

Daniel Lins de Sales

**APLICAÇÃO DE ACOPLAMENTOS CRUZADOS DE
ENOLFOSFATOS, CATALISADOS POR Pd(0),
NA SÍNTESE DE β -AMINOÁLCOOIS, PRECURSORES POTENCIAIS
DE MICROMOLÉCULAS BIOATIVAS**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química de Produtos Naturais da
Universidade Federal do Rio de Janeiro
como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas

Rio de Janeiro

2 0 0 6

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Sales, Daniel Lins de.

Aplicação de acoplamentos cruzados de enolfosfatos, catalisados por Pd(0), na síntese de β -aminoálcoois, precursores potenciais de micromoléculas bioativas / Daniel Lins de Sales. – 2006.

Dissertação (Mestrado em Química de Produtos Naturais)
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Pesquisas de
Produtos Naturais, Rio de Janeiro, 2006.

Orientador: Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas

1. Enolfosfatos. 2. Reações de acoplamento cruzado. 3. β -
Aminoálcool. 4. Catálise. 5. Paládio. – Teses. I. Simas, Alessandro
Bolis Costa (orient.). II. Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais. III. Título.



UFRJ
NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS

Bloco H, CCS, 21941-590, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ
Tel./Fax (021) 2262-6791 / 2270-2683 e-mail: posgrad@npna.ufrj.br

“Aplicação de Acoplamentos Cruzados de Enolfosfatos, Catalisados por Pd(0), na Síntese de β -Aminoálcoois, precursores Potenciais de Micromoléculas Bioativas”

DANIEL LINS DE SALES
(Autor)

Alessandro Bolis Costa Simas
(Orientador)

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada por:

Presidente, Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas

Prof.^a Dr.^a Vera Lúcia Patrocínio Pereira

Prof. Dr. Vitor Francisco Ferreira

Prof. Dr. Octávio Augusto Ceva Antunes

Rio de Janeiro
Dezembro/2006

*“A vida não é fácil para ninguém.
E qual é o problema?
Devemos ter perseverança
E confiança em nós mesmos;
Acreditar que temos um dom para algo
E que esse algo deve ser realizado.”*

Marie Curie

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus, o Grande Arquiteto do Universo, e aos Orixás, que jamais se esqueceram de mim.

Aos meus Pais, Josélia e Bartolomeu, e ao meu irmão Danilo por todo amor, carinho e confiança, mesmo estando à 1.649 km de distância.

A toda minha família, em especial ao meu primo Fábio e a minha querida tia Raimunda, que sempre almejavam pelo meu crescimento e me acolheram, inicialmente, nesta cidade maravilhosa.

À Sociedade Científica Supermentalista Tattwa Nirmanakaia, por me ensinar a cultivar pensamentos altruístas e de autodomínio. Ao Venerável Mestre Ronaldo Eduardo Pombo, aos irmãos, Iracema Pombo, Vânia Guedes, Rafael Wainstok, João Ancião, João Sérgio, Manoel Gonçalves, Airam Pontes, Jane da Ribeira, Maria Nice Savaget, Jamínio Alves Ferreira e Arisa Portela, pela egrégora sempre formada em prol do bem.

À CAPES pela bolsa.

Ao meu admirável amigo e colega de profissão, mestre e doutorando Samir Frontino de Almeida Cavalcante, por me incentivar a tentar a seleção do mestrado, por mostrar o poder da química orgânica, pela amizade, que está caminhando para 7 anos e pelo auxílio.

Aos meus colegas de república, os farmacêuticos Bruno Meireles e Juliana Magalhães, pela agradável convivência.

Aos integrantes e ex-integrantes do Laboratório Roderick A. Barnes, os ex-alunos de iniciação científica (IC): Juliana Alonso Perez Corrêa, Joana Angélica Silva, André Damasceno, Renata Galdino, pelo clima de companheirismo, que reinou durante as suas permanências e, especialmente, a Lidiane de Castro Cavalcante por me ajudar em diversas etapas sintéticas. Aos mestrandos Tarcízio José dos Santos Filho e Ângelo Amaro, por manter o ambiente descontraído e harmonioso do nosso laboratório. Ao doutorando Lúcio André Monteiro de Barros, que tem sido um exemplo de determinação para todos nós. Ao Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas, afetuosamente apelidado de “O G.M” (O Grande Mestre), pelos

seus alunos, por aceitar o meu ingresso em seu grupo, por me confiar este projeto, pelos ensinamentos e amizade.

À Profa. Dra. Vera Patrocínio, por disponibilizar a balança, alguns reagentes e computador, assegurando a viabilização desta tese. Desejo agradecer, também, aos integrantes de seu laboratório (LASESB): o mestrando Daniel Pais Pires Vieira; aos doutorandos Leandro Soter de Mariz e Miranda, Cléber Bomfim Júnior e Rodrigo Octávio Mendonça pela troca de experiência, parceria, companheirismo e descontração. E finalmente, um agradecimento todo especial ao mestrando Leandro Carvalho, pelas infinitas jornadas ao Bar Capital da Argentina, onde sempre debatemos diversos assuntos e pelo auxílio.

À aluna de Nutrição Emanuela Zuleika e à turma de Nutrição 2005/1 da UFRJ, especialmente a Christiane Duque Estrada, Viviam Neves, Michelle Lage, Taisa Cortes e Aline Fonseca, pela inquestionável agradável experiência, que foi meu estágio docente e pela relação de amizade que ainda permanece.

Ao Prof. Dr. Mauro Amorim, de quem apreciei a excelente didática, pela oportunidade de estágios docentes, pela amizade e ensinamentos. Aos membros do seu grupo (*t*-BOC-L): mestranda Ana Carla e ao doutorando Fábio Paranhos, pela simpatia e amizade.

Ao Prof. Dr. Ricardo Kuster, pela competência, carisma e pelo excelente e tão bem equipado laboratório, que é o Laboratório de Fotoquímica de Plantas Medicinais do NPPN. Um dia, Mestre, espero que o senhor me revele este segredo. A todos integrantes do seu magnífico laboratório, com destaque para as alunas Lívia Galato e Kassia Waldhelm, que sempre foram atenciosas, prestativas e afetuosas.

Ao Laboratório de Química Bioorgânica, por ceder gentilmente alguns reagentes e aos amigos e colegas Evanoel Crizanto, Guilherme Vilela, Chaquip Daher e Camilla Buarque.

À Profa. Dra. Lucia Cruz de Sequeira Aguiar e a doutoranda Daniela de Luna, pelo empréstimo de alguns equipamentos e pela camaradagem.

Ao grupo do Prof. Dr. Octavio Antunes e ao grupo do Prof. Dr. Cláudio Lopes, pelos empréstimos de alguns reagentes.

À Central Analítica do NPPN, primordialmente a Maria Cristina Pereira (“Cristininha”, uma verdadeira Mãezona) e ao Francisco de Assis, pelos espectros

de RMN e CG-EM, pela atenção, pelos momentos amistosos e de descontração em conversas bastante agradáveis.

Aos professores do NPPN: Prof. Dr. José Paz Parente, Prof. Dr. Antônio Jorge, Profa. Dra. Luzineide Tinoco, Profa. Dra. Sônia Costa, Profa. Dra. Gilda Leitão. E aos amigos da turma de pós-graduação 2005/1: Tatiana Baratelli, Adriana Passos, Alyne Thompson, Ana Paula, Maria Fernanda, Ricardo Borges, Douglas Chaves e Juan Sabino.

Aos meus amigos do Pólo de Xistoquímica do Instituto de Química da UFRJ, local onde começou a paixão pela química orgânica. Um agradecimento especial ao meu primeiro orientador de IC Prof. Dr. João Francisco Cajaíba da Silva e aos meus amigos e colegas Altivo Pitaluga Júnior, Marcus Henrique Campino de La Cruz, Paulo Rangel, Carlos Fernando e Edmundo Azevedo.

Ao curso comunitário Pré-Vestibular Alternativo Pheonix, situado em Nilópolis, onde me cedeu o espaço para ministrar algumas aulas de química orgânica. Desejo externar, também, a minha gratidão à Professora voluntária e Bióloga, Viviane Ianez Ramos, que tem sido uma grandiosa amiga, dando-me muita força nesta reta final de tese. Indubitavelmente, o mundo seria bem melhor se existisse mais pessoas assim.

Finalmente, a todos amigos e funcionários do NPPN, principalmente ao Arílson Miranda, pelos apetitosos churrascos e feijões tropeiro e ao grande Vanderlei Lima Verde, pelas caipirinhas. À Marinéia Silva, pelo carisma e competência.

RESUMO

SALES, Daniel Lins de. **Aplicação de acoplamentos cruzados de enolfosfatos, catalisados por Pd(0), na síntese de β -aminoálcoois, precursores potenciais de micromoléculas bioativas.** Rio de Janeiro, 2006. Dissertação (Mestrado em Química de Produtos Naturais) – Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

Diversos produtos naturais e outras substâncias biologicamente relevantes são β -aminoálcoois. Além disto, estes são importantes intermediários sintéticos para outras moléculas de interesse. Neste trabalho, investigamos as reações de formação de enolfosfatos acíclicos derivados de acetamidas, até agora inéditos na literatura, e o uso destas substâncias em reações de acoplamentos cruzados catalisados (ACC) por Pd(0). Os produtos dos ACC em questão são precursores potenciais de β -aminoálcoois. Inicialmente, o alvo do nosso estudo foi o enolfosfato **85**. Este foi preparado através de tratamento da *N*-Boc-*N*-Bn-acetamida **86** com NHMDS e (PhO)₂POCl mas mostrou-se extremamente lábil, o que impediu o estudo das ACC. Tal fato motivou a busca de novos substratos para estudo. Antecipamos que a diminuição da densidade eletrônica da sua porção enamínica resultaria em uma maior estabilidade desta classe de enolfosfatos. Optamos pela troca do grupo Boc pelo grupo benzoíla (Bz). Desta forma, sintetizamos a *N*-Bz-*N*-Bn-acetamida **91** e a convertemos no enolfosfato **89** nas mesmas condições empregadas na síntese de **85**. Apesar de não ser um intermediário sintético robusto, o enolfosfato **89** pode ser usado com sucesso em reação de ACC. Então, **89** reagiu sob catálise de Pd(0) com fenilacetileno (Reação de Sonogashira) para produzir o enino **93**; e com o fenilestanano (Reação de Stille) e ácido fenilborônico (Reação de Suzuki) resultando na enamina **95**. Em um ensaio preliminar, a hidroboração de **95** forneceu o β -aminoálcool **97**. Mudando, mais uma vez, o desenho sintético dos enolfosfatos sob estudo, preparamos a *N*-Cbz-*N*-*p*-anisil acetamida **101** a partir da *p*-anisidina. Dentre as condições testadas, a conversão de **101** no enolfosfato correspondente, **100**, foi

mais bem sucedida com o emprego do sistema LDA/TMEDA. O novo enolfosfato mostrou-se bastante estável podendo ser estocado por meses sem degradação aparente. ACC entre **100** e fenilacetileno, na presença de Pd(0), levou ao enino **104**. Estes bons resultados ensejam o estudo aprofundado da aplicação desta metodologia para a síntese de uma diversidade de β -aminoálcoois.

ABSTRACT

SALES, Daniel Lins de. **Aplicação de acoplamentos cruzados de enolfosfatos, catalisados por Pd(0), na síntese de β -aminoálcoois, precursores potenciais de micromoléculas bioativas.** Rio de Janeiro, 2006. Dissertação (Mestrado em Química de Produtos Naturais) – Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

Many natural products and other biologically relevant substances are β -aminoalcohols. Moreover, these are important synthetic intermediates for other molecules of interest. In the present work, we investigated the formation of acyclic enol phosphates derived from acetamides, novel substances, and their use on the Pd(0)-catalysed cross-coupling (CCC) reactions. Such CCC-products are potential precursors of β -aminoalcohols. Firstly, our target was enol phosphate **85**. It was prepared by treatment of *N*-Boc-*N*-Bn acetamide **86** with NHMDS and (PhO)₂POCl, but it proved to be extremely labile, what hampered the study of the CCC reactions. This fact led us to search for new substrates in this study. We anticipated that a decrease in electronic density of the enamine moiety in these compounds would result in higher stability. We chose to exchange Boc for benzoyl (Bz) group. Therefore, we synthesized *N*-Bz-*N*-Bn acetamide **91** and converted it in enol phosphate **89** under the same conditions employed in the synthesis of **85**. Although it was still not a robust synthetic intermediate, enol phosphate **89** could be successfully used in CCC reactions. Thus, **89** reacted, under Pd(0)-catalysis, with phenylacetylene (Sonogashira reaction) to produce enyne **93**; and either with phenylstannane (Stille reaction) or phenylboronic acid (Suzuki reaction) resulting in enamine **95**. In a preliminary assay, hydroboration of **95** furnished aminoalcohol **97**. Changing once more the synthetic design of the enol phosphates under study, we prepared a *N*-Cbz-*N*-*p*-anisyl acetamide **101** from *p*-anisidine. Among the tested conditions, conversion of **101** on to the corresponding enol phosphate, **100**, was

more successful with LDA/TMEDA system. The new enol phosphate was found to be very stable, enabling stocking for months with no apparent degradation. CCC reaction of **100** and phenylacetylene, in the presence of Pd(0), led to enyne **104**. Such good results encourage a deep look into the application of this methodology to the synthesis of diverse β -aminoalcohols.

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

9-BBN	9-borabicyclo-[3.3.1]nonano
Ac	Acetato
ACC	Acoplamentos cruzados catalisados
AIBN	Azobisisobutironitrila
Ar	Substituinte aromático (Ari-la)
Bn	Grupo benzila
Boc	Grupo <i>t</i> -butoxicarbonila
Bz	Grupo benzoíla
Cbz	Grupo benziloxicarbonila
CCF	Cromatografia em Camada Fina
CG-EM	Cromatografia em Fase Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
d	Dubleto
dba	Dibenzilidenoacetona
dd	Duplo dubleto
DMAP	4- <i>N,N'</i> -Dimetilamino piridina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
e.d.	Excesso diastereoisomérico
e.e.	Excesso enantiomérico
E2	Eliminação de segunda ordem
Et	Etila
GP	Grupo de proteção
HMPA	Hexametilfosforamida
<i>i</i> - Pr	Grupo isopropila
ipc	Grupo isopinocanfeíla
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
KHMDS	Hexametildisililamideto de potássio
L	Ligante
LDA	<i>N,N</i> -diisopropilamideto de lítio

LHMDS	hexametildisililamideto de lítio
m	Mutipleto
NHMDS	Hexametildisililamideto de sódio
^-OAc	Ânion acetato
oxz	Oxazolidina
Pf	Grupo fenilfluoreno
Ph	Fenila
PMP	<i>p</i> -metoxifenila
ppm	Parte por milhão
q	Quarteto
R	Grupo alquila
RMN- ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN- 1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Singleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBS	Grupo <i>t</i> -butildimetilsilila
TEA	Trietilamina
Tf	Trifluorometanossulfonila
TFA	Ácido trifluoroacético
TfO $^-$	Ânion Trifluorometanossulfonato (ou Triflato)
THF	Tetraidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
TMS	Tetrametilsilano
Ts	Grupo tosila
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	v
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	x
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 β -Aminoálcoois	10
1.1.1 Moléculas contendo a porção 1,2- aminoalcoólica	11
1.1.1.1 β -Aminoálcoois com ocorrência natural	11
1.1.1.2 Moléculas sintéticas com atividade farmacológica	12
1.1.1.3 Auxiliares de quiralidade e ligantes	12
1.1.2 Síntese de β -aminoálcoois: uma visão geral	13
1.1.2.1 Manipulação de grupo funcional.....	13
1.1.2.2 Adição de heteroátomo	17
1.1.2.3 Reação de acoplamento	19
1.2 As reações de acoplamento cruzado.....	20
1.2.1 Os acoplamentos cruzados catalisados por Pd(0)	21
1.2.1.1 Reação de Heck.....	22
1.2.1.2 Reação de Sonogashira	26
1.2.1.3 Reação de Stille	28
1.2.1.4 Reação de Suzuki	30
1.3 O uso dos enolfosfatos derivados de lactamas em síntese	31
1.3.1 Estabilidade	31
1.3.2 Sistemas de base para a preparação de enolfosfatos.....	33
1.3.3 Aplicação dos Enolfosfatos Derivados de Lactamas	33

2. OBJETIVO	36
3. JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	37
4. ESTRATÉGIA E METODOLOGIA	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1 Síntese dos precursores para o enolfosfato 85	40
5.2 Síntese do enolfosfato 85	42
5.3 Síntese dos precursores para o novo enolfosfato 89	44
5.4 Síntese do enolfosfato 89	48
5.5 Reação de Sonogashira	48
5.6 Reações de Stille e Suzuki	49
5.7 Reação de hidroboração de 95	50
5.8 Síntese do enolfosfato 100	52
5.9 Reação de Sonogashira com o enolfosfato 100	54
6. PERSPECTIVAS DO TRABALHO	55
7. CONCLUSÃO	56
8. PARTE EXPERIMENTAL	57
8.1 Materiais e Métodos	57
8.2 Procedimentos experimentais	58
8.2.1 <i>N</i> -Benzilacetamida (84)	58
8.2.2 <i>N</i> -Acetil carbamato 86	59
8.2.3 Enolfosfato 85	59

8.2.4 <i>N</i> -Benzil benzamida (90)	60
8.2.5 <i>N</i> -Benzil imida 91 (Método A)	61
8.2.6 <i>N</i> -Benzil imida 91 (Método B)	62
8.2.7 <i>N</i> -Benzil imida 91 (Método C)	62
8.2.8 Enolfosfato 89	63
8.2.9 Enino enamínico 93 (Reação de Sonogashira)	63
8.2.10 <i>N</i> -Benzoil enamina 95 (Reação de Stille)	64
8.2.11 <i>N</i> -Benzoil enamina 95 (Reação de Suzuki)	65
8.2.12 β -Aminoálcool 97	65
8.2.13 <i>N-p</i> -Anisil acetamida 103	66
8.2.14 <i>N</i> -Acetil carbamato 101	67
8.2.15 Enolfosfato 100 (método A)	68
8.2.16 Enolfosfato 100 (método B)	68
8.2.17 Enolfosfato 100 (método C)	69
8.2.18 Enino enamínico 104 (Reação de Sonogashira)	70
REFERÊNCIAS	71
ANEXOS	76
Anexo 1 (Substâncias sintetizadas)	77
Anexo 2 (Espectros)	78
Espectro 1- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 84	78
Espectro 2- RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz) do composto 84	79
Espectro 3- Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto 84	80
Espectro 4- Espectro de Massas do composto 84	81
Espectro 5- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 86	82

Espectro 6- RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz) do composto 86	83
Espectro 7- Espectro de IV (Filme) do composto 86	84
Espectro 8- Espectro de Massas do composto 86	85
Espectro 9- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 85	86
Espectro 10- RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz) do composto 85	87
Espectro 11- Espectro de IV (Filme) do composto 85	88
Espectro 12- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 90	89
Espectro 13- RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz) do composto 90	90
Espectro 14- Espectro de IV (Pastilha de KBr) do composto 90	91
Espectro 15- Espectro de Massas do composto 90	92
Espectro 16- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 91	93
Espectro 17- RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz) do composto 91	94
Espectro 18- Espectro de IV (Filme) do composto 91	95
Espectro 19- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 89	96
Espectro 20- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 93	97
Espectro 21- Espectro de Massas do composto 93	98
Espectro 22- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 95	99
Espectro 23- - Espectro de IV (Filme) do composto 95	100
Espectro 24- Espectro de Massas do composto 95	101
Espectro 25- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 97	102
Espectro 26- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) com troca de D ₂ O do composto 97	103
Espectro 27- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 103	104
Espectro 28- RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz) do composto 103	105
Espectro 29- Espectro de IV (Filme) do composto 103	106

Espectro 30- Espectro de Massas do composto 103	107
Espectro 31- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 101	108
Espectro 32- RMN- ¹³ C (CDCl ₃ , 50 MHz) do composto 101	109
Espectro 33- Espectro de IV (Filme) do composto 101	110
Espectro 34- Espectro de Massas do composto 101	111
Espectro 35- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 100	112
Espectro 36- RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz) do composto 104	113
Espectro 37- Espectro de Massas do composto 104	114

Sumário de Esquemas

Esquema 1.1- Reação diastereosseletiva com aminoaldeído <i>N,N</i> -dibenzilado 15	14
Esquema 1.2- Adição de reagente de Grignard.....	14
Esquema 1.3- Emprego de hidrazona.	14
Esquema 1.4- Obtenção de aminoálcool por redução do α -aminoester protegido 24	15
Esquema 1.5- Reação de Petasis.	15
Esquema 1.6- Abertura regioseletiva de epóxido com amina	16
Esquema 1.7- Reação do alenilcarbamato com um sal de ariliodônio sob catálise de paládio.....	17
Esquema 1.8- Hidroboração da enamina 42	17
Esquema 1.9- Amino-hidroxilação assimétrica de Sharpless.	18
Esquema 1.10- Amino-hidroxilação de duas etapas desenvolvidas por Davies.	19
Esquema 1.11- Reação do tipo Aldólica.....	19
Esquema 1.12- Reação do tipo Pinacol.....	20

Esquema 1.13- Acoplamento de Ullmann.....	20
Esquema 1.14- Mecanismo geral para reações de acoplamento cruzado catalisadas por Pd(0).....	21
Esquema 1.15- Reação de Heck.	22
Esquema 1.16- Interpretação mecanística da reação de Heck..	223
Esquema 1.17- Desintegração do complexo Pd(OAc) ₂ (PPh ₃) ₂ na ausência de excesso da PPh ₃	24
Esquema 1.18- Desintegração do complexo Pd(OAc) ₂ (PPh ₃) ₂ na presença de excesso da PPh ₃	24
Esquema 1.19- Vias de redução do AcO-PPh ₃ ⁺	25
Esquema 1.20- Equação global para a ativação do catalisador.	25
Esquema 1.21- Reação de Sonogashira.	26
Esquema 1.22- Acoplamento de Stephens-Castro.....	26
Esquema 1.23- Interpretação mecanística da reação de Sonogashira com CuX.....	27
Esquema 1.24- A necessária desprotonação de alcinos durante a reação de Sonogashira.....	28
Esquema 1.25- Formação de acetiletos de cobre.	28
Esquema 1.26- Reação de Stille.	29
Esquema 1.27- Mecanismo da reação de Stille.....	29
Esquema 1.28- Participação de CuX na etapa de transmetalção da reação de Stille.....	29
Esquema 1.29- Reação de Suzuki	30
Esquema 1.30- Ciclo catalítico da reação de Suzuki.....	30
Esquema 1.31- Estabilidade: triflatos x enolfosfatos.	32
Esquema 1.32- Formação de um enolfosfato pouco estável e sua utilização sintética.....	32
Esquema 1.33- Bases para obtenção de enolfosfatos.	33
Esquema 1.34- Versatilidade sintéticas dos enolfosfatos derivados de lactamas.....	34

Esquema 1.35- Reação de Suzuki do enolfosfatos 73	34
Esquema 1.36- Reação de Sonogashira empregando enolfosfato quiral 66	36
Esquema 2.1- Síntese de β -aminoálcoois 77 a partir de enolfosfatos 75	36
Esquema 4.1- Análise retróssintética para β -aminoálcoois.	38
Esquema 4.2- Benzilamina comercial como material de partida.	39
Esquema 5.1- <i>N</i> -acetilação da benzilamina.....	40
Esquema 5.2- Reação de proteção com o grupo Boc.	41
Esquema 5.3- Fragmentações do produto 86	42
Esquema 5.4- Tentativa de síntese do enolfosfato 85 via o uso de LDA.....	42
Esquema 5.5- Alternativas para o ataque nucleofílico pelo enolato de 86	42
Esquema 5.6- Papel quelante do cátion lítio.....	43
Esquema 5.7- Reação usando NHMDS como base.....	43
Esquema 5.8- Reação de acoplamento cruzado entre o enolfosfato 85 e o acetileno 88	44
Esquema 5.9- Preparação da <i>N</i> -benzilbenzamida (90).	44
Esquema 5.10- Formação do nucleófilo aniônico.	46
Esquema 5.11- Equilíbrio da formação do ceteno 92	47
Esquema 5.12- Mudança de estratégia na preparação da imida 91	47
Esquema 5.13- Síntese alternativa de 91	47
Esquema 5.14- Formação do enolfosfato 89	48
Esquema 5.15- Reação de Sonogashira do enolfosfato 89	49
Esquema 5.16- Reação de Stille.	49
Esquema 5.17- Reação de Suzuki.	49
Esquema 5.18- Fragmentos resultantes da enamina 95	50

Esquema 5.19- Reação de hidroboração de 95 e obtenção do aminoálcool 97	50
Esquema 5.20- Adição <i>sin</i> do 9-BBN.	51
Esquema 5.21- Oxidação do produto de hidroboração, 98	51
Esquema 5.22- Planejamento do enolfosfato 100	52
Esquema 5.23- Síntese do carbamato 101	53
Esquema 5.24- Reação preliminar de obtenção do enolfosfato 100	53
Esquema 5.25- Obtenção do enino 104 através de ACC.	54

Sumário de Figuras

Figura 1.1- Esqueleto básico de um β -aminoálcool e o β -aminoálcool mais simples.....	10
Figura 1.2- Enantiômeros do propanolol.....	10
Figura 1.3- Aminoácidos hidroxilados naturais.	11
Figura 1.4- Lipídeos.....	11
Figura 1.5- β -Aminoálcoois cíclicos.....	12
Figura 1.6 - Moléculas sintéticas com atividades farmacológicas.....	12
Figura 1.7- Derivados β -aminoalcoolicos usados em síntese assimétrica.....	12
Figura 1.8- Diagrama das principais desconexões para obtenção de β -aminoálcoois.	13
Figura 1.9- Enolfosfatos derivados de lactamas simples.....	33
Figura 5.1- Fragmentos resultantes da <i>N</i> -benzilacetamida.	40
Figura 5.2- Comparação entre a estabilidade dos enolfosfatos 85 e 89	44
Figura 5.3- Fragmentos $m/z = 105$ e $m/z = 210$, para estrutura 90	45
Figura 5.4- <i>N</i> -benzilbenzamida (90) como nucleófilo fraco.....	46

Sumário de Tabelas

Tabela 1.1- Redução da α -aminocetona com diferentes boranas	15
Tabela 1.2- As aziridinas podem ser abertas com água, álcool e ácido carboxílico.	16
Tabela 5.1- <i>N</i> -acetilação de 90	45
Tabela 5.2- Metodologias para obtenção do enolfosfato 100	53

1. INTRODUÇÃO

A introdução desta tese foi dividida em três partes. A primeira parte discutirá sobre os β -aminoálcoois e aspectos sintéticos relacionados. Já a segunda parte tratará das reações de acoplamento cruzado catalisado por Pd(0), metodologia utilizada neste presente trabalho. E, finalizando, a terceira parte consistirá numa abordagem sobre a reatividade e aplicações sintéticas de enolfosfatos.

1.1 β -Aminoálcoois

Os β -aminoálcoois (**1**) também chamados aminoálcoois vicinais ou 1,2-aminoálcoois são compostos orgânicos que contêm os grupos funcionais amina e hidroxila ligados a átomos de carbono adjacentes (Bergmeier, 2000), sendo a estrutura mais simples a etanolamina (**2**) (Figura 1.1).



Figura 1.1- Esqueleto básico de um β -aminoálcool e o β -aminoálcool mais simples.

A hidroxila e o grupo amino podem estar acilados, alquilados ou contidos em estruturas cíclicas e a presença desta porção e a sua estereoquímica são geralmente de grande importância para sua farmacodinâmica (Bergmeier, 2000). Isto pode ser ilustrado pelo propranolol, que foi introduzido na clínica durante a década de 60 para o tratamento de cardiopatias. O enantiômero (-)-**3** é um potente β -bloqueador, enquanto o enantiômero (+)-**4** tem ação anticonceptiva (Karmal *et al*, 2005) (Figura 1.2).

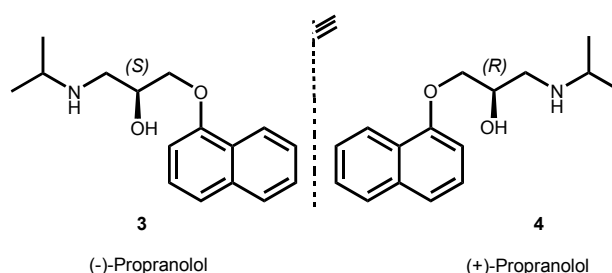


Figura 1.2- Enantiômeros do propranolol.

1.1.1 Moléculas contendo a porção 1,2- aminoalcoólica

As moléculas contendo a porção 1,2-aminoalcoólica podem ser divididas em três grupos: produtos naturais, moléculas sintéticas com atividade farmacológicas e auxiliares de quiralidade (Bergmeier, 2000).

1.1.1.1 β -Aminoálcoois com ocorrência natural

Os aminoácidos hidroxilados são as substâncias naturais mais representativas quanto a este perfil funcional. Como exemplos, podemos citar a bestatina (**5**), um agente anticâncer (Bergmeier & Stanchina, 1999) e a treonina (**6**), um aminoácido essencial (Figura 1.3).

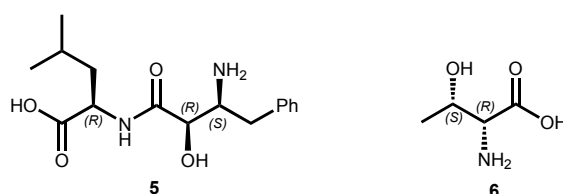


Figura 1.3- Aminoácidos hidroxilados naturais.

Outra classe relevante de β -aminoálcoois é aquela constituída por alguns tipos de lipídios como a esfingosina (**7**), sinalizador celular, e a sulfobacina B (**8**) (Mori *et al*, 1999), um agente antitrombótico, poderoso análogo da esfingosina (Figura 1.4).

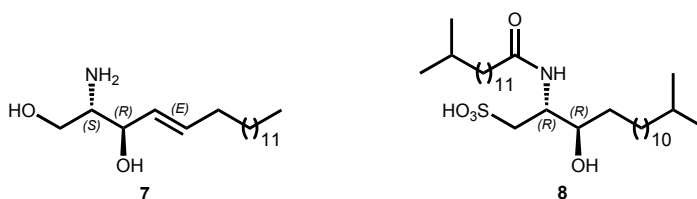


Figura 1.4- Lipídios.

Aminoálcoois vicinais naturais podem também se apresentar na forma cíclica, como no caso da pirrolidina anisomicina (**9**), extraída de *Streptomyces sp.* Tal substância exibe uma potente inibição na biossíntese de proteínas, o que pode torná-la útil como antineoplásica. Outro exemplo seria a febrifugina (**10**), único

aminoálcool natural a possuir um anel piperidínico. Este alcalóide exibe uma atividade antimalárica poderosa (Koepfli *et al*, 1950) (Figura 1.5).

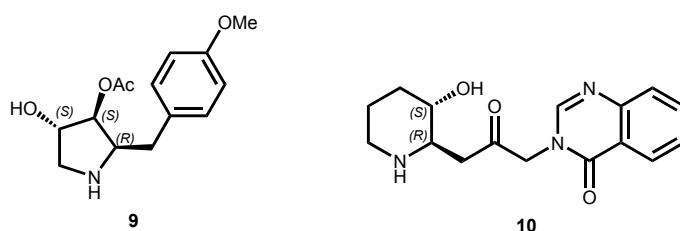


Figura 1.5- β -Aminoálcoois cíclicos.

1.1.1.2 Moléculas sintéticas com atividade farmacológica

Há uma gama de moléculas sintéticas contendo a porção 1,2-aminoalcoólica, que são de interesse clínico. São exemplos o antibiótico cloranfenicol (**11**) (Coelho & Mateus, 2005) e o fármaco que faz parte do arsenal terapêutico contra o HIV, saquinavir (**12**) (Mouly *et al*, 2005) (Figura 1.6).

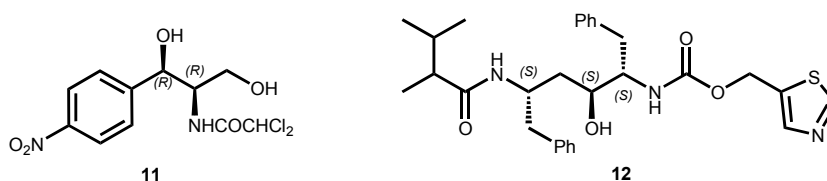


Figura 1.6 - Moléculas sintéticas com atividades farmacológicas.

1.1.1.3 Auxiliares de quiralidade e ligantes

Vários auxiliares de quiralidade contêm esta porção 1,2-aminoálcool, como as oxazolidinonas de Evans **13**, que são empregadas em diversas transformações assimétricas como, por exemplo, reações aldólicas. Além disso, podemos citar a bis-oxazolina **14**, empregada como ligante na ciclopropanação e aziridinação enantiosseletivas (Bergmeier, 2000) (Figura 1.7).

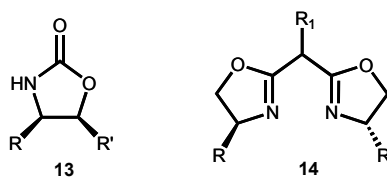


Figura 1.7- Derivados β -aminoalcoólicos usados em síntese assimétrica.

1.1.2 Síntese de β -aminoálcoois: uma visão geral

É grande a ocorrência de moléculas contendo este padrão, como já discutido, e, da mesma forma, existem diversas rotas sintéticas com escopo variado. Em face disso, podemos traçar um diagrama resumindo as principais desconexões sintéticas para obtenção da porção 1,2-aminoalcoólica (Bergmeier, 2000) (Figura 1.8).

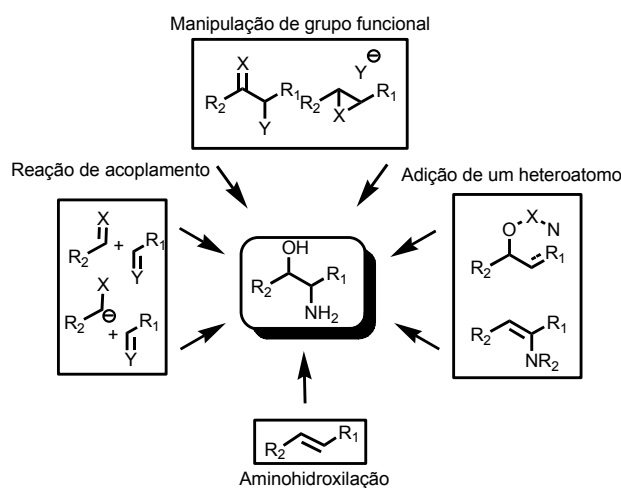


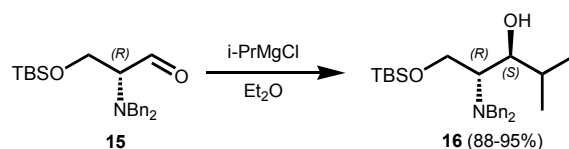
Figura 1.8- Diagrama das principais desconexões para obtenção de β -aminoálcoois.

1.1.2.1 Manipulação de grupo funcional

A manipulação do grupo funcional é um processo no qual empregamos moléculas já contendo os dois heteroátomos em carbonos vicinais. De modo geral, são possibilidades para esta manipulação adições nucleofílicas à carbonila ou grupo imino ou correlatos, reduções destes grupos, ou abertura de epóxidos ou aziridinas.

Adição de nucleófilos a α -aminoaldeídos e cetonas

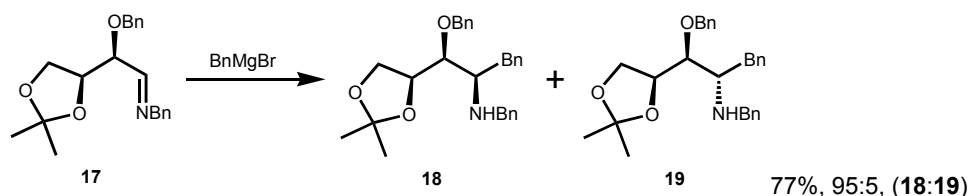
Este método apresenta duas dificuldades, que são a baixa estabilidade destes α -amino carbonilados e a baixa diastereosseletividade destas reações. Todavia, o uso do *N,N*-dibenzil- α -aminoaldeído **15** mostrou ser efetivo, já que o grupo amino está protegido, garantindo maior estabilidade e elevada diastereosseletividade (>95%) (Reetz, 1999) (Esquema 1.1).



Esquema 1.1- Reação diastereosseletiva com aminoaldeído *N,N*-dibenzilado **15**.

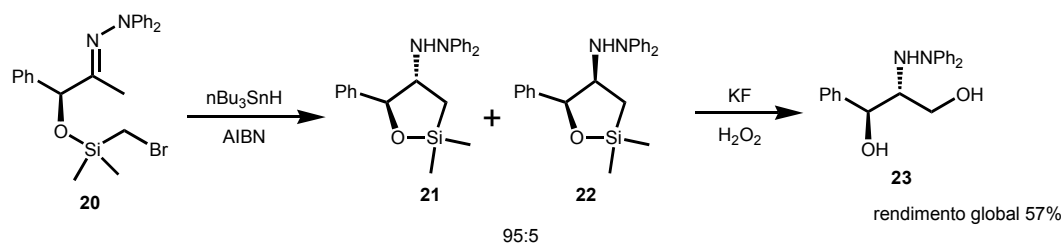
Adição de nucleófilos a uma α -hidroxiimina

Reações entre nucleófilos e α -hidroxiiminas geralmente não ocorrem de forma exitosa, uma vez que as iminas exibem instabilidade. Isto levou ao uso de iminas protegidas e hidrazonas. Um exemplo do emprego de iminas protegidas é a reação da α -hidroxiimina **17** com reagente de Grignard (Schwardt *et al*, 1999) (Esquema 1.2).



Esquema 1.2- Adição de reagente de Grignard.

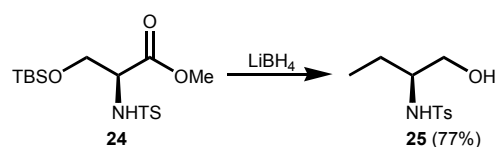
Uma alternativa às iminas são as hidrazonas, uma vez que sofrem reações semelhantes às iminas. Como ilustração para este fato, temos a reação intramolecular por via radicalar da hidrazona **20**, provendo em duas etapas o produto *anti* **23** com rendimento global de 57% (Friestad, 1999) (Esquema 1.3).



Esquema 1.3- Emprego de hidrazona.

