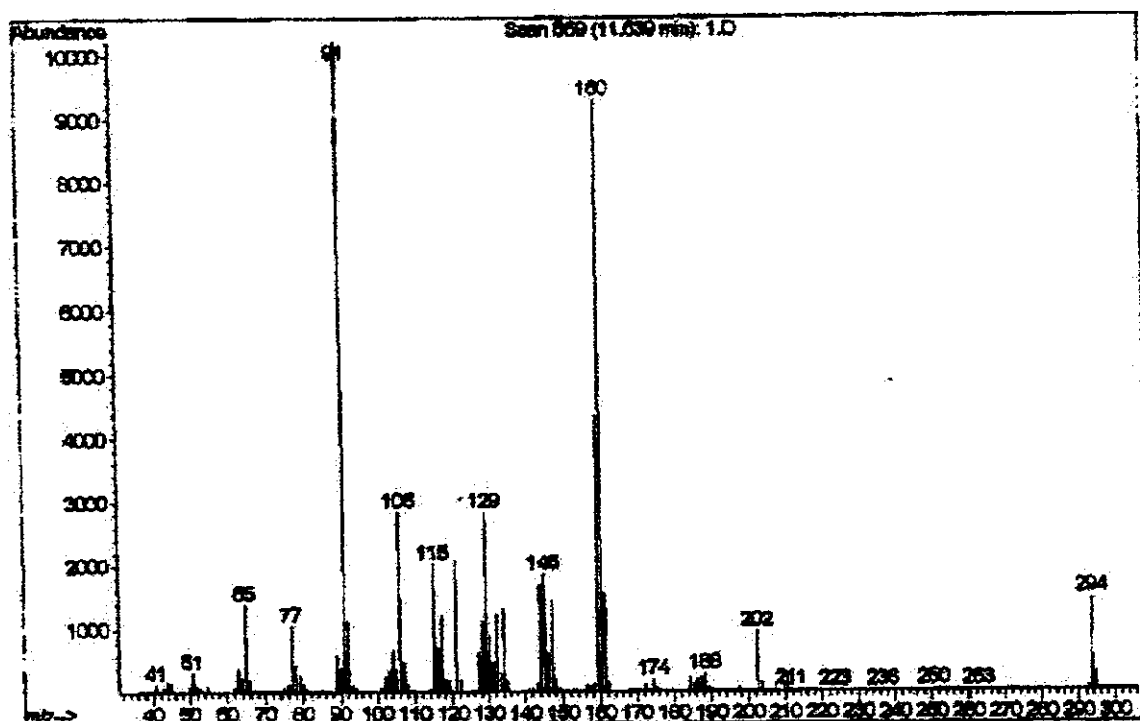


I.V. (filme cm^{-1}) 3030, 2935, 2837, 1666, 1614, 1512, 1452, 1250, 1180, 1140, 1030, 968. **RMN ^1H (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,40 –7,20 (5H, m); 7,05 (2H, dd, $J=2$

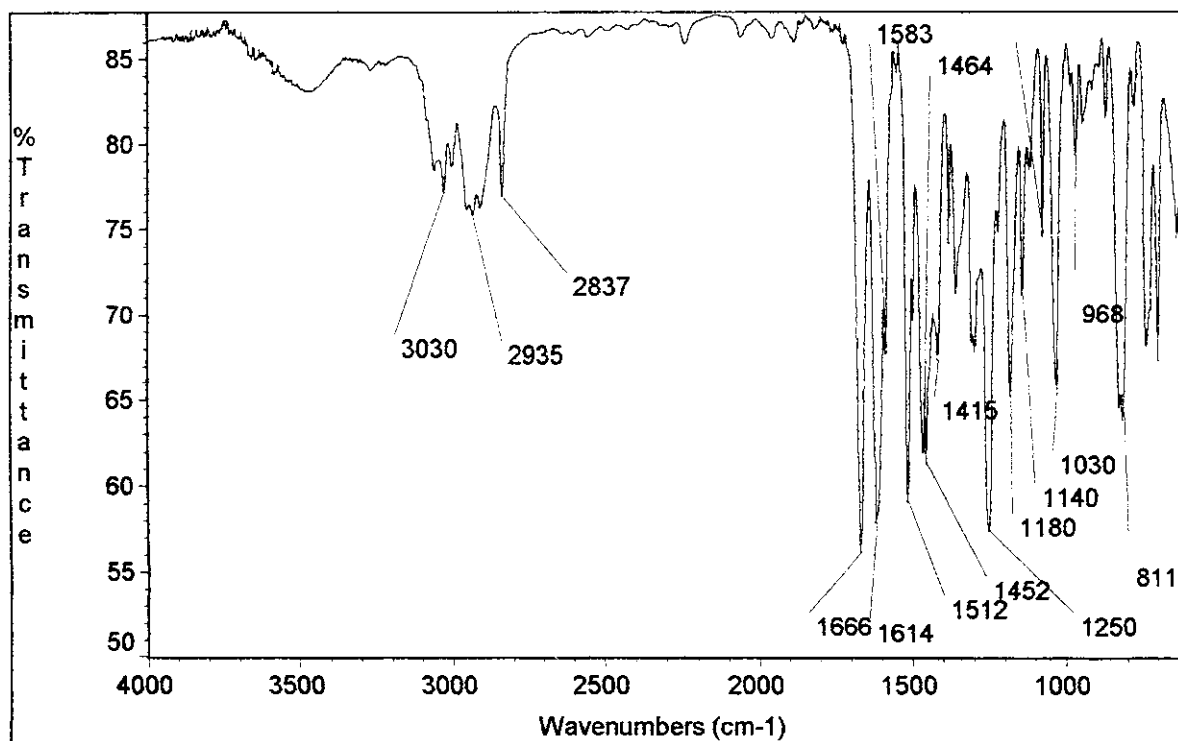
e 8); 6,90 (2H, dt, $J=2$ e 9); 6,30 (1H, m); 6,10 (1H, dd, $J=2$ e 10); 5,60 (1H, d, $J=15$); 4,50 (1H, dd, $J=2$ e 8) 3,78 (3H, s); 3,50 (1H, d, $J=15$); 3,00-2,80 (1H, m); 2,42 (1H, 2dd, $J=2,5$ e 6). **RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 32,4 (CH_2); 47,4 (CH_2); 55,2 (CH_3); 56,6 (CH); 113,8 (2CH); 125,0 (CH); 127,1 (CH); 127,5 (2CH); 127,8 (2CH); 128,4 (2CH); 131,8 (C); 136,4 (CH); 137,5 (C); 158,9 (C); 164,2 (C). **E.M. principais sinais** 294 (M^+); 188 (70%); 159 (50%); 121 (70%); 91 (100%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 293,14158; Obtido: 293,14197.



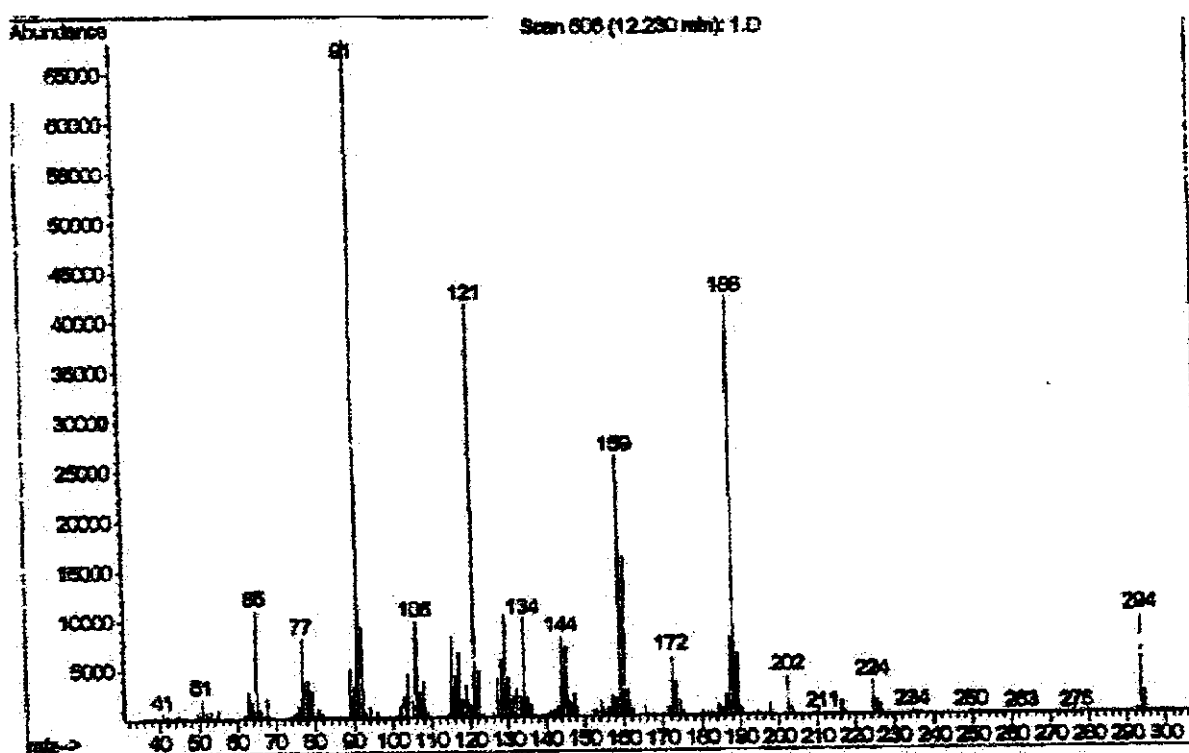
Espectro de infravermelho de 68.



Espectro de massa de 68.

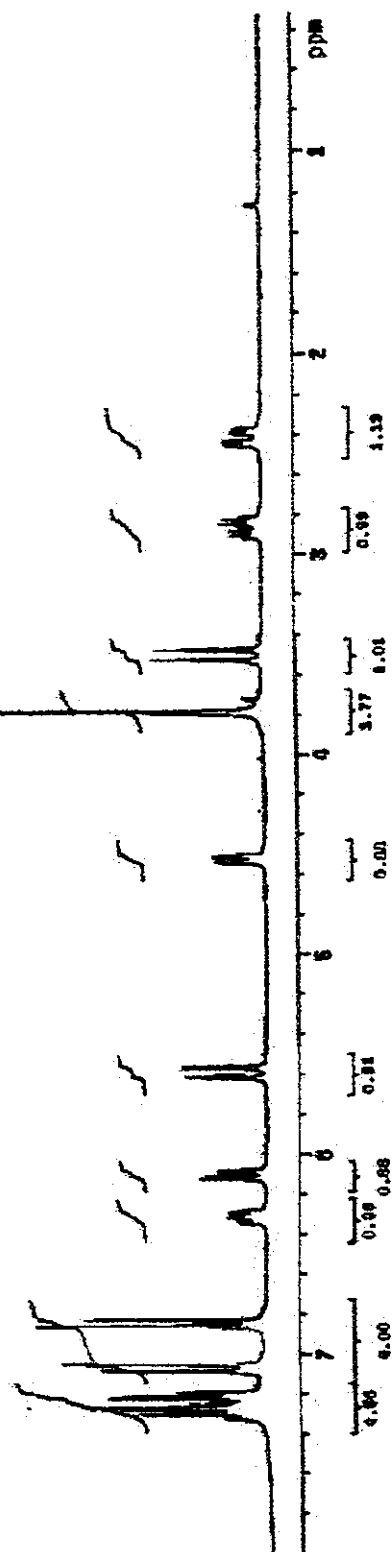


Espectro de infravermelho de 69.



