

**ESTUDOS DA REAÇÃO DE HECK ENTRE ENOATOS E IODETOS DE ARILA:
UM NOVO MÉTODO PARA A SÍNTESE DE CUMARINAS**

Talita de Almeida Fernandes

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

Orientadores: Paulo Roberto Ribeiro Costa
Alcides José Monteiro da Silva

Rio de Janeiro
Março de 2008

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

FICHA CATALOGRÁFICA

Fernandes, Talita de Almeida

Estudos da Reação de Heck entre Enoatos e Iodetos de Arila: Um Novo Método para a Síntese de Cumarinas/ Talita de Almeida Fernandes. – Rio de Janeiro: UFRJ/ NPPN, 2008.

xviii, 140f.: il.; 31 cm

Orientadores: Paulo Roberto Ribeiro Costa e Alcides José Monteiro da Silva

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ NPPN/ Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, 2008.

Referências Bibliográficas: f. 95-97.

1. Reação de Heck. 2. Cumarinas. 3. Enoatos. 4. *orto*-iodofenóis. 5. Água. I. Costa, Paulo Roberto Ribeiro e da Silva, Alcides José Monteiro. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais. III. Título

Folha de Aprovação

Aos meus pais, Vera Lucia de Almeida Fernandes e Paulo César Fernandes, pelo incentivo e apoio; à minha irmã Thaís de Almeida Fernandes pela amizade e à minha avó Margarida Silva Fernandes pelas orações.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado o dom da vida e por estar comigo em todos os momentos.

Aos meus pais, Vera Lucia de Almeida Fernandes e Paulo César Fernandes, por sempre me incentivarem a ir em busca de meus sonhos e pelo apoio incondicional.

Ao professor Paulo Roberto Ribeiro Costa pela orientação, pela confiança no meu trabalho e por ter me transmitido o gosto pela Química Orgânica desde a Graduação.

Ao professor Alcides José Monteiro da Silva pela orientação, pela confiança no meu trabalho, pela amizade e por ter tornado meus dias mais agradáveis.

Ao professor Ayres Guimarães Dias pelas intervenções e sugestões relevantes para este trabalho durante as reuniões de grupo.

Ao técnico Francisco de Assis pela eficiência e prontidão em ajudar.

Aos amigos e colegas do Laboratório de Química Bioorgânica (LQB): Evanoel Crizanto, Camilla Buarque, Vagner Dantas, Danilo Sant'Ana, Carlos Venâncio, Mônica Di Lello, Chaquip Daher, Guilherme Vilela e Raquel Leão pela amizade, auxílio em todos os momentos de dúvidas e dificuldades e pela convivência em todos estes anos.

A todos os alunos de Iniciação Científica pela convivência, em especial às alunas Tatiana Duboc e Rita Carvalho pela contribuição a este trabalho.

À equipe da central Analítica: Cristina, Gisele e Prof. Antônio Jorge pelos espectros e ajuda e a todos os funcionários do NPPN.

Aos professores do NPPN pelo conhecimento transmitido.

Aos amigos e colegas do mestrado (e doutorado): Jaqueline Senra, Fábio Paranhos, Dayse Souza, Daniel Vieira, Shaft Correia, Luiza Camargo, Osman Feitosa e Tarcisio Filho pelos vários momentos de ajuda e pelo convívio.

Aos professores Carlos Roque D. Correia, Octavio A. C. Antunes e Vera Lucia P. Pereira por aceitarem fazer parte da banca avaliadora.

À minha irmã Thaís de Almeida Fernandes e à minha avó Margarida Silva Fernandes pelo apoio e pela amizade.

Às minhas amigas Juliana Leal, Ariane Rennó, Aline Lamim, Suelen Bozzi, Viviane Chidid, Carla Vieira, Flávia Fernandes, Fernanda Dourado e Maíra Laeber pela convivência, pelo apoio e pelo companheirismo em todos os momentos.

Aos meus amigos de Além Paraíba Carla Reis, Camila Maia, Matheus Viana, Rogério Cerqueira, Carlos Henrique Almeida, Isa Carla Almeida e Fabíola Tonázio, que mesmo distantes sempre me apoiaram e torceram por mim.

À FAPERJ e à CAPES pelo auxílio financeiro.

E a todos aqueles que me ajudaram de alguma forma.

“Feliz o homem que acha sabedoria, e o homem que adquire conhecimento; porque melhor é o lucro que ela dá do que o da prata, e melhor a sua renda do que o ouro mais fino.”

Provérbios de Salomão 3, 13-14

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA	x
ÍNDICE DE ESQUEMAS	xii
ÍNDICE DE FIGURAS	xv
ÍNDICE DE TABELAS	xvi
RESUMO.....	xvii
ABSTRACT	xviii
1 – INTRODUÇÃO	19
1.1 – Reação de Heck.....	19
1.2 – Histórico da Reação de Heck.....	19
1.3 – Versatilidade da Reação de Heck	20
1.4 – Regiosseletividade da Reação de Heck.....	24
1.5 – Ciclo catalítico da Reação de Heck.....	25
1.5.1 – Pré-ativação.....	26
1.5.2 – Adição Oxidativa	26
1.5.3 – Inserção Migratória	27
1.5.4 – Eliminação β	28
1.5.5 – Eliminação Redutiva	29
1.6 – Justificativa mecanística da Reação de Heck	29
1.6.1 – Adição <i>sin</i> e eliminação <i>sin</i>	29
1.6.2 – Eliminação <i>anti</i>	30
1.7 – Reação de Heck em meio aquoso	31
1.8 – Reação de Heck intramolecular	32
1.9 – Reação de Heck em enoatos	34
2 – OBJETIVO.....	38
3 – JUSTIFICATIVA	40
4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
5 – ANÁLISE DOS ESPECTROS DAS SUBSTÂNCIAS INÉDITAS	73
6 – CONCLUSÕES	85
7 – PERSPECTIVAS	86
8 - EXPERIMENTAL	87
8.1 – Materiais e métodos.....	87
8.2 – Procedimentos para a preparação dos compostos	88

9 - REFERÊNCIAS.....	113
10 – SEÇÃO DE ESPECTROS.....	116

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

AcOEt	Acetato de etila
Ar	Substituente aromático (arila)
Aq	Aquoso
B	Base
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1'1'-binaftil
ColS	Colaboradores
δ	Deslocamento químico
d	Dupleto
dba	Dibenzilidenoacetona
DCC	Diclcloexilcarbodiimida
dd	Duplo dupleto
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DPPE	Diphenylphosphinoetane (difenilfosfinoetano)
DPPF	Diphenylphosphinoferrocene (difenilfosfinoferroceno)
DPPP	Diphenylphosphinopropane (difenilfosfinopropano)
dt	Duplo tripleto
EM	Espectrometria de massas
Equiv	Equivalente
GC/MS	Gas chromatography - mass spectrometry (cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas)
Hex	Hexano
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
L	Ligante
LQB	Laboratório de Química Bioorgânica
m	Multiplete
MeOH	Metanol

m/Z	Massa/carga
NOE	Nuclear Overhauser effect (efeito Overhauser nuclear)
Pd-C	Paládio sobre carvão
ppm	Partes por milhão
P/V	Peso por volume
q	Quarteto
qd	Quarto duplete
R	Substituinte orgânico
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Tetrabutylammonium bromide (brometo de tetrabutílamônio)
td	Triplo duplete
THF	Tetrahydrofuran (tetraidrofurano)
trig	Trigonal
UV	Ultravioleta

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Visão Geral da Reação de Heck	19
Esquema 2: Reação de Heck utilizando-se paládio estequiométrico	20
Esquema 3: Versão catalítica da reação de Heck, feita por Mizoroki.....	20
Esquema 4: Versão catalítica da reação, feita por Heck.....	20
Esquema 5: Arilação do acrilato de metila (1) na posição β à carbonila	24
Esquema 6: Deslocalização dos elétrons no acrilato de metila (1)	24
Esquema 7: Vinilação da enamida 22 na posição α ao nitrogênio	24
Esquema 8: Deslocalização dos elétrons na enamida 22	25
Esquema 9: Arilação do estireno no carbono terminal	25
Esquema 10: Ciclo catalítico da reação de Heck	26
Esquema 11: Etapa de adição oxidativa do ciclo catalítico da reação de Heck	27
Esquema 12: Etapa de inserção migratória do ciclo catalítico da reação de Heck ...	27
Esquema 13: Caminhos reacionais possíveis na eliminação β de olefinas monossustituídas	28
Esquema 14: Arilação de 26 levando ao aduto de Heck isomerizado.....	29
Esquema 15: Etapa de eliminação redutiva do ciclo catalítico	29
Esquema 16: Adição e eliminação <i>sin</i> na reação do bromobenzeno com (E)-29 e (Z)-29	30
Esquema 17: Eliminação <i>anti</i> na reação de Heck intramolecular de 31.....	30
Esquema 18: Arilação do ácido acrílico (34) em meio aquoso.....	31
Esquema 19: Arilação do acrilato de <i>tert</i> -butila (37) em água	32
Esquema 20: Arilação do crotonato de metila em água utilizando resina básica	32
Esquema 21: Reação de Heck intramolecular no enoato 42	32
Esquema 22: Reação de Heck intramolecular na amida 44.....	33
Esquema 23: Conformações necessárias para as ciclizações <i>exo</i> e <i>endo</i> (adaptado de Beletskaya <i>et al.</i> , 2000).....	33
Esquema 24: Ciclização <i>endo</i> formando anéis de 7, 8 e 9 membros.....	33
Esquema 25: Ciclizações <i>exo-trig</i> e <i>endo-trig</i>	34
Esquema 26: Arilação do acrilato de metila (1) com 2-iodofenol (46)	34
Esquema 27: Arilação do acrilato de metila com iodobenzeno em ultra-som	35
Esquema 28: Arilação do acrilato de butila com iodobenzeno em microondas.....	35
Esquema 29: Arilação do cinamato de metila com o sal de diazônio 51	35

Esquema 30: Formação da quinolona 55 a partir do maleato de dimetila e da 2-iodoanilina	36
Esquema 31: Síntese da cumarina 57 através de reação de Heck-lactonização.....	36
Esquema 32: Proposta mecanística para a síntese da cumarina 57.....	37
Esquema 33: Formação de cumarina a partir de cinamato de metila e 2 bromo-4-metilfenol	37
Esquema 34: Cumarinas a partir da reação de Heck entre enoatos e <i>orto</i> -iodofenóis	38
Esquema 35: Sínteses clássicas de cumarinas	41
Esquema 36: Formação de cumarinas via anulação carbonilativa.....	42
Esquema 37: Reação de Heck nas condições clássicas a 70°C.....	44
Esquema 38: Isomerização do enoato (Z)-60	45
Esquema 39: Isomerização do enoato (Z)-60 na ausência de paládio.....	45
Esquema 40: Reação de Heck com iodobenzeno nas condições descritas por Kiss.....	45
Esquema 41: Reação de Heck-lactonização entre (Z)-60 e o <i>orto</i> -iodofenol 46 nas condições clássicas de Heck.....	46
Esquema 42: Reação de Heck-lactonização entre (Z)-60 e <i>orto</i> -iodofenol nas condições de Kiss	46
Esquema 43: Reação de Heck-lactonização nas condições empregadas por Larock	52
Esquema 44: Tentativa de reação de Heck utilizando Pd-C	52
Esquema 45: Reação de Heck-lactonização em H ₂ O	53
Esquema 46: Reação de Heck-lactonização em H ₂ O utilizando TBAB.....	53
Esquema 47: Reação de Heck-lactonização em H ₂ O utilizando Pd(PPh ₃) ₄	54
Esquema 48: Reação de Heck entre enoato (Z)-60 e iodobenzeno em H ₂ O	54
Esquema 49: Reação de Heck-lactonização com 4-cloro-2-iodofenol (62).....	55
Esquema 50: Reação de Heck-lactonização com 4-iodo-2-nitrofenol (63).....	55
Esquema 51: Reação de Heck-lactonização com 4-hidroxi-3-benzoato de metila (64)	56
Esquema 52: Reação de Heck-lactonização com 4-hidroxi-3-iodo-5-metoxibenzaldeído (65).....	56
Esquema 53: Reação de Heck-lactonização com 4-(hidroximetil)-2-iodo-6-metoxifenol (66).....	57
Esquema 54: Reação de Heck entre acrilato de metila (1) e 2-iodofenol (46)	57

Esquema 55: Reação de Heck-lactonização entre crotonato de metila (39) e 4-hidroxi-3-iodobenzoato de metila (64)	58
Esquema 56: Reação de Heck-lactonização entre maleato de dietila e 2-iodofenol	59
Esquema 57: Reação entre cinamato de metila e 2-iodofenol	59
Esquema 58: Reação de Heck-lactonização entre enoato (<i>E</i>)-60 e 2-iodofenol	59
Esquema 59: Reação de Heck-lactonização em H ₂ O utilizando 1 mol% Pd(OAc) ₂ ..	60
Esquema 60: Reação de Heck-lactonização em H ₂ O utilizando 10 mol% PdCl ₂	60
Esquema 61: Reação de Heck-lactonização em H ₂ O utilizando 1 mol% PdCl ₂	61
Esquema 62: Reação com os <i>orto</i> -iodofenóis 62 e 63 em H ₂ O utilizando 1 mol% PdCl ₂	61
Esquema 63: Proposta mecanística da reação de Heck-lactonização	62
Esquema 64: Produto hipotético 91 para uma reação entre o crotonato de metila (39) e o 2-iodofenol (46)	63
Esquema 65: Proposta de isomerização do produto 91 na reação entre o crotonato de metila (39) e o 2-iodofenol (46)	63
Esquema 66: Proposta de aparente eliminação <i>anti</i> na reação entre o crotonato de metila (39) e o 2-iodofenol (46)	64
Esquema 67: Reação de Heck-lactonização entre enoato (<i>Z</i>)-92 e 2-iodofenol	64
Esquema 68: Reação de Heck intramolecular com produtos de esterificação (<i>E</i>)-93 e (<i>Z</i>)-93	65
Esquema 69: Obtenção de (<i>E</i>)-93 e (<i>Z</i>)-93 a partir de (<i>E</i>)-60 e (<i>Z</i>)-60	65
Esquema 70: Formação de cloreto de ácido a partir de carboxilato	66
Esquema 71: Tentativa de esterificação via cloreto de ácido	66
Esquema 72: Hidrólise do enoato (<i>E</i>)-60	67
Esquema 73: Hidrólise do enoato (<i>Z</i>)-60	67
Esquema 74: Tentativa de esterificação utilizando DCC e DMAP	67
Esquema 75: Esterificação de um ácido cinâmico feita por Rizzi e cols	68
Esquema 76: Tentativa de esterificação utilizando a metodologia de Rizzi e colaboradores	68
Esquema 77: Esterificação utilizando DCC feita por Lemieux e cols	68
Esquema 78: Esterificação do ácido (<i>E</i>)-95 utilizando DCC	69
Esquema 79: Método de esterificação utilizando PPh ₃ , CCl ₄ e Et ₃ N	69
Esquema 80: Esterificação de (<i>E</i>)-95 utilizando PPh ₃ , CCl ₄ e Et ₃ N	70

Esquema 81: Esterificação de (Z)-95 utilizando PPh_3 , CCl_4 e Et_3N , geração do produto isomerizado (E)-93	70
Esquema 82: Esterificação de (Z)-95 utilizando DCC, obtenção de (Z)-93	70
Esquema 83: Reação de Heck intramolecular a partir de (E)-93	71
Esquema 84: Reação de Heck intramolecular a partir de (Z)-93	71
Esquema 85: Proposta de fragmentação da cumarina 82	75
Esquema 86: Proposta de fragmentação da cumarina 83	76
Esquema 87: Proposta de fragmentação para a cumarina 84	78
Esquema 88: Proposta de fragmentação para a cumarina 85	79
Esquema 89: Proposta de fragmentação para a cumarina 86	81
Esquema 90: Proposta de fragmentação para a cumarina 87	82
Esquema 91: Análise retrossintética de produtos de esqueleto 105 e sua similaridade com cumestanos	86

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Substratos comuns em reações de Heck	21
Figura 2: Agentes de arilação e vinilação mais comuns em reações de Heck	22
Figura 3: Principais catalisadores de paládio para reação de Heck	22
Figura 4: Principais ligantes a base de fosfina utilizados em reações de Heck	23
Figura 5: Enoatos estudados no trabalho	38
Figura 6: Iodetos de arila utilizados no trabalho	39
Figura 7: Algumas cumarinas com atividade biológica	40
Figura 8: Estrutura do éster 81	73
Figura 9: Estrutura da cumarina 82	74
Figura 10: Estrutura da cumarina 84	77
Figura 11: Estrutura da cumarina 86	80
Figura 12: Estrutura da cumarina 87	82
Figura 13: Estrutura do éster (E)-93	83
Figura 14: Estrutura do éster (Z)-93	83
Figura 15: Estruturas dos produtos (Z)-94 e (E)-94	84

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Efeito do solvente na reação de Heck-lactonização	47
Tabela 2: Mudanças no catalisador da reação de Heck-lactonização.....	48
Tabela 3: Efeito da base na reação de Heck-lactonização.....	49
Tabela 4: Efeito da trifenilfosfina na reação de Heck-lactonização.....	50
Tabela 5: Efeito da proporção de catalisador	51
Tabela 6: Efeito da redução da base.....	51
Tabela 7: Reação de Heck entre crotonato de metila (39) e 2-iodofenol (46).....	58
Tabela 8: Estrutura e sinais dos hidrogênios aromáticos da cumarina 83.....	76
Tabela 9: Estrutura e sinais dos hidrogênios aromáticos da cumarina 85.....	79

RESUMO

ESTUDOS DA REAÇÃO DE HECK ENTRE ENOATOS E IODETOS DE ARILA: UM NOVO MÉTODO PARA A SÍNTESE DE CUMARINAS

Talita de Almeida Fernandes

Orientadores: Paulo Roberto Ribeiro Costa

Alcides José Monteiro da Silva

Resumo da 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.

Neste trabalho, descrevemos, pela primeira vez, a reação de Heck-lactonização seqüencial entre um enoato de estereoquímica *Z*, derivado do D-manitol, e uma série de *orto*-iodofenóis, levando a formação de cumarinas em uma única etapa. Seu isômero geométrico, o enoato *E*, mostrou-se menos reativo nas condições reacionais usadas.

As condições descritas por Kiss e colaboradores para a síntese de pterocarpanos ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ag_2CO_3 , acetona, sob refluxo) levaram às cumarinas em bons rendimentos. Uma condição ecologicamente mais adequada foi encontrada, permitindo a obtenção destes produtos na presença de 1 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e Et_3N em H_2O , na ausência de ligantes. Uma versão intramolecular foi estudada e uma racionalização mecanística foi proposta para explicar os resultados obtidos.

Palavras-chave: Reação de Heck, cumarinas, enoatos, *orto*-iodofenóis, água.

Rio de Janeiro

Março de 2008

ABSTRACT

STUDIES OF HECK REACTION BETWEEN ENOATES AND ARIL IODIDES:
A NEW METHOD FOR THE SYNTHESIS OF COUMARINS

Talita de Almeida Fernandes

Orientadores: Paulo Roberto Ribeiro Costa

Alcides José Monteiro da Silva

Abstract da 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.

In this work, we describe, at the first time, a tandem Heck-lactonization reaction involving a *Z*-enoate, derived from D-mannitol, and a series of *orto*-iodophenols, leading to coumarins through a one pot procedure. Its geometrical isomer, *E*-enoate, showed to be less reactive in the reaction conditions employed.

The conditions described by Kiss and co-workers for the synthesis of pterocarpans ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ag_2CO_3 , acetona, sob refluxo) led to the coumarins in good yields. A eco-friendly condition was found, allowing the preparation of these products in the presence of 1 mol% of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and Et_3N in H_2O , in the absence of ligands. An intramolecular version was studied and a mechanistic rationalization was proposed to explain the results obtained.

Kew-words: Heck reaction, coumarins, enoates, *orto*-iodophenols, water.

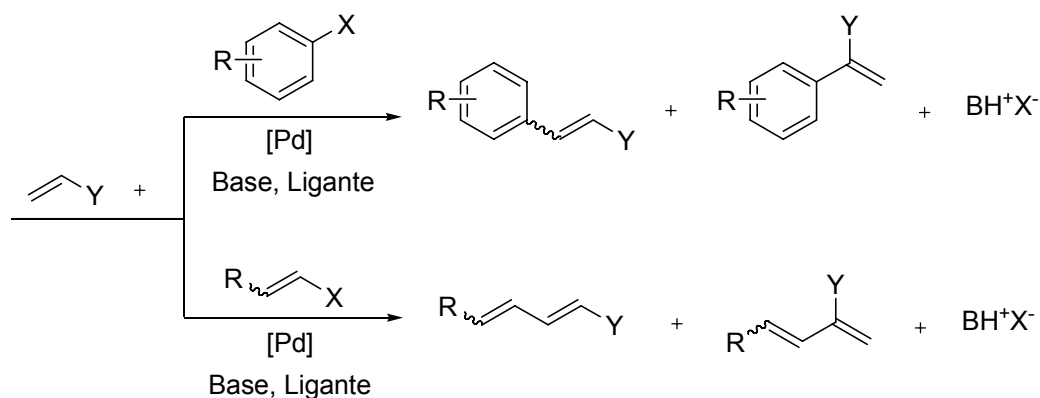
Rio de Janeiro

Março de 2008

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Reação de Heck

A reação de Heck é de extrema importância em química orgânica por ser um método eficiente para a formação de novas ligações carbono-carbono (sp^2-sp^2). Esta metodologia pode ser definida como a arilação ou vinilação de alcenos com haletos ou triflatos de arila ou vinila (Biffis *et al.*, 2001). É mediada por quantidades catalíticas de um metal de transição, mais comumente o paládio (Esquema 1).



X = I, Br, Cl, OSO_2CF_3 , N_2BF_4 , ...

R = H, alquil, COR' , NO_2 , haleto, ...

Y = Ph, OR, COOR' , CONR'_2 , CN, ...

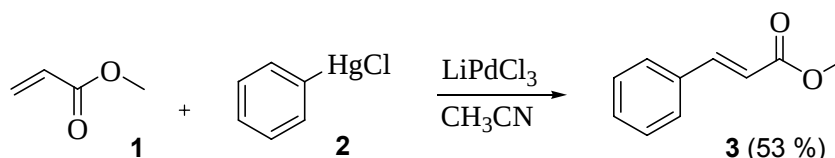
B = M_2CO_3 , MOAc, K_3PO_4 , NR'_3 , ...

Esquema 1: Visão Geral da Reação de Heck

Em geral nas condições de reação de Heck utiliza-se uma base para regenerar a espécie de Pd(0) ativa para o ciclo catalítico e para neutralizar o HX proveniente da troca de um átomo de hidrogênio pelo grupo arila ou vinila. É comum o emprego de ligantes, dos quais os mais utilizados são as fosfinas, para estabilizar o Pd(0), evitando a precipitação de paládio “black”. Esta precipitação é causada pela agregação dos átomos de paládio e limita o tempo de vida das espécies ativas de catalisador (Biffis *et al.*, 2001).

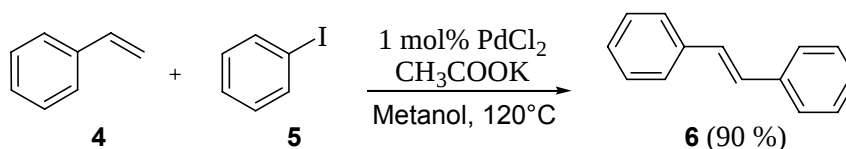
1.2 – Histórico da Reação de Heck

Primeiramente, foi desenvolvida por Heck (Heck, 1968) uma versão utilizando-se paládio em quantidade estequiométrica e sais de mercúrio (Esquema 2). Esta reação, apesar de ter sido um avanço químico, possuía grandes desvantagens, como o alto custo dos reagentes de paládio (utilizados em grande quantidade) e a toxicidade dos compostos de mercúrio.

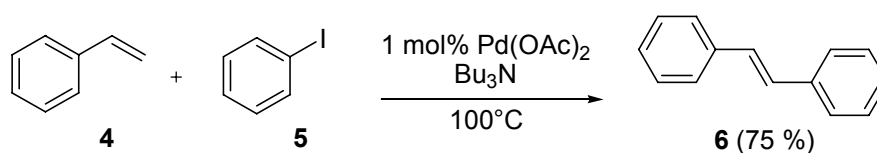


Esquema 2: Reação de Heck utilizando-se paládio estequiométrico

Alguns anos depois, um grande progresso nesta área ocorreu, pois a versão catalítica desta reação foi desenvolvida independentemente por Mizoroki (Mizoroki *et al.*, 1971; Esquema 3) e Heck (Heck e Nolley, 1972; Esquema 4). Apesar do trabalho inicial de Mizoroki, ela ficou conhecida mundialmente como reação de Heck por causa do extenso desenvolvimento que ele deu a esta química, marcado por um vasto número de publicações.



Esquema 3: Versão catalítica da reação de Heck, feita por Mizoroki



Esquema 4: Versão catalítica da reação, feita por Heck

1.3 – Versatilidade da Reação de Heck

A grande versatilidade desta reação é responsável por seu potencial e utilidade. Afinal, uma gama de olefinas, agentes de arilação, fontes de paládio,

ligantes, bases, solventes, bem como técnicas reacionais podem ser empregados (Beletskaya e Cheprakov, 2000, Alonso *et al.*, 2005 e Negishi, 2002).

Um número extenso de estruturas de olefinas é compatível com a reação de Heck (Beletskaya e Cheprakov, 2000, Alonso *et al.*, 2005 e Negishi, 2002; Figura 1). Ela abrange desde ligações duplas ricas em elétrons, como os éteres vinílicos e as enaminas, até as ligações duplas conjugadas a grupos aceptores, como os acrilatos e seus derivados. Além disso, esta reação pode ser utilizada mesmo em substratos impedidos estericamente.

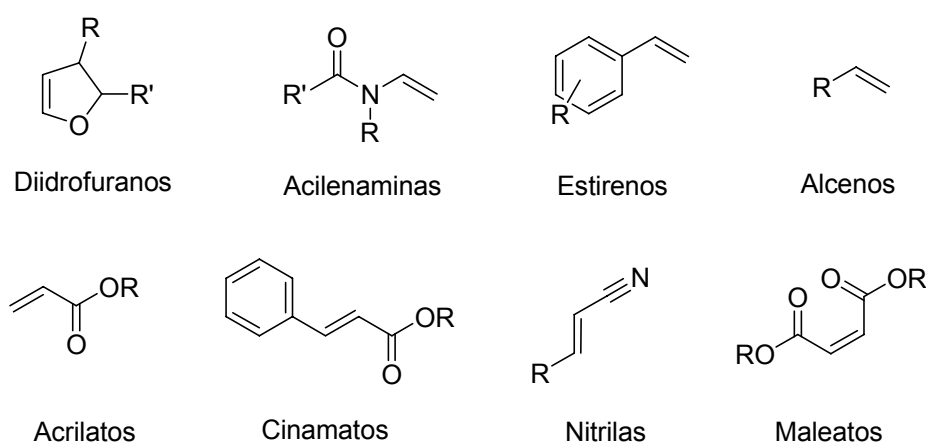


Figura 1: Substratos comuns em reações de Heck

Vários agentes de arilação e vinilação são utilizados na química de Heck (Beletskaya e Cheprakov, 2000, Alonso *et al.*, 2005 e Negishi, 2002; Figura 2), dos quais os mais comuns são os haletos, mais especificamente os iodetos (mais reativos) e brometos. Os cloretos não são reativos, a menos que se utilizem condições especiais (ex: paladaciclos) e temperaturas elevadas para aumentar a velocidade da reação. Os triflatos, que levam a reação para um mecanismo catiônico, são menos reativos que os iodetos e também são bastante empregados. Embora a obtenção de sais de diazônio com determinados substituintes seja aparentemente difícil, eles são arilantes mais reativos e possuem a vantagem de não necessitar do uso de ligantes.

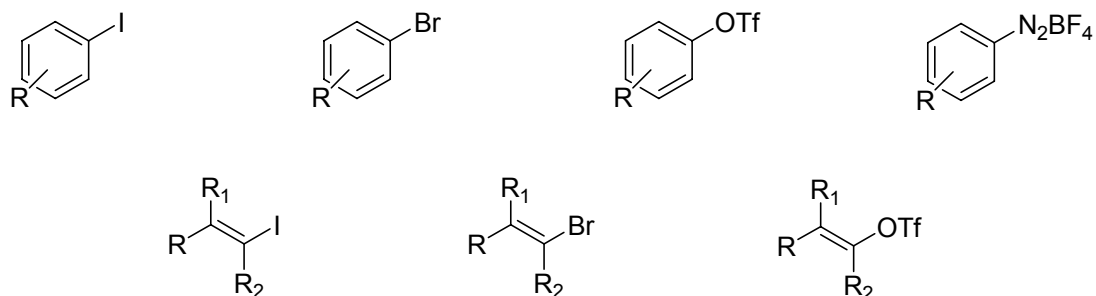


Figura 2: Agentes de arilação e vinilação mais comuns em reações de Heck

O principal pré-catalisador é o acetato de paládio, **7**, mas outros complexos, inclusive paladaciclos (Beletskaya e Cheprakov, 2004) e carbenos (compostos neutros que possuem um átomo de carbono bivalente com um sexteto de elétrons), são bastante empregados (Beletskaya e Cheprakov, 2000, Alonso *et al.*, 2005 e Negishi, 2002; Figura 3). Há ainda catalisadores baseados em outros metais de transição, como o níquel (Ma *et al.*; 2006).

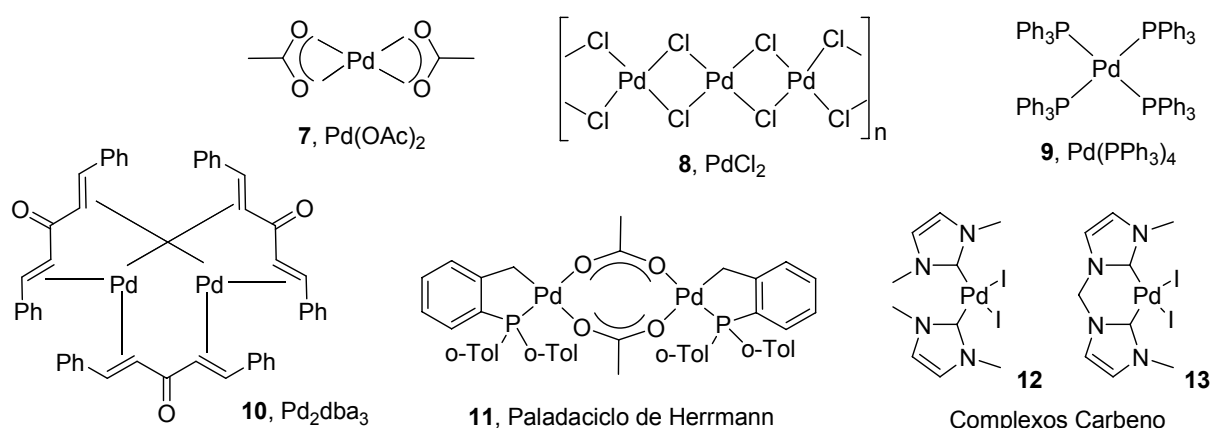


Figura 3: Principais catalisadores de paládio para reação de Heck

Os ligantes também são bem diversificados na química de Heck (Beletskaya e Cheprakov, 2000, Alonso *et al.*, 2005 e Negishi, 2002; Figura 4). A maioria dos trabalhos utiliza fosfinas, principalmente a trifenilfosfina, **14**. As fosfinas bidentadas também ocupam lugar de destaque, especialmente nas reações assimétricas (Nakamura *et al.*, 2002). Entretanto, hoje em dia vêm sendo desenvolvidos ligantes menos tóxicos (Cui *et al.*, 2006 e Mino *et al.*, 2006) ou mesmo condições que dispensem seu uso (Yao *et al.*, 2003).

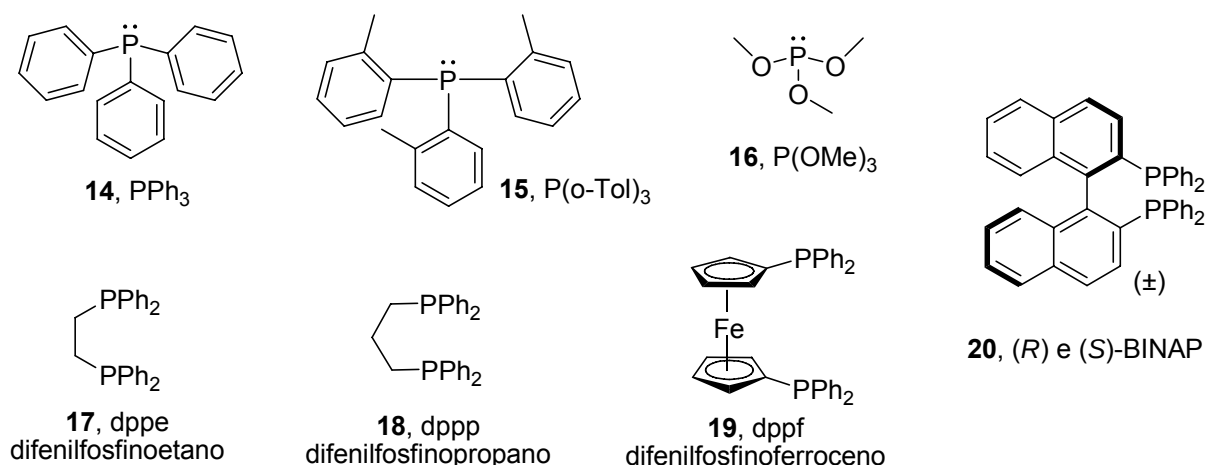


Figura 4: Principais ligantes a base de fosfina utilizados em reações de Heck

A reação de Heck é compatível tanto com bases orgânicas como as aminas quanto com bases inorgânicas como carbonatos, acetatos e fosfatos (Beletskaya e Cheprakov, 2000, Alonso *et al.*, 2005 e Negishi, 2002). Geralmente a reação é realizada em um solvente polar aprótico, mas os experimentos podem ser feitos em solventes orgânicos próticos, líquidos iônicos e até mesmo em água.