Redução da carbonila em moléculas com grupo α -amino carbonila

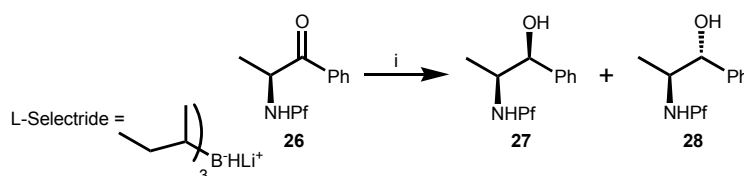
Os aminoálcoois vicinais podem também ser obtidos por redução de α -amino carbonilados usando agentes redutores como LiBH_4 . Por exemplo, o éster **24**, foi reduzido ao β -aminoálcool **25** (Bergmeier & Seth, 1997) (Esquema 1.4).



Esquema 1.4- Obtenção de aminoálcool por redução do α -aminoéster protegido **24**.

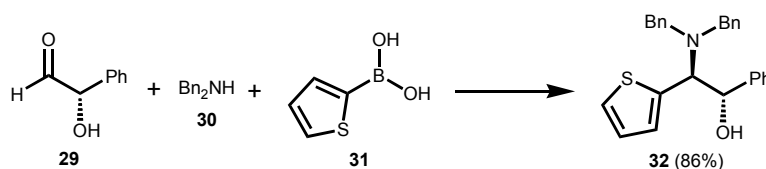
Outro caso interessante é o tratamento da cetona **26** com $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ ou com L-Selectride obtendo os aminoálcoois **27** e **28** com diferentes diastereosseletividades (Sardina *et al*, 1997) (Tabela 1.1, entradas 1 e 2).

Tabela 1.1- Redução da α -aminocetona com diferentes boranas



Entrada	Agente redutor (i)	27 : 28	Rend. (%)
1	L- selectride	18:1	98%
2	$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$	1:16	98%

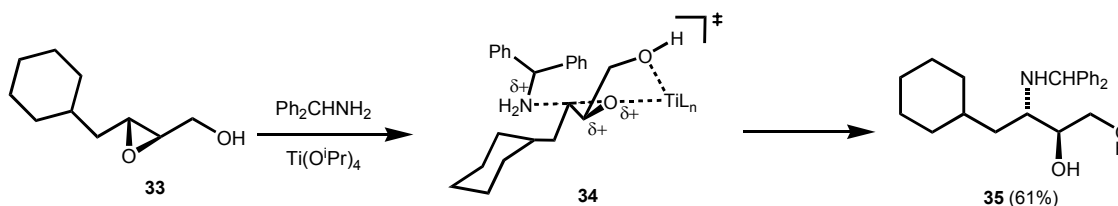
Uma outra abordagem alternativa seria a geração *in situ* da imina seguida por adição nucleofílica. Através da reação de Petasis, por exemplo, a mistura do α -hidroxialdeído **29**, da amina **30** e do ácido borônico **31** fornece, em uma etapa única, o aminoálcool **32** com elevada diastereosseletividade (de $> 99\%$) e enantiosseletividade ($ee > 99\%$) (Petasis & Zavialov, 1998). Este método, entretanto, é limitado ao uso de ácidos borônicos, arílicos e olefínicos (Bergmeier, 2000) (Esquema 1.5).



Esquema 1.5- Reação de Petasis.

Abertura de epóxidos

Um grande obstáculo dessa metodologia seria a questão da estereosseletividade e regioseletividade no que diz respeito, respectivamente, à formação do epóxido, e ao posterior ataque por nucleófilo nitrogenado quando a função epóxido não é terminal. Na preparação do aminoálcool **35**, o ataque ao epóxido ocorre de forma regioseletiva, devido ao ancoramento do titânio no grupo hidroxila de **33**, ativa preferencialmente a ligação C-O distal, possivelmente por um estado de transição como **34** (Esquema 1.6).

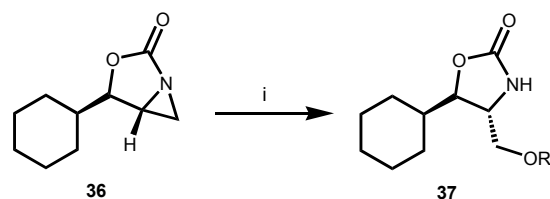


Esquema 1.6- Abertura regioseletiva de epóxido com amina

Abertura de aziridinas

A abertura do anel aziridínico de **36** com água, álcool e ácido carboxílico gerando os aminoálcoois ou derivados **37** ilustram bem esta possibilidade (Bergmeier & Stanchina, 1997) (Tabela 1.2). Assim como no caso dos epóxidos, a abertura de aziridinas não terminais pode trazer problemas de regioseletividade.

Tabela 1.2- As aziridinas podem ser abertas com água, álcool e ácido carboxílico.



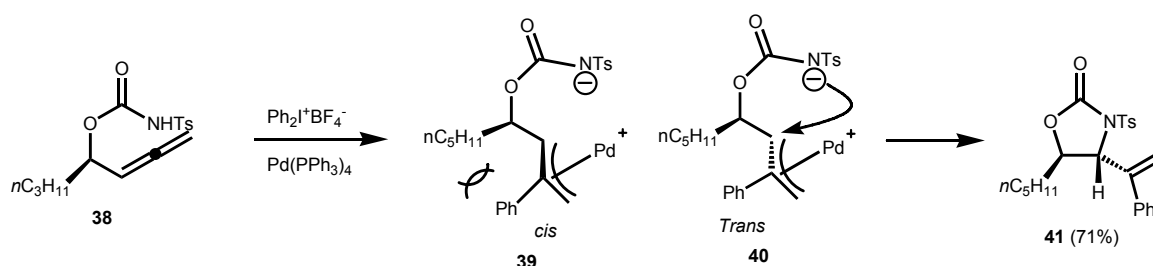
Entradas	R	i	Rend. (%)
1	H	H ₂ O, cat. TFA	71
2	Me	MeOH, cat. H ₂ SO ₄	71
3	Ac	AcOH	70

1.1.2.2 Adição de heteroátomo

Tal método consiste na adição de nitrogênio ou oxigênio em estruturas que já contenham o outro heteroátomo, ou nenhum deles, para o estabelecimento da porção 1,2-aminoálcool.

Adição de Nitrogênio

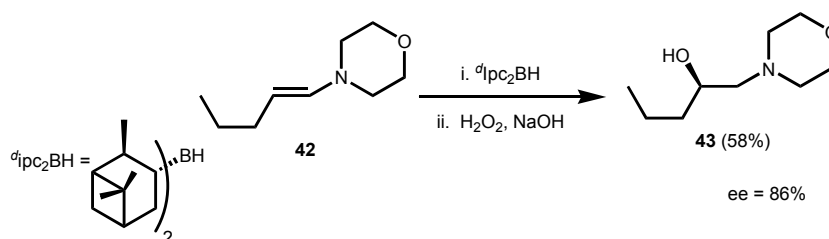
Uma metodologia que tem sido usada é a adição intramolecular do nitrogênio a um carbono eletrofílico, por exemplo, olefinas ativadas. A reação do carbamato alênico **38** ilustra bem esta possibilidade. A porção alênica deste substrato foi ativada por um reagente eletrofílico ($\text{Ph}_2\text{I}^+\text{BF}_4^-/\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) para produzir os intermediários π -alilpaládio **39** e **40**. Este último é favorecido, o que leva ao aminoálcool **41** (Kang *et al*, 1999; Tamaru *et al*, 1995) (Esquema 1.7).



Esquema 1.7- Reação do alenilcarbamato com um sal de ariliodônio sob catálise de paládio.

Adição de Oxigênio

A adição de oxigênio a uma molécula que já contenha nitrogênio não é muito comum. A hidroboração enantiosseletiva da enamina **42**, provendo 1,2-aminoálcool **43**, exemplifica bem esta possibilidade (Fisher *et al*, 1995) (Esquema 1.8).



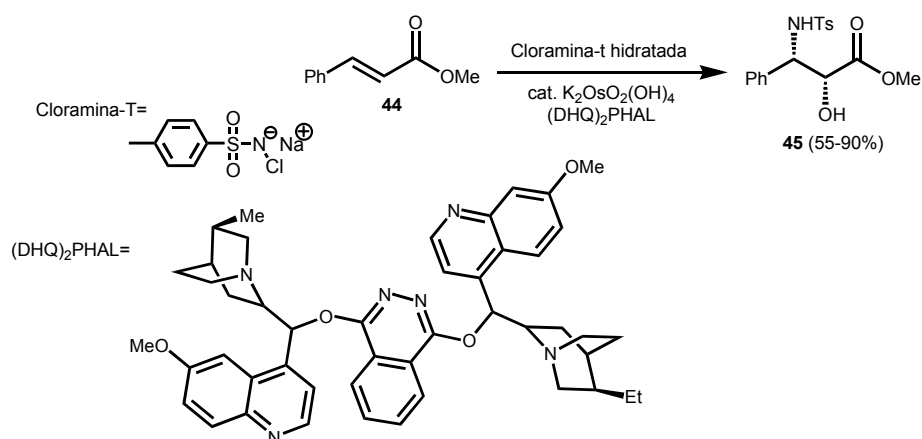
Esquema 1.8- Hidroboração da enamina **42**.

Amino-hidroxição

A amino-hidroxição assimétrica de alcenos é uma das rotas mais diretas dentre as existentes na literatura. Nesta metodologia o nitrogênio e o oxigênio são adicionados na estrutura, por uma única reação.

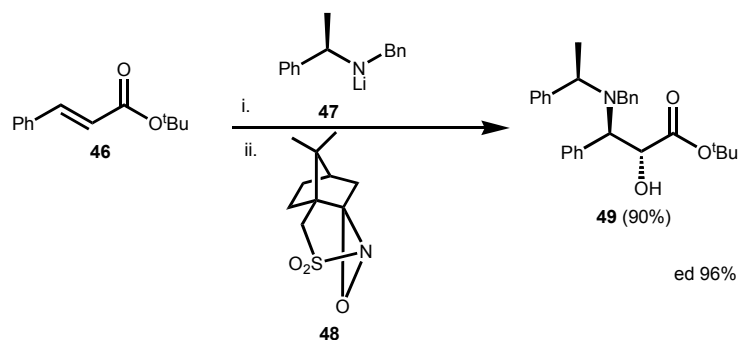
São conhecidos os métodos de Sharpless e o de Davies.

Na metodologia de Sharpless, o osmato liga-se ao ligante quiral (DHQ)₂PHAL e a cloramina-T, formando uma espécie que reagirá com o substrato olefínico segundo um mecanismo de várias etapas. Por exemplo, sob este sistema catalítico, o acrilato **44** produz o aminoálcool *anti* **45** em alto ee (90%) (Sharpless & Reddy, 1998) (Esquema 1.9).



Esquema 1.9- Amino-hidroxição assimétrica de Sharpless.

A metodologia de Davies envolve duas etapas: a adição conjugada de um amideto quiral, como **47**, a uma olefina eletrodeficiente, como o acrilato **46**, gera um enolato de lítio, que pode ser atacado por um oxidante, como o reagente de Davies, **48**. Neste caso específico, foi formado o aminoálcool *syn* **49** em excelente diastereosseletividade (Davies *et al*, 1994) (Esquema 1.10).



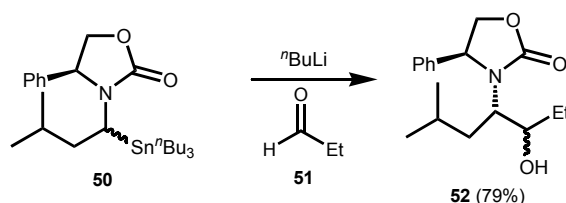
Esquema 1.10- Amino-hidroxilação de duas etapas desenvolvidas por Davies.

1.1.2.3 Reação de acoplamento

Em geral, para a síntese de aminoálcoois vicinais, dois tipos de acoplamentos podem ser ilustrados. No primeiro, ocorreria uma reação de um α -metaloheteroátomo com um aldeído ou imina (acoplamento tipo aldol). A outra possibilidade é representada por acoplamentos do tipo pinacol entre aldeído e imina.

Reação do tipo Aldólica

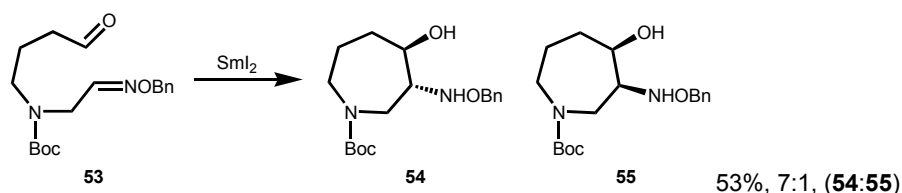
Exemplificando: o α -amido estanano **50** foi sujeito a transmetalacão com BuLi levando a formação de um carbânion não estabilizado. Este adicionou-se ao aldeído **51** gerando o aminoálcool **52**, o que, no entanto, ocorre em baixa diastereosseletividade (55:45, *sin:anti*) (Tomoyasu *et al*, 1998) (Esquema 1.11).



Esquema 1.11- Reação do tipo Aldólica.

Reação do tipo Pinacol

Existem poucos exemplos na literatura. A ciclização da aldooxima protegida **53** mediada por SmI_2 esboça bem esta possibilidade (Bobo *et al*, 1999) (Esquema 1.12).



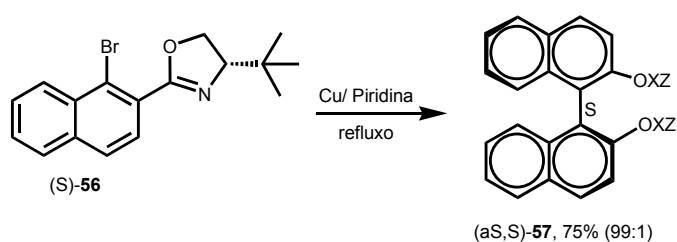
Esquema 1.12- Reação do tipo Pinacol

1.2 As reações de acoplamento cruzado

A reação de acoplamento consiste na formação de ligação C-C, envolvendo grupos alquila, arila, alquenila e alquinila propriamente funcionalizados (March & Smith, 2001), geralmente com a participação de um catalisador metálico.

Estas reações podem ser divididas em duas categorias: homoacoplamento e heteroacoplamento. Na reação de homoacoplamento, duas moléculas idênticas são acopladas, sendo nomeada assim de acoplamento simétrico. Já, na reação de heteroacoplamento, duas moléculas diferentes são unidas, podendo-se, desta forma, chamá-la de acoplamento assimétrico. Na literatura, os acoplamentos assimétricos são usualmente chamados de acoplamentos cruzados (March & Smith, 2001).

A reação de homoacoplamento pode ser ilustrada aqui pela *reação de Ullmann*. Nesta reação, cobre metálico catalisa a formação de biarila a partir de duas moléculas de haleto de arila. Um exemplo específico seria a síntese de 1,2-bromooxazolidinanaftaleno (**56**), formando a binaftila **57** (Meyers & Price, 1998) (Esquema 1.13).



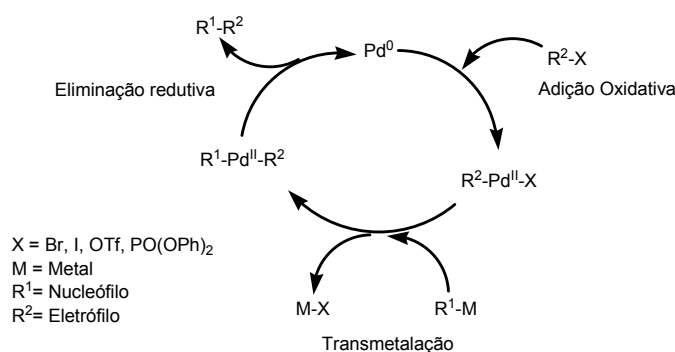
Esquema 1.13- Acoplamento de Ullmann.

Os acoplamentos assimétricos são bem representados pelos acoplamentos cruzados catalisados por paládio. Estas transformações estabelecem ligações C-C (normalmente $C_{sp^2}-C_{sp^2}$, $C_{sp^2}-C_{sp}$, $C_{sp^2}-C_{sp^3}$) entre haletos (ou pseudo-haletos)

orgânicos e reagentes organometálicos na presença do catalisador de paládio. Tal metodologia será discutida com maior detalhe adiante.

1.2.1 Os acoplamentos cruzados catalisados por Pd(0)

Nas reações de acoplamento cruzado catalisadas por Pd(0), geralmente há o envolvimento de três etapas fundamentais: adição oxidativa, transmetalração e eliminação redutiva (Esquema 1.14).



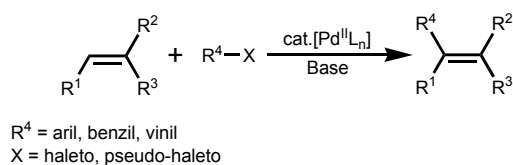
Esquema 1.14- Mecanismo geral para reações de acoplamento cruzado catalisadas por Pd(0).

Geralmente, a etapa iniciadora do processo é a adição oxidativa. Nesta adição, o eletrófilo contendo a ligação $C_{sp^2}-X$ ($X = \text{I, Br, OTf, P(O)(OPh)}_2$) sofre adição de Pd(0), resultando em uma espécie organometálica de Pd(II). Este complexo quadrado planar passa, então, por uma segunda etapa conhecida como transmetalração, que consiste na troca de metal ao nível do nucleófilo (ou mudança de ligante no átomo de paládio). A última etapa deste ciclo catalítico é a eliminação redutiva envolvendo a formação da ligação C-C (e do produto) pretendida e a regeneração da espécie Pd(0), que pode entrar em novos ciclos catalíticos (Stang *et al*, 1989).

Na literatura, existe uma variedade de acoplamentos cruzados catalisados por Pd(0), sendo a pioneira a reação de Heck (Nicolaou *et al*, 2005). A reação de Heck surgiu em 1972 (Heck, 1972; Mizoroki, 1971), sendo um aprimoramento da reação de Mizoroki (1971), ficando, então, conhecida como reação de Mizoroki-Heck. Outras reações surgiram inspiradas nessa, como por exemplo, as reações utilizadas neste presente trabalho: reação de Sonogashira (1975), reação de Stille (1978) e a reação de Suzuki (1979).

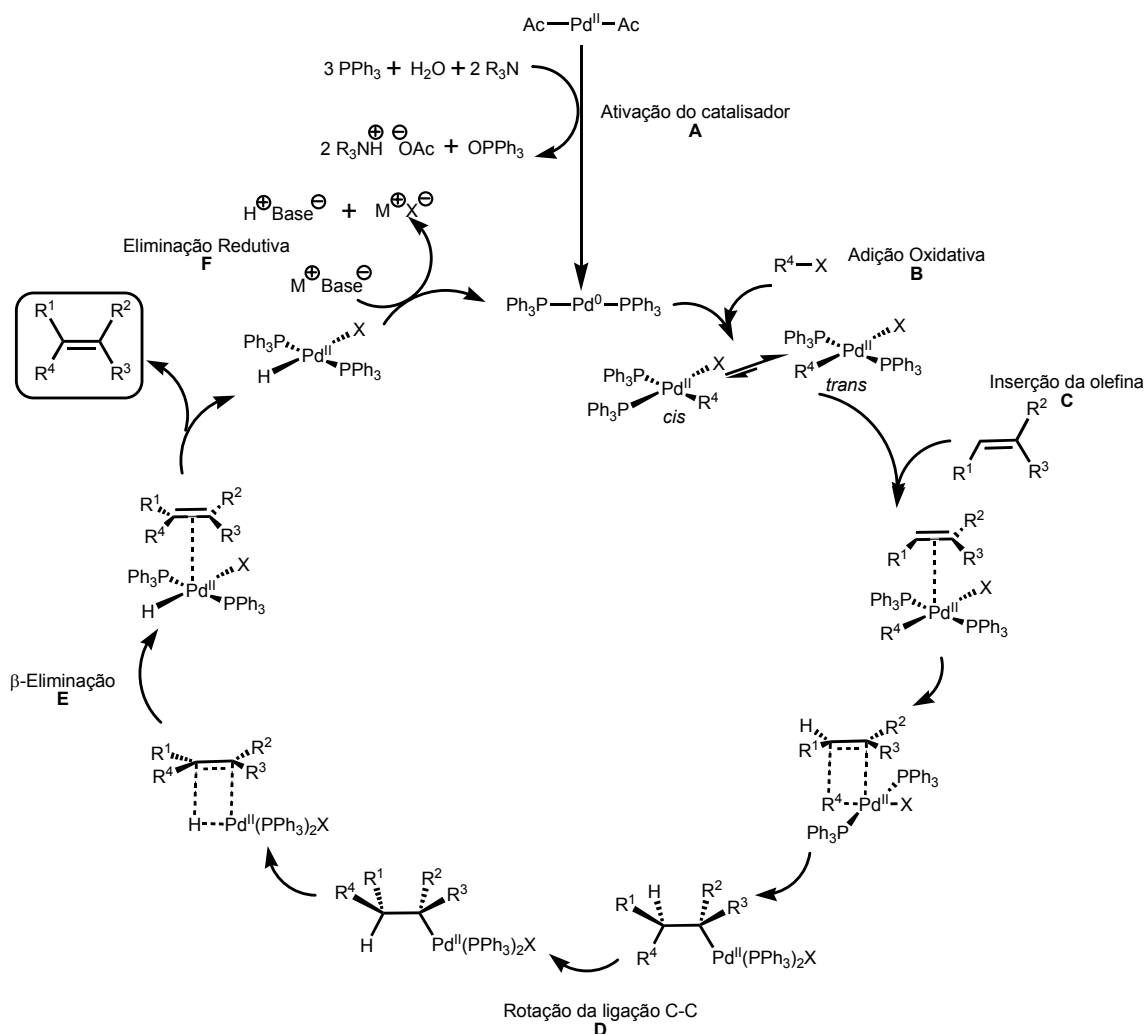
1.2.1.1 Reação de Heck

Na reação de Heck, ocorre o acoplamento entre um haleto (ou pseudo-haleto) arílico ou vinílico (sistema $C_{sp^2}-X$) e um alceno catalisado por paládio na presença de uma base (Heck, 1968; Heck & Nolley, 1972) (Esquema 1.15).



Esquema 1.15- Reação de Heck.

O modelo mecanístico da reação de Heck simplificado é composto por cinco etapas: ativação do catalisador, adição oxidativa, inserção da olefina, rotação da ligação C-C, β -eliminação e eliminação reductiva (Nicolaou, 1993) (Esquema 1.16).



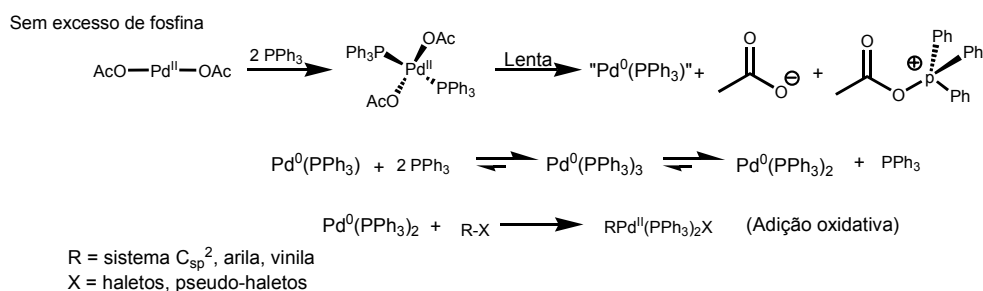
Esquema 1.16- Interpretação mecanística da reação de Heck.

Na etapa de ativação do catalisador (A) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou outro catalisador de Pd^{II} é reduzido *in situ* a uma espécie de $\text{Pd}(0)$, que responde pela catálise nos acoplamentos cruzados. Os catalisadores de Pd mais usuais são PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Pd_2dba_3 e $\text{Pd}(\text{dba})_2$, sendo estes três últimos espécies já reduzidas.

No caso do uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, este reage com PPh_3 na presença de H_2O e Et_3N , por exemplo, para fornecer *in situ* o complexo bis(trifenilfosfina)paládio(0) ($\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$) (Esquema 1.16).

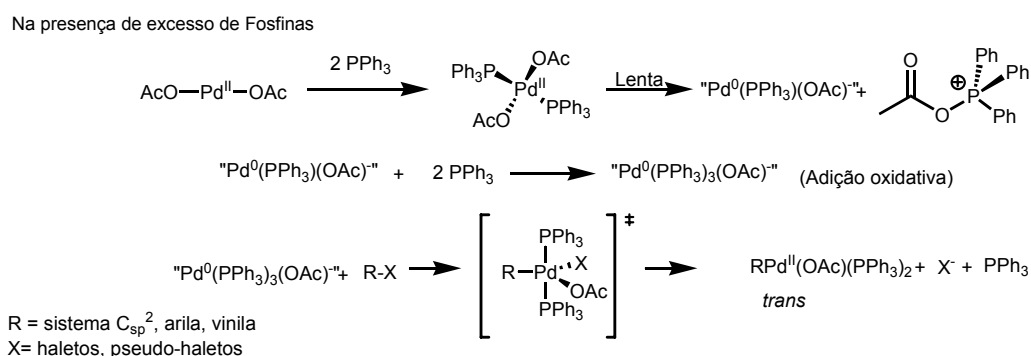
A formação do complexo $\text{Pd}(0)$ possui como a etapa lenta, a desintegração do complexo quadrado planar $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$. Tal desintegração pode ocorrer por dois modos. Do primeiro, que só ocorre na ausência de excesso de PPh_3 , resultaria o complexo “ $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)$ ”. Esta espécie, então, reage com 2 equivalentes de PPh_3 , fornecendo o complexo $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3$ (Amatore *et al.*, 1992). Este complexo, através de

uma reação de equilíbrio, fornece a espécie $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$, que estará apta para etapa de adição oxidativa (Esquemas 1.16 e 1.17).



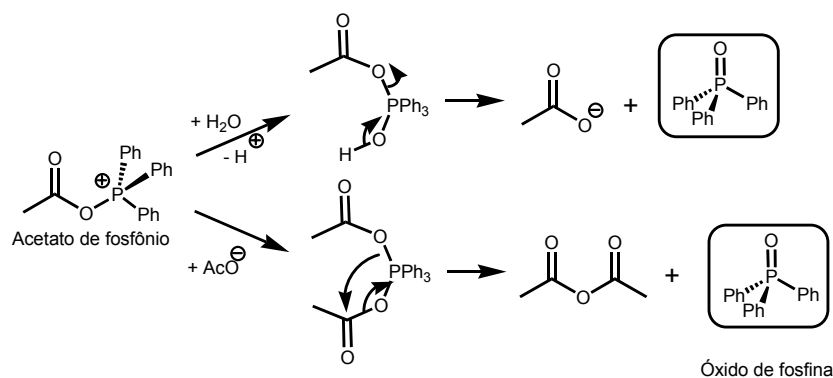
Esquema 1.17- Desintegração do complexo $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ na ausência de excesso da PPh_3 .

Através do segundo processo, onde há um excesso de PPh_3 , a espécie " $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)$ " não é observada, mas sim o complexo " $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)(\text{OAc})^-$ " pela desintegração do complexo $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$. Este complexo também é capaz de reagir com 2 equivalentes, formando a espécie " $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_3(\text{OAc})^-$ ", a qual é capaz de também sofrer adição oxidativa a estruturas com sistema $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-X}$ (Amatore *et al*, 1995) (Esquema 1.18).



Esquema 1.18- Desintegração do complexo $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ na presença de excesso da PPh_3 .

Como mostrado, as duas vias fornecem o acetato de fosfônio, AcO-PPh_3^+ , como subproduto. Este sofre redução por duas vias, fornecendo o óxido de trifenilfosfina, OPPh_3 (Esquema 1.19).



Esquema 1.19- Vias de redução do AcO-PPh₃⁺.

Desta maneira, conclui-se que a equação global para etapa de ativação do catalisador pode ser descrita conforme o esquema 1.20.



Esquema 1.20- Equação global para a ativação do catalisador.

Após a etapa de ativação do catalisador, prossegue a etapa de adição oxidativa (**B**) no ciclo catalítico de Heck. Na adição oxidativa, a espécie de Pd(0) com 14 elétrons se insere na ligação C_{sp}²-X, formando um complexo R-Pd^{II}-X, de geometria quadrado planar *cis*. Este sofre isomerização para a geometria *trans*, que é mais estável (Esquema 1.16).

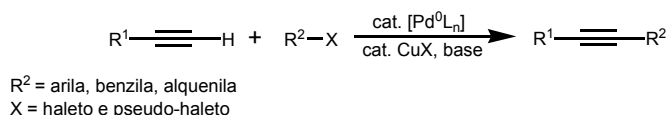
Durante a etapa de inserção de olefina (**C**) ocorre a formação do complexo π, evolução deste a um complexo σ e, finalmente, formação do intermediário organopaládio *sin*. Em outras palavras, nesta inserção, ocorre um rearranjo do complexo π, através do qual Pd se insere no carbono mais impedido e a ligação C-C é estabelecida (Carey, 2001) (Esquema 1.16).

Prosseguindo no ciclo catalítico, ocorre uma rotação da ligação C-C, etapa **D**, para que ocorra a β-eliminação. Esta é caracterizada pela transferência de um hidrogênio β para o Pd e a concomitante formação de um novo complexo π (Beletskaya & Cheprakov, 2000) (Esquemas 1.16).

Finalmente, o produto de Heck é liberado do ciclo catalítico e o complexo H-Pd^{II}(PPh₃)₂-X, por sua vez, é reduzido com a assistência de uma base, regenerando a espécie catalítica de Pd(0), etapa conhecida por eliminação redutiva. Então, esta espécie de Pd(0) entra em um novo ciclo catalítico (Esquema 1.16).

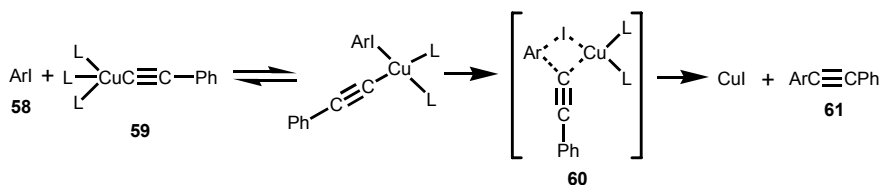
1.2.1.2 Reação de Sonogashira

A reação de Sonogashira é o acoplamento catalisado por paládio entre alcinos terminais e haletos C_{sp}^2 (ou pseudo-haletos), tendo frequentemente como aditivos sais de cobre(I) e uma base como co-catalisador (Sonogashira, 2002) (Esquema 1.21).



Esquema 1.21- Reação de Sonogashira.

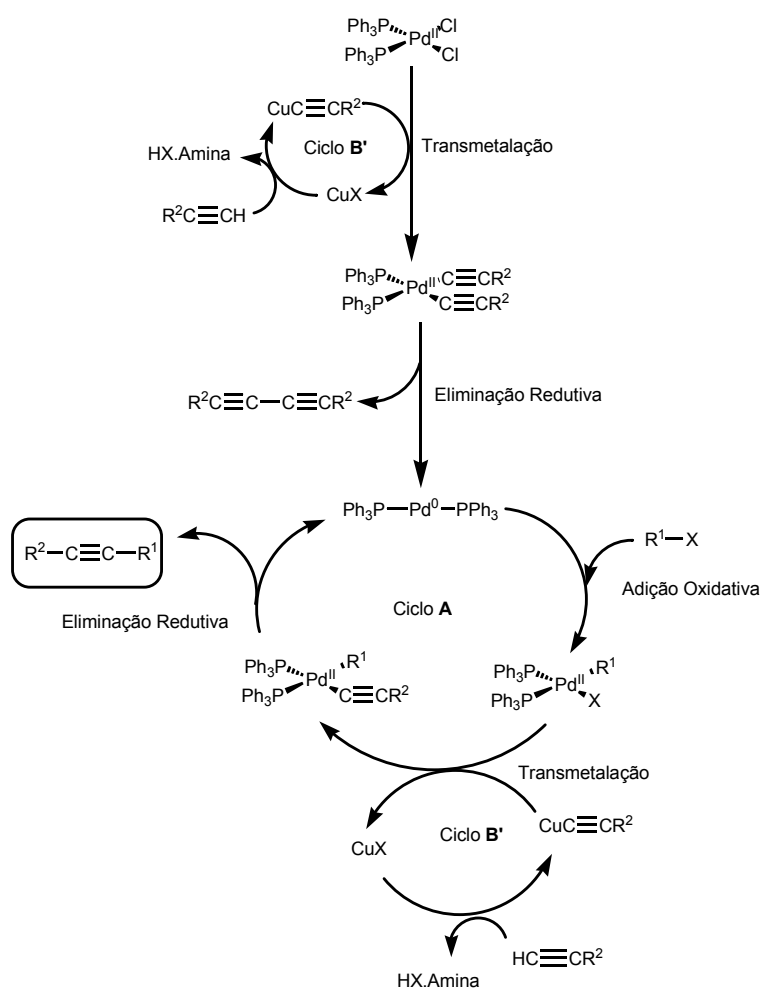
Os primórdios da reação de Sonogashira tiveram início com Stephens e Castro, em 1963. Eles observaram que diarilacetilenos (**61**) poderiam ser sintetizados com bom rendimento reagindo iodeto de arila (**58**) e acetileno de cobre (I) (**59**) refluxado com piridina. Foi proposta a uma espécie de cobre tetracoordenado que desencadearia no estado de transição **60** (Stephens & Castro, 1963) (Esquema 1.22).



Esquema 1.22- Acoplamento de Stephens-Castro.

Logo depois, foi provado que era possível substituir iodoarenos por iodoolefinas (Nicolaou, 1993). Então, tal método revelou-se útil para obtenção de ligação $C_{sp}^1-C_{sp}^2$. Vinte anos depois da publicação de Stephens e Castro, o grupo de Sonogashira demonstrou, no Japão, que alcinos terminais reagem de maneira controlada com bromoalcenos, iodoarenos e bromopiridina na presença catalítica de $PdCl_2(PPh_3)_2$ e CuI em TEA à temperatura ambiente (Nicolaou, 1993).

A interpretação mecanística da reação de Sonogashira com sais de cobre sugere três ciclos catalíticos **A**, **B**, **B'** (Sonogashira, 2002) (Esquema 1.23).



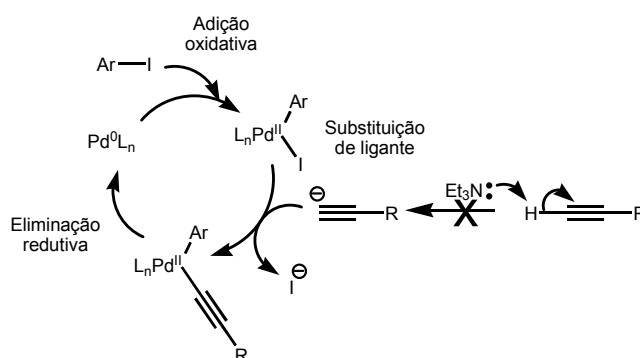
Esquema 1.23- Interpretação mecanística da reação de Sonogashira com CuX.

A primeira etapa do ciclo catalítico seria a ativação do catalisador, ciclo **B'**, onde o complexo de paládio $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, um catalisador clássico nesta classe de reações, reage com o acetileno de Cu(I) gerado na presença de base. Ocorre, assim, a transmetalacão, que é seguida por uma eliminação redutiva, onde é fornecido um produto de homoacoplamento ($\text{R}^2\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CR}^2$) e uma espécie de Pd(0), $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$. Esta espécie entra no ciclo **A**, sofrendo adição oxidativa.

Na adição oxidativa, ciclo **A**, ocorre a inserção do catalisador de Pd(0) à ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{X}$ do substrato R-X, formando o organopaládio $\text{R}^1-(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}^{\text{II}}-\text{X}$. Este por sua vez, sofre o processo de transmetalacão, semelhante ao da etapa de ativação do catalisador, ou seja, reage com a espécie $\text{R}_2\text{C}\equiv\text{CCu}$, disponível no meio, formando o complexo $\text{R}^1-(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}^{\text{II}}-\text{C}\equiv\text{CR}^2$.

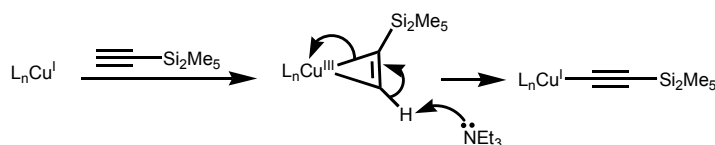
Na etapa de eliminação redutiva, ocorre o estabelecimento da ligação $C_{sp}-C_{sp}^2$ e a recuperação do catalisador, o complexo $Pd^0(PPh_3)_2$, que poderá iniciar um novo ciclo catalítico.

O exato papel do sal de cobre (CuX) ainda permanece obscuro, contudo, sugere-se que tal aditivo tenha um papel na desprotonação do substrato acetilênico. Apesar dos alcinos exibirem acidez superior à dos hidrocarbonetos ($pK_a \approx 25$), portanto, aminas terciárias ($pK_b \approx 10$), certamente não poderiam desprotoná-los (Grossman, 2002) (Esquema 1.24).



Esquema 1.24- A necessária desprotonação de alcinos durante a reação de Sonogashira.

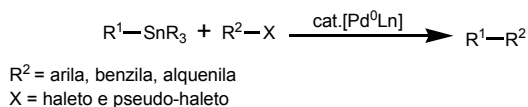
Desta maneira, o emprego de CuX possibilitaria a conversão do alcino a acetileto de $Cu(I)$. Segundo esta hipótese, alcinos reagem com $Cu(I)$ formando um complexo π , que por sua vez é desprotonado por um mecanismo semelhante à eliminação E2, originando acetiletos de cobre, que envolve-se posteriormente na etapa de transmetalção (Esquema 1.25).



Esquema 1.25- Formação de acetiletos de cobre.

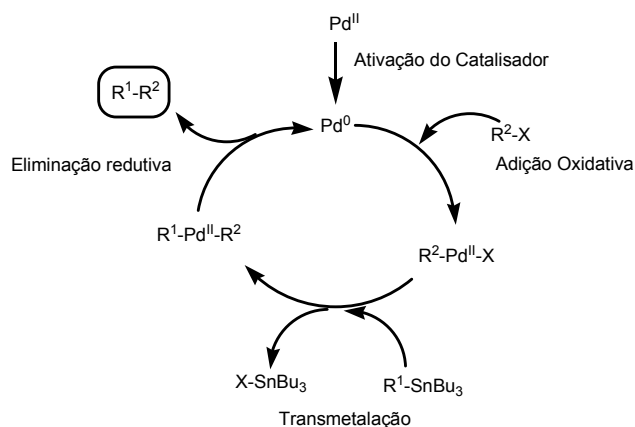
1.2.1.3 Reação de Stille

A reação de Stille foi descoberta em 1977 por Stille e colaboradores e consiste no acoplamento de um organoestano com substratos apresentando ligações C_{sp}^2-X , tais como haletos (ou pseudo-haleta) de vinila ou arila, haletos de acila catalisado por $Pd(0)$ (Stille & Milstein, 1978) (Esquema 1.26).