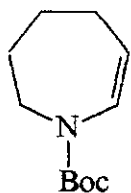
Espectro de massa de 69.

100-443887-1



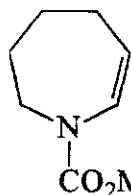
Espectro de RMN H^1 (300MHz) em $CDCl_3$ de **69**.

N-(*tert*-Butoxicarbonil)-2,3,4,5-tetraidroazepina 76 Sintetizado de acordo com a metodologia desenvolvida no grupo de pesquisa por Denílson Oliveira^{41,42,43} em sua tese de doutorado defendida em 1998.



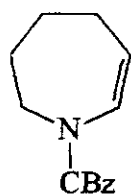
I.V. (filme cm^{-1}) 2978, 2931, 2862, 1699, 1653, 1456, 1367, 1254, 1163, 1117. (CCl_4 , δ , ppm, 500 MHz, ta) 6,40 (1H, sl); 4,82 (1H, sl); 3,61 (1H, t, $J=6$); 2,20 (2H, m); 1,75 (4H, m); 1,45 (9H, s). (CCl_4 , δ , ppm, 125 MHz, ta) 25,9 (2CH₂), 26,7 (CH₂); 28,9 (CH₃); 47,0 (CH); 79,8 (C); 113,2 (CH); 131,6 (CH); 152,8 (C). **E.M. principais sinais.** 197 (M⁺), 141 (100%), 126 (60%), 82 (80%); 57 (40%).

N-(Metoxycarbonil)-2,3,4,5-tetraidroazepina 77 Sintetizado de acordo com a metodologia desenvolvida no grupo de pesquisa por Denílson Oliveira^{41,42,43} em sua tese de doutorado defendida em 1998.



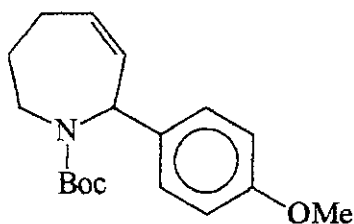
I.V. (filme cm^{-1}) 2931, 2860, 1712, 1651, 1446, 1406, 1367, 1275, 1188, 1117, 1018. (CCl_4 , δ , ppm, 500 MHz, ta) 6,40 (1H, m); 4,90 (1H, m); 3,70 (3H, s); 3,64 (1H, d, $J=6$); 2,20 (2H, m); 1,75 (4H, m). (CCl_4 , δ , ppm, 125 MHz, ta) 25,1 (CH₂), 26,1 (CH₂); 28,0 (CH₂); 47,0 (CH); 52,3 (CH₃); 113,8 (CH); 130,4 (CH); 153,6 (C). **E.M. principais sinais** 155 (M⁺), 140 (100%).

Benzil 2,3,4 5 tetraidro-1H-1-azepinocarboxilato 78 Sintetizado de acordo com a metodologia desenvolvida no grupo de pesquisa por Denílson Oliveira^{41,42,43} em sua tese de doutorado defendida em 1998.



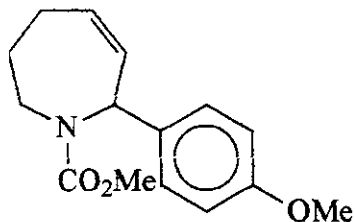
I.V. (filme cm^{-1}) 3033, 2929, 2860, 1714, 1699, 1653, 1506, 1410, 1348, 1273, 1213, 1113. (CCl_4 , δ , ppm, 500 MHz, ta) 7,30 (5H, m); 6,50 (1H, sl); 5,05 (2H, s); 4,85 (1H, m); 3,65 (1H, m); 2,15 (2H, m); 1,78 (4H, m). (CCl_4 , δ , ppm, 125 MHz, ta) 25,1 (CH₂), 26,1 (CH₂); 27,9 (CH₂); 47,2 (CH); 66,8 (CH₂); 114,1 (CH); 127,6 (CH); 127,7 (CH); 128,1 (CH); 130,2 (CH); 136,5 (C); 153,1 (C). **E.M. principais sinais** 231 (M⁺), 91 (100%).

***N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-7-(4-metoxifenil)-2, 3, 4, 7-tetraidroazepina 79a.**

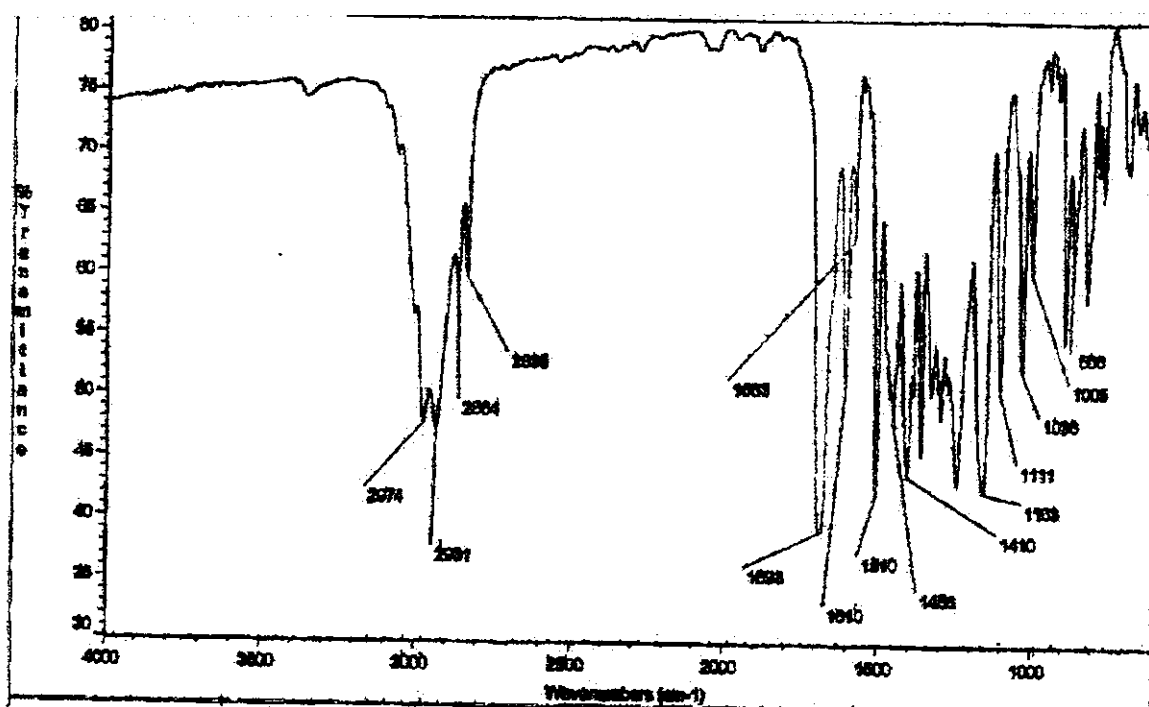


I.V. (filme cm^{-1}) 2974, 2931, 2864, 1693, 1610, 1583, 1510, 1456, 1410, 1163, 1111, 1005, 866. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 300 MHz, ta)** 7,20 (2H, d, $J=9$); 6,75 (5H, d, $J=9$); 6,06 (1H, sl); 5,85 (1H, m); 5,74 (1H, 2sl); 3,36 (3H, s); 3,52 (1H, m); 2,81 (1H, m); 2,30 (1H, m); (2,09 (1H, m); 1,82 (1H, m); 1,60 (1H, m); 1,48 (9H, s). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 75 MHz, ta)** 24,7 (CH_2); 26,1 (CH_2); 28,4 (CH_3); 41,2 (CH_2); 54,4 (CH_3); 78,4 (C); 113,4 (4CH); 128,8 (CH); 130,4 (CH); 123,4 (CH); 141,0 (C); 154,7 (C); 158,5 (C). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 303,18344; Obtido: 303,18275.

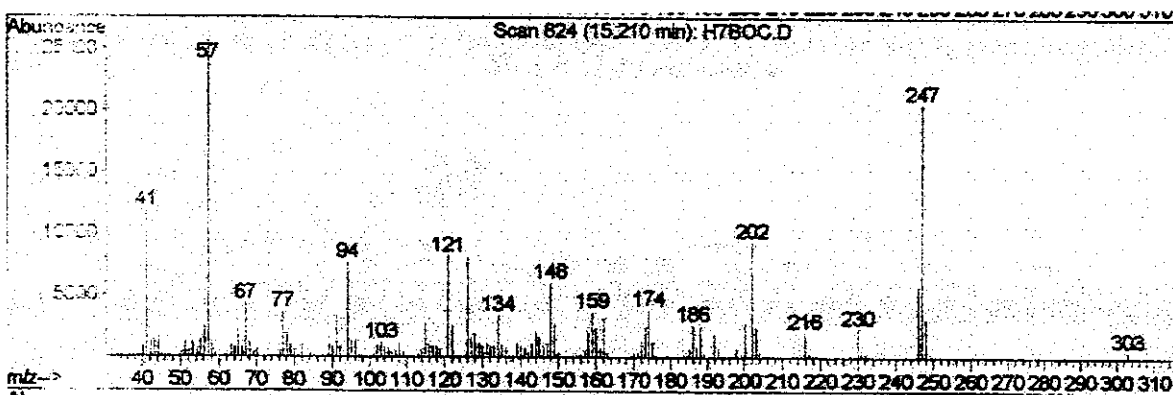
***N*-(metoxicarbonil)-7-(4-metoxifenil)-2, 3, 4, 7-tetraidroazepina 79b.**



I.V. (filme cm^{-1}) 2297, 2951, 2835, 1699, 1610, 1583, 1510, 1442, 1406, 1248, 1173, 1115, 1034, 822. **RMN H^1 (CCl_4 , δ , ppm, 500 MHz, ta)** 7,20 (2H, m); 6,75 (2H, d, $J=8$); 6,10 (1H, sl); 5,90 (1H, sl); 6,74 (1H, d, $J=8$); 3,77+3,70 (3H, s); 2,85 (2H, m); 2,35 (1H, m); 2,15 (1H, m); 1,85 (1H, m); 1,70 (1H, m). **RMN C^{13} (CCl_4 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 25,6 (CH_2); 26,7 (CH_2); 41,3 (CH_2); 52,2 (CH_3); 54,5 (CH_3); 113,4 (CH); 128,6 (CH); 128,9 (CH); 129,0-131,8 (4CH); 140,0 (C); 155,5 (C); 158,6 (C). **E.M. principais sinais** 261 (M^+); 106 (100%); 176 (75%); 134 (90%); 121 (91%); 91 (50%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado : 261,13649; Obtido: 261,13591.



Espectro de infravermelho de 79a.