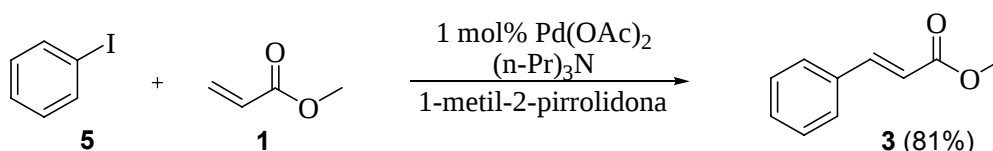
Quanto às técnicas reacionais, a utilização de refluxo é o mais comum, mas o uso de ultra-som e microondas vem ganhando espaço nas pesquisas (Beletskaya e Cheprakov, 2000, Alonso *et al.*, 2005 e Negishi, 2002). O ultra-som tem a vantagem de possibilitar que as reações sejam feitas em baixas temperaturas (Ambulgekar *et al.*, 2005). Em relação ao emprego de microondas (Kappe, 2004), o principal benefício é o tempo reacional encurtado. Isso se deve principalmente ao aquecimento interno eficiente, que se dá pelo acoplamento direto da energia de microondas com as moléculas e não depende da condutividade térmica do recipiente.

Além disso, alguns aditivos podem ser utilizados para acelerar as reações (Beletskaya e Cheprakov, 2000, Alonso *et al.*, 2005 e Negishi, 2002). Este é o caso dos sais de amônio quaternário, que compõem as condições de Jeffery (Jeffery, 1985).

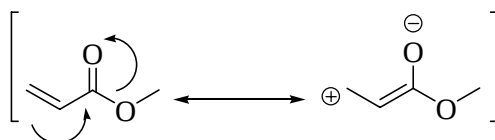
1.4 – Regiosseletividade da Reação de Heck

A regiosseletividade desta reação é fortemente influenciada por efeitos estéricos e eletrônicos. Quando os dois fatores são divergentes, uma mistura pode ser obtida. O balanço entre eles define o produto ou a proporção entre os produtos obtidos. A arilação (ou vinilação) normalmente ocorre no carbono menos impedido estericamente e mais deficiente em elétrons (Cabri e Candiani, 1995 e Heck, 1971).

A arilação do acrilato de metila, **1**, exemplificada numa reação descrita no trabalho de Heck e colaboradores (Heck e Nolley, 1972, Esquema 5), ocorre no carbono β à carbonila, que é a preferência eletrônica (carbono mais deficiente em elétrons, Esquema 6) e estérica (carbono menos impedido). Neste caso, os efeitos se somam e o produto único é obtido em bons rendimentos.

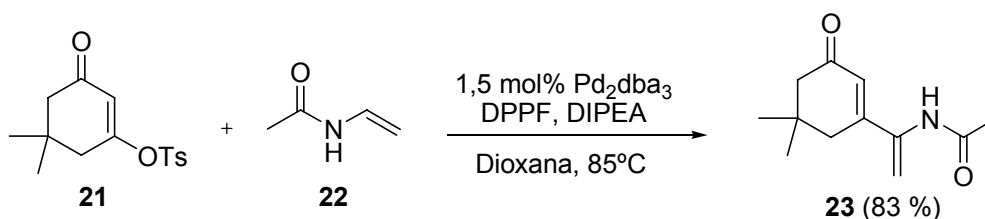


Esquema 5: Arilação do acrilato de metila (**1**) na posição β à carbonila

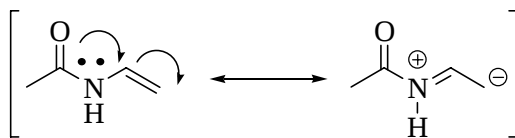


Esquema 6: Deslocalização dos elétrons no acrilato de metila (**1**)

Em contrapartida, a vinilação da enamida **22** nas condições utilizadas no trabalho de Skrydstrup e cols. (Hansen e Skrydstrup, 2005) ocorre na posição α ao nitrogênio (Esquema 7), que é a posição direcionada pelo fator eletrônico (Esquema 8) e não favorecida pelo fator estérico. Nesta reação, utiliza-se um tosilato (**21**), reagente pouco comum para realizar a vinilação.

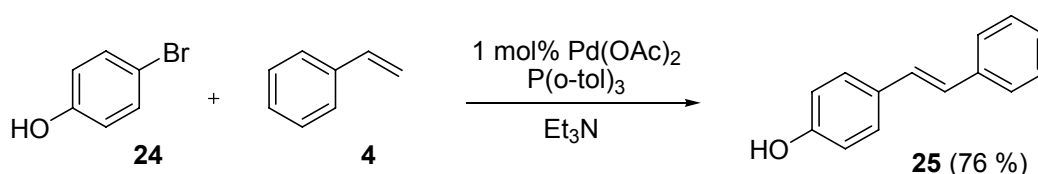


Esquema 7: Vinilação da enamida **22** na posição α ao nitrogênio



Esquema 8: Deslocalização dos elétrons na enamida 22

Um exemplo onde os fatores estéricos predominam pode ser visto no trabalho de Heck e cols. (Ziegler e Heck, 1978). Embora se discutam outros fatores de estabilização para a reação com o estireno (**4**, Ludwig *et al.*, 1999), sua arilação ocorre no carbono terminal, menos impedido estericamente (Esquema 9).



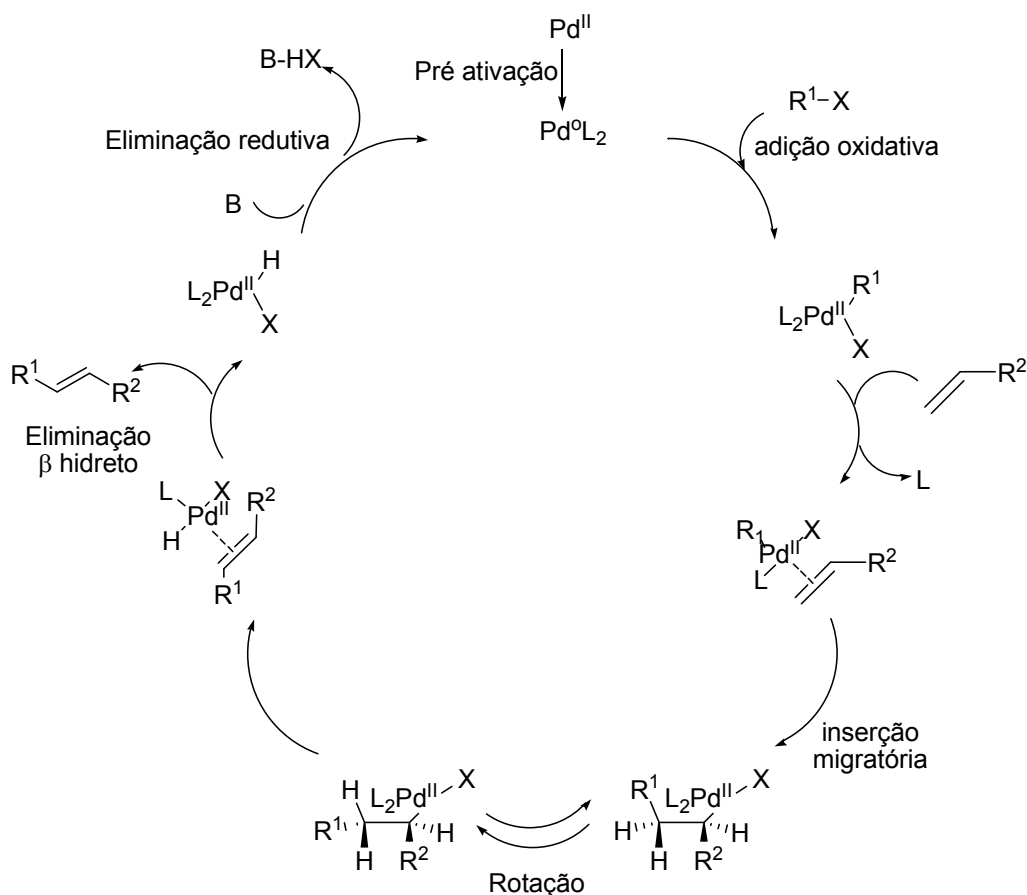
Esquema 9: Arilação do estireno no carbono terminal

Fatores estéricos também prevalecem nas reações intramoleculares, assunto que será discutido mais à frente.

1.5 – Ciclo catalítico da Reação de Heck

A proposta mecanística (Beletskaya e Cheprakov, 2000, Alonso *et al.*, 2005 e Negishi, 2002) para a reação de Heck é mostrada no Esquema 10.

O primeiro passo da reação é a etapa de pré-ativação, que é a redução do Pd(II) para Pd(0). Já estando o paládio na forma ativa, ele entra no ciclo catalítico onde ocorre o processo de adição oxidativa. Forma-se uma espécie orgânica de Pd(II). A próxima etapa do ciclo catalítico é a inserção migratória, fase onde se define a regioquímica do produto. Ocorre então o processo de eliminação β , onde o produto é liberado. Por último, ocorre a etapa de eliminação redutiva, que restabelece o Pd(0) para um novo ciclo (Esquema 10).



Esquema 10: Ciclo catalítico da reação de Heck

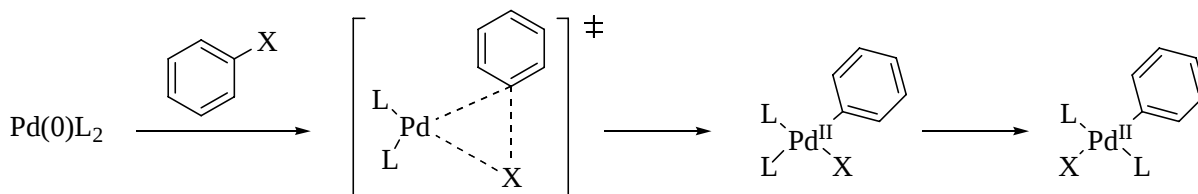
1.5.1 – Pré-ativação

Quando a fonte de paládio utilizada na reação possui o metal na sua forma oxidada $\text{Pd}(\text{II})$, há uma necessidade de redução a $\text{Pd}(0)$. Somente a partir daí, o $\text{Pd}(0)$ pode entrar no ciclo catalítico (Beletskaya e Cheprakov, 2000, Alonso *et al.*, 2005 e Negishi, 2002). A redução na maioria das vezes é feita pelas fosfinas, mas em sua ausência vários outros componentes da reação, como álcoois, aminas ou a própria olefina, podem desempenhar este papel (Schlosser, 2004).

1.5.2 – Adição Oxidativa

Esta etapa é muitas vezes definida como a etapa limitante do ciclo catalítico e se refere à inserção do $\text{Pd}(0)$ entre a ligação carbono-halogênio do haleto de arila,

em um processo concertado (Beletskaya e Cheprakov, 2000 e Negishi, 2002). Gera-se, então, uma espécie orgânica de Pd(II) (Esquema 11).

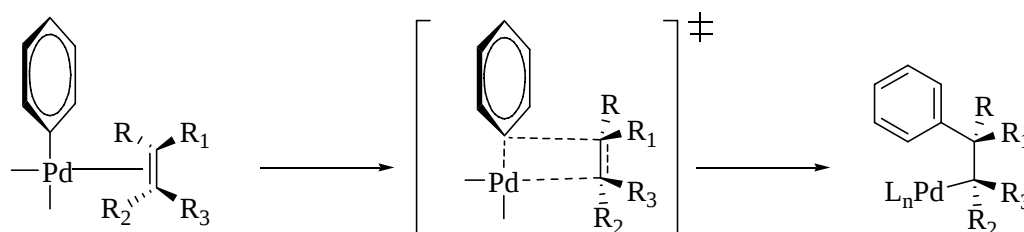


Esquema 11: Etapa de adição oxidativa do ciclo catalítico da reação de Heck

1.5.3 – Inserção Migratória

Esta é a etapa onde se forma a nova ligação carbono-carbono (Beletskaya e Cheprakov, 2000 e Negishi, 2002). Neste momento fica definida a regioquímica da reação (que depende de fatores estéricos e eletrônicos).

O intermediário resultante da adição oxidativa se complexa à olefina. Em seguida, em um processo concertado de 4 centros, os carbonos da ligação dupla se inserem (inserção *sin*) entre a ligação carbono-paládio (Esquema 12).

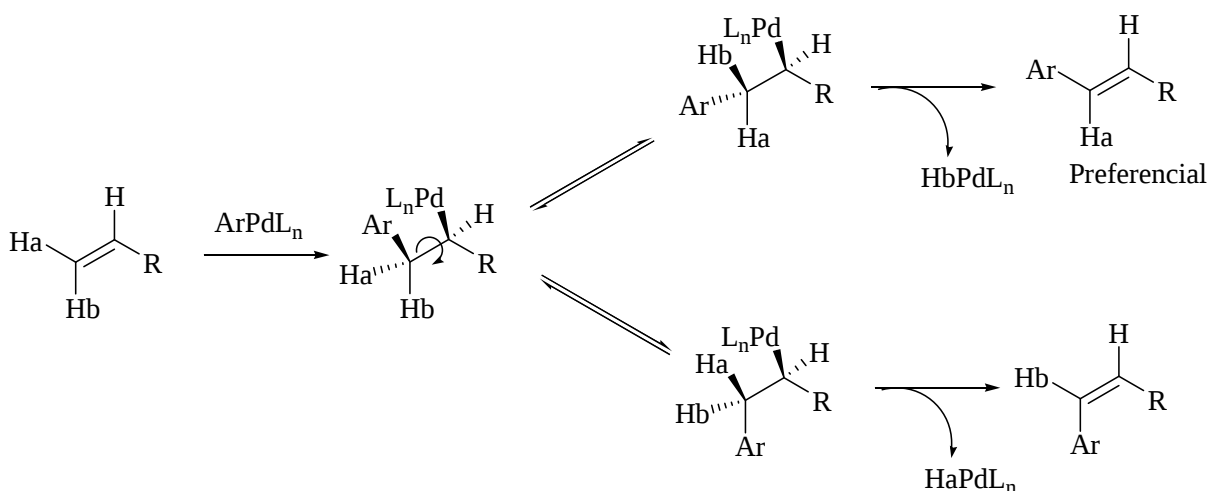


Esquema 12: Etapa de inserção migratória do ciclo catalítico da reação de Heck

O complexo de paládio formado na adição oxidativa perde um de seus ligantes (Beletskaya e Cheprakov, 2000 e Negishi, 2002). Este complexo com um ligante a menos vai se ligar a olefina. Quando há a perda de um ligante neutro, normalmente a fosfina, a reação segue uma rota neutra ou não-polar. Se a perda for de um ligante aniônico, a reação acontece por uma rota catiônica. A rota catiônica é favorecida quando o agente de arilação ou vinilação possui um bom grupo abandonador, como os triflatos e sais de diazônio, ou quando são adicionados sais de prata ou tálio, que são seqüestradores de haletos. Diferentes regioseletividades na etapa de inserção são observadas dependendo da rota seguida.

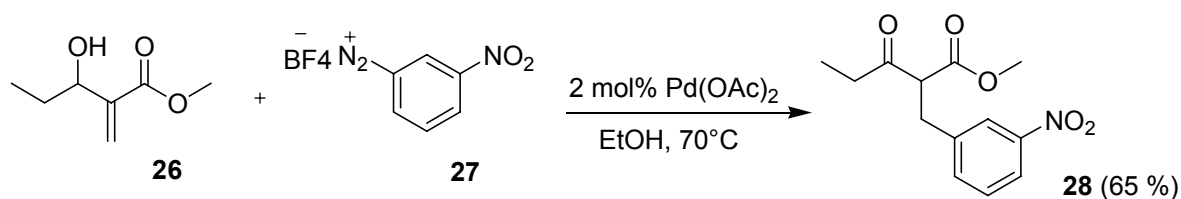
1.5.4 – Eliminação β

O complexo de Pd(II) abandona a olefina junto com um hidreto, restabelecendo a ligação dupla e liberando o produto. A eliminação do paládio requer a presença de um hidrogênio β em relação *sin*, para isso, é necessário que ocorra uma rotação na ligação C-C onde estão estes substituintes (Beletskaya e Cheprakov, 2000 e Negishi, 2002). No caso de olefinas monossustituídas, dois caminhos reacionais são possíveis, o que levaria à formação de isômeros geométricos. A estabilidade normalmente conduz à formação preferencial do produto *E* (Esquema 13).



Esquema 13: Caminhos reacionais possíveis na eliminação β de olefinas monossustituídas

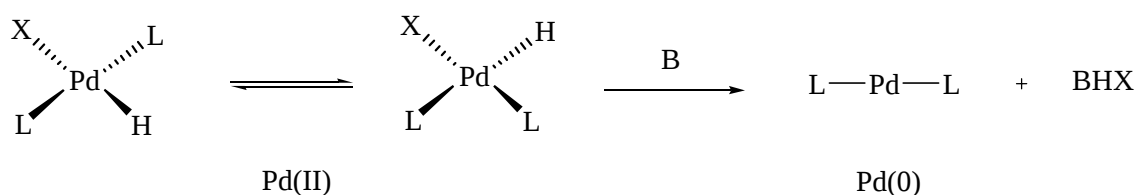
Atenção deve ser dada quando a olefina possui outro CH ligado ao carbono onde o paládio se insere. Nestes casos, pode ocorrer eliminação com o outro hidrogênio, levando a produtos onde a ligação dupla não está na sua posição de origem. É o que acontece na arilação do tigolato de metila (**26**) pelo sal de diazônio **27** descrita no trabalho de Antunes e cols. (Perez *et al.*, 2006), mostrada no Esquema 14. A perda do hidrogênio da posição α à hidroxila leva à formação de um enol, que está em equilíbrio com o β -ceto éster **28**.



Esquema 14: Arilação de 26 levando ao aduto de Heck isomerizado

1.5.5 – Eliminação Redutiva

O Pd(II) é reduzido a Pd(0) num processo inverso à adição oxidativa (Negishi, 2002). Ocorre um mecanismo concertado onde há a necessidade de que o hidrogênio e o halogênio (ou outro grupo) estejam em relação *cis*. Uma base neutraliza o HX e o Pd(0) é liberado para iniciar um novo ciclo catalítico (Esquema 15).

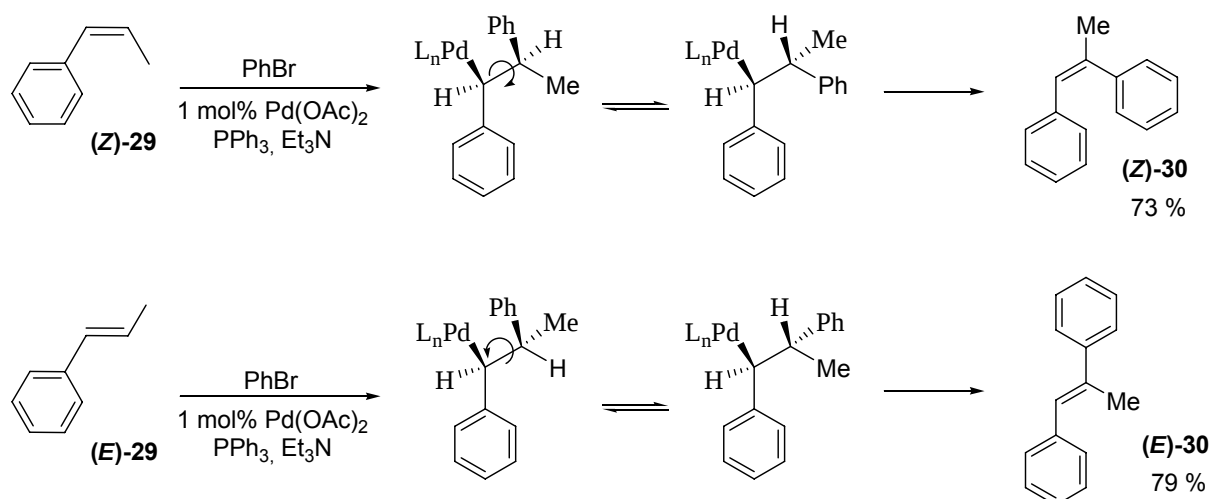


Esquema 15: Etapa de eliminação redutiva do ciclo catalítico

1.6 – Evidências mecanísticas da Reação de Heck

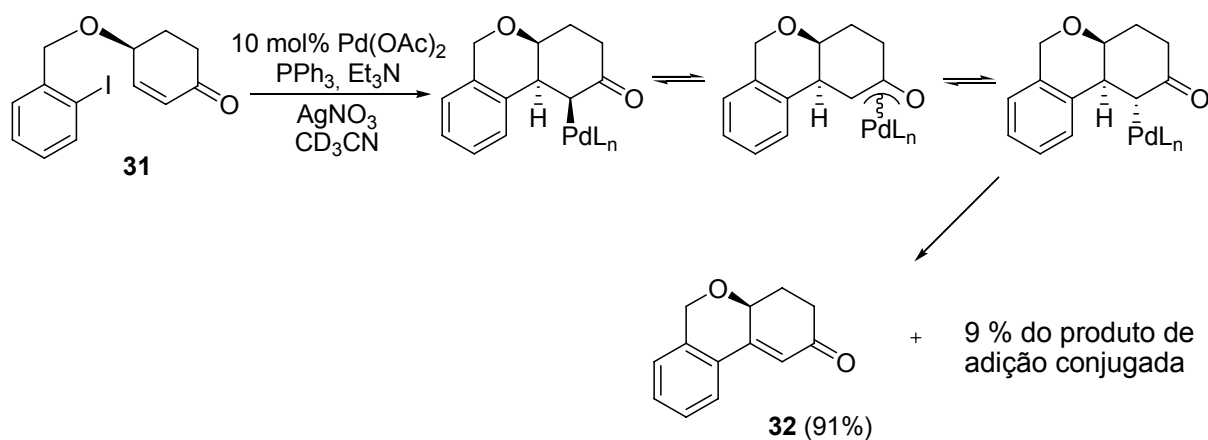
1.6.1 – Adição *sin* e eliminação *sin*

A proposta mecanística de adição *sin* do intermediário arilpaládio (ArPdLn) ao alceno seguida por eliminação *sin* de HPdX (Dieck e Heck, 1974) pode ser justificada pelos produtos das reações do bromobenzeno com (Z) e (E)-1-fenilpropeno (Esquema 16). Observa-se que a fenila e a metila iniciais ficam em posição invertida no produto.



1.6.2 – Eliminação *anti*

Em alguns casos específicos, os produtos das reações não são consistentes com o mecanismo de adição *sin* - eliminação *sin* (Lautens e Fang, 2003; Maeda *et al.*, 2002 e Ikeda, *et al.*, 1999). É o que ocorre no exemplo mostrado no Esquema 17, que envolve uma aparente eliminação *anti* de HPdX (Ikeda, *et al.*, 1999). Uma possível explicação seria a epimerização através da formação de um intermediário oxo- β -alilpaládio. É importante destacar que o intermediário formado na etapa de inserção migratória não possui hidrogênio β em relação *sin* ao paládio.



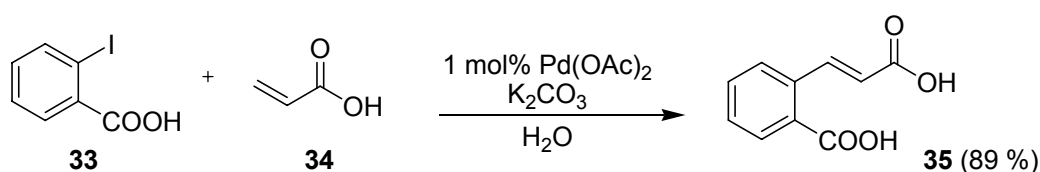
1.7 – Reação de Heck em meio aquoso

A água é um solvente cuja utilização em reações orgânicas era descartada por motivos como a insolubilidade dos reagentes e a competição das reações com processos de hidrólise. Entretanto, existem diversas vantagens na sua utilização, como a redução do uso de solventes orgânicos tóxicos e de manipulação arriscada. Assim, os procedimentos aquosos minimizam o impacto ambiental, são chamados de benignos ou ambientalmente amigáveis e estão inseridos no âmbito da Química Verde. Há ainda os fatores econômicos, pois a água é um solvente de baixo custo e facilmente disponível (da Silva e Jones, 2001 e Negishi, 2002).

Um importante efeito da água em reações orgânicas é o chamado efeito hidrofóbico. Este efeito é semelhante ao da alta pressão, pois os compostos hidrofóbicos adquirem conformações mais compactas. Isso pode acelerar as etapas-chave da reação de Heck – adição oxidativa e inserção migratória – que possuem volumes de ativação negativos (Negishi, 2002).

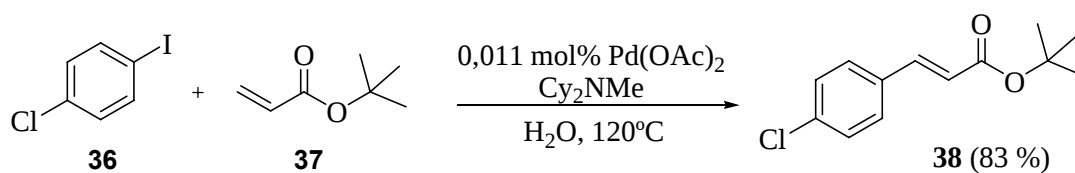
Além disso, a água é um forte ligante para o paládio, mas é facilmente substituível pelos ligantes envolvidos com o ciclo catalítico (Negishi, 2002).

Em 1989, foi publicado por Beletskaya e colaboradores (Bumagin *et al.*, 1989) o primeiro trabalho envolvendo reação de Heck em meio aquoso (Esquema 18). A base forma sais solúveis em água, o que facilita a reação neste meio.

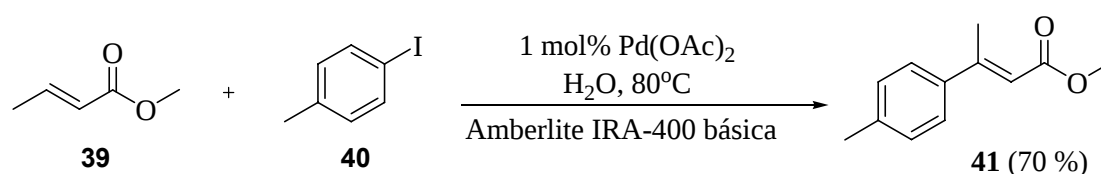


Esquema 18: Arilação do ácido acrílico (34) em meio aquoso

Desde então, a busca por condições reacionais menos danosas ao meio ambiente tem sido crescente na literatura. O uso da água no lugar de solventes orgânicos e o desenvolvimento de condições reacionais sem o uso de ligantes tóxicos como as fosfinas fazem parte desta investigação, que agora se estende também a substratos insolúveis em água (Botella e Nájera, 2005; Esquema 19).

Esquema 19: Arilação do acrilato de *terc*-butila (37) em água

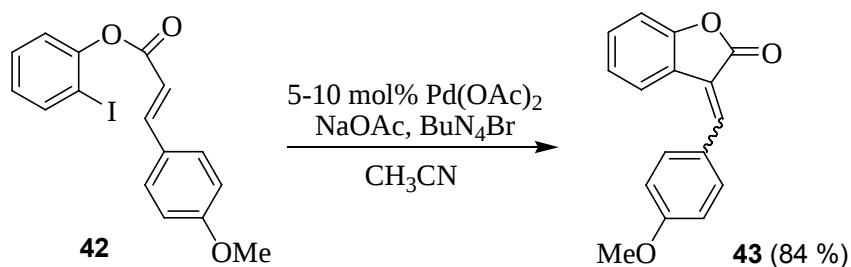
O trabalho de Mane e colaboradores (Solabannavar *et al.*, 2002), além das características citadas acima, utiliza uma resina como base, o que torna a condição ainda menos agressiva (Esquema 20).



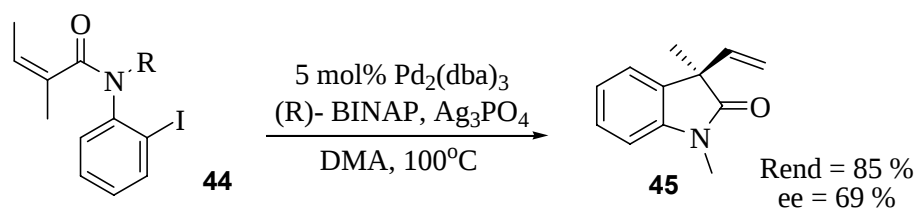
Esquema 20: Arilação do crotonato de metila em água utilizando resina básica

1.8 – Reação de Heck intramolecular

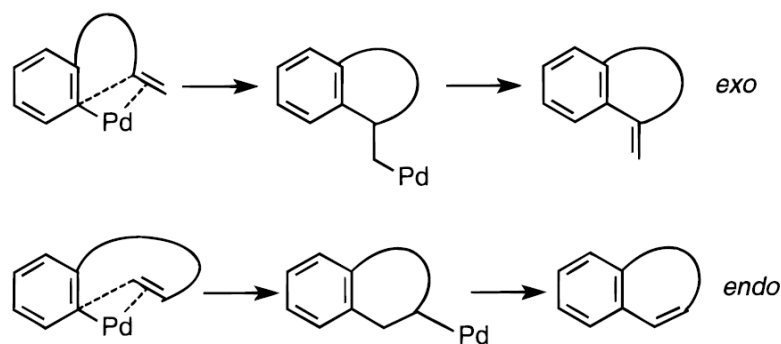
Nesta versão da Reação de Heck normalmente há uma preferência para a ciclização *exo*, mesmo quando os efeitos eletrônicos tendem para o contrário. Percebe-se uma predominância dos efeitos estéricos. É o que ocorre com os enoatos no trabalho de Zunino e cols. (Rizzi *et al.*, 2005, Esquema 21) e com as anilidas no trabalho de Poon e cols. (Ashimori *et al.*, 1998, Esquema 22).



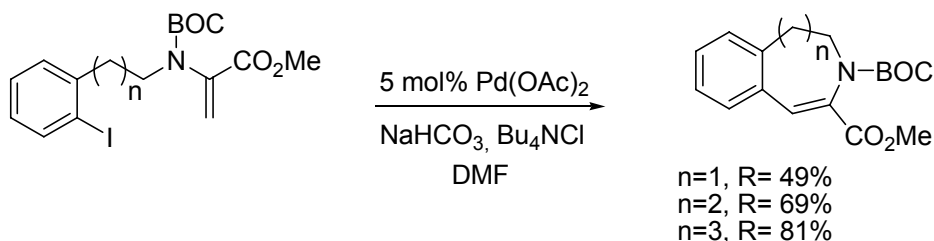
Esquema 21: Reação de Heck intramolecular no enoato 42

Esquema 22: Reação de Heck intramolecular na amida **44**

Isso pode ser explicado pelo fato de que a ciclização *endo-trig* requer uma flexibilidade muito maior entre a ligação olefínica e o anel aromático para chegar à conformação apropriada (Beletskaya e Cheprakov, 2000). Neste caso a ligação dupla tem que se mover para dentro do intermediário complexo π (Esquema 23).

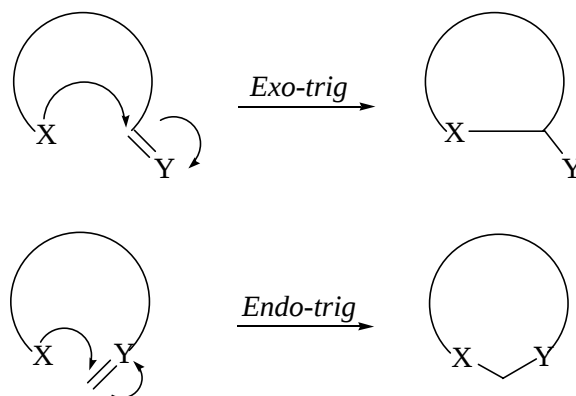
Esquema 23: Conformações necessárias para as ciclizações *exo* e *endo* (adaptado de Beletskaya e Cheprakov, 2000)

Esta explicação condiz com o fato de que o rendimento do produto de ciclização *endo* aumenta conforme cresce a cadeia, como no trabalho de Tozer e cols. (Gibson *et al.*, 1997), o que não é comum em reações de ciclização (Esquema 24).

Esquema 24: Ciclização *endo* formando anéis de 7, 8 e 9 membros

A preferência pela ciclização *exo* em comparação com a ciclização *endo* em sistemas trigonais é prevista pela regra de Baldwin (Baldwin, 1976). De acordo com

esta regra, 3 a 7-*exo-trig* são processos favoráveis, enquanto para os processos *endo-trig*, ciclizações 3 a 5 são desfavoráveis e 6 a 7 são favoráveis (Esquema 25).

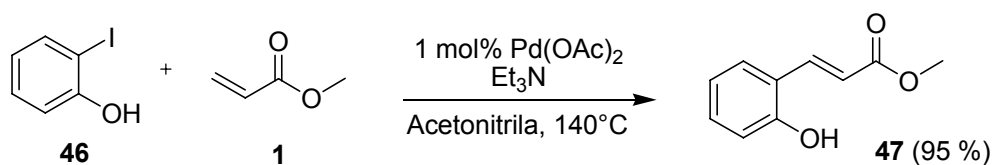


Esquema 25: Ciclizações *exo-trig* e *endo-trig*

1.9 – Reação de Heck em enoatos

Apesar da diversidade de substratos para a reação de Heck, maior atenção será dada aos enoatos a partir de agora, pois eles fazem parte do alvo de estudo desta dissertação.

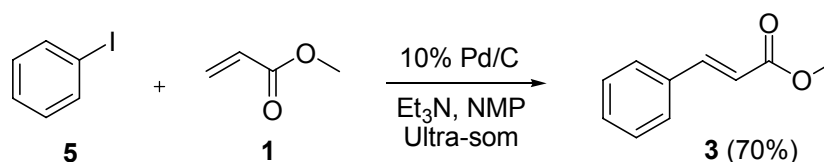
A reação de Heck já é bem estudada em enoatos não substituídos (acrilatos). O próprio Heck (Ziegler e Heck, 1978) testou vários brometos e iodetos de arila, em condições onde se variavam o tipo e a concentração de ligantes. Sua análise levou a conclusão de que os iodetos são mais reativos e que podem gerar o produto de acoplamento (preferencialmente *E*) em bons rendimentos químicos muitas vezes sem ligante (Esquema 26).