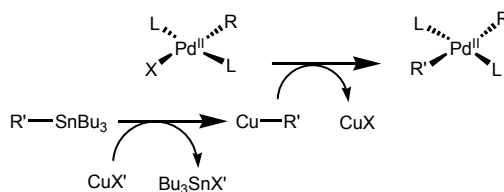
Esquema 1.26- Reação de Stille.

A interpretação mecanística da reação de Stille engloba essencialmente as quatro etapas já discutidas nos mecanismos das reações de Heck e Sonogashira (Esquemas 1.16 e 1.23): adição oxidativa, transmetalção, isomerização e eliminação redutiva, além da etapa de ativação do catalisador (Espinet & Casado, 1998). O diferencial desta metodologia seria o metal (Sn) utilizado na etapa de transmetalção (Esquema 1.27).



Esquema 1.27- Mecanismo da reação de Stille.

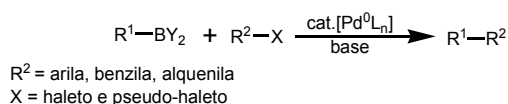
É sabido na literatura que a velocidade de transmetalção pode ser aumentada usando-se quantidade estequiométrica de sal de Cu^{+1} (Liebeskind & Fengl, 1990; Farina *et al*, 1994) (Esquema 1.28).



Esquema 1.28- Participação de CuX na etapa de transmetalção da reação de Stille.

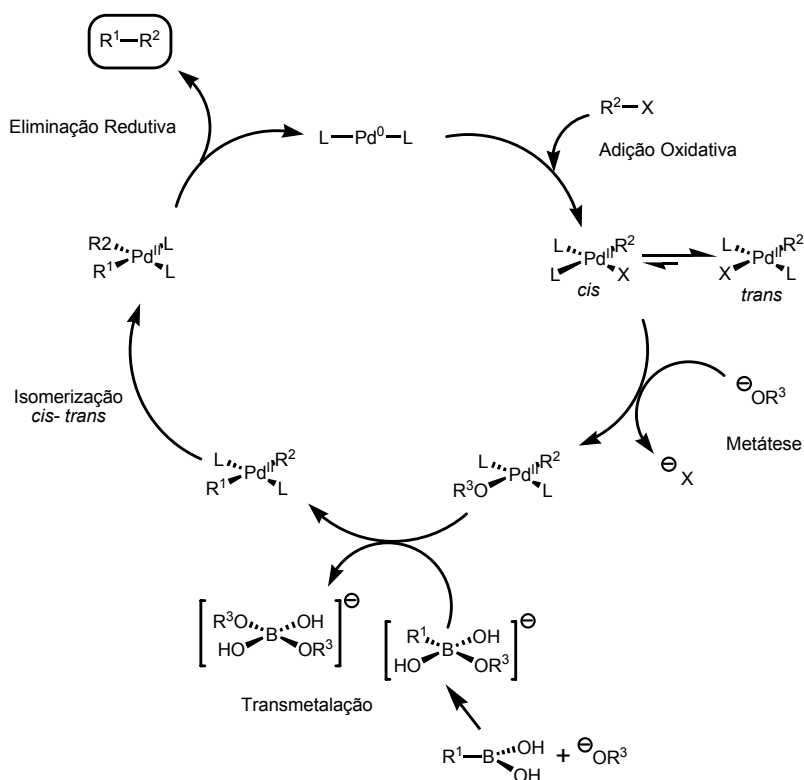
1.2.1.4 Reação de Suzuki

A reação de Suzuki também chamada de reação Miyaura-Suzuki foi introduzida na química orgânica em 1979 por Suzuki e colaboradores. A reação de Suzuki consiste na reação de ácidos borônicos vinílicos ou arílicos com haletos (ou pseudo-haletos) de vinila ou arila catalisada por Pd(0) (Nicolaou *et al*, 2005) (Esquema 1.29).



Esquema 1.29- Reação de Suzuki.

Segundo a interpretação mecanística atual da reação de Suzuki, estão envolvidas as seguintes etapas: adição oxidativa, metátese, transmetalção e eliminação redutiva (Suzuki, 1999) (Esquema 1.30).



Esquema 1.30- Ciclo catalítico da reação de Suzuki.

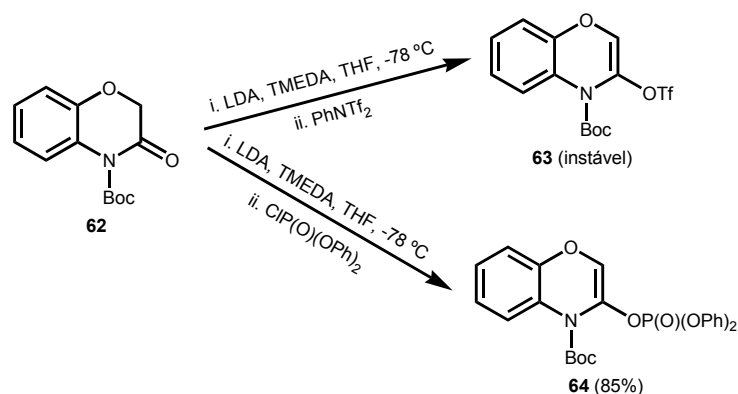
Durante este processo, o complexo R²-PdL-X, produzido na etapa de adição oxidativa, sofre metátese, na qual ocorre troca do substituinte haleto (ou pseudo-

haletos) do complexo Pd^{II} por um íon etóxido (ou íon hidróxido), fornecendo um novo complexo $\text{R}^2\text{-Pd}^{\text{II}}\text{L}_2\text{-OR}^3$ (Nicolaou, 2003). Na etapa de transmetalização, o organoborano ativado por uma base permuta uns dos seus substituintes com o complexo $\text{R}^2\text{-Pd}^{\text{II}}\text{L}_2\text{-OR}^3$ (Genet & Savignac, 1999). É formado um novo complexo de Pd^{II} , a espécie $\text{R}^2\text{-Pd}^{\text{II}}\text{L}_2\text{-R}^1$, que, por sua vez, pode sofrer uma isomerização, a fim de ficar com a geometria *cis*, condição estereoquímica para a eliminação redutiva. Desta resulta estabelecimento da ligação C-C (produto de acoplamento) e a regeneração do $\text{Pd}(0)$.

1.3 O uso dos enolfosfatos derivados de lactamas em síntese

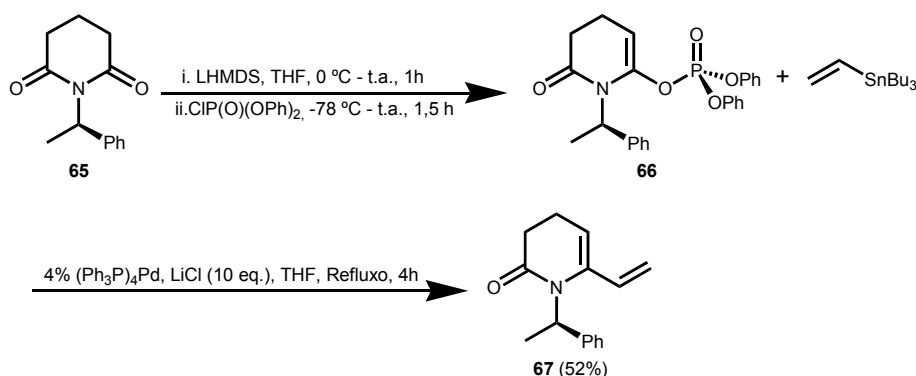
1.3.1 Estabilidade

O grupo fosfato é considerado grupo ativador nas reações de ACC tão bom quanto o grupo triflato. Os fosfatos são, portanto, alternativas para os triflatos naquela classe de reações. Triflatos e fosfatos são cunhados de *pseudo-haletos*, em uma clara analogia aos grupos ativadores clássicos das ACC. Em muitos casos, os rendimentos de síntese de enoltriflatos, reconhecidos precursores de moléculas multifuncionais, são baixos, o que também pode ser verdade nas reações de ACC em que tomam parte (Nicolaou *et al*, 1997) Quanto à estabilidade química, os enolfosfatos tendem a ser mais robustos que os triflatos análogos. Isto tem sido particularmente verdade no caso dos enolfosfatos derivados de lactamas. Outro fato relevante é que os precursores para os enolfosfatos, os clorofosfatos, são reagentes muito mais acessíveis do que os necessários para a síntese dos triflatos correspondentes. (Coudert *et al*, 1999). Por exemplo, comparando o triflato **63** com o enolfosfato **64**, obtidos em condições semelhantes, foi observado que o triflato **63** é facilmente degradado durante o processo de purificação ou estocagem, mesmo a baixa temperatura (Coudert *et al*, 2000; Occhiato, 2004) (Esquema 1.31).



Esquema 1.31- Estabilidade: triflatos x enolfosfatos.

Paradoxalmente, existem na literatura casos em que os enolfosfatos apresentaram baixa estabilidade, como o enolfosfato **66**, que sofre degradação parcial em cromatografia de alumina básica e até durante estocagem a 4° C (Occhiato *et al*, 2003). Esta substância foi obtida a partir da imida **65**, e devido a estas dificuldades, foi submetido à reação de Stille na sua forma bruta, o que não impediu a formação do dieno **67** (Esquema 1.32).



Esquema 1.32- Formação de um enolfosfato pouco estável e sua utilização sintética.

A estabilidade destes compostos depende muitas vezes da *N*-proteção, do tamanho do anel e dos substituintes do anel. Os fosfatos **68** ilustram bem estes fatos: enquanto **68a** não pode ser preparado eficientemente a partir da lactama correspondente utilizando-se LDA/TMEDA como sistema de enolização, a preparação do fosfato análogo **68b** deu-se sem contratempos (Coudert *et al.*, 2000). Isto explicita a importância do grupo de proteção do átomo de nitrogênio. Por outro lado, o fator tamanho do anel torna o enolfosfato cíclico de oito membros, **69** (GP = Boc ou CO₂Ph), muito estável à temperatura ambiente, o que pode estar relacionado à tensão angular da estrutura (Nicolaou *et al*, 1998) (Figura 1.9).

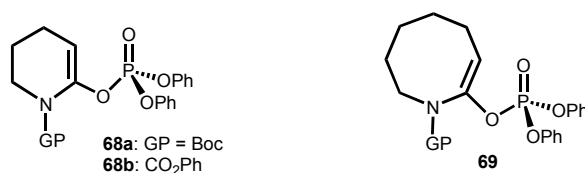
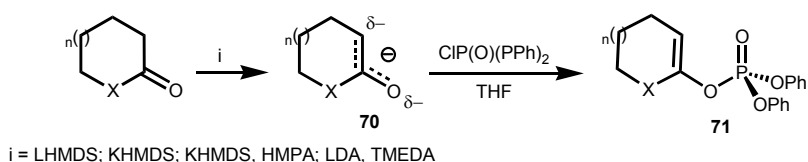


Figura 1.9- Enolfosfatos derivados de lactamas simples.

1.3.2 Sistemas de base para a preparação de enolfosfatos

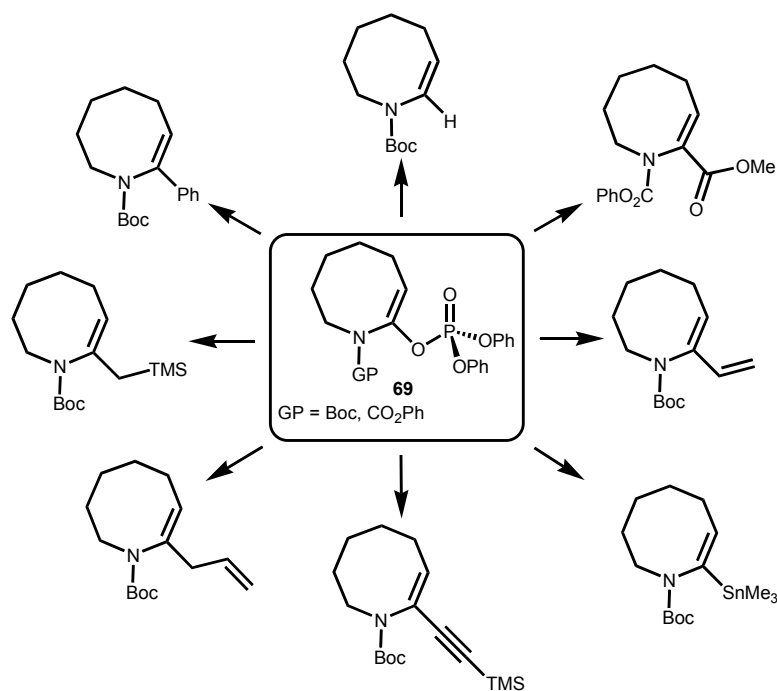
Diferentes bases têm sido empregadas na síntese de enolfosfatos (**71**) a partir das lactamas correspondentes (Esquema 1.22). Os seguintes sistemas de base para formação dos enolatos necessários (**70**) já foram utilizados: LHMDs (Occhiato *et al*, 2003), KHMDS (Nicolaou *et al*, 1998) KHMDS com HMPA (Nicolaou *et al*, 1997) e LDA com TMEDA (Coudert *et al*, 1999) (Esquema 1.33).



Esquema 1.33- Bases para obtenção de enolfosfatos.

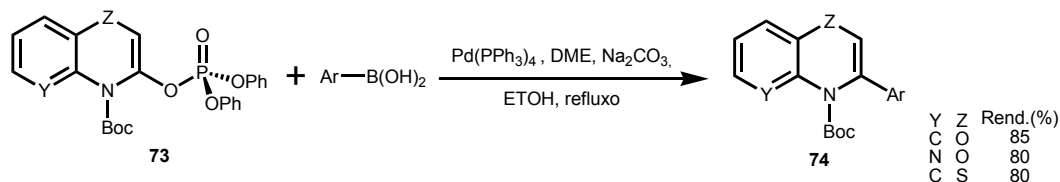
1.3.3 Aplicação dos Enolfosfatos Derivados de Lactamas

Os enolfosfatos exibem versatilidade sintética significativa, aumentada muitas vezes com o advento das ACC, que permitem a conversão destes intermediários sintéticos em substâncias mais complexas, via a formação de novas ligações C-C, através de condições mais econômicas e práticas. Nos últimos anos, tem havido um contínuo interesse no desenvolvimento metodológico das reações de enolfosfatos derivados de lactamas. O grupo de Nicolaou foi pioneiro neste estudo tendo demonstrado o escopo sintético amplo destas substâncias, como ilustrado pelas reações da substância **69** (Nicolaou *et al*, 1998) (Esquema 1.34).



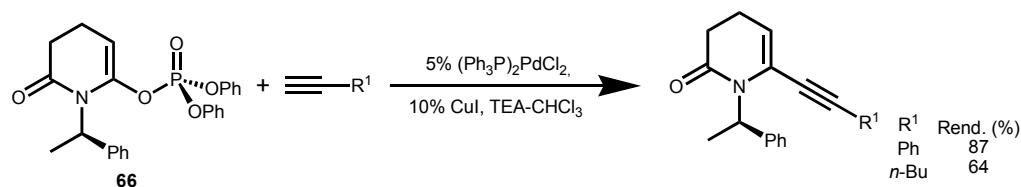
Esquema 1.34- Versatilidade sintética dos enolfosfatos derivados de lactamas.

O grupo de Coudert explorou as reações de Suzuki dos enolfosfatos **73** para a síntese de heterociclos bicíclicos (Coudert *et al*, 1999) (Esquema 1.36).



Esquema 1.35- Reação de Suzuki do enolfosfato **73**.

O grupo de Coudert também alcançou resultados significativos nas reações de Sonogashira e Stille do enolfosfato **66**, derivado de uma imida quiral (Coudert *et al*, 2003) (Esquemas 1.32 e 1.36).



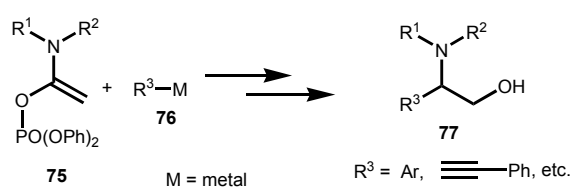
Esquema 1.36- Reação de Sonogashira empregando o enolfosfato quiral **66**.

Apesar de todos estes avanços metodológicos, a aplicação dos enolfosfatos (e mesmo dos enoltriflato) derivados de lactamas tem sido pouco (ou nada)

empregados na síntese de produtos naturais ou substâncias biologicamente relevantes.

2. OBJETIVO

Visamos ao desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese de β -aminoálcoois do tipo **77**. Para isto, são estudados os acoplamentos cruzados catalisados (ACC) por Pd(0) entre os enolfosfatos acíclicos **75** e espécies organometálicas compatíveis (R^3 -M) **76**. Estas reações se encarregariam de estabelecer a ligação (C-C) C- R^3 dos alvos moleculares **75** e **76**. As múltiplas possibilidades oferecidas pelos ACC podem garantir uma boa diversidade estrutural dos aminoálcoois sintetizados (Esquema 2.1).



Esquema 2.1- Síntese de β -aminoálcoois **77** a partir de enolfosfatos **75**.

3. JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

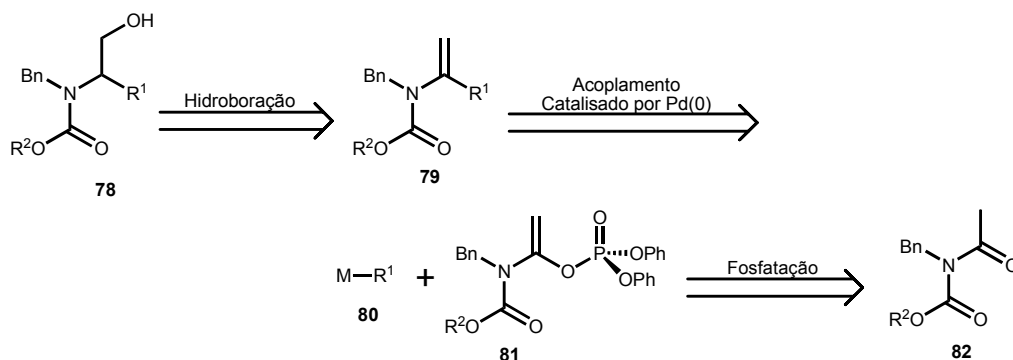
Antineoplásicos, antimaláricos, antibióticos e anti-hipertensivos são exemplos de classes farmacológicas que contêm a porção 1,2-aminoalcoólica, unidade estrutural encontrada em produtos naturais. Todavia, estes são, muitas vezes, extraídos de sua fonte natural em quantidade ínfima, ou mesmo, com baixa pureza. Em face disso, é relevante desenvolver novas metodologias sintéticas, que facilitem o acesso a β -aminoálcoois por ampliar os modos de construção molecular para estes alvos sintéticos. A reconhecida abrangência dos acoplamentos cruzados poderia ser explorada para a obtenção de uma diversidade funcional significativa de produtos finais, os quais são potencialmente bioativos.

A metodologia sob estudo na presente dissertação é inovadora já que os enolfosfatos alifáticos **75** ainda não haviam sido empregados como intermediários sintéticos. A reatividade destes substratos em acoplamentos cruzados catalisados, assim como a sua estabilidade química, eram, portanto, desconhecidos.

A literatura mostra que enolfosfatos derivados de lactamas são mais viáveis economicamente e mais estáveis que os triflatos, além de serem tão viáveis quanto estes nas reações de acoplamento. No entanto, a literatura é relativamente carente de exemplos de uso sintético destes intermediários sintéticos. Há, portanto, espaço para novos desenvolvimentos neste tema de trabalho.

4. ESTRATÉGIA E METODOLOGIA

Em nosso desenho sintético de construção de β -aminoálcoois (**78**) estas estruturas alvo, seriam obtidas a partir da hidroboração de *N*-carboxilenaminas **79** (Brown *et al*, 1975) (Esquema 4.1).



Esquema 4.1- Análise retrossintética para β -aminoálcoois.

Os intermediários **79** seriam preparados pelo acoplamento dos organometálicos **80** com os enolfosfatos **81**, catalisado por Pd(0) (reações de Sonogashira, Stille e Suzuki) (Nicolaou, 1993). A escolha do grupo carboxialquila para a proteção do átomo de nitrogênio visa à estabilização dos enolfosfatos **81** e enaminas **79**. (Esquema 4.1). O seu caráter eletroatrator deverá desfavorecer a hidrólise destes intermediários-chave durante o isolamento aquoso e os processos cromatográficos de purificação. Antevimos que este tipo de estabilização é também importante para a integridade tanto do produtos **79** quanto dos substratos **81** durante as próprias reações de acoplamento cruzado.

Os enolfosfatos **81** resultariam da *O*-fosfatação das amidas **82**. O uso de grupos de proteção distintos (Benzila e carboxialquila) permitem clivagens simultâneas (se CO₂R₂ = Cbz) ou seletivas. Neste último caso, poderiam ser combinadas hidrólise (ou redução) com reações de hidrogenólise (Green & Wuts, 1999).

Para a síntese das amidas **82**, a benzilamina (**83**) seria acetilada e protegida (Esquema 4.2).

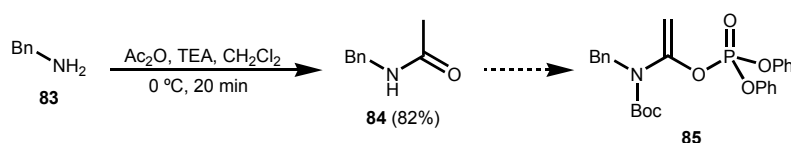


Esquema 4.2- Benzilamina comercial (**83**) como material de partida.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese dos precursores para o enolfosfato **85**

Com base em nosso desenho sintético (Seção 4), concluímos que Boc poderia ser uma primeira opção como grupo de proteção do átomo de nitrogênio, além do grupo benzila, do intermediário chave **84** (Esquema 5.1). Iniciando, então, o trabalho de síntese, benzilamina (**83**), foi acetilada em meio básico. A *N*-acetilação foi alcançada com bom rendimento.



Esquema 5.1- *N*-acetilação da benzilamina.

A confirmação da *N*-acetilação foi feita pela técnica de RMN-¹H (Espectro 1), que mostrou um duplete a 4,43 ppm (³J_{H,H} = 5,8 Hz), caracterizando os hidrogênios metilênicos (-CH₂-), que acoplam com o hidrogênio da ligação N-H (Pavia *et al*, 1996); e um singleto a 2,10 ppm, referente ao grupo metila ligado à carbonila. Além disto, o espectro de RMN-¹³C (Espectro 2) exibiu um sinal a 169,98 ppm, assinalando o grupo carbonila da função amida.

No espectro de IV (Espectro 3) do produto **84** foi observada uma forte absorção em 1645 cm⁻¹, resultado do estiramento da ligação C=O. Outra contribuição importante veio do espectro de massas desta substância (Espectro 4), que apresentou picos em m/z=149, correspondendo ao íon molecular; m/z=106 (M⁺), que resultaria da perda de [CH₃CO]; e m/z=43, referente à espécie [CH₃C≡O]⁺ (Figura 5.1).

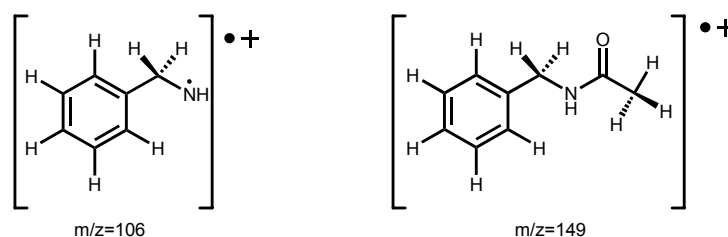
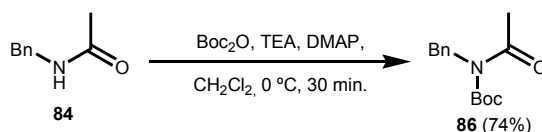


Figura 5.1- Fragmentos resultantes da *N*-benzilacetamida (**84**).

A seguir, *N*-benzilacetamida (**84**) reagiu com Boc_2O para formar o carbamato correspondente **86**, fornecendo bons rendimentos (Esquema 5.2).



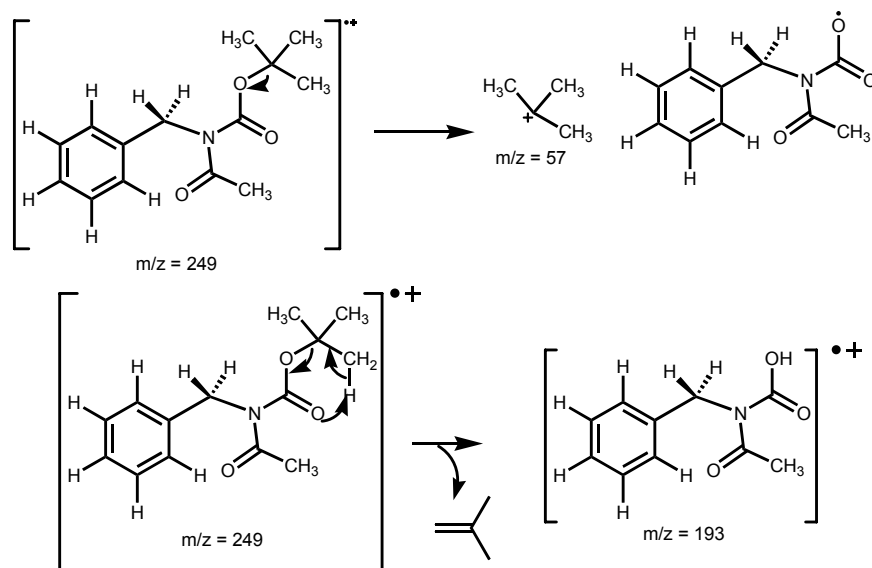
Esquema 5.2- Reação de proteção com o grupo Boc.

A elucidação do carbamato **86** foi realizada por RMN- ^1H (Espectro 5), através da qual ficou evidente um singleto a 1,40 ppm (9H), correspondendo aos grupos CH_3 do grupo Boc. Além disso, uma comparação com o espectro do material de partida **84** (Espectro 1) revelou o desaparecimento do sinal largo a 5,80 ppm referente ao átomo de hidrogênio da ligação N-H.

Já o espectro de RMN- ^{13}C do produto (Espectro 6) exibiu sinais dos dois grupos carbonila a 173,0 ppm e 153,0 ppm, além dos sinais dos grupos metila pertencentes ao grupo Boc a 27,5 ppm e de seu carbono terciário a 46,9 ppm.

Como confirmação adicional da presença dos dois grupos carbonila, foram observadas absorções com frequências de 1736 cm^{-1} e 1696 cm^{-1} (estiramentos de $\text{C}=\text{O}$) no espectro de IV (Espectro 7). Ademais, a comparação deste com o espectro de IV do material de partida **84** (Espectro 3) indicou a ausência de absorção com frequências de 3296 cm^{-1} , correspondente à vibração de deformação axial da ligação N-H.

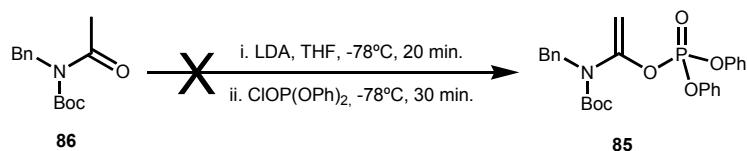
Além disso, o espectro de massas (Espectro 8) apontou picos com $m/z=193$, resultado de um rearranjo de McLafferty no grupo Boc, e $m/z=57$, proveniente da fragmentação do grupo *terc*-butila (Esquema 5.3), o que também confirma a identidade do produto **86**.



Esquema 5.3- Fragmentações do produto **86**.

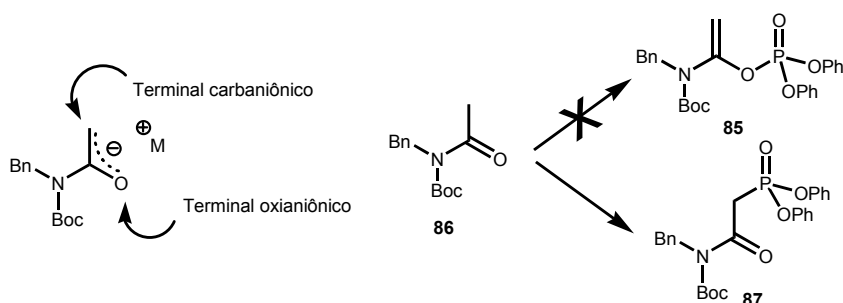
5.2 Síntese do enolfosfato **85**

Inicialmente, a metodologia testada foi o tratamento da amida **86** com LDA, gerado *in situ*, seguido por ClOP(OPh)₂ (Esquema 5.4).



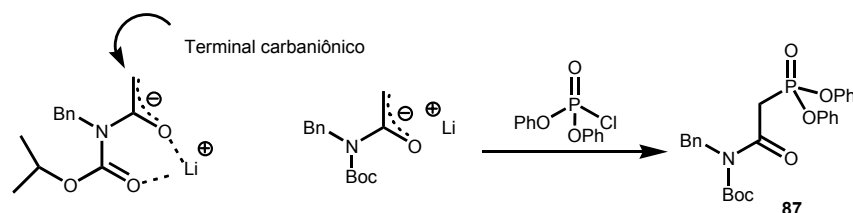
Esquema 5.4- Tentativa de síntese do enolfosfato **85** via o uso de LDA..

Todavia, o espectro de RMN-¹H do produto puro desta reação atestou o insucesso deste método. O espectro mostrou que o ataque do enolato foi realizado pelo terminal carbaniónico, e não pelo oxianiónico para produzir o fosfonato **87** (Esquema 5.5).



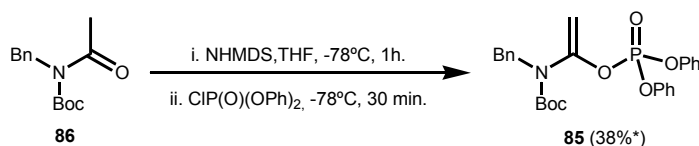
Esquema 5.5- Alternativas para o ataque nucleofílico pelo enolato de **86**.

Este acontecimento pode ser entendido pelo poder quelante do cátion lítio. O Li^{+1} é capaz de se coordenar com o oxigênio do grupo de proteção e do oxigênio do enolato, deixando o terminal oxianiônico menos reativo (Esquema 5.6).



Esquema 5.6- Papel quelante do cátion lítio.

Em face disso, substituímos o LDA por NHMDS, uma base mais branda ($\text{p}K_a \approx 26$) (Fraser *et al*, 1985). (Esquema 5.7). Desta forma, o produto desejado **85** foi obtido, uma vez que, o cátion Na^+ não possui tal poder quelante.



*57% considerando a recuperação de 33% do substrato **86**.

Esquema 5.7- Reação usando NHMDS como base.

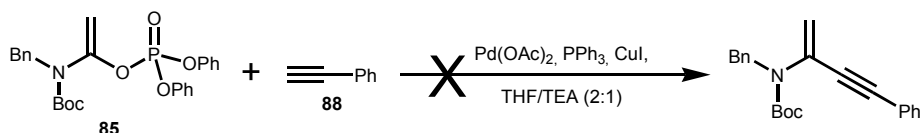
A obtenção do enolfosfato foi confirmada por espectroscopia de RMN- ^1H (Espectro 9). Este espectro apontou dois sinais em 4,97 ppm (dd, $^4J_{\text{H,P}} = 2,3\text{Hz}$; $^2J_{\text{H,H}} = 2,7\text{Hz}$, 1H) e 4,51 ppm (dd, $^4J_{\text{H,P}} = 1,7\text{Hz}$; $^2J_{\text{H,H}} = 2,7\text{Hz}$, 1H) com constante de acoplamento semelhante ao do sistema vinil fosfato (Castells & Camps, 1980).

O espectro de RMN- ^{13}C (Espectro 10) apresentou um sinal dubleto ($^2J_{\text{C,P}} = 7,7\text{Hz}$) a 150,88 ppm relativo ao átomo de carbono vinílico C-1, e um segundo sinal dubleto ($^3J_{\text{C,P}} = 3,65\text{ Hz}$) a 98,17 ppm, relativo a C-2.

Além disso, uma absorção na frequência 1667 cm^{-1} (estiramento da ligação C=C) foi observada no espectro de IV de **85** (Espectro 11), reforçando a confirmação desta substância.

Não foi possível obter dados úteis de espectrometria de massas para este produto, provavelmente porque, pela técnica de que dispomos (CG/EM), há a destruição da amostra, que é lábil, no forno.

O enolfosfato **85** mostrou-se pouco estável, o que pode ter refletido no baixo rendimento observado em sua preparação. Ainda assim, foi submetido às condições usuais para a reação de Sonogashira, mas nenhum produto de acoplamento foi observado (Esquema 5.8).



Esquema 5.8- Reação de acoplamento cruzado entre o enolfosfato **85** e o acetileno **88**.

Como havíamos observado que o enolfosfato **85** era passivo de degradação, imaginamos que a substituição pelo grupo Bz, implicaria em uma estrutura mais estável. No novo enolfosfato proposto **89**, o grupo benzoíla (amida simples) possibilitaria uma retirada de elétrons (por conjugação) mais efetiva na porção enamínica (Figura 5.2).

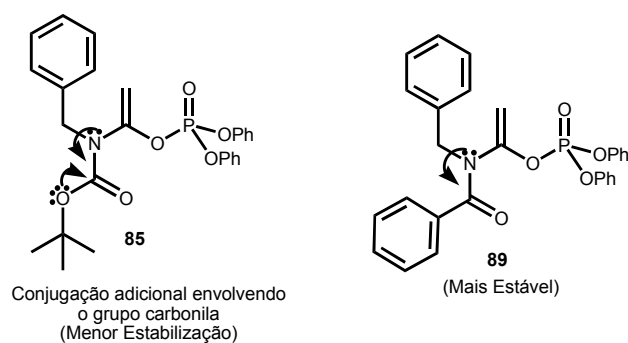
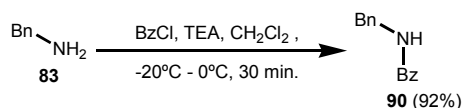


Figura 5.2- Comparação entre a estabilidade dos Enolfosfatos **85** e **89**.

5.3 Síntese dos precursores para o novo enolfosfato **89**

Iniciando a síntese do enolfosfato planejado, deste modo, a benzilamina (**83**) foi tratada com BzCl na presença de base, produzindo a *N*-benzilbenzamida (**90**) eficientemente (Esquema 5.9).



Esquema 5.9- Preparação da *N*-benzilbenzamida (**90**).

A obtenção da *N*-benzilbenzamida (**90**) foi confirmada por seu espectro de RMN-¹H (Espectro 12), onde ficou nítido um dubleto em 4,65 ppm (³J_{H,H} = 5,7 Hz), coerente com a presença do grupo metileno benzílico.

RMN-¹³C (Espectro 13) também confirmou a estrutura ao evidenciar um sinal de carbonila a 167,42 ppm. Já o espectro de IV (Espectro 14) apontou uma absorção forte em 1642 cm⁻¹, adequado para o estiramento da ligação C=O.

O espectro de massas apontou para fragmentos pertinentes a estrutura **90**, por exemplo, m/z = 201 e m/z = 105 (Figura 5.3).

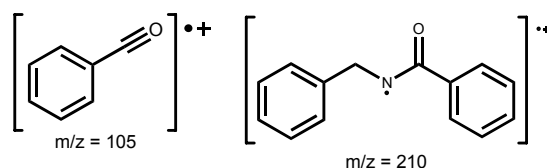
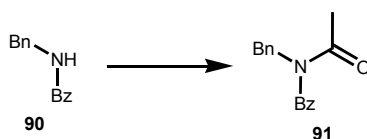


Figura 5.3- Fragmentos m/z = 105 e m/z = 210, para estrutura **90**.

A seguir foi estudada a *N*-acetilação de **90** (Tabela 5.1).

Tabela 5.1- *N*-acetilação de **90**.



Entrada	Condição	Rend. (%)
1	Ac ₂ O, TEA, CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 30 min	-
2	Ac ₂ O, DMAP, TEA, 0°C, 30 min	-
3	Ac ₂ O, DMAP, TEA, 50°C, 30 min	-
4	i. NaH, DMF, 0°C, 10 min, t.a., 20 min; ii. Ac ₂ O, -20°C - t.a., 30 min.	30 ^a
5	i. LDA, THF, -78°C, 10 min.; ii. Ac ₂ O, -78°C, 1h, -50°C, 1 h.	22 ^b

^a93% considerando a recuperação de 66% do substrato **90**;

^b59%, considerando a recuperação de 62% do substrato **90**.

A primeira condição testada não forneceu produto (Tabela 5.1, entrada 1). Isto pode ser explicado pela baixa nucleofilicidade do átomo de nitrogênio da amida em questão, resultante do efeito eletroatrator da carbonila e da conjugação dos pares de elétrons do centro nucleofílico (átomo de nitrogênio) (Figura 5.4).

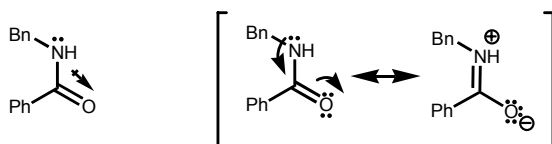
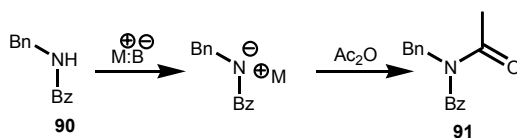


Figura 5.4- *N*-benzilbenzamida (**90**) como nucleófilo fraco.

O uso de DMAP, um catalisador nucleofílico, mesmo sob aquecimento, não foi capaz de tornar a amida **90** reativa frente a Ac_2O (Tabela 5.1, entradas 2 e 3). O problema parecia, portanto, estar ligado à baixa nucleofilicidade do substrato **90**. Seguindo esta linha de raciocínio, o nucleófilo foi potencializado empregando bases fortes como NaH ($\text{pK}_a \approx 35$) e LDA ($\text{pK}_a \approx 40$) (Tabela 5.1, entradas 4 e 5). Estas condições reacionais implicam na desprotonação do átomo de nitrogênio de **90**, o que o transforma em um nucleófilo aniônico (Nu^-), fazendo-o mais reativo frente a Ac_2O (Esquema 5.10).



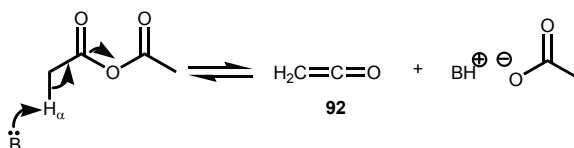
Esquema 5.10- Formação do nucleófilo aniônico.