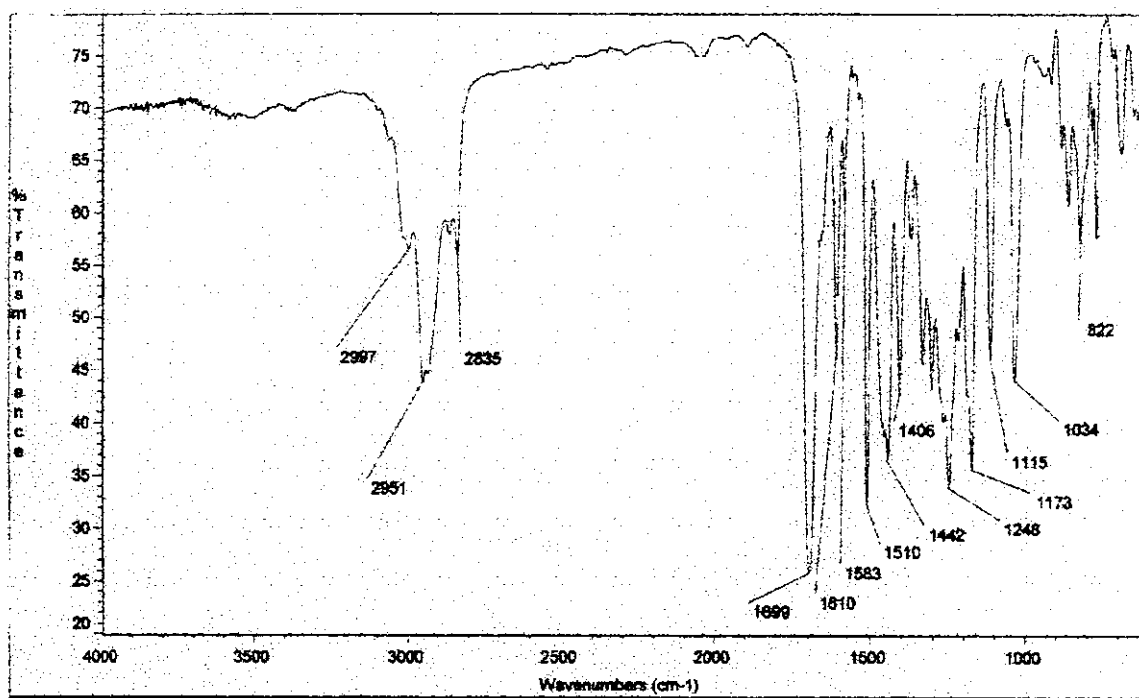
Espectro de massa de 79a.

Datafile: Nuss 7, C014, Ag01/05p4
 Pulse sequence: uspf1
 Solvent: DMSO
 Acquisition temperature: 300.2 K
 F1: 500 MHz
 F2: 500 MHz
 P1: 12.00 sec
 P2: 1.00 sec
 P3: 1.00 sec
 P4: 1.00 sec
 P5: 1.00 sec
 P6: 1.00 sec
 P7: 1.00 sec
 P8: 1.00 sec
 P9: 1.00 sec
 P10: 1.00 sec
 P11: 1.00 sec
 P12: 1.00 sec
 P13: 1.00 sec
 P14: 1.00 sec
 P15: 1.00 sec
 P16: 1.00 sec
 P17: 1.00 sec
 P18: 1.00 sec
 P19: 1.00 sec
 P20: 1.00 sec
 P21: 1.00 sec
 P22: 1.00 sec
 P23: 1.00 sec
 P24: 1.00 sec
 P25: 1.00 sec
 P26: 1.00 sec
 P27: 1.00 sec
 P28: 1.00 sec
 P29: 1.00 sec
 P30: 1.00 sec
 P31: 1.00 sec
 P32: 1.00 sec
 P33: 1.00 sec
 P34: 1.00 sec
 P35: 1.00 sec
 P36: 1.00 sec
 P37: 1.00 sec
 P38: 1.00 sec
 P39: 1.00 sec
 P40: 1.00 sec
 P41: 1.00 sec
 P42: 1.00 sec
 P43: 1.00 sec
 P44: 1.00 sec
 P45: 1.00 sec
 P46: 1.00 sec
 P47: 1.00 sec
 P48: 1.00 sec
 P49: 1.00 sec
 P50: 1.00 sec
 P51: 1.00 sec
 P52: 1.00 sec
 P53: 1.00 sec
 P54: 1.00 sec
 P55: 1.00 sec
 P56: 1.00 sec
 P57: 1.00 sec
 P58: 1.00 sec
 P59: 1.00 sec
 P60: 1.00 sec
 P61: 1.00 sec
 P62: 1.00 sec
 P63: 1.00 sec
 P64: 1.00 sec
 P65: 1.00 sec
 P66: 1.00 sec
 P67: 1.00 sec
 P68: 1.00 sec
 P69: 1.00 sec
 P70: 1.00 sec
 P71: 1.00 sec
 P72: 1.00 sec
 P73: 1.00 sec
 P74: 1.00 sec
 P75: 1.00 sec
 P76: 1.00 sec
 P77: 1.00 sec
 P78: 1.00 sec
 P79: 1.00 sec
 P80: 1.00 sec
 P81: 1.00 sec
 P82: 1.00 sec
 P83: 1.00 sec
 P84: 1.00 sec
 P85: 1.00 sec
 P86: 1.00 sec
 P87: 1.00 sec
 P88: 1.00 sec
 P89: 1.00 sec
 P90: 1.00 sec
 P91: 1.00 sec
 P92: 1.00 sec
 P93: 1.00 sec
 P94: 1.00 sec
 P95: 1.00 sec
 P96: 1.00 sec
 P97: 1.00 sec
 P98: 1.00 sec
 P99: 1.00 sec
 P100: 1.00 sec
 P101: 1.00 sec
 P102: 1.00 sec
 P103: 1.00 sec
 P104: 1.00 sec
 P105: 1.00 sec
 P106: 1.00 sec
 P107: 1.00 sec
 P108: 1.00 sec
 P109: 1.00 sec
 P110: 1.00 sec
 P111: 1.00 sec
 P112: 1.00 sec
 P113: 1.00 sec
 P114: 1.00 sec
 P115: 1.00 sec
 P116: 1.00 sec
 P117: 1.00 sec
 P118: 1.00 sec
 P119: 1.00 sec
 P120: 1.00 sec
 P121: 1.00 sec
 P122: 1.00 sec
 P123: 1.00 sec
 P124: 1.00 sec
 P125: 1.00 sec
 P126: 1.00 sec
 P127: 1.00 sec
 P128: 1.00 sec
 P129: 1.00 sec
 P130: 1.00 sec
 P131: 1.00 sec
 P132: 1.00 sec
 P133: 1.00 sec
 P134: 1.00 sec
 P135: 1.00 sec
 P136: 1.00 sec
 P137: 1.00 sec
 P138: 1.00 sec
 P139: 1.00 sec
 P140: 1.00 sec
 P141: 1.00 sec
 P142: 1.00 sec
 P143: 1.00 sec
 P144: 1.00 sec
 P145: 1.00 sec
 P146: 1.00 sec
 P147: 1.00 sec
 P148: 1.00 sec
 P149: 1.00 sec
 P150: 1.00 sec
 P151: 1.00 sec
 P152: 1.00 sec
 P153: 1.00 sec
 P154: 1.00 sec
 P155: 1.00 sec
 P156: 1.00 sec
 P157: 1.00 sec
 P158: 1.00 sec
 P159: 1.00 sec
 P160: 1.00 sec
 P161: 1.00 sec
 P162: 1.00 sec
 P163: 1.00 sec
 P164: 1.00 sec
 P165: 1.00 sec
 P166: 1.00 sec
 P167: 1.00 sec
 P168: 1.00 sec
 P169: 1.00 sec
 P170: 1.00 sec
 P171: 1.00 sec
 P172: 1.00 sec
 P173: 1.00 sec
 P174: 1.00 sec
 P175: 1.00 sec
 P176: 1.00 sec
 P177: 1.00 sec
 P178: 1.00 sec
 P179: 1.00 sec
 P180: 1.00 sec
 P181: 1.00 sec
 P182: 1.00 sec
 P183: 1.00 sec
 P184: 1.00 sec
 P185: 1.00 sec
 P186: 1.00 sec
 P187: 1.00 sec
 P188: 1.00 sec
 P189: 1.00 sec
 P190: 1.00 sec
 P191: 1.00 sec
 P192: 1.00 sec
 P193: 1.00 sec
 P194: 1.00 sec
 P195: 1.00 sec
 P196: 1.00 sec
 P197: 1.00 sec
 P198: 1.00 sec
 P199: 1.00 sec
 P200: 1.00 sec
 P201: 1.00 sec
 P202: 1.00 sec
 P203: 1.00 sec
 P204: 1.00 sec
 P205: 1.00 sec
 P206: 1.00 sec
 P207: 1.00 sec
 P208: 1.00 sec
 P209: 1.00 sec
 P210: 1.00 sec
 P211: 1.00 sec
 P212: 1.00 sec
 P213: 1.00 sec
 P214: 1.00 sec
 P215: 1.00 sec
 P216: 1.00 sec
 P217: 1.00 sec
 P218: 1.00 sec
 P219: 1.00 sec
 P220: 1.00 sec
 P221: 1.00 sec
 P222: 1.00 sec
 P223: 1.00 sec
 P224: 1.00 sec
 P225: 1.00 sec
 P226: 1.00 sec
 P227: 1.00 sec
 P228: 1.00 sec
 P229: 1.00 sec
 P230: 1.00 sec
 P231: 1.00 sec
 P232: 1.00 sec
 P233: 1.00 sec
 P234: 1.00 sec
 P235: 1.00 sec
 P236: 1.00 sec
 P237: 1.00 sec
 P238: 1.00 sec
 P239: 1.00 sec
 P240: 1.00 sec
 P241: 1.00 sec
 P242: 1.00 sec
 P243: 1.00 sec
 P244: 1.00 sec
 P245: 1.00 sec
 P246: 1.00 sec
 P247: 1.00 sec
 P248: 1.00 sec
 P249: 1.00 sec
 P250: 1.00 sec
 P251: 1.00 sec
 P252: 1.00 sec
 P253: 1.00 sec
 P254: 1.00 sec
 P255: 1.00 sec
 P256: 1.00 sec
 P257: 1.00 sec
 P258: 1.00 sec
 P259: 1.00 sec
 P260: 1.00 sec
 P261: 1.00 sec
 P262: 1.00 sec
 P263: 1.00 sec
 P264: 1.00 sec
 P265: 1.00 sec
 P266: 1.00 sec
 P267: 1.00 sec
 P268: 1.00 sec
 P269: 1.00 sec
 P270: 1.00 sec
 P271: 1.00 sec
 P272: 1.00 sec
 P273: 1.00 sec
 P274: 1.00 sec
 P275:

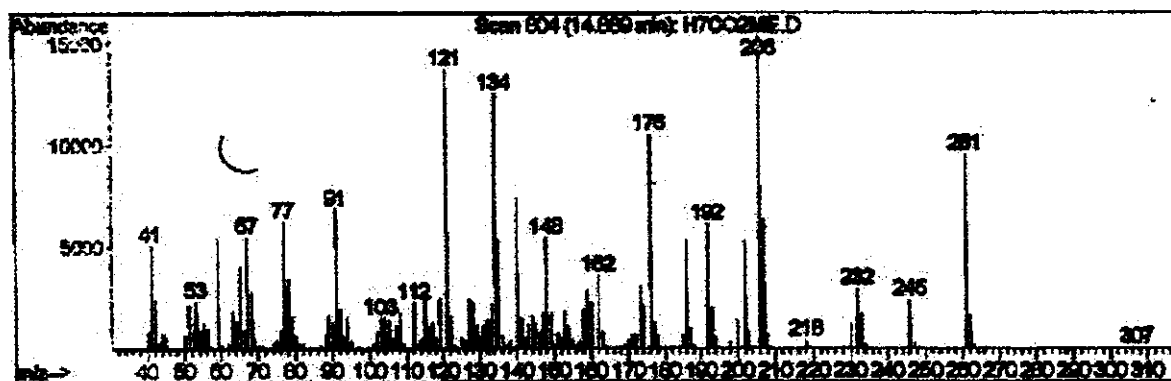
Espectro de RMN H^1 (300MHz) em $CDCl_3$ de **79a**.