Esquema 26: Arilação do acrilato de metila (1) com 2-iodofenol (46)

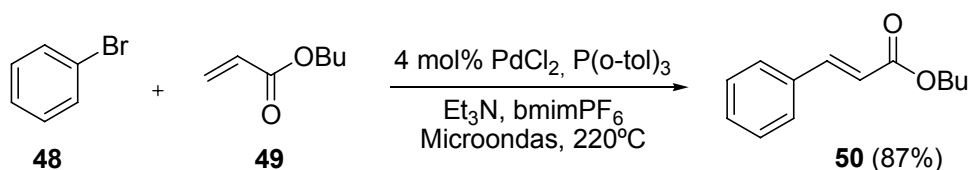
Hoje em dia, esta reação conhecida é utilizada para o desenvolvimento de novos ligantes, catalisadores e novas condições reacionais em geral. Em uma pesquisa neste sentido, Samant e cols. (Ambulgekar *et al.*, 2005), após o estudo de

diversos catalisadores, bases e solventes, utilizaram Pd-C, trietilamina e N-metilpirrolidona em ultra-som, na ausência de ligantes para a arilação do acrilato de metila (**1**) com iodobenzeno (**5**, Esquema 27). Este artigo emprega ainda um método eficiente para a recuperação do catalisador suportado.



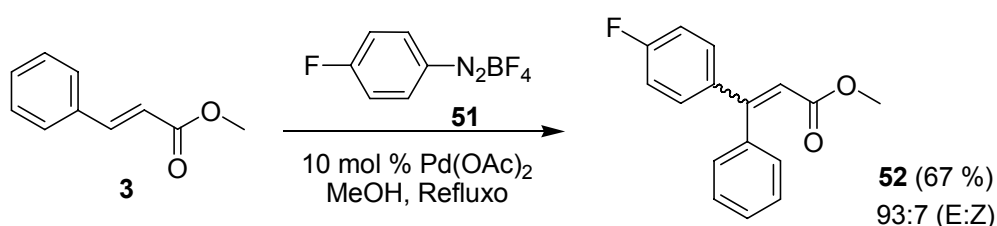
Esquema 27: Arilação do acrilato de metila com iodobenzeno em ultra-som

Desenvolveu-se também em estudos com acrilato de butila (**49**), condições para arilação de Heck rápida em líquidos iônicos utilizando microondas (Vallin *et al.*, 2002). A arilação do acrilato de butila (**49**) com bromobenzeno (**48**) gerou 87% do cinamato correspondente em apenas 20 minutos (Esquema 28).



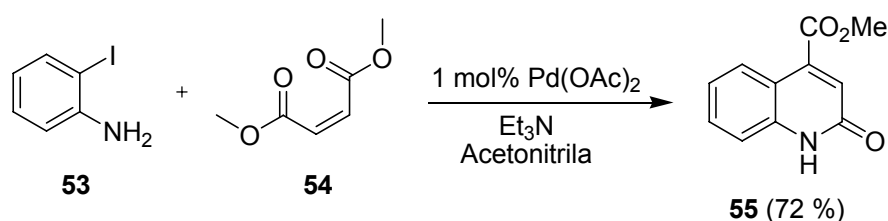
Esquema 28: Arilação do acrilato de butila com bromobenzeno em microondas

Entretanto, para as reações empregando enoatos substituídos, encontram-se poucos exemplos na literatura. Estudos envolvendo estes substratos reagindo com sais de diazônio foram descritos por Correia e colaboradores (Pastre e Correia, 2006). Observou-se, a partir daí, variações nos rendimentos químicos e na regioseletividade, nas diferentes condições de temperatura, de solventes e substituintes testados (Esquema 29).



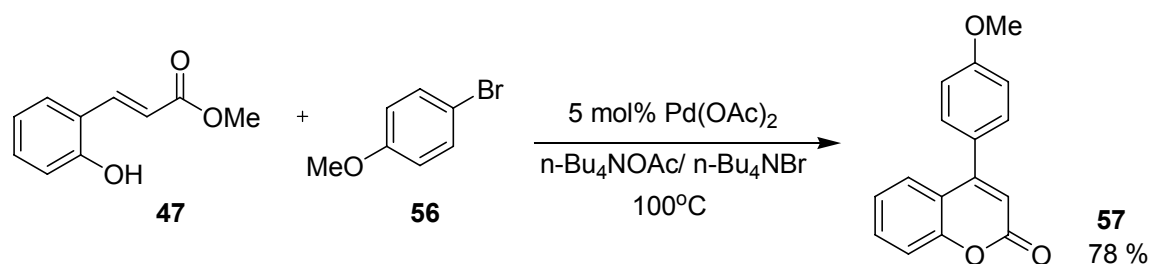
Esquema 29: Arilação do cinamato de metila com o sal de diazônio 51

Em 1978, Heck e colaboradores (Cortese *et al.*, 1978) descreveram a síntese de quinolonas a partir de 2-iodoanilinas e vários enoatos, dentre eles o maleato de dimetila (**54**, Esquema 30). Neste caso, ocorre, além da reação de Heck, o fechamento do anel lactâmico. No mesmo trabalho, revela-se a tentativa frustrada da síntese de cumarinas usando 2-iodofenóis nas mesmas condições. O mecanismo desta reação será discutido na parte dos resultados, já que tratamos de um assunto semelhante.



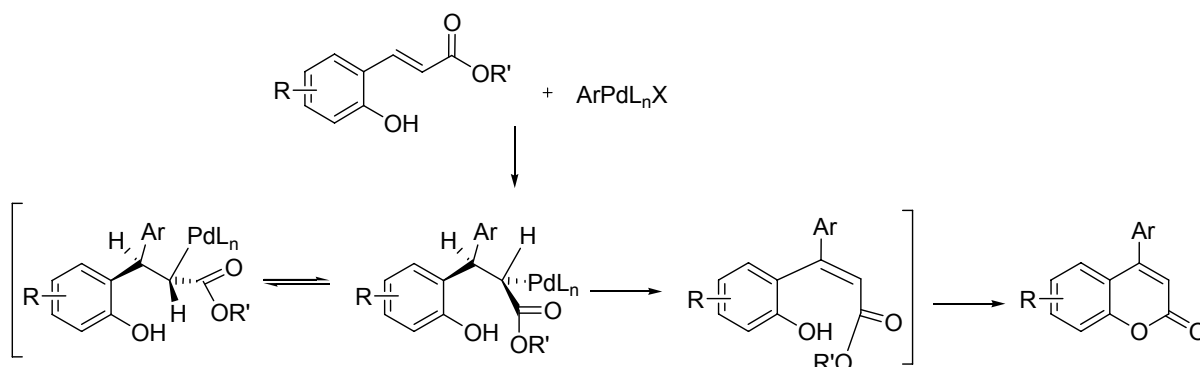
Esquema 30: Formação da quinolona 55 a partir do maleato de dimetila e da 2-iodoanilina

Entretanto, 4-aryl-cumarinas puderam ser obtidas com sucesso na metodologia utilizada por Parisi e cols. (Battistuzzi *et al.*, 2005) através da reação de Heck entre 3-(*o*-hidroxiaril) acrilatos de metila (**47**) ou butila e iodetos ou brometos de arila na presença de Pd(OAc)₂ em n-Bu₄NOAc/ n-Bu₄NBr (Esquema 31).



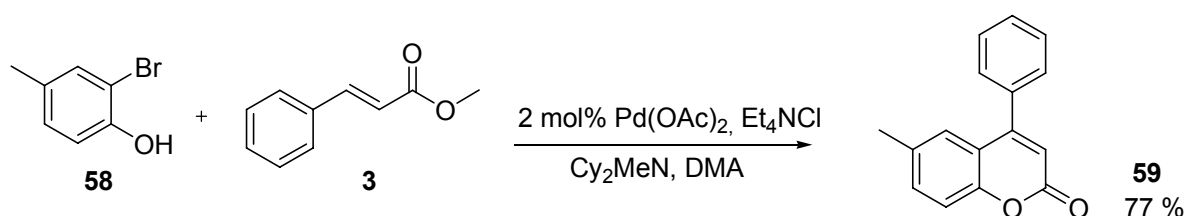
Esquema 31: Síntese da cumarina 57 através de reação de Heck-lactonização

Estes autores (Battistuzzi *et al.*, 2005) propõem um mecanismo para a formação das cumarinas (Esquema 32). A reação de Heck aconteceria primeiro e as etapas de adição e eliminação *sin* deixariam a hidroxila fenólica próxima à porção éster. Logo em seguida, em uma etapa rápida (não se observa por TLC ou HPLC a o aduto de Heck sem ciclizar), ocorreria a ciclização (transesterificação).



Esquema 32: Proposta mecanística para a síntese da cumarina 57

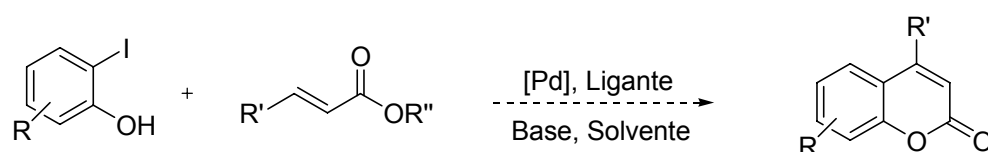
Um único artigo que trata da obtenção de cumarinas a partir de enoatos e *orto*-halofenóis foi publicado recentemente na literatura. É um trabalho de síntese total da (*S*)-Tolterodina (Ulgheri *et al.*, 2007). A arilação do cinamato de metila (**3**) com o 2-bromo-4-metilfenol (**58**) foi feita utilizando-se acetato de paládio, cloreto de tetraetilamônio, dicicloexilmetilamina em dimetilacetamida e o produto foi obtido em 77% de rendimento (Esquema 33). Importa salientar que reações com outros enoatos e *orto*-halofenóis e um estudo detalhado das condições reacionais não foram descritos.



Os exemplos apresentados acima mostram que a reação de Heck é uma reação de acoplamento de ligação carbono-carbono muito importante. Há um amplo campo de pesquisa nesta área, porque além do fato de que esta reação pode ser empregada em diversas olefinas e agentes de arilação ou vinilação, há um número expressivo de condições compatíveis.

2 – OBJETIVO

Esta dissertação tem como finalidade estudar a reação de Heck entre enoatos e iodetos de arila visando à síntese de cumarinas (Esquema 34). Faz parte deste objetivo o exame detalhado das condições reacionais empregadas, a fim de possibilitar a obtenção dos produtos de forma eficiente, com reagentes menos tóxicos e mais viáveis economicamente.



Esquema 34: Cumarinas a partir da reação de Heck entre enoatos e *orto*-iodofenóis

Para este estudo, foram escolhidos como olefinas os enoatos quirais (**Z**)-**60** e (**E**)-**60**, derivados do D(+)-Manitol, substratos ainda não empregados em reações de Heck, e outros enoatos, como o acrilato de metila (**1**), crotonato de metila (**39**), cinamato de metila (**3**) e maleato de dietila (**61**, Figura 5).

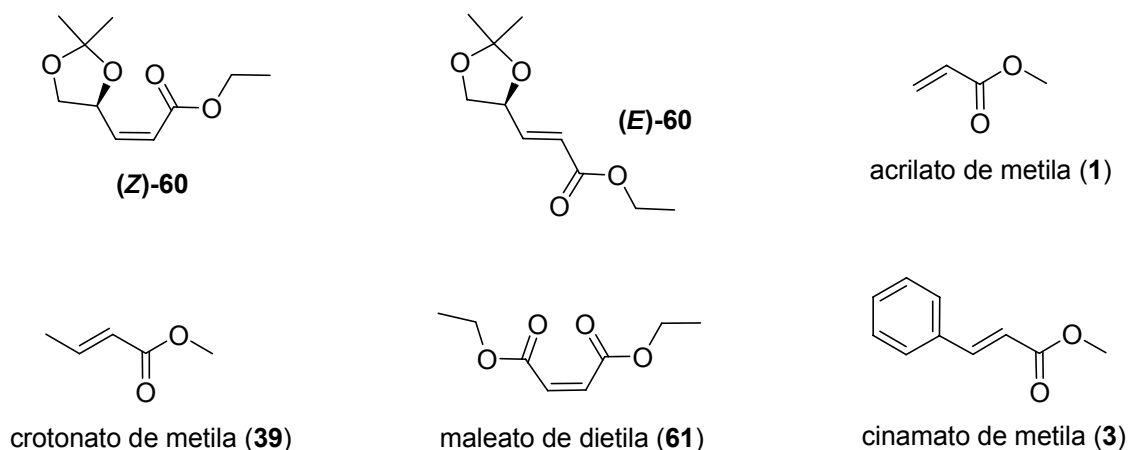


Figura 5: Enoatos estudados no trabalho

Foram eleitos como agentes de arilação o *orto*-iodofenol (**46**) e *orto*-iodofenóis substituídos na posição 4 (**62**, **63** e **64**) ou nas posições 4,6 (**65** e **66**), que vêm sendo preparados no Laboratório de Química Bioorgânica (da Silva *et al.*, 2008). O iodobenzeno (**5**), apesar de não poder levar à formação de cumarina, também será utilizado para comparação (Figura 6).

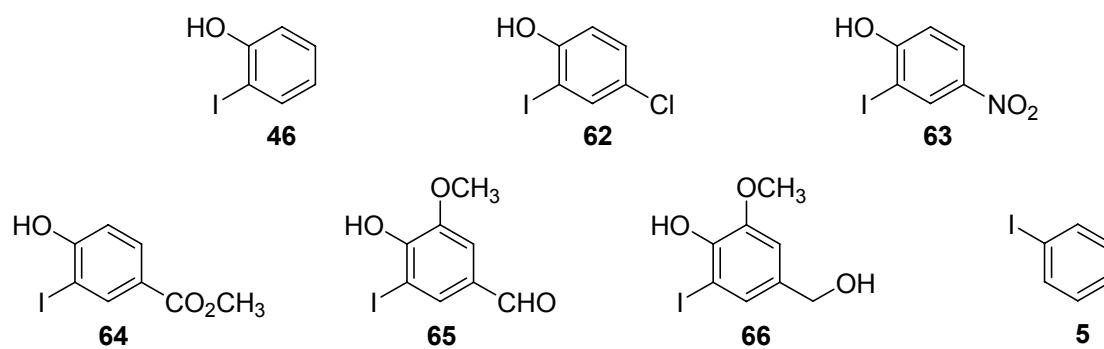


Figura 6: Iodetos de arila utilizados no trabalho

3 – JUSTIFICATIVA

As cumarinas pertencem a uma importante classe de produtos naturais, que possui grande diversidade estrutural. Várias atividades biológicas são atribuídas a estes compostos, e isso tem despertado interesse na sua obtenção. Dentre estas atividades, as ações antibacteriana, antiviral, anticancerígena, antiinflamatória, antioxidante, anticoagulante, e no sistema nervoso central se destacam (Borges *et al.*, 2005). A Figura 7 mostra algumas destas cumarinas, bem como sua atividade.

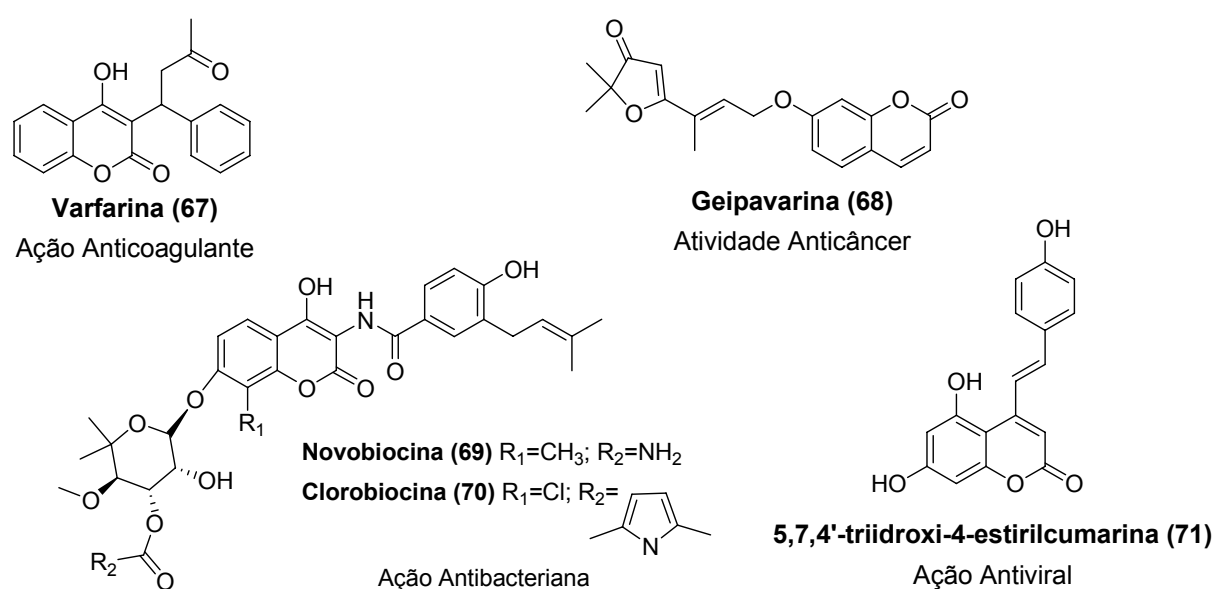
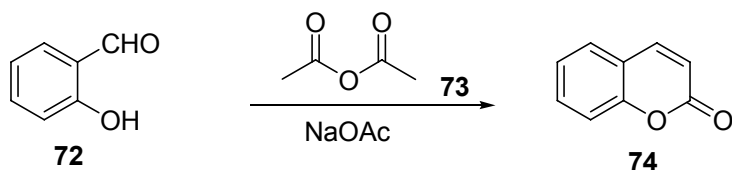
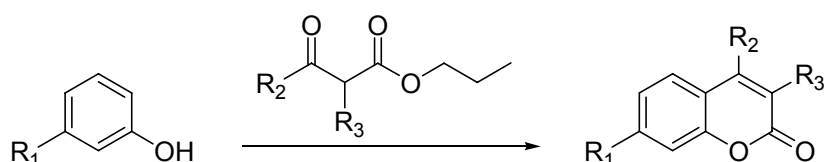
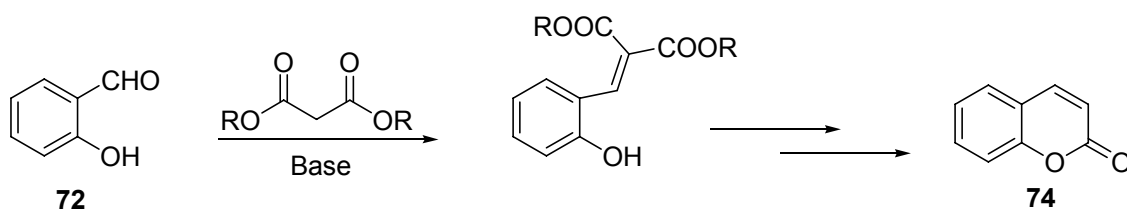
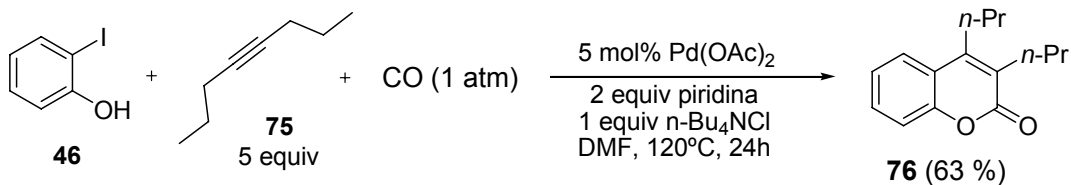


Figura 7: Algumas cumarinas com atividade biológica

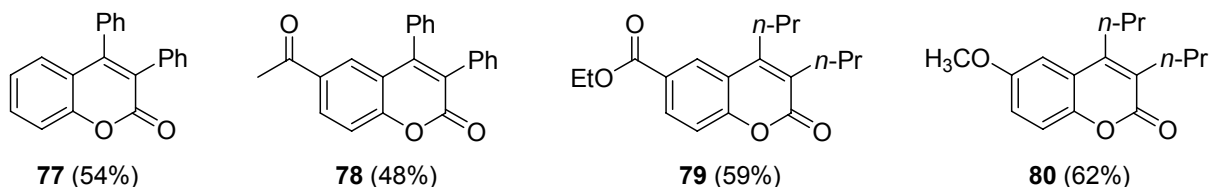
Cumarinas podem ser sintetizadas (Borges *et al.*, 2005) de forma clássica pelas reações de Perkin, Pechmann ou Knoevenagel (Esquema 35). A reação de Wittig também pode ser aplicada. A reação de Perkin consiste na formação da cumarina pela condensação aldólica de um *orto*-hidroxibenzaldeído e um anidrido na presença de um sal alcalino. Na reação de Pechmann, cumarinas são obtidas por condensação de fenóis com β -cetoésteres, sob catálise ácida. Já a reação de Knoevenagel é a condensação de *orto*-hidroxibenzaldeídos com ésteres malônicos na presença de amônia ou aminas.

Reação de Perkin:**Reação de Pechmann:****Reação de Knoevenagel:****Esquema 35: Sínteses clássicas de cumarinas**

Um método não-clássico de síntese destes heterociclos utilizando catálise por paládio envolve o acoplamento de *orto*-iodofenóis e alcinos sob monóxido de carbono (Kadnikov e Larock., 2003). Foram utilizados neste trabalho acetilenos alquil e aril-substituídos, simétricos e assimétricos, bem como ligados a grupamentos carbonílicos. Quanto aos 2-iodofenóis, foram utilizados, além do substrato não substituído (**46**), outros com substituintes doadores e aceptores de elétrons. Esta metodologia leva a misturas de regioisômeros quando alcinos não-simétricos são empregados. O Esquema 36 mostra as melhores condições encontradas e algumas das cumarinas obtidas.



Outras cumarinas obtidas por este método:



Esquema 36: Formação de cumarinas via anulação carbonilativa

Existem outros métodos de síntese de cumarinas que têm maior similaridade com esta dissertação, como é o caso dos exemplos mostrados na seção sobre enoatos (páginas 18 e 19), onde ocorrem reações de Heck-lactonização. São eles: a reação entre 3-(*o*-hidroxiaril) acrilatos de metila ou butila com iodetos e brometos de arila (Battistuzzi *et al.*, 2005) e um exemplo a partir de um enoato (cinamato de metila) e um *orto*-halogênio fenol (2-bromo-4-metilfenol; Ulgheri *et al.*, 2007), que apareceu na literatura enquanto desenvolvíamos este trabalho. Mais um método bastante relacionado é o da síntese de quinolonas a partir de *orto*-iodoanilinas (Cortese *et al.*, 1978), embora ele não tenha sido eficiente para a formação de cumarinas nas condições empregadas.

A reação de Heck-lactonização tem a vantagem de permitir a síntese de cumarinas em uma só etapa a partir de enoatos e *orto*-iodofenóis, substratos disponíveis comercialmente, e é muito pouco explorada. Isso faz com que seja pertinente o estudo dessa reação empregando novos substratos e novas condições reacionais.

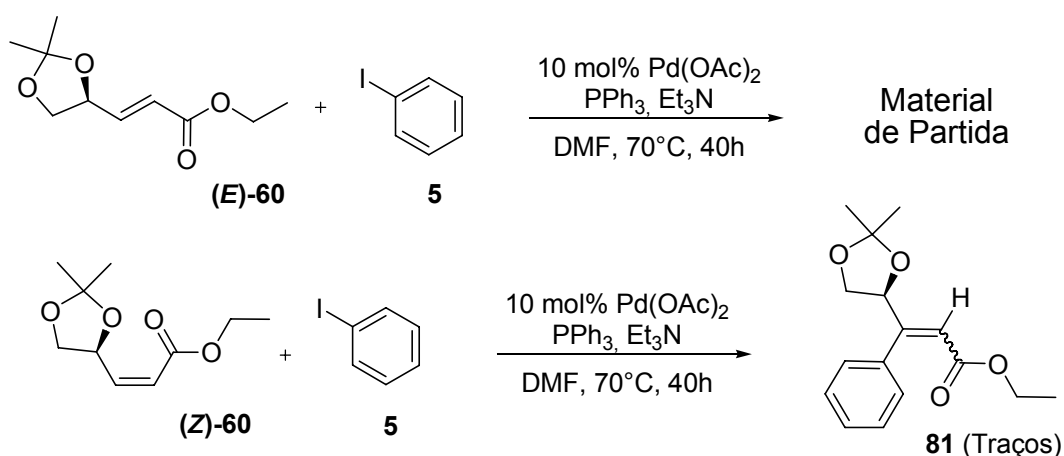
Os enoatos quirais (**E**)-**60** e (**Z**)-**60** derivados do D(+)-Manitol são amplamente utilizados em reações de adição conjugada, inclusive em nosso laboratório (Ferreira *et al.*, 2004). Eles foram selecionados como as principais olefinas a serem estudadas porque são substratos novos para a reação de Heck e dão origem a produtos que possuem a ponte isopropilidênica (dioxolana), que pode sofrer diversas modificações estruturais aproveitando sua quiralidade. O crotonato de metila (**39**) e o cinamato de metila (**3**) são outros enoatos *E* de fácil acesso e deveriam ter sua

reatividade comparável à de **(E)-60**. O maleato de dietila (**61**) é outro enoato Z que deve ser semelhante a **(Z)-60**. A utilização do acrilato de metila (**1**) também é importante, já que ele é o enoato mais simples.

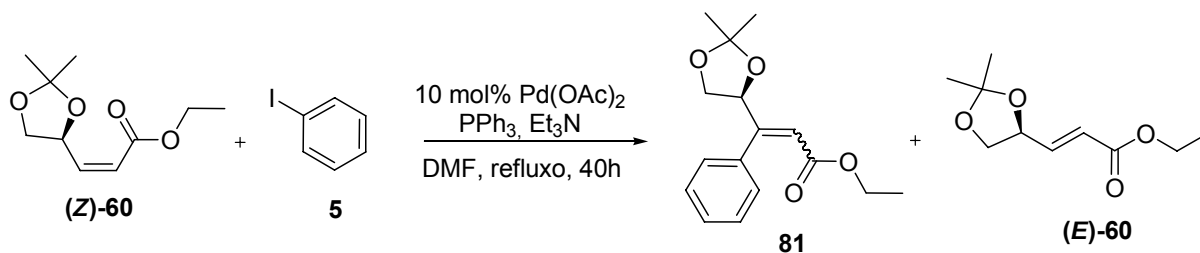
O *orto*-iodofenol não-substituído (**46**) foi escolhido como o principal agente de arilação, para que a partir dele se estabelecessem as melhores condições reacionais a serem empregadas. A escolha dos *orto*-iodofenóis substituídos se fez para que se pudesse comparar a reatividade do substrato não-substituído com compostos com grupos aceptores de elétrons (**62**, **63** e **64**) e compostos com grupos doadores de elétrons e que pudessem provocar algum tipo de impedimento estérico (**65** e **66**). A utilização do iodobenzeno (**5**) é importante para saber se os enoatos quirais **(E)-60** e **(Z)-60** são passíveis de sofrer a reação de Heck.

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

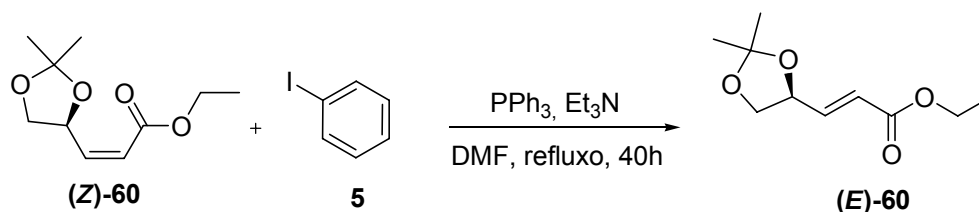
Em primeiro lugar, era preciso verificar se os enoatos quirais (**Z**)-**60** e (**E**)-**60** derivados do D-(+)-manitol eram susceptíveis à reação de Heck, já que estes substratos nunca haviam sido submetidos a esta reação. Isso foi feito com a utilização do iodobenzeno (**5**) como agente de arilação, nas condições clássicas de Heck (Beletskaya e Cheprakov, 2000 e Heck e Nolley, 1972), onde o pré-catalisador é o acetato de paládio, o ligante é a trifenilfosfina, a base é a trietilamina e o solvente é o DMF. Sob estas condições, o enoato (**E**)-**60** não reagiu, mesmo depois de 40 horas. Quando a reação feita com o enoato (**Z**)-**60**, foram obtidos traços de um produto de arilação na posição β à carbonila (**81**), tendo sobrado os materiais de partida (Esquema 37). Por RMN ^1H observamos um duplete de $J = 1,5$ Hz com deslocamento de 6,3 ppm, correspondente ao hidrogênio olefínico.



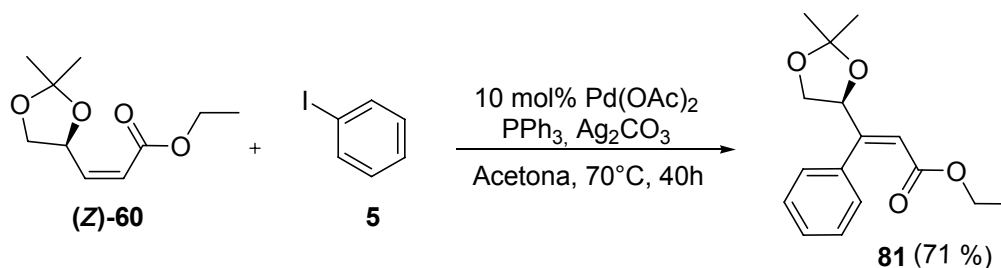
Esta mesma reação foi efetuada com o DMF em refluxo (160°C), visando melhoras no rendimento (Esquema 38). No entanto, este aumento na temperatura levou a uma mistura inseparável do produto **81** e do enoato (**E**)-**60**, indicando ter ocorrido um processo de isomerização do enoato (**Z**)-**60** para o enoato (**E**)-**60**.

Esquema 38: Isomerização do enoato **(Z)-60**

Visando entender como ocorria a isomerização, repetimos as condições reacionais na ausência de paládio. Como neste caso o enoato **(E)-60** também foi obtido, vimos que o mecanismo de isomerização não envolve a participação deste pré-catalisador (Esquema 39).

Esquema 39: Isomerização do enoato **(Z)-60** na ausência de paládio

Ao estudar esta reação nas condições descritas por Kiss e colaboradores (Kiss *et al.*, 2003) para a oxarilação de Heck (carbonato de prata como base e acetona como solvente), o enoato **(E)-60** novamente não reagiu. Em contrapartida, o enoato **(Z)-60** levou à obtenção do produto **81** em 71% de rendimento (Esquema 40). A geometria *E* deste produto inédito foi definida por experimentos de NOE e será discutida na próxima seção.

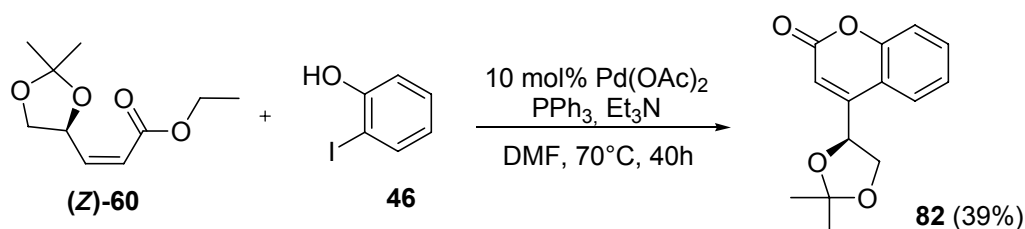


Esquema 40: Reação de Heck com iodobenzeno nas condições descritas por Kiss

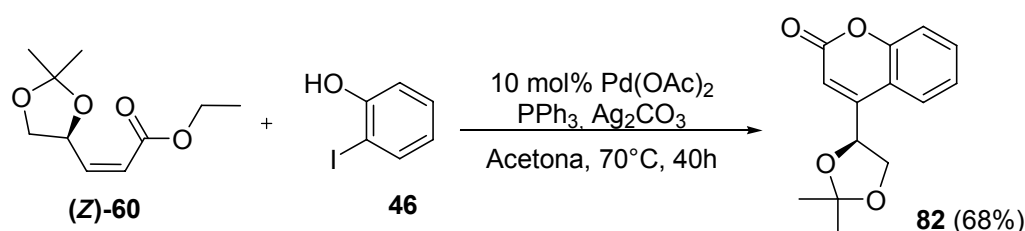
Embora não se esperasse que o produto *E* não reagiria, a diferença na reatividade dos enoatos pode ser atribuída ao maior impedimento estérico causado pelos substituintes neste isômero quando comparado ao isômero *Z*.

A verificação de que a reação de Heck poderia acontecer nos enoatos quirais (pelo menos no *Z*) fez com que partíssemos para o estudo com os haletos hidroxilados em *orto*, já que nosso objetivo era a formação de cumarinas.

Utilizando o *orto*-iodofenol como agente de arilação, nas condições clássicas da reação de Heck (Beletskaya e Cheprakov, 2000 e Heck e Nolley, 1972), o enoato (**Z**)-**60**, conduziu à cumarina **82** em 39% de rendimento (Esquema 41). Uma característica principal do produto no espectro de RMN ^1H é o sinal do hidrogênio olefínico, um duplete de $J = 1,2$ Hz em 6,7 ppm.



Com o emprego das condições descritas por Kiss e cols (Kiss *et al.*, 2003), novamente o enoato (*E*)-**60** permaneceu inalterado. Já o enoato (**Z**)-**60**, foi mais reativo nesta condição, e a cumarina **82** foi obtida em 68% de rendimento (Esquema 42).



Após a observação destes resultados, partimos para um estudo metodológico mais detalhado desta reação, visando à otimização dos rendimentos químicos,

desenvolvimento de condições reacionais mais brandas e diminuição da taxa catalítica de reagentes de paládio.

Como o rendimento foi maior para a reação feita nas condições descritas por Kiss et al. (Kiss *et al.*, 2003), as modificações seguintes foram embasadas nesta condição.

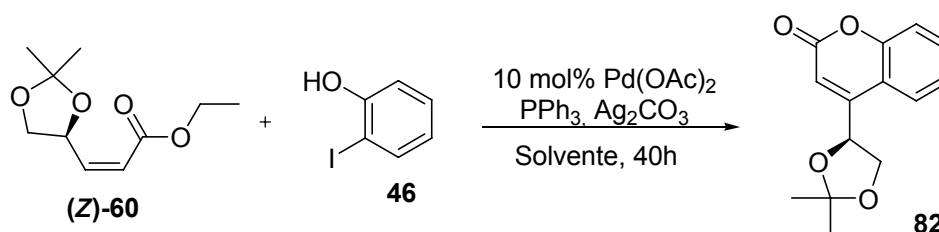
Primeiramente fez-se um experimento para tentar reduzir o tempo, que era de 40 horas. Deixando-se a reação por um período de 20 horas, o mesmo produto foi obtido, mas o rendimento caiu para 46%.