Usando estas metodologias, obtivemos a imida almejada **91**, mas em baixos rendimentos. A formação deste produto foi certificada por seu espectro de RMN- ^1H (Espectro 16), onde ficou nítido um singleto a 2,16 ppm (grupo metila do grupo acetila introduzido) e o sinal referente ao grupo metileno benzílico que, em relação ao seu precursor, foi simplificado (é um singleto agora) e desblindado (encontra-se a 5,00 ppm agora).

RMN- ^{13}C (Espectro 17) também atestou a síntese de **91**, já que apontou um sinal a 172,65 ppm referente a uma carbonila adicional a estrutura **90**. Já o espectro de IV (Espectro 18) mostrou uma absorção forte em 1701 cm^{-1} e 1642 cm^{-1} ,

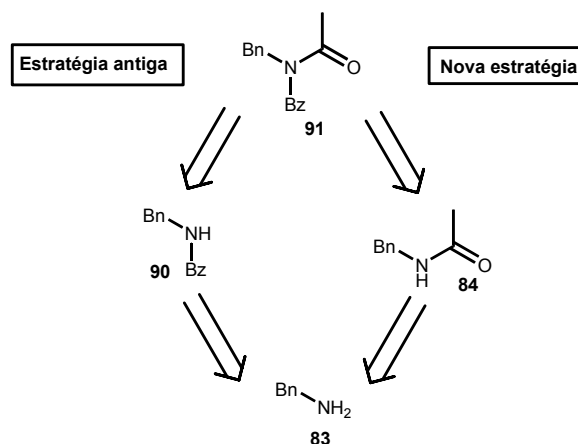
adequados para os estiramentos da ligação C=O dos grupos carbonila presentes, reforçando, desta forma, a elucidação da estrutura **90**.

Apesar de termos alcançado a acetilação da amida **90**, os rendimentos foram considerados insatisfatórios (Tabela 5.1, Entradas 2 e 3). Este fato pode ser justificado pela formação de ceteno (**92**). Ac₂O pode ser desprotonado, e através de uma β-eliminação, mecanismo semelhante a uma eliminação do tipo E2, produzir **92** (Esquema 5.6). Apesar desta reação ser potencialmente um equilíbrio, **92** é progressivamente consumido, por exemplo, por dimerização através de cicloadição.



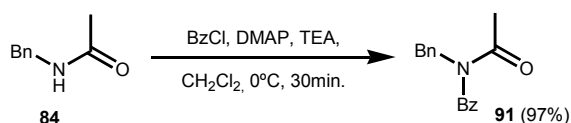
Esquema 5.11- Equilíbrio da formação do ceteno **92**.

Por todos esses aspectos, optamos pela inversão da seqüência de reações, estabelecendo como segunda acilação a reação com BzCl (Esquema 5.12).



Esquema 5.12- Mudança de estratégia na preparação da imida **91**.

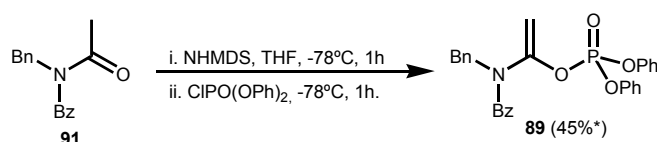
Então, a *N*-benzilacetamida (**84**) preparada anteriormente (Seção 5.1) foi tratada com BzCl, em condição bastante branda, fornecendo excelentes rendimentos do produto **91** (Esquema 5.13).



Esquema 5.13- Síntese alternativa de **91**.

5.4 Síntese do enolfosfato **89**

A síntese da substância **91** foi realizada de modo análogo à síntese do enolfosfato **89** (Seção 5.3). Portanto, a imida **91**, foi tratada com NHMDS e, após desprotonação, ClPO(OPh)₂ (Esquema 5.14). Um rendimento razoável de **89** foi alcançado.



*50% considerando a recuperação de 10% do substrato **91**.

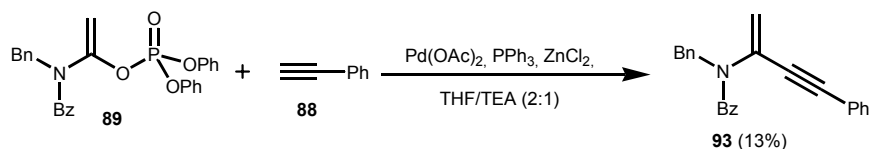
Esquema 5.14- Formação do enolfosfato **89**.

A confirmação da formação do enolfosfato **89** foi feita pela observação do espectro de RMN-¹H (Espectro 19) desta substância. Este espectro apresentou sinais referentes aos hidrogênios olefínicos: dois duplos dubletos em 4,87 ppm e 4,19 ppm com constantes de acoplamento plausíveis para acoplamento geminal olefínico (²J_{H,H} = 1,9 Hz), e a longa distância com o núcleo de fósforo (⁴J_{H,P} = 3,2 Hz).

Como este enolfosfato, **89**, mostrou-se consideravelmente mais estável que aquele preparado anteriormente, **85**, pudemos ensaiá-lo em reações de acoplamento cruzado.

5.5 Reação de Sonogashira

A fim de evitarmos a reação de homoacoplamento, comum neste tipo de ACC, usamos aqui um dos protocolos mais recentes que dispensam o uso de sais de cobre (Negishi & Anatasia, 2001). Escolhemos a versão na qual ZnCl₂ é usado como aditivo na presença de base com vistas à ativação do co-substrato acetilênico. Portanto, o enolfosfato **89** foi acoplado com fenilacetileno (**88**) na presença do catalisador produzido pela mistura Pd(OAc)₂-PPh₃ (Esquema 5.15). O produto de acoplamento, o enino **93**, foi obtido, mas em baixo rendimento. Este resultado foi relevante porque mostrava a viabilidade de substratos com o perfil funcional de R como substratos em ACC.



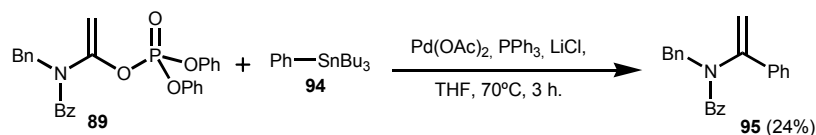
Esquema 5.15- Reação de Sonogashira do enolfosfato **89**.

A confirmação da estrutura **93** foi realizada por RMN- ^1H (Espectro 20). Observa-se neste dois singletos a 5,26 ppm e 4,83 ppm referentes aos hidrogênios metínicos. Já o espectro de massas (Espectro 21), apontou o pico do íon molecular ($m/z = 337$ (M^+)).

5.6 Reações de Stille e Suzuki

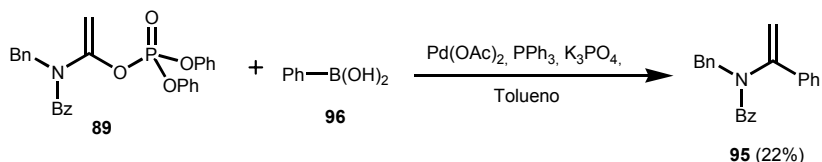
Estudamos o comportamento do enolfosfato **89** perante a outras reações de ACC, submetendo este enolfosfato as reações de Stille e Suzuki.

Reagimos o enolfosfato **89** com o organoestanho PhSnBu_3 (**94**), na presença de $\text{Pd}(0)$ (Reação de Stille) gerado *in situ*, sob as condições clássicas (Stille & Echavarren, 1987; Mitchell, 1992) (Esquema 5.16). Mais uma vez, o produto enamínico esperado, **95**, foi obtido.



Esquema 5.16- Reação de Stille.

A mesma transformação foi tentada através da reação de **89** com ácido fenilborônico (**96**) também sob catálise de $\text{Pd}(0)$, em meio heterogêneo (Buchwald *et al*, 2004) (Reação de Suzuki) (Esquema 5.17).

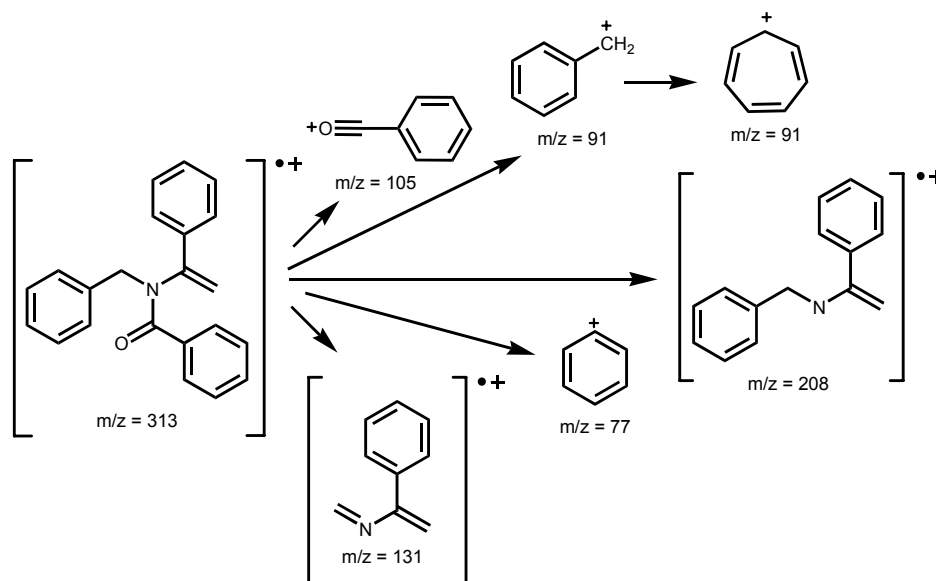


Esquema 5.17- Reação de Suzuki.

A confirmação da estrutura do produto das duas últimas reações de ACC, **95**, foi estabelecida por RMN- ^1H (Espectro 22). Foram observados dois dubletos com

acoplamento geminal ($^2J_{H,H} = 1,97$ Hz) a 5,01 ppm e 4,59 ppm. O espectro de IV (Espectro 23) também foi útil na elucidação da enamina **95**, já que apresentou uma absorção em 1665 cm^{-1} (estiramento da ligação C=O) e outra em 1636 cm^{-1} (estiramento da ligação C=C).

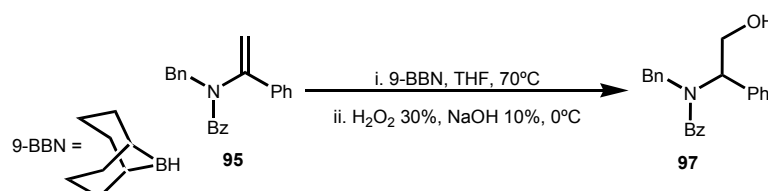
O espectro de massas (Espectro 24), também colaborou para a confirmação desta estrutura ao apresentar picos relativos a fragmentações pertinentes como, por exemplo, aqueles com $m/z = 131$ e $m/z = 208$ (Esquema 5.18).



Esquema 5.18- Fragmentos resultantes da enamina **95**.

5.7 Reação de hidroboração de **95**

Em um experimento preliminar, a enamina **95** sofreu hidroboração com 9-BBN (Brown *et al*, 1974), seguida de tratamento com oxidante em meio básico. (Esquema 5.19). Obtivemos um produto de polaridade (CCF) consistente com o produto e cujos dados parciais de que dispomos indicam tratar-se do aminoálcool **97**.

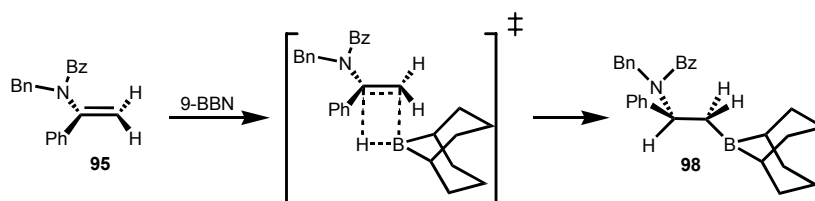


Esquema 5.19- Reação de hidroboração de **95** e obtenção do aminoálcool **97**.

Alguns dos sinais de RMN-¹H (Espectros 25 e 26) do produto parcialmente purificado apontaram indícios da formação do aminoálcool **97**. Por exemplo, dois dubletos a 4,76 ppm e 4,59 ppm (²J_{H,H} = 14,8 Hz) condizem com os hidrogênios metilênicos diastereotópicos da benzila. Outro indício seria um tripleto a 3,27 ppm (³J_{H,H} = 6,4 Hz) coerente com os hidrogênios do centro carbinólico (diastereotópicos). Além disso, um sinal de difícil definição a 3,66 ppm, poderia ser atribuído ao hidrogênio metínico.

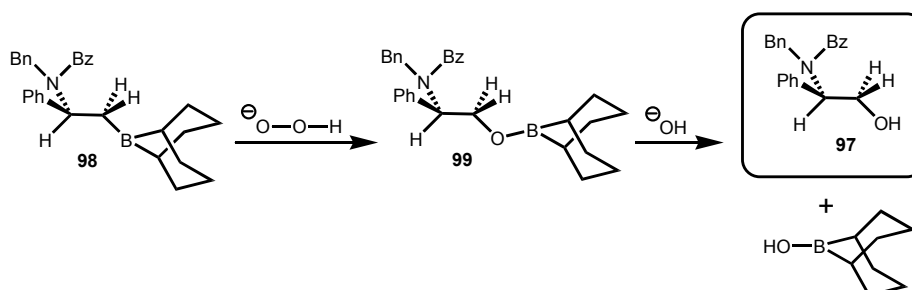
Para levarmos ao consumo completo do substrato **95**, fomos forçados a empregar excesso de 9-BBN, supostamente por estarmos usando um reagente com o título baixo. A isto podemos creditar a dificuldade na obtenção de uma forma mais pura do produto.

A adição da hidroborana (9-BBN) processa-se de forma *sin* através de um estado de transição com quatro centros. A formação da ligação C-B se dá no átomo de carbono menos impedido (adição com orientação anti-Markovnikov) (Esquema 5.20).



Esquema 5.20- Adição *sin* do 9-BBN.

Então, o organoborano não isolado (**98**) sofre oxidação pela base conjugada de H₂O₂ fornecendo o éster borato **99**, que por sua vez, sofre hidrólise gerando o β-aminoálcool **97** (Esquema 5.21).

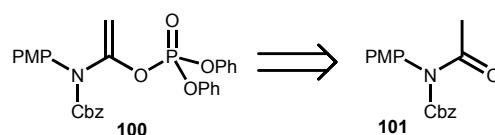


Esquema 5.21- Oxidação do produto de hidroboração (**98**).

Apesar do enolfosfato **89** (Esquema 5.14) ter-se mostrado bem mais robusto que o enolfosfato **85**, esse intermediário sintético ainda não permitia estocagem, o que dificultou o estudo de suas reações. Por isso, achamos pouco apropriada a continuidade do emprego desta substância em reações de ACC ou do estudo para aumentar o rendimento químico de sua preparação. Podemos supor que a instabilidade moderada de **89** pode ter influenciado os rendimentos de sua preparação e das reações de ACC.

5.8 Síntese do enolfosfato **100**

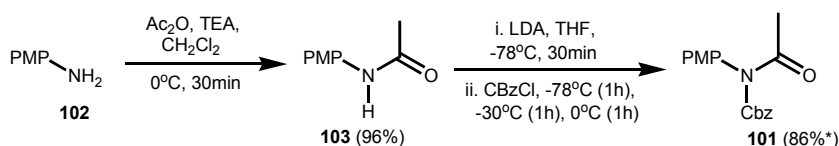
Em face destas considerações, planejamos a síntese de um novo enolfosfato (**100**) potencialmente mais robusto que aqueles até então sintetizados (Esquema 5.22).



Esquema 5.22- Planejamento do enolfosfato **100**.

O embasamento desta escolha está no fato de que a estrutura **100** possuirá dois grupos, Cbz e PMP, com os quais o átomo de nitrogênio pode conjugar seus elétrons ajudando, desta forma, tornar a porção enamínica de **100** menos susceptível a ataques eletrofílicos. Teríamos como resultado a maior estabilidade do enolfosfato **100**.

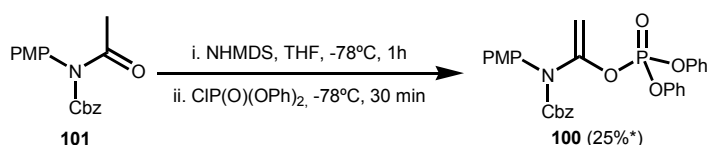
Para a síntese deste intermediário chave, aplicamos o conhecimento adquirido na síntese dos outros enolfosfatos e da experiência pregressa do grupo na síntese de carbamatos com o grupo Cbz (Cavalcante, 2006; Damasceno, 2006). Sendo assim, iniciamos esta preparação com a acetilação da *p*-anisidina (**102**), disponível comercialmente. Obtivemos a acetamida **103** (Espectros 27 - 30), que foi posteriormente protegida com o grupo *N*-Cbz (Espectros 31 - 34), fornecendo o *N*-acilcarbamato **101** (Esquema 5.23).



*95% considerando a recuperação de 8% do substrato **103**.

Esquema 5.23- Síntese do carbamato **101**.

Então, para a preparação do enolfosfato derivado de **101**, reagimos esta substância no modo usual (NHMDS/ ClOP(OPh)₂) (Esquema 5.24). O produto desejado **100** foi obtido.



*36% considerando a recuperação de 55% do substrato **101**.

Esquema 5.24- Reação preliminar de obtenção do enolfosfato **100**.

A estrutura de **100** foi estabelecida pela análise de amostra pura por RNM-¹H (Espectro 35), que assinalou os átomos de hidrogênios vinílicos, com os sinais de seus núcleos a 4,89 ppm (dd; ⁴J_{H,P} = 3 Hz; ²J_{H,H} = 2 Hz) e 5,26 ppm (s).

Outras metodologias foram testadas na tentativa de se obter rendimentos mais satisfatórios do enolfosfato **100** (Tabela 5.2). Identificamos como condição mais satisfatória a metodologia na qual foi empregada a combinação LDA/TMEDA (Tabela 5.2, entrada 3).

Tabela 5.2- Metodologias para obtenção do enolfosfato **100**.

Entrada	Condição	Rend. (%)
1	i. NHMDS, THF, -78°C, 1h ii. ClOP(OPh) ₂ , -78°C, 30 min	25 ^a
2	i. KHMDS, THF, -78°C, 1h ii. ClOP(OPh) ₂ , -78°C, 30 min	24 ^b
3	i. LDA, TMEDA, THF, -78°C, 1 h ii. ClOP(OPh) ₂ , -78°C, 30 min	35 ^c

^a36% considerando a recuperação de 55% do substrato **101**;

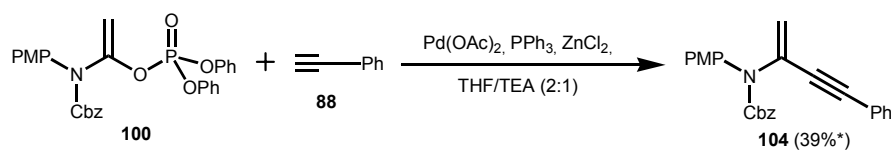
^b37% considerando a recuperação de 35% do substrato **101**;

^c65% considerando a recuperação de 48% do substrato **101**.

Afortunadamente, este enolfosfato **100** mostrou-se estável por vários meses quando estocado a -15°C . Tal fato também possibilitou retomada dos nossos estudos sobre as reações de ACC. Estes dados nos fazem crer que o rendimento químico ótimo de **100** (para a melhor condição reacional que identificamos neste trabalho) ainda não foi alcançado. Em vez de insistirmos mais no aumento de eficiência desta reação, resolvermos fazer um ensaio preliminar de uma reação de ACC com o novo enolfosfato.

5.9 Reação de Sonogashira com o enolfosfato **100**

Mais uma vez, empregamos o procedimento que dispensa o uso de sal de cobre. Assim, a reação do enolfosfato **100** com fenilacetileno (**88**) em meio básico, sob catálise de Pd(0) e na presença de ZnCl_2 produziu o enino **104**, como antecipado (Esquema 5.25).



*50% considerando a recuperação de 23% do substrato **100**.

Esquema 5.25- Obtenção do enino **104** através de ACC.

O espectro de RMN- ^1H do produto puro (Espectro 36) confirmou sua estrutura ao possibilitar, dentre outros, o assinalamento dos hidrogênios vinílicos a 5,55 ppm (s) e 5,50 ppm (s), do sinal dos hidrogênios vinílicos a 5,22 ppm (s) e do grupo metoxila ligado do grupo PMP (s) a 3,81 ppm.

O uso do enolfosfato **100** possibilitou um maior rendimento na reação de ACC, o que poderia ser justificado pela sua maior estabilidade em comparação aos enolfosfatos antes sintetizados, o que nos estimula a estudar o escopo de sua aplicação na síntese de aminoálcoois via o emprego dos ACC e de reações de hidroboração seletiva.

6. PERSPECTIVAS DO TRABALHO

A descoberta do enolfosfato estável **100** permitirá aumentar os rendimentos das reações de acoplamento cruzado e propiciar o estudo do aumento da eficiência da sua preparação a partir da acetamida **101**. Além disso, pretendemos estudar as ACC com organometálicos mais complexos, tais como, ácidos borônicos olefínicos e alquenil estanoanos, o que permitirá sintetizar uma diversidade de produtos. Outro aspecto a ser analisado é o efeito da catálise sobre a eficiência das reações de hidroboração. Vislumbramos também a síntese enantiosseletiva de aminoálcoois através da hidroboração dos nossos produtos de acoplamento, via boranas quirais e aquirais (uso de catalisadores quirais) (Brown *et al*, 1974).

7. CONCLUSÃO

Nesta dissertação, estudamos a síntese de enolfosfatos derivados de acetamidas adequadamente protegidas (Átomo de nitrogênio) e suas reações de acoplamento cruzado catalisado (ACC) destes enolfosfatos. A partir deste estudo, emergiu uma nova metodologia para a construção de β -aminoálcool. Na obtenção das acetamidas precursoras destes enolfosfatos, a acetilação deve vir antes da introdução da função carbamato (Com o grupo Boc ou Cbz) ou do grupo benzoíla, como ficou demonstrado na síntese da imida **91**. Na tentativa de preparação do enolfosfato **85** empregando LDA, provavelmente não houve a formação do produto almejado por conta da forte estabilização do enolato formado após a quelação do átomo de lítio com os átomos de oxigênio do enolato de grupo Boc. Ainda não compreendemos a razão do bom resultado na preparação do enolfosfato **100** com o sistema LDA/TMEDA. Aparentemente, a estabilidade dos enolfosfatos está ligada à densidade eletrônica em sua porção enamínica. O enolfosfato mais robusto **100** é o que supostamente apresenta a porção enamínica mais deficiente em elétrons. Os resultados positivos nas reações dos enolfosfatos **89** e **100** apontam a viabilidade destas substâncias como precursores de β -aminoálcoois. A tendência das reações de formação dos enolfosfatos e das suas reações de ACC, quanto aos rendimentos químicos, sugerem a relação entre a eficiência destas reações e a estabilidade dos enolfosfatos envolvidos. O resultado preliminar da hidroboração da *N*-benzoilenamina **95** indica que os produtos de ACC do enolfosfato deverão ser passíveis de conversão aos β -aminoálcoois desejados; e também que 9-BBN não é o reagente de hidroboração ideal. No estágio seguinte desta investigação, trabalharemos na eficiência da síntese do enolfosfato **100** e das suas reações de ACC.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Materiais e Métodos

Sempre que necessário, a vidraria utilizada nas reações foi flambada (pistola de alta temperatura) sob alto vácuo para retirar traços de água. As reações foram sempre realizadas em atmosfera de argônio. O material que entrou em contato com a mistura reacional das ACC foi tratado com água-régia.

THF e tolueno foram secos por destilação sobre Na⁰/benzofenona em atmosfera inerte. TEA e CH₂Cl₂ foram secos sobre CaH₂ e destilados em atmosfera de gás inerte. HMPA foi seco com CaH₂ sob agitação. Após decantação, foi “canulado” para aparelhagem de destilação seca e destilado a vácuo. O Ac₂O foi tratado com P₂O₅ sob aquecimento a 50-60°C por 1h, decantado, transferido para aparelhagem de destilação seca e posteriormente destilado. ClOPO(OPh)₂ foi destilado também com pressão reduzida. Toda H₂O utilizada foi destilada.

As reações foram realizadas sob agitação magnética através do uso de barras magnéticas revestidas de Teflon.

Sempre que necessário, a temperatura do meio reacional foi mantida através de banho de óleo mineral ou de silicone, mistura gelo-H₂O, misturas EtOH-N₂(líq.) ou misturas EtOH-gelo seco.

Na desoxigenação dos solventes empregados nas reações de ACC foi utilizada uma adaptação desenvolvida pelo grupo. Esta consistia no uso de três ciclos compostos de etapas de irradiação com ultra-som (3 min) e troca da atmosfera de argônio (uso do “bolhometro”). Antes do primeiro ciclo, o solvente foi submetido à (alto) vácuo rápido (2s) seguido de introdução de argônio. Após cada etapa de irradiação, o balão de argônio usado (para conferir a atmosfera controlada) era substituído por outro balão novo. A mistura reacional também foi submetida ao mesmo processo antes de ser iniciado o experimento.

O acompanhamento das reações foi realizado através de CCF, em cromatofolhas com gel de sílica 60 F₂₅₄ suportada em placa de alumínio (*Merck*). A revelação foi realizada por UV e/ou tratamento com solução básica de permanganato de potássio com posterior aquecimento.

As purificações cromatográficas em coluna utilizaram como fase estacionária Sílica Gel (Acros 0.035-0.07 mm; diâmetro de poro 6 mm) ou, no caso de substâncias sensíveis alumina básica ou gel de sílica neutralizada com TEA numa concentração de 2% ou 3% no primeiro eluente definido. Neste caso, o eluente contendo TEA é apenas empregado para o empacotamento (úmido) da coluna.

Os solventes foram removidos em Rotaevaporador Büchi R-19 na faixa de 40°C - 50°C e o solvente residual em bombas de alto vácuo.

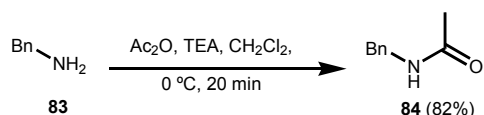
Os Espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos seguintes aparelhos: Varian Gemini 200 (200 MHz para o ^1H e 50 MHz para ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados pelo sinal do tetrametilsilano (0 ppm) para o RMN- ^1H e pelo sinal do clorofórmio (77 ppm) para o RMN- ^{13}C , usando CDCl_3 como solvente.

Espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em aparelho Shimadzu GCMS QP 5000 por impacto de elétrons (EI) a 70 eV, operando com coluna capilar ZB-5ms (30 metros por 0.25 mm de diâmetro interno, espessura do filme de 0.25 μm). As condições para cromatografia foram: temperatura do injetor de 270 °C; temperatura da interface 230 °C; gás arraste hélio; valor de fluxo constante a 1.2 ml/min. ; a programação da temperatura do forno: inicial de 60 °C por 3 minutos e, após , programação de temperatura de 60 °C - 290 °C com elevação de 1 °C/min.

Espectros de IV foram obtidos em aparelho Nicolet FTIR Magna 760 em pastilha de KBr (para amostras sólidas) ou em filme (para amostras líquidas), na faixa compreendida entre 4000-600 cm^{-1} .

8.2 Procedimentos experimentais

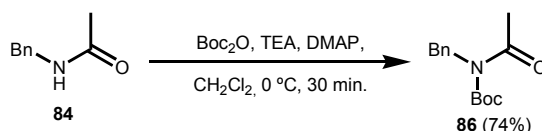
8.2.1 N-Benzilacetamida (84)



Ac_2O (1,32 mL; 13,99 mmol) foi adicionado a uma solução contendo **83** (1,0 g; 9,33 mmol), TEA (2,60 mL; 18,66 mmol) em CH_2Cl_2 seco a 0 °C sob agitação e

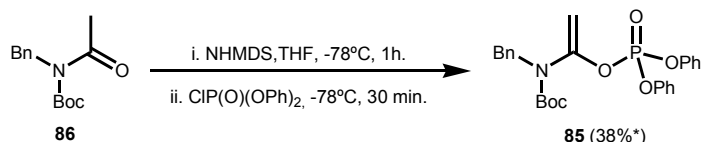
atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 20 min sob as mesmas condições e, após este período, foi deixada em pernoite à t.a.. Então, foi acrescentado CH_2Cl_2 (20 mL) e a mistura resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 aq. sat. (20 mL), seca com Na_2SO_4 e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (acetato de etila: hexano 2:5 e 3:5) para fornecer **84** (5,69g; 82%). RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) 7,35 -7,26 (m; 5H); 5,81 (s; 1H; NH); 4,43 (d; $^3J_{\text{H,H}} = 5,8$ Hz; 2H); 2,02 (s; 3H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ 169,98; 138,10; 128,40; 127,52; 127,18; 77,53; 76,90; 76,26; 43,38; 22,85. IV (Pastilha de KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3296; 3030; 1645; 1555; 750; 695. CG-EM: EI m/z CG-EM: EI m/z 51; 77; 91; 106; 149(M^+).

8.2.2 N-Acetil carbamato **86**



Boc_2O (3,0 mL; 13,07 mmol) foi adicionado a uma solução contendo **84** (1,5 g; 10 mmol), TEA (1,40 mL; 10,05 mmol) e DMAP (0,24g; 2,01 mmol) em CH_2Cl_2 seco a 0 °C sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 30 min sob as mesmas condições e, após este período, foi mantida à t.a. em pernoite. Então, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (acetato de etila: hexano 1:50 e 1:20) para fornecer **86** (1,85g; 74%). RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) 7,34 - 7,21 (m; 5H); 4,90 (s; 2H); 2,56 (s; 3H); 1,40 (s; 9H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) 173,0; 153,0; 138,0; 128,1; 127,4; 126,9; 83,1; 46,9; 27,7, 26,6. IV (Filme): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3033; 2979; 1736; 1696; 1369; 1226; 1151; 749; 703. CG-EM: EI m/z 57; 91; 106; 148; 193.

8.2.3 Enolfosfato **85**

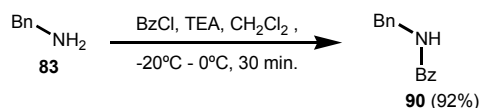


*57% considerando a recuperação de 33% do substrato **86**.

Uma solução da amida **86** (0,1 g; 0,40 mmol) em THF seco foi gotejada a uma solução de NHMDS 1,0 M (0,54 mL; 0,54 mmol), em THF seco a -78°C sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 30 min sob as mesmas condições e, após este período, foi adicionada uma solução de ClP(O)(OPh)_2 (0,1 mL; 0,48 mmol) em THF seco. Após isto, a mistura foi agitada por 30 min sob as mesmas condições e deixada alcançar a t.a. Então, uma solução saturada de NaHCO_3 (10 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com CH_2Cl_2 (40 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (20 mL) e água destilada (20 mL), seca sobre Na_2SO_4 e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica neutralizada (acetato de etila: hexano 1:10 e 1:5) para fornecer **85** (0,0683g; 35% (57% considerando a recuperação de 0,030g do substrato **86**)).

RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) 7,38 – 7,15 (m; 15H); 4,97 (dd; $^4J_{\text{H,P}} = 2,3\text{Hz}$; $^2J_{\text{H,H}} = 2,7\text{Hz}$; 1H); 4,57 (s; 2H); 4,51 (dd; $^4J_{\text{H,P}} = 1,7\text{Hz}$; $^2J_{\text{H,H}} = 2,7\text{Hz}$; 1H); 1,42 (s, 9H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ (ppm) 150,96 e 150,81 (d; $^2J_{\text{C,P}} = 7,75 \text{ Hz}$); 146,68; 137,98; 130,32; 128,89; 128,48; 127,88; 120,64 e 120,54 (d; $^5J_{\text{C,P}} = 1,0 \text{ Hz}$); 98,21 e 98,13 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 3,65 \text{ Hz}$); 82,24; 51,96; 28,59. IV (Filme): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3032; 2979; 1716; 1667; 1590; 1489; 1302; 1088; 772; 689.

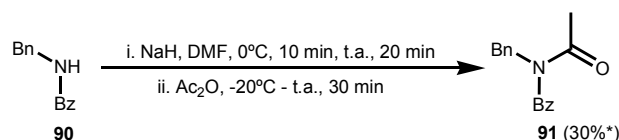
8.2.4 N-Benzil benzamida (**90**)



CbzCl (2,84 mL; 24,26 mmol) foi gotejado a mistura de TEA (3,89 mL; 27,99 mmol) e benzilamina (**83**) (2,04 mL; 18,66 mmol) em CH_2Cl_2 seco a -20°C sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi deixada alcançar a temperatura 0°C e agitada por 30 min sob as mesmas condições. Em seguida, a mistura reacional foi deixada alcançar lentamente a t.a.. Então, uma solução saturada de

NaHCO₃ (30 mL) foi adicionada ao meio reacional resfriado a 0°C e a mistura obtida foi deixada chegar à t.a., e extraída com CH₂Cl₂ (2x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) e água destilada (20 mL), secas sobre Na₂SO₄ e filtradas. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (acetato de etila: hexano 3:20 e 1:4) para fornecer **90** (1,88 g; 92%). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,84 – 7,75 (m, 2H); 7,56 – 7,25 (M, 8H); 6,43 (s, 1H); 4,65 (d, ³J_{H,H}= 5,7 Hz; 2H). RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) 167,42; 138,11; 134,03; 131,19; 129,72; 128,35; 128,19; 128,01; 127,46; 127,11; 126,86; 43,66. IV (Pastilha de KBr): ν(cm⁻¹) 3326; 3059; 1642; 1542; 729; 693. CG-EM: EI m/z 51; 77; 91; 105; 210, 211 (M⁺).

8.2.5 N-Benzil imida **91** (Método A)

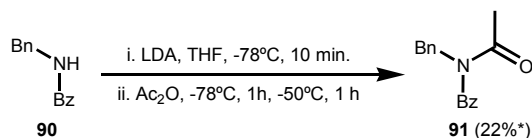


*93% considerando a recuperação de 66% do substrato **90**.

O substrato **90** (0,15 g; 0,71 mmol) foi gotejado a uma suspensão de NaH (0,037 g; 0,923 mmol) em DMF a 0 °C sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 10 min sob as mesmas condições e, após este período, a mistura resultante foi agitada por mais 20 min à t.a.. O meio reacional foi resfriado a -20°C e em seguida foi adicionado Ac₂O (0,13 mL; 1,42 mmol). A agitação foi mantida por 30 min sob as mesmas condições. Decorrido este período, a temperatura do meio reacional foi deixada alcançar lentamente a t.a.. Após este período, é adicionado AcOEt (20 mL) ao sistema reacional do produto e a mistura resultante foi lavada com a solução saturada de NaHCO₃ (40 mL), seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (acetato de etila: hexano 1:10 e 3:20) para fornecer **91** (0,0542g; 30% (86% considerando a recuperação de 0,0972g do substrato **90**)). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,57 - 7,18 (m; 10H); 5,00 (s; 2H); 2,16 (s; 3H). RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) 173,75; 172,65; 136,92;

135,26; 128,27; 128,05; 127,85; 127,25; 126,94; 48,73; 25,84. IV (Pastilha de KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3032; 1701; 1662; 1600; 730; 700.

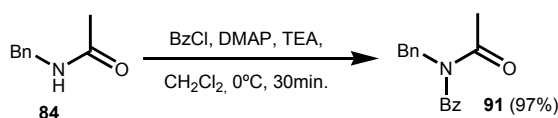
8.2.6 N-Benzil imida **91** (Método B)



*59%, considerando a recuperação de 62% do substrato **90**.

Uma solução de BuLi 1,36 M (0,63 mL; 0,85 mmol) em hexano foi adicionado a uma solução de DIPA (0,13 mL; 0,99 mmol) em THF seco a 0 °C sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 20 min sob as mesmas condições e, após este período, foi resfriada a -78°C. Então, uma solução da amida **90** (0,15 g; 0,71 mmol) em THF seco foi gotejada à solução de LDA e a mistura foi agitada por 10 min sob as mesmas condições. Após isto, foi acrescentado Ac₂O (0,10 mL; 1,06 mmol) e a mistura foi agitada por 1 h sob as mesmas condições. Depois deste período, deixou-se a temperatura do meio reacional subir até -50°C, sob a qual permaneceu por 1h, e depois, a 0°C. Então, a solução saturada de NaHCO₃ (40 mL) foi adicionada e a mistura obtida foi extraída com AcOEt (2x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas sobre Na₂SO₄ e filtradas. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (acetato de etila: hexano 1:10 e 3:20) para fornecer **91** (0,0378g; 22% (54% considerando a recuperação de 0,08 g do substrato **90**)).

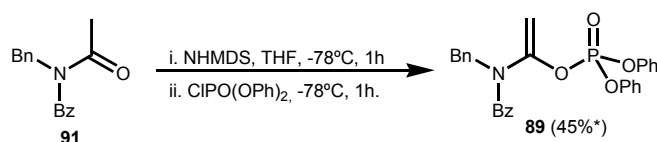
8.2.7 N-Benzil imida **91** (Método C)



BzCl (2,33 mL; 20,10 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução contendo **84** (2,0 g; 13,40 mmol), TEA (4,69 mL; 33,51 mmol) e DMAP (0,16 g; 1,34 mmol) em CH₂Cl₂ seco a 0°C sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi

agitada por 30 min sob as mesmas condições e, após este período, a mistura foi deixada à t.a. em pernoite, ainda sob agitação e atmosfera inerte. Após este período, o sistema reacional contendo o produto foi resfriado a 0°C e foi adicionada solução saturada de NaHCO₃ (30 mL). A mistura obtida foi extraída com AcOEt (3x 20 mL), e a fase orgânica foi lavada com água destilada (30 mL), seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila: hexano 1:10 e 3:20) para fornecer **91** (3,03 g; 97%).

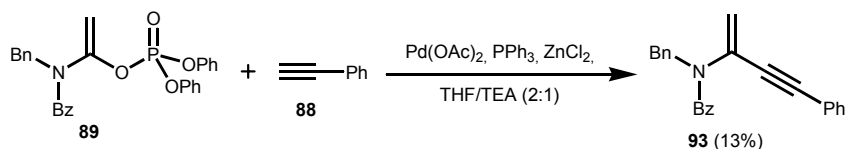
8.2.8 Enolfosfato **89**



*50% considerando a recuperação de 10% do substrato **91**.