Daniels, Nov 7, 1974, agitated
 Pulse Sequence: MPR
 Solvent: DMSO
 Solvent Suppression
 Class: MPR
 F1: 400 MHz
 F2: 400 MHz
 P1: 1.00 sec
 P2: 1.00 sec
 P3: 1.00 sec
 P4: 1.00 sec
 P5: 1.00 sec
 P6: 1.00 sec
 P7: 1.00 sec
 P8: 1.00 sec
 P9: 1.00 sec
 P10: 1.00 sec
 P11: 1.00 sec
 P12: 1.00 sec
 P13: 1.00 sec
 P14: 1.00 sec
 P15: 1.00 sec
 P16: 1.00 sec
 P17: 1.00 sec
 P18: 1.00 sec
 P19: 1.00 sec
 P20: 1.00 sec
 P21: 1.00 sec
 P22: 1.00 sec
 P23: 1.00 sec
 P24: 1.00 sec
 P25: 1.00 sec
 P26: 1.00 sec
 P27: 1.00 sec
 P28: 1.00 sec
 P29: 1.00 sec
 P30: 1.00 sec
 P31: 1.00 sec
 P32: 1.00 sec
 P33: 1.00 sec
 P34: 1.00 sec
 P35: 1.00 sec
 P36: 1.00 sec
 P37: 1.00 sec
 P38: 1.00 sec
 P39: 1.00 sec
 P40: 1.00 sec
 P41: 1.00 sec
 P42: 1.00 sec
 P43: 1.00 sec
 P44: 1.00 sec
 P45: 1.00 sec
 P46: 1.00 sec
 P47: 1.00 sec
 P48: 1.00 sec
 P49: 1.00 sec
 P50: 1.00 sec
 P51: 1.00 sec
 P52: 1.00 sec
 P53: 1.00 sec
 P54: 1.00 sec
 P55: 1.00 sec
 P56: 1.00 sec
 P57: 1.00 sec
 P58: 1.00 sec
 P59: 1.00 sec
 P60: 1.00 sec
 P61: 1.00 sec
 P62: 1.00 sec
 P63: 1.00 sec
 P64: 1.00 sec
 P65: 1.00 sec
 P66: 1.00 sec
 P67: 1.00 sec
 P68: 1.00 sec
 P69: 1.00 sec
 P70: 1.00 sec
 P71: 1.00 sec
 P72: 1.00 sec
 P73: 1.00 sec
 P74: 1.00 sec
 P75: 1.00 sec
 P76: 1.00 sec
 P77: 1.00 sec
 P78: 1.00 sec
 P79: 1.00 sec
 P80: 1.00 sec
 P81: 1.00 sec
 P82: 1.00 sec
 P83: 1.00 sec
 P84: 1.00 sec
 P85: 1.00 sec
 P86: 1.00 sec
 P87: 1.00 sec
 P88: 1.00 sec
 P89: 1.00 sec
 P90: 1.00 sec
 P91: 1.00 sec
 P92: 1.00 sec
 P93: 1.00 sec
 P94: 1.00 sec
 P95: 1.00 sec
 P96: 1.00 sec
 P97: 1.00 sec
 P98: 1.00 sec
 P99: 1.00 sec
 P100: 1.00 sec
 P101: 1.00 sec
 P102: 1.00 sec
 P103: 1.00 sec
 P104: 1.00 sec
 P105: 1.00 sec
 P106: 1.00 sec
 P107: 1.00 sec
 P108: 1.00 sec
 P109: 1.00 sec
 P110: 1.00 sec
 P111: 1.00 sec
 P112: 1.00 sec
 P113: 1.00 sec
 P114: 1.00 sec
 P115: 1.00 sec
 P116: 1.00 sec
 P117: 1.00 sec
 P118: 1.00 sec
 P119: 1.00 sec
 P120: 1.00 sec
 P121: 1.00 sec
 P122: 1.00 sec
 P123: 1.00 sec
 P124: 1.00 sec
 P125: 1.00 sec
 P126: 1.00 sec
 P127: 1.00 sec
 P128: 1.00 sec
 P129: 1.00 sec
 P130: 1.00 sec
 P131: 1.00 sec
 P132: 1.00 sec
 P133: 1.00 sec
 P134: 1.00 sec
 P135: 1.00 sec
 P136: 1.00 sec
 P137: 1.00 sec
 P138: 1.00 sec
 P139: 1.00 sec
 P140: 1.00 sec
 P141: 1.00 sec
 P142: 1.00 sec
 P143: 1.00 sec
 P144: 1.00 sec
 P145: 1.00 sec
 P146: 1.00 sec
 P147: 1.00 sec
 P148: 1.00 sec
 P149: 1.00 sec
 P150: 1.00 sec
 P151: 1.00 sec
 P152: 1.00 sec
 P153: 1.00 sec
 P154: 1.00 sec
 P155: 1.00 sec
 P156: 1.00 sec
 P157: 1.00 sec
 P158: 1.00 sec
 P159: 1.00 sec
 P160: 1.00 sec
 P161: 1.00 sec
 P162: 1.00 sec
 P163: 1.00 sec
 P164: 1.00 sec
 P165: 1.00 sec
 P166: 1.00 sec
 P167: 1.00 sec
 P168: 1.00 sec
 P169: 1.00 sec
 P170: 1.00 sec
 P171: 1.00 sec
 P172: 1.00 sec
 P173: 1.00 sec
 P174: 1.00 sec
 P175: 1.00 sec
 P176: 1.00 sec
 P177: 1.00 sec
 P178: 1.00 sec
 P179: 1.00 sec
 P180: 1.00 sec
 P181: 1.00 sec
 P182: 1.00 sec
 P183: 1.00 sec
 P184: 1.00 sec
 P185: 1.00 sec
 P186: 1.00 sec
 P187: 1.00 sec
 P188: 1.00 sec
 P189: 1.00 sec
 P190: 1.00 sec
 P191: 1.00 sec
 P192: 1.00 sec
 P193: 1.00 sec
 P194: 1.00 sec
 P195: 1.00 sec
 P196: 1.00 sec
 P197: 1.00 sec
 P198: 1.00 sec
 P199: 1.00 sec
 P200: 1.00 sec
 P201: 1.00 sec
 P202: 1.00 sec
 P203: 1.00 sec
 P204: 1.00 sec
 P205: 1.00 sec
 P206: 1.00 sec
 P207: 1.00 sec
 P208: 1.00 sec
 P209: 1.00 sec
 P210: 1.00 sec
 P211: 1.00 sec
 P212: 1.00 sec
 P213: 1.00 sec
 P214: 1.00 sec
 P215: 1.00 sec
 P216: 1.00 sec
 P217: 1.00 sec
 P218: 1.00 sec
 P219: 1.00 sec
 P220: 1.00 sec
 P221: 1.00 sec
 P222: 1.00 sec
 P223: 1.00 sec
 P224: 1.00 sec
 P225: 1.00 sec
 P226: 1.00 sec
 P227: 1.00 sec
 P228: 1.00 sec
 P229: 1.00 sec
 P230: 1.00 sec
 P231: 1.00 sec
 P232: 1.00 sec
 P233: 1.00 sec
 P234: 1.00 sec
 P235: 1.00 sec
 P236: 1.00 sec
 P237: 1.00 sec
 P238: 1.00 sec
 P239: 1.00 sec
 P240: 1.00 sec
 P241: 1.00 sec
 P242: 1.00 sec
 P243: 1.00 sec
 P244: 1.00 sec
 P245: 1.00 sec
 P246: 1.00 sec
 P247: 1.00 sec
 P248: 1.00 sec
 P249: 1.00 sec
 P250: 1.00 sec
 P251: 1.00 sec
 P252: 1.00 sec
 P253: 1.00 sec
 P254: 1.00 sec
 P255: 1.00 sec
 P256: 1.00 sec
 P257: 1.00 sec
 P258: 1.00 sec
 P259: 1.00 sec
 P260: 1.00 sec
 P261: 1.00 sec
 P262: 1.00 sec
 P263: 1.00 sec
 P264: 1.00 sec
 P265: 1.00 sec
 P266: 1.00 sec
 P267: 1.00 sec
 P268: 1.00 sec
 P269: 1.00 sec
 P270: 1.00 sec
 P271: 1.00 sec
 P272: 1.00 sec
 P273: 1.00 sec
 P274: 1.00 sec
 P275: 1.00 sec

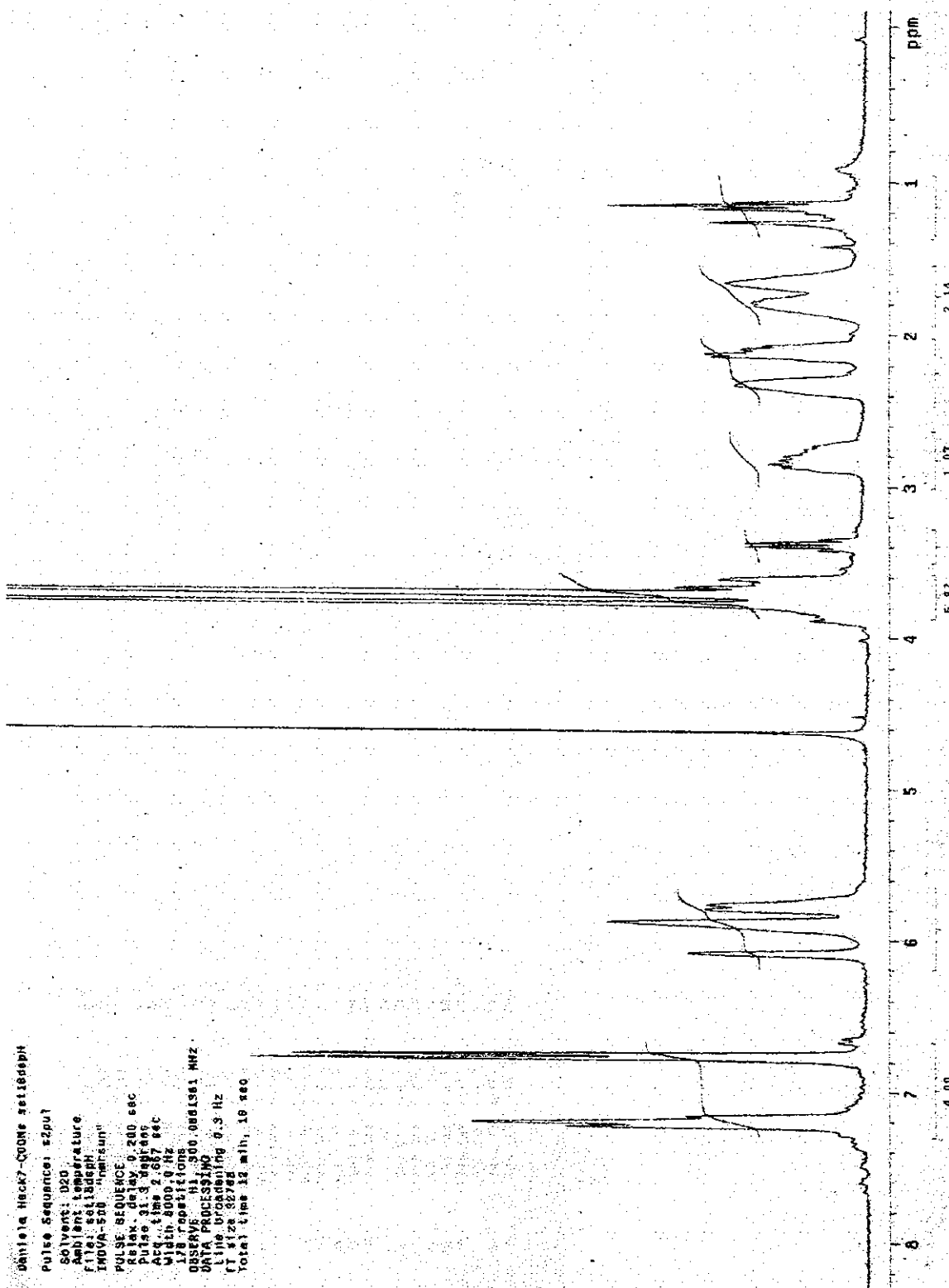
203



Espectro de infravermelho de 79b.