Outra tentativa foi a de reduzir a quantidade de enoato utilizada, mas o experimento também não teve muito sucesso. A redução de **(Z)-60** de 3 para 1,5 equiv fez o rendimento cair de 68 para 53%.

Tendo estabelecido o parâmetro tempo como 40 horas e a quantidade de enoato como 3 equivalentes, foi feita uma avaliação para verificar qual seria o melhor solvente para a reação.

Os dados da Tabela 1 mostram que a escolha do solvente tem bastante influência sobre a reação. A substituição da acetona por DMF (entrada 2) fez com que o rendimento caísse para 50%. O aumento da temperatura para 160°C neste solvente (entrada 3) não fez com que o processo melhorasse. Esse resultado não era de se esperar, já que o DMF é um solvente amplamente utilizado na química de Heck. Ainda mais inesperado foi o fato de que a reação não ocorreu pela simples troca do solvente por acetonitrila (entrada 4).

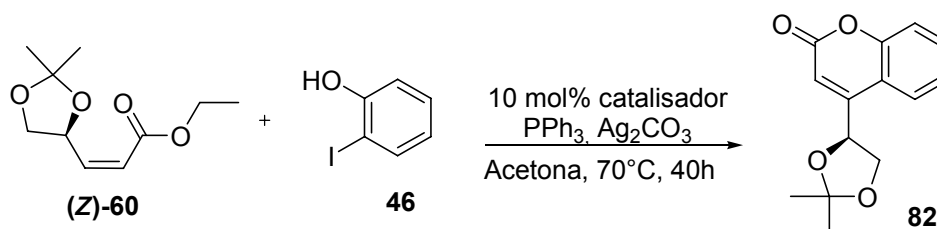
Tabela 1: Efeito do solvente na reação de Heck-lactonização



Entrada	Solvente	Temperatura	Rendimento
1	Acetona	70°C	68%
2	DMF	70°C	50%
3	DMF	160°C	46%
4	acetonitrila	70°C	material de partida

O próximo passo foi avaliar a importância do catalisador. Conforme pode ser visto na Tabela 2, o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ é um bom catalisador para a reação de Heck-Lactonização (entrada 2), embora não tenha trazido benefícios quando comparado ao acetato de paládio. O cloreto de paládio, entretanto, não foi eficiente para esta reação e levou à obtenção de apenas 7% da cumarina **82** (entrada 3).

Tabela 2: Mudanças no catalisador da reação de Heck-lactonização



Entrada	Catalisador	Rendimento
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	68%
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	62%
3	PdCl_2	7%

A Tabela 3 mostra o efeito da base na reação. Pelos dados expostos, vemos que a base orgânica trietilamina foi menos eficiente que o carbonato de prata, mas o produto pôde ser obtido em 41% de rendimento (entrada 2). Na tentativa de eliminar a prata do processo, por ser um reagente tóxico e caro, o carbonato de potássio foi testado. Os resultados obtidos em acetona (entrada 3) e DMF (entrada 4) desencorajaram o uso desta base. Uma última experiência ainda foi feita ao se tentar utilizar a prata de forma catalítica (0,2 equiv), mas a cumarina **82** foi obtida em um rendimento de apenas 24% (entrada 5).

Tabela 3: Efeito da base na reação de Heck-lactonização

CCOC(=O)/C=C/[C@H]1O[C@@H](C2(C)C(C)C2)O1 + Oc1ccccc1I
 $\xrightarrow[\text{Solvente, 70}^\circ\text{C, 40h}]{10 \text{ mol\% Pd(OAc)}_2, \text{PPh}_3, \text{Base}}$
O=C1C(=C2C(=C1)C(=C3C(=C2)C(=C(C=C3)O)C4(C)C(C)C4)O2)C5(C)C(C)C5

(Z)-60 46 82

Entrada	Base	Solvente	Rendimento
1	Ag ₂ CO ₃	acetona	68%
2	Et ₃ N	acetona	41%
3	K ₂ CO ₃	acetona	Traços
4	K ₂ CO ₃	DMF	material de partida
5	0,2 equiv Ag ₂ CO ₃ 3 equiv K ₂ CO ₃	acetona	24%

As informações contidas na Tabela 4 mostram o efeito do ligante sobre a reação de Heck-lactonização. Alguns experimentos foram feitos com o intuito de retirar a trifenilfosfina da reação, já que se sabe que ela é um reagente tóxico e que diversos casos descritos na literatura dispensam o uso de ligantes. Na reação com carbonato de prata em acetona, condição de melhor rendimento, a retirada do ligante causou uma queda de 20% no rendimento do produto (entradas 1 e 2). Já na reação que utilizou trietilamina como base, o rendimento pôde ser mantido (entradas 3 e 4). Embora a acetonitrila não tenha possibilitado a obtenção da cumarina **82** quando substituiu a acetona (entrada 5), foi feito um experimento sem ligante utilizando este solvente. Apesar de a acetonitrila poder atuar como ligante, a reação novamente não funcionou e o material de partida pôde ser recuperado após o período reacional (entrada 6).

Tabela 4: Efeito da trifenilfosfina na reação de Heck-lactonização

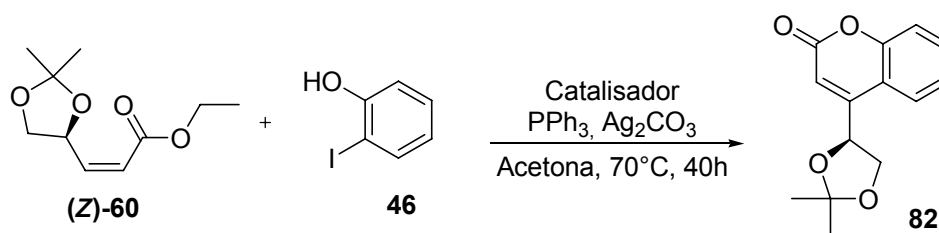
CC1(C)OC(=O)C=C[C@H]1OC2(C)C(C)C(C)C2 + Oc1ccccc1I
 $\xrightarrow[\text{Solvente, 70}^\circ\text{C, 40h}]{10 \text{ mol\% Pd(OAc)}_2, (\text{PPh}_3), \text{Base}}$
O=C1OC(=C(C2OC(C)(C)C2)C3=CC=CC=C3)C=C1

(Z)-60 46 82

Entrada	Base	Ligante	Solvente	Rendimento
1	Ag ₂ CO ₃	PPh ₃	acetona	68%
2	Ag ₂ CO ₃	Não utilizado	acetona	48%
3	Et ₃ N	PPh ₃	acetona	41%
4	Et ₃ N	Não utilizado	acetona	43%
5	Ag ₂ CO ₃	PPh ₃	acetonitrila	material de partida
6	Ag ₂ CO ₃	Não utilizado	acetonitrila	material de partida

A análise da quantidade de catalisador empregada na reação é mostrada na Tabela 5. Conforme se pode observar, quando se utiliza acetato de paládio como fonte de catalisador, ele pode ser reduzido para 5 mol% sem prejuízos no rendimento (entrada 2). O mesmo rendimento foi obtido (66%) mesmo deixando a reação por 4 dias (dado não mostrado na tabela). Reduzindo-se a proporção de catalisador para 2,5 (entrada 3) ou para 1 mol% (entrada 4), o produto foi obtido em apenas 23 e 18%, respectivamente. A reação com 1 mol% também foi deixada por um tempo maior (4 dias), mas o acréscimo não trouxe benefício (dado não mostrado na tabela). A utilização de 0,1 mol% de Pd(OAc)₂ levou a uma quantidade muito pequena de produto (4%), mesmo após 6 dias (entrada 5). Como o Pd(PPh₃)₄ foi um bom catalisador para a reação, também tentamos reduzir sua proporção. A redução para 5 mol% levou a uma diminuição do rendimento de 62 para 50% (entradas 6 e 7).

Tabela 5: Efeito da proporção de catalisador

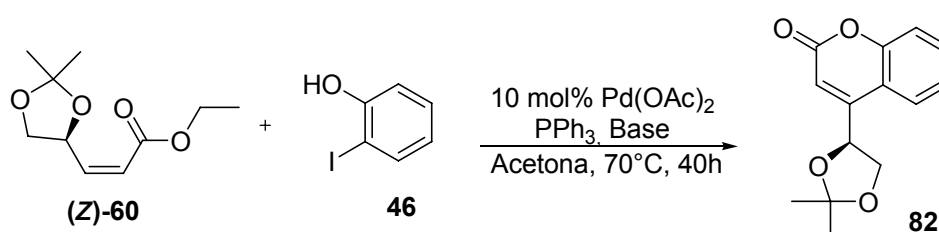


Entrada	Catalisador	Quantidade	Rendimento
1	Pd(OAc) ₂	10 mol%	68%
2	Pd(OAc) ₂	5 mol%	66%
3	Pd(OAc) ₂	2,5 mol%	23%
4	Pd(OAc) ₂	1 mol%	18%
5 ¹	Pd(OAc) ₂	0,1 mol%	4%
6	Pd(PPh ₃) ₄	10 mol%	62%
7	Pd(PPh ₃) ₄	5 mol%	50%

¹Reação em 6 dias

Esforços ainda foram feitos para reduzir a quantidade de carbonato de prata (Tabela 6). A diminuição de 3 para 2 equivalentes possibilitou que o produto fosse obtido com o mesmo rendimento (entrada 2). Já a utilização de 1 equiv levou a uma redução do rendimento para 53% (entrada 3).

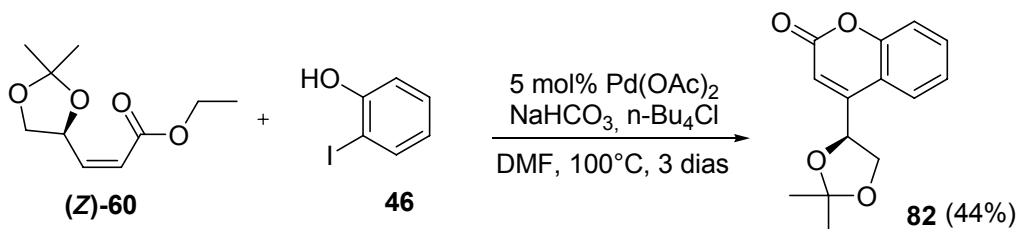
Tabela 6: Efeito da redução da base



Entrada	Base	Quantidade	Rendimento
1	Ag ₂ CO ₃	3 equiv	68%
2	Ag ₂ CO ₃	2 equiv	66%
3	Ag ₂ CO ₃	1 equiv	53%

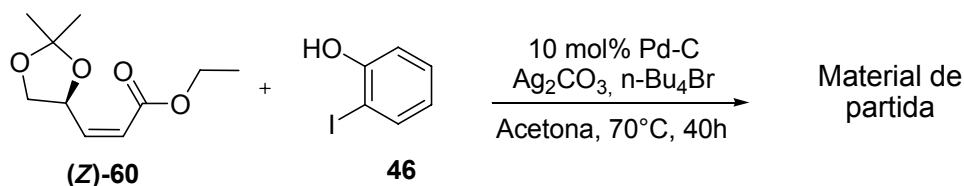
Outra condição reacional testada foi a de Jeffery (Jeffery, 1985), utilizada por Larock em uma patente para a oxiarilação de cromenos (Larock, 1998). Esta

condição, que emprega bicarbonato de sódio como base e o aditivo cloreto de tetrabutylamônio, após 3 dias de reação, levou à obtenção da cumarina **82** em 44% de rendimento (Esquema 43).



Esquema 43: Reação de Heck-lactonização nas condições empregadas por Larock

Uma condição onde se utilizou paládio sobre carvão e brometo de tetrabutylamônio (Torres, 2000) não foi capaz de levar os materiais de partida ao produto desejado (Esquema 44).



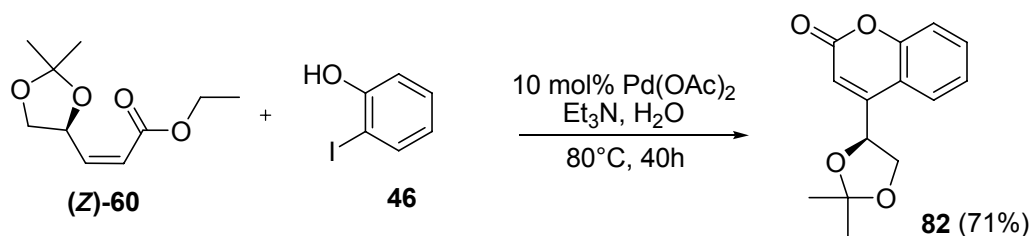
Esquema 44: Tentativa de reação de Heck utilizando Pd-C

Após diversas tentativas frustradas de melhorar os rendimentos químicos, substituir ou reduzir os reagentes mais tóxicos e caros, partimos em busca de novas condições reacionais que pudessem satisfazer nossos objetivos.

A partir do fato de que o melhor rendimento foi obtido com a base carbonato de prata e do princípio de que a prata seqüestra os haletos favorecendo o mecanismo catiônico, concluímos que a reação de Heck-lactonização é favorecida por este mecanismo. A proposta de que as reações em meio aquoso também ocorrem por este caminho (Beletskaya e Cheprakov, 2000) e o conhecimento do trabalho de Nájera e colaboradores (Botella e Nájera, 2005), que emprega água com sucesso em reações com enoatos, fizeram com que partíssemos para o teste de condições ecologicamente mais corretas.

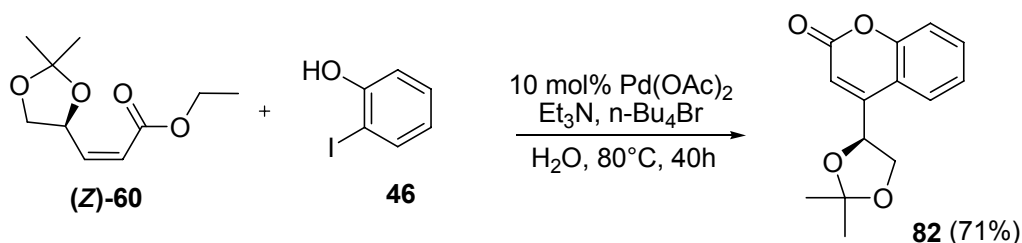
Como o primeiro passo neste sentido, fizemos uma reação utilizando acetato de paládio, trietilamina e água (Esquema 45). Para nossa satisfação, a cumarina **82** pôde ser obtida em 71% de rendimento. Este método, embora não tenha

proporcionado grandes melhoras no rendimento, possui grandes vantagens em relação à melhor condição anterior. O carbonato de prata foi substituído por trietilamina, a acetona deu lugar à água e a reação foi feita na ausência de fosfinas.



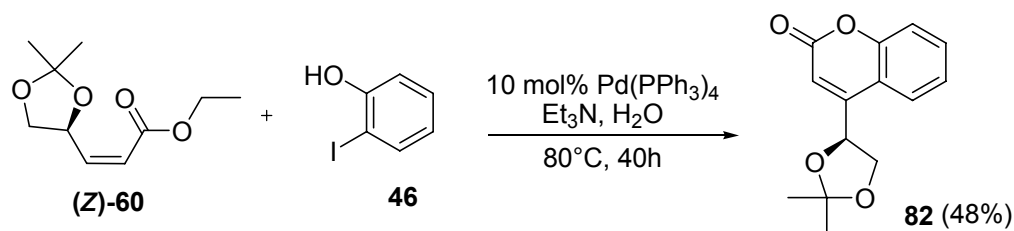
Esquema 45: Reação de Heck-lactonização em H₂O

Algumas modificações foram feitas nesta última condição com o intuito de melhorar o método. Uma delas foi testar o efeito do brometo de tetrabutilamônio, já que na reação em H₂O os reagentes ficam insolúveis. Como pode ser visto no Esquema 46, este aditivo não trouxe benefício para a reação e o produto foi obtido com o mesmo rendimento (71%).



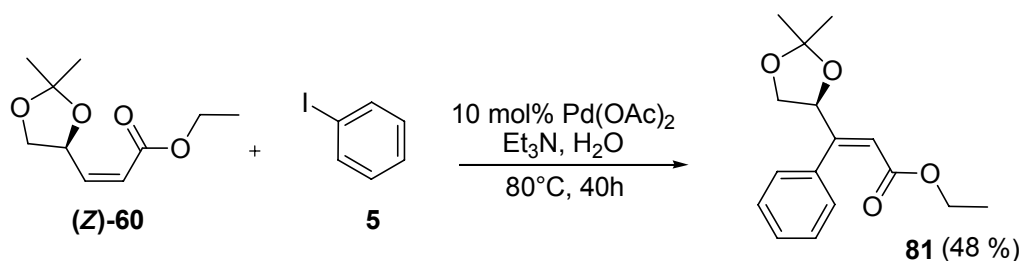
Esquema 46: Reação de Heck-lactonização em H₂O utilizando TBAB

Um outro catalisador, o Pd(PPh₃)₄, foi utilizado na reação de Heck-lactonização no lugar do acetato de paládio. É importante levar em consideração que neste caso não é só a fonte de catalisador que muda, a reação está sendo feita na presença de trifenilfosfina. A piora no rendimento observada (Esquema 47) revela que o Pd(OAc)₂ promove uma melhor catálise e leva a crer que a reação deve ser efetuada preferencialmente na ausência de ligantes.



Esquema 47: Reação de Heck-lactonização em H₂O utilizando Pd(PPh₃)₄

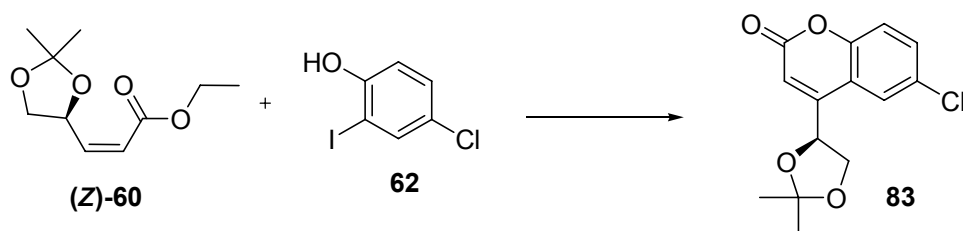
As condições aquosas, por se mostrarem muito interessantes, foram utilizadas na reação entre o enoato (**Z**)-60 e o iodobenzeno (**5**). Nestas condições, o produto **81** foi obtido em um rendimento de 48% (Esquema 48).



Esquema 48: Reação de Heck entre enoato (**Z**)-60 e iodobenzeno em H₂O

Para expandir o escopo da reação, partimos, num primeiro momento, para a utilização dos *orto*-iodofenóis substituídos. Para uma análise mais completa, decidimos comparar as reações em água (utilizando 10 mol% Pd(OAc)₂ e Et₃N) com as reações em acetona (utilizando 5 mol% Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e PPh₃).

Um destes *orto*-iodofenóis substituídos utilizados foi o 4-cloro-2-iodofenol, **62**, (Esquema 49). Com este agente de arilação, a cumarina **83** foi obtida em apenas 23% nas condições em acetona. Já nas condições aquosas, o rendimento foi bem satisfatório, 78%. A caracterização principal do produto foi feita por RMN ¹H, onde também se nota o sinal característico do hidrogênio olefínico, um duplete de *J* = 1,2 Hz em 6,7 ppm.

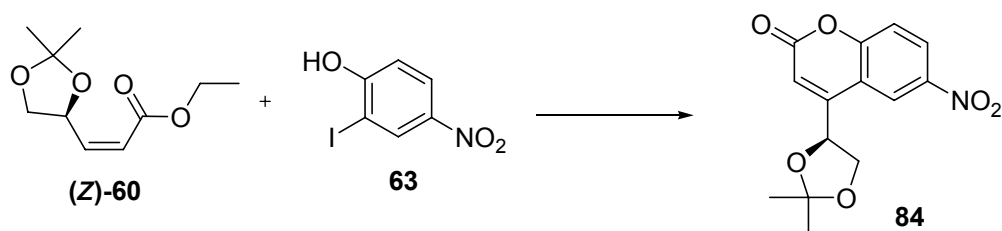


Condição 1 (5 mol% Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, PPh₃, acetona, 70°C, 40h): 23%

Condição 2 (10 mol% Pd(OAc)₂, Et₃N, H₂O, 80°C, 40h): 78%

Esquema 49: Reação de Heck-lactonização com 4-cloro-2-iodofenol (62)

Ao empregar o 2-iodo-4-nitrofenol, **63**, na reação de Heck-lactonização (Esquema 50), a cumarina **84**, com o sinal peculiar do hidrogênio olefínico em 6,8 ppm (simpleto) no RMN ¹H, foi obtida em 68% de rendimento na condição que emprega acetona. Diferente do que ocorreu com o produto clorado, o rendimento diminuiu um pouco em água.

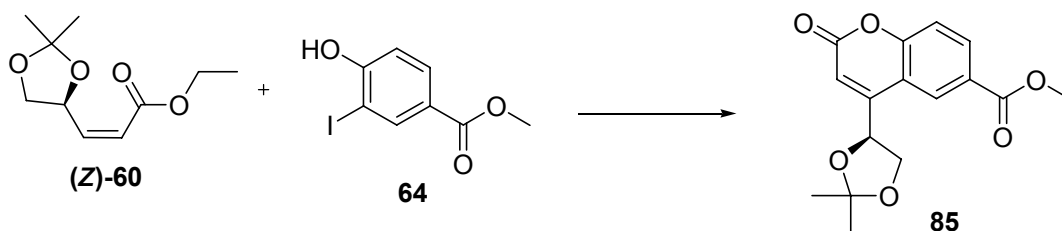


Condição 1 (5 mol% Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, PPh₃, acetona, 70°C, 40h): 68%

Condição 2 (10 mol% Pd(OAc)₂, Et₃N, H₂O, 80°C, 40h): 59%

Esquema 50: Reação de Heck-lactonização com 4-iodo-2-nitrofenol (63)

O 4-hidroxi-3-iodobenzoato de metila, **64**, foi outro *orto*-iodofenol estudado na reação (Esquema 51). O rendimento foi basicamente o mesmo independente da condição empregada. Um sinal característico da cumarina **85** no espectro de RMN ¹H, simpleto em 6,8 ppm, pôde ser observado para esta molécula.

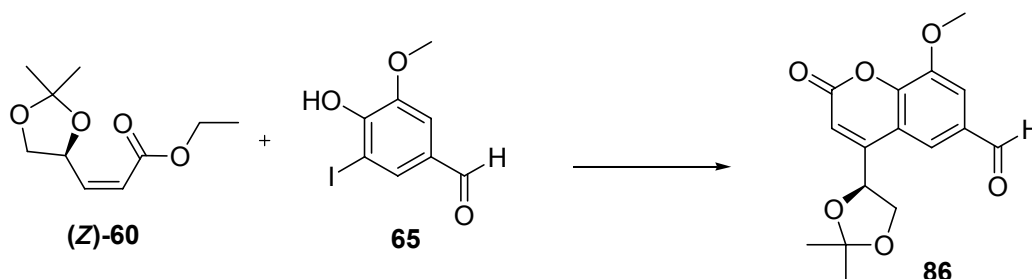


Condição 1 (5 mol% Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, PPh₃, acetona, 70°C, 40h): 52%

Condição 2 (10 mol% Pd(OAc)₂, Et₃N, H₂O, 80°C, 40h): 50%

Esquema 51: Reação de Heck-lactonização com 4-hidroxi-3-benzoato de metila (64)

Mais um *orto*-iodofenol utilizado foi o derivado da vanilina (**65**, Esquema 52). No caso da reação em acetona, apenas traços do produto foram observados. Já na condição aquosa, ele pôde ser obtido em um rendimento de 31%. Como nenhum dos métodos foi satisfatório para esta reação, partimos para uma nova tentativa. Utilizando Pd(PPh₃)₄ como catalisador no lugar do acetato de paládio nas condições em acetona, a cumarina **86** não foi formada e o material de partida se manteve inalterado. O espectro de RMN ¹H desta molécula mostra um duplete de *J* = 1,2 Hz em 6,8 ppm, correspondente ao hidrogênio olefínico, além de um sinal característico da função aldeído, um simpleto em 9,99 ppm.



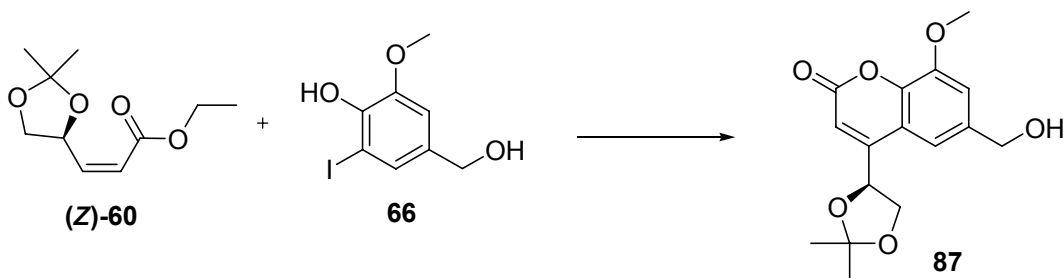
Condição 1 (5 mol% Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, PPh₃, acetona, 70°C, 5 dias): traços

Condição 2 (10 mol% Pd(OAc)₂, Et₃N, H₂O, 80°C, 40h): 31%

Condição 3 (10 mol% Pd(PPh₃)₄, Ag₂CO₃, acetona, 70°C, 40h): M. P.

Esquema 52: Reação de Heck-lactonização com 4-hidroxi-3-iodo-5-metoxibenzaldeído (65)

A reação de Heck-lactonização com o *orto*-iodofenol **66**, derivado da vanilina reduzida, é mostrada no Esquema 53. Somente o material de partida foi observado em acetona. Em contrapartida, ao empregar as condições aquosas, a cumarina **87** foi obtida em um rendimento de 53%. O duplete referente ao hidrogênio olefínico, de *J* = 1,3 Hz aparece em 6,57 ppm no espectro de RMN ¹H.



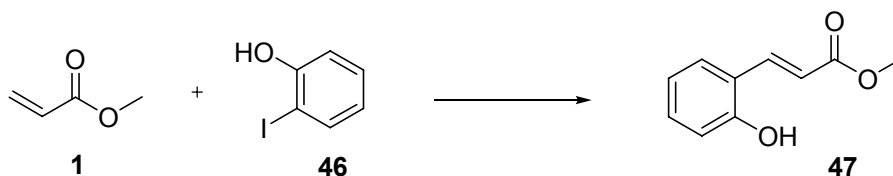
Condição 1 (5 mol% Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, PPh₃, acetona, 70°C, 40h): M. P.

Condição 2 (10 mol% Pd(OAc)₂, Et₃N, H₂O, 80°C, 40h): 53%

Esquema 53: Reação de Heck-lactonização com 4-(hidroximetil)-2-iodo-6-metoxifenol (66)

O escopo da reação foi expandido utilizando outros enoatos como o acrilato de metila (**1**), o crotonato de metila (**39**), o maleato de dietila (**61**) e o cinamato de metila (**3**).

A reação com o acrilato de metila (**1**), independente das condições empregadas, levou ao cinamato correspondente (**47**), ou seja, ocorreu a reação de Heck, mas não houve lactonização (Esquema 54). Nas condições otimizadas em acetona e em água, o produto foi obtido em rendimentos muito baixos, 18 e 11%, respectivamente. Entretanto, repetindo as condições utilizadas por Heck nesta reação (acetato de paládio, trietilamina e acetonitrila; Cortese *et al.*, 1978), o produto foi obtido de forma quantitativa. Os dupletos em 8,0 e 6,6 ppm com $J = 16,1$ Hz (hidrogênios olefínicos em relação *trans*), vistos no espectro de RMN ¹H, caracterizam o produto.



Condição 1 (5 mol% Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, PPh₃, acetona, 70°C, 40h): 18%

Condição 2 (10 mol% Pd(OAc)₂, Et₃N, H₂O, 80°C, 40h): 11%

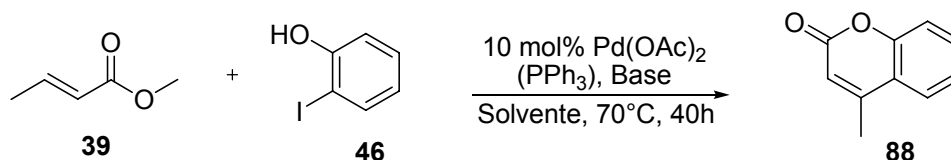
Condição 3 (10 mol% Pd(OAc)₂, Et₃N, CH₃CN, 24h): 100%

Esquema 54: Reação de Heck entre acrilato de metila (1) e 2-iodofenol (46)

Quando o enoato utilizado foi o crotonato de metila, a reação de Heck-lactonização ocorreu (Tabela 7), levando à obtenção da cumarina **88**. Embora este reagente possua os substituintes em relação *trans* como o enoato (*E*)-**60**, a metila

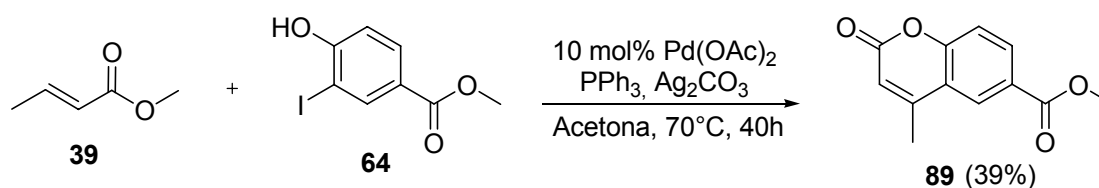
causa um impedimento menor que o anel dioxolana, o que tornou a reação possível. Na condição que emprega acetona, quando foram utilizados 3 equiv do enoato, o produto foi obtido em um rendimento de 33% (entrada 1). Suspeitamos que este enoato, mais volátil, pudesse estar se perdendo durante o longo período de refluxo e utilizamos então 10 equiv., o que conduziu a um rendimento de 63% (entrada 2). Na condição aquosa, um rendimento menor foi alcançado, 44% (entrada 3). Ainda testou-se retirar a trifenilfosfina na condição em acetona. Este último experimento (entrada 4) levou a apenas 11% de **88**. Uma importante característica deste produto é o simpleto em 6,3 ppm no espectro de RMN ^1H , correspondente ao hidrogênio olefínico.

Tabela 7: Reação de Heck entre crotonato de metila (39) e 2-iodofenol (46)



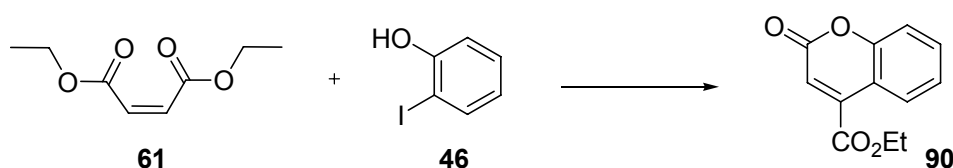
Entrada	Proporção de crotonato	Base	Ligante	Solvente	Rendimento
1	3 equiv	Ag_2CO_3	PPh_3	acetona	33%
2	10 equiv	Ag_2CO_3	PPh_3	acetona	63%
3	10 equiv	Et_3N	não utilizado	H_2O	44%
4	10 equiv	Ag_2CO_3	não utilizado	acetona	11%

Outra cumarina, **89**, foi sintetizada a partir da reação do crotonato de metila (**39**) com o 4-hidroxi-3-iodobenzoato de metila (**64**). Utilizando as condições em acetona, ela foi obtida em 39% de rendimento (Esquema 55).



Esquema 55: Reação de Heck-lactonização entre crotonato de metila (39) e 4-hidroxi-3-iodobenzoato de metila (64)

O maleato de dietila (**61**, Esquema 56) não foi reativo nas condições otimizadas em acetona e o material de partida foi recuperado após o tempo reacional. Na condição aquosa, foram obtidos apenas traços da cumarina **90**, fato que pôde ser observado pelo uso de GC-MS, onde foi notado um pico cujo espectro de massas possui íon molecular m/z 218. Esperava-se um comportamento diferente para a reação com este enoato, pois os substituintes em relação *cis* deveriam favorecer o processo da mesma maneira que ocorre com o enoato (**Z**)-**60**.

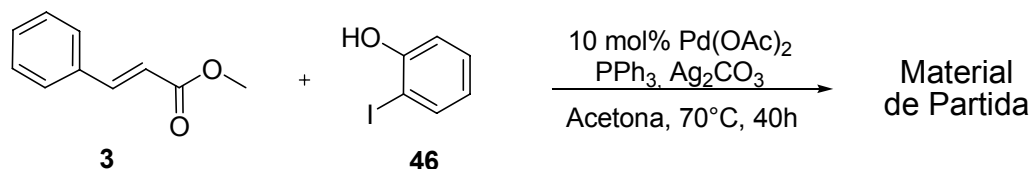


Condição 1 (10 mol% Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, PPh₃, acetona, 70°C, 3 dias): M. P.

Condição 2 (10 mol% Pd(OAc)₂, Et₃N, H₂O, 80°C, 40h): traços

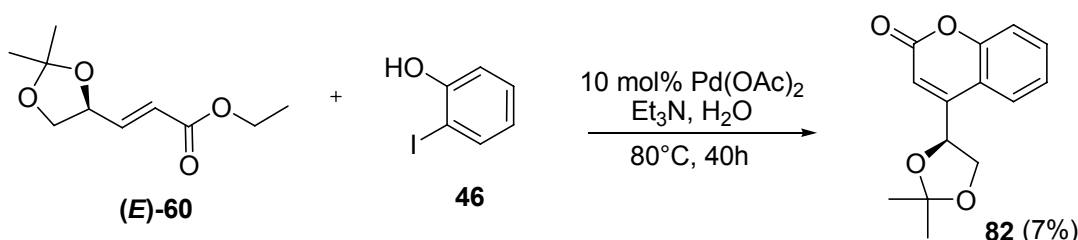
Esquema 56: Reação de Heck-lactonização entre maleato de dietila e 2-iodofenol

O cinamato de metila (**3**) foi outro enoato em que a reação de Heck-lactonização não funcionou nas condições em acetona (Esquema 57).



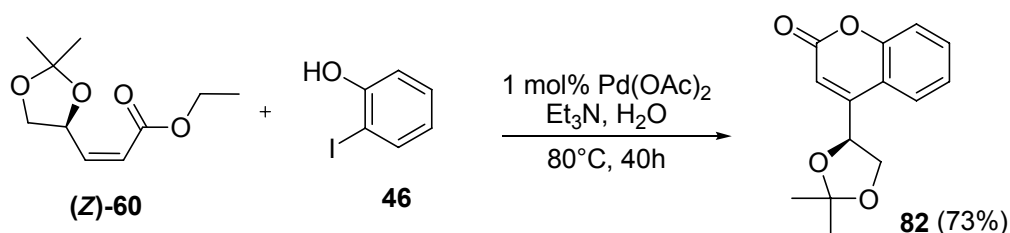
Esquema 57: Reação entre cinamato de metila e 2-iodofenol

Vendo que as condições aquosas foram melhores em vários dos substratos testados, decidimos submeter o enoato (**E**)-**60** a estas condições (Esquema 58). Nesta tentativa, a reação funcionou, mas a cumarina **82** (mesmo produto gerado pelo enoato (**Z**)-**60**) foi obtida em apenas 7%.