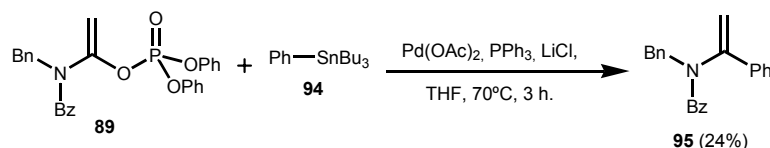
Uma solução da amida **91** (0,18 g; 0,40 mmol) em THF seco (1,50 mL) foi gotejada a uma solução de NHMDS 1,0 M (1,25 mL; 1,25 mmol) em THF seco a -78°C sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 1 h sob as mesmas condições e, após este período, foi adicionada uma solução de CIP(O)(OPh)₂ (0,15 mL; 0,73 mmol) em THF seco (1,50 mL) e a agitação continuou por mais 1 h. Após isto, foi adicionada uma solução saturada de NH₄Cl (5,0 mL) e a mistura obtida foi agitada enquanto a temperatura desta subia até 0 °C. Então, ao meio reacional foi adicionado CH₂Cl₂ (40 mL) e a mistura resultante foi lavada com solução saturada de NH₄Cl (20 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (20 mL), seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica neutralizada (acetato de etila: hexano 3:2 e 1:4) para fornecer **89** (0,1593g; 45% (50% considerando a recuperação de 0,02 g do substrato **91**)). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,59 – 7,13 (m; 20H); 4,87 (dd; ⁴J_{H,P} = 3,2 Hz; ²J_{H,H} = 1,9 Hz; 1H); 4,80 (s; 2H); 4.19 (dd; ⁴J_{H,P} = 3,2 Hz; ²J_{H,H} = 1,9 Hz; 1H).

8.2.9 Enino enamínico **93** (Reação de Sonogashira)



Uma mistura do enolfosfato **89** (0,1 g; 0,20 mmol) com acetileno **88** (0,02g; 0,24 mmol) em uma solução de THF/TEA (2:1) desoxigenada (1,50 mL) foi adicionada a uma solução contendo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,046 g; 0,02 mmol), PPh_3 (0,02 g; 0,08 mmol) e ZnCl_2 previamente desidratado (0,034 g; 0,25 mmol) na mesma mistura THF/TEA (2:1) (0,50 mL), sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional é desoxigenada e deixada em pernoite sob as mesmas condições. Então, o meio reacional foi eluído com CH_2Cl_2 e filtrado em coluna curta alumina básica, eluída com CH_2Cl_2 . Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de alumina básica (acetato de etila: hexano 1:10; 3:20; e 3:10) para fornecer **93** (0,01 g; 13%). RMN- ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) 7,68 - 7,26 (m; 15H); 5,26 (s; 1H); 5,02 (s; 2H); 4,83 (s, 1H). CG-EM: EI m/z 51; 65; 77; 105; 246; 337 (M^+).

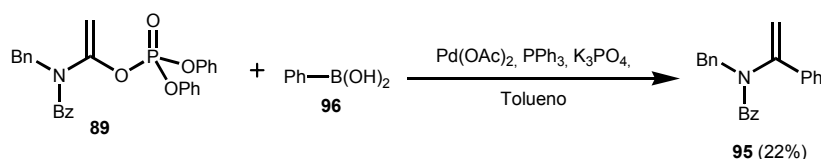
8.2.10 *N*-Benzoil enamina **95** (Reação de Stille)



A solução do enolfosfato **89** (0,06 g; 0,127 mmol) em THF seco e desoxigenado (1,50 mL) foi adicionada a uma solução contendo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,002g; 0,009 mmol), PPh_3 (0,009 g; 0,03 mmol) e LiCl previamente desidratado (0,02g; 0,52 mmol) em THF seco e desoxigenado (0,50 mL), sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi desoxigenada e agitada por 15 min sob as mesmas condições. Após este período, foi adicionada uma solução de PhSnBu_3 (0,10 g; 0,26 mmol) em THF seco e desoxigenado (1,50 mL). Então, a mistura reacional é aquecida a 70°C por 3h. Após este período, o meio reacional foi deixado alcançar a t.a., diluído com CH_2Cl_2 (10 mL) e filtrado em uma coluna curta de alumina, eluído com CH_2Cl_2 . Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por

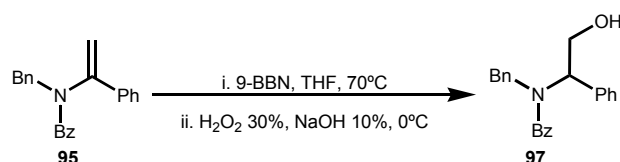
cromatografia em coluna de alumina (acetato de etila: hexano 1:25; 2:25; 3:25; 2:10 e 3:10) para fornecer **95** (0,0096 g; 24%). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,67 – 7,63 (m; 5H); 7,45 – 7,26 (m, 10H); 5,01(d; ²J_{H,H} = 1,97 Hz; 1H); 4,91 (s; 2H); 4,59 (d; ²J_{H,H} = 1,97 Hz; 1H). CG-EM: EI m/z 51; 77; 105; 131; 208. IV (Filme): ν (cm⁻¹) 3062; 3031; 1665; 1636; 717; 698. CG-EM: EI m/z 51; 77; 105; 131; 208.

8.2.11 *N*-Benzoil enamina **95** (Reação de Suzuki)



A solução do enolfosfato **89** (0,06 g; 0,13 mmol) em tolueno seco e desoxigenado (1,50 mL) foi adicionado a uma solução contendo Pd(OAc)₂ (0,003 g; 0,013 mmol), PPh₃ (0,010 g; 0,0384 mmol) e PhB(OH)₂ (0,0235 g; 0,19 mmol) e K₃PO₄ (0,0545 g; 0,2572 mmol) em tolueno seco e desoxigenado (0,5 mL), com agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional é desoxigenada e agitada por 5 min sob as mesmas condições. Em seguida, o meio reacional do produto é aquecido a 80°C por 3 h sob as mesmas condições. Então, o meio reacional foi diluído com CH₂Cl₂ (10 mL) e esta solução foi filtrada em uma coluna curta de alumina básica, eluída uma mistura acetato de etila: hexano (1:2). Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em alumina básica (acetato de etila: hexano 1:25; 2:25; 3:25; 1:5 e 3:10) para fornecer **95** (0,0084 g; 22%).

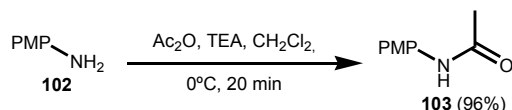
8.2.12 β-Aminoálcool **97**



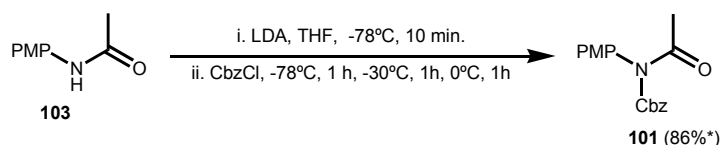
Uma solução de 9-BBN 0,5 M (0,05 mL; 0,04mmol) em hexano foi adicionada a uma solução da enamina **95** (0,0089g; 0,03mmol) em THF seco (0,5 mL) a 0°C

sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 1 h sob as mesmas condições. A temperatura foi elevada a t.a. e agitada por 1 h conservando as mesmas condições. Então, foi acrescentada uma quantidade adicional da solução de 9-BBN 0,5 M (0,5 mL; 0,25mmol) em hexano, sendo o sistema reacional do produto aquecido a 70°C por 2 h. Em seguida, foi deixado alcançar lentamente a t.a.. Então, água destilada (0,5 mL) foi adicionada ao meio e a mistura foi agitada por 5 min. MeOH (0,5 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 min. Posteriormente, o meio reacional foi resfriado a 0°C, adicionou-se uma solução de H₂O₂ 30% (0,3 mL) e uma solução de NaOH 10% (0,56 mL) e a mistura resultante foi agitada por 15 min sob as mesmas condições e depois foi deixada atingir a t.a.. Então, uma solução saturada de NaHSO₃ (10 mL) foi adicionada ao meio reacional e a mistura obtida foi extraída com CH₂Cl₂ (2x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas e filtradas. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (acetato de etila: hexano 4:5 e 9:10) para fornecer **89** (0,002 g; (impuro)).

8.2.13 *N-p*-Anisil acetamida **103**



Ac₂O (1,15 mL; 12,18 mmol) foi adicionado a uma solução contendo **102** (1,0 g; 8,11 mmol) e TEA (2,26 mL; 16,24 mmol) em CH₂Cl₂ seco a 0°C sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 20 min sob as mesmas condições e, após este período, foi deixada alcançar lentamente a t.a.. Então, foi adicionado ao sistema reacional CH₂Cl₂ (40 mL), a mistura resultante foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), e a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (acetato de etila/ hexano 1:2 e 3:5) para fornecer **103** (1,284 g; 96%). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,39 (d; ³J_{H,H} = 8,9 Hz; 2H); 6,85 (d; ³J_{H,H} = 8,9 Hz; 2H); 3,78 (s; 3H); 2,14 (s; 3H). RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) 168,64; 156,14; 130,97; 121,91; 113,81; 55,24; 23,92. IV (Filme): ν (cm⁻¹) 3242; 1645; 1514; 838. CG-EM: EI m/z 80; 108; 123; 165 (M⁺).

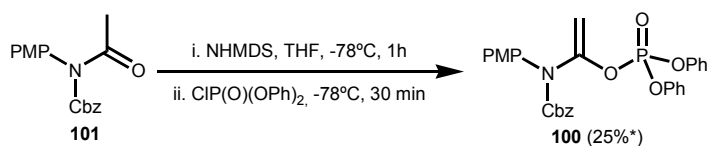
8.2.14 *N*-Acetil carbamato **101**

* 95% considerando a recuperação de 8% do substrato **103**.

Uma solução de BuLi 1,21 M (4,98 mL; 6,03 mmol) em hexano foi adicionado a uma solução de DIPA (0,99 ml; 7,04 mmol) em THF seco a 0 °C sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 20 min sob as mesmas condições, após este período, foi resfriada a -78°C. Então, uma solução da amida **103** (0,83g; 5,02 mmol) em THF seco, foi gotejada ao LDA. A mistura foi agitada por 10 min sob as mesmas condições. Após isso, foi adicionado lentamente o CbzCl (1,80 mL; 12,57 mmol) e a agitação prosseguiu por mais 1 h sob as mesma condições. Então, a temperatura foi elevada a -30°C, agitada por 1 h, elevada mais uma vez a 0 °C e agitada por 1 h nesta temperatura. Após este intervalo, a mistura reacional foi deixada alcançar a t.a., ficando em pernoite. Então, o meio reacional foi resfriado a 0°C e uma solução saturada de NaHCO₃ (30 mL) foi adicionada ao meio reacional e a agitação prosseguiu por alguns min a t.a.. Depois disso, a mistura obtida foi extraída com AcOEt (2x 40 mL) e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com água destilada (30 mL), secas sobre Na₂SO₄ e filtradas. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (acetato de etila: hexano 3:10 e 2:5) para fornecer **101** (1,3072g; 86% (95% considerando a recuperação de 0,0712g do substrato **103**)).

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,32 – 6,90 (m; 9H); 5,15 (s; 2H); 3,83 (s; 3H); 2,58 (s; 3H). RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) 172,78; 158,95; 153,91; 135,06; 130,06; 129,00; 128,27; 128,02; 127,25; 114,19; 67,93; 55,18; 26,26. IV (Filme): ν (cm⁻¹) 3034; 2957; 2939; 2913; 1739; 1713; 1609; 1511; 1456; 1371; 1255; 831; 769; 698. CG-EM: EI m/z 51, 65; 91; 122; 149; 164; 257; 299 (M⁺).

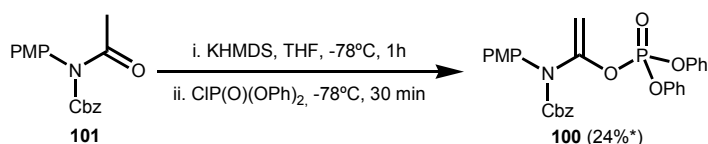
8.2.15 Enolfosfato **100** (método A)



*36% considerando a recuperação de 55% do substrato **101**.

Uma solução da amida **101** (0,1397 g; 0,47 mmol) em THF seco (1,50 mL) foi gotejada a uma solução de NHMDS 1,0 M (0,63 mL; 0,63 mmol), em THF seco a -78°C sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 1 h sob as mesmas condições e, após este período, foi adicionada uma solução de CIP(O)(OPh)₂ (0,12 mL; 0,47 mmol) em THF seco (1,50 mL). Após isto, a mistura foi agitada por 30 min sob as mesmas condições e foi deixada alcançar a temperatura de -20°C . Então, uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) foi adicionada ao sistema reacional do produto e a mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (40 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) e água destilada (20 mL), seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica neutralizada (acetato de etila: hexano 1:5; 3:10 e 2:5) para fornecer **100** (0,0405 g; 25% (36% considerando a recuperação de 0,0766 g do substrato **101**)). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) 7,35 – 7,06 (m; 9H); 6,80 (d, ³J_{H,H} = 12, 1 Hz, 2H); 5,26 (s; 1H); 5,15 (s, 2H); 4,89 (dd; ⁴J_{H,P} = 3 Hz; ²J_{H,H} = 2 Hz; 1H); 3,79 (s, 3H, rotâmero I); 3,76 (s, 3H, rotâmero II).

8.2.16 Enolfosfato **100** (método B)

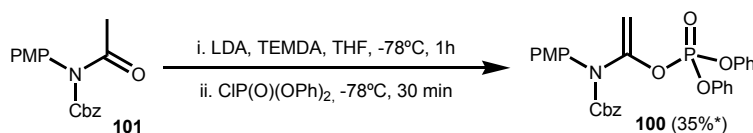


*37% considerando a recuperação de 35% do substrato **101**.

Uma solução da amida **101** (0,1525g; 0,50 mmol) em THF seco foi gotejada a uma solução de KHMDS 0,5 M (1,22 mL; 0,61 mmol) em THF seco a -78°C sob agitação e atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada por 1 h sob as mesmas condições e, após este período, foi adicionada uma solução de CIP(O)(OPh)₂ (0,16

mL; 0,76 mmol) em THF seco. Após isto, a mistura resultante foi agitada por 30 min sob as mesmas condições e foi deixada alcançar a temperatura de -20 °C. Então, uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) foi adicionada ao meio reacional. CH₂Cl₂ (40 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (20 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O destilada (20 mL), seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica neutralizada (acetato de etila: hexano 1:5; 3:10 e 2:5) para fornecer **100** (0,065 g; 24% (37% considerando a recuperação de 0,052 g do substrato **101**)).

8.2.17 Enolfosfato **100** (método C)

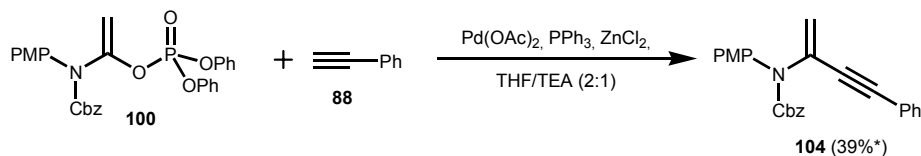


* 65% considerando a recuperação de 48% do substrato **101**.

Uma solução de BuLi 1,21 M (0,51 mL; 0,62 mmol) em hexano foi adicionada a uma solução de DIPA (0,11 ml; 0,70 mmol) em THF seco (0,5 mL) a 0 °C sob agitação e atmosfera inerte e a mistura reacional foi agitada por 20 min sob as mesmas condições. Então, a solução de LDA foi resfriada a -78°C e uma solução da amida **101** (0,15 g; 0,50 mmol) em THF seco foi gotejada àquela solução. A mistura resultante foi agitada por 1 h sob as mesmas condições. TMEDA (0,18 mL; 1,25 mmol) foi adicionada e o meio reacional foi agitado por mais 20 min sob as mesmas condições. Após isto, CIP(O)(OPh)₂ (0,11 mL; 0,60 mmol) foi adicionado e a mistura obtida foi agitada por 30 min. A temperatura do meio foi gradualmente elevada a -20 °C, e então, uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) foi adicionada e a agitação prosseguiu por mais 5 min. Em seguida, CH₂Cl₂ (40 mL) foi adicionado e esta mistura foi lavada com solução saturada de NH₄Cl (20 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (20 mL), seca sobre Na₂SO₄ e filtrada. Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica neutralizada (acetato de etila: hexano 1:5; 3:10 e 2:5) para fornecer **100** (0,0919g; 35% (65% considerando a recuperação de 0,0073g do substrato **101**)). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) 7,35 – 7,06 (m; 9H); 6,80 (d,

$^3J_{H,H} = 12, 1 \text{ Hz, 2H}$); 5,26 (s; 1H); 5,15 (s, 2H); 4,89 (dd; $^4J_{H,P} = 3 \text{ Hz}$; $^2J_{H,H} = 2 \text{ Hz}$; 1H); 3.78 (d, $J = 5,41 \text{ Hz}$, 3H).

8.2.18 Enino enamínico **104** (Reação de Sonogashira)



*50% considerando a recuperação de 23% do substrato **100**.

Uma mistura contendo o enolfosfato **100** (0,05 g; 0,09 mmol) e o acetileno **88** (0,01 mL; 0,11 mmol) em uma mistura THF-TEA (2:1) seca e desoxigenada (1,5 mL) foi adicionada a uma solução contendo Pd(OAc)₂ (0,002 g; 0,009 mmol), PPh₃ (0,01 g; 0,04 mmol) e ZnCl₂ 1,0M em éter (0,12 mL; 0,12 mmol) em uma mistura THF-TEA(2:1) seca e desoxigenada (0,50 mL), com agitação e sob atmosfera inerte. Depois, o sistema reacional foi deixado em pernoite, sob mesmas condições. Então, a mistura reacional foi eluído alumina básica com CH₂Cl₂ (80 mL). Finalmente, a evaporação dos voláteis produziu um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica neutralizada com TEA (acetato de etila: hexano 1:10; 1:5; 2:5 e 1:2) para fornecer **104** (0,0145 g; 39% (50%, considerando a recuperação de 0,0119 g do substrato **100**). RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,82 – 6,87 (m; 14H); 5,55 (s; 1H); 5,50 (s; 1H); 5,22 (s, 2H); 3,81 (s; 3H).

REFERÊNCIAS

Amatore, C.; Jutand, A.; Carre, E.; M'Barkii, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.

Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barkii, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009.

Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561.

Bergmeier, S. C.; Seth, P. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2671.

Bergmeier, S. C.; Stanchina, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4449.

Bobo, S.; De Gracia, I. S.; Chiara, J. L. *Synlett* **1999**, 1551

Brown, H. C.; Knights, E. F.; Scouten, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**; *96*; 7765.

Buchwald, S. L.; Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelle, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 4685.

Carey, F. A.; Sundberg, R. *J. Organic Chemistry part B: Reaction and Synthesis*, 4^o ed, New York **2001**, p 504.

Castejon, P., Moyano, A., Pericas, M.A., Riera, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7063.

Castells, J.; Camps, F. *Tablas para La Elucidacion Estructural de Compuestos Orgânicos por Métodos Espectroscópicos* 1^o ed, 1980, Madrid: Editorial Alhambra.

Cavalcante, S. F. A. **Estudos de metodologias sintéticas para a construção de piperidinas e pirrolidinas quirais, unidades formadoras de moléculas bioativas.** Rio de Janeiro, 2006. 210 f. Dissertação (Mestrado em Química de Produtos)-

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais. Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2006.

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

Coudert, G.; Buon, C.; Chacun-Lefe`vre, L.; Rabot, R.; Bouyssou, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 605.

Coudert, G.; Lepifre, F.; Buon, C.; Rabot, R.; Bouyssou, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6373.

Damasceno, A. A. M. *et al.* **Novas metodologias para a construção molecular de pirrolidinas e piperidinas quirais bioativas**. 2006. Trabalho apresentado XXVIII Jornada Giulio Massarani de Iniciação Científica, Artística e Cultural da UFRJ. Rio de Janeiro, 2006.

Davies, S. G.; Bunnage, M. E.; Goodwin, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2385.

Espinet, P.; Casado, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978.

Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905.

Fisher, G. B.; Goralski, C. T.; Nicholson, L. W.; Hasha, D. L.; Zakett, D.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2026.

Fraser, R.R.; Mansour, T. S.; Savard, S. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *50*, 3232.

Friestad, G. K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1499.

Genet, J. P.; Savignac, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 305.

Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^o ed, Wiley-Interscience, New York, **1999**.

Grossman, R. B. *The Art of Reasonable Organic Reaction Mechanisms*, Spring: New York, 2002, p.298.

Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc* **1968**, *90*, 5518.

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

Kamal, A.; Khanna, G. B. R.; Krishnaji, T.; Tekumalla, V.; Ramu, R. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 1485.

Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Hur, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6863.

Koepfli, J. B.; Moffat, J.; Brockman J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3323.

Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359.

March, J.; Smith, M. B. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5^oed, Wiley Inter-Science: NY, **2001**, p 534.

Meyers, A. I.; Price A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 412.

Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803.

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

Mori, k.; Takikawa, H.; Muto, S.; Nozawa, D.; Kayo, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6931.

Mouly, S. J.; Matheny, C.; Paine, M. F.; Smith, G.; Lamba, J.; Pusek, S. N.; Schuetz, E. G.; Stewart, P. W.; Watkins, P. B. *Clin. Pharmacol Ther.* **2005**, 605.

Negishi, E.; Anastásia L. *Org. Lett.* **2001**, *03*, 3111.

Nicolaou, K. C. Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem Int. Ed. Eng.* **2005**, *44*, 4442.

Nicolaou, K. C. *Classic in total Synthesis*, VCH: New York, 1993 (p 566).

Nicolaou, K. C.; Shi, G. Q.; Gunzner, J. L.; Gärtner, P.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467.

Nicolaou, K. C.; Shi, G.; Namoto, K.; Bernal, F. *Chem. Commun.* **1998**, 1757.

Occhiato, E. G. *Mini-Reviews in Org. Chem.* **2004**, *01*, 149.

Occhiato, E. G.; Galbo, F.; Guarna, A.; Faggi, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6360.

Pavia, D.L.; Lampman, G.M.; Kriz, G.S. *Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry* 2^o ed, 1996 Saunders College Publishing Fort Worth

Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798.

Reetz, M.T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121.

Sardina, F. J., Paleo, M. R.; Calaza, M. I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6862.

Sharpless, K. B.; Reddy, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207.

Sonogashira, K. *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *653*, 46.

Stang, P. J.; Kowalski, M. H.; Melvyn D. S.; Longford D. *J. Am. Chem. Soc* **1989**, *111*, 3347.

Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem* **1963**, *28*, 3313.

Stille, J. K.; Echavarren, A M. *J. Am. Chem. Soc* **1987**, *109*, 5478.

Stille, J. K.; Milstein, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.

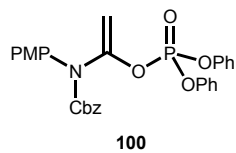
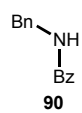
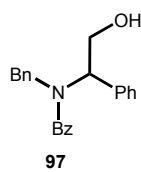
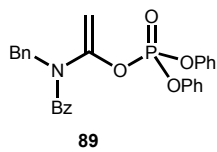
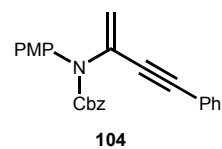
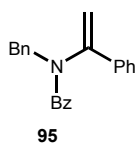
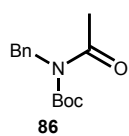
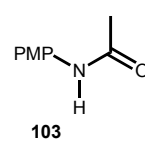
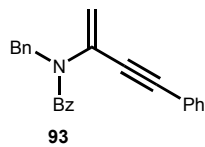
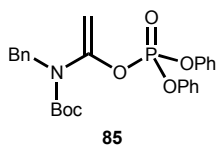
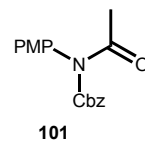
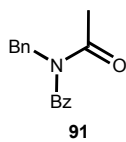
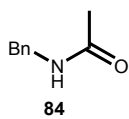
Suzuki, A. *Journal of Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

Tamaru, Y.; Kimura, M.; Tanaka, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3764.

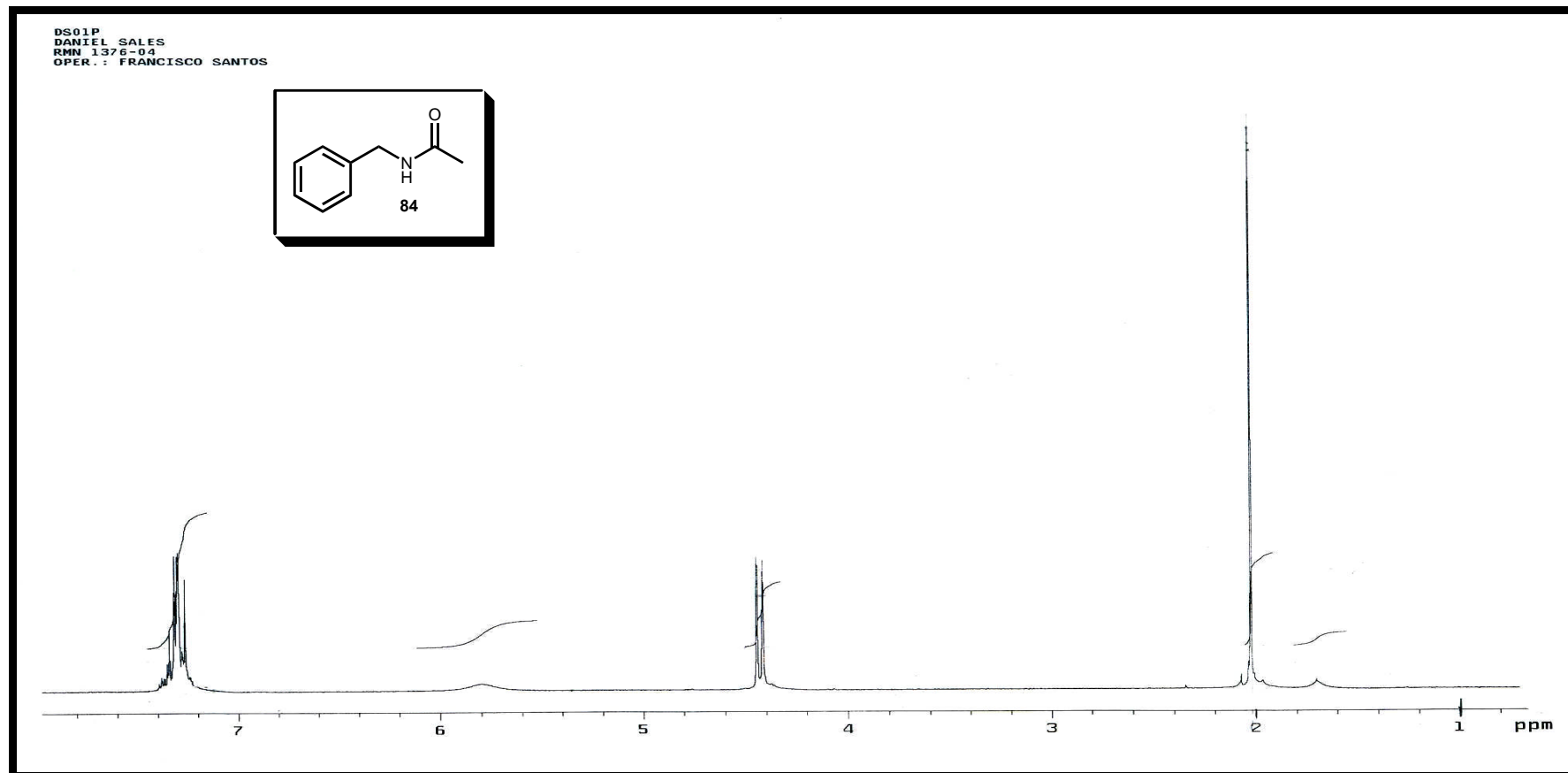
Tomoyasu, T.; Tomooka, K.; Nakai, T. *Synlett* **1998**, 1147.

ANEXOS

Anexo 1
(Substâncias sintetizadas)



Anexo 2 (Espectros)



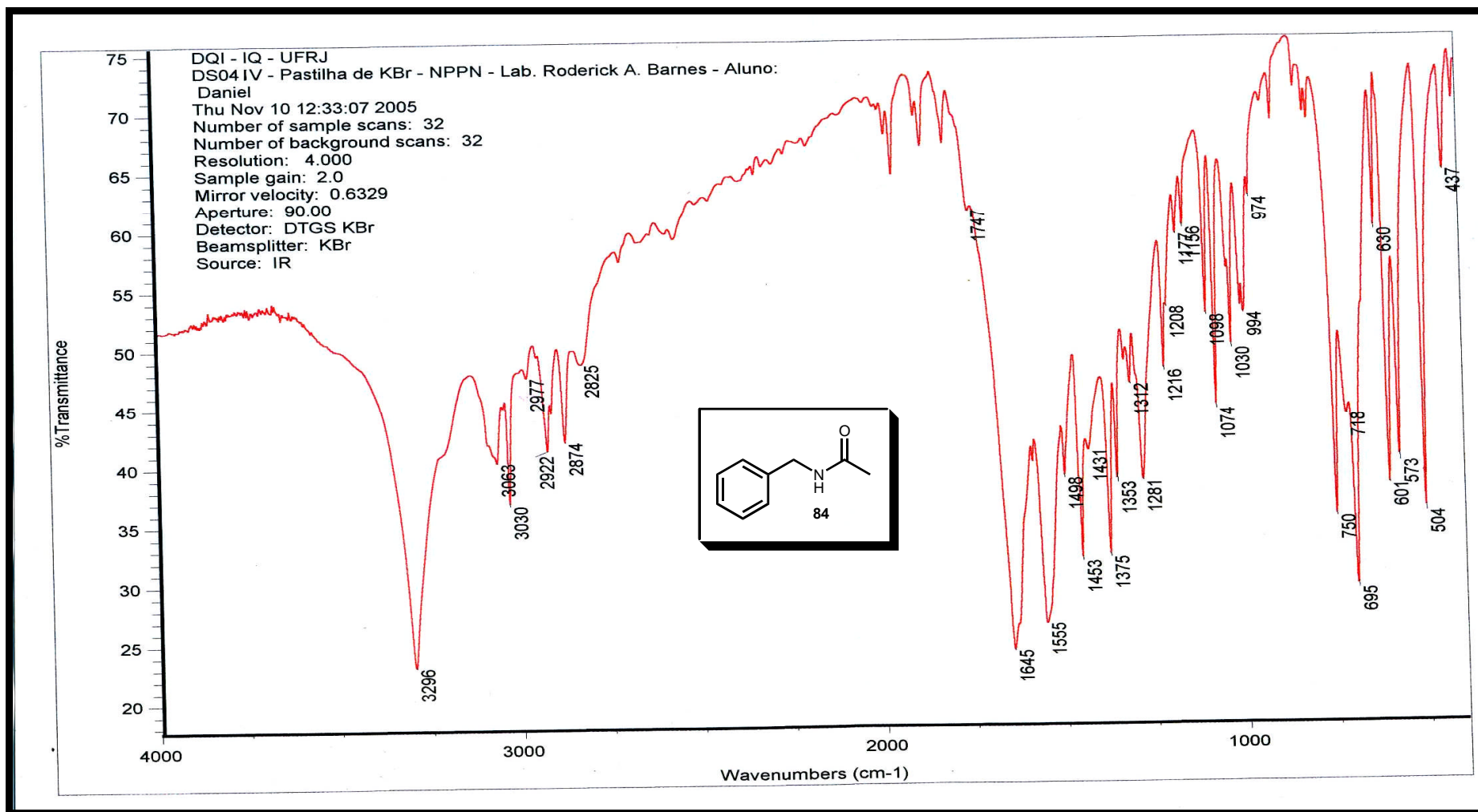
Espectro 1- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto **84**.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm), 7,35 -7,26 (m; 5H); 5,81 (s; 1H; NH); 4,43 (d; $^3J_{H,H} = 5,8$ Hz; 2H); 2,02 (s; 3H).



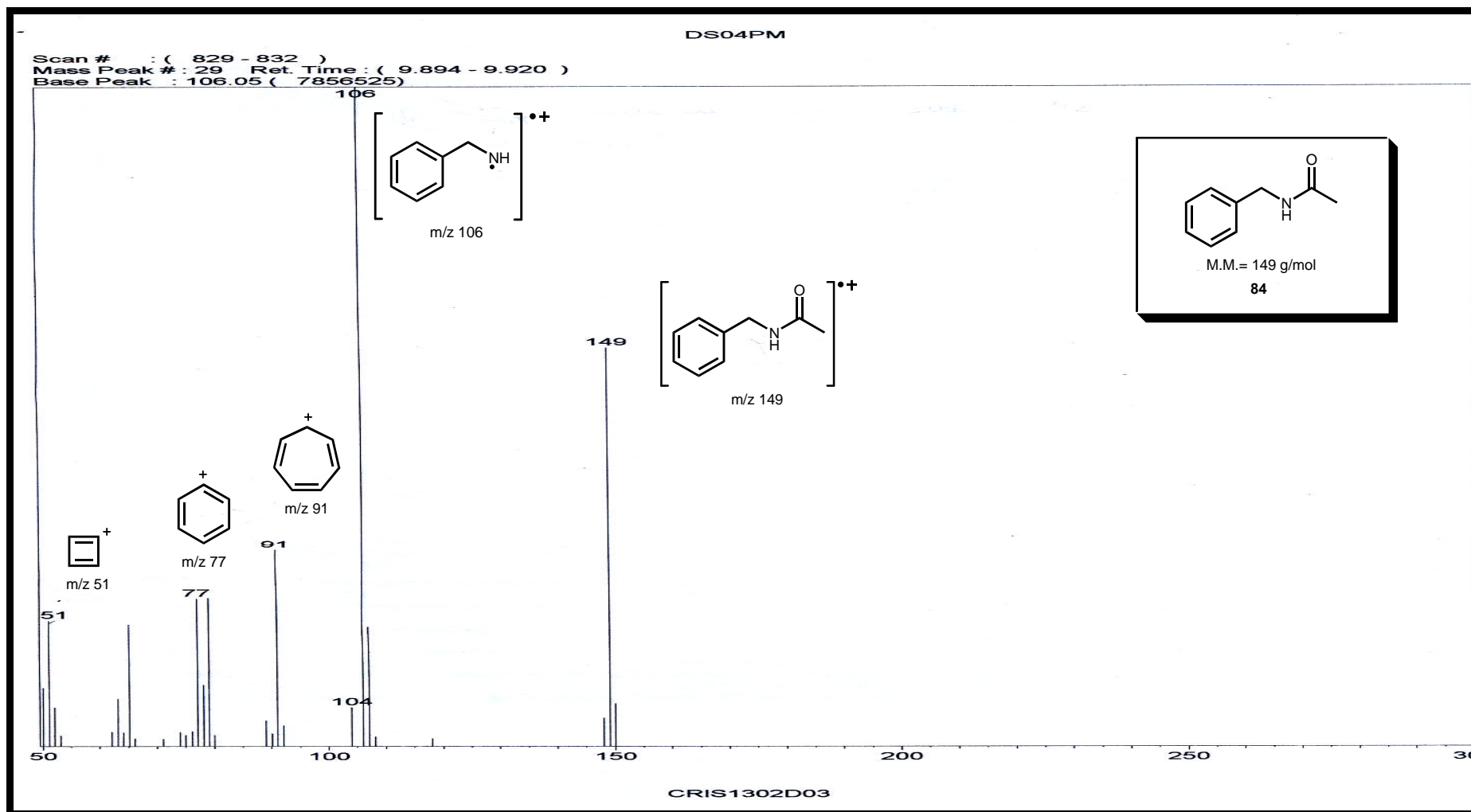
Espectro 2- RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do composto **84**.

RMN-¹H (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) 170,12; 138,06; 128,22; 127,32; 126,96; 43,14; 22,60.



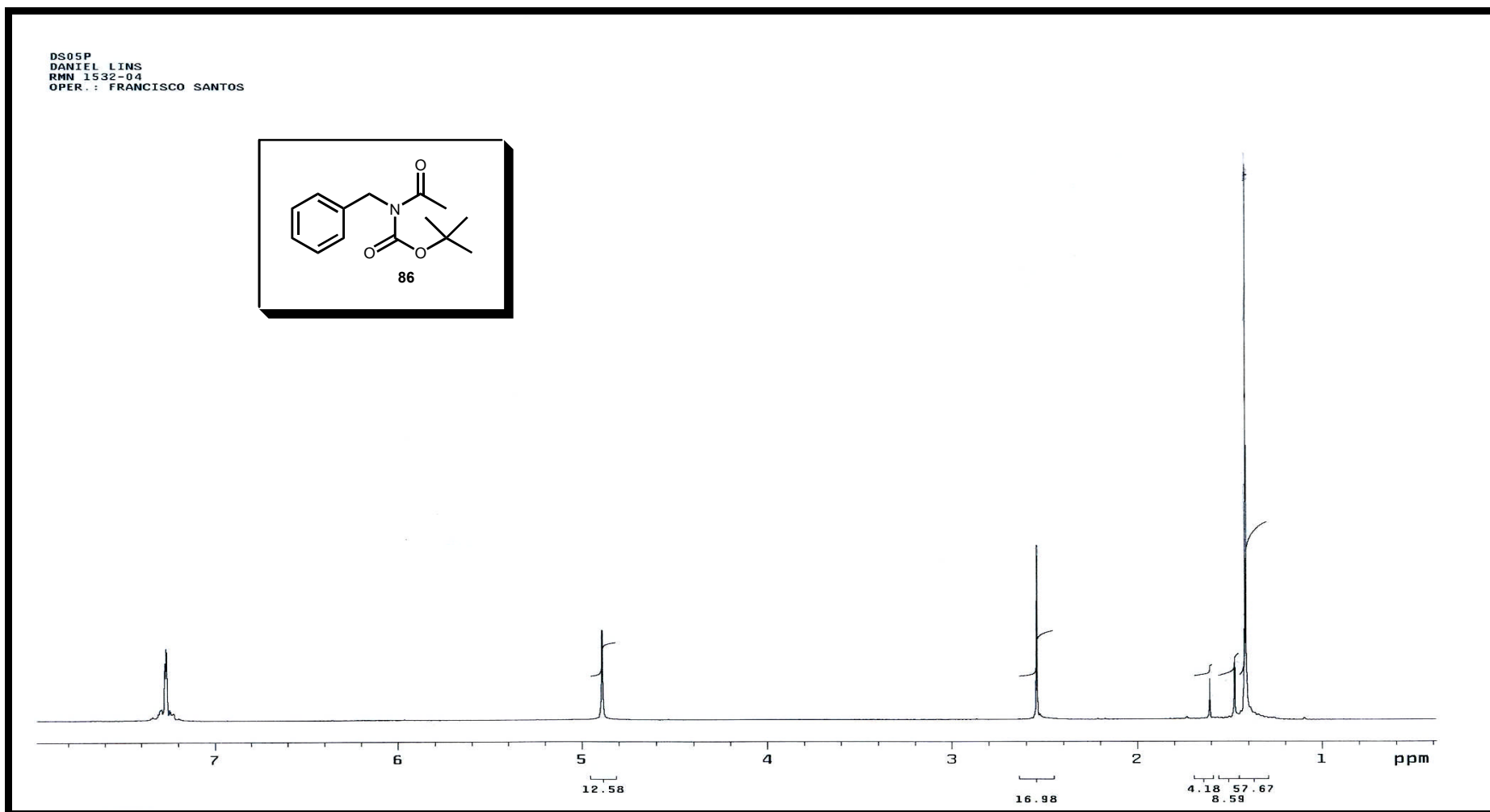
Espectro 3- Espectro de IV (pastilha) do composto 84.