Espectro de massa de 79b.

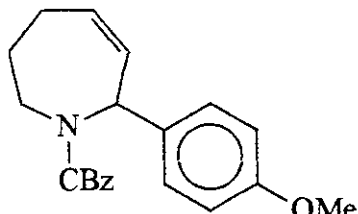


Espectro de RMN H^1 (500MHz) em CCl_4 de **79b**.

[illegible]

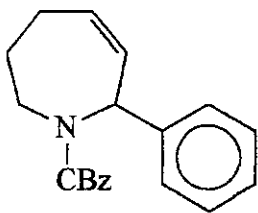
Espectro de RMN C^{13} (125MHz) em CCl_4 de **79b**.

N-(benziloxicarbonil)-7-(4-metoxifenil)-2, 3, 4, 7-tetraidroazepina 79c.

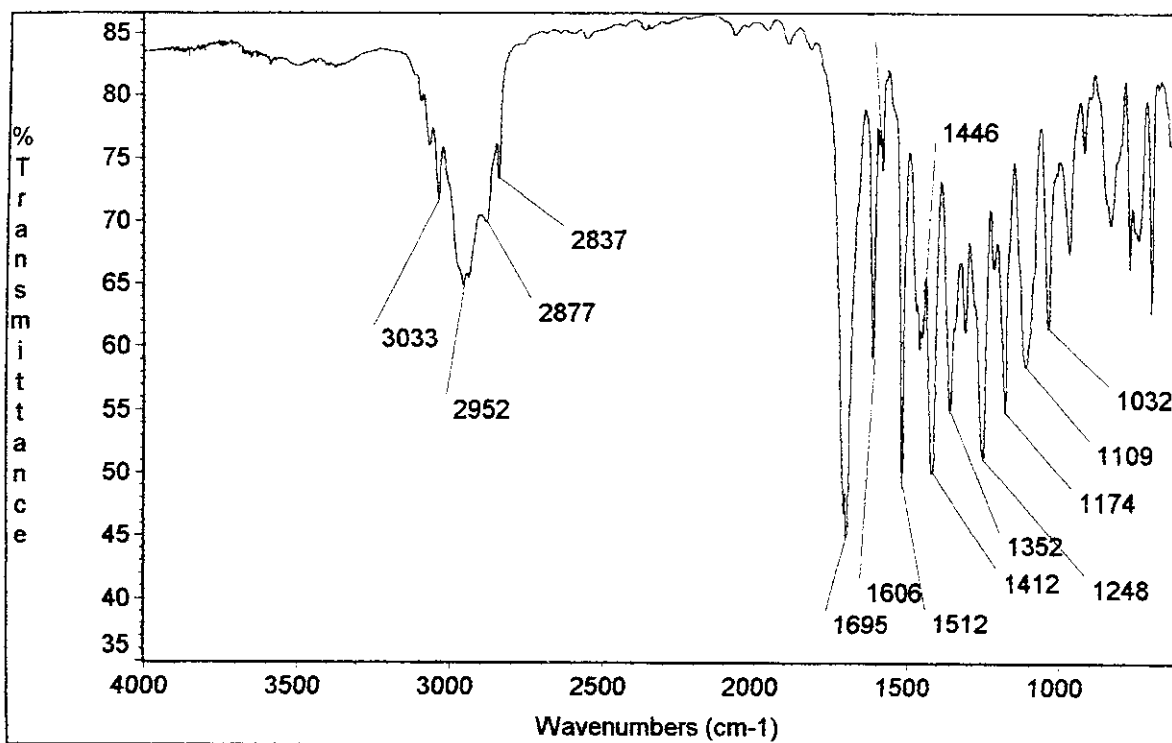


I.V. (filme cm^{-1}) 3033, 2952, 2877, 2837, 1695, 1606, 1577, 1512, 1412, 1352, 1248, 1174, 1109, 1032. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz, ta)** 7,40-6,60 (9H, m); 6,40 (1H, d, $J=15$); 6,30 (1H, d, $J=15$); 6,0 (1H, m); 5,10 (2H, m); 4,50 (1H, 2sl); 3,78 (3H, s); 3,50 (1H, sl); 2,20-1,85 (4H, m). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 22,8 (CH_2); 32,5 (CH_2); 46,6 (CH_2); 55,1 (CH_3); 58,8 (CH); 66,5 (CH_2); 113,8 (2CH); 127,4 (2CH); 127,7 (2CH); 127,8 (CH); 128,2 (CH); 128,4 (CH); 129,2 (CH); 129,4 (CH); 130,7 (C); 136,8 (C); 155,0 (C); 158,9 (C). **E.M. principais sinais** 337 (M^+); 246 (75%); 94 (100%); 91 (100%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 337,16779; Obtido: 337,16659.

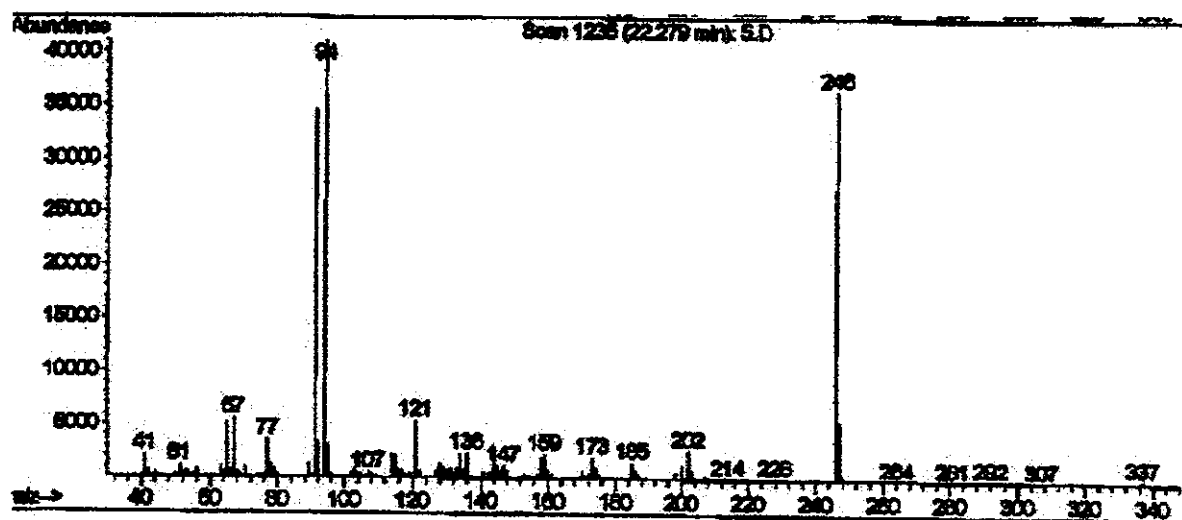
N-(benziloxicarbonil)-7-fenil-2, 3, 4, 7-tetraidroazepina 81.



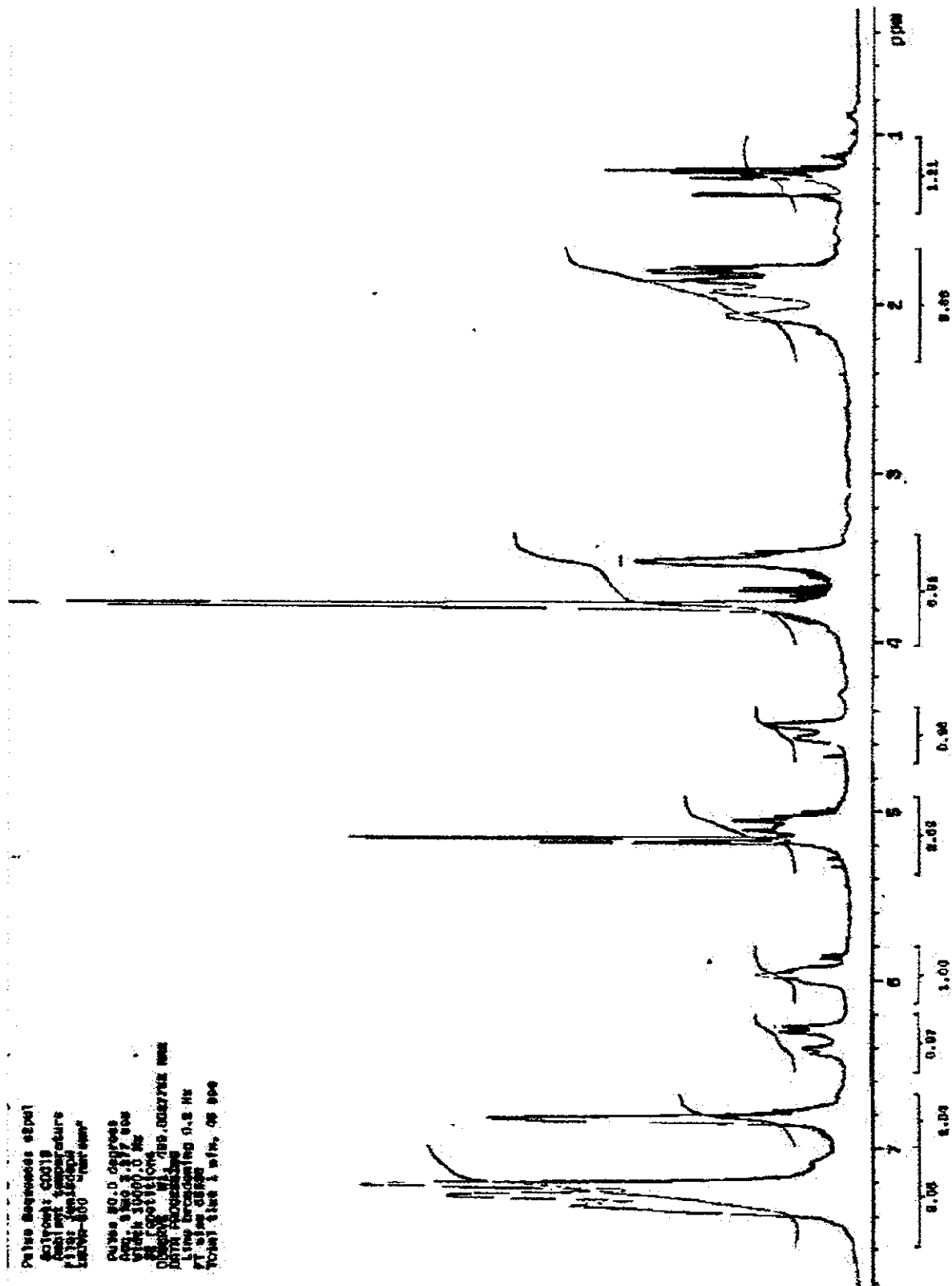
I.V. (filme cm^{-1}) 3059, 3028, 2931, 2862, 1701, 1651, 1620, 1601, 1450, 1415, 1261, 1215, 1180, 1018. **RMN H^1 (CDCl_3 , δ , ppm, 500 MHz, ta)** 7-45-7,00 (10H, m); 6,25-5,95 (3H, m); 5,20 (2H, m); 4,00-3,60 (1H, m); 2,90 (1H, m); 2,40-1,60 (4H, m). **RMN C^{13} (CDCl_3 , δ , ppm, 125 MHz, ta)** 25,2 (CH_2); 26,5 (CH_2); 42,0 (CH_2); 59,2 (CH); 67,2 (CH_2); 124,8 (CH); 126,3 (CH); 127,1 (CH); 127,4 (CH); 127,6 (CH); 127,8 (CH); 128,0 (CH); 128,4 (CH); 128,6 (CH); 129,0 (CH); 129,5 (CH); 130,7 (CH); 136,1 (C); 141,8 (C); 156,6 (C). **E.M. principais sinais** 307 (M^+); 216 (100%); 91 (95%). **Espectrometria de Massa de Alta Resolução** Calculado: 307,15723; Obtido: 307,15706.