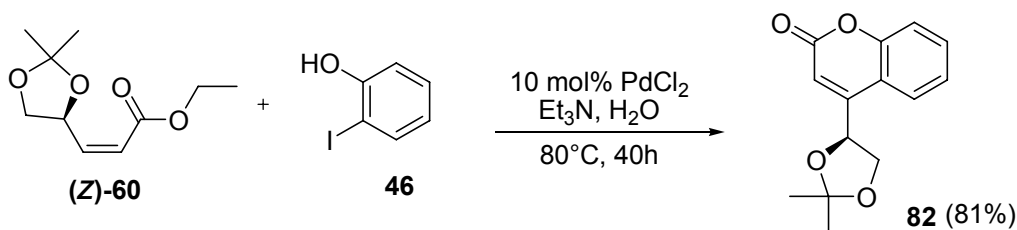
Esquema 58: Reação de Heck-lactonização entre enoato (E**)-**60** e 2-iodofenol**

Como o acetato de paládio foi o pré-catalisador mais eficiente para a reação, achamos pertinente ver se sua atividade catalítica era mantida utilizando-se 1 mol% na condição aquosa. Ao procedermos este experimento, ficamos contentes em verificar que esta proporção de paládio foi igualmente eficaz e a cumarina **82** foi obtida em 73% de rendimento (Esquema 59).



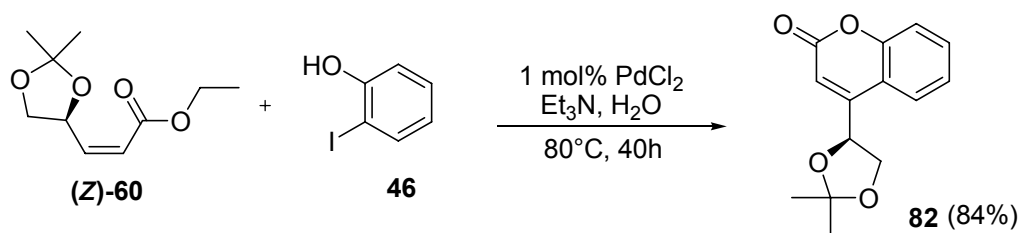
Esquema 59: Reação de Heck-lactonização em H₂O utilizando 1 mol% Pd(OAc)₂

Embora o cloreto de paládio não tenha sido um bom pré-catalisador para a reação de Heck-lactonização em acetona (Tabela 2), num último momento, por motivo de comparação, resolvemos testá-lo nas condições aquosas. Para nossa surpresa, bem diferente do resultado obtido anteriormente, ele mostrou ser a melhor fonte de catalisador em água, tendo levado à obtenção do produto **82** em 81% de rendimento (Esquema 60).



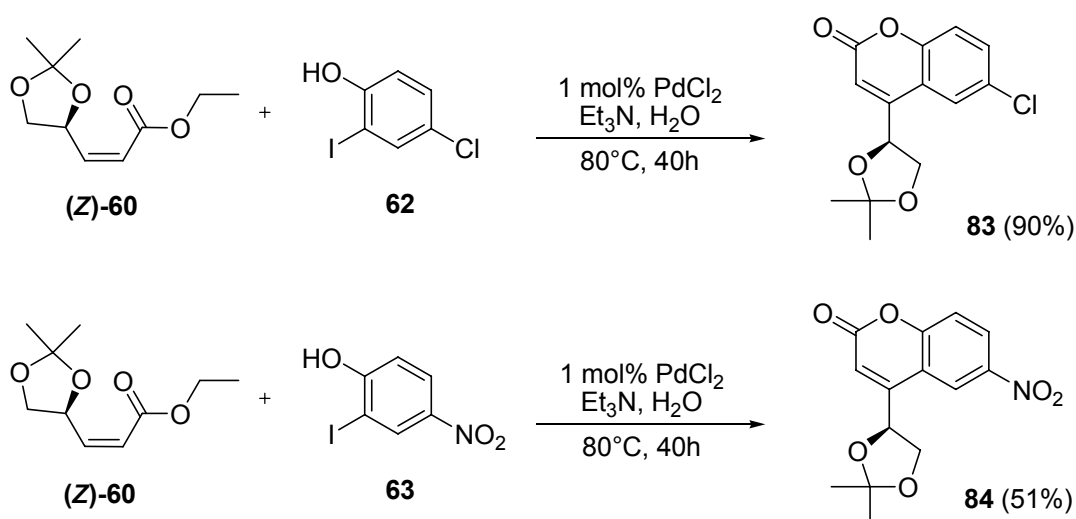
Esquema 60: Reação de Heck-lactonização em H₂O utilizando 10 mol% PdCl₂

Este fato nos obrigou a também utilizá-lo na proporção de 1 mol%. Mesmo assim, este pré-catalisador permitiu que a cumarina **82** fosse obtida em 84% de rendimento (Esquema 61).



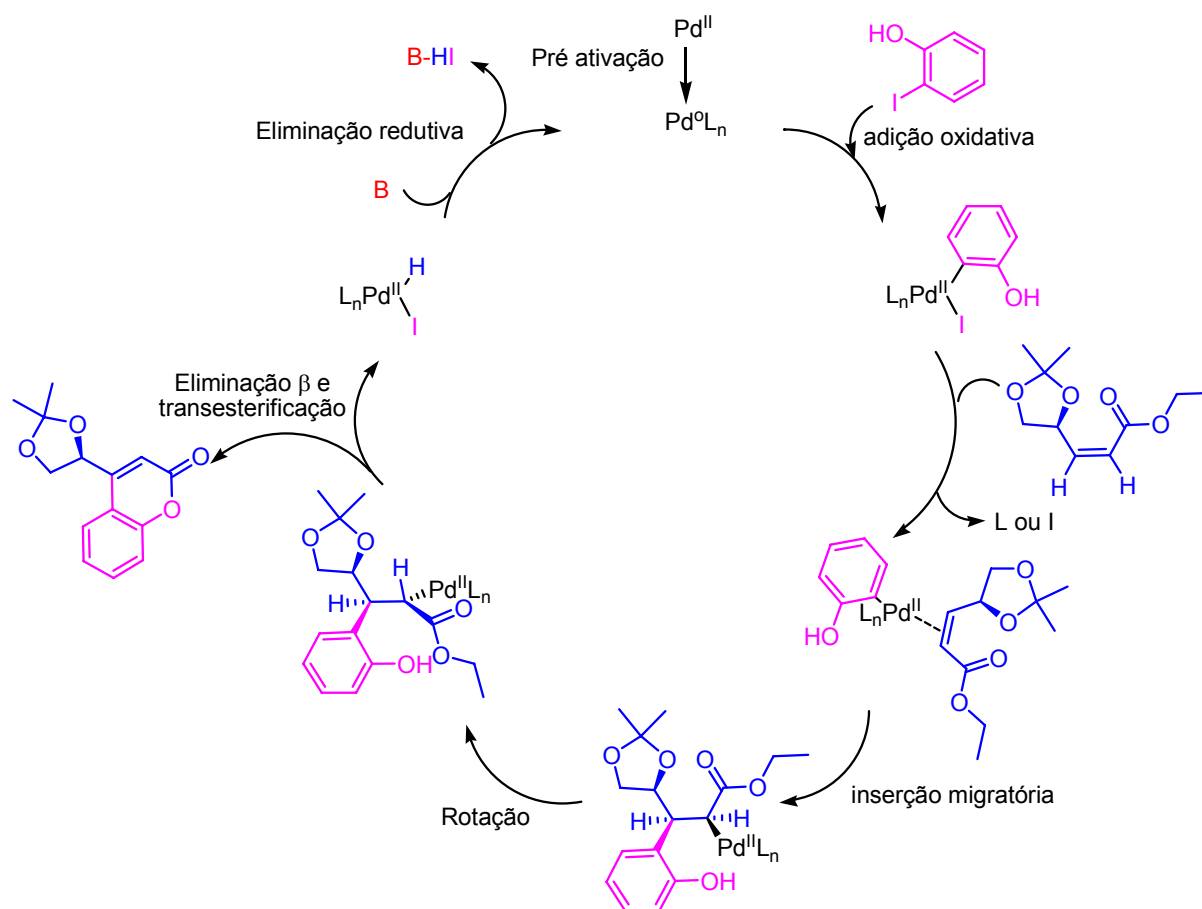
Esquema 61: Reação de Heck-lactonização em H₂O utilizando 1 mol% PdCl₂

Esta última e melhor condição (1 mol% PdCl₂) foi empregada nas reações com os *orto*-iodofenóis substituídos **62** e **63** (Esquema 62). Um excelente resultado foi obtido com o substrato clorado, gerando a cumarina **83** em um rendimento de 90%. Já o produto nitro-substituído, **84**, foi obtido em um rendimento razoável, 51%.



Esquema 62: Reação com os *orto*-iodofenóis **62** e **63** em H₂O utilizando 1 mol% PdCl₂

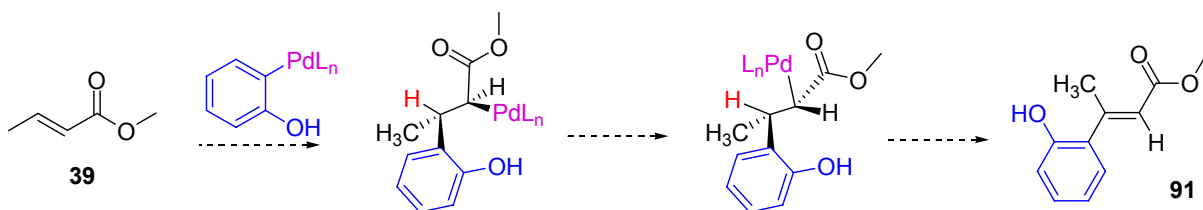
Uma proposta mecanística para esta reação é mostrada no Esquema 63, na reação entre o enoato (Z)-60 e o *orto*-iodofenol **46**. Ocorrem basicamente as mesmas etapas do ciclo catalítico da reação de Heck até a etapa de inserção migratória. Depois desta etapa, a ligação entre o carbono α à carbonila e o carbono β precisa fazer uma rotação para que o paládio fique em relação *sin* com um hidrogênio (posição necessária para a eliminação β). Esta rotação faz com que a hidroxila fenólica e a carbonila do grupo éster fiquem próximas. Acontecem, então, os processos de eliminação β e transesterificação, cuja sequência não pôde ser definida até o momento.



Esquema 63: Proposta mecanística da reação de Heck-lactonização

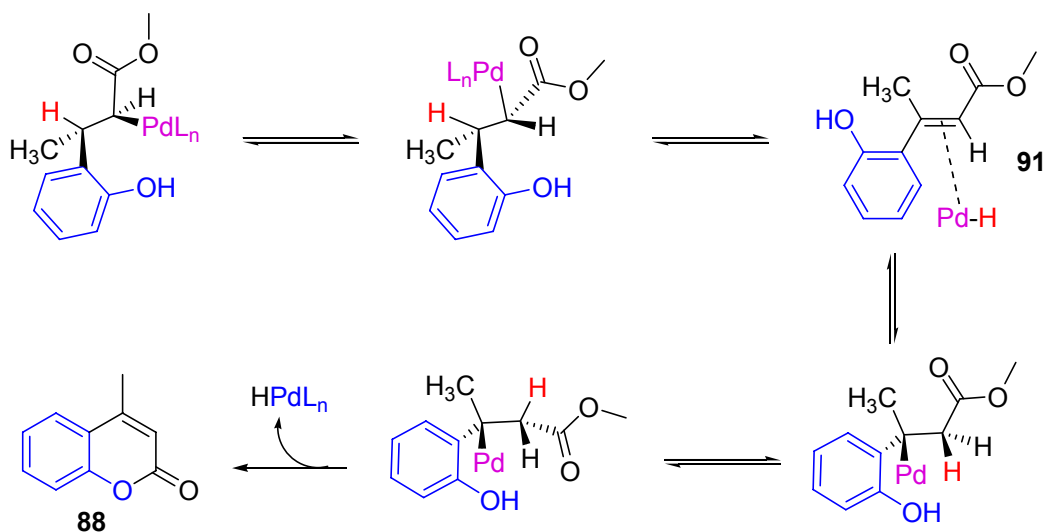
Este mecanismo explica a formação de quinolonas a partir do maleato de dimetila (**54**, ou outros enoatos *Z*) e da *orto*-iodoanilina **53** descrita na seção sobre enoatos na introdução (página 18; Cortese *et al.*, 1978).

Diferente do que acontece com os enoatos *Z*, o mecanismo para a formação de cumarinas a partir de isômeros *E* não é tão simples de explicar. Uma rotação na ligação entre o carbono α à carbonila e o carbono β para colocar o paládio em relação *sin* com um hidrogênio, deixaria a hidroxila fenólica distante da carbonila do grupo éster. Se acontecesse o processo comum, seria formado um produto com o anel aromático e o grupo carboxila em relação *trans*, como exemplificado para o crotonato de metila (**39**) no Esquema 64.



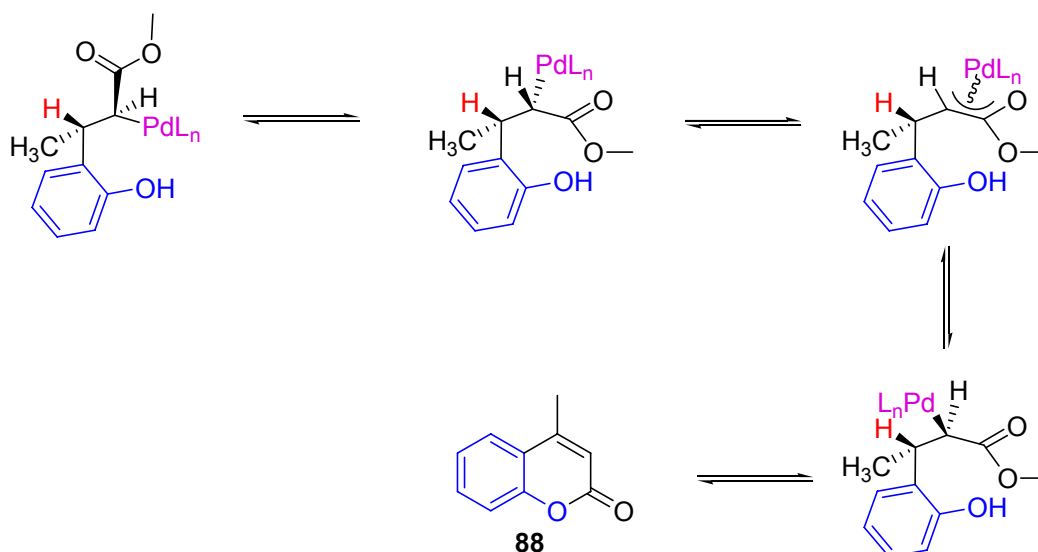
Esquema 64: Produto hipotético 91 para uma reação entre o crotonato de metila (39) e o 2-iodofenol (46)

Uma possível explicação para a obtenção da cumarina **88** seria a isomerização do intermediário **91** (Esquema 65). Nesse caso, antes que o hidreto de paládio deixe totalmente o produto *trans* (**91**), ele se adiciona novamente aos carbonos da ligação dupla. Após a adição, uma nova rotação deixa o paládio em relação *sin* com o outro hidrogênio α à carbonila. Ao mesmo tempo, a hidroxila fenólica e a carboxila ficam próximas, o que possibilita a ciclização.



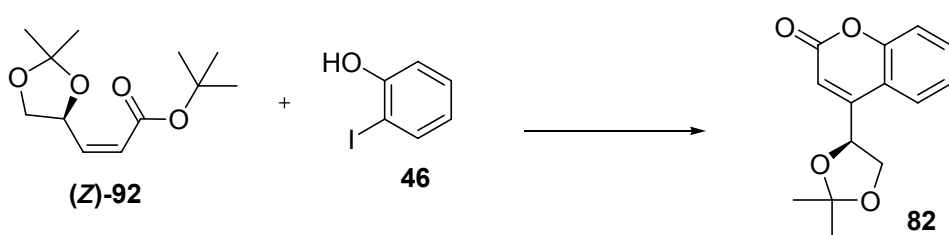
Esquema 65: Proposta de isomerização do produto 91 na reação entre o crotonato de metila (39) e o 2-iodofenol (46)

Alternativamente, a formação do produto a partir dos enoatos de geometria *E* poderia ocorrer através de uma aparente eliminação *anti* de HPdX. É descrita na literatura (Ikeda, *et al.*, 1999) a epimerização através da formação de um intermediário oxo- β -alilpaládio quando o paládio se encontra na posição α a uma carbonila. Isso pode estar ocorrendo com os enoatos *E* na reação de Heck-lactonização, como está mostrado no Esquema 66 na reação com o crotonato de metila (**39**).



Esquema 66: Proposta de aparente eliminação *anti* na reação entre o crotonato de metila (39) e o 2-iodofenol (46)

Mais uma possibilidade mecanística para a reação de Heck-lactonização seria a hipótese de que ocorre primeiro o processo de transesterificação e depois a reação de Heck intramolecular. Para analisar melhor este fato, realizamos um experimento com o enoato de *tert*-butila, (**Z**)-**92**. O grande impedimento estérico do grupo *tert*-butila deveria impedir a reação de transesterificação. Uma exceção a esta regra ocorre com as reações intramoleculares, onde os processos são comumente entropicamente mais favorecidos. Quando (**Z**)-**92** foi utilizado, a reação de Heck-lactonização ocorreu em rendimentos razoáveis (Esquema 67), levando à cumarina **82**. Este resultado corrobora com o mecanismo mostrado anteriormente, onde acontece primeiro a formação da ligação carbono-carbono e depois a lactonização.

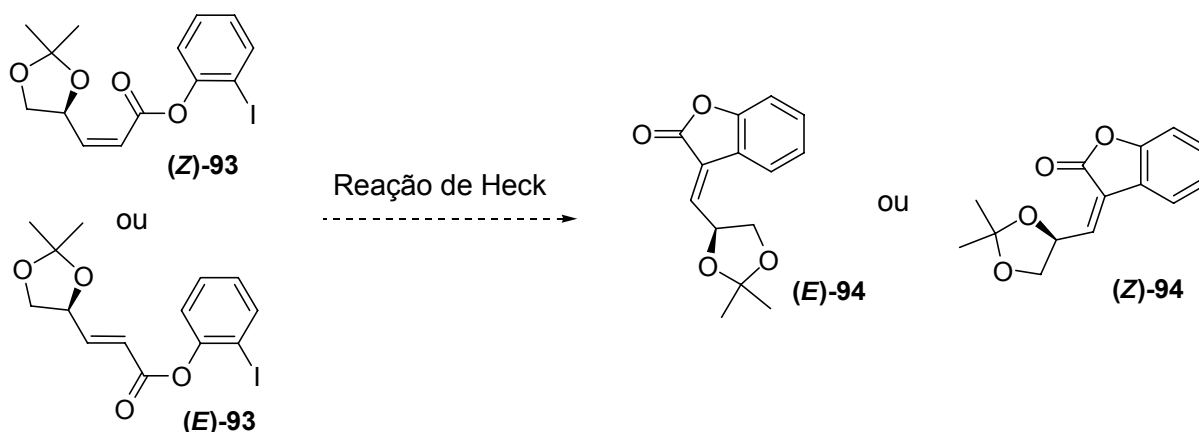


Condição 1 (10 mol% Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, PPh₃, acetona, 70°C, 40h): 42%

Condição 2 (10 mol% Pd(OAc)₂, Et₃N, H₂O, 80°C, 40h): 56%

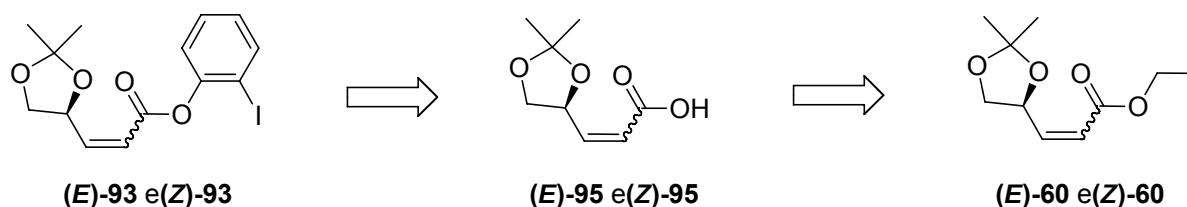
Esquema 67: Reação de Heck-lactonização entre enoato (**Z**)-**92** e 2-iodofenol

Mais um passo em relação ao esclarecimento do mecanismo poderia ser dado ao se submeter os produtos de transesterificação dos enoatos (**(E)**-60 e (**(Z)**-60 com o 2-iodofenol, (**(E)**-93 e (**(Z)**-93, à reação de Heck. Dados da literatura (Rizzi *et al.*, 2005) sugerem que este tipo de substrato gera preferencialmente produtos de ciclização *exo* na reação de Heck intramolecular ((**(E)**-94 e (**(Z)**-94, Esquema 68). Se isso fosse verdade para nossos substratos, ficaria comprovado que a esterificação não ocorre antes da formação da ligação carbono-carbono na reação de Heck-lactonização.



Esquema 68: Reação de Heck intramolecular com produtos de esterificação (**(E)**-93 e (**(Z)**-93

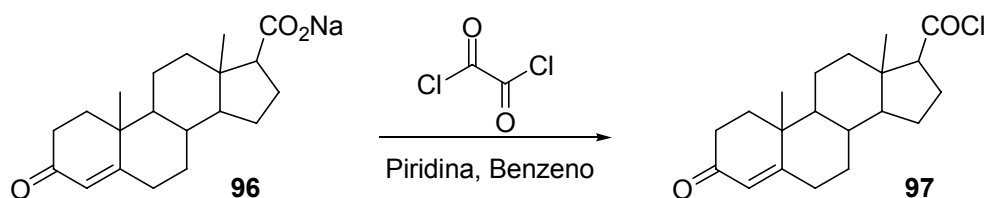
Para proceder este estudo seria necessário obter os produtos de transesterificação. (**(E)**-93 e (**(Z)**-93 poderiam vir da esterificação de (**(E)**-95 e (**(Z)**-95 com o 2-iodofenol. Já os ácidos (**(E)**-95 e (**(Z)**-95, poderiam ser provenientes da hidrólise de (**(E)**-60 e (**(Z)**-60 (Esquema 69).



Esquema 69: Obtenção de (**(E)**-93 e (**(Z)**-93 a partir de (**(E)**-60 e (**(Z)**-60

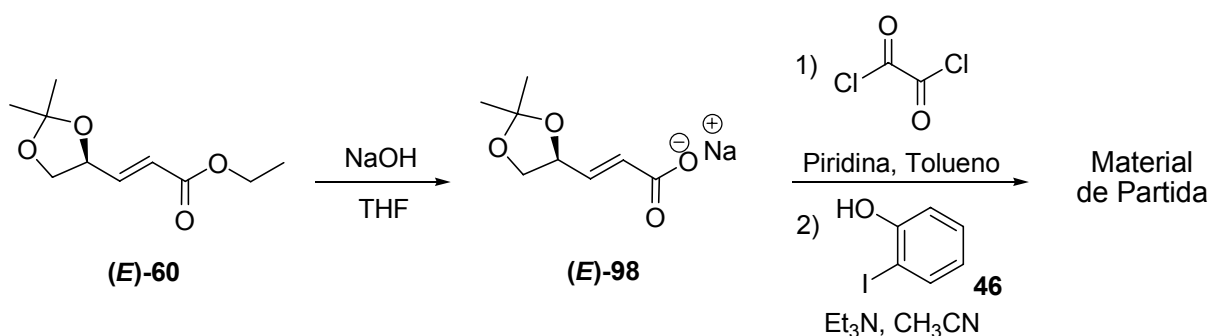
A hidrólise dos enoatos (**(E)**-60 e (**(Z)**-60 não é uma tarefa muito simples. Deve se levar em consideração que a ponte isopropilidênica é sensível a meio ácido. A reação precisa ser feita em meio básico, mas, ainda assim, o momento da

protonação é crítico. Por esta razão, nossa primeira tentativa de esterificação foi através da utilização de uma metodologia onde se emprega o sal do produto hidrolisado. Neste método (Wilds e Shunk, 1948, Esquema 70), o sal vai a cloreto de ácido ao reagir com cloreto de oxalila. O cloreto de ácido formado nesta etapa pode ser esterificado.



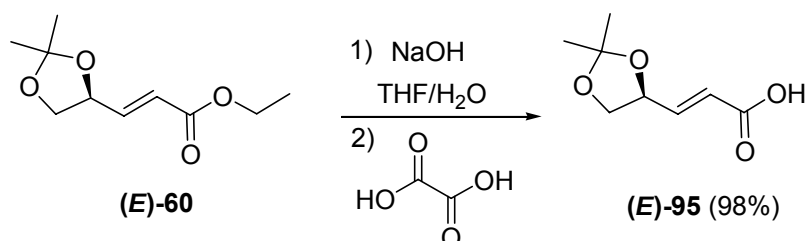
Esquema 70: Formação de cloreto de ácido a partir de carboxilato

Como cloretos de ácido não são estáveis, a reação de esterificação deveria ser feita logo após a formação deste aduto. Decidimos utilizar o enoato (*E*)-60 como material de partida (Esquema 71), já que este é mais facilmente obtido que o enoato (*Z*)-60. A hidrólise básica foi feita com hidróxido de sódio em THF. O sal formado (*E*)-98 foi submetido à reação com cloreto de oxalila, e logo depois às condições de esterificação. Esta seqüência de reações não levou ao produto desejado, e o material isolado no final se tratava do 2-iodofenol (46).



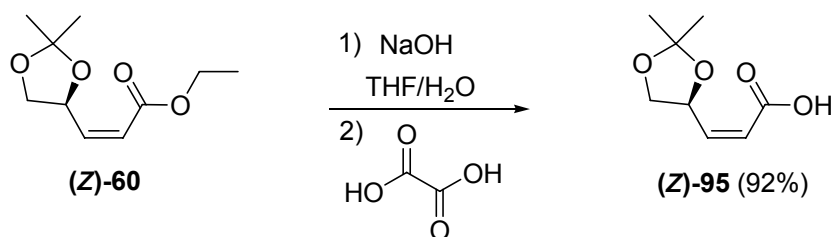
Esquema 71: Tentativa de esterificação via cloreto de ácido

Tendo em vista que os métodos de esterificação empregam normalmente os ácidos e não os sais, dedicamos nossos próximos esforços em preparar (*E*)-95 e (*Z*)-95. Após a hidrólise básica de (*E*)-60, o sal foi protonado com ácido oxálico, gerando o ácido (*E*)-95 em um rendimento de 98% (Esquema 72). Os duplos dupletos em 6,87 e 6,05, com $J = 15,7$ Hz entre eles, são os sinais dos hidrogênios olefínicos do espectro de RMN ^1H que caracterizam a geometria *E*.



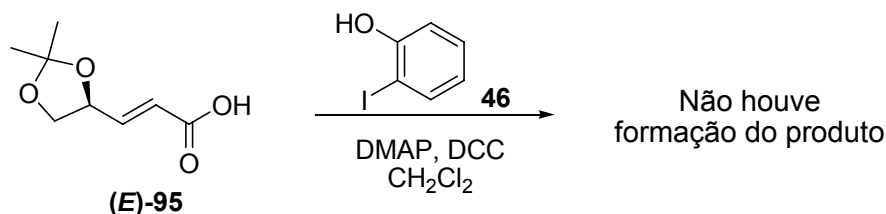
Esquema 72: Hidrólise do enoato (E)-60

O enoato (**Z**)-60 também foi hidrolisado por este método, dando origem ao ácido (**Z**)-95 em um rendimento de 92% (Esquema 73). No espectro de RMN ¹H notam-se dois duplos dupletos em 6,35 e 5,86 com *J* = 11,6 Hz, caracterizando a geometria *Z*.



Esquema 73: Hidrólise do enoato (Z)-60

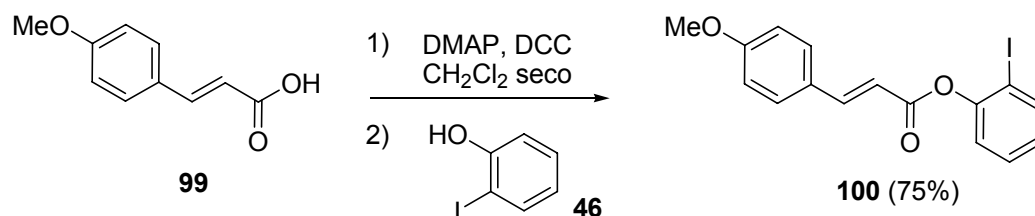
Após a hidrólise, partimos em busca de um método para a esterificação dos ácidos com 2-iodofenol (**46**). Uma das tentativas foi a utilização de DCC e DMAP em diclorometano. Submetendo o ácido (**E**)-95 a uma metodologia onde o DCC era adicionado lentamente por último (Neises e Steglich, 1978), o produto não pôde ser obtido (Esquema 74).



Esquema 74: Tentativa de esterificação utilizando DCC e DMAP

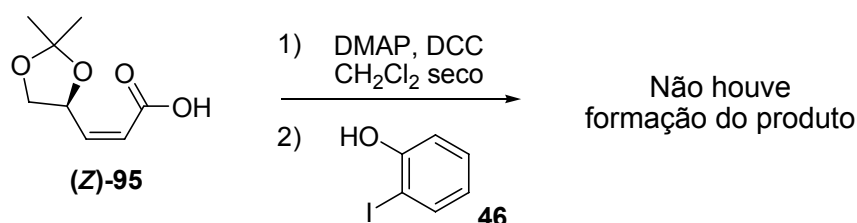
Outra metodologia de esterificação utilizando DCC e DMAP foi utilizada por Zunino e cols (Rizzi *et al.*, 2005, Esquema 75). A diferença é a ordem da reação. Neste caso, monitora-se a formação do ácido ativado com DMAP e DCC e só depois

o 2-iodofenol (**46**) é adicionado. Neste trabalho, o éster cinâmico **100** foi obtido em um rendimento de 75%.



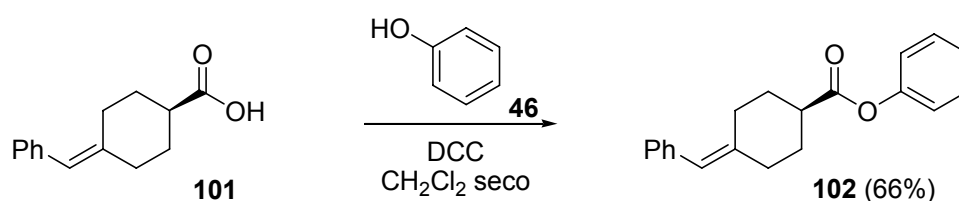
Esquema 75: Esterificação de um ácido cinâmico feita por Rizzi e cols

Ao aplicar esta metodologia ao ácido (**Z**)-**95**, mais uma vez o produto de esterificação não foi obtido (Esquema 76).



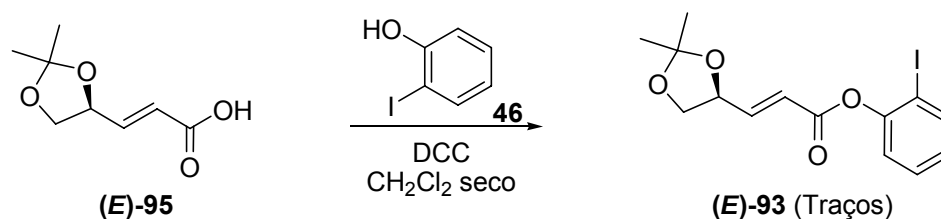
Esquema 76: Tentativa de esterificação utilizando a metodologia de Rizzi e colaboradores

Há ainda na literatura, metodologias que utilizam DCC na ausência de DMAP. Uma delas é a utilizada por Schuster e cols. (Lemieux e Schuster, 1993; Esquema 77), que levou à obtenção de 66% do produto esterificado **102**.

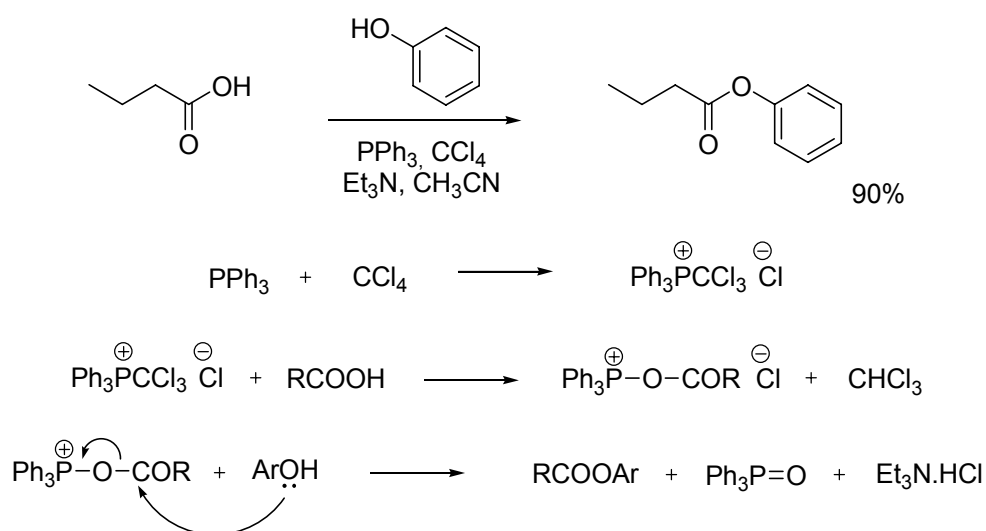


Esquema 77: Esterificação utilizando DCC feita por Lemieux e cols

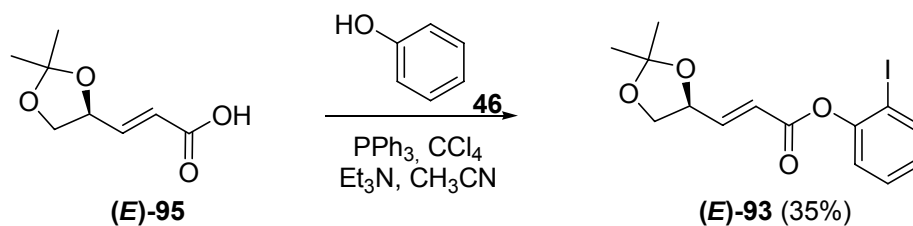
Submetendo o ácido (**E**)-**95** a esta metodologia, traços do produto (**E**)-**93** foram obtidos (Esquema 78). Os sinais dos hidrogênios olefínicos caem em 7,18 e 6,36 ppm, com $J = 15,8$ Hz.