IV (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3296; 3030; 1645; 1555; 750; 695.



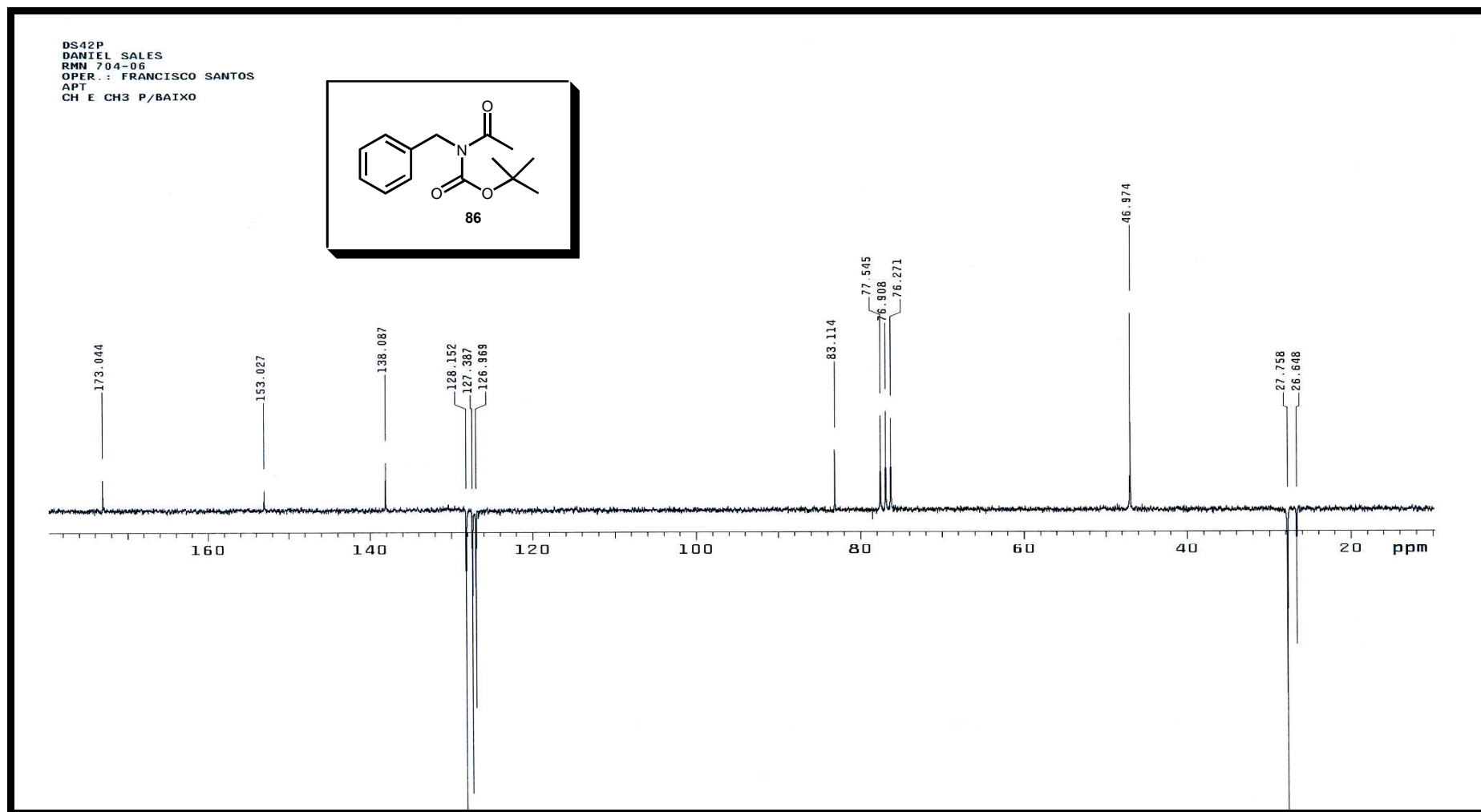
Espectro 4- Espectro de Massas do composto 84.

CG-EM: EI m/z 51; 77; 91; 106; 149(M^+).



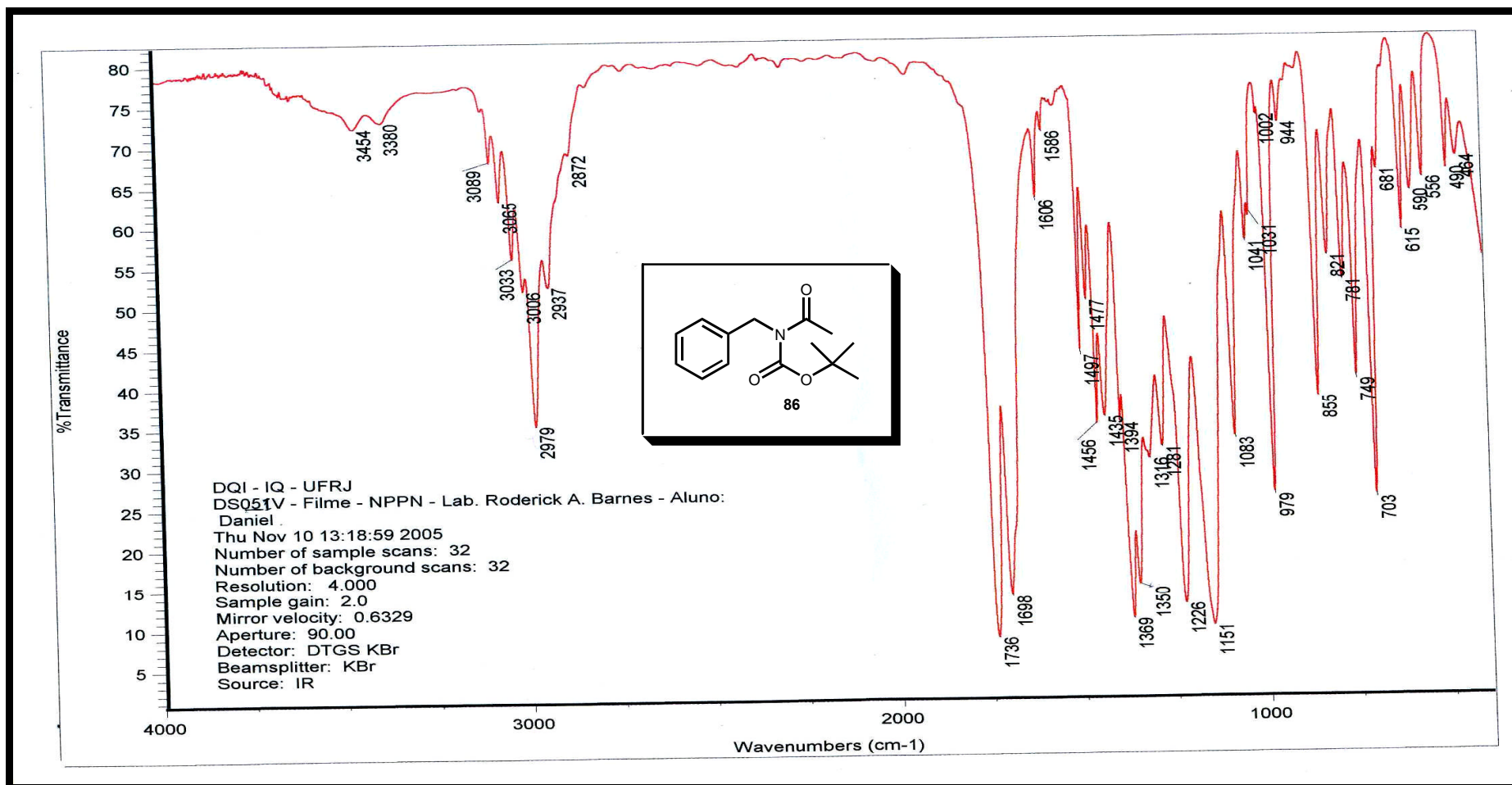
Espectro 5- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto **86**.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,34 - 7,21 (m; 5H); 4,90 (s; 2H); 2,56 (s; 3H); 1,40 (s; 9H).



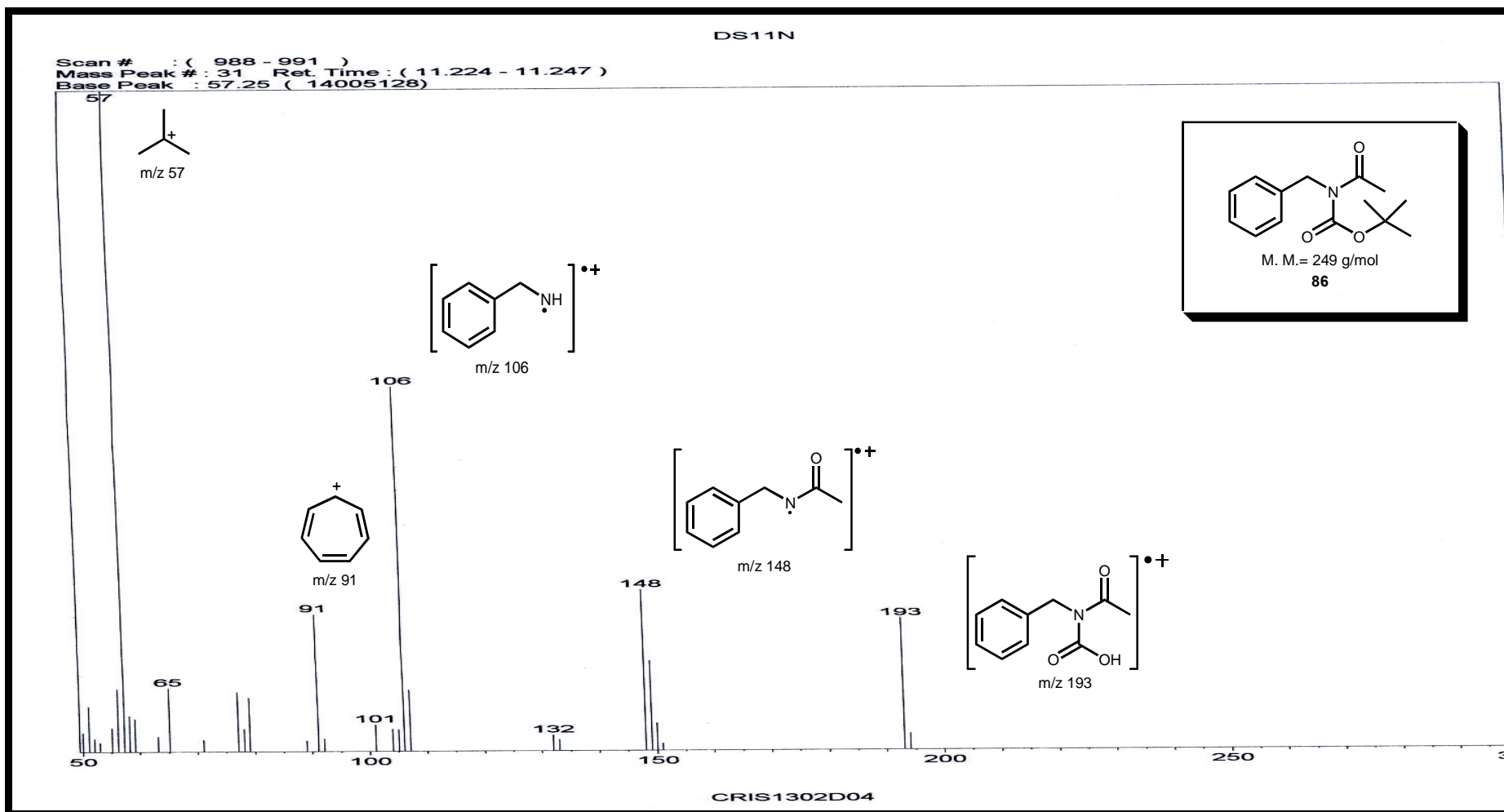
Espectro 6- RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do composto **86**.

RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) 173,0; 153,0; 138,0; 128,1; 127,4; 126,9; 83,1; 46,9; 27,7; 26,6.



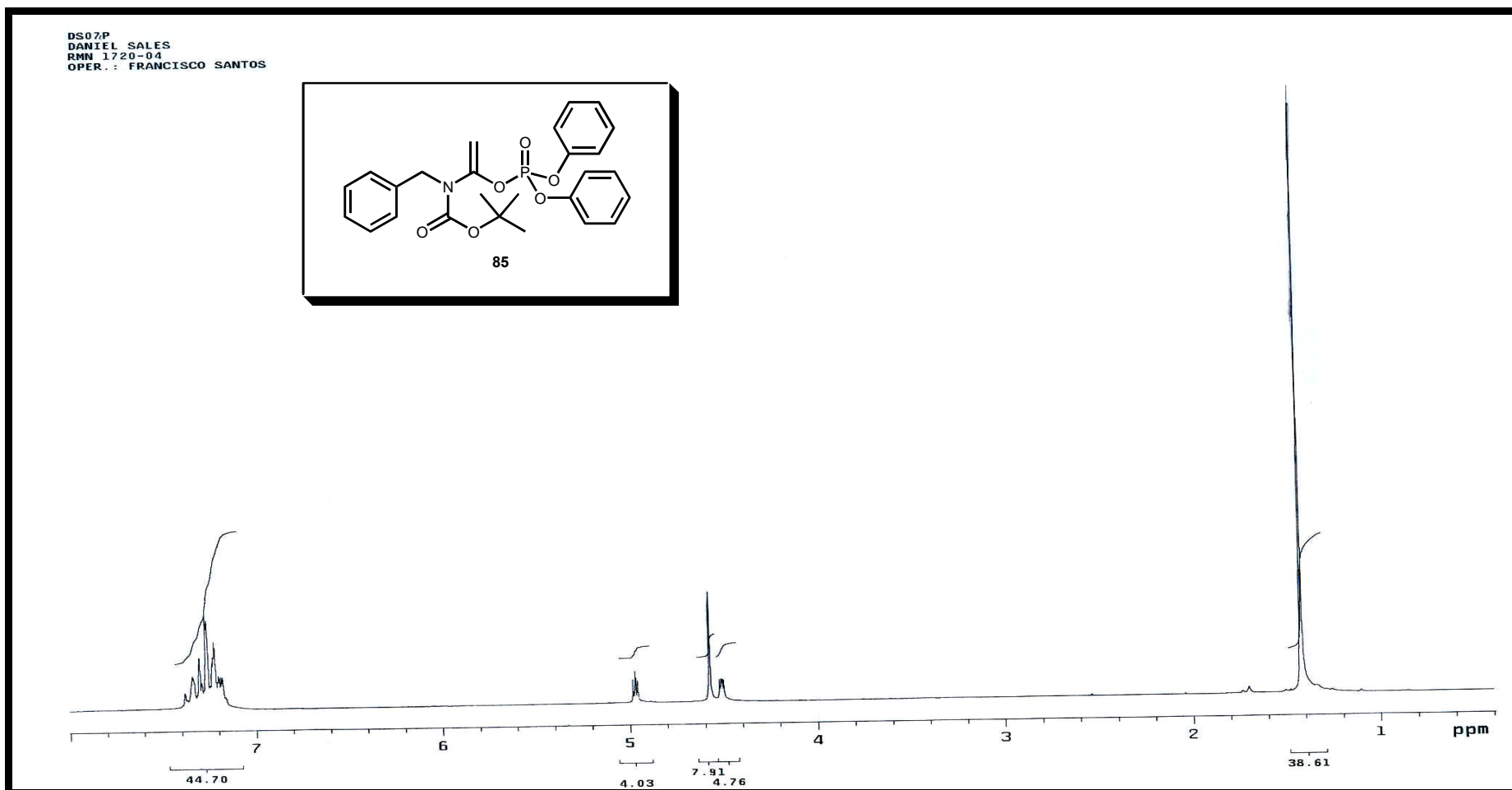
Espectro 7- Espectro de IV (filme) do composto **86**.

IV (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3033; 2979; 1736; 1696; 1369; 1226; 1151; 749; 703.



Espectro 8- Espectro de Massas do composto 86.

CG-EM: EI m/z 57; 91; 106; 148; 193.



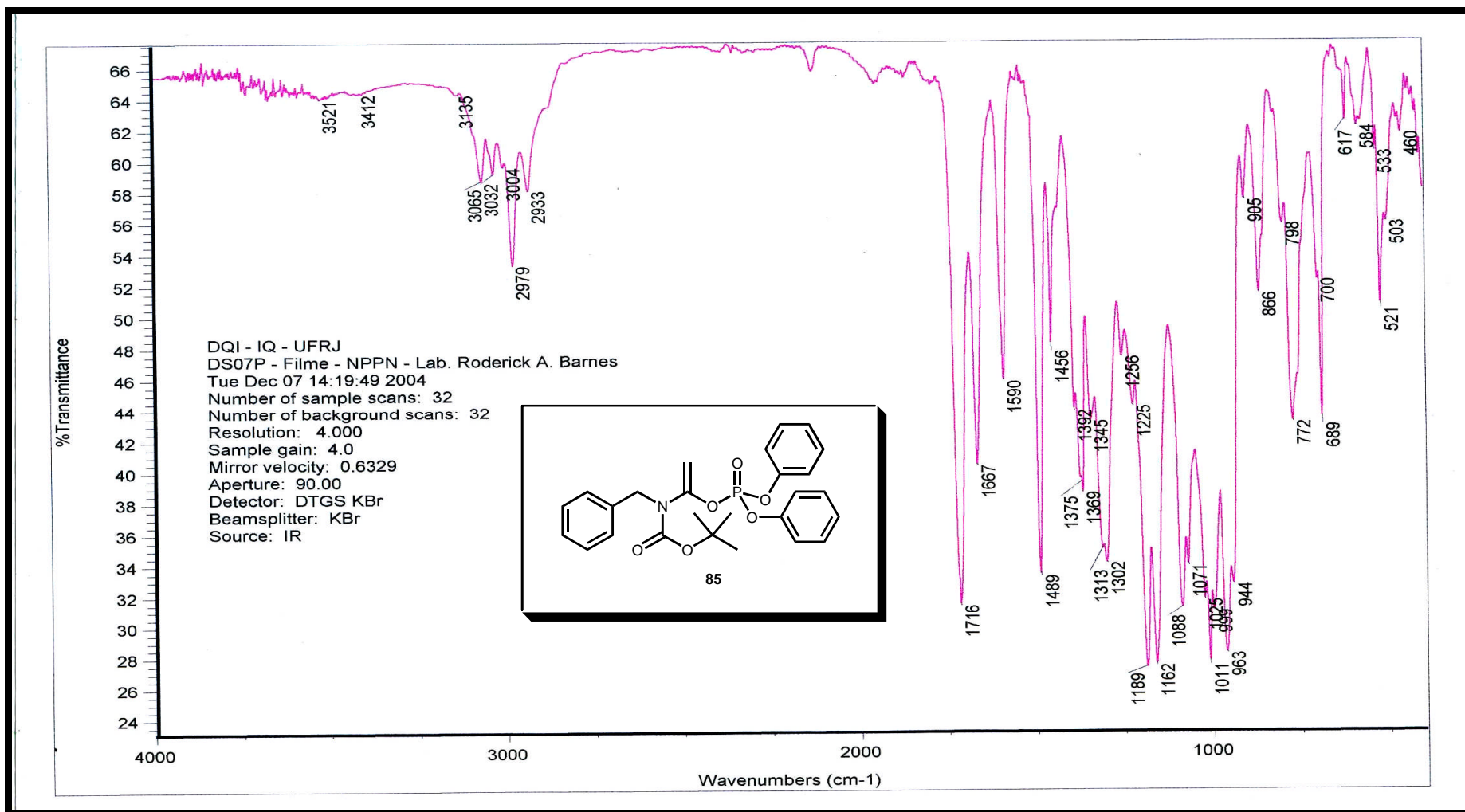
Espectro 9- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto 85.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm). 7,38 – 7,15 (m; 15H); 4,97 (dd; ⁴J_{H,P} = 2,3Hz; ²J_{H,H} = 2,7Hz; 1H); 4,57 (s; 2H); 4,51 (dd; ⁴J_{H,P} = 1,7Hz; ²J_{H,H} = 2,7Hz, 1H); 1,42 (s, 9H).



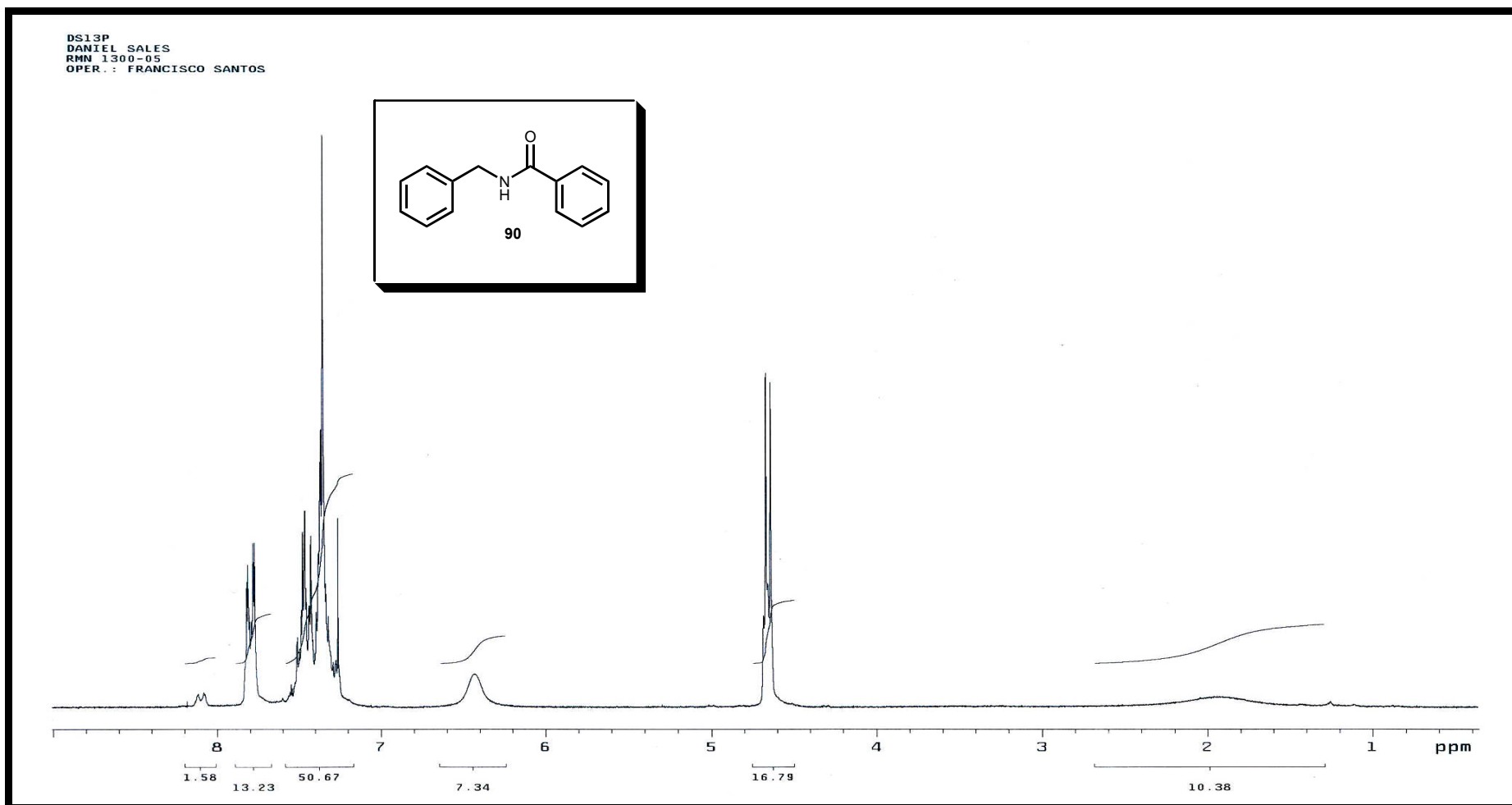
Espectro 10- RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do composto **85**.

RMN -¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) 150,96 e 150,80 (d; ²J_{C,P}= 7,75 Hz); 146,68; 137,98; 130,32; 128,89; 128,48; 127,88; 126,09; 120,64 e 120,54 (d; ³J_{C,P}= 5,0 Hz); 98,21 e 98,13 (d, ³J_{C,P} = 3,65 HZ) 82,24; 51,96; 28,59.



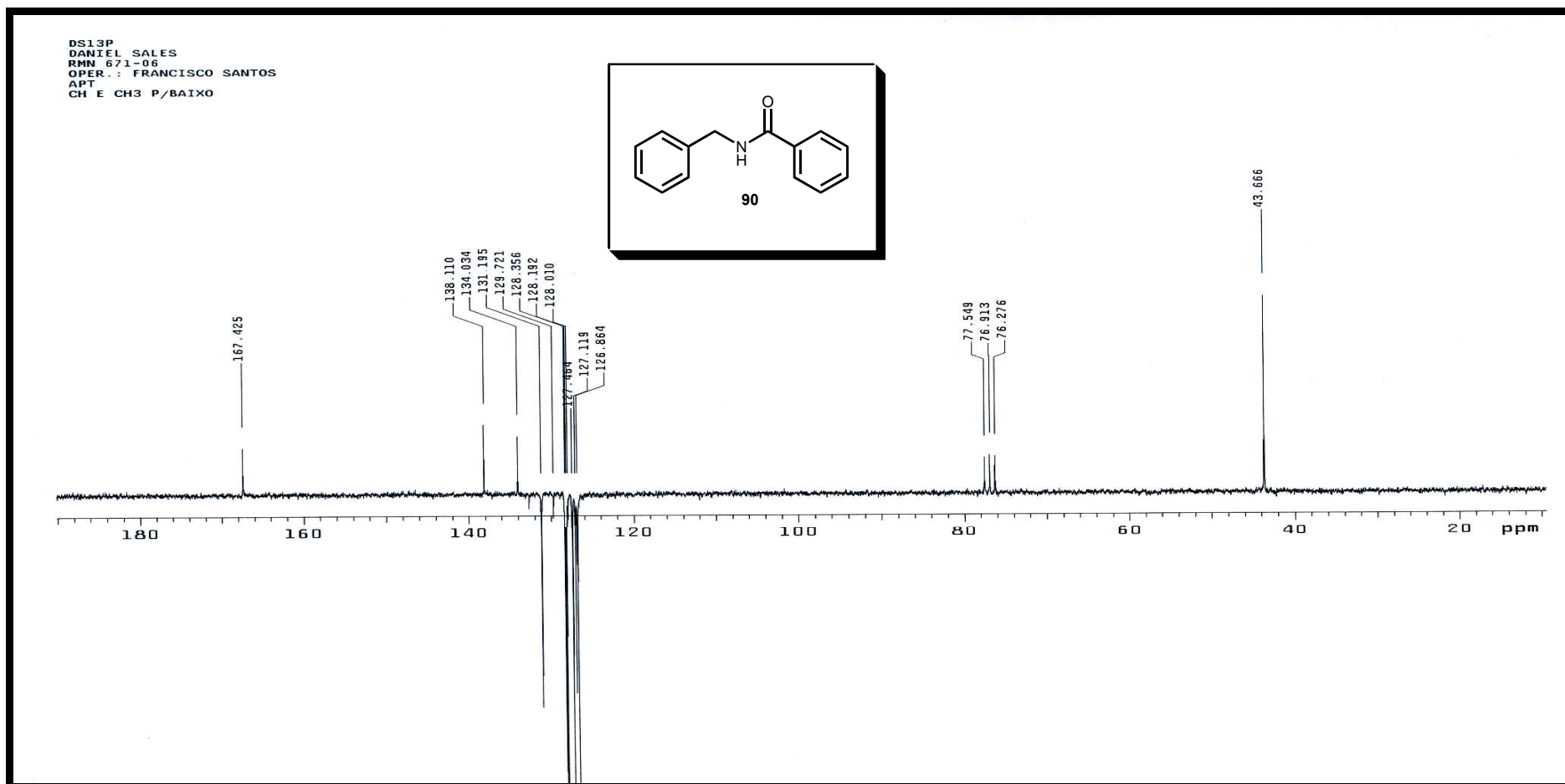
Espectro 11- Espectro de IV (filme) do composto **85**.

IV (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3032; 2979; 1716; 1667; 1590; 1489; 1302; 1088; 772; 689.



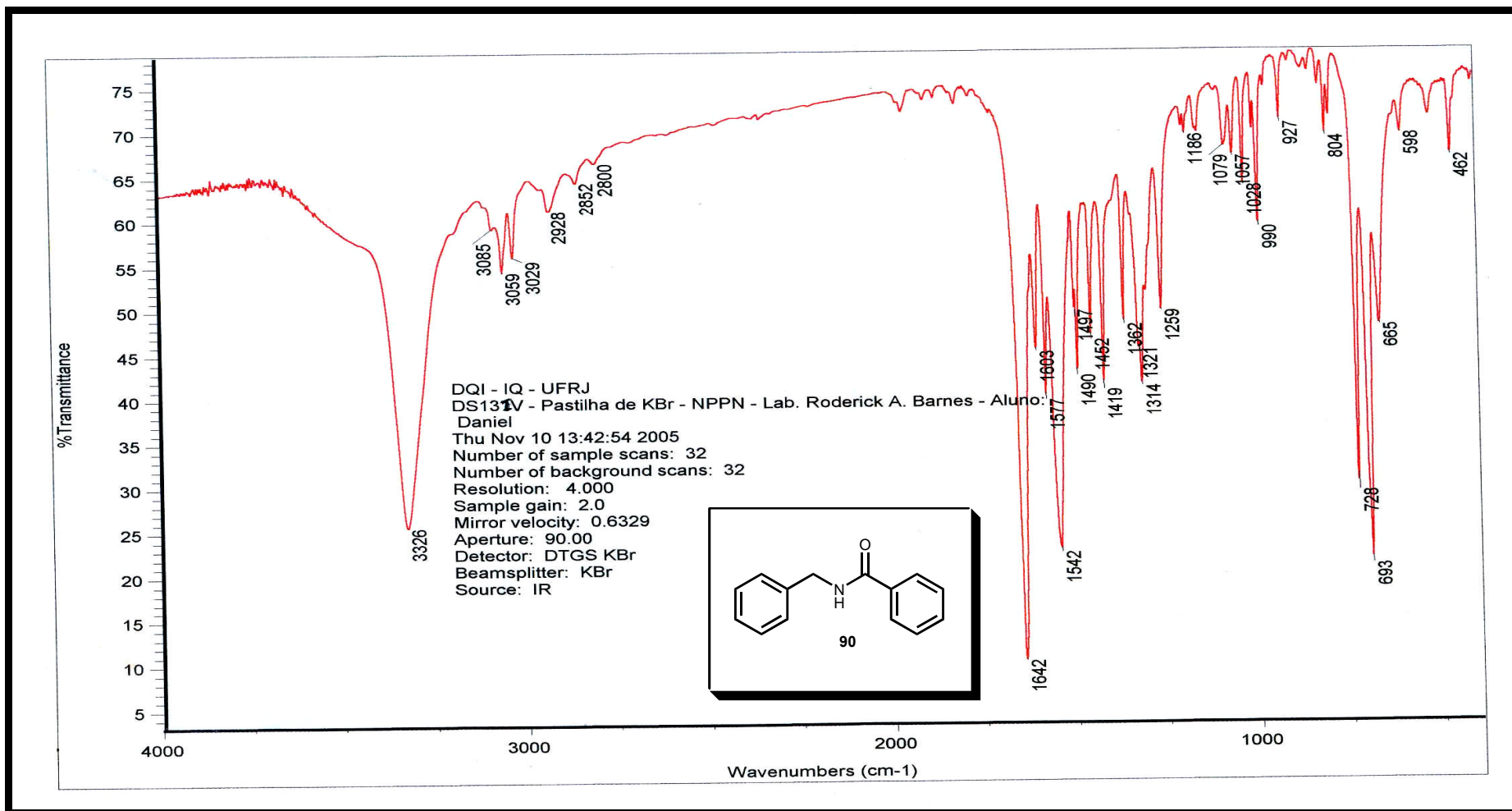
Espectro 12- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto **90**.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,84 – 7,75 (m, 2H); 7,56 – 7,25 (M, 8H); 6,43 (s, 1H); 4,65 (d, ³J_{H,H} = 5,7 Hz; 2H).



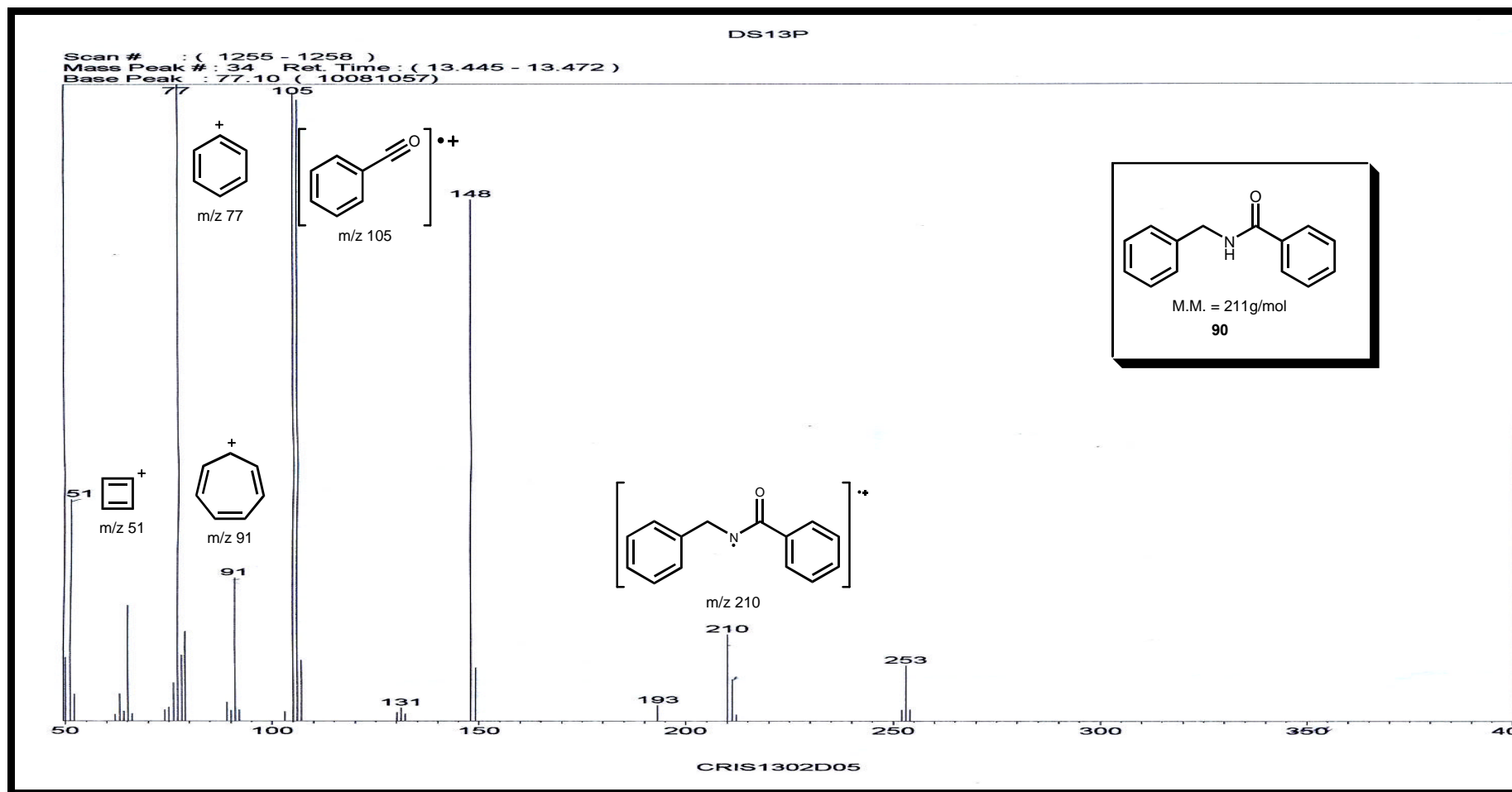
Espectro 13- RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do composto **90**.

RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) 167,42; 138,11; 134,03; 131,19; 129,72; 128,35; 128,19; 128,01; 127,46; 127,11; 126,86; 43,66.



Espectro 14- Espectro de IV (pastilha) do composto **90**.

IV (KBr): ν (cm^{-1}) 3326; 3059; 1642; 1542; 729; 693.