Espectro de infravermelho de **79c**.



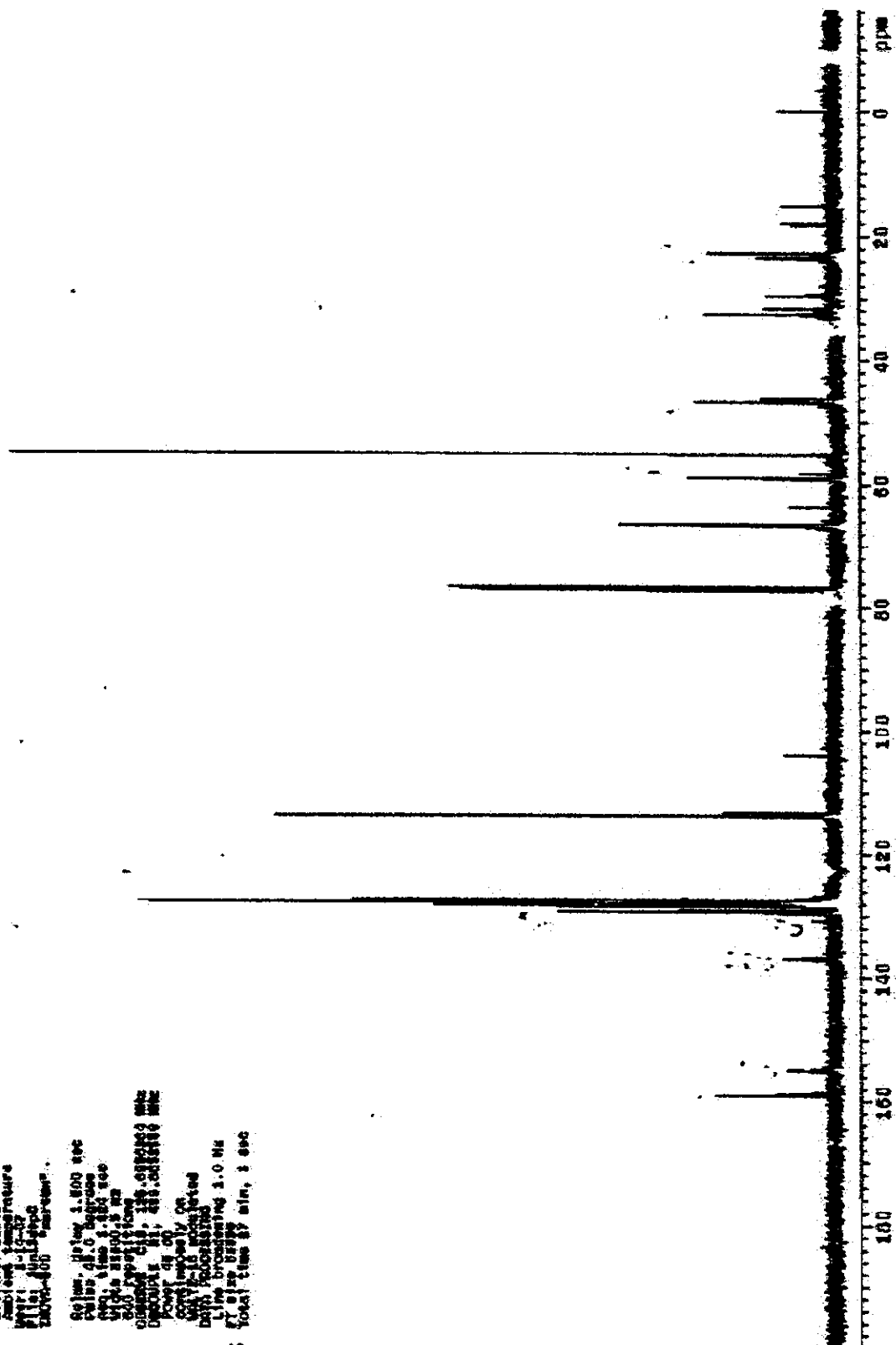
Espectro de massa de **79c**.

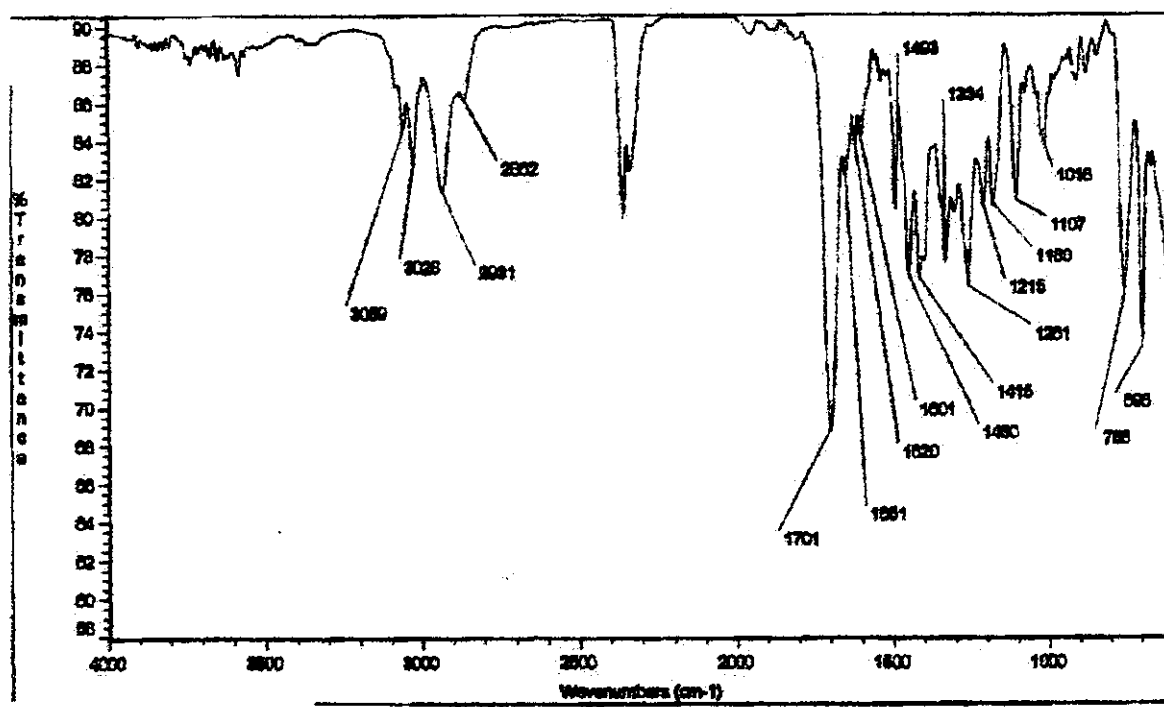


Espectro de RMN H^1 (500MHz) em CDCl_3 de **79c**.