Esquema 78: Esterificação do ácido (*E*)-95 utilizando DCC

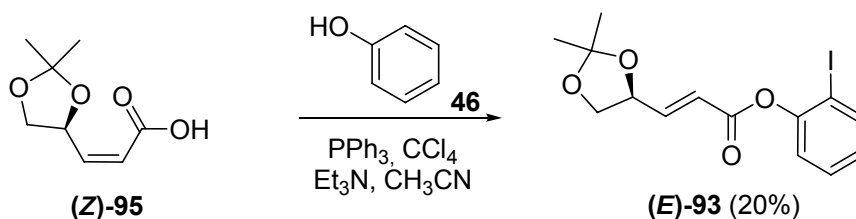
Um método diferente para esterificação utiliza trifetilfosfina, tetracloreto de carbono e trietilamina em acetonitrila (Hashimoto e Furukawa, 1981; Esquema 79). O sal formado pelo ataque da trifetilfosfina ao tetracloreto de carbono serve como grupo ativador da hidroxila do ácido carboxílico. Assim, quando o fenol ataca a carboxila, o grupo abandonador é o óxido de fosfina, um composto neutro. A principal vantagem desta metodologia é que não há a necessidade de utilizar reagentes secos.

Esquema 79: Método de esterificação utilizando PPh_3 , CCl_4 e Et_3N

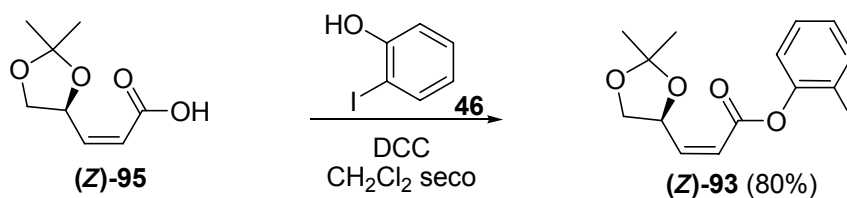
O experimento empregando esta condição ao ácido (*E*)-95 levou ao produto (*E*)-93 em um rendimento de 35% (Esquema 80).

Esquema 80: Esterificação de (E)-95 utilizando PPh₃, CCl₄ e Et₃N

Entretanto, quando esta metodologia foi empregada ao ácido (Z)-95, o produto de esterificação (Z)-93 não foi obtido. No lugar dele, gerou-se 20% do produto isomerizado (E)-93 (Esquema 81).

Esquema 81: Esterificação de (Z)-95 utilizando PPh₃, CCl₄ e Et₃N, geração do produto isomerizado (E)-93

Como tínhamos o interesse de obter o produto (Z)-93, utilizamos a metodologia onde foram obtidos apenas traços de (E)-93 (DCC sem DMAP, Esquema 78). Esta condição levou ao produto (E)-93 em um rendimento de 80% (Esquema 82). No espectro de RMN ¹H, os sinais em 6,64 e 6,15 ppm, com J= 11,7 Hz, correspondentes aos hidrogênios olefinicos, confirmam a geometria Z.

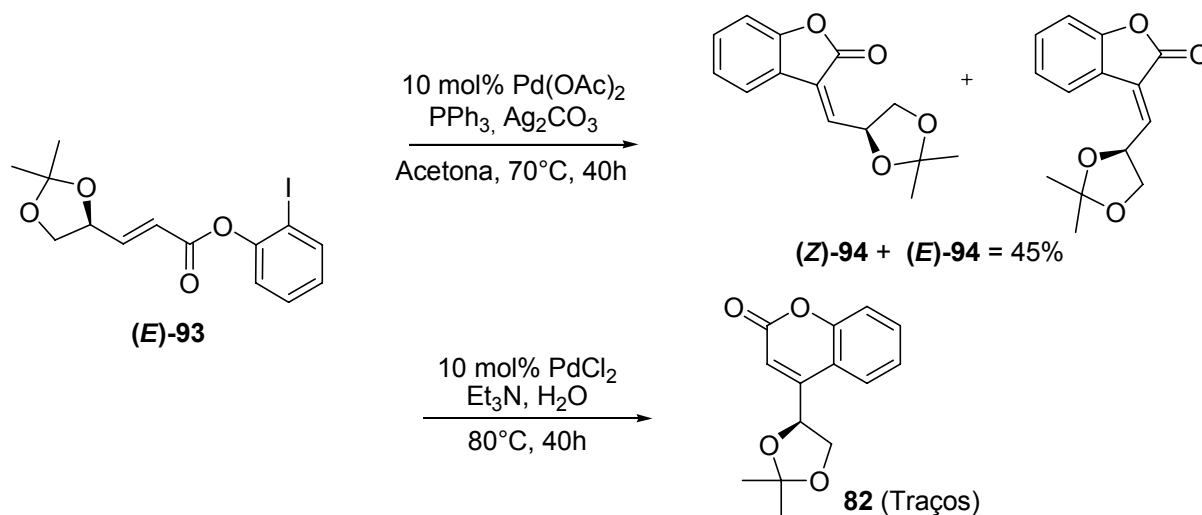


Esquema 82: Esterificação de (Z)-95 utilizando DCC, obtenção de (Z)-93

Com os produtos de esterificação em mãos, (E)-93 e (E)-93, poderíamos submetê-los a reação de Heck intramolecular. Para fins comparativos, utilizamos as duas principais condições otimizadas para a reação intermolecular.

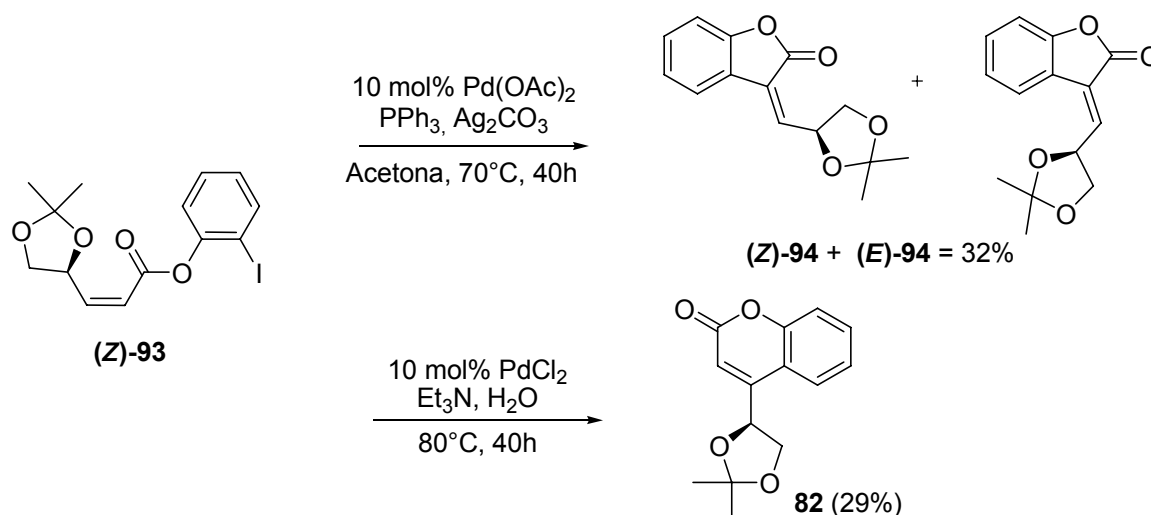
O éster (E)-93 (Esquema 83), quando submetido à reação de Heck nas condições otimizadas em acetona, gerou uma mistura E/Z dos produtos de arilação

na posição α à carbonila (**(E)**-94 e (**(Z)**-94, produtos *exo*, em um rendimento de 45% (sinais olefínicos: duplete em 7,04 ppm com $J=7,6$ Hz e duplete em 6,97 ppm com $J=7,2$ Hz). Já nas condições aquosas, foram obtidos traços da cumarina **82**, produto *endo*.



Esquema 83: Reação de Heck intramolecular a partir de (**(E)**-93

Quando se partiu do éster (**(Z)**-93 (Esquema 84), as condições em acetona geraram 32% de uma mistura aproximadamente 1:1 dos produtos *exo* (**(Z)**-94 e (**(E)**-94, enquanto as condições aquosas forneceram 29% da cumarina **82**.



Esquema 84: Reação de Heck intramolecular a partir de (**(Z)**-93

O fato de que reações intramoleculares em água podem dar produtos com regioquímica diferente já é descrito na literatura (Negishi, 2002). Entretanto, não há explicações para este acontecimento.

Os resultados das reações de Heck intramoleculares indicam o mecanismo proposto para a reação de Heck-lactonização, onde o processo se inicia pela formação da ligação carbono-carbono. Nas reações em acetona, quando foi feita a esterificação primeiro, os produtos obtidos foram outros ((**Z**)-**94** e (**E**)-**94**). Na condição em água, o baixo rendimento da cumarina **82** confirma que as reações intermoleculares não passam pelo intermediário transesterificado.

5 – ANÁLISE DOS ESPECTROS DAS SUBSTÂNCIAS INÉDITAS

5.1 – Produto da reação de Heck entre enoato Z e iodobenzeno, 81

O (*E*)-3-((*S*)-2,2-dimetila-1,3-dioxolan-4-il)-3-fenilacrilato de etila (Figura 8), **81**, foi caracterizado no espectro de RMN ^1H pelo duplete de $J = 1,5$ Hz em 6,29 ppm, correspondente ao hidrogênio olefínico (pág. 117). O espectro possui também dois multipletos em 7,35 e 7,16 ppm, relativos aos hidrogênios aromáticos. O sinal do hidrogênio do centro quiral aparece como um triplo duplete em 4,83 ppm. O multiplete em 4 ppm, com integral equivalente a 3 hidrogênios, corresponde aos hidrogênios metilênicos do grupo etila juntamente com 1 dos hidrogênios metilênicos do anel dioxolana. O outro hidrogênio deste anel se apresenta como um duplo duplete em 3,67 ppm. As metilas da ponte isopropilidênica aparecem como dois simpletos em 1,47 e 1,43 ppm. Por último, o sinal dos hidrogênios da metia do grupo etila, um tripleto em 1,06 ppm. No espectro de RMN ^{13}C (pág. 118), nota-se um sinal importante em 165,8 ppm, que se refere ao carbono carbonílico.

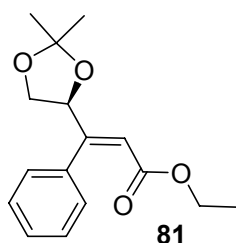


Figura 8: Estrutura do éster **81**

O espectro de infravermelho (IV, pág. 121) mostra absorções características em 1727 cm^{-1} e 1652 cm^{-1} , resultantes dos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{C}$, respectivamente. Também se pode observar as duas bandas típicas do grupo isopropil (1381 e 1372 cm^{-1}), referentes às vibrações angulares das ligações $\text{C}-\text{H}$.

A geometria da molécula foi definida por experimentos de NOE (pág. 120). Ao irradiar o sinal em 6,29 ppm, hidrogênio olefínico, houve interferência nos sinais em 1,47, 1,43 e 1,06 ppm, que são os sinais das metilas. Se a molécula possuísse geometria *Z*, a irradiação neste sinal iria aumentar os sinais dos hidrogênios aromáticos e não interferiria nos sinais das metilas da ponte isopropilidênica.

5.2 – Cumarina 82

A cumarina **82** (Figura 9) tem como principal característica no RMN ^1H (pág. 122) um duplete de $J = 1,2$ Hz em 6,72 ppm, que corresponde ao hidrogênio olefínico. Os 4 hidrogênios aromáticos aparecem como multipletos em 7,55 e 7,34 ppm. O triplo duplete em 5,39 ppm é o sinal do hidrogênio do centro quiral. Os hidrogênios metilênicos do anel dioxolana se mostram como 2 duplos dupletos em 4,59 e 3,8 ppm. Os simpletos em 1,57 e 1,53 ppm são relativos às metilas da ponte isopropilidênica. O espectro de RMN ^{13}C (pág. 123) mostra em 160,5 ppm o sinal referente ao carbono carbonílico.

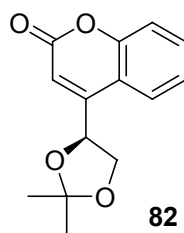
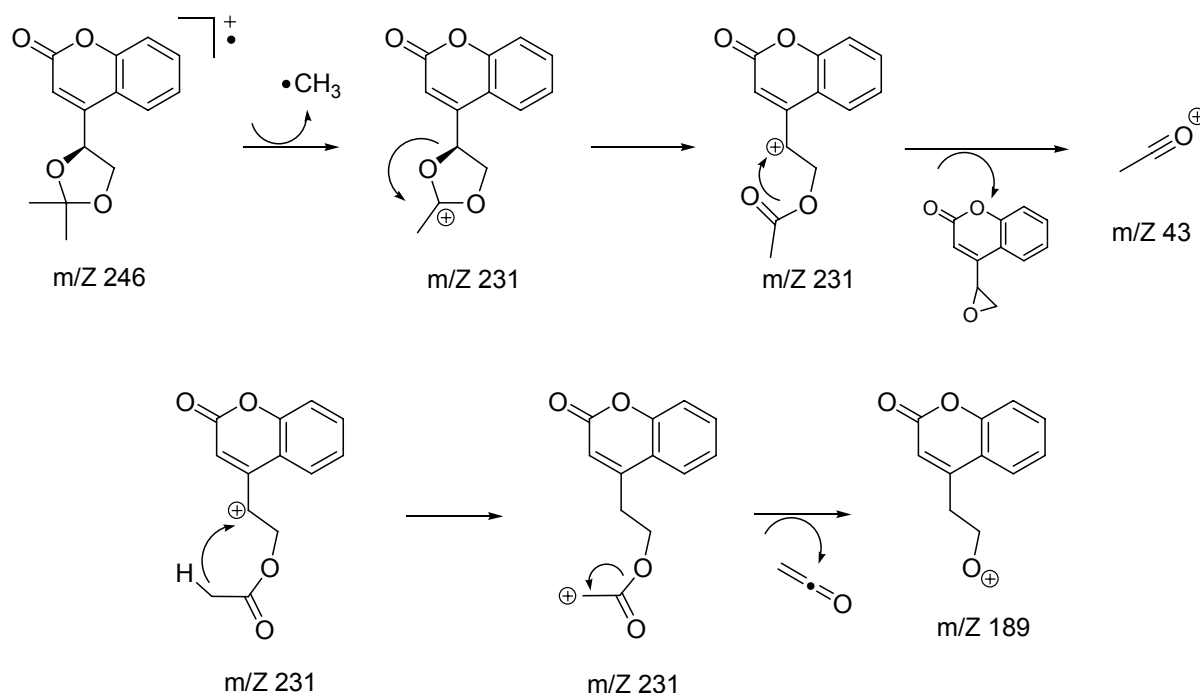


Figura 9: Estrutura da cumarina 82

O espectro de massas (pág. 124) tem como pico base o íon m/Z 43. Além dele, outros picos importantes são o íon molecular (m/Z 246), a perda de metila (m/Z 231) e um fragmento que corresponde à perda de 57 unidades de massa (m/Z 189). A proposta de fragmentação para esta molécula é mostrada no Esquema 85.

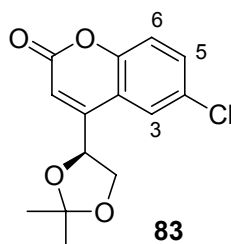
No espectro de IV (pág. 126), notam-se as bandas de estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ (1721 cm^{-1}), estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ (1631 cm^{-1}) e de vibração angular das ligações $\text{C}-\text{H}$ das metilas da ponte isopropilidênica (1381 e 1371 cm^{-1}).



Esquema 85: Proposta de fragmentação da cumarina 82

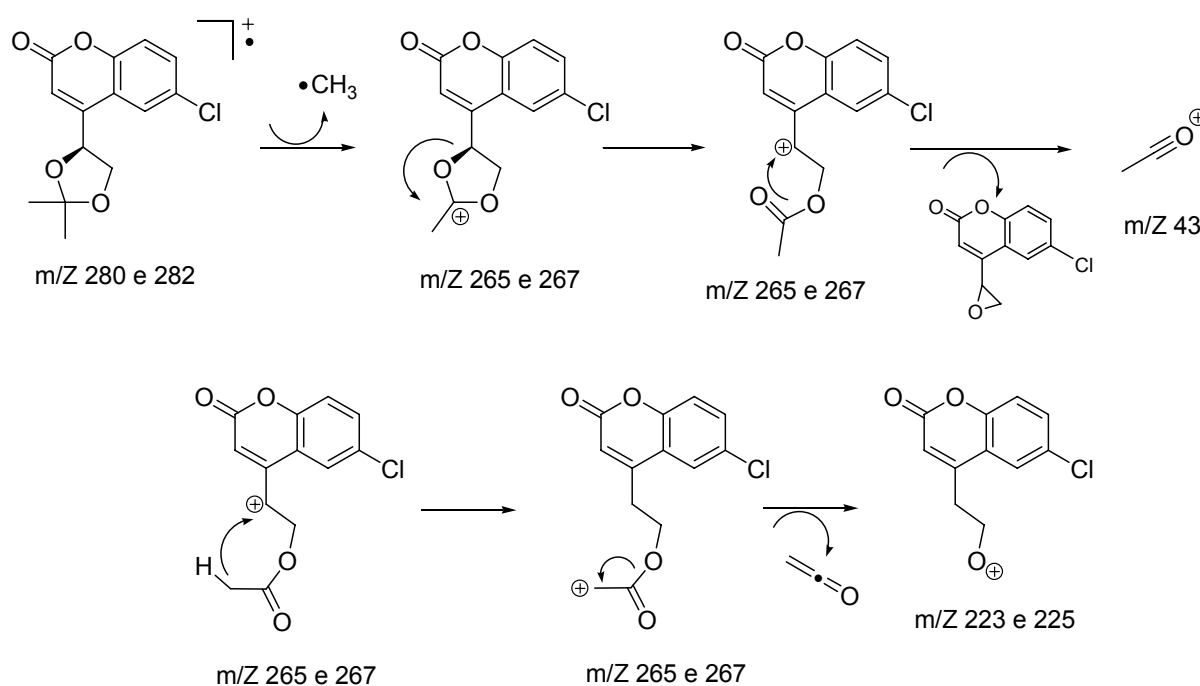
5.3 – Cumarina 83

A cumarina **83** (Tabela 8) apresenta em 6,73 ppm um duplete de $J = 1,2$ Hz correspondente ao hidrogênio olefínico, sinal que melhor caracteriza sua formação no espectro de RMN ^1H (pág. 127). Seu padrão de acoplamento e deslocamento químico é bastante semelhante ao da cumarina não substituída. A maior diferença está na parte aromática, que neste caso é mais bem definida. O hidrogênio 3 aparece como um duplete de $J = 2,3$ Hz em 7,38 ppm, típico de acoplamento em relação *meta*. O hidrogênio 5 é um duplo duplete de $J = 8,8$ e 2,3 Hz em 7,5 ppm, o que caracteriza acoplamentos *orto* e *meta*. Já o hidrogênio 6, em 7,32 ppm, apresenta somente acoplamento *orto*, com $J = 8,8$ Hz. O sinal do carbono carbonílico aparece no espectro de RMN ^{13}C (pág. 128) em 159,9 ppm.

Tabela 8: Estrutura e sinais dos hidrogênios aromáticos da cumarina 83

Hidrogênio	Deslocamento químico (α)	multiplicidade	J
H-3	7,38 ppm	Duplete	2,3 Hz
H-5	7,5 ppm	Duplo duplete	8,8 e 2,3 Hz
H-6	7,32 ppm	Duplete	8,8 Hz

O espectro de massas (pág. 129) tem a peculiaridade de que os fragmentos que contém o átomo de cloro possuem um pico de massa $m+2$ com 1/3 da intensidade. Este espectro tem o íon m/Z 43 (pico base), o íon molecular (m/Z 280 e 282), a perda de metila (m/Z 265 e 267) e um fragmento que corresponde à perda de 57 unidades de massa (m/Z 223 e 225), cuja proposta de fragmentação está apresentada no Esquema 86.



O espectro de IV (pág. 130) apresenta uma banda em 1723 cm^{-1} (estiramento da ligação C=O), uma banda em 1627 cm^{-1} (estiramento da ligação C=C) e as duas bandas em 1382 e 1372 cm^{-1} (vibração angular das ligações C-H).

5.4 – Cumarina 84

No espectro de RMN ^1H (pág. 131) da cumarina **84** (Figura 10), os sinais estão bem mais desblindados por causa do efeito do grupo nitro. O sinal do hidrogênio olefínico cai em 6,82 ppm e agora se apresenta como um simpleto. O sinal do hidrogênio aromático 6 aparece em 7,52 ppm com $J = 9,2\text{ Hz}$, característico de acoplamento *orto*. Os outros hidrogênios aromáticos caem juntos formando um multiplete em 8,41 ppm. O hidrogênio do centro quiral se mostra como um tripleto em 5,41 ppm, os hidrogênios metilênicos como multipletos em 4,65 e 3,88 ppm e as metilas da ponte como simpletos em 1,61 e 1,56 ppm. O sinal característico da função carboxila está presente no espectro de RMN ^{13}C (pág. 132), um carbono quaternário em 158,8 ppm.

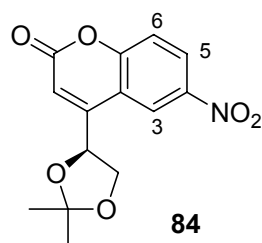
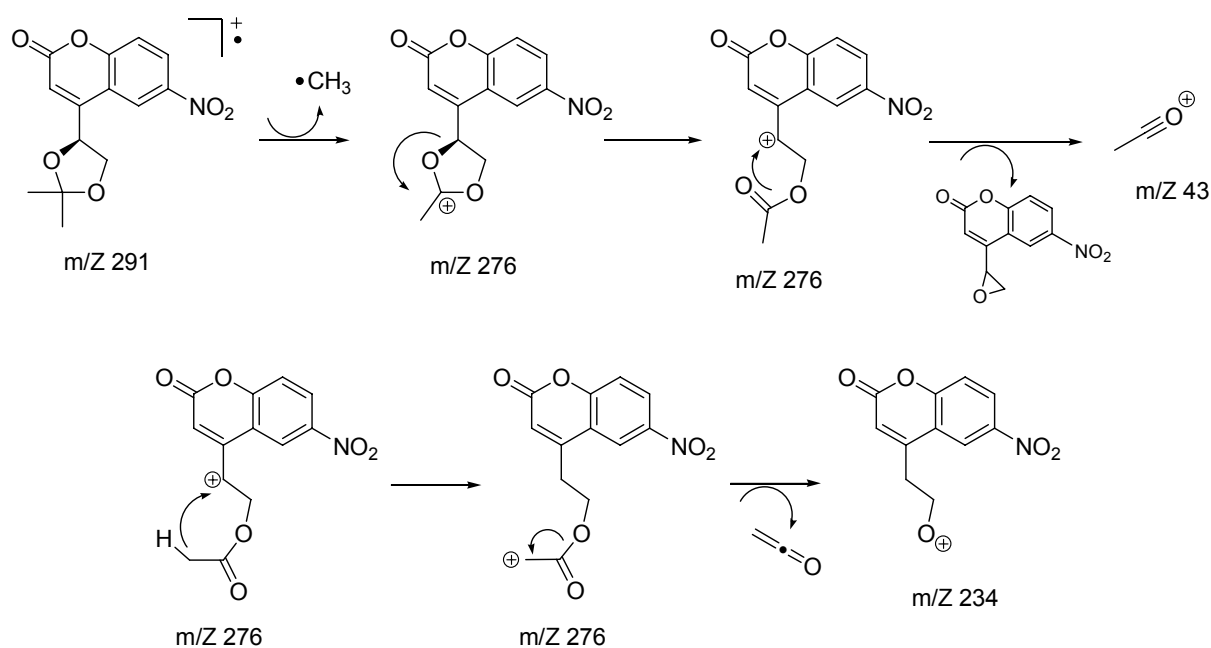


Figura 10: Estrutura da cumarina 84

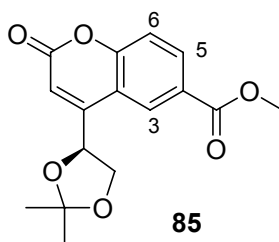
O espectro de massas (pág. 133) é semelhante aos das outras cumarinas. O pico base é o íon m/Z 43. Os outros principais picos são o íon molecular (m/Z 291), a perda de metila (m/Z 276) e um fragmento com perda de 57 unidades de massa (m/Z 234). A proposta de fragmentação para esta substância é mostrada no Esquema 87.

No espectro de IV (pág. 134), confirmando a estrutura, estão presentes as bandas típicas de estiramento C=O (1725 cm^{-1}), de estiramento C=C (1630 cm^{-1}) e de vibração angular das ligações C-H das metilas (1383 e 1373 cm^{-1}).

**Esquema 87: Proposta de fragmentação para a cumarina 84**

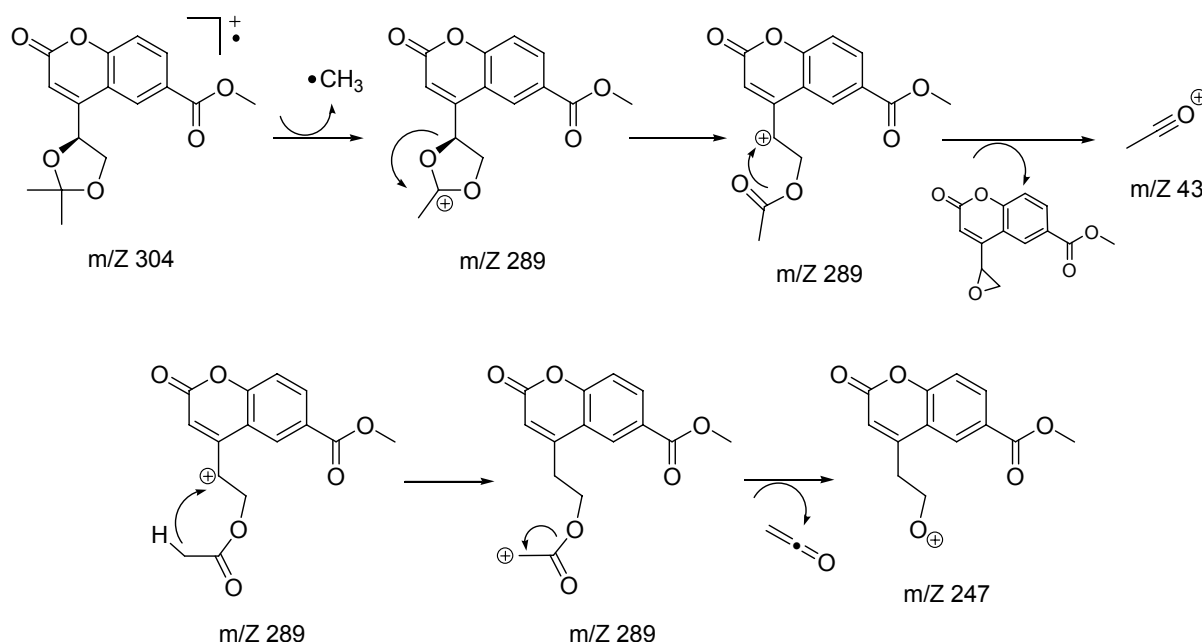
5.5 – Cumarina 85

A cumarina **85** (Tabela 9), no espectro de RMN ^1H (pág. 135), possui o sinal do hidrogênio olefínico em 6,76 ppm, um simpleto. Os sinais dos hidrogênios aromáticos encontram-se descritos na Tabela 9. H-3 é um duplete de $J = 1,8$ Hz em 8,13 ppm, H-5 um duplo duplete de $J = 8,7$ e $1,9$ Hz em 8,21 ppm e H-6 um duplete de $J = 8,6$ Hz em 7,32 ppm. O hidrogênio do centro quiral aparece como um tripleto de $J = 7$ Hz em 5,42 ppm. Os sinais em 4,65 e 3,82 correspondem ao metileno do anel dioxolana. O simpleto em 3,97 ppm se refere à metoxila e os em 1,59 e 1,55 ppm às metilas da ponte. O sinal do carbono carbonílico pode ser visto no espectro de RMN ^{13}C (pág. 136), é o sinal de um carbono quaternário com deslocamento de 165,4 ppm.

Tabela 9: Estrutura e sinais dos hidrogênios aromáticos da cumarina 85

Hidrogênio	Deslocamento químico (α)	multiplicidade	J
H-3	8,13 ppm	duplete	1,8 Hz
H-5	8,21 ppm	Duplo duplete	8,7 e 1,9 Hz
H-6	7,32 ppm	duplete	8,6 Hz

No espectro de massas (pág. 137) aparecem os mesmos picos das outras cumarinas: o íon m/Z 43 (pico base), o íon molecular (m/Z 304), a perda de metila (m/Z 289) e a perda de 57 (m/Z 247). A proposta de fragmentação para esta substância é mostrada no Esquema 88.

**Esquema 88: Proposta de fragmentação para a cumarina 85**

Este composto possui 2 grupos ésteres em sua estrutura e isto pode ser visto no espectro de infravermelho (pág. 138) através de 2 estiramentos de ligações C=O

(1736 e 1719 cm^{-1}). O estiramento da ligação C=C aparece em 1633 cm^{-1} e as vibrações angulares em 1387 e 1379 cm^{-1} .

5.6 – Cumarina 86

No espectro de RMN¹H (pág. 139) da cumarina **86** (Figura 11), o sinal do hidrogênio olefínico é visto como um duplete de $J = 1,2$ Hz em 6,8 ppm. Existe neste espectro um sinal característico da função aldeído, um simpleto em 9,99 ppm. O anel aromático só possui dois hidrogênios, eles são dupletos que caem em 7,6 e 7,51 ppm e possuem acoplamento meta de $J = 1,5$ Hz. Os outros sinais são: triplo duplete em 5,41 ppm (hidrogênio do centro quiral), duplos dupletos em 4,63 e 3,83 ppm (hidrogênios metilênicos) e simpletos em 4,05 ppm (metoxila), 1,59 e 1,55 ppm (metilas da ponte). O espectro de RMN ¹³C (pág. 140) mostra em 189,9 ppm o sinal de um CH correspondente à carbonila do aldeído e em 159,0 ppm um carbono quaternário referente à carboxila do anel cumarínico.

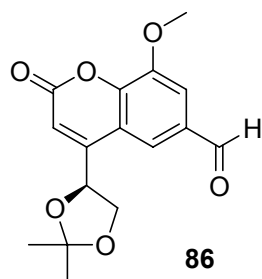
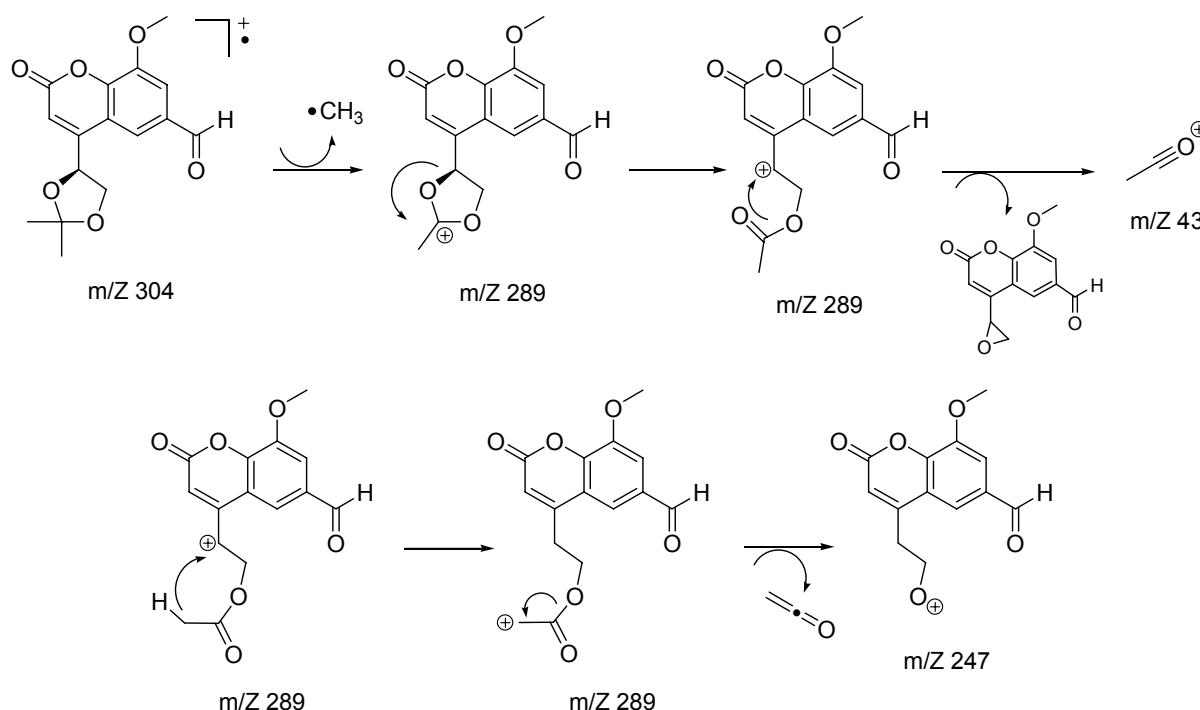


Figura 11: Estrutura da cumarina 86

No espectro de massas (pág. 141), observa-se o mesmo padrão de fragmentação (Esquema 89), o que mostra que ela ocorre, na maioria das vezes, na parte que é comum a todas as cumarinas, o anel dioxolana. Os picos presentes no espectro são: 43 (pico base), 304 (íon molecular), 289 (perda de metila) e 247 (perda de um fragmento de massa= 57).



Esquema 89: Proposta de fragmentação para a cumarina 86

Esta é outra molécula que apresenta 2 carbonilas em sua estrutura. No espectro de IV (pág. 142), seus estiramentos caem em 1724 e 1689 cm^{-1} . A absorção em 1629 cm^{-1} se refere ao estiramento da ligação C=C.