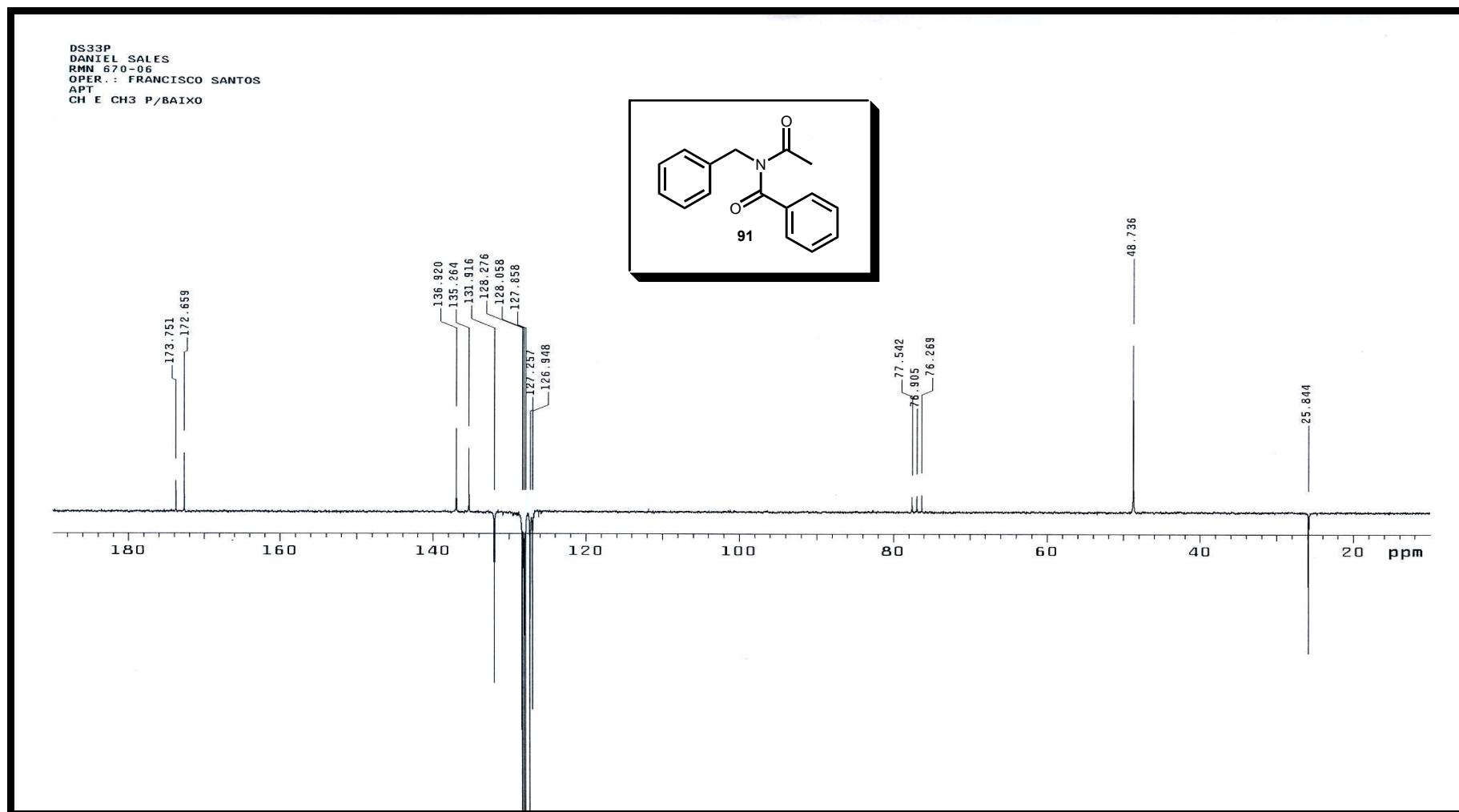
Espectro 15- Espectro de Massas do composto **90**.

CG-EM: EI m/z 51; 77; 91; 105; 148; 210.



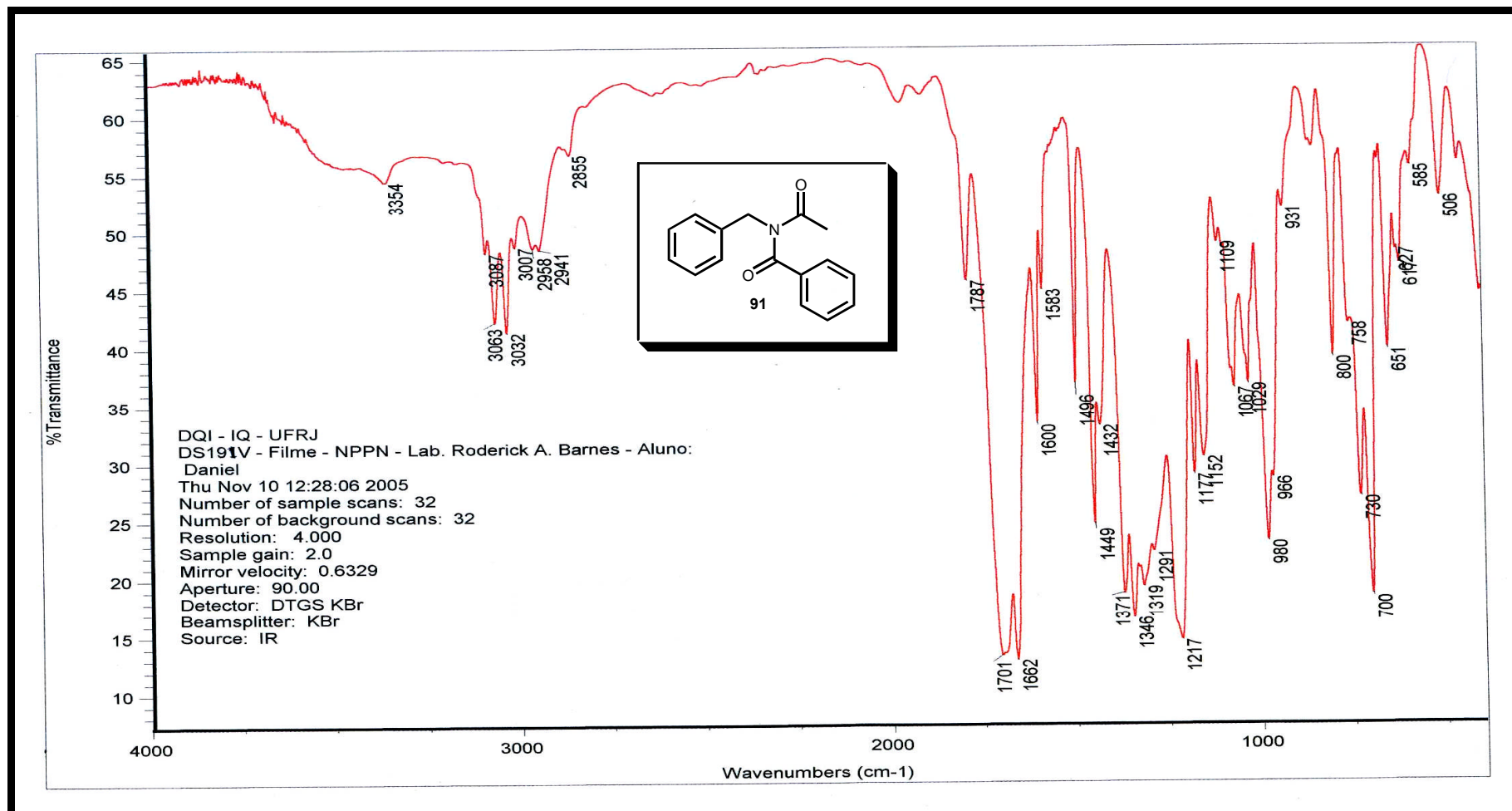
Espectro 16- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto **91**.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,57 - 7,18 (m; 10H); 5,00 (s; 2H); 2,16 (s; 3H).



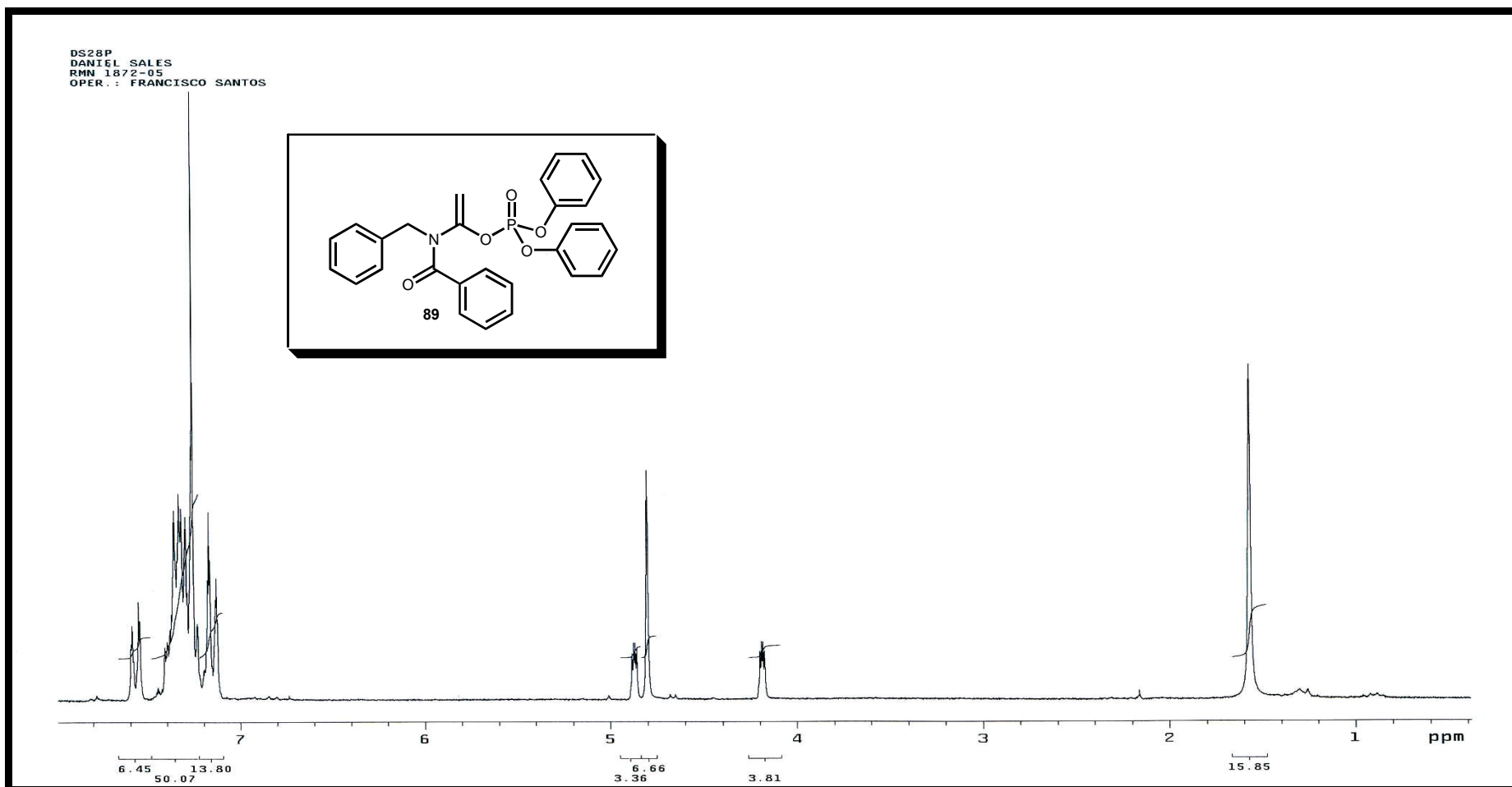
Espectro 17- RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do composto 91.

RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) 173,75; 172,65; 136,92; 135,26; 128,27; 128,05; 127,85; 127,25; 126,94; 48,73; 25,84.



Espectro 18- Espectro de IV (filme) do composto 91.

IV (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3032; 1701; 1662; 1600; 730; 700.



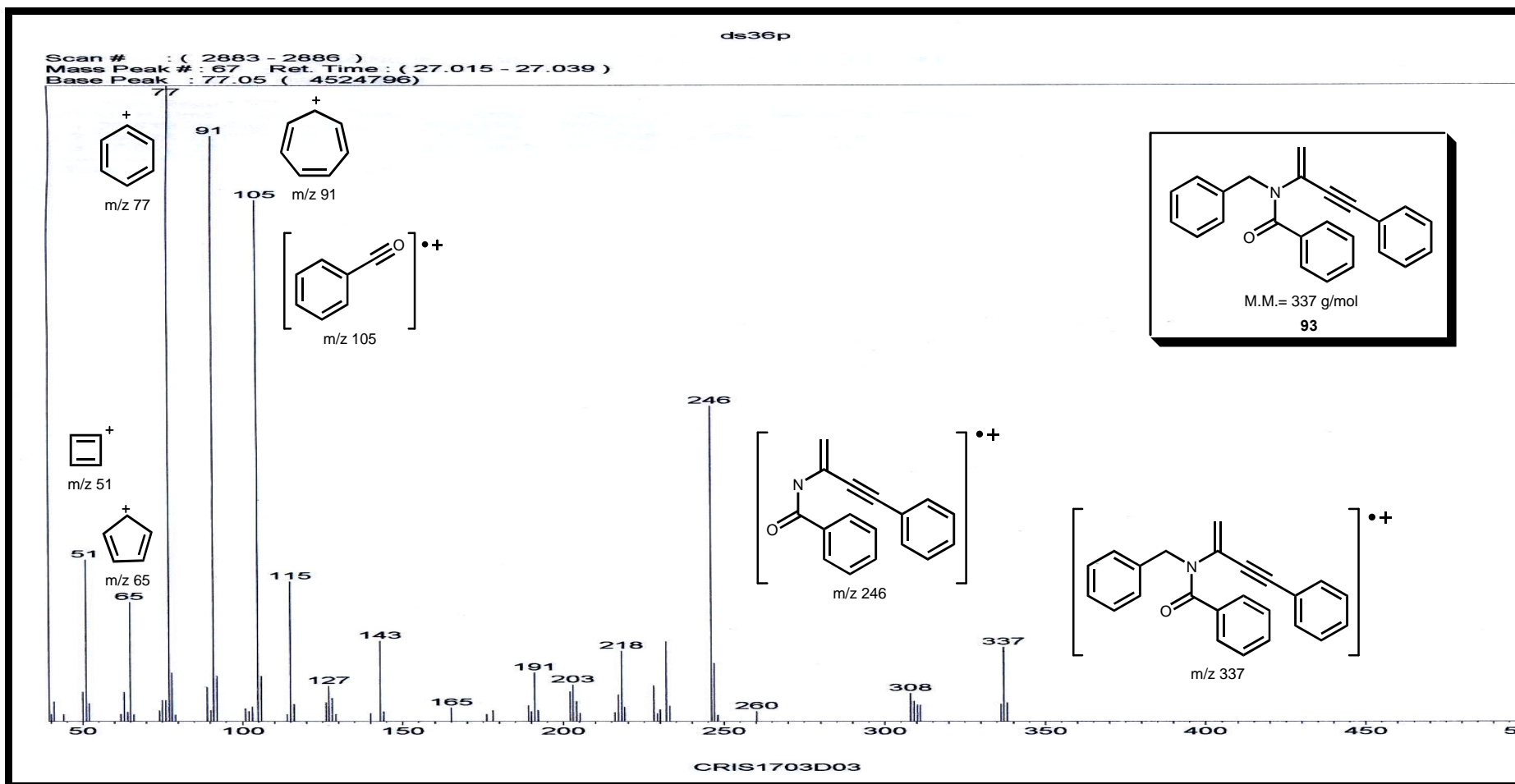
Espectro 19- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto **89**.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,59 – 7,13 (m; 20H); 4,87 (dd; ⁴J_{H,P} = 3,2 Hz; ²J_{H,H} = 1,9 Hz; 1H); 4,80 (s; 2H); 4,19 (dd; ⁴J_{H,P} = 3,2 Hz; ²J_{H,H} = 1,9 Hz; 1H).



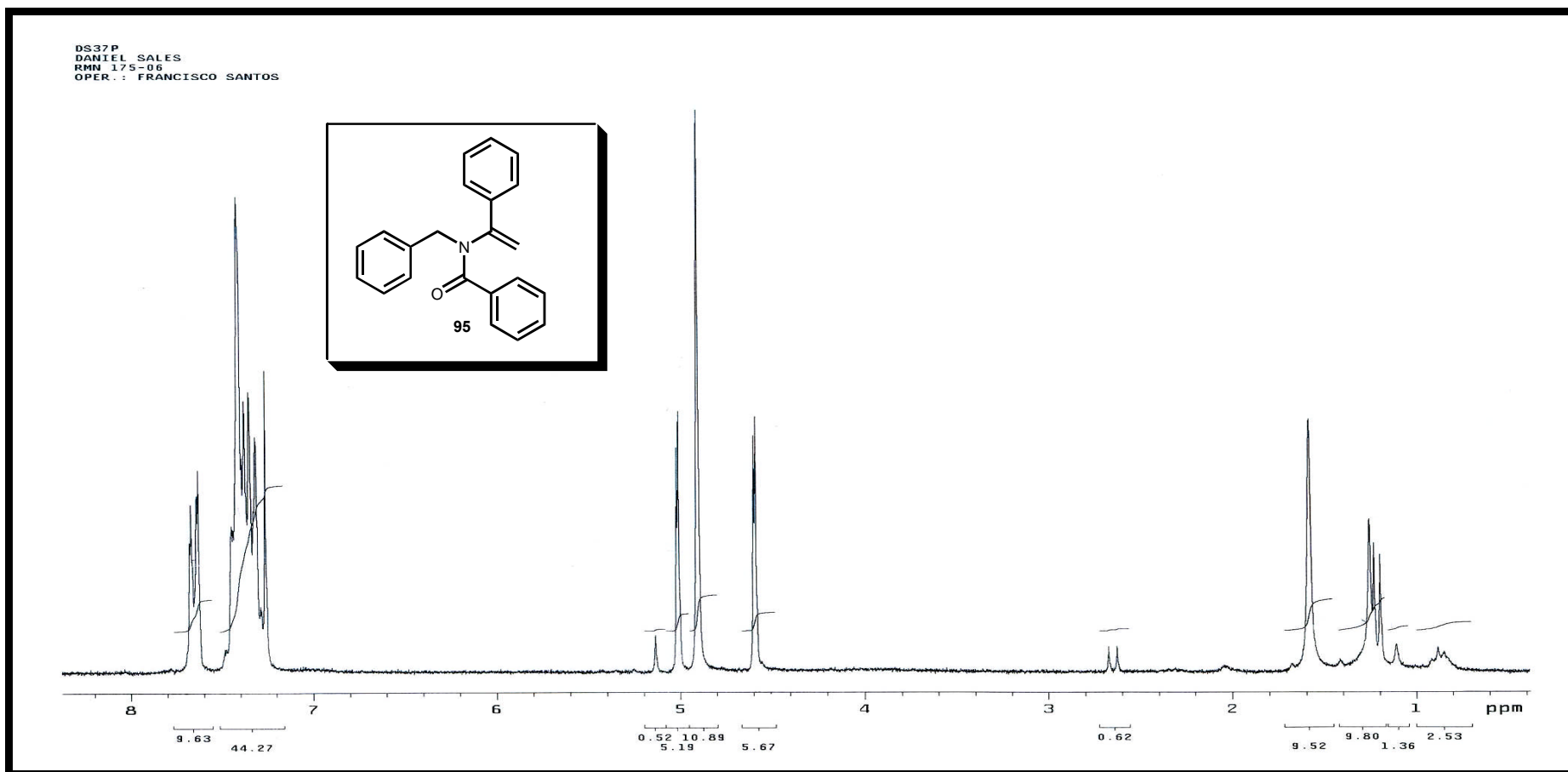
Espectro 20- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto 93.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,68 - 7,26 (m; 15H); 5,26 (s; 1H); 5,02 (s; 2H); 4,83 (s, 1H).



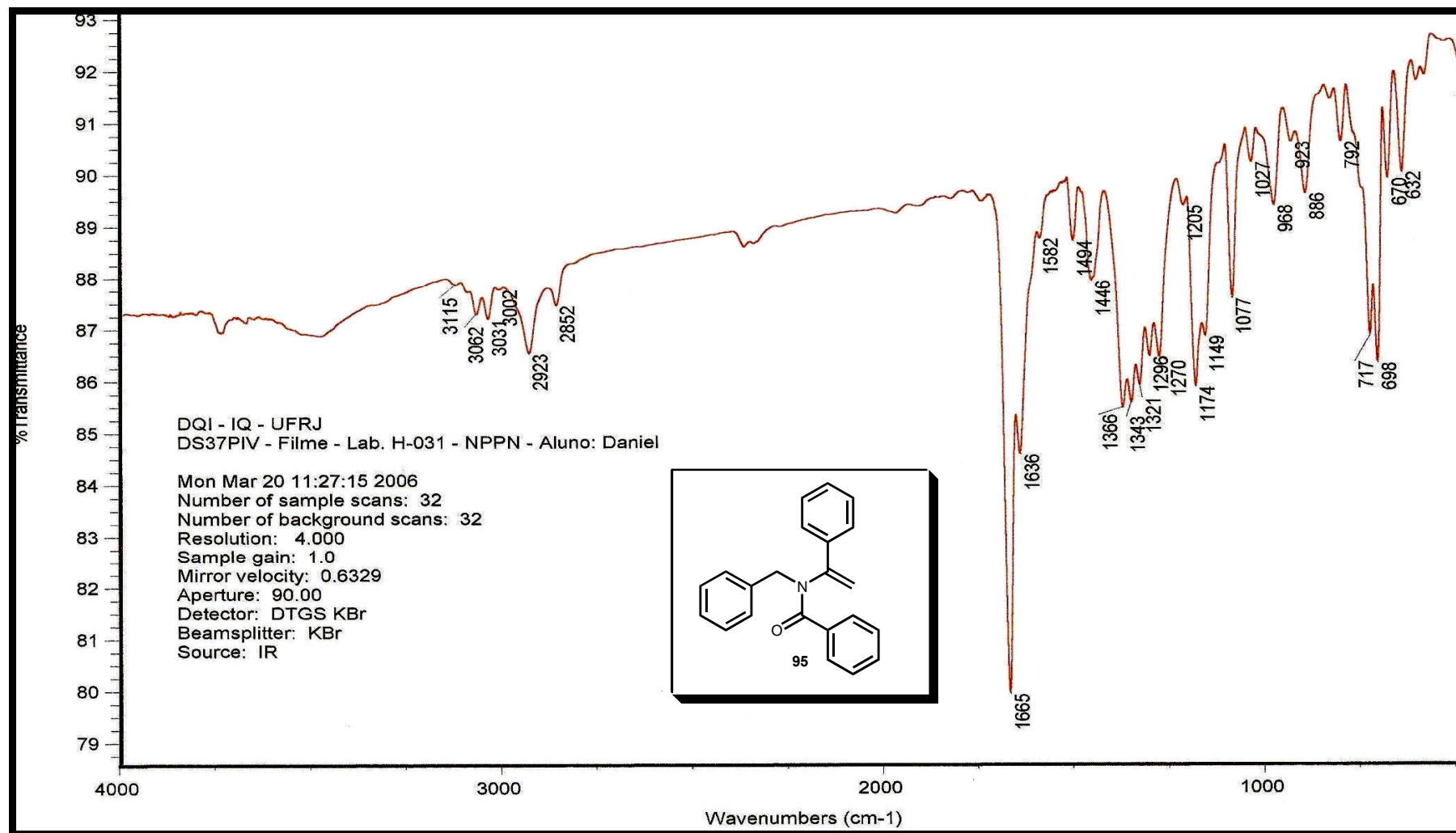
Espectro 21- Espectro de Massas do composto **93**.

CG-EM: EI m/z 51; 65; 77; 105; 246; 337(M⁺).



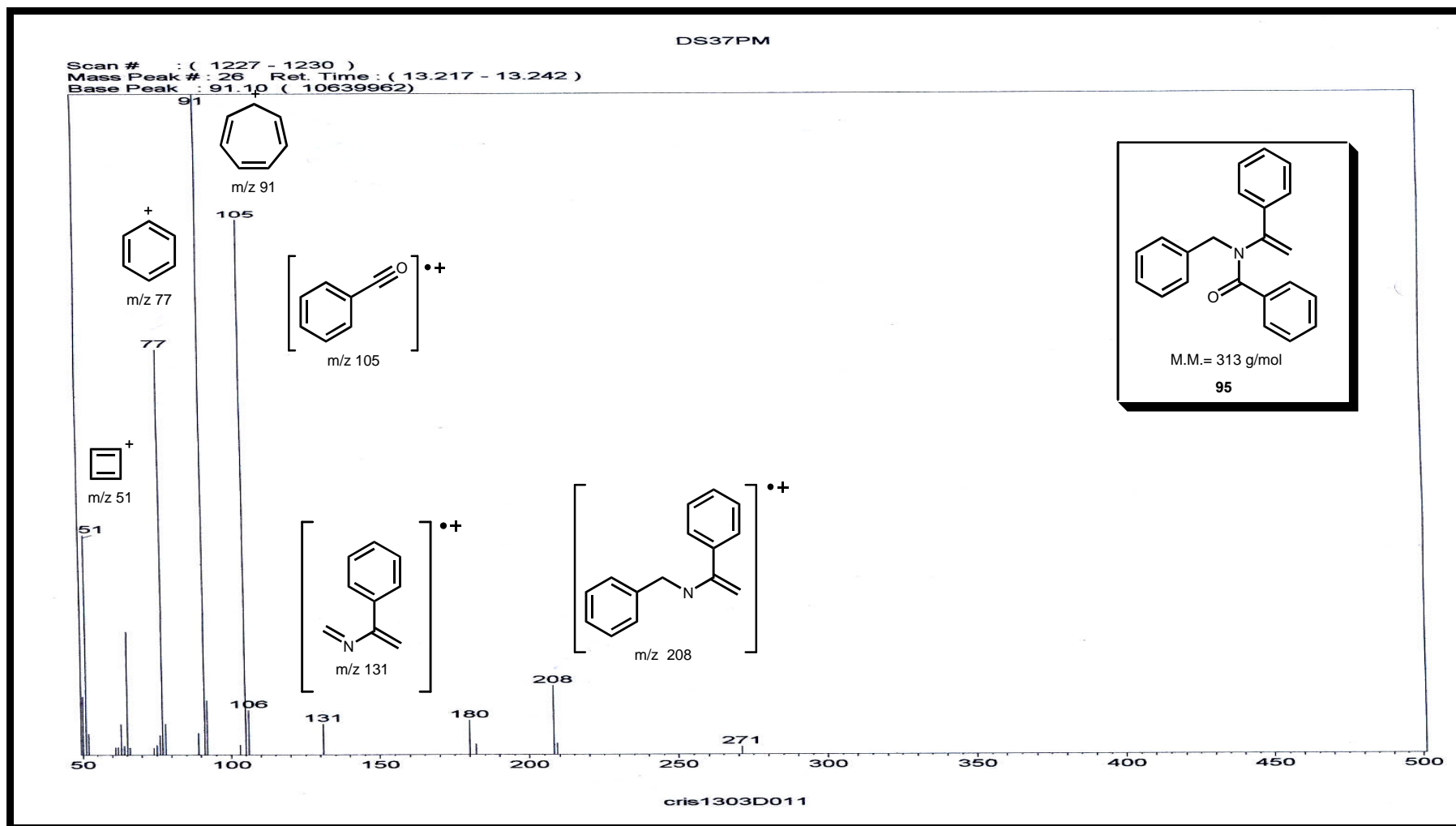
Espectro 22- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto **95**.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,67 – 7,63 (m; 5H); 7,45 – 7,26 (m, 10H); 5,01(d; $^2J_{\text{H,H}} = 1,97$ Hz; 1H); 4,91 (s; 2H); 4,59 (d; $^2J_{\text{H,H}} = 1,97$ Hz; 1H).



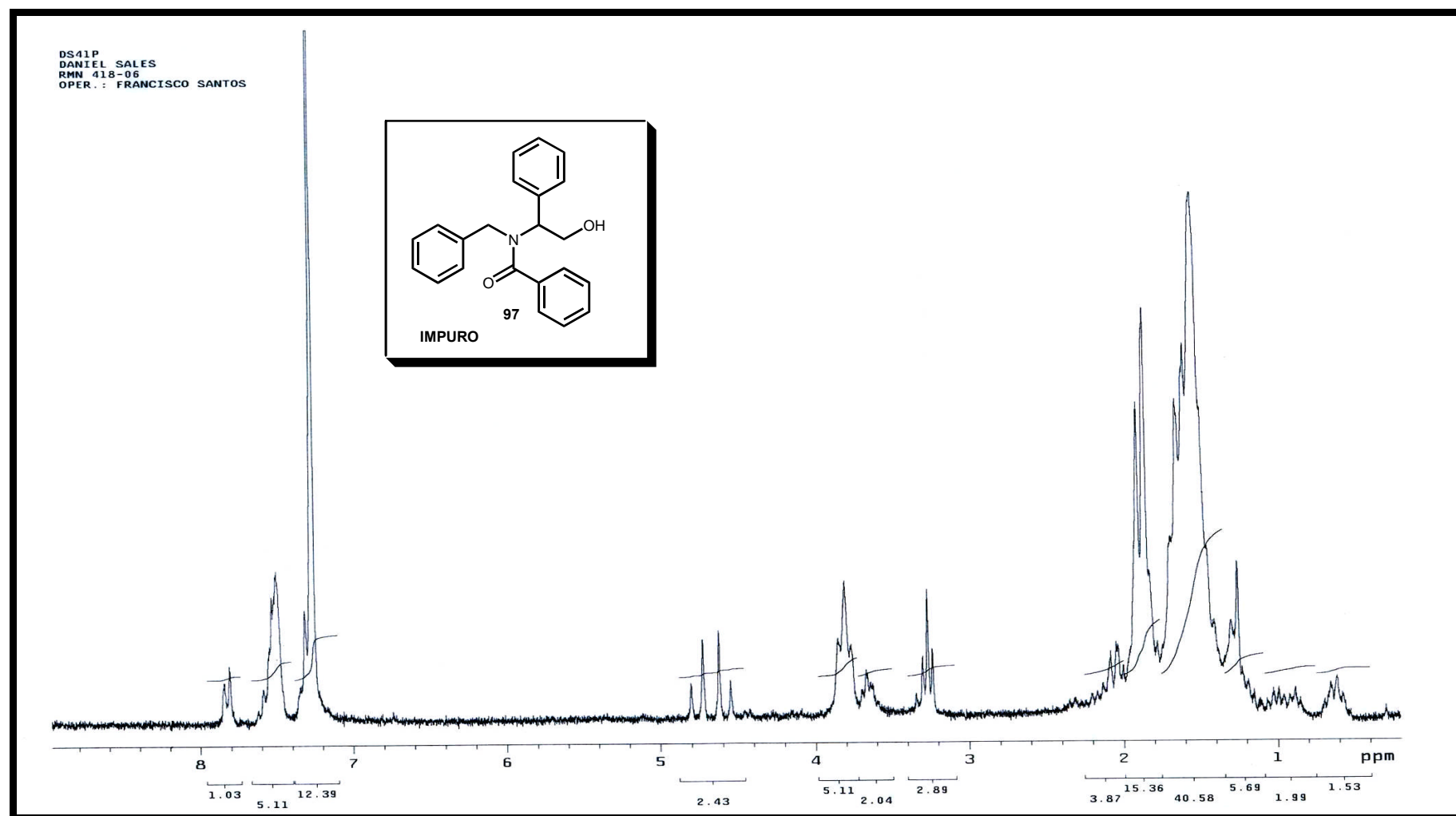
Espectro 23- - Espectro de IV (filme) do composto 95.

IV (KBr): ν (cm⁻¹) 3062; 3031; 1665; 1636; 717; 698.

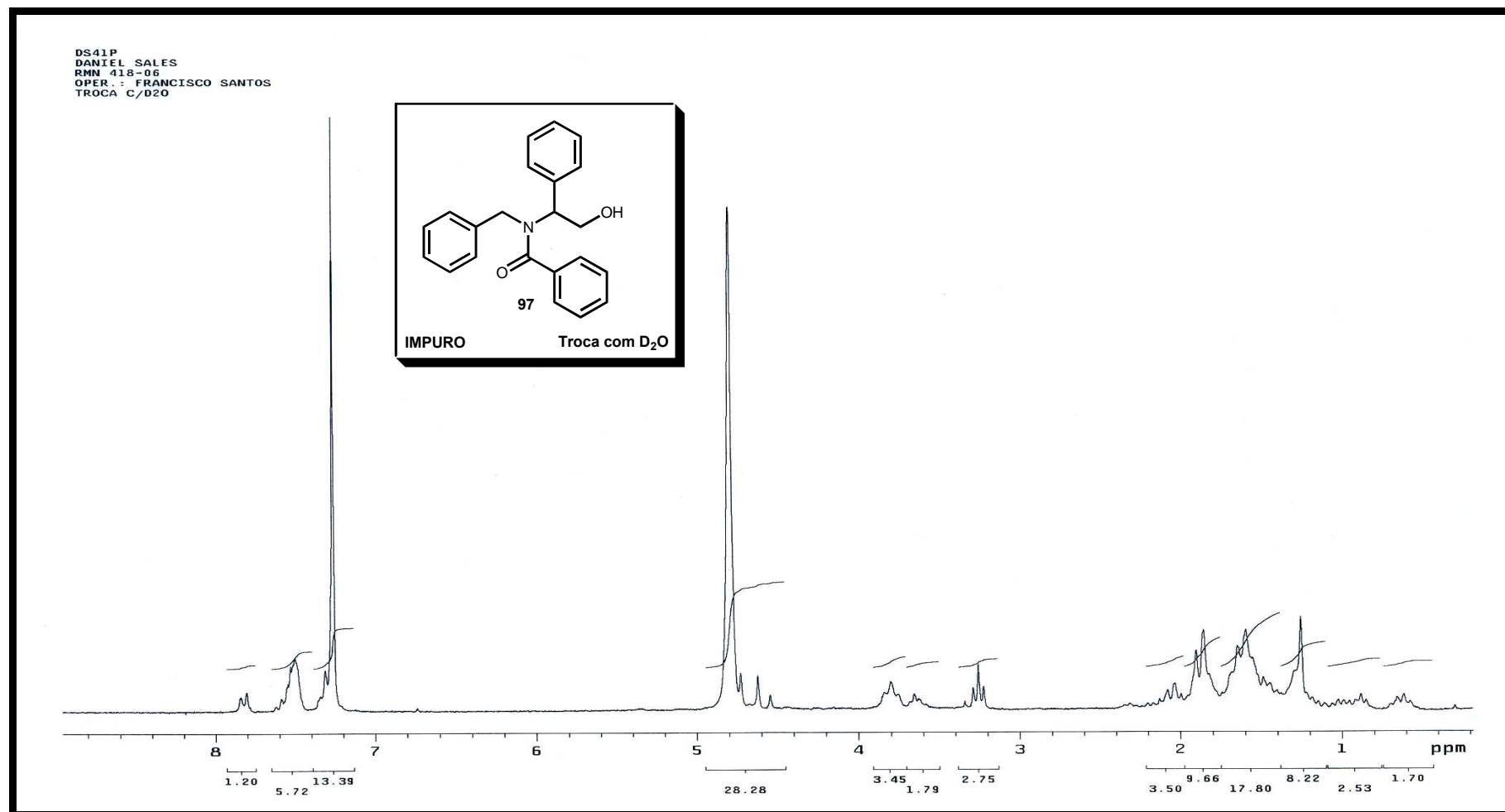


Espectro 24- Espectro de Massas do composto **95**.

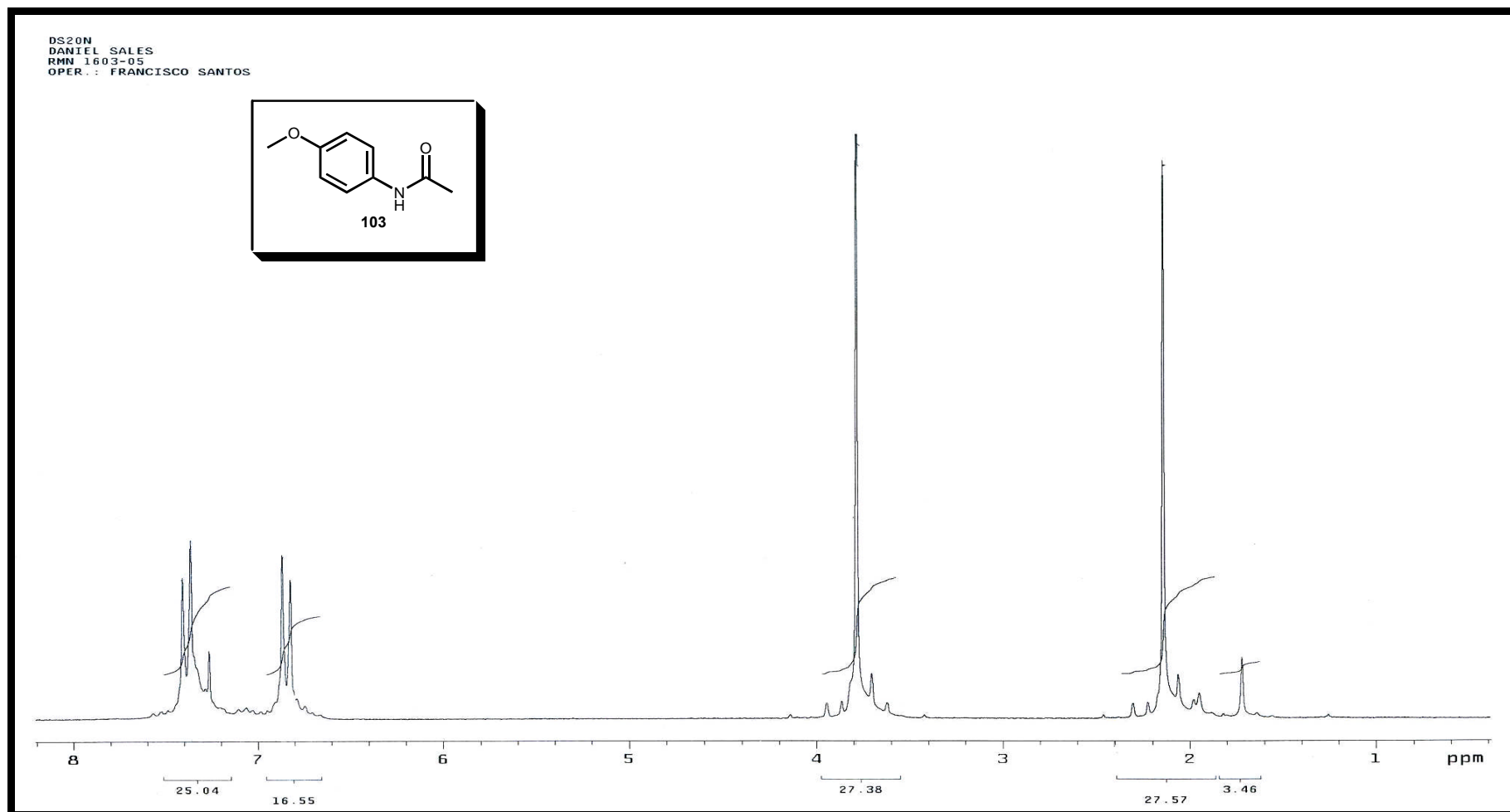
CG-EM: EI m/z 51; 77; 105; 131; 208.



Espectro 25- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto 97.