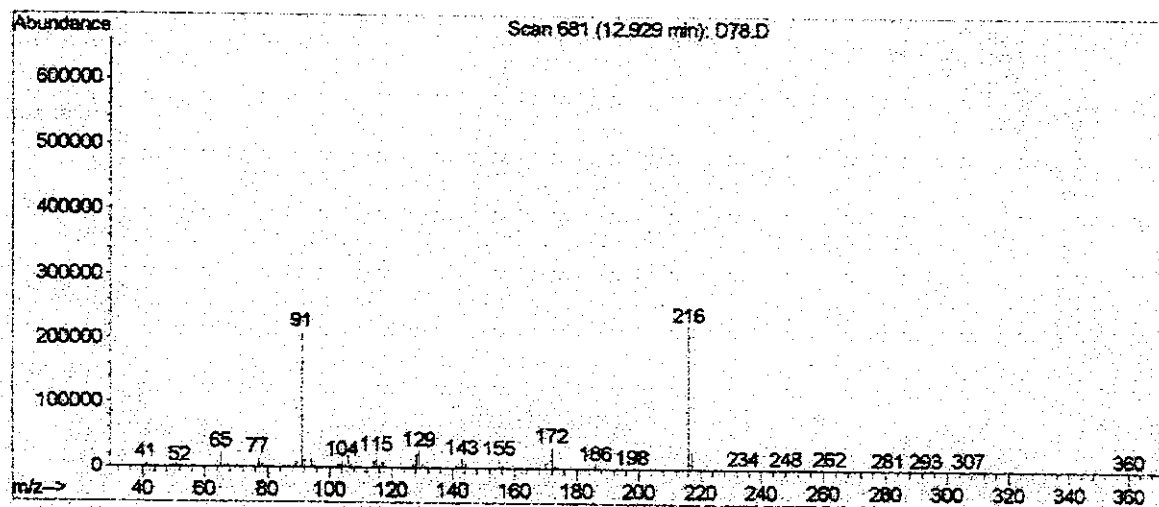
Dados do teste (cont'd)
 Pulse sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Acquisition temperature: 25.0
 F1: 125.76 MHz
 F2: 125.76 MHz
 F3: 125.76 MHz
 F4: 125.76 MHz
 F5: 125.76 MHz
 F6: 125.76 MHz
 F7: 125.76 MHz
 F8: 125.76 MHz
 F9: 125.76 MHz
 F10: 125.76 MHz
 F11: 125.76 MHz
 F12: 125.76 MHz
 F13: 125.76 MHz
 F14: 125.76 MHz
 F15: 125.76 MHz
 F16: 125.76 MHz
 F17: 125.76 MHz
 F18: 125.76 MHz
 F19: 125.76 MHz
 F20: 125.76 MHz
 F21: 125.76 MHz
 F22: 125.76 MHz
 F23: 125.76 MHz
 F24: 125.76 MHz
 F25: 125.76 MHz
 F26: 125.76 MHz
 F27: 125.76 MHz
 F28: 125.76 MHz
 F29: 125.76 MHz
 F30: 125.76 MHz
 F31: 125.76 MHz
 F32: 125.76 MHz
 F33: 125.76 MHz
 F34: 125.76 MHz
 F35: 125.76 MHz
 F36: 125.76 MHz
 F37: 125.76 MHz
 F38: 125.76 MHz
 F39: 125.76 MHz
 F40: 125.76 MHz
 F41: 125.76 MHz
 F42: 125.76 MHz
 F43: 125.76 MHz
 F44: 125.76 MHz
 F45: 125.76 MHz
 F46: 125.76 MHz
 F47: 125.76 MHz
 F48: 125.76 MHz
 F49: 125.76 MHz
 F50: 125.76 MHz
 F51: 125.76 MHz
 F52: 125.76 MHz
 F53: 125.76 MHz
 F54: 125.76 MHz
 F55: 125.76 MHz
 F56: 125.76 MHz
 F57: 125.76 MHz
 F58: 125.76 MHz
 F59: 125.76 MHz
 F60: 125.76 MHz
 F61: 125.76 MHz
 F62: 125.76 MHz
 F63: 125.76 MHz
 F64: 125.76 MHz
 F65: 125.76 MHz
 F66: 125.76 MHz
 F67: 125.76 MHz
 F68: 125.76 MHz
 F69: 125.76 MHz
 F70: 125.76 MHz
 F71: 125.76 MHz
 F72: 125.76 MHz
 F73: 125.76 MHz
 F74: 125.76 MHz
 F75: 125.76 MHz
 F76: 125.76 MHz
 F77: 125.76 MHz
 F78: 125.76 MHz
 F79: 125.76 MHz
 F80: 125.76 MHz
 F81: 125.76 MHz
 F82: 125.76 MHz
 F83: 125.76 MHz
 F84: 125.76 MHz
 F85: 125.76 MHz
 F86: 125.76 MHz
 F87: 125.76 MHz
 F88: 125.76 MHz
 F89: 125.76 MHz
 F90: 125.76 MHz
 F91: 125.76 MHz
 F92: 125.76 MHz
 F93: 125.76 MHz
 F94: 125.76 MHz
 F95: 125.76 MHz
 F96: 125.76 MHz
 F97: 125.76 MHz
 F98: 125.76 MHz
 F99: 125.76 MHz
 F100: 125.76 MHz

Espectro de RMN C^{13} (125MHz) em $CDCl_3$ de 79c.

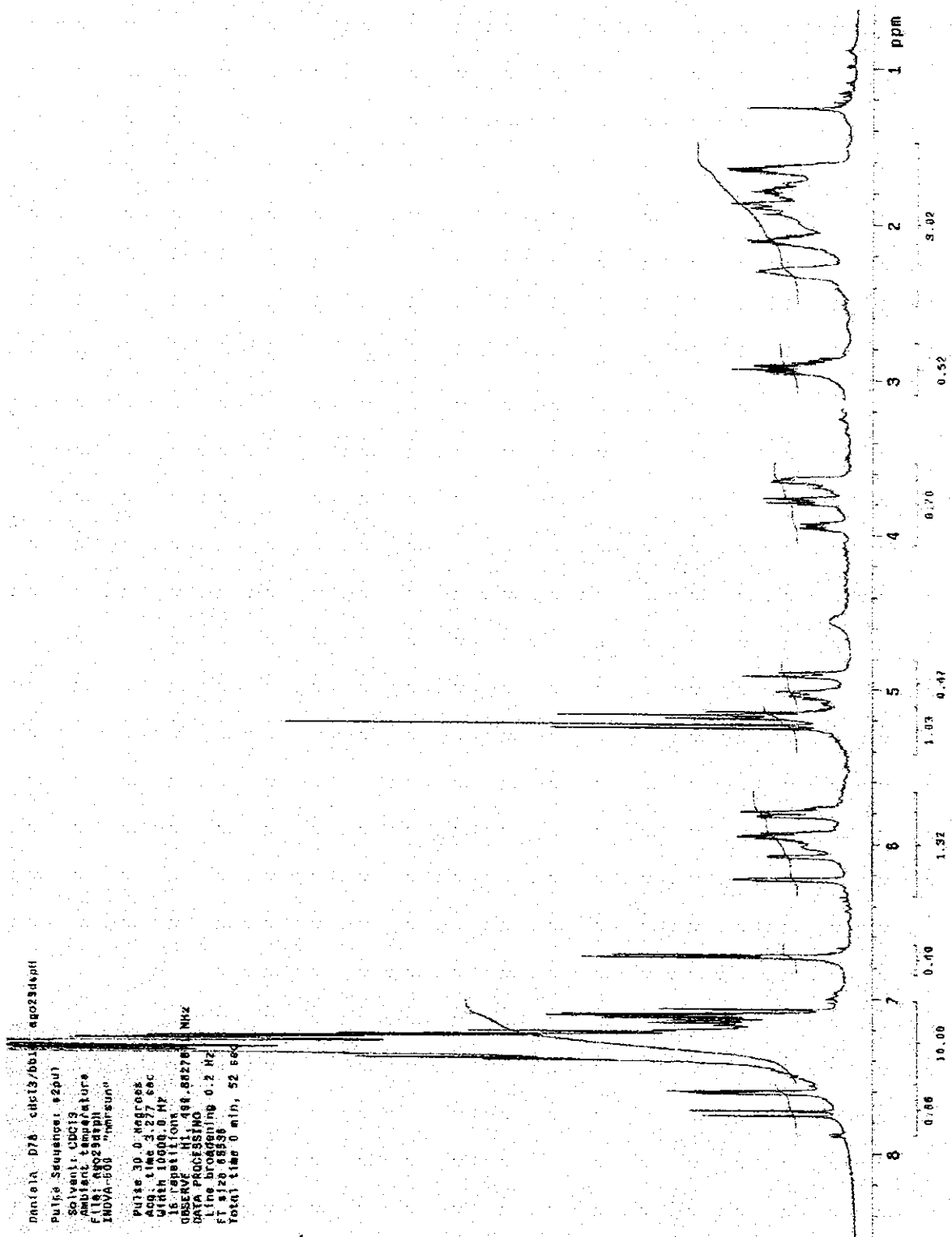




Espectro de infravermelho de 81.



Espectro de massa de 81.



Espectro de RMN H^1 (500MHz) em $CDCl_3$ de 81.

Daniel4 D78 cdc13/bb10 - ago28dpc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: 89028dpc

INOVA-500 "natsun"

Relax. delay: 2.000 sec

Pulse: 45.0 degrees

Acq. time: 1.024 sec

Width: 31500.5 Hz

1488 repetitions

OBSERVE: C13, 125.685625 MHz

DECOUPLE: H1, 488.085258 MHz

Power: 45 dB

continuously on

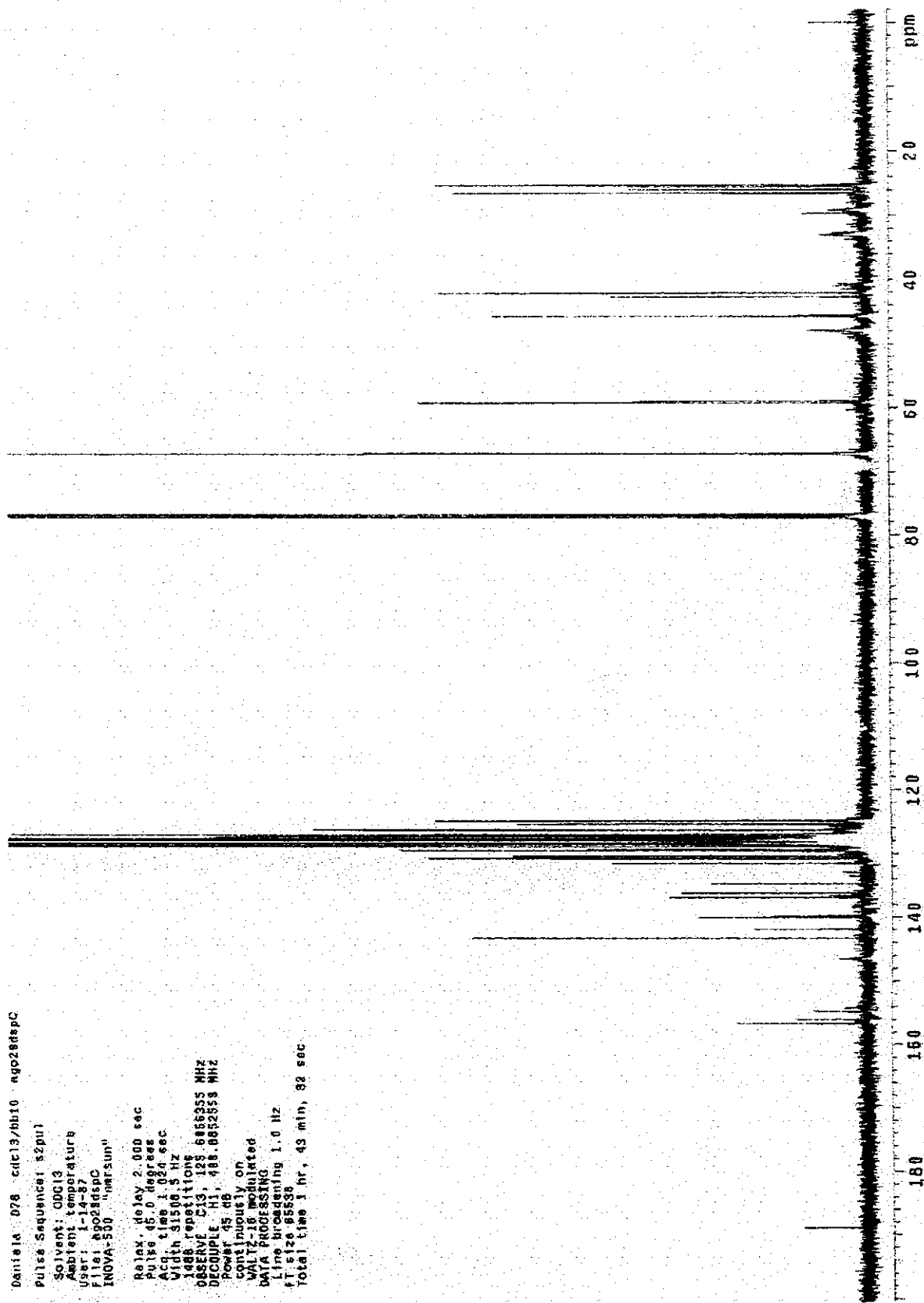
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening: 1.0 Hz

FT size: 85636

Total time: 1 hr, 43 min, 32 sec



Espectro de RMN C^{13} (125MHz) em $CDCl_3$ de 81.

Construção da curva de calibração.

Para construção da curva de calibração foram preparadas soluções de N-(metoxicarbonil)-2-(4-metoxifenil)-2,5-diidropirrolina **21b** contendo $0,15 \text{ mol.L}^{-1}$ de benzofenona para fornecer resultados diretos do rendimento da reação cobrindo de 0-100%.