5.7 – Cumarina 87

O composto **87** (Figura 12) apresenta como sinal característico da cumarina um duplete de $J = 1,3 \text{ Hz}$ em 6,57 ppm no espectro de RMN ^1H (pág. 143). Os dois hidrogênios aromáticos, apesar de estarem em relação meta, não acoplam entre si e aparecem como simpletos em 7,23 e 7,07 ppm. Os outros sinais do espectro são: um multiplete em 5,44 ppm (hidrogênio do centro quiral), simpleto em 4,84 ppm (hidrogênio benzílico), multiplete em 4,65 ppm (hidrogênio da hidroxila e um dos hidrogênios metilênicos da ponte), simpleto em 3,94 ppm (hidrogênios da metoxila), duplo duplete em 3,74 ppm (outro hidrogênio metilênico da ponte) e simpletos em 1,54 e 1,5 ppm (metilas da ponte). No RMN ^{13}C (pág. 144), a carbonila cai em 162,7 ppm.

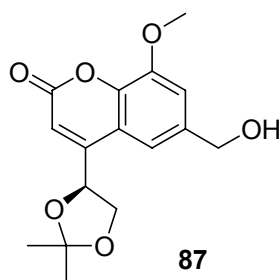
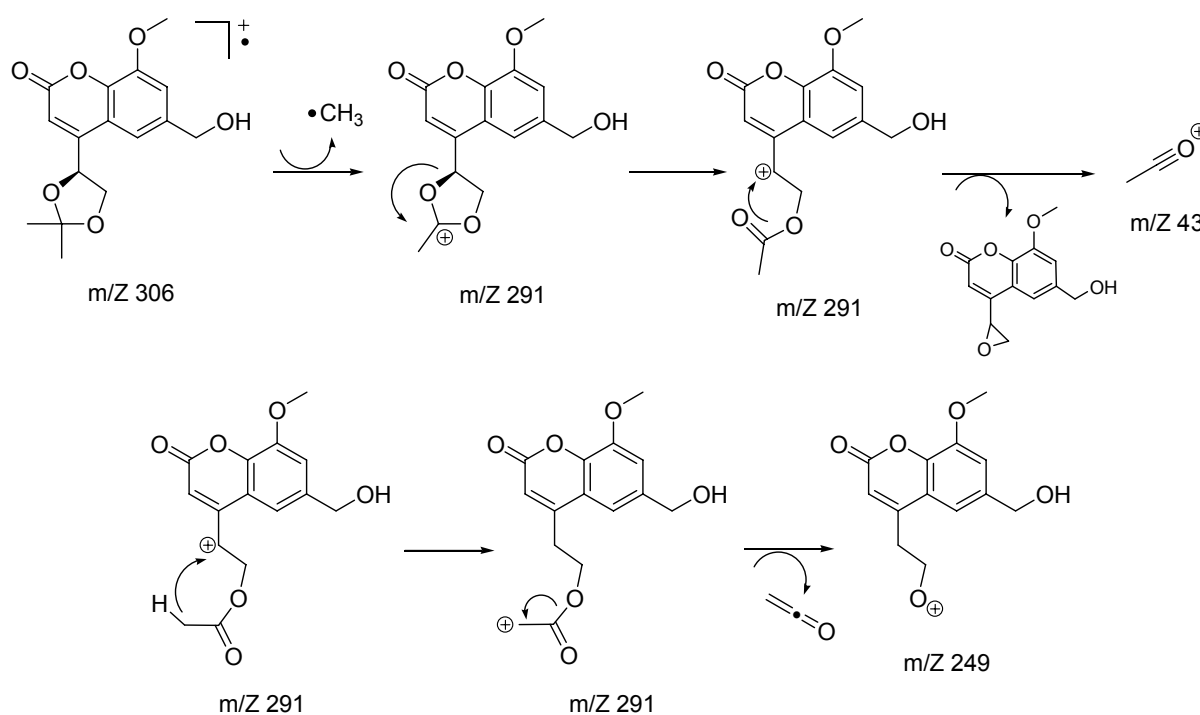


Figura 12: Estrutura da cumarina 87

A fragmentação proposta com base no espectro de massas (pág. 145) é mostrada no Esquema 90. O pico base é o íon m/Z 43. Nota-se a presença do íon molecular, cuja massa é m/Z 306. A perda de uma das metilas da ponte forma um íon oxônio estável de massa m/Z 291. Após a saída de mais um fragmento de 42 unidades, há a formação do íon m/Z 249.



Esquema 90: Proposta de fragmentação para a cumarina 87

O espectro de IV (pág. 146) apresenta, além das absorções comuns às outras cumarinas (1689 e 1612cm^{-1}), uma banda larga em 3425cm^{-1} , correspondente ao estiramento O-H do grupo álcool.

5.8 – Éster (*E*)-93

O éster (***E***)-93 (Figura 13) apresenta no espectro de RMN ^1H (pág. 155) os sinais relativos aos carbonos olefínicos. O hidrogênio do carbono α à carbonila é um duplo duplete de $J = 15,8$ (característico de geometria *E*) e 1,5 Hz em 6,36 ppm. O hidrogênio β à carbonila cai junto com um aromático em um multiplete em 7,18 ppm. Os hidrogênios aromáticos são os outros sinais entre 7,9 e 6,9 ppm. Os sinais entre 4,8 e 1,4 ppm correspondem aos hidrogênios do anel dioxolana e já foram discutidos para as outras moléculas.

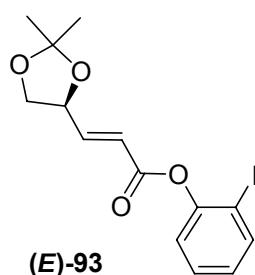


Figura 13: Estrutura do éster (*E*)-93

5.9 – Éster (*Z*)-93

No espectro de RMN ^1H (pág. 157) do éster (***Z***)-93 (Figura 14), podemos observar os sinais dos hidrogênios olefínicos com acoplamento compatível com a geometria *Z*. O hidrogênio do carbono β à carbonila é um duplo duplete de $J = 11,7$ e 6,6 Hz em 6,64 ppm, enquanto o α é duplo duplete de $J = 11,6$ e 1,5 Hz em 6,15 ppm. Os hidrogênios da porção aromática caem entre 7,9 e 6,9 ppm. Os sinais entre 5,6 e 1,3 ppm se referem aos hidrogênios da ponte dioxolana, já descritos anteriormente.

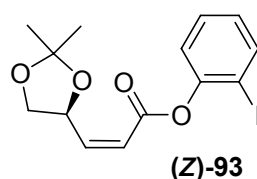


Figura 14: Estrutura do éster (*Z*)-93

5.10 – Mistura de produtos (Z)-94 e (E)-94

A reação de Heck intramolecular gerou uma mistura aproximadamente 1:1 de isômeros geométricos **(Z)-94** e **(E)-94** (Figura 15). O espectro de RMN ^1H (pág. 158) destes produtos mostra os sinais duplicados. Os sinais dos hidrogênios olefínicos, por acoplarem com o hidrogênio do centro quiral, aparecem como dupletos, um deles de $J = 7,6$ Hz em 7,04 ppm e o outro de $J = 7,3$ Hz em 6,97 ppm. Os hidrogênios aromáticos geram uma complexidade de sinais entre 8 e 7 ppm. Os hidrogênios dos centros quirais destes 2 isômeros caem bem separados, um quarteto de $J = 6,9$ Hz em 5,82 ppm e outro de $J = 7$ Hz em 5,34 ppm. Os multipletos, um entre 4,5 e 4,3 ppm e outro entre 3,9 e 3,7 ppm, correspondem aos hidrogênios metilênicos do anel dioxolana. Já as metilas da ponte isopropilidênica são os simpletos em: 1,53, 1,50, 1,49 e 1,45 ppm.

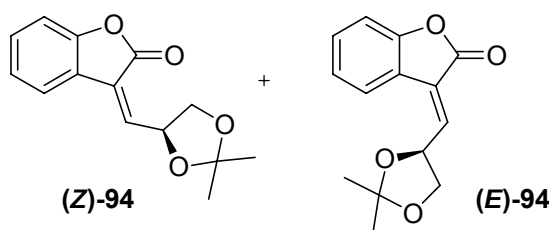


Figura 15: Estruturas dos produtos (Z)-94 e (E)-94

6 – CONCLUSÕES

Este trabalho permitiu concluir que a reação de Heck-lactonização a partir de enoatos e *orto*-iodofenóis é um método eficiente para a síntese de cumarinas.

O enoato (**Z**)-**60** (utilizado pela primeira vez em reações de Heck) e o crotonato de metila (**39**) são substratos compatíveis com esta reação e possibilitaram a obtenção dos produtos em rendimentos de até 90%.

As condições aquosas tornaram a metodologia ecologicamente mais correta e, na maioria das vezes, melhoraram os rendimentos químicos.

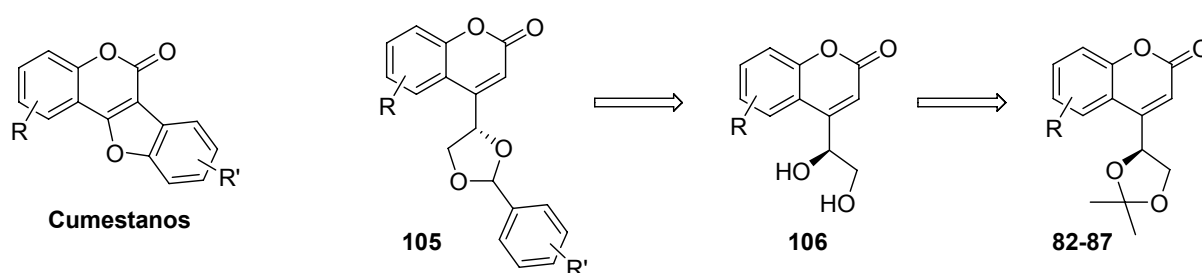
Os resultados das reações com o enoato de *terc*-butila (**Z**)-**92** e das reações intramoleculares corroboram com o mecanismo proposto para a reação, onde ocorre a reação de Heck seguida pela reação de ciclização.

As reações intramoleculares tiveram diferentes regiosseletividades dependendo das condições empregadas. A utilização de solventes orgânicos levou à obtenção das isoauronas (**Z**)-**94** e (**E**)-**94**, produtos da ciclização *exo*, enquanto o uso da água resultou na cumarina **82**.

7 – PERSPECTIVAS

Uma das perspectivas deste trabalho é testar a ação das cumarinas sintetizadas frente a alguns alvos biológicos. Alguns destes testes já vem sendo realizados contra vírus da hepatite C e como inibidores de bombas Na^+/K^+ ATPase.

Existe também a possibilidade do uso das cumarinas obtidas (**82-87**) como substratos para reações subseqüentes. Elas podem atuar como intermediários sintéticos de moléculas com o esqueleto **105**, que embora sejam abertas, são semelhantes aos cumestanos. As moléculas do tipo **105** viriam da benzoilação de produtos do tipo **106**, que, por sua vez, são provenientes da abertura da ponte isopropilidênica das cumarinas **82-87** (Esquema 91).



Esquema 91: Análise retrossintética de produtos de esqueleto 105 e sua similaridade com cumestanos

Várias atividades biológicas são atribuídas aos cumestanos. Dentre estas, podem ser citadas a ação contra veneno de cobra (da Silva, A. J. M. *et al.*, 2001), a redução do risco de câncer (Horn-Ross *et al.*, 2000), a atividade anti-hepatotóxica (Wagner *et al.*, 1986), atividade contra infecções virais (Singh *et al.*, 2001), ação na Na^+/K^+ ATPase (Pôças *et al.*, 2007) e como ligantes para receptores benzodiazepínicos (Pôças *et al.*, 2006).

8 - EXPERIMENTAL

8.1 – Materiais e métodos

Os reagentes disponíveis comercialmente foram empregados diretamente, sem qualquer purificação. Os enoatos quirais **(Z)-60** e **(E)-60**, derivados do D(+)-manitol, e os *orto*-iodofenóis **62-66**, foram preparados conforme descrito na literatura (Ferreira *et al.*, 2004 e da Silva *et al.*, 2008).

As reações de Heck foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio e a temperatura do meio reacional foi mantida através de aquecimento com banho de grafite.

As análises das reações foram feitas por cromatografia em camada fina utilizando cromatofolhas de alumínio com gel de sílica 60 F254. A revelação foi realizada através de luz ultravioleta.

Quando necessário, os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando como fase estacionária sílica gel de 0,040-0,063 mm, ou por placa preparativa, empregando como fase estacionária uma mistura de sílica : gesso 5:1.

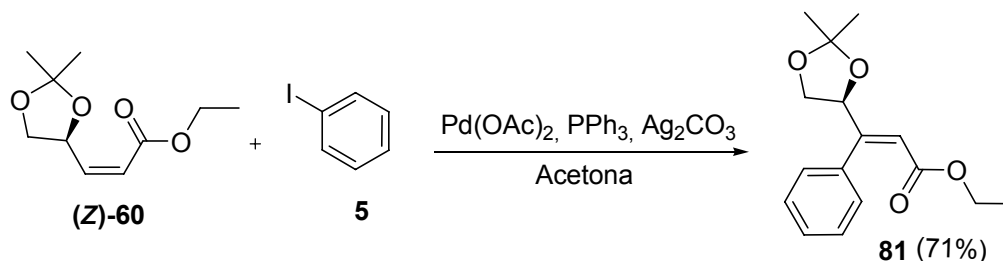
Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em um aparelho Varian Gemini 200 em clorofórmio ou metanol deuterados. Os valores dos deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm em referência ao tetrametilsilano (TMS) para o RMN ^1H e ao sinal do clorofórmio ou do metanol para o RMN ^{13}C . As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz.

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos por impacto de elétrons a 70 eV em um aparelho GC-MS Micromass MM12F, com coluna ZB-5ms. As condições empregadas na cromatografia foram: temperatura do injetor: 270°C; temperatura da interface: 230°C; programação de temperatura da coluna: 60°C a 290°C elevando-se a temperatura 10°C por minuto.

Os espectros de IV foram obtidos em pastilha de KBr, em aparelho FTIR – Perkin Elmer modelo Spectrum One.

8.2 – Procedimentos para a preparação dos compostos

8.2.1 - Reação de Heck entre (Z)-60 e 5. Síntese do éster 81 na presença de Pd(OAc)₂, PPh₃ e Ag₂CO₃ em acetona:



Uma mistura de iodobenzeno (**5**; 51 mg; 0,25 mmol), enoato ((**Z**)-**60**; 150 mg; 0,75 mmol), acetato de paládio (5,6 mg; 0,025 mmol), trifenilfosfina (13,1 mg; 0,05 mmol) e carbonato de prata (207 mg; 0,75 mmol) em acetona (15 ml) foi agitada a 70°C por 40 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após este tempo, a mistura foi resfriada, filtrada em celite e eluída com acetato de etila. A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado. A massa residual foi purificada em coluna cromatográfica de sílica flash (AcOEt/Hex 3:97) resultando em um óleo amarelo (**81**) com 71 % de rendimento.

FM: C₁₆H₂₀O₄

PM: 276 g/mol

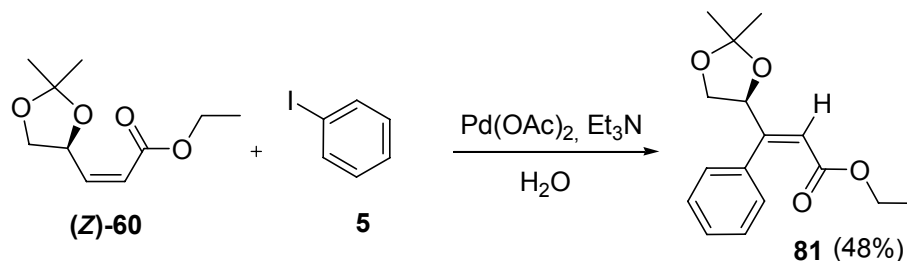
α_D : -5,88 (c = 1,02; CHCl₃)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,35 (m, 3 H, ArH); 7,16 (m, 2 H, ArH); 6,29 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, =CH); 4,83 (td, J = 7,1 e 1,5 Hz, 1 H, CH); 4,00 (m, 3 H, CH₂ e OCH₂); 3,67 (dd, J = 8,2 e 7,5 Hz, 1 H, CH₂); 1,47 (s, 3 H, CH₃); 1,43 (s, 3 H, CH₃); 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 165,8 (C); 155,1 (C); 136,7 (C); 128,0 (CH); 127,3 (CH); 116,7 (CH); 110,3 (C); 78,6 (CH); 68,6 (CH₂); 59,8 (CH₂); 26,1 (CH₃); 25,7 (CH₃); 13,8 (CH₃).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 1727; 1652; 1381; 1372.

8.2.2 - Reação de Heck entre (Z)-60 e 5. Síntese do éster 81 na presença de Pd(OAc)₂ e Et₃N em H₂O:



Uma mistura de acetato de paládio (5,6 mg; 0,025 mmol), enoato ((Z)-60; 150 mg; 0,75 mmol), iodobenzeno (5; 51 mg; 0,25 mmol) e trietilamina (0,104 mL; 0,75 mmol) em H₂O (10 ml) foi agitada a 80°C por 40 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento da mistura reacional, H₂O (10 ml) foi adicionada e ela foi extraída com acetato de etila (4 x 30 mL). A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro e filtrada em celite. O solvente foi removido e a massa residual purificada em coluna cromatográfica de sílica flash (AcOEt/Hex 3:97) resultando em um óleo amarelo com 48 % de rendimento.

FM: C₁₆H₂₀O₄

PM: 276 g/mol

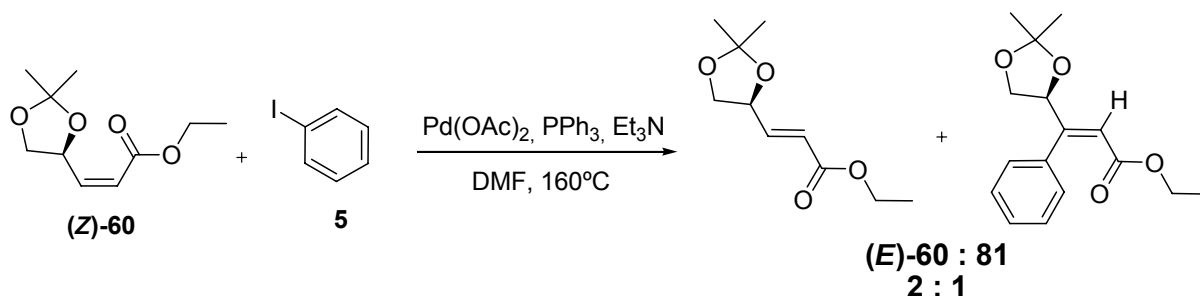
α_D : -5,88° (c = 1,02; CHCl₃)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,35 (m, 3 H, ArH); 7,16 (m, 2 H, ArH); 6,29 (d, J = 1,5 Hz, 1 H, =CH); 4,83 (td, J = 7,1 e 1,5 Hz, 1 H, CH); 4,00 (m, 3 H, CH₂ e OCH₂); 3,67 (dd, J = 8,2 e 7,5 Hz, 1 H, CH₂); 1,47 (s, 3 H, CH₃); 1,43 (s, 3 H, CH₃); 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 165,8 (C); 155,1 (C); 136,7 (C); 128,0 (CH); 127,3 (CH); 116,7 (CH); 110,3 (C); 78,6 (CH); 68,6 (CH₂); 59,8 (CH₂); 26,1 (CH₃); 25,7 (CH₃); 13,8 (CH₃).

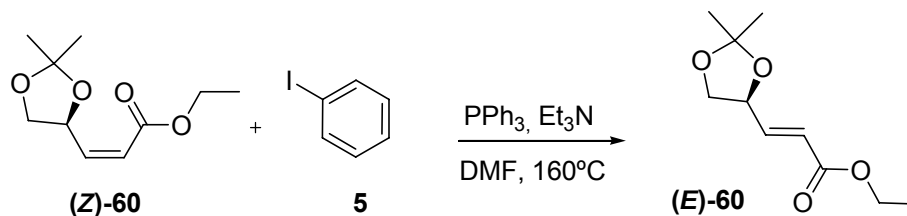
IV (KBr), ν (cm⁻¹): 1727; 1652; 1381; 1372.

8.2.3 - Reação de Heck entre (Z)-60 e 5 na presença de Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e PPh₃ em DMF. Obtenção de uma mistura do aduto de Heck com o produto de isomerização de (Z)-60 em (E)-60:



Uma mistura de iodobenzeno (**5**; 57,6 mg; 0,28 mmol), enoato ((**Z**)-**60**; 169,4 mg; 0,85 mmol), acetato de paládio (6,3 mg; 0,028 mmol), trifenilfosfina (14,8 mg; 0,056 mmol) e trietilamina (0,117 mL; 0,85 mmol) em DMF (15 ml) foi agitada a 160°C por 40 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após este tempo, a mistura foi resfriada, filtrada em celite e eluída com acetato de etila. A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado, dando origem a uma mistura inseparável de proporção 2:1 do enoato (**E**)-**60** e do produto **81**.

8.2.4 - Reação de Heck entre (Z)-60 e 5 na ausência de Pd(OAc)₂. Isomerização de (Z)-60 em (E)-60:



Uma mistura de iodobenzeno (**5**; 58,3 mg; 0,285 mmol), enoato ((**Z**)-**60**; 171,5 mg; 0,86 mmol), trifenilfosfina (15 mg; 0,057 mmol) e trietilamina (0,119 mL; 0,86 mmol) em DMF (15 ml) foi agitada a 160°C por 40 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após este tempo, a mistura foi resfriada, filtrada em celite e eluída com acetato de etila. A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado, dando origem a (**E**)-**60**.

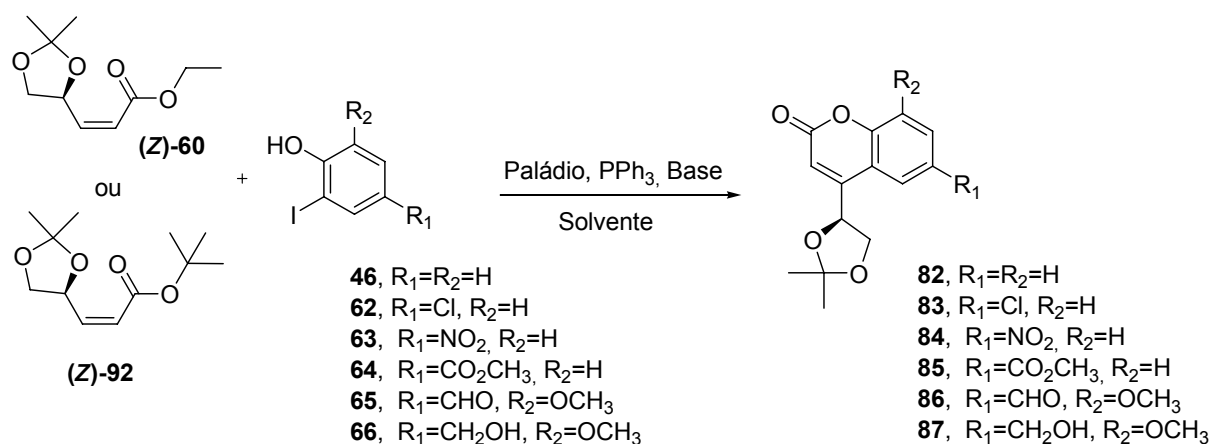
Enoato (**E**)-60

FM: C₁₀H₁₆O₄

PM: 200 g/mol

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,88 (dd, *J* = 15,6 e 5,6 Hz, 1 H, =CH); 6,10 (dd, *J* = 15,6 e 1,5 Hz, 1 H, =CH); 4,67 (m, 1 H, CH); 4,20 (m, 3 H, CH₂ e OCH₂); 3,68 (dd, *J* = 8,3 e 7,1 Hz, 1 H, CH₂); 1,45 (s, 3 H, CH₃); 1,41 (s, 3 H, CH₃); 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, CH₃).

8.2.5 - Procedimento geral para a síntese de cumarinas em solventes orgânicos:



Uma mistura de *orto*-iodofenol (0,25 mmol), enoato (0,75 mmol), paládio (0,025 mmol), trifenilfosfina (13,1 mg; 0,05 mmol) e base (0,75 mmol) em 15 mL de solvente foi agitada a 70°C por 40 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após este tempo, a mistura foi resfriada, filtrada em celite e eluída com acetato de etila. A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado. A massa residual foi purificada em coluna cromatográfica de sílica flash.

Iodofenol	Enoato	Catalisador	Ligante	Base	Solvente	Rend
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	PPh ₃ ; 13,1 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 126 mg	DMF-Ref	46 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	PPh ₃ ; 13,1 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 126 mg	Acetona	66 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	PPh ₃ ; 13,1 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	68%
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	PdCl ₂ ; 4,4 mg	PPh ₃ ; 13,1 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	7 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	PPh ₃ ; 13,1 mg	K ₂ CO ₃ ; 103,5 mg	DMF-Ref	M. P.
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 2,8 mg	PPh ₃ ; 6,6 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	66 %

46 ; 110 mg	(Z)-60 ; 300 mg	Pd(OAc) ₂ ; 1,1 mg	PPh ₃ ; 2,6 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 414 mg	Acetona	18 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(PPh ₃) ₄ ; 28,9 mg	-	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	62 %
46 ; 110 mg	(Z)-60 ; 300 mg	Pd(OAc) ₂ ; 0,11 mg	PPh ₃ ; 0,26 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 414 mg	Acetona	4 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 2,8 mg	PPh ₃ ; 6,6 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 69 mg	Acetona	53 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	PPh ₃ ; 13,1 mg	Et ₃ N; 0,104 mL	Acetona	41 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	-	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	48 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(PPh ₃) ₄ ; 14,5 mg	-	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	50 %
46 ; 62,6 mg	(Z)-60 ; 171 mg	Pd(OAc) ₂ ; 1,6 mg	PPh ₃ ; 3,7 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 236 mg	Acetona	23 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	PPh ₃ ; 13,1 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	DMF- 70°C	50 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	PPh ₃ ; 13,1 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	CH ₃ CN- 70°C	M. P.
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 75 mg	Pd(OAc) ₂ ; 2,8 mg	PPh ₃ ; 6,6 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	53 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	-	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	CH ₃ CN - 70°C	M. P.
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	-	Et ₃ N; 0,104 mL	Acetona	43 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	PPh ₃ ; 13,1 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 13, 8 mg; K ₂ CO ₃ ; 103,5 mg	Acetona	24 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd-C; 26,6 mg	-	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	M. P. 1
46 ; 55	(Z)-60 ;	Pd(OAc) ₂ ;	PPh ₃ ;	Et ₃ N; 0,104	DMF-	39 %

mg	150 mg	5,6 mg	13,1 mg	mL	70°C	
46 ; 55 mg	(Z)-92 ; 171 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	PPh ₃ ; 13,1 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	42 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 2,8 mg	-	NaHCO ₃ ; 73,5 mg	DMF- 70°C	44 % ²
62 ; 63,6 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 2,8 mg	PPh ₃ ; 6,6 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	23 %
63 ; 66,3 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 2,8 mg	PPh ₃ ; 6,6 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	68 %
64 ; 69,5 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 2,8 mg	PPh ₃ ; 6,6 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	52 %
65 ; 69,5 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 2,8 mg	PPh ₃ ; 6,6 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	traço s
65 ; 69,5 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(PPh ₃) ₄ ; 28,9 mg	-	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	M. P.
66 ; 70 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 2,8 mg	PPh ₃ ; 6,6 mg	Ag ₂ CO ₃ ; 207 mg	Acetona	M. P.

¹Foi utilizado o aditivo brometo de tetrabutilamônio (0,25 mmol; 80,5 mg). ²Foi utilizado o aditivo cloreto de tetrabutilamônio (0,25 mmol; 70,8 mg).

Cumarina 82

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 10:90

FM: C₁₄H₁₄O₄

PM: 246 g/mol

α_D : +107° (c = 1,0; CHCl₃)

Ponto de Fusão: 132-135°C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,55 (m, 1 H, ArH); 7,34 (m, 3 H, ArH); 6,72 (d, J = 1,2 Hz, 1 H, =CH); 5,39 (td, J = 7,0 e 1,2 Hz, 1 H, CH); 4,59 (dd, J = 8,3 e 7,2 Hz, 1 H, CH₂); 3,80 (dd, J = 8,3 e 6,9 Hz, 1 H, CH₂); 1,57 (s, 3 H, CH₃); 1,53 (s, 3 H, CH₃).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 160,5 (C); 153,5 (C); 153,3 (C); 131,7 (CH); 124,2 (CH); 123,1 (CH); 117,3 (CH); 117,0 (C); 111,5 (CH); 110,4 (C); 73,0 (CH); 69,3 (CH_2); 25,9 (CH_3); 25,1 (CH_3).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 1721; 1631; 1381; 1371.

Cumarina 83

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 5:95

FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}_4$

PM: 280,5 g/mol

Ponto de Fusão: 129-130°C

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,50 (dd, $J = 8,8$ e $2,3$ Hz, 1 H, ArH); 7,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H, ArH); 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H, ArH); 6,73 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H, =CH); 5,31 (td, $J = 6,9$ e $1,2$ Hz, 1 H, CH); 4,59 (dd, $J = 8,4$ e $7,2$ Hz, 1 H, CH_2); 3,81 (dd, $J = 8,4$ e $6,7$ Hz, 1 H, CH_2); 1,57 (s, 3 H, CH_3); 1,53 (s, 3 H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 159,9 (C); 152,3 (C); 152,0 (C); 131,7 (CH); 129,7 (C); 122,9 (CH); 118,8 (CH); 118,3 (C); 112,8 (CH); 110,7 (C); 72,9 (CH); 69,2 (CH_2); 26,0 (CH_3); 25,1 (CH_3).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 1723; 1627; 1382; 1372.

Cumarina 84

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 10:90

FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_6$

PM: 291 g/mol

Ponto de Fusão: 153-157°C

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,41 (m, 2 H, ArH); 7,52 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H, ArH); 6,82 (s, 1 H, =CH); 5,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H, CH); 4,65 (m, 1 H, CH_2); 3,88 (m, 1 H, CH_2); 1,61 (s, 3 H, CH_3); 1,56 (s, 3 H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 158,8 (C); 157,2 (C); 152,5 (C); 143,7 (C); 126,5 (CH); 119,8 (CH); 118,5 (CH); 117,3 (C); 113,9 (CH); 111,1 (C); 73,0 (CH); 69,0 (CH_2); 25,9 (CH_3); 24,9 (CH_3).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 1725; 1630; 1383; 1373.

Cumarina 85

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 10:90

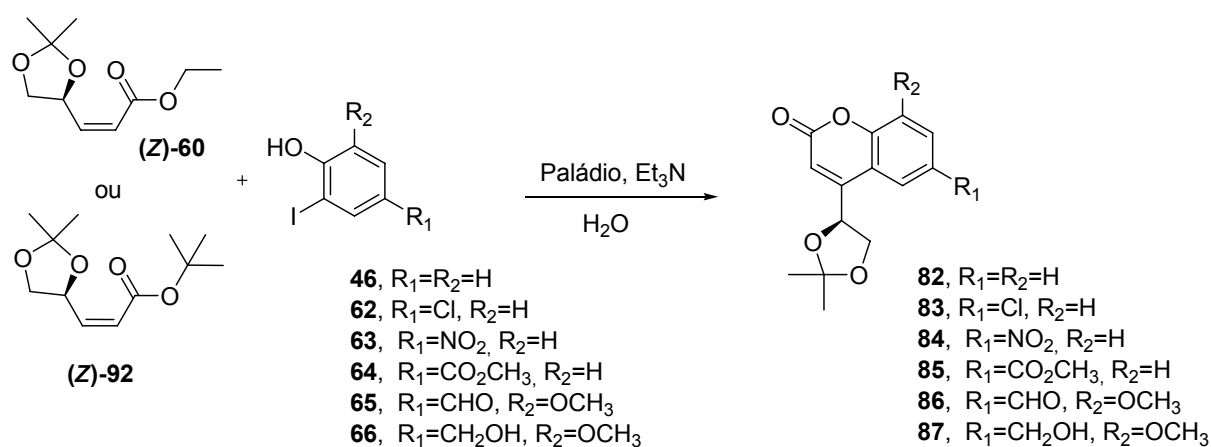
FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$

PM: 304 g/mol

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,21 (dd, $J = 8,7$ e $1,9$ Hz, 1 H, ArH); 8,13 (d, $J = 1,8$ Hz 1 H, ArH); 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, ArH); 6,76 (s, 1 H, $=\text{CH}$); 5,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H, CH); 4,65 (m, 1 H, CH_2); 3,97 (s, 3 H, OCH_3); 3,82 (m, 1 H, CH_2); 1,59 (s, 3 H, CH_3); 1,55 (s, 3 H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165,4 (C); 159,8 (C); 156,4 (C); 153,2 (C); 132,7 (CH); 126,2 (C); 125,4 (CH); 117,6 (CH); 117,0 (C); 112,4 (CH); 110,7 (C); 73,0 (CH); 69,3 (CH_2); 52,5 (CH_3); 25,9 (CH_3); 25,2 (CH_3).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 1736; 1719; 1633; 1387; 1379.

8.2.6 - Procedimento geral para a síntese de cumarinas em H₂O:

Uma mistura de paládio (0,025 mmol), enoato (0,75 mmol), *orto*-iodofenol (0,25 mmol) e trietilamina (0,104 mL; 0,75 mmol) em H₂O (10 ml) foi agitada a 80°C por 40 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento da mistura reacional, H₂O (10 ml) foi adicionada e ela foi extraída com acetato de etila (4 x 30 mL). A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro e filtrada em celite. O solvente foi removido e a massa residual purificada em coluna cromatográfica de sílica flash.