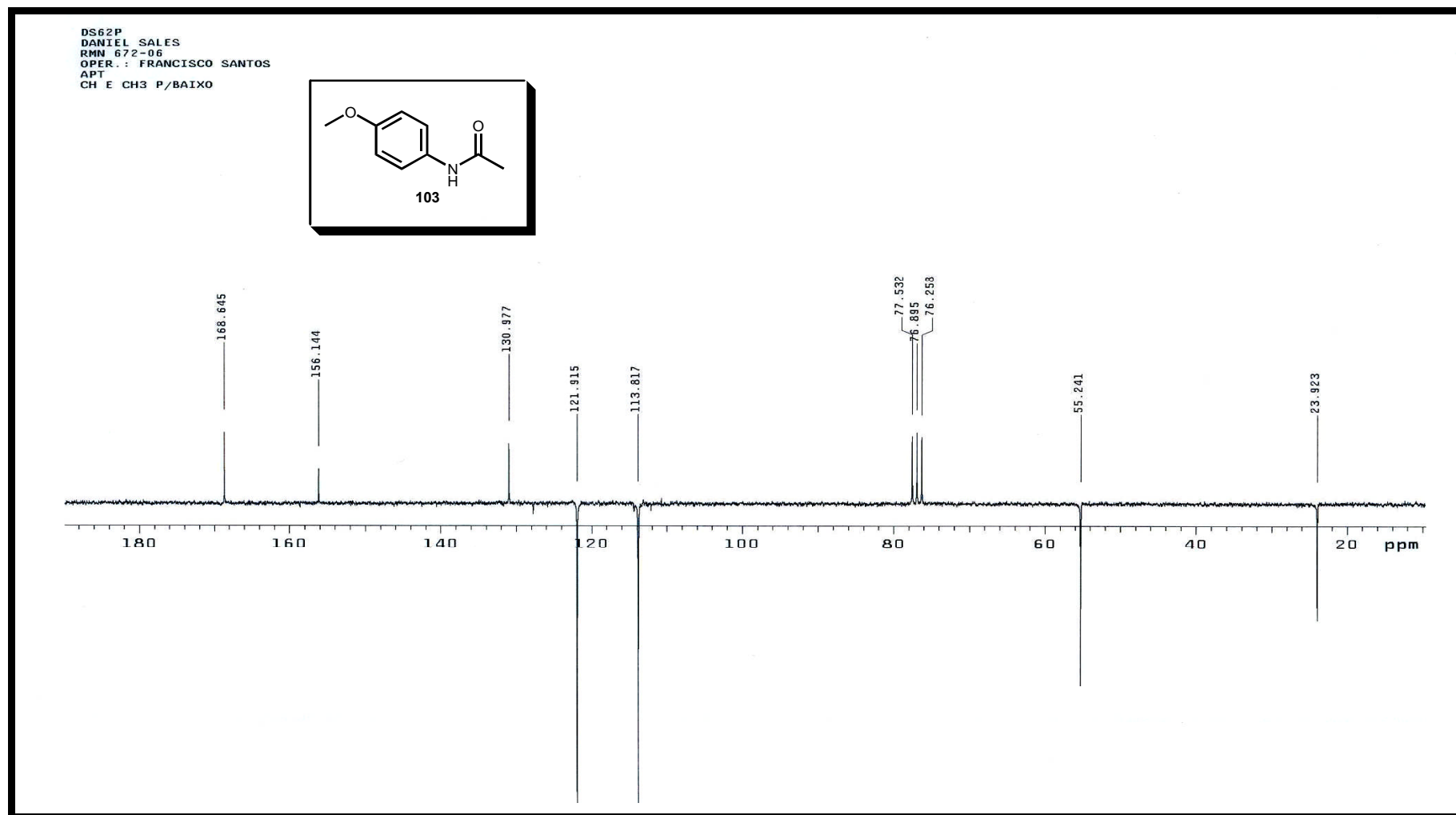


Espectro 26- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) com troca de D₂O do composto 97.



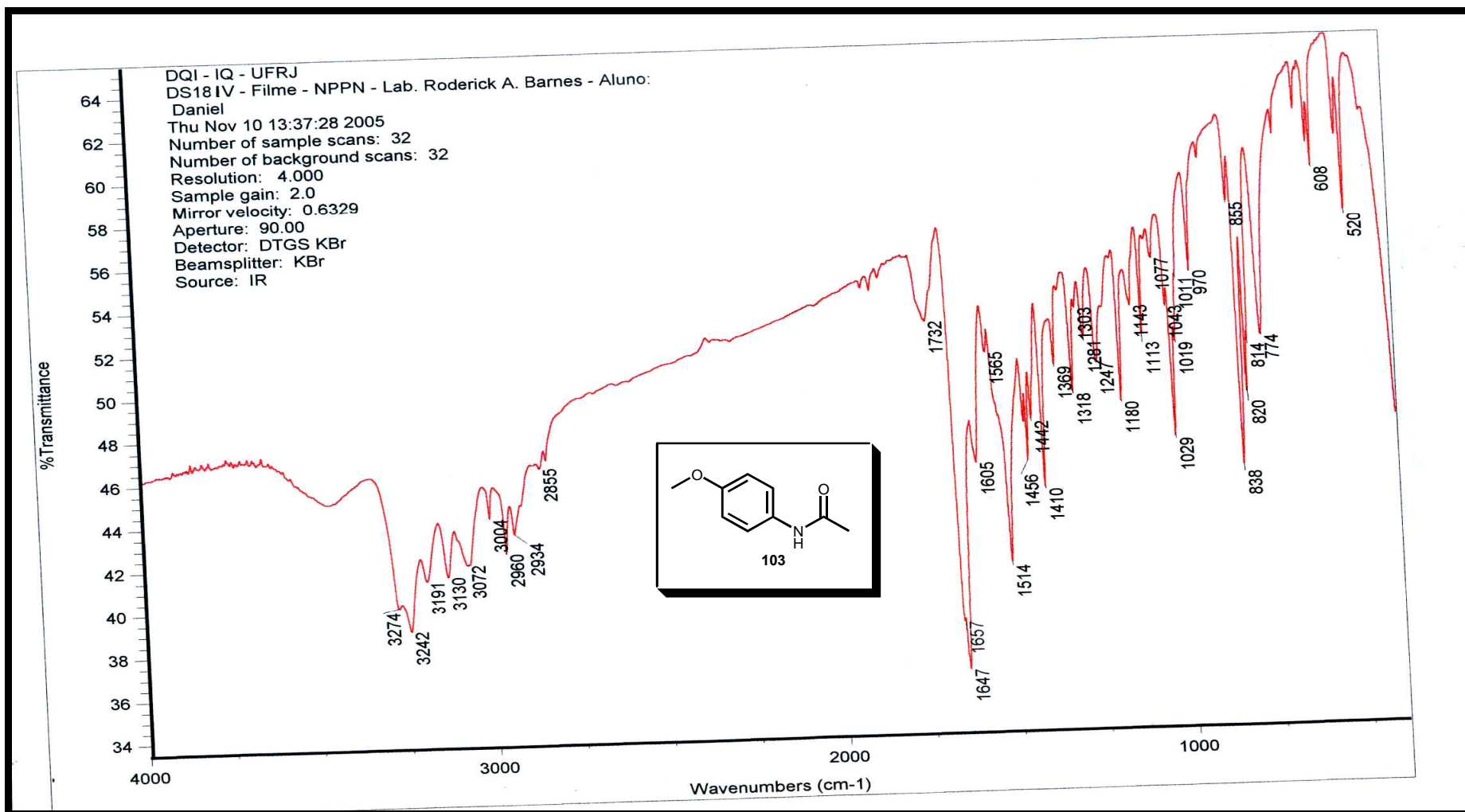
Espectro 27- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto **103**.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,39 (d; $^3J_{H,H} = 8,9$ Hz; 2H); 6,85 (d; $^3J_{H,H} = 8,9$ Hz; 2H); 3,78 (s; 3H); 2,14 (s; 3H).



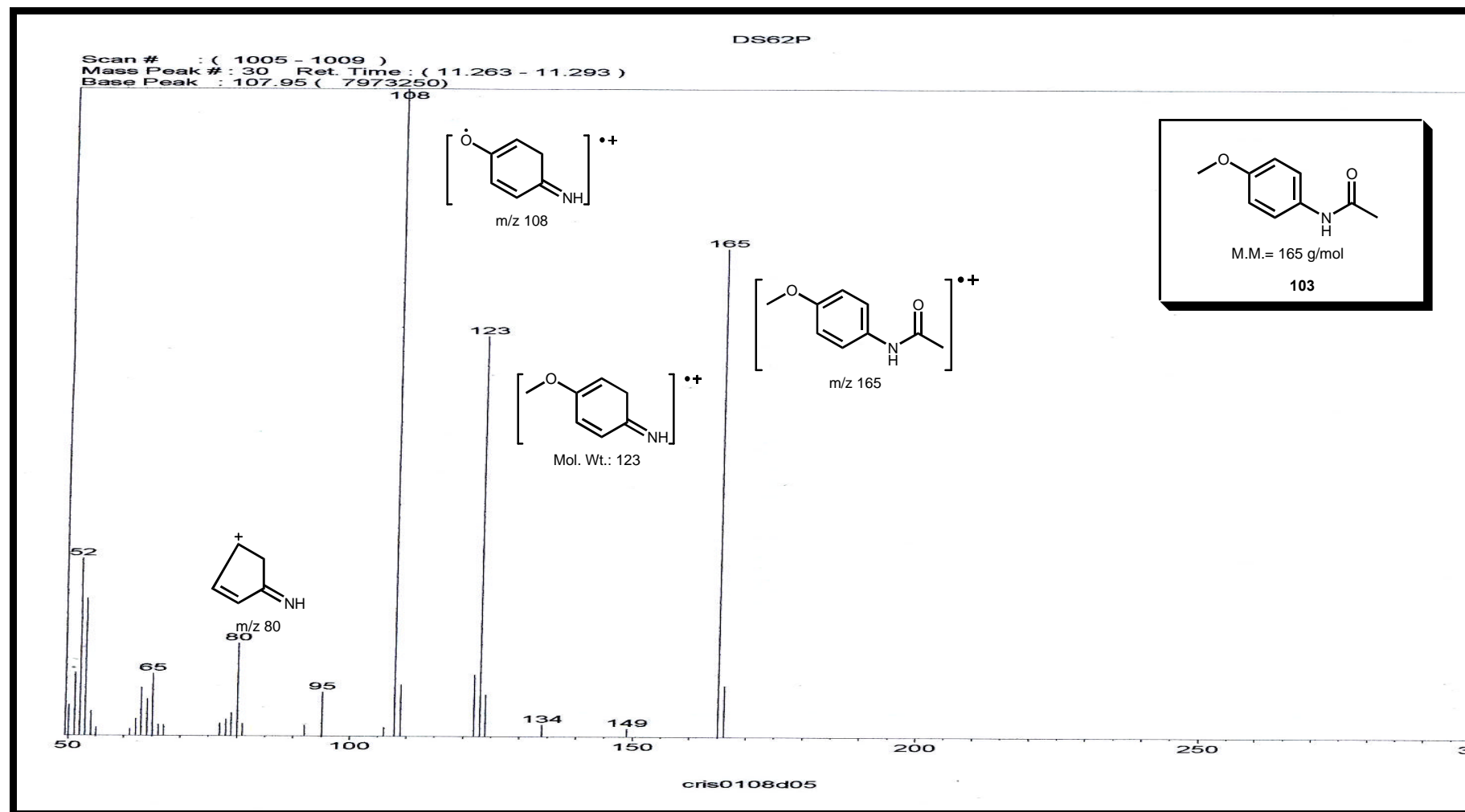
Espectro 28- RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do composto 103.

RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) 168,64; 156,14; 130,97; 121,91; 113,81; 55,24; 23,92.



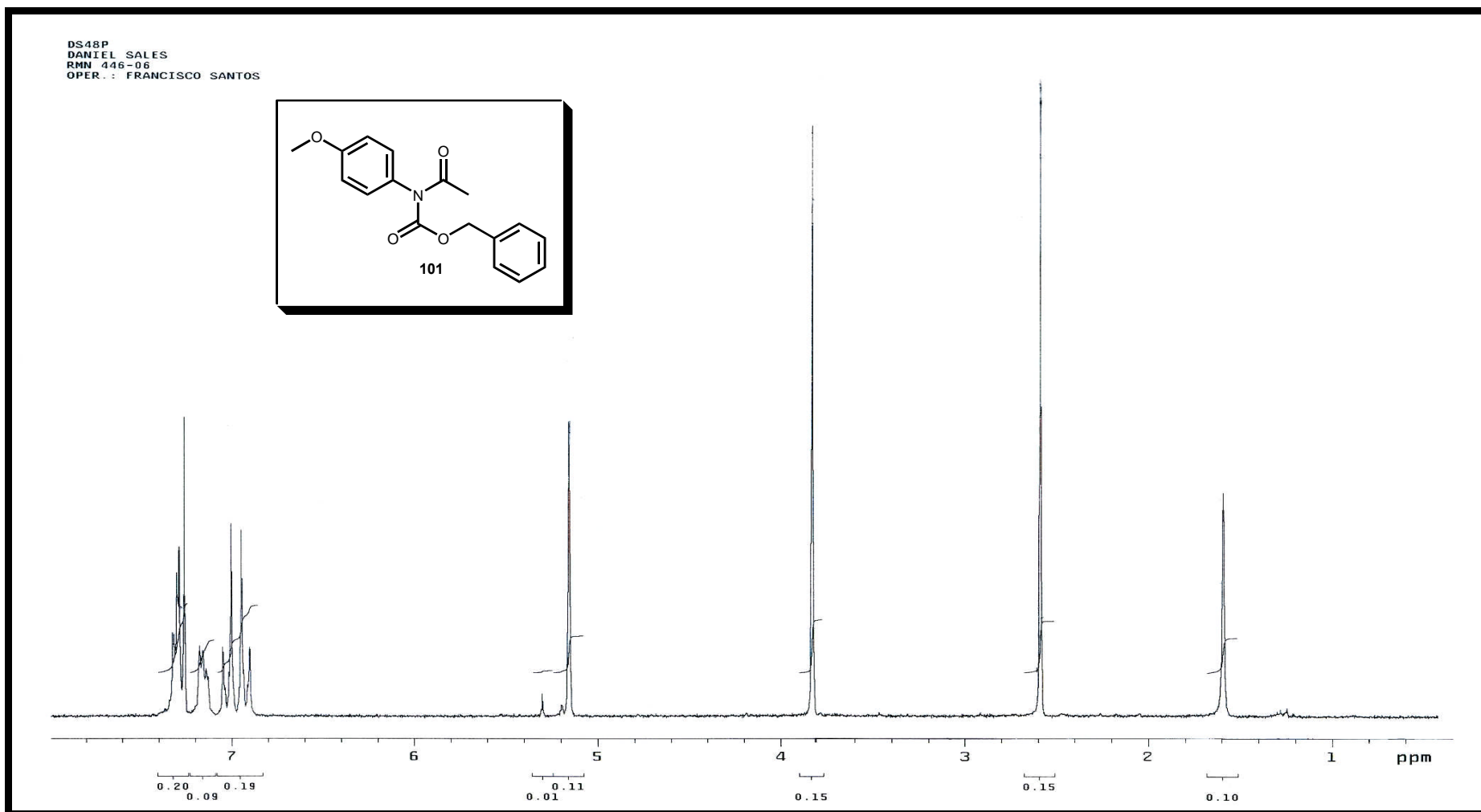
Espectro 29- Espectro de IV (filme) do composto 103.

IV (KBr): ν (cm⁻¹) 3242; 1645; 1514; 838



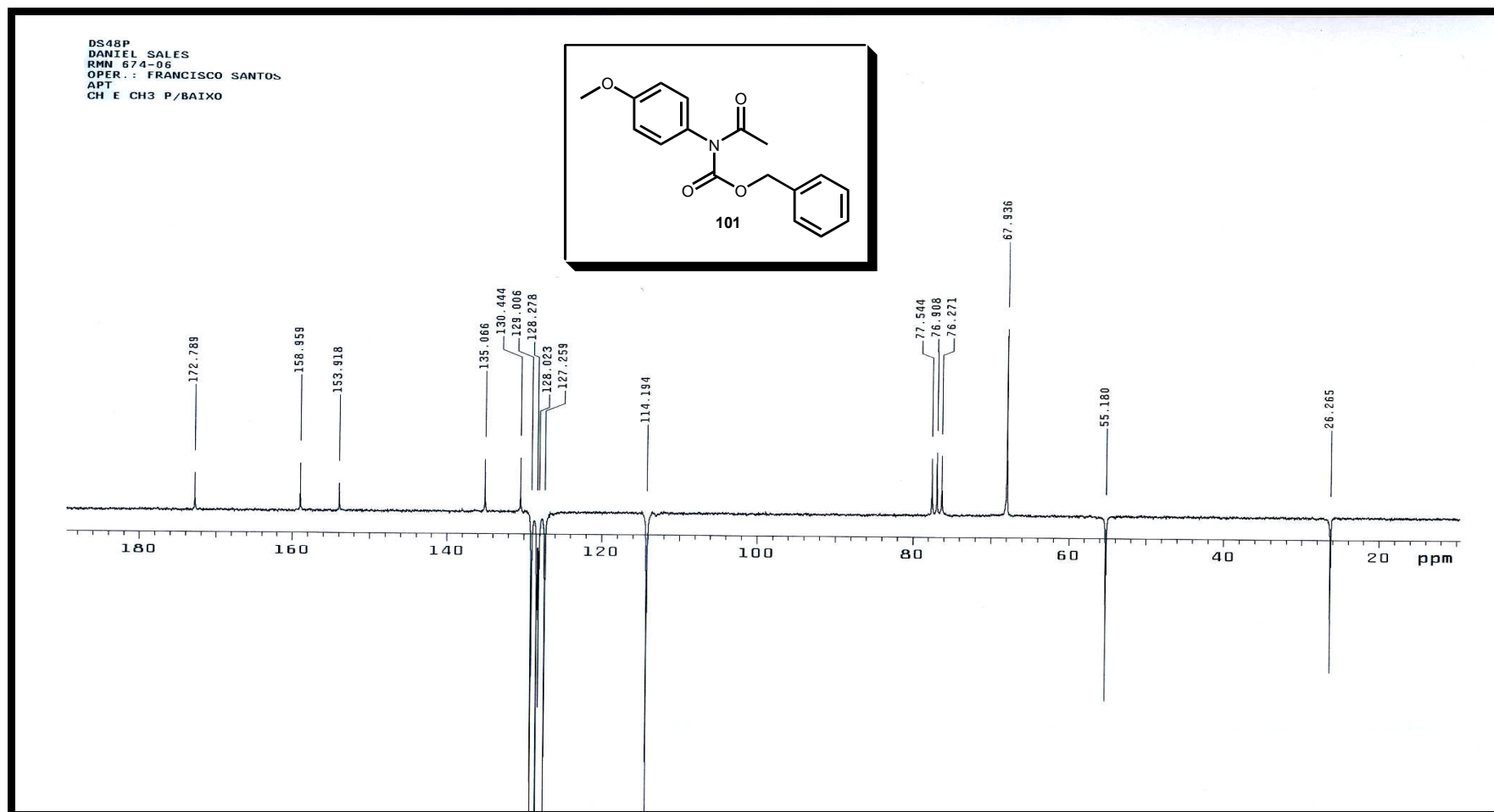
Espectro 30- Espectro de Massas do composto 103.

CG-EM: EI m/z 80; 108; 123; 165 (M^+).



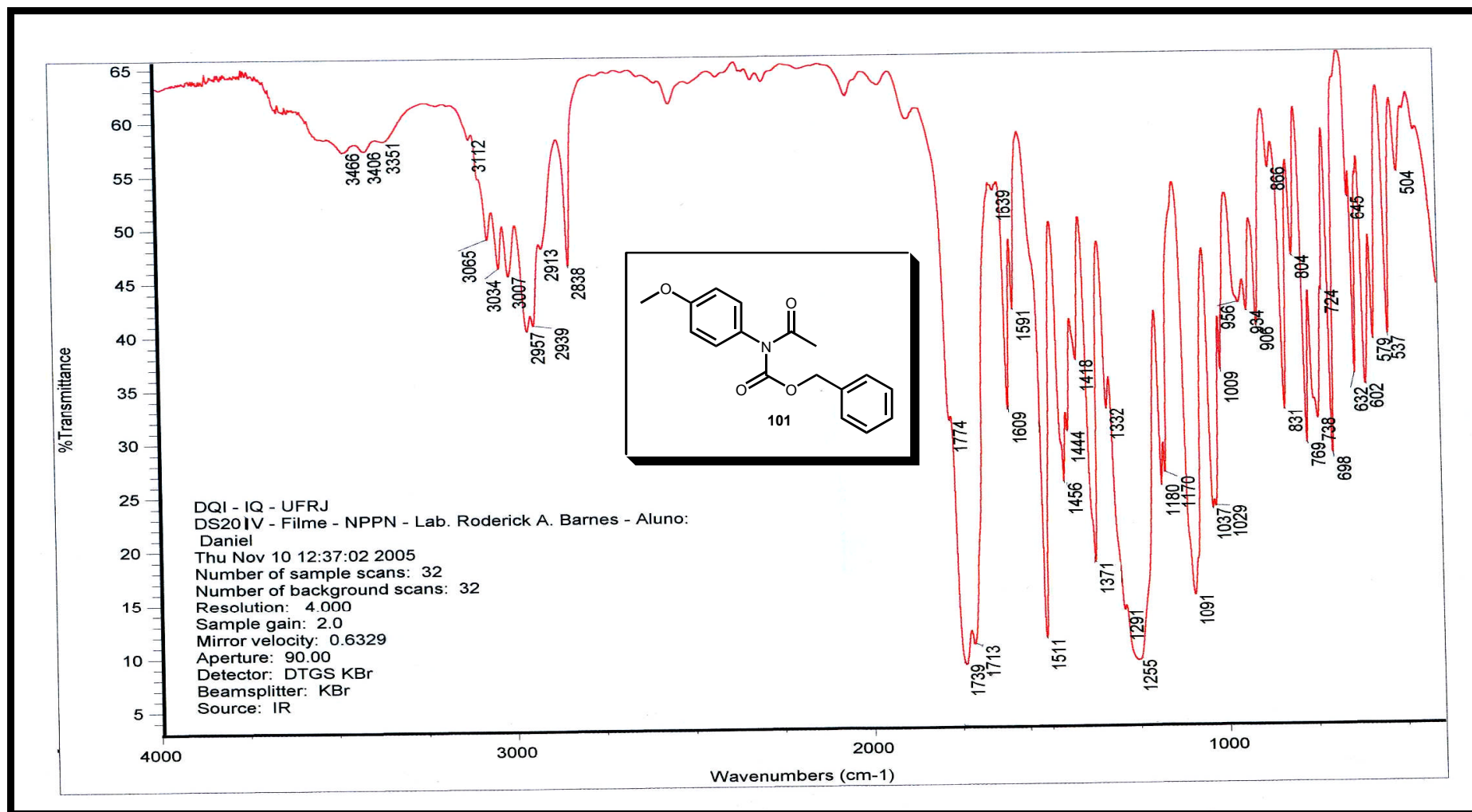
Espectro 31- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto 101.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,32 – 6,90 (m; 9H); 5,15 (s; 2H); 3,83 (s; 3H); 2,58 (s; 3H).



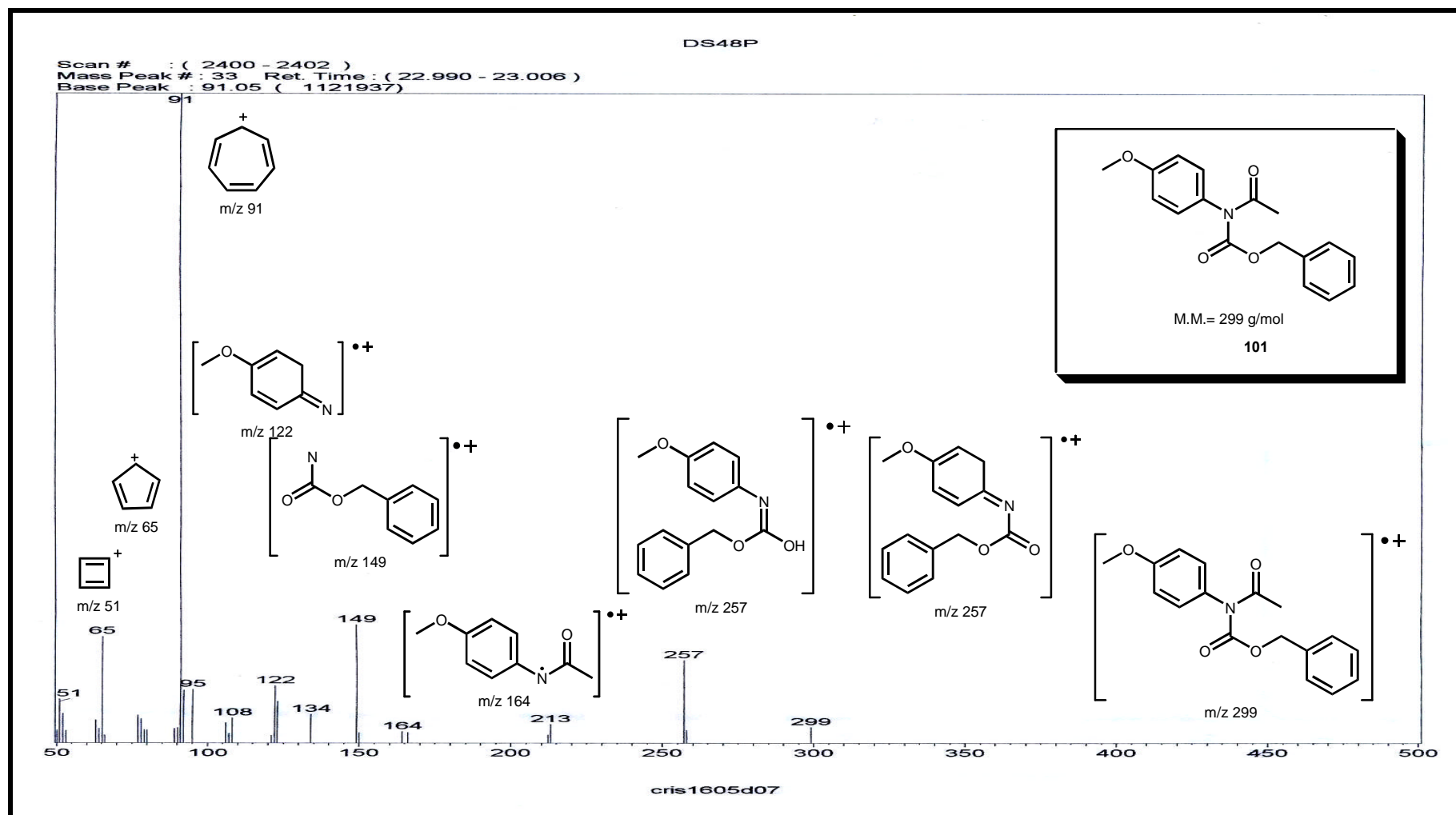
Espectro 32- RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz) do composto **101**.

RMN-¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ (ppm) 172,78; 158,95; 153,91; 135,06; 130,44; 129,00; 128,27; 128,02; 127,25; 114,19; 67,93; 55,18; 26,26.



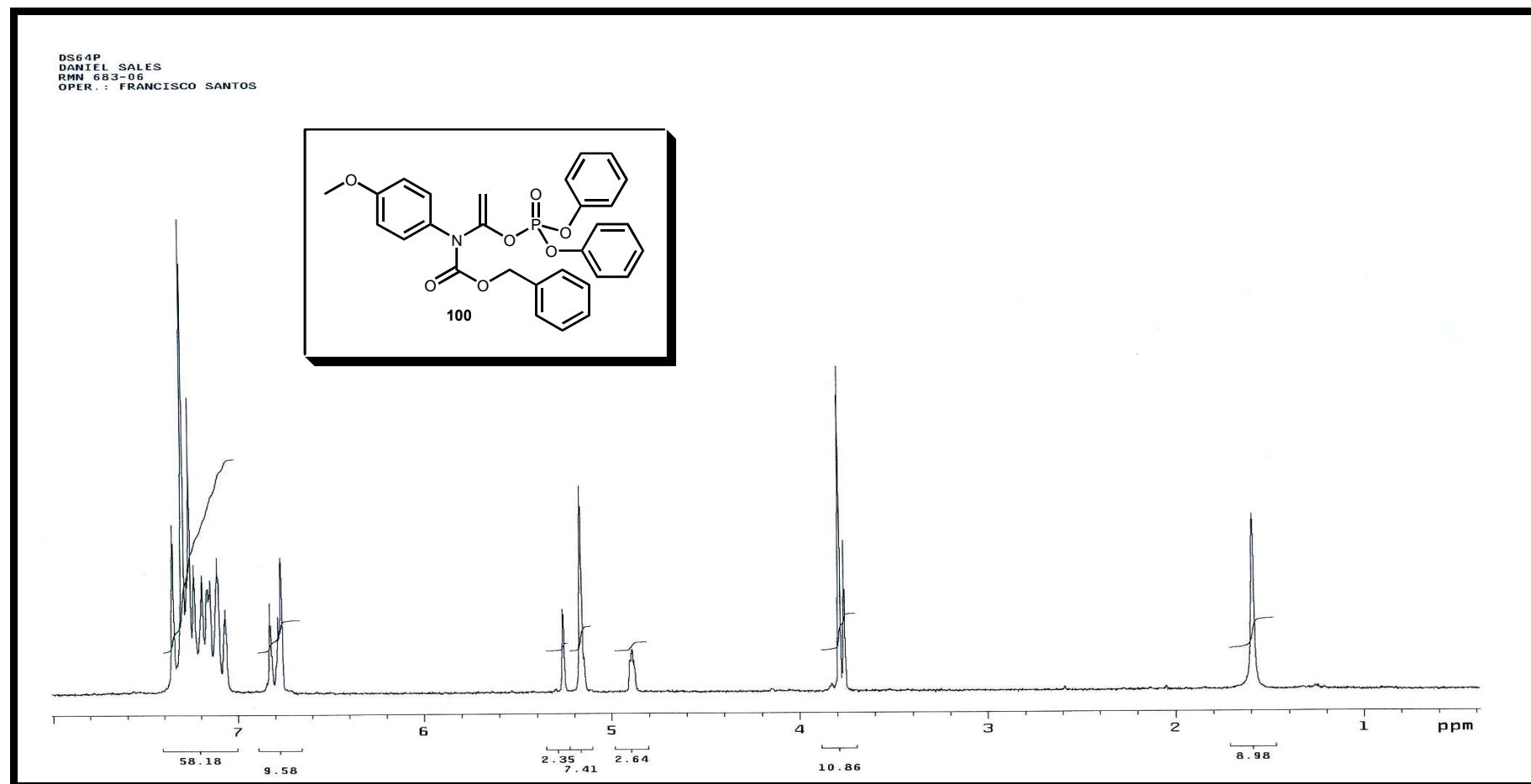
Espectro 33- Espectro de IV (filme) do composto 101.

IV (KBr): ν (cm⁻¹) 3034; 2957; 2939; 2913; 1739; 1713; 1609; 1511; 1456; 1371; 1255; 831; 769; 698.



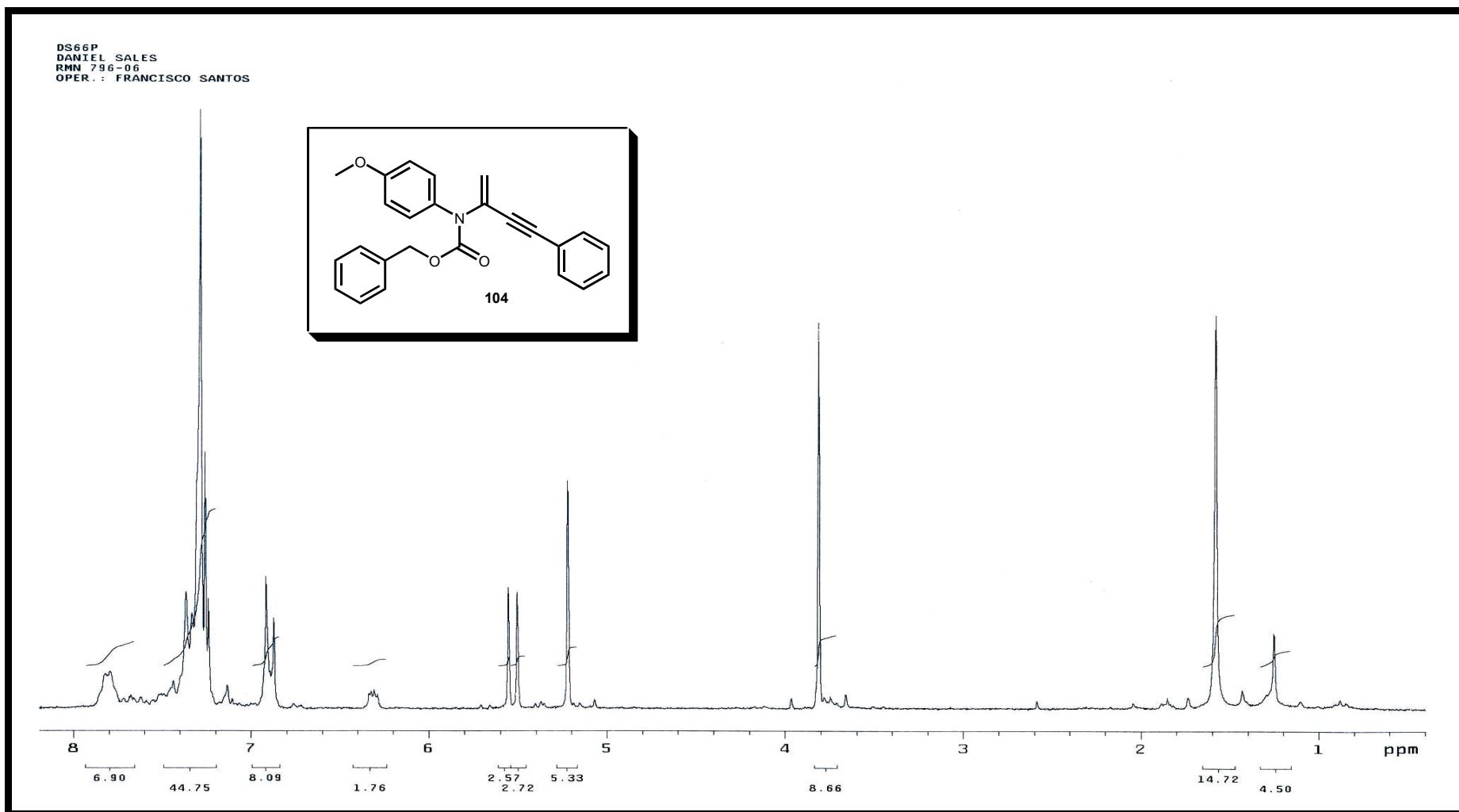
Espectro 34- Espectro de Massas do composto **101**.

CG-EM: EI m/z 51; 65; 91; 122; 149; 164; 257; 299 (M⁺).



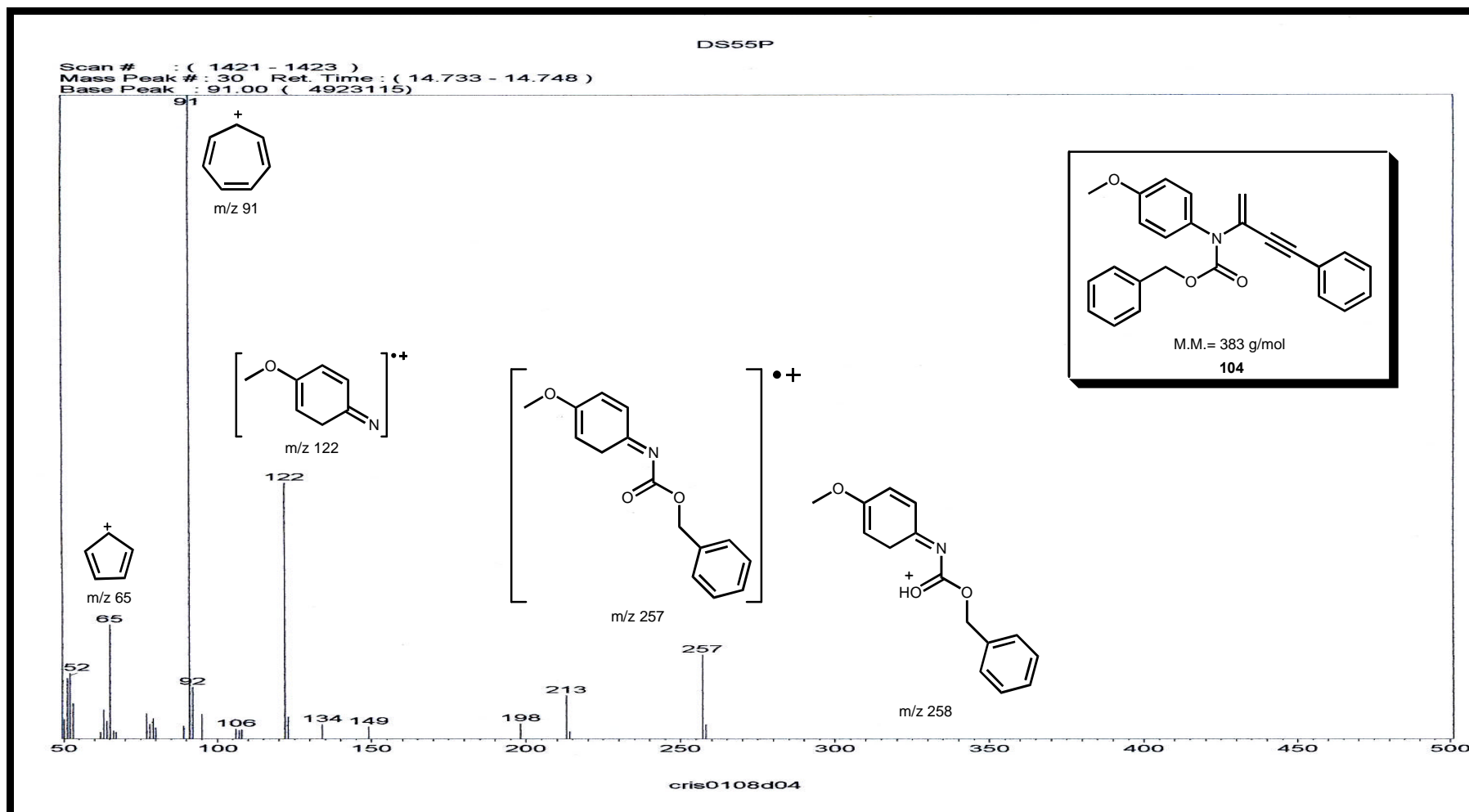
Espectro 35- RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto 100.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm) 7,35 – 7,06 (m; 9H); 6,80 (d, ³J_{H,H} = 12, 1 Hz, 2H); 5,26 (s; 1H); 5,15 (s, 2H); 4,89 (dd; ⁴J_{H,P} = 3 Hz; ²J_{H,H} = 2 Hz; 1H); 3,79 (s, 3H, rotâmero I); 3,76 (s, 3H, rotâmero II).



Espectro 36-RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) do composto 104.

RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,82 – 6,87 (m; 14H); 5,55 (s; 1H); 5,50 (s; 1H); 5,22 (s, 2H); 3,81 (s; 3H).



Espectro 37- Espectro de Massas do composto **104**.

CG-EM: EI m/z 65; 91; 122; 257; 258.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)