As soluções foram injetadas em duplicata e as áreas obtidas no integrador (3395/3396 HP sérieIII-Hewlett^R Packard) foram utilizadas para obtenção da curva (tabela 35).

Tabela 35 – Dados utilizados para construção da curva de calibração.

Razão PE/PI (concentração)	Razão PE/PI da área
0,125	0,126
0,09	0,102
0,25	0,223
0,26	0,224
0,50	0,398
0,50	0,406
0,76	0,622
0,76	0,564
1,0	0,720
1,0	0,825

PE=–Padrão Externo D20; PI= Padrão interno: benzofenona.

Apresentando-se todos os pontos dentro do intervalo de tolerância das razões área/massa, efetuou-se a regressão linear dos dados obtendo-se os seguintes coeficientes de regressão: ($Y=a+b \cdot X$)

$a=0,05778$

$b=4,60897$

$r=0,99437$

a =coeficiente angular da reta; b =coeficiente linear; r =coeficiente de correlação.

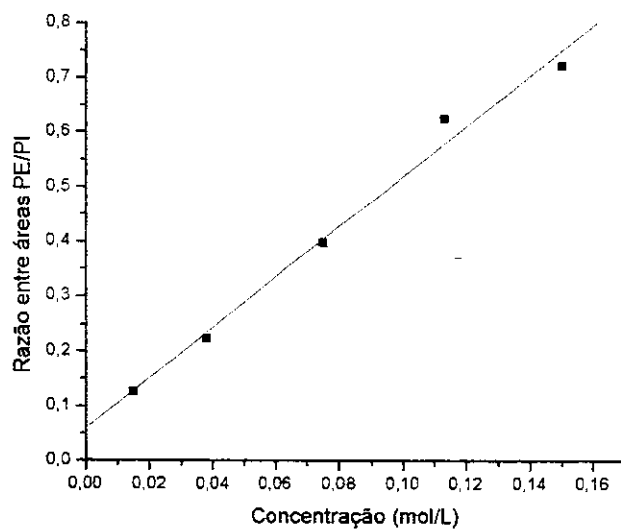


Figura 7

Estes coeficientes de regressão foram utilizados para fornecer os rendimentos da reação de arilação de Heck quando mencionado que o rendimento foi calculado por padrão interno.

REFERÊNCIAS

- 1- a) Negishi,E., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, xv. b) Shibasaki,M.; Vogl,E.M., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 1. c) De Meijere,A.; Meyer,F.E., *Angew. Chem. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2379. d) Beletskaya,I.P.; Cheparov,A.V., *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3009. e) Gibson,S.E., Whitcombe,N.J., Hii,K.K., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7449.
- 2- Mizoroki,T.; Mori,K.; Ozaki,A., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1971**, 44, 581.
- 3- a) Heck,R.F., *J. Am. Chem. Soc*, **1968**, 90, 5518. b) Heck,R.F., *J. Am. Chem. Soc*, **1968**, 90, 5526. c) Heck,R.F., *J. Am. Chem. Soc*, **1968**, 90, 5531.
- 4- Heck,R.F.; Nolley,J.P., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 230.
- 5- Heck,R.F.; Dieck,H.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 1133.
- 6- Heck,R.F.; Schoenberg,A.; Bartoletti,I., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3318.
- 7- Heck,R.F.; Dieck,H.A., *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 93, 259.
- 8- Heck,R.F.; Narula,C.K.; Mak,K.T., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2792.
- 9- a) Amatore,C.; Jutand,A., *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 254. b) Amatore,C.; Jutand,A., *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 314.
- 10- Amatore,C.; Jutand,A.; M'Barki,M.A., *Organomet.*, **1992**, 11, 3009.
- 11- Ozawa,F.; Kubo,A.; Hayashi,T., *Chem. Lett*, **1992**, 11, 2177.
- 12- Amatore,C.; Carré,E.; Jutand,A.; M'Barki,M.A., *Organomet.*, **1995**, 14, 1818.
- 13- Grushin,V.V., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 5831.
- 14- Roffia,P.; Gregoio,G.; Conti,F.; Pregaglia,G.F., *J. Mol. Cat.*, **1977**, 2, 191.
- 15- Amatore,C.; Jutand,A.; Medeiros,M.J., *New J. Chem.*, **1996**, 20, 1143.
- 16- Jutand,A.; Mosleh,A., *Organomet.*, **1995**, 14, 1810.
- 17- Rappoport,Z., *Acc. Chem. Res.*, **1981**, 14, 7.
- 18- a) Ozawa,F.; Kubo,A.; Hayashi,T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1417. b) Ozawa,F.; Kubo,A.; Hayashi,T., *Pure & Appl. Chem.*, **1992**, 64, 421. c) Ozawa,F.; Hayashi,T., *J. Organomet. Chem*, **1992**, 428, 267.
- 19- a) Cabri,W.; Candiani,I.; DeBernardinis,S.; Francalanci,F.; Penco,S.; Santi,R., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5796. b) Cabri,W.; Candiani,I., *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 2.
- 20- Sato,Y.; Sodeoka,M.; Shibasaki,M., *Chem. Lett.*, **1990**, 10, 1953.
- 21- Kikukawa,K.; Matsuda,T., *Chem. Lett.*, **1977**, 159.

- 22- Yamashita,R.; Kikukawa,K.; Wada,F.; Matsuda,T., *J. Organomet. Chem.*, **1980**, 201, 463.
- 23- Kikukawa,K.; Nagira,K.; Wada,F.; Matsuda,T., *Tetrahedron*, **1981**, 37, 31.
- 24- Kondo,S.; Funakoshi,K.; Saeki,S.; Hamana,M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 7.
- 25- Kikukawa,K.; Nagira,K.; Wada,F.; Matsuda,T., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1979**, 52, 2609.
- 26- Oliveira,D.F.; Severino,E.A, Correia,C.R.D., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2083.
- 27- Severino,E.A, Correia,C.R.D., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3039.
- 28- Yong,W.; Yi,P.; Zhuangyu,Z.; Hongwen,H., *Synthesis*, **1991**, 967.
- 29- Brunner,H.; Le Cousturier,N.; Genêt, J.P., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4815.
- 30-a) Kikukawa,K.; Maemura,K.;Nagira,K.; Wada,F.; Matsuda,T., *Chem. Lett.*, **1980**, 551.
b) Bhattacharya,S.; Majee,S.; Mukherjee,R.; Sengupta,S., *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 651.
- 31- Darses,S.; Pucheault,M.; Genêt, J.P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1121.
- 32- Beller,M.; Kühlein,K., *Synlett*, **1995**, 441.
- 33- Brunner,H.; Courcy,N.L.L.C.; Genêt, J.P., *Synlett*, **2000**, 2, 201.
- 34- Desmazeau,P.; Legros,J.Y., Fiaud,J.C., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6707.
- 35- Priego,J.; Carretero,J.C., *Synlett*, **1999**, 10, 1603.
- 36- a) De Faria,A.R.; Matos,C.R.R.; Correia,C.R.D., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 27. b) De Faria,A.R.; Salvador,E.L.; Correia,C.R.D., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3651.
- 37- Oliveira,D.F, *Tese de Doutorado*, **1998**, IQ-UNICAMP.
- 38- Carpes,M.J.; Correia, C.R.D, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 741.
- 39- Nomura,Y.;Ogawa,K.;Takeuchi,y.;Tomoda,S., *Chem. Lett.* **1977**, 693.
- 40- Kraus,G.A; Neuenschwander,K., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4791.
- 41- Oliveira,D.F.; Miranda,P.C.L., Correia,C.R.D., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6646.
- 42- a) Flynn,D.L.; Zelle,R.E.; Grieco,P.A, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2424. b) Coudert,E.; Acher,F.; Azerad,R., *Synthesis*, **1997**, 863.
- 43- Dieter,R.K.; Sharma,R.R., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4180.
- 44- Roe,A., *Org. React.*, **1949**, 105, 193.
- 45- Ukay,T.; Kawazura,H.; Ishii,Y., *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 65, 253.
- 46- Nilsson,K.; Hallberg,A., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2464.
- 47- Tietze,L.F.; Thede,K., *Synlett*, **2000**, 10, 1470.
- 48- Carpes, M.J.S.; Correia,C.R.D., *Synlett*, **2000**, 7, 1037.

- 49- Sengupta,S.; Bhattacharyya,S.; Sadhukhan,S.K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1998**, 275.
- 50- Ikenaga,K.; Matsumoto,S.; Kikukawa,K.; Matsuda,T., *Chem. Lett.*, **1988**, 873.
- 51- Marais,W.; Holzapfel,C.W., *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 3681.
- 52- Harkin,S.; Singh,O.; Thomas,E.J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1984**, 1489.
- 53- Ahman,J.; Somfai,P., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 9537.
- 54- Loiseleur,O.; Hayashi,M.; Schmees,N.; Pfaltz,A., *Synthesis*, **1997**, 1338.
- 55-Larock,R.C.; Gong,W.H., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 407.
- 56- a) Jeffery,T., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10113. b) Jeffery,T.; David,M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5751.
- 57- Kang,S.K.; Yamaguchi,T.; Kim,J.S.; Choi,S.C.; Ahn,C., *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 1105.
- 58- Kang,S.K.; Choi,S.C.; Ryu,H.C.; Yamaguchi,T, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5748.
- 59- De Oca,A.C.B.M., *Tese de Doutorado*, em desenvolvimento, IQ-UNICAMP.
- 60- Henessy,A.J.; Malone,Y.M.; Guiry,P.J., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 9163.
- 61- Zhao,F.; Shirai,M.; Arai,M., *J. Mol. Cat. A Chem.*, **2000**, 54, 39.
- 62- Wassmundt,F.W.; Kiesman,W.F., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8304.
- 63- Lahoti,R.J.; Parameswaran,V.; Wagle,D.R., *Indian. J. Chem.*, **1981**, 767.
- 64- Mrkgraf,J.M.; Chang,R.; Cort,J.R.; Durant,J.L.; Finkeltein,M.; Gross,A.W.; Lavyne,M.H.; Moore,M.; Petersen,R.C.; Ross,S.D., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 53, 10009.
- 65- Becker,J.J.; Orden,L.J.V.; White,P.S.; Gagné,M.R., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 727.
- 66- Handy,S.T.; Zhang,X., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 233.
- 67- Xu,L.; Chen,W.; Ross,J.; Xiao,J., *Org. Lett.*, **2001**, 3, 295.
- 68- Rigotti,I.J.C.; Miranda,P.C.L.; Fontoura,L.A.M., *25º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **2002**, QO-130.
- 69- a) Wanner,K.; Kärtner,A., *Heterocycles*, **1987**, 4, 917. b)Sonesson,C.; Hallberg,A., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4505.
- 70- Gruber,A.S.; Zim,D.; Ebeling,G.; Monteiro,A.; Dupont,J., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1287.
- 71- Kanth,J.V.B.; Periasamy,M., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 5127.
- 72- Yoshifuji,S.; Tanaka,K.I.; Kawai,T.; Nitia,Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 3873.
- 73- Still, W.C., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2923.

- 74- Suffert, J., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 509.
- 75- Sakai, N.; Ohfuné, Y. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 998.