Iodofenol	Enoato	Catalisador	Aditivo	Et ₃ N	Rend
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	-	0,104 mL	71 %
46 ; 110 mg	(Z)-60 ; 300 mg	Pd(OAc) ₂ ; 1,1 mg	-	0,208 mL	73 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(PPh ₃) ₄ ; 28,9 mg	-	0,104 mL	48 %
46 ; 55 mg	(Z)-92 ; 171 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	-	0,104 mL	56 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	TBAB; 80,5 mg	0,104 mL	71 %
46 ; 55 mg	(Z)-60 ; 150 mg	PdCl ₂ ; 4,4 mg	-	0,104 mL	81 %
46 ; 110 mg	(Z)-60 ; 300	PdCl ₂ ; 0,9 mg	-	0,208 mL	84 %

	mg				
62 ; 63,6 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	-	0,104 mL	78 %
63 ; 66,3 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	-	0,104 mL	59 %
64 ; 69,5 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	-	0,104 mL	50 %
65 ; 69,5 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	-	0,104 mL	31 %
66 ; 70 mg	(Z)-60 ; 150 mg	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	-	0,104 mL	53 %
62 ; 127,3 mg	(Z)-60 ; 300 mg	PdCl ₂ ; 0,9 mg	-	0,208 mL	90 %
63 ; 132,5 mg	(Z)-60 ; 300 mg	PdCl ₂ ; 0,9 mg	-	0,208 mL	51 %

Cumarina 82

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 10:90

FM: C₁₄H₁₄O₄

PM: 246 g/mol

α_D : +107° (c = 1,0; CHCl₃)

Ponto de Fusão: 132-135°C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,55 (m, 1 H, ArH); 7,34 (m, 3 H, ArH); 6,72 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H, =CH); 5,39 (td, *J* = 7,0 e 1,2 Hz, 1 H, CH); 4,59 (dd, *J* = 8,3 e 7,2 Hz, 1 H, CH₂); 3,80 (dd, *J* = 8,3 e 6,9 Hz, 1 H, CH₂); 1,57 (s, 3 H, CH₃); 1,53 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 160,5 (C); 153,5 (C); 153,3 (C); 131,7 (CH); 124,2 (CH); 123,1 (CH); 117,3 (CH); 117,0 (C); 111,5 (CH); 110,4 (C); 73,0 (CH); 69,3 (CH₂); 25,9 (CH₃); 25,1 (CH₃).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 1721; 1631; 1381; 1371.

Cumarina 83

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 5:95

FM: $C_{14}H_{13}ClO_4$

PM: 280,5 g/mol

Ponto de Fusão: 129-130°C

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7,50 (dd, $J = 8,8$ e $2,3$ Hz, 1 H, ArH); 7,38 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H, ArH); 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H, ArH); 6,73 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H, =CH); 5,31 (td, $J = 6,9$ e $1,2$ Hz, 1 H, CH); 4,59 (dd, $J = 8,4$ e $7,2$ Hz, 1 H, CH_2); 3,81 (dd, $J = 8,4$ e $6,7$ Hz, 1 H, CH_2); 1,57 (s, 3 H, CH_3); 1,53 (s, 3 H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 159,9 (C); 152,3 (C); 152,0 (C); 131,7 (CH); 129,7 (C); 122,9 (CH); 118,8 (CH); 118,3 (C); 112,8 (CH); 110,7 (C); 72,9 (CH); 69,2 (CH_2); 26,0 (CH_3); 25,1 (CH_3).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 1723; 1627; 1382; 1372.

Cumarina 84

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 10:90

FM: $C_{14}H_{13}NO_6$

PM: 291 g/mol

Ponto de Fusão: 153-157°C

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,41 (m, 2 H, ArH); 7,52 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H, ArH); 6,82 (s, 1 H, =CH); 5,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H, CH); 4,65 (m, 1 H, CH_2); 3,88 (m, 1 H, CH_2); 1,61 (s, 3 H, CH_3); 1,56 (s, 3 H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 158,8 (C); 157,2 (C); 152,5 (C); 143,7 (C); 126,5 (CH); 119,8 (CH); 118,5 (CH); 117,3 (C); 113,9 (CH); 111,1 (C); 73,0 (CH); 69,0 (CH_2); 25,9 (CH_3); 24,9 (CH_3).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 1725; 1630; 1383; 1373.

Cumarina 85

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 10:90

FM: $C_{16}H_{16}O_6$

PM: 304 g/mol

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,21 (dd, $J = 8,7$ e $1,9$ Hz, 1 H, ArH); 8,13 (d, $J = 1,8$ Hz 1 H, ArH); 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, ArH); 6,76 (s, 1 H, =CH); 5,42 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H, CH); 4,65 (m, 1 H, CH_2); 3,97 (s, 3 H, OCH_3); 3,82 (m, 1 H, CH_2); 1,59 (s, 3 H, CH_3); 1,55 (s, 3 H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 165,4 (C); 159,8 (C); 156,4 (C); 153,2 (C); 132,7 (CH); 126,2 (C); 125,4 (CH); 117,6 (CH); 117,0 (C); 112,4 (CH); 110,7 (C); 73,0 (CH); 69,3 (CH_2); 52,5 (CH_3); 25,9 (CH_3); 25,2 (CH_3).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 1736; 1719; 1633; 1387; 1379.

Cumarina 86

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 20:80

FM: $C_{16}H_{16}O_6$

PM: 304 g/mol

Ponto de Fusão: 193-197°C

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 9,99 (s, 1 H, CHO); 7,60 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H, ArH); 7,51 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H, ArH); 6,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H, =CH); 5,41 (td, $J = 6,9$ e $1,3$ Hz, 1 H, CH); 4,63 (dd, $J = 8,3$ e $7,1$ Hz, 1 H, CH_2); 4,05 (s, 3 H, OCH_3); 3,83 (dd, $J = 8,4$ e $6,7$ Hz, 1 H, CH_2); 1,59 (s, 3 H, CH_3); 1,55 (s, 3 H, CH_3).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 189,9 (CH); 159,0 (C); 153,2 (C); 148,6 (C); 147,7 (C); 132,3 (C); 118,4 (CH); 117,9 (C); 112,9 (CH); 111,5 (CH); 110,9 (C); 73,1 (CH); 69,3 (CH_2); 56,4 (CH_3); 26,0 (CH_3); 25,1 (CH_3).

IV (KBr), ν (cm^{-1}): 1724; 1689; 1629.

Cumarina 87

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 50:50

FM: C₁₆H₁₈O₆

PM: 306 g/mol

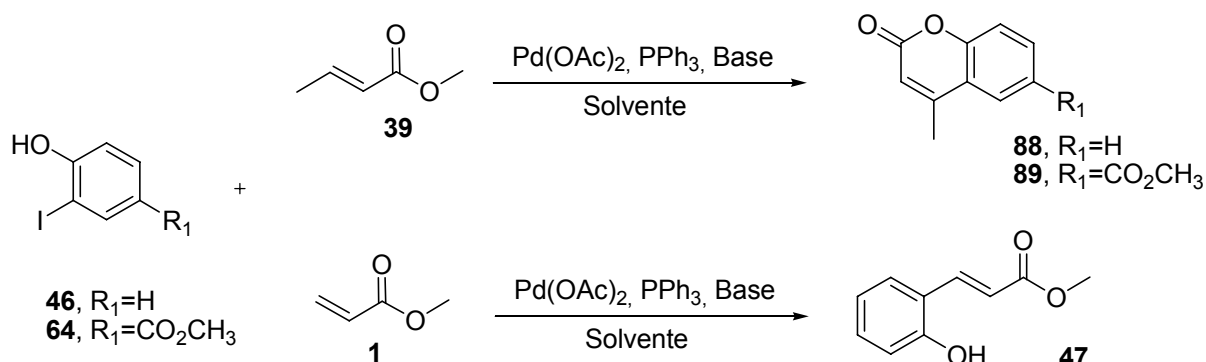
Ponto de Fusão: 138-142°C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,23 (s, 1 H, ArH); 7,07 (s, 1 H, ArH); 6,57 (d, J = 1,3 Hz, 1 H, =CH); 5,44 (m, 1 H, CH); 4,84 (s, 2 H, CH₂OH); 4,65 (m, 2 H, OH e CH₂); 3,94 (s, 3 H, OCH₃); 3,74 (dd, J = 8,4 e 6,6 Hz, 1 H, CH₂); 1,54 (s, 3 H, CH₃); 1,50 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162,7 (C); 156,9 (C); 148,9 (C); 143,7 (C); 140,0 (C); 118,8 (C); 113,9 (CH); 113,8 (CH); 111,8 (CH); 111,7 (C); 74,6 (CH); 70,7 (CH₂); 64,5 (CH₂); 56,8 (CH₃); 26,5 (CH₃); 25,5 (CH₃).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 3425; 1689; 1612.

8.2.7 - Procedimento geral para a síntese de **88**, **89** e **47** em solventes orgânicos:



Uma mistura de *orto*-iodofenol (0,25 mmol), enoato (1,25 mmol), acetato de paládio (5,6 mg; 0,025 mmol), trifenilfosfina (13,1 mg; 0,05 mmol) e base (0,75 mmol) em solvente (15 ml) foi agitada a 70°C sob atmosfera de nitrogênio. Depois de 20 h, mais enoato (1,25 mmol) foi adicionado e a reação foi mantida sob agitação e refluxo por mais 20 h. Após este tempo, a mistura foi resfriada, filtrada em celite e eluída com acetato de etila. A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado. A massa residual foi purificada em coluna cromatográfica de sílica flash dando origem a 25 mg de **88** (63 %), 21 mg de **89** (39%) ou 8 mg de **47** (18 %).

Iodofenol	Enoato	Catalisador	Ligante	Base	Solvente	Rend
46 ; 55 mg	1 ; 0,07 mL	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$; 2,8 mg	PPh_3 ; 6,6 mg	Ag_2CO_3 ; 207 mg	Acetona	18 %
46 ; 55 mg	39 ; 0,08 mL	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$; 5,6 mg	PPh_3 ; 13,1 mg	Ag_2CO_3 ; 207 mg	Acetona	33 %
46 ; 55 mg	39 ; 0,265 mL	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$; 5,6 mg	PPh_3 ; 13,1 mg	Ag_2CO_3 ; 207 mg	Acetona	63%
46 ; 220 mg	1 ; 0,27 mL	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$; 22,4 mg	-	Et_3N ; 0,104 mL	CH_3CN	100 %
64 ; 69,5 mg	39 ; 0,265 mL	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$; 5,6 mg	PPh_3 ; 13,1 mg	Ag_2CO_3 ; 207 mg	Acetona	39 %
46 ; 55 mg	39 ; 0,265 mL	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$; 5,6 mg	-	Ag_2CO_3 ; 207 mg	Acetona	11 %

Cumarina 88

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 5:95

FM: $C_{10}H_8O_2$

PM: 160 g/mol

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H, ArH); 7,52 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H, ArH); 7,33 (m, 2 H, ArH); 6,31 (s, 1 H, =CH); 2,45 (s, 3 H, CH_3).

Cumarina 89

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 10:90

FM: $C_{12}H_{10}O_4$

PM: 218 g/mol

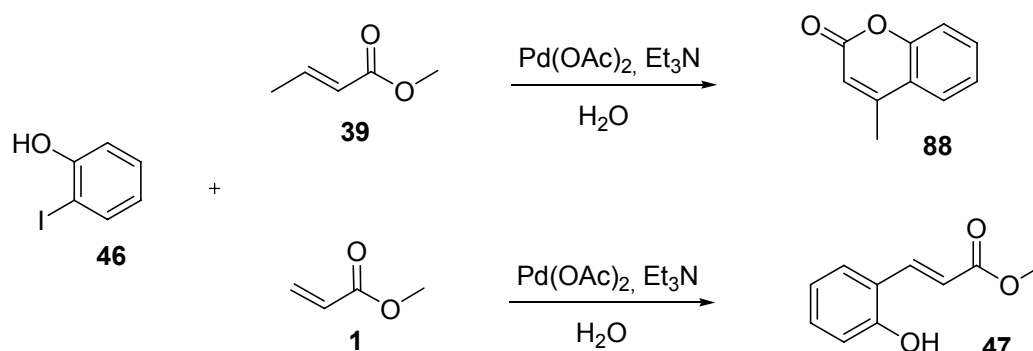
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 8,32 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, ArH); 8,20 (dd, $J = 8,6$ e 2 Hz, 1 H, ArH); 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, ArH); 6,36 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H, =CH); 3,97 (s, 3 H, OCH_3); 2,51 (d, $J = 1,3$ Hz, 3 H, CH_3).

Cinamato 47

FM: $C_{10}H_{10}O_3$

PM: 178 g/mol

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7,99 (d, $J = 16,1$ Hz, 1 H, =CH); 7,47 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H, ArH); 7,21 (m, 1 H, ArH); 6,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H, ArH); 6,60 (d, $J = 16,1$ Hz, 1 H, =CH); 5,05 (s, 1 H, OH); 3,77 (s, 3 H, OCH_3).

8.2.8 - Procedimento geral para a síntese de **88** e **47** em H₂O:

Uma mistura de acetato de paládio (5,6 mg; 0,025 mmol), enoato (crotonato de metila: 0,132 mL; 1,25 mmol ou acrilato de metila: 0,112 mL; 1,25 mmol), *orto*-iodofenol (**46**; 55 mg; 0,25 mmol) e trietilamina (0,104 mL; 0,75 mmol) em H₂O (10 ml) foi agitada a 80°C por 20 horas sob atmosfera de nitrogênio. Mais enoato (crotonato de metila: 0,132 mL; 1,25 mmol ou acrilato de metila: 0,112 mL; 1,25 mmol) foi adicionado e a reação mantida por mais 20 h. Após resfriamento da mistura reacional, H₂O (10 ml) foi adicionada e ela foi extraída com acetato de etila (4 x 30 mL). A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro e filtrada em celite. O solvente foi removido e a massa residual purificada em coluna cromatográfica de sílica flash levando a obtenção de 17,7 mg de **88** (44 %) ou 5 mg de **47** (11 %).

Iodofenol	Enoato	Catalisador	Et ₃ N	Rend
46 ; 55 mg	1 ; 0,225 mL	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	0,104 mL	11 %
46 ; 55 mg	39 ; 0,265 mL	Pd(OAc) ₂ ; 5,6 mg	0,104 mL	44 %

Cumarina **88**

Eluente da cromatografia em coluna: AcOEt-Hex 5:95

FM: C₁₀H₈O₂

PM: 160 g/mol

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H, ArH); 7,52 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H, ArH); 7,33 (m, 2 H, ArH); 6,31 (s, 1 H, =CH); 2,45 (s, 3 H, CH_3).

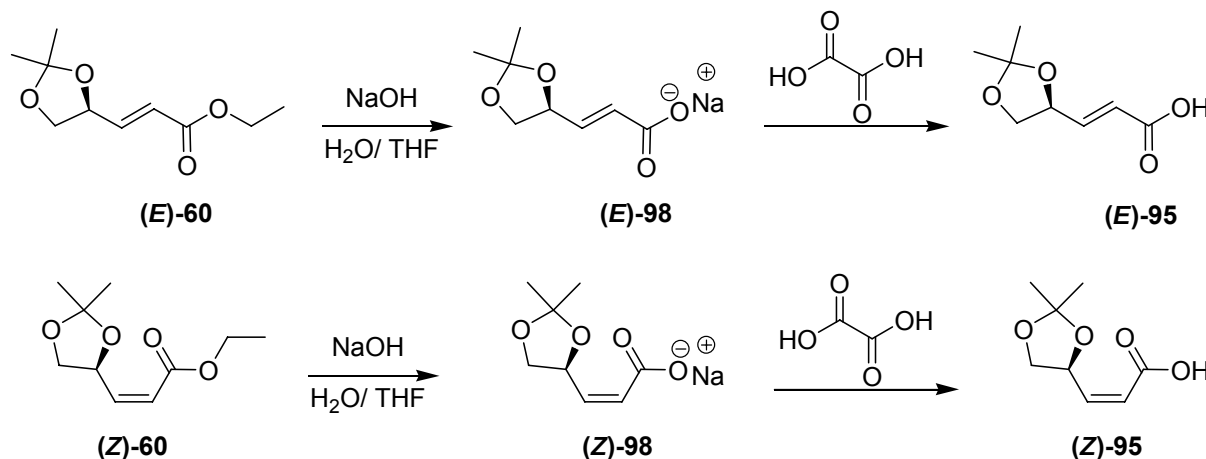
Cinamato 47

FM: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$

PM: 178 g/mol

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,99 (d, $J = 16,1$ Hz, 1 H, =CH); 7,47 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H, ArH); 7,21 (m, 1 H, ArH); 6,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H, ArH); 6,60 (d, $J = 16,1$ Hz, 1 H, =CH); 5,05 (s, 1 H, OH); 3,77 (s, 3 H, OCH_3).

8.2.9 – Reação de hidrólise dos ésteres (*E*)-60 e (*Z*)-60. Síntese dos ácidos (*E*)-95 e (*Z*)-95:



Uma solução de hidróxido de sódio (44 mg; 1,1 mmol) em H₂O (6 mL) foi adicionada a uma solução do enoato ((*Z*)-60 ou (*E*)-60; 200 mg; 1 mmol) em THF (4 mL). A mistura ficou sob agitação a temperatura ambiente por 20 h. Após evaporação do THF, foi adicionada uma solução de ácido oxálico (0,90 mL) a 10 % P/V. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (4 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Um rendimento de 98 % foi obtido para o ácido (*E*)-95 e de 92 % para o ácido (*Z*)-95.

Ácido (*E*)-95:

FM: C₈H₁₂O₄

PM: 172 g/mol

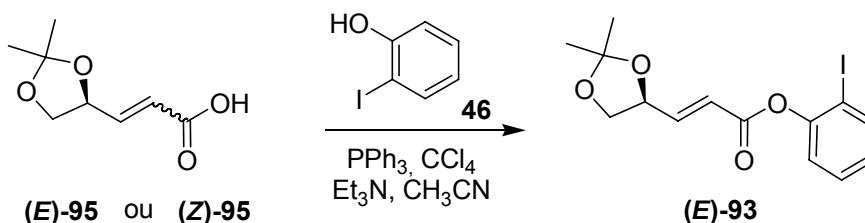
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,87 (dd, *J* = 15,8 e 5,5 Hz, 1 H, =CH); 6,05 (dd, *J* = 15,6 e 1,3 Hz, 1 H, =CH); 4,97 (s, 1 H, OH); 4,69 (m, 1 H, CH); 4,19 (dd, *J* = 8,4 e 6,6 Hz, 1 H, CH₂); 3,65 (dd, *J* = 8,4 e 7,0 Hz, 1 H, CH₂); 1,42 (s, 3 H, CH₃); 1,37 (s, 3 H, CH₃).

Ácido (*Z*)-95:

FM: C₈H₁₂O₄

PM: 172 g/mol

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,35 (dd, $J = 11,7$ e $6,6$ Hz, 1 H, $=\text{CH}$); 5,86 (dd, $J = 11,5$ e $1,7$ Hz, 1 H, $=\text{CH}$); 5,46 (qd, $J = 6,8$ e $1,8$ Hz, 1 H, CH); 4,31 (dd, $J = 8,2$ e $6,8$ Hz, 1 H, CH_2); 3,58 (dd, $J = 8,2$ e $6,8$ Hz, 1 H, CH_2); 1,41 (s, 3 H, CH_3); 1,35 (s, 3 H, CH_3).

8.2.10 – Reação de esterificação dos ácidos (E)-95 e (Z)-95 com 46 utilizando CCl₄, Et₃N e PPh₃ em acetonitrila. Síntese do éster (E)-93:

Uma mistura de ácido ((Z)-95 ou (E)-95; 236,5 mg; 1,375 mmol), 2-iodofenol (46; 453,8 mg; 2,06 mmol), tetracloreto de carbono (0,16 mL; 1,65 mmol), trietilamina (0,23 mL; 1,65 mmol) e trifenilfosfina (432,3 mg; 1,65 mmol) em acetonitrila (6 mL) foi agitada a temperatura ambiente “overnight”. Após evaporação da acetonitrila, acetato de etila (50 mL) foi adicionado ao resíduo. A solução foi filtrada, lavada com solução NaOH (2 x 20 mL) a 10 % P/V, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Após purificação em coluna cromatográfica de sílica flash (fase móvel: AcOEt-Hex 3:97), o produto (E)-93 foi obtido em um rendimento de 35 % (vindo do ácido E) ou de 20 % (vindo do ácido Z).

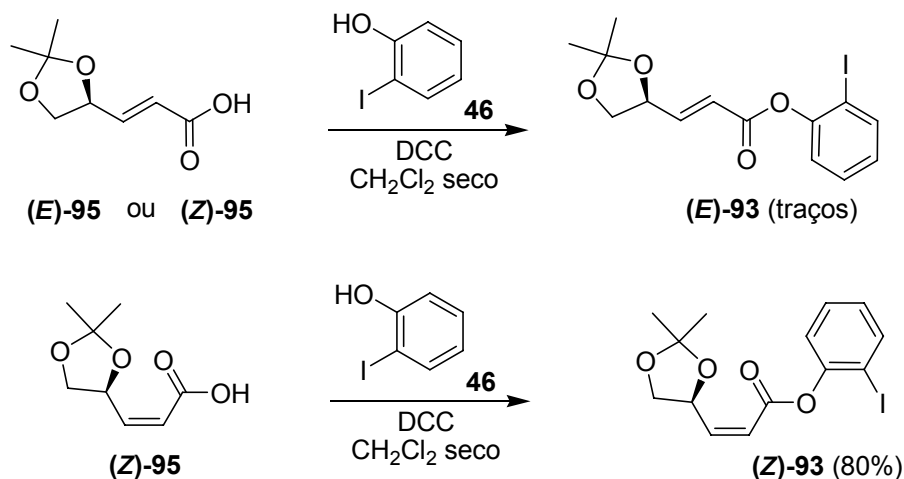
Éster (E)-93:

FM: C₁₄H₁₅IO₄

PM: 374 g/mol

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,84 (dd, J = 7,7 e 1,5 Hz, 1 H, ArH); 7,38 (td, J = 7,7 e 1,5 Hz, 1 H, ArH); 7,18 (m, 2 H, ArH e =CH); 6,99 (td, J = 7,7 e 1,5 Hz, 1 H, ArH); 6,36 (dd, J = 15,8 e 1,5 Hz, 1 H, =CH); 4,78 (m, 1 H, CH); 4,25 (dd, J = 8,4 e 6,6 Hz, 1 H, CH₂); 3,76 (dd, J = 8,4 e 7,0 Hz, 1 H, CH₂); 1,50 (s, 3 H, CH₃); 1,44 (s, 3 H, CH₃).

8.2.11 - Reação de esterificação dos ácidos (*E*)-95 e (*Z*)-95 com 46 utilizando DCC em diclorometano anidro. Síntese dos ésteres (*E*)-93 e (*Z*)-93:



Uma solução de DCC (103 mg; 0,5 mmol) em diclorometano anidro (2 mL) foi adicionada a uma mistura do ácido ((*Z*)-95 ou (*E*)-95; 77,5 mg; 0,45 mmol), 2-iodofenol (**46**; 198 mg, 0,90 mmol) e diclorometano anidro (2 mL). A mistura reacional foi mantida sob atmosfera de N₂ a temperatura ambiente por 20 h. Após este período, a mistura acrescida de 30 mL de diclorometano foi lavada com solução de hidróxido de sódio a 20 % P/V (10 mL) e com solução saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado. A massa residual foi purificada em coluna cromatográfica de sílica flash (fase móvel: AcOEt-Hex 3:97), levando à obtenção de traços de (*E*)-93 ou o produto (*Z*)-93 em 80 % de rendimento.

Éster (*Z*)-93:

FM: C₁₄H₁₅IO₄

PM: 374 g/mol

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,83 (dd, *J* = 7,9 e 1,1 Hz, 1 H, Ar*H*); 7,38 (m, 1 H, Ar*H*); 7,12 (dd, *J* = 8,1 e 1,1 Hz, 1 H, Ar*H*); 6,99 (td, *J* = 7,7 e 1,1 Hz, 1 H, Ar*H*); 6,64 (dd, *J* = 11,7 e 6,6 Hz, 1 H, =CH); 6,15 (dd, *J* = 11,6 e 1,5 Hz, 1 H, =CH); 5,55 (qd, *J* = 6,6 e 1,5 Hz, 1 H, CH); 4,40 (m, 1 H, CH₂); 3,70 (dd, *J* = 8,1 e 6,6 Hz, 1 H, CH₂); 1,47 (s, 3 H, CH₃); 1,38 (s, 3 H, CH₃).

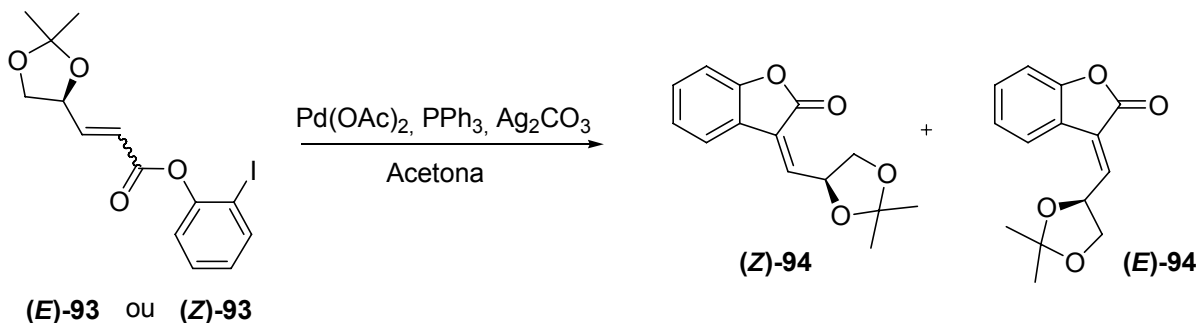
Éster (E)-93:

FM: C₁₄H₁₅IO₄

PM: 374 g/mol

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,84 (dd, *J* = 7,7 e 1,5 Hz, 1 H, Ar*H*); 7,38 (td, *J* = 7,7 e 1,5 Hz, 1 H, Ar*H*); 7,18 (m, 2 H, Ar*H* e =CH); 6,99 (td, *J* = 7,7 e 1,5 Hz, 1 H, Ar*H*); 6,36 (dd, *J* = 15,8 e 1,5 Hz, 1 H, =CH); 4,78 (m, 1 H, CH); 4,25 (dd, *J* = 8,4 e 6,6 Hz, 1 H, CH₂); 3,76 (dd, *J* = 8,4 e 7,0 Hz, 1 H, CH₂); 1,50 (s, 3 H, CH₃); 1,44 (s, 3 H, CH₃).

8.2.12 – Reação de Heck intramolecular utilizando Pd(OAc)₂, PPh₃ e Ag₂CO₃ em acetona. Obtenção de uma mistura dos produtos exo (*E*)-94 e (*Z*)-94:



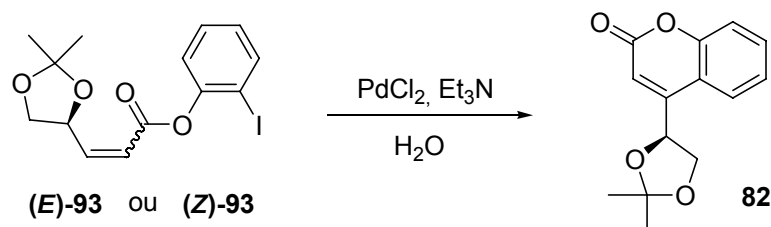
Uma mistura do éster ((*Z*)-93 ou (*E*)-93; 49,7 mg; 0,133 mmol), acetato de paládio (3 mg; 0,013 mmol), trifenilfosfina (7 mg; 0,027 mmol) e carbonato de prata (110 mg; 0,4 mmol) em acetona (8 ml) foi agitada a 70°C por 40 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após este tempo, a mistura foi resfriada, filtrada em celite e eluída com acetato de etila. A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado. A massa residual foi purificada placa preparativa (fase móvel: AcOEt-Hex 10:90) ou em coluna cromatográfica de sílica flash (fase móvel: AcOEt-Hex), dando origem a 23 % de cada isômero (partindo do éster (*E*)-93) ou a 16 % de cada isômero (partindo do éster (*Z*)-93).

Mistura de isômeros (*Z*)-94 e (*E*)-94:

FM: C₁₄H₁₄O₄

PM: 246 g/mol

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,7-7,1 (m, 8 H, ArH); 7,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H, =CH); 6,97 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H, =CH); 5,82 (q, *J* = 6,9 Hz, 1 H, CH); 5,34 (q, *J* = 7 Hz, 1 H, CH); 4,43 (m, 1 H_(Z) e 1 H_(E), CH₂); 3,79 (m, 1 H_(Z) e 1 H_(E), CH₂); 1,53 (s, 3 H, CH₃); 1,50 (s, 3 H, CH₃); 1,49 (s, 3 H, CH₃); 1,45 (s, 3 H, CH₃).

8.2.13 - Reação de Heck intramolecular utilizando PdCl₂ e Et₃N em água, na ausência de fosfinas. Obtenção da cumarina 82:

Uma mistura de cloreto de paládio (7,1 mg; 0,04 mmol), éster ((**Z**)-**93** ou (**E**)-**93**; 150 mg; 0,40 mmol) e trietilamina (0,166 mL; 1,2 mmol) em H₂O (15 ml) foi agitada a 80°C por 40 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento da mistura reacional, H₂O (10 ml) foi adicionada e ela foi extraída com acetato de etila (4 x 40 mL). A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio anidro e filtrada em celite. O solvente foi removido e a massa residual purificada em coluna cromatográfica de sílica flash (fase móvel: AcOEt-Hex 10:90) dando origem a 29 % da cumarina **82** partindo do éster (**Z**)-**93** ou a traços partindo do éster (**E**)-**93**.

FM: C₁₄H₁₄O₄

PM: 246 g/mol

α_D : +107° (c = 1,0; CHCl₃)

Ponto de Fusão: 132-135°C

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,55 (m, 1 H, ArH); 7,34 (m, 3 H, ArH); 6,72 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H, =CH); 5,39 (td, *J* = 7,0 e 1,2 Hz, 1 H, CH); 4,59 (dd, *J* = 8,3 e 7,2 Hz, 1 H, CH₂); 3,80 (dd, *J* = 8,3 e 6,9 Hz, 1 H, CH₂); 1,57 (s, 3 H, CH₃); 1,53 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 160,5 (C); 153,5 (C); 153,3 (C); 131,7 (CH); 124,2 (CH); 123,1 (CH); 117,3 (CH); 117,0 (C); 111,5 (CH); 110,4 (C); 73,0 (CH); 69,3 (CH₂); 25,9 (CH₃); 25,1 (CH₃).

IV (KBr), ν (cm⁻¹): 1721; 1631; 1381; 1371.

9 - REFERÊNCIAS

- Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11771
- Ambulgekar, G. V.; Bhanage, B. M.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2483
- Ashimori, A.; Bachand, B.; Calter, M. A.; Govek, S. P.; Overman, L. E.; Poon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6488
- Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem Comm.* **1976**, 734
- Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; De Salve, I.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 308
- Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009
- Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055
- Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, 173, 249
- Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L.; Uriarte, E. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 887
- Botella, L.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4360
- Bumagin, N. A.; More, P. G.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 371, 397
- Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2
- Cortese, A. N.; Ziegler, C. B.; Hrnjez, B. J.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2952
- Cui X.; Li, Z.; Tao, C.; Xu, Y.; Li, J.; Liu, L.; Guo, Q. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2467
- da Silva, A. J. M.; Melo, P. A.; Silva, N. M.; Brito, F. V.; Buarque, C. D.; de Souza, D. V.; Rodrigues, V. P.; Pocas, E. S.; Noel, F.; Albuquerque, E. X.; Costa, P. R. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 283
- da Silva, A. J. M.; Canavez, R. C. P.; Pinho, V. D.; da Frota, L. C. R. M.; Gomes, S. L. S.; Costa, P. R. R. *Resultados não publicados* **2008**
- da Silva, F. M.; Jones Jr, J. *Quim. Nova* **2001**, 24, 646.
- Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1133
- Ferreira, A. R. G.; Vilela, G. V. M. A.; Amorim, M. B.; Perry, K. P.; da Silva, A. J. R.; Dias, A. G.; Costa, P. R. R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4013
- Gibson, S. E.; Guillo, N.; Middleton, R. J.; Thuilliez, A.; Tozer, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 447

- Hansen, A. L.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5585
- Hashimoto, S.; Furukawa, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2227
- Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518
- Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6896
- Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320
- Horn-Ross, P. L.; Barnes, S.; Lee, M.; Coward, L.; Mandel, J. E.; Koo, J.; John, E. M.; Smith, M. *Cancer Causes Control* **2000**, 11, 289
- Ikeda, M.; El Bialy, S. A. A.; Yakura, T. *Heterocycles* **1999**, 51, 1957
- Ito, C.; Itoigawa, M.; Mishina, Y.; Filho, V. C.; Enjo, F.; Tokuda, H.; Nishino, H. Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 368
- Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667
- Kadnikov, D. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9423
- Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250
- Kiss, L.; Kurtán, T.; Antus, S.; Brunner, H. *Arkivoc* **2003** (v), 69
- Larock, R. C. *U. S. Patent.* **1998**, 5,721,371
- Lautens, M.; Fang, Y. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3679
- Lemieux, R. P.; Schuster, G. B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 100
- Ludwig, M.; Strömberg, S.; Svensson, M.; Akermark, B. *Organometallics* **1999**, 18, 970
- Maeda, K.; Farrington, E. J.; Galardon, E.; John, B. D.; Brown, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 104
- Ma, S.; Wang, H.; Gao, K.; Zhao, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 248, 17
- Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6834
- Mizoroki T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.
- Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Zhang, S.; Okumura, K.; Ohgo, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3053
- Negishi, E. (Ed.). **Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis**. New York: John Wiley & Sons, 2002

Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522

Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1657

Perez, R.; Veronese, D.; Coelho, F.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1325

Pôças, E. S. C.; Lopes, D. V. S.; da Silva, A. J. M.; Pimenta, P. H. C.; Leitão, F. B.; Netto, C. D.; Buarque, C. D.; Brito, F. V.; Costa, P. R. R.; Noël, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7962

Pôças, E. S. C.; Touza, N. A.; da Silva, A. J. M.; Costa, P. R. R.; Noël, F. *Life Sciences* **2007**, *81*, 1199

Rizzi, E.; Dallavalle, S.; Merlini, L.; Beretta, G. L.; Pratesi, G.; Zunino, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4313

Schlosser, M. (Ed.). **Organometallics in Synthesis**. England: John Wiley & Sons Ltd, 2004

Singh, B.; Saxena, A. K.; Chandan, B. K.; Agarwal, S. G.; Anand, K. K. *Indian J Physiol Pharmacol* **2001**, *45*, 435

Solabannavar, S. B.; Desai, U. V.; Mane, R. B. *Green Chem.* **2002**, *4*, 347

Torres, J. C. Tese de Doutorado, **2000**, IQ-UFRJ

Ulgheri, F.; Marchetti, M.; Piccolo, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6056

Vallin, K. S. A.; Emilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6243

Wagner, H.; Geyer, B.; Kiso, Y.; Hikino, H.; Rao, G. S. *Planta Med* **1986**, *52*, 370

Wilds, A. L.; Shunk, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2427

Yao, Q.; Kinney, E. P.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7528

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

10 – SEÇÃO DE ESPECTROS

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](#)